



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0721140-6 A2



(22) Data de Depósito: 30/11/2007
(43) Data da Publicação: 01/04/2014
(RPI 2256)

(51) *Int.Cl.:*
A23L 1/226
C07C 233/00
A61Q 11/00
A24B 15/30

(54) Título: P-MENTANO-3-CARBOXAMIDA N-SUBSTITUÍDA E USOS DA MESMA.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 EP 06 126622.7,
25/10/2007 US 60/982,464

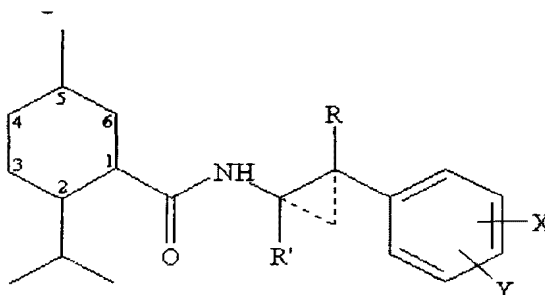
(73) Titular(es): Givaudan Nederland Services B.V., Givaudan S.A.

(72) Inventor(es): Chris Winkel, Harry Renes, Sander Tondeur, Steffan Furrer

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT NL2007050609 de 30/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/075942de 26/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**P-MENTANO-3-CARBOXAMIDA N-SUBSTITUÍDA E USOS DA MESMA**".

Campo da Invenção.

A presente invenção refere-se a composições e substâncias que tem um efeito refrescante fisiológico sobre a pele e a mucosa do corpo, especialmente da cavidade oral, garganta e nariz. Mais particularmente, a presente invenção se refere a p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas e especialmente a composições de sabor e/ou de fragrância compreendendo tal substância, o uso da mesma para comunicar ou melhorar um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor, e a produtos para o consumidor compreendendo tal substância.

Antecedentes da Invenção

No campo de sabores e fragrâncias de produtos para o consumidor, tais como gêneros alimentícios, bebidas, produtos do fumo e produtos para cuidados pessoais, sempre houve um grande interesse por compostos possuindo uma atividade refrescante fisiológica sobre o sistema nervoso do corpo, especialmente da pele e da mucosa da cavidade oral, semelhante ao obtido com o mentol.

Tais compostos podem ser acrescentados a preparações ingeríveis, a produtos do fumo e/ou a produtos aplicados à pele, com o objetivo de estimular os receptores da sensação de frio do sistema nervoso nos tecidos superficiais da mucosa da cavidade oral ou a pele, criando assim uma sensação refrescante e/ou de frescor na boca ou sobre a pele.

O mentol foi usado extensivamente com esta finalidade, e principalmente como um intensificador de sabores de hortelã-pimenta (ver *Perfume and Flavour Chemicals*, Volume II, por Steffen Arctander, publicado em 1969, Item Nº 1840) mas também em quantidades traço de imitação de manteiga, caramelo, complexos de fruto e aromatizantes de alcaçuz. O mentol é bem conhecido pelo seu efeito refrescante fisiológico sobre a pele e as membranas mucosas da boca e foi extensivamente usado como um agente aromatizante (mentol que é um constituinte principal de óleo da hortelã-pimenta) em gêneros alimentícios, bebidas, dentifrícios, enxaguatórios bu-

cais, etc, e como um componente em uma ampla faixa de variação de artigos de toucador, linimentos e loções para aplicação tópica. O mentol é também bem conhecido como aditivo para a produção do fumo com uma sensação "refrescante" na boca quando se está fumando.

5 Está bem estabelecido que o efeito "refrescante" do mentol é um efeito fisiológico devido à ação direta do mentol sobre as terminações nervosas do corpo humano responsável pela detecção de quente ou frio e não é devido ao seu calor latente de evaporação. Acredita-se que o mentol atue como um estímulo direto nos receptores da sensação de frio das termina-
10 ções nervosas que por sua vez estimulam o sistema nervoso central.

 Embora o mentol esteja bem estabelecido como um líquido refrigerante fisiológico, o seu uso em algumas composições é prejudicado pelo seu odor do mentol forte e a sua volatilidade relativa.

 Alguns outros compostos semelhantes ao mentol e possuindo
15 atividade refrescante fisiológica também foram usados em quantidades traço em aromatizantes para fornecer elevação e frescor, por exemplo, mentona (*Perfume and Flavour Chemicals*, Item 1843) acetato e propionato de mentila (*Perfume and Flavour Chemicals*, Itens 1845 e 1852), e 3,3,5-trimetilciclohexanol (*Perfume and Flavour Chemicals*, Item 2998). A Patente Japonesa
20 Nº 39-19627 relata que 3-hidroximetil p-mentano (mentil carbinol) tem um sabor que estreitamente se parece com aquele do 1-mentol e sugere o seu uso como um aromatizante em doces, chicletes e fumos. Na Patente Suíça Nº 484.032 certos ésteres sacarídios do mentol são propostos como aditivos do fumo. Na Patente Francesa Nº 1.572.332, a N,N-dimetil 2-etilbutanamida é informado como possuindo um odor mentolado e um efeito refrescante, e é
25 feita referência ao odor de mentol da N,N-dietil 2,2-dimetilpropanamida. Um efeito semelhante é informado para o N,N-dietil 2-etilbutanamida na *Berichte* 39, 1223, (1906). Um odor do mentol também foi informado para o 2,4,6-trimetil-heptano-4-ol e 2,4,6-trimetil hept-2-em-4-ol na *Parfums-Cosmetiques-Savons*, maio de 1956, páginas 17-20. O efeito refrescante do mentol e outros álcoois de terpeno relacionados e os seus derivados também foi estu-
30 dado e informado em *Koryo*, 95, (1970), páginas 39-43. O 2,3-p-mentano

diol também foi informado como possuindo um gosto refrescante agudo (Beilstein, *Handbuch der Organischen Chemie*, 4ª edição (1923) volume 6, p. 744).

Na Patente US 4.136.163 (Wilkinson Sword) as p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas são divulgadas como possuindo a propriedade de estimular os receptores da sensação de frio do sistema nervoso do corpo humano para produzir uma sensação refrescante. Estes compostos têm muito pouco ou nenhum odor, são de volatilidade relativamente baixa e são substancialmente não-tóxicos. De acordo com a Patente US 4.136.163, a sensação refrescante criada por estas carboxamidas N-substituídas sobre a pele, e membranas mucosas, por exemplo, na boca, varia tanto em intensidade quanto em duração, de um composto para outro composto. Na Patente US 4.136.163 é divulgada uma p-mentano-3-carboxamida alquilfenil-substituída.

Depois que o trabalho acima mencionado por Wilkinson Sword foi publicado houve um grande interesse em se encontrar e desenvolver as p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas mais potentes, isto é, tendo efeito mais intenso e/ou de longa duração. Das p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas de Wilkinson Sword originais, três foram comercializadas com sucesso: WS-3 (N-etil -p-mentano-3-carboxamida), WS-5 (etil 3- (p-mentano-3- carboxamido) acetato) e WS-14 (N-terc-butil-3-p-mentano carboxamida). A WS-5 é conhecida como sendo significativamente mais refrescantes do que a WS-3. No Pedido de Patentes US Nº 20050222256 foi informado que, para "(1R,3R,4S)-WS-5 altamente purificada", o resfriamento percebido é de aproximadamente 2,5 a 3,0 vezes mais forte do que a WS-3. Ver também Mark Erman, *Progress in Physiological Cooling Agents, Perfumer & Flavorist*, volume 29, Nº 8, páginas 34 a 50 (2004).

Séries adicionais de p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas foram o objetivo de patentes e pedidos de patentes mais recentes. Por exemplo, na Patente Japonesa Nº 2004059474, foi divulgada uma nova série de compostos refrigerantes a base de alquiloxi amidas de p-mentano.

As WO 2005/049553 e WO 2006/049553 ambas divulgam p-

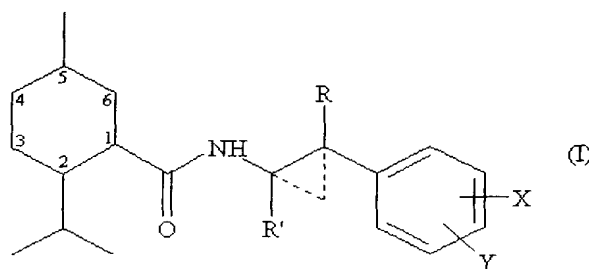
mentano-3-carboxamidas N-substituídas em que o substituinte da carboxamida é um composto aromático substituído que está ligado diretamente à dita porção carboxamida, isto é, por uma ligação covalente, ou por um grupo metileno não-substituído.

5 Uma revisão abrangente de compostos refrigerantes conhecidos no campo de sabores e fragrâncias é fornecida por Leffingwell et al. (<http://leffingwell.com>; "*Cooler than menthol*", atualizado em 5 de abril de 2006).

10 Como ficará claro a partir do que foi exposto acima, existe ainda o desejo de se encontrar novos estimulantes dos receptores da sensação de frio, especialmente estimulantes dos receptores da sensação de frio que são ainda mais potentes do que aqueles atualmente disponíveis. A presente invenção procura assim fornecer tal estimulante do receptor da sensação de frio.

15 Sumário da Invenção

Os atuais inventores encontraram surpreendentemente que substâncias representadas pela seguinte fórmula (I):



20 e os ésteres das mesmas são capazes de comunicar e/ou melhorar um efeito refrescante fisiológico em um produto no qual elas sejam incorporadas, muito mais eficazmente do que as p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas anteriormente conhecidas, mais particularmente, esta substância foi encontrada como sendo significativamente mais potente, especialmente mais forte e/ou com uma duração mais longa, do que qualquer das p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas de técnica anterior.

25 Desse modo, foi encontrado que um efeito fisiológico refrescante muito intenso e/ou muito mais duradouro pode ser comunicado a um produto para o consumidor selecionado dos gêneros alimentícios, bebidas, produtos

para cuidado oral, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, pela incorporação de uma quantidade eficaz de um ou mais dos estimulantes do receptor da sensação de frio acima mencionados representados pela dita fórmula (I) e/ou os ésteres comestíveis das mesmas, a dita quantidade eficaz sendo inesperadamente baixa. Como será descrito posteriormente, a potência do presente estimulante do receptor da sensação de frio é consideravelmente mais alta do que aquela da WS-3, aproximadamente por um fator de 10 mais alto, e aquela da WS-5, que, por enquanto, foi assumida como constituindo o estimulante do receptor da sensação de frio mais potente da família das p-mentano-3-carboxamida N-substituída.

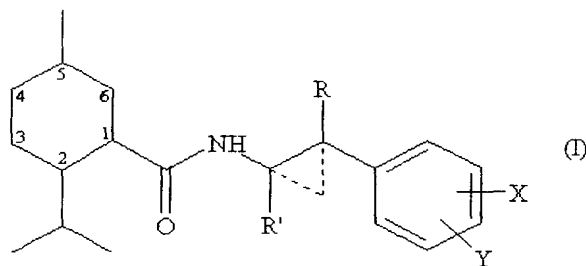
As substâncias que estruturalmente se parecem com os estimulantes do receptor da sensação de frio da presente invenção foram anteriormente divulgadas na WO 2005/020897 como um exemplo de um agonista da Trp-p8, que é uma proteína do canal de cátion, preferivelmente expressada na próstata e que é encontrada sobre-expressada em diversos cânceres, incluindo da próstata, da mama, do pulmão e o câncer do cólon. De acordo com a WO 2005/020897, a modulação da atividade da Trp-p8 pela ativação com um agonista pode ser valiosa como um produto terapêutico para manipular as células expressando o Trp-p8 de uma maneira específica, tipicamente inibindo o crescimento das mesmas e/ou induzindo a apoptose e/ou a necrose das mesmas. A administração oral ou tópica da dita substância não é divulgada, a via preferida da administração é a parenteral. Nada é divulgado na WO 2005/020897 ensinando ou sugerindo à pessoa versada que as substâncias da presente invenção comunicam e/ou melhoram efeitos refrescantes fisiológicos sobre a pele e/ou sobre a mucosa.

Desse modo, a presente invenção fornece pela primeira vez, para as substâncias representadas pela fórmula (I) acima mencionadas, os seus usos como um estimulante do receptor da sensação de frio para comunicar e/ou aumentar um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor, especialmente em um consumidor de produtos selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos de cuidado oral, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo. Conseqüente-

mente, a presente invenção também fornece composições refrescantes compreendendo um ou mais dos estimulantes presentes do receptor da sensação de frio, bem como uma ou mais substâncias de comunicação de sabor e/ou produtos de fragrância, que podem ser adequadamente aplicados para comunicar e/ou aumentar os ditos efeitos refrescantes bem como métodos para comunicar e/ou melhorar um efeito refrescante fisiológico na mesma, especialmente a sensação refrescante e/ou o frescor.

Descrição Detalhada da Invenção.

Conseqüentemente, um primeiro aspecto da presente invenção se refere a um estimulante do receptor da sensação de frio selecionado do grupo de substâncias com a seguinte fórmula (I):



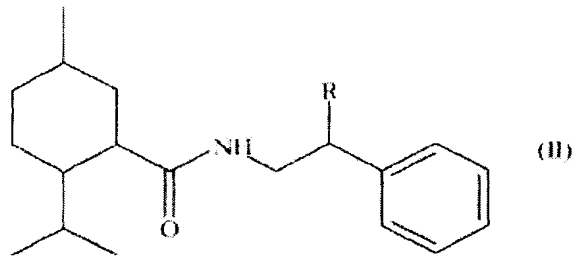
em que, o R representa o hidrogênio, hidroxila, oxo, alquila inferior ou alcoxila inferior;

R' representa o hidrogênio ou alquila inferior;

X e Y independentemente representam o hidrogênio, hidroxila, alquila inferior e alcoxila inferior;

e em que as linhas tracejadas representam uma ligação adicional opcional ou uma porção alquilen-C₁-C₂ opcional; e ésteres das mesmas e pelo menos 0,1 % em peso de uma ou mais das substâncias que comunicam sabor e/ou uma ou mais das substâncias que comunicam fragrância.

Uma modalidade preferida da presente invenção se refere a estimulantes do receptor da sensação de frio, tal como definido acima, selecionado do grupo de substâncias da seguinte fórmula (II):



em que, R representa o hidrogênio, hidroxila, alquila inferior ou alcoxila inferior; e ésteres dos mesmos.

Os atuais inventores encontraram que os estimulantes do receptor da sensação de frio supracitados são ingredientes muito úteis da aplicação em gêneros alimentícios, bebidas, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, os ditos estimulantes do receptor da sensação de frio sendo capazes de comunicar e/ou melhorar um efeito refrescante fisiológico em um produto ao qual são acrescentados. Em todas as partes do presente documento, o termo "efeito refrescante fisiológico" é usado para descrever o impacto sensorial específico que é percebido via pele e mucosa, especialmente nas cavidades orais e nasais bem como na garganta.

Tal como aqui utilizado o termo 'ésteres do mesmo' abrange qualquer derivado do estimulante do receptor da sensação de frio presente e um ácido formado pela reação do dito ácido com o grupo hidroxila presente na dita substância. Os ditos ésteres são preferivelmente comestíveis, tipicamente eles não são significativamente mais tóxicos do que o estimulante do receptor da sensação de frio representado pela fórmula (I). O dito ácido é tipicamente um ácido orgânico, tal como um ácido carboxílico C₁-C₆ substituído ou não-substituído, linear ou ramificado, mais preferivelmente um ácido carboxílico C₁-C₄, mais preferivelmente um ácido carboxílico C₁-C₃, ou alternativamente um ácido inorgânico, tal como ácido fosfórico. Tais ésteres irão pelo menos até certo grau, possuir algumas características sensoriais da substância correspondente de acordo com fórmula (I) que não é esterificada. De acordo com uma modalidade preferida da invenção, o estimulante do receptor da sensação de frio é selecionado do grupo consistindo em substâncias de acordo com a fórmula (I).

O termo "compreendendo" sempre que usado neste documento

é destinado para indicar a presença de características determinadas, números inteiros, etapas, componentes, mas não impedir a presença ou a adição de um ou mais das outras características, inteiros, etapas, componentes ou grupos dos mesmos.

5 O termo "inferior" tal como aqui utilizado em conexão com os termos "alcoxila" e "alquila", significa a referida porção compreendendo uma porção de uma cadeia de carbono de não mais do que seis átomos de carbono, preferivelmente de não mais do que quatro átomos de carbono, e mais preferivelmente de não mais do que dois átomos de carbono. Em uma modalidade preferida, a alquila inferior é uma alquil-C₁-C₆ saturada ramificada
10 ou não-ramificada, preferivelmente uma alquila-C₁-C₄, o mais preferivelmente uma alquila-C₁-C₂. Em outra modalidade preferida, a alcoxila inferior é uma alcoxila C₁-C₆ saturada ramificado ou não-ramificada, preferivelmente uma alcoxila-C₁-C₄, o mais preferivelmente uma alcoxila-C₁-C₂.

15 Em uma modalidade particularmente preferida da presente invenção, um estimulante do receptor da sensação de frio tal como definido aqui anteriormente é selecionado de tal modo que R representa hidrogênio, hidroxila, metila, etila, metóxi, etóxi, isopropóxi, e propóxi; R' representa hidrogênio, metila ou etila; X e Y independentemente representam hidrogênio,
20 metila, etila, propila, isopropila, hidroxila, metóxi, etóxi, isopropóxi ou propóxi e as linhas tracejadas representam uma dupla ligação opcional ou uma porção metileno opcional.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, R nas fórmulas (I) e (II) representa o hidrogênio, a hidroxila, o metóxi ou a metila e mais preferivelmente o hidrogênio ou a hidroxila.
25

Foi encontrado que o estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com as fórmulas (I) ou (II) em que R representa o hidrogênio é ainda ligeiramente mais forte do que aquele em que R representa a hidroxila. Desse modo, em uma modalidade mais preferida da invenção, R nas fórmulas (I) ou (II) representa o hidrogênio.
30

Em outra modalidade particularmente preferida da invenção R' representa o hidrogênio, a hidroxila, o metóxi ou a metila e mais preferivel-

mente o hidrogênio.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, X e Y na fórmula (I) representam hidrogênio, hidroxila, metila, etila, metoxi ou etóxi, mais preferivelmente hidrogênio, metila, metóxi ou etóxi. É além disso particularmente preferido que X esteja na posição para ou meta. É além disso particularmente preferido que Y esteja na posição meta ou orto. Mais preferivelmente X e Y são escolhidos de tal modo que o radical aromático na fórmula (I) represente um dos seguintes: um radical fenila não-substituído; um radical 2-etoxifenila e um radical 3,4-dimetilfenila.

Tal como observado aqui anteriormente, as linhas tracejadas indicam a presença opcional de uma ligação covalente adicional ou de uma porção alquilenos-C₁-C₂, preferivelmente uma porção metileno, a dita porção formando uma estrutura cíclica em conjunto com os átomos de carbono aos quais está ligada. Sem desejar ficar restrito a qualquer teoria em particular, os atuais inventores acreditam que a presença da ligação adicional ou da porção alquilenos limitam os graus de liberdade rotacionais que são mais restritos quando comparando com uma estrutura correspondente sem a ligação adicional ou porção alquilenos, aumentando assim a eficácia estimulante da estrutura do receptor da sensação de frio. Desse modo, em uma modalidade particularmente preferida da invenção, os estimulantes do receptor da sensação de frio presentes compreendem uma ligação covalente adicional ou uma porção alquilenos-C₁-C₂ na posição indicada pelas linhas tracejadas na fórmula (I).

Os exemplos particularmente preferidos de estimulantes do receptor da sensação de frio de acordo com a presente invenção incluem o (2-hidróxi-2-feniletil)-amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico, fenil-etil-amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico, N-(2-etóxi fenetil) -2-isopropil-5-metilciclo-hexano carboxamida, 2-isopropil-5-metil-N-((1S,2S) -2-fenil ciclopropil) ciclo-hexano carboxamida, N-(3,4-dimetil fenetil) -2-isopropil-5-metilciclo-hexano carboxamida e ésteres dos mesmos.

O arranjo estereoquímico específico do átomo de carbono assimétrico da porção de mentano das substâncias representadas pelas fórmu-

las (I) e (II) pode afetar tipicamente a sua potência relativa como um estimulante do receptor da sensação de frio. Em uma modalidade particularmente preferida do átomo de carbono nº. 1 da invenção do estimulante do receptor da sensação de frio presente está na configuração R, o átomo de carbono nº. 2 está na configuração S e o átomo de carbono nº. 5 está na configuração R.

Um segundo aspecto da presente invenção se refere a composições compreendendo um estimulante do receptor da sensação de frio representado pelas fórmulas (I) ou (II) acima em que R, R', X, Y e as linhas tracejadas têm os mesmos significados que os definidos acima, bem como pelo menos 0,1 % em peso ou mais de substâncias de comunicação de sabor ou uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância.

Estas composições tipicamente constituem composições de sabor ou composições de fragrância. Tais composições não são consideradas como produtos para o consumidor, isto é, não são adequadas para o consumo e/ou para serem usadas por um consumidor tal como estão, mas são adequadas para aplicação em tais produtos para o consumidor, para comunicar ou melhorar nos mesmos os efeitos refrescantes fisiológicos, tal como será entendido pela pessoa versada na técnica.

Preferivelmente o sabor presente ou as composições de fragrância compreendem o estimulante do receptor da sensação de frio da invenção em uma quantidade de pelo menos 2 ppm, calculado com base no peso seco dos sólidos, preferivelmente em uma quantidade dentro da faixa de variação de 5 a 100.000 ppm, mais preferivelmente dentro da faixa de variação de 10 a 50.000 ppm, bem mais preferivelmente dentro da faixa de variação de 50 a 10.000 ppm.

A expressão "ppm" tal como aqui utilizada se refere a quantidades expressas em partes por milhão, pela qual 1 ppm equivale a 1 mg/quilograma, conforme a sua significação habitual na técnica de sabores e fragrâncias.

Tal como aqui utilizado o termo "substância de comunicação de sabor" abrange qualquer substância de grau alimentício que seja capaz de

comunicar um impacto sensorial detectável que é percebido via boca, especialmente pela língua, e o epitélio olfativo na cavidade nasal, tipicamente em concentrações abaixo de 1 % em peso, mais preferivelmente abaixo de 0,1 % em peso. Os exemplos adequados de substâncias de comunicação de sabor incluem álcoois, aldeídos, cetonas, ésteres, éteres, acetato, nitrilas, hidrocarboneto de terpeno, compostos heterocíclicos nitrogenados ou sulfurosos. Tipicamente, uma ou mais substâncias de comunicação de sabor podem ser compreendidas por óleos essenciais. As substâncias de comunicação de sabor de acordo com a invenção podem ser de origem natural ou sintética. Muitas delas estão listadas nos textos de referência, tal como o livro de S. S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, 1969, Montclair, New Jersey, EUA, ou as suas versões mais recentes, ou em outros trabalhos de natureza semelhante, bem como na literatura de Patentes, abundante no campo de sabores. Será claro para a pessoa versada que o tipo de substância de comunicação de sabor acrescentada dependerá inteiramente do tipo do produto para o consumidor ao qual a composição é acrescentada.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, as composições tal como aqui anteriormente definido são fornecidas, compreendendo uma ou mais substâncias aromatizantes contendo óleos, preferivelmente selecionados do óleo de hortelã-pimenta, do óleo de hortelã, de outros óleos de hortelã, óleo de cravo-da-índia, óleo de pirola, óleo de eucalipto, óleo de anis, e óleo de canela.

Em uma modalidade preferida, a composição de acordo com a presente invenção compreende uma ou mais substâncias de comunicação de sabor em uma quantidade de pelo menos 0,1 % em peso calculada com base no peso dos sólidos secos, preferivelmente em uma quantidade dentro da faixa de variação de 0,5 % a 99 % em peso, mais preferivelmente dentro da faixa de variação de 1 % a 50 % em peso, bem mais preferivelmente dentro do faixa de variação de 2 % a 25 % em peso.

Tal como aqui utilizado, o termo "substância de comunicação de fragrância" é usado para indicar uma substância odorífera qualquer que é usada para comunicar um perfil de odor agradável total a uma composição,

particularmente uma composição cosmética ou um produto de cuidado pessoal. Uma variedade ampla de substâncias úteis como substâncias de comunicação de fragrância, incluindo por exemplo, aldeídos, cetonas e ésteres, que podem ser sintéticas ou podem ser derivadas de plantas de ocorrência natural ou de fontes animais. A planta que ocorre naturalmente e os óleos e os exsudados dos animais compreendendo misturas complexas das várias substâncias de comunicação de fragrância são conhecidos também para uso como materiais de fragrância. As substâncias de comunicação de

5

10

15

te invenção incluem pró-fragrâncias, tais como pró-fragrâncias de acetal, pró-fragrâncias de cetil, pró-fragrâncias de éster, pró-fragrâncias hidrolisáveis inorgânicas e orgânicas e misturas das mesmas. As listas de substâncias adequadas de comunicação de fragrância bem como os materiais compreendendo as mesmas podem ser encontradas em Jornais usados por aqueles da técnica, tais como "*Perfume and Flavourist*" ou o "*Journal of Essential Oil Research*".

Preferivelmente, uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância são compreendidas na composição da presente invenção a um nível dentro da faixa de variação de 0,5 % a 99 % em peso, calculado com base no peso dos sólidos secos. Preferivelmente uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância estão presentes a um nível dentro do faixa de variação de 1 % a 50 % em peso, mais preferivelmente dentro do faixa de variação de 2 % a 25 % em peso, pelo peso seco da composição.

20

Tipicamente, nas presentes composições o estimulante do receptor da sensação de frio e uma ou mais substâncias de comunicação de sabor ou uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância tal como aqui anteriormente definido são empregadas em uma razão ponderal dentro da faixa de variação de 0,001 a 10, preferivelmente dentro do faixa de variação de 0,01 a 1, mais preferivelmente dentro do faixa de variação de 0,05 a

25

30

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, a presente composição refrescante compreende um adicionalmente um esti-

mulante do receptor da sensação de frio. Os exemplos adequados dos mesmos incluem mentol, WS-3, WS-23, WS-5, lactato de mentila, mentoxipropano-1,2-diol, 3-(10-mentóxi)-2-mentilpropano-1,2-diol, (-)-isopulegol, carboxilato de metil pirrolidona, cubelol e N,N-dimetil mentil succinamida.

5 A composição de acordo com presente invenção pode ser adequadamente preparada na forma de um líquido, uma pasta ou um pó, também compreendendo um material de veículo, tal como maltodextrina, amido modificado, goma arábica, etanol ou propileno glicol.

10 No caso de que a composição é uma composição de sabor, é particularmente preferida que a composição seja um pó fluível livre. Tipicamente tais composições de sabor compreendem um material de veículo de grau alimentício, isto é o material do veículo que é não-tóxico e não afeta significativamente as propriedades organolépticas da combinação do estimulante do receptor da sensação de frio e uma ou mais substâncias de comunicação de sabor.

15 Em outra modalidade preferida, uma composição é fornecida compreendendo um estimulante do receptor da sensação de frio e uma ou mais substâncias de comunicação de sabor tal como aqui anteriormente definido, em que um ou mais dos ditos componentes são encapsulados em uma matriz, tipicamente uma matriz de carboidrato, que é adequada para 20 conservar componentes voláteis e forma uma barreira ao oxigênio e/ou à umidade. Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, um ou mais dos ditos componentes são encapsulados em uma matriz de liberação controlada, por exemplo, para aplicações em chicletes, tais como as matrizes descritas na WO2005/084458.

25 Em outro aspecto da invenção, um produto para o consumidor é fornecido selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos de cuidados orais, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, compreendendo um estimulante do receptor da sensação de frio tal como aqui anteriormente definido, em uma quantidade eficaz para comunicar ou melhorar no mesmo um efeito refrescante fisiológico.

De acordo com uma modalidade particularmente preferida da

invenção, um produto para o consumidor é fornecido tal como aqui anteriormente definido, em que a dita quantidade é uma quantidade variando de 0,0001 a 500 ppm, com base no peso total do dito produto, preferivelmente uma quantidade variando de 0,0005 a 50 ppm, mais preferivelmente variando de 0,001 a 10 ppm, bem mais preferivelmente variando de 0,002 a 5 ppm.

De acordo com outra modalidade particularmente preferida da invenção, o dito produto para o consumidor é um gênero alimentício selecionado do grupo de doces, incluindo balas duras e macias, chiclete, películas comestíveis, losangos e pastilhas, sobremesas e sorvete; uma bebida selecionada do grupo de bebidas suaves, bebidas alcoólicas e bebidas de leite; um produto de cuidado oral selecionado do grupo de pastas de dentes, enxaguatórios bucais, fio dental, composições antiplaca e antigengivite; um produto de cuidado pessoal selecionado do grupo de desodorantes, composições de produtos para sanitização e limpeza da pele, loções de barbeação; ou um produto do fumo selecionado do grupo de fumar o fumo, mastigar o fumo bem como produtos de substituição do fumo.

De acordo com modalidade particularmente preferida da invenção, um produto para o consumidor tal como aqui anteriormente definido é fornecido, em que o dito produto para o consumidor adicionalmente compreende pelo menos um, preferivelmente pelo menos dois, bem mais preferivelmente pelo menos três outras substâncias de comunicação de sabor ou substâncias de comunicação de fragrância tal como aqui anteriormente definido.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um estimulante do receptor da sensação de frio tal como aqui anteriormente definido, para comunicar e/ou aumentar um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos de cuidado orais, produtos cosméticos, produtos pessoais e produtos do fumo.

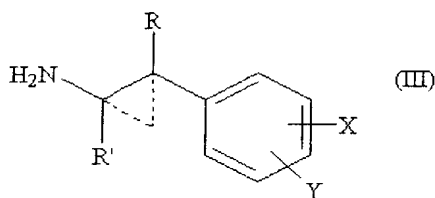
Os exemplos específicos e modalidades preferidas dos ditos produtos são fornecidos acima. Tipicamente, o uso compreende a incorporação do estimulante do receptor da sensação de frio nos ditos produtos nas

quantidades descritas aqui acima.

Em ainda outro aspecto da invenção, um método de comunicação ou aumento de um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos de cuidado orais, os produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, são fornecidos, o dito método compreendendo incorporar no dito produto uma quantidade eficaz de um estimulante do receptor da sensação de frio tal como aqui anteriormente definido.

De acordo com modalidade preferida da invenção, um método tal como aqui anteriormente definido é fornecido, em que a dita quantidade é uma quantidade variando de 0,0001 a 500 ppm, com base no peso total do produto para o dito consumidor, preferivelmente uma quantidade variando de 0,0005 a 50 ppm, mais preferivelmente variando de 0,001 a 10 ppm, bem mais preferivelmente variando de 0,002 a 5 ppm.

Ainda outro aspecto da invenção fornece um método de preparar o estimulante do receptor da sensação de frio representado pela fórmula (I) ou (II), ou um éster ou sal do mesmo. O dito processo tipicamente compreende a reação de um ácido mentano carboxílico com uma amina representada pela seguinte fórmula (III):



ou um sal ou éster do mesmos, em que R, R', X, os Y e as linhas tracejadas têm o mesmo significado que definido aqui acima, em relação às fórmulas (I) e (II). Estas aminas estão comercialmente disponíveis e/ou a pessoa versada na técnica saberá como sintetizá-las de outros materiais iniciais comercialmente disponíveis. O ácido mentano carboxílico é preferivelmente um ácido mentano carboxílico ativado, isto é, ácido mentano carboxílico que é mais reativo do que o ácido carboxílico original, como é entendido pela pessoa versada na técnica. O termo ácido carboxílico ativado, tipicamente abrange anidridos (mistos), os ésteres, cloretos ácidos ou bro-

metos ácidos do ácido carboxílico, como serão reconhecidos por uma pessoa versada. De acordo com presente invenção, o processo tipicamente compreende a combinação dos materiais iniciais acima mencionados e o aquecimento da mistura. O presente método de preparar substâncias de modulação de sabor compreende processos que fazem o uso de reações convencionais. A dita reação preferivelmente é executada aquecendo os reagentes em um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos, por exemplo, DMF/piridina, durante um período entre 0,1 a 10 horas. De acordo com os processos presentes os produtos da reação podem ser tipicamente isolados evaporando o solvente e opcionalmente adicionalmente purificados utilização qualquer das técnicas conhecidas por uma pessoa versada tal como a cromatografia e a cristalização.

A presente invenção tal como aqui descrita será ilustrada agora por meio dos seguintes exemplos, que não são de modo nenhum destinados a limitar o escopo da proteção buscada, tal como definido nas reivindicações.

Exemplos.

Exemplo 1:

Preparação de (2-hidróxi-2-feniletil) – amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico.

A uma solução de 1,5 g de 2-amino-1-feniletanol em 15 g de cloreto de metileno foi acrescentados 2 g da trietilamina na temperatura ambiente. A esta solução foi acrescentada gradualmente na temperatura ambiente, sem esfriar ou aquecer, 2 g do cloreto de p-mentano-3-carbonila. Durante a adição, a mistura de reação inicia o refluxo em 35 °C. Agitação foi contínua durante 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 25 g do éter dietílico e lavada duas vezes com 50 ml de uma solução de ácido clorídrico a 5 %. Depois de descartar a camada aquosa, a camada orgânica foi lavada duas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio saturada. O solvente foi evaporado e foram obtidos 2 g de (2-hidróxi-2-feniletil) - amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico. A estrutura molecular foi confirmada usando espectroscopia de massa, ^1H RMN e ^{13}C RMN.

Exemplo 2:Preparação de fenil-etil-amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico.

A uma solução de 1,5 g de 2-feniletilamina em 15 g do cloreto de p-mentano-3-carbonila 2 g da trietilamina foram acrescentados na temperatura ambiente. A esta solução, 2 g do cloreto de mentanoíla foram acrescentados gradualmente na temperatura ambiente, sem esfriar ou aquecer. Durante a adição, a mistura de reação inicia ao refluxo em 35 °C. A agitação foi continuada 1 hora na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com 25 g do éter dietílico e lavada duas vezes com 50 ml de uma solução de ácido clorídrico a 5 %. Depois de descartar a camada de água, a camada orgânica foi lavada duas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio saturada. O solvente foi evaporado e um resíduo muito viscoso foi obtido. Depois de esfriar a 0 °C o produto cristalizou-se. Um pentano foi acrescentado e o produto foi filtrado. O produto foi lavado uma vez com pentano e seco em um forno de vácuo a 60 °C / 1 kPa (10 mbar). O rendimento foi 1 g de feniletil-amida de ácido 2-isopropil-5-metil-ciclo-hexano carboxílico, 95 % puro. A estrutura molecular foi confirmada usando espectroscopia de massa, ¹H RMN e ¹³C RMN.

20 Exemplo 3:Avaliação sensorial comparativa do produto de Exemplo 1.

Quatro soluções aquosas foram preparadas:

- A. 20 ppm de mentol;
- B. 2 ppm do produto tal como obtido no exemplo 1 dissolvido na solução A;
- C. 20 ppm WS-3 dissolvido em solução A; e
- D. 2 ppm WS-3 dissolvido em solução A.

Estas soluções foram provadas e avaliadas por uma lista de perfumistas. Houve um consenso geral nos resultados, que são os seguintes: Solução A foi descrita como: "refrigerante"; Solução B foi descrita como: "alto choque inicial de resfriamento", "resfriamento de longa duração", "percepção gelada na boca inteira", "algumas vezes quente"; Solução C foi descrita co-

mo: "percepção fria mais neutra do que B", "resfriamento menos agressivo do que B", "resfriamento de menos duração do que B"; Solução D foi descrita como: "percepção fria mais neutra do que B", "resfriamento menos agressivo do que B", "resfriamento de menos duração do que B"; a Solução B tem uma força comparável à solução C e é muito mais forte do que a solução D.

Exemplo 4:

Avaliação sensorial comparativa do produto de Exemplo 2.

Quatro soluções aquosas foram preparadas:

- A. 20ppm mentol de;
- B. 1 ppm do produto tal como obtido no exemplo 2 dissolvido na solução A;
- C. 20 ppm WS-3 dissolvido na solução A; e
- D. 2 ppm WS-3 dissolvido na solução A.

Estas soluções foram provadas e avaliadas por uma lista de perfumistas. Houve um consenso geral nos resultados, que são como se segue: solução A foi descrita como: "refrigerante"; solução B foi descrita como: "percepção fria com uma sensação de dor", "resfriamento agressivo, de longa duração", "frio quase nocivo", "ligeiramente tinido"; a solução C foi descrita como: "percepção fria mais neutra do que B", "resfriamento menos agressivo do que B", "resfriamento de menos duração do que B"; solução D foi descrito como: "percepção fria mais neutra do que B", "resfriamento menos agressivo do que B", "resfriamento de menos duração do que B"; a solução B tem uma força comparável à solução C e é muito mais forte do que a solução D.

Exemplo 5:

Doces duros cozidos contendo o estimulante do receptor da sensação de frio; exemplo comparativo.

Três doces duros cozidos diferentes foram preparados utilizando as formulações como fornecido na Tabela 1.

Tabela 1: Formulação de doce duro cozido.

| Ingredientes | A (Controle) | B (versão Melhorada) | C (versão Melhorada) |
|--------------|--------------|----------------------|----------------------|
| Açúcar | 220 (g) | 220 (g) | 220 (g) |

| Ingredientes | A (Controle) | B (versão Melhorada) | C (versão Melhorada) |
|---|--------------|----------------------|----------------------|
| Água | 75 (g) | 75 (g) | 75 (g) |
| Xarope de glicose 35 DE | 100 (g) | 100 (g) | 100 (g) |
| WS-3 | 50 (ppm) | | |
| Produto tal como preparado no exemplo 1 | | 5 (ppm) | |
| Produto tal como preparado no exemplo 2 | | | 2,5 (ppm) |

Os doces foram preparados de acordo com o seguinte procedimento. O açúcar, a água e o xarope de glicose são misturados e fervidos até 146 °C. A mistura é esfriada a 120 °C, o estimulante do receptor da sensação de frio é acrescentado e cuidadosamente misturado. A mistura é vazada sobre uma mesa de resfriamento e dobrada e moldada sobre um rolo.

Os doces preparados são avaliados por uma lista de perfumistas experientes. Produto foi descrito como "fornecendo frescor e percepção gelada" e "tendo um efeito refrescante imediato" e "não de longa duração". O produto A contendo WS-3 fornece em uma dosagem de 50 ppm WS-3 uma sensação irritante na garganta. O Produto B compreendendo o produto preparado no exemplo 1, foi descrito como "fornecendo uma sensação refrescante que é não irritante" e "muito mais de longa duração do que A". O efeito do produto B está na boca toda e tem um sabor restante gelado pelo tinido. O produto C compreendendo o produto preparado no exemplo 2, foi descrito como "resfriamento de liberação lenta", "fornecendo um efeito frio na boca inteira", "sensação de dor tininte melhorando o efeito refrescante" e "de muito longa duração". A força de produtos A, B e C é comparável.

Exemplo 5:

Preparação de N- (2- etóxi fenetil) -2 -isopropil -5-metil ciclo-hexano-carboxamida.

O composto do título foi preparado depois do procedimento geral do Exemplo 1.

¹H RMN (MeOD) δ : 7,21-7,13 (m, 2H), 6,94-6,73 (m, 2H), 4,11-

3,98 (m, 2H), 3,50-3,32 (m, 2H), 2,87-2,75 (t, 2H), 2,20-2,03 (t, 1H), 1,78-1,49 (m, 4H), 1,46-1,37 (t, 4H), 1,33 (s, 1H), 1,21-0,92 (m, 3H), 0,91-0,82 (t, 6H), 0,77-0,68 (d, 3H).

LC-MS: 332,3 (M^+), 354,2 ($M+^{23}$).

5 Exemplo 6:

Preparação de 2-isopropil-5-metil-N-((1S,2S)- 2-fenil ciclopropil)-ciclo-hexano carboxamida.

O composto do título foi preparado depois do procedimento geral do Exemplo 1.

10 ^1H RMN (MeOD) δ : 7,29-7,06 (m, 5H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,23-2,09 (t, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,59-1,46 (t, 1H), 1,38 (s, 1H), 1,26-0,95 (m, 5H), 0,93-0,88 (d, 6H), 0,85-0,76 (d, 3H).

LC-MS: 300,0 (M^+), 322,2 ($M+^{23}$).

Exemplo 7:

15 Preparação de N-(3,4-dimetil fenetil) -2-isopropil- 5-etil ciclo-hexano carboxamida.

O composto do título foi preparado depois do procedimento geral do Exemplo 1.

20 ^1H RMN (DMSO) δ : 7,91-7,70 (t, 1H), 7,08-6,98 (d, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 3,32-3,09 (m, 2H), 2,67-2,55 (t, 2H), 2,22-2,10 (d, 6H), 2,08-1,97 (t, 1H), 1,75-1,20 (m, 6H), 1,11-1,00 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 8H), 0,72-0,61 (d, 3H).

LC-MS: 338,3 ($M+^{23}$).

Exemplo 8:

25 Preparação de N-(4-hidróxi fenetil) -2-isopropil-5-metil ciclo-hexano carboxamida.

O composto do título foi preparado depois do procedimento geral do Exemplo 1.

GC-MS: 303 (M), 288, 184, 139, 120, 107, 83, 69, 55, 41, 30.

30 Exemplo 10:

Avaliação sensorial comparativa dos produtos de exemplos 5 a 9.

A um pequeno grupo de participantes do painel foi pedido para

provar diversas soluções aquosas de compostos de acordo com a fórmula (I) e indicar que soluções tinham uma intensidade de resfriamento semelhante a, ou ligeiramente mais alta, do que aquela de uma solução do mentol a 2 ppm. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

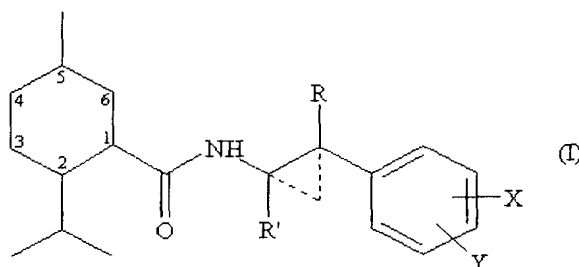
5

Tabela 1:

| Composto Químico | Exemplo | Concentração | Odor |
|--|---------|--------------|--------|
| Comparação: 1-Mentol | | 2,0 ppm | Menta |
| Comparação: N-etil p-mentanocarboxamida (WS-3) | | 1,5 ppm | Nenhum |
| N-(2-hidróxi-2-feniletil)-2-isopropil-5-metilciclo-hexano carboxamida | 1 | 0,005 ppm | Nenhum |
| 2-isopropil-5-metil-N-fenetilciclo-hexano carboxamida | 2 | 0,2 ppm | Nenhum |
| N-(2-etoxifenetil)-2-isopropil-5-metil ciclo-hexano carboxamida | 5 | 0,002 ppm | Nenhum |
| 2-isopropil-5-metil-N-((1S,2S) - 2-fenil ciclopropil) ciclo-hexano carboxamida | 6 | 0,1 ppm | Nenhum |
| N-(3,4-dimetilfenetil)-2-isopropil-5-metil ciclo-hexano carboxamida | 7 | 0,002 ppm | Nenhum |

REIVINDICAÇÕES

1. Estimulante do receptor da sensação de frio selecionado do grupo de substâncias da seguinte fórmula (I):



em que,

5 R representa hidrogênio, hidroxila, oxo, alquila inferior ou alcoxi-
la inferior;

R' representa hidrogênio ou alquila inferior;

X e Y independentemente representam hidrogênio, hidroxila,
alquila inferior e alcoxi inferior;

10 e em que as linhas tracejadas representam uma ligação adicio-
nal opcional ou uma porção alquilen-C₁-C₂ opcional; e ésteres dos mes-
mos.

2. Estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com a
reivindicação 1, em que R representa hidrogênio, hidroxila, metila, etila, me-
15 tóxi, etóxi, isopropóxi, e propóxi; R' representa hidrogênio, metil ou etila; X e
Y independentemente representam hidrogênio, metila, etila, propila, isopropi-
la, hidroxila, metóxi, etóxi, isopropóxi, ou propóxi e as linhas tracejadas re-
presentam uma dupla ligação opcional ou uma porção metileno opcional.

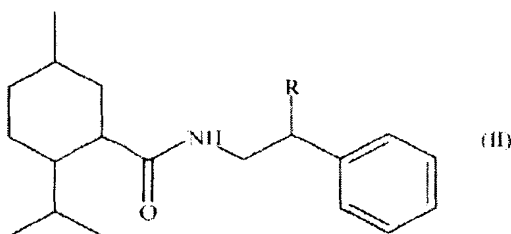
3. Estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com a
20 reivindicação 1, em que o átomo de carbono n°. 1 está na configuração R,
átomo de carbono n°. 2 está na configuração S e em que o átomo de carbo-
no n°. 5 está na configuração R.

4. Estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com
reivindicação 1, selecionado do grupo de (2-hidróxi-2-feniletíl) – amida de
25 ácido 2- isopropil-5 -metil-ciclo-hexano carboxílico, feniletíl-amida de ácido 2-
isopropil-5 -metil-ciclo-hexano carboxílico, carboxamida de N-(2-etóxi fenetil)
-2-isopropil-5-metil ciclo-hexano, 2-isopropil-5-metil-N-((1S,2S)- 2-fenil ciclo-

propil) ciclo-hexano carboxamida, N-(3,4-dimetil fenetil) -2-isopropil-5-metilciclo-hexano carboxamida e ésteres dos mesmos.

5. Estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com reivindicação 1, selecionado do grupo de substâncias da seguinte fórmula

5 (II):



em que,

R representa hidrogênio, hidroxila, alquil inferior ou alcoxila inferior; e ésteres dos mesmos.

6. Estimulante do receptor da sensação de frio de acordo com a reivindicação 5, em que R representa hidrogênio ou hidroxila.

7. Composição compreendendo um estimulante do receptor da sensação de frio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 e, pelo menos 0,1 % em peso de uma ou mais substâncias de comunicação de sabor ou uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, compreendendo pelo menos 2 ppm do estimulante do receptor da sensação de frio.

9. Composição de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que a composição compreende uma ou mais substâncias de comunicação de sabor ou uma ou mais substâncias de comunicação de fragrância em uma quantidade dentro da faixa de variação de 1 % a 50 % em peso, calculado com base no peso dos sólidos secos.

10. Produto para o consumidor selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos para cuidado oral, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, compreendendo um estimulante do receptor da sensação de frio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em uma quantidade eficaz para comunicar ou melhorar no mesmo um efeito refrescante fisiológico.

11. Produto para o consumidor de acordo com a reivindicação

10, em que a dita quantidade é uma quantidade variando de 0,0001 ppm a 500 ppm, com base no peso total do dito produto.

12. Produto para o consumidor de acordo com a reivindicação 10 ou 11, também compreendendo pelo menos uma outra substância de comunicação de sabor ou pelo menos uma outra substância de comunicação de fragrância.

13. Produto para o consumidor de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, o dito produto sendo selecionado do grupo de balas duras e macias, chicletes, películas comestíveis, losangos, pastilhas, sobremesas, sorvetes, refrigerantes, bebidas alcoólicas, bebidas de leite, pastas de dentes, enxaguatórios bucais, fio dental, composições antiplaca, composições de antigengivite, desodorantes, xampus, composições de limpeza da pele, loções, produtos para barbear, tabaco para fumar, fumo para mastigar, e produtos substitutos do tabaco.

14. Uso de um estimulante do receptor da sensação de frio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para comunicar e/ou aumentar um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos para cuidado oral, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo.

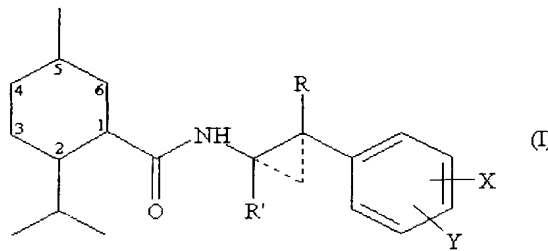
15. Método de comunicação ou de aumento de um efeito refrescante fisiológico em um produto para o consumidor selecionado de gêneros alimentícios, bebidas, produtos de cuidado oral, produtos cosméticos, produtos para cuidados pessoais e produtos do fumo, incorporando no mesmo uma quantidade eficaz de um estimulante do receptor da sensação de frio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que a dita quantidade eficaz é uma quantidade variando de 0,0001 ppm a 500 ppm, com base no peso total do dito produto para o consumidor.

RESUMO

Patente de Invenção: "P-MENTANO-3-CARBOXAMIDA N-SUBSTITUÍDA E USOS DA MESMA".

5 A presente invenção refere-se a substâncias e composições tendo um efeito refrescante fisiológico sobre a pele e a mucosa do corpo, especialmente da cavidade oral, garganta e nariz. Mais particularmente, a presente invenção se refere a p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas representadas pela seguinte fórmula (I):



10 e ésteres das mesmas. Estas substâncias são capazes de comunicar, e/ou melhorar um efeito refrescante fisiológico em um produto no qual elas são incorporadas, muito mais eficazmente do que as p-mentano-3-carboxamidas N-substituídas anteriormente conhecidas.