(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 621 328**

(51) Int. CI.:

C07C 275/16 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2011 PCT/EP2011/069020**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12056014**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2011 E 11779620 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2632420**

(54) Título: **Derivados de glutamina como desodorantes**

(30) Prioridad:

28.10.2010 GB 201018171

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

(73) Titular/es:

GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

(72) Inventor/es:

NATSCH, ANDREAS y
GRANIER, THIERRY

(74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de glutamina como desodorantes

La presente invención se refiere a compuestos nuevos que son útiles en la prevención o reducción de malos olores humanos, en particular del mal olor axilar humano, y a composiciones que contienen los mismos.

La piel humana está cubierta de glándulas sudoríparas y las regiones axilares de los seres humanos contienen una disposición particularmente densa de ellas. Las sustancias volátiles que se evaporan de esta zona del cuerpo humano suponen una contribución clave al mal olor del cuerpo humano.

El sudor secretado por las glándulas axilares es inodoro. Actualmente se aprecia que la acción de las bacterias que colonizan la piel es necesaria para generar los principios olorosos del sudor no oloroso. La axila es una región de la piel que está poblada densamente con bacterias. Esta población bacteriana está generalmente dominada por dos géneros, a saber, *Staphyllococcus* y *Corynebacteria*. El fuerte mal olor axilar se ha correlacionado con la presencia de una alta población de estas últimas.

Se sabe que el sudor fresco contiene moléculas precursoras inodoras, que se transforman en sustancias volátiles de olor fétido por acción de las enzimas contenidas en *Corynebacteria*. Más específicamente, se sabe que los sustratos de N alfa–acil–glutamina representan los principales precursores contenidos en el sudor y que son escindidos por la enzima N–alfa–acil–glutamina–aminoacilasa expresada por *Corynebacteria* para liberar ácidos grasos de olor desagradable.

Se ha propuesto eliminar o, como mínimo, mejorar, el mal olor mediante la inhibición de esta enzima bacteriana, de tal manera que ya no puede actuar sobre estos precursores no odoríferos.

La patente de Estados Unidos 5.925.339 da a conocer una clase de derivados de glutamina como precursores de fragancia para prevenir el mal olor humano. No se apreció que estos derivados de glutamina actuaran sobre una enzima y, de hecho, la enzima N–alfa–acil–glutamina–aminoacilasa concreta ni siquiera se conocía en la fecha de presentación de esta cita.

De hecho, los derivados de glutamina dados a conocer en la presente patente son sustratos competitivos de la enzima N–alfa–acil–glutamina–aminoacilasa. Es decir, cuando estos derivados se ponen en contacto con la enzima, son escindidos por ella.

Estos sustratos competitivos compiten con los sustratos de N–alfa–acil–glutamina contenidos en el sudor por la enzima. De forma natural, a medida que los sustratos competitivos se unen a la enzima y son escindidos, su concentración disminuye en función del tiempo. A medida que disminuye la concentración de estos sustratos competitivos, no pueden competir de forma tan eficaz con los sustratos de N–alfa–acil–glutamina y la actividad que contrarresta el mal olor de una composición desodorante que contiene los sustratos competitivos también disminuye. Por consiguiente, si se requiere un efecto prolongado de contrarrestar el mal olor, se deben utilizar concentraciones altas de estos sustratos competitivos en las composiciones desodorantes para las axilas para tener en cuenta estos efectos de adsorción.

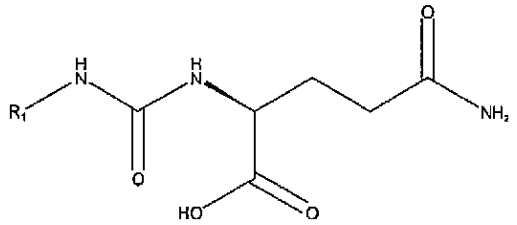
Sigue siendo necesario proporcionar compuestos que sean inhibidores de la enzima N–alfa–acil–glutamina–aminoacilasa expresada por bacterias, en el sentido de que se unen a la enzima e interfieren con la función enzimática y no son meramente sustratos competidores que son consumidos por la enzima. Solo de esta manera pueden desarrollarse agentes activos muy potentes para contrarrestar el mal olor que sean capaces de ejercer una duración prolongada de los efectos de desodorancia, incluso cuando se utilizan a concentraciones relativamente bajas.

Sorprendentemente, en la actualidad el presente solicitante ha descubierto un grupo de derivados de glutamina que no son escindidos por la enzima N–alfa–acil–glutamina–aminoacilasa, pero que son verdaderos inhibidores de la enzima.

En el documento EP0207358 se da a conocer en la página 37, el compuesto 27 (que es naftil–carbamoíl–glutamina) y WILLIAM ERIC GAUNT Y ARTHUR WORMALL, BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 30,1 de enero de 1.936, páginas 1.915–1.922, dan a conocer, en la página 1.922, el compuesto fenil–carbamoíl–glutamina; ambos compuestos están excluidos y no reivindicados en la presente solicitud.

La presente invención proporciona en un primer aspecto un compuesto de fórmula (I)

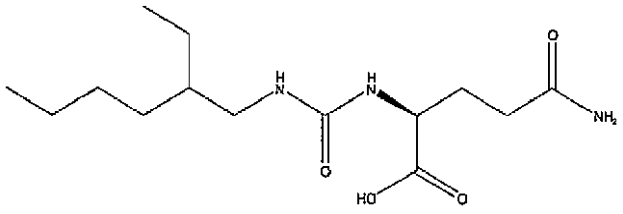
(I)



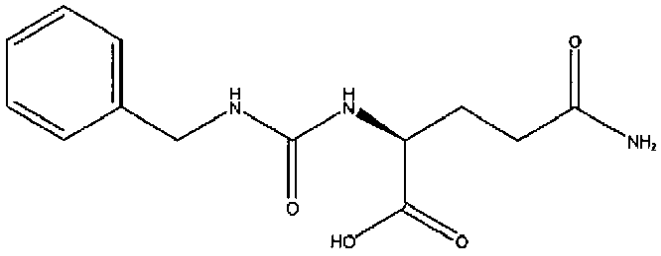
y sales del mismo, en la que:
R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, con la condición de que R_1 no sea fenilo o naftilo.

Más particularmente, R_1 representa 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, ciclooctilo, 5–fenil–3–metilpentilo.

Entre los compuestos particulares de fórmula (I) se incluyen



Compuesto Ia



Compuesto Ib

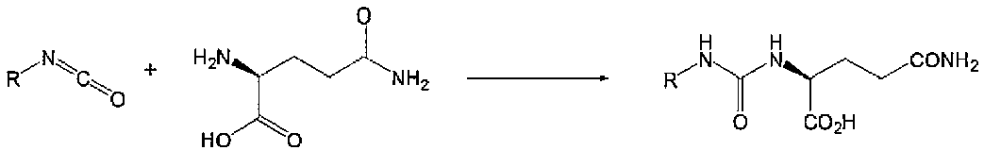
y sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales se unen a la enzima. Este es el factor más importante que rige la eficacia de dichos compuestos. También es importante para la actividad, la capacidad de un compuesto para ser absorbido por la bacteria. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que el compuesto Ia y el compuesto Ib muestran una eficacia particularmente buena como inhibidores y se cree, sin pretender estar limitado por ninguna teoría en particular, que estos compuestos son particularmente bien absorbidos por las bacterias.

La población bacteriana en la piel humana es muy diversa y se ha indicado un gran número de especies de *Corynebacteria*. Estas bacterias poseen enzimas de aminoacilasa diferentes, que pueden unirse a inhibidores sintéticos con afinidad diferente, pero todas estas enzimas aminoacilasas tienen la coincidencia de que son capaces de escindir el sustrato natural. Por lo tanto, los inhibidores con una similitud estructural alta con el sustrato natural, pero que no son escindidos por la enzima, pueden unirse al sitio activo de las enzimas de un gran número de especies bacterianas e inhibir de este modo la formación de malos olores de un amplio espectro de bacterias.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según procedimientos sintéticos conocidos, utilizando materiales de partida disponibles habitualmente. Estos procedimientos y materiales se conocen en la literatura química.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan, del modo más conveniente, mediante la adición de L–glutamina a isocianatos de alquilo o arilo.



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente.

Las condiciones en las que se lleva a cabo esta síntesis son bien conocidas por los expertos en la materia y no está justificada una discusión general en el presente documento. En los ejemplos que figuran más adelante se expone una discusión adicional de las condiciones de síntesis.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, se pueden utilizar para prevenir, suprimir o atenuar olores indeseables, particularmente malos olores humanos, más particularmente el mal olor axilar humano, cuando se aplican a la piel humana, en particular, a la piel en la región de la axila.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, se pueden utilizar en productos de consumo, tales como productos cosméticos principalmente para su utilización en piel humana, tales como desodorantes para la axila, antitranspirantes o cualquier otro producto para su utilización en la piel. Los productos de consumo también pueden incluir lociones, polvos, ungüentos, toallitas corporales, colonias, cremas de afeitar y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, también se pueden utilizar en productos de consumo para el tratamiento de telas que después entran en contacto con la piel humana. Preferentemente se utilizan en productos potenciadores de telas, tales como aerosoles de prelavado o para después del lavado, pulverizadores de descarga, barras, láminas no tejidas y potenciadores de telas líquidos o granulares.

Los compuestos de fórmula (T) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, también se pueden añadir a cualquier detergente de lavado y suavizante de telas para su depósito sobre la tela y, después, ejercer su actividad una vez que la tela entra en contacto con la piel humana.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, tal como ya se ha indicado en el presente documento, son verdaderos inhibidores de la enzima N–alfa–acil–aminoacilasa. Puesto que no se escinden y, por lo tanto, no son consumidos por la enzima, pueden utilizarse en productos de consumo a concentraciones más bajas de lo que sería posible si los compuestos fueran meros sustratos competitivos escindibles por la enzima.

Normalmente, los compuestos de la fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, también se pueden utilizar en productos de consumo en cantidades que varían del 0,05 al 2%, preferentemente del 0,1 al 1%.

En la preparación de un producto de consumo, los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo, se pueden combinar con otros ingredientes utilizados en productos de consumo utilizados principalmente en la desodorancia corporal. Puede ser deseable un agente activo adicional que contrarreste el mal olor. Esto podría ser un perfume, un agente activo antitranspirante o un agente activo antimicrobiano.

Los agentes activos antitranspirantes típicos incluyen sales activas astringentes, en particular sales de aluminio, circonio y mezclas de aluminio/circonio, incluyendo tanto sales inorgánicas como sales con aniones orgánicos y complejos. Las sales astringentes preferentes incluyen haluros de aluminio, circonio y aluminio/circonio y sales de halohidrato, tales como clorhidratos. Los niveles de incorporación pueden ser del 0,5% al 60%, en peso de la

composición de la que forman parte.

Los agentes activos antimicrobianos típicos incluyen compuestos de amonio cuaternario (tales como sales de cetiltrimetilamonio), clorhexidina y sales de los mismos; monocaprato de diglicerol, monolaurato de diglicerol, monolaurato de glicerol, sales de polihexametilenbiguanida (también conocidas como sales de poliaminopropilbiguanida, siendo un ejemplo, Cosmocil CQ disponible en la firma Arch chemicals), 2,4,4'–tricloro, 2'–hidroxidifeniléter (triclosán) y 3,7,11–trimetildodeca–2,6,10–trienol (farnesol). Los niveles de incorporación pueden ser del 0,01% al 1% en peso de la composición. Los agentes activos antimicrobianos preferentes son sales de poliaminopropilbiguanida, que muestran una eficacia particularmente buena si se combinan con compuestos de acuerdo con la presente invención.

Se puede formar una sal de los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, y, más particularmente, 2–etilhexilo, bencilo, 4–bencilfenilo, 3–bencilfenilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo o 5–fenil–3–metilpentilo con poliaminopropilbiguanida y utilizar directamente en productos de consumo, proporcionando de este modo el efecto antibacteriano y el efecto de inhibición de la enzima.

El producto de consumo puede contener un material vehículo que puede ser hidrófobo o hidrófilo, sólido o líquido.

Los líquidos hidrófobos incluyen siliconas líquidas, es decir, poliorganosiloxanos líquidos. Tales materiales pueden ser cíclicos o lineales, entre los ejemplos se incluyen fluidos de silicona 344, 345, 244, 245, 246, 556 y la serie 200 de Dow Corning; las siliconas 7207 y 7158 de Union Carbide Corporation; y silicona SF1202 de General Electric. Como alternativa, o adicionalmente, pueden utilizarse líquidos hidrófobos no silicónicos. Tales materiales incluyen aceites minerales, poliisobuteno hidrogenado, polideceno, parafinas, isoparafinas, como mínimo, de 10 átomos de carbono, aceites de ésteres alifáticos o aromáticos (por ejemplo, miristato de isopropilo, miristato de laurilo, palmitato de isopropilo, sebecato de diisopropilo, adipato de diisopropilo o benzoatos de alquilo de C_8 a C_{18}) y éteres de poliglicol, por ejemplo, éteres de poliglicolbutanol.

También se pueden utilizar materiales vehículo líquidos hidrófilos, por ejemplo, agua. Los materiales vehículo líquidos incluyen disolventes orgánicos. Entre ellos se incluyen disolventes orgánicos que son alcoholes alifáticos, por ejemplo, alcoholes monohídricos o polihídricos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, y éteres de poliglicol, tales como éteres de oligoglicol que tienen de 2 a 5 unidades de repetición. Entre los ejemplos se incluyen dipropilenglicol, glicerol, propilenglicol, butilenglicol, etanol, propanol, isopropanol y alcoholes metilados industriales.

También se pueden utilizar mezclas de materiales vehículos. La cantidad de material vehículo utilizada es, preferentemente, como mínimo, del 5%, más preferentemente, del 30% al 99% en peso de una composición de producto de consumo.

También pueden utilizarse agentes estructurantes y emulsionantes en las composiciones de productos de consumo de la presente invención. Pueden estar presentes en niveles del 1% al 30% en peso de la composición. Entre los agentes estructurantes adecuados se incluyen espesantes celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa y dibenciliden sorbitol. Entre otros agentes estructurantes adecuados se incluyen estearato de sodio, alcohol estearílico, alcohol cetílico, aceite de ricino hidrogenado, ceras sintéticas, ceras de parafina, ácido hidroxiesteárico, dibutillauroilglutamida, ceras de alquilsilicona, bentonita quaternium 18, hectorita quaternium 18, sílice y carbonato de propileno. Entre los emulsionantes adecuados se incluyen esteareth–2, esteareth–20, esteareth–21, ceteareth–20, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol cetearílico, estearato de PEG–20, copoliol de dimeticona y poloxaminas.

Otros emulsionantes/surfactantes son solubilizantes de perfume y agentes de lavado. Entre los ejemplos de los primeros se incluyen aceite de ricino PEG–hidrogenado, disponible en la firma BASF en las gamas Cremaphor RH y CO. Entre los ejemplos de estos últimos se incluyen éteres de poli(oxietileno). Ciertos modificadores sensoriales son componentes deseables adicionales en las composiciones de la presente invención. Entre las clases adecuadas de modificadores sensoriales se encuentran emolientes, humectantes, aceites volátiles, aceites no volátiles y sólidos en partículas que imparten lubricidad. Entre los ejemplos de tales materiales se incluyen ciclometicona, dimeticona, dimeticonol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, talco, sílice finamente dividida (por ejemplo, Aerosil 200), polietileno (por ejemplo, Acumist B18), polisacáridos, almidón de maíz, benzoato de alcohol C_{12}–C_{15}, éter de miristilo PPG–3, octil dodecanol, isoparafinas C_7–C_{14}, adipato de diisopropilo, laurato de isosorbida, éter butílico PPG–14, glicerol, poliisobuteno hidrogenado, polideceno, dióxido de titanio, fenil–trimeticona, adipato de dioctilo y hexametildisiloxano.

La fragancia es también un componente adicional deseable en una composición de producto de consumo de la presente invención. Entre los materiales adecuados se incluyen perfumes convencionales, tales como aceites de perfume, y también se incluyen los llamados deoperfumes, como se describen en el documento EP 545.556 y otras publicaciones. Estos últimos materiales también pueden clasificarse como agentes antimicrobianos orgánicos adicionales. Los niveles de incorporación son, preferentemente, de hasta el 4% en peso.

Otros componentes adicionales que también pueden incluirse son colorantes y conservantes, por ejemplo, parabenos de alquilo C_1–C_3.

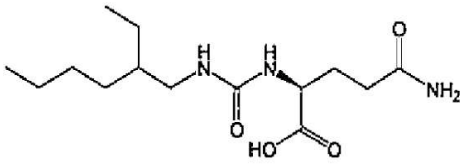
Si la composición del producto de consumo está en forma de una composición de aerosol, se utiliza típicamente un propulsor volátil. El nivel de incorporación del propulsor volátil es, típicamente, de 30 a 99 partes en peso. Se prefieren propulsores volátiles no clorados, en particular hidrocarburos licuados o gases de hidrocarburos halogenados (particularmente hidrocarburos fluorados, tales como 1,1–difluoroetano y/o 1–trifluoro–2–fluoroetano) que tienen un punto de ebullición inferior a 10 grados centígrados y, especialmente, aquellos con un punto de ebullición inferior a cero grados centígrados. Es especialmente preferente la utilización de gases de hidrocarburos licuados, y especialmente de hidrocarburos de C_3 a C_6, incluyendo propano, isopropano, butano, isobutano, pentano e isopentano, y mezclas de dos o más de los mismos. Los propulsores preferentes son isobutano, isobutano/isopropano, isobutano/propano y mezclas de isopropano, isobutano y butano.

Entre otros propulsores que pueden contemplarse se incluyen éteres alquílicos, tal como éter dimetílico, o gases no reactivos comprimidos, tales como aire, nitrógeno o dióxido de carbono.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1. Preparación de un compuesto de fórmula (I)

Ejemplo 1a: N2–[(2–etilhexilamino)carbonil]–L–glutamina (compuesto Ia)

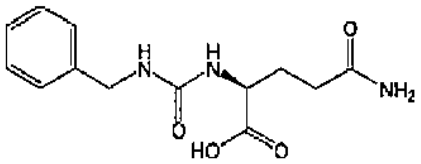


A 5ºC, se trató, sucesivamente, una suspensión de L–(+)–glutamina (23,1 g, 158 mmol) en agua/dioxano a 1:1 (300 ml) con una disolución acuosa 2 N de NaOH (79 ml) y con isocianato de 2–etilhexilo (25 g, 158 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas, al tiempo que se elevaba su temperatura a 20ºC (valor final del pH: 6) y se filtró. El filtrado se lavó dos veces con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se acidificaron con una solución acuosa 2N de HCl hasta un pH de 1. La filtración del precipitado resultante y el secado al vacío proporcionaron N2–[(2–etilhexilamino)carbonil]–L–glutamina (42 g, 88%, sólido blanco).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 7,60–7,10 (s a, NH), 7,00–6,60 (s a, NH), 6,50–5,80 (s a, 2H, NH_2), 4,06 (*dd,* J = 5,1, 8,1, CHN), 2,99–2,86 (m, 2H, CH_2N), 2,17–2,02 (m, 2H, CH_2CON), 1,94–1,82 *(m,* 1H), 1,75–1,62 (m, 1H), 1,36–1,11 *(m,* 9 H), 0,86 (*t*, J = 7,0, Me), 0,82 (t, J = 7,3, Me).
RMN de ^{13}C (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 174,90 (s), 174,07 (s), 158,36 (s), 52,51 (d), 42,22 (*t*), 39,82 (d), 31,68 (*t*), 30,84 (*t*), 28,84 (*t*), 28,57 (*t*), 24,05 (*t*), 22,96 (*t*), 14,39 (c), 11,21 (c).

EM (EI): 285 (2), 284 (9), 283 (25), 267 (18), 266 (100), 265 (7), 237 (6), 225 (13), 210 (5), 194 (2), 185 (54), 172 (32), 168 (60), 155 (70), 154 (18), 140 (11), 129 (17), 127 (14), 126 (11), 113(21), 84 (47).

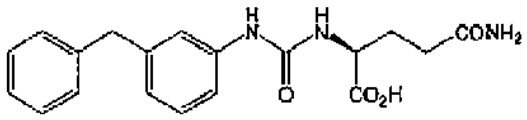
Ejemplo 1b: N2–[(bencilamino)carbonil]–L–glutamina (compuesto Ib)



La preparación a partir de L–(+)–glutamina (5,39 g, 36,9 mmol) e isocianato de bencilo (4,96 g, 36,9 mmol) (valor final de pH después de 24 horas de agitación: 8–9) dio N2–[(bencilamino)carbonil]–L–glutamina (7,0 g, 68%, sólido blanco).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 7,42–7,30 (s a, NH), 7,34–7,18 (*m*, C_6H5), 6,84–6,69 (s a, NH), 6,74–6,48 (s a, NH), 6,54–6,18 (s a, NH), 4,24 (*d*, J = 15,4, PhCHN), 4,19 (*d*, J = 15,4, PhC*H*N), 4,10 (*dd*, J = 5,2, 8,2, CHN), 2,19–2,05 (*m*, 2H, CH_2CON), 1,97–1,86 (*m*, 1H), 1,78–1,66 (*m*, 1H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 174,87 (*s*), 173,98 (*s*), 158,27 (*s*), 141,10 (*s*), 128,64 (*d*, 2 C), 127,41 (*d*, 2 C), 126,99 (*d*), 52,68 (*d*), 43,24 (*t*), 31,75 (*t*), 28,38 (*t*).
EM (EI): 262 (10), 261 (41), 245 (15), 244 (100), 216 (7), 203 (13), 202 (35), 188 (29), 173 (4), 153 (6), 138 (2), 132 (15), 129 (9), 125 (7), 106 (41), 91 (50).

Ejemplo 1c: N2–[(3–bencilfenilamino)carbonil]–L–glutamina



La preparación a partir de L–(+)–glutamina (0,487 g, 3,33 mmol) e isocianato de 3–bencilfenilo (0,719 g, 3,33 mmol) (valor final de pH después de 24 horas de agitación: 5–6) dio N2–[(bencilfenilamino)carbonil]–L–glutamina (0,862 g, 73%, sólido blanco).

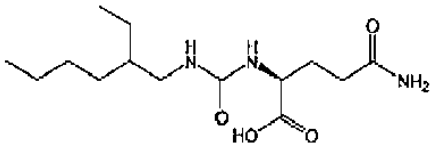
RMN de ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 15,00–10,00 (s a, CO_2H}, 8,76–8,67 (s a, NH), 7,48–7,04 *(m,* 9 H), 6,78 (s a, NH), 6,77 (s a, NH), 6,51 (*d* a, J = 7,1, NH), 4,20–4,09 (*m* a, CHN), 3,86 (*s*, PhCH_2), 2,23–2,05 (*m*, 2H, CH_2CON), 2,04–1,91 (*m*, 1H), 1,84–1,68 (*m*, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 174,52 (*s*), 173,86 (*s*), 155,29 (*s*), 142,16 (*s*), 141,66 (*s*), 140,79 (*s*), 129,15 (*d*), 129,12 (*d*, 2 C), 128,82 (*d*, 2 C), 126,37 (*d*), 122,17 (*d*), 118,27 (*d*), 115,76 (*d*), 52,35 (*d*), 41,70 (*t*), 31,60 (*t*), 28,22 (*t*).
EM (EI): 338 (15), 337 (53), 321 (12), 320 (58), 279 (12), 278 (36), 226 (10), 210 (17), 209 (100), 208 (17), 201 (12), 184 (14), 183 (98), 182 (47), 181 (12), 180 (53), 167 (44), 165 (42), 152 (13), 91 (18).

Ejemplo 2. Inhibición de la formación de ácidos malolientes: comparación del compuesto de la presente invención con sustrato alternativo

Se cultivó *Corynebacterium* Ax 20 durante la noche, se recogió y se resuspendió en un tampón fosfato (50 mM, pH 7,5). Se disolvieron diferentes compuestos en dimetilsulfóxido y se añadieron a las células a una concentración final de 10 ppm, 100 ppm, 500 ppm y 1.000 ppm. A continuación, se preincubaron las células con el agente de ensayo durante 30 minutos, 4 horas, 8 horas o 24 horas. Después de este perıodo de preincubación, se añadió el sustrato natural Nα–(3–hidroxi–3–metil–hexanoíl)–glutamina (concentración final 1 mM) y las células se incubaron adicionalmente durante 90 minutos. El ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico liberado se determinó mediante análisis de CG y se comparó con muestras de control para evaluar la capacidad de reducción del mal olor de un compuesto dado en las células bacterianas. A continuación, las muestras se analizaron adicionalmente para determinar la escisión del compuesto sintético por la acción de las enzimas bacterianas.

El compuesto de la presente invención Ia



se comparó con el compuesto II, que es un sustrato alternativo según la patente de Estados Unidos 5.925.339.

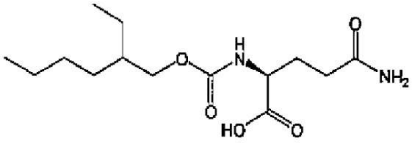


Tabla 1: Inhibición de la liberación de ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico

		% de inhibición por varias concentraciones del compuesto de ensayo			
	Tiempo de preincubación (h)	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1.000 ppm
Compuesto Ia	0,5 h	61,0	75,8	92,4	92,5
Compuesto Ia	4 h	52,2	81,2	100,0	91,5
Compuesto Ia	8 h	65,2	86,0	100,0	91,8
Compuesto Ia	24 h	19,9	83,2	100,0	89,6
Compuesto II	0,5 h	2,8	33,4	76,6	83,0
Compuesto II	4 h	–4,4	–25,2	59,9	79,5
Compuesto II	8 h	8,3	–9,8	–5,6	41,3
Compuesto II	24 h	–1,0	–13,3	–28,8	–23,1

Tabla 2: Liberación de 2–etil–hexanol o 2–etil–hexilamina

	Tiempo de preincubación (h)	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1.000 ppm
Compuesto Ia	0,5 h	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.
Compuesto Ia	4 h	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.
Compuesto Ia	8 h	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.
Compuesto Ia	24 h	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.	d.l.d.
Compuesto II	0,5 h	3,9	26,6	55,6	78,3
Compuesto II	4 h	3,1	29,8	115,2	177,3
Compuesto II	8 h	3,1	27,6	152,3	288,2
Compuesto II	24 h	2,3	17,5	89,5	176,0

Nota: para el compuesto Ia, se evaluó la liberación de 2–etil–hexilamina y, correspondientemente, para el compuesto II se determinó la liberación de 2–etil–hexanol. d.l.d = por debajo del límite de detección. A partir de 1.000 pm del compuesto II, en teoría se puede liberar un máximo de 430 ppm de 2–etilhexanol, este máximo no se alcanza porque las bacterias metabolizan adicionalmente este compuesto.

Los datos de la tabla 2 muestran que el compuesto II es escindido por las bacterias, mientras que el compuesto Ia es estable. La cantidad de 2–etilhexanol liberado aumenta progresivamente con el tiempo y luego comienza a desaparecer a las 24 horas debido al metabolismo bacteriano adicional.

Por tanto, la inhibición para la molécula II, tal como se muestra en la tabla 1, se reduce tras la preincubación prolongada. Por otra parte, la inhibición por el compuesto Ia, básicamente, permanece constante después de una preincubación prolongada con las bacterias. Por tanto, el compuesto Ia es un inhibidor verdadero, mientras que el compuesto II es un sustrato alternativo. Los valores de inhibición para el compuesto II incluso se vuelven negativos, lo que indica que el sustrato estimula la producción de la enzima por las bacterias, lo que no es infrecuente para las bacterias (es decir, la activación dependiente de sustrato de los genes catabólicos).

A partir de los datos de la tabla 1 se pueden estimar los valores de CI_{50} (concentración para inhibición del 50% de la liberación de malos olores). Estos se muestran en la tabla 3.

	CI_{50} (en ppm)	
Tiempo de preincubación	Compuesto Ia	Compuesto II
0,5 h	<10	253,3
4 h	<10	387,2
8 h	<10	> 1.000
24 h	52,8	>>1.000

El compuesto Ia tiene una actividad inhibidora sorprendentemente buena cuando se compara con el compuesto sustrato alternativo II. Por tanto, con un tiempo de preincubación de 0,5 horas, el compuesto Ia es > 25 veces más fuerte que el compuesto II y con 8 horas de tiempo de preincubación es > 100 veces más activo.

Ejemplo 3. Inhibición de la formación de ácidos malolientes: comparación de la actividad del compuesto de la presente invención en diferentes especies bacterianas

La inhibición de la liberación de malos olores se analizó en diferentes especies bacterianas, todas aisladas de la axila humana. Se usó el procedimiento del ejemplo 2.

Como se indica en la tabla 4, el compuesto Ia de la presente invención es activo en todas las especies bacterianas, lo que indica que se transporta eficientemente a todas estas bacterias, por lo que da una actividad de banda ancha.

Tabla 4. % de inhibición de la liberación de ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico en diferentes especies bacterianas

	Tiempo de preincubación	Concentración (ppm)	% de inhibición de la liberación de ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico					
			Ax20	Ax30	Ax43	Ax52	Ax73	Promedio
Ia	0,5 h	10	51	95	93	77	107	84,6
Ia	2 h	10	50	93	97	86	70	79,2
Ia	0,5 h	100	81	100	97	83	87	89,6
Ia	2 h	100	86	100	99	94	94	94,6
Ax20 *Corynebacterium glaucum*; Ax30, *Arthrobacter woluwensis*; Ax43, *Corynebacterium tuberculostearicum*; Ax52, *Corynebacterium mucifaciens*; Ax73, *Corynebacterium coyleae*								

Ejemplo 4. Inhibición de la formación de ácidos malolientes: comparación de compuestos de la presente invención con diferentes residuos R1

Los compuestos de diferentes R1 se analizaron con el procedimiento del ejemplo 2, los resultados se encuentran en la tabla 5.

Tabla 5. % de inhibición de la liberación de ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico por compuestos con R1 diferentes

R1	% de inhibición de la liberación de ácido 3–hidroxi–3–metil–hexanoico (100 ppm del compuesto de ensayo)
2–etilhexilo	79,8
3–bencilfenilo	71,0
4–bencilfenilo	70,5
4–pentilfenilo	66,2
naftilo	65,9
4–butilfenilo	63,6
bencilo	61,0
ciclooctilo	60,2
4–etilfenilo	60,1
4–isopropilfenilo	58,9
3–etilfenilo	57,5
5–fenil–3–	56,5

Ejemplo 5. Combinación del compuesto de la presente invención con sales de poliaminopropil biguanida (Cosmocil CQ)

La inhibición de la liberación de mal olor por el compuesto Ia combinado con sales de poliaminopropil biguanida (Cosmocil CQ) se analizó con el procedimiento del ejemplo 2.

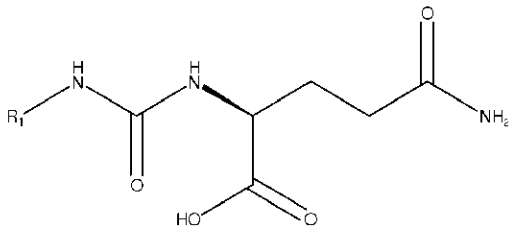
	Cosmocil CQ			
	0 ppm	100 ppm	200 ppm	500 ppm
Compuesto Ia, 0 ppm	0,0	11,3	33,1	64,1
Compuesto Ia, 10 ppm	61,0	58,8	75,6	85,2
Compuesto Ia, 100 ppm	75,8	85,9	95,6	100,0

Los resultados indican que el ingrediente desodorante antibacteriano Cosmocil CQ da un control insuficiente del control del mal olor aunque se analice a 500 ppm, mientras que esta actividad se mejora claramente combinándola con el compuesto Ia de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

(I)



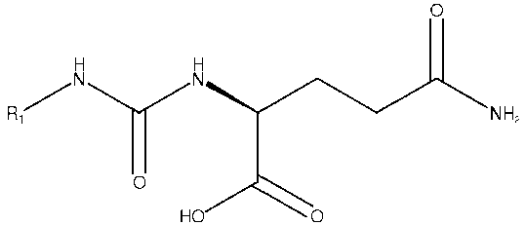
o sales del mismo, en la que
R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, con la condición de que R_1 no represente fenilo o naftilo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en 2–etilhexilo, bencilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, ciclooctilo y 5–fenil–3–metilpentilo.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo 2–etilhexilo.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_1 representa un grupo bencilo.

5. Composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



o sales del mismo, en la que
R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo, con la condición de que R_1 no represente fenilo o naftilo.

6. Composición, según la reivindicación 5, en la que dicho compuesto está presente en cantidades del 0,05 al 2% en peso.

7. Composición, según la reivindicación 5 ó 6, que comprende adicionalmente una sal de poliaminopropil biguanida.

8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que es una composición desodorante.

9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que es un producto para el tratamiento de telas.

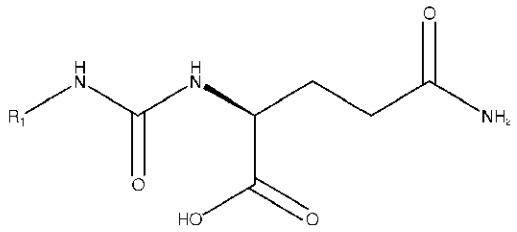
10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que R_1 representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en 2–etilhexilo, bencilo, 4–pentilfenilo, 4–butilfenilo, 4–propilfenilo, 4–isopropilfenilo, 4–etilfenilo, 3–etilfenilo, naftilo, ciclooctilo y 5–fenil–3–metilpentilo.

11. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la que R_1 representa un grupo 2–etilhexilo.

12. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que R_1 representa un grupo bencilo.

13. Procedimiento de tratamiento del mal olor axilar que comprende la etapa de aplicar a la axila humana un compuesto de fórmula (I)

(I)



o sales del mismo,

o una composición que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o sales del mismo en la que
R_1 representa alquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, 4–bencilfenilo o 3–bencilfenilo.