

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 828 974**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135	(2006.01) A61P 13/02	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61G 9/00	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01) A61K 6/00	(2010.01)
A61K 31/443	(2006.01) A61K 8/00	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01) A61Q 11/02	(2006.01)
A61K 31/4743	(2006.01) A61Q 17/02	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A23G 9/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2009** **E 16175305 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020** **EP 3115045**

54 Título: **Detección y uso de moduladores de bajo peso molecular del receptor de mentol frío TRPM8**

30 Prioridad:

26.08.2008 EP 08162997

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

28.05.2021

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

SUBKOWSKI, THOMAS;
BOLLSCHWEILER, CLAUS;
WITTENBERG, JENS;
KROHN, MICHAEL y
ZINKE, HOLGER

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 828 974 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

Detección y uso de moduladores de bajo peso molecular del receptor de mentol frío TRPM8

La invención se refiere a nuevos moduladores del receptor de mentol frío TRPM8, a procedimientos para la modulación del receptor TRPM8 usando estos moduladores; al uso de los moduladores para la inducción de sensación de frío; así como a los objetos y productos fabricados usando estos moduladores.

Antecedentes de la invención

El receptor de mentol frío TRPM8 (también denominado Cold-Membrane Receptor (CMR)¹) pertenece a la familia de los "Transient Receptor Potential Ion Channels" [Canales de ion potencial de receptor transitorio], se expresa específicamente en un grupo especial de neuronas y forma poros en la membrana celular (en cada caso 4 unidades se combinan para dar un tetramero), los cuales dejan pasar selectivamente millones de Ca^{2+} . La proteína presenta 6 dominios de transmembrana y un C- terminal y un N-terminal citoplasmático. Las bajas temperaturas (preferiblemente 10-25 °C) estimulan a este receptor lo que da lugar a una transducción de señal que es interpretada por el sistema nervioso como sensación de frío. El receptor ha sido descrito por primera vez en el 2002 como un receptor frío en varias publicaciones (Peier AM et al. ,A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002 marzo 8;108(5):705-15; McKemy DD et al. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002 marzo 7;416(6876):52-8; Zuker CS. *Neurobiology: a cool ion channel*. *Nature*. 2002 marzo 7;416(6876):27-8)

Los compuestos refrigerantes tales como, por ejemplo, mentol, desempeñan ya desde hace tiempo un papel importante en la industria de saborizantes y de fragancias para generar una asociación con la frescura y la limpieza. Para el compuesto mentol se ha mostrado que actúa como un modulador natural del receptor TRPM8 (McKemy D.D., *Molecular Pain* 1, 2005,16; McKemy D.D., *Nature* 416, 2002, 52-58; Peier A.M., *Cell* 108, 2002, 705-715; Dhaka A., *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 2006, 135-161). Mediante la aplicación de mentol se activa TRPM8, por lo cual se provoca una corriente de entrada de Ca^{2+} a las neuronas sensibles al frío. La señal eléctrica generada de esta manera se percibe finalmente como sensación de frío. Las concentraciones elevadas de mentol conducen a la irritación y a un efecto anestésico. Además, en diferentes publicaciones han sido descritos derivados de mentol con efecto similar (patente británica 1971#1315761; Watson H.R., *J. Soc. Cosmet. Chem.* 29, 1978, 185-200; Furrer S.M., *Chem. Percept.* 1, 2008, 119-126). También existen compuestos aislados, que no están relacionados estructuralmente con mentol, que provocan una modulación significativa de TRPM8 tales como, por ejemplo, icilina (Wei E.T., *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 1983, 110-112; WO 2004/026840), WS-23 o los compuestos listados en la solicitud de patente WO 2007/019719.

Otros efectos de sustancias que modulan el receptor de TRPM8 o sus análogos de insectos son un efecto repelente en insectos (publicaciones WO 2002/015692; WO 2004/000023, US 2004/0028714), así como la actividad en la terapia antitumoral (por ejemplo, una influencia en los tumores de próstata), la actividad en el tratamiento de dolores inflamatorios/hiperalgesia y un efecto como antagonistas de TRPM8 en la terapia del síndrome de vejiga o de vejiga hiperactiva (Beck B. *Cell Calcium*, 41, 2007, 285-294; Levine J.D. *Biochim. Acta, Mol. Basis Dis.* 1772, 2007, 989-1003; Mukerji G., *BMC Urology* 6, 2006, 6; US 2003/0207904; US 2005/6893626, Dissertation Behrendt H.J. 2004, Universität Bochum; Lashinger E.S.R. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Jun 18. [Epub ahead of print]; PMID: 18562636).

Muchos de los moduladores de TRPM8 que han sido encontrados hasta ahora presentan, no obstante, una deficiencia con respecto a la intensidad del efecto, duración del efecto, irritación de piel/mucosa, color, sabor, solubilidad y/o volatilidad.

Extracto de la invención

Por lo tanto, fue objeto de la presente invención identificar nuevas sustancias que pudieran conducir a una modulación del receptor de TRPM8, las cuales pudieran emplearse como alternativas a los moduladores conocidos hasta ahora. Tales compuestos también deberían ser adecuados principalmente para aplicaciones en el campo de la cosmetología (por ejemplo, cuidado del cabello, cuidado de la piel, cuidado oral), la nutrición (alimentos para humanos y para animales) textiles, productos OTC (por ejemplo, ungüentos para quemaduras), agentes farmacéuticos (por ejemplo, tratamiento de tumores, debilidad de vejiga), embalajes o como insecticida o repelente.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra (a) la secuencia de ARNm y (b) la secuencia de aminoácidos derivada de esta del receptor de hTRPM8 de acuerdo con el registro en el banco de datos de secuencias NM 024080.

La figura 2 muestra el mapa del vector del plásmido plnd_M8 que codifica con hTRPM8, el cual fue usado para la transfección de las células HEK293.

Descripción detallada de la invención

1. Definición de términos generales:

En la literatura existen diferentes sinónimos para "TRPM8": TRPP8, LTRPC6, CMR1, MGC2849, transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 [miembro 8 de la subfamilia de canal de catión potencial de receptor transitorio]. En el sentido de la presente invención, quedan comprendidas todas las denominaciones. También quedan comprendidas todas las modificaciones del receptor tales como, principalmente, variantes de corte y empalme, isoformas tales como, por ejemplo, TRPM8 CRA_a, TRPM8 CRA_b y todos los receptores análogos de diferentes organismos como un ser humano, un ratón, una rata. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de los diferentes receptores son conocidos per se y están depositadas en los bancos de datos de secuencias. De esta manera, por ejemplo, la información de secuencias para hTRPM8 se encuentra registrada bajo el número NM_024080.

Un "modulador" en el sentido de la invención representa un compuesto que puede actuar como agonista del receptor de TRPM8 in vivo y/o in vitro.

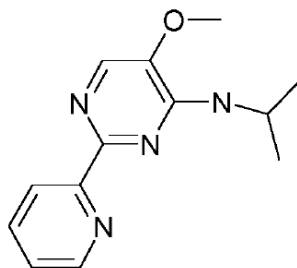
Los moduladores descritos en este documento pueden actuar en este caso ya sea solamente como antagonista o como agonista o tanto en calidad de antagonista como también en calidad de agonista. En esto pueden establecerse principalmente un efecto agonista o un efecto antagonista dependiendo de la respectiva concentración seleccionada del modulador.

Un "agonista" es en este caso un compuesto que proporciona una activación del receptor de TRPM8, es decir que induce una corriente de entrada de Ca^{2+} a las neuronas sensibles al frío y, por lo tanto, proporciona una sensación de frío. Un "antagonista" es, por el contrario, un compuesto que puede contrarrestar esta activación del receptor de TRPM8.

Los mediadores según la invención pueden ejercer su efecto uniéndose de manera reversible o irreversible, de manera específica o no específica, a una molécula del receptor de TRPM8. Habitualmente, el enlazamiento se efectúa de modo no covalente por medio de interacciones iónicas y/o no iónicas como, por ejemplo, hidrófugas, con la molécula del receptor. Aquí, "específica" comprende tanto la interacción exclusiva con una o varias moléculas diferentes de receptor de TRPM8 (como, por ejemplo, moléculas de TRPM8 de diferente procedencia o diferentes isoformas). Por el contrario, "no específica" es una interacción del modulador con varias moléculas diferentes de receptor de diferente función y/o secuencia, aunque puede establecerse como consecuencia una modulación agonista y/o antagonista deseada (como se ha descrito antes) del receptor de TRPM8.

2. Formas preferidas de realización

Un primer objeto de la invención se refiere a un procedimiento para la modulación in vitro del receptor de TRPM8 de mentol frío, principalmente del receptor de TRPM8 humano, en el cual el receptor se pone en contacto con un compuesto de fórmula

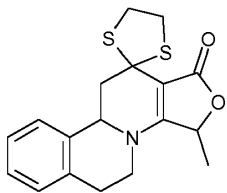
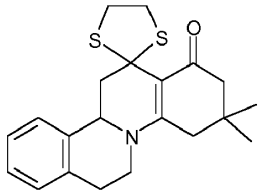
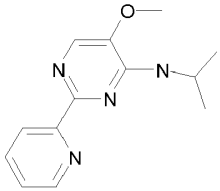
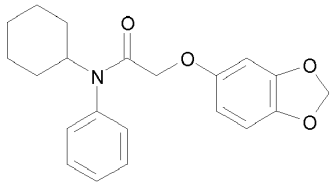
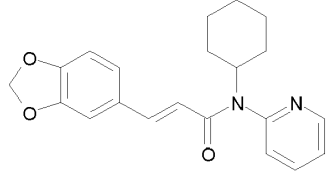
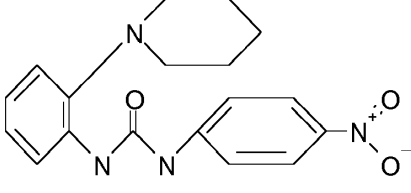
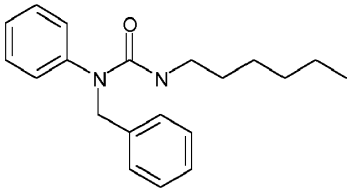


el cual en un ensayo de actividad celular, principalmente en condiciones estándar, usando células que expresan de modo recombinante el receptor de TRPM8 humano, modula la permeabilidad de estas células para iones de Ca^{2+} .

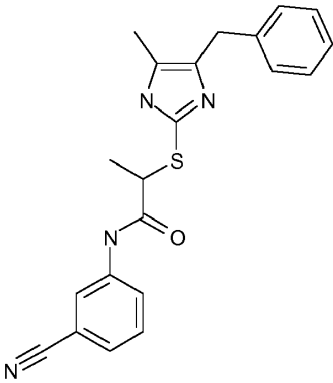
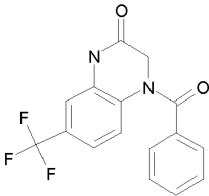
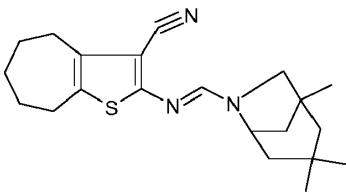
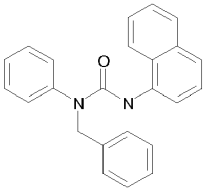
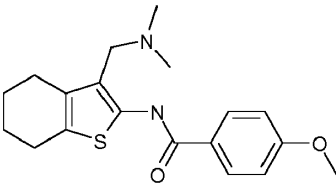
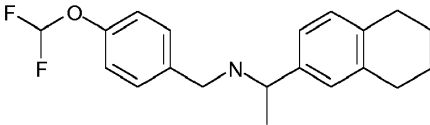
Por "condiciones estándar" se entiende en este contexto un ensayo de actividad que se lleva a cabo con células de HEK293 las cuales han sido transformadas con TRPM8 humano y se cargan con un colorante sensible al calcio (tal como, por ejemplo, Fluo-4AM, es decir éster de Fluo-4-acetoximetilo), adición subsiguiente del compuesto de prueba y detección del cambio de color, en cuyo caso la realización del ensayo se efectúa a 37 °C, tal como se describe, por ejemplo, más abajo, en el ejemplo 3, o en Behrendt et al (2004) en el lugar citado).

Los moduladores empleados de acuerdo con la invención actúan en este caso de manera agonista sobre la permeabilidad celular de iones Ca^{2+} . El modulador es principalmente un compuesto seleccionado de la siguiente fórmula 3, según la siguiente tabla 1 (los compuestos de las fórmulas 1-2 así como 4-19 son ejemplos de referencia).

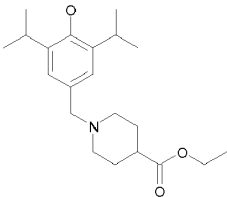
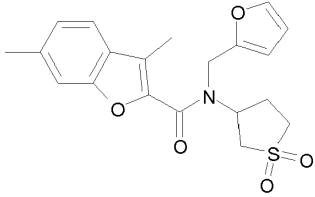
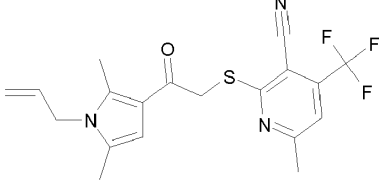
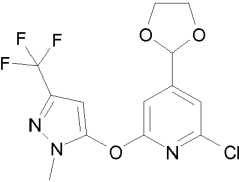
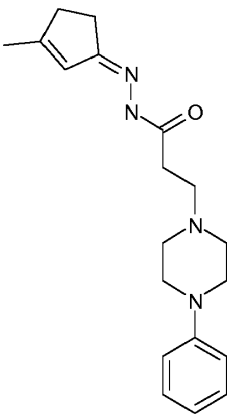
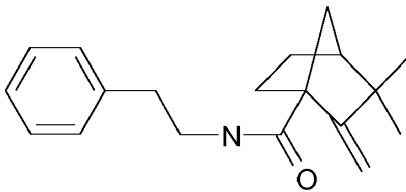
Tabla 1: Moduladores según la invención y ejemplo de referencia

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

(continuación)

8	
9	
10	
11	
12	
13	

(continuación)

14	
15	
16	
17	
18	
19	

en este caso el compuesto puede estar presente en forma químicamente pura o en forma enriquecida, como un estereoisómero individual o en forma de mezclas de estereoisómeros. Además, los compuestos pueden estar

presentes descargados o en forma de sus sales, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido. Los grupos funcionales pueden reemplazarse opcionalmente por grupos químicos equivalentes; los átomos de flúor pueden reemplazarse, por ejemplo, por otros átomos de halógeno tales como Cl, Br o I; los grupos que contienen oxígeno (como, por ejemplo, grupos éter) pueden reemplazarse por correspondientes grupos que contienen azufre y viceversa; los grupos cetona pueden reemplazarse por los correspondientes grupos tionilo. Los compuestos antes mencionados son sustancias químicas conocidas *per se* que se encuentran disponibles para comprar o son accesibles aplicando procedimientos habituales de la síntesis orgánica.

Por lo tanto, son conocidos, por ejemplo:

Compuesto 1 bajo el número CAS: 99602-94-5 (forma 3R-cis)

Compuesto 2 bajo el número CAS: 165753-08-2

Compuesto 3 bajo el número CAS: 338771-57-6

Compuesto 4 bajo el número CAS: 878942-21-3

Compuesto 5 bajo el número CAS: 748783-13-3

Las formas modificadas o los derivados también se denominan análogos funcionales o compuestos equivalentes funcionales si muestran además la actividad biológica deseada (modulación del receptor de TRPM8).

Además, en el contexto de la invención se abarcan particularmente los derivados que permiten un acoplamiento de las sustancias concretamente divulgadas a soportes sólidos; el experto en la materia conoce una gran selección de los grupos correspondientes de conector/espaciador. La derivatización puede efectuarse en este caso antes del acoplamiento a una fase sólida o sólo mediante el acoplamiento.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador, principalmente de agonistas, para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como se ha definido antes, para la inducción de sensación de frío, principalmente a nivel tópico, es decir cutáneo u oral, en una persona y/o un animal. Se presenta una "inducción de sensación de frío" si el compuesto muestra un efecto agonista en el ensayo de actividad celular descrito antes sobre hTRPM8.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como se ha definido antes, en calidad de componente activo de un producto farmacéutico.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como ha sido definido antes, para el tratamiento de carcinomas de próstata, para el tratamiento de debilidades de la vejiga o en la terapia de dolor.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como se ha definido antes, en calidad de repelente de insectos o insecticida.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como se ha definido antes, para la inducción de una sensación de frío en el caso de embalajes (por ejemplo, de papel o de plástico en diferentes formas de tratamiento, tales como, (por ejemplo, fibras, tejidos, piezas moldeadas), y la sensación de frío se hace notable al contacto con el material de embalaje. En este caso las sustancias pueden asociarse de la manera más diversa con el material de embalaje: por ejemplo, mediante la técnica de spin-coating (recubrimiento por rotación), de estampado, en forma de microencapsulamiento, mediante incorporación directa al material de embalaje (por ejemplo, mediante extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (mediante grupos adecuados espaciadores/conectores, con cuya ayuda la molécula se enlaza de modo reversible o irreversible al material de embalaje). El experto en la materia conoce procedimientos de operación adecuados.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador es tal como se ha definido antes, para la inducción de una sensación de frío en el caso de textiles. En este caso, las sustancias pueden asociarse con el textil de las maneras más diversas: por ejemplo, mediante recubrimiento por rotación, estampado, en forma de microencapsulamiento, mediante incorporación directa al material textil (por ejemplo, mediante extrusión), acoplamiento covalente de derivados adecuados de los moduladores (mediante grupos adecuados espaciadores/conectores, con cuya ayuda la molécula se enlaza de modo reversible o irreversible al material de embalaje). El experto en la materia conoce los procedimientos de trabajo adecuados.

Otro objeto de la invención se refiere a sustancias *per se* según la definición anterior para el uso como mediadores, principalmente agonistas, del receptor de TRPM8 en un medicamento. Otro objeto de la invención se refiere a productos que contienen al menos un compuesto según la definición anterior.

Tales productos se seleccionan principalmente entre

a) agentes farmacéuticos tales como agentes antitumorales, agentes para el tratamiento de enfermedades de la vejiga, analgésicos;

b) productos nutricionales como helado, mousse, crema, bebidas, productos de confitería,

5 c) productos para el cuidado de la piel tales como dentífrico, enjuagues bucales, gomas de mascar, productos para refrescar el aliento

d) productos para el cuidado de la piel y del cabello tales como protectores solares, cremas para quemaduras por el sol, lociones, champús, apósitos, enjuagues bucales, lociones, cremas de afeitar, acondicionadores, limpiadores para la cara, jabones, aceites de baño y espumas de baño, productos antitranspirantes, desodorantes,

e) repelentes de insectos, insecticidas.

10 Los productos de este tipo contienen, además de los componentes habituales respectivos para los productos respectivos, una cantidad efectiva de al menos un modulador según la invención. "Efectiva" significa en este contexto una concentración del modulador que es suficiente para proporcionar el efecto deseado al aplicarse (por ejemplo, aplicarse sobre la piel), tal como, por ejemplo, un efecto farmacológico o un efecto sensorial como, por ejemplo, el efecto olfatorio de frío.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden combinarse opcionalmente con otros principios activos conocidos, principalmente incluso con aquellos que tienen un efecto comparable. Por ejemplo, estos pueden combinarse con compuestos de enfriamiento conocidos tales como, por ejemplo, mentol, mentona, N-etil-p-mentancarboxamida (WS-3), N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), lactato de mentilo (Frescolat® ML), acetal de mentona-glicerina (Frescolat® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentilglicerina, succinamato de mentil-N,N-dimetilo.

Además, son objeto de la invención los productos textiles tales como camisetas, pantalones, calcetines, toallas, acabados (principalmente en la superficie) con al menos un compuesto según la definición anterior.

Además, son objeto de la invención los materiales de embalaje que se asocian con al menos un compuesto según la definición anterior.

25 Ahora la invención se describirá por medio de los siguientes ejemplos no limitantes de realización.

Parte experimental:

Ejemplo 1 -Clonación de TRPM8 humano

El punto inicial para la clonación del receptor de TRPM8 humano es una biblioteca de ADNc LnCaP. Por ejemplo, esta se encuentra disponible comercialmente (por ejemplo, la compañía BioChain, Hayward, Estados Unidos de América)

30 o puede producirse a partir de la línea celular de adenocarcinoma de próstata humana sensible a andrógeno LnCaP (por ejemplo, ATCC, CRL1740 o ECACC, 89110211) usando kits estandarizados.

La secuencia de TRPM8 codificante (cf. Fig.1A; así como <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=109689694>) puede amplificarse mediante PCR usando procedimientos estándar y clonarse. El gen de TRPM8 humano aislado ácido aislado para la preparación del plásmido plnd_M8, cuya construcción se ilustra por medio del mapa de plásmidos según la figura 2.

35

Como alternativa a esto, el gen de TRPM8 también puede prepararse sintéticamente.

Ejemplo 2 -Generación de las células de ensayo HEK293

Como sistema de células de ensayo ha sido preparada la línea celular HEK293 establemente transfectada con el ADN de TRPM8 humano (cf. el plásmido plnd-M8 anterior). En este caso se prefiere HEK293 que ofrece la posibilidad, a través del plásmido introducido, de inducir la expresión de TRPM8 mediante tetraciclina.

40

Los procedimientos para preparar sistemas de células de ensayo adecuados son conocidos por el experto en la materia. Por lo tanto, la preparación de las células usadas según la invención puede tomarse de las indicaciones en Behrendt H.J. et al." Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745 o la disertación de Behrendt "Vergleichende funktionale Untersuchungen des Hitze-Capsaicin-Rezeptors (TRPV1) und des Kälte-Menthol-Rezeptors (TRPM8) in rekombinanten und nativen Zellssystemen" ["Investigaciones funcionales comparativas del receptor de capsaicina de calor (TRPV1) y del receptor de mentol de frío (TRPM8) en sistemas celulares recombinantes y nativos"], a la cual puede accederse en <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/BehrendtHansJoerg/diss.pdf>. A la divulgación de estas publicaciones se hace referencia de manera expresa.

45

Ejemplo 3- Ensayo en moduladores de TRPM8

Se realiza un ensayo comparable con ella descrito en la literatura por Behrendt H.J. et al., Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745. La agonización o antagonización del receptor pueden cuantificarse por medio de un colorante sensible al Ca^{2+} (por ejemplo, FURA, Fluo-4 etc.). Los agonistas provocan solos un incremento de la señal de Ca^{2+} ; en presencia de mentol, los antagonistas provocan, por ejemplo, una reducción de la señal de Ca^{2+} (detectada respectivamente mediante el colorante Fluo-4, el cual tiene otras propiedades fluorescentes gracias a Ca^{2+}).

a) Procedimiento del ensayo:

Primero se prepara, de manera conocida *per se*, un cultivo fresco de células de HEK transformadas en frascos de cultivo celular. Las células para ensayo HEK293-TRPM8 se desprenden de los frascos de cultivo celular por medio de tripsina y se siembran 40.000 células/pozo con 100 μl de medio en placas de 96 agujeros (Greiner # 655948 recubiertos con poli-D-lisina). Para la inducción del receptor de TRPM8, al medio de crecimiento se le adiciona la tetraciclina (DMEM/HG, 10 % FCS sin tetraciclina, L-glutamina de 4 mM, 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de blasticidina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tetraciclina). Al día siguiente, las células se cargan con el colorante Fluo-4AM y se realiza el ensayo para esto se procede tal como sigue:

-adición de a 100 μl /pozo de solución colorante Ca-4 Kit (RB 141, Molecular Devices) a cada 100 μl de medio (DMEM/HG, 10 % FCS sin tetraciclina, L-glutamina de 4 mM, 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de blasticidina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de tetraciclina)

- incubación en la incubadora, 30 Minuten / 37°C / 5 % de CO_2 , 30 minutos/temperatura ambiente

-preparación de las sustancias de ensayo (diferentes concentraciones en 200 μl de regulador de pH HBSS), así como de controles positivos (diferentes concentraciones de mentol, icilina y de Ionomicina en 200 μl de regulador de pH HBSS) y controles negativos (sólo 200 μl de regulador de pH HBSS)

-adición de las sustancias para ensayo en cantidades de 50 μl /pozo y medición del cambio de fluorescencia (por ejemplo, en el aparato de ensayo FLIPR, Molecular Devices o NovoStar, BMG) a 485 nm de excitación, 520 nm de emisión, y evaluación de la efectividad de las diversas sustancias/concentraciones y determinación de los valores de EC50

Las sustancias para ensayo se emplean por triplicado en concentraciones de 0,1 -200 μM en el ensayo. Normalmente, los compuestos se mantienen listos en soluciones de DMSO y se diluyen a una concentración máxima de DMSO de 2 % para el ensayo.

b) Resultado del ensayo

Los valores de EC50 determinados de los moduladores según la invención se recopilan en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Actividad de sustancias de ensayo en el receptor humano TRPM8

#	Actividad TRPM8 EC50
1	0,4
2	2
3	2
4	2,5
5	2,5
6	3,5
7	4
8	5
9	10
10	10
11	10
12	10
13	10
14	20
15	20
16	25
17	50
18	100
19	100

La evaluación muestra de manera sorprendente que según la invención fue posible por primera vez preparar agonistas de TRPM8 los cuales difieren significativamente en términos estructurales de los agonistas conocidos hasta ahora, tales como (-) mentol, icilina y otros moduladores descritos por Behrendt H.J. et al., in Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745 (cf. la tabla 1 de allí) y, además, en algunos casos muestran mejores actividades que (-) mentol, o son comparativamente tan efectivos como icilina.

Ejemplo 4 -Preparación de un enjuague bucal

Se prepara un enjuague bucal de la siguiente composición:

	Etanol 95 %	177 mL
	Sorbitol 70 %	250 g
5	Agonistas de TRPM8 según la Tab.2 como solución al 1 % en etanol	50 mL
	aceite de menta,	0,30 g
	salicilato de metilo	0,64 g
	eucaliptol	0,922 g
	timol	0,639 g
10	ácido benzoico	1,50 g
	Pluronic ® F127tensioactivo no iónico	5,00 g
	sacarina de sodio	0,60 g
	citrato de sodio	0,30 g
	ácido cítrico	0,10 g
15	agua q.s. 1 litro	

Para la preparación de un enjuague bucal se mezclan entre sí los componentes antes descritos en las cantidades indicadas.

Aquí se hace referencia de manera expresa a la divulgación de las citas bibliográficas citadas en el presente documento.

20 Listado de secuencias

<110> BASF SE

<120> Detección y uso de moduladores de bajo peso molecular del receptor de mentol frío TRPM8

<130> M/49197-PCT

<160> 2

25 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5621

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <400> 1

ES 2 828 974 T3

aagaaaaatcc tgcttgacaa aaaccgtcac ttaggaaaag atgtcctttc gggcagccag	60
gctcagcatg aggaacagaa ggaatgacac tctggacagc acccggaccc tgtactccag	120
cgcgtctcgg agcacagact tgtcttacag tgaagcgac ttggtgaatt ttattcaagc	180
aaattttaag aaacgagaat gtgtcttctt taccaaagat tccaaggcca cggagaatgt	240
gtgcaagtgt ggctatgccc agagccagca catggaaggc acccagatca accaaagtga	300
gaaatggaac tacaagaaac acaccaagga atttcctacc gacgcctttg gggatattca	360
gtttgagaca ctggggaaga aagggaagta tatacgtctg tcctgcgaca cggacgcgga	420
aatcctttac gagctgctga ccagcactg gcacctgaaa acaccaacc tggtcatttc	480
tgtgaccggg ggcgccaaga acttcgccct gaagcgcgc atgcgcaaga tcttcagccg	540
gctcatctac atcgcgcagt ccaaagggtgc ttggattctc acgggaggca ccattatgg	600
cctgatgaag tacatcgggg aggtggtgag agataacacc atcagcagga gttcagagga	660
gaatattgtg gccattggca tagcagcttg gggcatggtc tccaaccggg acaccctcat	720
caggaattgc gatgctgagg gctatttttt agcccagtac cttatggatg acttcacaag	780
agatccactg tatatcctgg acaacaacca cacacatttg ctgctcgtgg acaatggctg	840
tcattggacat ccactgtcg aagcaaagct ccggaatcag ctagagaagt atatctctga	900
gcgcactatt caagattcca actatggtgg caagatcccc attgtgtgtt ttgcccaagg	960
aggtggaaaa gagactttga aagccatcaa tacctccatc aaaaataaaa ttccttgtgt	1020
ggtggtggaa ggctcgggcc agatcgctga tgtgatcgct agcctggtgg aggtggagga	1080
tgccctgaca tcttctgccg tcaaggagaa gctggtgctc tttttacccc gcacggtgtc	1140
ccggctgcct gaggaggaga ctgagagttg gatcaaattg ctcaaagaaa ttctcgaatg	1200
ttctcaccta ttaacagtta ttaaaatgga agaagctggg gatgaaattg tgagcaatgc	1260
catctcctac gctctataca aagccttcag caccagttag caagacaagg ataactggaa	1320

ES 2 828 974 T3

tgggcagctg	aagcttctgc	tggagtggaa	ccagctggac	ttagccaatg	atgagatttt	1380
caccaatgac	cgccgatggg	agtctgctga	ccttcaagaa	gtcatgttta	cggctctcat	1440
aaagacaga	cccaagtttg	tccgcctctt	tctggagaat	ggcttgaacc	tacggaagtt	1500
tctcaccat	gatgtcctca	ctgaactctt	ctccaaccac	ttcagcacgc	ttgtgtaccg	1560
gaatctgcag	atcgccaaga	attcctataa	tgatgccctc	ctcacgtttg	tctggaaact	1620
ggttgccaac	ttccgaagag	gcttccggaa	ggaagacaga	aatggccggg	acgagatgga	1680
catagaactc	cacgacgtgt	ctcctattac	tccgcacccc	ctgcaagctc	tcttcatctg	1740
ggccattctt	cagaataaga	aggaactctc	caaagtcatt	tgggagcaga	ccaggggctg	1800
cactctggca	gccctgggag	ccagcaagct	tctgaagact	ctggccaaag	tgaagaacga	1860
catcaatgct	gctggggagt	ccgaggagct	ggctaagag	tacgagaccc	gggctgttga	1920
gctgttcact	gagtgttaca	gcagcgatga	agacttggca	gaacagctgc	tggctctattc	1980
ctgtgaagct	tggggtggaa	gcaactgtct	ggagctggcg	gtggaggcca	cagaccagca	2040
tttcatcgcc	cagcctgggg	tccagaattt	tctttctaag	caatggtatg	gagagatttc	2100
ccgagacacc	aagaactgga	agattatcct	gtgtctgttt	attataccct	tggtagggctg	2160
tggctttgta	tcathtagga	agaaacctgt	cgacaagcac	aagaagctgc	tttggtaacta	2220
tgtggcgctc	ttcacctccc	ccttcgtggg	cttctcctgg	aatgtggtct	tctacatcgc	2280
cttctcctctg	ctgtttgcct	acgtgctgct	catggatttc	cattcgggtgc	cacaccccc	2340
cgagctggtc	ctgtactcgc	tggctctttgt	cctcttctgt	gatgaagtga	gacagtggta	2400
cgtaaatggg	gtgaattatt	ttactgacct	gtggaatgtg	atggacacgc	tggggctttt	2460
ttacttcata	gcaggaattg	tatttcggct	ccactcttct	aataaaaagct	ctttgtattc	2520
tggacgagtc	attttctgtc	tggactacat	tattttcact	ctaagattga	tccacatttt	2580
tactgtaagc	agaaacttag	gacccaagat	tataatgctg	cagaggatgc	tgatcgatgt	2640
gttcttcttc	ctgttcctct	ttgcggtgtg	gatggtaggc	tttggcgtgg	ccaggcaagg	2700
gatccttagg	cagaatgagc	agcgctggag	gtggatattc	cgttcgggtca	tctacgagcc	2760
ctacctggcc	atgttcggcc	aggtgcccag	tgacgtggat	ggtaccacgt	atgactttgc	2820
ccactgcacc	ttcactggga	atgagtccaa	gccactgtgt	gtggagctgg	atgagcacia	2880
cctgccccgg	ttccccgagt	ggatcaccat	ccccctgggtg	tgcactctaca	tgttatccac	2940
caacatcctg	ctggccaacc	tgtgtgtcgc	catgtttggc	tacacgggtg	gcaccgtcca	3000
ggagaacaat	gaccaggtct	ggaagtcca	gagggtacttc	ctggtgcagg	agtactgcag	3060
ccgcctcaat	atccccctcc	ccttcacgt	cttcgcttac	ttctacatgg	tggtagaaga	3120
gtgcttcaag	tgttgcgtga	aggagaaaaa	catggagtct	tctgtctgct	gtttcaaaaa	3180
tgaagacaat	gagactctgg	catgggaggg	tgtcatgaag	gaaaactacc	ttgtcaagat	3240

ES 2 828 974 T3

caacacaaaa gccaacgaca cctcagagga aatgaggcat cgatttagac aactggatac	3300
aaagcttaat gatctcaagg gtcttctgaa agagattgct aataaaatca aataaaaactg	3360
tatgaactct aatggagaaa aatctaatta tagcaagatc atattaagga atgctgatga	3420
acaattttgc tatcgactac taaatgagag attttcagac ccctgggtac atgggtggatg	3480
attttaaatc accctagtgt gctgagacct tgagaataaa gtgtgtgatt ggtttcatac	3540
ttgaagacgg atataaagga agaataattc ctttatgtgt ttctccagaa tgggtgcctgt	3600
ttctctctgt gtctcaatgc ctgggactgg aggttgatag tttaagtgtg ttcttaccgc	3660
ctcctttttc ctttaatctt atttttgatg aacacatata taggagaaca tctatcctat	3720
gaataagaac ctggtcatgc tttactcctg tattgttatt ttgttcattt ccaattgatt	3780
ctctactttt cccttttttg tattatgtga ctaattagtt ggcatattgt taaaagctctc	3840
tcaaattagg ccagattcta aaacatgctg cagcaagagg accccgctct cttcaggaaa	3900
agtgttttca tttctcagga tgctctttac ctgtcagagg aggtgacaag gcagtctctt	3960
gctctcttgg actcaccagg ctctattga aggaaccacc cccattccta aatatgtgaa	4020
aagtcgcccc aaatgcaacc ttgaaaggca ctactgactt tgttcttatt ggatactcct	4080
cttattatatt ttccattaaa aataatagct ggctattata gaaaatttag accatacaga	4140
gatgtagaaa gaacataaat tgtccccatt accttaaggt aatcactgct aacaatttct	4200
ggatgggttt tcaagtctat ttttttcta tgtatgtctc aattctcttt caaaatttta	4260
cagaatgtta tcatactaca tatatacttt ttatgtaagc tttttcactt agtattttat	4320
caaatagttt tttattatat tcatagcctt cttaaacatt atatcaataa ttgcataata	4380
ggcaacctct agcgattacc ataattttgc tcattgaagg ctatctccag ttgatcattg	4440
ggatgagcat ctttgtgcat gaatcctatt gctgtatttg ggaaaatttt ccaaggttag	4500
attccaataa atatctattt attattaaat attaaaatat ctatttatta ttaaaaccat	4560
ttataaggct ttttcataaa tgtatagcaa ataggaatta ttaacttgag cataagatat	4620
gagatacatg aacctgaact attaaaataa aatattatat ttaaccctta gtttaagaag	4680
aagtcaatat gcttatttaa atattatgga tgggtggcag atcacttgag gtcaggagtt	4740
cgagaccagc ctggccaaca tggcaaaacc acatctctac taaaaataaa aaaattagct	4800
gggtgtggtg gtgcactcct gtaatcccag ctactcagaa ggctgaggta caagaattgc	4860
tggaaacctg gaggcggagg ttgcagtga ccaagattgc accactgcac tccagccggg	4920
gtgacagagt gagactccga ctgaaaataa ataaataaat aaataaataa ataaataaat	4980
attatggatg gtgaaggga tggtatagaa ttggagagat tatcttactg aacacctgta	5040
gtcccagctt tctctggaag tggtcgtatt tgagcaggat gtgcacaagg caattgaaat	5100

ES 2 828 974 T3

gcccataatt agttttctcag ctttgaatac actataaact cactggctga aggaggaaat 5160
 tttagaagga agctactaaa agatctaatt tgaaaaacta caaaagcatt aactaaaaaa 5220
 gtttattttc cttttgtctg ggcagtagtg aaaataacta ctcacaacat tcactatgtt 5280
 tgcaaggaat taacacaaat aaaagatgcc tttttactta aacaccaaga cagaaaactt 5340
 gcccaatact gagaagcaac ttgcattaga gagggaactg ttaaattgtt tcaaccctgt 5400
 tcactctggtg gatgtttttg caggttactc tgagaatttt gcttatgaaa aatcattatt 5460
 tttagtgtag ttcacaataa tgtattgaac atacttctaa tcaaagggtc tatgtccttg 5520
 tgtatggtac taaatgtgtc ctgtgtactt ttgcacaact gagaatcctg cagcttggtt 5580
 taatgagtgt gttcatgaaa taaataatgg aggaattgtc a 5621

<210> 2

<211> 1104

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met	Ser	Phe	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Ser	Met	Arg	Asn	Arg	Arg	Asn	Asp	1	5	10	15
Thr	Leu	Asp	Ser	Thr	Arg	Thr	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Ser	Arg	Ser	Thr	20	25	30	
Asp	Leu	Ser	Tyr	Ser	Glu	Ser	Asp	Leu	Val	Asn	Phe	Ile	Gln	Ala	Asn	35	40	45	
Phe	Lys	Lys	Arg	Glu	Cys	Val	Phe	Phe	Thr	Lys	Asp	Ser	Lys	Ala	Thr	50	55	60	
Glu	Asn	Val	Cys	Lys	Cys	Gly	Tyr	Ala	Gln	Ser	Gln	His	Met	Glu	Gly	65	70	75	80
Thr	Gln	Ile	Asn	Gln	Ser	Glu	Lys	Trp	Asn	Tyr	Lys	Lys	His	Thr	Lys	85	90	95	
Glu	Phe	Pro	Thr	Asp	Ala	Phe	Gly	Asp	Ile	Gln	Phe	Glu	Thr	Leu	Gly	100	105	110	
Lys	Lys	Gly	Lys	Tyr	Ile	Arg	Leu	Ser	Cys	Asp	Thr	Asp	Ala	Glu	Ile	115	120	125	
Leu	Tyr	Glu	Leu	Leu	Thr	Gln	His	Trp	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Asn	Leu	130	135	140	
Val	Ile	Ser	Val	Thr	Gly	Gly	Ala	Lys	Asn	Phe	Ala	Leu	Lys	Pro	Arg				

ES 2 828 974 T3

145		150		155		160									
Met	Arg	Lys	Ile	Phe	Ser	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ile	Ala	Gln	Ser	Lys	Gly
				165					170					175	
Ala	Trp	Ile	Leu	Thr	Gly	Gly	Thr	His	Tyr	Gly	Leu	Met	Lys	Tyr	Ile
			180					185					190		
Gly	Glu	Val	Val	Arg	Asp	Asn	Thr	Ile	Ser	Arg	Ser	Ser	Glu	Glu	Asn
		195					200					205			
Ile	Val	Ala	Ile	Gly	Ile	Ala	Ala	Trp	Gly	Met	Val	Ser	Asn	Arg	Asp
	210					215					220				
Thr	Leu	Ile	Arg	Asn	Cys	Asp	Ala	Glu	Gly	Tyr	Phe	Leu	Ala	Gln	Tyr
225				230						235					240
Leu	Met	Asp	Asp	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Leu	Tyr	Ile	Leu	Asp	Asn	Asn
				245					250					255	
His	Thr	His	Leu	Leu	Leu	Val	Asp	Asn	Gly	Cys	His	Gly	His	Pro	Thr
			260					265					270		
Val	Glu	Ala	Lys	Leu	Arg	Asn	Gln	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ile	Ser	Glu	Arg
		275					280					285			
Thr	Ile	Gln	Asp	Ser	Asn	Tyr	Gly	Gly	Lys	Ile	Pro	Ile	Val	Cys	Phe
	290					295					300				
Ala	Gln	Gly	Gly	Gly	Lys	Glu	Thr	Leu	Lys	Ala	Ile	Asn	Thr	Ser	Ile
305					310					315					320
Lys	Asn	Lys	Ile	Pro	Cys	Val	Val	Val	Glu	Gly	Ser	Gly	Gln	Ile	Ala
				325					330					335	
Asp	Val	Ile	Ala	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Glu	Asp	Ala	Leu	Thr	Ser	Ser
			340				345						350		
Ala	Val	Lys	Glu	Lys	Leu	Val	Arg	Phe	Leu	Pro	Arg	Thr	Val	Ser	Arg
		355					360					365			
Leu	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Glu	Ser	Trp	Ile	Lys	Trp	Leu	Lys	Glu	Ile
	370					375					380				
Leu	Glu	Cys	Ser	His	Leu	Leu	Thr	Val	Ile	Lys	Met	Glu	Glu	Ala	Gly
385					390					395					400

ES 2 828 974 T3

Asp Glu Ile Val Ser Asn Ala Ile Ser Tyr Ala Leu Tyr Lys Ala Phe
 405 410 415
 Ser Thr Ser Glu Gln Asp Lys Asp Asn Trp Asn Gly Gln Leu Lys Leu
 420 425 430
 Leu Leu Glu Trp Asn Gln Leu Asp Leu Ala Asn Asp Glu Ile Phe Thr
 435 440 445
 Asn Asp Arg Arg Trp Glu Ser Ala Asp Leu Gln Glu Val Met Phe Thr
 450 455 460
 Ala Leu Ile Lys Asp Arg Pro Lys Phe Val Arg Leu Phe Leu Glu Asn
 465 470 475 480
 Gly Leu Asn Leu Arg Lys Phe Leu Thr His Asp Val Leu Thr Glu Leu
 485 490 495
 Phe Ser Asn His Phe Ser Thr Leu Val Tyr Arg Asn Leu Gln Ile Ala
 500 505 510
 Lys Asn Ser Tyr Asn Asp Ala Leu Leu Thr Phe Val Trp Lys Leu Val
 515 520 525
 Ala Asn Phe Arg Arg Gly Phe Arg Lys Glu Asp Arg Asn Gly Arg Asp
 530 535 540
 Glu Met Asp Ile Glu Leu His Asp Val Ser Pro Ile Thr Arg His Pro
 545 550 555 560
 Leu Gln Ala Leu Phe Ile Trp Ala Ile Leu Gln Asn Lys Lys Glu Leu
 565 570 575
 Ser Lys Val Ile Trp Glu Gln Thr Arg Gly Cys Thr Leu Ala Ala Leu
 580 585 590
 Gly Ala Ser Lys Leu Leu Lys Thr Leu Ala Lys Val Lys Asn Asp Ile
 595 600 605
 Asn Ala Ala Gly Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asn Glu Tyr Glu Thr Arg
 610 615 620
 Ala Val Glu Leu Phe Thr Glu Cys Tyr Ser Ser Asp Glu Asp Leu Ala
 625 630 635 640
 Glu Gln Leu Leu Val Tyr Ser Cys Glu Ala Trp Gly Gly Ser Asn Cys
 645 650 655

ES 2 828 974 T3

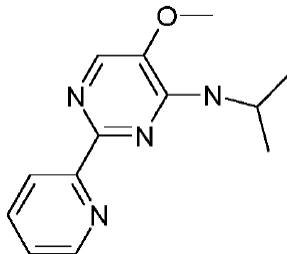
Leu Glu Leu Ala Val Glu Ala Thr Asp Gln His Phe Ile Ala Gln Pro
 660 665 670
 Gly Val Gln Asn Phe Leu Ser Lys Gln Trp Tyr Gly Glu Ile Ser Arg
 675 680 685
 Asp Thr Lys Asn Trp Lys Ile Ile Leu Cys Leu Phe Ile Ile Pro Leu
 690 695 700
 Val Gly Cys Gly Phe Val Ser Phe Arg Lys Lys Pro Val Asp Lys His
 705 710 715 720
 Lys Lys Leu Leu Trp Tyr Tyr Val Ala Phe Phe Thr Ser Pro Phe Val
 725 730 735
 Val Phe Ser Trp Asn Val Val Phe Tyr Ile Ala Phe Leu Leu Leu Phe
 740 745 750
 Ala Tyr Val Leu Leu Met Asp Phe His Ser Val Pro His Pro Pro Glu
 755 760 765
 Leu Val Leu Tyr Ser Leu Val Phe Val Leu Phe Cys Asp Glu Val Arg
 770 775 780
 Gln Trp Tyr Val Asn Gly Val Asn Tyr Phe Thr Asp Leu Trp Asn Val
 785 790 795 800
 Met Asp Thr Leu Gly Leu Phe Tyr Phe Ile Ala Gly Ile Val Phe Arg
 805 810 815
 Leu His Ser Ser Asn Lys Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Arg Val Ile Phe
 820 825 830
 Cys Leu Asp Tyr Ile Ile Phe Thr Leu Arg Leu Ile His Ile Phe Thr
 835 840 845
 Val Ser Arg Asn Leu Gly Pro Lys Ile Ile Met Leu Gln Arg Met Leu
 850 855 860
 Ile Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val Trp Met Val Ala
 865 870 875 880
 Phe Gly Val Ala Arg Gln Gly Ile Leu Arg Gln Asn Glu Gln Arg Trp
 885 890 895
 Arg Trp Ile Phe Arg Ser Val Ile Tyr Glu Pro Tyr Leu Ala Met Phe
 900 905 910

ES 2 828 974 T3

Gly Gln Val Pro Ser Asp Val Asp Gly Thr Thr Tyr Asp Phe Ala His
 915 920 925
 Cys Thr Phe Thr Gly Asn Glu Ser Lys Pro Leu Cys Val Glu Leu Asp
 930 935 940
 Glu His Asn Leu Pro Arg Phe Pro Glu Trp Ile Thr Ile Pro Leu Val
 945 950 955 960
 Cys Ile Tyr Met Leu Ser Thr Asn Ile Leu Leu Val Asn Leu Leu Val
 965 970 975
 Ala Met Phe Gly Tyr Thr Val Gly Thr Val Gln Glu Asn Asn Asp Gln
 980 985 990
 Val Trp Lys Phe Gln Arg Tyr Phe Leu Val Gln Glu Tyr Cys Ser Arg
 995 1000 1005
 Leu Asn Ile Pro Phe Pro Phe Ile Val Phe Ala Tyr Phe Tyr Met
 1010 1015 1020
 Val Val Lys Lys Cys Phe Lys Cys Cys Cys Lys Glu Lys Asn Met
 1025 1030 1035
 Glu Ser Ser Val Cys Cys Phe Lys Asn Glu Asp Asn Glu Thr Leu
 1040 1045 1050
 Ala Trp Glu Gly Val Met Lys Glu Asn Tyr Leu Val Lys Ile Asn
 1055 1060 1065
 Thr Lys Ala Asn Asp Thr Ser Glu Glu Met Arg His Arg Phe Arg
 1070 1075 1080
 Gln Leu Asp Thr Lys Leu Asn Asp Leu Lys Gly Leu Leu Lys Glu
 1085 1090 1095
 Ile Ala Asn Lys Ile Lys
 1100

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la modulación in vitro del receptor de mentol frío TRPM8, en el que se pone en contacto el receptor con un compuesto de la fórmula



- 5 el que, en un ensayo de actividad celular, usando células que expresan de manera recombinante el receptor de TRPM8 humano, modula la permeabilidad de estas células para iones Ca^{2+} .
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el modulador actúa de modo agonista en la permeabilidad celular de iones Ca^{2+} .
- 10 3. Uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en el que el modulador se define según la reivindicación 1, para la inducción de la sensación de frío en una persona y/o un animal.
4. Uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en cuyo caso el modulador se define según la reivindicación 1, como un componente activo de un producto farmacéutico.
5. Modulador para el receptor de TRPM8, en el que el modulador se define según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de carcinomas de próstata, de debilidades de vejiga y en la terapia del dolor.
- 15 6. Uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en donde el modulador se define según la reivindicación 1, como repelente de insectos o insecticida.
7. Uso de un modulador para el receptor de TRPM8, en el que el modulador se define según la reivindicación 1, para la inducción de una sensación de frío en un embalaje o en un textil.
8. Sustancia según la definición en la reivindicación 1 para usar como medicamento.
- 20 9. Producto que contiene en mezcla con componentes habituales un compuesto según la reivindicación 1.
10. Producto según la reivindicación 9, seleccionado entre
 - a) agentes farmacéuticos tales como agentes antitumorales, agentes para el tratamiento de enfermedades de la vejiga, analgésicos;
 - b) productos nutricionales como helado, mousse, cremas, bebidas, productos de confitería,
 - 25 c) productos para el cuidado bucal tales como dentífrico, enjuague bucal, goma para mascar,
 - d) productos para el cuidado de la piel o para el cuidado del cabello tales como cremas solares, cremas para quemaduras por el sol, champús, apósitos,
 - e) repelentes de insectos, insecticidas.
- 30 11. Productos textiles tales como camisas, pantalones, calcetines, toallas, acabados con un compuesto según la reivindicación 1.
12. Material de embalaje que está asociado con un compuesto según la reivindicación 1.

ORIGEN

1 aagaaaatcc tgccttgacaa aaaccgtcac ttaggaaaag atgtcccttc gggcagccag
 61 gctcagcatg aggaacagaa ggaatgacac tctggacagc acccggaccc tgtactccag
 121 cgcgtctcgg agcacagact tgtctttacag tgaaaagcagc ttggtgaatt ttattcaagc
 181 aaatttttaag aaacgagaat gtgtcttctt taccaaagat tccaaggcca cggagaatgt
 241 gtgcaagtgt ggctatgccc agagccagca catggaaggc acccagatca accaaaagtga
 301 gaaatggaac tacaagaaac acaccaagga atttcctacc gacgcctttg gggatattca
 361 gtttgagaca ctggggaaga aagggaagta tatacgtctg tcctgcgaca cggacgcgga
 421 aatcccttac gagctgctga cccagcactg gcacctgaaa acaccaacc tggctatttc
 481 tgtgaccggg ggcgccaaga acttcgccct gaagccgcgc atgcgcaaga tcttcagccg
 541 gctcatctac atcgcgcagt ccaaaggtgc ttggattctc acgggaggga cccattatgg
 601 cctgatgaag tacatcgggg aggtggtgag agataacacc atcagcagga gttcagagga
 661 gaatattgtg gccattggca tagcagcttg gggcatggtc tccaaccggg acaccctcat
 721 caggaattgc gatgctgagg gctatttttt agcccagta cttatggatg acttcacaag
 781 agatccactg tatatcctgg acaacaacca cacacatttg ctgctcgtg acaatggctg
 841 tcatggacat cccactgtcg aagcaaacgt ccggaatcag ctagagaagt atatctctga
 901 gcgcactatt caagattcca actatggtgg caagatcccc attgtgtgtt ttgccaagg
 961 aggtggaaaa gagactttga aagccatcaa tacctccatc aaaaataaaa ttccttgtgt
 1021 ggtggtggaa ggctcggggc agatcgtgta tgtgatcgct agcctggttg aggtggagga
 1081 tgccttgaca tcttctgccc tcaaggagaa gctggtgcgc tttttacccc gcacggtgtc
 1141 ccggtcgcct gaggaggaga ctgagagttg gatcaaatgg ctcaaagaaa ttctgaatg
 1201 ttctcaccta ttaacagtta ttaaaatgga agaagctggg gatgaaattg tgagcaatgc
 1261 catctcctac gctctataca aagccttcag caccagttag caagacaagg ataactggaa
 1321 tgggcagctg aagcttctgc tggagtggaa ccagctggac ttagccaatg atgagatttt
 1381 caccaatgac cgcgcatggg agtctgctga ccttcaagaa gtcattgtta cggctctcat
 1441 aaaggacaga cccaagtttg tccgcctctt tctggagaat ggcttgaacc tacggaagt
 1501 tctcaccat gatgtcctca ctgaactctt ctccaaccac ttcagcacgc ttgtgtaccg
 1561 gaatctgcag atcgccaaga attcctataa tgatgcctc ctcaagttt tctggaaaact
 1621 ggttgcgaaac ttccgaagag gcttcgggaa ggaagacaga aatggccggg acgagatgga
 1681 catagaactc cacgacgtgt ctctattac tggcaccacc ctgcaagctc tcttcatctg
 1741 ggccattctt cagaataaga aggaactctc caaagtcatt tgggagcaga ccaggggctg
 1801 cactctggca gccctgggag ccagcaagct tctgaagact ctggccaaag tgaaagacga
 1861 catcaatgct gctggggagt ccgaggagct ggctaagtga tacgagaccc gggctgttga
 1921 gctgttact gagtggtaca gcagcgatga agacttggca gaacagctgc tggctatttc
 1981 ctgtgaagct tggggtggaa gcaactgtct ggagctggcg gtggaggcca cagaccagca
 2041 tttcatcgcc cagcctgggg tccagaattt tctttctaag caatgggatg gagagatttc
 2101 ccgagacacc aagaactgga agattatcct gtgtctgttt attataccct tgggtggctg
 2161 tggccttgta tcatttagga agaaacctgt cgacaagcac aagaagctgc tttgtacta
 2221 tgtggcggtc ttcacctccc ccttcgtggt cttctcctgg aatgtggtct tctacatgc
 2281 cttcctcctg ctgtttgcct acgtgctgct catggatttc cattcggtgc cacaccccc
 2341 cgagctggtc ctgtactcgc tggctcttgt cctctctgt gatgaagtga gacagtggta
 2401 cgtaaatggg gtgaattatt ttactgacct gtggaatgtg atggacacgc tgggctttt
 2461 ttacttcata gcaggaattg tattttcgct ccactctct aataaaagct cttgtattc
 2521 tggacgagtc attttctgtc tggactacat tattttcact ctaagattga tccacatttt
 2581 tactgtaagc agaaacttag gacccaagat tataatgctg cagaggatgc tgatcgatgt
 2641 gttcttcttc ctgttcctct ttgcggtgtg gatggtggcc tttggcgtyg ccaggaagg
 2701 gatccttagg cagaatgagc agcgtggag gtggatattc cgttcggtca tctacgagcc
 2761 ctacctggcc atgttcggcc aggtgccag tgacgtggat ggtaccacgt atgactttgc
 2821 ccaactgcacc ttcaactgga atgagtccaa gccactgtgt gtggagctgy atgagcaca
 2881 cctgccccgg tccccagat ggatcaccat cccctggtg tgcactaca tgttatccac
 2941 caacatcctg ctggtcaacc tgctggtcgc catgtttggc tacacgtyg gcaccgtcca
 3001 ggagaacaat gaccaggtct ggaagttcca gaggtacttc ctggtgcagg agtactgcag
 3061 ccgcctcaat atccccctc ccttcactgt cttcgcttac ttctacatg tgggtgaagaa
 3121 gtgcttcaag tgttgctgca aggagaaaaa catggagtct tctgtctgt gtttcaaaaa
 3181 tgaagacaat gagactctg catgggaggg tgtcatgaag gaaaactacc ttgtcaagat
 3241 caacacaaaa gccaacgaca cctcagagga aatgaggcat cgatttagac aactggatc
 3301 aaagcttaat gatctcaagg gtcttctgaa agagattgct aataaaatca aataaaactg
 3361 tatgaactct aatggagaaa aatctaatta tagcaagatc atattaagga atgctgatga
 3421 acaattttgc tatcgactac taaatgagac attttcagac cctgggtat cctgggtatg
 3481 attttaaatc accctagtgt gctgagacct tgagaataaa gtgtgtgatt ggttccatac
 3541 ttgaagacgg atataaagga agaataattt ctttatgtgt ttctccagaa tgggtgctgt
 3601 ttctctctgt gtctcaatgc ctgggactgy aggttgatag ttaagtgtg ttcttaccgc
 3661 ctcccttttc ctttaattct atttttgatg aacacatata taggagaaca tctatcctat
 3721 gaataagaac ctggtcatgc tttactcctg tattgttatt ttgttcattt ccaattgatt

3781 ctctacttttt ccctttttttg tattatgtga ctaattagtt ggcatattgt taaaagtctc
3841 tcaaatttagg ccagattcta aaacatgctg cagcaagagg accccgctct cttcaggaaa
3901 agtggttttca tttctcagga tgcttcttac ctgtcagagg aggtgacaag gcagtctctt
3961 gctctcttgg actcaccagg ctctctattga aggaaccacc cccattccta aatatgtgaa
4021 aagtcgccca aaatgcaacc ttgaaaggca ctactgactt tgttcttatt ggatactcct
4081 cttattatttt ttccattaaa aataatagct ggctattata gaaaatttag accatacaga
4141 gatgtagaaa gaacataaat tgtccccatt accttaaggt aatcactgct aacaatttct
4201 ggatggtttt tcaagtctat tttttttcta tgtatgtctc aattctcttt caaaaatttta
4261 cagaatgtta tcatactaca tatatacttt ttatgtaagc tttttcactt agtattttat
4321 caaatatggt tttattatat tcatagcctt cttaaacatt atatcaataa ttgcataata
4381 ggcaacctct agcgattacc ataattttgc tcattgaagg ctatctccag ttgatcattg
4441 ggatgagcat ctttgtgcat gaatcctatt gctgtatttt ggaaaatttt ccaagggttag
4501 attccaataa atatctattt attattaaat attaaaatat ctatttatta ttaaaacctat
4561 ttataaggct ttttcataaa tgtatagcaa ataggaatta ttaacctgag cataagatat
4621 gagatacatg aacctgaact attaaaataa aatattatat ttaaccctta gtttaagaag
4681 aagtcaatat gcttatttta atattatgga tgggtggcag atcacttgag gtcaggagtt
4741 cgagaccagc ctggccaaca tggcaaaacc acatctctac taaaaataaa aaaattagct
4801 ggggtgtggtg gtgcactcct gtaatcccag ctactcagaa ggctgaggtt caagaattgc
4861 tggaaacctgg gagggcgagg ttgcagttaa ccaagattgc accactgcac tccagccggg
4921 gtgacagagt gagactccga ctgaaaaata ataaataaat aaataaataa ataaataaat
4981 attatcgatg gtgaaggga tggatatgaa ttggagagat tatcttactg aacacctgta
5041 gtcccgactt tctctggaag tggctgtatt tgagcaggat gtgcacaagg caattgaaat
5101 gcccataatt agtttctcag ctttgaatac actataaact cactggctga aggaggaaat
5161 tttagaagga agctactaaa agatctaatt tgaaaaacta caaaagcatt aactaaaaaa
5221 gtttatttttc cttttgtctg ggcagtagtg aaaataacta ctcaaacat tcaactatgtt
5281 tgcaaggaat taacacaaat aaaagatgcc tttttactta aacaccaaga cagaaaactt
5341 gcccaatac gagaagcaac ttgcattaga gaggggaactg ttaaattggt tcaaccagtt
5401 tcactctggtg gatgtttttg caggttactc tgagaatttt gcttatgaaa aatcattatt
5461 tttagtgtag ttcacaataa tgtattgaac atacttctaa tcaaagggtc tatgtccttg
5521 tgtatggtac taaatgtgtc ctgtgtactt ttgcacaact gagaatcctg cagcttgggt
5581 taatgagtgt gttcatgaaa taaataatgg aggaattgtc a

Fig. 1a

/translation="MSFRAARLSMRNRNDTLDSTRTRYSSASRSTDLSYSES DLVNF
IQANFKKRECVFFTKDSKATENVCKCGYAQSQHMEGTQINQSEKWNKHTKEFPTDA
FGDIQFETLGKKGKYIRLSCDTDAEILYELLTQHWHLKT PNLVISVTGGAKNFALKPR
MRKIFSRILIYAQSKGAWILTGTHYGLMKYIGEVVRDNTISRSSEENIVAIGIAAWG
MVSNRDTLIRNCDAEGYFLAQYLMDDFTRDPLYILDNNHTHLLVDNGCHGHPTVEAK
LRNQLKEYISERTIQDSNYGKIPVCFPAQGGGKETLKAINTSIKNKIPCVVVEGSGQ
IADVIALSVEVEDALTSSAVKEKLVRLPRTVSRLPPEETESWIKWLKEILECSHLLT
VIKMEEGADEIVSNALSYALYKAFSTSEQDKDNWNGQLKLLLEWNQLDLANDEIFTND
RRWESADLQEVMTALIKDRPKFVRLFLENGLNLRKFLTHDVLTELPNSHFTSLVYRN
LQIAKNSYNDALLTFVWKLVANFRRGFRKEDRNGRDEMIDIELHDVSPITRHLQALFI
WAILQNKKELSKVIWEQTRGCTLAALGASKLLKTLAKVKNDINAAGESEELANEYETR
AVELFTECYSSDEDLAEQLLVYSCEAWGGSNCLELAVEATDQHFIAQPGVQNFLSKQW
YGEISRDTKNWKIILCLFIIPLVGCGFVSFRKKPVDKHKLLWYVVAFFTSPPVVFESW
NVVPYIAFLLLFAYVLLMDFHSVPHPPELVLYSLVFLFCDEVQRQWYVNGVNYFTDLW
NVMDTLGLFYFIAGIVERLHSSNKSSLYSGRVIFCLDYIIIFTLRLIHIFTVSRNLGPK
IIMLQRMIDVFFFLFELFAVWMVAFGVARQGILRQNEQRWRWIFRSVIYEPYLAMFGQ
VPSVDGTTYDFAHCTFTGNESKPLCVELDEHNLPRFPEWITIPLVCIYMLSTNILLV
NLLVAMFGYTVGTQENNDQVWKQRYFLVQBYCSRLNIPFPFIVFAYFYMVVKKCFK
CCCKEKNMESVCCFKNEDNETLAWEGVMKENYLVKINTKANDTSEEMRHRFRQLDTK
LNDLKGLLKEIANKIK"

Fig. 1b

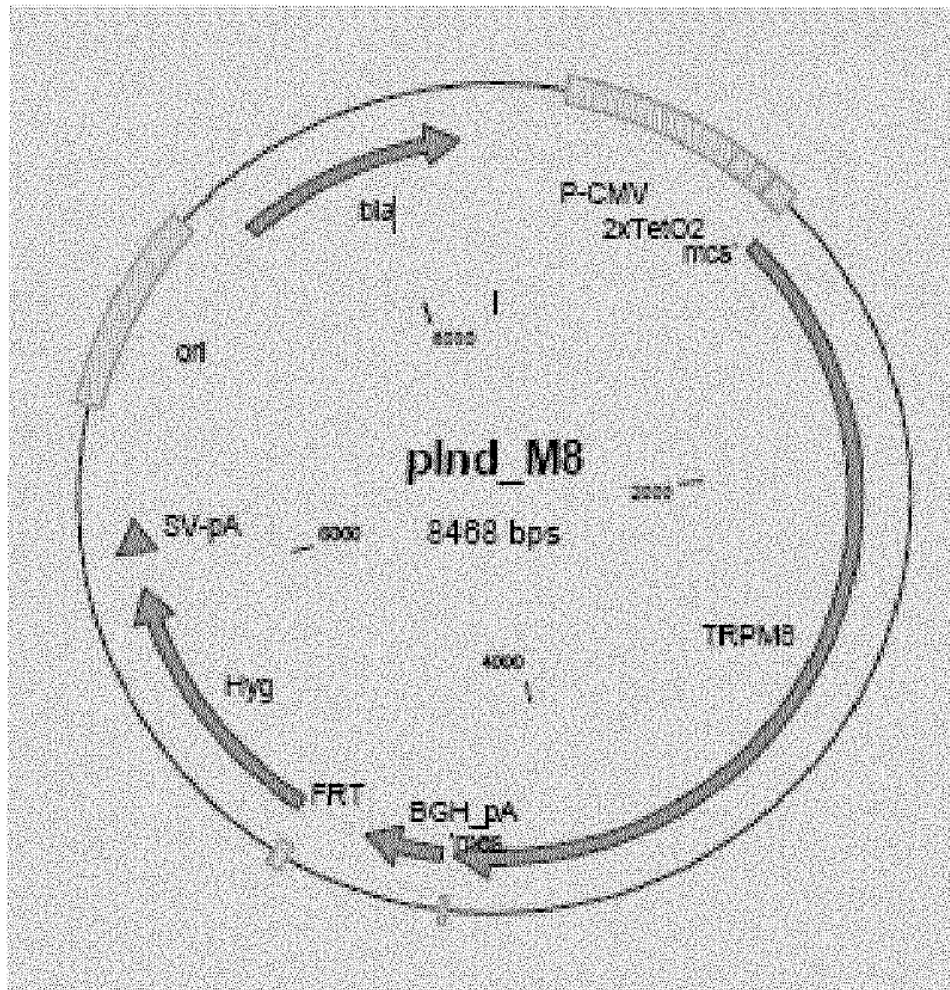


Fig. 2