

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 682**

51 Int. Cl.:

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**C07C 233/56** (2006.01)

**C07D 295/185** (2006.01)

**A23G 4/06** (2006.01)

**A23G 3/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2008 E 08162309 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2033688**

54 Título: **Derivados de ácido oxálico y su uso como principios activos refrescantes fisiológicos**

30 Prioridad:

**20.08.2007 US 956726 P**

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

**14.02.2013**

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (100.0%)  
Mühlenfeldstrasse 1  
37603 Holzminden , DE**

72 Inventor/es:

**SURBURG, HORST;  
LOOFT, JAN;  
OERTLING, HEIKO y  
VÖSSING, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 395 682 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

Derivados de ácido oxálico y su uso como principios activos refrescantes fisiológicos

5 La invención se refiere a determinados derivados de ácido oxálico y sus mezclas que pueden provocar una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o una mucosa. Se refiere también a mezclas y preparaciones que contienen los derivados de ácido oxálico en cantidad suficiente, de modo que se genera una acción refrescante sobre la piel y/o mucosas. Se refiere además al uso de los compuestos mencionados como sustancia refrescante o para la preparación de un fármaco así como un procedimiento para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o mucosas.

10 Ciertos principios activos refrescantes fisiológicos se usan regularmente para producir un efecto sensorial refrescante sobre la piel o mucosa, por ejemplo sobre la mucosa en la zona de la boca, nariz y/o faringe, no realizándose en realidad, sin embargo, ninguna refrigeración física tal como por ejemplo en la evaporación de disolventes. Como principios activos refrescantes fisiológicos pueden usarse tanto componentes individuales como también mezclas.

15 El principio activo refrescante más conocido es L-mentol que sin embargo tiene algunos inconvenientes, por ejemplo efecto de olor fuerte, una alta volatilidad y en concentraciones superiores un sabor propio amargo y/o picante. El uso de L-mentol puede ser indeseado, por consiguiente, en determinadas composiciones aromáticas, particularmente aquéllas que no están orientadas al aroma de menta (piperita).

20 Se realizaron ya estudios anteriormente que hacen alusión a principios activos refrescantes fuertes sin efecto aromático. Así se describieron, por ejemplo, ésteres de ácido láctico de mentol(es) según el documento DE 2 608 226 y carbonatos mixtos con mentol(es) y polioles según el documento DE 4 226 043 y cetales de mentona según el documento EP 0 507 190.

Si bien los monoésteres de mentilo de diácidos según los documentos US 5.725.865 y US 5.843.466 son alternativas que se producen naturalmente interesantes, sin embargo no pueden obtener en pruebas sensoriales la intensidad de los principios activos refrescantes descritos anteriormente.

25 En J. Soc. Cosmet. Chem. 1978, 29, 185-200 se presentaron los resultados de un estudio de aproximadamente 1200 compuestos, en los que los compuestos N-etilamida del ácido L-mentancarboxílico ("WS3") y particularmente éster *N*<sup>l</sup>-(L-mentancarboxil)-glicinético ("WS5") se hallaron como los principios activos refrescantes más fuertes. Éste último con una acción fuerte, sin embargo, el inconveniente de ser sensible a la hidrólisis y a este respecto, de formar los correspondiente ácido libre *N*<sup>l</sup>-(L-mentancarboxil)-glicina que muestra tan sólo una acción refrescante muy débil. A pesar de los estudios descritos realizados no es posible y tampoco se describe una predicción sistemática con respecto a las propiedades de posibles principios activos refrescantes, particularmente con respecto a su amargura y/o sus otros efectos trigeminales. Así, si bien también muchas moléculas que se encuentran en la clase de las amidas de ácidos mentancarboxílicos son fuertemente refrescantes, sin embargo muestran con frecuencia simultáneamente notas amargas de manera pronunciada (por ejemplo las N-(alquiloalquil)amidias de ácido mentancarboxílico según el documento JP 2004059474) o son adicionalmente fuertemente irritantes (WS5: éster etílico de la N-[[5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]carbonil]glicina, documento US 2005/0222256).

35 Se describieron *N*<sup>l</sup>-(mentancarboxil)alquiloalquilamidias en el documento JP 2004059474. Éstas tienen con fuerte acción refrescante y alta estabilidad frente a la hidrólisis sin embargo el inconveniente de ser fuertemente amargas, y por consiguiente no pueden usarse en alimentos ni tampoco en productos cosméticos que sirven para el cuidado de la cara.

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

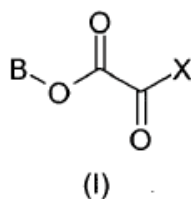
45 En el documento EP 1 493 336 se describen derivados de éster monomentílico del ácido succínico y los correspondientes homólogos superiores como sustancias refrescantes. En una degustación en la comparación directa con compuestos de fórmula (I) mediante un panel de expertos se manifestó que los oxamatos descritos eran sensorialmente superiores a los ésteres monomentílicos, dado que no tienen ningún gusto amargo, picante con la acción refrescante comparable.

Se describió anteriormente la (t)-mentiloxiamida en Tetrahedron 2007, 63, 9724-9740.

50 El objetivo primario de la presente invención fue especificar nuevos compuestos o mezclas de compuestos que tuvieran una acción refrescante fisiológica fuerte y a este respecto que pudieran usarse en alimentos y/o estimulantes 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 mezclas de compuestos que van a indicarse deberían mostrar preferentemente un sabor propio lo más débil posible, particularmente deberían saber poco o casi nada amargos así como deberían ser lo menos irritantes posibles.

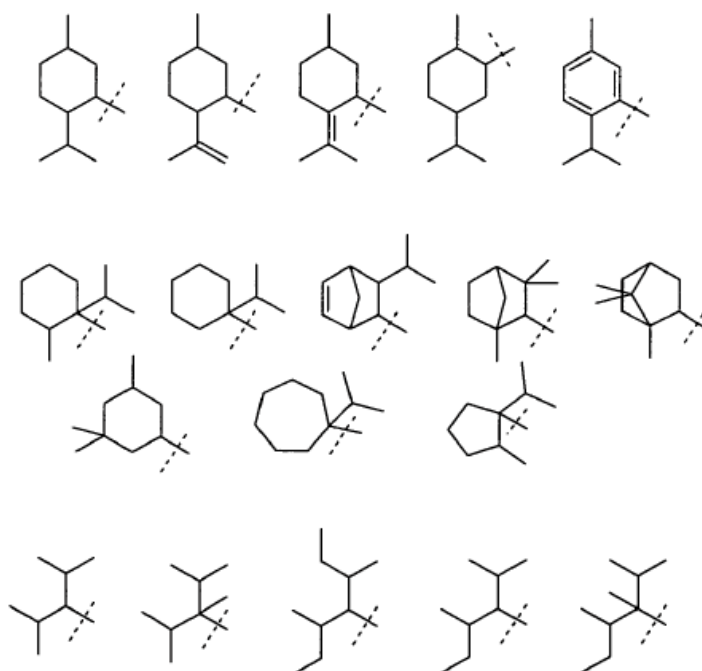
55 Este objetivo primario se soluciona según la invención mediante (a) un compuesto de fórmula (I) así como mediante

(b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) así como mediante (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I)



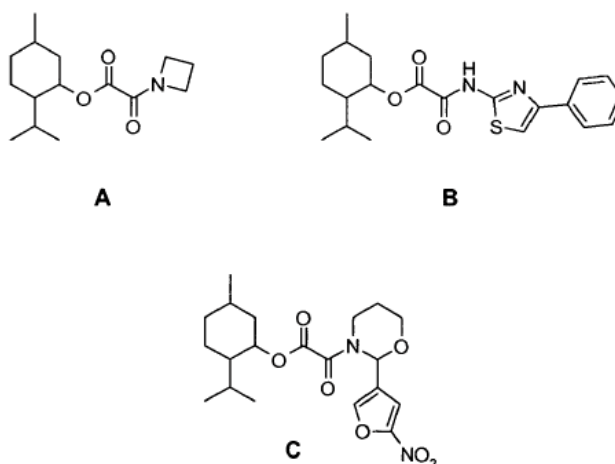
en la que se aplica respectivamente:

5 B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:



en los que la línea discontinua marca el enlace que enlaza el resto de hidrocarburo B con el átomo de oxígeno adyacente en la fórmula (I),

10 X significa  $\text{NR}^1\text{R}^2$  o  $\text{SR}^3$ ,  
 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
 en  $\text{NR}^1\text{R}^2$  están seleccionados los restos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y  
 en  $\text{SR}^3$  está seleccionado el resto  $\text{R}^3$   
 del grupo constituido por:  
 15 hidrógeno  
 y  
 resto orgánico con  
 de 1 a 12 átomos de C que preferentemente  
 se selecciona del grupo constituido por alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,  
 20 cicloalquilalquilo, alqueno, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, alquino, cicloalquilalquino, arilo,  
 heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilarilo,  
 heterocicloalquenilarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,  
 en el que eventualmente en  $\text{NR}^1\text{R}^2$  los restos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  están unidos entre sí covalentemente con la  
 eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo,  
 25 con la condición de que en el caso anterior (a) el compuesto de fórmula (I) y en el caso (b) al menos un  
 compuesto de fórmula (I) no se selecciona del grupo constituido por:



y D(+)-mentiloxamida.

Preferentemente, los compuestos A, B y C no están contenidos en una mezcla según la invención.

5 Una forma de realización preferente de la presente invención es un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) tal como se describió anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

10 X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,  
 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
 en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y  
 en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$   
 del grupo constituido por:  
 15 hidrógeno  
 y  
 resto orgánico con  
 de 1 a 12 átomos de C y  
 eventualmente hasta 3 heteroátomos, que respectivamente se seleccionan independientemente entre sí del  
 grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos presentes eventualmente del grupo constituido por  
 20 O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo,

en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,  
 en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no  
 contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido  
 por

25 alquilo  $C_1-C_{10}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{10}$ , alqueno  
 $C_2-C_{10}$ , cicloalqueno  $C_3-C_{10}$ , cicloalquenalquilo  $C_4-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilalquinilo  $C_5-C_{10}$ , arilo  $C_3-C_{10}$ ,  
 heteroarilo  $C_2-C_{10}$ , arilalquilo  $C_4-C_{10}$ , cicloalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , cicloalquenalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , cicloalquilheteroarilo  $C_5-C_{10}$ ,  
 heterocicloalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , heterocicloalquenalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , heterocicloalquenalheteroarilo  $C_8-C_{10}$  y heteroarilalquilo  
 $C_3-C_{10}$ , sustituido o no sustituido

30 y preferentemente se selecciona del grupo constituido por  
 alquilo  $C_1-C_8$ , heteroalquilo  $C_2-C_8$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_8$ , alqueno  $C_2-$   
 $C_8$ , cicloalqueno  $C_3-C_8$ , cicloalquenalquilo  $C_4-C_8$ , arilo  $C_3-C_6$ , heteroarilo  $C_2-C_6$ , arilalquilo  $C_4-C_8$  sustituido o no  
 sustituido,

35 en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en  
 cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo  
 indicado.

40 Una forma de realización especialmente preferente de la presente invención es un (a) compuesto de fórmula (I) o (b)  
 una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más  
 compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el  
 compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido  
 por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

X significa  $NR^1R^2$ ,  
 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
 en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  del grupo constituido por:  
 hidrógeno

5 y  
 resto orgánico con  
 de 1 a 12 átomos de C y  
 eventualmente hasta 3 heteroátomos, que respectivamente se seleccionan independientemente entre sí del  
 grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos presentes eventualmente del grupo constituido por  
 10 O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo,

en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,

en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no  
 contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido  
 por

15 alquilo  $C_1-C_4$ , heteroalquilo  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_3-C_6$ , heteroarilo  $C_2-C_6$ , arilalquilo  $C_4-C_8$  sustituido o no  
 sustituido

y preferentemente se selecciona del grupo constituido por

20 metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, metoximetilo, 2-  
 metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, ciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,  
 fenilo, p-toluilo, p-anisilo, 2-furfurilo, 2-pirrolidilo, 2-piridinilo y bencilo,

en el que en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en cada caso de un  
 átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo.

25 Los compuestos según la invención, en los que X significa un grupo  $NHR^2$ , mostraban la acción refrescante más  
 pronunciada, siendo por tanto una forma de realización preferente de la presente invención un (a) compuesto de  
 fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta  
 por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores,

donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona  
 del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

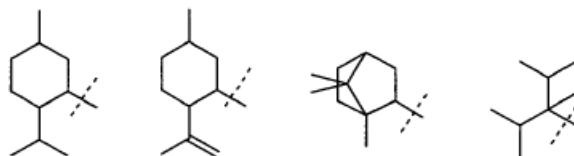
X significa  $NHR^1$

30 en el que  $R^1$  tiene el significado indicado anteriormente.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo  
 indicado.

35 Una forma de realización de la presente invención preferida debido a la acción refrescante excelente es un (a)  
 compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una  
 mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas  
 anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la  
 mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por:



40 prefiriéndose especialmente cuando B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:

L-mentilo, D-mentilo o rac-mentilo.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo  
 indicado.

45 Una forma de realización adicionalmente preferente de la presente invención es un (a) compuesto de fórmula (I) o  
 (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o

más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en el que algunos sustituyentes, preferentemente sin embargo todos los sustituyentes eventualmente presentes de los restos eventualmente presentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por:

5

alquilo  $C_1-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alqueno  $C_2-C_4$ , alquino  $C_2-C_4$ , propinilo, perfluoroalquilo  $C_1-C_4$ , hidroxilo, alcoxilo  $C_1-C_8$ , cicloalcoxilo  $C_3-C_8$ , acilo  $C_1-C_4$ , alcoxi( $C_1-C_4$ )-carbonilo, aciloxilo  $C_1-C_4$  o heteroalquilo  $C_2-C_7$

y preferentemente se seleccionan del grupo constituido por:

10

metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo, cicloalcoxilo  $C_3$ , cicloalcoxilo  $C_5$ , cicloalcoxilo  $C_6$ , cicloalcoxilo  $C_8$ ,  $[-O-CH_2-CH_2-]_v-Q$  o  $[-O-CH_2-CHMe-]_v-Q$ , siendo  $Q = OH$  o  $CH_3$  y pudiendo significar  $v = 1$  ó  $2$ , acetilo,  $CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2iso-Pr$ ,  $CO_2terc-Bu$ , acetiloxilo.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo indicado.

15

Una forma de realización adicionalmente preferente de la presente invención es un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que los restos  $R^1$  y  $R^2$  del grupo  $NR^1R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y forman un anillo de 7 miembros como máximo, y preferentemente forman un grupo  $NR^1R^2$  que se selecciona del grupo del anillo de 6 ó 7 miembros y se selecciona de manera especialmente preferente del grupo constituido por piperidinilo y morfolinilo.

20

Se prefiere menos la elección de anillos de cuatro miembros, particularmente cuando no están sustituidos, y anillos de 5 miembros, particularmente cuando contienen (i) precisamente un átomo de nitrógeno y precisamente un átomo de oxígeno o (ii) precisamente un átomo de nitrógeno y precisamente un átomo de azufre en el anillo.

25

Una combinación favorable de buena acción refrescante fisiológica, sabor propio débil así como baja acción irritante la tiene un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

30

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por:

L-mentilo, D-mentilo o rac-mentilo

X significa  $NR^1R^2$

35

en el que respectivamente de manera independiente entre sí los restos  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan del grupo constituido por: hidrógeno

y

resto orgánico con de 1 a 12 átomos de C y

40

eventualmente hasta 3 heteroátomos, que respectivamente se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos presentes eventualmente del grupo constituido por O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo,

en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,

45

en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido por

alquilo  $C_1-C_4$ , heteroalquilo  $C_2-C_5$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo  $C_3-C_6$ , heteroarilo  $C_2-C_6$ , arilalquilo  $C_4-C_8$  sustituido o no sustituido

50

en el que en  $NR^1R^2$  eventualmente los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos covalentemente entre sí también con la eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno, en el que el anillo formado debido a ello es como máximo de 7 miembros,

en el que los sustituyentes eventualmente presentes de los restos eventualmente presentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por:

55

metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo, cicloalcoxilo  $C_3$ , cicloalcoxilo  $C_5$ , cicloalcoxilo  $C_6$ , cicloalcoxilo  $C_8$ ,  $[-O-CH_2-CH_2-]_v-Q$  o  $[-O-CH_2-CHMe-]_v-Q$ , siendo  $Q = OH$  o  $CH_3$  y pudiendo significar  $v = 1$  ó  $2$ , acetilo,  $CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2iso-Pr$ ,  $CO_2terc-Bu$ , acetiloxilo.

Una combinación especialmente favorable de buena acción refrescante fisiológica, sabor propio débil más bien bajo así como de baja acción irritante la tiene un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por

5 oxamato de mentilo

N-metiloxamato de mentilo

N,N-dimetiloxamato de mentilo

N-etiloxamato de mentilo

10 N,N-dietiloxamato de mentilo

N-propiloxamato de mentilo

N,N-dipropiloxamato de mentilo

N-isopropiloxamato de mentilo

N,N-diisopropiloxamato de mentilo

15 N-ciclopropiloxamato de mentilo

N-butiloxamato de mentilo

éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido morfolin-4-il-oxo-acético

N-(2-metoxietil)-oxamato de mentilo

N-(3-metoxipropil)-oxamato de mentilo

20 N-(2-hidroxietil)-oxamato de mentilo

N-(3-hidroxipropil)-oxamato de mentilo.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo indicado.

Igualmente se prefiere muy especialmente un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las formas de realización descritas anteriormente, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por

N-metiloxamato de L-mentilo,

N-metiloxamato de D-mentilo,

30 N-metiloxamato de rac-mentilo,

N-etiloxamato de L-mentilo,

N-etiloxamato de D-mentilo,

N-etiloxamato de rac-mentilo.

Preferentemente, en el caso (b) o (c) cada compuesto de fórmula (I) presente en la mezcla se selecciona del grupo indicado.

35

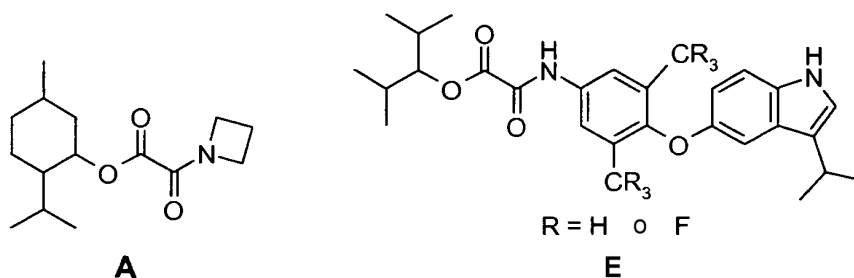
Los oxamatos de L-mentilo son los más preferidos, dado que éstos solucionan de la mejor manera el objetivo en el que se basa esta invención.

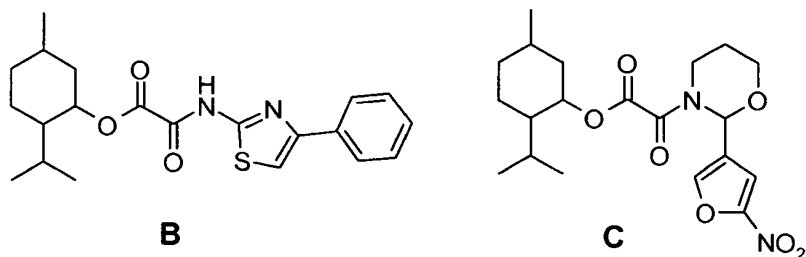
Algunos compuestos individuales de fórmula (I) y su síntesis se han descrito en la bibliografía, sin embargo no una acción refrescante fisiológica o correspondientes usos o procedimientos. Como ejemplo de una síntesis de oxamatos se remite a los documentos DE 1 002 318 y DE 2 413 966.

40

Los siguientes compuestos A, B y C, que se encuentran en la fórmula (I) definida anteriormente, se han descrito ya, y concretamente **A** en el documento EP 0 350 693, el compuesto **B** en los documentos DE 3027 527 A1 y US 4.407.810, el compuesto **C** en Liebigs Ann. Chem. 765, 1972, 78 y (+)-mentiloxamida en Tetrahedron 2007, 63 9724-9740. Un compuesto **E**, que es estructuralmente aun ligeramente semejante, está descrito en el documento WO 01/70687.

45





Igualmente, la publicación para solicitud de información de patente DE 2 413 966 describe compuestos estructuralmente aún semejantes, en la que se describen derivados de ácido oxámico de fórmula ANHCOCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, en la que R<sup>5</sup> significa un grupo tal como alquilo inferior, cicloalquilo, aralquilo etc. y particularmente también ciclohexilo y los restos A son piridilo, pirazinilo, pirimidilo o fenilo.

Los compuestos A, B, C y D no son como tales objeto de la presente invención, tampoco como mezclas que comprenden únicamente uno de los compuestos A, B, C o D, sin embargo ningún otro compuesto de fórmula (I) con los significados indicados anteriormente de B y X. En total, los compuestos de fórmula (I) dados a conocer en los documentos EP 0 350 693, DE 3027 527 A1, US 4.407.810, Liebigs Ann. Chem. 765, 1972, 78, Tetrahedron 2007, 63, 9724-9740, y los compuestos estructuralmente aún semejantes dados a conocer en los documentos DE 2 413 966 y WO 01/70687, las mezclas dadas a conocer allí que comprenden estos compuestos, así como las especificaciones de preparación dadas a conocer allí para estos compuestos no son objeto de la invención o no preferentemente para los fines de la presente invención. Particularmente no se prefieren compuestos, en los que -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> significa azetidina sustituida o no sustituida o NHR<sup>1</sup>, siendo R<sup>1</sup> 2-tiazolilo sustituido. Los derivados de ácido oxámico de fórmula ANHCOCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> según el documento DE 2 413 966 con R<sup>5</sup> = ciclohexilo tampoco son objeto de la presente invención, tales como los correspondientes compuestos en los que R<sup>5</sup> es cicloalquilo no sustituido, valiendo lo mismo para mezclas que comprende únicamente tales compuestos, sin embargo ningún compuesto de fórmula (I) con los significados según la invención indicados anteriormente de B y X.

La invención se basa en el conocimiento sorprendente de que los compuestos según la invención, derivados de ácido oxálico de fórmulas (I) así como sus mezclas originan una sensación fuerte y de larga duración de frescor sobre la piel o mucosa, particularmente sobre las mucosas de la zona de boca, nariz y faringe. A este respecto, los compuestos indicados no muestran otros efectos trigeminales tales como astrigencia, hormigueo o adormecimiento y no son amargos. Simultáneamente, los compuestos según la invención en el contexto de las formulaciones y condiciones de preparación habituales son estables frente a la hidrólisis en el intervalo de pH 1 a pH 12, particularmente en el intervalo de pH 4 a pH 9, con respecto a las preparaciones que contienen agua, de modo que los compuestos y mezclas según la invención son estables mucho tiempo en preparaciones, de modo que también la propia preparación respectiva es estable mucho tiempo.

La invención se refiere también a una mezcla (b) tal como se describió anteriormente, compuesta por o que comprende

- (1) uno, dos o más compuestos de fórmula (I) así como
- (2) una o varias sustancias adicionales (es decir que no se encuentran en la fórmula (I)) con acción refrescante fisiológica, en la que la sustancia adicional o una, varias o todas las sustancias adicionales (i) originan un efecto de sabor o (ii) no originan ningún efecto de sabor, y/o
- (3) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o
- (4) una o varias sustancias eficaces trigeminalmente o en la salivación sin acción refrescante fisiológica.

Se prefiere especialmente una mezcla según la invención que comprende como componente (2) una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica, en la que éstas no originan ningún efecto de sabor y ninguna acción aromática, sino únicamente una acción refrescante (esencialmente) sin otro efecto sensorial. Mediante esto se evita que el perfil aromático de la mezcla según la invención se vincule por ejemplo con "menta" (menta piperita).

Se prefiere muy especialmente una mezcla según la invención que comprende como componente (3) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o como componente (4) uno o varios compuestos que origina u originan independientemente entre sí o en conjunto adicionalmente un efecto modulador del sabor y/o un estímulo trigeminal y/o un estímulo de salivación, no representando el estímulo trigeminal preferentemente ninguna acción refrescante fisiológica. Particularmente, aquellas mezclas según la invención que contienen simultáneamente los componentes (3) y (4) mencionados en último lugar, tienen una acción refrescante agradable y un perfil sensorial equilibrado con simultáneamente alto impacto, es decir una alta primera impresión de sabor.

La una o las varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica que pueden usarse como componente (2) en una mezcla según la invención, se seleccionan a este respecto preferentemente de la siguiente lista: mentol y derivados de mentol (por ejemplo L-mentol, D-mentol, mentol racémico, isomentol, neoisomentol, neomentol),



mentiléteres (por ejemplo (l-mentoxi)-1,2-propanodiol, (l-mentoxi)-2-metil-1,2-propanodiol, l-mentil-metiléter), ésteres mentílicos (por ejemplo formiato de mentilo, acetato de mentilo, isobutirato de mentilo, 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 carbonato de mentil-propilenglicol, carbonato de mentil-etilenglicol, carbonato de mentil-glicerol 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 del éster del ácido O-mentilsuccínico, ésteramida del ácido O-mentilsuccínico, amidas de ácidos mentancarboxílicos (a este respecto preferentemente N-etilamida del ácido mentancarboxílico [WS3], éster N<sup>o</sup>-(mentancarboxil)glicinetílico [WS5] o N-(4-metoxifenil)amida del ácido mentancarboxílico [WS12], tal como se describe en el documento US 4.150.052, N-(4-cianofenil)amida del ácido mentancarboxílico o N-(4-cianometilfenil)amida del ácido mentancarboxílico tal como se describen en el documento WO 2005/049553, N-(alcoialquil)amidas del ácido mentancarboxílico), mentona y derivados de mentona (por ejemplo L-mentona glicerol cetal), derivados del ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico (por ejemplo N-metilamida del 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-mentan-3,8-diol), cubebol o mezclas sintéticas o naturales que contienen cubebol, derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquidiona (por ejemplo 3-metil-2(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona) o tetrahidropirimidin-2-ona (por ejemplo icilina o compuestos semejantes, tales como se describen en el documento WO 2004/026840).

La o las varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica que pueden usarse como componente (2) de una mezcla según la invención, particularmente son sustancias preferentemente que originan al menos esencialmente una acción refrescante fisiológica, sin originar simultáneamente una acción de sabor. Tales sustancias preferidas son: mentiléteres (por ejemplo (l-mentoxi)-1,2-propanodiol, (l-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 carbonato de mentil-propilenglicol, carbonato de mentil-etilenglicol, carbonato de mentil-glicerol), 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 del éster del ácido O-mentilsuccínico, ésteramida del ácido O-mentilsuccínico), amidas del ácido mentancarboxílico no según la invención (por ejemplo N-etilamida del ácido mentancarboxílico [WS3], éster etílico de la N<sup>o</sup>-(mentancarboxil)glicin [WS5], N-(4-cianofenil)amida del ácido mentancarboxílico, N-(alcoialquil)amidas del ácido mentancarboxílico), derivados de mentona (por ejemplo L-mentona glicerol cetal), derivados del ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico (por ejemplo N-metilamida del ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico), derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquidiona (por ejemplo 3-metil-2(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona) o tetrahidropirimidin-2-ona (por ejemplo icilina o compuestos semejantes, tales como se describen en el documento WO 2004/026840).

Como sustancias aromáticas son adecuadas tanto materias primas naturales complejas tales como extractos obtenidos de plantas y aceites esenciales, o fracciones obtenidas de los mismos y sustancias unitarias, como sustancias aromáticas unitarias obtenidas sintéticamente o mediante biotecnología. Ciertos 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 cítricas, esencias de canela, esencias de gaulteria, esencias de cassia, esencias de davana, esencias de pino, esencias de eucalipto, esencias de hinojo, esencias de gálbano, esencias de jengibre, esencias de camomila, esencias de comino, esencias de rosa, esencias de geranio, esencias de salvia, esencias de achillea, esencias de anís estrellado, esencias de tomillo, esencias de enebro, esencias de romero, esencias de angélica y las fracciones de estas esencias. Ciertos ejemplos de sustancias aromáticas unitarias son por ejemplo:

anetol, mentol, mentona, isomentona, acetato de mentilo, mentofurano, mentilmetiléter, mintlactona, eucaliptol, limoneno, eugenol, pineno, hidrato de sabineno, 3-octanol, carvona, gamma-octalactona, gamma-nonolactona, germacreno-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 carvilo cis y trans, p-cimol, timol, 4,8-dimetil-3,7-nonadien-2-ona, damascenona, damascona, óxido de rosa, sulfuro de dimetilo, fenol, dietilacetato de acetaldehído, cis-4-heptenal, aldehído isobutírico, aldehído isovalérico, cis-jasmona, anisalaldehído, salicilato de metilo, acetato de mirtenilo, acetato de 8-ocimenilo, alcohol 2-feniletílico, isobutirato de 2-feniletilo, isovalerato de 2-feniletilo, aldehído cinámico, geraniol, nerol. En compuestos quirales, las sustancias aromáticas mencionadas pueden encontrarse como racemato, como enantiómero individual o como mezclas enantioméricamente enriquecidas.

Ciertos ejemplos de otras sustancias aromáticas que pueden combinarse ventajosamente con los compuestos de fórmula (I) según la invención, son por ejemplo sustancias con una acción refrescante fisiológica, es decir sustancias que producen una sensación de frío sobre la piel o mucosa. Tales principios activos refrescantes son por ejemplo l-mentol, l-isopulegol, acetales de mentona (por ejemplo acetal de mentona glicerol), ésteres mentílicos, ésteres de mentol y ácidos hidroxicarboxílicos con de 2 a 6 átomos de C (por ejemplo lactato de mentilo), amidas del ácido mentan-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo N-etilamida del ácido mentan-3-carboxílico), amidas de ácidos alcanocarboxílicos ramificadas (por ejemplo 2-isopropil-N,2,3-trimetilbutanamida), 3,3,5-trimetilciclohexanol, 3-mentoxi-1,2-propanodiol, 3-mentoxi-2-metil-1,2-propanodiol, 2-mentoxietanol, 2-mentoxipropanol, 3-mentoxipropanol, 4-mentoxibutanol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, carbonato

de glicerolmentilo, éster N-acetilglicinmentílico, ésteres del ácido mentilhidroxicarboxílico (por ejemplo 3-hidroxibutirato de mentilo), mentan-3,8-diol, 2-metoxiacetato de mentilo, 2-(2-metoxietoxi)acetato de mentilo, monosuccinato de mentilo, 2-mercaptociclodecanona, 2-pirrolidin-5-onacarboxilato de mentilo. Ciertas sustancias preferidas con una acción refrescante fisiológica son ésteres metílicos, acetales de mentona, amidas del ácido mentan-3-carboxílico y amidas de ácidos alcanocarboxílicos ramificadas.

Es ventajoso también el uso de los compuestos según la invención de fórmula (I) en relación con sustancias que producen un sabor picante o una sensación de calor o calidez sobre la piel y mucosas o una sensación de picor u hormigueo en la zona de la boca y faringe, tales como por ejemplo polvo de pimentón, polvo de pimienta chili, extractos de pimentón, extractos de pimienta, extractos de pimienta chili, extractos de raíces de jengibre, extractos de granos del paraíso (*Aframomum melegueta*), extractos de paracress (*Jambu-Oleoresin*; *Spilanthes acmella*, o *Spilanthes oleracea*), extractos de pimienta japonesa (*Zanthoxylum piperitum*), extractos de *Kaempferia galanga*, extractos de *Alpinia galanga*, extractos de pimienta de agua (*Polygonium hydropiper*), capsaicina, dihidrocapsaicina, gingerol, paradol, shogaol, piperina, sanshool-I, sanshool-II, sanshoamida, espilantol, N-vainillil-amidas de ácidos carboxílicos, particularmente N-vainillil-amida del ácido nonanoico, amidas del ácido 2-nonenoico, particularmente N-isobutilamida del ácido 2-nonenoico, N-4-hidroxi-3-metoxifenilamida del ácido 2-nonenoico, alquiléteres del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico, particularmente 4-hidroxi-3-metoxibencil-n-butiléter, alquiléteres del alcohol 3-hidroxi-4-metoxibencílico, alquiléteres del alcohol 3,4-dimetoxibencílico, alquiléteres del alcohol 3-etoxi-4-hidroxibencílico, alquiléteres del alcohol 3,4-metilendioxbencílico, acetales de vainillina, acetales de etilvainillina, acetales de isovainillina, amidas del ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, particularmente N-n-octilamida del ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, isotiocianato de ajo, nicotinaldehído, nicotinato de metilo, nicotinato de propilo, nicotinato de 2-butoxietilo, nicotinato de bencilo, 1-acetoxichavicol.

Ciertas sustancias aromáticas preferentes sin acción refrescante fisiológica son las sustancias aromáticas que originan con respecto a su valor aromático olfatorio propio también un efecto de sabor, un efecto modulador del sabor o un estímulo trigeminal, pero no refrescante o también un estímulo de salivación. Ciertos efectos de sabor preferentes son dulce, umami, amargo, salado y agrio; ciertos efectos moduladores del sabor preferentes son efectos que enmascaran el sabor amargo, que refuerzan el sabor umami, que refuerzan el sabor dulce, que refuerzan el sabor salado y enmascaran el sabor ácido; ciertos estímulos trigeminales preferentes son astringencia, calidez, hormigueo y picor.

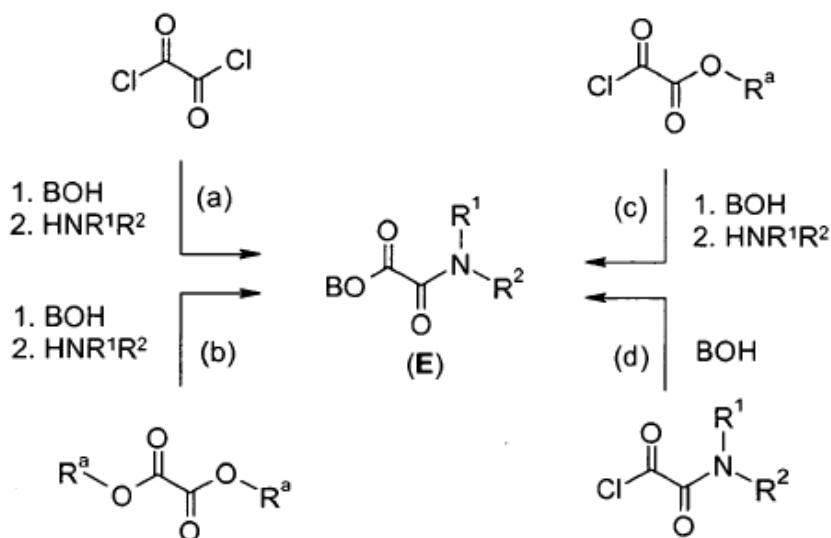
Ciertas sustancias aromáticas y/o de sabor moduladoras preferentes se seleccionan preferentemente del grupo constituido por 5'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de citidina, 5'-monofosfato de inosina, y sus sales farmacéuticamente aceptables; lactisoles; ácido 2,4-dihidroxibenzoico; ácido 3-hidroxibenzoico; sales de sodio, preferentemente cloruro de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, gluconato de sodio; hidroxiflavanonas, tales como por ejemplo eriodictiol, homoeriodictiol, y sus sales de sodio; amidas del ácido hidroxibenzoico, tales como por ejemplo vainillilamida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)amida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)amida del ácido 2,4,6-trihidroxibenzoico, N-4-(hidroxi-3-metoxibencil)amida del ácido 2-hidroxi-benzoico, N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)amida del ácido 4-hidroxibenzoico, sal de monosodio de N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)amida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, N-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etilamida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, N-(4-hidroxi-3-etoxibencil)amida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico, N-(3,4-dihidroxibencil)amida del ácido 2,4-dihidroxibenzoico y 2-hidroxi-5-metoxi-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]amida; vainillilamida del ácido 4-hidroxibenzoico (particularmente aquéllas que se describen en el documento WO 2006/024587); hidroxidesoxibenzoínas, tales como por ejemplo 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(2,4,6-trihidroxifenil)etanona, 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etanona, 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etanona (particularmente aquéllas que se describen en el documento WO 2006/106023); hidroxifenilalcadonas, tales como por ejemplo gingerdiona-[2], gingerdiona-[3], gingerdiona-[4], deshdrogingerdiona-[2], deshdrogingerdiona-[3], deshdrogingerdiona-[4] (particularmente aquéllas que se describen en el documento WO 2007/003527); trímeros de diacetilo (particularmente aquéllos que se describen en el documento WO 2006/058893); ácido  $\gamma$ -aminobutírico tal como se describe en el documento WO 2005/096841), divainillina tal como se describe en el documento WO 2004/078302 y hesperetina según el documento WO 2007/014879.

Igualmente sustancias aromáticas especialmente preferentes sin acción refrescante fisiológica son sustancias que fomentan la salivación tales como pelitorina según los documentos WO 04/000787 o US 2004/0241312 y alcamidias según el documento DE 103 51 422.

La invención se refiere también a correspondientes procedimientos para la preparación de compuestos según la invención o para la preparación de mezclas de compuestos según la invención.

La síntesis de los compuestos de fórmula (E) según la invención (compuesto de fórmula (I) con  $X=NR^1R^2$ ) o la síntesis de las correspondientes mezclas se obtiene preferentemente mediante la reacción del correspondiente alcohol BOH (en el que B tiene el significado mencionado anteriormente) con (a) cloruro de oxalilo y a continuación con una correspondiente amina  $HNR^1R^2$  o (b) oxalato de dialquilo y a continuación con una correspondiente amina  $HNR^1R^2$  o (c) clorooxoacetato de alquilo y a continuación con una correspondiente amina  $HNR^1R^2$  o (d) el correspondiente cloruro de aminooxoacetilo.

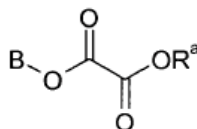
La síntesis de compuestos de fórmula (I) según la invención con  $X=SR^3$  se realiza de manera análoga.



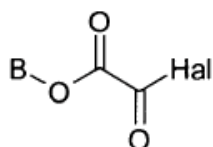
A este respecto, los restos  $R^a$  significan respectivamente de manera independiente entre sí un resto alquilo, preferentemente un resto alquilo  $C_1$ - $C_4$ , preferentemente metilo o etilo.

5 Otro procedimiento para la preparación de un compuesto según la invención según la fórmula (I), comprende las etapas:

(1) proporcionar un éster de ácido oxálico mixto de fórmula



10 en la que  $R^a$  significa un resto alquilo, preferentemente resto alquilo  $C_1$ - $C_4$ , preferentemente metilo o etilo, y B tiene el significado indicado anteriormente, o un haluro del ácido oxálico, preferentemente cloruro del ácido oxálico, de fórmula

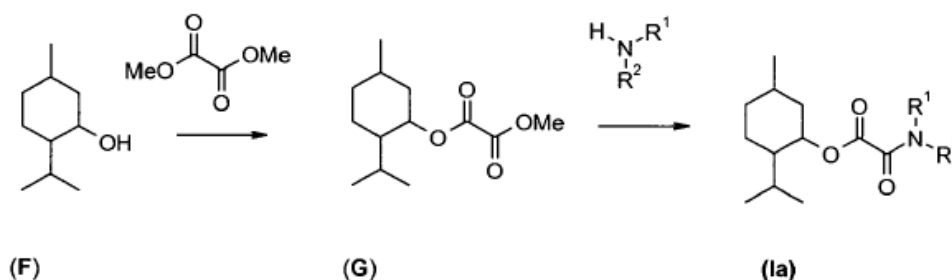


en la que Hal significa haluro, preferentemente Cl o Br, de manera particularmente preferente Cl, y en la que B tiene el significado indicado anteriormente,

15 (2) proporcionar una amina  $HNR^1R^2$  o tiol  $HSR^3$  o una sal correspondiente, en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado indicado anteriormente,

(3) hacer reaccionar los compuestos proporcionados entre sí, de modo que se produce un compuesto según la invención.

20 Una ruta de síntesis especialmente preferente puede aclararse por medio del siguiente esquema de reacción que conduce a un compuesto de fórmula (Ia), en la que  $R^1$  y  $R^2$  respectivamente tienen el significado indicado anteriormente. Una correspondiente ruta de síntesis se prefiere para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia).



A este respecto, al alcohol (en este caso mentol (F)) puede transformarse por ejemplo según procedimientos conocidos por medio de oxalato de dimetilo y de un catalizador en el correspondiente oxalato mixto (G). Opcionalmente puede realizarse esta reacción en presencia de otras sustancias (coadyuvantes) o aditivos, por ejemplo en presencia de

- (i) uno o varios disolventes o diluyentes (por ejemplo tolueno, 1,4-dioxano, diclorometano, tetrahidrofurano, otros éteres, cloroformo, acetato de etilo, acetona, alcanos, cicloalcanos, alcoholes) y/o
- (ii) catalizadores de transferencia de fase (por ejemplo sales de amonio o sales de fosonio peralquiladas/perariladas, éteres corona).

- 10 Los productos brutos de la síntesis se purifican o se enriquecen preferentemente mediante procedimientos de separación físicos, eventualmente también enantioselectivos o enantioespecíficos, por ejemplo extracción, procedimientos de reparto, cristalización, destilación, cromatografía, sublimación, destilación con vapor de agua, osmosis inversa, permeación o similares, seleccionándose los procedimientos de separación preferentemente de modo que tras la operación de separación, la estereoquímica de los compuestos de fórmula (I) según la invención
- 15 (en cuanto que la fórmula (I) establezca la estereoquímica) corresponde a una proporción del 90 – 100% en mol, preferentemente del 95 – 100% en mol, con respecto a la cantidad total de los compuestos de fórmula (I) que se encuentran en el producto purificado.

La invención se refiere también a preparaciones que sirven para la alimentación, la higiene bucal o el disfrute o farmacéuticas o cosméticas, que comprenden una cantidad suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o mucosa (1) de un compuesto según la invención o de una mezcla según la invención (preferentemente en una configuración indicada como preferente) o (2) (ii) de una mezcla según la invención (preferentemente en una configuración indicada como preferente). Particularmente, la cantidad usada del compuesto, de la mezcla debe ser suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la mucosa en la zona de la boca, nariz y/o faringe.

25 Las preparaciones según la invención preferentes comprenden habitualmente sustancias básicas, coadyuvantes y aditivos para preparaciones que sirven para la alimentación, la higiene bucal o el disfrute o farmacéuticas o cosméticas. Las preparaciones según la invención preferentes contienen del 0,0001% en peso al 20% en peso, preferentemente del 0,0001% al 10% en peso, de manera especialmente preferente del 0,001% en peso al 0,5% en peso de compuestos de fórmula (I), con respecto al peso total de la preparación. Otros componentes,

30 particularmente compuestos de fórmula (I) así como componentes (2) (otras sustancias con acción refrescante fisiológica), (3) (sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica) y/o (4) (sustancias eficaces trigeminalmente o en la salivación sin acción refrescante fisiológica) (tal como se describieron anteriormente) así como otras sustancias básicas, coadyuvantes y aditivos habituales pueden estar contenidos en cantidades del 0,000001% al 99,99% en peso, preferentemente del 10% al 80% en peso, con respecto al peso total de la preparación. Además,

35 las preparaciones según 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.

Las preparaciones que sirven para la alimentación o el disfrute son por ejemplo productos de panadería y pastelería (por ejemplo pan, galletas secas, tartas, otros pasteles), dulces (por ejemplo chocolates, productos en barra de chocolate, otros productos en barra, gominola con sabor a frutas, caramelos duros y blandos, chicle), bebidas alcohólicas o no alcohólicas (por ejemplo café, té, vino, bebidas que contienen vino, cerveza, bebidas que contienen

40 cerveza, licores, aguardientes, licores, brandis, limonadas que contienen fruta, bebidas isotónicas, bebidas refrescantes, néctares, zumos de frutas y verduras, preparaciones de zumos de frutas o verduras), bebidas instantáneas (por ejemplo bebidas de cacao instantáneas, bebidas de té instantáneas, bebidas de café instantáneas), productos cárnicos (por ejemplo jamón, preparaciones de salchichas frescas o salchichas crudas,

45 productos cárnicos frescos o salados sazonados o marinados), huevos o ovoproductos (huevo seco, clara de huevo, yema de huevo), productos de cereales (por ejemplo cereales de desayuno, barras de muesli, productos de arroz preparado precocinados), productos lácteos (por ejemplo bebidas de leche, helados de leche, yogurt, kéfir, queso fresco, queso blando, queso curado, leche en polvo, suero, mantequilla, suero de manteca), preparaciones de frutas (por ejemplo confituras, helado de frutas, salsas de frutas, rellenos de frutas), preparaciones de verduras (por

50 ejemplo ketchup, salsas, verduras secas, verduras congeladas, verduras precocinadas, verduras en conserva),

artículos para picar (por ejemplo patatas fritas al horno o fritas o productos de masa de patatas, productos extruidos a base de maíz o cacahuete), productos a base de grasa y aceite o emulsiones de los mismos (por ejemplo mayonesa, salsa remolada, aliños), otros platos preparados y sopas (por ejemplo sopas secas, sopas instantáneas, sopas precocinadas), especias, mezclas de condimentos así como particularmente aderezos (en inglés: *seasonings*), que se usan por ejemplo en el sector de los productos para picar. Las preparaciones en el sentido de la invención pueden servir también como productos semipreparados para la preparación de otras preparaciones que sirven para la alimentación o el disfrute. Las preparaciones en el sentido de la invención pueden encontrarse también en forma de cápsulas, comprimidos (comprimidos no recubiertos así como recubiertos, por ejemplo recubrimientos resistentes al jugo gástrico), grajeas, granulados, microgránulos, mezclas de sólidos, dispersiones en fases líquidas, como emulsiones, como polvos, como disoluciones, como pastas o como otras preparaciones que pueden tragarse o masticarse como complementos dietéticos.

Las preparaciones que sirven para la higiene bucal son particularmente productos para el cuidado dental tales como pastas dentales, geles dentales, cremas dentales, polvos dentales, colutorios, crema dental y colutorio como producto 2-en-1, hilo dental, chicles (sin azúcar) y otros productos para el cuidado bucal.

Los productos para el cuidado dental (como base para las preparaciones que sirven para el cuidado bucal), que contienen los compuestos, las mezclas según la invención, comprenden generalmente un sistema abrasivo (agente abrasivo o agente para pulir), tales como por ejemplo ácidos silícicos, carbonatos de calcio, fosfatos de calcio, óxidos de aluminio y/o hidroxilapatitas, sustancias tensioactivas tales como por ejemplo laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio y/o cocamidopropilbetaína, agentes humectantes tales como por ejemplo glicerina y/o sorbitol, agentes espesantes, tales como por ejemplo carboximetilcelulosa, polietilenglicoles, carragenano y/o Laponite<sup>®</sup>, edulcorantes, tales como por ejemplo sacarina, ciclamato de sodio, sucralosa, acesulfamo-K o alcoholes de azúcar, correctores del sabor para efectos de sabor desagradables tales como por ejemplo hidroxiflavanonas según el documento US 2002/0188019, correctores del sabor otros efectos de sabor por regla general no desagradables, sustancias moduladoras del sabor (por ejemplo fosfato de inositol, nucleótidos tales como guanosín monofosfato, adenosín monofosfato u otras sustancias tales como glutamato de sodio o ácido 2-fenoxipropiónico), principios activos refrescantes tales como por ejemplo mentol, derivados de mentol (por ejemplo L-mentol, lactato de L-mentilo, alquilcarbonatos de L-mentilo, mentona cetales, amidas de ácidos mentancarboxílicos), amidas de ácido 2,2,2-trialquilacético (por ejemplo metilamida del ácido 2,2-diisopropilpropiónico), icilina y derivados de icilina, estabilizadores y principios activos, tales como por ejemplo fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, difluoruro de estaño, fluoruros de amonio cuaternario, citrato de zinc, sulfato de zinc, pirofosfato de estaño, dicloruro de estaño, mezclas de distintos pirofosfatos, triclosán, cloruro de cetilpiridinio, lactato de aluminio, citrato de potasio, nitrato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de estroncio, peróxido de hidrógeno, aromas y/o bicarbonato de sodio o correctores del olor.

Los chicles (como otro ejemplo de preparaciones que sirven para el cuidado bucal), que contienen compuestos, mezclas según la invención, comprenden generalmente una base de chicle, es decir una masa para masticar que se vuelve plástica en la masticación, azúcares de distintos tipos, sustitutos de azúcar, otras sustancias de sabor dulce, alcoholes de azúcar, correctores del sabor para efectos de sabor desagradables, otros moduladores del sabor para otros efectos de sabor por regla general no desagradables, sustancias moduladoras del sabor (por ejemplo fosfato de inositol, nucleótidos tales como guanosín monofosfato, adenosín monofosfato u otras sustancias tales como glutamato de sodio o ácido 2-fenoxipropiónico), agentes humectantes, espesantes, emulsionantes, aromas y estabilizadores o correctores del olor.

En el estado de la técnica se conocen numerosas bases de chicle distintas, pudiéndose diferenciar entre las denominadas bases de "goma de mascar" o de "goma para hacer globos", siendo esta última más blanda para poder formar con ella también globos de chicle. Las bases de chicle corrientes comprenden, además de las resinas naturales usadas tradicionalmente o el látex natural chicle, actualmente en la mayoría de los casos elastómeros tales como poli(acetatos de vinilo) (PVA), polietilenos, poliisobutenos (PIB) (de bajo o medio peso molecular), polibutadienos, copolímeros de isobuteno-isopreno (butil caucho), poliviniléteres (PVE), polivinilbutiléteres, copolímeros de ésteres vinílicos y viniléteres, copolímeros de estireno-butadieno (caucho de estireno-butadieno, SBR) o elastómeros vinílicos, por ejemplo a base de acetato de vinilo/laurato de vinilo, acetato de vinilo/estearato de vinilo o etileno/acetato de vinilo, así como mezclas de los elastómeros mencionados, tales como se describen por ejemplo en los documentos EP 0 242 325, US 4.518.615, US 5.093.136, US 5.266.336 US 5.601.858 o US 6.986.709. Además, las bases de chicle comprenden otros componentes tales como por ejemplo cargas (minerales), ablandadores, emulsionantes, antioxidantes, ceras, grasas o aceites grasos, tales como por ejemplo grasas vegetales o animales endurecidas (hidrogenadas), mono, di o triglicéridos. Ciertas cargas (minerales) adecuadas son por ejemplo carbonato de calcio, dióxido de titanio, dióxido de silicio, talco, óxido de aluminio, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, hidróxido de magnesio y sus mezclas. Ciertos ablandadores adecuados o agentes para impedir la adhesión (antiadherentes) son por ejemplo lanolina, ácido esteárico, estearato de sodio, acetato de etilo, diacetina (diacetato de glicerol), triacetina (triacetato de glicerol), citrato de trietilo. Ciertas ceras adecuadas son por ejemplo ceras de parafina, cera de candelilla, cera de carnauba, ceras microcristalinas y ceras de polietileno. Ciertos emulsionantes adecuados sin por ejemplo fosfátidos tales como lecitina, mono y diglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo monoestearato de glicerina.

Las preparaciones farmacéuticas según la invención preferentes en el sentido de la invención son preparaciones orales que se encuentran, por ejemplo, en forma de cápsulas, comprimidos (comprimidos no recubiertos así como recubiertos, por ejemplo recubrimientos resistentes al jugo gástrico), grajeas, granulados, microgránulos, mezclas de sólidos, dispersiones en fases líquidas, como emulsiones, como polvos, como disoluciones, como pastas o como otras preparaciones que pueden tragarse o masticarse y se usan como fármacos de prescripción obligatoria, disponibles en farmacias u otros fármacos o como complementos dietéticos.

Las preparaciones cosméticas según la invención pueden encontrarse por ejemplo en una de las siguientes formas: jabón, detergente sintético, preparado líquido para el lavado, ducha o baño, emulsión (como disolución, dispersión, suspensión, crema, loción o leche según en cada caso el procedimiento de preparación e ingredientes del tipo "agua en aceite" (W/O), "aceite en agua" (O/W) o emulsión múltiple, emulsión PIT, espuma de emulsión, microemulsión, nanoemulsión, emulsión Pickering), pomada, pasta, gel (incluyendo hidrogel, gel de hidrodispersión, oleogel), aceite, tónico, bálsamo, suero, polvo de talco, agua de tocador, producto de tocador, agua de colonia, perfume, cera, como producto en barra, producto en roll-on, pulverización (de bomba), aerosol (que forma espuma, que no forma espuma o forma espuma posteriormente), producto para el cuidado de pies (incluyendo queratolíticos, desodorante), producto para la limpieza o para el cuidado de la barba, producto protector frente a insectos, protector solar, preparado para después de tomar el sol, producto de afeitado (por ejemplo espumas, jabones o geles de afeitado) o producto para después del afeitado (bálsamo, loción), producto depilatorio, producto para el cuidado del cabello tal como por ejemplo champú (por ejemplo champú 2 en 1, champú anticaspa, champú para bebés, champú para el cuero cabelludo seco, concentrado de champú), acondicionador, producto de tratamiento capilar, loción capilar, acondicionador del cabello, crema para peinar, pomada, producto para onda permanente y fijación, producto para alisar el cabello (producto de desrizado, producto relajante), fijador para el cabello, producto auxiliar para peinar (por ejemplo gel o cera), producto para teñir de rubio, aclarador para cabello, acondicionador para cabello, espuma para cabello, color para cabello no permanente, tinte para cabello (por ejemplo tintes para cabello temporales, de tinción directa, semipermanentes, permanentes), producto para el cuidado de uñas tal como por ejemplo laca de uñas y quitaesmalte, desodorante y/o antitranspirante, colutorio, ducha bucal, maquillaje, desmaquillador, producto para el cuidado de ojos, cosméticos para labios, producto para el cuidado de labios, cosmético decorativo (por ejemplo polvo, sombra de ojos, lápiz de ojos, barra de labios), artículo para el baño (por ejemplo cápsula), o mascarilla.

Las preparaciones según la invención que comprenden compuestos según la invención, o una mezcla según la invención se preparan preferentemente incorporándose el compuesto, o la mezcla, por ejemplo una mezcla que comprende además de un compuesto según la invención un vehículo sólido o líquido, en una preparación de base. Ventajosamente se transforman mezclas según la invención que se encuentran inicialmente como disolución que comprenden un compuesto según la invención, en una preparación sólida mediante secado por pulverización.

Las preparaciones según la invención pueden prepararse según una forma de realización preferente alternativa, incorporándose los compuestos o las mezclas según la invención, eventualmente con otros componentes de la preparación según la invención, inicialmente en emulsiones, en liposomas, por ejemplo partiendo de fosfatidilcolina, en microesferas, en nanoesferas o también en cápsulas, granulados o productos extruidos de una matriz adecuada para alimentos y productos de disfrute o preparaciones cosméticas, por ejemplo de almidón, derivados de almidón (por ejemplo almidón modificado), celulosa o derivados de celulosa (por ejemplo hidroxipropilcelulosa), otros polisacáridos (por ejemplo dextrina, alginato, curdlano, carragenano, quitina, quitosano, pululano), grasas naturales, ceras naturales (por ejemplo cera de abejas, cera de carnauba), de proteínas, por ejemplo gelatina u otros productos naturales (por ejemplo goma laca) o materiales de matriz no naturales (tal como poliurea). A este respecto, según en cada caso la matriz, pueden tratarse los productos mediante secado por pulverización, granulación por pulverización, granulación en fundido, coacervación, coagulación, extrusión, extrusión en fundido, procedimiento de emulsión, revestimiento (*coating*) u otros procedimientos de encapsulación adecuados y eventualmente una combinación adecuada de los procedimientos mencionados anteriormente.

En otro procedimiento de preparación preferente se usan los compuestos o las mezclas según la invención inicialmente con uno o varios formadores de complejos adecuados, por ejemplo con ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina, preferentemente alfa, beta o gamma-ciclodextrina, de manera complejada y en esta forma complejada.

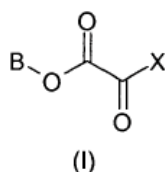
Se prefiere especialmente una preparación según la invención, en la que la matriz se selecciona de modo que los compuestos o las o mezclas según la invención, particularmente mezclas que comprenden los principios activos refrescantes y/o los aromas adicionales, se liberan de la matriz de manera retardada, de modo que se consigue una acción refrescante duradera.

Como componentes adicionales para preparaciones según la invención que sirven para la alimentación o el disfrute pueden usarse sustancias básicas, coadyuvantes y aditivos habituales para alimentos o productos de disfrute, por ejemplo agua, mezclas de sustancias básicas o materias primas frescas o procesadas, vegetales o animales (por ejemplo carne cruda, asada, curada, fermentada, ahumada y/o cocida, huesos, cartílagos, pescado, verdura, fruta, hierbas aromáticas, nueces, zumos o pastas de verdura o fruta o sus mezclas), hidratos de carbono digeribles o no digeribles (por ejemplo sacarosa, maltosa, fructosa, glucosa, dextrinas, amilosa, amilopectina, inulina, xilanos, celulosa, tagatosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol, manitol, eritritol), grasas naturales o endurecidas (por ejemplo sebo, manteca, grasa de palma, grasa de coco, grasa vegetal endurecida), aceites (por ejemplo aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de pescado, aceite de soja, aceite de sésamo),

5 ácidos grasos o sus sales (por ejemplo estearato de potasio), aminoácidos proteinógenos o no proteinógenos y compuestos similares (por ejemplo ácido  $\gamma$ -aminobutírico, taurina), péptidos (por ejemplo glutatión), proteínas nativas o procesadas (por ejemplo gelatina), enzimas (por ejemplo peptidasas), ácidos nucleicos, nucleótidos, correctores del sabor para efectos de sabor desagradables, otros moduladores del sabor para otros efectos de sabor por regla general no desagradables, otras sustancias moduladoras del sabor (por ejemplo fosfato de inositol, nucleótidos tales como guanosín monofosfato, adenosín monofosfato u otras sustancias tales como glutamato de sodio o ácido 2-fenoxipropiónico), emulsionantes (por ejemplo lecitinas, diacilgliceroles, goma arábica), estabilizadores (por ejemplo carragenano, alginato), conservantes (por ejemplo ácido benzoico, ácido sórbico), antioxidantes (por ejemplo tocoferol, ácido ascórbico), quelatos (por ejemplo ácido cítrico), acidulantes orgánicos o inorgánicos (por ejemplo ácido málico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico), sustancias amargas (por ejemplo quinina, cafeína, limonina, amarogentina, humolona, lupolona, catequina, taninos), sales minerales (por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, fosfato de sodio), sustancias que impiden el pardeamiento enzimático (por ejemplo sulfito, ácido ascórbico), aceites esenciales, extractos vegetales, colorantes naturales o sintéticos o pigmentos (por ejemplo carotinoides, flavonoides, antocianos, clorofila y sus derivados), especias, sustancias eficaces trigeminalmente o extractos vegetales que contienen tales sustancias eficaces trigeminalmente, sustancias aromáticas sintéticas, naturales o idénticas a naturales o sustancias olorosas así como correctores del olor.

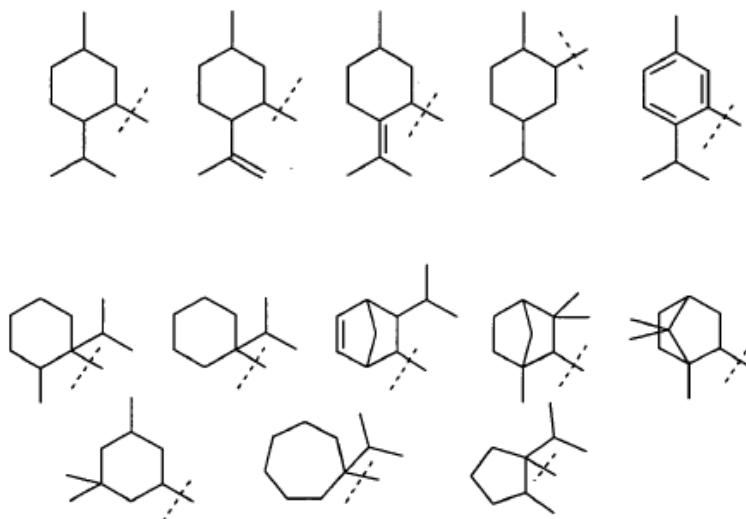
20 La combinación de un compuesto según la invención o una mezcla según la invención con alcoholes de azúcar, particularmente con xilitol, sorbitol, manitol y/o eritritol mostraron una acción refrescante reforzada, en parte reforzada sinérgicamente.

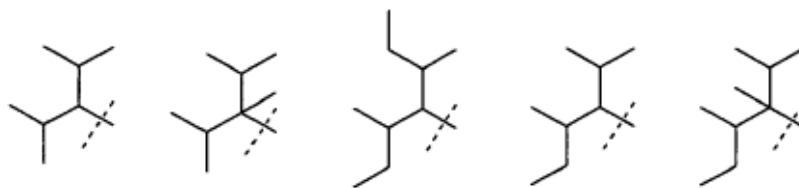
Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I)



25 en la que se aplica respectivamente:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:





en los que la línea discontinua marca el enlace que enlaza el resto de hidrocarburo B con el átomo de oxígeno adyacente en la fórmula (I),  
X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,

5 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y  
en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$   
del grupo constituido por:

hidrógeno

10 y

resto orgánico con

de 1 a 12 átomos de C que

se selecciona del grupo constituido por

15 alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, cicloalqueno, cicloalquenalquilo,  
alquinilo, cicloalquilalquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilheteroarilo,  
heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y heteroarilalquilo sustituido o no  
sustituido,

en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en  
cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo

20 para la generación de una acción refrescante sobre la piel o una mucosa para otros fines distintos del  
terapéutico.

Otro aspecto de la presente invención está descrito en la reivindicación 11.

25 En cuanto a (a) compuestos, (b) mezclas que comprenden uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla  
compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) que van a usarse preferentemente se aplica  
correspondientemente lo dicho anteriormente con respecto a las mezclas según la invención.

Preferentemente se usan los compuestos (a) y/o las mezclas (b), (c) según la invención para la preparación de un  
fármaco que sirve para combatir o aliviar síntomas de tos, resfriado, inflamación de boca, nariz, garganta o faringe,  
dolor de garganta o ronquera.

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

- aplicar una cantidad suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica

(1) de un compuesto o de una mezcla tal como se describieron anteriormente

(2) de una preparación tal como se describió anteriormente sobre la piel y/o una mucosa.

35 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de preparaciones según la invención que contienen un compuesto  
según la invención o una mezcla según la invención, preferentemente una mezcla según la invención que  
comprende una o varias sustancias aromáticas y/o uno o varios principios activos refrescantes adicionales  
(principios activos refrescantes en caso de los cuales no se trata de un compuesto de fórmula general (I)), como  
productos semipreparados (las denominadas mezclas aromáticas) para la aromatización de productos preparados  
fabricados con el uso de productos semipreparados.

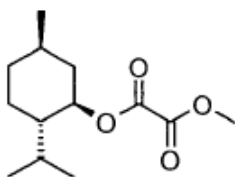
40 Otros aspectos de la presente invención resultan de los siguientes ejemplos así como de las reivindicaciones  
adjuntas.

### Ejemplos

Los ejemplos sirven ahora para la aclaración de la invención, sin que con ello se limite ésta. Siempre que no se  
indique lo contrario, todos los datos se refieren al peso.

45 **Ejemplo 1: síntesis de metiloxalato de L-mentilo**





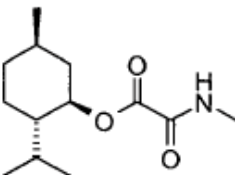
Se dispusieron 156 g de L-mentol con 116 g de trietilamina en 500 ml de diclorometano y se añadió gota a gota cloruro de monometiloxalilo a 0°C en el intervalo de 30 minutos. Se agitó posteriormente durante una hora a temperatura ambiente y a continuación se lavó con agua. Tras eliminar el disolvente se obtuvieron 240 g del compuesto.

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,78 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,86-0,96 (m, 1 H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,02-1,19 (m, 2 H), 1,46-1,58 (m, 2 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,89 (dsept, J = 2,8 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,02-2,08 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,87 (dt, J = 11 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H) ppm.

10 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,18 (CH<sub>3</sub>), 20,65 (CH<sub>3</sub>), 21,92 (CH<sub>3</sub>), 23,35 (CH<sub>2</sub>), 26,17 (CH), 31,46 (CH), 34,02 (CH<sub>2</sub>), 40,28 (CH<sub>2</sub>), 46,72 (CH), 53,46 (CH<sub>3</sub>), 77,89 (CH), 157,33 (CO), 158,59 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 242 (1, M<sup>+</sup>), 227 (1), 183 (1), 155 (1), 139 (22), 123 (7), 95 (30), 83 (100), 69 (40), 55 (55).

### Ejemplo 2: síntesis de N-metiloxamato de L-mentilo



15 Se dispusieron 120 g de metiloxalato de L-mentilo en 1000 ml de dietiléter y se añadieron lentamente y con refrigeración constante (0°C) 1,1 equivalentes de metilamina. Se agitó posteriormente durante 30 minutos, se lavó con agua y tras secar y concentrar se recrystalizaron 116 g de producto bruto en 290 g de heptano. Se obtuvieron así 98,1 g de N-metiloxamato de L-mentilo.

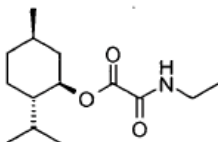
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,75 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,85-0,96 (m, 1 H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,01-1,22 (m, 2 H), 1,44-1,64 (m, 2 H), 1,67-1,75 (m, 2 H), 1,90 (dsept, J = 7,0 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 1,97-2,03 (m, 1 H), 2,93 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 4,83 (dt, J = 11 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,14 (s.a., NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,09 (CH<sub>3</sub>), 20,65 (CH<sub>3</sub>), 21,94 (CH<sub>3</sub>), 23,26 (CH<sub>2</sub>), 26,08 (CH), 26,46 (CH<sub>3</sub>), 31,50 (CH), 34,03 (CH<sub>2</sub>), 40,29 (CH<sub>2</sub>), 46,57 (CH), 77,77 (CH), 157,46 (CO), 160,26 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 241 (1, M<sup>+</sup>), 183 (1), 155 (1), 139 (20), 123 (5), 97 (19), 83 (100), 69 (37), 55 (52).

### Ejemplo 3: síntesis de N-etiloxamato de L-mentilo

25 De manera análoga a la síntesis de N-metiloxamato de L-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de L-mentilo el N-etiloxamato de L-mentilo.



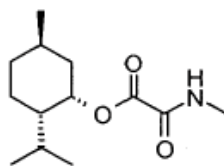
30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,85-0,96 (m, 1 H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,02-1,22 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,44-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,76 (m, 2 H), 1,91 (dsept, J = 7,0 Hz, J = 2,7 Hz, 1 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 3,35-3,43 (m, 2 H), 4,83 (dt, J = 11,0 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,17 (s.a., 1 NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 14,39 (CH<sub>3</sub>), 16,10 (CH<sub>3</sub>), 20,65 (CH<sub>3</sub>), 21,94 (CH<sub>3</sub>), 23,27 (CH<sub>2</sub>), 26,05 (CH), 31,50 (CH), 34,03 (CH<sub>2</sub>), 34,81 (CH<sub>2</sub>), 40,28 (CH<sub>2</sub>), 46,55 (CH), 77,70 (CH), 156,65 (CO), 160,48 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 255 (1, M<sup>+</sup>), 168 (1), 155 (1), 139 (20), 123 (5), 97 (20), 83 (100), 69 (37), 55 (50).

### 35 Ejemplo 4: síntesis de N-metiloxamato de neomentilo

De manera análoga a la síntesis de N-metiloxamato de L-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de neomentilo el N-metiloxamato de neomentilo.

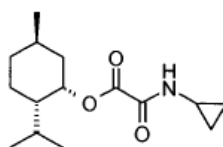


RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,84-1,16 (m, 4 H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,43-1,57 (m, 2 H), 1,63-1,83 (m, 2 H), 1,94-2,01 (m, 1 H), 2,92 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 5,34 (d. a., J = 2,1 Hz, 1 H), 7,05 (s.a., 1 NH) ppm.

- 5 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 20,77 (CH<sub>3</sub>), 20,84 (CH<sub>3</sub>), 22,04 (CH<sub>3</sub>), 24,86 (CH<sub>2</sub>), 26,39 (CH), 26,41 (CH<sub>3</sub>), 29,05 (CH), 34,60 (CH<sub>2</sub>), 38,84 (CH<sub>2</sub>), 46,79 (CH), 74,90 (CH), 157,48 (CO), 160,09 (CO) ppm.  
EM (EI): *m/z* = 242 (1, M<sup>+</sup>), 182 (1), 155 (1), 139 (25), 123 (5), 95 (20), 83 (100), 69 (45), 55 (55).

#### Ejemplo 5: síntesis de *N*-ciclopropiloxamato de neomentilo

- 10 De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de neomentilo el *N*-ciclopropiloxamato de neomentilo.

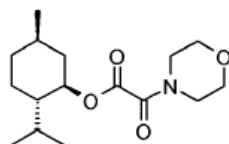


RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,60-0,65 (m, 2 H), 0,82-1,15 (m, 5 H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,44-1,57 (m, 2 H), 1,62-1,82 (m, 3 H), 1,92-2,00 (m, 1 H), 2,77-2,84 (m, 1 H), 5,32 (d. a., J = 2,1 Hz, 1 H), 7,08 (s.a., 1 H) ppm.

- 15 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 6,53 (2 3 CH<sub>2</sub>), 20,79 (CH<sub>3</sub>), 20,83 (CH<sub>3</sub>), 22,04 (CH<sub>3</sub>), 22,81 (CH), 24,80 (CH<sub>2</sub>), 26,35 (CH), 29,00 (CH), 34,61 (CH<sub>2</sub>), 38,83 (CH<sub>2</sub>), 46,83 (CH), 74,97 (CH), 157,95 (CO), 160,25 (CO) ppm.  
EM (EI): *m/z* = 267 (1, M<sup>+</sup>), 155 (1), 139 (25), 129 (22), 95 (20), 83 (100), 69 (30), 55 (45).

#### Ejemplo 6: síntesis de morfolinooxamato de *L*-mentilo (éster (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido morfolin-4-il-oxo-acético)

- 20 De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de *L*-mentilo el morfolinooxamato de *L*-mentilo.

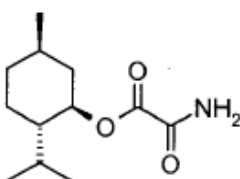


RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,85-0,95 (m, 1 H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,02-1,16 (m, 2 H), 1,46-1,58 (m, 2 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,92 (dsept, J = 7,0 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 2,03-2,10 (m, 1 H), 3,42-3,46 (m, 2 H), 3,58-3,77 (m, 6 H), 4,86 (dd, J = 10,9 Hz, J = 4,4 Hz, 1 H) ppm.

- 25 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,08 (CH<sub>3</sub>), 20,68 (CH<sub>3</sub>), 21,93 (CH<sub>3</sub>), 23,26 (CH<sub>2</sub>), 26,12 (CH), 31,48 (CH), 34,01 (CH<sub>2</sub>), 40,47 (CH<sub>2</sub>), 41,60 (CH<sub>2</sub>), 46,33 (CH<sub>2</sub>), 46,74 (CH), 66,40 (CH<sub>2</sub>), 66,62 (CH<sub>2</sub>), 76,79 (CH), 160,49 (CO), 162,30 (CO) ppm.  
EM (EI): *m/z* = 297 (2, M<sup>+</sup>), 160 (1), 139 (15), 114 (14), 97 (20), 83 (100), 69 (30), 55 (35).

#### 30 Ejemplo 7: síntesis de oxamato de *L*-mentilo

De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de *L*-mentilo el oxamato de *L*-mentilo.



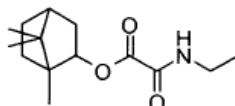
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,77 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,90 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,85-0,97 (m, 1 H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,02-1,22 (m, 2 H), 1,46-1,63 (m, 2 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,89 (dsept, J = 7,0 Hz, J = 2,7 Hz, 1 H), 1,99-2,05 (m, 1 H), 4,85 (dt, J = 11,0 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,23 (s.a., NH), 6,98 (s.a. NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,10 (CH<sub>3</sub>), 20,65 (CH<sub>3</sub>), 21,92 (CH<sub>3</sub>), 23,25 (CH<sub>2</sub>), 26,13 (CH), 31,50 (CH), 34,00 (CH<sub>2</sub>), 40,28 (CH<sub>2</sub>), 46,60 (CH), 78,08 (CH), 158,73 (CO), 159,67 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 155 (1), 139 (20), 123 (5), 97 (17), 83 (100), 69 (32), 55 (55), 41 (25).

#### Ejemplo 8: síntesis de *N*-etiloxamato de bornilo

De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de bornilo el *N*-etiloxamato de bornilo.



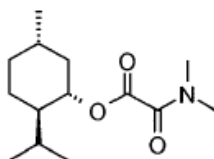
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,88 (s, 3 H), 0,9 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 1,11 (dd, J = 13,8 Hz, J = 3,4 Hz, 1 H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,28-1,41 (m, 2 H), 1,70-1,81 (m, 2 H), 2,04-2,13 (m, 1 H), 2,35-2,44 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 2H), 5,01 (ddd, J = 10 Hz, J = 3,5 Hz, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,06 (s.a., 1 NH) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 13,49 (CH<sub>3</sub>), 14,42 (CH<sub>3</sub>), 18,84 (CH<sub>3</sub>), 19,68 (CH<sub>3</sub>), 27,02 (CH<sub>2</sub>), 27,91 (CH<sub>2</sub>), 34,77 (CH<sub>2</sub>), 36,27 (CH<sub>2</sub>), 44,85 (CH), 48,07 (C), 49,17 (C), 83,18 (CH), 156,58 (CO), 161,26 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 253 (2, M<sup>+</sup>), 225 (3), 197 (10), 181 (10), 153 (52), 137 (70), 121 (23), 109 (21), 95 (98), 81 (100), 41 (25).

#### Ejemplo 9: síntesis de *N,N*-dimetiloxamato de *D*-mentilo

De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de *D*-mentilo el *N,N*-dimetiloxamato de *D*-mentilo.



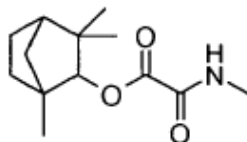
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,80 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,87-0,95 (m, 1 H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,03-1,17 (m, 2 H), 1,45-1,59 (m, 2 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,96 (dsept, J = 2,8 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,06-2,12 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 4,87 (dt, J = 11 Hz, J = 4,4 Hz, 1 H) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,03 (CH<sub>3</sub>), 20,70 (CH<sub>3</sub>), 21,93 (CH<sub>3</sub>), 23,23 (CH<sub>2</sub>), 26,02 (CH), 31,46 (CH), 33,89 (CH<sub>3</sub>), 34,04 (CH<sub>2</sub>), 36,98 (CH<sub>3</sub>), 40,44 (CH<sub>2</sub>), 46,75 (CH), 76,39 (CH), 162,06 (CO), 162,94 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 255 (1, M<sup>+</sup>), 139 (17), 123 (5), 97 (20), 83 (100), 69 (36), 55 (49).

#### Ejemplo 10: síntesis de *N*-metiloxamato de fenchilo

De manera análoga a la síntesis de *N*-metiloxamato de *L*-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de fenchilo el *N*-metiloxamato de fenchilo.



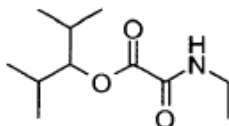
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,82 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,17 (m, 1 H), 1,25 (dd, J = 10,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H), 1,49 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,74-1,76 (m, 2 H), 1,90 (m, 1 H), 2,93 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 4,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,05 (s.a. 1 H) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 19,34 (CH<sub>3</sub>), 20,20 (CH<sub>3</sub>), 25,79 (CH<sub>2</sub>), 26,42 (CH<sub>3</sub>), 26,53 (CH<sub>2</sub>), 29,78 (CH<sub>3</sub>), 39,77 (C), 41,46 (CH<sub>2</sub>), 48,28 (CH), 48,53 (C), 89,30 (CH), 157,28 (CO), 161,02 (CO) ppm.

EM (EI): *m/z* = 240 (1, MH<sup>+</sup>), 211 (1), 183 (1), 153 (100), 137 (30), 81 (90), 58 (20).

**Ejemplo 11: síntesis de N-etiloxamato de 1-isopropil-2-metilpropilo**

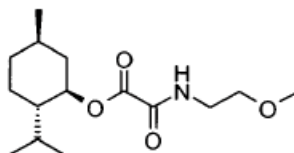
De manera análoga a la síntesis de N-metiloxamato de L-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de (1-isopropil-2-metil)propilo el N-etiloxamato de 1-isopropil-2-metilpropilo.



- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,03 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,06 (s.a., NH) ppm.  
 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 14,43 (CH<sub>3</sub>), 17,23 (2 × CH<sub>3</sub>), 19,43 (2 × CH<sub>3</sub>), 29,36 (2 × CH), 34,80 (CH<sub>2</sub>), 86,78 (CH), 156,55 (CO), 160,96 (CO) ppm.  
 EM (EI): m/z = 216 (1, MH<sup>+</sup>), 172 (1), 128 (1), 144 (1), 115 (1), 99 (20), 73 (30), 57 (100), 43 (40).

**10 Ejemplo 12: síntesis de N-2-metoxietiloxamato de L-mentilo**

De manera análoga a la síntesis de N-metiloxamato de L-mentilo se obtuvo partiendo de metiloxalato de L-mentilo el N-2-metoxietiloxamato de L-mentilo.



- 15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,85-0,96 (m, 1 H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,02-1,22 (m, 2 H), 1,45-1,64 (m, 2 H), 1,66-1,76 (m, 2 H), 1,90 (dsept, J = 2,8 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 1,98-2,05 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,48-3,57 (m, 4 H), 4,83 (dt, J = 11,0 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,42 (s.a., NH) ppm.  
 RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 16,15 (CH<sub>3</sub>), 20,64 (CH<sub>3</sub>), 21,94 (CH<sub>3</sub>), 23,30 (CH<sub>2</sub>), 26,10 (CH), 31,49 (CH), 34,03 (CH<sub>2</sub>), 39,64 (CH<sub>2</sub>), 40,27 (CH<sub>2</sub>), 46,56 (CH), 58,85 (CH<sub>3</sub>), 70,49 (CH<sub>2</sub>), 77,79 (CH), 156,87 (CO), 160,17 (CO) ppm.  
 20 EM (EI): m/z = 286 (1, MH<sup>+</sup>), 253 (1), 158 (1), 147 (15), 139 (17), 97 (17), 83 (100), 69 (30), 55 (43).

**Ejemplo de aplicación 1: acción refrescante**

- Los compuestos según los ejemplos 1 a 12 se sometieron a prueba con respecto a sus propiedades sensoriales, particularmente su acción refrescante. Para ello se disolvieron respectivamente en una determinada concentración final en una masa preparada a partir de *sucrose* (sacarosa) y agua (fondant de repostería, proveedor Nordzucker AG, Nordstemmen) y se evaluaron en una ronda de expertos. Los efectos sensoriales se anotaron y se evaluó la acción refrescante por medio de una escala de 1 (ninguna acción refrescante) a 9 (acción refrescante extremadamente fuerte). Los resultados eran concluyentes en cada caso.

El perfil del N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2) a una concentración del 0,05% en peso, con respecto a la preparación total se describió tal como sigue: muy débilmente amargo, acción refrescante 6.

**30 Ejemplo de aplicación 2: mezcla aromática para la obtención de una acción refrescante**

Ingrediente	Proporción en % en peso
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	25
Lactato de L-mentilo (Frescolat ML, Symrise)	50
3-oxobutirato de L-mentilo	15
Carbonato de O-L-mentil-O'-(2-hidroxiethyl) (Frescolat MGC, Symrise)	10

Mediante el mezclado de los componentes se obtiene una mezcla aromática fuertemente refrescante, sin embargo casi sin sabor y sin olor, líquida a temperatura ambiente (20°C).

**Ejemplo de aplicación 2A: mezcla aromática para la obtención de una acción refrescante**

Ingrediente	Proporción en % en peso
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	14
N-(4-cianometilfenil)amida del ácido mentancarboxílico	1
Aceite de menta piperita	30
l-mentol	30
Lactato de L-mentilo (Frescolat ML, Symrise)	15
Propilenglicol	10

Mediante el mezclado de los componentes se obtiene una mezcla aromática fuertemente refrescante, sin embargo casi sin sabor y sin olor.

**Ejemplo de aplicación 3: mezcla aromática para la obtención de una acción refrescante**

Ingrediente	Proporción en % en peso
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	7,5
N-etilamida del ácido L-mentancarboxílico (WS3, por ejemplo Millenium)	5
Lactato de L-mentilo (Frescolat ML, Symrise)	32,5
Carbonato de O-L-mentil-O'-(2-hidroxi-etilo) (Frescolat MGC, Symrise)	5
Propilenglicol	50

- 5 Mediante el mezclado de los componentes se obtiene una mezcla aromática fuertemente refrescante, casi sin sabor y sin olor, líquida a temperatura ambiente (20°C).

**Ejemplo de aplicación 4: mezcla aromática para la obtención de una acción aromática y refrescante**

Ingrediente	Proporción en % en peso
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	15
Aceite de menta piperita	10
l-mentol	40
Lactato de L-mentilo (Frescolat ML, Symrise)	25
Carbonato de O-L-mentil-O'-(2-hidroxi-etilo) (Frescolat MGC, Symrise)	10

Mediante el mezclado de los componentes se obtiene una mezcla aromática fuertemente refrescante, que huele fuertemente a menta piperita.

- 10 **Ejemplo de aplicación 5: mezcla aromática para la obtención de una acción refrescante con efecto de hormigueo simultáneo**

Ingrediente	Proporción en % en peso
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	15
Disolución del 10% en peso de trans-pelitorina en propilenglicol/aceite de menta piperita 1:1	10
Lactato de L-mentilo (Frescolat ML, Symrise)	65
Carbonato de O-L-mentil-O'-(2-hidroxi-etilo) (Frescolat MGC, Symrise)	10

Mediante el mezclado de los componentes se obtiene una mezcla aromática fuertemente refrescante, que es estimulante de la saliva y origina un efecto de hormigueo.

**Ejemplo de aplicación 6: uso en forma de una mezcla aromática en una pasta dental**

Parte	Ingrediente	I (% en peso)	II (% en peso)
A	Agua desmineralizada	22,00	22,00
	Sorbitol (70%)	45,00	45,00
	Solbro <sup>®</sup> M, sal de sodio (Bayer AG, éster alquílico del ácido p-hidroxibenzoico)	0,15	0,15
	Fosfato de trisodio	0,10	0,10
	Sacarina, 450 veces	0,20	0,20
	Monofluorofosfato de sodio	1,12	1,12
	Polietilenglicol 1500	5,00	5,00
	B	Sident 9 (dióxido de silicio abrasivo)	10,00
	Sident 22 S (dióxido de silicio espesante)	8,00	8,00
	Carboximetilcelulosa de sodio	0,90	0,90
	Dióxido de titanio	0,50	0,50
C	Agua desmineralizada	4,53	4,53
	Laurilsulfato de sodio	1,50	1,50
D	Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 2	1,00	-
	Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 2A	-	1,00

5 Los ingredientes de las partes A y B se mezclaron previamente respectivamente a su vez y se mezclaron bien con agitación juntas a vacío a 25-30°C respectivamente durante 30 min. La parte C se mezcló previamente y se añadió a A y B; D se añadió y se mezcló bien con agitación la mezcla a vacío a 25 – 30°C durante otros 30 min. Tras la descompresión, la pasta dental estaba acabada y pudo envasarse. Con el uso de las pastas dentales así preparadas pudo determinarse una clara acción refrescante.

**Ejemplo de aplicación 7: uso como principio activo refrescante en un chicle sin azúcar**

Parte	Ingrediente	I (% en peso)	II (% en peso)
A	Base de chicle, compañía "Jagum T"	30,00	30,00
B	Sorbitol, pulverizado	39,00	38,80
	Isomalt <sup>®</sup> (Palatinit GmbH)	9,50	9,50
	Xilitol	2,00	2,00
	Manitol	3,00	3,00
	Aspartam <sup>®</sup>	0,10	0,10
	Acesulfam <sup>®</sup> K	0,10	0,10
	Emulgum <sup>®</sup> (Colloides Naturels, Inc.)	0,30	0,30
C	Sorbitol, 70%	14,00	14,00
	Glicerina	1,00	1,00
D	Aroma de hierbabuena-menta piperita-eucalipto, que contiene un 5% en peso de N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	1,00	-
	Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 2A	-	1,20

10 Las partes A a D se mezclaron y se amasaron de manera intensa. La masa bruta se procesó por ejemplo en forma de tiras delgadas para obtener chicle listo para su consumo. Con el uso del chicle así preparado pudo determinarse una clara acción refrescante.

**Ejemplo de aplicación 8: uso como principio activo refrescante en un colutorio**

Parte	Ingrediente	Uso en % en peso
A	Etanol	10,00
	Cremophor® CO 40 (BASF, detergente)	1,00
	Ácido benzoico	0,12
	Aroma de menta piperita-melisa, que contiene el 0,4% en peso de pelitorina y el 10% en peso de N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	0,25
B	Agua desmineralizada	83,46
	Sorbitol, al 70%	5,00
	Sacarina sódica 450	0,07
	L-Blue 5000 e.c., 1% en agua (colorante)	0,10

Los ingredientes de las partes A y B se mezclaron respectivamente a su vez. La parte B se añadió con agitación lentamente en la parte A, hasta que la mezcla era homogénea. Con el uso del colutorio así preparado pudo determinarse una clara acción refrescante.

5 **Ejemplo de aplicación 9: caramelos para la garganta con relleno central líquido-viscoso (caramelo duro relleno en el centro)**

	I (% en peso)	II (% en peso)
<b>Mezcla A (envoltura) (80% de los caramelos)</b>		
Azúcar (sacarosa)	58,12	49,37
Jarabe de glucosa (contenido sólido del 80%)	41,51	49,37
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 5	0,17	0,25
l-mentol	0,10	-
Esencia de limón	0,10	0,10
Ácido cítrico	-	0,91
Total:	100	100
<b>Mezcla B (núcleo) (20% de los caramelos)</b>		
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa (contenido en azúcares sólidos del 85%, apenas el 15% de agua)	84,38	84,36
Glicerina	15,0	15,0
Lecitina	0,02	0,02
Esencia de canela	-	0,32
Esencia de hierbabuena	0,28	-
Capsaicina	0,05	-
n-Butiléter del alcohol vanilílico	-	0,10
Colorante rojo, como disolución acuosa al 5%	0,20	0,20
Vainillina	0,07	-
Total	100	100

10 Conforme a los procedimientos descritos en el documento US 6.432.441 (allí el ejemplo 1) así como los procedimientos descritos en los documentos US 5.458.894 o US 5.002.791 se prepararon caramelos con núcleo líquido-viscoso. Las dos mezclas A y B se procesaron separadamente para obtener las bases para la envoltura (mezcla A) o núcleo (mezcla B). Los caramelos rellenos obtenidos por medio de co-extrusión actuaron en personas afectadas con su consumo contra la tos, dolores de garganta y ronquera.

**Ejemplo de aplicación 10: chicle**

15 La base de chicle K2 estaba compuesta por los siguientes ingredientes: el 28,5% de resina terpénica, el 33,9% de poli(acetato de vinilo) (PM =14.000), el 16,25% de aceite vegetal hidrogenado, el 5,5% de monoglicéridos y diglicéridos, el 0,5% de poliisobuteno (PM 75.000), el 2,0% de butil caucho (copolímero de isobuteno-isopreno), el 4,6% de dióxido de silicio amorfo (contenido en agua de aproximadamente el 2,5%), el 0,05% de antioxidante terc-

butilhidroxitolueno (BHT), el 0,2% de lecitina, y el 8,5% de carbonato de calcio. La preparación de la base de chicle K2 y el chicle se realizó de manera análoga al documento US 6.986.907.

	I (% en peso)	II (% en peso)	III (% en peso)
Base de chicle K2	25,30	27,30	26,30
Sorbitol	61,48	59,48	61,80
Glicerina	2,40	2,40	2,40
Lecitina	7,00	7,00	7,00
Aspartamo	0,14	0,14	0,14
Aspartamo encapsulado	0,68	0,68	0,68
Mentol, secado por pulverización	0,50	-	-
Aroma de cereza, secado por pulverización	-	1,20	-
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 4, secado por pulverización	1,50	1,80	-
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3	1,00	-	1,68

Los chicles de la fórmula (I) y (II) se conformaron como tiras, los de la fórmula (III) como pastillas. En el uso del chicle así preparado pudo determinarse una clara acción refrescante.

#### 5 Ejemplo de aplicación 11: cápsula de gelatina para su consumo directo

	I (% en peso)	II (% en peso)	III (% en peso)
<u>Envoltura de gelatina:</u>			
Glicerina	2,014	2,014	2,014
Gelatina 240 Bloom	7,91	7,91	7,91
Sucralosa	0,065	0,065	0,065
Rojo allura	0,006	0,006	0,006
Azul brillante	0,005	0,005	0,005
<u>Composición del núcleo:</u>			
Triglicérido de aceite vegetal (fracción de aceite de coco)	79,39	68,40	58,25
Aroma de canela-anís	10,00	20,90	-
Aroma X	-	-	29,95
Neotamo y aspartamo	0,01	0,05	-
Sucralosa	0,22	0,30	0,70
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 5	0,33	-	-
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3	-	0,20	0,60
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	-	0,05	-
Acetal de (-)-mentona-glicerol (Frescolat MGA)	-	0,10	0,40
Vainillina	0,05	-	0,10

A este respecto, el aroma X tenía la siguiente composición (datos respectivamente en % en peso): el 0,1% de polvo de neotamo, el 0,05% de aspartamo, el 29,3% de esencia de menta piperita *arvensis*, el 29,3% de esencia de menta piperita Willamette, el 2,97% de sucralosa, el 2,28% de triacetina, el 5,4% de tartrato de dietilo, el 12,1% de esencia de menta piperita yakima, el 0,7% de etanol, el 3,36% de carbonato de 2-hidroxietilmentilo, el 3,0% de carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, el 5,77% de D-limoneno, el 5,67% de acetato de L-mentilo. Las cápsulas de gelatina adecuadas para su consumo directo I, II, III se prepararon según el documento WO 2004/050069 y tenían respectivamente un diámetro de 5 mm, la proporción en peso de material de núcleo con respecto al material de envuelta se encontraba a 90 : 10. Las cápsulas se abrieron respectivamente en la boca en el intervalo de menos de 10 segundos y se disolvieron completamente en el intervalo de menos de 50 segundos. En la masticación y consumo de las cápsulas de gelatina así preparadas pudo determinarse una clara acción refrescante.



**Ejemplo de aplicación 12: caramelo masticable**

		% en peso
Agua		7,80%
Azúcar	Azúcar refinada C4	42,10%
Jarabe de glucosa	Dextrosa 40	37,30%
Grasa vegetal endurecida	Punto de fusión 32-36°C	6,60%
Lecitina	Emulsionante (lecitina de soja)	0,30%
Gelatina	Gelatina de cerdo	0,80%
Fondant	Tipo - S30	4,80%
Aroma de frambuesa		0,22%
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3		0,08%
Indicación de preparación: a) dejar hinchar gelatina con agua (1,8 veces la cantidad de la gelatina) a 70°C durante 2 horas; b) cocinar azúcar, jarabe, agua, grasa y lecitina a 123°C; c) mezclar la disolución de gelatina lentamente con la mezcla de cocción; d) añadir aroma del ejemplo 2 y colorante opcionalmente; e) templar la masa resultante en una mesa refrigerada hasta aproximadamente 70°C, después añadir el fondant y airearla en una máquina estiradora durante aproximadamente 3 minutos; f) a continuación cortar y envasar la masa de caramelos masticables		

En el consumo de los caramelos masticables se aprecia durante la masticación un sabor a frambuesa refrescante, fresco.

**Ejemplo de aplicación 13: producto extruido**

Jarabe de glucosa, secado por pulverización (valor DE: 31-34)	Glucidex IT33W (empresa Roquette)	62,0%
Maltodextrina (valor DE: 17-20)	(Empresa Cerestar)	28,4%
Emulsionante Monomuls	Emulsionante a base de aceite de palma hidrogenado; punto de fusión: 64°C, (empresa Grünau)	1,8%
Dextrosa monohidratada (valor DE: 99,5)	Dextrosa, que contiene agua de cristalización (empresa Cerestar)	1,8%
Agua		2,0%
Aroma de naranja-vainilla		3,2%
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 4		0,8%
Indicación de preparación (véase también el documento WO 03/092412): Todos los componentes se mezclaron y se hicieron avanzar por dosificación en un solo punto en una prensa extrusora de doble husillo. Las temperaturas de extrusión se encontraban entre 100°C y 120°C, el aporte de energía específico se encontraba en 0,2 kWh/kg. Los cordones que salen del cuerpo de la boquilla de la prensa extrusora dotado de orificios de 1 mm se cortaron directamente tras la salida e la boquilla mediante cuchillas giratorias para obtener partículas con diámetros de aproximadamente 1 mm		

**5 Ejemplo de aplicación 14: granulados de lecho fluidizado**

En un aparato de granulación del tipo descrito en el documento EP 163 836 (con las siguientes características: diámetro de placa distribuidora: 225 mm, boquilla pulverizadora: boquilla binaria; descarga clasificadora: clasificador en zig-zag; filtro: filtro de tubo flexible interno) se granula una disolución compuesta por el 44% en peso de agua, el 8% en peso de aroma de limón, el 3% en peso de mezcla aromática del ejemplo de aplicación 4, el 13% en peso de goma arábiga y el 32% en peso almidón hidrolizado (maltodextrina DE 15-19) así como por ejemplo colorante verde. La disolución se pulveriza a una temperatura de 32°C en la granuladora de lecho fluidizado. Para la fluidificación del contenido del lecho se inyecta 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 aproximadamente a 500 g. El rendimiento de granulación asciende aproximadamente a 2,5 kg por hora. Se obtiene un granulado que fluye libremente con un diámetro de partícula promedio de 360 micrómetros. Los granulados son redondos y presentan una superficie lisa. Debido a las pérdidas de presión constantes del filtro y del contenido del lecho que permanece igualmente constante puede partirse de condiciones estacionarias en cuanto al procedimiento de granulación.

**Ejemplo de aplicación 15: bolsa de té con rooibos o té negro y productos extruidos del ejemplo de aplicación 13 o granulados del ejemplo de aplicación 14**

Respectivamente se mezclaron 800 g de té rooibos (té rooibos) una vez con 33 g de los productos extruidos del ejemplo de aplicación 13 y una vez con 30 g de granulados del ejemplo de aplicación 14, se dividieron y a continuación se envasaron en bolsas de té.

Respectivamente se mezclaron 800 g de té negro (grado de hoja *fanning*) una vez con 33 g de los productos extruidos del ejemplo de aplicación 13 y una vez con 30 g de granulados del ejemplo de aplicación 14, se dividieron y a continuación se envasaron en bolsas de té.

Los efectos hallados en los ejemplos de aplicación pueden transferirse (eventualmente mediante modificaciones que van a realizarse fácilmente por el experto) a todos los productos de los respectivos grupos de producto, es decir particularmente a pastas dentales, chicles, colutorios, caramelos para la garganta, cápsulas de gelatina, caramelos masticables y té en bolsas. A este respecto puede reconocerse fácilmente por el experto debido a la presente descripción, que sin gran esfuerzo pueden intercambiarse entre sí los compuestos y las mezclas según la invención (eventualmente con mínimas modificaciones). Esto significa que el compuesto según la invención usado en los productos de los ejemplos de aplicación debe concebirse como comodín también para los otros compuestos y mezclas según la invención. También la concentración del compuesto o de la mezcla según la invención usados puede variarse de manera fácilmente reconocida por el experto. Además, los otros componentes específicos del producto en el respectivo ejemplo de aplicación son fácilmente comprensibles para el experto, igualmente pueden intercambiarse por otros componentes específicos de producto o complementarse mediante tales. Una pluralidad de tales componentes específicos de producto se dan a conocer en la descripción que se encuentra anteriormente.

**Ejemplo de aplicación 16: colutorio listo para su uso con fluoruro y actividad contra la halitosis**

	I (%)	II (%)	III (%)
Etanol	7,00	7,00	7,00
Glicerina	12,00	12,00	12,00
Fluoruro de Na	0,05	0,05	0,05
Pluronic F-127 <sup>®</sup> (BASF, sustancia tensioactiva)	1,40	1,40	1,40
Tampón fosfato de Na pH 7,0	1,10	1,10	1,10
Ácido sórbico	0,20	0,20	0,20
Sacarinato de Na	0,10	0,10	0,10
Aroma de menta piperita	0,15	0,15	0,10
beta-homociclocitral	0,01	0,02	0,03
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3	0,05	0,10	0,15
Colorante	0,01	0,01	0,01
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

**Ejemplo de aplicación 17: crema dental en gel con actividad contra la halitosis**

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	0,40	0,40	0,40
Sorbitol al 70%, en agua	72,00	72,00	72,00
Polietilenglicol (PEG) 1500	3,00	3,00	3,00
Sacarinato de Na	0,07	0,07	0,07
Fluoruro de Na	0,24	0,24	0,24
Éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico (PHB)	0,15	0,15	0,15
Aroma X (véase el ejemplo de aplicación 11, anteriormente)	0,90	0,80	0,55
Aroma Z	0,05	0,10	0,10
Ácido silícico abrasivo	11,00	11,00	11,00
Ácido silícico espesante	6,00	6,00	6,00
Dodecilsulfato de sodio (SDS)	1,40	1,40	1,40
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 5	0,10	0,25	0,30

(continuación)

	I (%)	II (%)	III (%)
Microcápsulas azules según el documento US 6 506 368	-	0,15	0,50
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

Aroma Z: acetato de eugenol, beta-homociclocitral, isoeugenol-metiléter, farnesol (50 : 1 : 30 : 10 (p/p))

**Ejemplo de aplicación 18: crema dental contra la palca con actividad contra la halitosis**

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	1,00	1,00	1,00
Glicerina	12,50	12,50	12,50
Sorbitol al 70%, en agua	29,00	29,00	29,00
Sacarinato de Na	0,20	0,20	0,20
Fluoruro de Na	0,22	0,22	0,22
Ácido azacicloheptan-2,2-difosfórico, sal de disodio	1,00	1,00	1,00
Bromoclorofeno	0,10	0,10	0,10
Aroma de menta piperita	0,90	1,00	1,00
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 4	0,10	0,20	0,30
Aceite de semillas de perejil	0,15	0,10	0,05
Ácido silícico abrasivo	15,00	15,00	15,00
Ácido silícico espesante	5,00	5,00	5,00
Dodecilsulfato de sodio (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

**Ejemplo de aplicación 19: crema dental contra los dientes sensibles**

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	0,70	0,70	0,70
Goma xantana	0,50	0,50	0,50
Glicerina	15,00	15,00	15,00
Sorbitol al 70%, en agua	12,00	12,00	12,00
Nitrato de K	5,00	5,00	5,00
Monofluorofosfato de Na	0,80	0,80	0,80
Éster metílico de PHB	0,15	0,15	0,15
Éster propílico de PHB	0,05	0,05	0,05
Sacarinato de Na	0,20	0,20	0,20
Aroma X (véase el ejemplo de aplicación 11, anteriormente)	1,00	0,90	0,65
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3	0,10	0,25	0,45
Carbonato de Ca	35,00	35,00	35,00
Dióxido de silicio	1,00	1,00	1,00
Dodecilsulfato de sodio (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

**5 Ejemplo de aplicación 20: chicle no pegajoso**

La base de chicle K1 estaba compuesta por el 2,0% de butil caucho (copolímero de isobuteno-isopreno, PM 400000), el 6,0% de poliisobuteno (PM = 43800), el 43,5% de poli(acetato de vinilo) (PM = 12000), el 31,5% de poli(acetato de vinilo) (PM = 47000), el 6,75% de triacetina y el 10,25% de carbonato de calcio. La preparación de la base de chicle K1 y del chicle puede realizarse de manera análoga al documento US 5.601.858.

	I (% en peso)	II (% en peso)	III (% en peso)
Base de chicle K1	26,00	26,00	26,00
Triacetina	0,25	0,25	0,25
Lecitina	0,50	0,50	0,50
Sorbitol, cristalino	hasta 100	hasta 100	hasta 100
Manitol	15,30	15,20	15,10
Glicerina	12,10	12,00	11,80
Aspartamo	0,17	0,17	0,17
Aspartamo encapsulado	1,08	1,08	1,08
Sílice amorfa	1,00	1,00	1,00
Aceite de semillas de algodón	0,50	0,50	0,50
monolaurato de polioxietileno-sorbitano (E-432)	1,00	1,00	1,00
Aroma de hierbabuena encapsulado (contiene l-carvona)	0,20	0,10	0,20
Aroma de gaulteria encapsulado (contiene salicilato de metilo)	-	0,20	-
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 3	1,00	1,40	1,70

**Ejemplo de aplicación 21: mezcla aromática para la obtención de una acción refrescante**

Ingrediente	I (% en peso)	II (% en peso)
N-metiloxamato de L-mentilo (ejemplo 2)	75	50
N-(4-metoxifenil)amida del ácido mentancarboxílico	25	50

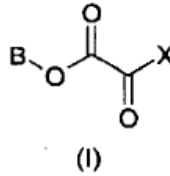
Los dos componentes de principios activos refrescantes anteriores (I) y (II) se incorporaron en dosificación del 0,30% en peso, el 0,50% en peso y el 0,70% en peso en chicle, chicle sin azúcar, cremas dentales, geles dentales y concentrados de colutorio.

**5 Ejemplo de aplicación 22: crema dental y colutorio como producto 2 en 1**

	I (% en peso)	II (% en peso)
Sorbitol	40,00	45,00
Glicerina	20,00	20,00
Etanol	5,00	-
Agua	hasta 100	hasta 100
Solbrol M, sal de Na (metilparabeno, sal de Na)	0,15	0,15
Monofluorofosfato de Na	0,75	0,75
Sacarina	0,20	0,20
Sident 9 (dióxido de silicio abrasivo)	20,00	20,00
Sident 22 S (dióxido de silicio espesante)	2,00	2,00
Carboximetilcelulosa de sodio	0,30	0,30
Laurilsulfato de sodio (SDS)	1,20	1,20
Colorante (1% en agua)	0,50	0,30
Aroma X del ejemplo de aplicación 11	0,90	
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 2	0,30	-
Mezcla aromática del ejemplo de aplicación 4	-	1,00

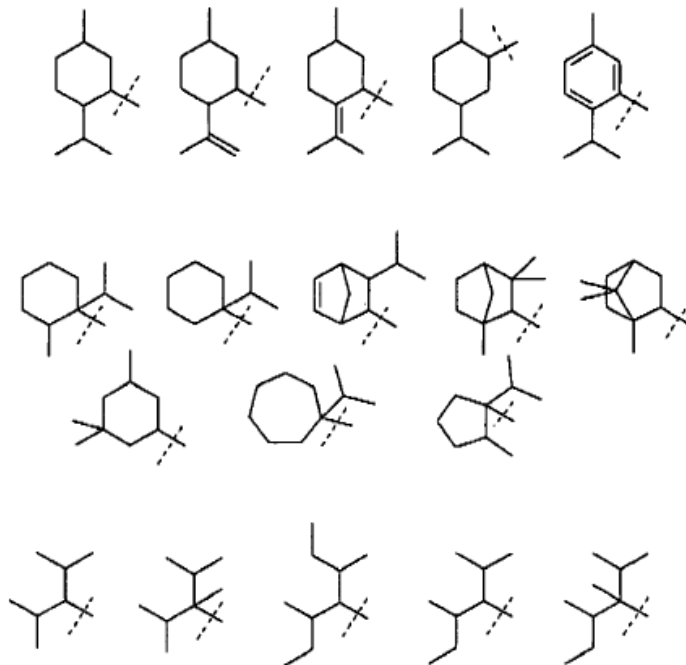
REIVINDICACIONES

1. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I)



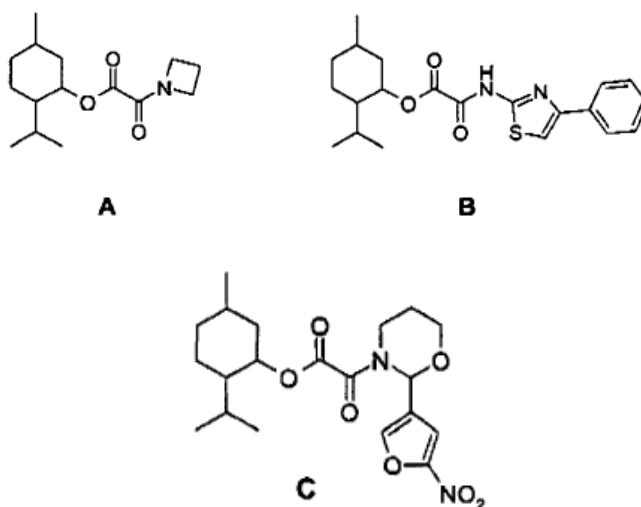
5 en la que se aplica respectivamente:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:



10 en los que la línea discontinua marca el enlace que enlaza el resto de hidrocarburo B con el átomo de oxígeno adyacente en la fórmula (I),  
 X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,  
 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
 en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y  
 en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$   
 del grupo constituido por:

15 hidrógeno  
 y  
 resto orgánico con  
 de 1 a 12 átomos de C  
 20 en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la  
 eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo,  
 con la condición de que en el caso anterior (a) el compuesto de fórmula (I) y en el caso (b) al  
 menos un compuesto de fórmula (I) no se selecciona del grupo constituido por:



y D (+)-mentiloxamida.

2. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,

en el que respectivamente de manera independiente entre sí

en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y

en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$

del grupo constituido por:

hidrógeno

y

resto orgánico con de 1 a 12 átomos de C y eventualmente hasta 3 heteroátomos, que se seleccionan respectivamente de manera independiente entre sí del grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos presentes eventualmente del grupo constituido por O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo,

en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,

en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido por

alquilo  $C_1-C_{10}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , cicloalqueno  $C_3-C_{10}$ , cicloalquenalquilo  $C_4-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilalquinilo  $C_5-C_{10}$ , arilo  $C_3-C_{10}$ , heteroarilo  $C_2-C_{10}$ , arilalquilo  $C_4-C_{10}$ , cicloalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , cicloalquenalilarilo  $C_8-C_{10}$ , cicloalquilheteroarilo  $C_5-C_{10}$ , heterocicloalquilarilo  $C_8-C_{10}$ , heterocicloalquenalilarilo  $C_8-C_{10}$ , heterocicloalquenalheteroarilo  $C_8-C_{10}$  y heteroarilalquilo  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido,

y preferentemente se selecciona del grupo constituido por alquilo  $C_1-C_8$ , heteroalquilo  $C_2-C_8$ , heterocicloalquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , cicloalqueno  $C_3-C_8$ , cicloalquenalquilo  $C_4-C_8$ , arilo  $C_3-C_6$ , heteroarilo  $C_2-C_6$ , arilalquilo  $C_4-C_8$  sustituido o no sustituido,

en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo.

3. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

X significa  $NHR^1$

en el que  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por

resto orgánico con de 1 a 12 átomos de C y eventualmente hasta 3 heteroátomos, que se seleccionan respectivamente de manera independiente entre sí del grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos presentes eventualmente del grupo constituido por O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo, en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,

en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido por

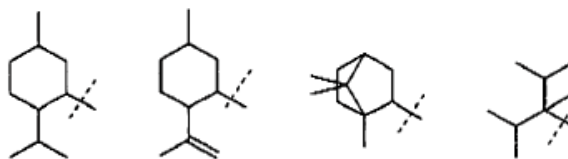
alquilo  $C_1-C_{10}$ , heteroalquilo  $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_4-C_{10}$ , alqueno

C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquino C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilarilo C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenalilarilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilheteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilarilo C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquenalilarilo C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquenalheteroarilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido,

5 y preferentemente se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquenalalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido.

4. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por:



5. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por compuestos de fórmula (I), en la que se aplica:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del grupo constituido por:

L-mentilo, D-mentilo o rac-mentilo

X significa NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>

en el que respectivamente de manera independiente entre sí los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan del grupo constituido por: hidrógeno

y

resto orgánico con de 1 a 12 átomos de C y eventualmente hasta 3 heteroátomos, que respectivamente de manera independiente entre sí se seleccionan del grupo constituido por N, S y O, en el que heteroátomos eventualmente presentes del grupo constituido por O y S no tienen ningún enlace covalente a otros heteroátomos de este grupo,

en el que eventualmente un número de átomos de hidrógeno unidos a C está sustituido por flúor,

en el que el resto orgánico respectivamente incluyendo todos los sustituyentes eventualmente presentes ya no contiene heteroátomos del grupo constituido por N, S y O como átomos de C y se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido

en el que en NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> eventualmente los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos entre sí covalentemente con la eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno, en el que el anillo formado debido a ello es como máximo de 7 miembros,

en el que los sustituyentes eventualmente presentes de los restos eventualmente presentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por:

metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo, cicloalcoxilo C<sub>3</sub>, cicloalcoxilo C<sub>5</sub>, cicloalcoxilo C<sub>6</sub>, cicloalcoxilo C<sub>8</sub>,  $[-OCH_2-CH_2]_v-Q$  o  $[-O-CH_2-CHMe-]_v-Q$ , siendo Q = OH o CH<sub>3</sub> y pudiendo significar v = 1 ó 2, acetilo, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>iso-Pr, CO<sub>2</sub>terc-Bu, acetiloxilo.

6. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores, donde en el caso (a) el compuesto o en el caso (b) o (c) al menos uno de los compuestos en la mezcla se selecciona del grupo constituido por

oxamato de mentilo

N-metiloxamato de mentilo

N,N-dimetiloxamato de mentilo

N-etiloxamato de mentilo

N,N-dietiloxamato de mentilo

N-propiloxamato de mentilo

N,N-dipropiloxamato de mentilo

N-isopropiloxamato de mentilo

- 5 N,N-diisopropiloxamato de mentilo  
 N-ciclopropiloxamato de mentilo  
 N-butiloxamato de mentilo  
 éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido morfolin-4-il-oxo-acético  
 N-(2-metoxietil)-oxamato de mentilo  
 N-(3-metoxipropil)-oxamato de mentilo  
 N-(2-hidroxietil)-oxamato de mentilo  
 N-(3-hidroxipropil)-oxamato de mentilo.

7. Mezcla (b) según una de las reivindicaciones anteriores, compuesta por o que comprende

- 10 (1) uno, dos o más compuestos de fórmula (I)  
 así como  
 (2) una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica, en la que la sustancia adicional o una, varias o todas las sustancias adicionales (i) originan un efecto de sabor o (ii) no originan ningún efecto de sabor, y/o  
 15 (3) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o  
 (4) una o varias sustancias eficaces trigeminalmente o en la salivación sin acción refrescante fisiológica.

8. Mezcla según la reivindicación 7, que comprende

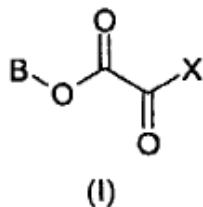
- en el componente (2) una o varias sustancias adicionales con acción refrescante fisiológica sin efecto de sabor y/o  
 en el componente (3) una o varias sustancias aromáticas sin acción refrescante fisiológica y/o  
 20 uno o varios compuestos, que origina u originan independientemente entre sí o en conjunto adicionalmente un efecto modulador del sabor y/o un estímulo trigeminal y/o un estímulo de salivación.

9. Preparación que sirve para la alimentación, la higiene bucal o el disfrute o preparación farmacéutica o cosmética, que comprende una cantidad suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o mucosa

- 25 (i) de un compuesto o de una mezcla según una de las reivindicaciones 1 a 6 o  
 (ii) una mezcla según una de las reivindicaciones 7 a 8.

10. Uso

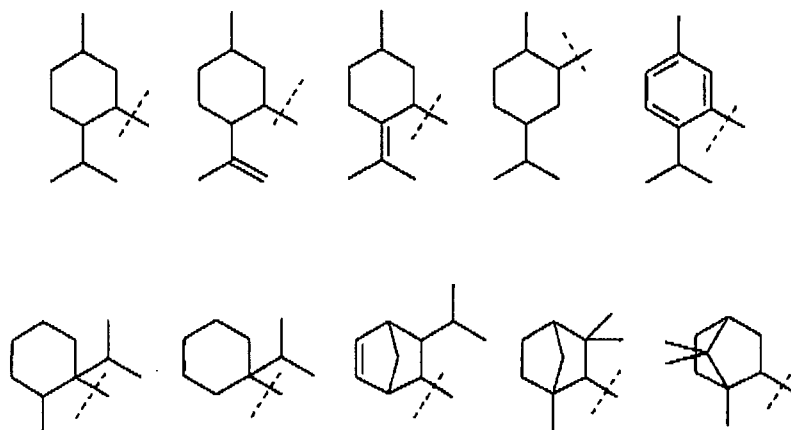
de un (a) compuesto de fórmula (I) o (b) una mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) una mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I)



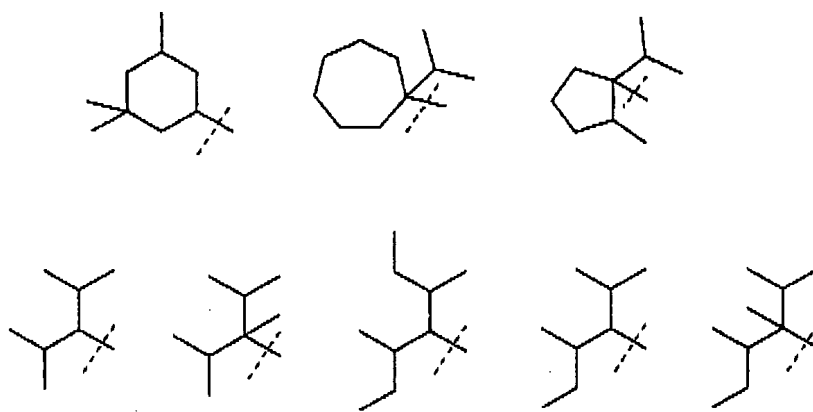
30

en la que se aplica respectivamente:

B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:



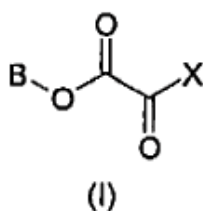




5 en los que la línea discontinua marca el enlace que enlaza el resto de hidrocarburo B con el átomo de oxígeno adyacente en la fórmula (I),  
 X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,  
 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
 en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y  
 en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$   
 del grupo constituido por:

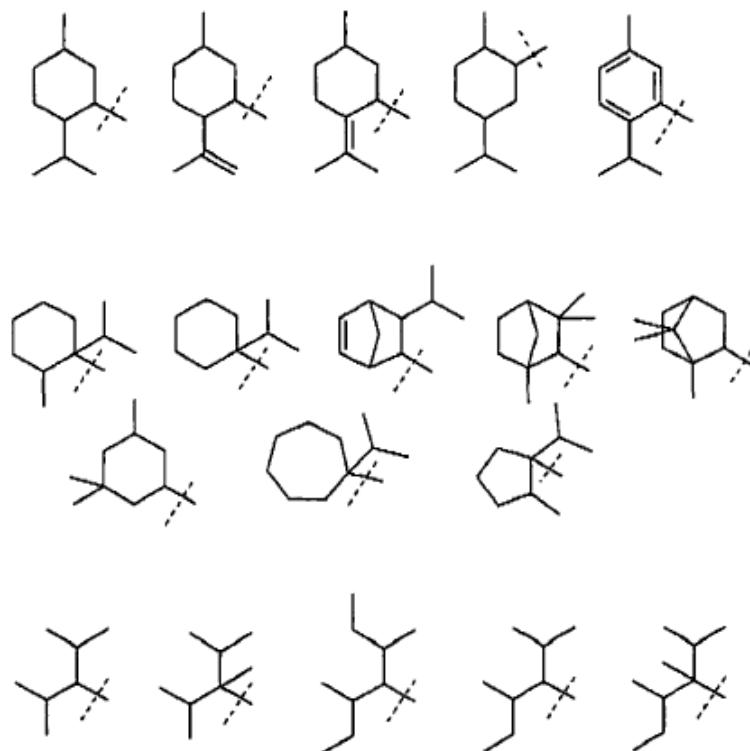
10 hidrógeno  
 y  
 resto orgánico con de 1 a 12 átomos de C que  
 se selecciona del grupo constituido por alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,  
 15 cicloalquilalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, arilo,  
 heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilarilo,  
 heterocicloalquenilarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,  
 20 en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la  
 eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo  
 para la generación de una acción refrescante sobre la piel o una mucosa para otros fines distintos  
 del terapéutico.

11. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c) mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I)



en la que se aplica respectivamente:

25 B significa un resto de hidrocarburo seleccionado del siguiente grupo:



en los que la línea discontinua marca el enlace que enlaza el resto de hidrocarburo B con el átomo de oxígeno adyacente en la fórmula (I),  
X significa  $NR^1R^2$  o  $SR^3$ ,

- 5 en el que respectivamente de manera independiente entre sí  
en  $NR^1R^2$  están seleccionados los restos  $R^1$  y  $R^2$  y  
en  $SR^3$  está seleccionado el resto  $R^3$   
del grupo constituido por:

- 10 hidrógeno  
y  
resto orgánico con de 1 a 12 átomos que  
se selecciona del grupo constituido por alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,  
cicloalquilalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, alquinilo, cicloalquilalquinilo, arilo,  
15 heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilarilo,  
heterocicloalquenilarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido,  
en el que eventualmente en  $NR^1R^2$  los restos  $R^1$  y  $R^2$  están unidos entre sí covalentemente con la  
eliminación en cada caso de un átomo de hidrógeno y con la formación de un anillo  
para su uso como fármaco.

- 20 12. (a) Compuesto de fórmula (I) o (b) mezcla que comprende uno, dos o más compuestos de fórmula (I) o (c)  
mezcla compuesta por dos o más compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 11 para combatir o aliviar  
síntomas de tos, resfriado, inflamación, dolor de garganta o ronquera.

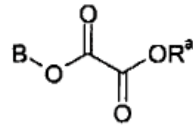
13. Procedimiento no terapéutico para la obtención de una acción refrescante fisiológica sobre la piel y/o una mucosa, con la siguiente etapa:

- aplicar una cantidad suficiente para la obtención de una acción refrescante fisiológica

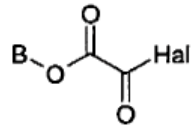
- 25 (1) de un compuesto o de una mezcla según una de las reivindicaciones anteriores 1 a 6 o  
(2) de una mezcla según una de las reivindicaciones 7 u 8 o  
(3) de una preparación según la reivindicación 9 sobre la piel y/o una mucosa.

14. Procedimiento para la preparación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas:

- 30 (1) proporcionar un éster del ácido oxálico mixto de fórmula



en la que R<sup>a</sup> significa un resto alquilo, preferentemente un resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haluro del ácido oxálico de fórmula



- 5 en la que Hal significa haluro,  
 (2) proporcionar una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> o tior HSR<sup>3</sup> o una sal correspondiente,  
 (3) hacer reaccionar los compuestos proporcionados entre sí, de modo que se produce un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6.