

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 061**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/06** (2006.01)

**A61K 8/42** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/EP2014/054587**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139952**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14709261 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2968082**

54 Título: **Liberación prolongada de determinados componentes de fragancias de composiciones para el cuidado personal**

30 Prioridad:

**13.03.2013 US 201361778802 P**

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

**10.07.2017**

73 Titular/es:

**UNILEVER N.V. (100.0%)  
Weena 455  
3013 AL Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:

**HARICHIAN, BIJAN;  
CLOUDSDALE, IAN STUART;  
YANG, LIN y  
DICKSON, JR, JOHN KENNETH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 623 061 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**

Liberación prolongada de determinados componentes de fragancias de composiciones para el cuidado personal

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a composiciones para el cuidado personal que tras aplicación a una superficie corporal humana prolongan la liberación de determinados componentes de fragancias muy volátiles, mejorando así la estética de estas composiciones al prolongar el efecto de fragancia.

**Antecedentes de la invención**

10 Quizás la estética más importante de un producto para el cuidado personal para un consumidor es la fragancia. También es importante prolongar la vida del aroma de forma que los consumidores puedan obtener el placer del aroma durante un periodo de tiempo más largo.

15 Se han descrito muchas técnicas para manipular el tiempo y el impacto de la fragancia. La generación retardada se ha logrado mediante la encapsulación de ingredientes del aroma. Por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.135.747 (Faryniarz et al.) describe una mezcla de perfume desodorante que contrarresta el mal olor, sin aroma, encapsulada dentro de un material de pared semipermeable y una mezcla de perfume con fragancia no encapsulada que se puede liberar rápidamente en un vehículo cosméticamente aceptable. La liberación lenta también se ha logrado con pro-perfumes. Estos compuestos químicos se rompen lentamente liberando un componente odorífero como un fragmento de degradación. El mentol es el constituyente de degradación suministrado con más frecuencia comercialmente de pro-perfumes contenidos en composiciones para el cuidado personal. Es ilustrativa de esta tecnología la patente de EE.UU. 6.100.233 (Sivik et al.) que usa un pro-perfume de  $\beta$ -cetoéster que se transforma en alcoholes con fragancia liberados químicamente tales como linalol, dihidromircenol y otros alcoholes.

20 También se han descrito tecnologías de liberación constante. Las más destacadas son una serie de descripciones de perfumes duraderos. Véase, la patente de EE.UU. 5.833.999; patente de EE.UU. 5.849.310 y patente de EE.UU. 6.086.903 todas de Trinh et al., que describen composiciones para el tratamiento personal que suministran un perfume duradero que proporciona una sensación olfativa duradera.

25 Se han descrito derivados de triciclododecano y en algunos casos triciclododecanamidas. Véase, por ejemplo Kilburn et al., patente de EE.UU. 8.053.431 B2; WO2004/089415A2 (Novo Nordisk A/S); WO2004/089416A2 (Novo Nordisk A/S); Narula et al., US 4.985.403; Mathonneau, US 2006057083; WO06/119283 (Hunton & Williams LLP); WO08/054144 (Amorepacific Corporation).

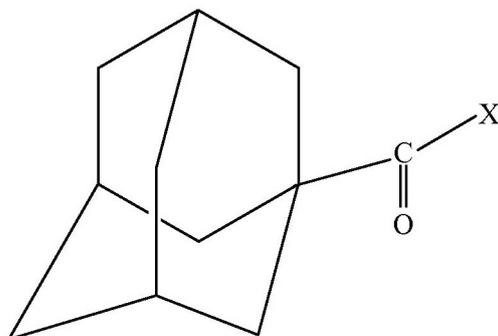
30 Aunque se conocen tecnologías para la liberación retardada y la generación de perfume prolongada, siguen siendo necesarias tecnologías comercialmente factibles alternativas, que no necesiten la fabricación complicada y proporcionen aroma inmediatamente tras de la aplicación y después durante un tiempo prolongado.

**Resumen de la invención**

Se describe una composición de aceite y agua para el cuidado personal, que incluye:

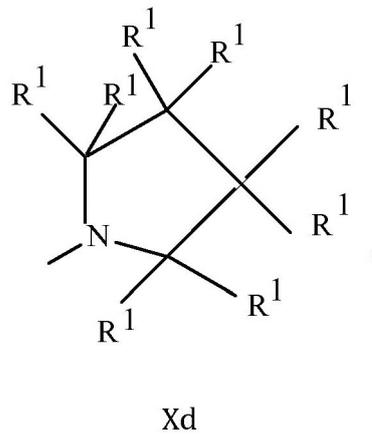
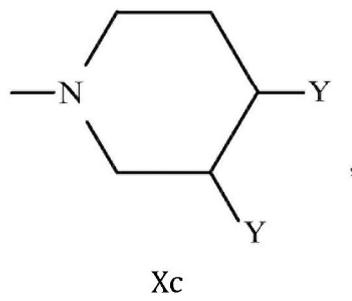
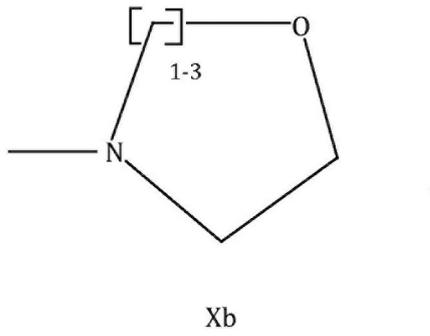
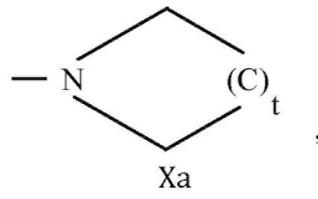
35 (i) de aproximadamente 0,000001 a aproximadamente 2% de un componente de fragancia seleccionado del grupo que consiste en alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, genaniol, lilial, y mezclas de los mismos;

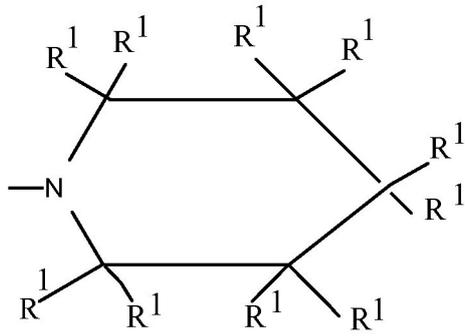
(ii) de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de una triciclododecanamida de fórmula I



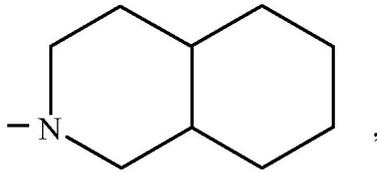
Fórmula I

donde X se selecciona de

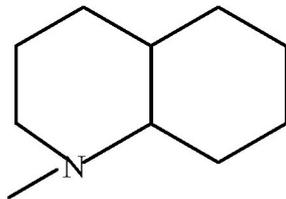




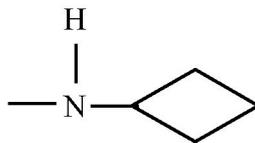
Xe



Xf

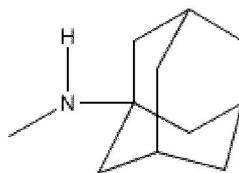


Xg



Xh

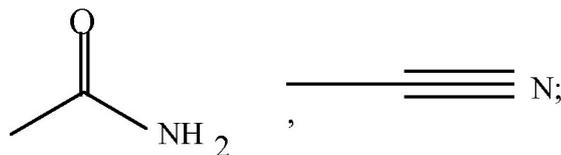
, y



Xi

en la que además

t es un número entero de 1 a 8; Y es hidrógeno,



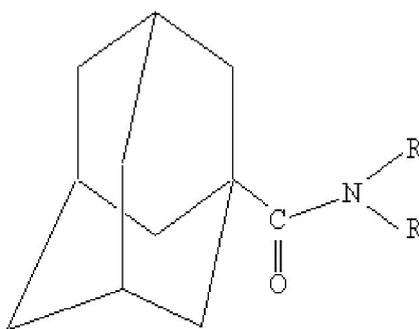
o un halógeno, donde cada R<sup>1</sup> es independientemente un hidrógeno o un alquilo C<sub>1 a 4</sub>;

(c) un vehículo cosméticamente aceptable.

5 La invención también incluye una composición de aceite y agua para el cuidado personal que incluye:

(i) de aproximadamente 0,000001 a aproximadamente 2% de un componente de fragancia seleccionado del grupo que consiste en alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, y mezclas de los mismos;

(ii) de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso de una triciclododecanamida de fórmula II



II

10 en la que R es independientemente hidrógeno, grupo metilo, etilo o un alquilo lineal o ramificado, de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, cicloalquilo o cicloheteroalquilo, con la condición de que ambos grupos R no son simultáneamente hidrógeno; y

(iii) un vehículo cosméticamente aceptable.

La invención también incluye procedimientos para prolongar el aroma de fragancias muy volátiles seleccionadas después de aplicar en el cuerpo humano las composiciones de la invención.

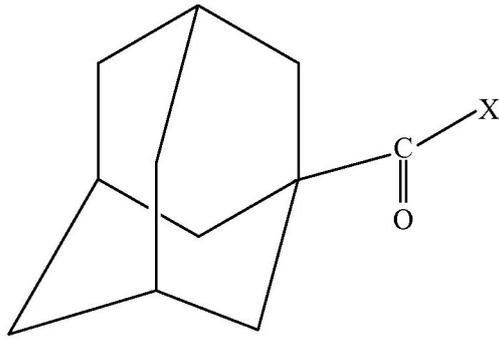
### 15 Descripción detallada de la invención

Se ha determinado como parte de la presente invención, que se puede hacer que los componentes de fragancias alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, geraniol, lilial y mezclas de los mismos, puedan tener un aroma prolongado (volatilidad suprimida) a partir de una composición para el cuidado personal que contiene aceite, mediante el uso de un agente que suprime la volatilidad. Se ha determinado que dicho agente es la triciclododecanamida. Se ha determinado que las triciclododecanamidas definidas como componentes en las reivindicaciones adjuntas tienen este efecto sorprendente en todos los perfumes citados, y las triciclododecanamidas de fórmula II tienen este efecto en un subconjunto de perfumes: alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal. Amidas lineales (no cíclicas) con número de carbonos similar no tienen este efecto. Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que la estructura de "jaula" de las triciclododecanamidas conduce a la interacción específica con algunas fragancias muy volátiles que reducen su presión de vapor en el espacio de cabeza y por lo tanto hay una liberación prolongada de estas fragancias muy volátiles. También se ha determinado que las triciclododecanamidas usadas en la presente invención son particularmente adecuadas para composiciones para el cuidado personal porque suprimen también la producción de sebo y aumenta la fotoprotección frente a UV-A, UV-B y SPF.

30 Por la expresión composición para el cuidado personal se entiende cualquier producto aplicado a un cuerpo humano para mejorar el aspecto, limpiar, controlar el olor o estética general. Los ejemplos no limitantes de composiciones para el cuidado personal incluyen lociones y cremas sin aclarado o con aclarado, champús, acondicionadores, geles de ducha, jabones de tocador, antitranspirantes, desodorantes, productos dentales, cremas para el afeitado, depilatorios, barras de labios, bases de maquillaje, rímel, autobronceadores y lociones protectores solares. Las composiciones sin aclarado son especialmente preferidas puesto que la gente espera y prevé que el aroma de las composiciones sin aclarado, dure. Cuando el olor desaparece demasiado rápido, afecta a la percepción positiva del producto.

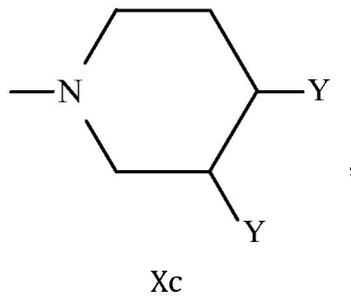
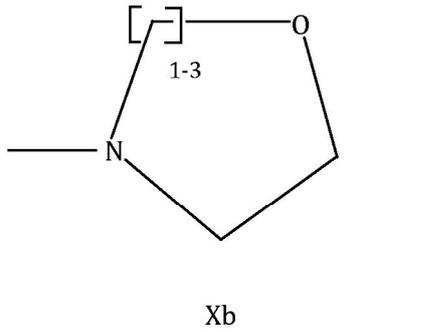
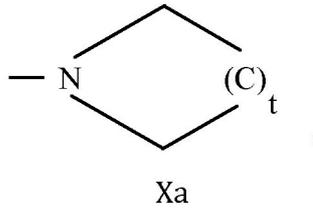
Debe indicarse que cuando se especifique cualquier intervalo de concentración o cantidad, cualquier concentración superior particular se puede asociar con cualquier concentración o cantidad inferior particular. "Piel", como se usa en el presente documento" se entiende que incluye la piel de la cara, cuello, pecho, espalda, brazos (incluyendo axilas), manos, piernas, nalgas y cuero cabelludo. En una realización especialmente preferida, la composición cosmética de esta invención es una composición sin aclarado para la aplicación tópica en la piel.

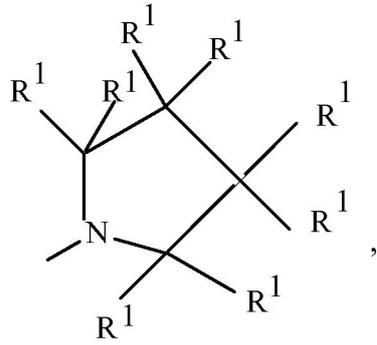
5 Un material importante descrito es la triciclodecanamida de fórmula I o de fórmula II. Las triciclodecanamidas de la fórmula definida como componentes en las reivindicaciones son preferidas porque tienen un efecto en un grupo mayor de fragancias.



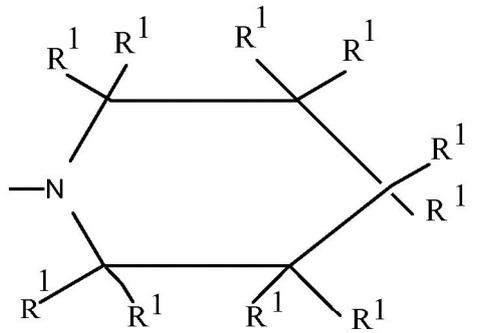
Fórmula I

10 donde X se selecciona de:

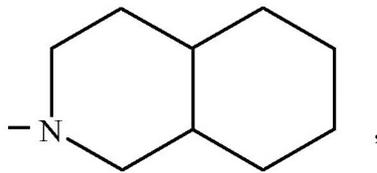




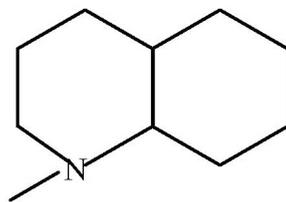
Xd



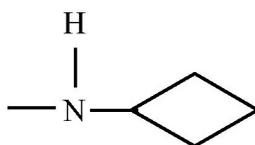
Xe



Xf

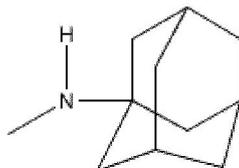


Xg



Xh

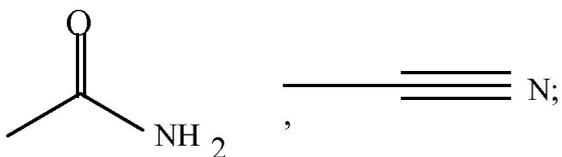
y



Xi

en la que además

5 t es un número entero de 1 a 8; Y es hidrógeno,



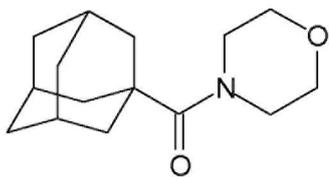
o un halógeno donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$ .

10 Preferiblemente, X se selecciona de los grupos Xd, Xe, Xf, Xg y más preferiblemente de Xd y Xe, idealmente X se selecciona de los grupos Xe y Xd, en donde  $R^1$  es hidrógeno en todos salvo un carbono y está mono o disustituido en ese único carbono con grupos metilo o etilo.

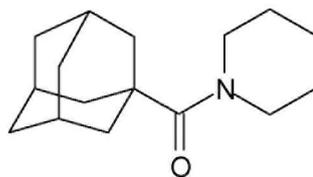
Los compuestos de fórmula I preferidos, en donde X es un grupo Xa, Xb, Xc, Xd, Xe, Xf, Xg, Xh, Xi son:

- Metanona, (morfonil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C1)
- Metanona, (piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C2)
- Metanona, (pirrolidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C3)
- 15 - Metanona, (azetidil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C4)
- Metanona, (hexahidroazepinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C5)
- Metanona, (4-ciano-piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C6)
- Metanona, (4-amido-piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C7)
- Metanona, (Tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decanil)-N-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C8)
- 20 - Metanona, (decahidroisoquinolinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C9)
- Metanona, (decahidroquinolinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C10)
- Metanona, (3,3-dimetil-1-piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C11)
- Metanona, (2-metil-1-piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C12)
- Metanona, (4-metil-1-piperidinil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C13)

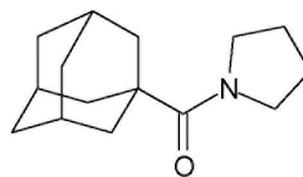
- Metanona, (3-metil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C14)
- Metanona, (3,5-dimetil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C15)
- Metanona, (4-metil-4-etil-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C16)
- Metanona, (3,3-dietil-1-pirrolidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C17)



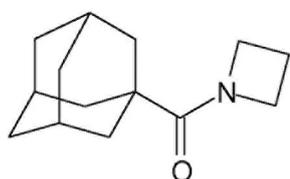
(C1)



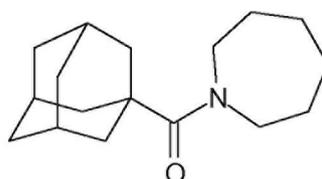
(C2)



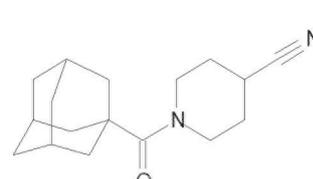
(C3)



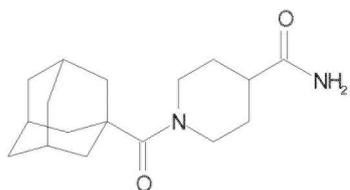
(C4)



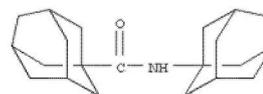
(C5)



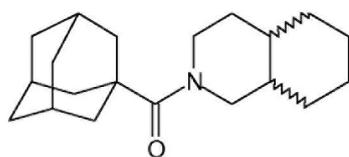
(C6)



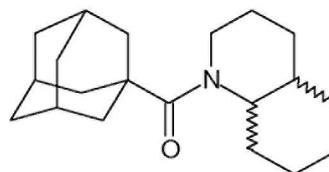
(C7)



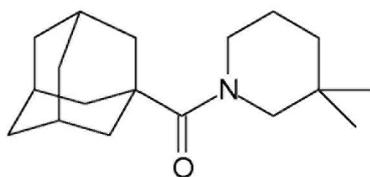
(C8)



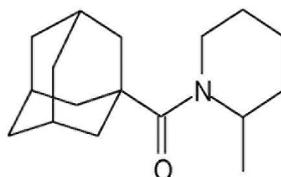
(C9)



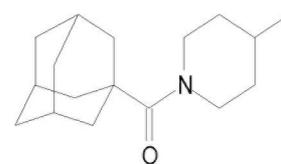
(C10)



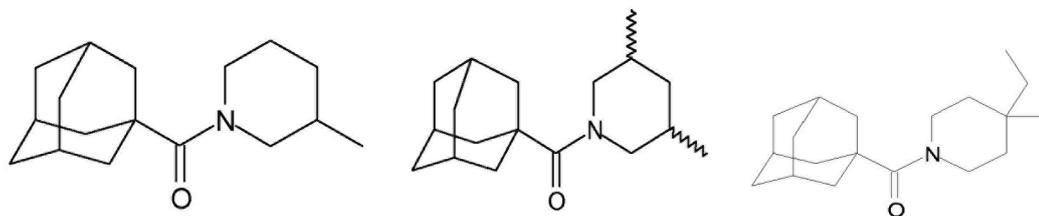
(C11)



(C12)



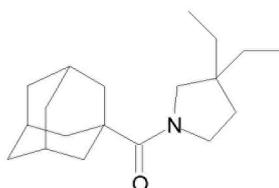
(C13)



(C14)

(C15)

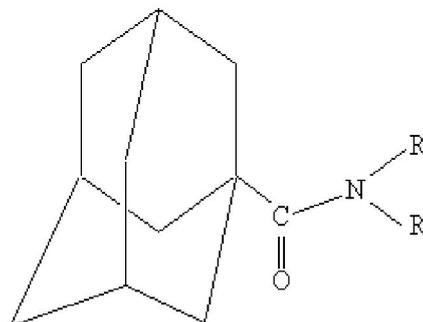
(C16)



(C17)

Compuestos más preferidos son los compuestos C9 a C17, y los compuestos más preferidos son C11 a C17.

Las triciclodecanamidas de fórmula II tienen la siguiente estructura general:



Fórmula II

5 en la que cada R es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o un grupo alquilo lineal o ramificado, de C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, preferiblemente de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, cicloalquilo o cicloheteroalquilo, con la condición de que ambos grupos R no son simultáneamente hidrógeno; y

(iii) un vehículo cosméticamente aceptable.

Preferiblemente R es un alquilo lineal o ramificado con sustitución en el nitrógeno terciario.

10 Los ejemplos de las estructuras de fórmula II preferidas son:

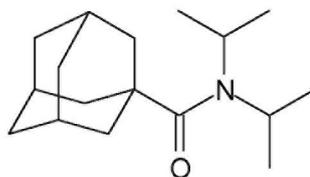
- Metanona, (N,N-diisopropil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C18)

- Metanona, (3,3-dimetilbutilaminil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C19)

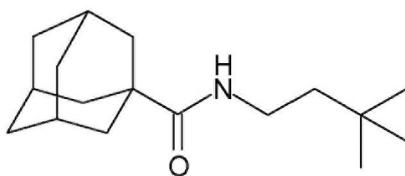
- Metanona, (2,2-dimetilpropilaminil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C20)

- Metanona, (1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilaminil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C21)

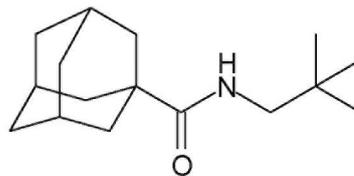
15 - Metanona, (1,3-dimetil-butilaminil)tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C22)



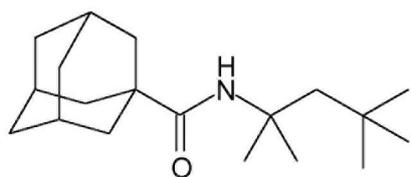
(C18)



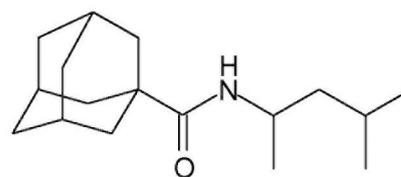
(C19)



(C20)



(C21)



(C22)

En los que los compuestos C19, C20, C21 y C22 son más preferidos, y los compuestos C21 y C22 son los más preferidos.

5 Las cantidades de triciclodecanamidas pueden estar en el intervalo de 0,0001 a 20%, preferiblemente de 0,001 a 10%, de forma óptima de 0,01 a 5% en peso de la composición.

Se pueden incluir otras triciclodecanamidas y otros derivados de triciclodecano en la composición de la invención, además de las triciclodecanamidas descritas en el presente documento. Igualmente, también se pueden incluir perfumes adicionales no citados antes.

10 Los componentes de fragancias susceptibles de un efecto prolongado de acuerdo con la presente invención son el alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, genaniol, lilial, y mezclas de los mismos. Las cantidades de cada uno de estos componentes pueden estar cada uno en el intervalo de 0,000001 a 2%, preferiblemente de 0,00001 a 1,5%, más preferiblemente de 0,0001 a 1%, y de forma óptima de 0,001 a 0,8% en peso de la composición para el cuidado personal.

15 Las composiciones de esta invención incluirán también un vehículo cosméticamente aceptable. Las cantidades de vehículo pueden estar en el intervalo de 1 a 99,9%, preferiblemente de 70 a 95%, de forma óptima de 60 a 90% en peso de la composición. Entre los vehículos útiles están el agua, emolientes, ácidos grasos, alcoholes grasos, humectantes, espesantes y combinaciones de los mismos. El vehículo puede ser acuoso, anhidro o una emulsión. Las composiciones de la invención tienen que incluir aceite con el fin de disolver la triciclodecanamida y la fragancia. Típicamente, el aceite está presente en una cantidad que es al menos dos veces la cantidad del triciclodecano.

20 Preferiblemente, las composiciones son acuosas, en especial emulsiones de agua y aceite de la variedad de Ag/Ac o Ac/Ag o triples de Ag/Ac/Ag. El agua cuando está presente puede estar en cantidades en el intervalo de 5 a 95%, preferiblemente de 20 a 70%, de forma óptima de 35 a 60% en peso.

25 Los materiales emolientes pueden servir como vehículos cosméticamente aceptables. Estos pueden estar en forma de aceites de silicona, ésteres sintéticos e hidrocarburos. Las cantidades de emolientes pueden estar en el intervalo en cualquier punto de 0,1 a 95%, preferiblemente entre 1 y 50% en peso de la composición.

Los aceites de silicona se pueden dividir en variedad volátil y no volátil. El término "volátil" como se usa en el presente documento se refiere a esos materiales que tienen una presión de vapor medible a temperatura ambiente.

Los aceites de silicona volátiles se seleccionan preferiblemente de polidimetilsiloxanos cíclicos (ciclometicona) o lineales que contienen de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 5 átomos de silicio.

5 Los aceites de silicona no volátiles útiles como un material emoliente incluyen polialquilsiloxanos, polialquilarilsiloxanos y copolímeros de poliéter-siloxanos. Los polialquilsiloxanos esencialmente no volátiles útiles en el presente documento incluyen, por ejemplo, polidimetilsiloxanos con viscosidades de  $5 \times 10^{-6}$  a  $0,1 \text{ m}^2/\text{s}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Entre los emolientes no volátiles preferidos útiles en las presentes composiciones están los polidimetilsiloxanos que tienen viscosidades de  $1 \times 10^{-5}$  a  $4 \times 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$  a  $25^\circ\text{C}$ .

10 Otra clase de siliconas no volátiles son elastómeros de silicona emulsionantes y no emulsionantes. Es representativo de esta categoría el polímero reticulado de dimeticona/vinildimeticona disponible como Dow Corning 9040, General Electric SFE 839, y Shin-Etsu KSG-18. También pueden ser útiles ceras de silicona tales como Silwax WS-L (laurato de dimeticona copoliol).

Entre los emolientes tipo éster están:

- 1) Ésteres de alquilo de ácidos grasos saturados que tienen de 10 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen neopentanato de behenilo, isononanotato de isononilo, miristato de isopropilo y estearato de octilo.
- 15 2) Éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos saturados etoxilados.
- 3) Ésteres de alcoholes polihídricos. Ésteres de etilenglicol y mono y diácidos grasos, ésteres de dietilenglicol y mono y diácidos grasos, ésteres de polietilenglicol (200-6000) y mono y diácidos grasos, ésteres de propilenglicol y mono y diácidos grasos, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de glicerilo y mono y diácidos grasos, ésteres de poliglicerol y poliácidos grasos, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácido graso y polioli polioxi-etilénico, ésteres de ácido graso y sorbitán, y ésteres de ácido graso y sorbitán polioxi-etilénicos, son ésteres de alcoholes polihídricos satisfactorios. Son particularmente útiles ésteres de alcoholes  $\text{C}_{1-30}$  de pentaeritritol, trimetilolpropano y neopentilglicol.
- 20 4) Ésteres de ceras tales como cera de abeja, cera espermaceti y cera tribehenina.
- 5) Éster de azúcar de ácidos grasos tales como polibehenato de sacarosa y poliéster de ácido de semilla de algodón y sacarosa.

Los hidrocarburos que son vehículos cosméticamente aceptables incluyen vaselina, aceite mineral, isoparafinas  $\text{C}_{11-13}$ , y en especial isohexadecano, disponible en el comercio como Permetil 101A de Presperse Inc.

30 También pueden ser adecuados ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono, como vehículos cosméticamente aceptables. Son ilustrativos de esta categoría los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isosteárico, oleico, hidroxiesteárico y behénico.

Los alcoholes grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono son otra categoría útil de vehículo cosméticamente aceptable. Sin ilustrativos de esta categoría el alcohol de estearilo, alcohol de laurilo, alcohol de miristilo y alcohol de cetilo.

35 Se pueden usar humectantes del tipo alcohol polihídrico como vehículos cosméticamente aceptables. Los alcoholes polihídricos típicos incluyen glicerol, polialquilenglicoles y más preferiblemente alquilenpolioles y sus derivados, incluyendo propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol y sus derivados, sorbitol, hidroxipropilsorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, isoprenoglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y sus mezclas. La cantidad de humectante puede estar en el intervalo de 0,5 a 50%, preferiblemente entre 1 y 15% en peso de la composición.

40 Se pueden usar espesantes como parte del vehículo cosméticamente aceptable de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Los espesantes típicos incluyen acrilatos reticulados (p. ej., Carbopol 982®), acrilatos modificados hidrofóticamente (p. ej., Carbopol 1382®), derivados celulósicos y gomas naturales. Entre los derivados celulósicos útiles están la carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa e hidroximetilcelulosa. Las gomas naturales adecuadas para la presente invención incluyen guar, xantano, esclerocio, carragenano, pectina y combinaciones de estas gomas. También se pueden usar compuestos inorgánicos como espesantes, en particular arcillas tales como bentonitas y hectoritas, sílices de pirólisis, y silicatos tales como silicato de aluminio y magnesio (Veegum®). Las cantidades del espesante pueden estar en el intervalo de 0,0001 a 10%, normalmente de 0,001 a 1%, de forma óptima de 0,01 a 0,5% en peso de la composición.

Las composiciones para el cuidado personal de la presente invención pueden estar en cualquier forma. Estas formas pueden incluir, pero no se limitan a lociones, formulaciones de aplicador de bola, espumas, pulverizadores de aerosoles y no aerosoles y formulaciones aplicadas en telas (productos textiles no tejidos).

También pueden estar presentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. La concentración total del tensioactivo cuando está presente puede estar en el intervalo de 0,1 a 40%, preferiblemente de 1 a 20%, de forma óptima de 1 a 5% en peso de la composición. El tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros. Los tensioactivos no iónicos particularmente preferidos son aquellos con un alcohol graso C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> o ácido hidrófobo condensado con de 2 a 100 moles de óxido de etileno u óxido de propileno por mol de hidrófobo; alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>).fenoles condensados con de 2 a 10 moles de óxido de alquileo; ésteres de mono y diácidos grasos del etilenglicol; monoglicérido de ácido graso; sorbitán, mono y diácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>; y polioxietilensorbitán, así como combinaciones de los mismos. Los alquil poliglucósidos y amidas grasas de sacáridos (p. ej., metilgluconamidas) también son tensioactivos no iónicos adecuados.

- 5
- 10 Los tensioactivos aniónicos preferidos incluyen jabón, sulfatos y sulfonatos de alquiléter, alquil-sulfatos y sulfonatos, alquilbencenosulfonatos, alquil y dialquilsulfosuccinatos, isetonato de acilo C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>, fosfatos de alquil(C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>)éter, sarcosinatos C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> y combinaciones de los mismos.

- 15 También se pueden incluir protectores solares activos en composiciones de la presente invención. Son particularmente preferidos materiales tales como p-metoxicinamato de etilhexilo (disponible como Parsol MCX®), avobenceno (disponible como Parsol 1789®), octilsalicilato (disponible como Dermablock OS®), ácido tetraftalidendicanforsulfónico (disponible como Mexoryl SX®), benzofenona-4 y benzofenona-3 (Oxybenzone). Se pueden usar agentes activos protectores solares inorgánicos tales como dióxido de titanio microfino, óxido de cinc, polietileno y varios otros polímeros. Por el término "microfino" se entienden tamaños de partículas medios en el intervalo de 10 a 200 nm, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 nm. Las cantidades de los agentes protectores solares cuando están presentes, en general están en el intervalo de 0,1 a 30%, preferiblemente de 2 a 20%, de forma óptima de 4 a 10% en peso de la composición.
- 20

- 25 Se pueden incorporar convenientemente conservantes en las composiciones cosméticas de esta invención para proteger contra el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos. Los conservantes tradicionales adecuados para las composiciones de esta invención son ésteres de alquilo de ácido para-hidroxibenzoico. Otros conservantes que han usado más recientemente incluyen derivados de hidantoína, sales de propionato, y una variedad de compuestos de amonio cuaternario. Los químicos cosméticos están familiarizados con los conservantes adecuados y los seleccionan de forma rutinaria para cumplir la prueba de conservantes y proporcionar estabilidad al producto. Los conservantes particularmente preferidos son fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, imidazolidinilurea, deshidroacetato sódico, caprililglicol y alcohol bencílico. Los conservantes deben seleccionarse teniendo en cuenta el uso de la composición y las posibles incompatibilidades entre los conservantes y otros ingredientes en la emulsión. Los conservantes se usan preferiblemente en cantidades en el intervalo de 0,01% a 2% en peso de la composición.
- 30

Una combinación especialmente preferida es octocrileno y caprililglicol, puesto que se ha descrito que el caprililglicol potencia la protección frente a UVA y UVB.

- 35 Las composiciones e la presente invención pueden incluir vitaminas. Las vitaminas ilustrativas son vitamina A (retinol), vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub> (niacinamida), vitamina B<sub>6</sub>, vitamina C, vitamina E y biotina. También se pueden usar derivados de vitaminas. Por ejemplo, los derivados de vitamina C incluyen tetraisopalmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato de magnesio y ascorbilglucósido. Los derivados de vitamina E incluyen acetato de tocoferilo, palmitato de tocoferilo y linoleato de tocoferilo. También se pueden usar DL-pantenol y derivados. Un derivado particularmente adecuado de la vitamina B<sub>6</sub> es el palmitato de piridoxina. También pueden ser útiles los flavonoides, en particular glucosil hesperidina, rutina, e isoflavonas de soja (que incluyen genisteína, daidzeína, equol, y sus derivados de glucosilo) y mezclas de los mismos. La cantidad total de vitaminas y flavonoides, cuando están presentes, puede estar en el intervalo de 0,0001 a 10%, preferiblemente de 0,01% a 1%, de forma óptima de 0,1 a 0,5% en peso de la composición.
- 40
- 45 Otro tipo de sustancia útil puede ser una enzima tal como oxidasas, proteasas, lipasas y combinaciones. Es particularmente preferida la superóxido dismutasa, disponible en el comercio como Biocell SOD de the Brooks Company, EE.UU.

- 50 Se pueden incluir compuestos que aclaran la piel en las composiciones de la invención. Las sustancias ilustrativas son extracto de placenta, ácido láctico, niacinamida, arbutina, ácido kójico, ácido ferúlico, resorcinol y derivados que incluyen resorcinoles sustituidos en 4, y combinaciones de los mismos. Las cantidades de estos agentes pueden estar en el intervalo de 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,5 a 2% en peso de la composición.

- 55 Pueden estar presentes promotores de la descamación. Son ilustrativos los ácidos alfa-hidroxicarboxílicos y ácidos beta-hidroxicarboxílicos. El término "ácido" se pretende que incluya no solo el ácido libre sino también sales y ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> o arilo de los mismos, y lactonas generadas por eliminación de agua para formar estructuras de lactona cíclicas o lineales. Los ácidos representativos son ácidos glicólico, láctico y málico. El ácido salicílico es representativo de los ácidos beta-hidroxicarboxílicos. Las cantidades de estos materiales cuando están presentes pueden estar en el intervalo de 0,01 a 15% en peso de la composición.

Se pueden incluir opcionalmente una variedad de extractos de hierbas en las composiciones de esta invención. Son

ilustrativos la granada, abedul (Betula Alba), té verde, manzanilla, regaliz, y combinaciones de extractos de los mismos. Los extractos pueden ser solubles en agua o insolubles en agua, portados en un disolvente que es, respectivamente, hidrófilo o hidrófobo. El agua y el etanol son los disolventes de extractos preferidos.

- 5 También se pueden incluir materiales tales como ácido lipoico, kinetina, retinóxtrimetilsilano (disponible en Clariant Corp. con la marca registrada Silcare 1 M-75), deshidroepiandrosterona (DHEA) y combinaciones de los mismos. También se pueden usar ceramidas (que incluyen Ceramida 1, Ceramida 3, Ceramida 3B, Ceramida 6 y Ceramida 7) así como pseudoceramidas para muchas composiciones de la presente invención, pero también se pueden excluir. Las cantidades de estos materiales pueden estar en el intervalo de 0,000001 a 10%, preferiblemente de 0,0001 a 1% en peso de la composición.
- 10 También se pueden incluir colorantes, opacificantes y abrasivos en las composiciones de la presente invención. Cada una de estas sustancias puede estar en el intervalo de 0,05 a 5%, preferiblemente entre 0,1 y 3% en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención también pueden incorporar, opcionalmente un sustrato insoluble en agua para aplicar a la piel, tal como en forma de toallita tratada.

- 15 El término “comprende” se entiende que no está limitando a cualquiera de los elementos posteriormente expuesto sino que en su lugar abarca elementos no especificados de mayor o menor importancia funcional. En otras palabras, las etapas, elementos u opciones citados no tienen que ser exhaustivos. Cuando se usen las palabras “incluye” o “tiene”, se entiende que estos términos son equivalentes a “comprende” como se ha definido antes.
- 20 Excepto en los ejemplos de ejecución y comparativos, o donde se indique de otra forma explícitamente, todos los números en esta descripción que indican cantidades de material deben entenderse como modificados por la palabra “aproximadamente”.

Todos los documentos citados en el presente documento, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones impresas, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad en esta descripción.

- 25 Los siguientes ejemplos ilustrarán de forma más completa las realizaciones de esta invención. Todas las partes, porcentajes y proporciones citados en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas son en peso salvo que se ilustre otra cosa.

## EJEMPLOS

### Procedimientos experimentales

- 30 Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales (Sigma-Aldrich, EMD Chemicals) y se usaron como se suministraron salvo que se indique lo contrario. Las reacciones en paralelo y la separación de disolvente se llevaron a cabo usando un reactor Buchi Syncore (Buchi Corporation, New Castle, DE). El seguimiento de la reacción se llevó a cabo usando cromatografía de capa fina (TLC). La TLC se llevó a cabo usando placas de gel de sílice 60 F254 (EMD Chemicals) y visualizándolas por UV (254 nm), ácido fosfomolibdico al 4% (PMA) en etanol (EtOH), ninhidrina al 4% en etanol y/o usando una cámara de yodo. La cromatografía ultrarrápida (FC) se llevó a
- 35 cabo usando un sistema Biotage SP4 (Biotage LLC, Charlottesville, VA). La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se llevó a cabo usando un Waters 2695 Separations Module equipado con un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996 y operado por el programa Empower Pro (Waters Corp.). Las separaciones se llevaron a cabo a 1 ml/min en una columna C18 Restek Pinnacle DB (5 µm, 4,6 X 150 mm) mantenida a 30°C. Los ejemplos para HPLC se prepararon disolviendo 1 mg del ejemplo en 1 ml de fase móvil A:B (1:1) e inyectando 5 µl en la
- 40 columna. La fase móvil consistía en A = ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA) en agua y B = TFA al 0,1% en acetonitrilo (ACN) operado usando una elución con gradiente de A:B 95:5 a A:B 5:95 (gradiente, 25 min) seguido de 100% de B (isocrático, 5 min). La cromatografía de gases (GC) se llevó a cabo usando un cromatógrafo de gases Agilent 7890A equipado con una columna Agilent DB-5HT (15 m X 0,32 mm; 0,1 µ) y un detector de FID calentado a 325 °C. Los ejemplos se prepararon en concentraciones de 25 ppm en acetona y el volumen de inyección era 1 µl.
- 45 Los flujos de aire, helio e hidrógeno se mantuvieron a 400, 25 y 30 ml/min y el gradiente de separación consistía en 100 °C (isotérmico, 1 min), 15 °C/min hasta 250 °C, 250 °C (isotérmico, 4 min), 25 °C/min hasta 300 °C, y 300 °C (isotérmico, 3 min). La cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC-MS) se llevó a cabo usando un espectrómetro de masas Finnigan Mat LCQ por infusión directa de los ejemplos (50 ppm) en metanol y el recuento de iones totales se siguió usando ionización por electropulverización en el modo (+) (ESI+). La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (RMN) se llevó a cabo usando un espectrómetro Eft-60 (Anasazi
- 50 instruments, Inc.) y se procesó usando el programa WinNuts (Acorn NMR, Inc.). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Meltemp (Laboratory Devices). La pureza se determinó por HPLC-UV/Vis y/o GC. Todos los compuestos se confirmaron inequívocamente por LC-MS y/o RMN <sup>1</sup>H. DCM= Diclorometano; DIPEA= N,N-Diisopropiletilamina; T.a.= temperatura ambiente; MTBE= éter de metilo y terc-butilo; TFA= ácido trifluoroacético; ACN= acetonitrilo; IPA= alcohol isopropílico; FC= cromatografía ultrarrápida.
- 55

Los ejemplos 1 a 28 mostrados, demuestran la síntesis de triclododecanamidas adecuadas para usar en esta invención.

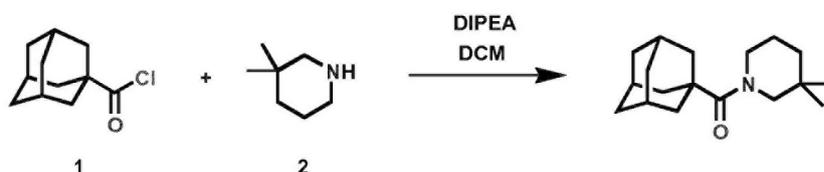
## Procedimiento general

El cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo se agitó en atmósfera de nitrógeno en diclorometano y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución de una amina elegida a la solución del cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo.

- 5 Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. Tratamiento: se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano, se lavó con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en el rotavapor. El sólido se purificó por una filtración en gel de sílice (lecho de gel de sílice, se usó acetato de etilo en hexano al 15%). El filtrado se evaporó en el rotavapor, para dar las correspondientes amidas cristalinas blancas puras.

## Ejemplo 1

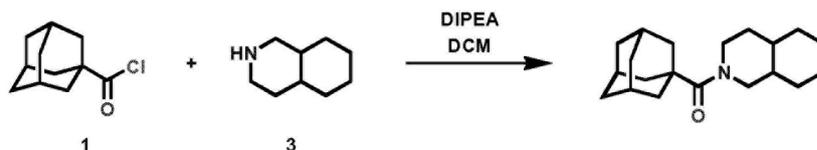
Síntesis de Metanona, (3,3-dimetil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo (Compuesto C11)



- 15 Se añadió DIPEA (144 µl, 0,8 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (150 mg, 0,8 mmol) y 3,3-dimetilpiperidina (2) (85 mg, 0,8 mmol) en DCM (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE: HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 horas adicionales. La solución se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (10 ml), se lavó con HCl 1 N (10 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto en forma de un aceite incoloro (160 mg). El producto se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

## Ejemplo 2

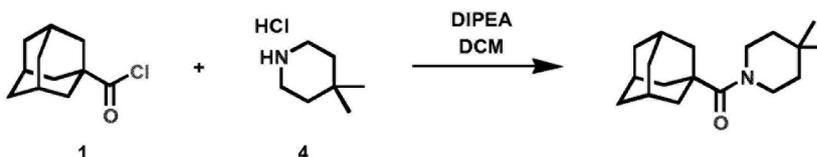
Síntesis de Metanona, (decahidroisoquinolinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(C9)



- 25 Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (2 g, 10,1 mmol) y decahidroisoquinolina (3) (1,59 ml, 11,1 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE: HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

## Ejemplo 3

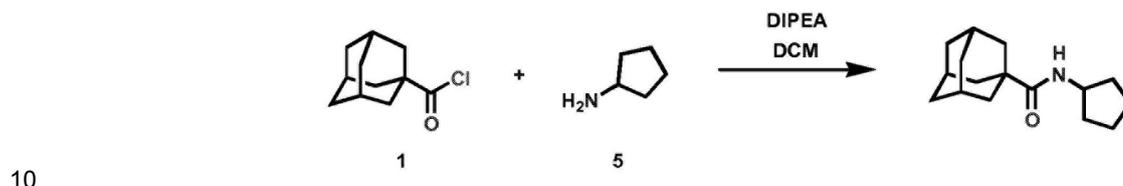
Síntesis de Metanona, (4,4-dimetil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo



Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (1 g, 5,5 mmol) e hidrocloreto de 4,4-dimetilpiperidina (4) (828 mg, 5,5 mmol) en DCM (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE:HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto químico. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco cristalino.

#### Ejemplo 4

Síntesis de Metanona, (ciclopentilaminil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo

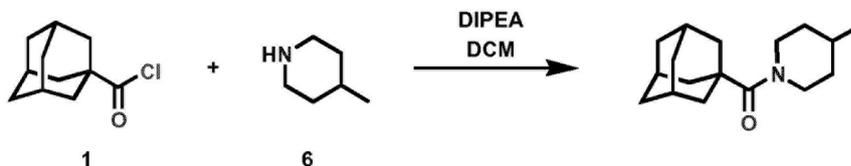


Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (2 g, 10,1 mmol) y ciclopentilamina (5) (1,09 ml, 11,1 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE:HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto.

La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por cristalización en EA en hexanos al 15% para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

#### Ejemplo 5

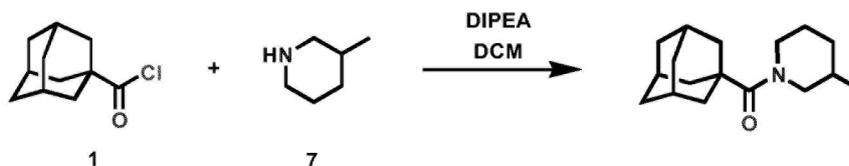
20 Síntesis de Metanona, (4-metil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo (Compuesto C13)



25 Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (1 g, 5,5 mmol) y 4-metilpiperidina (6) (1,27 ml, 11,1 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE:HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

#### Ejemplo 6

30 Síntesis de Metanona, (3-metil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo (Compuesto C14)

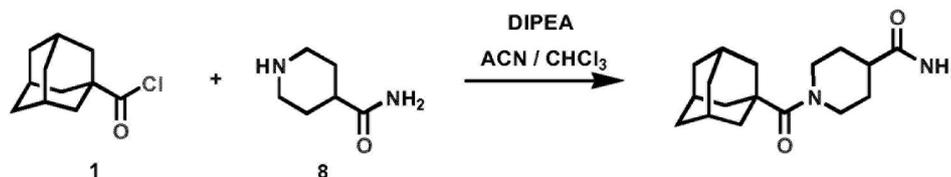


Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (1 g, 5,5 mmol) y 3-metilpiperidina (7) (1,31 ml, 11,1 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 15:85, parte alícuota de 20 µl en MTBE:HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto.

μl)] mostró la formación de un solo producto y algo de material de partida que quedaba. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

### 5 Ejemplo 7

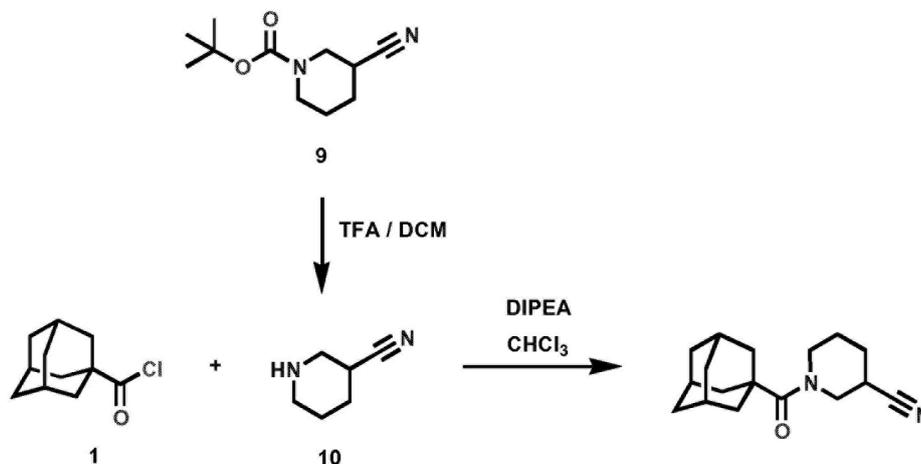
Síntesis de Metanona, (4-amido-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C7)



Se disolvió 4-piperidinacarboxamida (8) (71 mg, 0,6 mmol) en solución de ACN:CHCl<sub>3</sub> (3 ml, 1:1) por calentamiento suave. Se añadió DIPEA (96 μl, 0,6 mmol), seguido de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (100 mg, 0,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. En este momento, la TLC [MeOH en CHCl<sub>3</sub> al 7%, parte alícuota de 20 μl en MTBE:HCl 1 N (400 μl:400 μl)] mostró la formación de un solo producto. La solución se diluyó con IPA en CHCl<sub>3</sub> al 15% (8 ml), se lavó con HCl 0,1 N (8 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando MeOH en CHCl<sub>3</sub> al 7% para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 8

Síntesis de Metanona, (3-ciano-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-

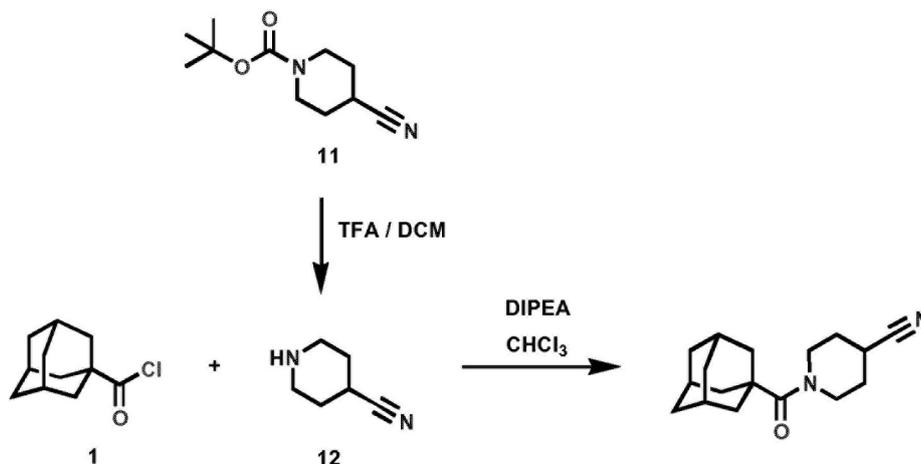


Se añadió TFA (3 ml) a una solución de N-boc-3-cianopiperidina (9) (300 mg, 1,4 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en IPA en CHCl<sub>3</sub> al 15% (8 ml), se lavó con NaOH 1 N:solución saturada de NaCl (8 ml, 1:1), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar la 3-cianopiperidina (10) (141 mg, 90% de rendimiento) que se usó en forma bruta para la siguiente etapa.

Se añadió cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (100 mg, 0,5 mmol) a una solución de 3-cianopiperidina (10) (61 mg, 0,6 mmol) y DIPEA (96 μl, 0,6 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 40:60, parte alícuota de 20 μl en MTBE:HCl 1 N (400 μl:400 μl)] mostró la formación de un producto mayoritario. La solución se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (8 ml), se lavó con HCl 0,1 N (8 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 40:60 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 9

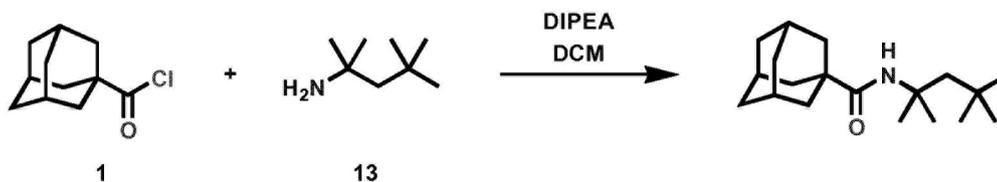
Síntesis de Metanona, (4-ciano-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo (Compuesto C6)



Se añadió TFA (3 ml) a una solución de N-boc-4-cianopiperidina (11) (300 mg, 1,4 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en IPA en  $\text{CHCl}_3$  al 15% (8 ml), se lavó con NaOH 1 N:solución saturada de NaCl (8 ml, 1:1), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se separaron los disolventes para dar la 4-cianopiperidina (12) (141 mg, 90% de rendimiento) que se usó en forma bruta para la siguiente etapa. Se añadió cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (230 mg, 1,2 mmol) a una solución de 4-cianopiperidina (12) (140 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (222  $\mu\text{l}$ , 1,3 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En este momento, la TLC [EA:hexano 40:60, parte alícuota de 20  $\mu\text{l}$  en MTBE:HCl 1 N (400  $\mu\text{l}$ :400  $\mu\text{l}$ )] mostró la formación de un producto mayoritario. La solución se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (8 ml), se lavó con HCl 0,1 N (8 ml), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por FC en gel de sílice usando EA:hexano 40:60 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 10

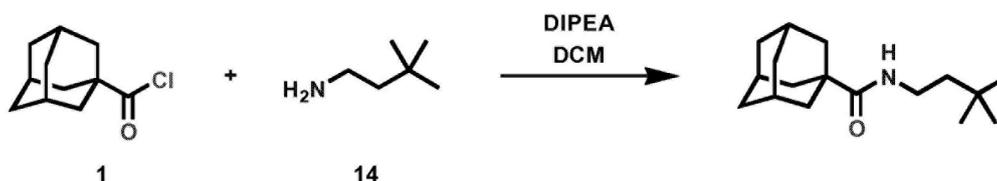
Síntesis de Metanona, (1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilaminil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-(Compuesto C21)



El cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,5 mmol) se agitó en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y 1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilamina (13) (271  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA en hexano al 15% para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 11

Síntesis de Metanona, (3,3-dimetilbutilaminil) triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C19)

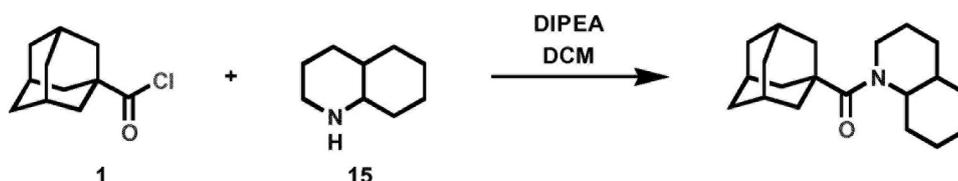


Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM

(3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 3,3-dimetilbutilamina (14) (228 µl, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA en hexano al 15% para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 12

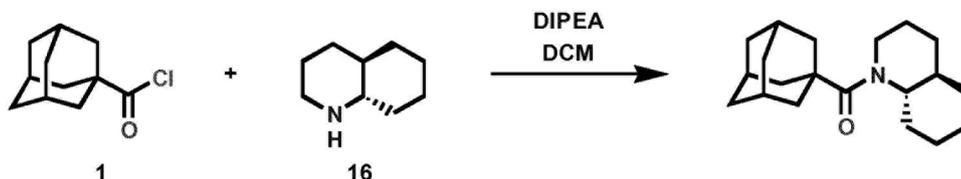
Síntesis de Metanona, (decahidroquinolinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C10)



Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (40,0 g, 0,200 moles) en atmósfera de nitrógeno en DCM (340 ml, 1,2 M) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (27,3 g, 18,44 ml, 0,210 moles) y decahidroquinolina (15) (28,35 g, 30,28 ml, 0,210 moles) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó en gel de sílice (filtración a través de un lecho de 7,62 cm (3") de gel de sílice) usando EA:hexano 15:85 para dar el producto en forma de un sólido blanco cristalino.

### Ejemplo 13

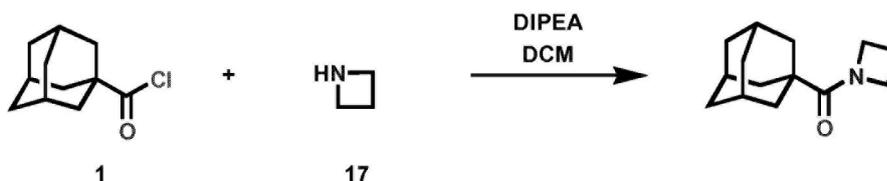
Síntesis de Metanona, (TRANS-decahidroquinolinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-



Se añadió cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (200 mg, 1 mmol) a una solución de trans-decahidroquinolina (16) (154 mg, 1,1 mmol) y DIPEA (193 µl, 1,1 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (8 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 0,1 N, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA en hexano al 7% para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 14

Metanona, (azetidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C4)

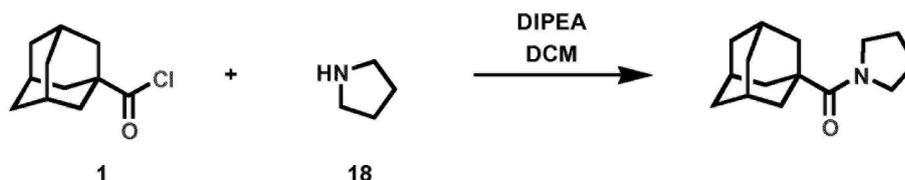


Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (540 µl, 3,1 mmol) e hidrocloreto de azetidina (17) (148 mg, 1,6 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-

carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EA:agua (10 ml; 1:1), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con EA (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA en hexano al 15-25% para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 15

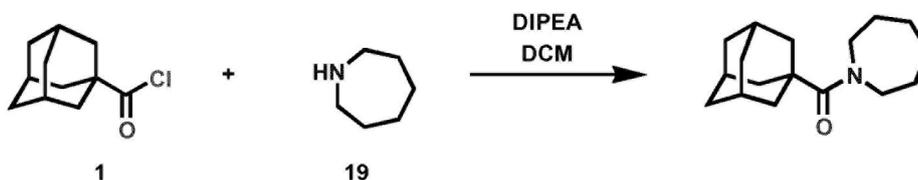
Síntesis de Metanona, (pirrolidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-ilo-



Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y pirrolidina (18) (131 µl, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con HCl 1 N, agua y se secó con alto vacío. El producto bruto se purificó sobre un lecho de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido blanco (334 mg, 95%).

### Ejemplo 16

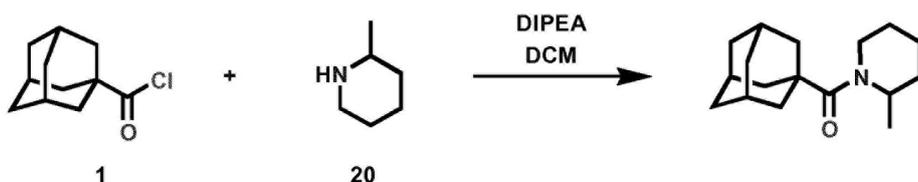
Síntesis de Metanona, (hexahidroazepinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-ilo- (Compuesto C5)



Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y azepano (19) 192 µl, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EA y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 17

Síntesis de Metanona, (2-metil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-ilo- (Compuesto C12)

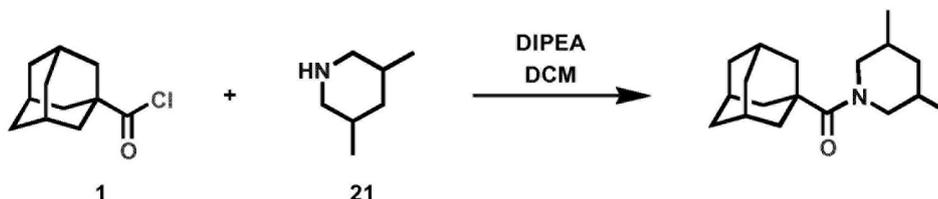


Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 2-metilpiperidina (20) (216 mg, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EA y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano

15:85 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 18

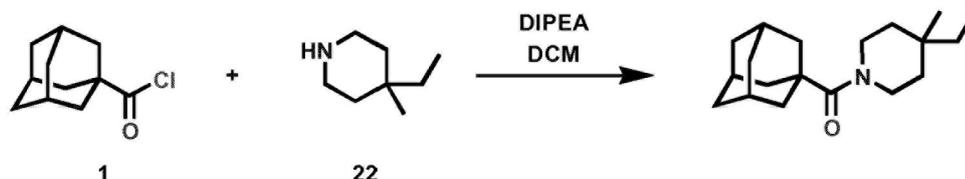
Síntesis de Metanona, (3,5-dimetil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C15)



- 5 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 3,5-dimetilpiperidina (21) (226 µl, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió agua, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 12:88 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 19

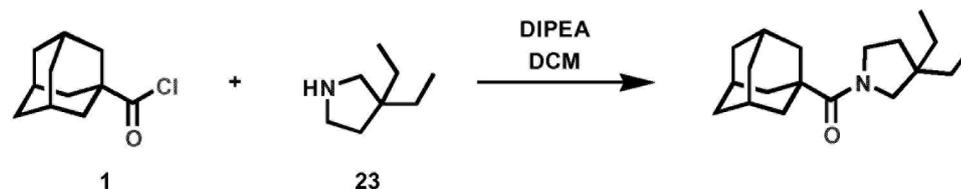
- 15 Síntesis de Metanona, (4-metil-4-etil-piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C16)



- 20 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 4-etil-4-metilpiperidina (22) (216 mg, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió agua, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 12:88 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 20

Síntesis de Metanona, (3,3-dietil-pirrolidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C17)

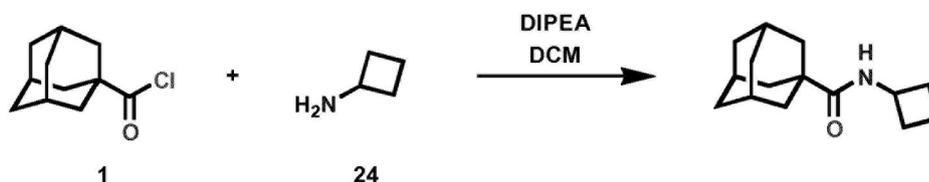


- 30 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 3,3-dietilpirrolidina (23) (216 mg, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EA y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, solución saturada

de NaCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 21

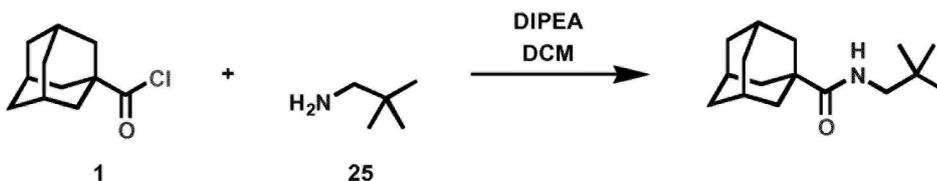
Síntesis de Metanona, (ciclobutilaminil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-



5 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y ciclobutilamina (24) (150  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con HCl 1 N, agua y se secó con alto vacío. El producto bruto se purificó por un lecho de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 22

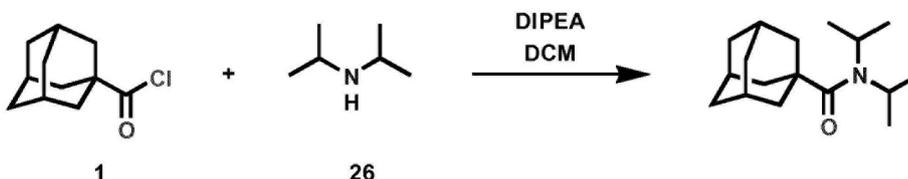
Síntesis de Metanona, (2,2-dimetilpropilaminil) triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C20)



15 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y 2,2-dimetilpropilamina (25) (150  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua y se secó con alto vacío. El producto bruto se purificó por un lecho de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 23

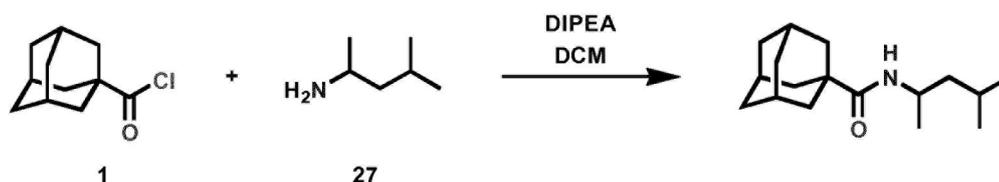
Síntesis de Metanona, (N,N-diisopropil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C18)



25 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y diisopropilamina (26) (232  $\mu\text{l}$ , 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con EA. Los filtrados se combinaron y se lavaron secuencialmente con HCl 0,1 N, agua, solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , solución saturada de NaCl, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 20:80 para dar el producto en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 24

Síntesis de Metanona, (1,3-dimetil-butilaminil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il-(Compuesto C22)



5 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (4 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y 1,3-dimetilbutilamina (27) (239 µl, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua y se secó con alto vacío. El producto bruto se purificó por un lecho de gel de sílice para dar el producto en forma de un sólido blanco.

#### 10 Ejemplo 25

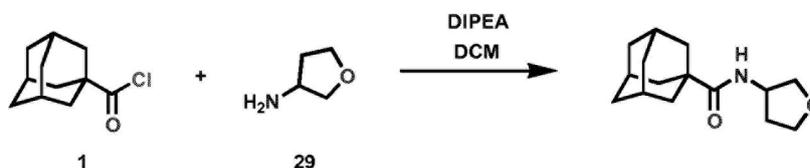
Síntesis de Metanona, (triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decanil)-N-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C8)



15 Se agitó cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (300 mg, 1,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno en DCM (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se mezclaron DIPEA (300 µl, 1,7 mmol) y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-amina (28) (257 mg, 1,7 mmol) y se añadieron lentamente a la solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua y se secó con alto vacío. El producto bruto se purificó por FC en gel de sílice usando EA:hexano 15:85 que contenía DIPEA al 0,1%, seguido de elución con CHCl<sub>3</sub> para dar el producto en forma de un sólido blanco.

#### 20 Ejemplo 26

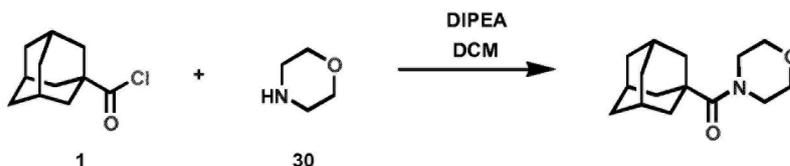
Metanona, (3-aminotetrahidrofuranil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo-



25 Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (2 g, 10,1 mmol) y 3-aminotetrahidrofuran; (29) (1,0ml, 11 mmol) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por cristalización en EA en hexanos al 15% para dar un sólido blanco.

#### Ejemplo 27

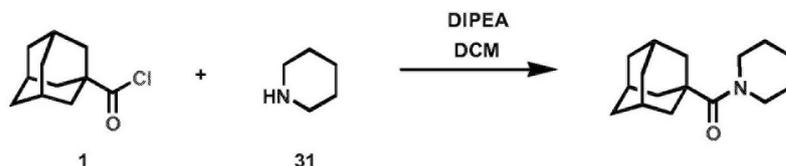
Metanona, (morfonil) triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C1)



5 Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (2 g, 10,1 mmol) y morfolina; (30) (1,1 g) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por cristalización en EA en hexanos al 15% para dar un sólido blanco.

### Ejemplo 28

Metanona, (piperidinil)triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ilo- (Compuesto C2)



10 Se añadió DIPEA (1,93 ml, 11,1 mmol) a una solución de cloruro de triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-1-carbonilo (1) (2,1 g, 10,1 mmol) y piperidina (31) (1,1 g) en DCM (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En este momento, la TLC 15:85 EA [acetato de etilo:hexano, parte alícuota de 20 µl en MTBE:HCl 1 N (400 µl:400 µl)] mostró la formación de un solo producto y algo de material de partida. La solución se lavó con HCl 0,1 N (30 ml), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se separaron los disolventes para dar un producto bruto que se purificó más por cristalización en EA en hexanos al 15% para dar un sólido blanco.

15

### Ejemplo 29

Se presenta una composición para el cuidado personal representativa de la presente invención en forma de una loción cosmética en la tabla I.

TABLA I

Ingrediente	% en peso
Fase A	
Agua	Resto
EDTA disódico	0,05
Metilparabeno	0,15
Silicato de aluminio y magnesio	0,60
Trietanolamina	1,20
Metanona, (3-metil-1-piperidinil)triciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] dec-1-ilo- (Compuesto C14)	1,00
Fase B	
Goma xantano	0,20
Natrosol® 250HHR (etilcelulosa)	0,50
Butilenglicol	3,00
Glicerina	2,00
Fase C	

Estearoil-lactilato sódico	0,10
Monoestearato de glicerol	1,50
Alcohol de estearilo	1,50
Palmitato de isoestearilo	3,00
Fluido de silicona	1,00
Colesterol	0,25
Estearato de sorbitán	1,00
Hidroxitolueno butilado	0,05
Acetato de vitamina E	0,01
Estearato de PEG-100	2,00
Ácido esteárico	3,00
Propilparabeno	0,10
Parsol MCX®	2,00
Triglicérido caprílico/cáprico	0,50
Ácido hidroxicaprílico	0,01
Octanoato de alquilo C12-15	3,00
Fase D	
Palmitato de vitamina A	0,10
Bisabolol	0,01
Acetato de vitamina A	0,01
Fragancia (20% de limoneno y 3% de alfa-pineno)	0,03
Retinol 50C	0,02
Metanona, (1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilaminil)tríciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dec-1-ilo-(Compuesto C21)	0,50

**Ejemplo 30**

Se describe una base de maquillaje líquida de agua en aceite tópica de acuerdo con la invención, en la siguiente tabla II.

5

TABLA II

Ingrediente	% en peso
Fase A	
Ciclometicona	9,25
Oleato de oleilo	2,00
Dimeticona Copoliol	20,00
Fase B	
Talco	3,38

ES 2 623 061 T3

Pigmento (Óxidos de hierro)	10,51
Spheron L-1500 (Sílice)	0,50
Fase C	
Cera sintética Durachem 0602	0,10
Behenato de araquidilo	0,30
Fase D	
Ciclometicona	1,00
Trihidroxiestearina	0,30
Fase E	
Laureth-7	0,50
Propilparabeno	0,25
Fase F	
Fragancia (50% de limoneno y 10% de acetato de hexilo)	0,05
Fase G	
Agua	resto
Metanona, (3-metil-1-piperidinil)tríciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] dec-1-ilo- (compuesto C14)	3,00
Metilparabeno	0,12
Propilenglicol	8,00
Niacinamida	4,00
Glicerina	3,00
Cloruro sódico	2,00
Deshidroacetato sódico	0,30

**Ejemplo 31**

Se presenta un limpiador en espuma envasado en aerosol con una triciclododecanamida y limoneno como un componente principal de la fragancia en la tabla IV.

5

TABLA IV

Ingrediente	% en peso
Aceite de semilla de girasol	10,00
Glicerina	10,00
Aceite de soja maleato	5,00
Uretano de silicona	1,00
Oleato de Poliglicerol-4	1,00
OlefinaC14-16-sulfonato sódico	15,00
Lauril éter sulfato sódico (25% activo)	15,00
Cocoamidopropilbetaína	15,00

DC 1784® (Emulsión en silicona al 50%)	5,00
Policuaternio-11	1,00
Metanona, (3-metil-1-piperidinil)tríciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dec-1-ilo- (compuesto C14)	1,00
Fragancia (20% de Limoneno)	1,00
Agua	Resto

### Ejemplo 32

5 Se describe un producto de toallita para el cuidado personal de un solo uso, desechable, de acuerdo con la presente invención. Se prepara una toallita no tejida de poliéster/rayón 70/30 con un peso de 1,8 gramos y dimensiones de 15 cm por 20 cm. Esta toallita se impregna con 1,0 gramo de una composición que incluye una triclododecanamida y una fragancia que tiene 20% de limoneno y 20% de alfa-pineno como se presenta en la siguiente tabla 5.

TABLA V

Ingrediente	% en peso
Metanona, (1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilaminil)tríciclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dec-1-ilo- (Compuesto C21)	4,00
Glicerina	12,00
Hexilenglicol	2,00
Capril-anfodiacetato disódico	1,00
Gluconolactona	0,90
Microemulsión de silicona	0,85
Witch Hazel	0,50
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,50
Fragancia (20% de limoneno y 20% de alfa-pineno)	0,20
Acetato de vitamina E	0,001
Agua	Resto

### Ejemplo 33

10 Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar la liberación y la generación de aroma prolongada de componentes típicos de una mezcla de perfume. Se prepararon muestra mezclando triclododecanamida al 0,5% en peso y aceite de soja al 1% en agua. En los ejemplos con perfume, las muestras incluían 0,1% de un aceite de fragancia. Este aceite de fragancia modelo era una mezcla de componentes que incluía, pero sin limitar, a alcohol feniletílico, acetato de bencilo, alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, genaniol y lillial. La muestra de control se hizo con 0,1% en peso de la misma fragancia modelo, 1% de aceite de soja en agua sin triclododecanamida.

15 Las muestras se analizaron por análisis de cromatografía de gases (GC) de los gases del espacio de cabeza. En este procedimiento, el equipo usado era un sistema de microextracción en fase sólida (SPME) que usaba cromatografía de gases (GC) 6890 / espectrometría de masas (MS) 5973 / detector de ionización de llama (FID). Este equipo medía la abundancia relativa del compuesto de perfume en el espacio de cabeza sobre la mezcla mencionada antes, así como sobre la mezcla de control. Se prepararon dos gramos de la mezcla en viales de toma de muestra de espacio de cabeza para GC de 20 ml sellados con tapas que tenían septos (de Gerstel, Inc.). La columna de GC era una columna HP-5MS de Agilent (diámetro interno 0,25 mm, longitud 30 m, espesor de la fase estacionaria 0,25 µm). Las condiciones de la GC eran las siguientes: Inyector en modo sin división con helio gaseoso como gas portador. El puerto de inyección se calentó a 250°C, flujo de purga a la válvula ventilación dividida 50 ml/min a los cero minutos. La columna estaba en modo de flujo constante con caudal de 1,3 ml/min. Subida de temperatura del horno: mantenido a 75°C durante 2 minutos, después se aumenta la temperatura del horno a una velocidad de 6°C/min a 100°C, 1,5°C/min a 150°C, 3°C/min a 190°C, 30°C/min a 300°C y se mantiene

durante 2 minutos. Las condiciones de MS eran: retraso del disolvente durante 0,5 minutos, inicio del barrido desde masa baja 35 a masa alta 300. Las condiciones del autoinyector eran: sin incubación (todos los experimentos hechos a temperatura ambiente). Se insertó la fibra de SPME en el espacio de cabeza de la muestra durante una extracción de 5 minutos y después se inyectó en el inyector durante una desorción de 15 minutos.

- 5 Los resultados de los experimentos se dan en las siguientes tablas II-VIII. En las siguientes tablas, el espacio de cabeza normalizado se calcula como la concentración en el espacio de cabeza de la fragancia de la mezcla de aceite/agua que contiene triciclodecanamida (fórmula I y fórmula II) o amida lineal, dividido entre la del control (mezcla de aceite/agua sin amida). Una concentración normalizada en el espacio de cabeza menor indica una menor volatilidad del compuesto de la fragancia y por lo tanto liberación potencialmente prolongada. La relación de reducción es la del espacio de cabeza del control dividido entre la de la muestra con amida. Cuanto mayor es la relación de reducción más duradero es el compuesto de fragancia tras la adición de la tricilodecanamida.
- 10

TABLA VI

Nombre químico	Número CAS	Control		Compuesto C14			Compuesto C10		
		Concentración normalizada en el espacio de cabeza	DEst*	Concentración normalizada en el espacio de cabeza	DEst*	Relación de reducción	Concentración normalizada en el espacio de cabeza	DEst*	Relación de reducción
alfa-pineno	80-56-8	1	0,05	0,41	0,05	2,44	0,22	0,01	4,55
beta-pineno	127-91-3	1	0,04	0,50	0,06	2,00	0,25	0,02	4,00
acetato de hexilo	142-92-7	1	0,04	0,72	0,03	1,39	0,75	0,01	1,33
limoneno	138-86-3	1	0,05	0,50	0,07	2,00	0,25	0,02	4,00
dihidro-mircenol	18479-58-8	1	0,03	0,68	0,02	1,47	0,76	0,03	1,32
(+)-citronelal	106-23-0	1	0,01	0,5	0,03	2,00	0,64	0,05	1,56
alfa-citronelol	106-22-9	1	0,02	0,41	0,01	2,44	0,60	0,06	1,67
beta-citronelol	7540-51-4	1	0,02	0,47	0,004	2,13	0,64	0,06	1,56
geraniol	106-24-1	1	0,04	0,81	0,04	1,23	0,71	0,06	1,41
lilial	80-54-6	1	0,02	0,72	0,02	1,39	0,83	0,06	1,20
<b>Comparativo</b>									
acetato de bencilo	140-11-4	1	0,05	0,97	0,05	1,03	0,89	0,04	1,12
PEA	60-12-8	1	0,13	1,34	0,28	0,75	0,90	0,15	1,11
* Desviación estándar									

TABLA VII

Nombre químico	Número CAS	Control		Compuesto C21		
		Concentración normalizada en el espacio de cabeza	Dest*	Concentración normalizada en el espacio de cabeza	Dest*	Relación de reducción
alfa-pineno	80-56-8	1	0,05	0,44	0,10	<b>2,27</b>
beta-pineno	127-91-3	1	0,04	0,54	0,12	<b>1,85</b>
acetato de hexilo	142-92-7	1	0,04	0,80	0,03	<b>1,25</b>
limoneno	138-86-3	1	0,05	0,53	0,11	<b>1,89</b>
(+)-citronelal	106-23-0	1	0,01	0,65	0,05	<b>1,54</b>
Comparativo						
dihidromircenol	18479-58-8	1	0,03	0,88	0,08	<b>1,14</b>
PEA	60-12-8	1	0,13	1,21	0,33	<b>0,83</b>
acetato de bencilo	140-11-4	1	0,05	1,00	0,20	<b>1,00</b>
alfa-citronelol	106-22-9	1	0,02	0,86	0,11	<b>1,16</b>
beta-citronelol	7540-51-4	1	0,02	0,85	0,09	<b>1,18</b>
geraniol	106-24-1	1	0,04	0,95	0,09	<b>1,05</b>
lilial	80-54-6	1	0,02	1,06	0,09	<b>0,97</b>
* Desviación estándar						

TABLA VIII

Nombre químico	Número CAS	Control		octadecanamida		
		Concentración normalizada en el espacio de cabeza	DEst*	Concentración normalizada en el espacio de cabeza	DEst*	Relación de reducción
alfa-pineno	80-56-8	1	0,08	1,21	0,19	<b>0,83</b>
beta-pineno	127-91-3	1	0,06	1,05	0,13	<b>0,95</b>
acetato de hexilo	142-92-7	1	0,07	1,11	0,09	<b>0,90</b>
limoneno	138-86-3	1	0,07	1,12	0,16	<b>0,89</b>
dihidromircenol	18479-58-8	1	0,11	1,06	0,08	<b>0,94</b>
PEA	60-12-8	1	0,19	1,07	0,12	<b>0,93</b>
(+)-citronelal	106-23-0	1	0,1	1,09	0,11	<b>0,92</b>
acetato de bencilo	140-11-4	1	0,18	1,12	0,14	<b>0,89</b>
alfa-citronelol	106-22-9	1	0,12	1,04	0,10	<b>0,96</b>
beta-citronelol	7540-51-4	1	0,11	1,03	0,08	<b>0,97</b>
geraniol	106-24-1	1	0,17	1,05	0,15	<b>0,95</b>

lilial	80-54-6	1	0,12	1,04	0,11	<b>0,96</b>
* Desviación estándar						

5 Es evidente a partir de los resultados de las tablas II-VIII que algunos ingredientes de fragancias eran particularmente suprimidos en el espacio de cabeza por la presencia de la triclododecanamida. Estos ingredientes son alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, geraniol, lilial para triclododecanamidas de fórmula I (p. ej., Compuestos C10 y C14). Los triclododecanos de fórmula II (p. ej., compuesto C21) tenían este efecto en un subconjunto de perfumes: alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal. Las amidas lineales (tales como la octadecanamida) con un número similar de carbonos (p. ej., octadecanamida) no tenían este efecto.

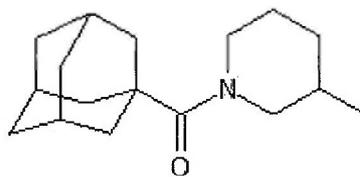
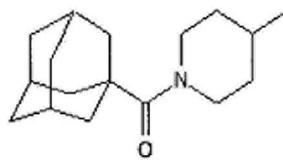
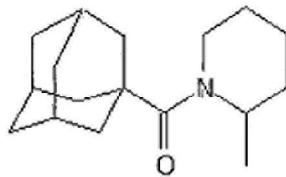
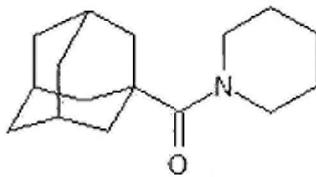
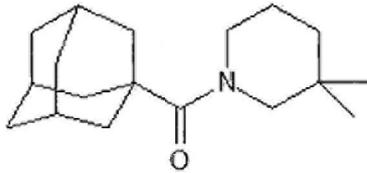
10 La fragancia de larga duración es uno de los beneficios sensoriales más deseables de las diferentes formas de productos para el cuidado personal (p. ej., loción, antitranspirante/desodorante, etc.). Debido a la alta volatilidad de la mayoría de los compuestos de fragancias, después de la aplicación inmediata de la mayoría de los productos para el cuidado personal, el perfume de alta volatilidad desaparece, lo cual deja un impacto débil o sin perfume a lo largo del tiempo, o cambio de las características hedónicas del perfume diseñado originalmente. Es sorprendente que las triclododecanamidas de fórmula I y fórmula II suprimen la volatilidad de compuestos de perfume seleccionados (p. ej., menor concentración en el espacio de cabeza), lo que conducirá a una liberación más lenta de los compuestos de perfume seleccionados y por lo tanto a un efecto que dura más tiempo.

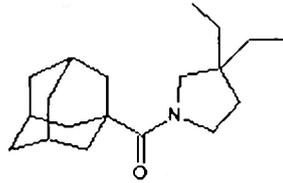
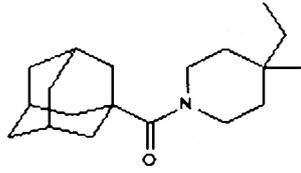
**REIVINDICACIONES**

1.- Una composición de agua y aceite para el cuidado personal que comprende:

5 (i) de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 2% de un componente de fragancia seleccionado del grupo que consiste en alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, dihidromircenol, alfa-citronelol, beta-citronelol, genaniol, lillial, y mezclas de los mismos;

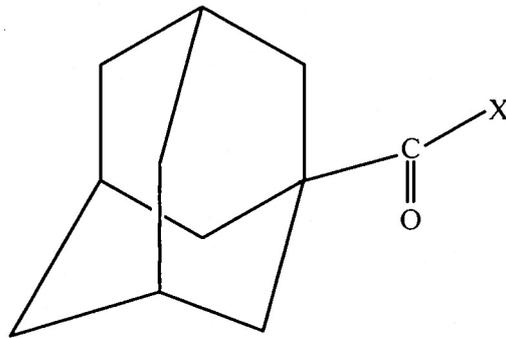
(ii) de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de una triciclododecanamida, en la que la triciclododecanamida se selecciona de:





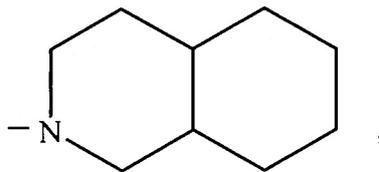
y

Fórmula I:

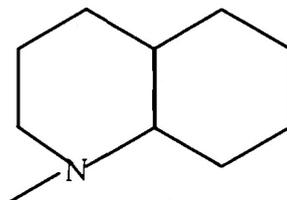


Fórmula I

5 donde X se selecciona de



Xf



Xg

y

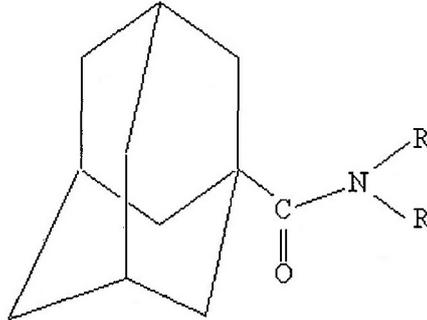
(iii) un vehículo cosméticamente aceptable.

2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en lociones y cremas para la piel sin aclarado o con aclarado, geles de ducha, antitranspirantes, desodorantes, productos dentales, cremas de afeitado, depilatorios, barras de labios, bases de maquillaje, rímel, autobronceadores y lociones de protección solar.

5 3.- Una composición de aceite y agua para el cuidado personal que comprende:

(i) de aproximadamente 0,000001 a aproximadamente 2% de un componente de fragancia seleccionado del grupo que consiste en alfa-pineno, beta-pineno, acetato de hexilo, limoneno, (+)-citronelal, y mezclas de los mismos;

(ii) de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso de una triciclododecanamida de fórmula II



Fórmula II

10 en la que R es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o alquilo lineal o ramificado, de C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub>, con la condición de que ambos grupos R no son simultáneamente hidrógeno; y

(iii) un vehículo cosméticamente aceptable.

15 4.- La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en lociones y cremas para la piel sin aclarado, geles de ducha, antitranspirantes, desodorantes, productos dentales, cremas de afeitado, depilatorios, barras de labios, bases de maquillaje, rímel, autobronceadores y lociones de protección solar.

5.- Un procedimiento para prolongar el aroma de una fragancia volátil, comprendiendo el procedimiento aplicar al cuerpo humano la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.