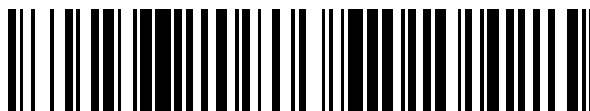


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 789**

51 Int. Cl.:

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 233/57 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2009 E 09791447 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2318356**

54 Título: **Síntesis de derivados de ciclohexano útiles como compuestos refrescantes en productos de consumo**

30 Prioridad:

15.08.2008 US 89094 P

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

24.06.2015

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**YELM, KENNETH, EDWARD;
BUNKE, GREGORY, MARK y
HAUGHT, JOHN, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 789 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

5 Síntesis de derivados de ciclohexano útiles como compuestos refrescantes en productos de consumo

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a la preparación de derivados de ciclohexano útiles como compuestos refrescantes para productos de consumo tales como composiciones de cuidado bucal y de cuidado de la piel. En un aspecto, se desarrollan rutas de síntesis para preparar varios isómeros de refrescantes basados en ciclohexano, tales como ésteres de mentilo, éteres de mentilo y derivados de mentanocarboxamida, en particular los sustituidos en el nitrógeno de la amida.

Antecedentes de la invención

15 Los refrescantes o compuestos que tienen un efecto fisiológico refrescante especialmente en la superficie de la mucosa oral y otras mucosas y la piel son ingredientes habituales de una amplia variedad de productos de consumo que incluyen composiciones comestibles y composiciones de cuidado de la salud y la higiene personal y composiciones saborizantes o de perfume para su uso en este tipo de productos. Los ejemplos de composiciones comestibles incluyen productos de confitería, dulces, chocolate, goma de mascar, bebidas y medicamentos para vía oral. Las composiciones de higiene personal para su aplicación a la piel, cabello y superficies de mucosas incluyen lociones o cremas, limpiadores de la piel, champús y acondicionadores, toallitas y toallitas desechables y productos cosméticos como lápices de labios y bases de maquillaje. Un tipo particular de composiciones para la higiene personal y el cuidado sanitario al que pertenece la presente invención se refiere al cuidado bucal y de la garganta, que incluye productos en forma de polvo, pasta o líquido y que durante su uso se retengan durante tiempo suficiente para que entren en contacto con la superficie y membrana mucosa interna de las cavidades orales o nasales o la faringe. Dichos productos incluyen por ejemplo, enjuagues bucales, pastillas dentales y para la garganta, líquidos para gargarismos, goma de mascar, dentífrico o pastas de dientes, mondadientes, comprimidos y polvos dentales, y soluciones tópicas para aplicación en tratamientos dentales, así como jarabes contra la tos, antiácidos masticables y preparaciones que estimulan la digestión.

20 La agradable sensación refrescante producida por los refrescantes contribuye al atractivo y aceptabilidad de los productos. En particular, los productos para el cuidado bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales se formulan con refrescantes porque proporcionan efectos refrescantes del aliento y una sensación limpia, fría y de frescor a la boca.

35 Se ha descrito un elevado número de compuestos refrescantes de origen natural o sintético. El compuesto mejor conocido es el mentol, especialmente el *l*-mentol, que se encuentra de forma natural en el aceite de piperita, sobre todo en *Mentha arvensis* L y *Mentha viridis* L. De los isómeros del mentol, el *l*-isómero se encuentra más ampliamente en la naturaleza y, de forma típica, es el que se denomina con el nombre de mentol que tiene propiedades refrescantes (véase EP-1 493 336 A2 o Mark L. Dewis. "Capítulo 9 - Molecules of Taste and Sensation" en: David J. Rowe: "Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances" 2005, John Wiley & Sons, Blackwell Publishing ISBN: 9780849323720, págs. 199-243). El *L*-mentol tiene el característico olor a piperita, tiene un sabor limpio y fresco, y ejerce una sensación refrescante cuando se aplica a las superficies de la piel y de las mucosas. Otros isómeros del mentol (neomentol, isomentol y neoisomentol) tienen un olor y sabor similares, pero no idénticos, es decir, tienen notas desagradables descritas como terrosas, alcanforadas y musgosas. La mayor diferencia entre los isómeros se encuentra en su capacidad refrescante. *L*-mentol proporciona la mayor capacidad refrescante, es decir, tiene el umbral refrescante más bajo de aproximadamente 800 ppb, es decir, la concentración para la que se puede reconocer claramente el efecto refrescante. A este nivel, los otros isómeros no muestran ningún efecto refrescante. Por ejemplo, se ha informado de que *d*-neomentol tiene un umbral refrescante de aproximadamente 25.000 ppb y *l*-neomentol de aproximadamente 3000 ppb. [R. Emberger y R. Hopp, "Synthesis and Sensory Characterization of Menthol Enantiomers and Their Derivatives for the Use in Nature Identical Peppermint Oils," *Specialty Chemicals* (1987), 7(3), 193-201]. Este estudio demostró las notables propiedades sensoriales del *l*-mentol en lo que respecta a su frescor y a la influencia de la estereoquímica sobre la actividad de estas moléculas.

55 Entre las sustancias refrescantes sintéticas, muchas son derivados o están relacionados estructuralmente con el mentol, es decir, que contienen el resto ciclohexano, y que se han derivatizado con grupos funcionales entre los que se incluyen carboxamida, cetil, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen compuestos de *p*-mentanocarboxamida tales como *N*-etil-*p*-mentan-3-carboxamida, conocido comercialmente como "WS-3", y otros de la serie tales como WS-5 (*N*-etoxicarbonilmetil-*p*-mentan-3-carboxamida), WS-12 [*N*-(4-metoxifenil)-*p*-mentan-3-carboxamida] y WS-14 (*N*-*terc*-butil-*p*-mentan-3-carboxamida). Los ejemplos de ésteres de mentanocarboxi incluyen WS-4 y WS-30. Un ejemplo de carboxamida refrescante sintética que no está relacionada estructuralmente con el mentol es *N*,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como "WS-23". Los ejemplos adicionales de refrescantes sintéticos incluyen derivados de alcohol tal como 3-(1-mentoxi)-propano-1,2-diol conocido como TK-10, isopulegol (con el nombre comercial Coolact P) y *p*-mentano-3,8-diol (con el nombre comercial Coolact 38D) todos comercializados por Takasago; mentona glicerol acetal conocido como MGA; ésteres de mentilo, tales como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo conocido como Frescolat, suministrado por Haarmann y Reimer, y succinato de monomentilo bajo el nombre comercial Physcool de V. Mane. TK-10 se ha descrito en US-4.459.425 de Amano y col. Otros derivados de alcohol y éter del mentol se han descrito, por ejemplo,

en GB-1.315.626 y en US-4.029.759; US-5.608.119; y US-6.956.139. WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se han descrito, por ejemplo, en US-4.136.163; US-4.150.052; US-4.153.679; US-4.157.384; US-4.178.459 y US-4.230.688. Las p-mentano carboxamidas N-sustituídas adicionales incluyen derivados de aminoácidos tales como los descritos en WO 2006/103401 y en US-4.136.163; En US-4.178.459 y US-7.189.760 tales como el éster etílico de N-((5-metil -2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)glicina y el éster etílico de N-((5-metil -2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)alanina. Los ésteres de mentilo que incluyen estos aminoácidos como glicina y alanina se han descrito, por ejemplo, en EP-310.299 y en US-3.111.127; US-3.917.613; US-3.991.178; US-5.5703.123; US-5.725.865; US-5.843.466; US-6.365.215; US-6.451.844; y US-6.884.903. Los derivados de cetil se han descrito, por ejemplo, en US-5.266.592; US-5.977.166 y US-5.451.404. Los agentes adicionales que no están relacionados estructuralmente con el mentol pero se ha notificado que tienen un efecto refrescante fisiológico similar incluyen los derivados de alfa-ceto descritos en US-6.592.884 incluidos 3-metil -2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (3-MPC), 5-metil -2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (5-MPC), y 2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-3(2H)-furanona (DMPF); icilina (también conocida como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxiifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-2-ona) descrita en Wei y col., *J. Pharm. Pharmacol.* (1983), 35:110–112. Las revisiones sobre la actividad refrescante del mentol y los refrescantes sintéticos incluyen H. R. Watson, y col. *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1978), 29, 185-200 y R. Eccles, *J. Pharm. Pharmacol.*, (1994), 46, 618-630.

Muchos de los compuestos anteriormente citados incluido el mentol tienen una potencia relativamente baja y la duración del efecto refrescante suele ser corta. Así, es necesario incluir niveles bastante elevados de estos compuestos cuando se formulan los productos, lo que aumenta su coste. Además, muchos de estos compuestos son ingredientes con un coste relativamente elevado porque son caros de fabricar a escala industrial. De este modo, los compuestos con una potencia refrescante elevada y efecto sensorial duradero son muy deseados ya que requerirán solamente pequeñas cantidades para su incorporación a una variedad de productos de consumo para proporcionar un efecto llamativo y duradero. Este tipo de compuestos refrescantes y duraderos se han descrito recientemente en WO 2005/049553A1 de Givaudan que incluyen las p-mentano carboxamidas sustituidas en la posición N por un resto arilo que incluye determinados sustituyentes. Los ejemplos incluyen N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida; N-(4-sulfamoilfenil)-p-mentanocarboxamida; N-(4-cianofenil)-p-mentanocarboxamida; N-(4-acetilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-hidroxiometilfenil)-p-mentanocarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida. En particular, un isómero que tiene la misma configuración que el l-mentol, es decir, N-[4-(cianometil)fenil]-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, se ha comercializado por Givaudan con el nombre comercial Evercool 180 (también denominado G-180), suministrado en solución en aceite saborizante tal como menta verde o menta piperita [*Chemical & Engineering News* (2007), 85(39), págs. 95-98]. Se ha demostrado que este material proporciona un efecto refrescante intenso y duradero y que es útil para su incorporación a productos de higiene personal tales como dentífricos y colutorios como se describe en la solicitud de propiedad compartida US-61/003863, presentada el 20 de noviembre de 2007.

Análogamente a otros refrescantes sintéticos comerciales, el novedoso refrescante Givaudan Evercool (G-180) es un ingrediente relativamente caro. Se cree que esto se debe al elevado coste de producción, purificación y solubilización del material. La ruta sintética del material Evercool propuesta por Givaudan que se describe en WO 2005/049553A1 implica hacer reaccionar un cloruro ácido de mentano con un cianuro de aminobencilo; se cree que este último es una materia prima relativamente cara. Otras rutas de refrescantes sintéticos basados en mentol se han descrito en D4 (WANG SANYONG; LI, CHUNRONG; CAO, GANXING; ZHUANG, JUNYU; “Synthesis of new refreshing agent N-etil-l-menthylformylamine” XIANGLIAO XIANGJING HUAZHUANGPIN — FLAVOUR FRAGRANCE COSMETIC, vol. 1, 2005, páginas 7-8, XP008115538 ISSN: 1000-4475), D5 (J. G. SMITH, G.F. WRIGHT: “The Diastereomeric Menthyl Chlorides Obtained From (-)-Menthol” JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 17, 1952, páginas 1116-1121, XP002557913) y D8 (DEBRA K. DILLNER: “Syntheses of C-1 Axial Derivatives of L-Menthol” ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL, vol. 41, n.º 2, marzo de 2009 (2009-03), páginas 147-152, XP008115521 ISSN: 0030-4948 DOI: 10.1080/00304940902802008). Así, en un aspecto, la presente invención proporciona una ruta de síntesis alternativa para preparar derivados de mentano carboxamida que utiliza materias primas significativamente menos caras consiguiendo al mismo tiempo un buen rendimiento. De forma adicional, se proporcionan métodos para purificar y solubilizar compuestos refrescantes que facilitan la incorporación de los refrescantes a una amplia variedad de productos de consumo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona rutas sintéticas para preparar varios isómeros de refrescantes basados en ciclohexano, tales como ésteres de mentilo y derivados de mentanocarboxamida, en particular aquellos sustituidos en el nitrógeno de la amida, por ejemplo con un resto de anillo aromático o de arilo. Dichas estructuras tienen una elevada potencia refrescante y un efecto sensorial duradero, que los convierte en útiles para una amplia variedad de productos de consumo. Una vía de síntesis implica un acoplamiento, catalizado por cobre, entre una mentanocarboxamida primaria con un haluro de arilo, dicha reacción funciona mejor en presencia de fosfato de potasio y agua. Con esta vía de síntesis, se pueden preparar isómeros específicos que incluyen el isómero de mentanocarboxamida que tiene la misma configuración que el l-mentol e isómeros nuevos tal como un neoisómero que tiene una estereoquímica opuesta en la posición carboxamida (C-1). El neoisómero, inesperadamente, tiene un efecto refrescante potente y duradero. Lo neoisómeros de otros derivados que incluyen ésteres de mentilo, éteres de mentilo, ésteres de mentanocarboxilo y otras mentanocarboxamidas N-sustituídas también se han preparado, y se ha demostrado que son útiles como refrescantes.

Descripción detallada de la invención

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen especialmente y reivindican de forma específica la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes y los cocientes utilizados a continuación son en peso de la composición total, salvo que se indique de otra manera. Todos los porcentajes, cocientes y niveles de ingredientes citados en la presente memoria están basados en la cantidad real del ingrediente y no incluyen disolventes, cargas u otros materiales con los cuales se pueda combinar el ingrediente como un producto comercial, salvo que se indique de otra manera.

Todas las mediciones aquí citadas se hacen a 25 °C, salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, “que comprende” significa que se pueden añadir otras etapas y otros componentes que no afectan al resultado final. Este término abarca los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en.”

En la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. Sin embargo, también pueden preferirse otras realizaciones, bajo las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no está previsto excluir otras realizaciones del ámbito de la invención.

La expresión “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal puede tener diferentes formas, que incluyen pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, colutorio, mousse, espuma, pulverizador bucal, gominola, comprimido masticable, goma de mascar o producto para dentaduras postizas. La composición para el cuidado bucal también se puede incorporar a tiras o películas para su aplicación o unión directa a las superficies orales.

El término “dentífrico”, en la presente memoria, incluye formulaciones en pasta, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede presentar cualquier forma deseada como, por ejemplo, con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de la pasta, o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

El término “dientes”, en la presente memoria, se refiere a dientes naturales así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

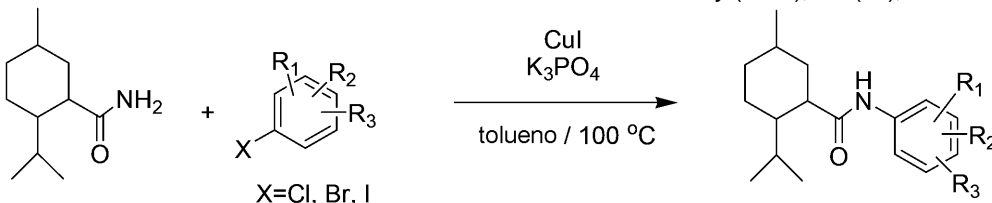
El término “vehículo oralmente aceptable o excipientes” incluye materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales tal como los usados en composiciones para el cuidado bucal incluidos, aunque no de forma limitativa, fuentes de ion fluoruro, agentes anticáculos o antisarro, tampones, materiales abrasivos como, por ejemplo, sílice, sales bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, aromatizantes, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes, y mezclas de los mismos.

Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, se debe entender que la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones de la presente invención están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limiten a un ingrediente para la función o funciones especialmente descritas.

En la presente invención, los términos “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente y se refieren a biopelículas de placa dental mineralizada.

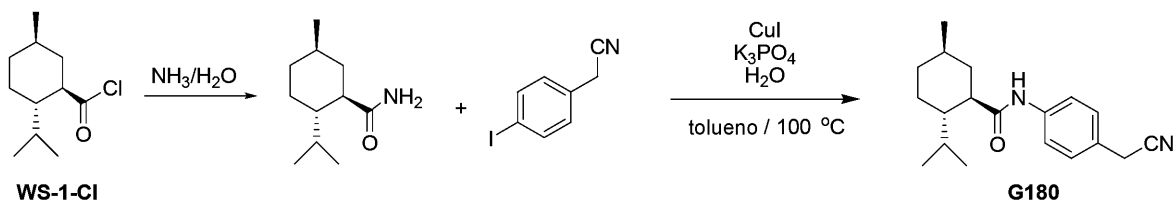
En un aspecto, la presente invención proporciona una ruta de síntesis para preparar varios isómeros de refrescantes de carboxamida de tipo ciclohexano, tales como los sustituidos en la posición N de la carboxamida. Los sustituyentes preferidos incluyen un resto arilo, tal como un anillo de fenilo que también puede incluir sustituyentes articulares. Una ruta implica un acoplamiento catalizado por cobre de una carboxamida primaria con un haluro de arilo como se ilustra más adelante. Además del catalizador de cobre, un impulsor clave de esta reacción de acoplamiento es la presencia de fosfato de potasio. La adición de agua al medio de reacción produce resultados consistentes. El catalizador de cobre se puede

proporcionar mediante, por ejemplo, un haluro de cobre tal como yoduro de cobre (I). Esta reacción es una modificación de un procedimiento relacionado descrito en *Journal of the American Chemical Society* (2002), 124(25), 7421-7428.



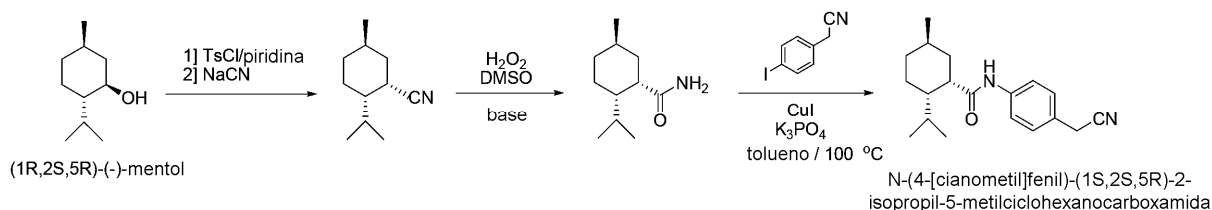
5 En las estructuras anteriores, R₁, R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno puede ser hidrógeno o uno de R₁, R₂ y R₃ puede ser un grupo seleccionado de halógeno, OH, hidroxi-C1-C4-alquilo, alcoxi C1-C4, NO₂, CN, ciano-C1-C4-alquilo, acetilo, SO₂NH₂, CHO, CO₂H y alquil C1-C4 carboxilato; dos de R₁, R₂ y R₃ pueden ser H o alquilo C1-C4. Preferiblemente R₁ es un grupo seleccionado de CN, cianometilo, acetilo, SO₂NH₂, hidroximetilo y OCH₃ en la posición 4 y ambos R₂ y R₃ son H.

10 Específicamente, esta química se puede aplicar para producir el refrescante G-180, químicamente N-[4-(cianometil)fenil]-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, de la siguiente forma:

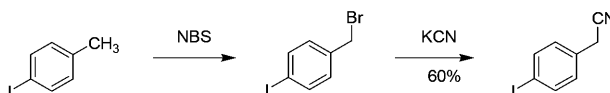
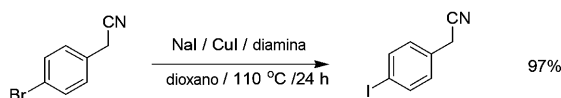


15 En esta ruta de reacción, un cloruro ácido de mentano (designado como WS-1-Cl) se hace reaccionar con NH₃/H₂O para preparar mentano carboxamida, que a continuación se hace reaccionar con yoduro de cianometilfenilo para producir el producto G-180 deseado. Se ha descubierto que la reacción de acoplamiento funciona mejor en presencia de fosfato de potasio. La adición de agua al medio de reacción produce resultados consistentes. La adición es estereoespecífica, manteniendo la configuración (1R,2S,5R) de la mentanocarboxamida de partida.

20 En lugar de comenzar a partir de un cloruro ácido de mentano, como se ha mostrado anteriormente, un medio preferido de obtener la mentano carboxamida primaria es mediante la hidrólisis del nitrilo correspondiente, como se ilustra a continuación. El mentano nitrilo se puede obtener a partir del correspondiente alcohol, por ejemplo, mentol. Se ha descubierto que la reacción del mentano tosilato con cianuro de sodio produce un nitrilo con la estereoquímica opuesta en la posición 1 del alcohol de partida para producir el mentano tosilato. Por ejemplo, si se parte del *l*-mentol (que tiene la configuración 1R,2S,5R), se produce el (1S,2S,5R)-mentano nitrilo, es decir, se diferencia en su estereoquímica en la posición C-1 [*Tetrahedron: Asymmetry* (1996), 7(7), 1967072]. Esta estereoquímica se mantiene durante la hidrólisis del (1S,2S,5R)-mentano nitrilo para producir la mentano carboxamida y durante la reacción de acoplamiento posterior de la mentano carboxamida con el yoduro de arilo para producir el producto final. La presente ruta puede, por tanto, utilizarse para preparar varios isómeros que incluyen el ejemplo siguiente, que se ha designado en la presente memoria como neoisómero, que se ha preparado a partir de *l*-mentol, una materia prima fácilmente disponible y relativamente barata. Se ha descubierto inesperadamente que el neoisómero, es decir, N-[4-(cianometil)fenil]-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, tiene excelentes propiedades refrescantes.



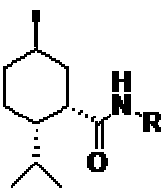
35 El yoduro de arilo utilizado en los ejemplos anteriores se puede preparar usando las siguientes rutas sintéticas como se describe en WO 2004/013094 y en *Journal of Medicinal Chemistry* (2005), 48(5), 1336-1343.



La presente química también se puede modificar para preparar otros derivados N-sustituídos de mentanocarboxamida, que incluyen derivados no aromáticos y alifáticos. Por ejemplo, el derivado WS-3 (N-etil-p-mentano-3-carboxamida) se podría preparar haciendo reaccionar la mentano carboxamida con yoduro de etilo en presencia de *tert*-butóxido de potasio como base en dietil éter que contiene dicitlohexil-18-corona-6.

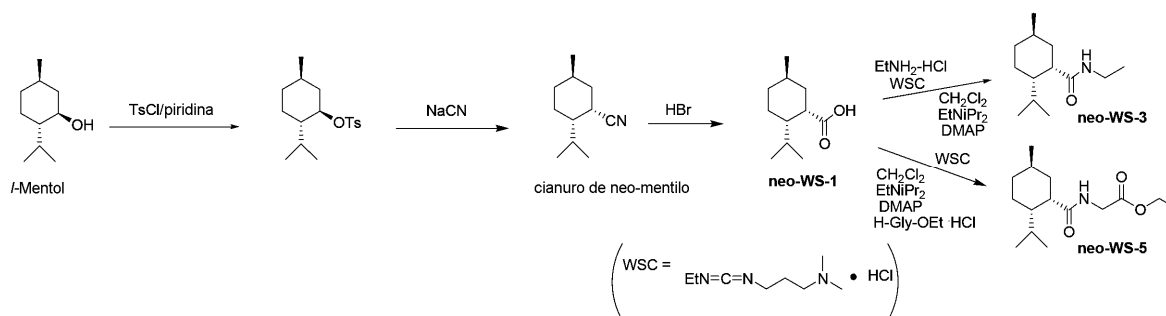
Una ventaja clave del presente esquema de reacción es su estereoespecificidad que permite la preparación de isómeros específicos o mezclas de isómeros. Por ejemplo, los materiales G-180 y neoisómero se pueden preparar por separado, y combinarse los isómeros en una relación que oscila de 1:99 a 99:1. De forma alternativa, la preparación de cualquier mezcla de isómeros deseada se puede llevar a cabo partiendo de la proporción adecuada de los diferentes materiales isoméricos de partida. En particular, mezclar los dos isómeros es ventajoso para modular los efectos sensoriales negativos del uso de G-180 solo. En las evaluaciones sensoriales, los panelistas han descrito el efecto sensorial de G-180 como que incluye una sensación de “quemadura” especialmente cuando se utiliza a niveles muy elevados. Mezclar los isómeros da como resultado una sensación global mejorada.

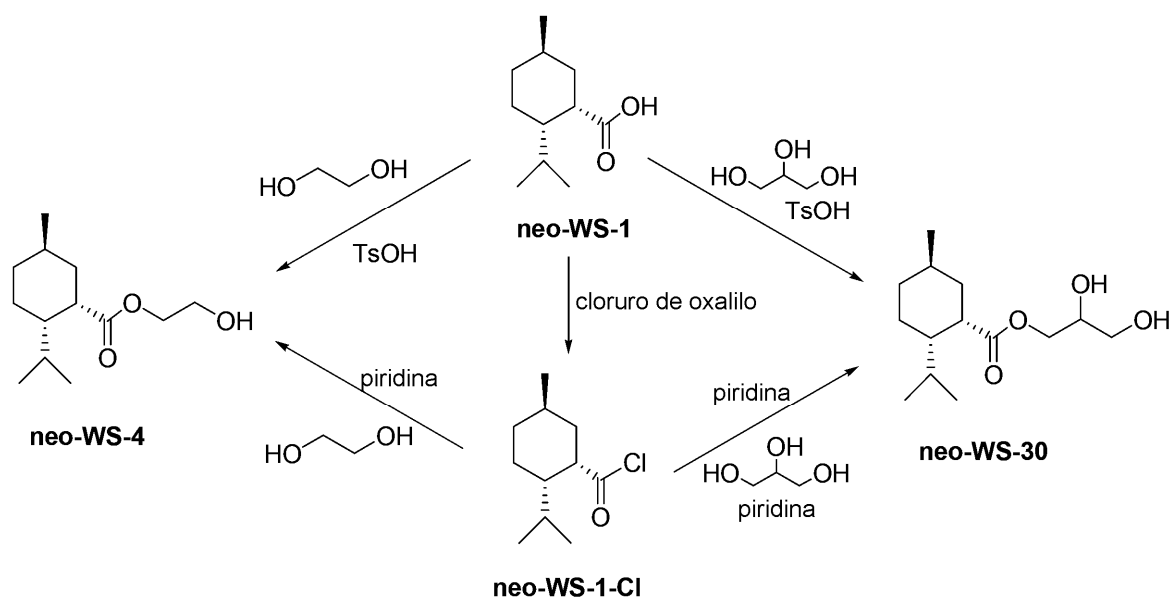
El descubrimiento de los neoisómeros de mentano carboxamidas N-aril-sustituídas tales como el neoisómero *neo*-G-180 y sus inesperadas propiedades refrescantes y sus ventajas, condujo al desarrollo de esquemas sintéticos adicionales para preparar neoisómeros de otros compuestos de mentano carboxamidas N-aril-sustituídas con la fórmula general



en donde R se selecciona de alquilo C1-C8 lineal o ramificado, alquilo C1-C8 sustituido, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes de la cadena alquímica, anillo de arilo o anillo de heteroarilo incluyen los mismos sustituyentes en los derivados del anillo de fenilo anteriormente descritos, es decir, halógeno, OH, hidroxi-C1-C4-alquilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, NO₂, CN, ciano-C1-C4-alquilo, acetilo, SO₂NH₂, CHO, CO₂H y carboxilato de alquilo C1-C4.

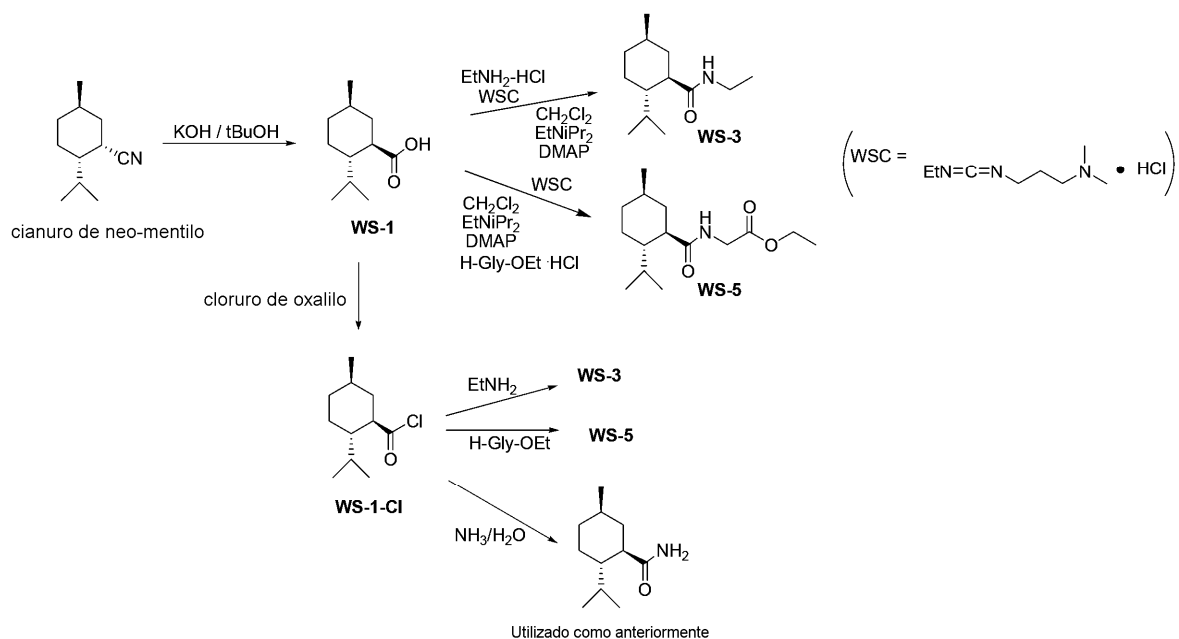
El (1S,2S,5R)-mentano nitrilo (cianuro de *neo*-mentilo) utilizado para obtener la mentano carboxamida primaria descrita anteriormente, también se puede convertir en *neo*-WS-1 mediante una hidrólisis alternativa utilizando, por ejemplo, ácido bromhídrico. El *neo*-WS-1 también se puede utilizar como un precursor de los análogos del neoisómero para otros refrescantes conocidos. Por ejemplo, la preparación de las *neo*-mentano carboxamidas tales como *neo*-WS-3 y *neo*-WS-5 y ésteres de *neo*-mentano carboxilo tales como *neo*-WS-4 y *neo*-WS-30 se muestra más adelante.



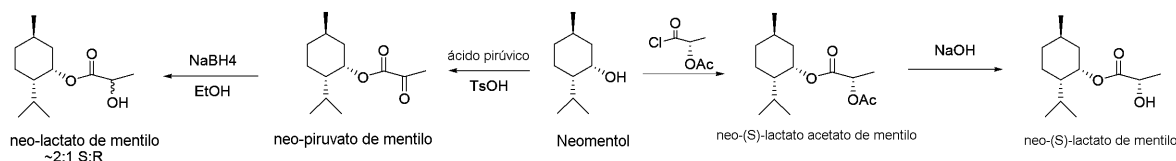
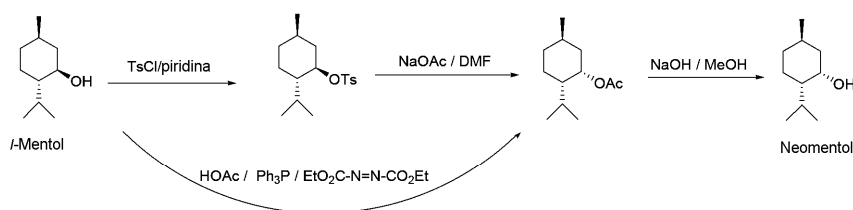


5 Otro conjunto de condiciones de hidrólisis (p. ej., KOH en *tert*-butanol) se puede utilizar para convertir el (1S,2S,5R)-mentano nitrilo (cianuro de *neo*-mentilo) a WS-1 con estereoquímica (1R,2S,5R) absoluto. En este caso, la funcionalidad nitrilo bien hidroliza y el estereocentro en C-1 se isomeriza. Esto proporciona un medio alternativo de producir WS-1, un intermedio activo para la producción de muchos refrescantes. Por ejemplo, WS-1 se puede convertir a refrescantes conocidos, tales como WS-3 y WS-5. Esto se puede llevar a cabo directamente usando WS-1 o mediante el cloruro de ácido (WS-1-Cl) u otros derivados activos como se muestra más adelante. La correspondiente amida se puede producir y usar como se ha descrito anteriormente como precursor de derivados de mentanocarboxamida N-sustituida.

10

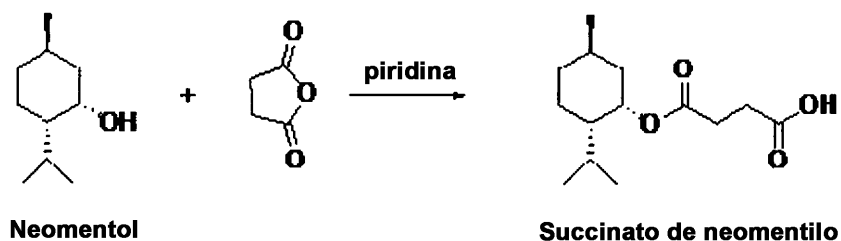


15 Además, el *l*-mentol (que tiene la configuración 1R,2S,5R) se puede utilizar como precursor del *neo*-mentol (que tiene la configuración 1S,2S,5R). El *neo*-mentol se puede convertir a continuación en otros análogos de *neo*-mentilo diferentes que incluyen aquellos ésteres y éteres que pueden servir como refrescantes como se muestra en los siguientes ejemplos. El *Neo*-mentol puede reaccionar con un agente derivatizante tal como un ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, anhídrido de ácido dicarboxílico o cloruro de ácido carboxílico para obtener ésteres de *neo*-mentilo.



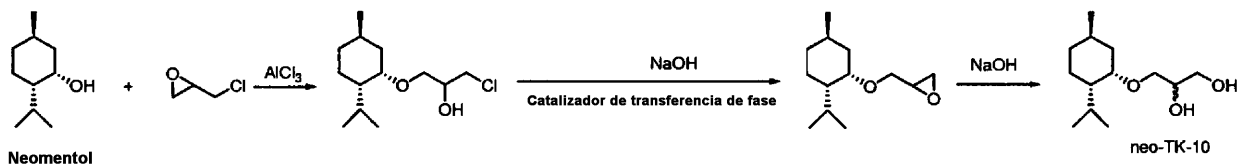
En otro ejemplo, el succinato de *neo*-monomentilo se prepara utilizando anhídrido succínico para evitar preparar el diéster con ácido succínico.

5



Un ejemplo de un éter de *neo*-mentilo derivado que se puede preparar a partir de *neo*-mentol es 3-(*neo*-mentoxi)-1,2-propanodiol (*neo*-TK-10) mediante esquemas similares a los notificados para la preparación de la versión del refrescante / TK-10 en US-4.459.425; US-5.608.119; US-6.407.293 y US-6.515.188 todas asignadas a Takasago. Por ejemplo, se utiliza el siguiente esquema para preparar *neo*-TK-10.

10



15 Las siguientes abreviaturas químicas se utilizan en los esquemas de preparación anteriores:

DMF = Dimetil formamida
 DMSO = Dimetil sulfóxido
 NaOAc = Acetato de sodio
 TsCl = Cloruro de tosilato

DMAP = N,N-Dimetilaminopiridina
 HOAc = Ácido acético
 NBS = N-Bromosuccinimida
 TsOH = ácido p-Toluensulfónico

Las propiedades refrescantes de los materiales preparados según los presentes métodos se evaluaron con estudios sensoriales. Por ejemplo, se ha descubierto que las mentano carboxamidas G-180 y los materiales *neo*-G180 proporcionan una sensación refrescante parecida a la producida por el mentol, pero más duradera a concentraciones significativamente inferiores. Por lo general, el mentol proporciona un fuerte impacto refrescante inicial, pero sus efectos son bastante transitorios y la sensación refrescante desaparece rápidamente pocos minutos después del uso. Por el contrario, tanto los materiales G-180 como el neoisómero proporcionan una sensación más duradera de aproximadamente 15 minutos. La potencia refrescante del neoisómero es especialmente inesperada, ya que la estereoquímica es el principal factor que afecta la actividad y potencia refrescante del mentol y los derivados del mentol, como se ha notificado en estudios anteriores. [Véase, por ejemplo, R. Emberger y R. Hopp (1987), *Specialty Chemicals*, 7(3), 193-201; R. Eccles (1990), *Chemical Senses*, 2, 275-291; S. Rovner (2007), *Chemical & Engineering News*, 85(39), 95-98]. Según el informe C&EN, los científicos de Givaudan descubrieron que la actividad refrescante de los isómeros cuya configuración no corresponde a la del *l*-mentol, especialmente en la posición C-1, fue considerablemente menos potente y, en algunos casos, sin actividad alguna. El efecto sobre la actividad de estos isómeros es bastante más significativo que el observado con el mentol.

30

Como se demuestra en los estudios sensoriales, el neoisómero proporcionó una potencia refrescante inesperada y una sensación duradera. De manera importante, la sensación proporcionada por el neoisómero fue una “quemazón” significativamente inferior a la atribuida al refrescante G-180.

5 Los estudios de evaluación sensorial de la actividad refrescante se pueden llevar a cabo mediante una metodología trazada según las técnicas descritas en M.C. Meilgaard, y col., *Sensory Evaluation Techniques*, 4^a Ed. (2007). Un panel de expertos formados en evaluación sensorial evalúa la sensación refrescante experimentada después de utilizar un producto con un refrescante, por ejemplo, cepillándose con un dentífrico o enjuagándose con un colutorio acuoso. En un protocolo, los panelistas se cepillaron los dientes con 1,5 gramos de un dentífrico de ensayo (que contenía refrescante) o de control (sin refrescante), y a continuación lo escupían. Tras escupir el cepillado, los panelistas evalúan la intensidad refrescante, asignando un número entre 0 (sin frescor) a 60 (frescor intenso). En el protocolo de enjuagado, los panelistas se enjuagaron la boca con 15 ml de un colutorio acuoso y escupieron. Tras escupir el enjuague, los panelistas evalúan la intensidad refrescante según la misma escala de 0 a 60. Las evaluaciones se realizaron en varios puntos temporales, por ejemplo, a 5, 15, 30, 45, 60 minutos, etc. En cada evaluación, se pidió a los panelistas que respiraran con los labios fruncidos y evaluaran la sensación de frescor global. En esta prueba, un valor numérico de 7,5 indica un frescor significativo o definido.

En una realización de la presente invención, un neoisómero refrescante solo o mezclado con el correspondiente *I*-isómero y opcionalmente refrescantes adicionales, se incorpora a las composiciones para el cuidado bucal, de forma típica como parte del sistema de sabor. Por ejemplo, una mezcla de G-180 y *neo*-G-180 se incluyen en el sistema de sabor. El sistema de sabor y otros componentes o ingredientes de las composiciones para el cuidado bucal se describen en los siguientes párrafos junto con ejemplos no limitativos. Estos ingredientes incluyen principios activos y otros materiales vehículo oralmente aceptables que son adecuados para administración oral tópica. Por “compatible” se entiende que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados sin interactuar de manera que prácticamente se reduzca la estabilidad y/o la eficacia de la composición. Los principios activos, vehículo o materiales excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de la actividad deseada, forma de producto y consideraciones secundarias como sabor, coste, y vida útil, etc.

Los materiales o componentes vehículo adecuados para pasta dental, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en US-3.988.433, concedida a Benedict Se describen materiales de tipo vehículo para formulaciones bifásicas de dentífrico en US-5.213.790; US-5.145.666 y US-5.281.410 todas de Lukacovic y col. y en US-4.849.213 y US-4.528.180 de Schaeffer. Los materiales de colutorio, enjuague o pulverizador bucal de forma típica incluyen agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe en, p. ej., US-3.988.433, concedida a Benedict. Los materiales de vehículo para gominola de forma típica incluyen una base para caramelo; los materiales de vehículo para chicle/goma de mascar incluyen una base para goma, agentes saborizantes y edulcorantes como, p. ej., US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. Los materiales de vehículo para bolsitas de forma típica incluyen una bolsa a modo de bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes. Para los geles subgingivales usados para el suministro de sustancias activas a los bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales se escoge un “vehículo de gel subgingival” según se describe en p. ej. US-5.198.220 y US-5.242.910 ambas a Damani.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos como, por ejemplo, pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles para dientes incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 6% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%), un agente espesante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%), un humectante (de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%) y agua (de aproximadamente 2% a aproximadamente 45%). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculo (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 13%). Los polvos dentales, lógicamente, contienen prácticamente en su totalidad componentes no líquidos.

Otras realizaciones de la presente invención son productos líquidos, incluidos colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de agua (de aproximadamente 45% a aproximadamente 95%), etanol (de aproximadamente 0% a aproximadamente 25%), un humectante (de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 7%), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de: un agente anticaries (de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,3% como ion fluoruro) y un agente anticálculos (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%). Los componentes de las soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de: agua (de aproximadamente 90% a aproximadamente 99%), conservante (de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%), agente espesante (de 0% a aproximadamente 5%), agente saborizante (de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 2%), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%) y tensioactivo (de 0% a aproximadamente 5%).

Las composiciones de la presente invención pueden también estar en forma de geles no abrasivos y geles subgingivales que pueden ser acuosos o no acuosos. En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad bucal, estando dicho utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

Sistema saborizante

Los refrescantes del neoisómero mentano y opcionalmente otros refrescantes que incluyen mentol y los refrescantes sintéticos descritos anteriormente tales como G-180, formarían parte, de forma típica, de un sistema de sabor, preferiblemente que enmascare de forma eficaz cualesquiera sabor y sensaciones desagradables debido a determinados componentes de la composición tales como agentes antimicrobianos o peróxido. Las composiciones con un gusto agradable mejoran el cumplimiento del usuario de los productos para el cuidado bucal prescritos o recomendados. El presente sistema de sabor también puede comprender componentes de sabor tradicionales, en particular los que se ha descubierto que son relativamente estables en presencia de los materiales portadores o excipientes del producto para cuidado bucal. La combinación de los componentes saborizantes seleccionados con el(los) refrescante(s) proporcionan una sensación de frescor de alto impacto con un perfil de sabor bien redondeado.

La composición para el cuidado bucal comprenderá de aproximadamente 0,001% a 1,5% en peso del refrescantes o refrescantes sintéticos de mentano. Las mezclas del neoisómero y el *l*-isómero del refrescante de mentano, por ejemplo *neo*-G-180 y G-180, estará comprendido de aproximadamente 1:99 a aproximadamente 99:1. Si está presente, de forma típica el nivel de mentol en la composición final está comprendido de aproximadamente 0,010% a aproximadamente 1,0%.

Además de el(los) refrescante(s) anterior(es), el sistema de sabor puede comprender ingredientes aromáticos adicionales, incluidos, aunque no de forma limitativa, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, cassia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil -2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, anisaldehído, 3,4-metilendioxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexilcinamaldehído, alfa-metilcinamaldehído, orto-metoxicinaldehído, alfa-amilcinamaldehído, propenilguaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetilo, fenilacetato de metil-*p*-terc-butilo, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, alfa-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de iso-amilo, butirato de *iso*-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, alfa-terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, gamma undecalactona decalactona, gamma nonalactona, y gamma undecalatona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. Son también adecuadas sustancias químicas saborizantes que pueden sufrir algún tipo de oxidación o de degradación sin dar lugar a un cambio significativo en el carácter o perfil de sabor. Los ingredientes saborizantes se pueden suministrar a la composición como sustancias simples o purificadas o por adición aceites o extractos naturales que se han sometido preferiblemente un tratamiento de refinado para eliminar componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, resultando en un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Edulcorantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Algunos edulcorantes solubles en agua adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monellina, esteviósidos y glicirrizina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen sales de tipo sacarina solubles, es decir, sales de tipo sacarina sódica o cálcica, sales ciclamato, la sal sódica, amónica o cálcica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma libre de ácidos de sacarina y similares. Otros edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes basados en dipéptidos, tales como edulcorantes derivados de ácido L-aspartico, tales como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartamo) y materiales descritos en US-3.492.131, L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida hidratada, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5, dihidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-ciclohexil(1-ciclohexil)-alanina y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales, tales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sacaralosa así como edulcorantes basados en proteínas tales como *Thaumatococcus daniellii* (taumatina I y II). Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de edulcorante, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Además, el sistema saborizante puede incluir agentes salivantes, agentes calentadores, y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%,

preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición. Entre los agentes salivantes adecuados se incluye Jambu, fabricado por Takasago. Los agentes insensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol. Los ejemplos de agentes térmicos incluyen etanol, el pimentón y ésteres nicotinato como, por ejemplo, el nicotinato de bencilo. El uso de agentes con efecto térmico puede alterar, por supuesto, el efecto refrescante de los refrescantes y esto deberá tenerse en cuenta, por tanto, durante la optimización del nivel de refrescantes.

Fuente de ion calcio

Las presentes composiciones pueden incluir también una fuente de ion calcio. Como se describe en las solicitudes de patente estadounidense de titularidad compartida n.º 61/003863, los iones calcio proporcionan una actividad potenciadora de los refrescantes en los que respecta a su presentación, intensidad o impacto y duración. Se ha descubierto también que el efecto potenciador de los iones calcio sobre los refrescantes, especialmente los derivados sintéticos de mentano carboxamida, se ve adicionalmente potenciado en presencia de mentol. La fuente de iones calcio puede ser cualquier compuesto de calcio fisiológicamente aceptable que incluye sales inorgánicas u orgánicas tales como haluros (cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro), nitrato, nitrito, fosfato, pirofosfato, polifosfato, sulfato, carbonato, hipoclorito, formiato, acetato, citrato, lactato, maleato, gluconato, tartrato, glicerofosfato, butirato, isobutirato, oxalato, péptido, fosfopéptido o de óxidos o hidróxidos. La fuente de ion calcio puede ser soluble en agua, poco soluble o insoluble en agua, y puede proporcionar un nivel mínimo de al menos aproximadamente 50 ppm iones calcio para potenciar la actividad. El nivel de fuente de ion calcio es también dependiente, por supuesto, de consideraciones secundarias tales como la estética y la estabilidad de las composiciones. Algunos compuestos de calcio pueden alterar el sabor global de la composición, describiéndose como "calcáreo" y por tanto no sería deseable en niveles que producen este tipo de efectos.

Fuente de fluoruro

Es habitual tener un compuesto de tipo fluoruro presente en dentífricos y en otras composiciones orales en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición de aproximadamente 0,0025% a aproximadamente 5,0% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2,0% en peso para proporcionar eficacia anticaries. Como se ha descrito anteriormente, la prevención de la caries es un aspecto básico de la salud e integridad general de los dientes. Se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Se incluyen ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados en US-3.535.421 concedida a Briner y col. y en US-3.678.154 concedida a Widder y col. Las fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro de amina, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio, y muchas otras fuentes.

Agente antimicrobiano

Las presentes composiciones pueden incluir un agente antimicrobiano, tal como un agente antimicrobiano de amonio cuaternario para proporcionar eficacia bactericida, es decir, eficacia para destruir y/o alterar el metabolismo, y/o suprimir el crecimiento de microorganismos que ocasionan infecciones y enfermedades de la cavidad oral que se pueden tratar tópicamente tales como placa, caries, gingivitis, y enfermedad periodontal. Los compuestos antimicrobianos de amonio cuaternario útiles en las composiciones de la presente invención incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustitutos en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario típicos son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetilestearil amonio, cloruro de cetilpiridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metil-hexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio] alcanos según se describe en US-4.206.215, asignada a Bailey el 3 de junio de 1980. Los compuestos de piridinio son los compuestos de amonio cuaternario preferidos, siendo especialmente preferidas las sales de haluro de cetilpiridinio o tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro). El más preferido es el cloruro de cetilpiridinio. Los agentes antimicrobianos de amonio cuaternario se incluyen en la presente invención en niveles de al menos aproximadamente 0,035%, preferiblemente de aproximadamente 0,045% a aproximadamente 1,0%, más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,10% en peso de la composición.

Las presentes composiciones pueden comprender una fuente de iones de metal que proporciona iones estannosos, iones cinc, iones cobre o mezclas de los mismos como el agente antimicrobiano. La fuente de iones metálicos puede ser un soluble o un compuesto moderadamente soluble de estannoso, cinc, o cobre con contra-iones inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos incluyen el fluoruro, cloruro, clorofluoruro, acetato, hexafluorocirconato, sulfato, tartrato, gluconato, citrato, malato, glicinato, pirofosfato, metafosfato, oxalato, fosfato, sales de carbonato y óxidos de estannoso, cinc, y cobre.

Se ha descubierto que los iones de estannoso, cinc y cobre contribuyen a reducir la gingivitis, la placa, la sensibilidad y tienen ventajas en la mejora del aliento. Una cantidad eficaz se define como de al menos aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 20.000 ppm ion de metal de la composición total, preferiblemente de aproximadamente 500 ppm

a aproximadamente 15.000 ppm. Más preferiblemente, los iones metálicos están presentes en una cantidad de aproximadamente 3000 ppm a aproximadamente 13.000 ppm y aún más preferiblemente de aproximadamente 5000 ppm a aproximadamente 10.000 ppm. Esta es la cantidad total de iones metálicos (estannoso, de cinc, de cobre y mezclas de los mismos) para su suministro a la superficie dental.

Los dentífricos que contienen sales estannosas, particularmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso se describen en US-5.004.597, de Majeti y col. Otras descripciones de sales estannosas se encuentran en US-5.578.293, concedida a Prencipe y col. y en US-5.281.410 concedida a Lukacovic y col. Otros ingredientes necesarios para estabilizar los iones estannoso como, por ejemplo, los ingredientes descritos en Majeti y col. y en Prencipe y col.

Las sales estannosas preferidas son fluoruro estannoso y cloruro estannoso dihidratado. Otras sales estannosas adecuadas incluyen el acetato estannoso, el tartrato estannoso y el citrato estannoso de sodio. Ejemplos de fuentes de iones de cinc adecuadas son óxido de cinc, sulfato de cinc, cloruro de cinc, citrato de cinc, lactato de cinc, gluconato de cinc, malato de cinc, tartrato de cinc, carbonato de cinc, fosfato de cinc y otras sales que se indican en US-4.022.880. Especialmente preferidos son el citrato de cinc y el lactato de cinc. Ejemplos de fuentes de iones de cobre adecuadas se indican en US-5.534.243. La fuente o fuentes de iones metálicos combinados estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 11%, en peso de la composición final. Preferiblemente, las fuentes de iones metálicos están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%. Preferiblemente, las sales estannosas pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7%, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, y con máxima preferencia de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, en peso de la composición total. La cantidad de sales de cinc o cobre utilizada en la presente invención oscila de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 4%, y con máxima preferencia de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3,0%.

La presente invención puede también incluir otros agentes antimicrobianos que incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, xilitol, compuestos bisfenólicos y salicilánilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas. También resultan útiles las enzimas como agentes antimicrobianos, que incluyen endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. Dichos agentes están descritos en US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960, a Norris y col. y en US-4.051.234 a Gieske y col. Los ejemplos de otros agentes antimicrobianos incluyen clorhexidina, triclosán, triclosán monofosfato y aceites aromatizantes como el timol. El triclosano y otros agentes de este tipo se describen en US-5.015.466 de Parran, Jr. y col., y US-4.894.220, de Nabi y col. Estos agentes pueden estar presentes a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5%, en peso de la composición de dentífrico.

Agente anticálcico

Las composiciones de la presente invención puede opcionalmente incluir un agente anticálcico como, por ejemplo, una sal pirofosfato como fuente de ion pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales de mono-, di- y tetrametal alcalino pirofosfato y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato ácido de sodio, pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) tanto en sus formas hidratadas como no hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal pirofosfato puede estar presente en una de las tres formas siguientes: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 0,025% de iones de pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10% en una realización, y de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en otra realización. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente menos de aproximadamente 10% de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódica es una sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones para dentífrico. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro, generalmente de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 15%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, en peso de la composición dentífrica.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

5 Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

10 Los agentes opcionales a utilizar en lugar de o junto con la sal de pirofosfato incluyen materiales conocidos tales como polifosfatos de cadena larga (3 o más) que incluyen tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametrafosfato; polímeros aniónicos sintéticos, que incluyen poliacrilatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico o y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, de Gaffar y col. así como, p. ej. el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), difosfonatos (p. ej., EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Otros principios activos

15 Otro principio activo adicional que se puede incluir en las presentes composiciones es una sustancia activa blanqueadora dental seleccionada del grupo que consiste en peróxidos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de sodio, peróxido de cinc y mezclas de los mismos. Un percarbonato preferido es el percarbonato sódico. Los persulfatos preferidos son las oxonas.

20 Las fuentes de peróxido preferidas para usar en formulaciones de dentífrico son peróxido de calcio y peróxido de urea. Son preferidos para usar en formulaciones de colutorio el peróxido de hidrógeno y el peróxido de urea. Las siguientes cantidades representan la cantidad de materia prima de peróxido, aunque la fuente de peróxido puede contener ingredientes distintos de la materia prima de peróxido. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de una fuente de peróxido, en peso de la composición.

30 Además del blanqueamiento, el peróxido también proporciona otras ventajas a la cavidad oral. Se ha reconocido durante mucho tiempo que el peróxido de hidrógeno y otros compuestos de peroxígeno son eficaces en tratamientos curativos y/o profilácticos con respecto a la caries, la placa dental, la gingivitis, periodontitis, el mal aliento, las úlceras aftosas recurrentes, las irritaciones ocasionadas por el uso de dentadura postiza, las lesiones ocasionadas por el uso de aparatos ortodóncicos, la cirugía de postextracción y postperiodontal, lesiones orales traumáticas e infecciones de la mucosa, estomatitis herpética y similares. Los agentes que contienen peróxido en la cavidad oral ejercen una acción quemomecánica que genera miles de diminutas burbujas de oxígeno producidas por la interacción con el tejido y enzimas salivares. La acción de agitación en el aire de un enjuague bucal mejora esta acción quemomecánica inherente. Dicha acción se ha recomendado para el suministro de otros agentes en hendiduras gingivales infectadas. Los enjuagues bucales, por lo tanto, previenen la colonización y multiplicación de bacterias anaeróbicas que se sabe están asociadas con la enfermedad periodontal.

40 Otro principio activo opcional que puede añadirse a las composiciones de la presente invención es un agente desensibilizante de la dentina para controlar la hipersensibilidad como, por ejemplo, sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

Agente persistente en los dientes

45 La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes como, por ejemplo, agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, más específicamente polímeros aniónicos. Los PMSA contienen grupos aniónicos, p. ej., fosfato, fosfonato, carboxi, o mezclas de los mismos, y por lo tanto, tienen la capacidad de interactuar con entidades catiónicas o cargadas positivamente. Está previsto que el descriptor "mineral" indique que la actividad de superficie o persistencia del polímero va referida a las superficies minerales como, por ejemplo, los minerales de tipo fosfato cálcico en los dientes.

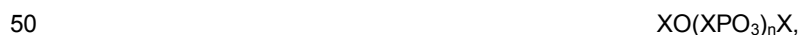
50 Los agentes dentales persistentes proporcionan muchas ventajas que incluyen proporcionar protección y resistencia a los dientes contra la erosión y el desgaste debido a la unión de minerales de calcio a los dientes (hidroxiapatito) y/o deposición en la superficie dental de un recubrimiento superficial protector. La erosión dental es una pérdida permanente de sustancia dental desde la superficie por acción de sustancias químicas, tales como abrasivos duros y ácidos. El recubrimiento superficial protector proporciona control de las características de la superficie dental que incluye la modificación de las propiedades hidrófilas e hidrófobas de la superficie y la resistencia al ataque ácido. Los agentes dentales persistentes también proporcionan efectos deseados de acondicionado de la superficie, incluidos: 1) desorción eficaz de partes de películas proteicas indeseables adsorbidas, en particular aquellas asociadas a las manchas dentales, desarrollo de cálculo y atracción de especies microbianas no deseables y 2) mantenimiento de los efectos de acondicionado de la superficie y control de la película durante periodos prolongados tras el uso del producto, incluido tras el cepillado dental y durante periodos más amplios. El efecto de modificar las propiedades hidrófilas e hidrófobas se puede medir en términos de variaciones en los ángulos de contacto del agua, donde una disminución relativa indica una superficie más hidrófila y un aumento relativo indica una superficie más hidrófoba. Muchos de los agentes dentales persistentes también proporcionan control del sarro o actividades de acondicionamiento de la superficie antimanchas/de blanqueamiento, proporcionando de este modo múltiples acciones clínicas para mejorar la salud y estructura general de los dientes, así como el aspecto y la impresión táctica de los dientes. Se cree que los agentes dentales persistentes proporcionan una ventaja de prevención de manchas debido a su reactividad o persistencia

en las superficies minerales, resultando en la desorción de partes de proteínas de película adsorbidas no deseables, en particular las asociadas con los cuerpos coloreados de unión que manchan los dientes, con el desarrollo de cálculos y con la atracción de especies microbianas no deseadas. La retención de estos agentes sobre los dientes puede también evitar que las manchas se acumulen debido a la disrupción de posiciones de uniones de cuerpos coloreados sobre las superficies dentales.

5 Los ejemplos adecuados de estos agentes persistentes dentales son los polielectrolitos tales como los polímeros condensados fosforilados; polifosfonatos; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con otros monómeros como, por ejemplo, monómeros y aminoácidos etilénicamente insaturados o con otros polímeros como, por ejemplo, proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxiálquilmacrilati), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilenamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) y poli(bencilcloruro de vinilo); policarboxilatos y polímeros con sustituciones de tipo carboxi; y sus mezclas. Entre los agentes tensioactivos minerales poliméricos adecuados se incluyen los polímeros de tipo alcohol con sustituciones carboxi descritos en US-5.292.501; US-5.213.789 US-5.093.170; US-5.009.882; y US-4.939.284; concedidas todas a Degenhardt y col., y los polímeros derivados de difosfonato en US-5.011.913, concedida a Benedict y col.; y los polímeros aniónicos sintéticos incluidos poli(acrilatos) y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil-vinil-éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col. Un polímero preferido es el ácido poli(acrílico) modificado con difosfonato. Los polímeros con actividad deben tener suficiente propensión a unirse a las superficies para poder desorber las proteínas de película y permanecer unidos a las superficies de esmalte. Para las superficies dentales, son preferidos los polímeros con funciones fosfato o fosfonato de cadena lateral, aunque pueden resultar eficaces otros polímeros con actividad de unión a minerales dependiendo de su afinidad en términos de adsorción.

Otros ejemplos de agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato incluyen los polímeros de tipo difosfonato geminales descritos como agente anticálculos en US-4.877.603, concedida a Degenhardt y col.; copolímeros que contienen el grupo fosfonato descritos en US-4.749.758, concedidos a Dursch y col. y en GB-1.290.724 (ambas concedidas a Hoechst) y que son adecuados para usar en composiciones detergentes y composiciones limpiadoras; y los copolímeros y cotelómeros descritos como útiles para aplicaciones, incluidas la inhibición de la formación del sarro y de la corrosión, recubrimientos, cementos y resinas de intercambio iónico en US-5.980.776, concedida a Zakikhani y col. y US-6.071.434, concedida a Davis y col. Entre los polímeros adicionales se incluyen los polímeros solubles en agua de ácido vinilfosfónico y de ácido acrílico, y sales de los mismos, descritos en GB-1.290.724, en donde los copolímeros contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de ácido vinilfosfónico y de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% en peso de ácido acrílico, más especialmente en donde los copolímeros tienen una relación de peso de ácido vinilfosfónico a ácido acrílico de 70% de ácido vinilfosfónico a 30% de ácido acrílico; de 50% de ácido vinilfosfónico a 50% de ácido acrílico; o de 30% de ácido vinilfosfónico a 70% de ácido acrílico. Otros polímeros adecuados incluyen los polímeros solubles en agua descritos por Zakikhani y Davis que se preparan copolimerizando los monómeros de difosfonato o de polifosfonato que tienen uno o más enlaces C=C insaturados (p. ej., ácido vinilideno-1, 1-difosfónico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etilideno-1, 1-difosfónico) con, al menos, otro compuesto que tenga enlaces C=C insaturados (p. ej., monómeros de acrilato y metacrilato). Entre los polímeros adecuados se incluyen los polímeros de difosfonato/acrilato proporcionados por Rhodia con la designación ITC 1087 (PM promedio 3000-60.000) y Polymer 1154 (PM 6000-55.000).

Un PMSA preferido es un polifosfato. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Aunque los pirofosfatos (n=2) son técnicamente polifosfatos, los polifosfatos deseados son aquellos que tienen unos tres o más grupos fosfato, de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzcan suficientes funciones fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Las sales de polifosfato inorgánicas deseadas incluyen tripolifosfato y hexametafosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En esta invención, se prefieren los polifosfatos lineales que tienen la fórmula:

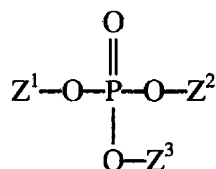


en donde X es sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Son polifosfatos preferidos los que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio como, por ejemplo, los conocidos comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21) y fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos se pueden usar solos o en combinación. Los polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por lo tanto, se prefiere utilizar polifosfatos de cadena más larga, en particular Glass H, con un promedio de longitud de cadena de aproximadamente 21. Se cree que dichos polifosfatos de cadena más larga, cuando experimentan hidrólisis, producen polifosfatos de cadena más corta que siguen siendo eficaces para depositarse sobre los dientes y que proporcionan una ventaja de prevención de manchas. Además de crear los efectos modificadores de superficie, el agente persistente en los dientes puede también ejercer la función de solubilizar las sales insolubles. Por ejemplo, se ha descubierto que Glass H solubiliza sales estannoso insolubles. Por lo tanto, en las composiciones que contienen fluoruro estannoso, por ejemplo, el Glass H contribuye a disminuir el efecto promotor de manchas que tienen los compuestos estannosos.

65 Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además de, o en lugar del, polifosfato, en particular compuestos de inositol polifosforilados como, por ejemplo, ácido fítico, mio-inositol pentakis(dihidrógeno fosfato); mio-inositol tetraquis(dihidrógeno

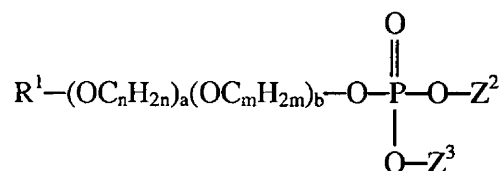
fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato), y un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de los mismos. En la presente invención se prefiere el ácido fítico, también conocido como mio-inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. En la presente memoria, el término "fitato" incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

Otro tipo adicional de compuestos de organofosfato tensioactivos útiles como agentes dentales persistentes se incluyen monoésteres, diésteres o triésteres de fosfato representados por la siguiente estructura general:



en donde Z^1 , Z^2 , o Z^3 pueden ser iguales o diferentes, siendo al menos un resto orgánico, seleccionado preferiblemente de un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos fosfato; un grupo alquilo o alquenilo, (poli)sacárido, polioli o poliéter alcoxilado.

Algunos agentes preferidos incluyen ésteres fosfato de alquilo o alquenilo representados por la siguiente estructura:



en donde R^1 representa un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; n y m son, individualmente y por separado, de 2 a 4, y a y b individualmente y por separado, son de 0 a 20; Z^2 y Z^3 pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina protonada o alquilamina protonada funcional tal como alanolamina, o un grupo $\text{R}^1-(\text{OC}_n\text{H}_{2n})(\text{OC}_m\text{H}_{2m})_b$. Los ejemplos de agentes adecuados incluyen poli(alcoxi) fosfatos de alquilo y alquilo tales como laurilfosfato (nombres comerciales MAP 230K y MAP 230T de Croda); PPG5 cetareth-10 fosfato (comercializado por Croda con el nombre comercial Crodaphos SG); Laureth-1 fosfato (nombres comerciales MAP L210 de Rhodia, Phosten HLP-1 de Nikkol Chemical o Sunmaep L de Sunjin); Laureth-3 fosfato (nombres comerciales MAP L130 de Rhodia o Foamphos L-3 de Alzo o Emphiphos DF 1326 de Huntsman Chemical); Laureth-9 fosfato (nombre comercial Foamphos L-9 de Alzo); Trilaureth-4 fosfato (nombres comerciales Hostaphat KL 340D de Clariant o TLP-4 de Nikkol Chemical); C12-18 PEG 9 fosfato (nombre comercial Crafol AP261 de Cognis); Sodio dilaureth-10 fosfato (nombre comercial DLP-10 de Nikkol Chemical). Los agentes especialmente preferidos son poliméricos, por ejemplo, los que contienen grupos alcoxi que se repiten como parte polimérica, especialmente, 3 o más grupos etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

Agentes de tipo organofosfato polimérico adecuados adicionales incluyen fosfato de dextrano, fosfato de poliglucósido, fosfato de alquilpoliglucósido, fosfato de poliglicerilo, fosfato de alquil-poliglicerilo, poliéter fosfatos y fosfatos de polioli alcoxilados. Algunos ejemplos específicos son PEG-fosfato, PPG-fosfato, alquil-PPG-fosfato, PEG/PPG-fosfato, alquil-PEG/PPG-fosfato, PEG/PPG/PEG-fosfato, dipropilenglicol fosfato, PEG-glicerilfosfato, PBG (polibutilenglicol)-fosfato, PEG-ciclodextrinofosfato, PEG-fosfato de sorbitán, PEG-fosfato de alquilsorbitán, y PEG-fosfato de metilglucósido.

Los fosfatos no poliméricos adecuados incluyen fosfato de alquilmonoglicérido, fosfato de alquilsorbitán, fosfato de alquilmetilglucósido, fosfatos de alquilsacarosa.

La cantidad de agente persistente en los dientes será de forma típica de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 35% en peso de la composición oral total. En las formulaciones de dentífrico, la cantidad es preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 6% a aproximadamente 20%. En composiciones de colutorio, la cantidad de agente persistente en los dientes es preferiblemente de aproximadamente 0,1% a 5% y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%.

Agentes quelantes

Otro agente opcional es un agente quelante, también llamados secuestrantes como, por ejemplo, el ácido glucónico, el ácido tartárico, el ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los agentes quelantes pueden formar complejos con el calcio que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias. Los agentes quelantes también pueden atacar la placa eliminando calcio de los puentes de calcio, lo que ayuda a mantener esta biomasa intacta. Sin embargo, no es deseable utilizar un agente quelante que tenga una afinidad por el calcio demasiado elevada

ya que esto puede provocar una desmineralización de los dientes, lo que iría en contra del objeto y la intención de la presente invención. Los agentes quelantes adecuados generalmente tendrán una unión constante de estabilidad para el calcio de aproximadamente 10^1 a 10^5 para proporcionar una limpieza mejorada con una formación de placa y de cálculos reducida. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de formar complejos con iones metálicos y, por lo tanto, ayudar a prevenir sus efectos adversos sobre la estabilidad o aspecto de los productos. La quelación de iones como, por ejemplo, el hierro o el cobre, ayuda a retardar el deterioro oxidativo de los productos acabados.

Son ejemplos de agentes quelantes adecuados el gluconato y el citrato sódico o potásico; combinación de ácido cítrico/metal alcalino; tartrato disódico; tartrato dipotásico; tartrato sodio potásico; hidrógenotartrato de sodio; hidrógeno tartrato de potasio; polifosfatos de sodio, potasio o amonio, y mezclas de los mismos. El agente quelante se puede usar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,5% y más preferiblemente de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 2,5%.

Otros agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizadas. Son ejemplos de los mismos los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable en relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno), que tienen un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y grado farmacéutico S-97 (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros policarboxilatos poliméricos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo comercializado el último, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, PM. 10.000 y EMA de grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o de etilo, isobutiviniléter o N-vinil-2-pirrolidona. Los policarboxilatos poliméricos operativos adicionales se describen en US-4.138.477 de Gaffar y US-4.183.914 de Gaffar y col. e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etil vinil éter; ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimaleico; y oligómeros sulfocrílicos con un PM de tan solo 1000, comercializados por Uniroyal ND-2.

Tensioactivos

Las presentes composiciones comprenderán también de forma típica tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y hacen espuma en una amplia gama de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos o mezclas de tensioactivos preferidas son las compatibles con el resto de componentes, especialmente las sustancias activas y los excipientes funcionales cuyas actividades se pueden ver afectadas negativamente. Por ejemplo, pueden preferirse para su uso los tensioactivos aniónicos, tales como los tensioactivos de alquilsulfato de sodio y los tensioactivos anfóteros, tales como cocoamidopropil betaína, cuando se incluyen en las composiciones agentes aniónicos tales como polifosfatos y organofosfatos.

Tensioactivos aniónicos útiles en la presente invención incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato de sodio) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio (SLS) y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos por Agrícola y col. en US-3.959.458. La presente composición comprende de forma típica un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%.

Otro tensioactivo adecuado se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos de tipo sarcosinato, tensioactivos de tipo isetionato y tensioactivos de tipo taurato. Son preferidas para su uso en la presente invención las sales de metal alcalino o de amonio de dichos tensioactivos, por ejemplo, las sales de sodio y las sales de potasio de los siguientes: lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, palmitoil sarcosinato, esteroil sarcosinato y oleoil sarcosinato.

Los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido útiles en la presente invención incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los tensioactivos de tipo betaína adecuados en US-5.180.577 de Polefka y col. Las alquildimetil betaínas típicas incluyen decil betaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), coco betaína o acetato de 2-(N-coco-N,N-dimetil amonio), miristil betaína, palmitil betaína, lauril betaína, cetil betaína, cetil betaína, estearil betaína, etc. Las amidobetaínas se ilustran por la cocoamidoetil betaína, cocamidopropil betaína (CAPB), y lauramidopropil betaína.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono como, por ejemplo, el cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetil piridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; nitrito de coco alquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio; etc. Los compuestos preferidos son los fluoruros de amonio cuaternario que tienen propiedades detergentes descritos en US-3.535.421 de Briner y col. Algunos tensioactivos catiónicos también pueden actuar como agentes antimicrobianos en las composiciones descritas en la presente memoria.

Los tensioactivos no iónicos útiles incluyen compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los Pluronic, condensados de poli(óxido de etileno) de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

15 Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales diferentes. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición que interesa y no desgastar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices que incluyen geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato bicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetafosfato de calcio y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

Otra clase de abrasivos para usar en las composiciones de la presente invención son las resinas polimerizadas termofraguantes en forma de partículas como se describe en la US-3.070.510, concedida a Cooley & Grabenstetter. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y abrillantado dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col., US-3.538.230, y en DiGiulio, US-3.862.307. Entre los ejemplos se incluyen los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, y materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent[®], especialmente las sílices que tienen la designación Zeodent[®] 119, Zeodent[®] 118, Zeodent[®] 109 y Zeodent[®] 129. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583; y en las patentes de titularidad compartida US-5.603.920; US-5.589.160; US-5.658.553; US-5.651.958; y US-6.740.311. Los abrasivos de sílice descritos en dichos documentos incluyen varias calidades de sílice tal como la sílice normalizada o de base y sílice de elevada capacidad de limpieza o sílice de elevada capacidad de pulido.

Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent[®] citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención de forma típica están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en peso; las pastas dentífricas preferiblemente contienen de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% de abrasivos. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

50 Materiales de vehículo diversos

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería preferiblemente ser de bajo contenido en iones y estar libre de impurezas orgánicas. El agua puede comprender hasta aproximadamente 99% en peso de las composiciones acuosas de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

La presente invención puede también contener una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato sódico, es una sal de bicarbonato usada habitualmente. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de una sal de bicarbonato de metal alcalino.

Las presentes composiciones en forma de pastas de dientes, dentífricos y geles incluirán de forma típica algunos materiales espesantes o aglutinantes para proporcionar una consistencia deseable. Los espesantes preferidos incluyen polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como

carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tracaganto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato coloidal de magnesio y aluminio o sílice finamente dividida como parte del espesante. Los agentes espesantes se utilizan de forma típica en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, en peso.

Otro componente opcional de las presentes composiciones es un humectante, que sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan cuando se exponen al aire. Algunos humectantes también pueden transmitir un sabor dulce deseable en las composiciones de pasta dental. Los humectantes adecuados para su uso en la invención incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicol propilenglicol, y otros alcoholes polihídricos comestibles. El humectante generalmente comprende de aproximadamente 0% a 70%, preferiblemente de aproximadamente 15% a 55%, en peso de la composición.

El pH de las composiciones de la presente invención puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Agentes tamponadores, en la presente memoria, se refiere a agentes que pueden usarse para ajustar el pH de composiciones acuosas como, por ejemplo, enjuagues bucales y soluciones dentales, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. Los agentes tamponadores incluyen bicarbonato de sodio, fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato ácido de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio, y se incluyen de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso.

En las presentes composiciones pueden utilizarse poloxámeros. Un poloxámero se clasifica como un tensioactivo no iónico y puede también funcionar como agente emulsionante, aglutinante, estabilizador, y con otras funciones relacionadas. Los poloxámeros son polímeros de bloque difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a más de 15.000. Los poloxámeros se comercializan con el nombre comercial de Pluronic y Pluraflo por BASF incluidos Poloxamer 407 y Pluraflo L4370.

Otros agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen emulsionantes poliméricos como, por ejemplo, la serie Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich, y que son, predominantemente, polímeros de ácido poliacrílico de elevado peso molecular útiles como emulsionantes para sustancias hidrófobas.

También se puede añadir dióxido de titanio a las presentes composiciones como agente colorante u opacificante, de forma típica a un nivel de de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5% en peso.

Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las presentes composiciones incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas como coadyuvantes para proporcionar ventajas sensoriales positivas en los dientes. Muy preferida es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona está generalmente presente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 25%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso.

Método de uso

Un método de uso del tratamiento de la presente memoria comprende poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa bucal con las composiciones para el cuidado bucal según la presente invención. El método puede ser cepillar con un dentífrico o enjuagar con una suspensión acuosa de dentífrico o colutorio. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel, el producto tópico para dentaduras postizas, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal cuya cavidad oral entre en contacto con la composición oral. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

Por ejemplo, un método de tratamiento puede incluir cepillar los dientes de un perro con una composición dentífrica. Otro ejemplo sería enjuagar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas tales como objetos masticables y juguetes también se pueden formular para contener las presentes composiciones orales. La composición se puede incorporar a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, chupa o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad bucal del animal en un medio salivar comparable a un cepillado o aclarado eficaz.

En una realización de la presente invención, el método de uso implica un régimen que comprende cepillar con un dentífrico que contiene el(los) refrescante(s) seguido por enjuagado con un enjuague bucal que contiene un agente potenciador del (de los) refrescante(s). O bien, el dentífrico puede contener el agente potenciador y el enjuague contendrá el(los) refrescante(s). La hipótesis del régimen es ventajosa, por ejemplo, si el agente potenciador tal como una fuente de ion calcio puede presentar problemas de estabilidad con los componentes de bien el dentífrico o el enjuague o si se desea retrasar el inicio del efecto potenciador. Además, el enjuagado garantizará la distribución del refrescante y del agente potenciador por la totalidad de la boca dando como resultado una sensación de frescor refrescante en toda la boca. En otra realización, el régimen comprende cepillar o enjuagar con un producto que contiene una fuente de ion calcio, seguida por masticar una goma de mascar o chupar una gominola que contiene refrescante(s) para proporcionar una sensación refrescante duradera. De forma alternativa, el(los) refrescante(s) y agente potenciador pueden estar presentes en todos los productos utilizados en los regímenes.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo I. Preparación de N-[4-(cianometil)fenil]-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanocarboxamida

A. Preparación de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida

10

Un matraz de 250 ml se purgó con nitrógeno, se dejó bajo atmósfera de nitrógeno, y se llenó con 13,0 g (0,0641 moles) de cloruro de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonilo. Durante la agitación, se añadieron al matraz 130 ml de una solución de hidróxido amónico al 29%. Se formó rápidamente un precipitado blanco y, tras agitar durante la noche, la suspensión acuosa fina de color blanco se filtró con succión. La torta del filtro se lavó con agua (3 x 50 ml) y a continuación se secó en un horno de vacío (TA, 0,67 kPa (5 mm Hg), 3 días) para dar (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida como un sólido de color blanco con las siguientes propiedades espectroscópicas.

15

$^1\text{RMN H}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,00 (m, 2H), 1,20(m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,63-1,90 (m, 4H), 2,08 (td, 1H), 5,45 (br s, 2H).

20

$^{13}\text{RMN C}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16,26, 21,65, 22,57, 23,98, 28,84, 32,52, 34,80, 39,73, 44,65, 49,30, 178,82.

MS (pulverización de iones): m/e 184 (MH^+ , 100%)

25

B. Acoplamiento de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida con yoduro de 4-(cianometil)fenilo

30

Un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con condensador y entrada de nitrógeno se llenó con 10,00 g (0,0546 moles) de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, 0,522 g (0,0027 moles) de yoduro de cobre (I), 13,26 g (0,0546 moles) de yoduro de 4-(cianometil)fenilo, 23,18 g (0,109 moles) de fosfato de potasio. El sistema se purgó con nitrógeno y se añadió una varilla de agitación magnética. Tras la adición de 170 ml de tolueno, 3,42 g (0,190 moles) de agua y 0,964 g (0,0109 moles) de N,N'-dimetiletilendiamina, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 21 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de 50 g de gel de sílice (humedecido con acetato de etilo / cloruro de metileno 1:1) y el lecho se lavó tres veces con acetato de etilo / cloruro de metileno 1:1 (150 + 75 + 75 ml). La concentración de la mezcla al vacío proporcionó N-[4-(cianometil)fenil]-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida como un aceite espeso que se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo y hexanos. El producto tiene las siguientes propiedades con la estructura confirmada mediante la obtención por rayos X de la estructura de un cristal obtenido en hexano/acetato de etilo.

35

$^1\text{RMN H}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,95-1,06 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,63 (t, 1H), 1,71-1,83 (m, 3H), 1,91 (d, 1H), 2,20 (td, 1H), 3,72 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,56 (d, 2H).

40

$^{13}\text{RMN C}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16,54, 21,64, 22,55, 23,33, 24,10, 29,09, 32,52, 34,71, 39,63, 44,76, 50,90, 118,24, 120,68, 125,48, 128,74, 138,22, 174,86.

45

MS (pulverización de iones): m/e 299 (MH^+ , 100%)

Pf: 146,0-149,5 °C

$[\alpha]^{27,5}_{\text{D}}$ -42,9° (0,0103 g/ml, CHCl_3)

50

Datos del cristal y refinamiento de la estructura:

Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O
Peso fórmula	298,42
Temperatura	299 °C (571(2) K)
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celda unidad	a = 5,21430(10) Å alfa = 90 grad. b = 17,3974(5) Å beta = 90 grad. c = 19,4797(6) Å gamma = 90 grad.
Volumen, Z	1767,11(8) Å ³ , 4
Densidad (calculada)	1,122 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,538 mm ⁻¹
F(000)	648
Tamaño del cristal	0,3 x 0,2 x 0,1 mm

Intervalo de theta para la recogida de datos	3,41 a 71,28 grad.
Índices limitantes	-6<=h<=5, -20<=k<=21, -23<=l<=23
Reflexiones recogidas	13300
Reflexiones independientes	3316 [R(int) = 0,0566]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados sobre la matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	3315 / 0 / 199
Bondad del ajuste para F ²	1,040
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,1001, wR2 = 0,2688
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1288, wR2 = 0,3065
Parámetros de la estructura absoluta	0,2(8)
Mayor diferencia de pico y separación	0,854 y -0,424 e.Å ⁻³

Ejemplo II. Preparación de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida y N-[4-(cianometil)fenil]-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida

5 *A. Preparación de tosilato de (1R,2S,5R)-mentilo*

10 Una solución de 50,10 g (0,321 moles) de (1R,2S,5R)-(-)-mentol en 300 ml de piridina en un matraz Erlenmeyer de 1 L se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y se añadieron con agitación 91,0 g (0,477 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo (TsCl) durante la agitación. La solución se mantuvo en el baño de hielo entre 0-10 °C durante 2 h, a continuación se precintó y se almacenó a 5 °C en un frigorífico durante 23 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 L de una mezcla hielo/agua con agitación, que condujo a un precipitado que se filtró con succión durante 30 min. El precipitado blanco se lavó en el embudo con 3 X 500 ml de agua, a continuación se secó en un horno de vacío durante 3 días (TA, 0,67 kPa (5 mm Hg)) para proporcionar el tosilato de (1R,2S,5R)-mentilo deseado para usar en la preparación del carbonitrilo siguiente (etapa B) que tiene estereoquímica opuesta en la posición C-1.

15 ¹RMN H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (d, 3H), 0,82 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,16 (d, 1H), 2,43 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

20 ¹³RMN C (125 MHz, CDCl₃): δ 15,46, 21,09, 21,87, 22,11, 23,17, 25,70, 31,90, 33,99, 42,19, 47,80, 83,92, 127,92, 129,91, 134,98, 144,56.

B. Preparación de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

25 A una solución de 6,33 g (20,4 mmoles) de tosilato de (1R,2S,5R)-mentilo en 100 ml de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente se añadieron 2,00 g (40,8 mmoles) de cianuro sódico. La mezcla se calentó a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 250 ml de agua y se extrajo con 3 X 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con 100 ml de agua, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron a vacío para proporcionar el (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo como un líquido de color amarillo claro.

30 ¹RMN H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,80-1,00 (m, 2H), 0,92 (d, 3H), 0,96 (d, 6H), 1,11-1,17 (t, 1H), 1,29 (q, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,80 (2, 1H), 1,92 (d, 1H), 2,00 (d, 1H), 3,08 (br s, 1H).

35 ¹³RMN C (125 MHz, CDCl₃): δ 20,82, 20,95, 22,01, 27,15, 28,70, 31,34, 31,46, 34,72, 37,56, 45,82, 121,27.

C. Preparación de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida

40 Una solución de 0,105 g (0,634 mmoles) de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo en 4,9 ml de dimetil sulfóxido se introdujo en un matraz de 10 ml con una varilla de agitación magnética. Tras añadir 0,60 ml de peróxido de hidrógeno al 35% y 0,097 g (1,2 mmoles) solución de hidróxido sódico al 50%, el matraz se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua, se extrajo dos veces con 10 ml de cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno combinadas se volvieron a extraer con 3 X 20 ml de agua, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color crema que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 75:25 hexano: acetato de etilo para proporcionar la (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida.

45 ¹RMN H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,94-1,05 (m, 2H), 1,19 (td, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,66 (br s, 1H), 5,50 (br s, 2H).

50 ¹³RMN C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,65, 21,83, 22,73, 25,74, 27,40, 30,62, 35,54, 39,50, 42,80, 46,74, 178,04.

MS (pulverización de iones): m/e 184 (MH⁺, 100%)

D. Preparación de N-[4-(cianometil)fenil]-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida

La N-[4-(cianometil)fenil]-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida se preparó como se ha descrito anteriormente para la preparación del isómero N-[4-(cianometil)fenil]-(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, es decir, por acoplamiento de la (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida preparada en las etapas A a C anteriores con yoduro de 4-(cianometil)fenilo. El material (1S,2S,5R)- (neoisómero) tiene las siguientes propiedades con la estructura confirmada mediante la obtención por rayos X de la estructura de un cristal obtenido en hexano/acetato de etilo.

¹RMN H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 0,93-1,25 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 5,50 (br s, 2H).

¹³RMN C (125 MHz, CDCl₃): δ 21,65, 21,83, 22,73, 25,74, 27,40, 30,62, 35,54, 39,50, 42,80, 46,74, 178,04.

MS (pulverización de iones): m/e 299 (MH⁺, 100%)

Pf: 167,0-169,0 °C

[α]_D^{27,5} +9,7° (0,0100 g/ml, CHCl₃)

Datos del cristal y refinamiento de la estructura:

Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O
Peso fórmula	298,42
Temperatura	299 °C (571(2) K)
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celda unidad	a = 9,7487(3) Å alfa = 90 grad. b = 11,0154(3) Å beta = 90 grad. c = 16,0495(4) Å gamma = 90 grad.
Volumen, Z	1723,49(8) Å ³ , 4
Densidad (calculada)	1,150 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0,551 mm ⁻¹
F(000)	648
Tamaño del cristal	0,3 x 0,2 x 1 mm
Intervalo de theta para la recogida de datos	4,87 a 71,24 grad.
Índices limitantes	-11<=h<=9, -13<=k<=12, -19<=l<=19
Reflexiones recogidas	13352
Reflexiones independientes	3242 [R(int) = 0,0620]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados sobre la matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	3241 / 0 / 199
Bondad del ajuste para F ²	1,004
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0441, wR2 = 0,0997
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0682, wR2 = 0,1136
Parámetros de la estructura absoluta	-0,2(4)
Mayor diferencia de pico y separación	0,118 y -0,150 e.Å ⁻³

Ejemplo III. Composiciones de dentífrico

Se prepararon composiciones de dentífrico (A-C) que comprende los refrescantes G-180 y neoisómero preparados en los Ejemplos I y II respectivamente, utilizando métodos convencionales. Los ingredientes se muestran como % en peso. Se muestran a continuación resultados de la evaluación sensorial de las composiciones por un panel compuesto por tres jueces. Los panelistas se cepillaron con cada uno de los dentífricos y a continuación puntuaron la sensación después de 10 minutos usando una escala de cinco puntos, en la que 5 representa la mayor intensidad. La duración de la sensación global, que incluyó tanto la sensación de frescor como cierta sensación picante/irritante/de quemadura en algunos casos, se recogió hasta que no produjo más frescor u otras sensaciones.

Dentífrico	A	B	C
Ingredientes	Peso (%)	Peso (%)	Peso (%)
Sorbitol	52,645	52,645	52,645
Hidróxido Sódico	2,3	2,3	2,3
Sílice 119	15,0	15,0	15,0
Goma Xantano	0,7	0,7	0,7
Carboximetilcelulosa Sódica	0,2	0,2	0,2
Pirofosfato Sódico	4,4	4,4	4,4

Agua Desionizada	10,0	10,0	10,0
Carbómero 956	0,4	0,4	0,4
Laurilsulfato de Sodio (Solución al 28%)	5,0	5,0	5,0
Sacarina Sódica	0,54	0,54	0,54
G-180 (Ejemplo I)	0,015	-	0,0075
Neo-G-180 (Ejemplo II)	-	0,015	0,0075
Aceite de Menta Piperita Rectificado	1,0	1,0	1,0
Sílice	7,8	7,8	7,8
Evaluación Sensorial			
Puntuación Sensorial (Después de 10 min.)	3,7	2,9	4,6
Duración de la Sensación (minutos)	46,0	37,0	78,7

Ejemplo IV Actividad refrescante de los neoisómeros

- 5 Los *neo*-refrescantes sintetizados según las rutas detalladas en la presente memoria se analizaron para evaluar su capacidad refrescante comparada con los correspondientes *l*-isómeros (muestras comerciales) usando el siguiente protocolo. Los refrescantes de control y ensayo se formularon en un dentífrico con varias concentraciones según la siguiente fórmula.

Formulación de Dentífrico con Refrescante	Nivel
Sílice, Tipo Dental, NF (Zeodent 119)	5,00%
Dióxido de Titanio para Dentífrico USP	0,53%
Carboximetilcelulosa Sódica, USP (7M8SF)	0,75%
Fosfato Sódico Tribásico Dodecahidrato	1,10%
Sorbitol en Solución, USP (LRS)	60,88%
Carbómero 956	0,30%
Fosfato Sódico Monobásico Monohidratado, USP	0,42%
Sílice, Tipo Dental, NF Zeodent 119	10,00%
Solución de Laurilsulfato Sódico 28%	4,00%
Aroma a Menta Verde	1,00%
Refrescante	variable
Agua Purificada, USP	C.S.

- 10 Se pidió a los panelistas (n=9) que se cepillaran durante 30 segundos con un dentífrico de control (que contenía una mezcla de refrescantes 1500 ppm de *l*-WS-3, 3000 ppm de mentol, 3000 ppm de MGA y 1000 ppm de WS-23), expectorar y asignar al dentífrico de control una puntuación de frescor de 60 en una escala 1-90. A continuación, se proporcionaron a los panelistas los dentífricos de ensayo en orden aleatorio y se les pidió que se cepillaran y valoraran cada muestra comparada con el control durante un periodo de 60 min. Las puntuaciones de frescor con respecto al control se resumen a continuación.

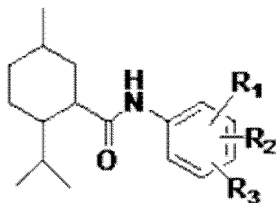
Refrescantes	Puntuación de Frescor con Respecto al Control				
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min
1500 ppm <i>l</i> -WS-3	53,5	36,5	27,0	20,5	15,5
1500 ppm <i>Neo</i> -WS-3	43,3	33,9	23,3	16,7	13,3
750 ppm <i>Neo</i> -WS-3 + 750 ppm <i>l</i> -WS-3	51,5	33,0	21,5	14,0	9,0
1500 ppm <i>l</i> -WS-5	53,9	40,0	26,7	17,8	13,3
1500 ppm <i>Neo</i> WS-5	61,9	39,3	29,3	21,4	15,7
750 ppm <i>Neo</i> -WS-5 + 750 ppm <i>l</i> -WS-5	57,0	44,0	29,0	21,5	14,0
500 ppm <i>l</i> -lactato de Mentilo (2S)	50,0	38,0	26,5	18,5	13,5
500 ppm <i>Neo</i> -lactato de Mentilo (2S)	62,2	43,9	33,9	27,5	16,7
1950 ppm <i>Neo</i> -lactato de Mentilo (~2:1 S:R)	50,6	42,8	30,6	22,2	16,7
1000 ppm <i>Neo</i> -piruvato de Mentilo	57,8	45,0	30,6	21,1	16,1
335 ppm <i>Neo</i> -acetato lactato de Mentilo (2S)	64,4	46,3	33,1	26,3	21,3

- 15 Los neoisómeros de WS-5 y lactato de mentilo mostraron mayor capacidad refrescante comparada con los *l*-isómeros. Donde el neoisómero no mostró la mayor capacidad refrescante tal como con WS-3, la combinación de los dos isómeros

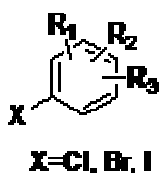
5 puede seguir siendo ventajosa para proporcionar una mejor experiencia durante el uso, tal como se demostró con la mezcla de G-180 y *neo*-G-180, en donde los efectos sensoriales negativos del uso de G-180 solo quedaron modulados por el neoisómero. Se cree que esto es el resultado de disponer de dos modelos de unión diferente al mismo sitio del receptor de refrescante. Los *neo*-derivados de lactato de mentilo mostraron una capacidad refrescante sorprendente. En particular, los *neo*-lactato de mentilo (2S) y *neo*-acetatolactato de mentilo [(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-2(S)-acetoxipropanoato] proporcionaron un frescor inicial muy intenso junto con un período de tiempo superior a 60 minutos, comparado con el *L*-lactato de mentilo. Los otros derivados de lactato de mentilo presentaron una tendencia similar.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar mentanocarboxamida N-sustituida de fórmula general



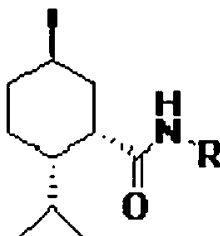
que comprende una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de cobre entre una mentano carboxamida primaria y un haluro de arilo de la fórmula general



en donde R_1 , R_2 y R_3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno puede ser hidrógeno o uno de R_1 , R_2 y R_3 puede ser un grupo seleccionado de halógeno, OH, hidroxí-C1-C4-alquilo, alcoxi C1-C4, NO_2 , CN, ciano-C1-C4-alquilo, acetilo, SO_2NH_2 , CHO, CO_2H y alquil C1-C4 carboxilato; dos de R_1 , R_2 y R_3 pueden ser H o alquilo C1-C4 y X es Cl, Br, I o mezclas de los mismos.

2. El proceso de la reivindicación 1 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de fosfato de potasio y el catalizador de cobre es un haluro de cobre, preferiblemente yoduro de cobre (I).
3. El proceso de la reivindicación 1 en donde la mentanocarboxamida primaria se prepara mediante
- reacción de un cloruro ácido de mentano con amoniaco en condiciones acuosas o
 - hidrólisis del mentanonitrilo correspondiente
4. El proceso de la reivindicación 1 en donde la estereoquímica de la mentanocarboxamida de partida se mantiene durante la reacción de acoplamiento con haluro de arilo para producir la mentanocarboxamida N-sustituida.
5. El proceso de la reivindicación 4 en donde (1S,2S,5R)-mentanocarboxamida se hace reaccionar con haluro de arilo para producir neoisómeros que tienen la configuración 1S,2S,5R de la mentanocarboxamida N-arilo sustituida.
6. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el proceso comprende la etapa de:
- derivatizar un alcohol de mentano de partida a un éster sulfonado u otro grupo saliente,
 - hacer reaccionar un derivado de alcohol de mentano de la etapa (a) con cianuro de sodio para obtener un mentanonitrilo que tiene la estereoquímica opuesta en la posición C-1 del alcohol de mentano de partida, y
 - derivatizar el mentanonitrilo obtenido en la etapa (b) mediante
 - someter el mentanonitrilo a condiciones de hidrólisis que comprenden peróxido de hidrógeno y dimetil sulfóxido para obtener una mentanocarboxamida que tiene la misma estereoquímica que el nitrilo, o
 - someter el mentanonitrilo a condiciones de hidrólisis que comprenden bromuro de hidrógeno para obtener un ácido mentanocarboxílico que tiene la misma estereoquímica que el nitrilo, o
 - someter un (1S,2S,5R)-mentanonitrilo a condiciones de hidrólisis que comprenden hidróxido de potasio para obtener un ácido (1R,2S,5R)-mentano carboxílico,
- preferiblemente en donde se utiliza *l*-mentol que tiene la configuración 1R,2S,5R como el alcohol de mentano de partida para obtener neoisómeros que tienen la configuración 1S,2S,5R, de mentano nitrilo, ácido mentano carboxílico y mentanocarboxamida.

7. El proceso de la reivindicación 6 que comprende además derivatizar un ácido *neo*-mentano carboxílico o cloruro de ácido *neo*-mentano mediante la reacción con un aminocompuesto para preparar compuestos de (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida N-sustituida que tiene propiedades refrescantes de fórmula general



5

en donde R se selecciona de alquilo C1-C8 lineal o ramificado, alquilo C1-C8 sustituido y arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, preferiblemente en donde el aminocompuesto se selecciona de etilamina, *terc*-butil amina o glicina etil éster para preparar N-etil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, N-*terc*-butil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida y N-etoxicarbonilmetil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, respectivamente.

10

15

8. El proceso de la reivindicación 6 que comprende además derivatizar una *neo*-mentano carboxamida haciendo reaccionar un haluro de alquilo para preparar compuestos de N-alquilo-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida que tienen propiedades refrescantes, preferiblemente en donde el haluro de alquilo es yoduro de etilo para preparar N-etil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida.

20

9. El proceso de la reivindicación 6 que comprende además derivatizar un ácido *neo*-mentano carboxílico o un cloruro de ácido *neo*-mentano haciendo reaccionar con un alcohol y preparar un éster de *neo*-carboximentano, preferiblemente en donde el alcohol es 1, 2-etanodiol o 1,2,3-propanotriol para preparar 2-hidroxi-etil éster del ácido (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxílico (*neo*-WS-4) y 2,3-hidroxipropil éster del ácido (1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxílico (*neo*-WS-30) respectivamente.

25

10. Un producto para su aplicación a la boca, garganta o piel que comprende una cantidad de un derivado de *neo*-mentano fabricado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1.

30

11. Un producto según la reivindicación 10 que comprende una mezcla de un compuesto éster de *neo*-mentilo, éter de *neo*-mentilo, éster de *neo*-mentanocarboxi o *neo*-mentanocarboxamida con un *l*-isómero correspondiente en una relación que oscila de 1:99 a 99:1.

35

12. Un producto según la reivindicación 10 seleccionado de composiciones para cuidado oral, de garganta, salud e higiene personal, composiciones comestibles, y composiciones de sabor o perfume, preferiblemente en una forma seleccionada de colutorio, gargarismos, dentífrico, pasta de dientes, pastilla dental, polvo dental, solución dental, goma de mascar, hilo o cinta dental, mondadientes, gominola para la garganta, jarabe para la tos, pastilla de antiácido y coadyuvante de digestión.

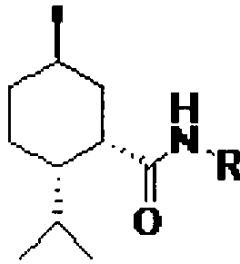
40

13. Uso de un producto que comprende un compuesto de éster de *neo*-mentilo, éter de *neo*-mentilo, *neo*-mentanocarboxamida o éster de *neo*-mentanocarboxi para proporcionar un efecto refrescante a la boca, garganta o piel.

45

14. Neoisómeros de éster de mentilo o derivados de éter de mentilo que tienen la configuración 1S,2S,5R y que tienen propiedades refrescantes seleccionados de lactato de *neo*-mentilo, acetatolactato de *neo*-mentilo, piruvato de *neo*-mentilo, succinato de *neo*-monomentilo, y 3-(*neo*-mentoxi)-1,2-propanodiol.

15. Neoisómeros de derivados de mentanocarboxamida que tienen la configuración 1S,2S,5R y que tienen propiedades refrescantes de fórmula general



5

en donde R se selecciona de alquilo C1-C8 lineal o ramificado, alquilo C1-C8 sustituido y arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, preferiblemente seleccionado de N-[4-(cianometil)fenil]-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, N-4-metoxifenil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, N-etil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida, N-etoxicarbonilmetil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida y N-*terc*-butil-(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanocarboxamida.