

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 550**

51 Int. Cl.:

C09D 5/16	(2006.01)	A61K 31/513	(2006.01)	A24B 13/00	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	C07C 233/11	(2006.01)		
A61K 31/167	(2006.01)	C07C 235/36	(2006.01)		
A61K 31/36	(2006.01)	C07C 235/38	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)	C07D 213/75	(2006.01)		
A61K 31/4402	(2006.01)	A61K 8/49	(2006.01)		
A61K 31/443	(2006.01)	A61Q 19/00	(2006.01)		
A61K 31/4741	(2006.01)	A23L 2/52	(2006.01)		
A61K 31/4743	(2006.01)	A23G 3/36	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)	D06M 15/03	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2010** **PCT/EP2010/067936**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011** **WO11061330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010** **E 10787717 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 2501761**

54 Título: **Uso de principios activos refrescantes fisiológicos y agentes que contienen tales principios activos**

30 Prioridad:

20.11.2009 EP 09176698
03.03.2010 DE 102010002558

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2021

73 Titular/es:

SYMRISE AG (50.0%)
Mühlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE y
BASF SE (50.0%)

72 Inventor/es:

SURBURG, HORST;
BACKES, MICHAEL;
OERTLING, HEIKO;
MACHINEK, ARNOLD;
LOGES, HUBERT;
SIMCHEN, ULRIKE;
SUBKOWSKI, THOMAS;
BOLLSCHWEILER, CLAUS;
WITTENBERG, JENS y
SIEGEL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 812 550 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de principios activos refrescantes fisiológicos y agentes que contienen tales principios activos

La invención se refiere a moduladores novedosos del receptor de mentol frío TRPM8, a procedimientos para la modulación del receptor TRPM8 con el uso de estos moduladores; al uso de los moduladores para la inducción de sensación de frío; así como a los objetos y agentes producidos usando estos moduladores.

En un aspecto especial, la invención se refiere a un agente que comprende al menos un modulador de este tipo seleccionado para la obtención de una acción refrescante sobre la piel o mucosa, siendo constante durante más tiempo la acción refrescante en comparación con el principio activo refrescante conocido N-etilamida del ácido mentan-3-carboxílico (WS3).

Además, el aspecto especial de la invención se refiere a agentes que comprenden tales moduladores de receptor TRPM8 seleccionados, sirviendo los agentes para los fines determinados. Además, el aspecto especial de la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel o mucosa, en el que se usan los agentes mencionados en el último lugar.

Antecedentes de la invención

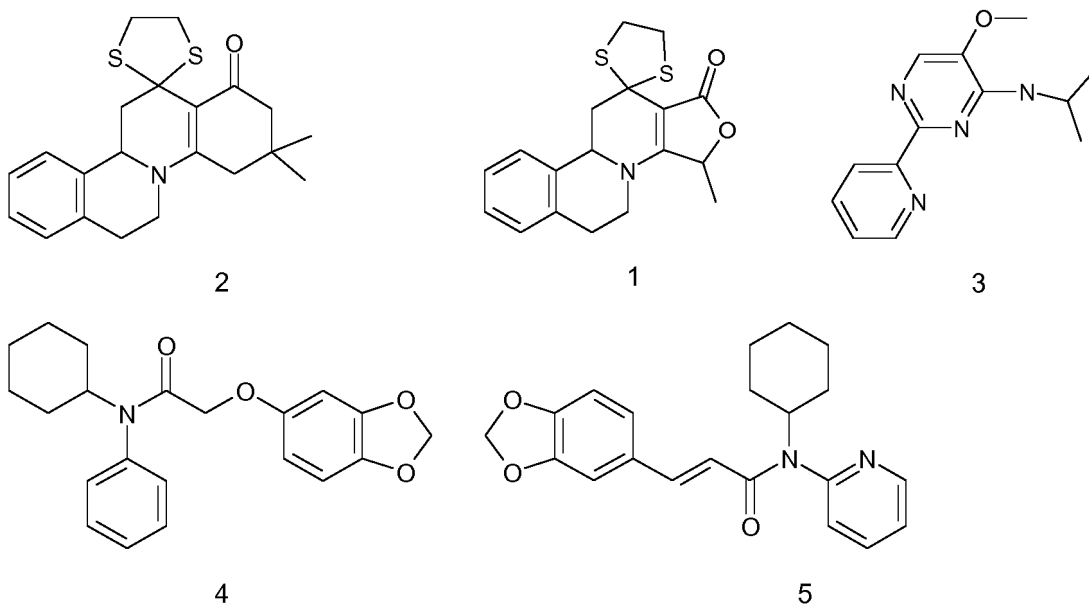
El receptor de mentol frío TRPM8 (también designado como Cold-Membrane Receptor (CMR)¹) pertenece a la familia de los "Transient Receptor Potential Ion Channels", se expresa específicamente en un grupo especial de neuronas y forma en la membrana celular poros (en cada caso se ensamblan 4 unidades a este respecto para dar un tetrámero), que dejan pasar selectivamente iones Ca^{2+} . La proteína presenta 6 dominios transmembrana y un extremo C terminal así como N terminal citoplasmático. Mediante bajas temperaturas (preferentemente 10-25 °C) se estimula este receptor, se produce una transducción de señales que se interpreta por el sistema nervioso como sensación de frío. El receptor se ha descrito por primera vez en 2002 como receptor de frío en varias publicaciones (Peier AM et al., A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 8 de marzo de 2002;108(5):705-15; McKemy DD *et al.* Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation *Nature* 7 marzo de 2002; 416 (6876): 52-8; Zuker CS. *Neurobiology: A cool ion channel Nature* 7 marzo de 2002; 416 (6876): 27-8)

Los compuestos refrescantes, tal como por ejemplo mentol, desempeñan ya desde hace tiempo un papel importante en la industria de las sustancias saborizantes y aromáticas, para generar una asociación con frescor y limpieza. Para el compuesto mentol se ha mostrado que éste actúa como un modulador natural del receptor TRPM8 (McKemy D.D., *Molecular Pain* 1, 2005, 16; McKemy D.D., *Nature* 416, 2002, 52-58; Peier A.M., *Cell* 108, 2002, 705-715; Dhaka A., *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 2006, 135-161). Mediante la aplicación de mentol se activa TRPM8, de manera que se provoca una entrada de Ca^{2+} en las neuronas sensibles al frío. La señal eléctrica generada mediante esto se percibe finalmente como sensación de frío. Las concentraciones de mentol excesivas conducen a irritación y a una acción anestésica. Además se han descrito en distintas publicaciones derivados de mentol con acción similar (patente británica 1971 # 1315761 Watson H.R., *J. Soc. Cosmet. Chem.* 29, 1978, 185-200; Furrer S.M., *Chem. Percept.* 1, 2008, 119-126). Existen también compuestos aislados, estructuralmente no relacionados con mentol, que provocan una modulación de TRPM8 significativa, tal como por ejemplo icilina (Wei E.T., *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 1983, 110-112; WO 2004/026840), WS-23 o compuestos mencionados en la solicitud de patente WO 2007/019719.

Otras acciones de sustancias que modulan el receptor TRPM8 o bien sus análogos de insectos, son una acción repelente sobre insectos (WO 2002/015692; WO 2004/000023, US 2004/0028714), así como actividad en la terapia antitumoral (por ejemplo una influencia de tumores de próstata), actividad en el tratamiento de dolores inflamatorios / hiperalgnesia y una acción como antagonista de TRPM8 en la terapia de síndrome de vejiga o bien vejiga hiperactiva (Beck B. *Cell Calcium*, 41, 2007, 285-294; Levine J.D. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 1772, 2007, 989-1003; Mukerji G., *BMC Urology* 6, 2006, 6; US 2003/0207904; US 2005/6893626, tesis doctoral Behrendt H.J. 2004, Universidad de Bochum; Lashinger E.S.R. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* Am J Physiol Renal Physiol. 18 de junio de 2008. [Publicación electrónica antes de la impresión]; PMID: 18562636).

Muchos de los moduladores hallados hasta ahora de TRPM8 presentan sin embargo insuficiencias en relación a la potencia, duración de la acción, irritación de la piel/mucosa, olor, sabor, solubilidad y/o volatilidad.

En la solicitud de patente internacional más antigua PCT/EP2009/061019 de la parte solicitante, fecha de presentación el 26 de agosto de 2009, se proponen compuestos individuales para la modulación del receptor TRPM8. Éstos son en particular los siguientes compuestos, divulgados de manera concreta:



pudiéndose encontrar el compuesto en forma químicamente pura o en forma enriquecida, como estereoisómero individual o en forma de mezclas de estereoisómeros.

Estos compuestos se conocen en sí y son en concreto:

- 5 Compuesto 1 con número CAS: 99602-94-5 (forma 3R-cis)
 Compuesto 2 con número CAS: 165753-08-2
 Compuesto 3 con número CAS: 338771-57-6
 Compuesto 4 con número CAS: 878942-21-3
 Compuesto 5 con número CAS: 748783-13-3 (sin estereoquímica)

- 10 Este uso divulgado de manera concreta de los compuestos 1 a 5 del documento PCT/EP2009/061019 se ha excluido de manera explícita de la presente solicitud.

- Además se encuentra en el documento PCT/EP2009/061019 la divulgación genérica de que los compuestos allí descritos pueden encontrarse dado el caso no cargados o en forma de sus sales, tal como por ejemplo como sal de adición de ácido. Sin embargo no se ha divulgado de manera concreta ninguna sal de este tipo. Además se encuentra en el documento PCT/EP2009/061019 la divulgación genérica de que en los compuestos descritos allí pueden sustituirse dado el caso grupos funcionales existentes dado el caso por grupos químicos equivalentes; así pueden sustituirse por ejemplo grupos oxígeno (tal como por ejemplo grupos éter) por correspondientes grupos azufre y a la inversa; los grupos ceto pueden sustituirse por correspondientes grupos tionilo. Sin embargo no se ha divulgado de manera concreta ninguna modificación de este tipo.

- 20 La divulgación de esta solicitud de patente internacional PCT/EP2009/061019 se considera con esto, en tanto que sea necesario para la delimitación de ésta, de manera explícita como excluida del alcance de la presente invención. Además, el documento WO2007/048265 A1 divulga principios activos refrescantes. El documento WO2010/010435 A2 es estado de la técnica publicado posteriormente. El documento WO99/56548 A1 se refiere a insecticidas, el documento CH651445 A5 a agentes contra las malas hierbas. El documento WO02/00590 A1 se refiere a la síntesis de olefinas, el documento Youval Shvo *et al.* "Chemical Shift Nonequivalence of Diastereotopic Protons Due to Restricted Rotation around Aryl-Nitrogen Bonds in Substituted Amides", Journal of the American Chemical Society, 89:19. 13 de septiembre, 1967, 1 de enero de 1967 (01-01-1967), páginas 4910-4917 se refiere a cuestiones estereoquímicas y el documento Yesilada Akgul *et al.* "3,4-Dimethoxycinnamic acid tertiary amides: synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities", FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 51, n.º 8 - 9, 1 de enero de 1996 (1996-01-01), páginas 595-599, se refiere a agentes antiinflamatorios o bien compuestos analgésicos. Todos los documentos mencionados en este párrafo o bien son estado de la técnica publicado posteriormente o están técnicamente alejados bastante del objetivo de la presente solicitud de patente (véase a continuación). De manera correspondiente a esto se realizó una delimitación, frente a anticipaciones accidentales en estos documentos, por medio de renunciaciones - siempre que sea necesario.

35 **Sumario de la invención principal (parte general)**

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era identificar nuevas sustancias que condujeran a una modulación del receptor TRPM8, que pudieran usarse como alternativas a los moduladores conocidos hasta ahora. Tales compuestos debían en particular también para aplicaciones en el sector de la cosmética (por ejemplo hair care, skin care, oral care), de la alimentación (feed/food), textil, de productos OTC (por ejemplo pomadas para quemaduras),

farmacéutico (por ejemplo tratamiento de tumores, incontinencia urinaria) (no de acuerdo con la invención) o de envases.

Descripción de las figuras (parte general):

5 La figura 1 muestra (a) la secuencia de ARNm (SEQ ID NO:1) o bien (b) la secuencia de aminoácidos derivada del mismo (SEQ ID NO:2) del receptor hTRPM8 de acuerdo con la entrada del banco de datos de secuencias NM_024080.

La figura 2 muestra el diagrama de vector del plásmido plnd_M8 que codifica hTRPM8, que se usó para la transfección de células HEK293.

Descripción detallada de la invención:

10 **1. Definiciones**

1.1 Términos generales

En la bibliografía existen distintos sinónimos para "TRPM8": TRPP8, LTRPC6, CMR1, MGC2849, transient receptor potential cation channel subfamily M member 8. En el sentido de la presente invención están comprendidas de manera conjunta todas las denominaciones. Están comprendidas de manera conjunta también todas las modificaciones funcionales del receptor, tal como en particular variantes de corte y empalme, isoformas, tal como por ejemplo TRPM8 CRA_a, TRPM8 CRA_b y todos los receptores análogos de distintos organismos, tal como ser humano, ratón, rata. Las secuencias de nucleótidos o bien de aminoácidos de los distintos receptores se conocen en sí y están depositadas en bancos de datos de secuencias. Así se ha introducido, por ejemplo, la información de secuencia para hTRPM8 con el número NM_024080.

20 Un "modulador" en el sentido de la invención representa un compuesto que puede actuar como agonista y/o antagonista del receptor TRPM8 *in vivo* y/o *in vitro*, en particular *in vivo*.

Los moduladores adecuados pueden actuar a este respecto o bien solo como antagonista o agonista, en particular solo como agonista, o tanto como antagonista como también como agonista. A este respecto pueden ajustarse en particular una acción agonística o una acción antagonística dependiendo de la concentración de modulador seleccionada respectiva.

Un "agonista" es a este respecto un compuesto que media una activación del receptor TRPM8, o sea induce una entrada de Ca²⁺ en las neuronas sensibles al frío y con ello media una sensación de frío. Un "antagonista" es por el contrario un compuesto que puede impedir esta activación del receptor TRPM8.

Los mediadores de acuerdo con la invención pueden ejercer su acción debido a que se unen de manera reversible o irreversible, de manera específica o inespecífica a una molécula de receptor TRPM8. Habitualmente se realiza la unión de manera no covalente a través de interacciones iónicas y/o no iónicas, tal como por ejemplo hidrófobas con la molécula de receptor. "De manera específica" comprende a este respecto tanto interacciones exclusivas con una o varias moléculas de receptor TRPM8 distintas (tal como por ejemplo moléculas de TRPM8 de distinto origen o distintas isoformas). "De manera inespecífica" es por el contrario una interacción del modulador con varias moléculas de receptor distintas de diferente función y/o secuencia, pudiéndose determinar sin embargo como consecuencia una modulación agonística y/o antagonística deseada (tal como se ha descrito anteriormente) del receptor TRPM8.

En "condiciones estándar" en un ensayo de actividad celular para moduladores de acuerdo con la invención se entiende en este contexto un ensayo de actividad, realizado con células HEK293, que se transformaron con TRPM8 humano y están cargadas con colorante sensible a calcio (tal como por ejemplo Fluo-4AM, es decir éster fluo-4-acetoximetílico), adición posterior del compuesto de ensayo y detección de la modificación de color, realizándose la realización de ensayo a 37 °C; tal como se describe, por ejemplo, en el ejemplo de referencia 3, a continuación, o en Behrendt et al (2004) en el sitio mencionado).

Un modulador de acuerdo con la invención sirve en particular para la inducción de sensación de frío, en seres humanos y/o animal. Una "inducción de sensación de frío" existe, cuando el compuesto muestra, en el ensayo de actividad celular descrito anteriormente, un efecto agonístico sobre hTRPM8. Los agentes de acuerdo con la invención contienen además de las partes constituyentes habituales para el respectivo agente una cantidad eficaz al menos de un modulador de acuerdo con la invención. "Eficaz" significa en este contexto una concentración del modulador, que es suficiente para mediar durante la aplicación del agente (por ejemplo aplicación sobre la piel) el efecto deseado, tal como por ejemplo efecto farmacológico (no de acuerdo con la invención), o efecto sensorial tal como por ejemplo el efecto de frío olfatorio.

Una aplicación "tópica" comprende en particular formas de aplicación cutáneas u orales.

1.2 Términos químicos

Si no se realizan indicaciones de otro modo, entonces se aplican en el contexto de la presente invención los siguientes

significados generales:

Halógeno: F, Cl, Br o J

Alquilo así como todas las partes de alquilo en restos derivados del mismo, tal como por ejemplo alcoxi, alquiltio, alcoxiálquilo, alcoxiálcoxi, alquilamino y dialquilamino: restos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificados con 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 1 a 10 o 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo

- **alquilo C₁-C₆** tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etil-butilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.
- **alcoxi C₁-C₆**, que comprende **alcoxi C₁-C₄**, tal como por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi; así como por ejemplo pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi;

Alquenilo: restos de hidrocarburo mono- o poliinsaturados, en particular monoinsaturados, de cadena lineal o ramificados con 2 a 4, 2 a 6, 2 a 8, 2 a 10 o 2 a 20 átomos de carbono y un enlace doble en una posición discrecional, por ejemplo alquenilo C₂-C₆ tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

Halo(geno)alquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 1 a 10 o 1 a 20 átomos de carbono (tal como se ha mencionado anteriormente), pudiendo estar sustituidos en estos grupos parcial o completamente los átomos de hidrógeno por átomos de halógeno tal como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo haloalquilo C₁-C₂ tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo.

Haloalcoxi: para un resto alcoxi con 1 a 8, en particular 1 a 6 y especialmente 1 a 4 átomos de C tal como se ha mencionado anteriormente, que está sustituido parcial o completamente por flúor, cloro, bromo y/o yodo, preferentemente por flúor, o sea por ejemplo OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, OC₂F₅, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-(CH₂F)-2-fluoroetoxi, 1-(CH₂Cl)-2-cloroetoxi, 1-(CH₂Br)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi o nonafluorobutoxi;

Cicloalquilo: restos carbocíclicos con 3 a 20 átomos de carbono, tales como por ejemplo cicloalquilo C₃-C₁₂, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo; preferentemente son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, así como ciclopropil-metilo, ciclopropil-etilo, ciclobutil-metilo, ciclobutil-etilo, ciclopentil-metilo, ciclopentil-etilo, ciclohexil-metilo o cicloalquilo C₃-C₇, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropil-metilo, ciclopropil-etilo, ciclobutilmetilo, ciclopentil-etilo, ciclohexil-metilo, pudiendo tener lugar la unión al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C adecuado.

Cicloalquenilo: grupos de hidrocarburo monocíclicos, monoinsaturados con 5 a 8, preferentemente a 6 miembros de anillo de carbono, tal como ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-3-ilo y ciclohexen-4-ilo;

Alquileo: grupos de puente de hidrocarburo de cadena lineal o ramificados una o varias veces con 1 a 20 átomos de carbono, tales como por ejemplo grupos alquileo C₁-C₇ seleccionados entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, (CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH(CH₃)- o -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)- o grupos alquileo C₁-C₄ seleccionados entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

Alquenileno: los análogos mono- o poliinsaturados, en particular monoinsaturados de grupos alquileo anteriores con 2 a 20 átomos de carbono, en particular representa alquenilenos C₂-C₇ o alquenileno C₂-C₄, tales como -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-.

Arilo: restos aromáticos de uno o varios núcleos, preferentemente de uno o dos núcleos, dado el caso sustituido con 6 a 20, tal como por ejemplo de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, tal como por ejemplo fenilo, bifenilo, naftilo tal como 1- o 2-naftilo, tetrahydronaftilo, fluorenilo, indenilo y fenantrenilo. Estos restos arilo pueden portar dado el caso 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes iguales o distintos.

Arilalquilo: los análogos sustituidos con arilo de restos alquilo anteriores, teniendo arilo asimismo los significados indicados anteriormente, tal como por ejemplo restos fenil-alquilo C₁-C₄ seleccionados entre fenilmetilo o fenil-etilo.

Ariloxi: los análogos enlazados con oxígeno de restos arilo anteriores dado el caso sustituidos.

Heterociclilo: heterociclos de cinco a siete miembros, saturados, parcialmente insaturados o aromáticos o bien restos heterociclilo que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del grupo de O, N o S. Por ejemplo pueden mencionarse los siguientes subgrupos

- heterociclilo saturado o monoinsaturado de 5 o 6 miembros, que contienen de uno o dos átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre como miembros del anillo, por ejemplo 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo y 2-piperazinilo;

- heterociclilo aromático de 5 miembros (= **heteroarilo** o bien **hetarilo**), que contienen, aparte de átomos de carbono uno, dos o tres átomos de nitrógeno o uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre u oxígeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, y 1,3,4-triazol-2-ilo;

- heterociclilo aromático de 5 miembros (= **heteroarilo** o bien **hetarilo**), que presenta 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembro de anillo, tal como 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 1,2,3-[1H]-triazol-1-ilo, 1,2,3-[2H]-triazol-2-ilo, 1,2,3-[1H]-triazol-4-ilo, 1,2,3-[1H]-triazol-5-ilo, 1,2,3-[2H]-triazol-4-ilo, 1,2,4-[1H]-triazol-1-ilo, 1,2,4-[1H]-triazol-3-ilo, 1,2,4-[1H]-triazol-5-ilo, 1,2,4-[4H]-triazol-4-ilo, 1,2,4-[4H]-triazol-3-ilo, [1H]-tetrazol-1-ilo, [1H]-tetrazol-5-ilo, [2H]-tetrazol-2-ilo y [2H]-tetrazol-5-ilo;

- heterociclilo aromático de 5 miembros (= **heteroarilo** o bien **hetarilo**), que presenta 1 heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y dado el caso 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembro de anillo, por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3- o 4-isoxazolilo, 3- o 4-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

- heterociclilo de 6 miembros (= **heteroarilo** o bien **hetarilo**), que contienen, aparte de átomos de carbono, uno o dos o uno, dos o tres átomos de nitrógeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo y 1,3,5-triazin-2-ilo;

Heteroariloxi o bien **heteroariloxi** representa los análogos enlazados con oxígeno de restos heterociclilo o bien heteroarilo anteriores.

Sustituyentes, tal como en particular para restos anteriores, se seleccionan en particular entre grupos ceto, -COOH, -COO-alquilo, -OH, -SH, -CN, amino, -NO₂, alquilo, o grupos alquenilo, pudiendo estar sustituidos en los grupos alquilo o alquenilo un o varios átomos de H por halógeno.

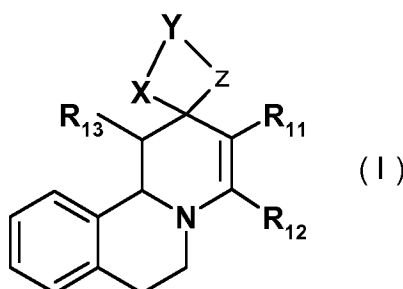
Las definiciones mencionadas en este capítulo se aplican también para el aspecto especial de la invención, (véase el capítulo 6) siempre que no se mencione lo contrario.

2. Formas de realización especiales de la invención (parte general):

La invención se refiere a en particular a las siguientes formas de realización especiales, siempre que éstas se encuentren en las reivindicaciones:

1. Procedimiento no terapéutico para la modulación in-vitro o in-vivo del receptor de mentol frío TRPM8, en el que se lleva a contacto el receptor con al menos un modulador, que se selecciona entre compuestos de los siguientes tipos de estructura 1 a 3: perteneciendo solo los compuestos siguientes del tipo de estructura 3 a la invención, dado el caso tal como se limita posteriormente en las reivindicaciones:

a) Tipo de estructura 1: (no de acuerdo con la invención)



10 donde

R_{11} , R_{12} y R_{13} independientemente entre sí se seleccionan entre:

H;

o grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; y

grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; o

R_{11} y R_{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, y grupos oxo ($=O$), y los heteroátomos de anillo son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

X y Z independientemente entre sí se seleccionan entre grupos $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$; y

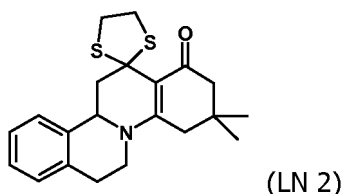
Y se selecciona entre

grupos alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificados, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; o

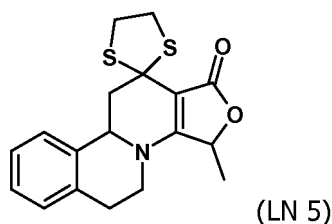
X-Y-Z junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ceto,

así como sales de estos compuestos, en particular sales de adición de ácido con ácidos carboxílicos inorgánicos o en particular orgánicos, monovalentes o en particular polivalentes;

dado el caso en forma estereoisoméricamente pura o como mezcla de estereoisómeros; y donde dado el caso los compuestos con la estructura

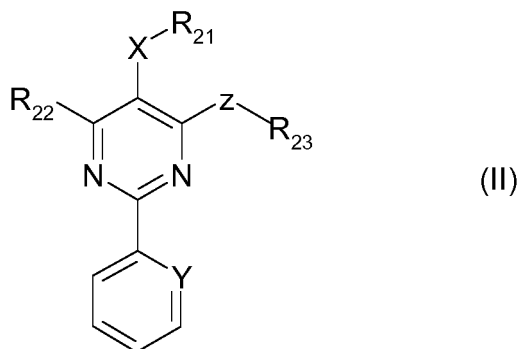


y



están excluidos;

b) Tipo de estructura 2: (no de acuerdo con la invención)



5 donde

R_{21} y R_{22} independientemente entre sí se seleccionan entre:

H;

o grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

R_{23} se selecciona entre:

H;

grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos cicloalquilo C_3-C_7 , que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, o grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alqueno C_1-C_4 a Z; y en el que dado el caso 1, 2 o 3 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O, N y S; grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

X se selecciona entre O, S o metileno;

Y se selecciona entre N o CH; y

Z se selecciona entre O, S o NR_{24} , en el que

R_{24} representa H; o un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificado, que dado el caso lleva 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; o

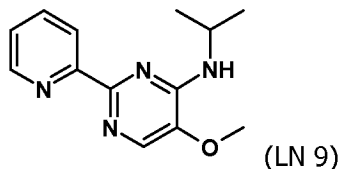
R_{24} y R_{23} junto con el grupo Z al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, o mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, y que presenta 1, 2 o 3 heteroátomos

de anillo adicionales, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

así como sales de estos compuestos, en particular sales de adición de ácido con ácidos carboxílicos inorgánicos o en particular orgánicos, monovalentes o en particular polivalentes;

dado el caso en forma estereoisoméricamente pura o como mezcla de estereoisómeros;

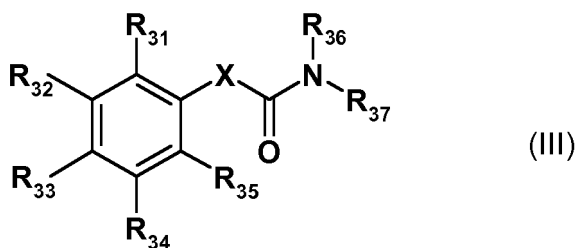
5 y donde dado el caso el compuesto con la estructura



está excluido;

y

c) Tipo de estructura 3:



10

donde

R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ y R₃₅ son iguales o distintos y se seleccionan entre

H;

halógeno;

15 grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆;

20 grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S; o

25 dos restos adyacentes R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ y R₃₅ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados, y que presenta 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

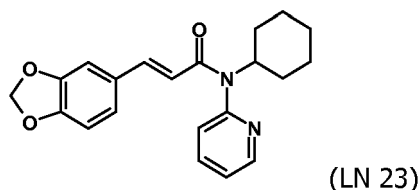
R₃₆ y R₃₇ son iguales o distintos y se seleccionan entre:

30 grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; grupos arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S; y grupos cicloalquilo C₃-C₇, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno, o grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquilenilo C₁-C₄; y en el que dado el caso 1, 2 o 3 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O, N y S;

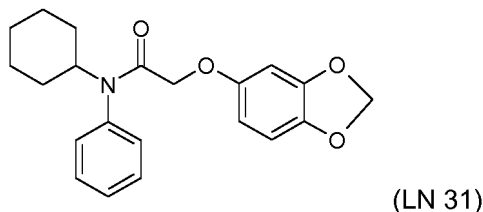
X se selecciona entre

40 grupos alquilenilo C₁-C₄; grupos alquilenilo C₂-C₄, así como grupos alquilenilo -Z-C₁-C₄ o -C₁-C₄-Z o grupos alquilenilo -Z-C₂-C₄ o -C₂-C₄-Z, donde Z representa O, S o NH; o representa un enlace sencillo químico; así como sales de estos compuestos, en particular sales de adición de ácido con ácidos carboxílicos inorgánicos o en particular orgánicos, monovalentes o en particular polivalentes;

dado el caso en forma estereoisoméricamente pura o como mezcla de estereoisómeros;
y donde los compuestos con la estructura



y



así como los otros compuestos que se describen en la reivindicación 1 como explícitamente excluidos están excluidos. Así como preferentemente seleccionados entre los grupos más especiales mencionados a continuación del tipo de estructura 3; en particular aquellos compuestos de fórmulas anteriores, que en un ensayo de actividad celular, en particular en condiciones estándar, usando células que expresan de manera recombinante el receptor TRPM8 humano, modulan la permeabilidad de estas células para iones Ca^{2+} ; o en particular aquellos compuestos que actúan de manera agonista o antagonista sobre la permeabilidad celular de iones Ca^{2+} , donde en cada caso los respectivos compuestos de la tabla V

(tabla V)

LN	Estructura
23	
31	

están excluidos.

2. Uso de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la definición de la forma de realización 1, para la inducción no terapéutica de sensación de frío en ser humano y/o animal, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea.

3. Uso de un compuesto de acuerdo con la definición en la forma de realización 1, como parte constituyente activa de un agente farmacéutico. (no de acuerdo con la invención)

4. Uso de un compuesto de acuerdo con la definición en la forma de realización 1, para el tratamiento de carcinomas de próstata, para el tratamiento de incontinencia urinaria o en la terapia del dolor. (no de acuerdo con la invención)

5. Uso de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la definición en la forma de realización 1, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para la inducción no terapéutica de una sensación de frío mediante un envase, por ejemplo de papel o plástico en las más diversas formas de procesamiento (tal como por ejemplo fibras, tejidos, piezas moldeadas), haciendo notable la sensación de frío en particular durante el contacto con el material de envase. A este respecto pueden estar asociadas las sustancias del modo más diverso con el material de envase: por ejemplo mediante revestimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, introducción directa en el material de envase

(por ejemplo extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (a través de grupos adecuados de espaciador / ligador, con cuya ayuda se une la molécula de manera reversible o irreversible al material de envase). El experto conoce modos de trabajo adecuados.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la definición en la forma de realización 1, para la inducción no terapéutica de una sensación de frío mediante un material textil. A este respecto pueden estar asociadas las sustancias del modo más diverso con el material textil: por ejemplo mediante revestimiento por rotación, impresión, en forma de microencapsulación, introducción directa en el material textil (por ejemplo extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (a través de grupos adecuados de espaciador / ligador, con cuya ayuda se une la molécula de manera reversible o irreversible al material de envase). El experto conoce modos de trabajo adecuados.

7. Compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la definición según la forma de realización 1 para su uso como mediador del receptor TRPM8 y en particular como agonista del mismo, y sobre todo para la inducción no terapéutica de sensación de frío en ser humano y/o animal, estando excluidos los compuestos excluidos de acuerdo con la reivindicación 8. Debido a un perfil de propiedades ampliado de compuestos de acuerdo con la invención puede servir su uso al mismo tiempo para otros fines. Así son adecuados por ejemplo compuestos del tipo de estructura 3 como absorbedor UV, de modo que es especialmente ventajoso por ejemplo un uso combinado de este compuesto como absorbedor UV y agente de enfriamiento, por ejemplo en cremas solares.

8. Agente que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención tal como se define en la reivindicación 8.

9. Agente según la forma de realización 8, en el que en el lugar de los compuestos definidos en la reivindicación 8 (o adicionalmente a éstos) pueden estar contenidos los otros compuestos definidos en la reivindicación 10, seleccionados entre

a) agentes farmacéuticos, tal como agentes antineoplásicos, agentes para el tratamiento de enfermedades de la vejiga, analgésicos; (no de acuerdo con la invención)

b) alimentos, tal como helado, mousse, crema, bebidas, golosinas;

c) agentes para el cuidado de la boca, tal como pasta de dientes, colutorios, goma de mascar; agentes refrescantes del aliento

d) agentes para el cuidado corporal, tal como agentes para el cuidado de la piel o del cabello, tal como crema solar, crema para quemaduras solares, lociones, champús, crema de afeitar, acondicionadores, agentes limpiadores del rostro, jabones, aceites de baño y espumas de baño, agentes antitranspirantes, agentes desodorantes,

e) espumas y geles.

10. Producto que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención según la forma de realización 1, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para su uso como mediador del receptor TRPM8 seleccionado entre

a) productos textiles, tal como por ejemplo camisas, pantalones, calcetines, toallas,

b) materiales de envase,

c) productos de tabaco;

d) remedios (apósitos, materiales de vendaje) (no de acuerdo con la invención)

e) productos higiénicos (esponjas, pañales, salvasilip, toallitas de limpieza)

f) toallitas refrescantes

11. Compuestos de acuerdo con la definición en la reivindicación 8.

12. Compuestos tal como se definen en la reivindicación 14, dado el caso en forma estereoisoméricamente pura, como mezcla de estereoisómeros, así como sales de estos compuestos.

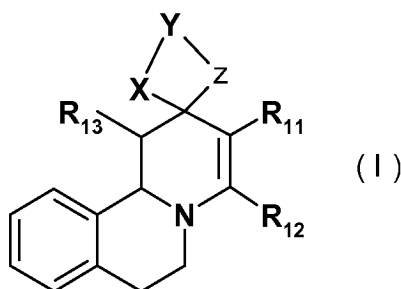
En todas las formas de realización de acuerdo con la invención pueden estar excluidos dado el caso los compuestos de la tabla V anterior. Esto se aplica en particular también para las configuraciones descritas en el siguiente capítulo.

Las formas de realización descritas en este capítulo se han especificado adicionalmente en otras cosas en el capítulo 6 (aspecto especial de la invención).

3. Otras configuraciones de los procedimientos, usos y principios activos. Estas configuraciones son solo de acuerdo con la invención, siempre que éstas se encuentren en las reivindicaciones.

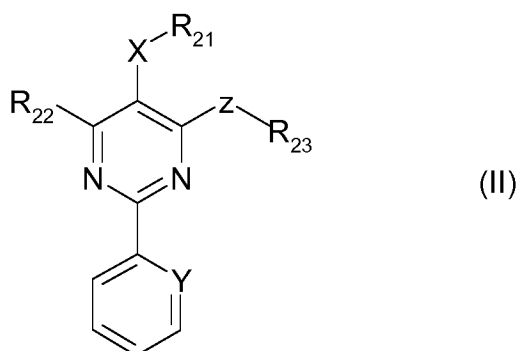
Las siguientes configuraciones especiales de principios activos de acuerdo con la invención se aplican de manera correspondiente tanto para los principios activos per se como también para sus aplicaciones, tal como por ejemplo en agentes, procedimientos así como usos.

3.1 Compuestos de fórmula I (tipo de estructura 1): (no de acuerdo con la invención)



seleccionados entre compuestos de los siguientes grupos (1) a (18):

- (1) compuestos de fórmula I, donde R_{13} representa H, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, en particular representa H;
- 5 (2) compuestos de fórmula I, donde R_{11} y R_{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, o 3 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, y grupos oxo ($=O$), y los heteroátomos de anillo son átomos de O;
- 10 (3) compuestos de fórmula I, donde R_{11} y R_{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2 o 3 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_4 de cadena lineal, y lleva un grupo oxo ($=O$); y el heteroátomo de anillo es un átomo de O;
- 15 (4) compuestos de fórmula I, donde R_{11} y R_{12} juntos forman grupos de puente, seleccionados entre
 $-C(=O)-O-C^*H(CH_3)-$ en las dos formas estereoisoméricas
 $-C(=O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$
 $-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-$ estando unido el grupo ceto a través de la posición R_{12} o en particular a través de la posición R_{11} a la molécula.
- (5) compuestos de fórmula I, donde X y Z son iguales o distintos y se seleccionan entre grupos $-S-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$;
- 20 (6) compuestos de fórmula I, donde X y Z son iguales y en cada caso representan $-S-$;
- (7) compuestos de fórmula I, donde X y Z son distintos y se seleccionan de grupos $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$;
- (8) compuestos de fórmula I, donde Y se selecciona entre grupos alquileo C_2 o C_3 de cadena lineal, en particular $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$;
- 25 (9) compuestos de fórmula I, donde X-Y-Z junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ceto;
- (10) combinaciones de las formas de realización: (1)+(2), (1)+(3), (1)+(4)
- (11) combinaciones de las formas de realización: (1)+(5), (1)+(6), (1)+(7)
- (12) combinaciones de las formas de realización: (1)+(8),
- (13) combinaciones de las formas de realización: (1)+(9),
- 30 (14) combinaciones de las formas de realización: (10)+(5), (10)+(6), (10)+(7)
- (15) combinaciones de las formas de realización: (10)+(8)
- (16) combinaciones de las formas de realización: (10)+(9)
- (17) combinaciones de las formas de realización: (14)+(8)
- (18) combinaciones de las formas de realización: (11)+(8)
- 35 3.2 Compuestos de fórmula II (tipo de estructura 2): (no de acuerdo con la invención)



seleccionados entre compuestos de los siguientes grupos (1) a (61):

- (1) compuestos de fórmula II, donde X representa O;
- (2) compuestos de fórmula II, donde X representa metileno;
- 5 (3) compuestos de fórmula II, donde Z representa O;
- (4) compuestos de fórmula II, donde Z representa NH;
- (5) compuestos de fórmula II, donde Y representa N;
- (6) compuestos de fórmula II, donde Y representa CH;
- 10 (7) compuestos de fórmula II, donde R₂₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado; o representa un grupo arilo, arilalquilo y heteroarilo de un núcleo, en el que el grupo heteroarilo presenta 1 o 2 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;
- (8) compuestos de fórmula II, donde R₂₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, o un grupo arilo de un núcleo,
- 15 (9) compuestos de fórmula II, donde R₂₁ representa metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, *terc*-butilo o fenilo, en particular metilo;
- (10) compuestos de fórmula II, donde R₂₂ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, o representa un grupo arilo, arilalquilo y heteroarilo de un núcleo, en el que el grupo heteroarilo presenta 1 o 2 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;
- (11) compuestos de fórmula II, donde R₂₂ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado,
- 20 (12) compuestos de fórmula II, donde R₂₂ representa H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, *terc*-butilo o fenilo, en particular representa H;
- (13) compuestos de fórmula II, donde R₂₃ se selecciona entre grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados que dado el caso llevan 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; grupos cicloalquilo C₃-C₇, en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquilenos C₁-C₄ a Z, y en el que dado el caso 1, 2 o 3 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O, N y S; grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un núcleo, en el que los grupos heteroarilo presentan 1 o 2 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;
- 25 (14) compuestos de fórmula II, donde R₂₃ se selecciona entre grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados, que dado el caso llevan 1 sustituyente, que se selecciona entre OH, o grupos alcoxi C₁-C₃ de cadena lineal o ramificados; grupos cicloalquilo C₃-C₇, en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquilenos C₁-C₄ a Z, y en el que dado el caso 1 o 2 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O y N;
- 30 (15) compuestos de fórmula II, donde R₂₃ se selecciona entre: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo (amilo), 2-pentilo (sec-pentilo), 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo (iso-pentilo o iso-amilo), 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo; 2,2-dimetilpropilo (neopentilo); 1-metoxi-prop-2-ilo; 1-metoxi-prop-3-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo; 1-hidroxi-prop-3-ilo; 1-hidroxi-but-4-ilo, 1-hidroxi-but-3-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-4-ilo, 2-hidroxi-but-3-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo; 1-metoxi-but-4-ilo, 1-metoxi-but-3-ilo, 1-metoxi-but-2-ilo, 1-metoxi-but-1-ilo, 2-metoxi-but-4-ilo, 2-metoxi-but-3-ilo, 2-metoxi-but-2-ilo, 2-metoxi-but-1-ilo, ciclopropilo, ciclopropil-metilo, ciclopropil-etilo, ciclobutilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, ciclopropil-etilo, ciclohexilo, ciclohexil-metilo; en particular ciclobutilo, ciclopropilo, i-propilo, sec-butilo, 3-metilbut-2-ilo, 1-metoxi-
- 35
- 40

prop-2-ilo; 1-hidroxi-but-3-ilo, ciclopropil-metilo,

(16) compuestos de fórmula II, donde R_{24} y R_{23} junto con el grupo Z al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, o mono- o poliinsaturado, que presenta 1 o 2 heteroátomos de anillo adicionales, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

5 (17) compuestos de fórmula II, donde R_{24} y R_{23} junto con el grupo Z al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de g miembros, saturado o mono- o poliinsaturado, que presenta 1 heteroátomo de anillo adicional, que se selecciona entre O, N y S;

(18) compuestos de fórmula II, donde R_{24} y R_{23} junto con el grupo Z al que están unidos representan piridilo o morfolinilo;

10 (19) combinaciones de las formas de realización: (1)+(3), (1)+(4), (2)+(3), (2)+(4);

(20) combinaciones de las formas de realización: (1)+(5), (1)+(6), (2)+(5), (2)+(6);

(21) combinaciones de las formas de realización: (1)+(7), (1)+(8), (1)+(9), (2)+(7), (2)+(8), (2)+(9);

(22) combinaciones de las formas de realización: (1)+(10), (1)+(11), (1)+(12), (2)+(10), (2)+(11), (2)+(12);

(23) combinaciones de las formas de realización (1)+(13), (1)+(14), (1)+(15), (2)+(13), (2)+(14), (2)+(15);

15 (24) combinaciones de las formas de realización: (1)+(16), (1)+(17), (1)+(18), (2)+(16), (2)+(17), (2)+(18);

(25) combinaciones de las formas de realización: (19)+(5), (19)+(6);

(26) combinaciones de las formas de realización: (19)+(7), (19)+(8), (19)+(9);

(27) combinaciones de las formas de realización: (19)+(10), (19)+(11), (19)+(12);

(28) combinaciones de las formas de realización: (19)+(13), (19)+(14), (19)+(15);

20 (29) combinaciones de las formas de realización: (25)+(7), (25)+(8), (25)+(9);

(30) combinaciones de las formas de realización: (25)+(10), (25)+(11), (25)+(12);

(31) combinaciones de las formas de realización: (25)+(13), (25)+(14), (25)+(15);

(32) combinaciones de las formas de realización: (26)+(10), (26)+(11), (26)+(12);

(33) combinaciones de las formas de realización: (26)+(13), (26)+(14), (26)+(15);

25 (34) combinaciones de las formas de realización: (27)+(13), (27)+(14), (27)+(15);

(35) combinaciones de las formas de realización: (29)+(10), (29)+(11), (29)+(12)

(36) combinaciones de las formas de realización: (29)+(13), (29)+(14), (29)+(15);

(37) combinaciones de las formas de realización: (30)+(13), (30)+(14), (30)+(15);

(38) combinaciones de las formas de realización: (35)+(13), (35)+(14), (35)+(15);

30 (39) combinaciones de las formas de realización: (20)+(7), (20)+(8), (20)+(9);

(40) combinaciones de las formas de realización: (20)+(10), (20)+(11), (20)+(12);

(41) combinaciones de las formas de realización: (20)+(13), (20)+(14), (20)+(15);

(42) combinaciones de las formas de realización: (20)+(16), (20)+(17), (20)+(18);

(43) combinaciones de las formas de realización: (39)+(10), (39)+(11), (39)+(12);

35 (44) combinaciones de las formas de realización: (39)+(13), (39)+(14), (39)+(15);

(45) combinaciones de las formas de realización: (39)+(16), (39)+(17), (39)+(18);

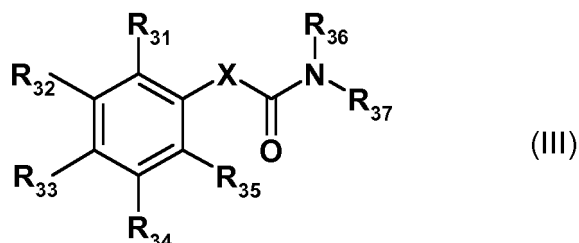
(46) combinaciones de las formas de realización: (40)+(13), (40)+(14), (40)+(15);

(47) combinaciones de las formas de realización: (40)+(16), (40)+(17), (40)+(18);

(48) combinaciones de las formas de realización: (43)+(13), (43)+(14), (43)+(15);

- (49) combinaciones de las formas de realización: (43)+(16), (43)+(17), (43)+(18);
- (50) combinaciones de las formas de realización: (21)+(10), (21)+(11), (21)+(12);
- (51) combinaciones de las formas de realización: (21)+(13), (21)+(14), (21)+(15);
- (52) combinaciones de las formas de realización: (21)+(16), (21)+(17), (21)+(18);
- 5 (53) combinaciones de las formas de realización: (50)+(13), (50)+(14), (50)+(15);
- (54) combinaciones de las formas de realización: (50)+(16), (50)+(17), (50)+(18);
- (55) combinaciones de las formas de realización: (22)+(13), (22)+(14), (22)+(15);
- (56) combinaciones de las formas de realización: (22)+(16), (22)+(17), (22)+(18);
- (57) formas estereoisoméricas de compuestos de fórmula (II), cuando Z representa NH;
- 10 (58) sales de adición de ácido de compuestos de fórmula II, en particular de las formas de realización (1) a (57), cuando Z comprende un átomo de N protonable;
- (59) sales de adición de ácido de compuestos de fórmula II, en particular de las formas de realización (1) a (57), cuando Z comprende un átomo de N protonable, con ácidos mono- o policarboxílicos orgánicos,
- 15 (60) sales de adición de ácido de compuestos de fórmula II, en particular de las formas de realización (1) a (57), cuando Z comprende un átomo de N protonable, con ácidos mono- o policarboxílicos orgánicos, en el que se selecciona el ácido carboxílico entre ácidos monocarboxílicos C₁-C₃₀ saturados o mono- o poliinsaturados, ácidos di- o tricarboxílicos C₃-C₁₀ saturados o mono- o poliinsaturados, en el que el ácido carboxílico puede estar mono- o polisustituido con grupos hidroxilo;
- 20 (61) sales de adición de ácido de compuestos de fórmula II, en particular de las formas de realización (1) a (57), cuando Z comprende un átomo de N protonable, Con ácidos carboxílicos, seleccionados entre ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido láurico, mirístico, palmítico o esteárico y sus formas estereoisoméricas.

3.3 Compuestos de fórmula general III (tipo de estructura 3):



- 25 seleccionados entre compuestos de los siguientes grupos (1) a (63):
- (1) compuestos de fórmula III, donde R₃₄ representa H,
- (2) compuestos de fórmula III, donde R₃₅ representa H o halógeno;
- (3) compuestos de fórmula III, donde R₃₁ representa H, halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, que dado el caso lleva 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; o un grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado, que dado el caso lleva 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆;
- 30 (4) compuestos de fórmula III, donde R₃₁ representa H, halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado; o un grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificado;
- 35 (5) compuestos de fórmula III, donde R₃₁ representa H, metilo, etilo, metoxi, etoxi, o halógeno, en particular H, flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi;
- (6) compuestos de fórmula III, donde los restos R₃₂ y R₃₃ son iguales o distintos y se seleccionan entre H; halógeno, o grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados; o grupos alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH₂, OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C₁-C₆;
- 40

- (7) compuestos de fórmula III, donde los restos R_{32} y R_{33} son iguales o distintos y se seleccionan entre H, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados;
- (8) compuestos de fórmula III, donde los restos R_{32} y R_{33} son iguales o distintos y se seleccionan entre H, halógeno, metil o metoxi
- 5 (9) compuestos de fórmula III, donde los restos adyacentes R_{32} y R_{33} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, y que presenta 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;
- 10 (10) compuestos de fórmula III, donde los restos adyacentes R_{32} y R_{33} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, monoinsaturado, que presenta 1 o 2 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;
- (11) compuestos de fórmula III, donde los restos adyacentes R_{32} y R_{33} juntos forman uno de los grupos $-O-CH_2O-$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$;
- 15 (12) compuestos de fórmula III, donde los restos R_{36} y R_{37} son iguales o distintos y se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un núcleo, que dado el caso llevan 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S; y grupos cicloalquilo C_3-C_7 , que dado el caso llevan 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquileo C_1-C_4 y en el que dado el caso 1, 2 o 3 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O, N y S;
- 20 (13) compuestos de fórmula III, donde los restos R_{36} y R_{37} son iguales o distintos y se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un núcleo, que dado el caso llevan un sustituyente, que se selecciona entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal y grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S; y grupos cicloalquilo C_3-C_7 , que dado el caso llevan 1 o 2 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquileo C_1-C_4 ; y en el que dado el caso 1 o 2 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O y N;
- 30 (14) compuestos de fórmula III, donde los restos R_{36} y R_{37} son iguales o distintos y se seleccionan entre metilo, etilo, n-prop-1-ilo, n-prop-2-ilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo, *Terc-butilo*, -butilo, n-pentilo (amilo), 2-pentilo (sec-pentilo), 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo (iso-pentilo o iso-amilo), 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo; 2,2-dimetilpropilo (neopentilo); ciclopropilo, ciclopropil-metilo, ciclopropil-etilo, ciclobutilo, ciclobutil-metilo, ciclopentilo, ciclopentil-metilo, ciclohexilo, ciclohexil-metilo; cicloheptilo; bencilo; fenilo; 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo; 2-fluoroencilo, 3-fluoroencilo, 4-fluoroencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-bromobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo; 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo; 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furanilo, morfolinilo, piranilo, en particular ciclohexilo, ciclopropilmetilo, fenilo, bencilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo;
- 45 (15) compuestos de fórmula III, donde X se selecciona entre grupos alquileo C_1-C_4 ; grupos alquilenilo C_2-C_4 , así como grupos alquileo $-O-C_1-C_4$, o representa un enlace sencillo químico;
- (16) compuestos de fórmula III, donde X se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$; $-O-CH_2-$; $-CH_2-O-$; y un enlace químico.
- 50 (17) combinaciones de las formas de realización: (1)+(2);
- (18) combinaciones de las formas de realización: (1)+(3), (1)+(4), (1)+(5);
- (19) combinaciones de las formas de realización: (1)+(6), (1)+(7), (1)+(8);
- (20) combinaciones de las formas de realización: (1)+(9), (1)+(10), (1)+(11);
- (21) combinaciones de las formas de realización: (1)+(12), (1)+(13), (1)+(14);

- (22) combinaciones de las formas de realización: (1)+(15), (1)+(16);
- (23) combinaciones de las formas de realización: (17)+(3), (17)+(4), (17)+(5)
- (24) combinaciones de las formas de realización: (17)+(6), (17)+(7), (17)+(8);
- (25) combinaciones de las formas de realización: (17)+(9), (17)+(10), (17)+(11);
- 5 (26) combinaciones de las formas de realización: (17)+(12), (17)+(13), (17)+(14);
- (27) combinaciones de las formas de realización: (17)+(15), (17)+(16);
- (28) combinaciones de las formas de realización: (23)+(6), (23)+(7), (23)+(8);
- (29) combinaciones de las formas de realización: (23)+(9), (23)+(10), (23)+(11);
- (30) combinaciones de las formas de realización: (23)+(12), (23)+(13), (23)+(14);
- 10 (31) combinaciones de las formas de realización: (23)+(15), (23)+(16);
- (32) combinaciones de las formas de realización: (28)+(12), (28)+(13), (28)+(14);
- (33) combinaciones de las formas de realización: (28)+(15), (28)+(16);
- (34) combinaciones de las formas de realización: (32)+(15), (32)+(16);
- (35) combinaciones de las formas de realización: (29)+(12), (29)+(13), (29)+(14);
- 15 (36) combinaciones de las formas de realización: (29)+(15), (29)+(16);
- (37) combinaciones de las formas de realización: (35)+(15), (35)+(16);
- (38) combinaciones de las formas de realización: (30)+(15), (30)+(16);
- (39) combinaciones de las formas de realización: (24)+(12), (24)+(13), (24)+(14);
- (40) combinaciones de las formas de realización: (24)+(15), (24)+(16);
- 20 (41) combinaciones de las formas de realización: (39)+(15), (39)+(16);
- (42) combinaciones de las formas de realización: (25)+(12), (25)+(13), (25)+(14);
- (43) combinaciones de las formas de realización: (25)+(15), (25)+(16);
- (44) combinaciones de las formas de realización: (42)+(15), (42)+(16);
- (45) combinaciones de las formas de realización: (26)+(15), (26)+(16);
- 25 (46) combinaciones de las formas de realización: (18)+(6), (18)+(7), (18)+(8);
- (47) combinaciones de las formas de realización: (18)+(9), (18)+(10), (18)+(11);
- (48) combinaciones de las formas de realización: (18)+(12), (18)+(13), (18)+(14);
- (49) combinaciones de las formas de realización: (18)+(15), (18)+(16);
- (50) combinaciones de las formas de realización: (46)+(12), (46)+(13), (46)+(14);
- 30 (51) combinaciones de las formas de realización: (46)+(15), (46)+(16);
- (52) combinaciones de las formas de realización: (50)+(15), (50)+(16)
- (53) combinaciones de las formas de realización: (47)+(12), (47)+(13), (47)+(14);
- (54) combinaciones de las formas de realización: (47)+(15), (47)+(16);
- (55) combinaciones de las formas de realización: (53)+(15), (53)+(16);
- 35 (56) combinaciones de las formas de realización: (48)+(15), (48)+(16);
- (57) combinaciones de las formas de realización: (19)+(12), (19)+(13), (19)+(14);
- (58) combinaciones de las formas de realización: (19)+(15), (19)+(16);

(59) combinaciones de las formas de realización: (57)+(15), (57)+(16);

(60) combinaciones de las formas de realización: (20)+(12), (20)+(13), (20)+(14);

(61) combinaciones de las formas de realización: (20)+(15), (20)+(16);

(62) combinaciones de las formas de realización: (60)+(15), (60)+(16);

5 (63) combinaciones de las formas de realización: (21)+(15), (21)+(16);

4. Otras configuraciones de los agentes de acuerdo con la invención (parte general):

4.1 Indicaciones generales con respecto a campos de aplicación y formulaciones de los principios activos dado el caso de acuerdo con la invención (de acuerdo con la invención, en tanto que éstas se encuentren en las reivindicaciones)

10 Los principios activos tienen un amplio campo de aplicación en la cosmética humana y el cuidado humano, en particular el cuidado para la piel y el cabello, sin embargo pueden usarse también de manera farmacológica, así en alimentos y productos textiles, sin embargo pueden usarse también como repelentes y como parte constituyente de composiciones de acción insecticida.

15 En el caso de los agentes puede tratarse en particular de agentes cosméticos de la piel, agentes cosméticos del cabello, agentes dermatológicos, higiénicos o farmacéuticos. En particular se usan los principios activos de acción refrescante, descritos anteriormente para la cosmética de la piel y/o del cabello o como agente para el cuidado de la boca. Siempre que se hable a continuación de principios activos "descritos anteriormente" o principios activos refrescantes "descritos anteriormente", se refiere esta indicación a los compuestos de los tipos de estructura 1, 2 y 3, en tanto que éstos se hayan definido anteriormente.

20 Las preparaciones para el cuidado del cabello o de la piel se encuentran en particular en forma de una emulsión, de una dispersión de una suspensión, en forma de una preparación acuosa de tensioactivo, de una leche, de una loción, de una crema, de un bálsamo, de una pomada, de un gel, de un granulado, de un polvo, de un preparado en barra, tal como por ejemplo de una barra de labios, de una espuma, de un aerosol o de una pulverización. Tales formulaciones son muy adecuadas para las preparaciones tópicas. Como emulsiones se tienen en cuenta emulsiones de aceite en
25 agua y emulsiones de agua en aceite o microemulsiones.

Por regla general se usa la preparación cosmética para el cabello o para la piel para la aplicación sobre la piel (tópica) o el cabello. Por "preparaciones tópicas" ha de entenderse a este respecto aquellas preparaciones que son adecuadas para aplicar sobre la piel los principios activos en distribución fina, tal como por ejemplo en una forma reabsorbible por la piel. Para ello son adecuadas, por ejemplo, soluciones acuosas y acuosa-alcohólicas, pulverizaciones, espumas,
30 aerosoles de espuma, pomadas, geles acuosos, emulsiones del tipo O/W o W/O, microemulsiones o preparados de barra cosméticos.

Según una forma de realización del agente cosmético contiene éste un vehículo. Se prefiere como vehículo agua, un gas, un líquido a base de agua, un aceite, un gel, una emulsión o microemulsión, una dispersión o una mezcla de los mismos. Los vehículos mencionados muestran una buena compatibilidad con la piel. Especialmente ventajosos para
35 las preparaciones tópicas son geles acuosos, emulsiones o microemulsiones.

La enseñanza comprende también el uso de los principios activos descritos en el presente documento en agentes farmacéuticos para el tratamiento de un individuo, preferentemente de un mamífero, en particular de un ser humano, animal útil o doméstico. Los principios activos se administran para ello en forma de composiciones farmacéuticas, que comprenden un excipiente farmacéuticamente compatible con al menos un principio activo de acuerdo con la invención y dado el caso otros principios activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, rectal,
40 transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas farmacéuticas sólidas, tal como polvos, polvos de tocador, granulados, comprimidos, pastillas, bolsitas, píldoras, grageas, cápsulas tal como cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios o formas farmacéuticas vaginales, formas farmacéuticas semisólidas, tal como pomadas,
45 cremas, hidrogeles, pastas o parches, así como formas farmacéuticas líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas oftálmicas y óticas. También dispositivos de emisión implantados pueden usarse para la administración de inhibidores de acuerdo con la invención. Además pueden usarse también liposomas, microesferas o matrices poliméricas.

50 En la preparación de composiciones se mezclan o diluyen principios activos descritos anteriormente de manera habitual con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos, que sirven como vehículo, soporte o medio para el principio activo. El contenido en principio activo (de uno o varios de los principios activos de acuerdo con la invención contenidos de manera simultánea) puede variar a este respecto en un amplio intervalo y se encuentra aproximadamente, en cada caso con respecto al peso total de la composición, en el intervalo

de ppm de aproximadamente 0,05 ppm - < 0,1 ppm y de 0,1 a 1000 ppm (es decir del 0,00001 al 0,1 % en peso), tal como por ejemplo de 1 a 800 ppm o de 100 a 500 ppm o en el intervalo del 0,1 al 50, del 1 al 30 o del 2 al 10 % en peso.

A los excipientes adecuados pertenecen por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Además pueden comprender las formulaciones vehículos farmacéuticamente aceptables o coadyuvantes habituales, tal como lubricantes, por ejemplo sebo, estearato de magnesio y aceite mineral; humectantes; agentes de emulsión y suspensión; agentes conservantes, tal como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; antioxidantes; sustancias anti-irritantes; agentes formadores de quelato; coadyuvantes de preparación de grageas; estabilizadores de emulsión, agentes formadores de película; agentes formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes, agentes neutralizantes; agentes aceleradores de permeación; pigmentos, compuestos de amonio cuaternarios; agentes reengrasantes y sobreengrasantes; sustancias base para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; coadyuvantes de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; coadyuvantes de comprimidos, tal como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o recubrimientos; agentes de expansión; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos. Una configuración correspondiente a esto se basa en el conocimiento técnico, tal como se ha descrito por ejemplo en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, o Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Heidelberg.

Los agentes pueden contener además de los aditivos o coadyuvantes habituales adicionalmente principios activos de acción cosmética y/o dermatológica y/o farmacológica.

Como ejemplos no limitativos de otros principios activos adecuados pueden mencionarse:

Los principios activos de acción cosmética y/o dermatológica adecuados son por ejemplo principios activos colorantes, agentes de pigmentación de la piel y del cabello, agentes de color, agentes bronceadores, agentes blanqueantes, sustancias de endurecimiento de queratina, principios activos antimicrobiano, principios activos de filtro solar, principios activos repelentes, sustancias de acción hiperemizante, sustancias de acción queratolítica y queratoplástica, principios activos anticasca, agentes antiflogísticos, sustancias de acción queratinizantes, principios activos de acción antioxidante o bien como captadores de radicales, sustancias humectantes y que retienen la humedad en la piel, principios activos reengrasantes, principios activos de acción antieritematosa o antialérgica, ácidos grasos ramificados, tal como ácido 18-metileicosanoico, y mezclas de los mismos.

Principios activos que broncean la piel artificialmente, que son adecuados para broncear la piel sin radiación natural o sintética con rayos UV; éstos son por ejemplo dihidroxiacetona, aloxano y extracto de cáscara de nuez. Las sustancias de endurecimiento de queratina adecuadas son por regla general principios activos, tal como se usan también en antitranspirantes, tal como por ejemplo sulfato de aluminio y potasio, hidroxiclورو de aluminio, lactato de aluminio etc.

Principios activos antimicrobianos, que se usan para destruir microorganismos o bien inhibir su crecimiento. Éstos sirven por consiguiente tanto como agentes conservantes como también como sustancia de acción desodorante, que reduce la producción o la intensidad del olor corporal. A esto pertenecen por ejemplo conservantes habituales, conocidos por el experto, tal como éster de ácido p-hidroxibenzoico, imidazolidinil-urea, formaldehído, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido salicílico etc. Las sustancias de acción desodorante de este tipo son por ejemplo ricinoleato de cinc, triclosano, alquilolamidas de ácido undecilénico, citrato de trietilo, clorhexidina etc.

Los coadyuvantes y aditivos adecuados para la preparación de preparaciones cosméticas para el cabello o cosméticas para la piel son familiares para el experto y pueden deducirse de manuales de cosmética, por ejemplo Schrader, Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika, Hüthig Verlag, Heidelberg, 1989, ISBN 3-7785-1491-1. Los coadyuvantes y aditivos son preferentemente coadyuvantes aceptables cosméticamente y/o farmacéuticamente. Farmacéuticamente aceptables son los coadyuvantes que pueden usarse como es sabido en el campo de la farmacia, de la tecnología de alimentos y campos adyacentes, en particular los enumerados en las farmacopeas pertinentes (por ejemplo DAB, Ph. Eur., BP, NF) así como otros coadyuvantes, cuyas propiedades no se oponen a una aplicación fisiológica.

Los coadyuvantes adecuados pueden ser: lubricantes, humectantes, agentes de emulsión y suspensión, agentes conservantes, antioxidantes, sustancias anti-irritantes, agentes formadores de quelato, estabilizadores de emulsión, agentes formadores de película, agentes formadores de gel, agentes enmascaradores del olor, hidrocoloides, disolventes, solubilizantes, agentes neutralizantes, agentes aceleradores de permeación, pigmentos, compuestos de amonio cuaternarios, agentes reengrasantes y sobreengrasantes, sustancias base para pomadas, cremas o aceites, derivados de silicona, estabilizantes, esterilizantes, agentes de expansión, agentes de secado, opacificantes, espesantes, ceras, plastificantes, aceite blanco. Una configuración correspondiente a esto se basa en el conocimiento técnico, tal como se han descrito por ejemplo en Fiedler, H. P. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. ed., Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Otros aditivos adecuados se seleccionan entre aceites de perfume, polímeros para el cabello, acondicionadores para el cabello y la piel, polímeros de injerto, polímeros que contienen silicona solubles en agua o dispersables, agentes

fotoprotectores, agentes de blanqueo, agentes para el cuidado, colorantes, agentes de color, agentes bronceadores, sustancias colorantes, agentes que proporcionan consistencia, humectantes, agentes reengrasantes, colágeno, hidrolizados de proteína, lípidos, antioxidantes, antiespumantes, antiestáticos, agentes emolientes, plastificantes, agentes destructores de peróxido.

5 Como ejemplos de coadyuvantes y aditivos adecuados pueden mencionarse:

(1) antioxidantes, seleccionados entre aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, péptidos tal como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tiorodoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo, y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ -linoleilo, colesterilo y glicerilo) así como sus sales, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo butioninsulfoximinas, homocisteinsulfoximinas, butioninsulfonas, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina), en particular en muy bajas dosificaciones compatibles (por ejemplo el intervalo de pmol a μ mol/kg), además agentes queladores (metálicos) (por ejemplo ácidos α -hidroxigrasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y sus derivados (por ejemplo ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, fosfato de Mg-ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferol y derivados (por ejemplo acetato de vitamina E, tocotrienol), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A) así como benzoato de coniferilo de la resina benzoica, ácido rutínico y sus derivados, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfurilidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido de resina de nordihidroguayaco, ácido nordihidroguayarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, cinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo selenmetionina), estilbenos y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno).

(2) Agentes destructores de peróxido, es decir compuestos, que pueden destruir peróxidos, de manera especialmente preferente peróxidos lipídicos. Por esto ha de entenderse sustancias orgánicas, tal como por ejemplo ácido piridin-2-tiol-3-carboxílico, ácidos 2-metoxi-pirimidinolcarboxílicos, ácidos 2-metoxipiridincarboxílicos, ácidos 2-dimetilamino-pirimidinolcarboxílicos, ácidos 2-dimetilaminopiridincarboxílicos.

(3) Agentes espesantes, tal como poli(ácidos acrílicos) reticulados y sus derivados, polisacáridos y sus derivados, tal como goma xantana, agar-agar, alginatos o tilosas, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa o hidroxicarboximetilcelulosa, alcoholes grasos, monoglicéridos y ácidos grasos, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. En particular se usan espesantes no iónicos.

35 (4) Conservantes, que se mencionan a continuación con su número E

E 200	ácido sórbico	E 227	hidrogenosulfito de calcio
E 201	sorbato de sodio	E 228	hidrogenosulfito de potasio)
E 202	sorbato de potasio	E 230	bifenilo (difenilo)
E 203	sorbato de calcio	E 231	ortofenilfenol
E 210	ácido benzoico	E 232	ortofenilfenolato de sodio
E 211	benzoato de sodio	E 233	tiabendazol
E 212	benzoato de potasio	E 235	natamicina
E 213	benzoato de calcio	E 236	ácido fórmico
E 214	p-hidroxibenzoato de etilo	E 237	formiato de sodio
E 215	sal de Na de p-hidroxibenzoato de etilo	E 238	formiato de calcio
E 216	p-hidroxibenzoato de n-propilo	E 239	hexametilentetramina
E 217	sal de Na de p-hidroxibenzoato de n-propilo	E 249	nitrito de potasio
E 218	p-hidroxibenzoato de metilo	E 250	nitrito de sodio
E 219	sal de Na de p-hidroxibenzoato de metilo	E 251	nitrato de sodio
E 220	dióxido de azufre	E 252	nittrato de potasio
E 221	sulfito de sodio	E 280	ácido propiónico
E 222	hidrogenosulfito de sodio	E 281	propionato de sodio
E 223	disulfito de sodio	E 282	propionato de calcio
E 224	disulfito de potasio	E 283	propionato de potasio
E 226	sulfito de calcio	E 290	dióxido de carbono

Además son adecuados los conservantes o coadyuvantes de conservación habituales en la cosmética, tal como dibromodicianobutano (2-bromo-2-bromometilglutarodinitrilo), butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, 2-bromo-2-nitro-

propano-1,3-diol, imidazolidinilurea, 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 2-cloracetamida, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, liberador de formaldehído.

Además son adecuados como conservantes fenilhidroxialquiléteres, en particular el compuesto conocido con la denominación fenoxietanol, debido a sus acciones bactericidas y fungicidas sobre un número de microorganismos.

5 También otros agentes bacteriostáticos son igualmente adecuados para que se incorporen en las preparaciones. Sustancias ventajosas son por ejemplo 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (irgasán), 1,6-di-(4-clorofenilbiguanido)-hexano (clorhexidina), 3,4,4'-triclorocarbanilida, compuestos de amonio cuaternarios, esencia de clavo, esencia de menta, esencia de tomillo, citrato de trietilo, farnesol (3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol) así como los principios
10 activos o bien combinaciones de principios activos descritos en los documentos de solicitud de patente DE-37 40 186, DE-39 38 140, DE-42 04 321, DE-42 29 707, DE-43 09 372, DE-44 11 664, DE-195 41 967, DE-195 43 695, DE-195 43 696, DE-195 47 160, DE-196 02 108, DE-196 02 110, DE-196 02 111, DE-196 31 003, DE-196 31 004 y DE-196 34 019 y los documentos de patente DE-42 29 737, DE-42 37 081, DE-43 24 219, DE-44 29 467, DE-44 23 410 y DE-195 16 705. También es ventajoso usar hidrogenocarbonato de sodio. Igualmente pueden usarse también polipéptidos antimicrobianos.

15 (5) Principios activos de filtro solar, que absorben rayos UV en la región UV-B y/o UV-A. Los filtros UV adecuados son por ejemplo 2,4,6-triaril-1,3,5-triazinas, en las que los grupos arilo pueden llevar en cada caso al menos un sustituyente que se selecciona preferentemente entre hidroxilo, alcoxi, especialmente metoxi, alcoxicarbonilo, especialmente metoxycarbonilo y etoxycarbonilo, y mezclas de los mismos. Son adecuados además éster de ácido p-aminobenzoico, éster de ácido cinámico, benzofenonas, derivados de alcanfor así como pigmentos que retienen rayos UV, tales como
20 dióxido de titanio, talco y óxido de cinc.

Como sustancias de filtro UV se tienen en consideración cualquier sustancia de filtro UV-A y UV-B. Por ejemplo pueden mencionarse:

N.º	Sustancia	N.º CAS (=ácido)
1	Ácido 4-aminobenzoico	150-13-0
2	Metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)-bencilidenbornan-2-ona	52793-97-2
3	Salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexio (homosalato)	118-56-9
4	2-Hidroxio-4-metoxi-benzofenona (oxibenzona)	131-57-7
5	Ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina	27503-81-7
6	Ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetin)-bis(7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-metansulfónico) y sus sales	90457-82-2
7	4-Bis(polietoxi)amino-benzoato de polietoxi-etilo	113010-52-9
8	4-Dimetilamino-benzoato de 2-etilhexilo	21245-02-3
9	Salicilato de 2-etilhexilo	118-60-5
10	4-Metoxi-cinamato de 2-isoamilo	71617-10-2
11	4-Metoxi-cinamato de 2-etilhexilo	5466-77-3
12	Ácido 2-hidroxio-4-metoxi-benzofenona-5-sulfónico (sulisobenzona) y la sal de sodio	4065-45-6
13	3-(4'-Sulfobenciliden)-bornan-2-ona y sales	58030-58-6
14	3-Bencilidenbornan-2-ona	16087-24-8
15	1-(4'-Isopropilfenil)-3-fenilpropano-1,3-diona	63260-25-9
16	Salicilato 4-isopropilbencilo	94134-93-7
17	Ácido 3-imidazol-4-il-acrílico y su éster etílico	104-98-3
18	2-Ciano-3,3-difenilacrilato de etilo	5232-99-5
19	2-Ciano-3,3-difenilacrilato de 2'-etilhexilo	6197-30-4
20	o-Aminobenzoato de mentilo o: 2-aminobenzoato de 5-metil-2-(1-metiletilo)	134-09-8
21	p-Aminobenzoato de glicerilo o: 4-aminobenzoato de 1-glicerilo	136-44-7
22	2,2'-Dihidroxio-4-metoxibenzofenona (Dioxibenzona)	131-53-3
23	2-Hidroxio-4-metoxio-4-metilbenzofenona (Mexenona)	1641-17-4
24	Salicilato de trietanolamina	2174-16-5
25	Ácido dimetoxifenilgloxálico o: Sal de sodio de ácido 3,4-dimetoxi-fenil-gloxálico	4732-70-1
26	3-(4'-Sulfobenciliden)-bornan-2-ona y sus sales	56039-58-8
27	4-terc-Butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano	70356-09-1
28	2,2',4,4'-Tetrahidroxibenzofenona	131-55-5
29	2,2'-Metilen-bis[6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol]	103597-45-1

(continuación)

N.º	Sustancia	N.º CAS (=ácido)
-----	-----------	------------------

30	Ácido 2,2'-(1,4-fenilen)-bis-1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal de Na	180898-37-7
31	2,4-bis-[4-(2-Etilhexiloxi)-2-hidroxil]fenil-6-(4-metoxifenil)-(1,3,5)-triazina	187393-00-6
32	3-(4-Metilbenciliden)-alcanfor	36861-47-9
33	4-Bis(polietoxi)paraaminobenzoato de polietoxietilo	113010-52-9
34	2,4-Dihidroxibenzofenona	131-56-6
35	Sulfonato de 2,2'-dihidroxil-4,4'-dimetoxibenzofenona-5,5'-disodio	3121-60-6
36	Ácido benzoico, éster 2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenzoílico], hexílico	302776-68-7
37	2-(2H-Benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol	155633-54-8
38	1,1-[(2,2'-Dimetilpropoxi)carbonil]-4,4-difenil-1,3-butadieno	363602-15-7

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas pueden contener ventajosamente además pigmentos orgánicos que retienen rayos UV a base de óxidos metálicos y/u otros compuestos metálicos insolubles o poco solubles en agua, seleccionados del grupo de los óxidos de cinc (ZnO), titanio (TiO₂), hierro (por ejemplo Fe₂O₃), zirconio (ZrO₂), silicio (SiO₂), manganeso (por ejemplo MnO), aluminio (Al₂O₃), cerio (por ejemplo Ce₂O₃), óxidos mixtos de los correspondientes metales así como mezclas de tales óxidos.

Los pigmentos inorgánicos pueden encontrarse a este respecto en forma revestida, es decir que se han tratado superficialmente. Este tratamiento de superficie puede consistir por ejemplo en que los pigmentos de manera en sí conocida, tal como se describe en DE-A-33 14 742, estén dotados de una capa hidrófoba delgada.

(6) Principios activos repelentes, es decir compuestos, que son capaces de retener o expulsar determinados animales, en particular insectos, del ser humano. A esto pertenece por ejemplo 2-etil-1,3-hexanodiol, N,N-dietil-m-tolamida etc.

(7) Sustancias de acción hiperemizante adecuadas, que estimulan la circulación de la piel, son por ejemplo aceites esenciales, tal como extracto de pino carrasco, extracto de lavanda, extracto de romero, extracto de enebro, extracto de castaña de Indias, extracto de hojas de abedul, extracto de flores de heno, acetato de etilo, alcanfor, mentol, esencia de menta piperita, extracto de romero, esencia de eucalipto etc.

(8) Sustancias de acción queratolítica y queratoplástica adecuadas son por ejemplo ácido salicílico, tioglicolato de calcio, ácido tioglicólico y sus sales, azufre etc. Principios activos anticaspa adecuados son por ejemplo azufre, polietilenglicolsorbitanmonooleato de azufre, ricinopolietoxilato de azufre, piritiona de cinc, piritiona de aluminio etc.

(9) Antiflogísticos adecuados, que contrarrestan irritaciones de la piel, son por ejemplo alantoína, bisabolol, dragosantol, extracto de camomila, pantenol etc.

(10) Polímeros aceptables cosmética o farmacéuticamente, tal como polímeros catiónicos, anfóteros y neutros.

Los polímeros adecuados son por ejemplo polimerización catiónicos con la denominación Polyquaternium según INCI, por ejemplo copolímeros de vinilpirrolidona/sales de N-vinilimidazolio (Luviquat FC, Luviquat HM, Luviquat MS, Luviquat Care), copolímeros de N-vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo, cuaternizados con sulfato de dietilo (Luviquat PQ 11), copolímeros de N-vinilcaprolactama/N-vinilpirrolidona/sales de N-vinilimidazolio (Luviquat E Hold), derivados de celulosa catiónicos (Polyquaternium-4 y 10), copolímeros de acrilamido (Polyquaternium-7) y quitosano.

Los polímeros (cuaternizados) catiónicos adecuados son también Merquat (polímero a base de cloruro de dimetildialilamonio), Gafquat (polímeros cuaternarios, que se producen mediante reacción de polivinilpirrolidona con compuestos de amonio cuaternarios), Polymer JR (hidroxietilcelulosa con grupos catiónicos) y polímeros catiónicos de base vegetal, por ejemplo polímeros de goma guar, tal como las marcas Jaguar de la empresa Rhodia.

Otros polímeros adecuados son también polímeros neutros, tal como polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo y/o propionato de vinilo, polisiloxanos, polivinilcaprolactama y otros copolímeros con N-vinilpirrolidona, polietileniminas y sus sales, polivinilaminas y sus sales, derivados de celulosa, sales de poli(ácido aspártico) y sus derivados. A esto pertenece por ejemplo Luviflex ® Swing (copolímero parcialmente saponificado de poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol, empresa BASF).

Polímeros adecuados son también polímeros u oligómeros no iónicos, solubles en agua o bien dispersables en agua, tal como polivinilcaprolactama, por ejemplo Luviskol ® Plus (BASF), o polivinilpirrolidona y sus copolímeros, en particular con ésteres vinílicos, tales como acetato de vinilo, por ejemplo Luviskol ® VA 37 (BASF), poliamidas, por ejemplo a base de ácido itacónico y diaminas alifáticas, tal como están descritos en el documento DE-A-43 33/238.

Polímeros adecuados son también polímeros anfóteros o zwitteriónicos, tal como los copolímeros de octilacrilamida / metacrilato de metilo / metacrilato de *terc*-butilaminoetilo-metacrilato de hidroxipropilo que pueden obtenerse con las denominaciones Amphomer (National Starch) así como polímeros zwitteriónicos, tal como se divulgan por ejemplo en las solicitudes de patente alemana DE39 29 973, DE 21 50 557, DE28 17 369 y DE 3708 451. Los copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio/ácido acrílico o bien ácido metacrílico y sus sales alcalinas y de amonio son polímeros zwitteriónicos preferentes. Además, polímeros zwitteriónicos adecuados son copolímeros de metacroiletilbetaína/metacrilato, que pueden obtenerse en el comercio con la denominación Amersette (AMERCHOL), y copolímeros de metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de metilo, metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo y ácido acrílico (Jordapon (D)).

Los polímeros adecuados son también polímeros no iónicos, que contienen siloxano, solubles en agua o dispersables, por ejemplo polietersiloxanos, tal como Tegopren® (empresa Goldschmidt) o Besi (empresa Wacker).

A continuación se explican en más detalle a modo de ejemplo formas de realización especiales individuales de principios activos de acuerdo con la invención.

5 **4.2 Agentes para el cuidado de la piel y del cabello refrescantes** (de acuerdo con la invención, siempre que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

Según una forma de realización preferente se trata en el caso de los agentes de un agente para el cuidado o la limpieza de la piel o el cabello refrescante, siempre que esto se encuentre en las reivindicaciones, es de acuerdo con la invención.

10 Los agentes de limpieza de la piel o del cabello preferentes son jabones de consistencia líquida a en forma de gel, tal como jabones transparentes, jabones lujosos, jabones desodorantes, jabones en crema, jabones para bebés, jabones protectores de la piel, jabones abrasivos y Syndets, jabones pastosos, jabones lubricantes y pastas de cera, jabones para peeling, toallitas húmedas, preparados líquidos de lavado, de ducha y de baño, tal como lociones de lavado, geles y baños de ducha, baños de espuma, baños de aceite y preparados para restregar, espumas, lociones y cremas de afeitar.

Según otra forma de realización preferente, en el caso de los agentes se trata de gel de ducha, una formulación de champú o un preparado de baño. Tales formulaciones contienen al menos un principio activo descrito anteriormente así como habitualmente tensioactivos aniónicos como tensioactivos básicos y tensioactivos anfóteros y/o no iónicos como cotensioactivos. Otros principios activos adecuados y/o coadyuvantes se seleccionan en general entre lípidos, 20 esencias de perfume, sustancias colorantes, ácidos orgánicos, conservantes y antioxidantes así como espesantes/formadores de gel, agentes acondicionadores de la piel y agentes humectantes.

Básicamente puede variar el contenido en principios activos a través de un amplio intervalo, tal como por ejemplo del 0,00001 al 50 % en peso, en particular del 0,001 al 10 % en peso o del 0,005 al 1 % en peso.

i) Configuraciones especiales para agentes para la aplicación sobre la piel:

25 Los agentes cosméticos para la piel adecuados son por ejemplo tónicos faciales, máscaras faciales, desodorantes y otras lociones cosméticas. Los agentes para su uso en la cosmética decorativa comprenden por ejemplo barras correctoras, maquillajes profesionales, máscara y sombra de ojos, barras de labios, lápiz de ojos, delineadores de ojos, coloretes, polvo y barras de cejas.

Además pueden usarse los agentes dermatológicos en tiras nasales para la limpieza de poros, en agentes antiacné, repelentes, productos para el afeitado, productos para el cuidado antes y después del afeitado, productos para el cuidado para después de tomar el sol, productos depilatorios, tintes para el cabello, productos para el cuidado íntimo, productos para el cuidado de pies así como en el cuidado de bebés.

En el caso de agentes para el cuidado de la piel se trata en particular de cremas W/O u O/W para la piel, cremas de día y noche, cremas para ojos, cremas faciales, cremas antiarrugas, cremas protectoras solares, cremas hidratantes, 35 cremas blanqueadoras, cremas autobronceadoras, cremas con vitaminas, lociones para la piel, lociones para el cuidado y lociones hidratantes.

Los agentes cosméticos para la piel y dermatológicos contienen en particular al menos un principio activo descrito anteriormente en una proporción de aproximadamente el 0,0001 al 50 % en peso, tal como por ejemplo del 0,001 al 10 % en peso, en particular del 0,005 al 0,1 % en peso, con respecto al peso total del agente.

40 Dependiendo del campo de aplicación pueden aplicarse los agentes cosméticos para la piel en una forma adecuada para el cuidado de la piel, tal como por ejemplo como crema, espuma, gel, barra, mousse, leche, pulverización (pulverización de bomba o pulverización que contiene agente propulsor) o loción.

Las preparaciones cosméticas para la piel pueden contener además de los principios activos descritos anteriormente y vehículos adecuados aún otros principios activos y coadyuvantes habituales en la cosmética de la piel, como se ha descrito anteriormente. A esto pertenecen preferentemente emulsionantes, agentes conservantes, esencias de perfume, principios activos cosméticos tal como fitantriol, vitamina A, E y C, retinol, bisabolol, pantenol, agentes fotoprotectores, agentes blanqueantes, colorantes, agentes de color, agentes bronceadores, colágeno, enzimas, hidrolizados de proteína, estabilizantes, reguladores del valor de pH, sustancias colorantes, sales, espesantes, 45 agentes formadores de gel, agentes que proporcionan consistencia, siliconas, retenedores de la humedad, reengrasantes y otros aditivos habituales.

Los componentes de aceite y grasa preferentes de los agentes cosméticos para la piel y dermatológicos son los aceites minerales y sintéticos mencionados anteriormente, tal como por ejemplo parafinas, aceites de silicona e hidrocarburos alifáticos con más de 8 átomos de carbono, aceites animales y vegetales, tal como por ejemplo aceite de girasol, aceite de coco, aceite de aguacate, aceite de oliva, lanolina, o ceras, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, tal como por

ejemplo triglicéridos de ácidos grasos C_6 - C_{30} , éster de ceras, tal como por ejemplo aceite de jojoba, alcoholes grasos, vaselina, lanolina hidrogenada y lanolina acetilada así como mezclas de los mismos.

- 5 Para el ajuste de determinadas propiedades tal como por ejemplo la mejora de la sensación al tacto, del comportamiento de extensión, de la resistencia al agua y/o de la unión de principios activos y coadyuvantes, tal como pigmentos, pueden contener las preparaciones cosméticas para la piel y dermatológicas adicionalmente también sustancias acondicionadoras a base de compuestos de silicona. Los compuestos de silicona adecuados son por ejemplo polialquilsiloxanos, poliarilsiloxanos, poliarilalquilsiloxanos, polietersiloxanos o resinas de silicona.

La preparación de las preparaciones cosméticas o dermatológicas se realiza según procedimientos conocidos por el experto, habituales.

- 10 Para la preparación de los agentes dermatológicos pueden mezclarse o diluirse los principios activos con un coadyuvante adecuado (excipiente). Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos, que pueden servir como vehículo, soporte o medio para el principio activo. El mezclado de otros coadyuvantes se realiza en el caso deseado de manera conocida por el experto. Además son adecuados los polímeros y dispersiones como coadyuvantes en la farmacia, preferentemente como o en agente(s) de revestimiento o aglutinante(s) para formas farmacéuticas sólidas. Pueden usarse también en cremas y como agentes de recubrimiento de comprimidos y aglutinantes de comprimidos.

- 20 Preferentemente se encuentran los agentes cosméticos y dermatológicos en forma de emulsiones en particular como emulsiones de agua en aceite (W/O) o de aceite en agua (O/W). Sin embargo, también es posible seleccionar otros tipos de formulación, por ejemplo, geles, aceites, oleogeles, emulsiones múltiples, por ejemplo en forma de emulsiones W/O/W u O/W/O, pomadas o bien bases para pomadas libres de agua etc. También formulaciones libres de emulsionantes tal como hidrodispersiones, hidrogeles o una emulsión de Pickering son formas de realización ventajosas.

- 25 La preparación de emulsiones se realiza según procedimientos conocidos. Las emulsiones contienen además de al menos un principio activo descrito anteriormente por regla general partes constituyentes habituales, tal como alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y en particular triglicéridos de ácidos grasos, ácidos grasos, lanolina y derivados de los mismos, aceites naturales o sintéticos o ceras y emulsionantes en presencia de agua. La selección de los aditivos específicos del tipo de emulsión y la preparación de emulsiones adecuadas se ha descrito por ejemplo en Schrader, Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika, Hüthig Buch Verlag, Heidelberg, 2ª edición, 1989, tercera parte, al que se hace referencia expresamente por el presente documento.

- 30 Una emulsión adecuada como emulsión W/O, por ejemplo para una crema para la piel etc., contiene en general una fase acuosa, que se ha emulsionado por medio de un sistema emulsionante adecuado en una fase de aceite o de grasa. Para la facilitación de la fase acuosa puede usarse un complejo de polielectrolito.

- 35 Componentes de grasa preferentes, que pueden estar contenidos en la fase grasa de las emulsiones, son: aceites de hidrocarburo, tal como aceite de parafina, aceite de Purcellin, perhidroescualeno y soluciones de ceras microcristalinas en estos aceites, aceites animales o vegetales, tal como aceite de almendra dulce, aceite de aguacate, aceite de calofilo, lanolina y derivados de los mismos, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de jojoba, aceite de karité, aceite de hoplostethus, aceites minerales, cuyo inicio de destilación bajo presión atmosférica se encuentra a aprox. 250 °C y su punto final de destilación a 410 °C, tal como por ejemplo aceite de vaselina, ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados, tal como alquilmiristato, por ejemplo miristato de i-propilo, butilo o cetilo, estearato de hexadecilo, palmitato de etilo o i-propilo, triglicéridos de ácido octanoico o decanoico y ricinoleato de cetilo.

La fase grasa puede contener también aceites de silicona solubles en otros aceites, tal como dimetilpolisiloxano, metilfenil polisiloxano y el copolímero de siliconaglicol, ácidos grasos y alcoholes grasos.

- 45 Además de los principios activos descritos anteriormente pueden usarse también ceras, tal como por ejemplo cera carnauba, cera candelilla, cera de abeja, cera microcristalina, cera de ozoquerita y oleatos, miristatos, linoleatos y estearatos de Ca, Mg y Al.

Además puede encontrarse una emulsión como emulsión O/W. Una emulsión de este tipo contiene habitualmente una fase de aceite, emulsionantes, que estabilizan la fase de aceite en la fase de agua, y una fase acuosa, que habitualmente se encuentra espesa. Como emulsionantes se tienen en consideración preferentemente emulsionantes O/W, tal como éster de poliglicerina, éster de sorbitano o glicéridos parcialmente esterificados.

- 50 Según otra forma de realización preferente, en el caso de los agentes se trata de gel de ducha, una formulación de champú o un preparado de baño.

- 55 Tales formulaciones contienen al menos un principio activo descrito anteriormente así como habitualmente tensioactivos aniónicos como tensioactivos básicos y tensioactivos anfóteros y/o no iónicos como cotensioactivos. Otros principios activos adecuados y/o coadyuvantes se seleccionan en general entre lípidos, esencias de perfume, sustancias colorantes, ácidos orgánicos, conservantes y antioxidantes así como espesantes/formadores de gel, agentes acondicionadores de la piel y agentes humectantes.

Estás formulaciones contienen en particular del 2 al 50 % en peso, tal como del 5 al 40 % en peso, o del 8 al 30 % en peso de tensioactivos, con respecto al peso total de la formulación.

En los preparados de lavado, de ducha y de baño pueden usarse todos los tensioactivos aniónicos, neutros, anfóteros o catiónicos usados habitualmente en agentes de limpieza del cuerpo.

- 5 Tensioactivos aniónicos adecuados son por ejemplo alquilsulfatos, alquiletersulfatos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsuccinatos, alquilsulfosuccinatos, N-alcoilsarcosinatos, acilauratos, acilisotionatos, alquifosfatos, alquileterfosfatos, alquiletercarboxilatos, alfa-olefinsulfonatos, en particular las sales alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo de sodio, potasio, magnesio, calcio, así como sales de amonio y de trietanolamina. Los alquiletersulfatos, alquileterfosfatos y alquiletercarboxilatos pueden presentar entre 1 a 10 unidades de óxido de etileno u óxido de propileno, preferentemente de 1 a 3 unidades de óxido de etileno, en la molécula.

A esto pertenecen por ejemplo laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, lauriletersulfato de sodio, lauriletersulfato de amonio, laurilsarcosinato de sodio, oleilsuccinato de sodio, laurilsulfosuccinato de amonio, dodecilbenzolsulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de trietanolamina.

- 15 Tensioactivos anfóteros adecuados son por ejemplo alquilbetaínas, alquilamidopropilbetaínas, alquilsulfobetaínas, alquiglicinatos, alquilcarboxiglicinatos, alquilanfoacetatos o -propionatos, alquilanfodiaceatos o -dipropionatos.

Por ejemplo pueden usarse cocodimetilsulfopropilbetaína, laurilbetaína, cocamidopropilbetaína o cocanfopropionato de sodio.

- 20 Como tensioactivos no iónicos son adecuados por ejemplo los productos de reacción de alcoholes alifáticos o alquifenoles con 6 a 20 átomos de C en la cadena de alquilo, que puede ser lineal o ramificado, con óxido de etileno y/u óxido de propileno. La cantidad de óxido de alquilo asciende aprox. a de 6 a 60 moles por un mol de alcohol. Además son adecuados alquilaminóxidos, mono- o dialquilalcanolamidas, éster de ácido graso de polietilenglicoles, amidas de ácidos grasos etoxiladas, alquilpoliglicósidos o ésteres de éter de sorbitano.

Además pueden contener los preparados de lavado, de ducha y de baño tensioactivos catiónicos habituales, tal como por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios, por ejemplo cloruro de cetiltrimetilamonio.

- 25 Además, las formulaciones de gel de ducha/champú pueden contener agentes espesantes, tal como por ejemplo cloruro de sodio, PEG-55, oleato de propilenglicol, metilglucosediato de PEG-120 y otros agentes conservantes, otros principios activos y coadyuvantes y agua.

ii) Configuraciones especiales para agentes para la aplicación sobre el cabello:

- 30 Según otra forma de realización preferente, en el caso de los agentes se trata de un agente de tratamiento para el cabello, que es de acuerdo con la invención, en tanto que esto se encuentre en las reivindicaciones.

Los agentes de tratamiento para el cabello contienen en particular al menos un principio activo descrito anteriormente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 al 50 % en peso, tal como por ejemplo del 0,001 al 10 % en peso, en particular del 0,005 al 0,1 % en peso, con respecto al peso total del agente.

- 35 Preferentemente se encuentran los agentes de tratamiento para el cabello en forma de un fijador de espuma, mousse para el cabello, gel para el cabello, champús, spray para el cabello, espuma para el cabello, fluido para despuntar, agente de nivelación para onda permanente, tintes para el cabello y agentes blanqueadores para el cabello o "tratamientos Hot-Oil". Dependiendo del campo de aplicación pueden aplicarse las preparaciones cosméticas para el cabello como pulverización (en aerosol), espuma (en aerosol), gel, pulverización de gel, crema, loción o cera. Las pulverizaciones para el cabello comprenden a este respecto tanto pulverizaciones de aerosol como también pulverizaciones de bomba sin gas propelente. Las espumas para el cabello comprenden tanto espumas de aerosol como también espumas de bomba sin gas propelente. Las pulverizaciones para el cabello y espumas para el cabello comprenden preferentemente de manera predominante o exclusivamente componentes solubles en agua o dispersables en agua. Si los compuestos usados en las pulverizaciones para el cabello y espumas para el cabello pueden dispersarse en agua, éstos pueden usarse en forma de microdispersiones acuosas con diámetros de partícula de habitualmente 1 a 350 nm, preferentemente de 1 a 250 nm. Los contenidos en sólidos de estos preparados se encuentran a este respecto habitualmente en un intervalo de aproximadamente el 0,5 al 20 % en peso. Estas microdispersiones no requieren por regla general ningún emulsionante o tensioactivo para su estabilización.

- 50 Las formulaciones cosméticas para el cabello contienen en una forma de realización especial a) del 0,0001 al 50 % en peso o del 0,001 al 10, o del 0,005 al 1 % en peso al menos de un principio activo descrito anteriormente, b) del 20 al 99,95 % en peso de agua y/o alcohol, c) del 0 al 50 % en peso al menos de un gas propelente, d) del 0 al 5 % en peso al menos de un emulsionante, e) del 0 al 3 % en peso al menos de un agente espesante, así como hasta el 25 % en peso de otras partes constituyentes.

Por alcohol ha de entenderse todos los alcoholes habituales en la cosmética, por ejemplo etanol, isopropanol, n-propanol.

Además, a esto pertenecen todos los polímeros de estilismo y acondicionadores conocidos en la cosmética, que pueden usarse en combinación con los principios activos descritos anteriormente, en caso de que deban ajustarse propiedades muy especiales.

- 5 Como polímeros para la cosmética del cabello convencionales son adecuados por ejemplo los polímeros catiónicos, aniónicos, neutros, no iónicos y anfóteros mencionados anteriormente, a los que se hace referencia en el presente documento.

- 10 Para el ajuste de determinadas propiedades pueden contener las preparaciones adicionalmente también sustancias acondicionadoras a base de compuestos de silicona. Los compuestos de silicona adecuados son por ejemplo polialquilsiloxanos, poliarilsiloxanos, poliarilalquilsiloxanos, polietersiloxanos, resinas de silicona o dimeticona-copolioles (CTFA) y compuestos de silicona con funcionalidad amino tal como amodimeticonas (CTFA).

Los polímeros son adecuados en particular como agentes de fijación en preparaciones para el estilismo del cabello, en particular pulverizaciones para el cabello (pulverizaciones de aerosol y pulverizaciones de bomba sin gas propelente) y espumas para el cabello (espumas de aerosol y espumas de bomba sin gas propelente).

- 15 En una forma de realización preferente contienen las preparaciones de pulverización a) del 0,0001 al 50 % en peso o del 0,001 al 10, o del 0,005 al 1 % en peso al menos de un principio activo descrito anteriormente, b) del 20 al 99,9 % en peso de agua y/o alcohol, c) del 0 al 70 % en peso al menos de un gas propelente, d) del 0 al 20 % en peso de otras partes constituyentes.

- 20 Los agentes propelentes son los agentes propelentes usados habitualmente para pulverizaciones para el cabello o espumas para aerosol. Se prefieren mezclas de propano/butano, pentano, éter dimetilico, 1,1-difluoreetano (HFC-152 a), dióxido de carbono, nitrógeno o aire comprimido.

Una formulación preferente para espumas de aerosol para el cabello contiene a) del 0,0001 al 50 % en peso o del 0,001 al 10, o del 0,005 al 1 % en peso al menos de un principio activo descrito anteriormente, b) del 55 al 99,8 % en peso de agua y/o alcohol, c) del 5 al 20 % en peso de un gas propelente, d) del 0,1 al 5 % en peso de un emulsionante, d) del 0 al 10 % en peso de otras partes constituyentes.

- 25 Como emulsionantes pueden usarse todos los emulsionantes usados habitualmente en espumas para el cabello. Los emulsionantes adecuados pueden ser no iónicos, catiónicos o bien aniónicos o anfóteros.

Ejemplos de emulsionantes no iónicos (nomenclatura INCI) son Laureth, por ejemplo Laureth-4; Ceteth, por ejemplo Cetheth-1, polietilenglicolcetéteres, Cetareth, por ejemplo Cetheareth-25, glicéridos de ácido graso de poliglicol, lecitina hidroxilada, ésteres lácticos de ácidos grasos, alquilpoliglicósidos.

- 30 Ejemplos de emulsionantes catiónicos son dihidrogenofosfato de cetildimetil-2-hidroxietilamonio, cloruro de cetiltrimonio, bromuro de cetiltrimonio, metilsulfato de cocotrimonio, Quaternium-1 a x (INCI).

- 35 Los emulsionantes aniónicos pueden seleccionarse por ejemplo del grupo de los alquilsulfatos, alquiletersulfatos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsuccinatos, alquilsulfosuccinatos, N-alcoilsarcosinatos, acilauratos, acilisetionatos, alquifosfatos, alquileterfosfatos, alquiletercarboxilatos, alfa-olefinsulfonatos, en particular las sales alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, así como sales de amonio y de trietanolamina. Los alquiletersulfatos, alquileterfosfatos y alquiletercarboxilatos pueden presentar entre 1 a 10 unidades de óxido de etileno u óxido de propileno, preferentemente de 1 a 3 unidades de óxido de etileno en la molécula.

- 40 Una preparación adecuada para geles de estilismo puede estar compuesta por ejemplo tal como sigue: a) del 0,0001 al 50 % en peso o del 0,001 al 10, o del 0,005 al 1 % en peso al menos de un principio activo descrito anteriormente, b) del 80 al 99,85 % en peso de agua y/o alcohol, c) del 0 al 3 % en peso, preferentemente del 0,05 al 2 % en peso, de un agente formador de gel, d) del 0 al 20 % en peso de otras partes constituyentes.

- 45 El uso de agentes formadores de gel puede ser ventajoso, para ajustar propiedades reológicas especiales u otras propiedades de aplicación técnica de los geles. Como agente formador de gel pueden usarse todos los agentes formadores de gel habituales en la cosmética. A esto pertenecen poli(ácido acrílico) reticulado ligeramente, por ejemplo carbómero (INCI), derivados de celulosa, por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosas modificadas de manera catiónica, polisacáridos, por ejemplo goma xantana, triglicérido caprílico/cáprico, copolímeros de acrilato de sodio, Polyquaternium-32 (y) parafina líquida (INCI), copolímeros de acrilato de sodio (y) parafina líquida (y) PPG-1 Trideceth-6, copolímeros de cloruro de acilamidopropiltrimonio / acilamida, Steareth-10-aliléter, copolímeros de acrilato, Polyquaternium-37 (y) parafina líquida (y) PPG-1 Trideceth-6, Polyquaternium 37 (y) 50 dicaprato/dicaprilato de propilenglicol (y) PPG-1 Trideceth-6, Polyquaternium-7, Polyquaternium-44.

Las formulaciones de champú especiales contienen a) del 0,0001 al 50 % en peso o del 0,001 al 10, o del 0,005 al 1 % en peso al menos de un principio activo descrito anteriormente, b) del 25 al 94,95 % en peso de agua, c) del 5 al 50 % en peso de tensioactivos, c) del 0 al 5 % en peso de otro agente acondicionador, d) del 0 al 10 % en peso de otras partes constituyentes cosméticas.

En las formulaciones de champú pueden usarse todos los tensioactivos aniónicos, neutros, anfóteros o catiónicos usados habitualmente en champús.

Tensioactivos aniónicos adecuados son por ejemplo alquilsulfatos, alquiletersulfatos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsuccinatos, alquilsulfosuccinatos, N-alcoilsarcosinatos, acilauratos, acilisotionatos, alquilfosfatos, alquileterfosfatos, alquiletercarboxilatos, alfa-olefinsulfonatos, en particular las sales alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo de sodio, potasio, magnesio, calcio, así como sales de amonio y de trietanolamina. Los alquiletersulfatos, alquileterfosfatos y alquiletercarboxilatos pueden presentar entre 1 a 10 unidades de óxido de etileno u óxido de propileno, preferentemente de 1 a 3 unidades de óxido de etileno en la molécula.

Son adecuados por ejemplo laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, lauriletersulfato de sodio, lauriletersulfato de amonio, lauroilsarcosinato de sodio, oleilsuccinato de sodio, laurilsulfosuccinato de amonio, dodecilbenzolsulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de trietanolamina.

Tensioactivos anfóteros adecuados son por ejemplo alquilbetaínas, alquilamidopropilbetaínas, alquilsulfobetaínas, alquilglicinatos, alquilcarboxiglicinatos, alquilanfoacetatos o -propionatos, alquilanfodiaceatos o -dipropionatos.

Por ejemplo pueden usarse cocodimetilsulfopropilbetaína, laurilbetaína, cocamidopropilbetaína o cocanfopropionato de sodio.

Como tensioactivos no iónicos son adecuados por ejemplo los productos de reacción de alcoholes alifáticos o alquifenoles con 6 a 20 átomos de C en la cadena de alquilo, que puede ser lineal o ramificado, con óxido de etileno y/u óxido de propileno. La cantidad de óxido de alquileo asciende aprox. a de 6 a 60 moles por un mol de alcohol. Además son adecuados alquilaminóxidos, mono- o dialquilalcanolamidas, éster de ácido graso de polietilenglicoles, alquilpoliglicósidos o ésteres de éter de sorbitano.

Además pueden contener las formulaciones de champú tensioactivos catiónicos habituales, tal como por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios, por ejemplo cloruro de cetiltrimetilamonio.

En las formulaciones de champú pueden usarse para la obtención de determinados efectos acondicionadores habituales en combinación con los principios activos descritos anteriormente.

A esto pertenecen por ejemplo los polímeros catiónicos mencionados anteriormente con la denominación Polyquaternium según INCI, en particular copolímeros de vinilpirrolidona/sales de N-vinilimidazolio (Luviquat FC, Luviquat HM, Luviquat MS, Luviquat Care), copolímeros de N-vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo, cuaternizados con sulfato de dietilo (Luviquat D PQ 11), copolímeros de N-vinilcaprolactama/N-vinilpirrolidona/sales de N-vinilimidazolio (Luviquat D Hold), derivados de celulosa catiónicos (Polyquaternium-4 y -10), copolímeros de acrilamida (Polyquaternium-7). Además pueden usarse hidrolizados de proteína así como sustancias acondicionadoras a base de compuestos de silicona, por ejemplo polialquisiloxanos, poliarilsiloxanos, poliarilalquisiloxanos, polietersiloxanos o resinas de silicona. Otros compuestos de silicona adecuados son dimeticona-copolioles (CTFA) y compuestos de silicona con funcionalidad amino tal como amodimeticonas (CTFA). Además pueden usarse derivados catiónicos de goma guar tal como cloruro de guarhidroxipropiltrimonio (INCI).

4.3 Agentes para el cuidado de la boca refrescantes (de acuerdo con la invención, en tanto que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

Los agentes para el cuidado de la boca pueden formularse de manera en sí conocida, por ejemplo como pasta de dientes, dentífricos en gel, o agentes para el cuidado de la boca acuosos o acuoso-alcohólicos (colutorio).

Las composiciones para el cuidado de la boca de acuerdo con la invención contienen, con respecto al peso de la composición, del 0,00001 al 50 % en peso, del 0,0001 al 10 % en peso, del 0,001 al 5 % en peso, del 0,005 al 1 % en peso o del 0,1 al 20 % en peso, del 0,5 al 15 % en peso o del 1 al 5 % en peso de la cantidad total al menos de un principio activo descrito anteriormente.

Además pueden contener los agentes para el cuidado de la boca, en particular pastas de dientes, también abrasivos, tal como óxido de silicio hidratado, fosfato de dicalcio dihidratado, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, pirofosfato de calcio y óxido de aluminio. Por ejemplo puede usarse también una mezcla de silicio precipitado que tiende a la viscosidad y silicio precipitado abrasivo [Handbook of Pharmaceutical Excipients, The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth High Street, London SE 1 7JN, Inglaterra, páginas 253-256]. El primer mencionado se usa debido a sus propiedades tixotrópicas, el segundo debido a su mejor actividad en la eliminación de sustancias adheridas en las superficies dentales. El uso de estos productos garantiza una baja acción abrasiva, ya que se trata de sólidos amorfos de dureza media, que son compatibles al mismo tiempo completamente con el fluoruro usado como agente de mineralización, dado que no contienen sales cálcicas, que provocarían su insolubilidad y reducirían su biodisponibilidad.

La formulación de los agentes para el cuidado de la boca, tal como por ejemplo pasta de dientes, puede contener también aditivos y vehículos adecuados para mejorar sus propiedades y facilitar la preparación. Éstos se seleccionan por ejemplo entre aglutinantes, espesantes, fragancias, sustancias colorantes, conservantes, agentes humectantes o

agentes que retienen la humedad, tensioactivos, lubricantes, agentes opacificantes, sustancias remineralizantes, tensioactivos, tampones, alcoholes, vitaminas, agua, principios activos adicionales y sus mezclas.

5 Como aglutinante puede usarse cualquier agente usado normalmente en la preparación de este tipo de formulaciones, por ejemplo goma tragacanto. El aglutinante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,5-1,5 % en peso de la cantidad total.

10 En el agente para el cuidado de la boca pueden incorporarse también agentes espesantes orgánicos, tal como carboximetilcelulosa sódica, éter de celulosa, goma xantana, carragenanos, alginato de sodio y carbopoles. Pueden usarse también agentes espesantes inorgánicos, tal como agentes espesantes de óxido de silicio, silicatos de aluminio y sodio y arcillas, para la facilitación de la correspondiente reología. El agente espesante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,5-5 % en peso de la cantidad total.

La pasta de dientes puede aromatizarse mediante adición de una sustancia aromática habitual adecuada, por ejemplo de un aroma de menta piperita. Los aceites esenciales incluyendo entre otra esencia de clavo, esencia de canela, esencia de menta piperita y esencia de hierbabuena son igualmente adecuados. La sustancia aromática puede estar contenida en la formulación en una cantidad del 0,5-15 % en peso de la cantidad total.

15 Como colorante puede usarse cualquier colorante usado habitualmente en la preparación de pasta de dientes, por ejemplo azul brillante FCF, C.42090 [KIRSCH PHARMA]. El colorante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,001-0,005 % en peso de la cantidad total.

20 En el caso del conservante puede tratarse de cualquier agente habitual, tal como por ejemplo un derivado del ácido benzoico, por ejemplo benzoato de p-hidroxi-metilo. El conservante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,1-0,3 % en peso de la cantidad total.

Como edulcorante puede usarse, por ejemplo, sacarina sódica o ácido ciclámico y sus derivados, por ejemplo ciclamato de sodio. El edulcorante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,08-0,15 % en peso de la cantidad total.

25 El agente humectante o agente que retiene la humedad usado para impedir el secado y el endurecimiento de la pasta de dientes se selecciona en particular entre glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol y polietilenglicoles líquidos, en particular una mezcla de sorbitol, glicerol y xilitol, por ejemplo en una proporción del 1-60 % en peso de la cantidad total.

30 Como lubricantes puede ser cualquiera de los agentes usados habitualmente en la formulación de una pasta de dientes, por ejemplo dimeticona (polímero del dimetilpolisiloxano), en el caso del cual se trata de un agente tensioactivo, que contribuye a conferir a la pasta de dientes buenas propiedades reológicas. El lubricante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,25 al 0,75 % en peso de la cantidad total.

Como agente opacificante puede usarse cualquiera de los agentes usados habitualmente, por ejemplo dióxido de titanio. El agente opacificante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,05 al 1 % en peso de la cantidad total.

35 Como agente remineralizante se usa una fuente de fluoruro, por ejemplo fluoruro de sodio, fluoruro de estaño(II) y monofluorofosfato de sodio, dado que de esta manera el 100 % de un fluoruro activo como agente para la remineralización de las lesiones blancas, originadas mediante los ácidos orgánicos, que son una consecuencia del metabolismo bacteriano. El agente remineralizante puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,2 al 0,4 % en peso de la cantidad total.

40 Normalmente pueden estar contenidas además partes constituyentes habituales, tal como tensioactivos aniónicos, tal como por ejemplo laurilsulfato de sodio, N-laurilsarcosinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio y alquilgliceriletersulfonato de sodio. El tensioactivo puede estar contenido en la formulación en una cantidad del 0,05 al 5 % en peso de la cantidad total.

45 Si se desea, puede contener la pasta de dientes propuesta también vitamina, que se selecciona del grupo formado por vitamina A, vitamina B5, vitamina C y vitamina E y sus mezclas. En el caso de un uso puede estar contenida cualquier vitamina en la formulación en una cantidad del 0,1 al 5 % en peso de la cantidad total. Estas vitaminas pueden usarse como tales, en forma de provitaminas o en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La vitamina A, que se usa por regla general en forma de su sal de palmitato, favorece la epitelización de la mucosa bucal y protege la encía. La vitamina B5, dicho de manera más exacta el D-pantenol, actúa de manera analgésica, curativa y antiinflamatoria, protege la mucosa epitelial, favorece la epitelización de las lesiones y alisa las cicatrices; es adecuada para el tratamiento de lesiones que se producen como consecuencia de extracciones dentales, gingivitis, estomatitis, dolores tras la colocación de prótesis dentales, úlceras, lesiones traumáticas de la mucosa, aftas crónicas y recurrentes. La vitamina C regenera el epitelio de la mucosa bucal, favorece la síntesis de colágeno y el sistema inmunitario (mecanismo de inflamación) y eleva la capacidad de protección de los fagocitos frente a bacterias. La vitamina E, que se usa normalmente en forma de su sal de acetato, actúa de manera analgésica y antiinflamatoria, protege la mucosa bucal frente a la sobreoxidación de grasas como consecuencia de la formación de radicales libres

50

55

y frente a sustancias contaminantes del medioambiente (ozono, humo de cigarrillos, etc.) y favorece la cicatrización de lesiones. Mediante la adición de una o algunas de estas vitaminas ofrece esta descripción una pasta de dientes que, además de las propiedades mencionadas anteriormente, tiene también características antiinflamatorias y efectos analgésicos, que elevan la capacidad de protección de las membranas de la mucosa bucal y reducen el índice de la formación de placa bacteriana y de sarro así como la contaminación bacteriana.

Los principios activos adicionales son por ejemplo agentes antimicrobianos y agentes de penetración de la placa, tal como beta-naftol, timol, clorotimol y hexilresorcina; o compuestos germicidas, tal como compuestos de amonio cuaternarios; agentes para la lucha contra el sarro, tal como pirofosfato de tetrasodio, GANTREZ-Polymer® S-70, tripolifosfato de sodio y citrato de cinc; compuestos de peróxido, tal como peróxido de hidrógeno y peróxidos inorgánicos.

Dado el caso puede usarse también un tampón, que está contenido en concentraciones adecuadas para el mantenimiento de un valor de pH de aproximadamente 6-8, tal como por ejemplo tampón de fosfato de metal alcalino. La presencia de iones potasio ejerce además una acción que calma la hipersensibilidad.

Agua o alcohol pueden estar contenidos en una proporción del 1 al 20 % en peso de la cantidad total del agente.

En combinación con el alcohol o en lugar del alcohol pueden usarse también compuestos de glicol, tal como glicerol, sorbitol o propilenglicol.

El agente para el cuidado de la boca puede prepararse fácilmente mediante mezclado de cantidades adecuadas de las distintas partes constituyentes en un reactor equipado por ejemplo con palas agitadoras.

4.4. Apósitos refrescantes (de acuerdo con la invención, en tanto que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

Básicamente puede variar el contenido en principios activos a través de un amplio intervalo, tal como por ejemplo del 0,00001 al 50 % en peso, en particular del 0,001 al 10 % en peso o del 0,005 al 1 % en peso.

Los apósitos pueden estar constituidos de manera discrecional, por ejemplo según el sistema de matriz, el sistema de membrana o el sistema de material no tejido (Drug Dev. Ind. Pharm. 14 (1988), 183-209; Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (1987), 589-651; Drugs of Today 23 (1987), 625-646).

El sistema de matriz está constituido de la manera más sencilla por 3 partes: la lámina de apoyo flexible, la matriz de adhesión que contiene el principio activo y una lámina separable. En el caso de que se use una matriz no adhesiva, debe dotarse una zona de borde de la lámina de apoyo de adhesivo para la adherencia sobre la piel.

Un sistema membrana presenta, por el contrario, al menos 5 partes: una lámina de apoyo flexible, un depósito con principio activo disuelto o suspendido, una membrana para el control de la liberación de principio activo, una capa adhesiva colocada sobre la membrana y una lámina separable.

En el caso del sistema de material no tejido, la capa que contiene el principio activo está constituida por un material no tejido absorbente o polímero poroso, que está empapado con una solución o suspensión de principio activo. Esta capa, que está unida de manera fija con la lámina de apoyo, se cubre mediante una lámina separable. El borde de la lámina de apoyo está dotado de adhesivo, para la aplicación sobre la piel.

Básicamente pueden formularse de esta manera todos los principios activos descritos anteriormente.

Los coadyuvantes que van a usarse son los habituales para la preparación de apósitos. Además del agente adhesivo, por regla general un polímero con una temperatura de transición vítrea entre -70 y -10, en particular -55 y -25 °C, así como una lámina de soporte, que está revestida con este agente adhesivo, y el principio activo se añaden con frecuencia emulsionantes, agentes espesantes así como sustancias que deben influir en la liberación de principio activo, y otros coadyuvantes.

Los polímeros adhesivos con las temperaturas de transición vítrea bajas mencionadas anteriormente se conocen, por ejemplo de las patentes estadounidenses 2 973 282 y 3 307 544. Las bandas y láminas autoadhesivas deben adherirse sobre la piel humana con el simple contacto, sin embargo debe ser la cohesión de la capa adhesiva y su adhesión a la lámina de soporte mayor que la adhesión a la piel, de modo que puedan separarse de nuevo en gran parte sin residuos. Se trata por regla general de copolímeros a base de ésteres de ácido acrílico y metacrílico de alcoholes con 2 a 12, en particular de 4 a 8 átomos de carbono, que pueden contener numerosos otros comonomeros introducidos de manera polimerizada, por ejemplo ácido (met)acrílico, (met)acrilonitrilo, (met)acrilamida, N-*terc*-butil-(met)acrilamida, ésteres vinílicos tal como acetato, propionato o butirato de vinilo, otros compuestos de vinilo tal como estireno, además butadieno. Se destacan especialmente acrilato de butilo y acrilato de 2-etilhexilo. Los polímeros pueden estar reticulados mediante adición de cantidades bajas de comonomeros con 2 o más dobles enlaces copolimerizables, o sea por ejemplo de diacrilatos, tal como diacrilato butanodiol, o compuestos de divinilo, tal como divinilbenceno, o mediante adición de otros agentes de reticulación, por ejemplo resinas de melamina-formaldehído. Como polímeros adhesivos pueden usarse además poliisobutilenos y poliviniléter de distinto peso molecular.

El tamaño de partícula de las dispersiones debe encontrarse entre 50 y 500 nm, en particular entre 50 y 200 nm. El tamaño de partícula y el grado de reticulación pueden ajustarse de manera conocida dependiendo de las condiciones de polimerización y los comonomeros. Tamaños de partículas más pequeños y un elevado grado de reticulación pueden provocar un aumento de la liberación de principio activo.

- 5 Los apósitos de matriz pueden prepararse de manera conocida, disolviéndose o dispersándose finamente el principio activo en una solución de polímero adecuada y extendiéndose a continuación esta masa autoadhesiva que contiene principio activo por medio de procedimientos de aplicación por rodillo o rasquetas para dar la película. En algunos casos es conveniente, disolver o dispersar finamente el principio activo antes de la adición a la solución de polímero en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol o acetona. Mediante esto puede conseguirse una mejor distribución del principio activo en el polímero.

- 10 Los apósitos pueden prepararse también según la solicitud de patente alemana P 38 07 283.1, introduciéndose el principio activo en forma de polvo fino (tamaño de partícula por debajo de 200, en particular por debajo de 50 μm) en la dispersión de látex acuosa, o dispersándose o disolviéndose en una solución de emulsionante acuosa y añadiéndose esta mezcla a la dispersión de látex acuosa a una temperatura de 10 a 80, en particular de 30 a 70 °C.
- 15 Además puede mezclarse también la sal de un principio activo en solución acuosa con la dispersión de polímero con un valor de pH con el que se encuentre el principio activo predominantemente en la forma ionizada soluble en agua. Mediante el desplazamiento de pH se lleva entonces el principio activo a la forma insoluble en agua no cargada y de manera simultánea se introduce mediante emulsión en la dispersión.

- 20 De manera conveniente se dispone el principio activo, se añade el emulsionante y agua y se mezcla entonces con la dispersión de polímero. La dispersión que contiene principio activo así obtenida se dota dado el caso de otros coadyuvantes y, tal como se ha mencionado, se extiende de manera en sí conocida sobre una lámina de apoyo para dar una película y se seca. La temperatura de secado puede encontrarse en este sentido entre temperatura ambiente y 100 °C, encontrándose un valor óptimo entre el secado rápido pretendido y la formación de burbujas que ha de evitarse en la película así como carga térmica del principio activo en general a de 35 a 45 °C.

- 25 Este procedimiento tiene la gran ventaja de la evitación de disolventes orgánicos. Sin embargo se tienen en consideración en principio también todos los otros procedimientos de preparación habituales para apósitos de matriz.

- Las películas resultantes tienen espesores de 10 a 800, preferentemente de 50 a 300 μm . La preparación de películas puede realizarse de manera continua o de manera discontinua. El procedimiento de aplicación puede repetirse varias veces, hasta que la película haya conseguido el espesor deseado. La capa de polímero adhesiva contiene el principio activo en una concentración en el intervalo del 1 al 40, en particular del 5 al 25 % en peso. La misma concentración se aplica también para el líquido de depósito en el sistema de membrana y para la solución o dispersión de principios activos, con la que se empapa, en el caso el sistema de material no tejido, el material no tejido o el polímero poroso.

- 30 Como emulsionantes tanto para los principios activos como también los polímeros se usan los tensioactivos habituales para ello, tal como la sal de sodio de ácidos grasos de cadena larga y del semiéster de ácido sulfúrico de un alcohol graso (dado el caso oxietilado) como ejemplos de tensioactivos aniónicos así como alquilfenoles polioxietilados y alcoholes grasos de cadena larga (por ejemplo hexadecan-(1)-ol) y ésteres parciales de ácidos grasos de glicerol como ejemplos de tensioactivos no iónicos y coemulsionantes.

- 35 La viscosidad deseada de la masa recién extendida puede ajustarse por ejemplo con poli(ácidos acrílicos) o derivados de celulosa.

- 40 Como agentes de reticulación adicionales que mejoran la cohesión y con ello las propiedades adhesivas de las películas, pueden usarse por ejemplo resinas de melamina-formaldehído.

- En el sentido de una mejora de la liberación de principio activo actúan las sustancias de hinchamiento tal como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa o poliácridatos, dado que la película puede absorber cada vez más agua y debido a ello disminuye la resistencia a la difusión. La liberación de los principios activos puede mejorarse además mediante la adición de plastificantes hidrófilos tal como glicerol, 1,2-propanodiol o polietilenglicoles y plastificantes lipófilos tal como triacetina, ftalato de dibutilo o miristato de isopropilo.

- 45 Los apósitos de matriz dan como resultado habitualmente una liberación de principio activo de 1° orden. Mediante el uso de cargas, que adsorben el principio activo, tal como aerosil, celulosa microcristalina o lactosa, resulta aproximadamente una liberación de orden 0.

- 50 La lámina de apoyo, sobre la que se seca la masa autoadhesiva que contiene principio activo, es prácticamente impermeable de manera apropiada tanto para el principio activo como para el vapor de agua. Puede estar constituida por ejemplo por una lámina de material compuesto de aluminio y plástico, una lámina de plástico metalizada, una lámina de plástico que está dotada en el lado de principio activo de una capa de bloqueo de, por ejemplo, poli(cloruro de vinilideno), o por una lámina de plástico sencilla, por ejemplo lámina de poliéster.

- 55 Los apósitos, que están estructurados según el sistema de membrana, se preparan igualmente de manera habitual (por ejemplo documentos EP 0 186 071 A2, US 4 262 003).

La preparación de los apósitos estructurados según el sistema de material no tejido se realiza debido a que se empapan materiales no tejidos o polímeros porosos fijados sobre la lámina de apoyo con una solución o dispersión del principio activo en un disolvente hidrófilo o lipófilo o mezcla de disolventes. A continuación se aplica la lámina separable impermeable.

5 4.5 Alimentos refrescantes (de acuerdo con la invención, en tanto que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

Los alimentos refrescantes pueden encontrarse (a temperatura ambiente) en forma sólida, líquida, semisólida, pastosa, cremosa o en forma de espuma. Éstos contienen además de las partes constituyentes alimenticias convencionales al menos una cantidad eficaz (es decir de acción refrescante) al menos de un principio activo descrito anteriormente.

Las partes constituyentes típicas son a este respecto grasas, hidratos de carbono, proteínas, fibras alimentarias, agua, alcohol y similares.

La proporción de proteína puede ascender por ejemplo a del 0 al 50 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de grasa puede ascender por ejemplo a del 0 al 50 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de hidrato de carbono puede ascender por ejemplo a del 0 al 90 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de fibra alimentaria puede ascender por ejemplo a del 0 al 90 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de agua puede ascender por ejemplo a del 0 al 95 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de alcohol puede ascender por ejemplo a del 0 al 15 % en peso, con respecto al peso total del alimento; la proporción de principios activos descritos anteriormente puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo del 0,0001 al 50, del 0,001 al 20, del 0,005 al 1, o del 0,01 al 10, en particular del 0,1 al 10 o del 1 al 5 % en peso, con respecto al peso total del alimento.

Ejemplos de hidratos de carbono son por ejemplo mono- y disacáridos, glucosa, galactosa, manosa, lactosa, maltosa, y sacarosa; fructosa y manosa; polisacáridos tal como por ejemplo almidón, maltodextrinas, harina.

El término "fibra alimentaria" se refiere a fibras alimentarias solubles, insolubles, fermentables, no fermentables o una combinación cualquiera de tales fibras alimentarias. En el caso de la fibra alimentaria puede tratarse por ejemplo de fibras de soja, pectina, determinados almidones resistentes, oligofructosa, inulina, fibras de avena, fibras de guisantes, goma guar, goma acacia, celulosa modificada.

En el caso de la parte constituyente de grasa puede tratarse de un lípido o grasa discrecional, cuya idoneidad para su uso en alimentos se conoce. Las grasas típicas son entre otras grasa de la leche, aceite de cardo, aceite de canola, lípido de yema de huevo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de pescado y fracciones de todos los aceites mencionados anteriormente, que se derivan de esto, tal como palmoleína, triglicéridos de cadena media (MCT), y ésteres de ácidos grasos, tratándose en el caso de los ácidos grasos, por ejemplo, de ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido linolénico, ácido oleico, ácido láurico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caprónico. Las formas con alto contenido en ácido oleico de distintos aceites se consideran también adecuados para el presente uso, tal como aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico y aceite de cardo con alto contenido en ácido oleico.

En el caso de proteína puede tratarse de una proteína discrecional y/o mezcla de aminoácidos, cuya idoneidad para su uso en alimentos se conoce. Proteínas típicas son proteínas animales, proteínas vegetales tal como proteína de soja, proteína de la leche tal como proteína de la leche desnatada, proteína de suero y caseína, y aminoácidos (o sales de los mismos) tal como isoleucina, fenilalanina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano, arginina, glutamina, taurina, valina. Fuentes de proteína preferentes son proteína de suero, caseinato de sodio o caseinato de calcio, que dado el caso está mezclado con aminoácidos. Para algunas aplicaciones, una fuente de proteína preferente es proteína hidrolizada (hidrolizado de proteínas), que dado el caso está mezclada con aminoácidos.

En el caso del hidrolizado de proteínas puede tratarse de un hidrolizado de proteínas adecuado discrecional que se use en un alimento, tal como hidrolizado de proteína de soja, hidrolizado de caseína, hidrolizado de proteína de suero, otros hidrolizados de proteínas animales y vegetales y mezclas de los mismos. El hidrolizado de proteínas de la composición es preferentemente un hidrolizado de proteína de soja, hidrolizado de proteína de suero o un hidrolizado de proteína de caseína, que comprende péptidos cortos y aminoácidos y dado el caso está mezclado con aminoácidos adicionales. En una forma de realización preferente, el hidrolizado de proteínas adecuado contiene una alta proporción de aminoácidos libres (por ejemplo más del 40 %) y fragmentos de péptidos de bajo peso molecular.

La proteína hidrolizada de la composición está mezclada también preferentemente con distintos aminoácidos libres, para facilitar un contenido en aminoácidos equilibrado de acuerdo con la nutrición. Ejemplos de tales aminoácidos libres son entre otros L-triptófano, L-metionina, L-cistina, L-tirosina y L-arginina.

Los alimentos contienen dado el caso también vitaminas y minerales. Para el experto es familiar que se hayan

establecido requerimientos mínimos para determinadas vitaminas y minerales, que son necesarios para la función fisiológica normal. El experto sabe además que deben añadirse a los alimentos cantidades adicionales adecuadas de partes constituyentes de vitaminas y minerales, para compensar ciertas pérdidas durante el procesamiento y almacenamiento de composiciones de este tipo. La composición contiene dado el caso cantidades significativas de acuerdo con la nutrición de vitaminas y minerales.

Ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes, que se encuentren dado el caso en la composición descrita en el presente documento, son entre otros vitamina A, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D, inositol, taurina, ácido fólico, tiamina, riboflavina, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, zinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, beta-caroteno, nucleótidos, selenio, cromo, molibdeno y L-carnitina. Los minerales se añaden habitualmente en forma de sal.

La composición contiene dado el caso también habitualmente emulsionantes y/o estabilizadores tal como lecitina (por ejemplo de huevo o soja), lecitina modificada (por ejemplo de manera enzimática o acetilada), carragenano, goma xantana, mono- y diglicéridos, goma guar, carboximetilcelulosa, lactilatos de estearoilo, monoglicéridos succinilados, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, ésteres de ácido diacetiltartárico de monoglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos o mezclas discrecionales de los mismos.

La composición contiene opcionalmente uno o varios portadores de sabor naturales o sintéticos para la mejora de la palatabilidad. Puede usarse cualquier portador de sabor usado en el sector, tal como fresa, cereza, chocolate, naranja, coco, vainilla; especias tal como nuez moscada y canela; o ácido cítrico. En algunos casos en los que se usan portadores de sabor naturales, tal como trozos de coco, la parte constituyente contribuye al perfil de valor nutritivo total de la composición, es decir, éste contribuye a la calidad y cantidad de la parte constituyente de grasa, proteína y/o hidrato de carbono.

La composición contiene opcionalmente también otras partes constituyentes diversas, que pueden contribuir al perfil de valor nutricional de la composición y/o pueden conferir propiedades de sabor deseadas, tal como un refuerzo del sabor o sensación en la boca. Partes constituyentes de este tipo son entre otros cacahuètes, uvas, queso en polvo, vinagre, sal, bicarbonato de sodio. En el caso de barritas se toda la composición habitualmente de un recubrimiento de chocolate o un recubrimiento aromatizado (por ejemplo chocolate, vainilla, fresa, etc.).

La composición contiene opcionalmente también colorantes naturales o sintéticos, para mejorar el estímulo estético.

Las composiciones pueden encontrarse en varias formas de presentación físicas, por ejemplo alimentos o bebidas entéricos líquidos para adultos o niños, en forma semisólida tal como pudín, crema, mousse, o una forma sólida, tal como barritas alimenticias o galletas.

La composición puede prepararse según procedimientos convencionales conocidos de la tecnología de alimentos, por ejemplo según procedimientos análogos a los descritos en los siguientes documentos: patente estadounidense 4.670.268; 4.497.800; 4.900.566; 5.104.677; 5.389.395; y 5.223.285; Chocolate, Cocoa and Confectionery: Science and Technology, 3ª edición, Bernard W. Minifie, Van Nostrand Reinhold, Nueva York, 1989, páginas 502-506; a los que se remite en su totalidad.

En el caso de barritas alimenticias y galletas se tiene como objetivo habitualmente hornear la composición según la conformación física.

La composición puede esterilizarse en caso deseado según procedimientos conocidos, por ejemplo mediante tratamiento con calor tal como someter a autoclave o esterilizar o irradiar, o puede prepararse y envasarse con procedimientos estériles.

La composición puede envasarse en cualquier tipo de recipientes o envase, cuya idoneidad para la conservación de alimentos se conoce, tal como papel, vidrio, cartón revestido, plástico o latas de metal revestidas.

La composición puede estar equilibrada de acuerdo con la nutrición. Por el término "equilibrado de acuerdo con la nutrición" se entiende que la composición contiene nutrientes apropiados, para obtener una vida humana saludable durante un período de tiempo extendido.

4.6. Productos textiles, acabados con principios activos descritos anteriormente (de acuerdo con la invención, en tanto que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

Básicamente puede variar el contenido en principios activos a través de un amplio intervalo, tal como por ejemplo del 0,00001 al 50 % en peso, en particular del 0,001 al 10 % en peso o del 0,005 al 1 % en peso.

El acabado de materiales textiles con principios activos descritos anteriormente es interesante en muchos sentidos.

Así se usa el acabado de materiales textiles con compuestos de acción refrescante en particular allí donde prendas de ropa pueden llegar al contacto directo con la piel, de modo que el principio activo pueda desarrollar sus acciones, por ejemplo de manera local o sistémica, mediante transferencia transdérmica. Recientemente se informó sobre materiales textiles que están acabados con los denominados aditivos de bienestar, es decir sustancias que mejorar el

bienestar, (R. Breier "Megatrend Wellness - Innovative Ideen für die Textilausrüstung", 31. Aachener Textiltage noviembre de 2004).

Un acabado insecticida es interesante a su vez en cuanto a la protección de materiales, por ejemplo acabado del material textil frente a la apolladura etc., sin embargo en particular también para la defensa contra insectos parásitos, tal como mosquitos.

Un problema fundamental en el acabado de materiales textiles con principios activos es la unión del principio activo al soporte textil, que por un lado debe garantizar una permanencia del acabado y por otro lado debe seleccionarse de modo que el principio activo no pierda su acción. Para ello se proponen en el estado de la técnica distintos planteamientos.

Así se propusieron por ejemplo ciclodextrinas para la unión de principios activos a materiales textiles (véanse por ejemplo los documentos DE-A-19810951 y EP-A-0 392 608). Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, que se forman mediante degradación enzimática de almidón. Las ciclodextrinas más frecuentes son α -, β - y γ -ciclodextrinas, que están constituidas por seis, siete o bien ocho unidades de glucosa enlazadas en α -1,4. Una propiedad característica de las moléculas de ciclodextrina es su estructura de anillo con dimensiones en gran parte invariables. El diámetro interior de los anillos asciende a aproximadamente 570 pm para α -ciclodextrina, a aproximadamente 780 pm para β -ciclodextrina y a aproximadamente 950 pm para γ -ciclodextrina. Debido a su estructura, las ciclodextrinas son capaces de poder incluir moléculas de gas, en particular moléculas de gas hidrófobas, en cantidades variables hasta la saturación.

El documento EP-A-1710345 describe el acabado de materiales textiles con sustancias aromáticas y otros principios activos orgánicos de bajo peso molecular que se han unido al material textil a través de una sustancia que contiene amilosa con un contenido en amilosa de al menos el 30 %.

Mediante las proporciones de amilosa de la sustancia que contiene amilosa se une el principio activo al material textil y se emite de manera controlada, de modo que la acción permanece durante un espacio de tiempo largo. Se supone que el principio activo se une reversiblemente de manera similar que en el caso de ciclodextrinas en los espacios huecos formados por la conformación helicoidal de la amilosa en el sentido de una unión de inclusión, de manera que por un lado se consigue una fijación del principio activo sobre la superficie del soporte textil y por otro lado es posible una liberación controlada.

Para el acabado de materiales textiles son adecuados además de amilosa básicamente todas las sustancias, en particular almidones que contienen amilosa, es decir almidones nativos, almidones modificados y derivados de almidón, cuyo contenido en amilosa asciende a al menos el 30 % en peso y en particular a al menos el 40 % en peso. El almidón puede ser nativo, por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de sorgo, almidón de arroz o almidón de arruruz, puede obtenerse mediante disgregación parcial de almidón nativo o puede estar modificado químicamente. Es adecuada también amilosa pura como tal, por ejemplo amilosa obtenida de manera enzimática, por ejemplo amilosa obtenida a partir de sacarosa. Son adecuadas también mezclas de amilosa y almidón, siempre que el contenido total en amilosa ascienda a al menos el 30 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla. Se entiende que en este caso y a continuación todas las indicaciones en % en peso, que se refieren a amilosa o sustancias con contenido en amilosa, en mezclas de amilosa y almidón se refieren siempre al peso total de amilosa + almidón, siempre que no se indique expresamente de otro modo.

Especialmente adecuadas son sustancias que contienen amilosa, en particular amilosa y almidones que contienen amilosa así como mezclas de amilosa/almidón, cuyo contenido en amilosa asciende a al menos el 40 % en peso y en particular a al menos el 45 % en peso, con respecto al peso total de la sustancia. Por regla general, el contenido en amilosa no supera el 90 % en peso y en particular el 80 % en peso. Las sustancias de este tipo se conocen y pueden obtenerse comercialmente. Por ejemplo se comercializan almidones que contienen amilosa por las empresas Cerestar con la marca comercial Amylogel® y National Starch con las denominaciones comerciales HYLON® V y VII.

Para conseguir la unión del principio activo/de los principios activos y el material textil, puede acabarse el material textil con la sustancia que contiene amilosa por regla general en una cantidad de al menos el 0,5 % en peso, preferentemente al menos el 1 % en peso y en particular al menos el 2 % en peso, en cada caso con respecto al peso del material textil. Por regla general se usa la sustancia que contiene amilosa en una cantidad de no más del 25 % en peso, con frecuencia de no más del 20 % en peso y en particular no más del 15 % en peso, con respecto al peso del material textil, para no influir desventajosamente en las propiedades táctiles del material textil.

En primer lugar se acaba el material textil con la sustancia que contiene amilosa como tal y a continuación se trata el material textil así acabado con un procesamiento adecuado del principio activo. Mediante esto se cara con el principio activo la sustancia que contiene amilosa que se encuentra sobre el material textil.

Sin embargo puede usarse también la sustancia que contiene amilosa junto con un principio activo, para acabar los materiales textiles. En este sentido pueden aplicarse el principio activo y la sustancia que contienen amilosa tanto como mezcla de componentes separados como también en la forma acabada ya previamente del complejo amilosa-principio activo.

Por regla general se usa el principio activo en una cantidad que sea suficiente para el efecto deseado. El límite superior se determina mediante la capacidad de absorción máxima de las unidades de amilosa de la sustancia que contiene amilosa usada y por regla general no sobrepasará el 20 % en peso y con frecuencia el 10 % en peso, con respecto a la proporción de amilosa de la sustancia. Siempre que se desee, se usa el principio activo por regla general en una cantidad del 0,00001 al 15 % en peso, del 0,0001 al 10 % en peso, del 0,001 al 5 % en peso, del 0,005 al 1 % en peso o del 0,1 al 10 % en peso o del 0,5 al 5 % en peso, con respecto a la proporción de amilosa de la sustancia que contiene amilosa.

Para el acabado de material textil pueden usarse también combinaciones de principios activos descritos anteriormente con otros principios activos en sí conocidos y adecuados para el acabado del material textil.

- 10 Como otros principios activos son adecuados básicamente todos los compuestos orgánicos y mezclas de compuestos orgánicos, que se conocen como principios activos y que inducen en seres vivos tal como seres humanos y animales, incluyendo microorganismos, una acción fisiológica. Pueden mencionarse aquellos principios activos que pueden formar como es sabido con ciclodextrinas compuestos de inclusión. Especialmente adecuados son principios activos que presentan grupos de hidrocarburo y en particular estructuras alifáticas, cicloalifáticas y/o aromáticas. El peso molecular de los principios activos se encuentra normalmente por debajo de 1000 Dalton y con frecuencia en el intervalo de 100 a 600 Dalton. Son adecuados además compuestos inorgánicos tal como peróxido de hidrógeno, que pueden unirse como es sabido en ciclodextrinas (véase para ello F. Vögtle, Supramolekulare Chemie, 2ª edición, B. G. Teubner, Stuttgart 1992, Ciclodextrinas y la bibliografía allí citada)

- 20 A los otros principios activos pertenecen en particular principios activos farmacéuticos y principios activos que favorecen el bienestar de seres vivos, en particular de seres humanos y que se denominan en conjunto también "aditivos de bienestar". Al contrario que en el caso de principios activos farmacéuticos, en el caso de aditivos de bienestar no debe proporcionarse forzosamente una acción terapéutica. Más bien puede basarse el efecto que favorece el bienestar en una pluralidad de factores tal como acciones de cuidado, estimuladoras, cosméticas u otras. Igualmente son adecuados principios activos orgánicos, que actúan contra organismos parásitos. A esto pertenecen por ejemplo principios activos que actúan contra hongos y/o microorganismos, por ejemplo fungicidas y bactericidas, o que actúan contra plagas animales tal como gasterópodos, gusanos, ácaros, insectos y/o roedores, por ejemplo nematocidas, molusquicidas, insecticidas, acaricidas, rodenticidas y principios activos repelentes, así como además principios activos contra gramíneas, es decir herbicidas, o sustancias aromáticas.

- 30 Los principios activos farmacéuticos preferentes son aquellos que pueden reabsorberse como es sabido a través de la piel. A esto pertenecen por ejemplo ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido acetilsalicílico, acetamidofeno, apomorfina, hidroxitolueno butilado, camzuleno, gujazuleno, clortalidona, colecalciferol, dicumarol, digoxina, difenilhidantoína, furosemida, hidroflumetiazid, indometacina, fosfato de iproniazid, nitroglicerina, nicotina, nicotinamida, oubaína, oxprenolol, alcaloides de papaverina tal como papaverina, laudanosina, etaverina y narcotina así como berberina, además retinol, ácido trans-retinoico, pretinol, espironolactona, sulpirid, teofilina, teobromina, corticosteroides y derivados tal como testosterona, 17-metiltestosterona, cortisona, corticosterona, dexametasona, triamcinolona, metilprednina, fludrocortisona, fluocortolona, prednisona, prednina, progesterona, entre otros estrógenos y gestagenos tal como estradiol, estriol, etinilestradiol-3-metiléter, noretisterona y etisterona, así como fenetilamina y derivados tal como tiramina, adrenalina, noradrenalina y dopamina.

- 40 Ejemplos de principios activos adecuados con una acción contra organismos parásitos son los nematocidas bactericidas, fungicidas, insecticidas, repelentes de insectos, acaricidas y molusquicidas mencionados en www.reithpfister.de/w.list.html así como en www.hclrss.demon.co.uk/class.pesticides.html.

Ejemplos de sustancias bactericidas y fungicidas comprenden:

- antibióticos, por ejemplo cicloheximida, griseofulvina, kasugamicina, natamicina, polioxina, estreptomina, penicilina o gentamicina;
- 45 - compuestos orgánicos y complejos de metales biocidas, por ejemplo complejos de plata, cobre, estaño y/o cinc tal como óxido de bis-(tributilestaño), naftenatos de cobre, cinc y estaño, oxina-cobre tal como Cu-8, tris-N-(ciclohexildiazieniodioxi)-aluminio, N-(ciclohexildiazieniodioxi)-tributilestaño, bis-N-(ciclohexildiazieniodioxi)-cobre;
- sales de aminio cuaternario, por ejemplo haluros de bencil-alquil-C₈-C₁₈-dimetilamonio, en particular cloruros (cloruros de benzalconio);
- 50 - fungicidas de nitrógeno alifáticos y bactericidas tal como cimoxanilo, dodina, dodicina, guazidinas, iminoctadina, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, tridemorf,
- sustancias con grupos peróxido tal como peróxido de hidrógeno, y peróxidos orgánicos tal como peryoduro de dibenzoilo;
- compuestos de cloro orgánicos tal como por ejemplo clorhexidina;
- 55 - fungicidas de triazol tal como azaconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, metconazol, propiconazol, tetraconazol, tebuconazol y triticonazol;
- estrobilurinas tal como dimoxiestrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina
- 60 - sulfonamidas tal como tolilfluanida y diclofluanida;

- compuestos de yodo tal como diyodometil-p-tolilsulfona, napcocida, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, carbonato de 3-bromo-2,3-diyodo-3-propeniletilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, n-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, n-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de O-1-(6-yodo-3-oxohex-5-inilo), butilcarbamato de O-1-(6-yodo-3-oxohex-5-inilo);
- isotiazolinonas tal como N-metilisotiazolin-3-ona, 5-cloro-N-metilisotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona, 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona, 4,5-trimetilisotiazol-3-ona y N-octil-isotiazolin-3-ona.

Ejemplos de insecticidas y acaricidas son

- Organofosfatos tal como acefatos, azametifós, azinfón-metilo, clorpirifós, clorpirifós-metilo, clorofenvinfós, diazinona, diclorvos, dicrotofós, dimetoato, disulfoton, etiona, fenitrotona, fentiona, isoxationa, malatión, metamidofós, metidation, metil-paration, mevinfós, monocrotofós, oxidemeton-metilo, paraoxona, paration, fentoato, fosadona, fosmet, fosfamidona, forato, foxim, pirimifós-metilo, profenofós, protiofós, sulprofós, triazofós, triclorfón;
- en particular piretroidees tal como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, α -cipermetrina, β -cipermetrina, λ -cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvinato, tau-fluvalinato, furetrina, permetrina, biopermetrina, trans-permetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuta y silafulfeno.
- insecticidas de pirrol y pirazol tal como acetoprol, etiprol, fipronilo, tebufenpirad, tolfenpirad, clorfenapir y vaniliprol.

Ejemplos de principios activos repelentes son en particular antraquinona, bases de acridina, naftenato de cobre, butopironoxilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dimetilo, dimetilcarbat, etohexadiol, hexamida, metoquin-butilo, N-metilneodecanamida, alcanfor, esencia de bergamota, piretrum, esencia de clavo, esencia de geranio, esencia de tomillo y en particular dietil-m-toluamida y 1-piperidincaboxilato de 2-(2-hidroxietil)-1-metilpropilo (picardina).

Ejemplos de aditivos de bienestar son en particular las sustancias y mezclas de sustancias mencionadas a continuación, por ejemplo

- grasas, preferentemente de origen vegetal, por ejemplo lecitinas,
- aceites vegetales tal como aceite de jojoba, aceite de árbol del té, esencia de clavo, aceite de onagra, aceite de almendras, aceite de coco, aceite de aguacate, aceite de soja y similares,
- ácidos grasos, por ejemplo ácidos grasos ω -6, ácido linolénico, ácido linoleico,
- ceras de origen animal o vegetal tal como cera de abeja, cera de candelilla, manteca de karité, manteca de shorea, manteca de semilla de mango, cera japonesa y similares,
- vitaminas, en particular vitaminas liposolubles, por ejemplo tocoferoles, vitamina E, vitamina A y similares,
- cortico-esteroides tal como cortisona, corticosterona, dexametasona, triamcinolona, metilprednina, fludrocortisona, fluocortolona, prednisona, prednina, progesterona,
- aminoácidos, por ejemplo arginina, metionina,
- extractos de plantas tal como extractos de algas, extracto de castaña de Indias, extracto de mango y similares.

Para la mejora de la permanencia de cera del acabado ha dado buen resultado cuando se fija la sustancia que contiene amilosa con un aglutinante sobre el material textil. Como aglutinantes se tienen en consideración por un lado polímeros formadores de película, insolubles en agua y por otro lado sustancias reactivas de bajo peso molecular que polimerizan con calor. Por regla general se usa el aglutinante en una cantidad de modo que la relación en peso de sustancia que contiene amilosa con respecto a polímero insoluble en agua se encuentra en el intervalo de 1:1 a 100:1, preferentemente en el intervalo de 1,5:1 a 50:1 y en particular en el intervalo de 2:1 a 20:1.

Por regla general se usan los polímeros formadores de película en forma de una dispersión acuosa de partículas de polímero finamente divididas. El tamaño de partícula es de importancia subordinada para el logro. Sin embargo, éste se encuentra por regla general por debajo de 5 μ m (promedio en peso) y asciende por regla general a de 50 nm a 2 μ m.

El polímero formador de película puede presentar en particular una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -40 a 100 °C, preferentemente de -30 a +60 °C, en particular de -20 a +40 °C. Siempre que el aglutinante polímero comprenda varios componentes poliméricos, debía presentar al menos la parte constituyente principal una temperatura de transición vítrea en este intervalo. En particular se encuentra la temperatura de transición vítrea de la parte constituyente principal en el intervalo de -30 °C a +60 °C y de manera especialmente preferente en el intervalo de -20 °C a +40 °C. Preferentemente presentan todas las partes constituyentes poliméricas una temperatura de transición vítrea en estos intervalos. Las temperaturas de transición vítrea indicadas se refieren a este respecto a la "temperatura de punto medio" determinada de acuerdo con ASTM-D 3418-82 por medio de DSC. En el caso de aglutinantes reticulables se refiere la temperatura de transición vítrea al estado no reticulado.

Ejemplos de polímeros formadores de película adecuados se basan en las siguientes clases de polímero:

- (1) resinas de poliuretano
- (2) resinas de acrilato (acrilatos puros: copolímeros de acrilatos de alquilo y metacrilatos de alquilo);
- (3) acrilatos de estireno (copolímeros de estireno y acrilatos de alquilo);
- (4) copolímeros de estireno/butadieno;
- (5) poli(ésteres vinílicos), en particular poli(acetatos de vinilo) y copolímeros del acetato de vinilo con propionato de vinilo;
- (6) copolímeros de éster vinílico-olefina, por ejemplo copolímeros de acetato de vinilo/etileno;
- (7) copolímeros de éster vinílico-acrilato, por ejemplo copolímeros de acetato de vinilo/acrilato de alquilo así como terpolímeros de acetato de vinilo/acrilato de alquilo/etileno;

Los polímeros de este tipo se conocen y pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo polímeros de las clases (2) a (7) en forma de dispersiones acuosas con las denominaciones ACRONAL, STYROFAN, BUTOFAN (BASF-AG), MOWILITH, MOWIPLUS, APPRETAN (Clariant), VINNAPAS, VINNOL (WACKER). Las dispersiones de poliuretano acuosas (1) adecuadas para el procedimiento son en particular aquellas, que se usan para el revestimiento de materiales textiles (véase por ejemplo J. Hemmrich, Int. Text. Bull. 39, 1993, n.º 2, páginas 53-56; "Wässrige Polyurethan-Beschichtungssysteme" Chemiefasern/Textilind. 39 91 (1989) T149, T150; W. Schröer, Textilveredelung 22, 1987, páginas 459-467). Las dispersiones de poliuretano acuosas pueden obtenerse en el comercio, por ejemplo con las denominaciones comerciales Alberdingk® de la empresa Alberdingk, Impranil® de la empresa BAYER AG, Permutex® de la empresa Stahl, Waalwijk, Países Bajos, de la empresa BASF SE o pueden prepararse según procedimientos conocidos, tal como se describen por ejemplo en "Herstellverfahren für Polyurethane" en Houben-Weilo, "Methoden der organischen Chemie", tomo E 20/Makromolekulare Stoffe, pág. 1587, D. Dietrich *et al.*, Angew. Chem. 82 (1970), pág. 53 y siguientes, Angew. Makrom. Chem. 76, 1972, 85 y siguientes y Angew. Makrom. Chem. 98, 1981, 133-165, Progress in Organic Coatings, 9, 1981, pág. 281-240, o bien Römpf Chemielexikon, 9ª edición, tomo 5, pág. 3575.

Los polímeros formadores de película pueden ser de autoreticulación, es decir, los polímeros presentan grupos funcionales (grupos reticulables), que reaccionan durante el secado de la composición, dado el caso durante el calentamiento, entre sí, con los grupos funcionales de la amilosa o con un agente reticulador de bajo peso molecular con formación de enlace.

Ejemplos de grupos funcionales reticulables comprenden grupos OH unidos de manera alifática, grupos NH-CH₂-OH, grupos carboxilato, grupos anhídrido, grupos isocianato cubiertos y grupos amino. Con frecuencia se usa un polímero que presenta aún grupos OH libres como grupos reactivos. Por regla general asciende la proporción de los grupos funcionales reactivos a de 0,1 a 3 mol/kg de polímero. La reticulación puede producirse dentro del polímero mediante reacción de grupos funcionales reactivos de manera complementaria. Preferentemente se produce la reticulación del polímero mediante adición de un reticulador, que presenta grupos reactivos, que son complementarios en cuanto a su reactividad con respecto a los grupos funcionales del agente reticulador. Los pares de grupos funcionales adecuados, que presentan una reactividad complementaria los conoce el experto. Ejemplos de tales pares son OH/COOH, OH/NCO, NH₂/COOH, NH₂/NCO así como M²⁺/COOH, en el que M²⁺ representa un ion metálico divalente tal como Zn²⁺, Ca²⁺, o Mg²⁺. Ejemplos de agentes reticuladores adecuados son los di- o polioles mencionados a continuación en los poliuretanos; diaminas primarias o secundarias, preferentemente diaminas primarias, por ejemplo alquilendiaminas tal como hexametilendiamina, dietilentriamina, trietilentetramina, tetraetilenpentamina, N,N-bis(aminopropil)amino]-etano, 3,6-dioxaoctanodiamina, 3,7-dioxanonanodiamina, 3,6,9-trioxaundecanodiamina o Jeffamine, (4,4'-diaminodihidrociclohexil)metano, (4,4'-diamino-3,3-dimetildiciclohexil)metano; aminoalcoholes tal como etanolamina, hidroxipropilamina; di- y oligoaminas etoxiladas; dihidrazidas de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos tal como dihidrazida de ácido adípico; dialdehídos tal como glioxal; melaminas parcial o completamente O-metiladas, así como compuestos u oligómeros que presentan en promedio dos o más, preferentemente tres o más grupos isocianato o grupos isocianato bloqueados por ejemplo con hidrogenosulfito de manera reversible. En este caso se dimensiona la relación de cantidad del agente reticulador con respecto a aglutinante polimérico de modo que la relación molar de los grupos reactivos en el aglutinante polimérico (cantidad total de los grupos reactivos en los polímeros) con respecto a los grupos reactivos en el agente reticulador se encuentre por regla general en el intervalo de 1:10 a 10:1 y preferentemente en el intervalo de 3:1 a 1:3. Habitualmente se encuentra la relación en peso de aglutinante polimérico (calculado como sólido) con respecto a agente reticulador en el intervalo de 100:1 a 1:1 y en particular en el intervalo de 50:1 a 5:1.

Como alternativa para la fijación de la sustancia que contiene amilosa con polímeros insolubles en agua puede fijarse la amilosa o bien la sustancia que contiene amilosa también con compuestos reactivos que presentan al menos un grupo reactivo frente a los grupos OH de la amilosa y al menos otro grupo funcional, que es reactivo frente a los grupos funcionales en las fibras del material textil, por ejemplo grupos OH, grupos NH₂ o COOH, sobre el material textil. A los compuestos reactivos pertenecen los agentes reticuladores mencionados anteriormente así como las sustancias propuestas en el documento DE-A 40 35 378 para la fijación de ciclodextrinas, por ejemplo derivados de N-hidroximetilo y N-alcoximetilo de urea o compuestos de tipo urea tal como dimetilolurea (bis(hidroximetil)urea), di(metoximetil)-urea, dimetilolalcanodioldiuretanos tal como N,N-dimetiloletilenurea (N,N-bis(hidroximetil)imidazolin-2-ona), N,N-dimetilol-dihidroxietilenurea (N,N-bis(hidroximetil)-4,5-dihidroximidazolin-2-ona), dimetilolpropilenurea y similares. Los materiales de este tipo están en el comercio en forma de formulaciones acuosas para el acabado de

materiales textiles, por ejemplo con las denominaciones comerciales Fixapret® y Fixapret®- eco de BASF SE. A los materiales reactivos, que pueden usarse para la fijación de la sustancia que contiene amilosa sobre el material textil, pertenecen en particular también compuestos con 2, 3, 4 o más grupos isocianato (dado el caso bloqueados de manera reversible), especialmente los prepolímeros de poliisocianato bloqueados de manera reversible con bisulfito o compuestos de CH ácido u oximas, por ejemplo butanonoxima, a base de polieteruretanos y poliesteruretanos, que se describen en los documentos DE 2837851, DE 19919816 y la solicitud de patente europea más antigua 03015121. Los productos de este tipo pueden obtenerse también comercialmente, por ejemplo con las denominaciones comerciales PROTOLAN®367 y PROTOLAN®357 de Rotta GmbH, Mannheim.

Para la fijación de la sustancia que contiene amilosa puede usarse también el modo de procedimiento conocido para la fijación de ciclodextrinas de manera análoga, en el que la ciclodextrina o bien en el presente caso la sustancia que contiene amilosa se dota de anclas reactivas, por ejemplo haciéndose reaccionar éstas con ácidos dicarboxílicos o anhídridos dicarboxílicos tal como ácido maleico, ácido fumárico, anhídrido de ácido maleico, ácido succínico, anhídrido succínico o ácido adípico, con diisocianatos, por ejemplo toluendiisocianato, isoforondiisocianato, tetrametilendiisocianato o hexametildiisocianato, o con ácidos aminocarboxílicos de manera en sí conocida de modo que solo una de las funcionalidades existentes en estos compuestos reacciona con los grupos OH de la sustancia que contiene amilosa y las otras permanecen para la unión a los grupos reactivos del material de fibras. Las anclas reactivas pueden generarse en la sustancia que contiene amilosa también mediante reacción con 1,3,5-triclorotriazina, cloruro de ácido 2,3-dicloroquinoxalin-5,6-carboxílico así como con clorodifluoropirimidina.

Además pueden usarse para la fijación de la amilosa también alcoxisilanos, tal como dietoxidimetilsilano, dimetoxidimetilsilano, trietoxifenilsilano, tetraetoxisilano así como productos de condensación diméricos, triméricos y superiores de estos compuestos.

De esta manera pueden acabarse básicamente todos los materiales textiles, es decir artículos no confeccionados como también artículos confeccionados. Los materiales textiles comprenden aquí y a continuación tejido, género de punto, tricotado y materiales no tejidos. Los materiales textiles pueden estar constituidos por hilos de fibra natural, hilos de fibra sintética y/o hilos mixtos. Como materiales de fibra se tienen en consideración básicamente todos los materiales de fibra usados habitualmente para la preparación de materiales textiles. A esto pertenecen algodón, lana, fibras de cáñamo, fibras de sisal, lino, ramio, fibras de poliacrilonitrilo, fibras de poliéster, fibras de poliamida, fibras de viscosa, seda, fibras de acetato, fibras de triacetato, fibras de aramida y similares así como mezclas de estos materiales de fibra.

El acabado o tratamiento de los materiales textiles con la sustancia que contiene amilosa puede realizarse de manera en sí conocida, por ejemplo por medio de los procedimientos descritos en el documento DE-A 4035378 para el acabado de materiales textiles con ciclodextrinas.

Pueden mencionarse por ejemplo procedimientos, en los que la sustancia que contiene amilosa se ha hilado dado el caso como complejo con el principio activo ya en la fibra, el filamento y/o el hilo, a partir del cual se ha preparado el tejido.

Con frecuencia se trata sin embargo el material textil antes o tras el confeccionamiento con la sustancia que contiene amilosa o un complejo de sustancia que contiene amilosa y principio activo. Por regla general se trata para ello el material textil con un baño acuoso, que contiene la sustancia que contiene amilosa y dado el caso el principio activo en cantidad suficiente. Dependiendo del tipo de aplicación y de la cantidad deseada en la que debe aplicarse la sustancia que contiene amilosa, se encuentra la concentración de sustancia que contiene amilosa en el baño en el intervalo del 1 al 40 % en peso, en particular en el intervalo del 2 al 20 % en peso y especialmente en el intervalo del 4 al 15 % en peso.

El tipo de tratamiento es de importancia subordinada y puede realizarse por ejemplo como aplicación mínima, por ejemplo mediante aplicación por pulverización, como aplicación normal en el foulardado o como aplicación con alta humedad. En este sentido se empapa el material textil con el baño acuoso. Dado el caso puede retirarse después el baño en exceso, por ejemplo mediante aplastamiento hasta obtener una absorción de baño de aproximadamente el 30 al 120 %.

Otra posibilidad para el tratamiento del material textil con sustancia que contiene amilosa o bien complejo de sustancia que contiene amilosa y principio activo, es colocar un baño con agua, en el que está contenida la cantidad deseada de sustancia que contiene amilosa y dado el caso principio activo, por ejemplo del 0,5 al 20 % en peso (con respecto a la masa de los materiales textiles que van a acabarse). El material textil se empapa durante un espacio de tiempo determinado, por ejemplo 10-60 min con el baño de tratamiento en unidades de acabado adecuadas para ello (por ejemplo barca de torniquete; tina con rodillos; paletas; etc.) y después se aplasta y/o se centrifuga tal como se ha indicado anteriormente. La relación de baño se encuentra en este sentido por regla general en el intervalo de 1:2 a 1:50 y en particular en el intervalo de 1:3 a 1:20.

Los procedimientos de este tipo los conoce el experto, por ejemplo por H.K. Rouette, Lexikon der Textilveredlung, Laumann-Verlag, Dülmen 1995, pág. 669 y ss.

Por regla general, al tratamiento con el baño le sigue un proceso de secado. Las temperaturas se encuentran a este

respecto por regla general en el intervalo de 100 a 200 °C y preferentemente en el intervalo de 120 a 180 °C. El secado puede realizarse en los dispositivos habituales para ello, en el caso de artículos confeccionados por ejemplo mediante secado en seco a las temperaturas indicadas anteriormente. En el caso de artículos no confeccionados, por regla general a continuación de la aplicación se conduce el material textil a través de una o varias ramas tensoras.

- 5 Siempre que la sustancia que contiene amilosa se use junto con un polímero formador de película, el secado conduce a una fijación de la sustancia que contiene amilosa sobre las fibras textiles. Por regla general, la temperatura de secado no queda entonces por debajo de 100 y se encuentra preferentemente en el intervalo de 120 a 200 °C y en particular en el intervalo de 140 a 180 °C. En general se realiza el secado durante un periodo de tiempo de 1 a 10 min, en particular de 1 a 2 min, siendo igualmente adecuados tiempos de secado más largos.

- 10 Para el tratamiento con un baño acuoso ha resultado ventajoso cuando el baño acuoso contiene, además de la sustancia que contiene amilosa y dado el caso el principio activo, al menos una sustancia de superficie activa (o bien sustancia de superficie límite activa), que sea adecuada para la dispersión de la sustancia que contiene amilosa y el principio activo en el baño acuoso. Preferentemente se trata en el caso de la sustancia de superficie activa de un agente dispersante oligomérico o polimérico. El término agente dispersante oligomérico o polimérico comprende, a diferencia de las sustancias de superficie activa de bajo peso molecular, aquellos agentes dispersantes cuyo peso molecular promediado en número asciende por regla general a al menos 2000 Dalton, por ejemplo de 2000 a aproximadamente 100000 Dalton y se encuentra en particular en el intervalo de aproximadamente 3000 a 70000 Dalton.

- 20 Por regla general, el baño acuoso contiene el agente dispersante polimérico u oligomérico en una cantidad del 0,5 al 20 % en peso, preferentemente del 1 al 18 % en peso y en particular del 5 al 15 % en peso, con respecto a la sustancia que contiene amilosa.

Los agentes dispersantes oligoméricos o poliméricos adecuados son solubles en agua y comprenden tanto polímeros neutros y anfóteros solubles en agua como también polímeros catiónicos y aniónicos, prefiriéndose los últimos.

- 25 Ejemplos de agentes dispersantes poliméricos neutros son poli(óxido de etileno), copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno, preferentemente copolímeros de bloque, polivinilpirrolidona así como copolímeros de acetato de vinilo con vinilpirrolidona.

Los agentes dispersantes oligoméricos o bien poliméricos aniónicos preferentes se caracterizan porque presentan grupos carboxilo y/o grupos ácido sulfónico y habitualmente se usan como sales, por ejemplo como sales de metal alcalino o sales de amonio.

- 30 Los agentes dispersantes aniónicos preferentes son por ejemplo derivados carboxilados de la celulosa tal como carboximetilcelulosa, homopolímeros de ácidos monocarboxílicos C₃-C₈ y dicarboxílicos C₄-C₈ etilénicamente insaturados, por ejemplo del ácido acrílico, del ácido metacrílico, del ácido maleico, del ácido itacónico, copolímeros al menos de dos ácidos monocarboxílicos C₃-C₈ y dicarboxílicos C₄-C₈ etilénicamente insaturados distintos, tal como se han mencionado anteriormente, y copolímeros al menos de uno de los ácidos monocarboxílicos C₃-C₈ y dicarboxílicos C₄-C₈ etilénicamente insaturados mencionados anteriormente con al menos un comonomero neutro. Ejemplos de comonomeros neutros son N-vinillactamas tal como N-vinilpirrolidona, ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos C₂-C₁₆ alifáticos tal como acetato de vinilo, propionato de vinilo, amidas de los ácidos carboxílicos etilénicamente insaturados mencionadas anteriormente, tal como acrilamida, metacrilamida y similares, (met)acrilatos de hidroxialquilo C₁-C₄ tal como acrilato y metacrilato de hidroxietilo, ésteres de ácidos monocarboxílicos C₃-C₈ o dicarboxílicos C₄-C₈ etilénicamente insaturados con poliéteres, por ejemplo ésteres del ácido acrílico o ácido metacrílico con poli(óxidos de etileno) o copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, compuestos aromáticos de vinilo tal como estireno y olefinas C₂-C₁₆ tal como etileno, propeno, 1-hexeno, 1-octeno, 1-deceno, 1-dodeceno y similares. Además se prefieren homopolímeros de ácidos sulfónicos etilénicamente insaturados tal como ácido estirenosulfónico y ácido acrilamidopropanosulfónico y sus copolímeros con los comonomeros mencionados anteriormente. En los copolímeros, la proporción del ácido etilénicamente insaturado ascenderá por regla general a al menos el 20 % en peso y no sobrepasará un valor del 90 % en peso y en particular del 80 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de todos los monómeros que constituyen el polímero.

- 50 Los copolímeros de al menos uno de los ácidos mencionados anteriormente y al menos un comonomero se conocen para este fin y pueden obtenerse en el comercio, por ejemplo los copolímeros de ácido acrílico y ácido maleico como marcas Sokalan de BASF-AG.

Los agentes dispersantes aniónicos igualmente preferentes son condensados de ácido fenolsulfónico-formaldehído y condensados de ácido naftalenosulfónico-formaldehído (por ejemplo las marcas Tamol y Setamol de BASF) y sulfonatos de lignina.

- 55 Los agentes dispersantes útiles son además tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros y zwitteriónicos de bajo peso molecular. Tensioactivos adecuados son por ejemplo las sales de metal alcalino, de amonio o de amina de sulfatos de alquilo C₈-C₁₈, tal como laurilsulfato de sodio; alquil C₈-C₁₈-sulfonatos, tal como dodecilsulfonato; etersulfatos de alquilo C₈-C₁₈; así como etoxilatos de alquilo C₈-C₁₈; ésteres de sorbitano de polioxietileno; glicinatos de alquilo C₈-C₁₈; óxidos de alquil C₈-C₁₈-dimetilamina; betaínas etc. Se prefieren los sulfaftos de alquilo y

alquilsulfonatos.

Siempre que la sustancia que contiene amilosa no se use junto con un polímero formador de película insoluble en agua, puede tratarse el material textil en una etapa de trabajo separada con el polímero. En particular se realiza el tratamiento junto con la sustancia que contiene amilosa. De manera correspondiente a esto, una forma de realización especial se refiere a un procedimiento, en el que el baño acuoso comprende adicionalmente un polímero insoluble en agua, formador de película, dispersado del tipo designado anteriormente. La cantidad de polímero formador de película se selecciona a este respecto de modo que la relación en peso de sustancia que contiene amilosa con respecto a polímero insoluble en agua se encuentra en el intervalo de 1:1 a 100:1, preferentemente en el intervalo de 1,5:1 a 50:1 y en particular en el intervalo de 2:1 a 20:1.

- 10 El acabado del material textil con el principio activo puede realizarse en un proceso separado o en un ciclo de trabajo junto con el acabado con la sustancia que contiene amilosa.

Siempre que se acabe el material textil en un ciclo de trabajo separado con el principio activo, se trata el material textil de manera conveniente igualmente con un baño acuoso del principio activo. Para ello se emulsionará o se dispersará en agua por regla general el principio activo, que habitualmente no es soluble en agua, dado el caso, usando sustancias de superficie activa adecuadas. Las sustancias de superficie activa adecuadas son en particular los tensioactivos de bajo peso molecular mencionados anteriormente y entre éstos preferentemente los tensioactivos no iónicos, en particular ésteres de sorbitano de polioxietileno, ésteres de mono- u oligosacáridos con ácidos grasos C_6 - C_{18} y de manera especialmente preferente etoxilatos de alquilo C_8 - C_{18} , en particular aquellos con un grado de etoxilación en el intervalo de 6 a 50. Por regla general, el baño acuoso contiene el principio activo en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso y en particular en una cantidad del 0,2 al 5 % en peso. La cantidad de sustancia de superficie activa se encuentra por regla general en el intervalo del 0,5 al 50 % en peso y en particular en el intervalo del 3 al 30 % en peso, con respecto al principio activo. La aplicación del principio activo del baño acuoso puede realizarse con los procedimientos habituales para ello, por ejemplo por medio de un foulardado.

25 Sin embargo, puede realizarse también el acabado con principio activo y sustancia que contiene amilosa en un ciclo de trabajo. A este respecto puede procederse básicamente tal como se ha descrito para el acabado con la sustancia que contiene amilosa, conteniendo el baño acuoso de la sustancia que contiene amilosa ahora adicionalmente el al menos un principio activo. El principio activo puede añadirse a este respecto por separado al baño o en forma de un compuesto de inclusión, es decir en forma de un complejo de huésped-hospedador con la sustancia que contiene amilosa.

- 30 El procedimiento puede usarse para el acabado de materiales textiles discrecionales, incluyendo tejidos, tejidos de punto por trama, materiales no tejidos y similares. El tipo del material textil depende en primer lugar del fin de aplicación deseado.

En el caso de los materiales textiles que van a acabarse puede tratarse de productos confeccionados de manera terminada tal como ropa, incluyendo ropa interior y ropa exterior, tal como por ejemplo camisas, pantalones, chaquetas, equipamientos para exterior, trekking y militares, techos, tiendas de campaña, redes, por ejemplo redes protectoras frente a insectos y cortinas, toallas de mano y de baño, ropa de cama y similares.

35 De igual manera puede realizarse el acabado sobre la materia prima en forma de fardos o rollos.

Los materiales textiles acabados con principios activos frente a organismos parásitos, tal como insectos y acaricidas, son adecuados además de la protección del ser humano también especialmente en la protección de animales para la protección frente a garrapatas, ácaros, pulgas y similares.

Los materiales textiles pueden estar constituidos por hilos de fibra natural, hilos de fibra sintética y/o hilos mixtos, presentando los tejidos habitualmente un peso por unidad de superficie en el intervalo de 10 a 500 g/m², preferentemente de 20 a 250 g/m². Como materiales de fibra se tienen en consideración básicamente todos los materiales de fibra usados habitualmente para la preparación de materiales textiles. A esto pertenecen algodón, lana, fibras de cáñamo, fibras de sisal, lino, ramio, fibras de poliacrilonitrilo, fibras de poliéster, fibras de poliamida, fibras de viscosa, seda, fibras de acetato, fibras de triacetato, fibras de aramida y similares así como mezclas de estos materiales de fibra. Son adecuadas también fibras de vidrio así como mezclas de los materiales de fibra mencionados anteriormente con fibras de vidrio, por ejemplo, mezclas de fibra de vidrio/Kevlar.

50 Con un acabado de principio activo a base de amilosa descrito anteriormente permanecen los principios activos también tras varios lavados en los materiales textiles acabados con ello. Además se caracterizan los materiales textiles así acabados por un tacto agradable, lo que en particular es ventajoso para la comodidad en la puesta de ropa fabricada a partir de estos materiales textiles.

4.7 Productos de tabaco refrescantes (de acuerdo con la invención, en tanto que éstas se encuentren en las reivindicaciones)

55 Básicamente puede variar el contenido en principios activos a través de un amplio intervalo, tal como por ejemplo del 0,00001 al 50 % en peso, en particular del 0,001 al 10 % en peso o del 0,005 al 1 % en peso.

Los principios activos descritos anteriormente pueden usarse de manera ventajosa también para la preparación de productos de tabaco. Ejemplos de productos de tabaco de este tipo comprenden, cigarros, cigarrillos, tabaco de pipa, tabaco de mascar, y rapé.

- 5 La preparación de productos de tabaco, que se complementan con aditivos de acción refrescante, se conoce en sí y se describe por ejemplo en los documentos US 3.111.127, US 5.752.529 y US 2005/0000529, a los que se hace referencia expresamente por el presente documento.

4.8 Materiales de envase refrescantes (de acuerdo con la invención, siempre que éstas se encuentren en las reivindicaciones)

- 10 Los principios activos descritos anteriormente son adecuados también de manera ventajosa para la preparación de materiales de envase.

La preparación se realiza a este respecto igualmente de manera en sí conocida. Los principios activos pueden introducirse a este respecto en el material de envase, en forma libres o por ejemplo en forma encapsulada, o pueden aplicarse sobre el material de envase, en forma libre o encapsulada.

- 15 Así pueden prepararse materiales de envase de plástico correspondientemente acabados de manera correspondiente a las indicaciones en la bibliografía para la preparación de películas de polímero (por ejemplo Ullmann, 6ª ed, 2003, vol. 36, pág. 567). La preparación de papeles revestidos de manera adecuada se conoce igualmente y se ha descrito por ejemplo en Ullmann, vol. 25, pág. 106 y siguientes, 6ª ed, 2003.

5. Combinaciones de principios activos (de acuerdo con la invención, siempre que éstas se encuentren en las reivindicaciones)

- 20 Dado el caso pueden combinarse los principios activos descritos anteriormente (principios activos refrescantes) de los tipos de estructura 1, 2 y 3 con otros principios activos conocidos, en particular también aquellos con acción comparable. Por ejemplo pueden combinarse éstos con compuestos refrescantes conocidos, tal como por ejemplo mentol, mentona, N-etil-p-mentanocarboxamida (WS-3, también denominado N-etilamida de ácido mentan-3-carboxílico), N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanoamida (WS-23), lactato de mentilo (Frescolat® ML), mentonaglicerinaacetal (Frescolat® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentil-glicerina, N,N-dimetilsuccinamato mentilo.

- Los principios activos refrescantes descritos anteriormente, en particular los de la tabla 0 (véase a continuación) pueden combinarse preferentemente con los siguientes principios activos refrescantes: mentol y derivados de mentol (por ejemplo L-mentol, D-mentol, mentol racémico, isomentol, neoisomentol, neomentol) mentiléter (por ejemplo (l-mentoxi)-1,2-propanodiol, (1-mentoxi)-2-metil-1,2-propanodiol, l-mentil-metiléter), éster mentílico (por ejemplo formiato de mentilo, acetato de mentilo, isobutirato de mentilo, lactato de mentilo, L-lactato de L-mentilo, D-lactato de L-mentilo, (2-metoxi)acetato de mentilo, (2-metoxietoxi)acetato de mentilo, piroglutamato de mentilo), carbonatos de mentilo (por ejemplo carbonato de mentilpropilenglicol, carbonato de mentiltilenglicol, carbonato de mentilglicerol o sus mezclas), los semiésteres de mentoles con un ácido dicarboxílico o sus derivados (por ejemplo succinato de mono-mentilo, glutarato de mono-mentilo, malonato de mono-mentilo, N,N-(dimetil)amida de éster de ácido O-mentil-succínico, amida de éster de ácido O-mentilsuccínico), amidas de ácido mentanocarboxílico (por ejemplo N-etilamida de ácido mentanocarboxílico [WS3], éster N α -(mentan-carbonil)glicinético [WS5], N-(4-cianofenil)amida de ácido mentanocarboxílico, N-(alcoialquil)amidas de ácido mentanocarboxílico), mentona y derivados de mentona (por ejemplo L-mentonaglicerinaacetal), derivados de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico (por ejemplo N-metilamida de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico [WS23]), isopulegol o sus ésteres (l-(-)-isopulegol, acetato de l-(-)-isopulegol), derivados de mentano (por ejemplo p-mentano-3,8-diol), cubebol o mezclas sintéticas o naturales, que contiene cubebol, derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquildiona (por ejemplo 3-metil-2(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona) o tetrahidropirimidin-2-ona (por ejemplo icilina o compuestos relacionados, tal como se describen en el documento WO 2004/026840).

- 45 Los principios activos refrescantes descritos anteriormente, en particular los de la tabla 0 (véase a continuación), pueden combinarse de manera especialmente preferente con los principios activos refrescantes siguientes: mentiléteres (por ejemplo (l-mentoxi)-1,2-propanodiol, (1-mentoxi)-2-metil-1,2-propanodiol), ésteres mentílicos polares (por ejemplo lactatos de mentilo, L-lactato de L-mentilo, D-lactato de L-mentilo, (2-metoxi)acetato de mentilo, (2-metoxietoxi)acetato de mentilo, piroglutamato de mentilo), carbonatos de mentilo (por ejemplo carbonao de mentilpropilenglicol, carbonato de mentiltilenglicol, carbonato de mentilglicerol), los semiésteres de mentoles con un ácido dicarboxílico o sus derivados (por ejemplo succinato de mono-mentilo, glutarato de mono-mentilo, malonato de mono-mentilo, N,N-(dimetil)amida de éster de ácido O-mentilsuccínico, amida de éster de ácido O-mentilsuccínico), amidas de ácido mentanocarboxílico (por ejemplo N-etilamida de ácido mentanocarboxílico [WS3] no de acuerdo con la invención, éster N α -(mentancarbonil)glicinético [WS5], N-(4-cianofenil)amida de ácido mentanocarboxílico, N-(alcoialquil)amidas de ácido mentanocarboxílico), derivados de mentona (por ejemplo L-mentonaglicerinaacetal), derivados de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico (por ejemplo N-metilamida de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico), derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquildiona (por ejemplo 3-metil-2(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona) o tetrahidropirimidin-2-ona (por ejemplo icilina o compuestos relacionados, que se describen en el

documento WO 2004/026840).

Las realizaciones mencionadas en todo el capítulo 4 y 5 se aplican también para la parte especial de la invención (capítulo 6) siempre que no se indique lo contrario.

6. Parte especial de la invención (de acuerdo con la invención, siempre que los objetos se encuentren en las reivindicaciones)

Tal como se ha indicado ya anteriormente, la parte especial de la invención se refiere al uso de compuestos muy especiales (moduladores del receptor TRPM8) para la generación de una acción refrescante fisiológica prolongada sobre la piel o mucosa.

La parte especial de la invención se refiere además a mezclas y preparaciones (agentes), que comprenden compuestos especiales de este tipo.

Ésta se refiere además a un procedimiento para la preparación de un fármaco así como a un procedimiento para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o mucosas, usándose en cada caso compuestos especialmente adecuados.

Los principios activos refrescantes fisiológicos se usan regularmente para provocar una sensación sensorial fresca sobre la piel o bien mucosa, por ejemplo sobre la mucosa en la zona de la boca, nariz y/o faringe, no teniendo lugar, sin embargo, realmente un enfriamiento físico tal como por ejemplo en el caso de evaporación de disolventes. Como principios activos refrescantes fisiológicos pueden usarse tanto componentes individuales como también mezclas. A este respecto ha de considerarse que no todos los compuestos que influyen *in vitro* sobre los receptores, que (también) participan en la mediación de una acción refrescante fisiológica, realmente generan un efecto de este tipo *in vivo* sobre la piel o sobre mucosas. En particular, un efecto de este tipo no discurrirá siempre de manera idéntica. Esto significa por ejemplo que la intensidad de la acción refrescante fisiológica mediada así como el desarrollo de la intensidad de la acción refrescante frente al tiempo no pueden concluirse solo a partir del hecho de que un compuesto determinado sea un agonista de un receptor participante en la mediación de una sensación de frescor.

El principio activo refrescante de acción fisiológica más conocido es L-mentol, que sin embargo tiene algunos inconvenientes, por ejemplo fuerte sensación de olor, una alta volatilidad y en concentraciones más altas un sabor propio amargo y/o picante, o bien una acción que irrita a la piel.

Por tanto, se ha buscado ya anteriormente principios activos refrescantes fuertes, que no presentaran las propiedades desventajosas del l-mentol. Así se han descrito por ejemplo ésteres de ácido láctico de mentol(es) de acuerdo con el documento DE 2 608 226 y carbonatos mixtos con mentol(es) y polioles de acuerdo con el documento DE 4 226 043 y mentonacetales de acuerdo con el documento EP 0 507 190.

Los monoésteres de mentilo de diácidos según los documentos US 5.725.865 y US 5.843.466 si bien son alternativas que se producen de manera natural interesantes, sin embargo, en ensayos sensoriales no pueden conseguir la intensidad de los principios activos refrescantes descritos anteriormente.

En J. Soc. Cosmet. Chem. 1978, 29, 185-200 se presentaron los resultados de un estudio de aprox. 1200 compuestos, en el que los compuestos N-etilamida de ácido L-mentanocarboxílico ("WS3") y en particular éster N^o-(L-mentanocarboxil)-glicinetílico ("WS5") se han encontrado como los principios activos refrescantes más intensos. Sin embargo, el último tiene con acción fuerte el inconveniente de ser sensible a la hidrólisis y de formar a este respecto el correspondiente ácido libre N^o-(L-mentanocarboxil)-glicina, que incluso muestra tan solo una acción refrescante muy débil. A pesar de los estudios detallados descritos no es posible una predicción sistemática con respecto a las propiedades de posibles principios activos refrescantes, en particular con respecto a su amargor y/o sus otros efectos trigeminales y tampoco se ha descrito. Así, si bien también muchas de moléculas que se encuentran en la clase de las amidas de ácido mentanocarboxílico son fuertemente refrescantes, sin embargo muestran con frecuencia al mismo tiempo notas notablemente amargas (por ejemplo las N-(alquiloalquil)amidas de ácido mentanocarboxílico según el documento JP 2004059474) o son adicionalmente muy irritantes (WS5: éster N-[[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]carbonil]glicinetílico, US 2005/0222256).

N^o-(Mentanocarboxil)alquiloalquilamidas se han descrito en el documento JP 2004059474. Éstas tienen, con acción refrescante fuerte y alta estabilidad frente a la hidrólisis, sin embargo el inconveniente de ser muy amargas, y por consiguiente no pueden usarse en alimentos y tampoco en los productos cosméticos que sirven para el cuidado del rostro.

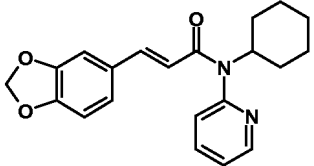
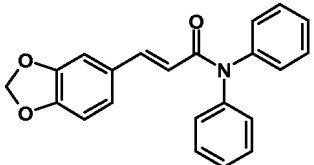
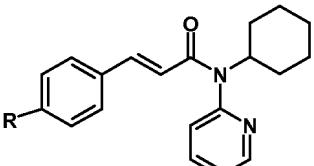
Además se han descrito glioxilatos de mentilo y sus hidratos en el documento JP 2005343795 como sustancias refrescantes.

Resúmenes con respecto a los principios activos refrescantes preparados y usados hasta ahora se encuentran en M. Erman, Perfumer & Flavorist 32(10), 20-35 (2007) y M. L. Dewis in D. J. Rowe, Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances, Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2005, pág. 212 - 222.

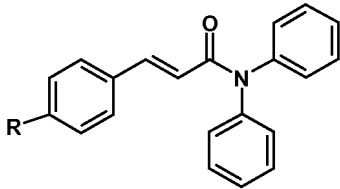
5 Era el objetivo primario del presente aspecto especial de la invención indicar nuevos agentes que tuvieran una acción refrescante fisiológica especial y que pudieran usarse a este respecto en alimentos y/o productos para el deleite y/o productos para el cuidado de la boca y/o preparaciones farmacéuticas (orales) y/o preparaciones cosméticas como sustancias refrescantes (principios activos refrescantes). Los compuestos o bien mezclas de compuestos que van a indicarse debían mostrar preferentemente un sabor propio lo más débil posible, en particular debían tener sabor poco amargo o en absoluto amargo así como a ser posible no debían ser irritantes.

Este objetivo se soluciona de acuerdo con la invención mediante el uso de un agente que comprende al menos uno, dos, tres o más de los compuestos seleccionados del grupo A (tabla 0) que está constituido por

Tabla 0

LN	Estructura	Denominación en las tablas A, B o C de acuerdo con el ejemplo de ensayo 1 (véase a continuación)
23		3-1
24		3-6
		
25	R = H	3-25
26	R = Me	3-32
27	R = MeO	3-17

(continuación)

LN	Estructura	Denominación en las tablas A, B o C de acuerdo con el ejemplo de ensayo 1 (véase a continuación)
		
28	R = H	3-27
29	R = Me	3-34
30	R = MeO	3-20

5 en una concentración de 0,1 ppm al 10 % en peso con respecto al peso total del agente para la obtención de una acción refrescante sobre la piel o mucosa, que en comparación con la acción refrescante de un agente de igual composición, en el que únicamente el compuesto o los compuestos seleccionados del grupo A se han intercambiado por N-etilamida de ácido mentanocarboxílico en igual concentración, se ha prolongado en al menos 10 minutos, para fines no terapéuticos o para la preparación de un fármaco.

La denominación de los compuestos es la siguiente:

LN 23

N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico

10

LN 24

N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico

LN 25

N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido cinámico

15

LN 26

N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 4-metilcinámico

LN 27

N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 4-metoxicinámico

LN 28

N,N-difenilamida de ácido cinámico

20

LN 29

N,N-difenilamida de ácido 4-metilcinámico

LN 30

N,N-difenilamida de ácido 4-metoxicinámico

25

Siempre que debieran existir diferencias entre la denominación y la fórmula de estructura respectiva, es determinante la declaración de la fórmula de estructura.

Para la solución del objetivo de acuerdo con la invención se habían buscado a este respecto sobre todo agentes con principios activos, que pudieran mediar una sensación refrescante especialmente prolongada. Preferentemente debían poder mediar estos agentes además sensaciones de frescor especialmente intensas y/o de rápido inicio.

30

Sobre la mucosa bucal, las sustancias refrescantes convencionales mencionadas anteriormente, conocidas en el estado de la técnica muestran todas, un comportamiento refrescante más o menos idéntico. La sensación de frescor refrescante mediada por éstas comienza tras aproximadamente 0,5 min, entonces se reduce sin embargo tras un punto culminante en de 3 a 5 min de nuevo de manera relativamente rápida, siendo claramente perceptible la frescura en total durante como máximo 30 min y pudiéndose influir de acuerdo con la experiencia en intensidad y duración solo poco mediante una modificación de la dosificación. Por parte de los consumidores existe sin embargo el deseo de una acción refrescante en particular duradera, que esté unida para el usuario con una sensación de frescor y bienestar correspondiente.

35

Se ha demostrado de manera sorprendente que en particular en los compuestos mencionados en la tabla 0 tienen la propiedad común de conseguir *in vivo* una acción refrescante especialmente larga sobre la piel o mucosa. Esto ni era predecible para los agonistas de TRPM8 mencionados en esta solicitud, ni se aplica a todos estos agonistas.

Hasta ahora no existía en el estado de la técnica ningún conocimiento acerca de que los compuestos de la tabla 0 pudieran en realidad mediar una acción refrescante. Para cuantificar la acción refrescante duradera, se realizan ensayos de comparación con N-etilamida de ácido mentano-3-carboxílico. Para estos ensayos de comparación intercambia el experto el compuesto que va a usarse de acuerdo con la invención o los compuestos por N-etilamida de ácido mentano-3-carboxílico (también WS3) en igual concentración. Entonces se comparan entre sí las acciones refrescantes de los respectivos agentes, tal como se demuestra por medio del ejemplo de ensayo de pasta de dientes. Siempre que los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (los compuestos de la tabla 0) estén contenidos en el agente que va a someterse a estudio en una concentración superior a 100 ppm, es preferente que para la evaluación de si la acción refrescante se ha prolongado en comparación con WS3, se diluya el agente que va a someterse a ensayo de modo que los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (de la tabla 0) se encuentren en una concentración de 100 ppm. Lógicamente ha de realizarse la misma etapa de dilución también para el agente de comparación que contiene WS3.

En este contexto se prefiere que en las correspondientes comparaciones se haya prolongado la acción refrescante de los agentes con los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (de la tabla 0) en al menos 15 minutos, más preferentemente al menos 20 minutos y de manera especialmente preferente al menos 30 minutos en comparación con los ensayos de comparación.

Además se prefiere que tras diez minutos, la intensidad de frescor percibida se haya elevado en una escala de 0 - 9 en ≥ 1 , preferentemente ≥ 2 , más preferentemente ≥ 3 y de manera especialmente preferente ≥ 4 con respecto a un agente de igual composición, en el que únicamente se sustituyó el compuesto que va a usarse de acuerdo con la invención por N-etilamida de ácido mentano-3-carboxílico en igual concentración.

Como alternativa o adicionalmente se prefiere que la intensidad percibida en la misma escala se haya elevado correspondientemente tras 20 minutos en ≥ 1 , preferentemente ≥ 2 , de manera especialmente preferente ≥ 3 y de manera muy especialmente preferente en más o igual a 4.

Como alternativa o igualmente de manera adicional se prefiere que la intensidad percibida en las condiciones descritas anteriormente se haya elevado tras 30 minutos en ≥ 1 , más preferentemente en ≥ 2 y/o la intensidad percibida en las condiciones descritas anteriormente tras 45 minutos se haya elevado en ≥ 1 , preferentemente ≥ 2 .

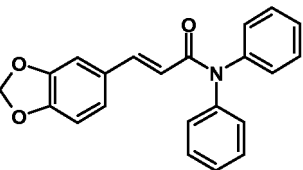
Se indica otra vez que los ensayos de comparación en cuanto a la prolongación de la acción refrescante con respecto a la sustancia de comparación WS3 pueden realizarse en caso dudoso de manera análoga al ejemplo de ensayo 2, prefiriéndose que en concentraciones en los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (compuestos de la tabla 0) de > 100 ppm con respecto a todo el agente tenga lugar una etapa de dilución, de modo que estos compuestos estén contenidos tan en una concentración de 100 ppm en el agente que va a someterse a ensayo y realizándose la etapa de dilución de manera análoga en el agente de comparación (el agente que contiene WS3).

Igualmente se prefiere que el panel de ensayo (ejemplo de ensayo (2) comparativo) comprenda al menos 6 personas y los valores de sensación de intensidad se promedian matemáticamente.

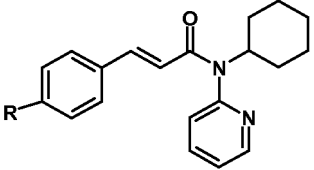
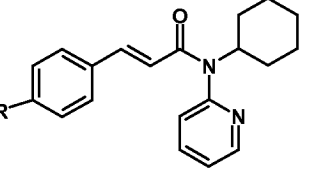
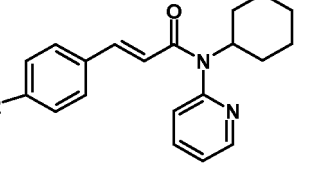
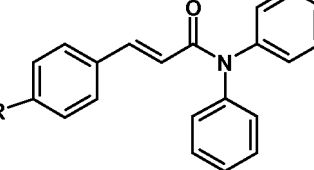
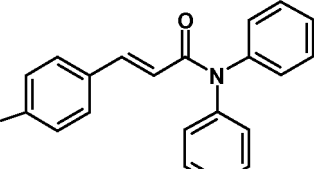
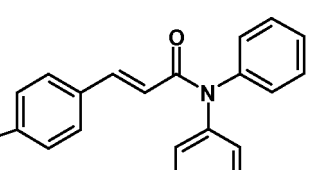
Los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención para el aspecto especial de la invención (el compuesto de la tabla 0) pueden usarse dado el caso como mezclas de isómeros, racematos o enantiómeros puros.

Los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención son accesibles sintéticamente de manera en sí conocida. Una serie de ejemplos de preparación se encuentran a continuación en este texto. Sorprendentemente, los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (los compuestos de la tabla 0) apenas muestran otros efectos trigeminales tal como sabor picante, cosquilleo o aturdimiento y no son amargos. Al mismo tiempo, los compuestos de acuerdo con la invención en el contexto de las formulaciones habituales y condiciones de preparación en el intervalo de pH 1 a pH 12, en particular en el intervalo de pH 4 a pH 9, con respecto a preparaciones que contienen agua, son estables frente a la hidrólisis, de modo que los compuestos de acuerdo con la invención y mezclas en preparaciones son duraderos, de modo que es duradera también la propia preparación respectiva.

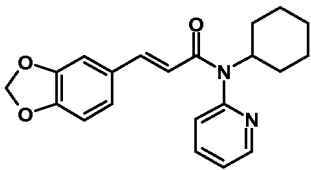
La invención se refiere también a un agente seleccionado del grupo que está constituido por mezcla de aromas y preparación farmacéutica o cosmética que sirve para la nutrición, la higiene bucal o el disfrute, que comprende uno, dos, tres o más de los compuestos seleccionados del grupo B que está constituido por

LN	Estructura
24	

(continuación)

LN	Estructura
25	 con R = H
26	 con R = Me
27	 con R = MeO
28	 con R = H
29	 con R = Me
30	 con R = MeO

Además, la invención se refiere preferentemente a un i) agente de acuerdo con la invención descrito anteriormente y/o un ii) agente seleccionado del grupo que está constituido por mezcla de aromas y preparación farmacéutica o cosmética que sirve para la nutrición, la higiene bucal o el disfrute, que comprende uno, dos, tres o más de los compuestos seleccionados del grupo C que está constituido por

LN	Estructura
23	

- 5 en el que el compuesto del grupo C está contenido en una concentración de 0,05 ppm - < 0,1 ppm o de 0,1 ppm al 50 % en peso con respecto al peso total de la preparación, preferentemente con la condición de que en el caso (ii) la

preparación no sea ningún colutorio con la composición de en cada caso con respecto a un litro

etanol al 95 %	177 ml
sorbitol al 70 %	250 g
compuesto de fórmula 2, 5, 9 o 23 como solución al 1 % en etanol	50 ml
esencia de menta piperita,	0,30 g
salicilato de metilo	0,64 g
eucaliptol	0,922 g
timol	0,639 g
ácido benzoico	1,50 g
Pluronic® F127 tensioactivo no iónico	5,00 g
sacarina sódica	0,60 g
citrato de sodio	0,30 g
ácido cítrico	0,10 g
agua c.s.	1 litro

Se indica que la diferenciación entre los compuestos del grupo B y el compuesto del grupo C solo se debe a motivos relativos al derecho de patente formales, sin embargo no a aspectos técnicos.

- 5 Preferentemente, en los agentes descritos para el aspecto especial de la invención están contenidos los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (compuestos de la tabla 0) en una concentración (total) de 0,05 ppm al 50 % en peso, con respecto al peso total de la preparación o bien del agente. A este respecto se compone este intervalo en particular de los siguientes subintervalos: 0,05 ppm - < 0,1 ppm. 0,1 ppm - 1.000 ppm y del 0,1 - 50 % en peso. Los intervalos de concentración preferentes, con respecto al peso total de la preparación o bien del agente son los siguientes, prefiriéndose además los intervalos de concentración en el orden enumerado en cada caso con respecto al elemento de enumeración anterior a éste: 0,05 ppm - 10 % en peso, 0,5 ppm-5 % en peso, 1 ppm, - 2,5 % en peso.

Es ventajoso en los agentes de acuerdo con la invención, en particular aquellos en la variante preferente, que éstos pueden mediar un efecto refrescante duradero sobre la piel o bien mucosa, sin que los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención (los compuestos de la tabla 0) impidan o limiten el fin de uso del respectivo agente.

- 15 En este contexto se indica que para los agentes de acuerdo con la invención de acuerdo con la parte especial de la invención se aplica de manera análoga lo descrito en la zona descripción de la parte general de la invención, (en particular los capítulos 3 - 5). Las variantes especialmente preferentes para los agentes de acuerdo con la invención de acuerdo con la parte especial de la invención se describen adicionalmente en este capítulo.

- 20 Se prefiere un agente de acuerdo con la invención, en particular uno de acuerdo con el aspecto especial de la invención, que comprende

(1) una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica, en el que la sustancia adicional o bien una, varias o todas las sustancias adicionales (i) originan un efecto de sabor o (ii) no originan ningún efecto de sabor, y/o

- 25 (2) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o

(3) una o varias sustancias de acción trigeminal o de enjuague bucal sin acción refrescante fisiológica y/o

- (4) (iii) uno o (iv) varios compuestos, que en el caso (iv) independientemente entre sí o de manera conjunta originan adicionalmente un efecto modulador del sabor y/o una sensación trigeminal y/o una sensación de enjuague bucal.

Más preferentemente comprende un agente de este tipo una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica sin efecto de sabor. Mediante esto se evita que con el agente de acuerdo con la invención puedan obtenerse por ejemplo solo aromas con un carácter de aroma a menta.

- 35 Se prefiere muy especialmente un agente de acuerdo con la invención que comprende como parte constituyente (2) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o como parte constituyente (3) uno o varios compuestos que origina o que originan independientemente entre sí o de manera conjunta adicionalmente un efecto modulador del sabor y/o una sensación trigeminal y/o una sensación de enjuague bucal, no representando la sensación trigeminal preferentemente ninguna acción refrescante fisiológica. En particular, aquellos agentes de acuerdo con la

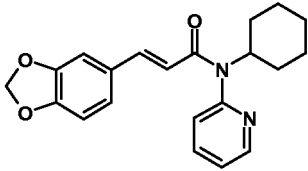
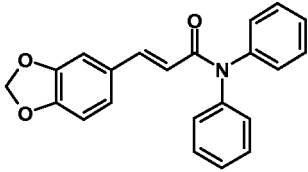
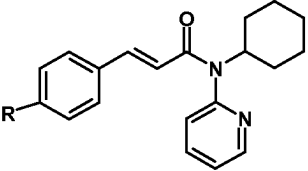
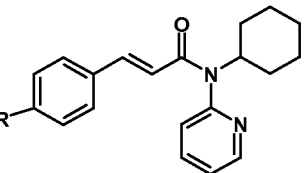
invención que contienen al mismo tiempo las partes constituyentes (2) y (3) mencionadas en último lugar, tienen una acción refrescante agradable y un perfil sensorial equilibrado con al mismo tiempo alto impacto, es decir una alta primera impresión de sabor.

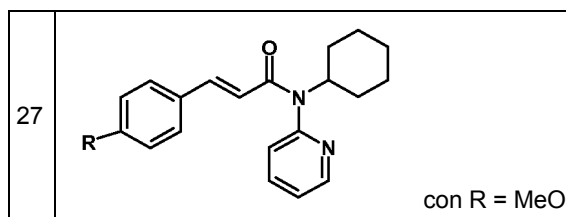
El aspecto especial de la invención se refiere preferentemente también a agentes en particular como preparaciones que sirven para la nutrición, la higiene bucal o el disfrute o farmacéuticas o cosméticas, que comprenden una cantidad de un compuesto que va a usarse de acuerdo con la invención (compuesto de la tabla 0) o de una mezcla que va a usarse de acuerdo con la invención de tales compuestos, suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o mucosa. En particular debe ser suficiente la cantidad usada de este compuesto o de esta mezcla para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la mucosa en la zona de la boca, de la nariz y/o de la faringe.

En este contexto se indica que los términos "agente" y "preparación" pueden usarse de manera sinónima. Sin embargo se prefiere que una preparación deba prepararse por medio de una etapa de trabajo, que vaya más allá del mero mezclado de los compuestos individuales. Una etapa de trabajo de este tipo puede servir, por ejemplo, para la generación de una suspensión o de una emulsión.

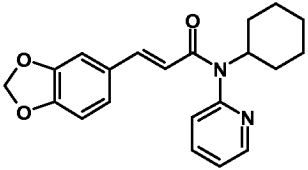
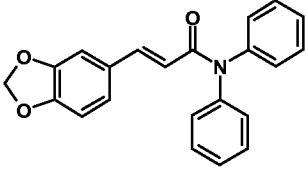
Los agentes de acuerdo con la invención preferentes comprenden sustancias básicas, coadyuvantes y aditivos habituales para preparaciones que sirven para la nutrición, la higiene bucal o el disfrute o farmacéuticas o cosméticas. Las preparaciones de acuerdo con la invención preferentes contienen del 0,000005 % en peso al 20 % en peso, preferentemente del 0,00001 al 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,0001 % en peso al 0,5 % en peso de compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0, con respecto al peso total de la preparación. Otras partes constituyentes, en particular partes constituyentes (1) (otras sustancias con acción refrescante fisiológica), (2) (sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica) y/o (3) (sustancias de acción trigeminal o de enjuague bucal sin acción refrescante fisiológica) (tal como se han descrito anteriormente) así como otras sustancias básicas, coadyuvantes y aditivos habituales pueden estar contenidas en cantidades del 0,0000001 al 99,99 % en peso, preferentemente del 10 al 80 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. Además, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener agua en una cantidad de hasta el 99,99 % en peso, preferentemente del 5 al 80 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.

Se prefiere más un agente de acuerdo con la invención, en el que al menos uno de los compuestos seleccionados del grupo A se selecciona del grupo D, que está constituido por

LN	Estructura
23	
24	
25	 con R = H
26	 con R = Me
(continuación)	
LN	Estructura



Se prefiere especialmente un agente de acuerdo con la invención, en el que al menos uno de los compuestos seleccionados del grupo A se selecciona del grupo E, que está constituido por

LN	Estructura
23	
24	

Preferentemente se usan los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 y/o sus mezclas para la preparación de un fármaco que sirve para la lucha contra o la paliación de síntomas de tos-resfriado, de inflamación de boca, nariz, garganta o faringe, de dolor de garganta o de ronquera.

Otro aspecto del aspecto especial de la presente invención se refiere a un procedimiento terapéutico (no de acuerdo con la invención) o no terapéutico para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o una mucosa, con la siguiente etapa:

- aplicar una cantidad de un agente de acuerdo con la invención, suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica, sobre la piel y/o una mucosa.

Se prefiere en el sentido del aspecto especial de la invención que el agente de acuerdo con la invención sea una mezcla de aromas, que comprende una o varias sustancias aromáticas y/o uno o varios principios activos refrescantes adicionales (principios activos refrescantes, en el caso de los cuales no se trata de un compuesto de la tabla 0), para la aromatización de artículos acabados fabricados usando la mezcla de aromas.

En preparaciones (mezclas de aromas), que se usan para la aromatización de pastas y cremas dentales, asciende el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,001 al 50 % en peso; se prefiere un intervalo del 0,005 al 5 % en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,01 al 2 % en peso. En el caso de dosificaciones habituales de los aromas entre el 0,5 y el 1,5 % en peso, con respecto a las pastas y cremas dentales listas para su uso asciende entonces el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de fórmula I a del 0,000005 al 0,75 % en peso, con respecto al producto acabado; se prefiere de manera correspondiente un intervalo del 0,000025 al 0,075 % en peso y se prefiere especialmente de manera correspondiente un contenido del 0,00005 al 0,03 % en peso.

En preparaciones (mezclas de aromas), que se usan para la aromatización de gomas de mascar, asciende el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,005 al 10 % en peso; se prefiere un intervalo del 0,01 al 5 % en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,05 al 2,5 % en peso. En el caso de una dosificación habitual de los aromas del 1 - 2 % en peso, con respecto a la goma de mascar lista para su uso asciende entonces el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,00005 al 0,2 % en peso, con respecto al producto acabado; se prefiere de manera correspondiente un intervalo del 0,0001 al 0,1 % en peso y se prefiere especialmente de manera correspondiente un contenido del 0,0005 al 0,05 % en peso.

En preparaciones (mezclas de aromas), que se usan para la aromatización de colutorios y enjuagues bucales, asciende el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,01 al 10 % en peso; se prefiere un intervalo del 0,05 al 5 % en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,1 al 2,5 % en peso. En el caso de una dosificación habitual del aroma del 2 - 4 % en peso, con respecto a un concentrado de colutorio

listo para su uso asciende entonces el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,0002 al 0,4 % en peso, con respecto al producto acabado; se prefiere de manera correspondiente un intervalo del 0,001 al 0,2 % en peso y se prefiere especialmente de manera correspondiente un contenido del 0,002 al 0,1 % en peso. En colutorios y enjuagues bucales listos para su uso asciende entonces, con una dosificación habitual de la mezcla de aromas del 0,1 - 0,3 % en peso, el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,00001 al 0,03 % en peso, con respecto al producto acabado; se prefiere de manera correspondiente un intervalo del 0,00005 al 0,015 % en peso y se prefiere especialmente de manera correspondiente un contenido del 0,0001 al 0,0075 % en peso.

Como sustancias aromáticas son adecuadas tanto materias primas naturales complejas como extractos obtenidos de plantas y aceites esenciales, o bien fracciones y sustancias unitarias obtenidas de esto, como también sustancias aromáticas unitarias obtenidas sintéticamente o mediante biotecnología.

Ejemplos de materias primas naturales son por ejemplo:

esencias de menta piperita, esencias de hierbabuena, esencias de *Mentha-Arvensis*, esencias de anís, esencias de clavo, esencias de limón, esencias de corteza de canela, esencias de pirola, esencias de cassia, esencias de davana, esencias de aguja de picea, esencias de eucalipto, esencias de hinojo, esencias de gálbano, esencias de jengibre, esencias de camomila, esencias de alcaravea, esencias de rosa, esencias de geranio, esencias de salvia, esencias de milenrama, esencias de anís estrellado, esencias de tomillo, esencias de bayas de enebro, esencias de romero, esencias de raíz de angélica, y las fracciones de estos aceites.

Ejemplos de sustancias aromáticas unitarias son por ejemplo:

anetol, mentol, mentona, isomentona, acetato de mentilo, mentofurano, mentilmetiléter, mintlactona, eucaliptol, limoneno, eugenol, pineno, hidrato de sabinena, 3-octanol, carvona, gamma-octalactona, gamma-nonolactona, germacren-D, viridiflorol, 1,3E,5Z-undecatrieno, isopulegol, piperitona, 2-butanona, formiato de etilo, acetato de 3-octilo, isovalerianato de isoamilo, hexanol, hexanal, cis-3-hexenol, linalool, alfa-terpineol, acetato de cis y trans-carvilo, p-cimeno, timol, 4,8-dimetil-3,7-nonadien-2-ona, damascenona, damascona, óxido de rosa, sulfuro de dimetilo, fenchol, acetaldehidodietilacetal, cis-4-heptenal, aldehído isobutírico, aldehído isovalérico, cis-jasmona, anisaldehído, salicilato de metilo, acetato de mirtenilo, acetato de 8-ocimenilo, alcohol 2-feniletílico, isobutirato de 2-feniletilo, isovalerato de 2-feniletilo, cinamaldehído, geraniol, nerol. En el caso de compuestos quirales pueden encontrarse las sustancias aromáticas mencionadas como racemato, como enantiómeros individuales o como mezclas enriquecidas en enantiómeros.

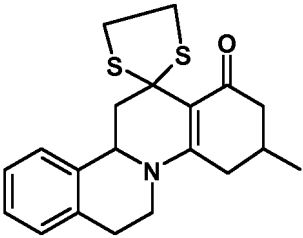
En preparaciones que sirven para la nutrición o el disfrute, asciende el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,000005 al 0,1 % en peso; se prefiere un intervalo del 0,00005 al 0,05 % en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,0001 al 0,02 % en peso.

En preparaciones cosméticas asciende el contenido de las sustancias que van a usarse de acuerdo con la invención de la tabla 0 a del 0,001 al 10 % en peso; se prefiere un intervalo del 0,005 al 5 % en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,01 al 2 % en peso.

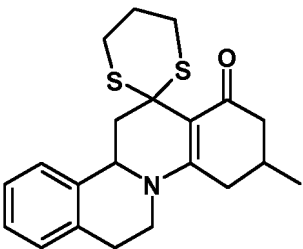
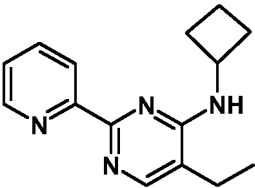
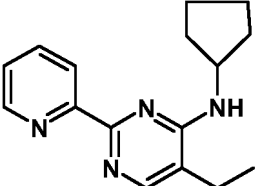
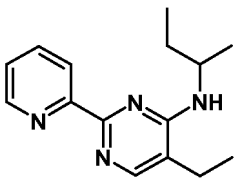
De acuerdo con la invención se prefiere especialmente que el agente de acuerdo con la invención de acuerdo con el aspecto especial de la invención se una pasta de dientes.

Es interesante también un compuesto seleccionado del grupo que está constituido por

(Tabla N)

LN	Estructura
7	

(continuación)

LN	Estructura
8	
20	
21	
22	

Estos compuestos mencionados en la tabla N aún no se habían descrito previamente.

Otros aspectos de la presente invención resultan de los siguientes ejemplos así como de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos sirven para la ilustración de la invención.

Siempre que no se indique lo contrario, todas las indicaciones se refieren al peso.

7. Preparación de principio activo

- 10 Los principios activos descritos anteriormente de los tipos de estructura 1,2 y 3 son o bien compuestos en sí conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos por el experto en el campo de la síntesis orgánica.

En la siguiente parte experimental se describen distintos procedimientos de síntesis para un corte transversal representativo de los principios activos descritos anteriormente.

La invención se describe ahora mediante los siguientes ejemplos de realización.

8. Parte experimental, Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos sirven para la explicación de la invención. Siempre que estén indicadas indicaciones de cantidad, se trata en caso dudoso de % en peso.

Ejemplo de referencia 1 - Clonación de TRPM8 humano

- 20 El punto de partida para la clonación del receptor TRPM8 humano es un banco de ADNc LnCaP. Éste puede obtenerse comercialmente por ejemplo (por ejemplo empresa BioChain, Hayward, USA) o puede prepararse a partir de la línea de células de adenocarcinoma de próstata humana sensible a andrógenos LnCaP (por ejemplo ATCC, CRL1740 o

ECACC, 89110211) usando kit convencionales.

La secuencia de TRPM8 codificante (véase la figura 1A; así como <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucleotide&id=109689694>) puede amplificarse por PCR usando procedimientos convencionales y clonarse. El gen TRPM8 humano así aislado se usó para la preparación del plásmido plnd_M8, cuya construcción se ilustra mediante el diagrama de plásmido de acuerdo con la figura 2.

Como alternativa a esto puede prepararse el gen TRPM8 también de manera sintética.

Ejemplo de referencia 2 - Generación de las células de ensayo HEK293

Como sistema de células de ensayo se preparó con el ADN de TRPM8 humano (véase plásmido anterior plnd-M8) una línea celular HEK293 transfectada de manera estable. Se prefiere a este respecto HEK293 que ofrece a través del plásmido introducido la posibilidad de inducción de la expresión de TRPM8 por medio de tetraciclina.

Los procedimientos para la preparación de sistemas de células de ensayo adecuados se conocen por el experto. Así puede deducirse la preparación de las células usadas de acuerdo con la invención de las indicaciones en Behrendt H.J. *et al.*, Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745 o de la tesis de Behrendt "Vergleichende funktionale Untersuchungen des Hitze-Capsaicin-Rezeptors (TRPV1) und des Kälte-Menthol-Rezeptors (TRPM8) in rekombinanten und nativen Zellssystemen", accesible en <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/BehrendtHansJoerg/diss.pdf>. Se hace referencia de manera expresa a la divulgación de estos documentos.

Ejemplo de referencia 3- Ensayo para determinar moduladores de TRPM8

Se realiza un ensayo, comparable con el ensayo descrito ya en la bibliografía de Behrendt H.J. *et al.*, Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745. La agonización o bien antagonización del receptor puede cuantificarse por medio de un colorante sensible a Ca^{2+} (por ejemplo FURA, Fluo-4 etc.). Los agonistas provocan solo un aumento de la señal de Ca^{2+} ; los antagonistas provocan, en presencia de por ejemplo mentol, una reducción de la señal de Ca^{2+} (en cada caso detectado a través del colorante Fluo-4, que tiene mediante Ca^{2+} otras propiedades de fluorescencia).

En primer lugar se prepara de manera en sí conocida en frascos de cultivo celular un cultivo fresco de células HEK transformadas. Las células de ensayo HEK293-TRPM8 se desprenden por medio de tripsina de los frascos de cultivo celular y se siembran en placa 40.000 células/pocillo con 100 μl de medio en placas de 96 pocillos (Greiner # 655948 revestida con poli-D-lisina). Para la inducción del receptor TRPM8 se añade al medio de crecimiento tetraciclina (DMEM/HG, 10 % de FCS libre de tetraciclina, 4 mM de L-glutamina, 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de blasticidina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tetraciclina). Al día siguiente se cargan las células con colorante Fluo-4AM y se realiza el ensayo. Para ello se procede tal como sigue:

- Adición de en cada caso 100 μl /pocillo de solución de color kit Ca-4 K (RB 141, Molecular Devices) en cada caso en 100 μl de medio (DMEM/HG, 10 % de FCS libre de tetraciclina, 4 mM de L-glutamina, 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de blasticidina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tetraciclina)
- Incubación en incubadora, 30 minutos / 37 °C / 5 % de CO_2 , 30 minutos / TA
- Preparación de las sustancias de ensayo (diferentes concentraciones en 200 μl de tampón HBSS), así como de controles positivos (diferentes concentraciones de mentol, icilina o bien ionomicina en 200 μl de tampón HBSS) y controles negativos (solo 200 μl de tampón HBSS)
- Adición de las sustancias de ensayo en cantidades de 50 μl /pocillo y medición de la modificación de fluorescencia (por ejemplo en el aparato de ensayo FLIPR, Molecular Devices o NovoStar, BMG) con 485 nm de excitación, 520 nm de emisión, y evaluación de la intensidad de acción de las distintas sustancias/concentraciones y determinación de los valores CE50

Las sustancias de ensayo se usan por triplicado en concentraciones de 0,1 - 200 μM en el ensayo. Normalmente se tienen preparados los compuestos en soluciones de DMSO y para el ensayo se diluyen hasta obtener una concentración máxima de DMSO del 2 %.

La evaluación muestra de manera sorprendente que de acuerdo con la invención pudieron facilitarse por primer vez agonistas de TRPM8, que se diferencian estructuralmente de agonistas ya conocidos, tal como (-) mentol, icilina y otros moduladores descritos por Behrendt H.J. *et al.*, Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745 (véase la tabla 1 de allí), significativamente y muestran además parcialmente actividades mejores que (-) mentol, o bien actúan con intensidad comparable como icilina.

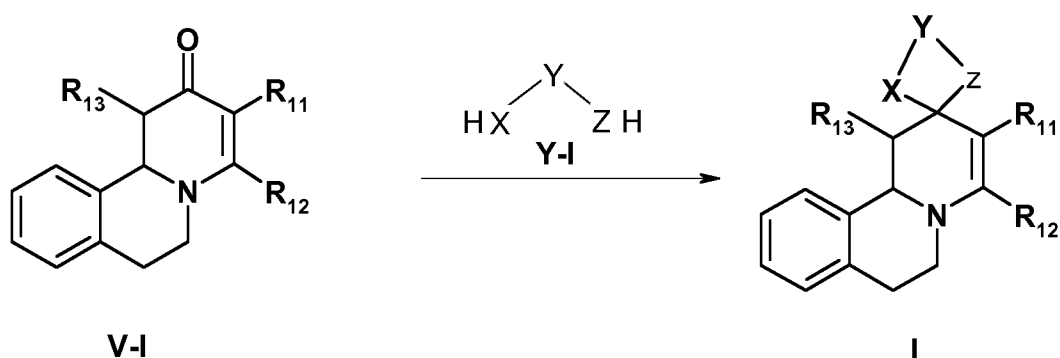
Ejemplos de preparación

a) Ejemplos de preparación para compuestos de acuerdo con el tipo de estructura 1 (no de acuerdo con la invención)

La preparación de compuestos de fórmula I representativos se ha descrito en el párrafo siguiente.

Básicamente son accesibles los compuestos de fórmula I a partir de la reacción de precursores ceto de fórmula V-I con el compuesto cetorreactivo de fórmula Y-I (véase Akhrem *et al.*, Kimiya Geteotsiklicheskih Soedinenii, 1995, 187-

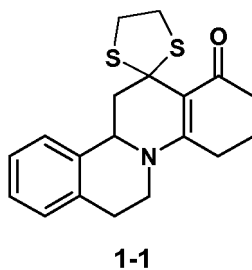
194, Akhrem *et al.*, Journal of Organic Chemistry of the USSR, 1985, 21 (6), 1227-1232)



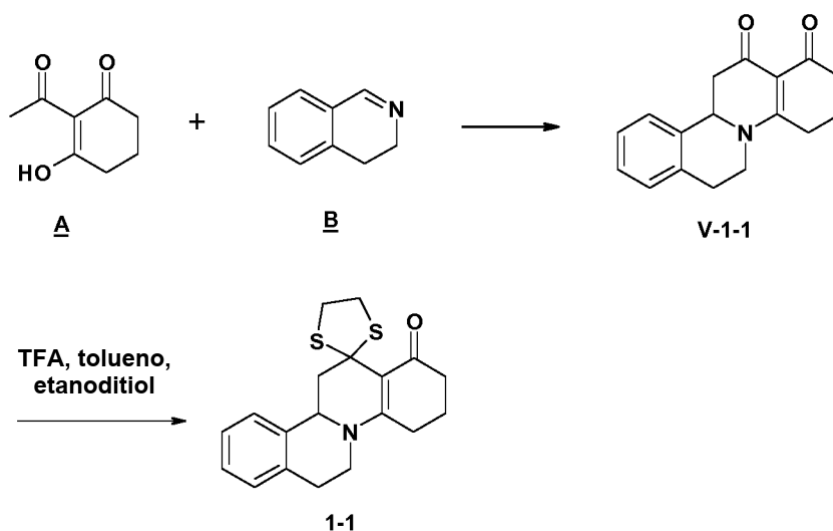
Las distintas sustancias de partida necesarias para ello se conocen igualmente o son accesibles según procedimientos conocidos.

- 5 (Para la preparación de compuestos del tipo V-1 véase Akhrem *et al.* en Journal of Organic Chemistry of the USSR, 1979, 1247-1252, Akhrem *et al.*, Izvestia Akademii Nauk SSSR Seria Himiceskaa, 1969, (10), 2338-2339, Akhrem *et al.*, Doklady Akademii Nauk SSSR, 1972, 203 (1), 95-98.)

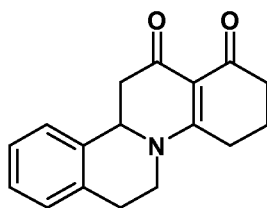
Ejemplo de preparación 1-1: Preparación del compuesto 1-1



- 10 La preparación se realiza a este respecto según el siguiente esquema:



(1) Preparación del precursor V-1-1

**V-1-1**

Una mezcla de 40,1 g (0,259 mol) de 2-acetil-1,3-hexanodiona (A), 34,1 g (0,26 mol) de 1,2-dihidroisoquinolina (B) y 254 ml de EtOH se calientan durante 2 h con reflujo. Se enfría lentamente y la mezcla de reacción se concentra en un rotavapor a 50 °C. El residuo se suspende en 230 ml de tolueno y 31 ml de n-heptano, la mezcla se calienta hasta reflujo y se enfría lentamente hasta temperatura ambiente. La suspensión producida se filtra. El residuo de filtración se lava con 50 ml de tolueno y se seca por succión. Se obtiene así la diona **V-1-1**.

Rendimiento: 57 g de producto (82 %), HPLC: 97,4 % en superficie.

RMN-¹H (CDCl₃): m 7,12-7,34; d 4,86; m 4,16-4,26; m 3,35-3,46; m 3,04-3,18; m 2,78-3,01; m 2,55-3,72; m 2,40-2,50; m 2,26-2,40; m 1,90-2,14 [ppm]

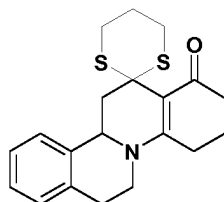
(2) Preparación del compuesto **1-1**

En un reactor se disponen 21,4 g de agua y se mezclan con 75,9 g (0,79 mol) de ácido metanosulfónico. Tras disminuir la exotermia se añaden 9,3 g (0,099 mol) de etanoditiol. A continuación se dosifican en porciones 17,6 g (0,066 mol) del compuesto **V-1-1**. Se agita posteriormente durante 17 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 202 ml de tolueno y a continuación con 158 g de NaOH al 25 %. Se filtra, se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica otra vez con 107 g de agua. La fase orgánica se filtra a través de carbón activo, se concentra el filtrado y se enfría el residuo hasta 5 °C. La suspensión se filtra y se lava la torta de filtro con 15 ml de tolueno. Tras el secado durante 2 h en el armario de secado a vacío a 50 °C se aíslan 12,4 g de sólido.

El sólido se disuelve en 115 ml de tolueno y se filtra en caliente a través de un filtro de arena/tierra de diatomeas/carbón activo. El filtro se lava posteriormente con 15 ml de tolueno caliente. Se separan por destilación 80 ml de tolueno y se enfría la mezcla de reacción concentrada hasta -10 °C. La suspensión se filtra y se lava posteriormente la torta de filtro con poco tolueno frío. Se seca durante la noche en el armario de secado a vacío a 50 °C, obteniéndose el compuesto **1-1**.

Rendimiento: 10,5 g (46 %), HPLC 99 % en superficie

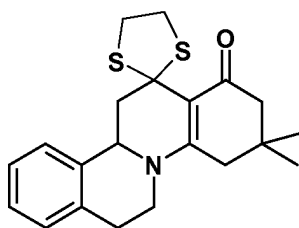
Ejemplo de preparación H1-2: Preparación del compuesto **1-4**

**1-4**

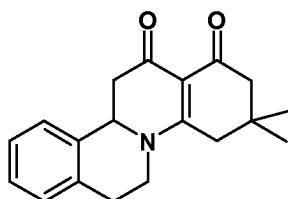
Se disponen 4,5 g del compuesto de partida (**V-1-1**) en 45 ml de tolueno y se mezclan con 7,3 g de propanoditiol. Se añaden 9,7 g de ácido trifluoroacético y se agita durante 53 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se mezcla con 12,9 g de solución de hidróxido de sodio al 25 %. La mezcla se agita durante 5 min a TA, la fase orgánica se separa y se lava otras dos veces con agua. La fase orgánica se concentra y se mezcla varias veces con isopropanol y se concentra de nuevo. A continuación se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice con heptano/EtOAc como eluyente, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 1,5 g (25 %)

Ejemplo de preparación H1-3: Preparación de **1-2**



1-2

(1) Preparación del precursor **V-1-2**

V-1-2

Se disponen 19,7 g (0,106 mol) de 2-acetildimedona y 78 ml de etanol y se mezclan con 14,6 g de 1,2-dihidroisquinolina. La mezcla se calienta durante 2 h hasta reflujo. A continuación se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a 50 °C a vacío en un rotavapor. Se añaden 98 ml de tolueno y se calienta hasta reflujo. Se enfría lentamente hasta 10 °C, se agita posteriormente durante 2 h a 10 °C y se filtra. La torta de filtro se lava con 25 ml de tolueno y a continuación se seca en un flujo de nitrógeno, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 30 g (96 %), HPLC: 100 % en superficie

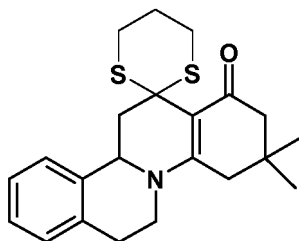
RMN-¹H (CDCl₃): m 7,20-7,32; dd 4,98; s 4,83; dt 4,38; dt 3,43; m 3,28-3,32; m 3,07-3,19; dt 2,96; d 2,88; m 2,56-2,76; d 2,29; d 2,17; s 2,14; s 1,08 [ppm]

(2) Preparación del compuesto **1-2**

Se disponen 26,4 g (89 mmol) del compuesto **V-1-2** y 161 ml de tolueno y se mezclan sucesivamente con 25,3 g (0,27 mol) de etanoditiol y 51 g (0,45 mol) de ácido trifluoroacético. Se calienta hasta 50 °C y se agita posteriormente durante 121 h con igual temperatura. Se añaden posteriormente 8,4 g (89 mmol) de etanoditiol y 10,2 g (89 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitan durante otras 21 h a 50 °C. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden 78 ml de solución de hidróxido de sodio al 20 % y 50 g de agua. Se separa la fase acuosa y se lava la fase orgánica otra vez con 16 g de agua. La fase orgánica se concentra y el producto bruto se mezcla con 50 ml de isopropanol. La mezcla se calienta hasta 60 °C, se inocula y se enfría lentamente hasta 0 °C. Se filtra y se lava la torta de filtro con 10 ml de isopropanol. La torta de filtro se seca en un flujo de nitrógeno.

Para la purificación se suspenden 14,6 g del producto en 145 ml de isopropanol y se calienta la mezcla hasta reflujo. Se desplazan en porciones 132 ml de isopropanol hacia el fondo y a continuación se separa por destilación de nuevo. El fondo se enfría lentamente hasta 0 °C y se filtra. La torta de filtro se lava dos veces con en cada caso 13 ml de isopropanol y se seca durante la noche a 50 °C a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 13,1 g (42 %).

Ejemplo de preparación H1-4: Preparación del compuesto 1-5

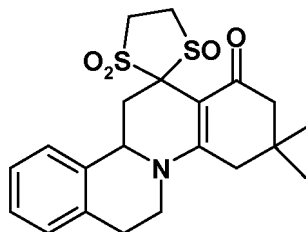
1-5

Se disponen 4,5 g del compuesto de partida **V-1-2** en 40 ml de tolueno y se mezclan con 6,6 g de propanoditiol. Se añaden 8,8 g de ácido trifluoroacético y se agita durante 50 h a 50 °C. Se dosifican posteriormente 3,3 g de 1,3-propanoditiol y 3,5 g de ácido trifluoroacético y se agitan durante otras 74 h a 50 °C. La mezcla de reacción se mezcla con 12,7 g de solución de hidróxido de sodio al 25 %. La fase orgánica se separa y se lava otras dos veces con agua. La fase orgánica se concentra y a continuación se mezcla varias veces con isopropanol y se concentra de nuevo. El

producto bruto se purifica a través de una columna de gel de sílice con heptano/EtOAc como eluyente, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 2,9 g (49 %)

Ejemplo de preparación H1-5: Preparación del compuesto 1-8

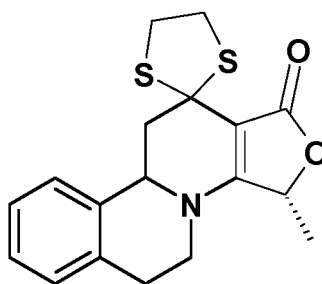


1-8

Se dispone 1 g del compuesto **1-2** en 4,5 ml de diclorometano y en el intervalo de 50 min a 20-23 °C se mezcla con una solución de 2,65 g de ácido meta-cloroperbenzoico en 40 ml de diclorometano. Se agita posteriormente durante 72 h y se extingue con 20 ml de solución acuosa de bisulfito de sodio (38-40 %) y 30 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava con 50 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación con 50 ml de agua. La fase orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía a través de gel de sílice con DCM/THF como eluyente, obteniéndose el compuesto deseado.

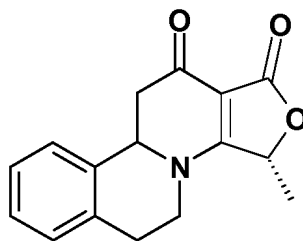
Rendimiento: 0,75 g (66 %, mezcla de diastereómeros)

Ejemplo de preparación H1-6: Preparación del compuesto 1-3



1-3

(1) Preparación del precursor **V-1-3** o bien del compuesto activo **1-9**



V-1-3 bzw 1-9

En un reactor se disponen 10,3 g de (R)-3-acetil-5-metil-furano-2,4-diona en 207 ml de tolueno y se mezclan sucesivamente con 7,5 g de ácido trifluoroacético y con 8,7 g de 1,2-dihidroisoquinolina. La mezcla se calienta durante 24 h a reflujo, se enfría hasta temperatura ambiente y se mezcla con 67,5 ml de agua y 4,2 ml de NaOH al 50 %. La suspensión producida se filtra y se lava la torta de filtro 2 x con en cada caso 10 ml de tolueno. La torta de filtro se seca en un flujo de nitrógeno, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 13 g (73 %, HPLC: 98,9 % en superficie).

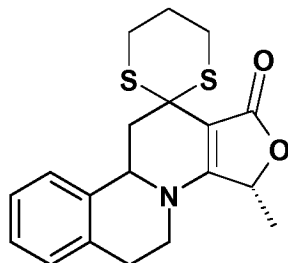
RMN-¹H (CDCl₃): m 7,20-7,39; q 5,50; q 5,39; m 5,14-5,22; m 5,06-5,14; d 3,98; m 3,78-3,86; m 3,42-3,58; m 3,23-3,41; m 3,00-3,13; m 2,86-3,00; m 2,42-2,72; d 1,50 [ppm]

(2) Preparación del compuesto 1-3:

Se disponen 10,8 g del compuesto **V-1-3** en 127 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente sucesivamente con 15,1 g de etanoditiol y 22,9 g de ácido trifluoroacético. Se agita posteriormente durante 40 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden 1,1 g de carbón activo, se agita durante una hora y se filtra. El filtrado se mezcla

con 77 g de solución de hidróxido de sodio al 10 %. A este respecto precipita un sólido que se separa por filtración. El sólido se suspende en 51 ml de tolueno y 51 ml de NaOH 1 N, se agita durante 30 min a 0 °C y se filtra de nuevo. La torta de filtro se lava con tolueno y MeOH y se seca en un flujo de nitrógeno, obteniéndose el compuesto deseado. Rendimiento: 74 % (pureza por HPLC: 97 % en superficie)

5 Ejemplo de preparación H1-7: Preparación del compuesto 1-6



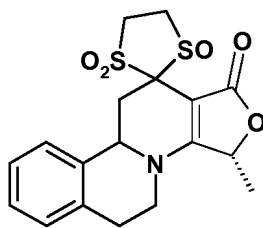
1-6

Se disponen 7,7 g del compuesto **V-1-3** en 91 ml de tolueno y se mezclan con 9,3 g de 1,3-propanoditiol. Se añaden 16,4 g (0,143 mol) de ácido trifluoroacético y se agita durante 24 h a TA. Se añaden 57 g de NaOH al 10 %. El sólido precipitado se separa por filtración con succión. Del filtrado se separa la fase acuosa y la fase orgánica se concentra en un rotavapor. El residuo se mezcla con 51 ml de acetato de etilo, se calienta hasta reflujo y a continuación se enfría lentamente hasta 0 °C. Se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío a 50 °C.

El sólido se mezcla con 100 ml de isopropanol y se separan por destilación de nuevo 70 ml de isopropanol a través de una columna Vigreux. La suspensión se enfría hasta 0 °C. El sólido se separa por filtración, se lava posteriormente con poco isopropanol frío y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 6,9 g (67 %)

Ejemplo de preparación H1-8: Preparación del compuesto 1-7

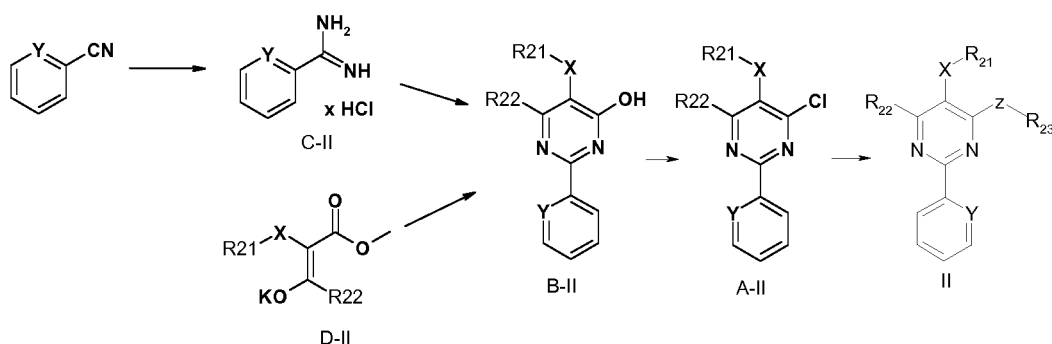


1-7

Se dispone 1,0 g del compuesto 1-3 en 4,5 ml de diclorometano y en el intervalo de 50 min a 20-24 °C se mezcla con una solución de 2,85 g de ácido meta-cloroperbenzoico en 40 ml de diclorometano. Se agita posteriormente durante 72 h y se extingue con 20 ml de solución acuosa de bisulfito de sodio (38-40 %) y 30 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con 50 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio y 50 ml de agua. La fase orgánica se concentra y se hace pasar por columna mediante cromatografía a través de gel de sílice con DCM/THF como eluyente, obteniéndose el compuesto deseado. Rendimiento: 0,88 g (74 %)

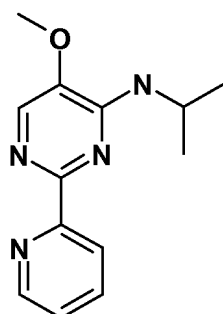
b) Ejemplos de preparación para compuestos de acuerdo con el tipo de estructura 2 (no de acuerdo con la invención)

Básicamente son accesibles los compuestos de fórmula II de acuerdo con la invención a partir de los precursores de amidina C-II y enolatos de fórmula D-II y del compuesto B-II con funcionalidad hidroxilo que resulta de esto, que se hace reaccionar posteriormente entonces para obtener el producto final deseado.



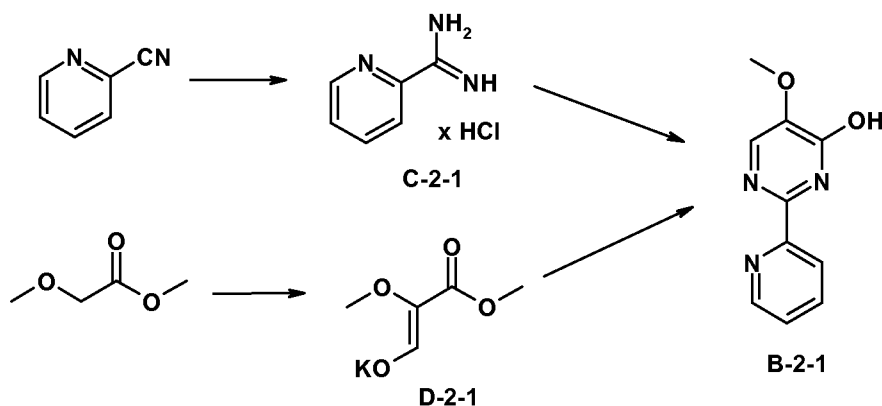
Las distintas sustancias de partida o bien compuestos intermedios necesarios para ello se conocen igualmente o son accesibles según procedimientos conocidos. (Medwid *et al.*, J. Med. Chem., 1990, 33 (4), 1230-1241), Chesterfield *et al.*, J. Chem. Soc., 1960, 4590-4594; W. Gienke *et al.*, EP 407899B1)

5 Ejemplo de preparación H2-1: Preparación del compuesto 2-1



2-1

(1) Preparación del precursor B-2-1



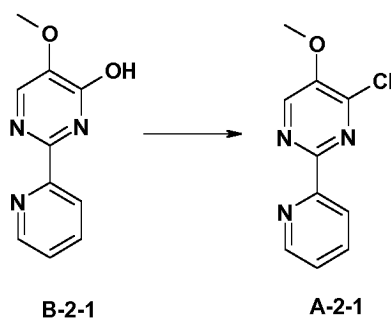
Para la preparación de la amidina **C-2-1** se dispone picolinnitrilo (90 mmol) en metanol y se mezcla a temperatura ambiente con 0,1 % en eq de metilato de sodio (30 % en MeOH). Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 1,13 eq de cloruro de amonio y se calienta durante 5 h a reflujo.

Para la preparación del enolato **D-2-1** se disponen 23 g (2,23 eq) de *tert*-butilato de potasio en THF y en el intervalo de 90 min se mezcla con una solución de (11,9 g) 2,16 eq de formiato de metilo y 9,6 g (1,0 eq) de metoxiacetato de metilo. Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente y se separan por destilación 120 ml de THF a vacío. A 10-20 °C se alimenta en el intervalo de 30 min la sal de amidinio **2-C** en metanol. Se agita posteriormente durante 5 h a 63 °C. Se enfría y se hidroliza con agua. Se destila, la fase acuosa se ajusta con el 32 % de eq. de HCl hasta pH 4-5 y se extrae con diclorometano. Las fases acuosas combinadas se concentran en el rotavapor y el residuo se agita con diisopropiléter. Se filtra y el cristalizado se seca en un flujo de nitrógeno, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 78 %

¹H-NMR (DMSO): d 8,71; d 8,25; tr 8,03; s a 7,68; m 7,56-7,63; s 3,84 [ppm]

(2) Preparación del precursor A-2-1

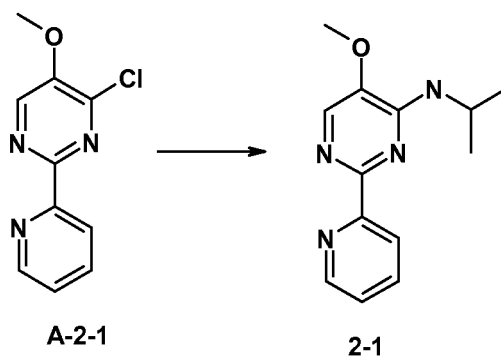


Se mezclan 5 g (25 mmol) del compuesto **B-2-1** con 40 g de cloruro de fosforilo y la mezcla se calienta durante 90 min hasta reflujo. El exceso de POCl_3 se separa de manera destilativa. Se enfría y el residuo se mezcla con diclorometano. Se hidroliza con agua y la mezcla de reacción se ajusta de manera básica con NaOH . La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en un rotavapor.

Rendimiento: 94 %

$\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3): d 8,82; s 8,47; d 8,42; tr 7,85; m 7,36-7,41; s 4,08 [ppm]

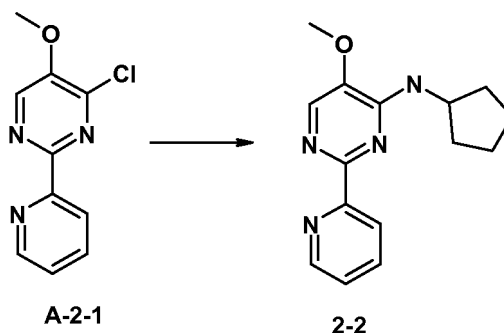
(3) Preparación del compuesto 2-1



Se mezclan 10,5 g (47 mmol) del compuesto **A-2-1** con 25 eq. de isopropilamina y se agita durante la noche a 32 °C. Se añaden agua y tolueno y a 50 °C se separan las fases. La fase acuosa se extrae posteriormente 2 x con tolueno y las fases orgánicas combinadas se lavan 2 x con poca agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en un rotavapor. El producto se recrystaliza en MTBE, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 78 %

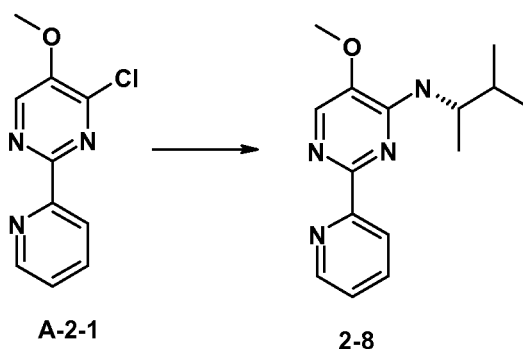
Ejemplo de preparación H2-2: Preparación del compuesto 2-2



Una solución de 4 g (47 mmol) de ciclopentilamina en 2-metiltetrahydrofurano se mezcla con 5 g del compuesto **A-2-1** y se calienta durante 4 h hasta reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidroliza. La fase acuosa se ajusta de manera básica con NaOH acuoso y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava otra vez con agua y a continuación se concentra en un rotavapor. El producto bruto se cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto deseado.

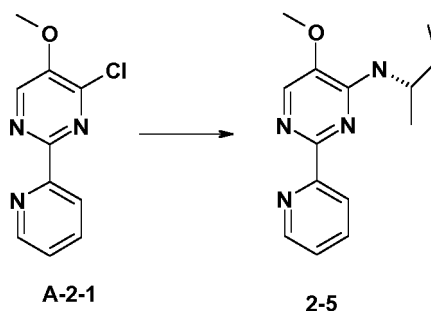
Rendimiento: 56 %

Ejemplo de preparación H2-3: Preparación del compuesto 2-8



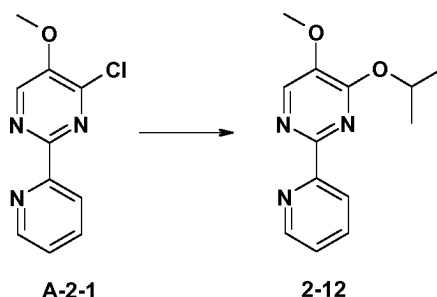
- 5 Una solución de 1,7 g (19 mmol) de (S)-2-amino-3-metilbutano en 2-metiltetrahidrofurano se mezcla con 2 g del compuesto **A-2-1** y se calienta durante 20 h hasta reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidroliza. La fase acuosa se ajusta de manera básica con NaOH acuoso y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava otra vez con agua y a continuación se concentra en un rotavapor. El producto bruto se cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto deseado. Rendimiento: 27 %

Ejemplo de preparación H2-4: Preparación del compuesto 2-5



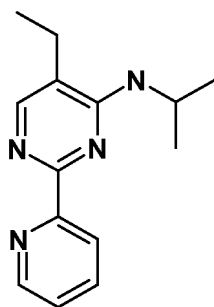
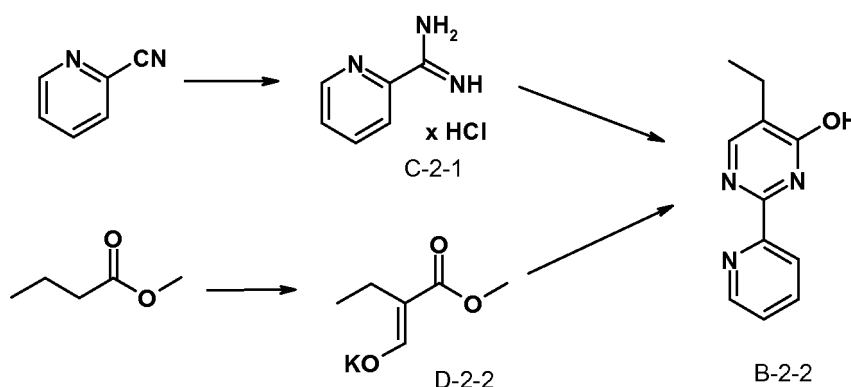
- 10 Una solución de 2,1 g (28,4 mmol) de (S)-2-aminobutano en 2-metiltetrahidrofurano se mezcla con 3 g del compuesto **A-2-1** y se calienta durante 28 h hasta reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se hidroliza. La fase acuosa se ajusta de manera básica con NaOH acuoso y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava otra vez con agua y a continuación se concentra en un rotavapor, obteniéndose el compuesto deseado. Rendimiento: 92 %

15 **Ejemplo de preparación H2-5: Preparación del compuesto 2-12**



- 20 Se calientan 1,0 g de *terc*-butilato de potasio y 28 ml de isopropanol hasta 50 °C y se mezclan con 2,0 g del compuesto **A-2-1**. El calentamiento se desconecta y se agita durante 68 h. La mezcla de reacción se concentra en un rotavapor y se añaden 50 g de agua y 0,54 g de ácido acético. La fase acuosa se extrae 2 x con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se concentran y el residuo se cristaliza en una mezcla de 5 ml de MTBE y 15 ml de *n*-heptano. Los cristales se separan por filtración con succión, se lavan con *n*-heptano y se secan en el armario de secado al vacío a 30 °C, obteniéndose el compuesto deseado. Rendimiento: 41 % (pureza por HPLC: 100 % en superficie)

Ejemplo de preparación H2-6: Preparación del compuesto 2-14

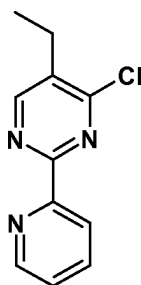
**2-14**(1) Preparación del precursor **B-2-2**

Para la preparación de la amidina **C-2-1** se dispone picolinnitrilo (90 mmol) en metanol y se mezcla a temperatura ambiente con 0,1 eq de metilato de sodio disuelto en metanol. Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 1,13 eq de cloruro de amonio y se calienta durante 5 h a reflujo.

Para la preparación del enolato **D-2-2** se disponen 12,8 g (2,23 eq) de *tert*-butilato de potasio en THF y en el intervalo de 35 min a 18-22 °C se mezcla con una solución de 6,6 g (2,16 eq) de formiato de metilo y 5,9 g (1,0 eq) de butirato de etilo en 23,2 ml de THF. Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente y se concentra la mezcla de reacción. A 10-20 °C se alimenta la sal de amidinio **C-2-1** en metanol. Se agita posteriormente durante 5 h a 63 °C. Se enfría y se hidroliza con agua. Se añaden 100 ml de MTBE, se agita brevemente y las fases se separan. La fase orgánica se descarta y la fase acuosa se mezcla con 6,5 ml de ácido acético. La fase acuosa se extrae tres veces con en cada caso 67 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentra y se suspende de nuevo en MTBE. La fase de MTBE se lava con agua y se mezcla con 1,2 eq de NaOH acuoso. La fase acuosa se separa, se lleva con ácido acético hasta pH 7 y se extrae con MTBE. La fase de MTBE se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se cristaliza en *n*-heptano.

Rendimiento: 18,5 % (pureza por HPLC: 100 % en superficie)

¹H-NMR (CDCl₃): 1 s a 11,05; d 8,64; d 8,38; m 7,83-7,95; m 7,41-7,50; q 2,59; tr 1,25 [ppm]

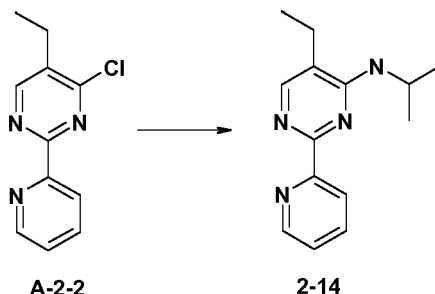
(2) Preparación del precursor **A-2-2****A-2-2**

Se dosifican 1,9 g del compuesto **B-2-2** en 19 ml de cloruro de fosforilo. La mezcla de reacción se calienta durante 1 h hasta reflujo. El oxiclورو de fósforo en exceso se separa por destilación a vacío y el residuo se suspende en diclorometano. Se añaden 42 ml de agua y se ajustan con NaOH hasta pH 7. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Se filtra y el filtrado se concentra, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 72 % (pureza por HPLC: 100 % en superficie)

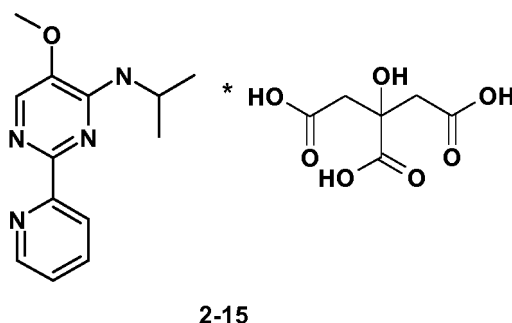
RMN-¹H (CDCl₃): d 8,84; s 8,70; d 8,48; tr 7,87; m 7,39-7,45; q 2,81; tr 1,33 [ppm]

(3) Preparación del compuesto 2-14



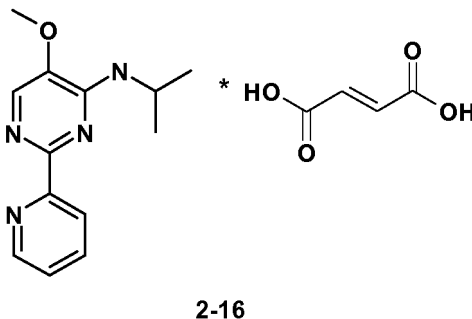
- 5 Una mezcla de 1,6 g (7,8 mmol) de 2-E y 11,04 g (187 mmol) de isopropilamina se agita durante 42 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se mezcla con agua, 1,33 eq de NaOH y diclorometano. La fase acuosa se separa y se extrae otra vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se agita con MTBE caliente y la suspensión se enfría a continuación hasta temperatura ambiente. Se filtra, el residuo se lava con poco MTBE y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.
- 10 Rendimiento: 0,92 g (49 %)

Ejemplo de preparación H2-7: Preparación del compuesto 2-15



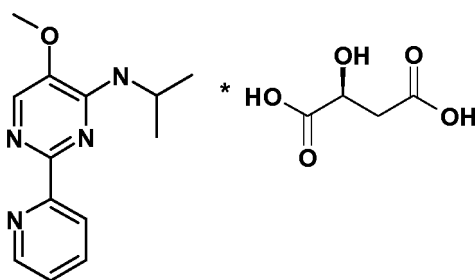
- 15 Se mezclan 0,865 g (4,5 mmol) de ácido cítrico y 1,11 g (4,09 mmol) del compuesto 2-1 con 20 ml de iPrOH y se calientan hasta reflujo. Se enfría hasta 30 °C y los cristales precipitados se separan por filtración con succión. La torta de filtro se lava con poco isopropanol y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.
- Rendimiento: 1,74 g (97 %)

Ejemplo de preparación H2-8: Preparación del compuesto 2-16



- 20 Se mezclan 0,520 g (4,5 mmol) de ácido fumárico y 1,11 g (4,09 mmol) del compuesto 2-1 con 20 ml de iPrOH y se calientan hasta reflujo. Se añade tanta agua de modo que se produzca una solución transparente. Se enfría hasta temperatura ambiente y los cristales precipitados se separan por filtración con succión. La torta de filtro se lava con poco iPrOH y MTBE y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.
- 25 Rendimiento: 0,88 g (60 %)

Ejemplo de preparación H2-9: Preparación del compuesto 2-17

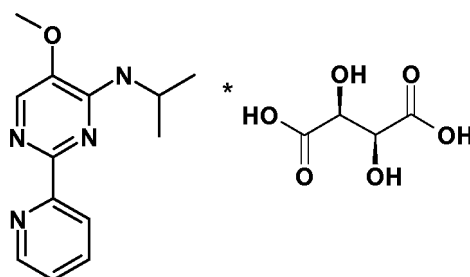


2-17

Se mezclan 0,600 g (4,5 mmol) de ácido málico y 1,1 g (4,1 mmol) del compuesto **2-1** con 20 ml de iPrOH y se calientan hasta reflujo. Se añade tanta agua de modo que se produzca una solución transparente. Se enfría hasta temperatura ambiente y los cristales precipitados se separan por filtración con succión. La torta de filtro se lava con poco iPrOH y MTBE y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío.

Peso: 0,77 g (50 %)

Ejemplo de preparación H2-10: Preparación del compuesto 2-18

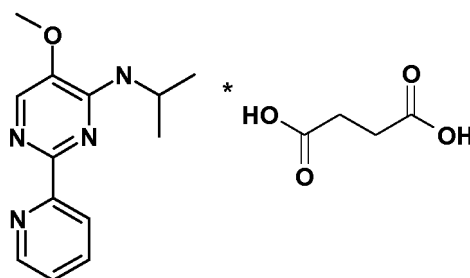


2-18

Se mezclan 0,675 g (4,5 mmol) de ácido tartárico y 1,11 g (4,1 mmol) del compuesto **2-1** con 20 ml de iPrOH y se calientan hasta reflujo. Se añade tanta agua de modo que se produzca una solución transparente. Se enfría hasta temperatura ambiente y los cristales precipitados se separan por filtración con succión. La torta de filtro se lava con poco iPrOH y MTBE y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 1,32 g (85 %)

Ejemplo de preparación H2-11: Preparación del compuesto 2-19

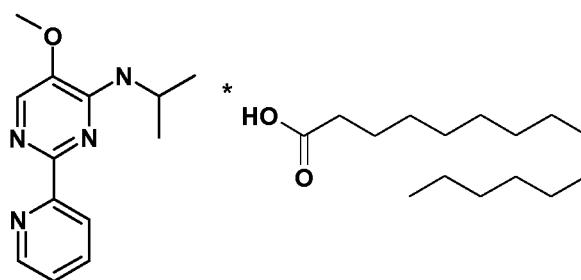


2-19

Se mezclan 0,675 g (5,7 mmol) de ácido succínico y 1,41 g (5,2 mmol) del compuesto **2-1** con 26 ml de iPrOH y se calientan hasta reflujo. Se enfría hasta temperatura ambiente y la solución se concentra. El aceite concentrado se agita con 5 ml de EtOAc y el cristalizado formado se separa por filtración con succión. La torta de filtro se lava con poco EtOAc y se seca a 50 °C en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 0,77 g (41 %)

Ejemplo de preparación H2-12: Preparación del compuesto 2-21



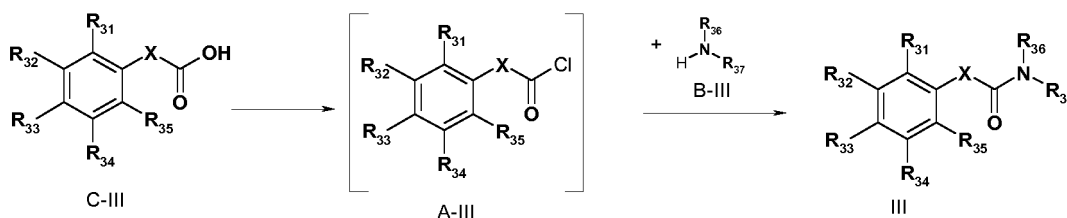
2-21

Se mezclan 1,1 g (4,3 mmol) de ácido palmítico y 1,0 g (4,1 mmol) del compuesto **2-1** con 5 ml de heptano y se calientan hasta 50 °C. Se enfría hasta 0 °C y se filtra. El cristalizado se separa por filtración con succión y se seca en el armario de secado a vacío, obteniéndose el compuesto deseado.

5 Rendimiento: 1,29 g (63 %)

b) Ejemplos de preparación para compuestos de acuerdo con el tipo de estructura 3

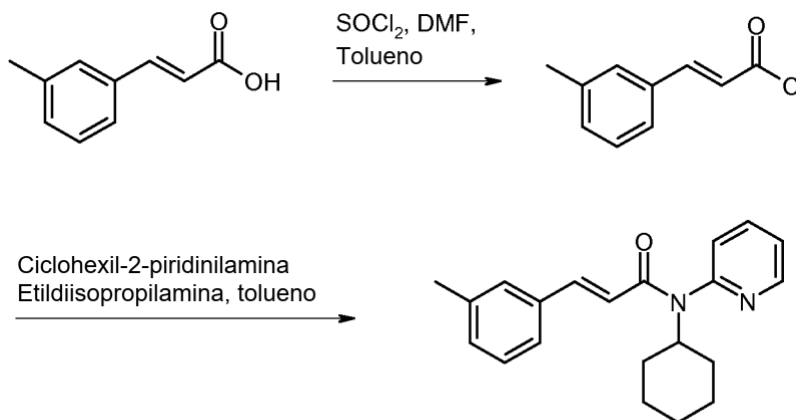
La preparación de compuestos representativos del tipo de estructura 2 de fórmula III se ha descrito en el párrafo siguiente. Las distintas sustancias de partida necesarias para ello de fórmula general C-III y B-III se conocen igualmente o son accesibles según procedimientos conocidos.



10

La reacción se realiza por ejemplo en un disolvente orgánico apolar en presencia de un captador de ácido.

Ejemplo de preparación H3-1: Preparación de (E)-N-ciclohexil-N-piridin-2-il-3-m-tolil-acrilamida, compuesto 3-31



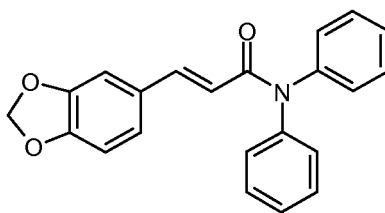
3-31

15 Se disponen 4,87 g (0,03 mol) de ácido 3-metilcínámico, 49 ml de tolueno y 0,19 g (2,6 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 4,3 g (0,036 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1 h y se calienta a continuación hasta 60 °C. Se retiran tolueno y cloruro de tionilo en exceso a vacío. A continuación se añaden a 60 °C 24 ml de tolueno y 4,3 g (0,033 mol) de etildisopropilamina. Se dosifica una solución de 5,8 g (0,033 mol) de ciclohexil-2-piridinilamina (preparación véase E. H. Mørkved, Journal f. prakt.Chemie, 1986, 328 (3), 401-406) en tolueno y se agita posteriormente durante 2 h a 60-65 °C. Se hidroliza con agua y la fase orgánica se lava con agua, 1 N NaOH y otra vez con agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se cristaliza en MTBE. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión, se lava con MTBE y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

20 Rendimiento: 74 %

Ejemplo de preparación H3-2: Preparación de (E)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N,N-difenil-acrilamida, compuesto 3-6

25

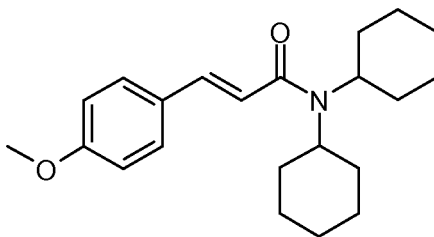
**3-6**

Se disponen 4,8 g (0,025 mol) de ácido 3,4-metilendioxicinámico, 48 ml de tolueno y 0,16 g (2,16 mmol) de N,N-dimetilformamida, se calientan hasta 60 °C y a esta temperatura se mezclan con 3,57 g (0,030 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1,5 h a 60-65 °C. A continuación se calienta hasta temperatura de ebullición y se separan por destilación el cloruro de tionilo en exceso y tolueno. A 60-65 °C se dosifican sucesivamente 2,78 g de trietilamina y una solución de 4,2 g (0,025 mol) de difenilamina en 24 ml de tolueno. A continuación se agita posteriormente durante 16 h a 60-65 °C. Se hidroliza con agua y se lava la fase orgánica tras la separación de fases otra vez a 60 °C con agua. Se filtra en caliente y se concentra. El residuo se cristaliza en isopropanol. El sólido

recristalizado se separa por filtración con succión a 0 °C, se lava con iPrOH y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 81 %

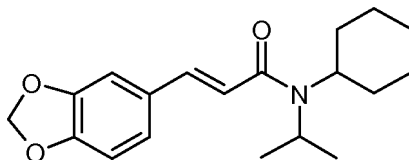
Ejemplo de preparación H3-3: Preparación de (E)-N,N-diciclohexil-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida, compuesto 3-18

**3-18**

Se disponen 5,0 g (0,028 mol) de ácido 3-metoxicinámico, 50 ml de tolueno y 0,23 g (3,0 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 4,01 g (0,034 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante la noche. A continuación se calienta hasta 50 °C y se separan por destilación a vacío el cloruro de tionilo en exceso y tolueno. Bajo presión normal se añaden a 60 °C tolueno y 4,0 g (0,031 mol) de diisopropilamina. A continuación se dosifica una solución de 5,6 g (0,031 mol) de diciclohexilamina en tolueno. Se agita posteriormente durante 30 min a 60 °C y se enfría hasta TA. La mezcla de reacción se mezcla con agua y 2-metiltetrahydrofurano y se calienta hasta 70 °C. Tras la separación de fases se lava la fase orgánica 2 x con agua, 1 x con solución de hidróxido de sodio 1 N y aún 2 x con agua a 50 °C. La fase orgánica se concentra y se recristaliza en n-heptano. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión a 0 °C, se lava con n-heptano y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 50 % (HPLC: 92 % en superficie)

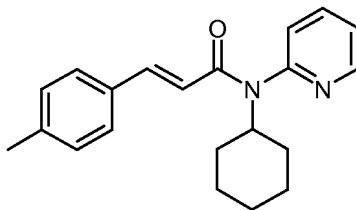
Ejemplo de preparación H3-4: Preparación de (E)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-N-isopropil-acrilamida, compuesto 3-5

**3-5**

Se disponen 5,77 g (0,030 mol) de ácido trans-3,4-(metilendioxi)-cinámico, 58 ml de tolueno y 0,19 g (3,6 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 4,28 g (0,036 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1 h a TA. A continuación se calienta hasta 50-60 °C y se separa por destilación a vacío el cloruro de tionilo en exceso y tolueno. Bajo presión normal se añaden a 60-70 °C tolueno y 4,27 g (0,033 mol) de etildiisopropilamina. A continuación se dosifica una solución de 4,66 g (0,033 mol) de ciclohexil-isopropilamina en tolueno. Se agita posteriormente durante 2 h a 60-70 °C y a continuación se hidroliza con agua. Tras la separación de fases se lava la fase orgánica a 50-70 °C con agua, HCl 2 N, agua, NaOH 1 N, agua. La fase orgánica se concentra y se recristaliza en iPrOH/n-heptano. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión a TA, se lava con n-heptano y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

Rendimiento: 46 % (pureza: 82 %)

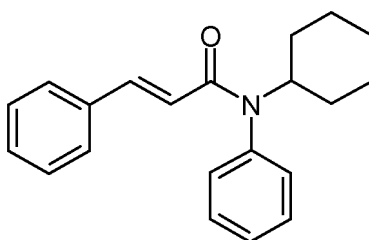
Ejemplo de preparación H3-5: Preparación de (E)-N-ciclohexil-N-piridin-2-il-3-p-tolil-acrilamida, compuesto 3-32



3-32

- 5 Se disponen 5,50 g (0,034 mol) de ácido 4-metilcinámico, 61 ml de tolueno y 0,27 g (3,7 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 4,8 g (0,041 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1 h y se calienta a continuación hasta 50 °C. Se retiran tolueno y cloruro de tionilo en exceso a vacío. A continuación se añaden a 60 °C 18 ml de tolueno y 4,8 g (0,037 mol) de etildiisopropilamina. Se dosifica una solución de 6,8 g (0,037 mol) de ciclohexil-2-piridilamina en tolueno y se agita posteriormente durante 1 h a 60 °C. Se hidroliza con agua y se añade 2-metiltetrahidrofurano. La fase orgánica se separa y se lava con agua, NaOH 1 N y otra vez con agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se cristaliza en MTBE. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión, se lava con MTBE y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.
- 10 Rendimiento: 62 %

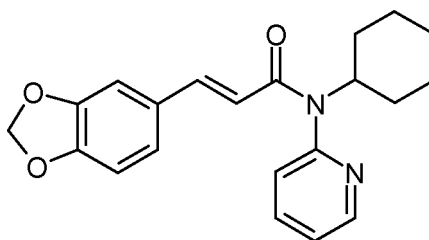
Ejemplo de preparación H3-6: Preparación de (E)-N-ciclohexil-3,N-difenilfenil-acrilamida, compuesto 3-26



3-26

- 15 Se disponen 7,60 g (0,051 mol) de ácido cinámico, 92 ml de tolueno y 0,41 g (5,6 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 7,3 g (0,062 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1 h y se calienta a continuación hasta 50 °C. Se retiran tolueno y cloruro de tionilo en exceso a vacío. A continuación se añaden a 60 °C 22 ml de tolueno y 7,3 g (0,056 mol) de etildiisopropilamina. Se dosifica una solución de 9,1 g (0,056 mol) de N-ciclohexilanilina en tolueno y se agita posteriormente durante 1 h a 60 °C. Se hidroliza con agua a 50 °C y se añade 2-metiltetrahidrofurano. La fase orgánica se separa y se lava con agua, ácido clorhídrico 1N, NaOH 1N y otra vez con agua. La fase orgánica se concentra y el residuo se cristaliza en n-heptano/MTBE. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión, se lava con n-heptano y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.
- 20 Rendimiento: 68 %

Ejemplo de preparación H3-7: Preparación de (E)-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-N-piridin-2-il-acrilamida, compuesto 3-1



3-1

- 30 Se disponen 5,18 g (0,027 mol) de ácido trans-3,4-(metilendioxi)cinámico, 52 ml de tolueno y 0,24 g (3,3 mmol) de N,N-dimetilformamida y se mezclan con 3,85 g (0,032 mol) de cloruro de tionilo. Se agita posteriormente durante 1,5 h y se calienta a continuación hasta 50 °C. Se retiran tolueno y cloruro de tionilo en exceso a vacío. A continuación se añaden bajo presión normal a 50-60 °C 18 ml de tolueno y 3,83 g (0,030 mol) de etildiisopropilamina. Se dosifica una

solución de 5,2 g (0,030 mol) de N-ciclohexil-2-piridilamina en tolueno y se agita posteriormente durante 1 h a 50-60 °C. Se hidroliza con agua a 50-60 °C. La fase orgánica se separa y se lava con agua, NaOH 1 N y otra vez con agua. La fase orgánica se filtra, se concentra y el residuo se cristaliza en tolueno. El sólido recristalizado se separa por filtración con succión a 0 °C, se lava con tolueno y se seca, obteniéndose el compuesto deseado.

5 Rendimiento: 76 %

Ejemplos de formulación (de acuerdo con la invención, en tanto que éstos se encuentren en las reivindicaciones)

a) Cuidado de la boca

Ejemplo de formulación FM-1: Colutorio

10 Los colutorios adecuados pueden prepararse según la siguiente formulación base:

% en peso	Tipo de sustancia constitutiva	Ejemplos de sustancia constitutiva
0,01-0,1 %	Agentes antibacterianos	beta-naftol, timol, clorotimol y hexilresorcina
5-25 %	Retenedores de la humedad	glicerol, sorbitol, propilenglicol y polialquilenglicol
0,01-0,2 %	Aceites esenciales	esencia de clavo, esencia de menta piperita y esencia de hierbabuena
0-30 %	Etanol	
0-5 %	Polímero	copolímero de bloque de polioxialquileño Mw 5000-30000
40-80 %	Agua	
0,001-10 %	Agonista de TRPM8	
0-10 %	Otros aditivos	

Un colutorio de la siguiente composición se prepara:

Proporción	Sustancia constitutiva
177 ml	etanol al 95 %
250 g	sorbitol al 70 %
50 ml	agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo de preparación H 1-1..... como solución al 1 % en etanol
0,30 g	esencia de menta piperita,
0,64 g	salicilato de metilo
0,922 g	eucaliptol
0,639 g	timol
1,50 g	ácido benzoico
5,00 g	Pluronic® F127 tensioactivo no iónico
0,60 g	sacarina sódica
0,30 g	citrato de sodio
0,10 g	ácido cítrico
c.s. 1 litro	agua

Para la preparación de un colutorio se mezclan entre sí los componentes descritos anteriormente en las cantidades indicadas.

Ejemplo de formulación FM-2: Pasta de dientes

15 Las pastas de dientes adecuadas pueden prepararse según la siguiente formulación base:

% en peso	Tipo de sustancia constitutiva	Ejemplos de sustancia constitutiva
0,05-0,2 %	Fluoruros	fluoruro de sodio, fluoruro de estaño(II), monofluorofosfato de sodio;

(continuación)

% en peso	Tipo de sustancia constitutiva	Ejemplos de sustancia constitutiva
10-55 %	Retenedores de la humedad	glicerol, sorbitol, propilenglicol, polialquilenglicol
0-50 %	Polímero	copolímero de bloque de polioxialquileo Mw 5000-30000
10-50 %	Agua	
10-55 %	Agentes abrasivos	pirofosfato de calcio, fosfato dicálcico, óxido de silicio hidratado;
2-10 %	Aglutinantes	goma karaya, goma tragacanto USP, alginato de sodio, musgo irlandés, metilcelulosa
2-8 %	Tensioactivos	laurilsulfato de sodio, N-laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio
0-10 %	Compuesto de peroxígeno	peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos
0,001-10 %	Agonista de TRPM8	
0-10 % véase anteriormente	Otros aditivos	

Ejemplo de formulación FM-3: Goma de mascar

Las gomas de mascar adecuadas pueden prepararse según la siguiente formulación base:

% en peso	Sustancia constitutiva
15 - 25 %	Masa base de goma de mascar ("gum-base")
20 - 30 %	Jarabe de glucosa
50 - 60 %	Azúcar en polvo
0,001 - 10 %	Agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo .H 2-1...
1 - 2 %	Plastificantes (por ejemplo glicerol)
3 - 6 %	Agua

- 5 En lugar del jarabe de glucosa y del azúcar en polvo pueden usarse para formulaciones "sin azúcar" también los alcoholes de azúcar manitol, xilitol y sorbitol, "palatinitol" y otros edulcorantes sintéticos, tal como sacarina, ciclamato, acesulfam-K y aspartamo.

b) Cuidado corporal**Ejemplo de formulación FK-1: Loción capilar**

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	c.s.	Aceite de perfume
	1,00	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
B	65,0	Alcohol
	1,0	Pantenol
	0,5	Polyquaternium-16
	0,1	Mentol
	27,4	Agua desm.
	5,00	Solución acuosa con aprox. x 0,001-10 % % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo..H 3-1....
Preparación: Mezclar fase A. Añadir fase B y agitar hasta que se haya disuelto todo, Ajustar el valor de pH hasta pH 7,0.		

Ejemplo de formulación FK-2: Gel para el cabello,

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	45,00	Carbopol 940 1 % en agua
	0,70	Aminometil propanol
B	7,50	Copolímero de VP/metacrilamida/vinil imidazol

(continuación)

	0,10	Aceite de perfume
	0,30	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40
	0,30	Agentes conservantes
	0,05	EDTA disódico
	0,30	Pantenol
	8,00	Alcohol
	5,00	Solución acuosa con aprox. x 0,001-10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo H 1-3...
	32,75	Agua desm.
Preparación: Pesar los componentes de la fase A y homogeneizar. Disolver la fase B y agitar en la fase A. Ajustar el valor de pH hasta pH 6,9.		

Ejemplo de formulación FK-3: Preparación protectora solar cosmética

En las siguientes formulaciones se describe una preparación protectora solar cosmética, que contiene una combinación de al menos pigmento inorgánico y filtro UV orgánico.

- 5 La preparación de las formulaciones mencionadas a continuación se realiza de la manera y modo habituales, conocidos por el experto.

A	7,50 Uvinul MC 80	Cinamato de etilhexilo
	2,00 Uvinul M 40	Benzofenona-3
	0,80 Rylo PG 11	Soyato dimérico de poliglicerilo
	1,00 Span 60	Estearato de sorbitano
	0,50 Acetato de vitamina E	Acetato de tocoferilo
	3,00 Dracoron 100 SE	Estearato de glicerilo Estearato de PEG-100
	1,00 Cremophor CO 410	Aceite de ricino hidrogenado de PEG-40
B	3,00 T-Lite SF	Dióxido de titanio, Hidrato de óxido de aluminio Copolímero de dimeticona/meticona
	1,00 Cetiol SB 45	<i>Butyrospermum parkii</i> (manteca de karité)
	6,50 Finsolv TN	Benzoato de alquilo C ₁₂₋₁₅
C	5,00 Butilenglicol	Butilenglicol
	0,30 Keltrol	Goma xantana
	0,10 Edeta BD	EDTA disódico
	0,10 Alantoína	Alantoína
	66,20 Agua desm.	Agua desm.
D	1,00 Sepigel 305	poliacrilamida, Isoparafina C ₁₃₋₁₄ , Laureth-7
	0,001-10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo H2-3	
	c.s.	Agentes conservantes

Ejemplo de formulación FK-4: Crema para el cuidado corporal hidratante

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	6,0	Aceite de ricino hidrogenado de PEG-7
	10,0	Etilhexanoato de cetearilo
	5,0	Miristato de isopropilo
	7,0	Aceite mineral
	0,5	Manteca de karité (<i>Butyrospermum parkii</i>)
	0,5	Estearato de aluminio
	0,5	Estearato de magnesio
	0,2	Bisabolol
	0,7	Quaternium-18-Hectorita
	5,0	Dipropilenglicol
B		

(continuación)

	0,7	Sulfato de magnesio
	c.s.	Agentes conservantes
	62,9	Agua desm.
	c.s.	Aceite de perfume
C	1,0	Solución acuosa del 0,001-10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo H 3-2...
Preparación: Calentar las fases A y B separadas hasta aprox. 80 °C. Agitar la fase B en la fase A y homogeneizar. Con agitación enfriar hasta aprox. 40 °C, Añadir la fase C y homogeneizar otra vez. Con agitación dejar enfriar hasta temperatura ambiente.		

Ejemplo de formulación FK-5: Champú para el cuidado

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	30,0	Laurethsulfato de sodio
	6,0	Cocoanfoacetato de sodio
	6,0	Cocamidopropilbetaína
	3,0	Laurethsulfato de sodio, diestearato de glicol, cocamida-MEA, Laureth-10
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo H 1-6...
	7,7	Poliquaternium-44
	2,0	Amodimeticona
	c.s.	Aceite de perfume
	c.s.	Agentes conservantes
	1,0	Cloruro de sodio
	43,3	Agua desm.
B	c.s.	Ácido cítrico
Preparación: Mezclar y disolver los componentes de la fase A. Ajustar el valor de pH con ácido cítrico hasta 6-7.		

Ejemplo de formulación FK-6: Gel de ducha

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	40,0	Laurethsulfato de sodio
	5,0	Decilglucósido
	5,0	Cocamidopropilbetaína
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con el ejemplo H 2-5...
	1,0	Pantenol
	c.s.	Aceite de perfume
	c.s.	Agentes conservantes
	2,0	Cloruro de sodio
	46,0	Agua desm.
B	c.s.	Ácido cítrico
Preparación: Mezclar y disolver los componentes de la fase A. Ajustar el valor de pH con ácido cítrico hasta 6-7.		

Ejemplo de formulación FK-7: Champú

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	40,0	Laurethsulfato de sodio
	5,0	Pareth-15-C ₁₂₋₁₅ -sulfonato de sodio
	5,0	Decilglucósido
	c.s.	Aceite de perfume
	0,1	Fitantriol
	44,6	Agua desm.

(continuación)

	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 2-7...
	0,3	Poliquaternium-10
	1,0	Pantenol
	c.s.	Agentes conservantes
	1,0	Laureth-3
	2,0	Cloruro de sodio
Preparación: Mezclar y disolver los componentes de la fase A. Ajustar el valor de pH con ácido cítrico hasta 6-7.		

Ejemplo de formulación FK-8: Bálsamo para pies

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	2,0	Ceteareth-6, Alcohol estearílico
	2,0	Ceteareth-25
	5,0	Etilhexanoato de cetearilo
	4,0	Alcohol cetílico
	4,0	Estearato de glicerilo
	5,0	Aceite mineral
	0,2	Mentol
	0,5	Alcanfor
B	69,3	Agua desm.
	c.s.	Agentes conservantes
C	1,0	Bisabolol
	1,0	Acetato de tocoferilo
D	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 3-3...
	5,0	Extracto de Hamamelis
Preparación: Calentar los componentes de las fases A y B separadas una de otra hasta aprox. 80 °C. Agitar la fase B en la fase A con homogeneización. Enfriar con agitación hasta aprox. 40 °C, añadir las fases C y D y homogeneizar posteriormente de manera breve. Con agitación enfriar hasta temperatura ambiente.		

Ejemplo de formulación FK-9: Loción para la limpieza del rostro - tipo O/W

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	10,0	Etilhexanoato de cetearilo
	10,0	Triglicérido caprílico/cáprico
	1,5	Ciclopentasiloxano, ciclohexasilosano
	2,0	Aceite de ricino hidrogenado de PEG-40
B	3,5	Triglicérido caprílico/cáprico, copolímero de acrilato de sodio
C	1,0	Acetato de tocoferilo
	0,2	Bisabolol
	c.s.	Agentes conservantes
	c.s.	Aceite de perfume
D	3,0	Poliquaternium-44
	0,5	Metosulfato de cocotrimonio
	0,5	Ceteareth-25
	2,0	Pantenol, propilenglicol
	4,0	Propilenglicol
	0,1	EDTA disódico
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 3-4...
	60,7	Agua desm.

(continuación)

Preparación: Disolver la fase A. Agitar la fase B en la fase A. Introducir la fase C en las fases A y B combinadas. Disolver la fase D, agitar en las fases A, B y C combinadas y homogeneizar. Agitar posteriormente durante 15 min.

Ejemplo de formulación FK-10: Pulverización corporal

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	3,0	Metoxicinamato de etilhexilo
	2,0	Benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo
	1,0	Poliquaternium-44
	3,0	Propilenglicol
	2,0	Pantenol, propilenglicol
	1,0	Ciclopentasiloxano, ciclohexasilosano
	10,0	Octildodecanol
	0,5	PVP
	10,0	Triglicérido caprílico/cáprico
	3,0	Benzoato de alquilo C ₁₂₋₁₅
	3,0	Glicerol
	1,0	Acetato de tocoferilo
	0,3	Bisabolol
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 2-4...
	59,2	Alcohol
	Preparación: Pesar los componentes de la fase A y disolver hasta transparencia.	

Ejemplo de formulación FK-11: Gel para el cuidado de la piel

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	3,6	Aceite de ricino hidrogenado de PEG-40
	15,0	Alcohol
	0,1	Bisabolol
	0,5	Acetato de tocoferilo
	c.s.	Aceite de perfume
B	3,0	Pantenol
	0,6	Carbómero
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 3-5...
	75,4	Agua desm.
C	0,8	Trietanolamina

Ejemplo de formulación FK-12: Loción para después del afeitado

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	10,0	Etilhexanoato de cetearilo
	5,0	Acetato de tocoferilo
	1,0	Bisabolol
	0,1	Aceite de perfume
	0,3	Polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀
B	15,0	Alcohol
	1,0	Pantenol
	3,0	Glicerol
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 2-7...
	0,1	Trietanolamina
	63,5	Agua desm.

(continuación)

Preparación: Mezclar los componentes de la fase A. Disolver la fase B, introducir en la fase A y homogeneizar.

Ejemplo de formulación FK-13: Loción para después de tomar el sol

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	0,4	Polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30
	15,0	Etilhexanoato de cetearilo
	0,2	Bisabolol
	1,0	Acetato de tocoferilo
	c.s.	Aceite de perfume
B	1,0	Pantenol
	15,0	Alcohol
	3,0	Glicerol
	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 3-6...
	63,2	Agua desm.
C	0,2	Trietanolamina

Preparación: Mezclar los componentes de la fase A. Agitar la fase B en la fase A con homogeneización. Neutralizar con la fase C y homogeneizar de nuevo.

Ejemplo de formulación FK-14: Loción de protección solar

	%	Sustancia constitutiva (INCI)
A	4,5	Metoxicinamato de etilhexilo
	2,0	Benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo
	3,0	Octocrileno
	2,5	Malato de di-alquilo C12-13
	0,5	Acetato de tocoferilo
	4,0	Diestearato de poligliceril-3-metilglucosa
B	3,5	Isononanoato de cetearilo
	1,0	Copolímero de VP/eicoseno
	5,0	Isohexadecano
	2,5	Malato de di-alquilo C12-13
	3,0	Dióxido de titanio, trimetoxicaprililsilano
C	5,0	Glicerol
	1,0	Cetearilsulfato de sodio
	0,5	Goma xantana
	59,7	Agua desm.
D	1,0	Solución acuosa con del 0,001 - 10 % de agonista de TRPM8 de acuerdo con H 2-9...
	1,0	Fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propil-parabeno, isobutilparabeno
	0,3	Bisabolol

Preparación: Calentar los componentes de las fases A y B separadas una de otra hasta aprox. 80 °C. Agitar la fase B en la fase A y homogeneizar. Calentar la fase C hasta aprox. 80 °C y con homogeneización agitar en las fases A y B combinadas. Con agitación enfriar hasta aprox. 40 °C, Añadir la fase D y homogeneizar otra vez.

Ejemplo de formulación FK-15: Apósito

- 5 Se dispersaron 50 partes de principio activo de acuerdo con el ejemplo de preparación H 3-7 en 100 partes de una solución de laurilsulfato de sodio al 10 % con fuerte agitación y calentamiento hasta 50 °C. En la emulsión producida se introdujeron mediante agitación 880 partes de una dispersión al 50 % de acrilato de butilo y la dispersión de polímero que contiene principio activo obtenida se extendió por medio una rasqueta de extensión adecuada sobre una lámina de poliéster con 15 µm de espesor (empresa Kalle, D-Wiesbaden) y se secó a de 35 a 40 °C con humedad del
- 10 aire controlada. Dependiendo del ajuste de la rasqueta se obtuvieron como resultado pesos por unidad de superficie de 5 mg/cm², que pudieron elevarse más mediante aplicación múltiple. La película autoadhesiva así preparada con un contenido en principio activo del 5 % se dotó de una lámina de separación siliconada de poliéster (Scotch Pak 75 µm, 3M) y se cortó en las dimensiones deseadas.

Las indicaciones de cantidad se refieren en cada caso a partes en peso.

c) Alimentos

Ejemplo de formulación FN-1: Pudín

Formulación (para 100 ml)

Sustancia constitutiva	Cantidad
Leche en polvo desnatada	10,715 g
Sacarosa	5 g
Almidón Novelose, National Starch	7 g
Mezcla de aceites vegetales	2,2 g
Carragenanos	0,016 g
Aroma de vainilla	0,5 g
Estearoil-2-lactilato de sodio	0,095 g
Colorante amarillo	0,189 g
Fosfato de magnesio	0,165 g
Mezcla previa de vitaminas	1,84 g
Mezcla previa de oligoelementos	0,015 g
Principio activo de acuerdo con el ejemplo de preparación H 2-11	0,5 g
Agua	81,94 g
Preparación: Calentar nueve décimos del agua hasta 43,3 °C. Disolver la leche en polvo desnatada en agua. Calentar el aceite hasta 60 °C y añadir carragenanos y vitaminas liposolubles al aceite. Introducir mediante mezclado el aceite en el producto. Añadir las partes constituyentes restantes excepto el almidón modificado, aroma de vainilla y mezcla previa de vitaminas. Homogeneizar la mezcla. Añadir lentamente el almidón. Añadir principio activo, vitaminas y aroma. Normalizar el contenido en sólidos. Calentar en unidades estériles y envasar en dosis.	

5 d) Ejemplo de formulación FT-1: Acabado de material textil con principios activos de acuerdo con la invención

En primer lugar preparar una suspensión acuosa que contiene amilosa, mezclándose 570 g de agua desionizada con 10 g de un conservante habitual en el comercio. En el presente documento se disolvieron 20 g de carboximetilcelulosa, se añadieron a continuación 400 g de un almidón que contiene amilosa con un contenido en amilosa del 50 % en peso y se preparó con agitación una suspensión.

10 A continuación se realiza la preparación de baños acuosos con almidón que contiene amilosa según uno de los dos procedimientos siguientes:

Procedimiento 1: La respectiva suspensión se ajusta mediante dilución con agua hasta un contenido en almidón del 5 o del 15 % en peso.

15 Procedimiento 2: La respectiva suspensión se diluye en primer lugar con agua hasta un contenido en almidón del 5 o del 15 % en peso y a continuación se mezcla con 30 g/l de una dispersión al 30 % en peso, acuosa de poliuretano (no ionógena).

A continuación se realiza el acabado de un tejido con almidón que contiene amilosa y principio activo de acuerdo con la invención:

20 Se trata una muestra de tejido de algodón con un peso por unidad de superficie de 124 g/m² con uno de los baños preparados anteriormente por medio de un foulardado hasta obtener una absorción de baño del 80 % en peso, con respecto al peso del tejido. A continuación se seca durante 2 min a 120 °C.

25 A continuación se tratan las muestras de tejido así acabadas con una formulación de principio activo acuosa, aplicándose por foulardado sobre la muestra de tejido una emulsión/suspensión acuosa de un principio activo de acuerdo con la invención con un contenido en principio activo del 1 al 7 % en peso hasta obtener una absorción de baño del 79 - 80 % en peso. A continuación se secan las muestras de tejido así tratadas en una secadora doméstica hasta obtener una humedad residual del 15 %.

Los tejidos cargados con principio activo así preparados pueden someterse a estudio posteriormente entonces, tal como por ejemplo para determinar su acción refrescante con el contacto con la piel o su acción repelente sobre insectos.

30 Ejemplos, en particular con respecto al aspecto especial de la invención (capítulo 6.)

Los ejemplos S-X mencionados a continuación se refieren en particular al aspecto especial de la invención (capítulo 6). Sin embargo éstos no están limitados a éste y pueden servir asimismo para la explicación del aspecto general de la invención. Por el contrario, los ejemplos designados con S-X no son los ejemplos exclusivos del aspecto especial de la invención (capítulo 6), sino que también los ejemplos descritos anteriormente pueden consultarse lógicamente para la explicación del aspecto especial de la invención. De manera correspondiente a esto, en los siguientes ejemplos se designan los compuestos que van a usarse de acuerdo con el aspecto especial de la invención (compuestos de la tabla 0) también como compuestos de acuerdo con la invención.

Ejemplo S-1

Preparación de aromas con acción refrescante del tipo eucalipto-mentol usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d (ne)	e (ne)	f (ne)	g (ne)	h (ne)
Componente								
Anetol	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Willamette	20	20	20	20	20	20	20	20
Esencia de menta piperita <i>Mentha arvensis</i> rectificada	20	20	20	20	20	20	20	20
Lactato de l-mentilo	1	1	1	1	1	1	1	1
Carbonato de 2-hidroxietilmentilo	2	2	2	2	2	2	2	2
Carbonato de 2-hidroxiisopropilmentilo	2	2	2	2	2	2	2	2
1,8-Cineol (eucaliptol)	5	5	5	5	5	5	5	5
l-Mentol	39,4	39,5	39,7	39,7	39,8	39,4	39,5	39,4
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,6							
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,5						
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,2					
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3] ditiolan]-1-ona			0,1	0,3				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3] ditiolan]-1-ona					0,2			
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina						0,3		
Ciclopentil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,5	
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina						0,3		0,6
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas así obtenidos se introdujeron en una masa de pasta de dientes convencional a base de ácido silícico en una concentración del 1,2 % en peso. Las pastas de dientes se sometieron a ensayo por un panel de expertos sensorialmente entrenados en condiciones de práctica. Las valoraciones sensoriales dieron como resultado: frescor a menta muy bueno, rico y voluminoso con una sensación de frescor que se inicia de manera comparativamente rápida, fuerte y marcada y que refresca comparativamente durante más tiempo, llamando la atención que era perceptible la sensación de frío rápidamente en toda la zona de la boca. Además se valoró el aroma como más suave y neutro y menos picante que sin los compuestos de acuerdo con la invención. Si en lugar de los compuestos de acuerdo con la invención se usó una cantidad igual de N-etilamida de ácido 3-mentanocarboxílico ("WS-3"), que se aplica en general como sustancia refrescante estándar, se mostró que la sensación de frescor refrescante se consideraba no tan fuerte, no tan voluminosa y no tan duradera.

Ejemplo S-2

Preparación de aromas con acción refrescante del tipo hierbabuena usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c	d	e	f	g	h
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

				(ne)	(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Componente								
Mentol	29,25	29,25	29	29,6	29,6	29,5	29,2	29,5
Carvona	20	20	20	20	20	20	20	20
Esencia de hierbabuena tipo nativa	20	20	20	20	20	20	20	20
Anetol	5	5	5	5	5	5	5	5
Esencia de menta piperita <i>Mentha arvensis</i> , rectificada	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Willamette	15	15	15	15	15	15	15	15
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,75							
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,75						
N,N-difenilamida de ácido 4-metoxicinámico			1					
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,4				0,2
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3-metil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona					0,4			
5,6,10b,11-Tetrahydro-3-metil-espiro[12H-benzo[a]furo[3,4-f]quinolizin-12,2'-[1,3]ditiolan]-1(3H)ona						0,5		
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,6	
Ciclobutil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,2	0,3
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas obtenidos se introdujeron con una concentración del 1,2 % en una masa de pasta de dientes, que estaba constituida en una proporción del 65 % por bicarbonato de sodio. Las pastas de dientes se sometieron a ensayo en condiciones de práctica y se evaluaron por un panel de expertos sensorialmente entrenados. Se determinó en cada caso un sabor a hierbabuena bueno, fuerte en unión con un sabor de frescor voluminoso y refrescante de manera duradera.

5

Ejemplo S-3

Preparación de aromas con acción refrescante y una sensación de sabor aromática especiada usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d	e (ne)	f	g (ne)	h (ne)
Componente								
<i>l</i> -Mentol	29,2	29	29,5	29,4	29,4	29	29,3	29
Esencia de menta piperita <i>Mentha arvensis</i> rectificada	25	25	25	25	25	25	25	25
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Willamette	15	15	15	15	15	15	15	15
Anetol	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de hierbabuena tipo nativa	10	10	10	10	10	10	10	10
Cinamaldehído	5	5	5	5	5	5	5	5
Eugenol	5	5	5	5	5	5	5	5
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,8			0,3		0,3		
N,N-difenilamida de ácido 4-metilcinámico		1						
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,5				0,2	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,3				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3-metil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona					0,4			

10

(continuación)

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d	e (ne)	f	g (ne)	h (ne)
5-Etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-isopropil-amina						0,7		1
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina					0,2			
Ciclopentil-(5-etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,5	
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas así obtenidos se introdujeron en cada caso en una masa de pasta de dientes convencional a base de ácido silícico en una concentración del 1,2 % en peso. Las pastas de dientes se sometieron a ensayo por un panel de expertos sensorialmente entrenados en condiciones de práctica. La valoración sensorial dio como resultado en cada caso: frescor aromático-especiado, a menta muy bueno con una sensación de frescor muy fuerte y marcada, refrescante de manera más duradera.

5

Ejemplo S-4

Preparación de aromas con acción refrescante y sabor a pirola usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c	d (ne)	e (ne)	f (ne)	g	h (ne)
Componente								
Anetol	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de menta piperita <i>Mentha arvensis</i>	12	12	12	12	12	12	12	12
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Willamette	12	12	12	12	12	12	12	12
salicilato de metilo	25	25	25	25	25	25	25	25
I-Mentol	40,5	40,25	40,25	40,5	40,5	40,4	40,5	40,4
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,5						0,3	
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 4-metoxicinámico		0,75	0,5					
N,N-difenilamida de ácido cinámico			0,25					
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditan]-1-ona				0,4				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3] ditiolan]-1-ona				0,1	0,1			
5-Etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-isopropil-amina					0,4	0,6		
(1,2-Dimetil-propil)-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,2	
Ciclopentil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina								0,6
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

10 Los aromas así obtenidos se introdujeron en una masa de pasta de dientes convencional a base de ácido silícico en una concentración del 1,2 % en peso. Las pastas de dientes se sometieron a ensayo por un panel de expertos sensorialmente entrenados en condiciones de práctica. La valoración sensorial dio como resultado en cada caso: nota pirola a menta fresca marcada, con una sensación de frescor muy fuerte y marcada, refrescante de manera más duradera.

15 Ejemplo S-5

Preparación de aromas con acción refrescante y sabor a menta piperita usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d (ne)	e	f (ne)	g (ne)	h (ne)
Componente								
Esencia de menta piperita <i>Mentha arvensis</i>	59	59,2	59,5	59,5	59	59	59	59
I-Mentona	20	20	20	20	20	20	20	20
I-Mentol	20	20	20	20	20	20	20	20
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	1				0,2			
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,8						
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,5				0,2	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3-metil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,3				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,2				
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina					0,8			0,5
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina						1		
Ciclopentil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,8	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas así obtenidos se introdujeron en cada caso en una masa de goma de mascar convencional sin azúcar en una concentración del 1,5 % en peso. Las gomas de mascar se sometieron a ensayo de un panel de expertos entrenados para determinar su calidad sensorial. Se mostró que los aromas contienen una nota de frescor marcada mediante la adición de las sustancias de acuerdo con la invención, que refuerza el sabor de la menta piperita y proporciona una sensación de frescor duradera, que se percibe aún claramente tras masticar la goma de mascar durante un tiempo largo.

Ejemplo S-6

Preparación de aromas con acción refrescante y sabor a hierbabuena usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c	d (ne)	e	f (ne)	g (ne)	h
Componente								
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Madras	50	50,3	50,3	51	50,5	51	50	50
Eucaliptol	20	20	20	20	20	20	20	20
I-Mentol	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5
I-Mentona	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de hierbabuena tipo Midwest Scotch	5	5	5	5	5	5	5	5
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 4-metilcinámico	1,5							
N,N-difenilamida de ácido 4-metoxicinámico		0,6			0,8			1
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico			1,2					
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido cinámico		0,6						
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,5	0,2			
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona						0,5		
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							1,2	
sec-Butil-(5-etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,3	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas así obtenidos se introdujeron en cada caso en una masa de goma de mascar convencional sin azúcar en

una concentración del 1,5 % en peso. Las gomas de mascar se sometieron a ensayo de un panel de expertos entrenados para determinar su calidad sensorial. Se mostró que los aromas obtienen una nota de frescor marcada mediante la adición de las sustancias de acuerdo con la invención, que armoniza muy bien con el típico sabor a hierbabuena y proporciona una sensación de frescor marcada, duradera, que persiste de manera perceptible aún claramente tras masticar la goma de mascar durante un tiempo largo.

Ejemplo S-7

Preparación de aromas con acción refrescante y un sabor a canela aromático-especiado usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c	d (ne)	e (ne)	f (ne)	g (ne)	h
Componente								
Mentilmetiléter	3	3	3	3	3	3	3	3
Cinamaldehído	10	10	10	10	10	10	10	10
Anetol	10	10	10	10	10	10	10	10
Eugenol	2	2	2	2	2	2	2	2
Esencia de menta piperita <i>Mentha piperita</i> tipo Madras	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de menta piperita <i>mentha arvensis</i>	10	10	10	10	10	10	10	10
Esencia de hierbabuena tipo Midwest Scotch	10	10	10	10	10	10	10	10
l-Mentol	40	39,8	40,4	40,4	41	40,5	40	40,2
Carbonato de 2-hidroxietilmentilo	2	2	2	2	2	2	2	2
Carbonato de 2-hidroxipropilmentilo	2	2	2	2	2	2	2	2
N,N-difenilamida de ácido cinámico		0,6						
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 4-metoxicinámico		0,6						
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	1		0,4					0,1
5,6,10b,11-Tetrahydro-3-metil-espiro[12H-benzo[a]furo[3,4-f]quinolizin-12,2'-[1,3]ditan]-1(3H)ona				0,3				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditan]-1-ona				0,3				
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,2			0,5		0,2
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							1	
Ciclobutil-(5-etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina								0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas así obtenidos se introdujeron en cada caso en una masa de goma de mascar convencional sin azúcar en una concentración del 1,5 % en peso. Las gomas de mascar se sometieron a ensayo de un panel de expertos entrenados para determinar su calidad sensorial. Se mostró que los aromas obtienen una nota de frescor marcada mediante la adición de las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención, que armoniza muy bien con el sabor especiado-aromático y proporciona una sensación de frescor que se inicia rápidamente perceptible en toda la zona de la boca y a este respecto duradero, que persiste de manera perceptible aún claramente tras masticar la goma de mascar durante un tiempo más largo. En total actúa el aroma mediante la adición de sustancias refrescantes de acuerdo con la invención de manera más armónica y claramente menos picante.

Ejemplo S-8

Preparación de aromas para colutorios con acción refrescante usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron (todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso):

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d (ne)	e (ne)	f (ne)	g (ne)	h
Componente								
Anetol	30	30	30	30	30	30	30	30

(continuación)

Mezcla de reacción	a	b	c (ne)	d (ne)	e (ne)	f (ne)	g (ne)	h
Eucaliptol	25	25	25	25	25	25	25	25
l-Mentol	44,4	44,2	44,9	44,8	44,4	44,5	44,4	44,4
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,6						0,4	
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,8						0,4
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,1	0,1		0,1	0,1	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona				0,1				
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina					0,6	0,2	0,1	
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina						0,2		0,2
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Los aromas se introdujeron en cada caso con una concentración del 0,15 % en peso en un colutorio listo para su uso, o bien con una concentración del 3 % en peso en un concentrado de colutorio. La valoración sensorial mediante un panel de expertos entrenados mostró que los aromas conducían a una acción de frescor que se inicia rápidamente, duradera, que persistía también tras el uso de los colutorios aún durante un tiempo de casi 1 h.

- 5 Las composiciones de aroma mencionadas en los ejemplos S-1 a S-8 son adecuadas para un uso en toda una serie de distintos productos acabados, no estando limitado el uso solo a pastas de dientes. En todos los ejemplos mencionados a continuación pudo percibirse una sensación de frescor ventajosa que se inicia rápidamente, sin embargo al mismo tiempo más duradera, sin que se alterara esta sensación de frescor por notas picantes y amargas.

- 10 A continuación se han mencionado otros ejemplos de aplicación para composiciones de aromas mencionadas anteriormente en otros productos acabados:

Ejemplo S-9

Pasta de dientes („Silica opaque")

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Agua desionizada	26,53	26,53	26,53	26,53	26,53	26,53
Sorbitol 70 %	45	hasta 100	45	hasta 100	45	hasta 100
Solbrol M sal de Na	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Fosfato de trisodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Sacarina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Monofluorofosfato de sodio	1,12	1,12	1,12	1,12	1,12	1,12
PEG 1500	5	5	5	5	5	5
Sident 9 (sílice abrasiva)	10	10	10	10	10	10
Sident 22 S (sílice espesante)	8	8	8	8	8	8
Carboximetilcelulosa de sodio	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Óxido de titanio (IV)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Laurilsulfato de sodio (SLS)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,025	-	0,025	-	0,025
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1b)	1	1				
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1c)			1	1		
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1f)					1	1

(continuación)

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
---------------------	---	---	---	---	---	---

			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-10

Pasta de dientes (base de carbonato de calcio)

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Agua desionizada	27,5	hasta 100	27,5	hasta 100	27,5	hasta 100
Sacarina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Solbrol M sal de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Monofluorofosfato de sodio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Sorbitol 70 %	29	29	29	29	29	29
Carbonato de calcio	35	35	35	35	35	35
Sident 22 S (sílice espesante)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Carboximetilcelulosa de sodio	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Dióxido de titanio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Laurilsulfato de sodio	2	2	2	2	2	2
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,02	-	0,02	-	0,02
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1a)	1	1				
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1d)			1	1		
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1h)					1	1
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-11

5 Pasta de dientes con acción blanqueadora

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
	(ne)		(ne)	(ne)		(ne)
Polifosfato (Glass H, (n ≈ 21), Astaris)	7	7	7	7	7	7
Peróxido de calcio	1	-	2,5	1	-	2,5
Percarbonato de Na	-	11	-	-	11	-
Poloxámero 407	5	2	5	5	2	5
Polietilenglicol	3	-	3	3	-	3
Sorbitol, al 70 % en agua	-	22	-	-	22	-
Glicerol	43,8	12,5	28,6	43,8	12,5	28,6
1,2-Propilenglicol	4	-	2,5	4	-	2,5
Sacarina de Na	0,4	0,2	0,5	0,4	0,2	0,5
Bicarbonato de sodio	-	5	15	-	5	15
Carbonato de sodio	2	2	2	2	2	2
Sílice	20	22	20	20	22	20
Carboximetilcelulosa de Na	0,6	0,55	0,3	0,6	0,55	0,3
Laurilsulfato de sodio	1	4	2	1	4	2
Goma xantana	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Dióxido de titanio (anatasa)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
(continuación)						
Parte constituyente	1	2	3	4	5	6

	(ne)		(ne)	(ne)		(ne)
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1d)	1					
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1g)				1		
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3a)		1,25				
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3d)					1,25	
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3e)			1,5			
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3g)						1,5
Agua dest.	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-12

Pastas de dientes con sales de estaño y cinc

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
		(ne)		(ne)		(ne)
Fluoruro de sodio NaF	0,42	0,5	-	0,42	0,5	-
Fluoruro de estaño SnF ₂	-	0,9	0,95	-	0,9	0,95
Cloruro de estaño SnCl ₂	1,5	-	2	1,5	-	2
Lactato de cinc	2	2	-	2	2	-
Carbonato de cinc ZnCO ₃	-	1	1,5	-	1	1,5
Gluconato de Na	-	0,67	1,5	-	0,67	1,5
Poloxámero 407	14,5	-	-	14,5	-	-
Polietilenglicol	1	3	-	1	3	-
Sorbitol, al 70 % en agua	-	38	37,5	-	38	37,5
Glicerol	37,5	5	14,4	37,5	5	14,4
1,2-Propilenglicol	7	5	-	7	5	-
Sacarina de Na	0,3	0,5	0,5	0,3	0,5	0,5
Sílice abrasiva	20	22,5	25	20	22,5	25
Hidróxido de sodio	-	0,1	0,2	-	0,1	0,2
Laurilsulfato de sodio	-	2	1,5	-	2	1,5
Polifosfato de Na	-	-	4	-	-	4
Pirofosfato de tetrasodio	1	2,5	-	1	2,5	-
Colorante (al 1 % en agua)	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1b)	0,95	-	-		-	-
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1c)				0,95		
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3c)	-	1,2	-	-		-
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-3f)					1,2	
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4a)	-	-	1,15	-	-	
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4e)						1,15
Agua dest.	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención.						

Ejemplo S-13

5 Pasta de dientes a base de fosfato

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

	1	2	3	4	5	6
Parte constituyente			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)

Agua desionizada	36,39	36,39	36,59	36,59	36,39	36,39
Glicerol	20	20	20	20	20	20
Solbrol M (sal de sodio)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Monofluorofosfato de sodio	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76
Sacarina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Fosfato de dicalcio dihidratado	36	36	36	36	36	36
Aerosil® 200 (Sílice)	3	3	3	3	3	3
Carboximetilcelulosa de sodio	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Laurilsulfato de sodio (Texapon)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2a)	1					
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2b)		1				
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2d)			0,8			
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2f)				0,8		
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2g)					1	
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2h)						1
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-14

Pasta de dientes (formulación de gel transparente)

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
	(ne)	(ne)		(ne)	(ne)	
Sorbitol 70 %	63	hasta 100	63	hasta 100	63	hasta 100
Agua desionizada	11,31	11,31	11,31	11,31	11,31	11,31
Sacarina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Monofluorofosfato de sodio	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14
Solbrol	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Fosfato de trisodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
PEG 1500 (PEG 32)	5	5	5	5	5	5
Sident 9 (sílice abrasiva)	8	8	8	8	8	8
Sident 22 S (sílice espesante)	8	8	8	8	8	8
Carboximetilcelulosa de sodio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Laurilsulfato de sodio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,025	-	0,025	-	0,025
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3c)	1	-				
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3e)		1				
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3h)			1			
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4b)	-			1		
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4d)					1	
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4g)						1
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-15

5 Concentrado de colutorio con aroma del tipo pirola

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Alcohol etílico al 96 %	42	42	42	42	42	42
Cremophor RH 455	5	5	5	5	5	5
Agua desionizada	48,67	48,67	50,67	49,67	48,67	48,67
Alantoína	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sacarina sódica 450	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Colour L-Blue 5000 (1 % en agua)	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4b)	4					
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4c)		4				
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4d)			2			
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4e)				3		
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4f)					4	
Aroma tipo pirola (ejemplo S-4h)						4
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-16

Colutorio ('listo para usar' sin alcohol)

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Cremophor RH 455	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Agua desionizada	87,57	hasta 100	87,57	hasta 100	87,57	hasta 100
Sorbitol 70 %	10	10	10	10	10	10
Fluoruro de sodio	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Sacarina sódica 450	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Solbrol M sal de sodio	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,0125	-	0,0125	-	0,0125
Aroma de colutorio (ejemplo S-8a)	0,2	0,2				
Aroma de colutorio (ejemplo S-8d)			0,2	0,2		
Aroma de colutorio (ejemplo S-8g)					0,2	0,2
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-17

5 Colutorio ('listo para usar' con alcohol)

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
	(ne)			(ne)	(ne)	(ne)
Alcohol etílico al 96 %	10	5	7	10	5	7
Cremophor CO 40	1	1	1	1	1	1
Ácido benzoico	0,1	0,12	0,1	0,1	0,12	0,1
Agua desionizada	83,46	hasta 100	hasta 100	83,46	hasta 100	hasta 100
Sorbitol 70 %	5	1	5	5	1	5
Sacarina sódica 450	0,07	0,05	0,05	0,07	0,05	0,05
L-Blue 5000 (1 % en agua)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
(continuación)						
Parte constituyente	1	2	3	4	5	6

	(ne)			(ne)	(ne)	(ne)
Glicerol	-	8	-	-	8	-
1,2-Propilenglicol	-	2	3	-	2	3
Cloruro de cetilpiridinio	-	-	0,07	-	-	0,07
Peróxido de hidrógeno (35 % de H ₂ O ₂ en agua)	-	3	4	-	3	4
Aroma de pirola (ejemplo S-4d)	0,25	-	-		-	-
Aroma de pirola (ejemplo S-4h)				0,25		
Aroma de colutorio (ejemplo S-8b)	-	0,25	0,25			
Aroma de colutorio (ejemplo S-8c)					0,25	0,25
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-18

Crema de dientes y colutorio como producto 2 en 1

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Etanol, al 96 %	5	5	5	5	5	5
Sorbitol, al 70 % en agua	40	40	40	40	40	40
Glicerol	20	20	20	20	20	20
Sacarina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Monofluorofosfato de Na	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76
Solbrol M, sal de Na	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido silícico abrasivo (Sident 9)	20	20	20	20	20	20
Ácido silícico espesante (Sident 22S)	2	2	2	2	2	2
Carboximetilcelulosa de Na	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Laurilsulfato de sodio	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Colorante verde (al 1 % en agua)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1a)	1					
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1b)		1				
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1c)			1			
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1e)				1		
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1f)					1	
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1h)						1
Agua dest.	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-19

5 Goma de mascar convencional

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
		(ne)	(ne)		(ne)	(ne)
Gum Base (base de goma de mascar)	21	21	21	21	21	21
Jarabe de glucosa	16,5	17	16,5	16,5	17	16,5
Glicerol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Azúcar pulverizada	60	60	60	60	60	60
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5b)	2	-				

(continuación)

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
---------------------	---	---	---	---	---	---

		(ne)	(ne)		(ne)	(ne)
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5c)		1,5				
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5h)			2			
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6c)	-			2		
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6d)					1,5	
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6g)						2
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-20

Goma de mascar sin azúcar

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Gum Base (base de goma de mascar)	30	30	30	30	30	30
Sorbitol pulverizado	40	hasta 100	40,2	hasta 100	40	hasta 100
Isomaltol pulverizado	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5
Xilitol	2	2	2	2	2	2
Manitol D	3	3	3	3	3	3
Aspartamo	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Acesulfam K	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
EmulgumTM (lecitina de soja con alto contenido en fosfolípidos)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Sorbitol (70 % en agua)	13	13	13	13	13	13
1,2-Propilenglicol	-	1	-	1	-	1
Glicerol	1	-	1	-	1	-
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,035	-	0,035	-	0,035
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5a)	1	1				
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5d)			0,8	0,8		
Aroma de eucalipto tipo menta piperita (ejemplo S-5f)					1	1
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-21

5 Goma de mascar (con azúcar y sin azúcar)

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)		
Gum Base (base de goma de mascar)	21	30	21	30	21	30
Glicerol	0,5	1	0,5	1	0,5	1
Jarabe de glucosa	16,5	-	16,5	-	16,5	-
Azúcar en polvo	hasta 100	-	hasta 100	-	hasta 100	-
Sorbitol (en forma de polvo)	-	hasta 100	-	hasta 100	-	hasta 100
Palatinitol	-	9,5	-	9,5	-	9,5
Xilitol	-	2	-	2	-	2
Manitol	-	3	-	3	-	3
Aspartamo	-	0,1	-	0,1	-	0,1
Acesulfam K	-	0,1	-	0,1	-	0,1
EmulgumTM (emulsionante)	-	0,3	-	0,3	-	0,3
(continuación)						
Parte constituyente	1	2	3	4	5	6

			(ne)	(ne)		
Sorbitol 70 %, en agua	-	14	-	14	-	14
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6a)	1	1,4				
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6f)			0,8	1,2		
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6h)					1	1,4
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-22 Gomas de mascar sin azúcar

La base de goma de mascar K1 estaba constituida por el 2,0 % de caucho de butilo (copolímero de isobuteno-isopreno, MW = 400000, 6,0 % de poliisobuteno (MW = 43.800), 43,5 % de poli(acetato de vinilo) (MW = 12.000), 31,5 % de poli(acetato de vinilo) (MW = 47.000), 6,75 % de triacetina y 10,25 % de carbonato de calcio. La preparación de la

5 base de goma de mascar K1 y de la goma de mascar puede realizarse de manera análoga al documento US 5.601.858.

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
				(ne)		(ne)
Base de goma de mascar K1	26	27	26	26	27	26
Triacetina	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Lecitina	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sorbitol, cristalino	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Manitol	15,3	15,2	15,1	15,3	15,2	15,1
Glicerol	12,1	12	11,8	12,1	12	11,8
Sacarina de Na	0,17	-	0,1	0,17	-	0,1
Aspartamo encapsulado	1,08	1,18	1,08	1,08	1,18	1,08
Sílice amorfo	1	1	1	1	1	1
Aceite de semilla de algodón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Monolaurato de polioxietilen-sorbitano (E-432)	1	1	1	1	1	1
I-Carvona encapsulada (carga: 30 %)	-	0,2	-	-	0,2	-
I-Lactato de I-mentilo	-	-	0,2	-	-	0,2
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6c)	1	-	1,7			
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-6d)				0,8	-	1,4
Aroma tipo menta piperita (ejemplo S-5b)	0,5	1,4	-			
Aroma tipo menta piperita (ejemplo S-5e)				0,5	1,4	-
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-23 Gomas de mascar sin azúcar

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

10 La base de goma de mascar K2 estaba constituida por el 28,5 % de resina terpénica, 33,9 % de poli(acetato de vinilo) (MW = 14.000), 16,25 % de aceite vegetal hidrogenado, 5,5 % de mono- y diglicéridos, 0,5 % de poliisobuteno (MW 75.000), 2,0 % de caucho de butilo (copolímero de isobuteno-isopreno), 4,6 % de dióxido de silicio amorfo (contenido en agua de aprox. el 2,5 %), 0,05 % de antioxidante *tert*-butilhidroxitolueno (BHT), 0,2 % de lecitina, y 8,5 % de carbonato de calcio. La preparación de la base de goma de mascar K2 y de la goma de mascar puede realizarse de manera análoga al documento US 6,986,907.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
					(ne)	
Base de goma de mascar K2	25,3	27,3	26,3	25,3	27,3	26,3
Sorbitol	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

(continuación)

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
					(ne)	

15

Glicerol	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Lecitina	7	7	7	7	7	7
Aspartamo	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
Aspartamo encapsulado	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68
mentol, secado por pulverización (carga: 25 %)	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5
Aroma a cereza secado por pulverización (contiene benzaldehído)	-	1	-	-	1	-
Aroma tipo menta piperita (ejemplo S-5b), secado por pulverización, contenido en aroma del 30 %	1,5	1,7	-			
Aroma tipo menta piperita (ejemplo S-5c), secado por pulverización, contenido en aroma del 30 %				1,5	1,7	-
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-7c)	1	-	1,5			
Aroma tipo especiado-aromático (ejemplo S-7h)				1	-	1,5
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Las gomas de mascar de la formulación (1) y (2) se prepararon como tiras, que la formulación (3) como materiales compactados en forma de cojín y a continuación se recubrieron con xilitol.

Ejemplo S-24

- 5 Preparación de aromas con acción refrescante del tipo de sabor "caramelo helado" usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención:

Se mezclaron:

(Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso)

Componente	a	b	c	d	e	f	g	h
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Acetato de isoamilo	2	2	2	2	2	2	2	2
Butirato de etilo	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-
Butirato de butilo	-	0,5	-	0,5	-	0,5	-	0,5
Etilvainillina	2	-	2	-	2	-	2	-
Vainillina	-	1	-	1	-	1	-	1
Frambinon TM [4-(4-hidroxifenil)-2-butanona]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
I-Mentol	5	5	5	5	5	5	5	5
Esencia de menta piperita tipo piperita	6	6	6	6	6	6	6	6
Triacetina	-	84	-	84,5	-	84,5	-	84
1,2-Propilenglicol	83	-	83,5	-	83,5	-	83	-
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,5	0,5						
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,5	0,5						
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,5	0,5	0,2	0,2		
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona					0,3	0,3		
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,5	0,5
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina							0,5	0,5
(ne) = no de acuerdo con la invención								

- 10 Los aromas se introdujeron con concentraciones del 0,15 al 0,2 % en peso en distintas masas de caramelo. La valoración sensorial mediante un panel de expertos entrenados mostró que el aroma conducía a una acción de frescor fuerte, que se inicia rápidamente, duradera, que persistía también tras el consumo de los caramelos aún durante un tiempo ampliamente por encima de 30 min.

Ejemplo S-25

Golosina ("Hardboiled candy"), sin azúcar

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
	(ne)	(ne)		(ne)	(ne)	(ne)
Agua	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24
Isomalt	94,98	hasta 100	hasta 100	94,98	hasta 100	hasta 100
Xilitol	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Sucralosa	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Acesulfam K	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido cítrico	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Solución de pelitorina PLM (que contiene el 10 % de pelitorina)	-	0,0075	0,01	-	0,0075	0,01
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1c)	0,25	0,2				
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1d)				0,25	0,2	
Aroma tipo caramelo helado (ejemplo S-24a)			0,25			
Aroma tipo caramelo helado (ejemplo S-24e)						0,2
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-26

Golosinas ('Hardboiled candy')

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
				(ne)	(ne)	(ne)
Agua	2,75	2,5	2,5	2,75	2,5	2,5
Azúcar	60,1	hasta 100	hasta 100	60,1	hasta 100	hasta 100
Jarabe de glucosa	36,9	36	36	36,9	36	36
Maltosa	-	2	2	-	2	2
Aceite de palmiste	-	0,8	0,8	-	0,8	0,8
Ácido cítrico	-	0,25	0,25	-	0,25	0,25
Extracto de Ginseng	-	0,4	0,4	-	0,4	0,4
Colorante azul	-	0,01	0,01	-	0,01	0,01
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2a)	0,25	0,35	-			
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2d)				0,25	0,35	-
Aroma tipo caramelo helado (ejemplo S-24b)			0,175			
Aroma tipo caramelo helado (ejemplo S-24d)						0,175
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-27

5 Polvo de bebida instantánea

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)		(ne)	(ne)
Azúcar (sacarosa)	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Ácido cítrico	11,58	11,58	11,58	11,58	11,58	11,58
Citrato de trisodio	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Fosfato de tricalcio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
(continuación)						
Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
			(ne)		(ne)	(ne)
Vitamina C	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66

Grindsted® JU 543 sistema estabilizador (Danisco)	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Sacarina	0,561	0,561	0,561	0,561	0,561	0,561
Aroma de limón, secado por pulverización	1,75	-	1,75	-	1,75	-
Aroma de naranja, secado por pulverización		1,85		1,85		1,85
Aroma de tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1a), secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %	1,75					
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1c), secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %			1,75			
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1h), secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %					1,75	
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3b); secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %		1,2				
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3d); secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %				1,2		
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3e); secado por pulverización en maltodextrina (DE 15-19) y goma arábica, carga de aroma del 40 %						1,2
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Se disolvieron 45 g de este polvo de bebida instantánea en cada caso en 1000 ml con agitación. Las bebidas obtenidas tenían un sabor refrescante de cítricos, canela y hierbabuena.

Ejemplo S-28

Caramelos para la garganta con relleno del núcleo de viscosidad líquida (center-filled hard candy)

- 5 Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Mezcla A (envoltura) (80 % de los caramelos)						
Azúcar (sacarosa)	58,1	58,1	58,1	49,36	49,36	49,36
Jarabe de glucosa (contenido en sólidos del 80 %)	41,51	41,51	41,51	49,36	49,36	49,36
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3a)	0,17	0,17	0,17	0,25	0,25	0,25
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3c)	0,17	0,17	0,17	0,25	0,25	0,25
Aroma tipo especiado-aromático (mentol-canela) (ejemplo S-3f)	0,17	0,17	0,17	0,25	0,25	0,25
tr.-Pelitorina 10 % en propilenglicol/esencia de menta piperita (1:1)	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
I-Mentol	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Esencia de limón	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	-	-	-	0,9	0,9	0,9
Total:	100	100	100	100	100	100
Mezcla B (núcleo) (20 % del caramelo)						
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa (contenido en azúcares sólidos 85 %, apenas 15 % de agua)	84,355	84,355	84,355	84,31	84,31	84,31
Glicerol	15	15	15	15	15	15
Lecitina	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Esencia de canela	-	-	-	0,27	0,27	0,27

(continuación)

Parte constituyente	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2b)	0,28	0,28	0,28	-	-	-

Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2d)	0,28	0,28	0,28	-	-	-
Aroma tipo hierbabuena (ejemplo S-2g)	0,28	0,28	0,28	-	-	-
Capsaicina	0,025	0,025	0,025	-	-	-
Piperina	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
n-Butiléter de alcohol vainillínico	-	-	-	0,1	0,1	0,1
Colorante rojo, como solución acuosa al 2,5 %	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Vainillina	0,07	0,07	0,07	-	-	-

De acuerdo con los procedimientos descritos en el documento US 6.432.441 (allí ejemplo 1) así como los procedimientos descritos en los documentos US 5.458.894 o bien US 5.002.791 se prepararon caramelos con núcleo de viscosidad líquida. Las dos mezclas A y B se procesaron por separado para dar la bases para la envoltura (mezcla A) o bien núcleo (mezcla B). Los caramelos para la garganta rellenos obtenidos por medio de co-extrusión actuaron en personas afectadas con su consumo contra la tos, dolor de garganta y ronquera.

Ejemplo S-29

Cápsulas de gelatina adecuadas para el consumo directo

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Partes constituyentes	<u>1</u>	<u>2</u>
Envoltura de gelatina:		
Glicerol	2,014	2,014
Gelatina 240 Bloom	7,91	7,91
Sucralosa	0,070	0,070
Allura Red (colorante rojo)	0,006	0,006
Brilliant Blue (colorante azul)	0,005	0,005
Composición de núcleo:		
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1a)	15	
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1b)		15
Triglicéridos de aceites vegetales (fracción de aceite de coco; coconut oil fraction)	hasta 100	hasta 100

Las cápsulas de gelatina adecuadas para el consumo directo se prepararon de acuerdo con el documento WO 2004/050069 y tenían un diámetro de 5 mm; la relación en peso del material de núcleo con respecto a material de envoltura se encontraba en 90 : 10. Las cápsulas se abrían en cada caso en la boca en el intervalo de menos de 10 segundos y se disolvían completamente en el intervalo de menos de 50 segundos.

Ejemplo S-30

Preparación de un caramelo para masticar con sabor a frambuesa refrescante usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Partes constituyentes	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Agua	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Azúcar refinada C4	42,1	42,1	42,1	42,1	42,1	42,1
Jarabe de glucosa Dextrosa 40	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3
Grasa vegetal endurecida, punto de fusión 32-36 °C	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6
Emulsionante de lecitina (lecitina de soja)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatina (gelatina de cerdo)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Fondant tipo - S30	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Aroma a frambuesa	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22

(continuación)

Partes constituyentes	1	2	3	4	5	6
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Lactato de mentilo	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,02					
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,03				
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina			0,015			
(5-Etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-isopropil-amina				0,02		
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona					0,005	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona						0,01
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Indicaciones de preparación:

- a) dejar hinchar la gelatina con agua (1,8 veces la cantidad de la gelatina) a 70 °C durante 2 horas;
- b) llevar a ebullición azúcar, jarabe, agua, grasa y lecitina hasta 123 °C;
- c) mezclar la solución de gelatina lentamente con la mezcla de ebullición;
- 5 d) mezclar aroma a frambuesa, lactato de mentilo y las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención y mezclar opcionalmente colorantes;
- e) templar la masa resultante sobre una mesa de enfriamiento hasta aprox. 70 °C, después añadir el fondant y airear en una estiradora durante aprox. 3 minutos;
- f) a continuación cortar la masa de caramelo para masticar y envasar.
- 10 En el consumo de los caramelos para masticar se percibe durante la masticación un sabor a frambuesa fresco, refrescante.

Ejemplo S-31

Preparación de un material extruido para la preparación de mezclas para bebidas con acción refrescante

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente			
Jarabe de glucosa, secado por pulverización (valor DE: 31-34) [Glucidex IT33W (empresa Roquette)]	62,0	62,0	62,0
Maltodextrina (valor DE: 17-20), empresa Cerestar	28,4	28,4	28,4
Emulsionante Monomuls, emulsionante a base de aceite de palma endurecido; punto de fusión: 64 °C, (empresa Grünau)	1,8	1,8	1,8
Monohidrato de dextrosa (valor DE: 99,5), empresa Cerestar	1,8	1,8	1,8
Agua	2,0	2,0	2,0
Aroma a naranja-vainilla	3,2	3,2	3,2
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1a)	0,8		
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1b)		0,8	
Aroma tipo eucalipto-mentol (ejemplo S-1f)			0,8 (ne)
(ne) = no de acuerdo con la invención			

- 15 Indicación de preparación (véase también el documento WO 03/092412):

Todas las partes constituyentes se mezclaron y se transportaron por dosificación puntual en una prensa extrusora de doble husillo. Las temperaturas de extrusión se encontraban entre 100 y 120 °C, la entrada de energía específica se encontraba en 0,2 kWh/kg. Los cordones que salen de la placa frontal de la prensa extrusora, dotada de orificios de 1 mm se cortaron directamente tras la salida de las boquillas mediante cuchillas giratorias para dar partículas con aprox. 1 mm de diámetro.

- 20

Ejemplo S-32

Preparación de granulados de lecho fluidizado para la preparación de mezclas para bebidas con acción refrescante

En un aparato granulador del tipo representado en el documento EP 163 836 (con las siguientes características: diámetro de lecho fluidizado: 225 mm, boquilla pulverizadora: boquilla de dos sustancias; descarga clasificadora:

- 5 clasificador en zig-zag; filtro: filtro de tubo flexible interno) se granula una solución que está constituida por el 44 % en peso de agua, el 8 % en peso de aroma de limón, el 3 % en peso de aroma tipo eucalipto-mentol (véase ejemplo S-1a a S-1h), el 13 % en peso de goma arábica y el 32 % en peso de almidón hidrolizado (maltodextrina DE 15-19) así como algo de colorante verde. La solución se pulveriza a una temperatura de 32 °C en el granulador de lecho fluidizado. Para la fluidificación del contenido del lecho se introduce por soplado nitrógeno en una cantidad de 140 kg/h. La temperatura de entrada del gas fluidificador asciende a 140 °C. La temperatura del gas de escape asciende a 76 °C. Como gas clasificador se alimenta igualmente nitrógeno en una cantidad de 15 kg/h con una temperatura de 50 °C. El contenido del lecho fluidizado asciende a aprox. 500 g. La potencia de granulación asciende a aprox. 2,5 kg por hora. Se obtiene un granulado de flujo libre con un diámetro de partícula promedio de 360 micrómetros. Los granulados son redondos y presentan una superficie lisa. Debido a la pérdida de presión constante del filtro y del contenido del lecho que permanece constante igualmente puede partirse de condiciones estacionarias con respecto al proceso de granulación.

Ejemplo S-33

- 15 Preparación de bolsas de té con té de rooibos o bien té negro y materiales extruidos del ejemplo S-31 o bien granulados del ejemplo S-32 para la preparación de bebidas de té con acción refrescante.

En cada caso se mezclaron 800 g de té de rooibos (Rooibos-Tee) en una vez con 33 g de los materiales extruidos del ejemplo S-31 y en una vez con 30 g de granulados del ejemplo de aplicación 32, se dividieron en porciones y a continuación se introdujeron en bolsas de té.

- 20 En cada caso se mezclaron 800 g de té negro (grado de hoja aventado) en una vez con 33 g de los materiales extruidos del ejemplo S-31 y en una vez con 30 g de granulados del ejemplo S-32, se dividieron en porciones y a continuación se introdujeron en bolsas de té.

Ejemplo S-34

Preparación de un helado que contiene azúcar, o bien con contenido reducido en azúcar con acción refrescante duradera usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención

- 25 Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Parte constituyente	1	2	3	4	5	6
Leche desnatada	57,15	60,95	57,15	60,95	57,15	60,95
Grasa vegetal, intervalo de fusión 35 - 40 °C	20	20	20	20	20	20
Azúcar (sacarosa)	12	8	12	8	12	8
Leche en polvo desnatada	5	5	5	5	5	5
Jarabe de glucosa, 72 % de sustancia seca	5	5	5	5	5	5
Emulsionante SE 30 (Grindstedt Products, Dinamarca)	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
Aroma de vainilla que contiene el 1 % de vainillina y el 2,5 % de N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Aroma de vainilla que contiene e 1 % de vainillina y el 1 % de 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Aroma de vainilla que contiene e 1 % de vainillina y el 2 % de isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hesperitina, 2,5 % en 1,2-propilenglicol	0	0,2	0	0,2	0	0,2

- 30 Se calentaron la leche desnatada y el jarabe de glucosa hasta 55°C y se añadieron azúcar, leche en polvo desnatada así como emulsionante. La grasa vegetal se calentó previamente y la masa total se calentó hasta 58 °C. Tras la adición del aroma se homogeneizó con ayuda de un homogeneizador de alta presión de flujo (180 / 50 bar). La masa obtenida se templó durante 1 min a 78 °C, a continuación se enfrió hasta 2 - 4 °C se incubó durante 10 h para la maduración a esta temperatura. Después se envasó la masa madurada y se almacenó congelada a -18 °C.

Ejemplo S-35

Preparación de bebidas refrescantes que contienen azúcar y con contenido reducido en azúcar de distintos de distintos sabores y una sensación de frescor refrescante duradera usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Componente	Contenido	Preparación
------------	-----------	-------------

	Proporción en peso	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>
Sacarosa	%	10,5	8	8	8	8	8	8	8
Ácido cítrico	%	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Hesperetina 1 % en 1,2-propilenglicol	%		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Floretina 1 % en 1,2-propilenglicol	%		0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1
Etilhidroximetilfuranona	ppb	0,01	0,01						
Vainillina	ppb	15	15						
Malonato de dietilo	ppb			70					
Acetato de feniletilo	ppb			1					
2-Metilbutanal	ppb				0,3		0,3		
Aldehído isovalérico	ppb				0,2		0,2		
Acetato de furfurilo	ppb				0,3				
Massoilactona	ppb					5	5		5
γ-Octalactona	ppb					5	5		5
Butirato de etilo	ppb				0,5		0,5		0,5
Maltol	ppb	350	350				350		350
2,5-Dimetil-4-hidroxi-2H-furan-3-ona	ppb	3	3				3		3
Isobutirato de etilo	ppb			0,1			0,1		0,1
Butirato de etil-2-metilo	ppb			0,1			0,1		0,1
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico o isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, (ne) en cada caso 1 % en 1,2-propilenglicol o 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona, (ne) 0,5 % en 1,2-propilenglicol	%	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Acetato de butilfenilo	ppb						10		
Acetanisol	ppb						20		
Sorbato de metilo	ppb						100		
L-lisina	ppm							100	30
Ácido málico	ppm							80	
L-arginina	ppm							5	20
Ácido L-aspartico	ppm							0,5	
Cloruro de calcio	ppm							20	
Glutamina	ppm							2	
Hidrogenofosfato de potasio	ppm							6	
Cloruro de magnesio	ppm							20	
L-valina	ppm							0,5	
Glicina	ppm								40
L-alanina	ppm								20
L-serina	ppm								50
Agua	hasta 100								
(ne) = no de acuerdo con la invención									

Las sustancias se dispusieron y se rellenaron con agua hasta el 100 % y se disolvieron. El producto se introdujo en el caso necesario en botellas y se carbonizó.

Ejemplo S-36

- 5 Preparación de gominolas de fruta con un sabor refrescante fresco duradero usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Componente	1	2	3	4	5	6
------------	---	---	---	---	---	---

			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Agua	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6	23,6
Sacarosa	34,5	34,5	34,5	34,5	34,5	34,5
Jarabe de glucosa, DE 40	31,89	31,89	31,89	31,89	31,89	31,89
Iso Syrup C* Tru Sweet 01750 (Cerestar GmbH)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Gelatina 240 Bloom	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2
Colorante amarillo y rojo	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Aroma a cereza que contiene un 5 % en peso de N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico, con respecto al aroma	0,1					
Aroma a cereza que contiene un 5 % en peso de N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico, con respecto al aroma		0,1				
Aroma a cereza que contiene un 2 % en peso de 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona, con respecto al aroma			0,1			
Aroma a cereza que contiene un 2,5 % en peso de 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona, con respecto al aroma				0,1		
Aroma a cereza que contiene un 4 % en peso de isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, con respecto al aroma					0,1	
Aroma a cereza que contiene un 5 % en peso de ciclopentil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, con respecto al aroma						0,1
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Ejemplo S-37

Preparación de bebidas refrescantes que contienen azúcar y con contenido reducido en azúcar que contiene ácido carbónico de sabor "cola" con efecto refrescante duradero usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

- 5 Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Componente	1	2	3	4	5
			(ne)	(ne)	
Ácido fosfórico 85 %	0,635	0,635	0,635	0,635	0,635
Ácido cítrico, sin agua	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Cafeína	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
Sacarosa	63,600	-	-	-	12,9
Sucralosa	-	0,126	-	-	-
Eritritol	-	-	6,000	-	-
Aspartamo	-	-	0,350	-	0,07
Esteviósido	-	-	-	0,300	-
Acesulfam K	-	-	-	-	0,07
Color de azúcar	0,800	0,800	0,800	0,800	0,800
Emulsión de bebidas tipo: cola	1,445	1,445	1,445	1,445	1,445
Benzoato de sodio	0,106	0,106	0,106	0,106	0,106
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico	0,030	0,015			0,030
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,015			
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina			0,030		

(continuación)

Componente	1	2	3	4	5
			(ne)	(ne)	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona				0,015	

Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención					

Las partes constituyentes sólidas o bien sustancias constitutivas se mezclan individualmente con agua, se añaden juntas y se rellenan con agua hasta 100 g. A continuación se deja envejecer el concentrado obtenido durante la noche a temperatura ambiente. Finalmente se mezcla 1 parte de concentrado con 5 partes de agua que contiene ácido carbónico, se envase en botellas y se cierran.

5 Ejemplo S-38

Preparación de chocolates con un sabor refrescante duradero usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

1 = chocolate negro

10 2 = chocolate negro con contenido en calorías reducido

3 = chocolate negro con contenido en calorías reducido

4 = chocolate negro con contenido en calorías reducido

5 = chocolate con leche con contenido en calorías reducido

Componente	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
			(ne)	(ne)	(ne)
Manteca de cacao	13,50	13,00	13,50	9,48	14,00
Masa de cacao	42,0	39,00	42,00	44,00	23,00
Eritritol	-	47,45	-	-	-
Maltitol, cristalino	-	-	-	23,00	
Inulina	-	-	-	23,00	
Sorbitol	-	-	44,00	-	-
Lactitol	-	-	-	-	38,55
Polidextrosa	-	-	-	-	9,70
Leche en polvo entera	-	-	-	-	14,0
Sacarosa	43,9	-	-	-	-
Lecitina	0,48	0,48	0,40	0,48	0,50
Vainillina	0,02	0,02	0,02	0,02	0,20
Aspartamo	-	0,03	0,06	-	0,03
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxi-cinámico	0,01	0,01			
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona			0,005		
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina				0,0075	0,01
(ne) = no de acuerdo con la invención					

Ejemplo S-39

15 Preparación de una bebida de mezcla de cerveza con un sabor refrescante fresco duradero: usando las sustancias refrescantes de acuerdo con la invención.

Todas las indicaciones, a menos que se indique lo contrario, en % en peso.

Se mezclaron:

Componente	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
			(ne)	(ne)	(ne)	(ne)
Jarabe de azúcar	4	4	4	4	4	4
Cerveza	50	50	50	50	50	50

Alcohol etílico	4	4	4	4	4	4
Ácido cítrico	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido ascórbico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Zumo de pomelo	6	6	6	6	6	6
Aroma de pomelo, que contiene un 2,5 % en peso de N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico,	0,2					
Aroma de pomelo, que contiene un 1 % de 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona		0,2				
Aroma de pomelo, que contiene el 1 % de 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-3-metil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona			0,2			
Aroma de pomelo, que contiene un 2 % de sec-butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina				0,2		
Aroma de pomelo, que contiene un 2,5 % de (5-etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-isopropil-amina					0,2	
Aroma de pomelo, que contiene un 2 % de (1,2-dimetil-propil)-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina						0,2
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Ácido carbónico	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
(ne) = no de acuerdo con la invención						

Los efectos encontrados en los ejemplos de aplicación anteriores pueden transferirse - dado el caso mediante modificaciones que pueden realizarse fácilmente por el experto - a todos los productos del respectivo grupo de productos, es decir en particular a pastas de dientes, gomas de mascar, colutorios, caramelos para la garganta, cápsulas de gelatina, caramelos para masticar y té en bolsas. A este respecto, el experto puede distinguir fácilmente debido a la presente descripción que, sin gran gasto, pueden intercambiarse entre sí los compuestos de acuerdo con la invención y mezclas - eventualmente con modificaciones insignificantes. Esto significa que el compuesto de acuerdo con la invención usado en los productos de los ejemplos de aplicación debe tomarse como comodín también para otros compuestos de acuerdo con la invención y mezclas. También la concentración del compuesto de acuerdo con la invención usado o mezcla puede variarse de manera fácilmente reconocible para el experto. Además, las otras partes constituyentes específicas del producto pueden intercambiarse en el respectivo ejemplo de aplicación de manera fácilmente comprensible para el experto igualmente por otras partes constituyentes típicas del producto o bien pueden complementarse por éstas. Una pluralidad de tales partes constituyentes específicas del producto se dan a conocer en la descripción anterior.

Los siguientes ejemplos ilustran las posibilidades de uso de las sustancias refrescantes que van a usarse de acuerdo con la invención en formulaciones cosméticas, mediante cuyo uso sobre la piel pueden conseguirse una sensación de frío experimentada como agradable y una calma de la piel.

Ejemplos S-40 - S-46

- S-40 = pulverización desodorante en aerosol
- S-41 = gel de ducha deportivo
- S-42= bálsamo para después del afeitado
- S-43 = agua de tocador
- S-44 = pulverización para pies
- S-45 = barra desodorante
- S-46 = emulsión de roll-on APP desodorante

Materia prima	Nombre INCI				Ejemplo			
		S-40 (ne)	S-41	S-42	S-43	S-44 (ne)	S-45	S-46
		% en peso						

(continuación)

Materia prima	Nombre INCI				Ejemplo			
		S-40 (ne)	S-41	S-42	S-43	S-44 (ne)	S-45	S-46
		% en peso						
N,N-difenilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico				0,1	0,1		0,1	
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico			0,15					0,2
Ciclopentil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina		0,15				0,1		
sec-Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina			0,05	0,1			0,1	
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona		0,05						0,05
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona					0,05	0,05		
Alantoína	Alantoína			0,1				
(-) alfa-Bisabolol natural	Bisabolol	0,1						
Abil 350	Dimeticona			3,0				
Akyposoft 100 BVC	Laureth-11 carboxilato de sodio, Laureth-10		8,5					
Concentrado de gel de Aloe Vera 10:1	Zumo de hoja de Aloe Barbadensis						1,0	
Arlypon F	Laureth-2		2,5					
Carbopol Ultrez-21	Polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30			0,4				
Covi-Ox T-70	Tocoferol			0,1				
Dehyton K	Cocoamidopropil betaína		7,0					
Deolite	Dimetil fenilpropanol pentilen glicol						0,5	0,5
Dow Corning 246 fluid	Ciclohexasiloxano							1,0
D-Pantenol 75 L	Pantenol			1,0				
Dracorin® 100 S.E.P.	Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100							0,5
Dracorin® GOC	Oleato citrato de glicerilo triglicéridos caprílico/cáprico							2,0
Dragocide® Liquid	Fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno		0,5	0,8				0,8
Dragosantol® 100	Bisabolol			0,2		0,2		0,2
Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo						1,0	
EDTA BD	EDTA disódico			0,1				
etanol al 96 %	Etanol	27,5			81,0	45,0		
Extrapone®Ginkgo Biloba	Propilen glicol, agua (Aqua), extracto de hoja de Ginkgo Biloba, glucosa, ácido láctico		1,0					
Farnesol	Farnesol					0,5		
Fragancia	Perfume	1,0	1,5	1,0	10,0	0,5	0,5	0,4

(continuación)

Materia prima	Nombre INCI	Ejemplo						
		S-40 (ne)	S-41	S-42	S-43	S-44 (ne)	S-45	S-46
		% en peso						
Frescolat® MGA	Mentona glicerina acetal						0,8	
Frescolat® ML	Lactato de mentilo		0,4	0,8		0,2		0,3
Genapol LRO Liquid	Laureth sulfato de sodio		40,0					
Glicerol 99,5 %	Glicerol			2,5				4,0
Isodragol®	Triisononanoína							1,0
Aceite de jojoba	Aceite de semilla de Simmondsia Chinensis (jojoba)			2,0				
Solución al 10 % de hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio		0,1	0,8				0,6
Estearato de sodio	Estearato de sodio						9,0	
Aceite neutro	Triflicérido caprílico/cáprico							3,5
PCL-Liquid 100	Etilhexanoato de cetearilo			3,0		1,0		
Pemulen TR-2	Polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C10-30							0,3
Polymer JR400	Poliquaternium-10		0,3					
Propano butano 2,7 bar	Propano, butano	70,2				49,5		
Propilenglicol	Propilenglicol						36,5	
Rezal 36 GP	Aluminium Zirconium Tetrachlorohydrate GLY							5,0
Solubilizador	Acetate de ricino hidrogenado de PEG-40, Trideceth-9, Propilen glicol, Agua (Aqua)		0,5		1,0	1,0		
SymAmide UDA	Undecilenamida DEA, Dietanolamina					1,0		
SymCalmin®	Pentilen glicol, butilen glicol, Ácido hidroxifenil propamidobenzoico			0,5				
SymClariol®	Decilen glicol	0,5				0,5		
SymDeo® MPP	Dimetil fenilbutanol	0,5						0,5
SymMollient® W/S	Trideceth-9, Isononanoato de PEG-5				1,0	0,5		
SymRelief®	bisabolol, extracto de raíz de Zingiber Officinale (jengibre)		0,2	0,2				
SymVital™	Polvo de zumo de hoja de Aloe Barbadensis, Ascorbil fosfato de magnesio, extracto de hoja de Rubus Idaeus (frambuesa)			0,1				
Acetato de vitamina E	Acetato de tocoferol			0,5				
Agua	Agua (Aqua)		hasta 100	hasta 100	hasta 100		hasta 10	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención								

Ejemplos S-47 - S-52

S-47 = crema de día O/W, aprox. SPF 15
S-48 = emulsión de protección solar aprox. SPF 25
S-49 = pulverización para después de tomar el sol
S-50 = After Shave
S-51 = crema W/O
S-52 = acondicionador para el cabello

Materia prima	Nombre INCI	Ejemplos
---------------	-------------	----------

		S-47	S-48 (ne)	S-49	S-50 (ne)	S-51 (ne)	S-52 (ne)
		% en peso					
N-ciclohexil-N-2-piridilamida de ácido 3,4-metilendioxicinámico		0,1		0,1			
2,3,4,5,6,10b,11,12-Octahidro-3,3-dimetil-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan]-1-ona		0,05	0,05			0,05	0,1
Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina			0,25	0,2			
Ciclopentil-(5-etil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina					0,1	0,1	0,2
Alantoína	Alantoína			0,1			
(-) alfa-Bisabolol natural	Bisabolol			0,2		0,3	
Abil 350	Dimeticona	2,0					
Estearato de aluminio	Estearato de aluminio					1,2	
Arlypon F	Laureth-2						
Biotive® L-Arginine	Arginina		0,5				
Carbopol Ultrez-10	Carbómero	0,2		0,2			
Covi-Ox T-70	Tocoferol				0,1		
Cutina GMS V	Estearato de glicerilo	2,0		2,0			
Dehyquart A CA	Cloruro de cetrimonio						4,0
Dow Corning 246 fluid	Ciclohexasiloxano				2,0		
D-Pantenol 75 L	Pantenol				1,0		1,0
Dracorin® CE	Estearato/citrato de glicerilo		2,0				
Dracorin® GOC	Oleato citrato de glicerilo triglicéridos caprílico/cáprico				2,0		
Drago-Beta-Glucan	Agua (Aqua), butilen glicol, glicerol, Extracto de grano de Avena Sativa (avena)			2,0			
DragoCalm®	Agua, glicerol, Avena Sativa (extracto de grano de avena)			1,0			
Dragocide® Liquid	Fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno	0,8				0,8	0,8
Dragoderm®	Glicerol, gluten de Triticum Vulgare (trigo), Agua (Aqua)			2,0	2,0		2,0
Dragosan W/O P	Isostearato de sorbitano, aceite de ricino hidrogenado, ceresina, cera de abeja (Cera Alba)					8,0	
Dragosine®	Carnosina			0,2			
Dragoxat® 89	Isononanoato de etilhexilo		3,0	4,0	1,0	5,0	
EDTA BD	EDTA disódico		0,1	0,1			
Emulsiphos®	Cetil fosfato de potasio, Glicéridos de palma hidrogenados	2,0		2,0			
etanol al 96 %	Etanol				65,0		
Farnesol	Farnesol						
Fragancia	Perfume	0,3	0,4	0,3	1,0	0,3	0,3
Frescolat® ML	Lactato de mentilo	0,2			0,3		

(continuación)

Materia prima	Nombre INCI	Ejemplos					
		S-47	S-48 (ne)	S-49	S-50 (ne)	S-51 (ne)	S-52 (ne)
		% en peso					
Fruitapone® Orange B	Propilen glicol, agua (Aqua), ácido cítrico, zumo de Citrus Aurantium Dulcis (naranja), Trideceth-9, Bisabolol	1,0					
Glicerol 99,5 %	Glicerol	2,0		3,0	4,0	3,0	
Hydrolite®-5	Pentilen glicol		5,0		5,0		
Hydroviton®-24	Agua, pentilen glicol, glicerol, ácido láctico, lactato de sodio, serina, urea, sorbitol, cloruro de sodio, Alantoína			1,0		2,0	
Iso adipato	Adipato de diisopropilo			1,0	5,0		
Aceite de jojoba	Aceite de semilla de Simmondsia Chinensis (jojoba)					2,0	
Keltrol CG RD	Goma xantana	0,1	0,1	0,2			
Lanette O	Alcohol cetearílico	3,0	2,0	3,0			3,5
Aceite mineral	Aceite mineral					8,0	
Cloruro de sodio	Cloruro de sodio					1,0	2,0
Solución al 10 % de hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio	0,5				0,4	
Neo Heliopan® 303	Octocrileno	5,0	8,0				
Neo Heliopan® 357	Butilmetoxidibenzoilmetano	1,1	3,0				
Neo Heliopan® HMS	Homosalato		5,0				
Neo Heliopan® Hydro, solución al 25 % neutralizada con Biotive L-Arginin	Ácido fenilbencimidazol sulfónico	3,0	8,0				
Neo Heliopan®AP, 10 % sol., neutralizada con NAOH	Fenil dibencimidazol disódico	3,0	13,3				
	Tetrasulfonato						
Neo Heliopan® OS	Salicilato de etilhexilo	5,0					
Aceite neutro	Triglicérido caprílico/cáprico				5,0		
Ozokerite Wax 2389	Ozoquerita					2,0	
Pemulen TR-2	Acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30				0,3		
Polyquart H81	Coco poliamina de PEG-15						3,0
Propilenglicol	Propilenglicol	3,0	4,0				
Softisan 100	Glicéridos de coco hidrogenados		1,5				
Escualano, de base vegetal	Escualano			3,0			
SymCalmin®	Pentilen glicol, butilen glicol, Ácido hidroxifenil propamidobenzoico			1,0			
SymDiol® 68	1,2 Hexanodiol, Caprilil glicol			1,0			
SymGlucan®	agua (Aqua) glicerol, Beta glucano				1,0		
SymMollient® W/S	Trideceth-9, Isononanoato de PEG-5				0,5		
SymRelief®	bisabolol, extracto de raíz de Zingiber Officinale (jengibre)				0,2		
SymRepair®	Hexildecanol, bisabolol, cetilhidroxiprolina palmitamida, ácido esteárico, Brassica Campestris (esteroles de colza)			2,0	3,0		

(continuación)

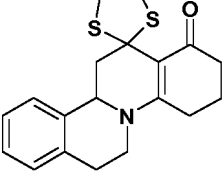
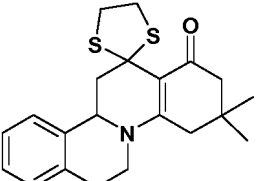
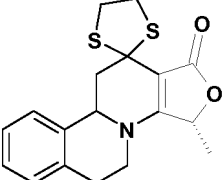
Materia prima	Nombre INCI	Ejemplos					
		S-47	S-48 (ne)	S-49	S-50 (ne)	S-51 (ne)	S-52 (ne)
		% en peso					
SymVital™	Polvo de zumo de hoja de Aloe Barbadensis, Ascorbil fosfato de magnesio, extracto de hoja de Rubus Idaeus (frambuesa)	0,3					
Trietanolamina 99 %	Trietanolamina			0,4	0,3		
Acetato de vitamina E	Acetato de tocoferol		0,5			0,2	
Agua	Agua (Aqua)	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100
(ne) = no de acuerdo con la invención							

Ejemplo de ensayo 1: Estudio de principios activos de acuerdo con la invención en el ensayo para determinar moduladores de TRPM8

Distintos principios activos de acuerdo con la invención se sometieron a estudio en el ensayo de acuerdo con el ejemplo de referencia 3.

- 5 Los valores CE50 determinados a este respecto de los moduladores están resumidos en las siguientes tablas A, B y C (de acuerdo con la invención).

Tabla A: (no de acuerdo con la invención)

N.º	Tipo de estructura 1	Datos físicos	CE ₅₀
1-1	 LU 5088140	RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,12-7,33; d 4,70; m 4,10-4,20; m 4,00-4,10; m 3,60-3,69; m 3,38-3,48; m 3,14-3,23; m 2,96-3,04; m 2,76-2,85; m 2,59-2,68; m 2,36-2,48; m 2,23-2,34; m 1,95-2,04; m 1,84-1,95 [ppm]	0,1 µM
1-2	 LU 5040212	RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,10-7,32; d 4,68; m 4,08-4,20; dt 4,04; m 3,56-3,65; m 3,35-3,50; dt 3,19; m 2,93-3,05; m 2,74-2,86; m 2,34-2,46; s 2,23; s 1,10; s 1,08 [ppm]	0,6 µM
1-3	 LU 5040211	RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,14-7,34; m 4,90-5,02; m 4,63-4,74; m 3,87-3,99; m 3,56-3,68; m 3,30-3,48; 2,96-3,08; m 2,78-2,92; d 2,66; m 2,26-2,43; d 1,54 [ppm]	0,7 µM

(continuación)

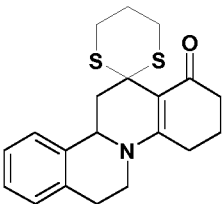
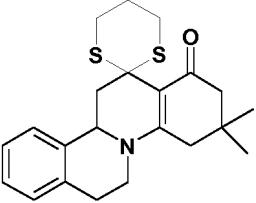
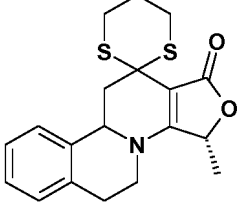
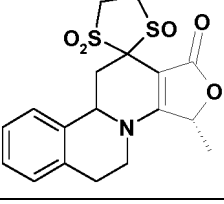
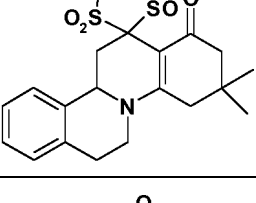
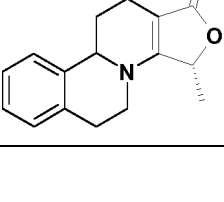
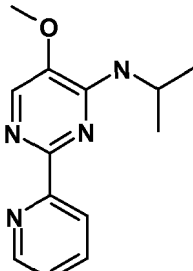
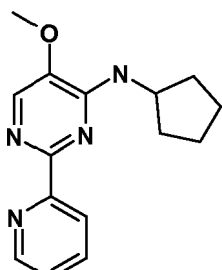
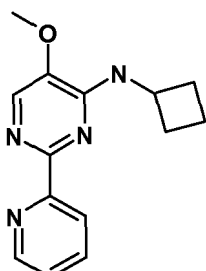
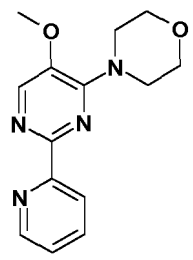
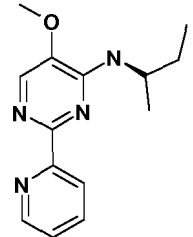
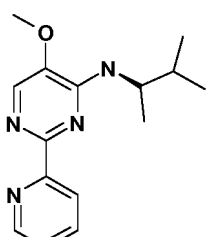
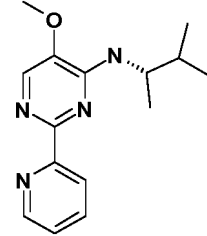
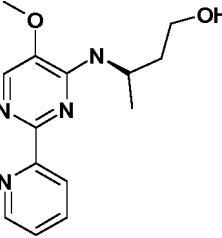
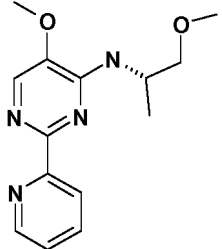
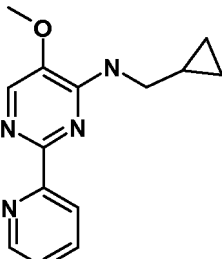
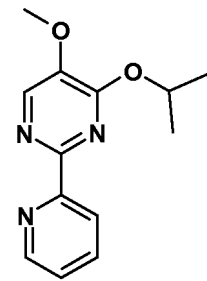
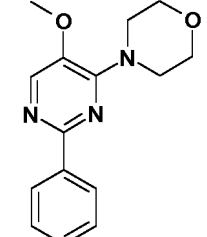
N.º	Tipo de estructura 1	Datos físicos	CE ₅₀
1-4		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,12-7,34; d 4,90; m 4,04-4,16; m 2,94-3,32; m 2,78-2,88; m 2,62-2,64; m 2,40-2,50; m 2,24-2,34; m 1,81-2,20 [ppm]	3,1 µM
1-5		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,28-7,32; m 7,20-7,26; d 7,17; d 4,86; m 4,02-4,09; m 3,14-3,30; m 2,94-3,09; m 2,79-2,86; m 2,63-2,71; m 2,35-2,44; s 2,24; tr 2,17; m 2,00-2,14; d 1,08 [ppm]	1,4 µM
1-6		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,16-7,34; q 5,06; q 5,00; d 4,86; m 3,62-3,74; m 3,35-3,46; m 3,13-3,31; m 2,94-3,12; m 2,70-2,92; m 1,98-2,14; d 1,54 [ppm]	0,2 µM
1-7		Diastereómeros: RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,14-7,42; m 5,18-5,27; d 4,99; d 4,74; m 4,30-4,46; m 4,16-4,25; m 3,99-4,08; m 3,67-3,91; tr 3,49; m 3,19-3,33; m 2,98-3,14; m 2,84-2,93; tr 2,18; tr 1,98; m 1,44-1,69 [ppm]	0,7 µM
1-8		Diastereómeros: RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,40-7,46; m 7,20-7,33; m 7,12-7,19; d 4,97; m 4,22-4,44; m 4,09-4,17; m 3,87-3,97; m 3,80-3,87; m 3,60-3,67; tr 3,35; tr 3,22; m 2,93-3,11; m 2,72-2,92; d 2,68; dd 2,54; d 2,39; m 2,14-2,34; tr 1,98; s 1,44; m 1,10-1,25 [ppm]	9,8 µM
1-9		Diastereómeros: RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,20-7,40; q 5,50; q 5,40; m 5,06-5,22; m 3,93-4,03; m 3,77-3,86; m 3,43-3,58; m 3,28-3,43; m 3,00-3,14; m 2,86-3,00; m 2,43-2,72; tr 1,50 [ppm]	10 µM

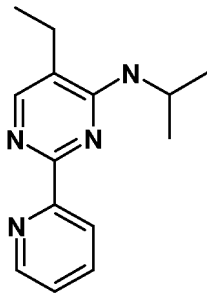
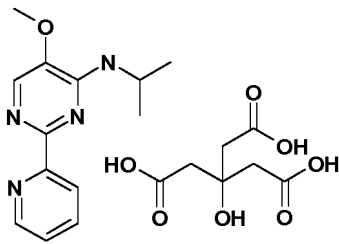
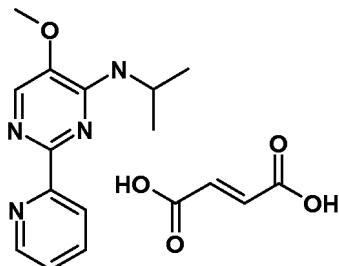
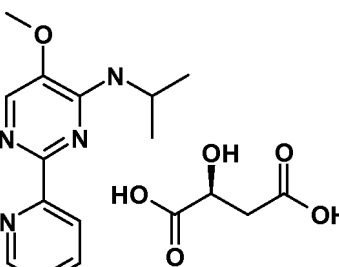
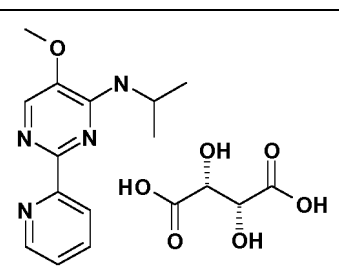
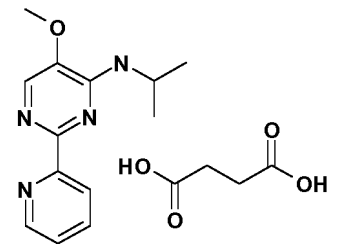
Tabla B: (no de acuerdo con la invención)

N.º	Tipo de estructura 2	Datos físicos	CE ₅₀
2-1		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,77; d 8,39; s 7,91; m 7,26-7,32; d 5,17; m 5,42-5,54; s 3,94 d 1,32 [ppm]	0,1 µM
2-2		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,74; d 8,40; s 7,88; tr 7,74; m 7,20-7,32; s 5,32; m 4,48-4,60; s 3,88; m 2,08-2,24; m 1,46-1,84 [ppm]	0,3 µM
2-3		Tiempo de retención (HPLC): 2,645 min; Procedimiento 1 en el anexo	0,8 µM
2-4		Tiempo de retención (HPLC): 4,02 min; Procedimiento 2 en el anexo	1,0 µM
2-5		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,74; d 8,38; s 7,90; tr 7,75; d 5,16; m 4,27-4,38; s 3,90; m 1,57-1,72; d 1,28; tr 0,98 [ppm]	0,1 µM
2-7		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,74; d 8,37; s 7,90; tr 7,76; m 7,24-7,30; d 5,20; m 4,25-4,36; s 3,92; m 1,88-1,98; d 1,22; d 1,00; d 0,97 [ppm]	0,1 µM

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 2	Datos físicos	CE ₅₀
2-8		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,74; d 8,37; s 7,90; tr 7,76; m 7,24-7,30; d 5,20; m 4,25-4,36; s 3,92; m 1,88-1,98; d 1,22; d 1,00; d 0,97 [ppm]	0,5 µM
2-9		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,56; d 8,24; s 7,73; tr 7,67; m 7,15-7,22; m 5,50-5,61; d 5,50; m 4,48-4,60; s 3,83; s a 3,49; m 1,78-1,88; m 1,40-1,49; d 1,24 [ppm]	1,0 µM
2-10		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,76; d 8,38; s 7,91; tr 7,76; m 7,24-7,30; d 5,54; m 4,55-4,64; s 3,89; d 3,51; s 3,39; d 1,35 [ppm]	2,2 µM
2-11		Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min Procedimiento de HPLC 1: véase el anexo	1,2 µM
2-12		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,79; m 8,32-8,38; tr 7,82; m 7,31-7,36; m 5,62-5,72; s 3,98; dd 1,50 [ppm]	3,2 µM
2-13		Tiempo de retención (HPLC): 4,92 min; Procedimiento 2 en el anexo	11,7 µM

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 2	Datos físicos	CE ₅₀
2-14		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,77; d 8,43; s 8,20; tr 7,78; tr 7,30; m 4,49-4,60; q 2,41; d 1,30; tr 1,25 [ppm]	0,4 µM
2-15		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,71; d 8,30; tr 7,95; s 7,91; tr 7,49; d 7,20; m 4,46-4,56; s 3,94; dd 2,72; d 1,26 [ppm]	0,8 µM
2-16		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,70; d 8,30; m 7,90-7,97; tr 7,46; d 7,00; s 6,68; m 4,46-4,56; s 3,94; d 1,26 [ppm]	1,6 µM
2-17		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,70; d 8,29; m 7,90-7,97; tr 7,46; d 6,98; m 4,46-4,56; tr 4,28; s 3,93; dd 2,66; m 2,44-2,57; d 1,25 [ppm]	0,4 µM
2-18		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,71; d 8,30; m 7,90-8,00; tr 7,48; d 7,04; s a 5,54; m 4,46-4,57; s 4,33; s 3,95; d 1,26 [ppm]	0,5 µM
2-19		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,70; d 8,30; s 7,96; tr 7,91; tr 7,43; d 6,78; m 4,46-4,56; s 3,94; s 2,49; d 1,25 [ppm]	0,3 µM

(continuación)

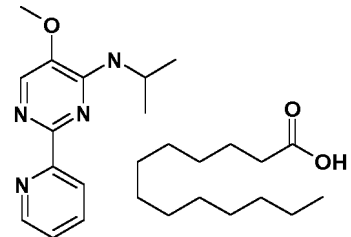
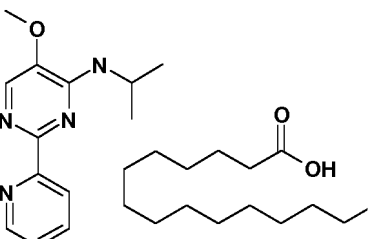
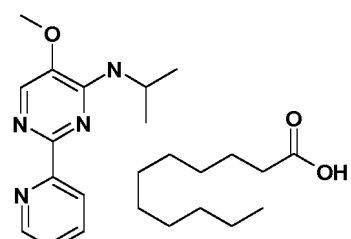
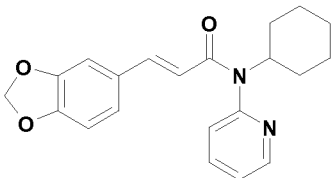
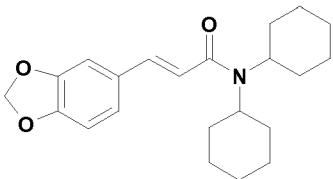
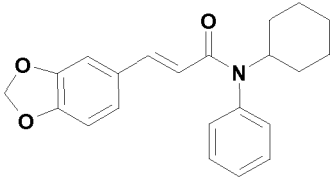
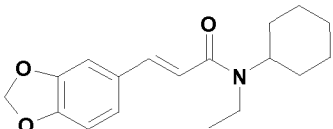
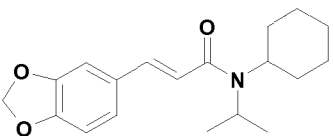
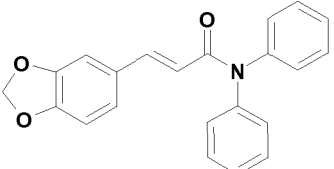
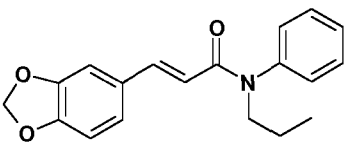
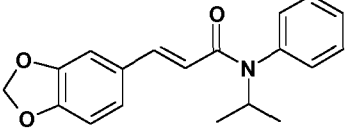
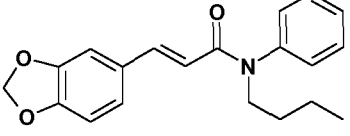
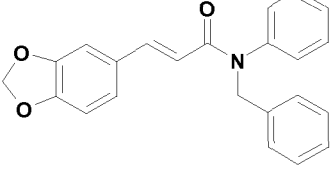
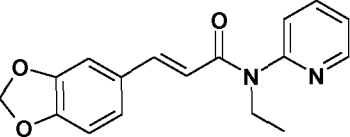
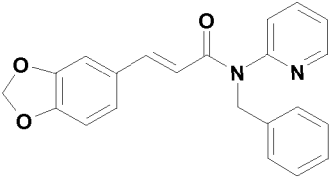
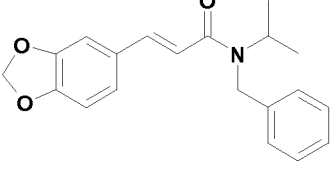
N.º	Tipo de estructura 2	Datos físicos	CE ₅₀
2-20		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s a 9,55; s 8,80; d 8,35; s 7,97; tr 7,78; tr 7,31; d 5,26; m 4,49-4,58; s 3,91; tr 2,34; m 1,61-1,70; m 1,20-1,41; tr 0,88 [ppm]	0,9 µM
2-21		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,82; d 8,35; s 7,98; tr 7,77; tr 7,30; d 5,28; m 4,49-4,59; s 3,88; tr 2,35; m 1,62-1,71; m 1,20-1,41; m 0,85-0,93 [ppm]	0,3 µM
2-22		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s a 10,58; s 8,81; d 8,35; s 7,97; tr 7,78; tr 7,31; d 5,29; m 4,49-4,59; s 3,90; tr 2,35; m 1,60-1,70; m 1,20-1,42; tr 0,88 [ppm]	0,7 µM

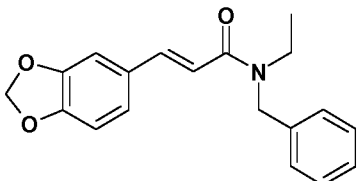
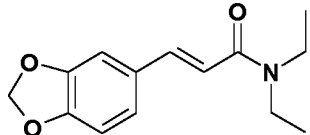
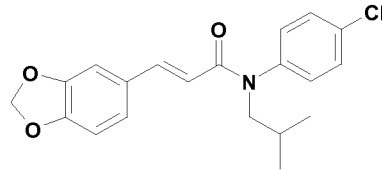
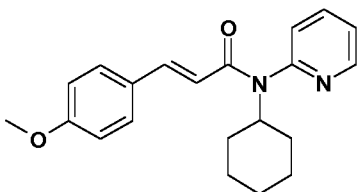
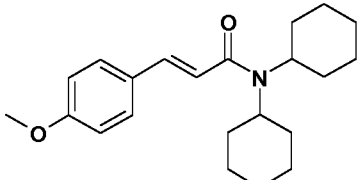
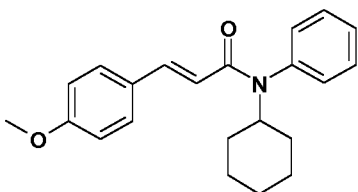
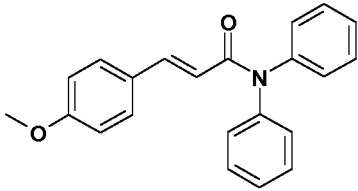
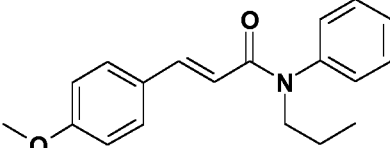
Tabla C:

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-1		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; tr 7,80; d 7,57; 7,32-7,38; d 7,17; d 6,80; m m 6,65-6,72; s 5,91; d 5,80; m 4,62-4,71; d 1,96; d 1,75; d 1,60; m 1,34-1,46; m 1,22-1,34; m 0,93-1,06 [ppm]	0,1 µM
3-2		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,50; s 7,00; d 6,97; d 6,78; d 6,68; s 5,96; s a 3,56; m 1,06-2,48 [ppm]	11,8 µM
3-3		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,55; m 7,37-7,47; m 7,12-7,18; d 6,78; m 6,62-6,71; tr 4,72; d 1,88; d 1,74; d 1,58; q 1,43; q 1,11 [ppm]	0,9 µM
3-4		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,53-7,68; m 6,96-7,08; d 6,79; m 6,60-6,76; s 5,96; s a 4,50; m 3,72-3,82; m 3,33-3,46; m 1,04-1,92 [ppm]	0,8 µM

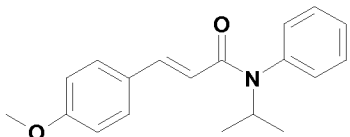
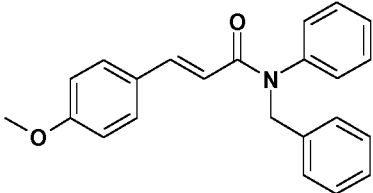
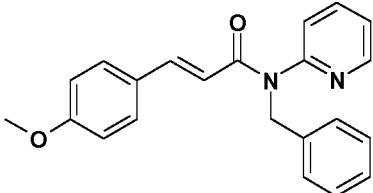
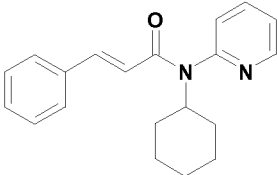
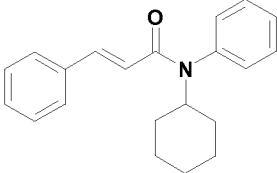
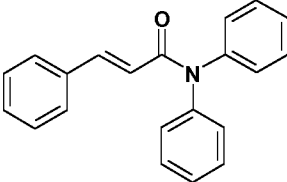
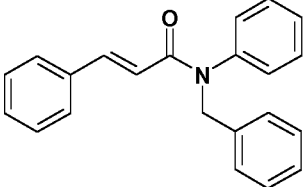
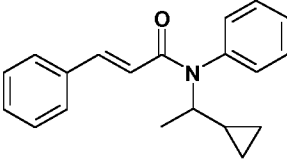
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-5		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,51; s 7,03; d 6,97; d 6,80; d 6,67; s 5,98; m 3,33-4,17; s a 2,22; m 1,03-1,94 [ppm]	0,2 µM
3-6		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,68; m 7,16-7,48; d 6,90; s 6,78; d 6,75; d 6,30; s 5,95 [ppm]	0,8 µM
3-7		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,59; m 7,34-7,48; d 7,21; m 6,80-6,88; m 6,63-6,77; d 6,11; s 5,91; tr 3,80; m 1,54-1,66; tr 0,92 [ppm]	1,1 µM
3-8		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,56; m 7,39-7,50; m 7,12-7,20; d 6,80; d 6,70; s 6,66; m 5,86-5,97; m 5,06-5,19; d 1,12 [ppm]	0,6 µM
3-9		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,58; m 7,34-7,47; d 7,20; d 6,83; m 6,67-6,76; d 6,11; s 5,90; tr 3,83; m 1,50-1,60; m 1,30-1,40; tr 0,90 [ppm]	0,7 µM
3-10		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,65; m 7,18-7,36; d 7,06; d 6,84; m 6,67-6,74; d 6,16; s 5,88; s 5,02 [ppm]	1,2 µM
3-11		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,54; tr 7,73; d 7,64; m 7,18-7,24; d 6,86; s 6,80; d 6,72; d 6,27; s 5,90; q 4,07; tr 1,22 [ppm]	6,2 µM
3-12		Tiempo de retención (HPLC): 8,99 min; Procedimiento 2 en el anexo	0,7 µM
3-13		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,61-7,74; m 6,94-7,39; m 6,65-6,94; d 6,48; m 5,81-6,00; m 4,89-5,03; m 4,31-4,72; m 1,06-1,28 [ppm]	3,9 µM

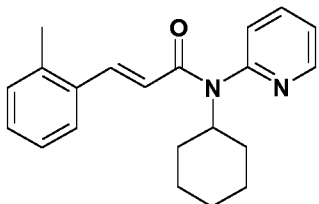
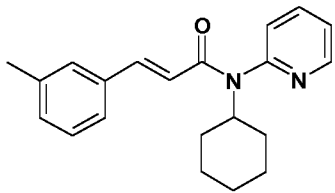
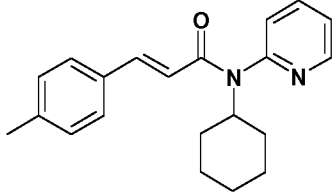
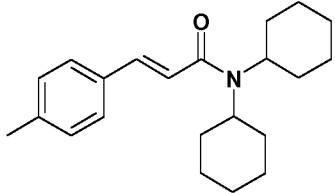
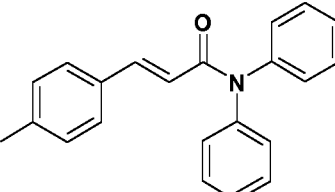
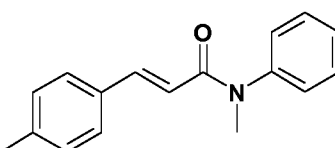
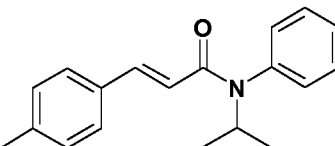
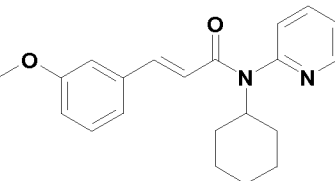
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-14		Tiempo de retención (HPLC): 8,93 min; Procedimiento 2 en el anexo	1,5 µM
3-15		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,62; s 7,04; m 6,96-7,01; d 6,78; d 6,67; s 5,97; m 3,40-3,52; m 1,13-1,30	12,3 µM
3-16		Tiempo de retención (HPLC): 12,31 min; Procedimiento 2 en el anexo	8,2 µM
3-17		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; tr 7,80; d 7,65; m 7,35-7,42; m 7,12-7,28; d 6,78; d 5,90; tr 4,69; s 3,72; d 1,98; d 1,75; d 1,59; m 1,24-1,50; m 0,92-1,06 [ppm]	0,4 µM
3-18		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,55; d 7,46; d 6,90; d 6,72; s 3,82; s a 3,59; s a 2,28; m 1,08-1,93 [ppm]	0,1 µM
3-19		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,61; s 7,40; m 7,10-7,20; d 6,76; d 5,95; m 4,68-4,78; s 3,72; d 1,90; d 1,74; d 1,58; q 1,43; q 1,11; q 0,92 [ppm]	0,7 µM
3-20		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,74; m 7,15-7,39; d 6,79; d 6,36; s 3,81 [ppm]	1,1 µM
3-21		RMN- ¹ H: (CDCl ₃) d 7,64; m 7,33-7,46; tr 7,21; d 6,76; d 6,18; d 3,80; s 3,72; m 1,55-1,66; tr 0,92 [ppm]	1,7 µM

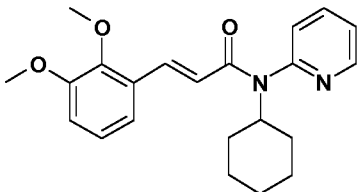
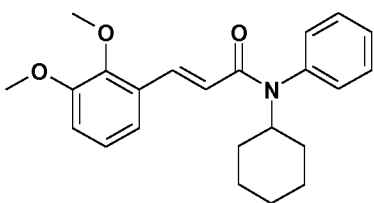
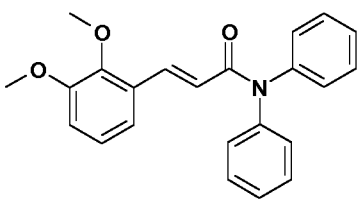
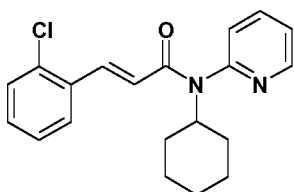
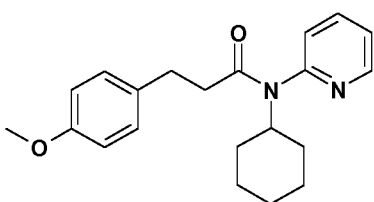
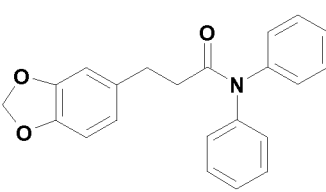
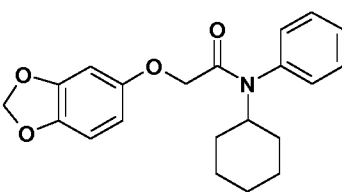
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-22		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,61; m 7,38-7,46; m 7,12-7,22; d 6,76; d 5,97; m 5,08-5,18; s 3,74; d 1,12 [ppm]	1,3 µM
3-23		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,71; m 7,18-7,36; d 7,06; d 6,78; d 6,22; s 5,03; s 3,73	3,2 µM
3-24		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 8,46-8,54; d 7,74; tr 7,60; m 7,02-7,32; d 6,80; d 6,38; s 5,27; s 3,73 [ppm]	2,2 µM
3-25		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 8,60-8,66; m 7,75-7,83; d 7,67; m 7,31-7,39; s 7,25; d 7,16; d 6,0; m 4,64-4,73; d, 1,97; d 1,75; d 1,60; m 1,24-1,48; m 0,94-1,06 [ppm]	2,3 µM
3-26		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,64; m 7,38-7,49; m 7,20-7,30; m 7,12-7,20; d 6,06; m 4,67-4,78; d 1,90; d 1,75; d 1,60; m 1,38-1,50; m 1,07-1,18; 0,87-1,01 [ppm]	0,6 µM
3-27		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,78; m 7,21-7,47; d 6,49 [ppm]	2,9 µM
3-28		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,78; m 6,91-7,50; d 6,36; s 5,03 [ppm]	2,4 µM
3-29		Tiempo de retención (HPLC): 11,56 min; Procedimiento 2 en el anexo	0,8 µM

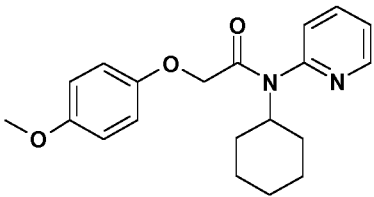
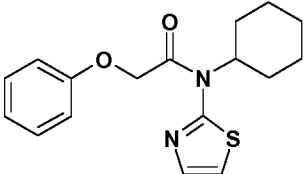
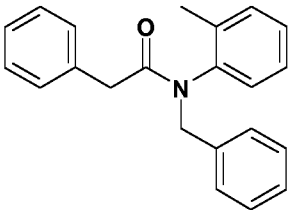
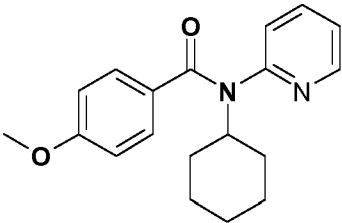
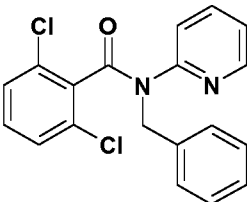
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-30		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; d 7,96; tr 7,79; m 7,30-7,36; m 7,08-7,20; tr 7,04; d 5,90; m 4,64-4,72; s 2,36; d 1,98; d 1,76; d 1,60; q 1,42; q 1,30; m 0,95-1,06 [ppm]	0,4 µM
3-31		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; tr 7,78; d 7,64; m 7,32-7,36; m 7,10-7,19; m 7,02-7,10; d 5,96; m 4,62-4,71; s 2,28; d 1,97; d 1,77; d 1,61; q 1,42; q 1,29; m 0,95-1,06 [ppm]	0,3 µM
3-32		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; tr 7,78; d 7,64; m 7,31-7,37; m 7,11-7,19; d 7,06; d 5,94; m 4,62-4,72; s 2,28; d 1,96; d 1,76; d 1,60; m 1,35-1,48; m 1,23-1,35; m 0,93-1,06 [ppm]	0,3 µM
3-33		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,55; d 7,40; d 7,16; d 6,80; s a 3,57; s 2,36; s a 2,29; m 1,04-1,96 [ppm]	2,1 µM
3-34		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,76; m 7,12-7,42; d 7,07; d 6,44; s 2,29 [ppm]	4,0 µM
3-25		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,67; m 7,30-7,45; tr 7,20; d 7,06; d 6,34; s 3,40; s 2,28 [ppm]	4,2 µM
3-36		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,65; 7,38-7,49; m 7,09-7,20; d 7,03; d 6,06; m 5,07-5,19; s 2,26; d 1,13	1,8 µM
3-37		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; tr 7,78; d 7,64; m 7,31-7,36; m 7,13-7,19; m 6,76-6,88; d 5,98; m 4,63-4,72; s 3,71; d 1,96; d 1,76; d 1,59; q 1,41; q 1,29; m 0,94-1,06 [ppm]	3,0 µM

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-38		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,62; d 7,87; tr 7,80; tr 7,33; d 7,17; tr 6,92; d 6,83; d 6,77; d 6,15; m 4,62-4,72; s 3,82; s 3,69; d 1,98; d 1,77; d 1,61; q 1,42; q 1,30; m 0,95-1,07 [ppm]	0,7 µM
3-39		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 7,85; m 7,37-7,46; d 7,15; tr 6,90; d 6,80; d 6,74; d 6,25; m 4,68-4,78; s 3,80; s 3,66; d 1,91; d 1,76; d 1,60; q 1,44; q 1,14; m 0,89-1,00 [ppm]	2,6 µM
3-40		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,00; m 7,05-7,68; tr 6,94; m 6,70-6,90; d 6,64; s 3,82; s 3,73 [ppm]	5,9 µM
3-41		Tiempo de retención (HPLC): 10,43 min; Procedimiento 2 en el anexo	0,7 µM
3-42		RMN- ¹ H (CDCl ₃): d 8,56; tr 7,70; m 7,24-7,30; d 6,96; d 6,90; d 6,76; m 4,50-4,60; s 3,73; tr 2,86; tr 2,18; d 1,90; d 1,72; 1,57; m 1,30-1,44; m 1,02-1,14; m 0,86-1,00 [ppm]	3,3 µM
3-43		RMN- ¹ H (CDCl ₃): m 7,00-7,43; d 6,69; m 6,55-6,60; s 5,87; tr 2,90; tr 2,52 [ppm]	6,8 µM
3-44		Tiempo de retención (HPLC): 10,96 min; Procedimiento 2 en el anexo	1,0 µM

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3	Datos físicos	CE ₅₀
3-45		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,56; tr 7,78; m m 7,28-7,36; d 7,17; d 6,76; d 6,70; d 1,92; d 1,73; d 1,58; m 1,29-1,42; m 1,14-1,29; m 0,90-1,02 [ppm]	4,0 µM
3-46		Tiempo de retención (HPLC): 9,86 min; Procedimiento 2 en el anexo	3,0 µM
3-47		Tiempo de retención (HPLC): 11,63 min; Procedimiento 2 en el anexo	1,7 µM
3-48		RMN- ¹ H (CDCl ₃): s 8,47; tr 7,45; d 7,23; m 7,05-7,10; d 6,78; d 6,62; m 4,64-4,72; s 3,68; d 1,97; d 1,78; m 1,49-1,66; q 1,42; m 1,02-1,13 [ppm]	10,9 µM
3-49		Tiempo de retención (HPLC): 9,40 min; Procedimiento 2 en el anexo	5,5 µM

Procedimiento de HPLC 1**Proc.**

Columna:

Columna previa:

Temperatura:

Caudal:

volumen de inyección:

Detección:

Tiempo de parada:

Tiempo de funcionamiento posterior:

Presión máxima:

Eluyente A:

Eluyente B:

Gradiente:

CBMPPA-A

Luna C8(2), 150*3,0 mm (Phenomenex)

C18 ODS

40 °C

1,00 ml/min

1,0 µl

UV 264nm

4,0 minutos

0,0 minutos

300 bar

10 mM de KH₂PO₄, pH 2,5

acetonitrilo

tiempo [min]	A [%]	B [%]	Flujo [ml/min]
0,0	75,0	25,0	1,00

Matriz: 4,0 75,0 25,0 1,00
 Calibración: La muestra se filtra por 0,22 µm.
 con patrón 10 mmol/l en DMSO

Procedimiento de HPLC 2

Proc. TRPM8-A
 Columna: Luna C8(2), 150*3,0 mm (Phenomenex)
 Columna previa: C18 ODS
 Temperatura: 40 °C
 Caudal: 1,00 ml/min
 volumen de inyección: 1,0 ml
 Detección: UV 210nm
 Tiempo de parada: 17,0 minutos
 Tiempo de funcionamiento posterior: 3,0 minutos
 Presión máxima: 300 bar
 Eluyente A: 10 mM de KH₂PO₄, pH 2,5
 Eluyente B: acetonitrilo
 Gradiente: tiempo [min] A [%] B [%] Flujo [ml/min]
 0,0 95,0 5,0 1,00
 17,0 40,0 60,0 1,00
 Matriz: La muestra se filtra por 0,22 µm.

Ejemplo de ensayo 2

Evaluación del desarrollo temporal de las intensidades de frescor de los compuestos que van a usarse de acuerdo con la invención.

- 5 Procedimiento: Las sustancias refrescantes que van a usarse de acuerdo con la invención se introdujeron en pasta de dientes de acuerdo con la tabla Z (véase a continuación).

10 Las propiedades sensoriales de la pasta de dientes resultante se evaluaron mediante un papel entrenado (de 6 personas). Para ello se lavaron los dientes con la pasta de dientes que contenía los compuestos de acuerdo con la invención en primer lugar durante 30 s, entonces se escupió la espuma de la pasta de dientes y se enjuagó la boca una vez con agua. Las personas de ensayo evaluaron la intensidad de la sensación de frío en una escala de 0 (ninguna sensación de frío) a 9 (sensación de frío extremadamente fuerte). La valoración de la sensación de frío se realizó en cada caso tras 30 s, 1, 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min.

15 Como compuestos de las clases de estructura 1,2 y 3 se sometieron a ensayo los compuestos 2,3,4,5,6,10b,11,12-octahidro-espiro[4b-azacrisen-12,2'-[1,3]ditiolan-]-1-ona ((LN 1)); isooctopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina ((LN 9)) y N,N-difenilamida de 3,4-metilendioxicinámico ((LN 24))(de acuerdo con la invención).

Para la comparación se sometieron a ensayo pastas de dientes con la misma composición, que contenían como sustancia refrescante convencional N-etilamida de ácido mentano-3-carboxílico ("WS 3", s.a. US 4.150.052).

20 El resultado está representado en la figura 3 y muestra que las sustancias refrescantes son claramente superiores a las usadas convencionalmente tanto en lo que respecta a una intensidad que puede percibirse rápidamente como también en lo que respecta a la duración de la percepción refrescante (la figura 1 representa a este respecto intensidades de frescor percibidas de la respectiva sustancia refrescante durante el uso en una pasta de dientes aromatizada con una dosificación de 100 ppm con respecto a la pasta de dientes total). Así, las sustancias refrescantes de median también aún 1 h tras el lavado de dientes una sensación de frío claramente perceptible, mientras que en el caso del compuesto de comparación convencional ha desaparecido ya tras este tiempo.

25 Tabla Z

Agua desionizada	27,52	
Sorbitol 700/0	45	
Solbrol M sal de Na	0,15	
Fosfato de trisodio	0,1	
Sacarina	0,2	
Monofluorofosfato de sodio	1,12	

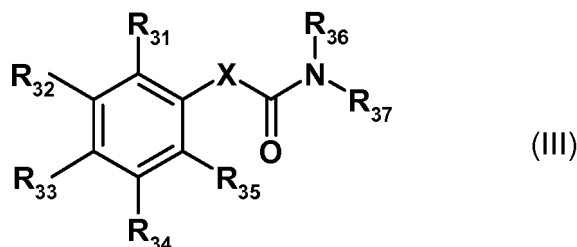
(continuación)

PEG 1500	5	
Sident 9 (sílice abrasiva)	10	
Sident 22 S (sílice espesante)	8	
Carboximetilcelulosa de sodio	0,9	
Óxido de titanio (IV)	0,5	
Laurilsulfato de sodio (SLS)	1,5	
Sustancia refrescante respectiva	0,01	
Total		100
Todas las indicaciones en % en peso		

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento no terapéutico para la modulación in-vitro del receptor de mentol frío TRPM8, en el que se lleva a contacto el receptor con al menos un modulador, que se selecciona entre compuestos del siguiente tipo de estructura 3:

5 tipo de estructura 3:



donde

R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} y R_{35} son iguales o distintos y se seleccionan entre

H;

halógeno;

grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 ;

grupos arilo, arilalquilo y heteroarilo de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados y grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S; o

dos restos adyacentes R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} y R_{35} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, mono- o poliinsaturado, que dado el caso lleva 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, y que presenta 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

R_{36} y R_{37} son iguales o distintos y se seleccionan entre:

grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados que llevan dado el caso 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; grupos arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi de un solo núcleo o de múltiples núcleos, que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados y grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que los grupos heteroarilo presentan 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo, que son iguales o distintos y se seleccionan entre O, N y S;

y grupos cicloalquilo C_3-C_7 , que dado el caso llevan 1, 2, 3 o 4 sustituyentes iguales o distintos, que se seleccionan entre NH_2 , OH, SH, halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados, o grupos alcoxi C_1-C_6 de cadena lineal o ramificados; en el que el grupo cicloalquilo está unido dado el caso a través de un grupo alquileo C_1-C_4 ; y en el que dado el caso 1, 2 o 3 átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos por heteroátomos iguales o distintos, seleccionados entre O, N y S;

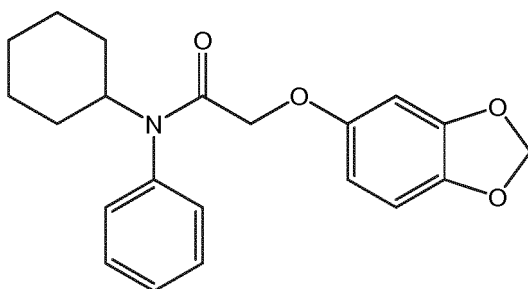
X se selecciona entre

grupos alquileo C_1-C_4 ; grupos alquileo C_2-C_4 , así como grupos alquileo $-Z-C_1-C_4$ o $-C_1-C_4-Z$ o grupos alquileo $-Z-C_2-C_4$ o $-C_2-C_4-Z$, donde Z representa O, S o NH; o representa un enlace sencillo químico;

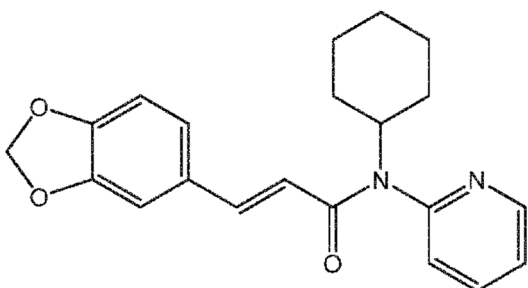
así como sales de estos compuestos, en particular sales de adición de ácido con ácidos carboxílicos inorgánicos o en particular orgánicos, monovalentes o en particular polivalentes;

y dado el caso en forma estereoisoméricamente pura o como mezcla de estereoisómeros,

en el que se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea, clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea,



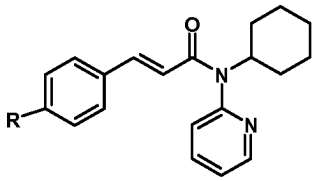
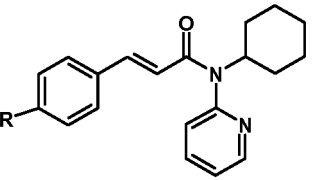
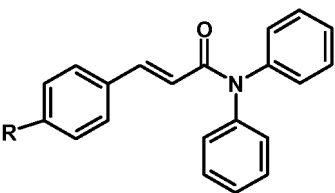
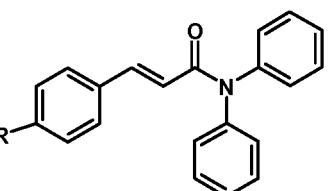
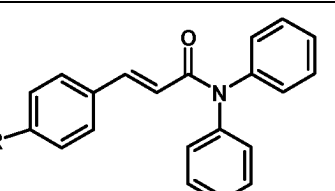
y



- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se lleva a contacto el receptor con al menos un compuesto que en un ensayo de actividad celular usando células, que expresan de manera recombinante el receptor TRPM8 humano, modula la permeabilidad de estas células para iones Ca^{2+} .
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto modulador actúa de manera agonista o antagonista sobre la permeabilidad celular de iones Ca^{2+} .
- 10 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto modulador es un agonista del receptor TRPM8.
5. Uso de un compuesto de acuerdo con la definición en una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para la inducción no terapéutica de sensación de frío en ser humano y/o animal.
- 15 6. Uso de un compuesto de acuerdo con la definición en una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para la inducción no terapéutica de una sensación de frío mediante un envase o para la inducción no terapéutica de una sensación de frío mediante un material textil.
- 20 7. Uso según la reivindicación 5, en el que se usa un agente que comprende al menos uno, dos, tres o más de los compuestos de acuerdo con las definiciones de una de las reivindicaciones 1 a 4 y se seleccionan del grupo A que está constituido por

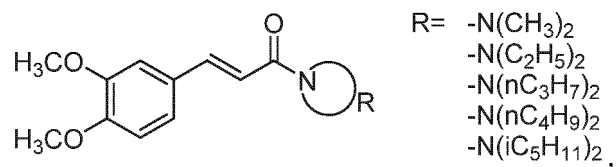
24	
25	 con R = H

(continuación)

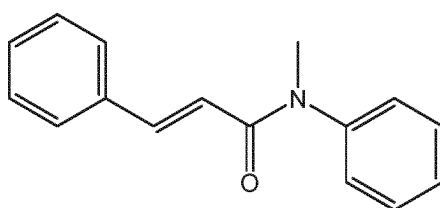
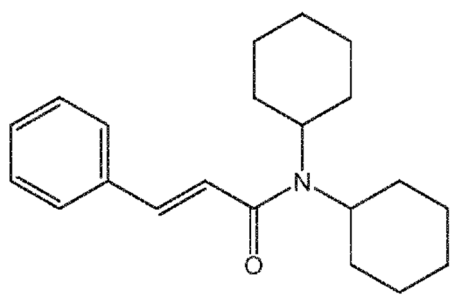
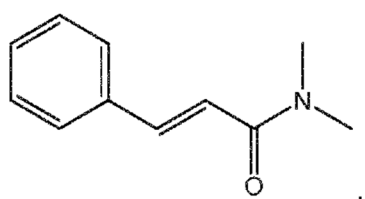
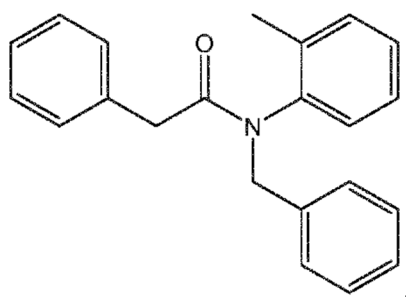
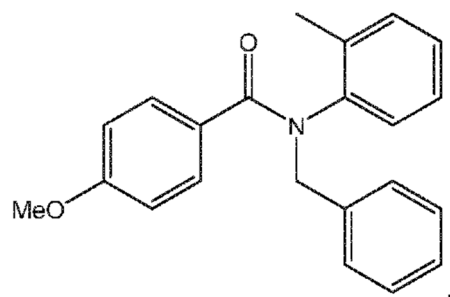
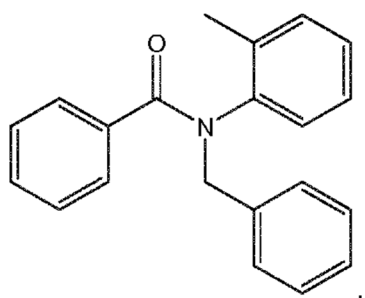
26		con R = Me
27		con R = MeO
28		con R = H
29		con R = Me
30		con R = MeO

en una concentración de 0,1 ppm al 10 % en peso con respecto al peso total del agente para la obtención de una acción refrescante sobre la piel o mucosa, que en comparación con la acción refrescante de un agente de igual composición, en el que únicamente el compuesto o los compuestos seleccionados del grupo A se han intercambiado por N-etilamida de ácido mentanocarboxílico en igual concentración, se ha prolongado en al menos 10 minutos, para fines no terapéuticos.

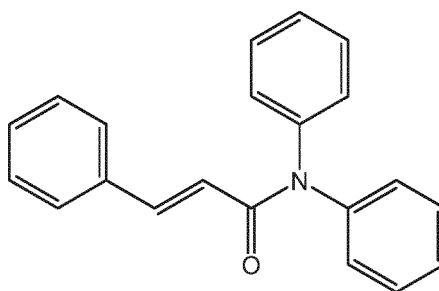
8. Compuesto de acuerdo con la definición según una de las reivindicaciones 1 a 4, con la condición de que el compuesto no sea dietiltoluidamida,



10 S-4-clorobencil-dietil-tiocarbamato



y

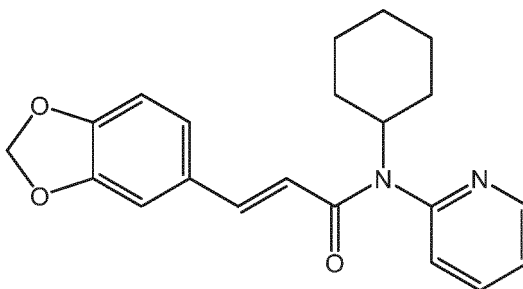


9. Agente que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 8.

10. Agente que contiene al menos un compuesto, de acuerdo con la definición según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para su uso como mediador del receptor TRPM8 seleccionado entre

- a) alimentos, tal como helados, mousse, crema, bebidas, golosinas,
- b) agentes para el cuidado de la boca, tal como pasta de dientes, colutorios, goma de mascar,
- c) agentes para el cuidado corporal, tal como agentes para el cuidado de la piel o del cabello, tal como crema solar, crema para quemaduras solares, lociones, champús, apósitos,
- d) espumas y geles.

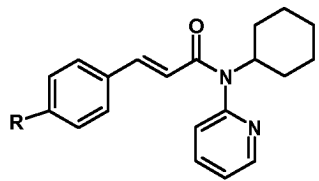
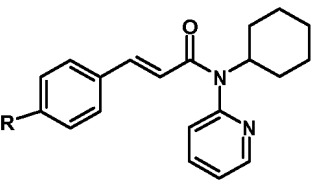
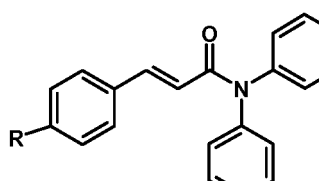
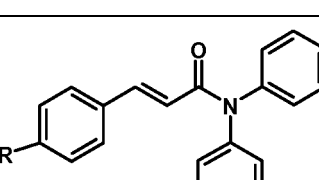
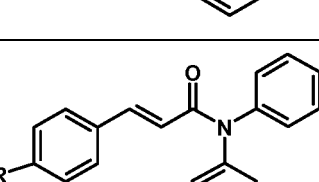
11. Agente según la reivindicación 10 o agente que contiene



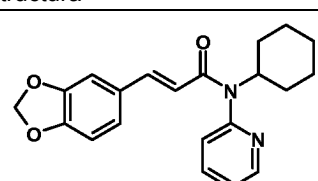
para su uso como mediador del receptor TRPM8 seleccionado del grupo que está constituido por mezclas de aromas y preparación cosmética que sirve para la alimentación, la higiene bucal o el disfrute, que comprende uno, dos, tres o más de los compuestos de acuerdo con las definiciones de una de las reivindicaciones 1-4, que se selecciona o se seleccionan (i) del grupo B que está constituido por

24	
25	 con R = H

(continuación)

26	 con R = Me
27	 con R = MeO
28	 con R = H
29	 con R = Me
30	 con R = MeO

y/o que se selecciona (ii) del grupo C que está constituida por

LN	Estructura
23	

, en el que el compuesto del grupo C está contenido en una concentración de 0,05 a < 0,1 ppm o de 0,1 ppm al 10 % en peso con respecto al peso total de la preparación, con la condición de que en el caso (ii) la preparación no sea ningún colutorio con la composición de en cada caso con respecto a un litro

5

etanol al 95 %	177 ml
sorbitol al 70 %	250 g
compuesto de fórmula 23 como solución al 1 % en etanol	50 ml
esencia de menta piperita,	0,30 g
salicilato de metilo	0,64 g
eucaliptol	0,922 g
timol	0,639 g
ácido benzoico	1,50 g

Pluronic ® F127 tensioactivo no iónico	5,00 g
sacarina sódica	0,60 g
citrato de sodio	0,30 g
ácido cítrico	0,10 g
agua c.s.	1 litro

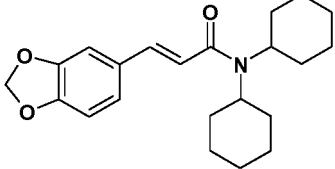
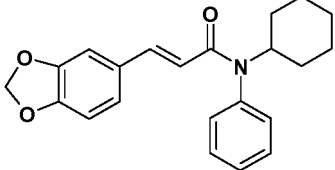
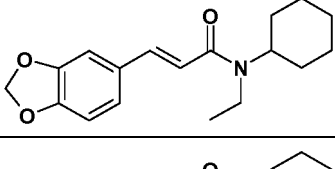
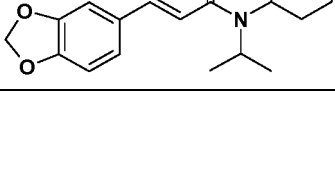
12. Agente según la reivindicación 11, que comprende

- (1) una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica, en el que la sustancia adicional o bien una, varias o todas las sustancias adicionales (i) originan un efecto de sabor o (ii) no originan ningún efecto de sabor, y/o
- (2) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o
- (3) una o varias sustancias de acción trigeminal o de enjuague bucal sin acción refrescante fisiológica y/o
- (4) (iii) uno o (iv) varios compuestos, que en el caso (iv) independientemente entre sí o de manera conjunta originan adicionalmente un efecto modulador del sabor y/o una sensación trigeminal y/o una sensación de enjuague bucal.

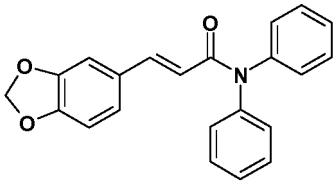
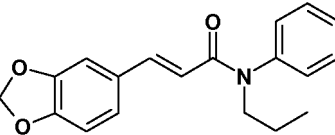
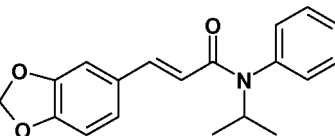
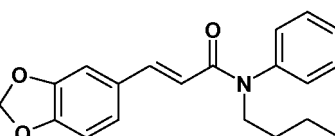
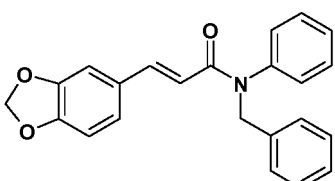
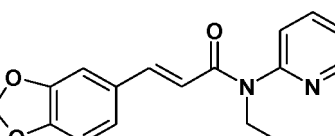
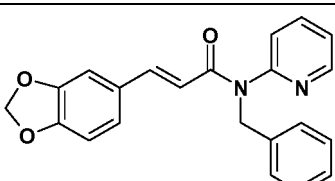
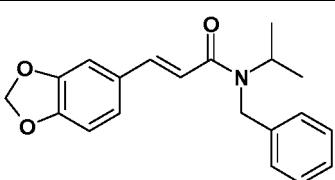
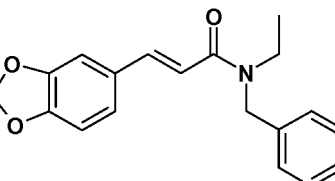
13. Producto que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la definición según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que adicionalmente no se cumple la condición de que el compuesto de fórmula (III) no sea clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1S)-1-feniletil]urea y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-3-[(1R)-1-feniletil]urea, para su uso como mediador del receptor TRPM8 seleccionado entre

- a) productos textiles,
- b) materiales de envase,
- c) productos de tabaco;
- d) productos higiénicos, o
- e) toallitas refrescantes.

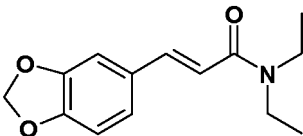
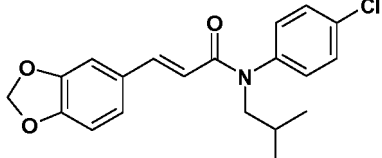
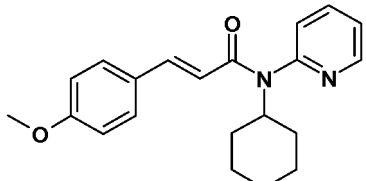
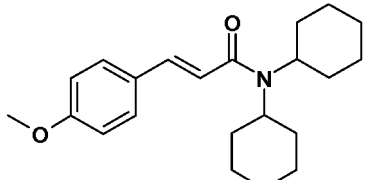
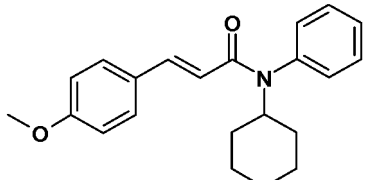
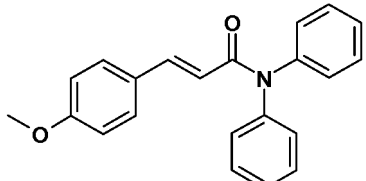
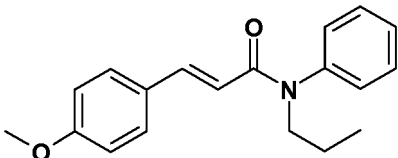
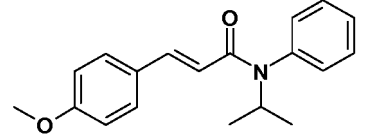
14. Compuesto según la reivindicación 8, seleccionado entre

N.º	Tipo de estructura 3
3-2	
3-3	
3-4	
3-5	

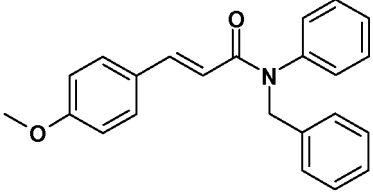
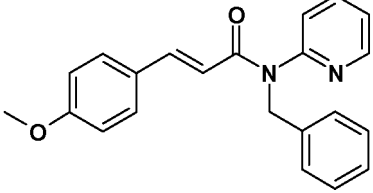
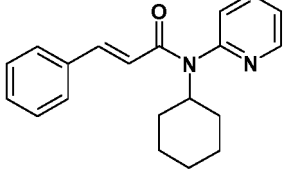
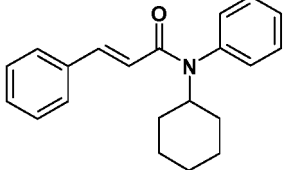
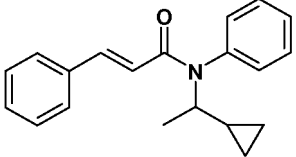
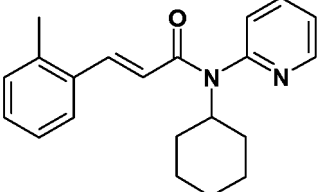
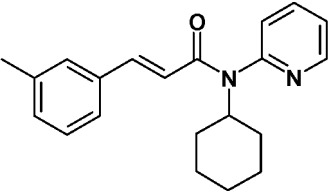
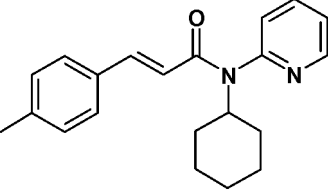
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3
3-6	
3-7	
3-8	
3-9	
3-10	
3-11	
3-12	
3-13	
3-14	

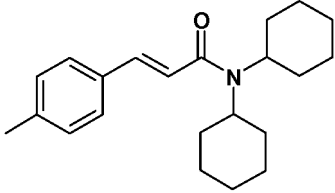
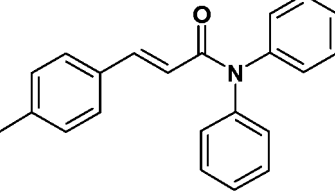
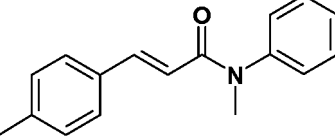
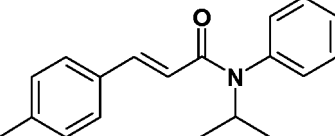
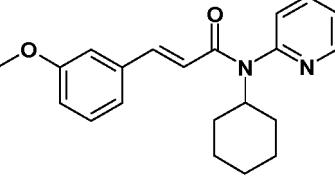
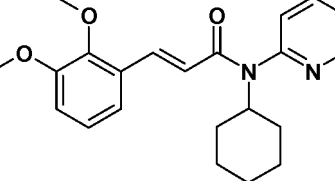
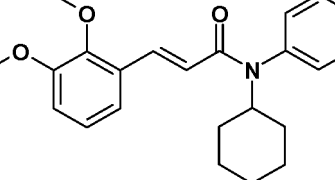
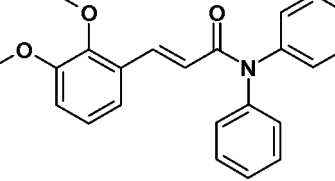
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3
3-15	 <chem>CCN(CC)C(=O)/C=C/c1ccc2c(c1)OCO2</chem>
3-16	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc2c(c1)OCO2</chem>
3-17	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>
3-18	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>
3-19	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>
3-20	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>
3-21	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>
3-22	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)C(=O)/C=C/c1ccc(OC)cc1</chem>

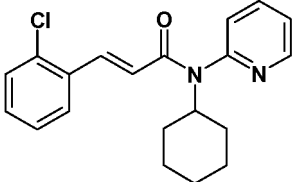
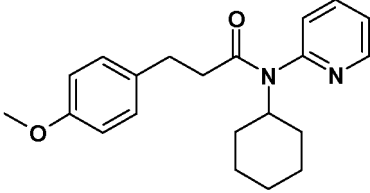
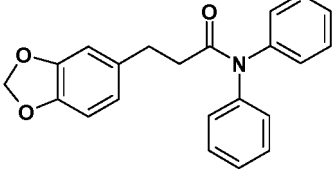
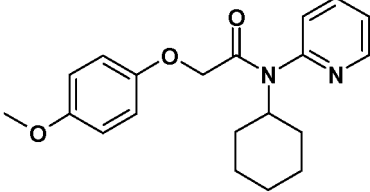
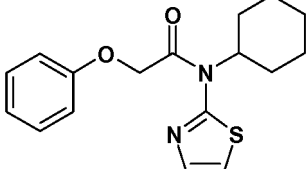
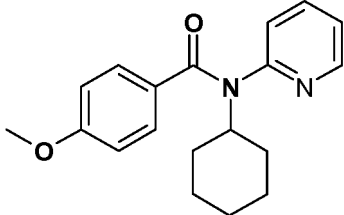
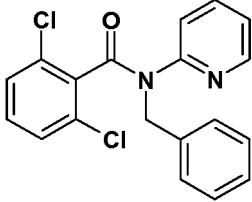
(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3
3-23	
3-24	
3-25	
3-26	
3-29	
3-30	
3-31	
3-32	

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3
3-33	
3-34	
3-25	
3-36	
3-37	
3-38	
3-39	
3-40	

(continuación)

N.º	Tipo de estructura 3
3-41	
3-42	
3-43	
3-45	
3-46	
3-48	
3-49	

dado el caso en forma estereoisoméricamente pura, como mezcla de estereoisómeros, así como sales de estos compuestos.

ES 2 812 550 T3

ORIGEN

```

1 aagaaaatcc tgcttgacaa aaaccgtcac ttaggaaaag atgtcccttc gggcagccag
61 gctcagcatg aggaacagaa ggaatgacac tctggacagc acccgacccc tgtactccag
121 cgcgtctcgg agcacagact tgtcttacag tgaaagcgac ttggtgaatt ttattcaagc
181 aaattttaag aaacgagaat gtgtctctct taccaaagat tccaaggcca cggagaatgt
241 gtgcaagtgt ggctatgccc agagccagca catggaaggc acccagatca accaaagtga
301 gaaatggaac tacaagaaac acaccaagga atttcctacc gacgcctttg gggatattca
361 gtttgagaca ctggggaaga aagggaagta tatacgtctg tctgcgaca cggacgcgga
421 aatcctttac gagctgctga ccagcactg gcacctgaaa acaccaacc tggctatttc
481 tgtgaccggg ggcgccaaga acttcgcctt gaagccgcgc atgcgcaaga tcttcagccg
541 gctcatctac atcgcgcagt ccaaagtgct ttggattctc acgggaggca cccattatgg
601 cctgatgaag tacatcgggg aggtggtgag agataacacc atcagcagga gttcagagga
661 gaattattgt gccattggca tagcagcttg gggcatggtc tccaaccggg acaccctcat
721 caggaattgc gatgctgagg gctatttttt agcccagtag cttatggatg acttcacaag
781 agatccactg tatatcctgg acaacaacca cacacatttg ctgctcgtgg acaatggctg
841 tcatggacat cccactgtcg aagcaaagct ccggaatcag ctagagaagt atatctctga
901 ggcgactatt caagattcca actatggtgg caagatcccc atgtgtgttt ttgccaagg
961 aggtggaata gagactttga aagccatcaa tacctccatc aaaaataaaa ttccttgtgt
1021 ggtggtggaa ggctcgggcc agatcgctga tgtgatcgct agcctggtgg aggtggagga
1081 tgccctgaca tctctcgccg tcaaggagaa gctggtgcgc tttttacccc gcacggtgtc
1141 ccggtgcctt gaggaggaga ctgagagttg gatcaaatgg ctcaaagaaa ttctcgaatg
1201 ttctcaccta ttaacagtta ttaaaatgga agaagctggg gatgaaattg tgagcaatgc
1261 catctcctac gctctataca aagccttcag caccagttag caagacaagg ataactggaa
1321 tgggcagctg aagcttctgc tggagtggaa ccagctggac ttagccaatg atgagatttt
1381 caccaatgac cgccgatggg agtctgctga cctcaagaa gtcatgttta cggctctcat
1441 aaaggacaga cccaagtttg tccgcctctt tctggagaat ggcttgaacc tacggaagtt
1501 tctcacccat gatgtcctca ctgaactctt ctccaaccac ttcagcacgc ttgtgtaccg
1561 gaatctgcag atcgccaaga attcctataa tgatgcctc ctacgthttg tctgaaact
1621 ggttgcaaac ttccgaagag gcttcgggaa ggaagacaga aatggccggg acgagatgga
1681 catagaactc cacgacgtgt ctctattac tcggcacccc ctgcaagctc tcttcatctg
1741 ggccattctt cagaataaga aggaactctc caaagtcatt tgggagcaga ccaggggctg
1801 cactctggca gccctgggag ccagcaagct tctgaagact ctggccaaag tgaagaacga
1861 catcaatgct gctggggagt ccgaggagct ggctaagtag tacgagaccc gggctgttga
1921 gctgttcact gagtgttaca gcagcagtag agacttggca gaacagctg ttgtctatto
1981 ctgtgaagct tggggtggaa gcaactgtct ggagctggcg gtggaggcca cagaccagca
2041 ttctatcgcc cagcctgggg tccagaattt tctttctaag caatggatg gagagatttc
2101 ccgagacacc aagaactgga agattatcct gtgtctgttt attataccct tgggtggctg
2161 tggctttgta tcatttagga agaaactgtg cgacaagcac aagaagctgc tttggtacta
2221 tgtgcggttc ttacactccc cttctcgtgt cttctcctgg aatgtggtct tctacatcgc
2281 cttcctcctg ctgtttgcct acgtgctgct catggatttc cattcggtgc cacaccccc
2341 cgagctggtc ctgtactcgc tggctcttgt cctctctgtg gatgaagtga gacagtggta
2401 cgtaaatggg gtgaattatt ttactgacct gtggaatgtg atggacacgc tggggctttt
2461 ttacttcata gcaggaattg tatttcggct ccactcttct aataaaagct ctttgtattc
2521 tggacgagtc attttctgtc tggactacat tattttcact ctaagattga tccacatttt
2581 tactgtgaagc agaaacttag gaccaagat tataatgctg cagaggatga tgatcatgt
2641 gttcttcttc ctgttctctt ttgctgtgtg gatggtggcc tttggcggtg ccaggcaagg
2701 gatccttagg cagaatgagc agcgtggtg gtggatattc cgthcggtca tctacagacc
2761 ctacctggcc atgttcggcc aggtgcccag tgacgtggat ggtaccacgt atgactttgc
2821 ccactgcacc ttcactggga atgagtccaa gccactgtgt gtggagctgg atgagcaca
2881 cctgccccgg ttccccgagt ggatcaccat ccccctggtg tgcactaca tttatccac
2941 caacatcctg ctggtcaacc tgctggtcgc catgtttggc tacacggtgg gcaccgtcca
3001 ggagaacaat gaccaggtct ggaagtcca gaggtacttc ctggtgcagg agtactgcag
3061 ccgcctcaat atccccctcc ccttcatcgt cttcgcttac ttctacatgg tggtaagaa
3121 gtgcttcaag tgttctgtga aggagaaaaa catggagtct tctgtctgct gtttcaaaaa
3181 tgaagacaat gagactctgg catgggaggg tgtcatgaag gaaaactacc ttgtcaagat
3241 caacacaaaa gccaacgaca cctcagagga aatgaggcat cgatttagac aactggatac
3301 aaagcttaat gatctcaagg gtcttctgaa agagattgct aataaaatca aataaaactg
3361 tatgaactct aatggagaaa aatctaatta tagcaagatc atattaagga atgctgatga
3421 acaattttgc tatcgactac taaatgagag attttcagac ccctgggtac atggtggatg
3481 attttaaatc accctagtgt gctgagacct tgagaataaa gtgtgtgatt ggtttcatac
3541 ttgaagacgg atataaagga atgaatattc ctttatgtgt ttctccagaa ttgtcctgt
3601 ttctctctgt gtctcaatgc ctgggactgg aggttgatag tttaagtgtg ttcttaccgc
3661 ctcttttttc ctttaattct atttttgatg aacacatata taggagaaca tctatcctat
3721 gaataagaac ctggtcatgc tttactctg tattgttatt ttgttcattt ccaattgatt
3781 ctctactttt cccttttttg tattatgtga ctaattagtt ggcatattgt taaaagtctc
3841 tcaaattagg ccagattcta aacatgctg cagcaagagg acccgctct cctcaggaaa
3901 agtgttttca tttctcagga tgcttcttac ctgtcagagg aggtgacaag gcagtctctt

```

ES 2 812 550 T3

```

3961 gctctcttgg actcaccagg ctcctattga aggaaccacc cccattccta aatatgtgaa
4021 aagtcgcccc aaatgcaacc ttgaaaggca ctactgactt tgttcttatt ggatactcct
4081 cttattatatt ttccattaaa aataatagct ggctattata gaaaatttag accatacaga
4141 gatgtagaaa gaacataaat tgtccccatt accttaaggt aatcactgct aacaatttct
4201 ggatgggttt tcaagtctat tttttttcta tgtatgtctc aattctcttt caaaatttta
4261 cagaatgtta tcatactaca tatatacttt ttatgtgaagc tttttcactt agtattttat
4321 caaatatggt tttattatat tcatagcctt cttaaacatt atatcaataa ttgcataata
4381 ggcaacctct agcgattacc ataattttgc tcattgaagg ctatctccag ttgatcattg
4441 ggatgagcat ctttgtgcat gaatcctatt gctgtatttg ggaaaatttt ccaagggttag
4501 attccaataa atatctattt attattaaat attaaaatat ctattttatta ttaaaaccat
4561 ttataagggt ttttcataaa tgtatagcaa ataggaatta ttaacttgag cataagatat
4621 gagatacatg aacctgaact attaaaataa aatattatat ttaaccctta gtttaagaag
4681 aagtcaatat gcttatttta atattatgga tgggtggcag atcacttgag gtcaggaggt
4741 cgagaccagc ctggccaaca tggcaaaacc acatctctac taaaaataaa aaaattagct
4801 ggggtgtggg gtgcaactct gtaatcccag ctactcagaa ggctgaggta caagaattgc
4861 tggaaacctg gaggcggagg ttgcagtga ccaagattgc accactgcac tccagccggg
4921 gtgacagagt gagactccga ctgaaaataa ataaataaat aaataaataa ataaataaat
4981 attatggatg gtgaaggga tggtagagaa ttggagagat tatcttactg aacacctgta
5041 gtcccagctt tctctggaag tggtcgtatt tgagcaggat gtgcacaagg caattgaaat
5101 gcccataatt agtttctcag ctttgaatac actataaact cactggctga aggaggaaat
5161 tttagaagga agctactaaa agatctaatt tgaaaaacta caaaagcatt aactaaaaaa
5221 gtttattttc cttttgtctg ggcagtagtg aaaataacta ctcaacaacat tcactatggt
5281 tgcaaggaat taacacaaat aaaagatgcc tttttactta aacaccaaga cagaaaactt
5341 gcccaatact gagaagcaac ttgcattaga gaggaactg ttaaatgttt tcaaccaggt
5401 tcatctgggt gatgtttttg caggttactc tgagaatttt gcttatgaaa aatcattatt
5461 tttagtgtag ttcacaataa tgtattgaac atacttctaa tcaaagggtg tatgtccttg
5521 tgtatggtac taaatgtgtc ctgtgtactt ttgcacaact gagaatcctg cagcttggtt
5581 taatgagtgt gttcatgaaa taaataatgg aggaattgtc a

```

Fig. 1a

```

/translation="MSFRAARLSMRNRNDTLDSTRTRYSSASRSTDLSYSEDLVNF
IQANFKKRECVFFTKDSKATENVCKCGYAQSQHMEGTQINQSEKWNYYKHTKEFPTDA
FGDIQFETLGKKGYIRLSCDTDAEILYELLTQHWHLKTPNLVISVTGGAKNFALKPR
MRKIFSRLIYIAQSKGAWILTGTHYGLMKYIGEVVRDNTISRSEENIVAIGIAAWG
MVSNRDTLIRNCDAEGYFLAQYLMDDFTRDPLYILDNNHTHLLVDNGCHGHPTVEAK
LRNQLEKYISERTIQDSNYGGKIPIVCFAQGGGKETLKAINTSIKNKIPCVVVEGSGQ
IADVIALSLVEVEDALTSSAVKEKLVRFPRTVSRLPEEETESWIKWLKEILECSHLLT
VIKMEEGAGDEIVSNAISYALYKAFSTSEQDKDNWNGQLKLLLEWNQLDLANDEIFTND
RRWESADLQEVMTALIKDRPKFVRLFLNGLNLRKFLTHDVLTELFNHFSTLVYRN
LQIAKNSYNDALLTFVWKLVANFRRGFRKEDRNGRDEMDELHDVSPITRHPLOALFI
WAILQNKKELSKVIWEQTRGCTLAALGASKLLKTLAKVKNDINAAGESEELANEYETR
AVELFTECYSSDEDLAEQLLVYSCEAWGGSNCLELAVEATDQHFIAQPGVQNFLSKQW
YGEISRDTKNWKIILCLFIIPLVGCGFVSFRKKPVDKHKLLWYYVAFFTSPFVVFSW
NVVFIYIAFLLLFAYVLLMDFHSPHPPPELVLYSLVFVLCDEVQRQWYVNGVNYFTDLW
NVMDTLGLFYFIIAGIVFRLHSSNKSSLYSGRVIFCLDYIIFTLRLIHIFTVSRNLGPK
IIMLQRLIDVFFFLFLFAVWMVAFGVARQGI LRQNEQRWRWIFRSVIYEPYLAMFGQ
VPSDVGDTTYDFAHCTFTGNESKPLCVELDEHNLPRFPEWITIPLVCIYMLSTNILLV
NLLVAMFGYTVGTQENNDQVWKFRQRYFLVQEYCSRLNIPFPFIVFAYFYMVVKCKFK
CCCKEKNMESSVCCFKNEDNETLAWEGVMKENYLVKINTKANDTSEEMRHRFRQLDTK
LNDLKGLLKEIANKIK"

```

Fig. 1b

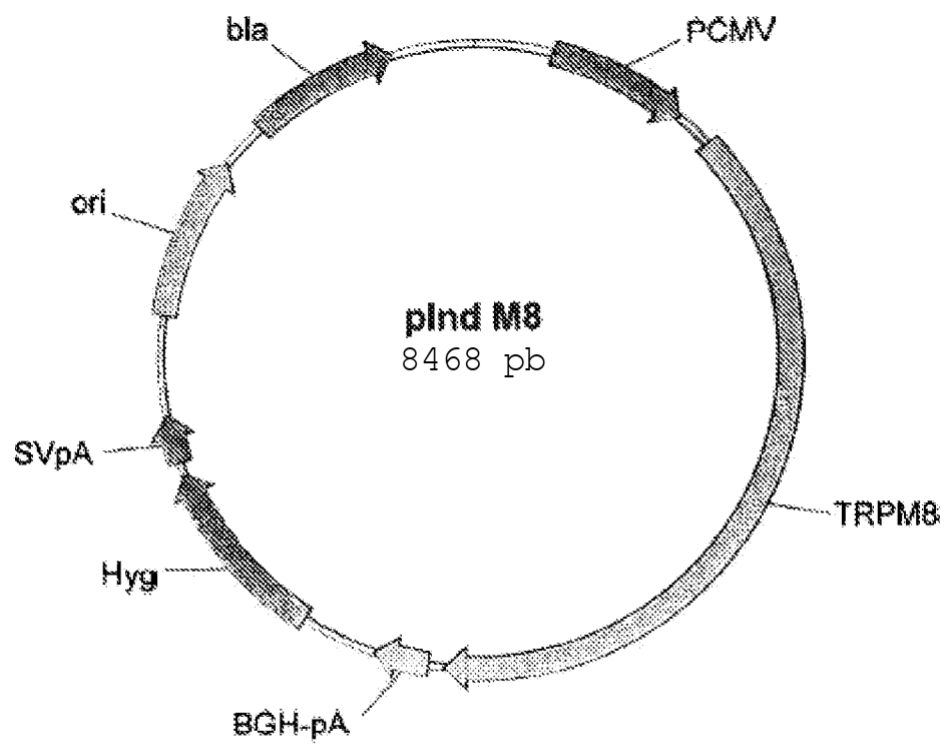


Fig. 2

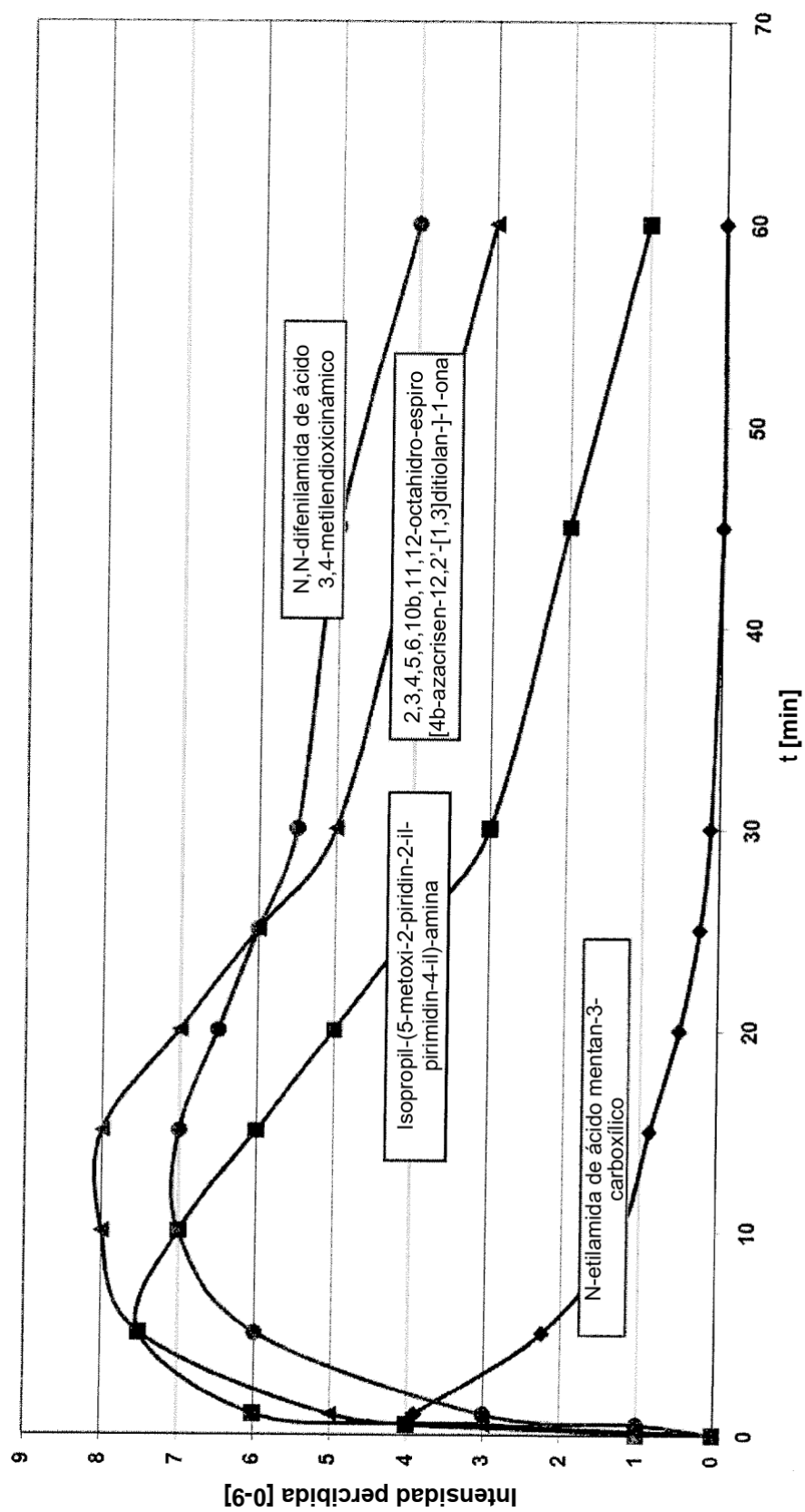


Fig. 3