

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 361**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/40** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A23L 2/56** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2006 PCT/CH2006/000427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2007 WO07019719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2006 E 06761278 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 1917074**

54 Título: **Compuestos refrigerantes**

30 Prioridad:

**15.08.2005 US 708153 P**

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

**17.05.2018**

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)  
CHEMIN DE LA PARFUMERIE 5  
1214 VERNIER-GENÈVE, CH**

72 Inventor/es:

**BELL, KAREN, ANN;  
GALOPIN, CHRISTOPHE;  
SLACK, JAY, PATRICK y  
TIGANI, LORI**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 668 361 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

Compuestos refrigerantes

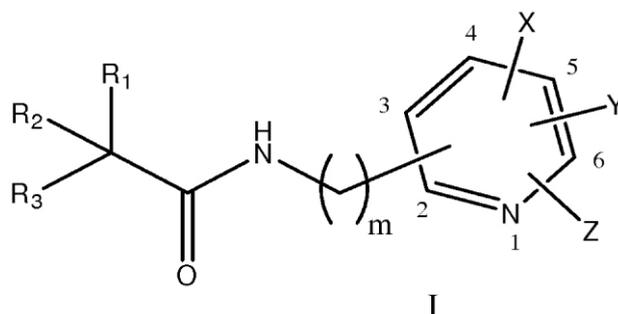
5 La presente invención se refiere a compuestos refrigerantes.

Los compuestos refrigerantes, es decir, compuestos químicos que aportan una sensación de enfriamiento a la piel o las membranas mucosas del cuerpo, son bien conocidos en la técnica y se utilizan ampliamente en una variedad de productos, tales como productos alimenticios, productos de tabaco, bebidas, dentífricos, enjuagues bucales y artículos de higiene personal.

Una clase de compuestos refrigerantes que han gozado de éxito considerable comprende p-mentano carboxamidas N-sustituidas. Por ejemplo, en las patentes británicas GB 1.351.761-2 y de Estados Unidos 4.150.052 se describen ejemplos de estos compuestos.

15 Actualmente se ha descubierto que una selección particular de dichos compuestos muestra un efecto de enfriamiento que es tanto sorprendentemente fuerte como de larga duración. Por lo tanto, se da a conocer un procedimiento para proporcionar un efecto de enfriamiento a un producto, que comprende la incorporación al producto, como mínimo, de un compuesto de fórmula I

20



en la que  $m=2$ , X, Y y Z se seleccionan independientemente de H y Me,  $R^1$  es H, y  $R^2$  y  $R^3$  forman conjuntamente un anillo de 3-p-mentilo.

25

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más centros quirales y, como tales, pueden existir como una mezcla de estereoisómeros, o pueden resolverse como formas isoméricamente puras. La resolución de los estereoisómeros se añade a la complejidad de la fabricación y purificación de estos compuestos y, de este modo, es preferente utilizar los compuestos como mezclas de sus estereoisómeros, simplemente por motivos económicos. Sin embargo si se desea preparar estereoisómeros individuales, esto puede conseguirse según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC y CG comparativa o mediante síntesis estereoselectiva.

30

Entre los ejemplos de compuestos eficaces se encuentran (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(piridinalquil)ciclohexanocarboxamida y (2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(piridinalquil)ciclohexanocarboxamida. Entre los ejemplos particulares de los mismos se encuentran el (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)ciclohexanocarboxamida y (2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)ciclohexanocarboxamida.

35

Los compuestos pueden prepararse y aislarse fácilmente mediante procedimientos reconocidos en la técnica.

40 Se diferencian de los compuestos similares de la técnica anterior por su efecto de enfriamiento sorprendentemente elevado (hasta 100 veces superior al de compuestos conocidos similares) y por la longevidad del efecto de enfriamiento. Estos compuestos también tienen una elevada solubilidad en disolventes aceitosos, tales como aceites de menta y soluciones acuosas ácidas, tales como refrescos. Estas características amplían los usos de los compuestos refrigerantes a una mayor variedad de productos.

45

Los compuestos pueden utilizarse en productos que se aplican a la boca o la piel para dar una sensación de enfriamiento. Se entiende por "aplicación" cualquier forma de poner en contacto, por ejemplo, la ingestión oral o, en el caso de productos de tabaco, la inhalación. En el caso de la aplicación sobre la piel, puede ser, por ejemplo, mediante la inclusión del compuesto en una crema, o en una composición pulverizable. Por lo tanto, también se da a conocer un procedimiento para proporcionar un efecto de enfriamiento a la boca o la piel mediante la aplicación a las mismas de un producto que comprende el compuesto, según se ha descrito anteriormente.

50

La gama de productos en los que se pueden utilizar los compuestos es muy amplia, e incluye, a modo de ejemplo solamente, dentífricos, tales como pasta de dientes y gel bucal, enjuagues bucales, productos alimenticios, bebidas, confitería, productos de tabaco y cremas cosméticas para la piel.

55

Los compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con otros compuestos refrigerantes conocidos en la técnica, por ejemplo, mentol, mentona, isopulegol, N-etil-p-mentanocarboxamida (WS-3), N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), lactato de mentilo (Frescola® ML), acetal de mentona glicerina (Frescola® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentil glicerina (CoolAc® 10), mentil-N,N-dimetilsuccinamato y 2-sec-butilciclohexanona (Freskomenthe®).

Ciertas realizaciones se describen, a continuación, adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplo 1

#### Preparación de N-(2-piridin-2-iletíl)p-mentanocarboxamida [(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-N-(2-(piridin-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida]:

Una preparación similar a la descrita en el ejemplo 1 da el producto deseado con las siguientes características espectroscópicas:

EM: 288 ([M<sup>+</sup>]) 273, 245, 149, 121, 95

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO) δ: 8,53 (d, 1H), 7,62 (td, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,67 (nontuplete, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,95 (td, 1H), 1,84-1,53 (m, 4H) 1,47 (t ancho, 1H), 1,4-1,1 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 0,66 (d, 3H)

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz; DMSO) δ: 175,8 159,7, 148,9, 136,7, 123,6, 121,55, 49,8, 44,3, 39,4, 38,35, 36,9, 34,6, 32,3, 28,55, 23,9, 22,3, 21,3, 15,95

### Ejemplo 2

#### Evaluación del efecto de enfriamiento

Se pidió a un pequeño grupo de panelistas que probaran diversas soluciones acuosas de compuestos refrigerantes e indicaran qué soluciones tenían una intensidad de enfriamiento similar o ligeramente superior con respecto a una solución de mentol de 2 ppm. Al mismo panel se le pide que pruebe estas soluciones a concentraciones seleccionadas y que registren la intensidad de enfriamiento a intervalos de tiempo regulares hasta que no se pueda sentir ningún enfriamiento en la boca. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Experimentos sobre la intensidad y longevidad del enfriamiento

Producto químico	Concentración	Longevidad
1-Mentol	2,0 ppm	35 minutos
N-etil p-mentanocarboxamida (WS-3)	1,5 ppm	57 minutos
Fórmula I, m=2, X=Y=Z=R1=H, R2+R3= p-mentil (compuesto del ejemplo 1)	0,02 ppm	60 minutos

De la tabla 2 se puede observar que el compuesto de fórmula I es hasta 100 veces más potente y dura más que el mentol, el compuesto refrigerante de referencia. Los compuestos de fórmula I son también mucho más potentes que el WS-3, el mejor compuesto refrigerante de la técnica anterior.

En un segundo experimento, se le pide al mismo panel que pruebe varias soluciones de compuestos que tienen diversas concentraciones y que indique cuáles de estas soluciones tenían una intensidad similar o ligeramente superior a la de una solución de mentol de 2 ppm. Esta es la "concentración isointensiva". Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Intensidad de los compuestos en los que R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> = p-mentano y R<sup>1</sup>=X=Y=Z=H

Valor de m (longitud de cadena)	Posición del resto principal en el anillo	Concentración isointensiva
2**	2 ó 6**	0,02 ppm
2	3 ó 5	0,004 ppm
2	4	0,05 ppm
** compuesto del ejemplo 1		

De las tablas 2 y 3, se puede observar que los compuestos de fórmula I con varios patrones de sustitución tienen todos niveles de utilización inferiores que los de los productos refrigerantes de referencia, el mentol y WS-3.

**Ejemplo 3**

**Aplicación en pasta de dientes**

Gel bucal opaco	97,000 g
Compuesto del ejemplo 1 como solución al 2% en propilenglicol	2,500 g
Aceite de menta, sin terpenos	0,500 g

5 Los productos químicos se mezclan en el gel bucal, un trozo de gel bucal se pone en un cepillo de dientes y un panelista se lava los dientes. Se enjuaga la boca con agua y se escupe el agua. El panelista siente una sensación de enfriamiento en todas las zonas de la boca.

10 **Ejemplo 4**

**Aplicación en bebidas**

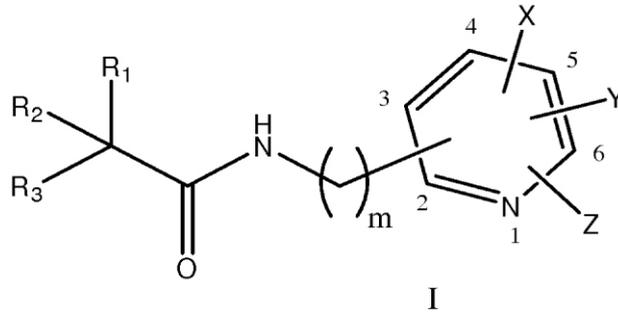
15 Se disuelven 1,5 mg del compuesto del ejemplo 1 en una lata de 355 ml (12 onzas líquidas) de refresco de limón/lima transparente. Un panelista experimenta una sensación de enfriamiento retardada agradable en la boca sin que quemé la garganta. No se observa ningún regusto desagradable.

20 Aunque la presente invención se ha descrito en detalle a través de la descripción detallada y los ejemplos anteriores, estos ejemplos son solamente con el propósito de ilustración y se entiende que un experto en la materia puede hacer variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. Debería entenderse que las realizaciones que se han descrito anteriormente no son solo alternativas, sino que se pueden combinar.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para proporcionar un efecto de enfriamiento a un producto, que comprende la incorporación al producto, como mínimo, de un compuesto de fórmula I

5



en la que  $m = 2$ , X, Y y Z se seleccionan independientemente de H y Me,  $R^1$  es H, y  $R^2$  y  $R^3$  forman conjuntamente un anillo de 3-p-mentilo.

10

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que X, Y y Z son H y la posición del resto en el anillo se selecciona entre las posiciones 3 y 5.

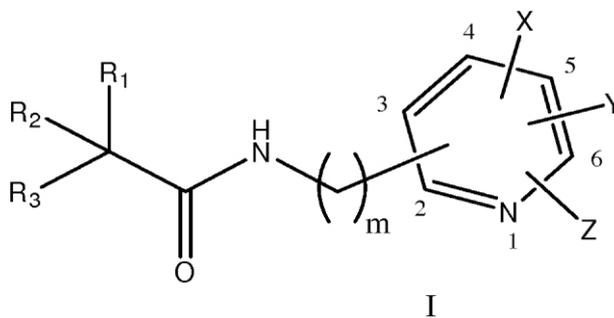
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que X, Y y Z son H y la posición del resto en el anillo se selecciona entre las posiciones 2 y 6.

15

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que X, Y y Z son H y la posición del resto en el anillo es la posición 4.

5. Producto seleccionado entre productos alimenticios, productos de tabaco, bebidas, dentífricos, enjuagues bucales, productos de confitería, productos para la higiene personal y cremas cosméticas para la piel, y que tiene un efecto de enfriamiento proporcionado por la presencia, como mínimo, de un compuesto según la fórmula I

20



en la que  $m=2$ , X, Y y Z se seleccionan independientemente de H y Me,  $R^1$  es H, y  $R^2$  y  $R^3$  conjuntamente forman un anillo de 3-p-mentilo.

25

6. Producto, según la reivindicación 5, en el que X, Y y Z son H y la posición del resto en el anillo se selecciona entre las posiciones 3 y 5.

30