(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118984825 A
(43)申请公布日 2024.11.19

(21)申请号 202380030400.4
(22)申请日 2023.01.27
(30)优先权数据
PCT/EP2022/052139 2022.01.28 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/052047 2023.01.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/144326 DE 2023.08.03
(71)申请人 西姆莱斯股份公司
地址 德国霍尔茨明登
(72)发明人 朱迪思·米纳卡尔
贝诺伊特·乔伊 约阿希姆·汉斯
迈克尔·巴克斯 丽贝卡·维布施
多米尼克·斯托尔曼
加布里埃拉·马图兹克
(74)专利代理机构 北京五洲洋和知识产权代理事务所(普通合伙) 11387
专利代理师 刘春成 荣红颖
(51)Int.Cl.
C07D 233/66(2006.01)
C07D 241/20(2006.01)
C07D 253/07(2006.01)
C07D 263/38(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/4168(2006.01)

权利要求书84页 说明书284页

(54)发明名称

新型清凉剂及含有其的制剂

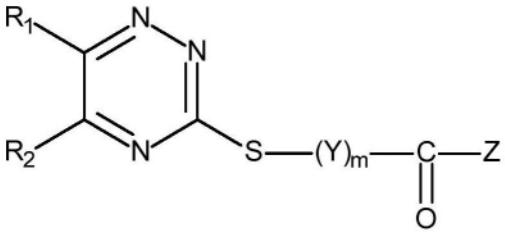
(57)摘要

本发明涉及一种新型的生理学清凉化试剂，含有所述试剂的清凉剂混合物，所述清凉剂与调味剂的混合物，所述清凉剂的用途，以及含有所述生理学清凉剂或清凉剂混合物的用于消费者的物品和最终制剂。

CN 118984825 A

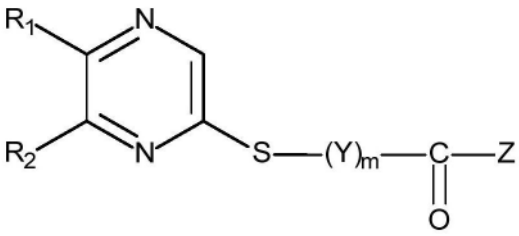
1.以下通式的生理学清凉剂：

通式(Va)



（Va）

或通式(VIa)



（VIa）

其中在每种情况下,在式(Va)和(VIa)中,

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团-R(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或

	• 任选取代的杂环烷基基团；或 任选取代的杂芳基基团；
R_2	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；
	或者 R_1 和 R_2 与它们所键合的 C 原子一起形成共轭或非共轭环系；
Y	• 是任选取代的支链烷基基团；或 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
通 式（Va）中的 Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或

	• OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
通式（VIa）中的 Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团或 NRaRb 基团，但-NH-苯基和-N(CH_3)-苯基除外；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团，但-OC_2H_5 和-$OC(CH_3)_3$ 除外；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 1；
其中，	
所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2^a$、-$S(O)_2$OA、-$OS(O)_2^a$、-$OS(O)_2$OA、-$P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；	
其中，	
A 选自：	

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，

任选取代的环烷基基团，

任选取代的芳基基团，

任选取代的杂环烷基基团，

任选取代的杂芳基基团；并且/或者

B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基

团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；

所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；

所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

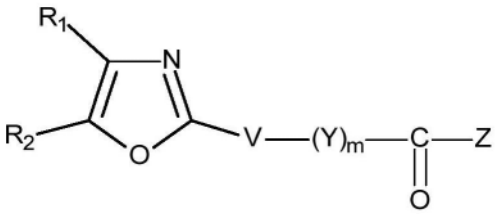
Ra 和 / 或 Rb

- 是任选取代的直链或支链烷基基团；优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或
- 任选取代的直链或支链烯基基团；或
- 任选取代的直链或支链炔基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或
- 任选取代的环烷基基团；或
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；

其中，所述取代基彼此独立地选择；

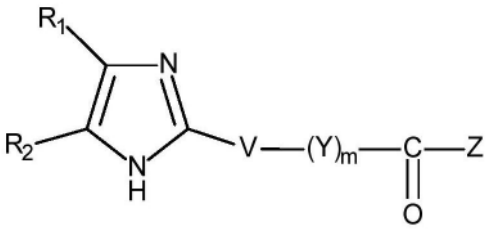
及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在;

或通式(VIIa)



(VIIa)

或通式(VIIIa)



(VIIIa)

其中在式(VIIa)和(VIIIa)的每一个中,

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或

	• 任选取代的酰基基团-R(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 任选取代的杂芳基基团；
R_2	• 是H；或 • 基团Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；

或者R_1和R_2与它们所键合的C原子一起形成共轭或非共轭环系；

V	• 是S；或 • SO_2；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 哌啶基；
Y	• 是任选取代的支链烷基基团；或 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团R-(C=O)-；
Z	• 是NH_2；或

- NHRa 基团；或
- NRaRb 基团；或
- 任选取代的直链或支链烷基基团；或
- 任选取代的直链或支链烯基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或
- OH；或
- 任选取代的环烷基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；

m 是 1；

其中，

所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2A$、-$S(O)_2OA$、-$OS(O)_2A$、-$OS(O)_2OA$、-$P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基

团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，
任选取代的环烷基基团，
任选取代的芳基基团，
任选取代的杂环烷基基团，
任选取代的杂芳基基团；并且/或者
B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，
特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，
特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多

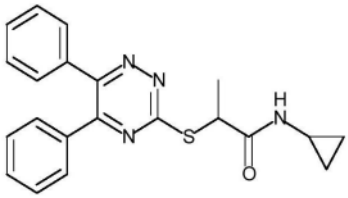
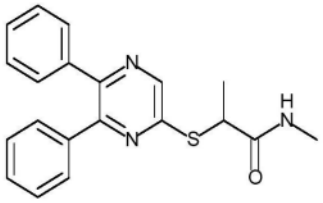
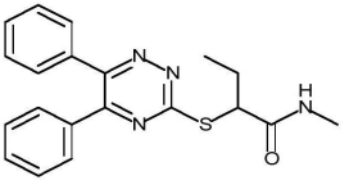
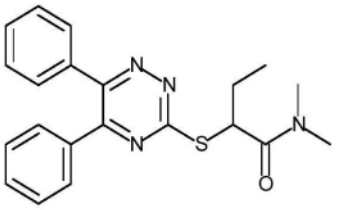
环，特别是双环环烷基基团；	
所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；	
所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；	
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；	
Ra和/或Rb	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；优选C1至C3烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或 • 如上所定义，Ra和Rb连接在一起并形成饱和环或不饱和环；
其中，所述取代基彼此独立地选择；	

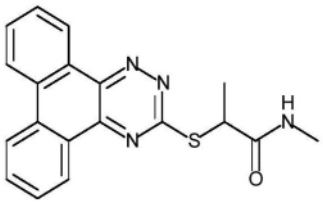
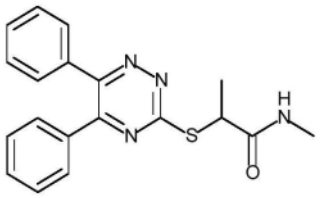
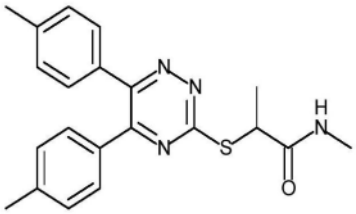
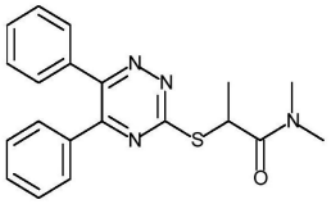
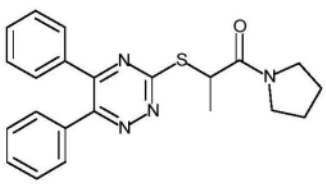
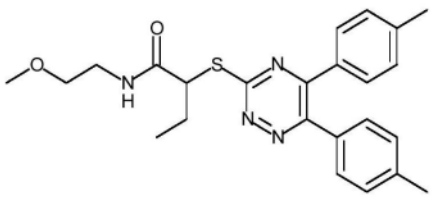
及它们的盐，特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在。

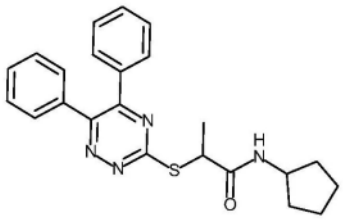
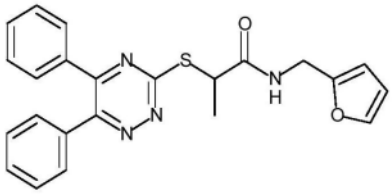
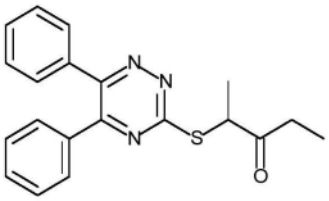
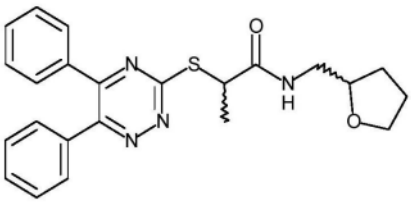
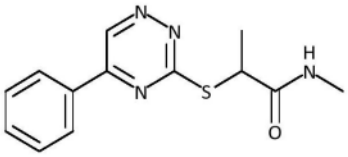
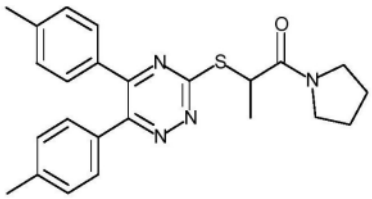
2.根据权利要求1所述的生理学清凉剂，其中在通式(Va)至(VIIIa)中，Y代表取代的亚甲基基团，优选代表被甲基基团、乙基基团、直链或支链丁基基团或直链或支链丙基基团取代的亚甲基基团。

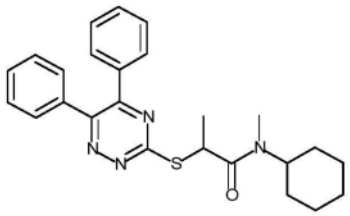
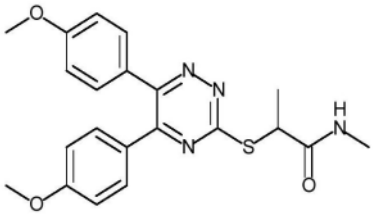
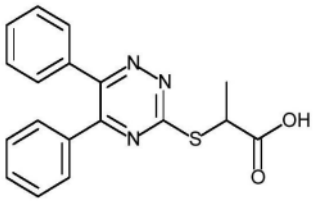
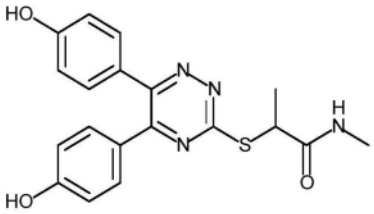
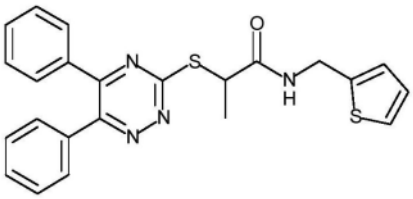
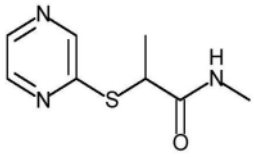
3.根据权利要求1或权利要求2所述的生理学清凉剂，其中所述通式(Va)或(VIa)的生理学清凉剂选自根据下表A的化合物：

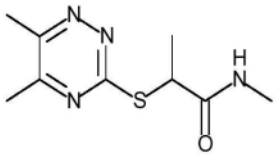
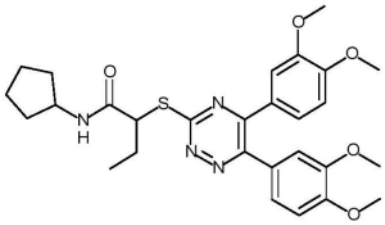
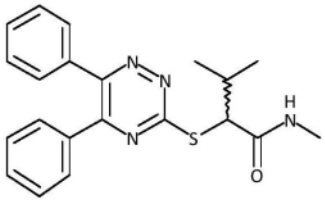
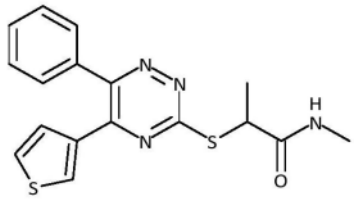
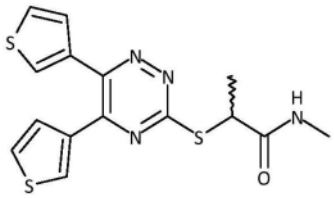
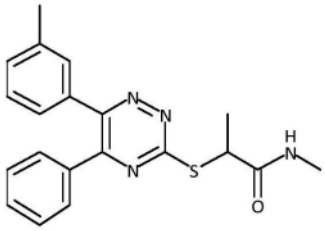
表A：

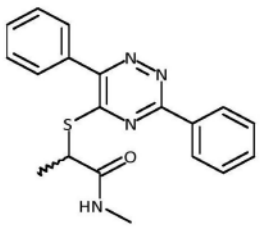
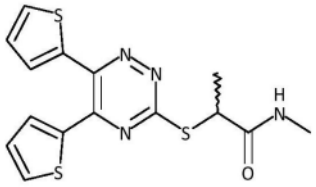
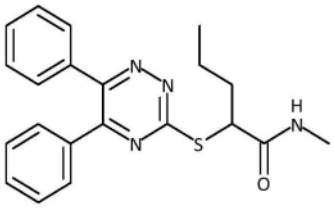
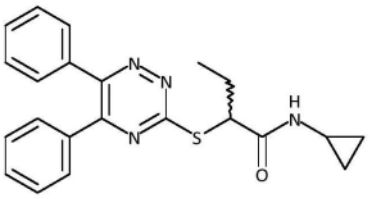
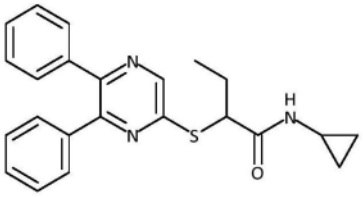
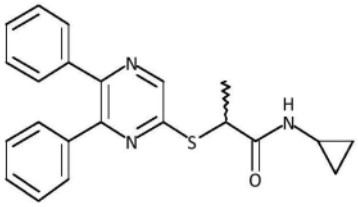
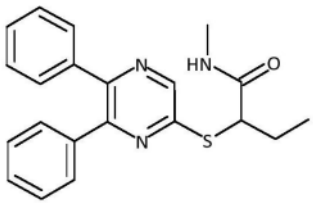
化合物	结构	IUPAC 名称
B-01		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-05		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺

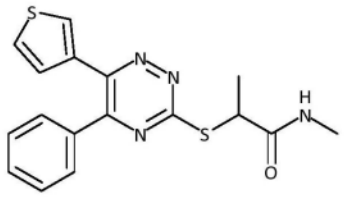
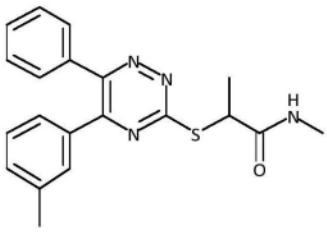
B-07		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14		2-[(5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺
B-18		2-[[5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-21		2-[(5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺

B-22		N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-28		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮
B-32		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺
B-34		N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-38		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮

B-39		N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-40		2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基丙酰胺
B-44		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸
B-45		2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-48		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-59		N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺

B-60		2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-61		2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺
B-65		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺
B-66		N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67		2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-68		N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

B-69		2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-70		2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-71		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺
B-72		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺
B-74		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75		2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺

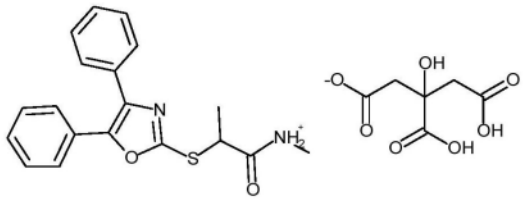
B-76		N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-77		N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

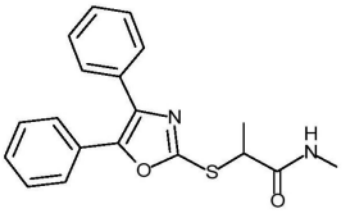
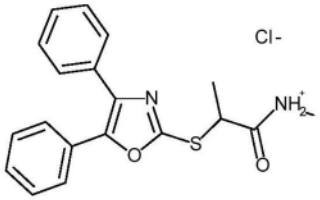
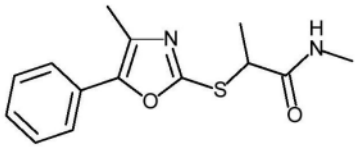
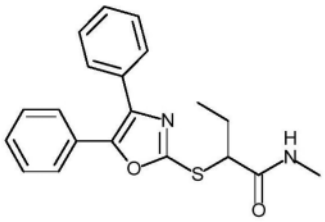
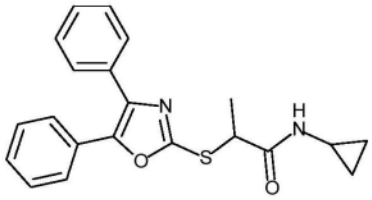
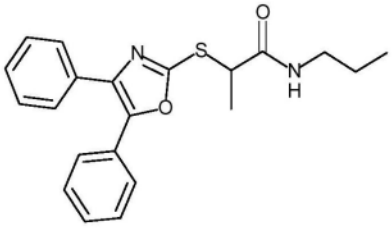
及它们盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,优选其中,所述生理学清凉剂选自化合物B-01、B-02、B-03、B-05、B-07、B-11和B-18;

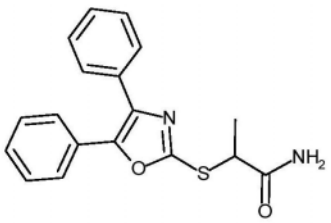
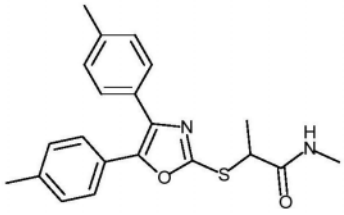
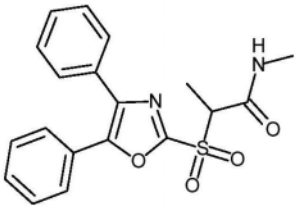
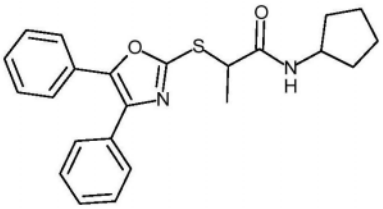
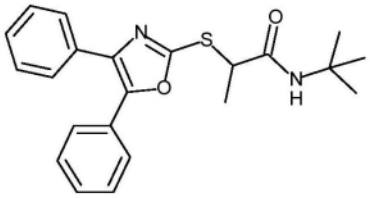
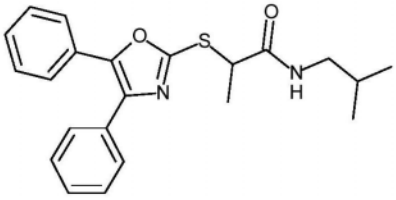
或者

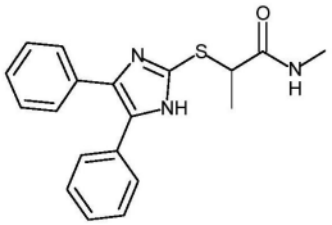
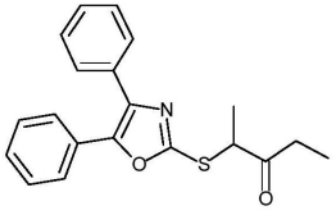
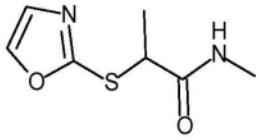
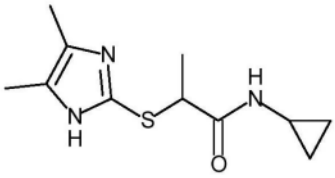
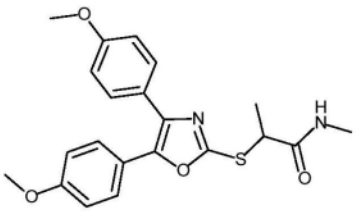
其中所述通式(VIIa)或(VIIIa)的生理学清凉剂选自根据下表B的化合物:

表B:

化合物	结构	IUPAC 名称
A-01		3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代戊酸盐; 2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵

A-02		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵;氯化物
A-05		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-09		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺
A-10		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-12		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺

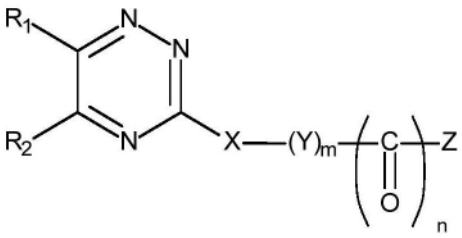
A-20		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺
A-25		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-28		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺
A-30		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-33		N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-37		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺

A-47		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮
A-50		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-56		N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-69		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺

及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,优选其中,所述生理学清凉剂选自化合物A-02、A-05、A-09、A-10和A-12。

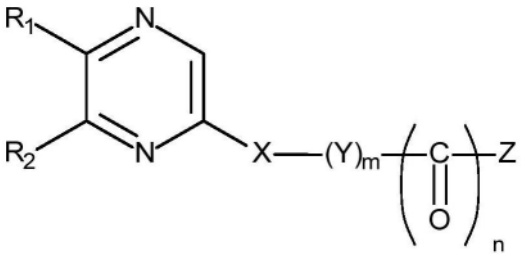
4.以下通式的生理学清凉剂:

通式(I)



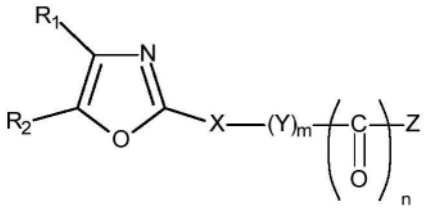
（I）

或通式(II)



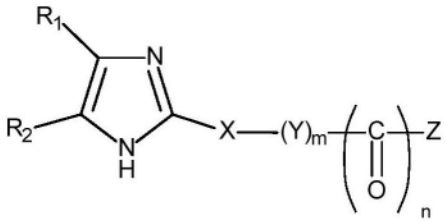
（II）

或通式(III)



（III）

或通式(IV)



（IV）

其中在式(I)至(IV)的每一个中，

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团-R(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；
R_2	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；
	或者 R_1 和 R_2 与它们所键合的 C 原子一起形成共轭或非共轭环系；
X	• 是 S；或

	• SO；或 • SO_2；或 • NH；或 • O；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团 • 任选取代的直链或支链烯基基团 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或

	• 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；并且/或者
n	是 0 或 1；
	条件是 如果 m = 0，则省略 Y；或 如果 m = 1，则 Y 在每种情况下出现一次；或 如果 n = 0，则省略-(C=O)-；或 如果 n = 1，则-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 0 并且 n = 0，则省略 Y 并且省略-(C=O)-；或 如果 m = 1 并且 n = 1，则 Y 出现一次并且-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 0 并且 n = 1，则省略 Y 并且-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 1 并且 n = 0，则 Y 出现一次并且省略-(C=O)-；

其中，

所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2A$、-$S(O)_2OA$、-$OS(O)_2A$、-$OS(O)_2OA$、-$P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基

团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，
任选取代的环烷基基团，
任选取代的芳基基团，
任选取代的杂环烷基基团，
任选取代的杂芳基基团；并且/或者
B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，
是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多

环，特别是双环环烷基基团；
所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和/或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团；优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；
其中，所述取代基彼此独立地选择；

及它们的盐，特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在。

5.根据权利要求4所述的生理学清凉剂，其中在通式(I)和(II)中

• X代表S；并且/或者

• Y代表任选取代的直链或支链烷基基团；并且/或者

• m代表0或1；并且/或者

或者

其中在通式(III)和(IV)中

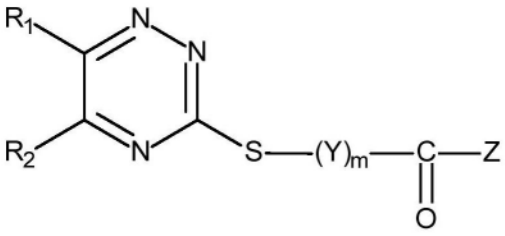
• X是S或SO_2或任选取代的直链或支链烷基基团或任选取代的环烷基基团或哌啶基；并

且/或者

- Y表示任选取代的直链或支链烷基基团;并且/或者
- m代表0或1。

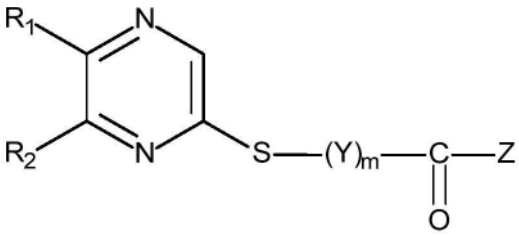
6.根据权利要求4或权利要求5所述的生理学清凉剂,其由以下通式表示:

通式(V)



(V)

或通式(VI)



(VI)

其中在每种情况下,在式(V)和(VI)中,

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：
R_1 如权利要求 4 中所定义的；

R_2	如权利要求 4 中所定义的；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；
	条件是 如果 m = 0，则省略 Y；或 如果 m = 1，则 Y 在每种情况下出现一次；
其中，	
所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-S(O)_2^a$、$-S(O)_2OA$、$-OS(O)_2^a$、$-OS(O)_2OA$、$-P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、	

-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，

任选取代的环烷基基团，

任选取代的芳基基团，

任选取代的杂环烷基基团，

任选取代的杂芳基基团；并且/或者

B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，

是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；
所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；
所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；
在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团， 特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；
所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；
所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和/或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团，优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或

- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或
- 任选取代的环烷基基团；或
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；

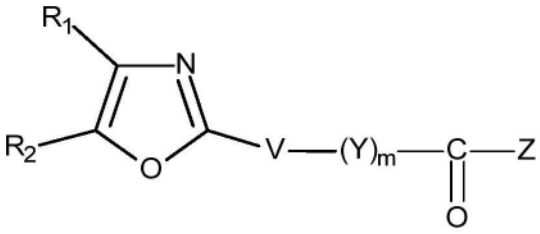
其中，所述取代基彼此独立地选择；

及它们的盐，特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在。

或者

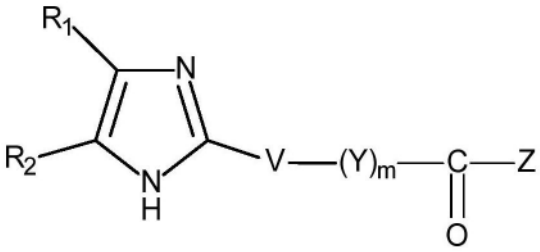
由以下通式给出：

通式(VII)



（VII）

或通式(VIII)



（VIII）

其中在式(VII)并且(VIII)的每一个中，

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	如权利要求 4 中所定义的；
R_2	如权利要求 4 中所定义的；
V	• 是 S；或 • SO_2；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 哌啶基；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；
	条件是 如果 m = 0，则省略 Y；或

如果 m = 1，则 Y 在每种情况下出现一次；

其中，

所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-S(O)_2A$、$-S(O)_2OA$、$-OS(O)_2A$、$-OS(O)_2OA$、$-P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，

任选取代的环烷基基团，

任选取代的芳基基团，

任选取代的杂环烷基基团，

任选取代的杂芳基基团；并且/或者

B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；

所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；

所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

Ra和/或Rb	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；优选C1至C3烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • Ra和Rb,如上文所定义,连接在一起并形成饱和环或不饱和环；
其中，所述取代基彼此独立地选择；	

及它们的盐，特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的生理学清凉剂,其中此外,上述任选取代的基团具有一个或多个取代基,使得：

（i）当在上述取代的基团中所述取代发生在饱和碳上时，所述饱和碳上的取代基选自：-X、卤素、=O、-OY、-SiR_3、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2Y$、-$S(O)_2OY$、-$OS(O)_2Y$、-$OS(O)_2OY$、-$P(O)(OY)_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y和-NYC(NY)NZZ；
（ii）当在上述取代的基团中所述取代发生在不饱和碳上时，所述不饱和碳上的取代基选自：-X、卤素、-OY、-SiR_3、-SY、-NZZ、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2Y$、-$S(O)_2OY$、-$OS(O)_2Y$、-$OS(O)_2OY$、-$P(O)(OY)_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、

-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y和-NYC(NY)NZZ;

(iii)当在上述取代的基团中所述取代发生在氮原子上时,所述氮原子上的取代基选自:-X、-OY、-SY、-NZZ、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-S(O)_2Y$、$-S(O)_2OY$、$-OS(O)_2Y$、$-OS(O)_2OY$、$-P(O)(OY)_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y和-NYC(NY)NZZ;

其中在第(i)、(ii)和(iii)的情况下

X选自:任选取代的烷基基团,特别是任选取代的C_1-至C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的C_1-至C_6-烷基基团,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷基基团,

任选取代的烷氧基基团,特别是任选取代的C_1-C_6-烷氧基基团,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷氧基基团,

任选取代的烷硫基基团,特别是任选取代的C_1-至C_6-烷硫基基团,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷硫基基团,

任选取代的环烷基基团,

任选取代的芳基基团,

任选取代的杂环烷基基团,

任选取代的杂芳基基团;并且/或者

Y选自:氢或X;并且/或者

Z表示Y或者替代性地,两个Z与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环,其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的生理学清凉剂,其中在通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)中,残基R_1和R_2可以相同或不同并且彼此独立地具有以下含义:

R_1是H或任选取代的C1至C3烷基基团或任选取代的苯基基团,优选任选取代的苯基基团;并且/或者

R_2表示H或任选取代的C1至C3烷基基团或任选取代的苯基基团,优选任选取代的苯基基团。

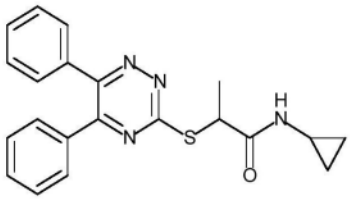
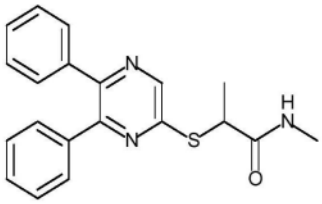
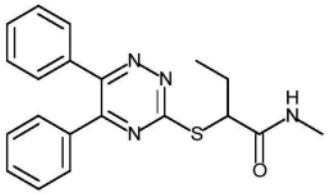
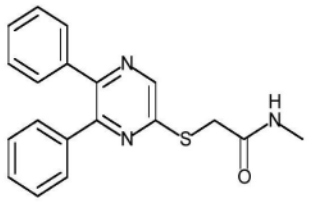
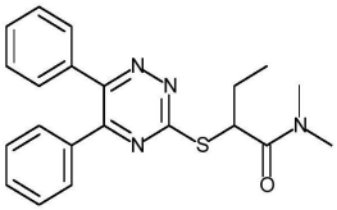
9.根据权利要求4至8中任一项所述的生理学清凉剂,其中在通式(I)至(VIII)中,Y代表甲基基团或被甲基基团、乙基基团、丁基基团或丙基基团取代的甲基基团。

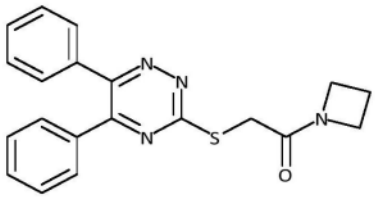
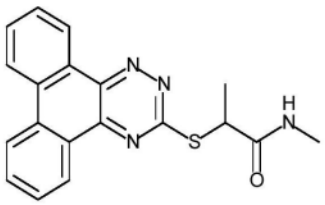
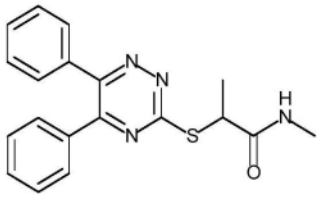
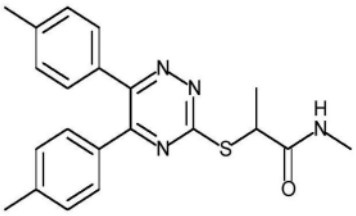
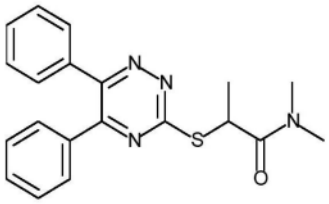
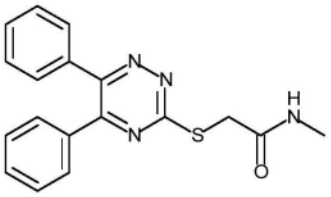
10.根据权利要求1至9中任一项所述的生理学清凉剂,其中在通式(I)至(VIII)和

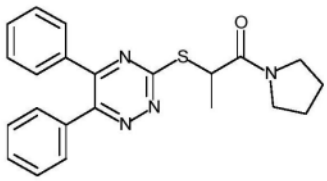
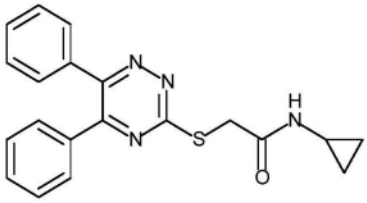
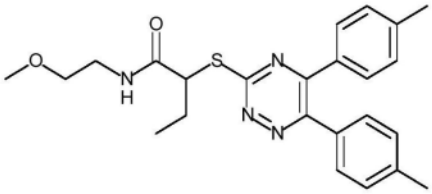
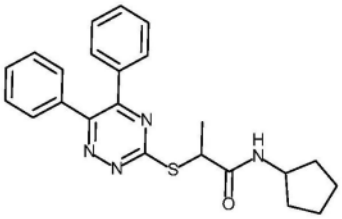
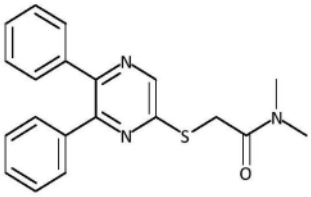
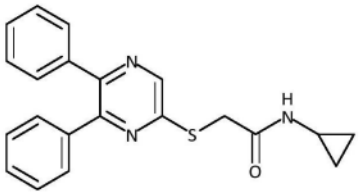
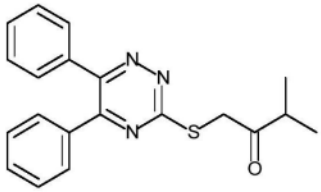
(Va)、(VIIa)和(VIIIa)中,Z选自:-NH_2、-NH-CH_3、-NH-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH(CH_3)-$CH(CH_3)_2$、NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-$CH(CH_3)_2$、-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH、-NH-CH_2-呋喃基、-NH-CH_2-四氢呋喃基、-NH-CH_2-苯硫基、-NH-甲苯基、-NH-CH-$(CH_3)_2$、-NH-C$(CH_3)_3$、-NH-环丙基、-NH-环丁基、-NH-环戊基、-N$(CH_3)_2$、-N(CH_3)-环己基、-N$(CH_2$-$CH_3)_2$、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环丁二烯基、吡咯基、吡啶基、-O、-OH、-O-CH_3、-O-C(=O)-CH_3、氧杂环丁基、-CH_3、-CH_2-CH_3、-C$H(CH_3)_2$、-C(OH)-CH_2-OH、环丙基、苯基和-CH_2-S-CH_3;并且其中在通式(VIa)中,Z选自:-NH_2、-NH-CH_3、-NH-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH(CH_3)-$CH(CH_3)_2$、-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-$CH(CH_3)_2$、-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH、-NH-CH_2-呋喃基、-NH-CH_2-四氢呋喃基、-NH-CH_2-苯硫基、-NH-甲苯基、-NH-CH-$(CH_3)_2$、-NH-C$(CH_3)_3$、-NH-环丙基、-NH-环丁基、-NH-环戊基、-N$(CH_3)_2$、-N(CH_3)-环己基、-N$(CH_2$-$CH_3)_2$、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环丁二烯基、吡咯基、吡啶基、-O、-O-CH_3、-O-C(=O)-CH_3、氧杂环丁基、-CH_3、-CH_2-CH_3、-C$H(CH_3)_2$、-C(OH)-CH_2-OH、环丙基、苯基和-CH_2-S-CH_3。

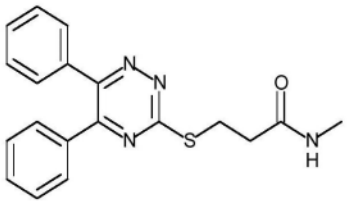
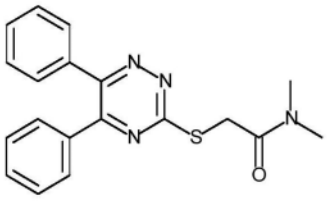
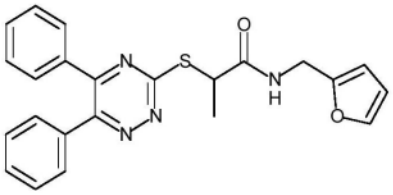
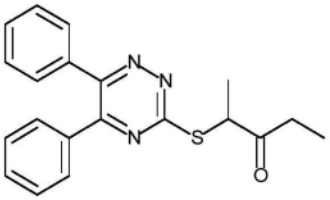
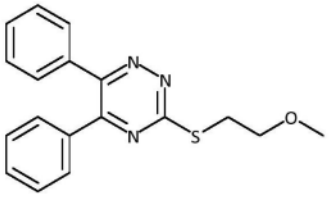
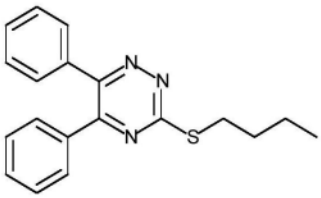
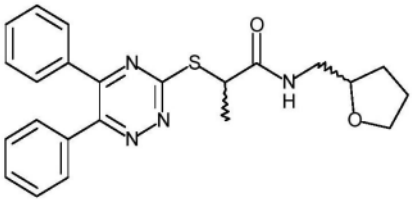
11.根据权利要求4至10中任一项所述的生理学清凉剂,其中所述通式(I)、(II)、(V)或(VI)的生理学清凉剂选自根据下表1的化合物:

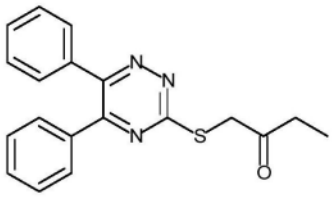
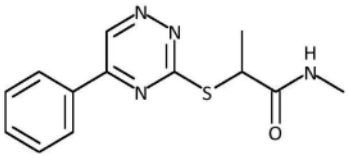
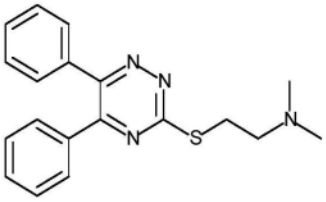
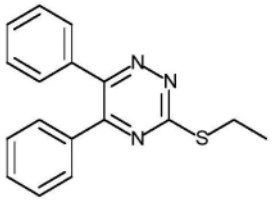
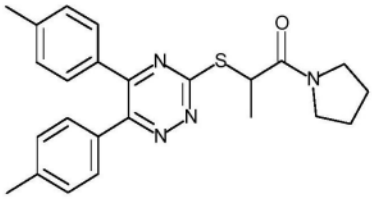
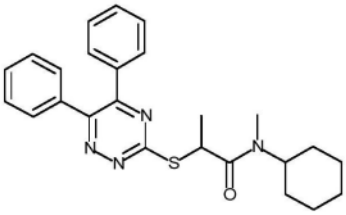
表1:

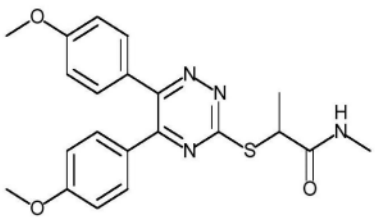
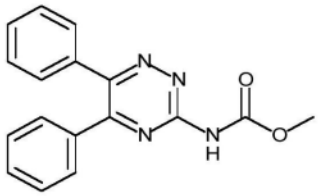
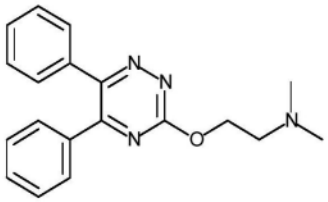
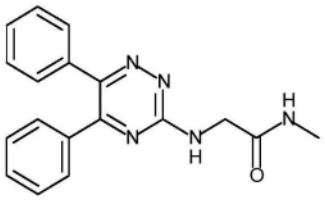
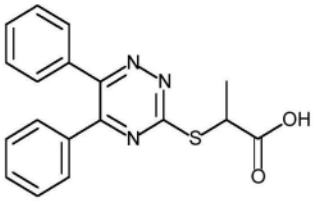
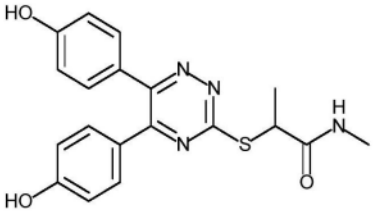
化合物	结构	IUPAC 名称
B-01		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-04		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
B-05		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺

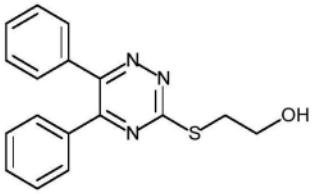
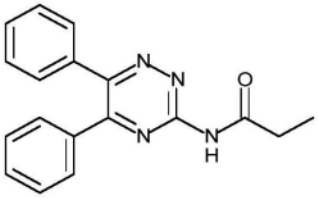
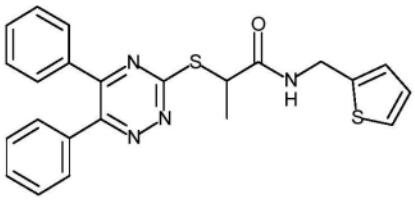
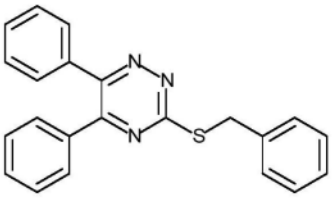
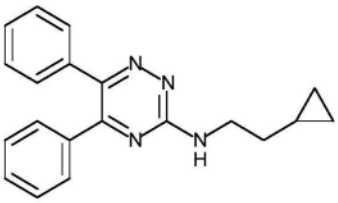
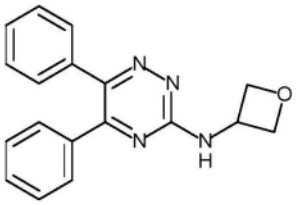
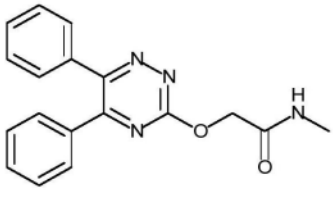
B-06		1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酮
B-07		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺
B-17		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-乙酰胺

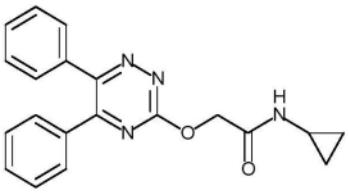
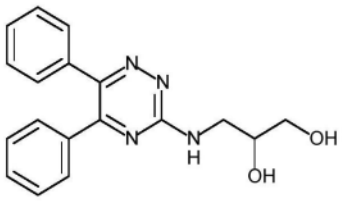
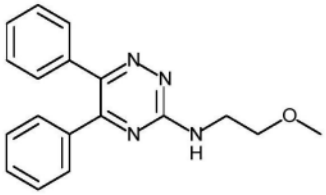
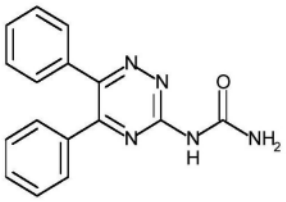
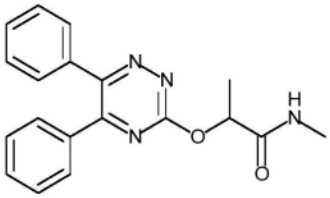
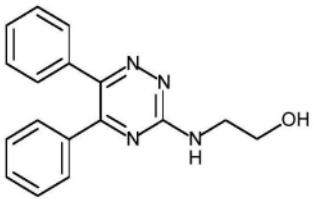
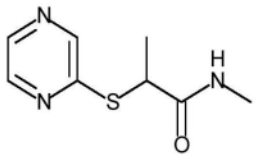
B-18		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-19		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酰胺
B-21		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺
B-22		N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-23		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙酰胺
B-24		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-乙酰胺
B-25		1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-3-甲基-丁-2-酮

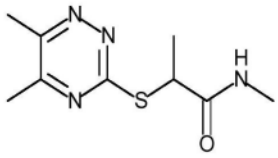
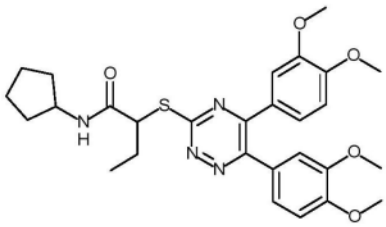
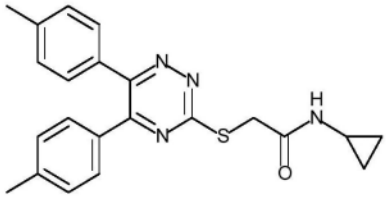
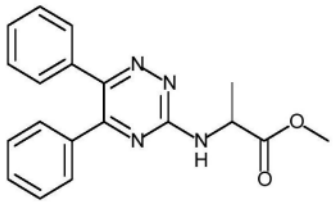
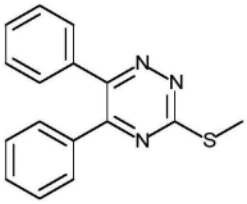
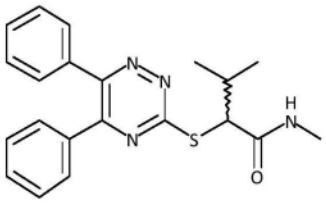
B-26		3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-27		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙酰胺
B-28		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮
B-30		3-(2-甲氧基乙基硫烷基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-31		3-丁基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-32		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺

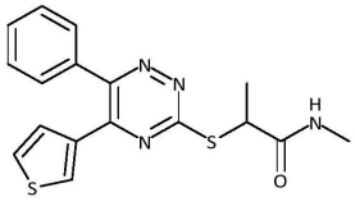
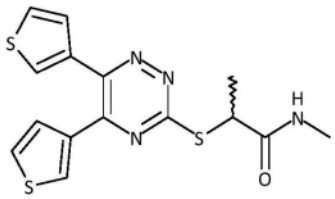
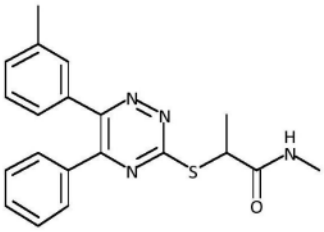
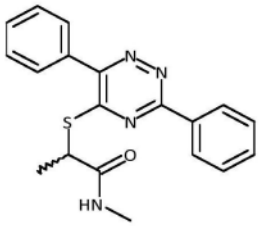
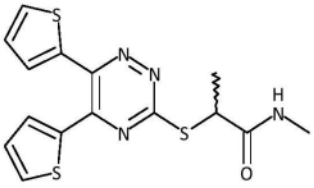
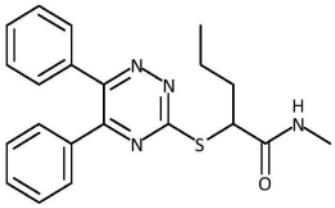
B-33		1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁-2-酮
B-34		N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-36		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
B-37		3-乙基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-38		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-39		N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

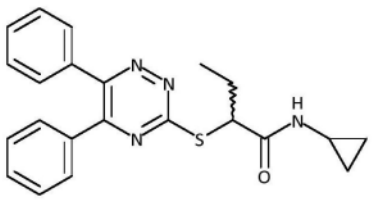
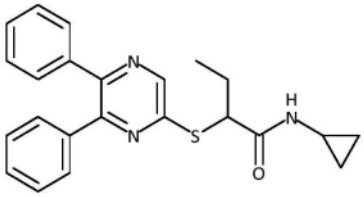
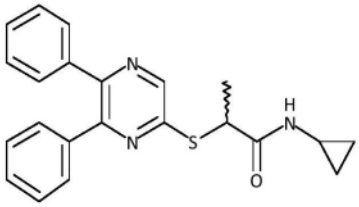
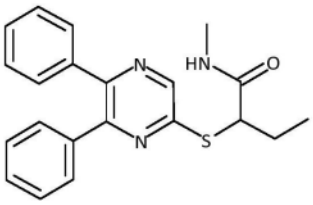
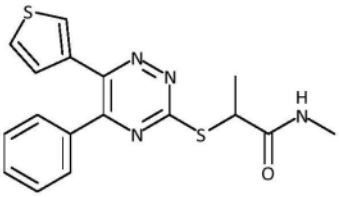
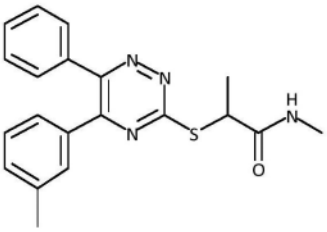
B-40		2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-41		N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基甲酸甲酯
B-42		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N,N-二甲基-乙胺
B-43		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]-N-甲基-乙酰胺
B-44		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸
B-45		2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

B-46		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙醇
B-47		N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)丙酰胺
B-48		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-49		3-苄基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-50		N-(2-环丙基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-51		N-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-52		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-乙酰胺

B-53		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]乙酰胺
B-54		3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙烷-1,2-二醇
B-55		N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-56		(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)脲
B-57		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-丙酰胺
B-58		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]乙醇
B-59		N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺

B-60		2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-61		2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺
B-62		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环丙基-乙酰胺
B-63		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙酸甲酯
B-64		3-甲硫基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-65		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺

B-66		N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67		2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-68		N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-69		2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-70		2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-71		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺

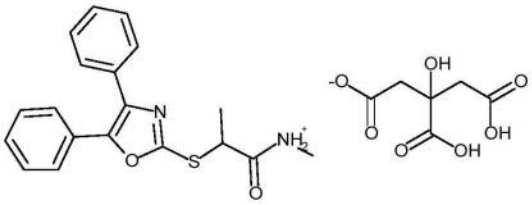
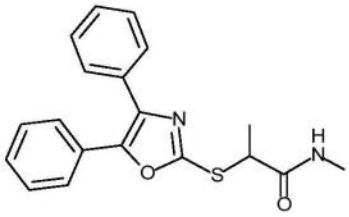
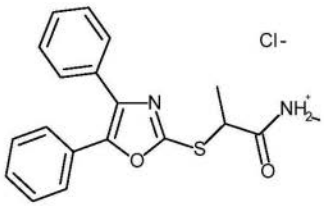
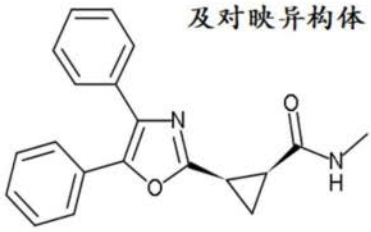
B-72		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺
B-74		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75		2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺
B-76		N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-77		N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

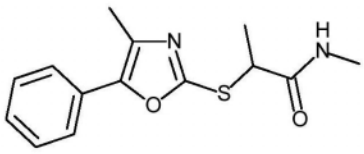
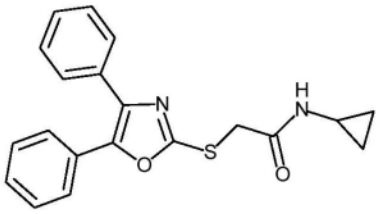
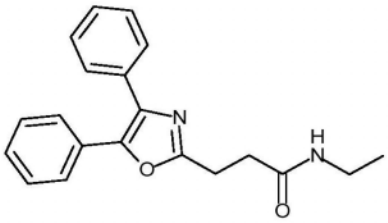
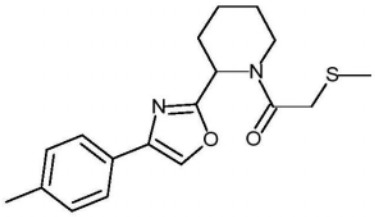
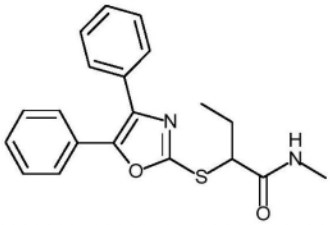
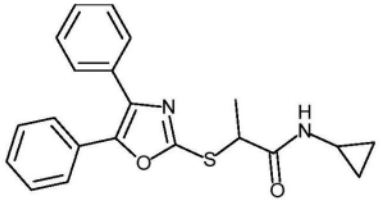
及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,优选其中,所述生理学清凉剂选自化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07、B-11、B-18和B-19;

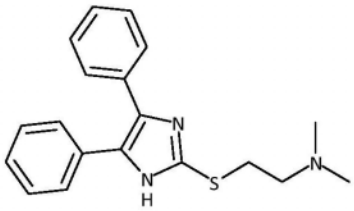
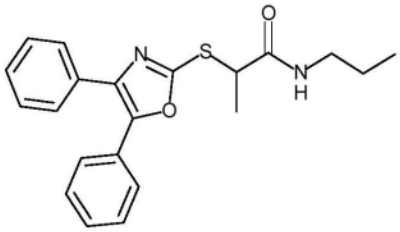
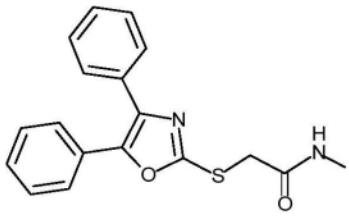
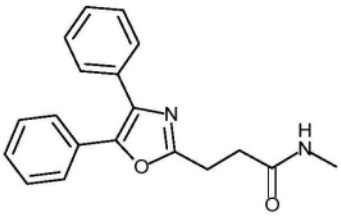
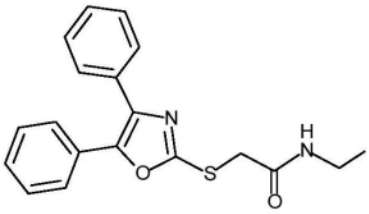
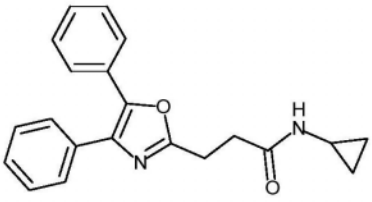
或者

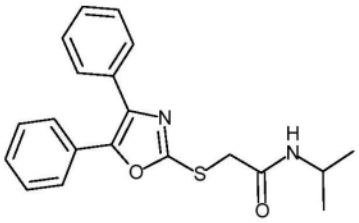
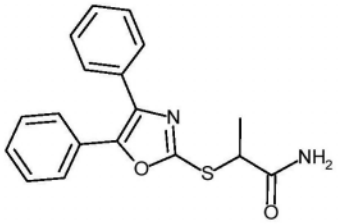
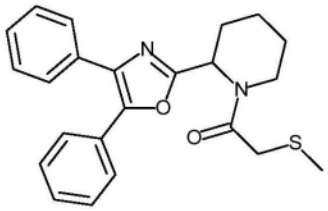
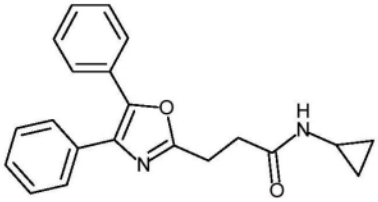
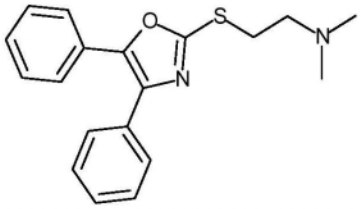
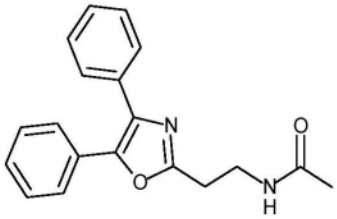
其中所述通式(III)、(IV)、(VII)或(VIII)的生理学清凉剂选自根据下表2的化合物:

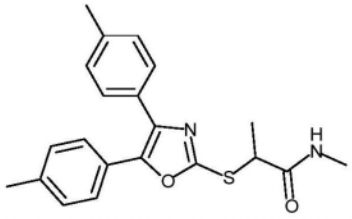
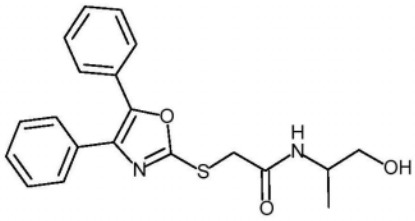
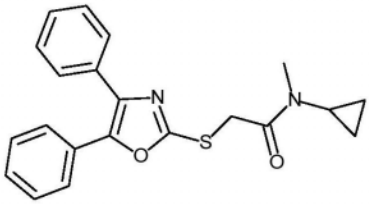
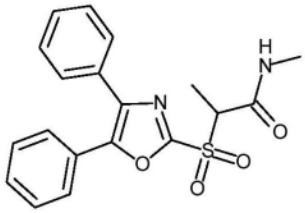
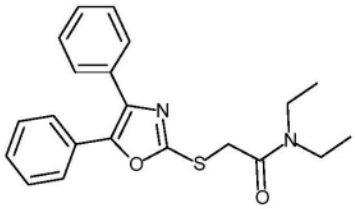
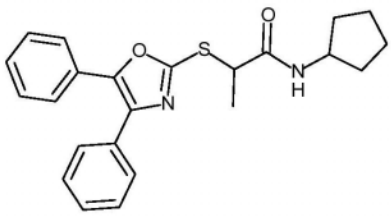
表2:

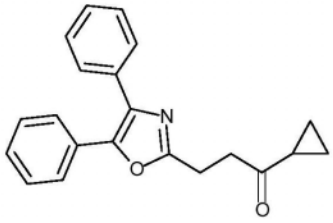
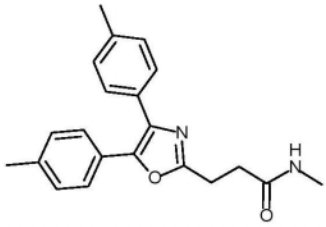
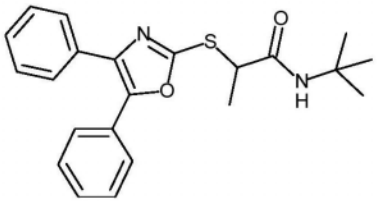
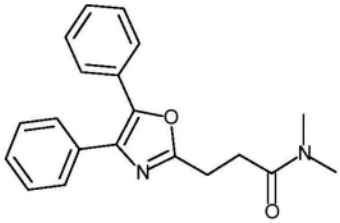
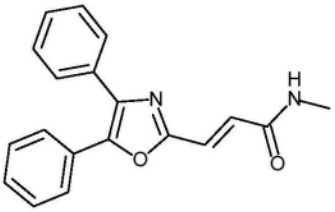
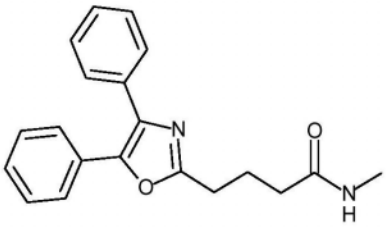
化合物	结构	IUPAC 名称
A-01		3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代-戊酸盐；2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵
A-02		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵；氯化物
A-04	 及对映异构体	外消旋-(1S,2R)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺

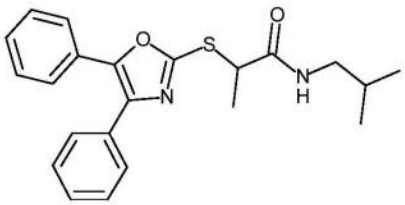
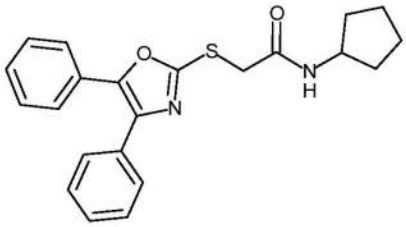
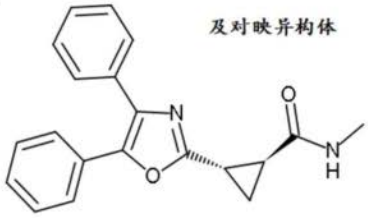
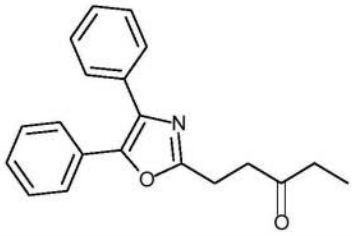
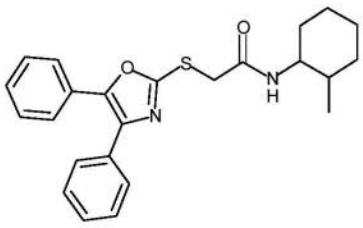
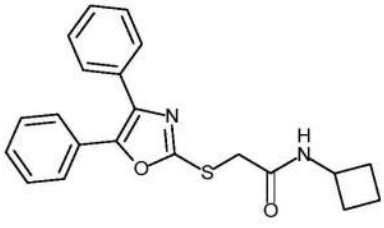
A-05		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-06		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-07		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-乙基-丙酰胺
A-08		2-甲硫基-1-[2-[4-(对甲苯基)噁唑-2-基]-1-哌啶基]乙酮
A-09		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺
A-10		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺

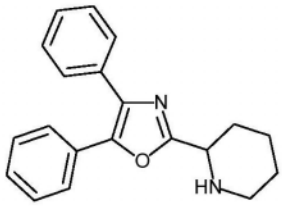
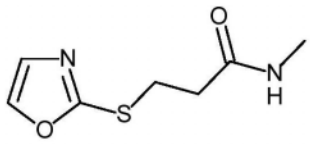
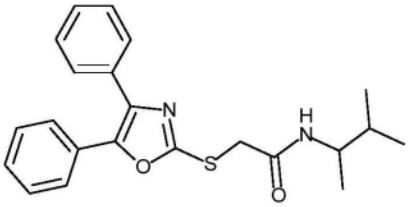
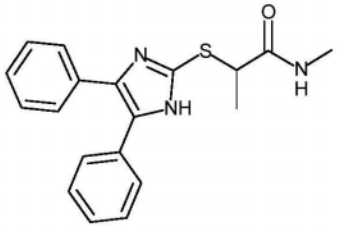
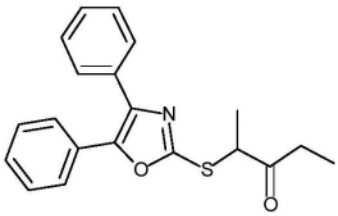
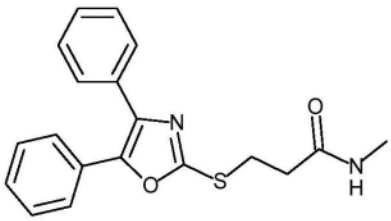
A-11		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
A-12		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺
A-15		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-16		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙酰胺
A-17		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-乙基-乙酰胺
A-18		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺

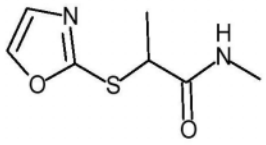
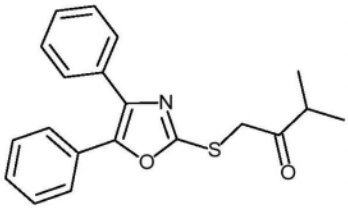
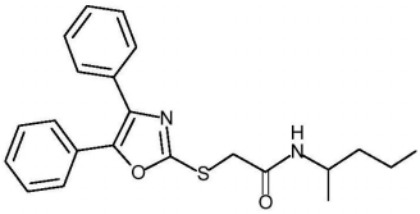
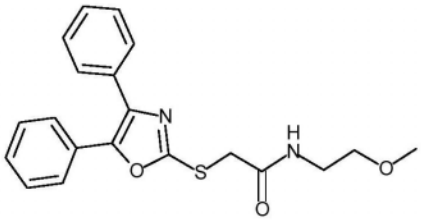
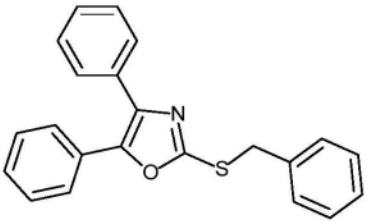
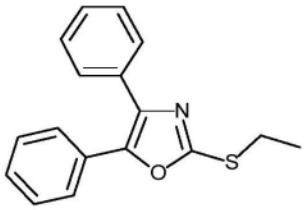
A-19		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丙基-乙酰胺
A-20		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺
A-21		1-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-甲硫基-乙酮
A-22		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-23		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙胺
A-24		N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]乙酰胺

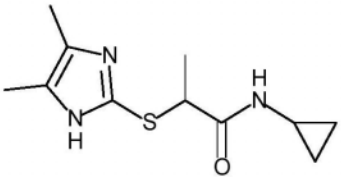
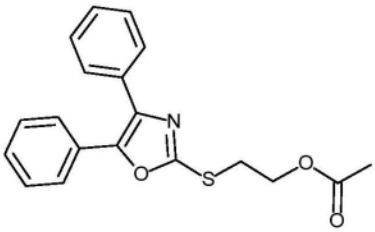
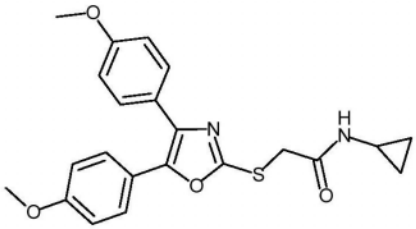
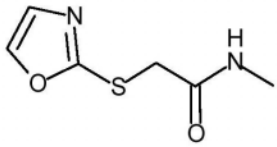
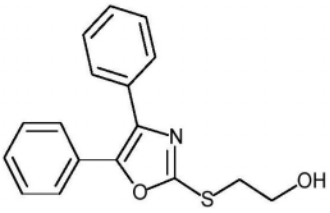
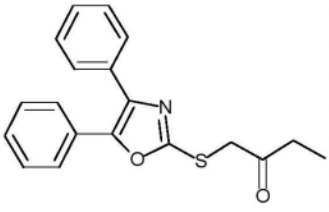
A-25		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-26		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-27		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-28		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺
A-29		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二乙基-乙酰胺
A-30		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺

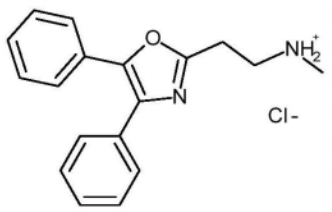
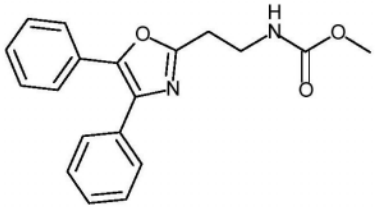
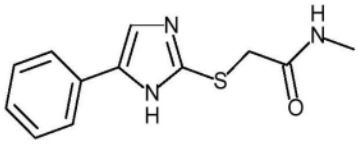
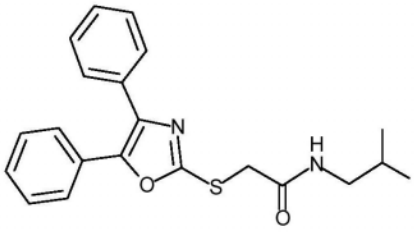
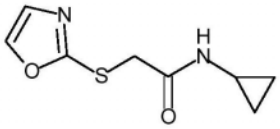
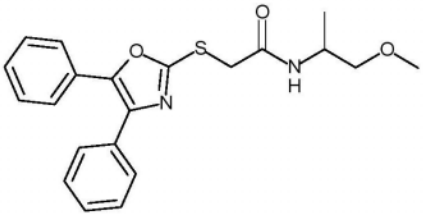
A-31		1-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙-1-酮
A-32		3-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]-N-甲基-丙酰胺
A-33		N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-34		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N,N-二甲基-丙酰胺
A-35		(E)-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙-2-烯酰胺
A-36		4-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丁酰胺

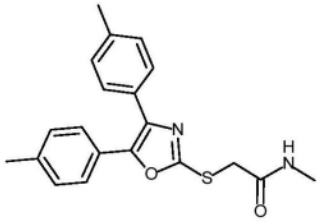
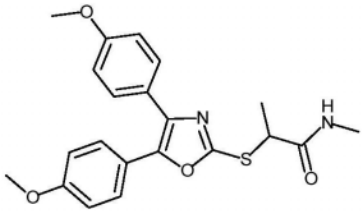
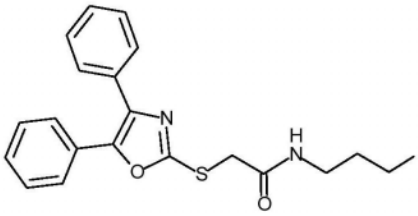
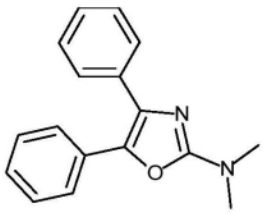
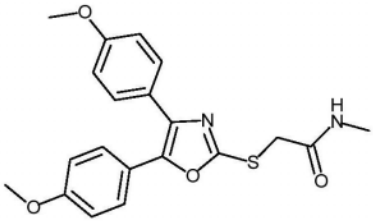
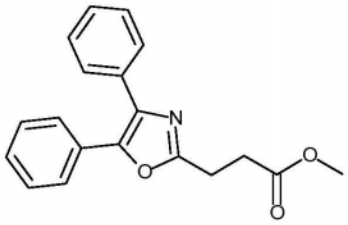
A-37		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺
A-38		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-39		外消旋-(1S,2S)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-40		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)戊-3-酮
A-42		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲基环己基)乙酰胺
A-43		N-环丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺

A-44		4,5-二苯基-2-(2-哌啶基)噁唑
A-45		N-甲基-3-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-46		N-(1,2-二甲基丙基)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-47		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮
A-49		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺

A-50		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-51		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-3-甲基-丁-2-酮
A-52		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(1-甲基丁基)乙酰胺
A-53		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
A-54		2-苄基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑
A-55		2-乙基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑

A-56		N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-57		乙酸 2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙酯
A-58		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-环丙基-乙酰胺
A-59		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-60		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙醇
A-61		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丁-2-酮

A-62		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基-甲基-铵；氯化物
A-63		N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]氨基甲酸甲酯
A-64		N-甲基-2-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]乙酰胺
A-65		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-乙酰胺
A-66		N-环丙基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-67		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)乙酰胺

A-68		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-69		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-70		N-丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-71		N,N-二甲基-4,5-二苯基-噁唑-2-胺
A-72		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-73		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酸甲酯

及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,优选其中,所述生理学清凉剂选自化合物A-02、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-12、A-16、A-17和A-18。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的生理学清凉剂,其中所述清凉剂的盐选自:

(1)与无机酸形成的酸加成盐,或与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸优选单价或多价羧酸;或

(2)当起始化合物中存在的酸性质子被金属离子替代,或与有机碱配位时,形成的盐,所述金属离子特别是碱金属离子、碱土离子或铝离子。

13.生理学清凉剂混合物,其包含或由以下物质组成:

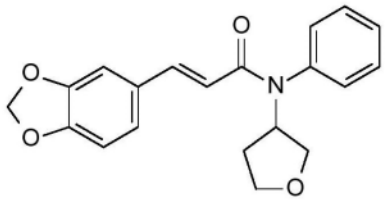
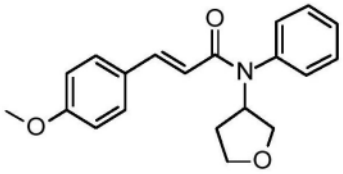
(a)一种、两种、三种或更多种根据权利要求1至12中任一项所述的清凉剂;以及任选的

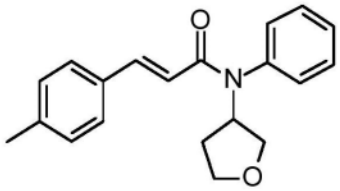
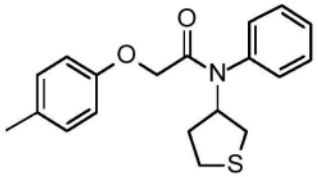
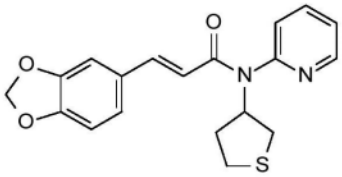
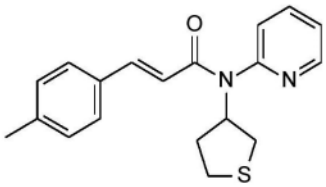
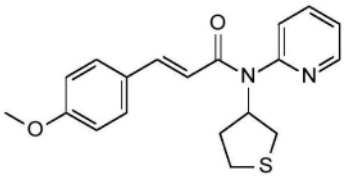
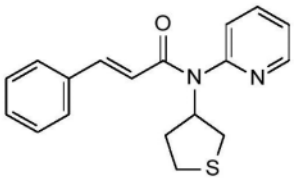
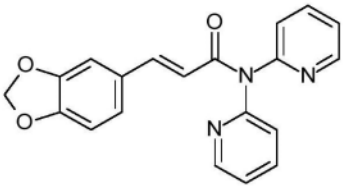
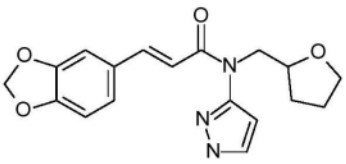
(b)至少一种其它生理学清凉剂;和/或任选的

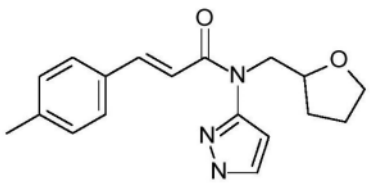
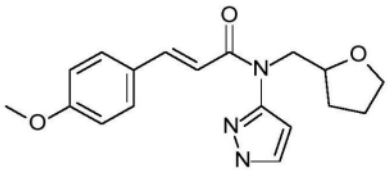
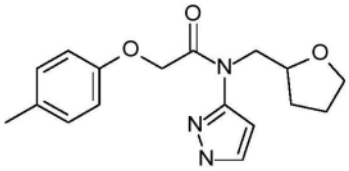
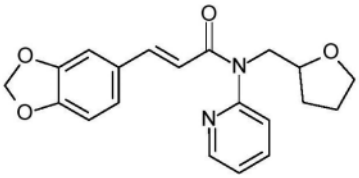
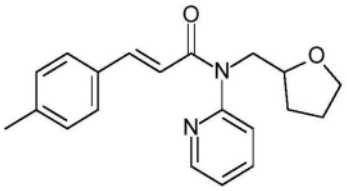
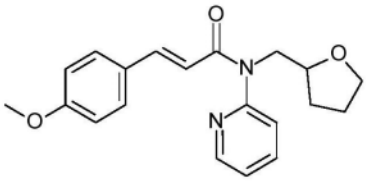
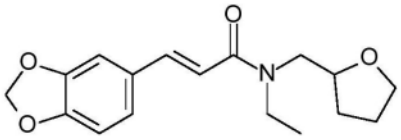
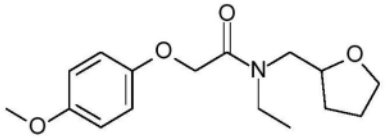
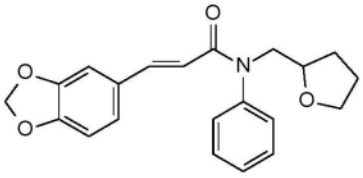
(c)至少一种溶剂。

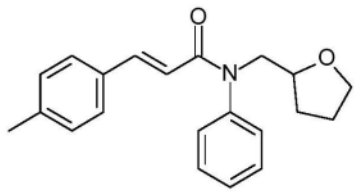
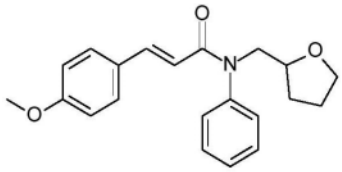
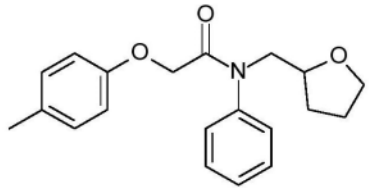
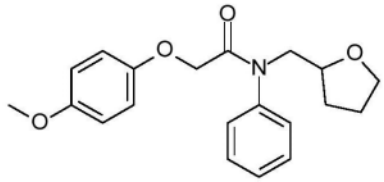
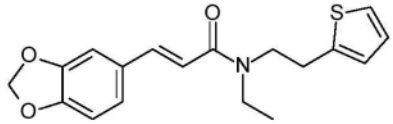
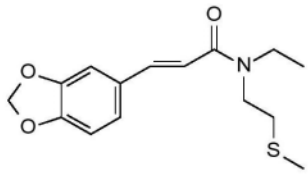
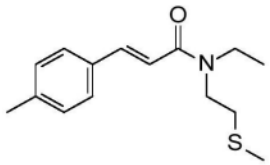
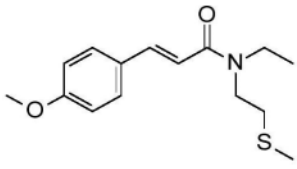
14.根据权利要求13所述的生理学清凉剂混合物,其中所述生理学清凉剂形成组分(b)选自:薄荷醇、薄荷醇甲基醚(FEMA GRAS 4054)、谷氨酸单薄荷酯(FEMA GRAS 4006)、薄荷氧基-1,2-丙二醇(FEMA GRAS 3784)、戊二酸二薄荷酯(FEMA GRAS 4604)、羟甲基环己基乙酮(FEMA GRAS 4742)、2-(4-乙基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺(FEMA GRAS 4880)、WS-23(2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺,FEMA GRAS 3804)、N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4882)、N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4881)、N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷-1-甲酰胺(FEMA GRAS 4896)、3,4-亚甲基二氧基肉桂酸、(E)-3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N,N-二苯基-2-丙烯酰胺(FEMA GRAS 4788)、薄荷醇丙二醇碳酸酯(FEMA GRAS 3806)、N-乙基草氨酸薄荷酯、琥珀酸单甲酯(FEMA GRAS 3810)、WS-3(N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺,FEMA GRAS3455)、薄荷醇乙二醇碳酸酯(FEMAGRAS 3805)、WS-5(3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯,FEMA GRAS 4309)、WS-12(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-对薄荷烷甲酰胺(FEMAGRAS 4681)、WS-27(N-乙基-2,2-二异丙基丁酰胺,FEMAGRAS 4557)、N-环丙基-5-甲基-2-异丙基环己烷甲酰胺(FEMAGRAS 4693)、WS-116(N-(1,1-二甲基-2-羟基乙基)-2,2-二乙基丁酰胺,FEMAGRAS 4603)、薄荷氧基乙醇(FEMA GRAS 4154)、N-(4-氰甲基苯基)-对薄荷烷甲酰胺(FEMAGRAS 4496)、N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-对薄荷烷甲酰胺(FEMAGRAS 4549)、N-(2-羟基乙基)-2-异丙基-1-2,3-二甲基丁酰胺(FEMAGRAS 4602)、(2S,5R)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)苯基]-对薄荷烷甲酰胺(FEMAGRAS 4684)、N-环丙基-5-甲基-2-异丙基环己烷甲酰胺(FEMAGRAS 4693)、2-[(2-对薄荷氧基)乙氧基]-乙醇(FEMAGRAS 4718)、(2,6-二乙基-5-异丙基-2-甲基四氢吡喃(FEMA GRAS 4680)、反式-4-叔丁基环己醇(FEMAGRAS 4724)、2-(对甲苯氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)-N-((噻吩-2-基)甲基)乙酰胺(FEMA GRAS 4809)、薄荷酮甘油缩酮(FEMAGRAS 3807和3808)、(-)-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、3-(1-薄荷氧基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇(FEMA GRAS 3849)、异胡薄荷醇、(+)-顺式和(-)-反式-对薄荷烷-3,8-二醇(62:38,FEMA GRAS 4053)、2,3-二羟基-对薄荷烷、3,3,5-三甲基环己酮甘油缩酮、吡咯烷酮羧酸薄荷酯、3,6-二氧杂庚酸(1R,3R,4S)-3-薄荷酯、甲氧基乙酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、3,6,9-三氧杂癸酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、3,6,9-三氧杂癸酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、(2-羟基乙氧基)乙酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、11-羟基-3,6,9-三氧杂十一烷酸(1R,2S,5R)-薄荷酯、荜澄茄醇(FEMA GRAS 4497)、4-(二甲氨基)-4-氧代丁酸2-异丙基-5-甲基环己酯(FEMA GRAS 4230)、乳酸薄荷酯(FEMA GRAS 3748)、6-异丙基-3,9-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-2-酮(FEMA GRAS 4285)、N-苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基-3-对薄荷烷甲酰胺、N-(1-异丙基-1,2-二甲基丙基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺、N-(R)-2-氧代四氢呋喃-3-基-(1R,2S,5R)-对薄荷烷-3-甲酰胺、由2,2,5,6,6-五甲基-2,3,6,6a-四氢戊搭烯-3a(1H)-醇和5-(2-羟基-2-甲

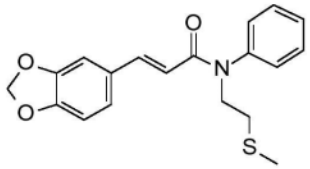
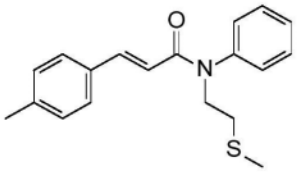
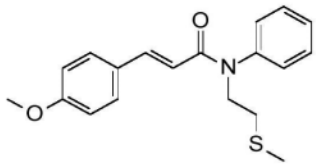
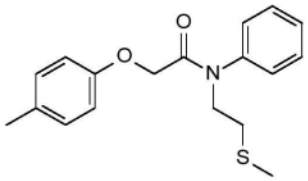
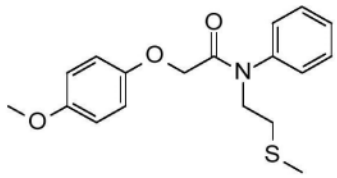
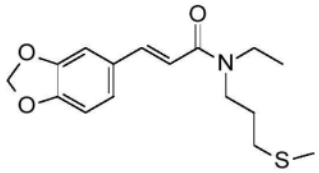
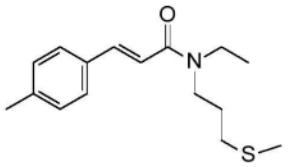
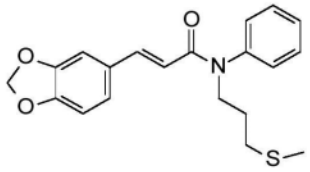
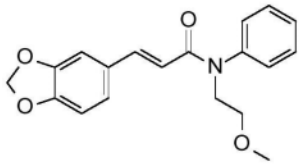
基丙基)-3,4,4-三甲基环戊-2-烯-1-酮形成的混合物;(2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)环己烷甲酰胺;(1S,2S,5R)-N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5-甲基环己烷甲酰胺、1,7-异丙基-4,5-甲基-双环[2.2.2]辛-5-烯衍生物、4-甲氧基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯甲酰胺、4-甲氧基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯磺酰胺、4-氯-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯磺酰胺、4-氰基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]-苯磺酰胺、4-((二苯甲基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((双(4-甲氧基苯基)甲基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((1,2-二苯基乙基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((二苯甲基氧基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((9H-芴-9-基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((二苯甲基氨基)甲基)-2-乙氧基苯酚、1-(4-甲氧基苯基)-2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、2-(1-异丙基-6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、(Z)-2-(1-异丙基-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、3-烷基-对甲烷-3-醇衍生物、以下基团的衍生物:葑基、D-冰片基、L-冰片基、外降冰片基、2-甲基异冰片基、2-乙基葑基、2-甲基冰片基、顺式-蒎烷-2-基、马鞭基和异冰片基,草氨酸薄荷酯衍生物、薄荷基3-氧代羧酸酯、N-α-(薄荷烷羰基)氨基酸酰胺、对薄荷烷甲酰胺和WS-23类似物、(-)-(1R,2R,4S)-二氢伞柳醇、对薄荷烷烷氧基酰胺、环己烷衍生物、丁酮衍生物、由3-薄荷氧基-1-丙醇和1-薄荷氧基-2-丙醇形成的混合物、1-[2-羟基苯基]-4-[2-硝基苯基]-1,2,3,6-四氢嘧啶-2-酮、4-甲基-3-(1-吡咯烷基)-2-[5H]-呋喃酮,以及根据下表的清凉剂:

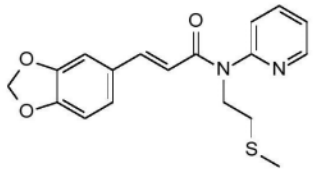
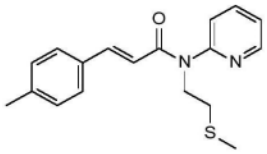
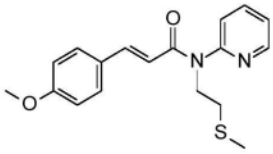
结构	名称
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-苯基-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-苯基-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺

	(E)-N-苯基-3-(对甲苯基)-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-苯基-N-四氢噻吩-3-基-乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-苯基-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N,N-双(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺

	(E)-3-(对甲苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	N-乙基-2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺

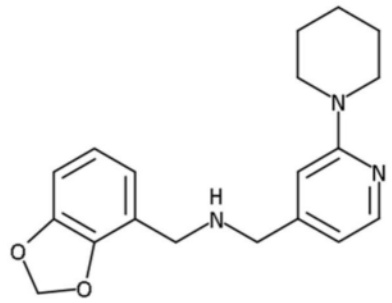
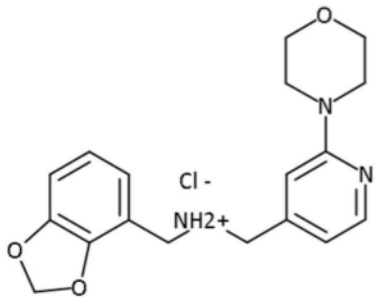
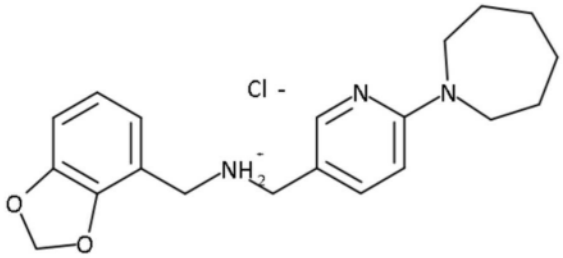
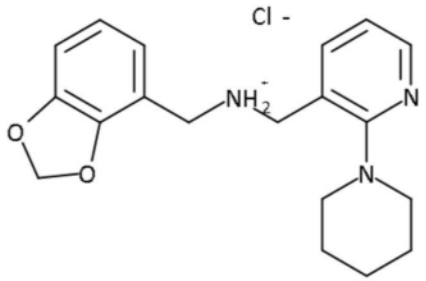
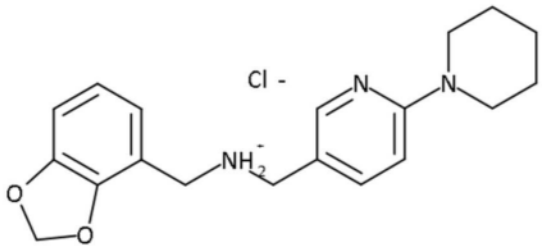
	(E)-N-苯基-3-(对甲苯基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-[2-(2-噻吩基)乙基]丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(2-甲硫基乙基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-乙基-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)丙-2-烯酰胺

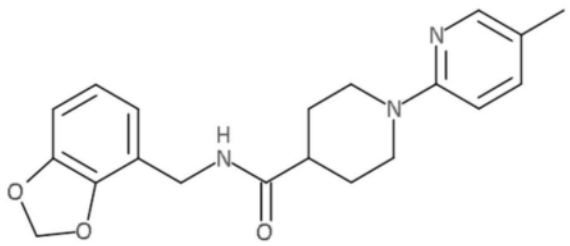
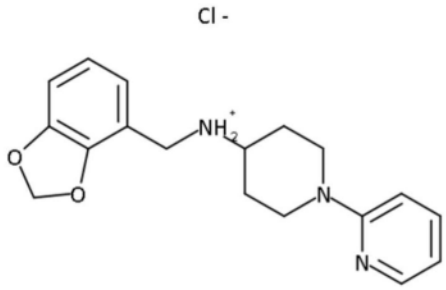
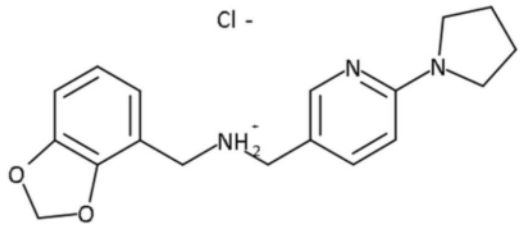
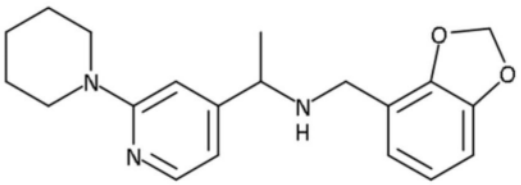
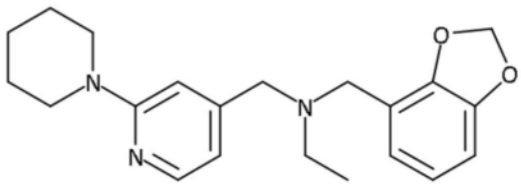
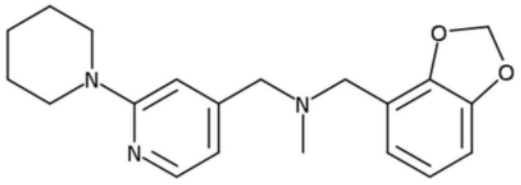
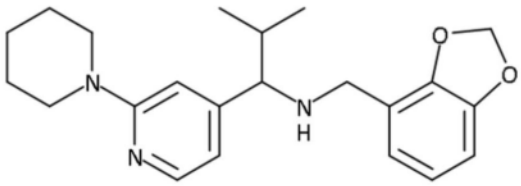
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-乙酰胺
	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(3-甲硫基丙基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-乙基-N-(3-甲硫基丙基)-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-甲硫基丙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺

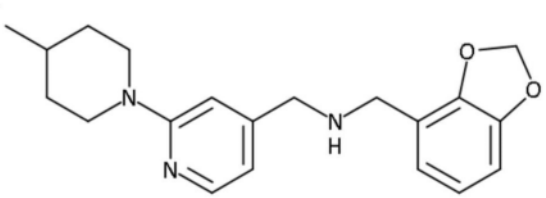
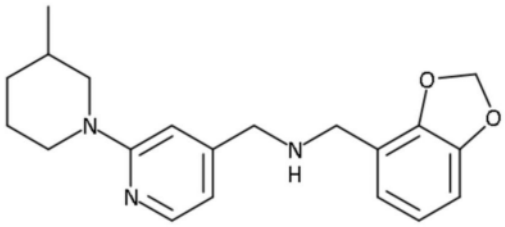
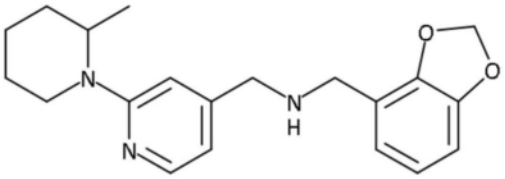
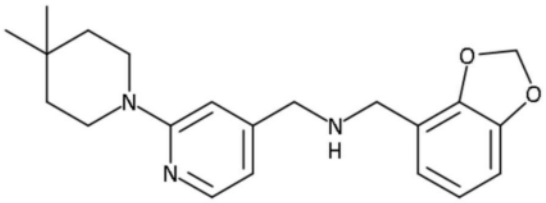
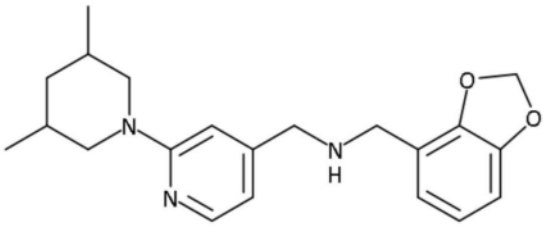
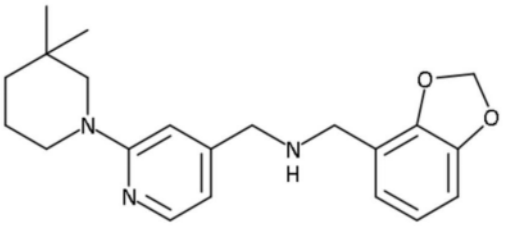
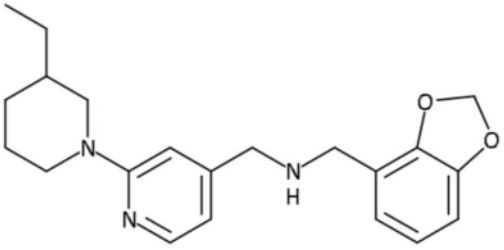
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺
	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺

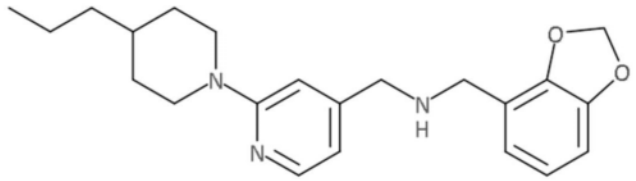
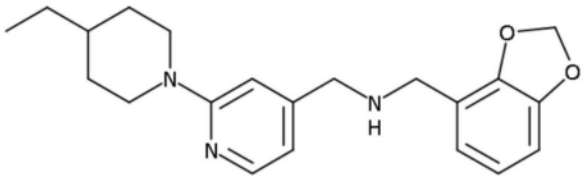
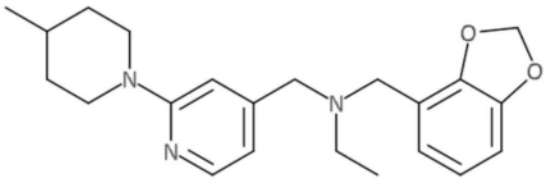
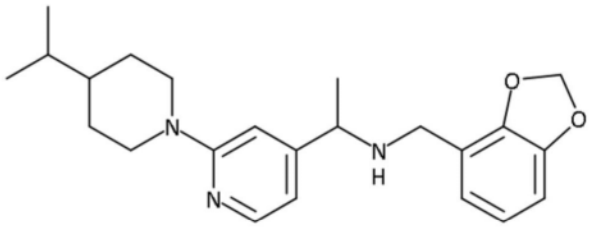
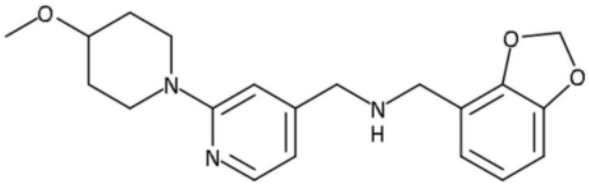
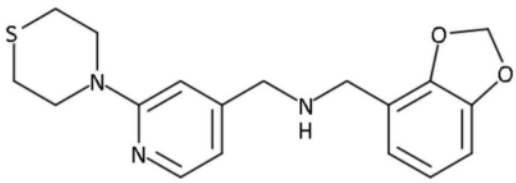
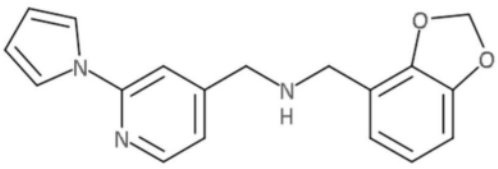
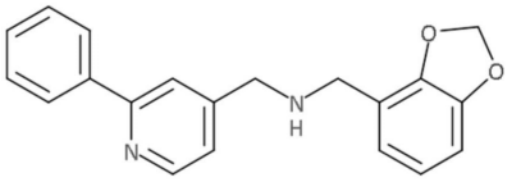
和根据下表的清凉剂

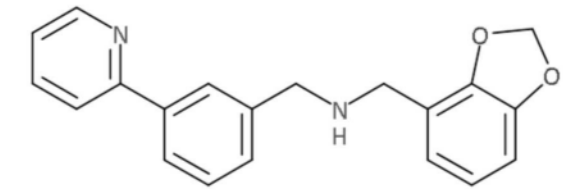
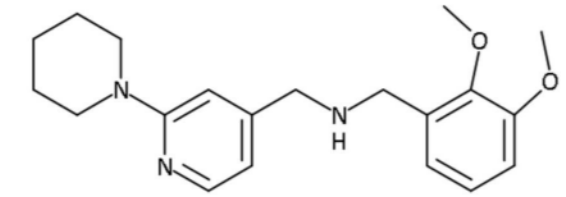
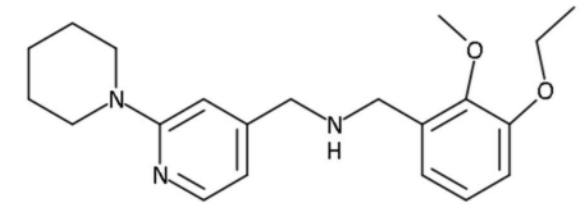
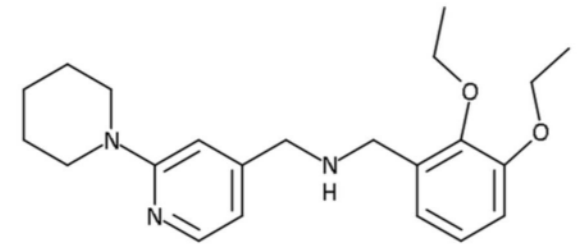
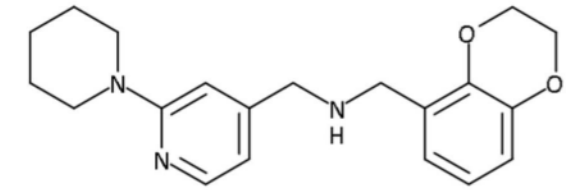
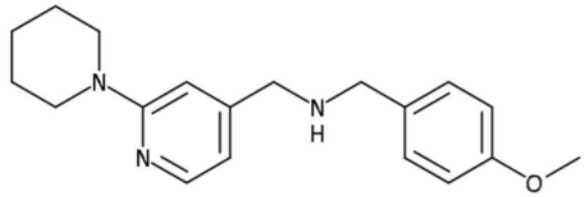
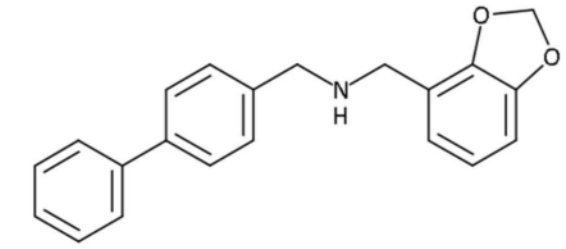
结构	化合物

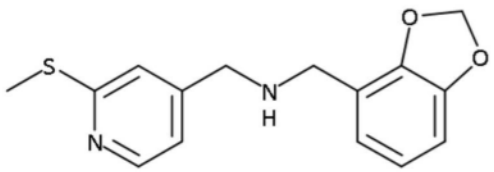
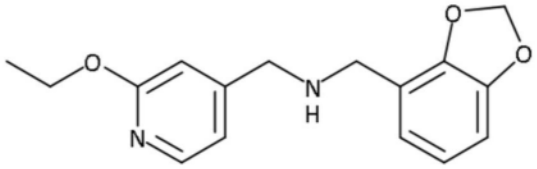
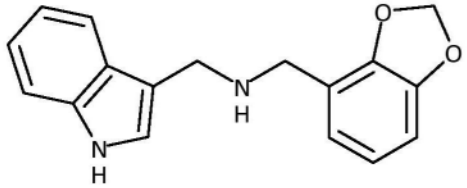
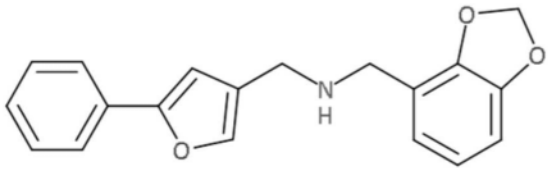
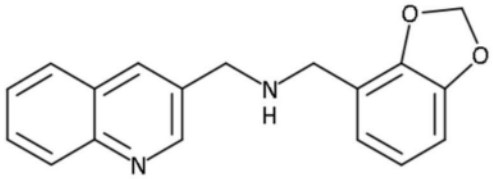
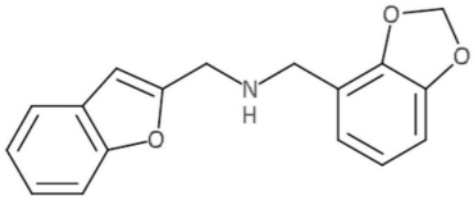
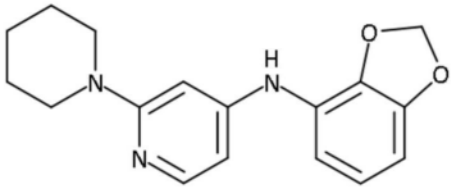
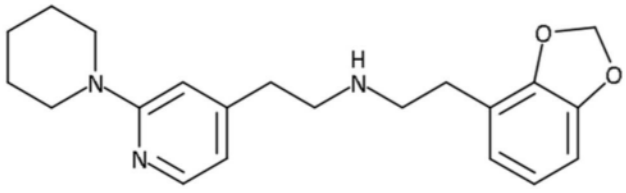
	化合物 KS1
	化合物 KS2
	化合物 KS3
	化合物 KS4
	化合物 KS5

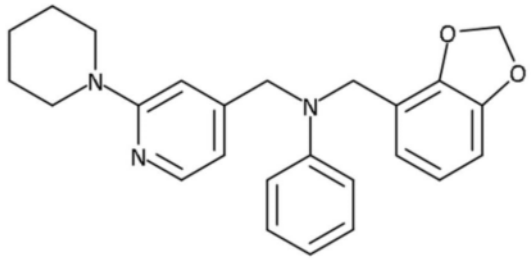
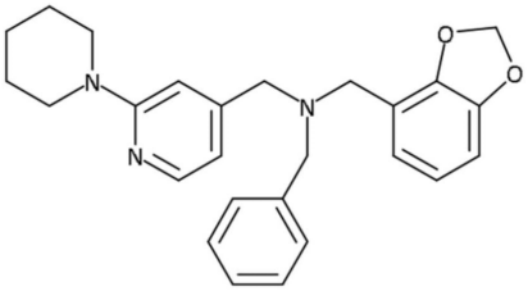
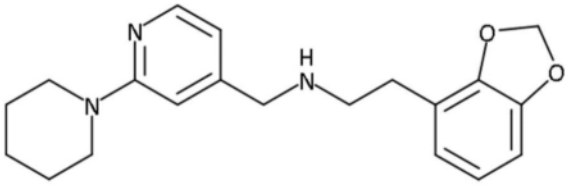
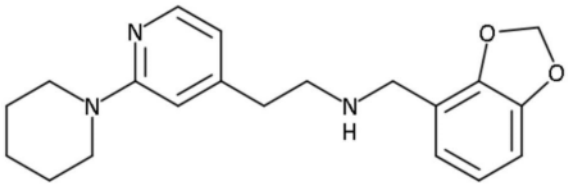
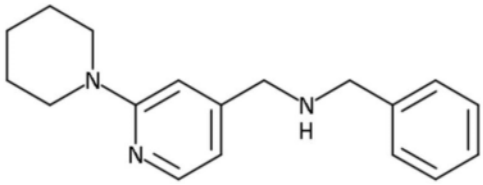
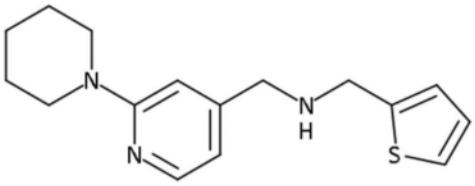
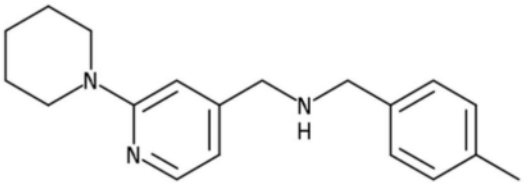
	化合物 KS5 a
	化合物 KS6
	化合物 KS7
	化合物 KS8
	化合物 KS9
	化合物 KS10
	化合物 KS11

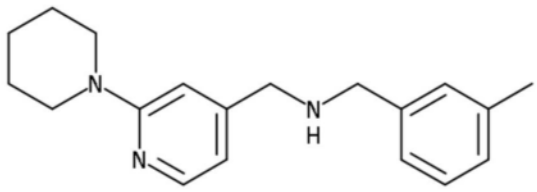
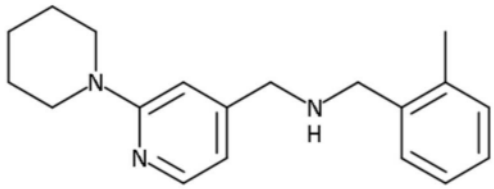
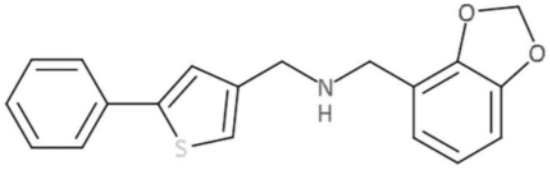
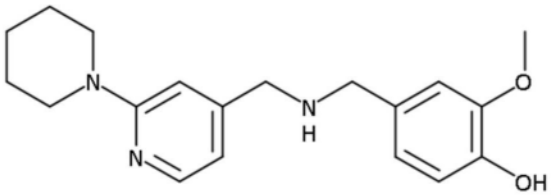
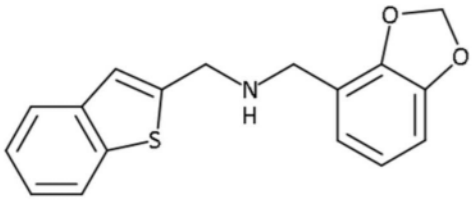
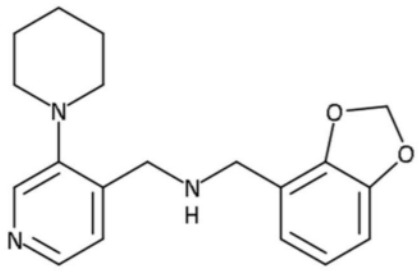
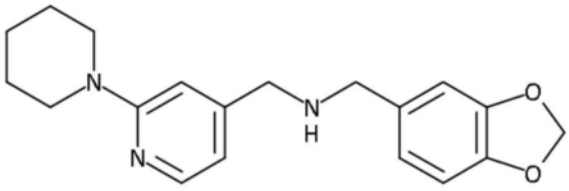
	化合物 KS12
	化合物 KS13
	化合物 KS14
	化合物 KS15
	化合物 KS16
	化合物 KS17
	化合物 KS18

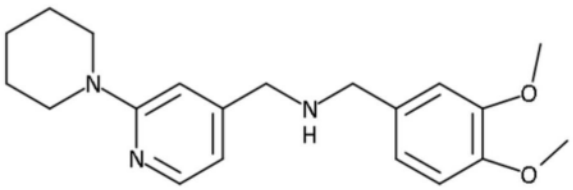
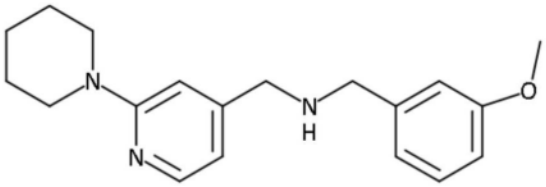
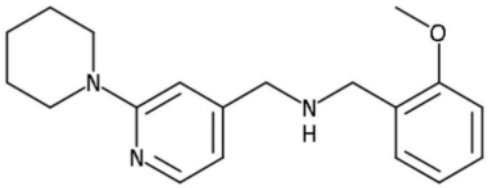
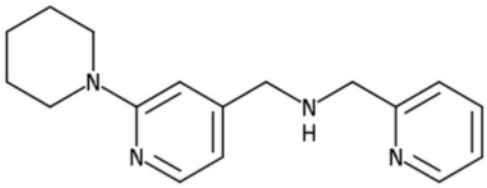
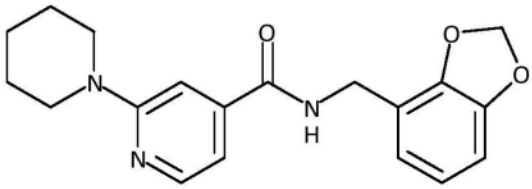
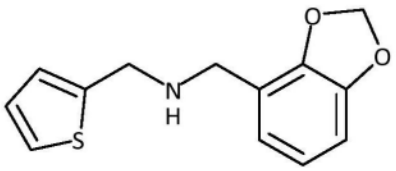
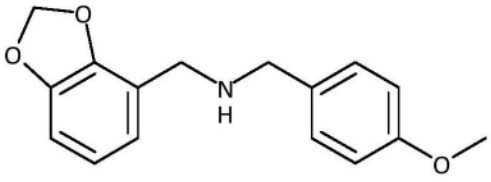
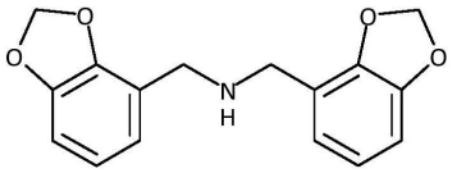
	化合物 KS18 a
	化合物 KS19
	化合物 KS19 a
	化合物 KS20
	化合物 KS21
	化合物 KS22
	化合物 KS22 a
	化合物 KS22 b

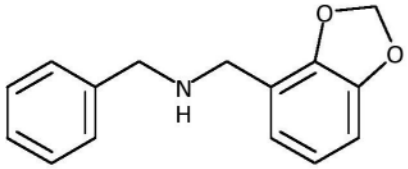
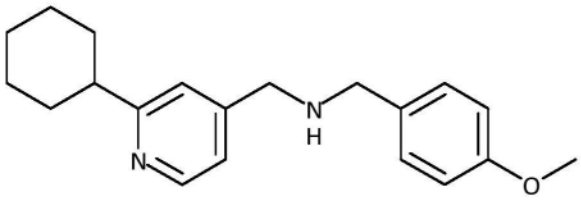
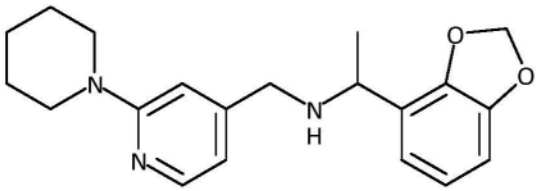
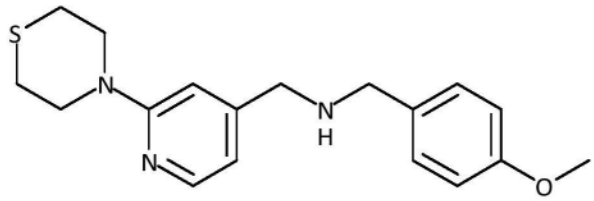
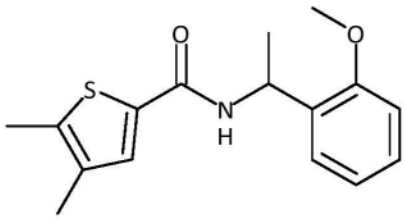
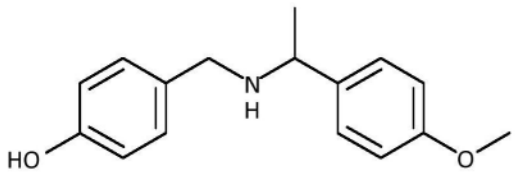
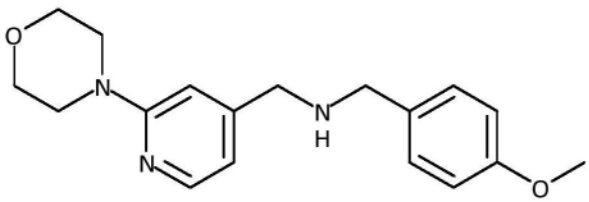
	化合物 KS22 c
	化合物 KS23
	化合物 KS24
	化合物 KS25
	化合物 KS26
	化合物 KS27
	化合物 KS28

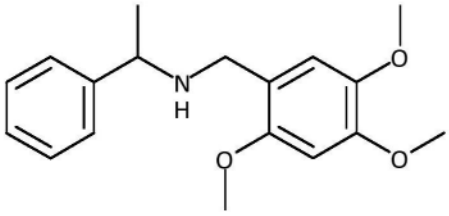
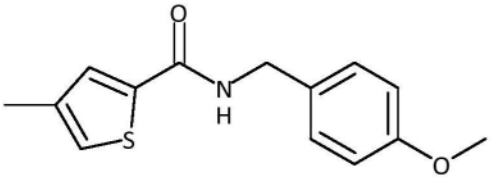
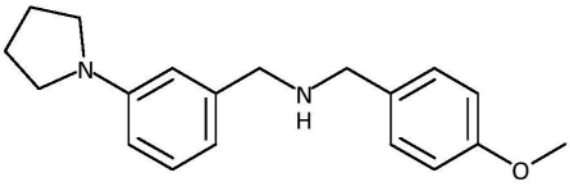
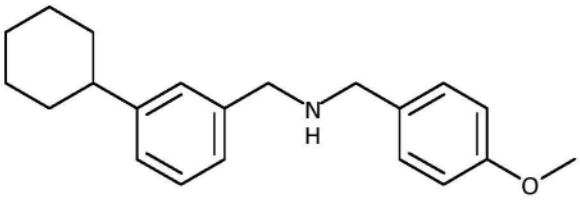
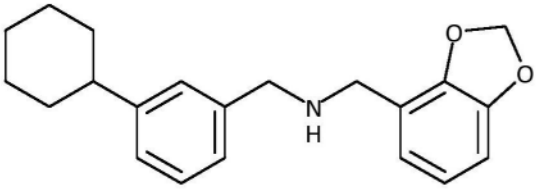
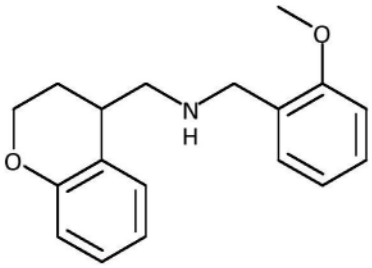
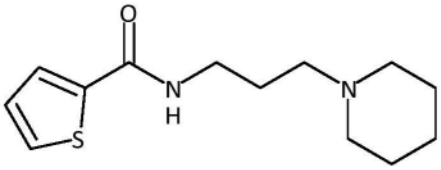
	化合物 KS29
	化合物 KS30
	化合物 KS31
	化合物 KS31 a
	化合物 KS32
	化合物 KS32 a
	化合物 KS33
	化合物 KS34

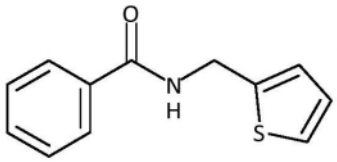
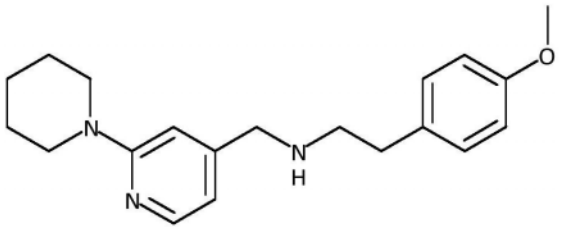
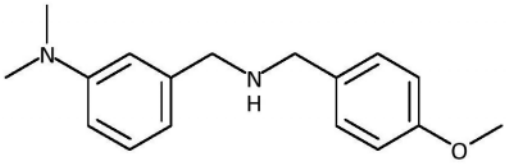
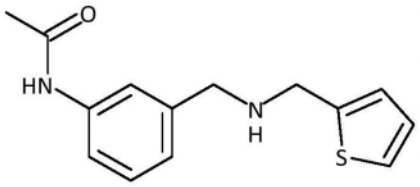
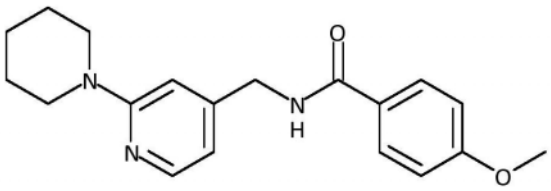
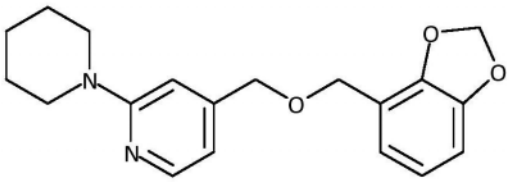
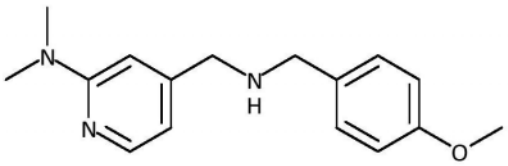
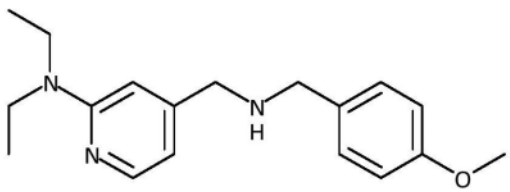
	化合物 KS35
	化合物 KS36
	化合物 KS37
	化合物 KS38
	化合物 KS39
	化合物 KS40
	化合物 KS41

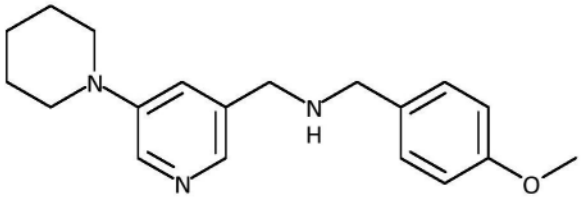
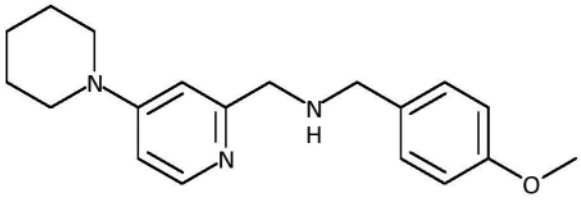
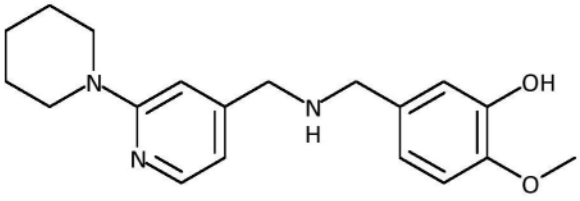
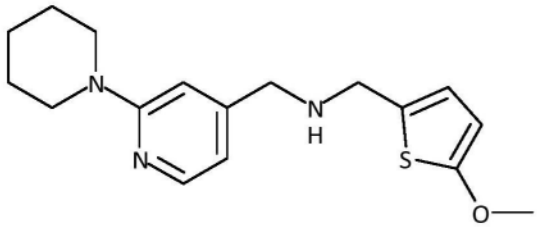
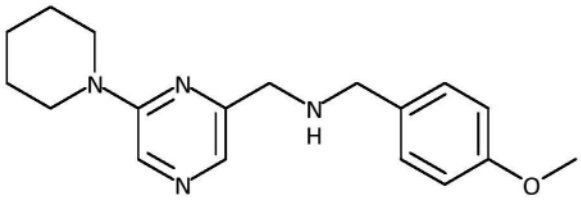
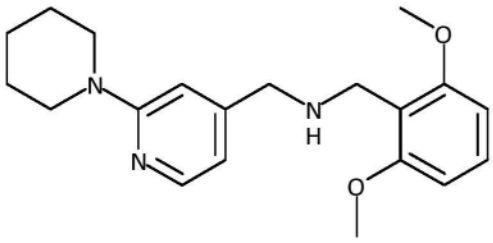
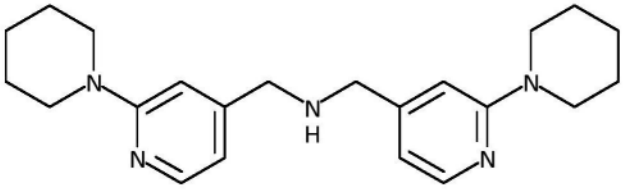
	化合物 KS42
	化合物 KS43
	化合物 KS43 a
	化合物 KS44
	化合物 KS45
	化合物 KS46
	化合物 KS47

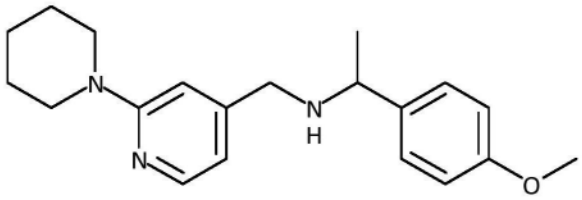
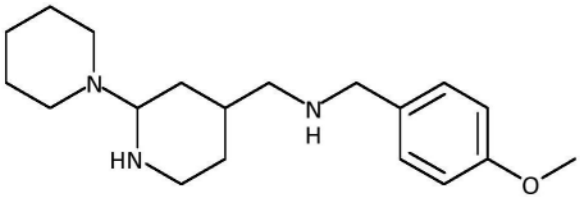
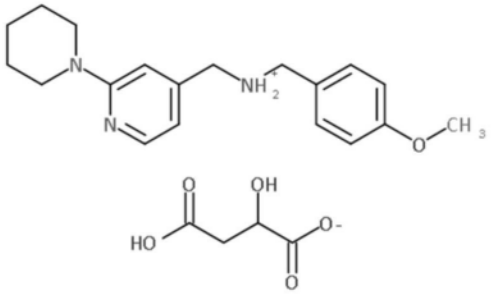
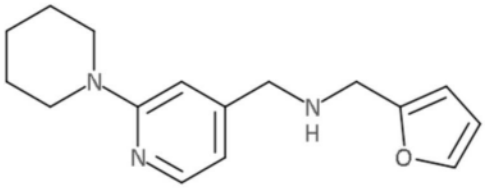
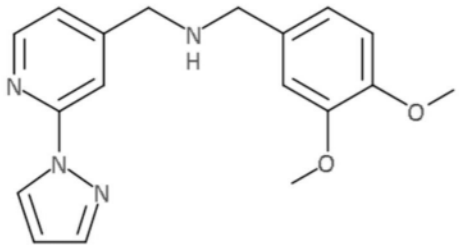
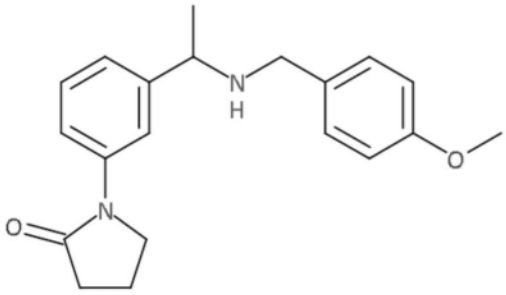
	化合物 KS48
	化合物 KS49
	化合物 KS50
	化合物 KS51
	化合物 KS51 a
	化合物 KS52
	化合物 KS53
	化合物 KS54

	化合物 KS55
	化合物 KS56
	化合物 KS57
	化合物 KS58
	化合物 KS59
	化合物 KS60
	化合物 KS61

	化合物 KS62
	化合物 KS63
	化合物 KS64
	化合物 KS65
	化合物 KS66
	化合物 KS67
	化合物 KS68

	化合物 KS69
	化合物 KS70
	化合物 KS71
	化合物 KS72
	化合物 KS73
	化合物 KS74
	化合物 KS75
	化合物 KS76

	化合物 KS77
	化合物 KS79
	化合物 KS80
	化合物 KS81
	化合物 KS82
	化合物 KS83
	化合物 84

	化合物 KS85
	化合物 KS86
	化合物 KS87
	化合物 KS88
	化合物 KS89
	化合物 KS90

及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,和上述清凉剂/化合物的混合物。

15.根据权利要求13或权利要求14所述的生理学清凉剂混合物,其中组分(a)和组分

(b)以约0.1:99至约99:0.1的重量比存在。

16.根据权利要求13至15中任一项所述的生理学清凉剂混合物,其中所述溶剂形成组分(c)选自:苯甲醇、2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇及其混合物。

17.调味制剂,其包含以下物质或由以下物质组成:

(d)一种、两种、三种或更多种根据权利要求1至12中任一项所述的清凉剂或根据权利要求13至16中任一项所述的生理学清凉剂混合物;和

(e)至少一种调味物质。

18.根据权利要求17所述的调味制剂,其中所述调味剂形成组分(e)选自:苯乙酮、己酸烯丙酯、α-紫罗兰酮、β-紫罗兰酮、茴香醛、乙酸茴香酯、甲酸茴香酯、茴香脑、苯甲醛、苯并噻唑、乙酸苄酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、β-紫罗兰酮、丁酸丁酯、己酸丁酯、丁烯基苯酞、香芹酮、茨烯、石竹烯、桉树脑、乙酸肉桂酯、柠檬醛、香茅醇、香茅醛、乙酸香茅酯、乙酸环己酯、伞花烃、大马酮、癸内酯、二氢香豆素、邻甲氨基苯甲酸甲酯、邻甲氨基苯甲酸甲酯、十二内酯、乙酸乙氧基乙酯、乙基丁酸、丁酸乙酯、癸酸乙酯、己酸乙酯、巴豆酸乙酯、乙基呋喃酮、乙基愈创木酚、异丁酸乙酯、异戊酸乙酯、乳酸乙酯、甲基丁酸乙酯、丙酸乙酯、桉油精、丁子香酚、庚酸乙酯、4-(对羟基苯基)-2-丁酮、γ-癸内酯、香叶醇、乙酸香叶酯、乙酸香叶酯、葡萄柚醛、二氢茉莉酮酸甲酯(例如,B. Hedion®)、胡椒醛、2-庚酮、3-庚酮、4-庚酮、反式-2-庚烯醛、顺式-4-庚烯醛、反式-2-己烯醛、顺式-3-己烯醇、反式-2-己烯酸、反式-3-己烯酸、乙酸顺式-2-己烯酯、乙酸顺式-3-己烯酯、己酸顺式-3-己烯酯、己酸反式-2-己烯酯、甲酸顺式-3-己烯酯、乙酸顺式-2-己酯、乙酸顺式-3-己酯、乙酸反式-2-己酯、甲酸顺式-3-己酯、对羟基苄基丙酮、异戊醇、异戊酸异戊酯、丁酸异丁酯、异丁醛、异丁子香酚甲醚、异丙基甲基噻唑、月桂酸、乙酰丙酸、芳樟醇、氧化芳樟醇、乙酸芳樟酯、薄荷醇、薄荷呋喃、邻氨基苯甲酸甲酯、甲基丁醇、甲基丁酸、乙酸2-甲基丁酯、己酸甲酯、肉桂酸甲酯、5-甲基糠醛、3,2,2-甲基环戊烯醇酮、6,5,2-甲基庚烯酮、二氢茉莉酮酸甲酯、茉莉酮酸甲酯、2-甲基丁酸甲酯、2-甲基-2-戊烯酸、硫代丁酸甲酯、3,1-甲基硫代己醇、乙酸3-甲基硫代己酯、橙花醇、乙酸橙花酯、反式,反式-2,4-壬二烯醛、2,4-壬二烯醇、2,6-壬二烯醇、2,4-壬二烯醇、诺卡酮、δ-辛内酯、γ-辛内酯、2-辛醇、3-辛醇、1,3-辛烯醇、乙酸1-辛酯、乙酸3-辛酯、棕榈酸、三聚乙醛、水芹烯、戊二酮、乙酸苯乙酯、苯乙醇、苯乙醇、异戊酸苯乙酯、胡椒醛、丙醛、丁酸丙酯、长叶薄荷酮、长叶薄荷醇、甜橙醛、硫噻唑、松油烯、松油醇、菇品油烯、8,3-硫代薄荷烷酮、4,4,2-硫代甲基戊酮、百里酚、δ-十一烷酸内酯、γ-十一烷酸内酯、巴伦西亚橘烯、戊酸、香草酸、香兰素、乙偶姻、乙基香兰素、异丁酸乙基香兰酯(=3-乙氧基-4-异丁酰氧基苯甲醛)、2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮及其衍生物(优选环高呋喃酮(=2-乙基-4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮)、酱油酮(=2-乙基-5-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮和5-乙基-2-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮)、麦芽酚和麦芽酚衍生物(优选乙基麦芽酚)、香豆素及香豆素衍生物、γ-内酯(优选γ-十一烷酸内酯、γ-壬内酯、γ-癸内酯)、δ-内酯(优选4-甲基-δ-癸内酯、马索内酯、δ-癸内酯、Tuberolacton)、山梨酸甲酯、双香兰素、4-羟基-2(或5)-乙基-5(或2)-甲基-3(2H)-呋喃酮、2-羟基-3-甲基-2-环戊烯酮、3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮、乙酸异戊酯、丁酸乙酯、丁酸正丁酯、丁酸异戊酯、3-甲基丁酸乙酯、正己酸乙酯、正己酸烯丙酯、正己酸正丁酯、正辛酸乙酯、3-甲基-3-苯基缩水甘油酸乙酯、2-反式-4-顺式

癸二烯酸乙酯、4-(对羟基苯基)-2-丁酮、1,1-二甲氧基-2,2,5-三甲基-4-己烷、2,6-二甲基-5-庚烯-1-醛和苯乙醛、2-甲基-3-(甲硫基)呋喃、2-甲基-3-呋喃硫醇、双(2-甲基-3-呋喃基)二硫醚、糠基硫醇、甲硫基丙醛、2-乙酰基-2-噻唑啉、3-巯基-2-戊酮、2,5-二甲基-3-呋喃硫醇、2,4,5-三甲基噻唑、2-乙酰基噻唑、2,4-二甲基-5-乙基噻唑、2-乙酰基-1-吡咯啉、2-甲基-3-乙基吡嗪、2-乙基-3,5-二甲基吡嗪、2-乙基-3,6-二甲基吡嗪、2,3-二乙基-5-甲基吡嗪、3-异丙基-2-甲氧基吡嗪、3-异丁基-2-甲氧基吡嗪、2-乙酰基吡嗪、2-戊基吡啶、(E,E)-2,4-癸二烯醛、(E,E)-2,4-壬二烯醛、(E)-2-辛烯醛、(E)-2-壬烯醛、2-十一烯醛、12-甲基十三醛、1-戊烯-3-酮、4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-呋喃酮、愈创木酚、3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮、3-羟基-4-甲基-5-乙基-2(5H)-呋喃酮、肉桂醛、肉桂醇、水杨酸甲酯、异胡薄荷醇以及这些物质的立体异构体、对映异构体、位置异构体、非对映异构体、顺式/反式异构体或差向异构体(本文未明确提及);和/或这些物质的差向异构体;和/或

其中所述调味剂形成组分(e)选自:赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露醇、半乳糖醇、乳糖醇、神秘果蛋白、莫奈林、索马甜、仙茅甜蛋白、布那珍甜味蛋白、Magap、环己基氨基磺酸钠、乙酰舒泛、新橙皮苷二氢查耳酮、糖精钠盐、阿斯巴甜、超级阿斯巴甜、纽甜、阿力甜、三氯蔗糖、甜菊苷、瑞鲍迪甙、Lugduname、Carrelame、Sucrononate、Sucrooctate、Monatine、Phenylodulcin、甘氨酸、D-亮氨酸、D-苏氨酸、D-天冬酰胺、D-苯丙氨酸、D-色氨酸、L-脯氨酸、Hernandulcin、二氢查耳酮糖苷、甘草甜素、甘草酸(Glycerrhetinsäure)、其衍生物及盐、甘草精(Glycyrrhizza glabra ssp.)的萃取物、甜舌草(Lippia dulcis)萃取物、苦瓜属(Momordica ssp.)萃取物、罗汉果苷、甜绣球和甜菊苷及其混合物。

19.根据权利要求17或权利要求18所述的调味制剂,其中组分(d)和组分(e)以1:99至99:1的重量比存在。

20.根据权利要求1至12中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16中任一项所述的生理学清凉剂混合物或根据权利要求17至19中任一项所述的调味制剂,其为封装的形式。

21.根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物作为调节剂,特别是用于冷薄荷醇受体TRPM8的体内和/或体外调节,特别是作为TRPM8受体激动剂或作为TRPM8受体拮抗剂的用途。

22.根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物用于在人或动物中在皮肤或黏膜上产生生理学清凉化效果,或用于通过含有所述生理学清凉剂或所述生理学清凉剂混合物的包装或含有所述生理学清凉剂或所述生理学清凉剂混合物的纺织品来诱导清凉化效果的用途。

23.根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物用于改进调味剂的味道属性,特别是用于减少或掩盖令人不快的味道的用途。

24.根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物或根据权利要求17至19和20中任一项所述的调味制剂用于制造食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品的用途。

25.食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品,其包含根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物或根据权利要求17至19和20中任一项所述的调味制剂,其量特别为基于最终产品的总重量计的按重量计0.1ppm至10%,特别是按重量计1%至10%。

26.根据权利要求25所述的药物组合物,其包含选自以下物质的另外的药物活性成分:阿司匹林、米诺地尔、红霉素、二甲茚定、倍他米松、布洛芬、酮洛芬、双环芬酸、甲硝唑、阿昔洛韦、咪喹莫特、特比萘芬、环吡酮胺、扑热息痛和非甾体抗炎药(NSAID)类型的其它药物试剂及其混合物。

27.根据权利要求25或权利要求26所述的药物制剂,其用作药物,特别是用于预防或治疗疼痛以及皮肤和黏膜的炎症,特别是预防或治疗咳嗽、感冒、炎症、喉咙痛或声音嘶哑症状,或用于治疗皮肤和黏膜以及关节的炎症,或用于治疗前列腺癌或膀胱癌,或用于治疗膀胱无力。

28.用于调节,特别是用于体外和/或体内调节冷薄荷醇受体TRPM8的方法,该方法包括以下步骤:

(ia)提供至少一种根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物或提供根据权利要求25至27中任一项所述的化妆品或药物制剂;以及

(iia)使步骤(ia)的所述清凉剂或所述清凉剂混合物或所述制剂与所述受体接触;或

用于在皮肤或黏膜上产生生理学清凉化效果的方法,该方法包括以下步骤:

(ib)提供至少一种根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物或提供根据权利要求25至27中任一项所述的化妆品或药物制剂;以及

(iib)使步骤(ib)的所述清凉剂或所述清凉剂混合物或所述制剂与人皮肤或黏膜接触;或

用于改进调味物质的味道属性的方法,该方法包括以下步骤:

(ic)提供至少一种根据权利要求1至12和20中任一项所述的生理学清凉剂或根据权利要求13至16和20中任一项所述的生理学清凉剂混合物和至少一种调味剂;

(iic)混合所述两种成分;以及,如果需要,

(iiic)将所述混合物掺入到口服制剂中。

新型清凉剂及含有其的制剂

技术领域

[0001] 本发明属于生理学清凉剂领域并且涉及该组的新型代表、这些清凉剂的用途以及包含这些清凉剂的物品和制剂。

背景技术

[0002] 生理学清凉剂通常用于在皮肤或黏膜上产生清凉的感官印象,例如在口腔、鼻子和/或喉咙的黏膜上,尽管实际上没有发生身体清凉化,例如随着溶剂的蒸发。单个组分和混合物均可被用作生理学清凉剂。应该注意的是,并非所有在体外影响受体的化合物(所述受体(也)参与介导生理学清凉化效果)实际上都会在体内对皮肤或黏膜产生这种作用。特别地,这种效果并不总是相同的。这意味着,例如,所介导的生理学清凉化效果的强度和清凉化效果的强度随时间的进展不能仅从特定化合物是参与介导清凉化效果的受体的激动剂这一事实推断出来。

[0003] TRP通道在感知温度(冷-热)方面起着重要作用。TRP通道(瞬时受体电位通道)是细胞离子通道的大家族,其可分为七个亚家族。

[0004] 冷薄荷醇受体TRPM8(又称为冷膜受体(CMR1))属于“瞬时受体电位离子通道”家族,在特殊的神经元组中特异性表达,并且在细胞膜上形成孔(四个单元团簇在一起形成四聚体),其选择性地允许Ca^{2+}离子穿过。该蛋白质具有六个跨膜域和胞质C-端和N-端。该受体受低温(优选10至25℃)刺激,从而产生信号转导,神经系统将其解释为冷感。

[0005] 有证据表明,几种TRP通道对生长控制很重要。在这些通道中的一些通道的表达变化可能导致癌症的发展。例如,TRPM8基因的表达在前列腺癌中上调。因此,TRPM8也是治疗前列腺癌或膀胱癌的有吸引力的靶点。

[0006] 现有技术

[0007] 清凉化化合物,例如薄荷醇,长期以来在调味剂和香料行业中发挥着重要作用,用于产生与新鲜度和洁净度的关联。

[0008] 最著名的生理学有效的清凉剂是L-薄荷醇。化合物薄荷醇已经显示充当了TRPM8受体的天然调节剂的作用。薄荷醇的施用激活TRPM8,从而导致Ca^{2+}流入冷敏感神经元。产生的电信号随后被感知为冷感。

[0009] 然而,薄荷醇有许多缺点,例如气味强烈、挥发性高,并且在较高浓度下,其本身具有苦味和/或辛辣味道以及皮肤刺激作用。过量浓度的薄荷醇还可能对皮肤或黏膜造成刺激和麻醉作用。

[0010] 以前一直在寻找不具有L-薄荷醇的不利性质的强清凉剂。

[0011] 例如,根据DE 2608226 A1的薄荷醇的乳酸酯,和根据DE 4226043 A1的具有薄荷醇和多元醇的混合碳酸酯,以及根据EP 0507190 B1的薄荷酮缩酮已经被描述了。

[0012] 此外,具有类似作用的薄荷醇衍生物已在多种出版物中有所描述。

[0013] 尽管根据US 5,725,865和US 5,843,466的二酸薄荷基单酯是令人感兴趣的天然存在的替代品,但是在感官测试中它们无法达到先前描述的清凉剂的强度。

[0014] 据发现,化合物L-薄荷烷羧酸N-乙基酰胺(“WS-3”),和尤其是Nα-(L-薄荷烷羰基)甘氨酸乙酯(“WS-5”)是强清凉剂。然而,后者具有的缺点是对水解敏感并且形成相应的游离酸Nα-(L-薄荷烷羰基)甘氨酸,其本身仅具有非常弱的清凉化效果。尽管进行了上述详细研究,但对潜在清凉剂的性质的系统预测,特别是它们的苦味和/或它们的其它三叉神经作用,是不可能的并且尚未被描述。例如,许多属于薄荷烷羧酸酰胺类别的分子具有很强的清凉化效果,但经常同时表现出明显的苦味,例如,根据JP 2004059474A2所述的薄荷烷羧酸N-(烷氧基烷基)酰胺,或者还具有高度刺激性,例如根据US20050222256 A1所述的N-[[5-甲基-2-(1-甲基乙基)环己基]羰基]甘氨酸乙酯,因此此类化合物不适合用于食物制剂等。

[0015] JP 2004059474 A2中描述了Nα-(薄荷烷羰基)烷氧基烷基酰胺。然而,由于这些酰胺尽管具有强烈的清凉化效果和高水解稳定性,但具有非常苦的缺点,并且因此不能用于食品或用于面部护理的化妆品中。

[0016] 此外,JP 2005343795 A2中已经描述了作为清凉化物质的乙醛酸薄荷酯及其水合物。

[0017] 迄今为止生产和使用的清凉剂的概况对于本领域技术人员来说是已知的。

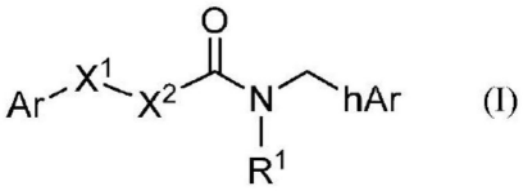
[0018] 还有一些与薄荷醇结构上无关的被分离的化合物,其导致显著的TRPM8调节,例如清凉剂WS-23或专利申请WO2007019719A1中列出的化合物。

[0019] 然而,迄今为止发现的TRPM8调节剂中有许多在效力、作用持续时间、皮肤/黏膜刺激、气味、味道、溶解度和挥发性方面存在缺陷。

[0020] WO2010026094A1公开了用于调节TRPM8受体的单个化合物。

[0021] WO2011061330A2中还提出了用于调节TRPM8受体的另外的化合物。

[0022] 从WO2012061698A1中还已知具有羧酰胺结构(I)的特殊清凉剂

[0023] 

(I)

。

[0024] 在口腔黏膜方面,上述和现有技术中已知的一些到所有传统清凉化物质或多或少都表现出相同的清凉化行为。它们带来的新鲜的清凉化感觉在约0.5分钟后开始,但在3至5分钟的峰值后相对较快地再次趋于平稳,其中清凉化可明确感知最多30分钟,并且经验表明,通过改变剂量,强度和持续时间只会受到轻微影响。然而,在消费者方面,人们希望获得特别持久的清凉化效果,这与使用者的新鲜感和幸福感的相关感觉有关。

发明内容

[0025] 发明任务

[0026] 因此,本发明的主要任务是确定具有特定生理学清凉化效果的新物质,优选那些导致TRPM8受体调节的物质(所谓的调节剂),其可以用作先前已知调节剂的替代品,优选作为更合适的试剂。此类化合物还应特别适用于化妆品、营养品、纺织品、OTC产品(例如烧伤膏)、药品(例如肿瘤治疗、膀胱无力领域)或包装领域。待要公开的化合物或化合物混合物应优选具有尽可能弱的固有味道,特别是几乎没有或没有苦味,并且尽可能无刺激性。

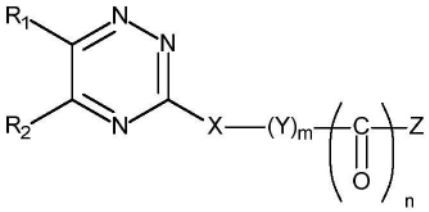
[0027] 为了解决根据本发明的问题,主要研究能够赋予特别持久的清凉化感觉的活性成分。优选地,这些活性成分还应能够赋予特别强烈和/或快速的清凉化感觉。所述清凉剂应是有效的,即,它们即使在低浓度下也应具有高的清凉化效果或感觉。

[0028] 另一项任务是弥补许多调味剂,特别是甜味剂(如甜菊苷组的代表)所具有的异味。这尤其适用于它们的苦味、涩味和金属回味。

[0029] 所述问题由独立专利权利要求的主题解决。本发明的其它方面由从属专利权利要求、以下描述和实施例的措辞中显而易见。

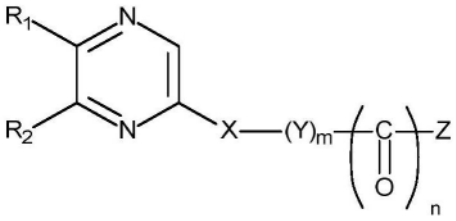
[0030] 发明详述

[0031] 本发明的主要任务根据本发明通过一种生理学清凉剂来解决,所述生理学清凉剂选自由通式(I)至(IV)表示的化合物

[0032] 

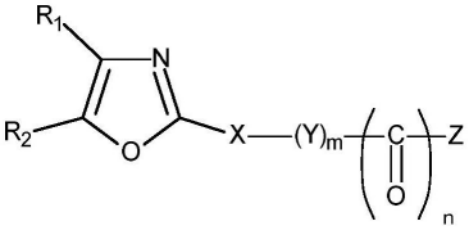
(I)

[0033] 或通式(II)

[0034] 

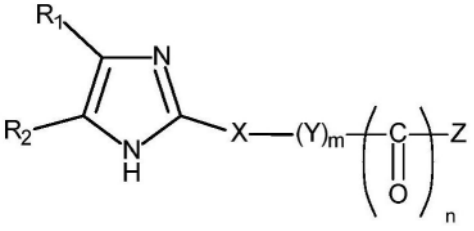
(II)

[0035] 或通式(III)

[0036] 

(III)

[0037] 或通式(IV)

[0038] 

(IV)

[0039] 其中在式(I)至(IV)的每一个中，

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团-R(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；

[0040]

R_2	• 是 H；或 • 基团 Q；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或
	或者 R_1 和 R_2 与它们所键合的 C 原子一起形成共轭或非共轭环系；
X	• 是 S；或 • SO；或 • SO_2；或 • NH；或 • O；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团 • 任选取代的直链或支链烯基基团 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或

[0041]

	• 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或
[0042]	• 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；并且/或者
n	是 0 或 1；
	条件是 如果 m = 0，则省略 Y；或 如果 m = 1，则 Y 在每种情况下出现一次；或 如果 n = 0，则省略-(C=O)-；或 如果 n = 1，则-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 0 并且 n = 0，则省略 Y 并且省略-(C=O)-；或 如果 m = 1 并且 n = 1，则 Y 出现一次并且-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 0 并且 n = 1，则省略 Y 并且-(C=O)-出现一次；或 如果 m = 1 并且 n = 0，则 Y 出现一次并且省略-(C=O)-；
其中，	
所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、-CF_3、-CN、	

-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2A$、-$S(O)_2OA$、-$OS(O)_2A$、-$OS(O)_2OA$、-$P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，

[0043]

任选取代的环烷基基团，

任选取代的芳基基团，

任选取代的杂环烷基基团，

任选取代的杂芳基基团；并且/或者

B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，

是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；
所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；
所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；
在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团， 特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；
[0044] 所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；
所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和/或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团，优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或

[0045]

- 任选取代的直链或支链炔基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或
- 任选取代的环烷基基团；或
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；

其中，所述取代基彼此独立地选择；

[0046] 及它们的盐，优选与无机酸或有机酸形成的酸加成盐。

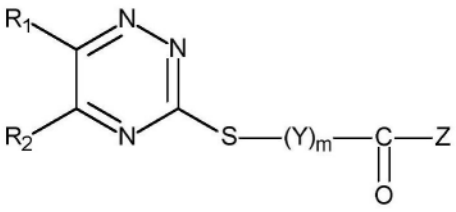
[0047] 根据本发明的清凉剂，其由通式(I)至(IV)表示，既可以立体异构体纯的形式存在，也可以作为不同立体异构体的混合物存在。

[0048] 在根据本发明的第一方面的一个优选变体中，它是根据通式(I)和(II)中的一者的生理学清凉剂，其中X选自S、SO、NH和O。甚至更优选的是根据本发明的清凉剂，其中在通式(I)和(II)中，X为S。

[0049] 在根据本发明的第一方面的一个替代性优选变体中，它是根据通式(III)和(IV)中的一者的生理学清凉剂，其中X选自：S、SO_2、任选取代的直链或支链烷基基团、任选取代的环烷基基团和哌啶基。

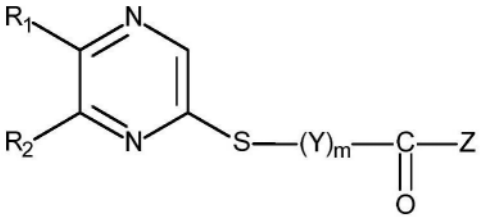
[0050] 在根据本发明的第一方面的一个甚至更优选的变体中，它是选自由以下通式表示的化合物的生理学清凉剂：

[0051] 通式(V)

[0052] 

(V)

[0053] 或通式(VI)

[0054] 

(VI)

[0055] 其中在每种情况下，在式(V)和(VI)中，

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	如对于式（I）至（IV）所定义的；
R_2	如对于式（I）至（IV）所定义的；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；

[0056]

Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或

	• 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；
	条件是 如果 m = 0，则省略 Y；或 如果 m = 1，则 Y 在每种情况下出现一次；
其中，	
所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-S(O)_2A$、$-S(O)_2OA$、$-OS(O)_2A$、$-OS(O)_2OA$、$-P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB； 其中，	
[0057]	A 选自： 氢， 任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团， 任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团， 任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团， 任选取代的环烷基基团， 任选取代的芳基基团， 任选取代的杂环烷基基团， 任选取代的杂芳基基团；并且/或者 B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳

基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，
是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

[0058] 所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；

所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；

所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、

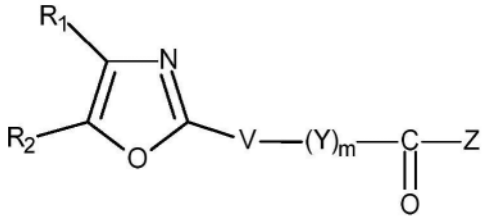
[0059]

两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和 / 或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团，优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；
其中，所述取代基彼此独立地选择；

[0060] 及它们的盐,优选与无机酸或有机酸形成的酸加成盐;或

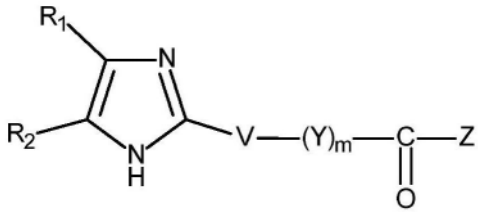
[0061] 由以下通式给出的化合物的生理学清凉剂:

[0062] 通式(VII)

[0063] 

（VII）

[0064] 或通式(VIII)

[0065] 

（VIII）

[0066] 其中在式(VII)并且(VIII)的每一个中,

[0067]

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	如对于式（I）至（IV）所定义的；
R_2	如对于式（I）至（IV）所定义的；
V	• 是 S；或 • SO_2；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 哌啶基；
Y	• 是任选取代的直链或支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-； • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或

	• 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 0 或 1；
	条件是 如果 m＝0，则省略 Y；或 如果 m＝1，则 Y 在每种情况下出现一次；
其中，	

[0068] 所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、$-CF_3$、-CN、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-S(O)_2A$、$-S(O)_2OA$、$-OS(O)_2A$、$-OS(O)_2OA$、$-P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB；

其中，

A 选自：

氢，

任选取代的直链或支链烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团，

任选取代的直链或支链烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团，

任选取代的直链或支链烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团，

任选取代的环烷基基团，
任选取代的芳基基团，
任选取代的杂环烷基基团，
任选取代的杂芳基基团；并且/或者
B 表示 A，或者替代性地，两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环，其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团；

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团，
是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团；

[0069] 所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；

所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；

所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团，
特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；

在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团，
特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；

所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；

所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和/或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团，优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团； • 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；
其中，所述取代基彼此独立地选择；

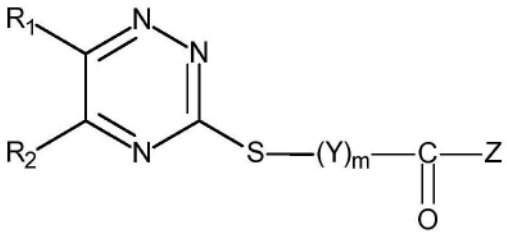
[0070]

[0071] 及它们的盐,优选与无机酸或有机酸形成的酸加成盐。

[0072] 根据本发明的通式(V)至(VIII)的清凉剂既可以立体异构体纯的形式存在,也可以作为不同立体异构体的混合物存在。

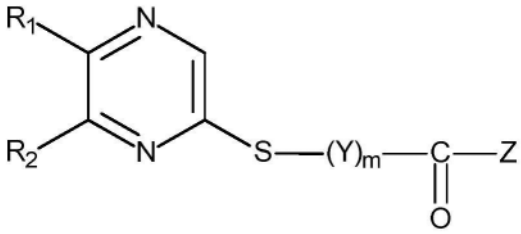
[0073] 在根据本发明的第一方面的一个甚至更优选的变体中,它是选自由以下通式表示的化合物的生理学清凉剂:

[0074] 通式(Va)

[0075] 

（Va）

[0076] 或通式(VIa)

[0077] 

（VIa）

[0078] 其中在每种情况下,在式(Va)和(VIa)中,

[0079]

残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：	
R_1	如对于式（I）至（IV）所定义的；
R_2	如对于式（I）至（IV）所定义的；
	或 R_1 和 R_2 与它们所键合的 C 原子一起形成共轭或非共轭环系；
Y	• 是任选取代的支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或 • 任选取代的烷基芳基基团；或 • 任选取代的烷基杂芳基基团；
通 式	• 是 NH_2；或

（Va）中的Z	• NHRa基团；或 • NRaRb基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是NH并且与X一起形成杂环；
通式（VIa）中的Z	• 是NH_2；或 • NHRa基团或NRaRb基团，但-NH-苯基和-N(CH_3)-苯基除外；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团，但-OC_2H_5和-$C(CH_3)_3$除外；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 是NH并且与X一起形成杂环；
m	是1；
其中，	
所述基团Q是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2^a$、-$S(O)_2OA$、-$OS(O)_2^a$、-$OS(O)_2OA$、	

[0080]

-P(O)(OA)$_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB;

其中,

A 选自:

氢,

任选取代的直链或支链烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团,

任选取代的直链或支链烷氧基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团,

任选取代的直链或支链烷硫基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团,

[0081] 任选取代的环烷基基团,

任选取代的芳基基团,

任选取代的杂环烷基基团,

任选取代的杂芳基基团;并且/或者

B 表示 A,或者替代性地,两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环,其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子;

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团,

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团;

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团,

是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团;

所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团,特

	别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；
	所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-C_6 烷氧基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；
	所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；
	在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团， 特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；
	所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；
[0082]	所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
	所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
	所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
Ra 和 / 或 Rb	• 是任选取代的直链或支链烷基基团，优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或

- 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或
- 任选取代的环烷基基团；或

[0083]

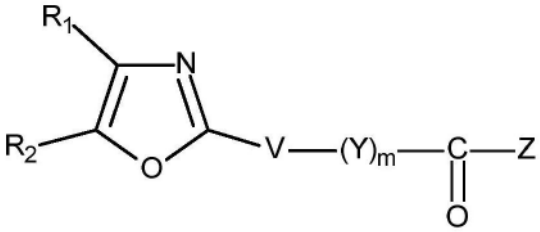
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；

其中，所述取代基彼此独立地选择；

[0084] 及它们的盐,特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,其中所述清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在；

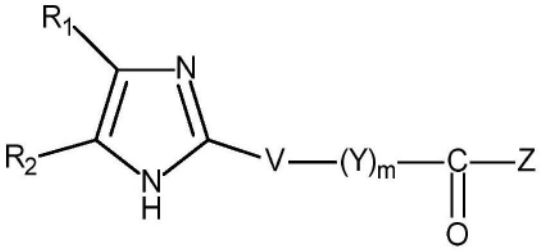
[0085] 或由以下通式表示的化合物的生理学清凉剂：

[0086] 通式(VIIa)

[0087] 

（VIIa）

[0088] 或通式(VIIIa)

[0089] 

（VIIIa）

[0090] 其中在式(VIIa)和(VIIIa)的每一个中，

[0091] 残基 R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且彼此独立地具有以下含义：

R_1	如对于式（I）至（IV）所定义的；
R_2	如对于式（I）至（IV）所定义的；
	或 R_1 和 R_2 与它们所键合的 C 原子一起形成共轭或非共轭环系；
V	• 是 S；或 • SO_2；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 哌啶基；
Y	• 是任选取代的支链烷基基团；或者 • 是任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链炔基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；
Z	• 是 NH_2；或 • NHRa 基团；或 • NRaRb 基团；或 • 任选取代的直链或支链烷基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或 • 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或 • OH；或 • 任选取代的环烷基基团；或 • 任选取代的杂环烷基基团；或 • 任选取代的芳基基团；或 • 任选取代的杂芳基基团；或者 • 是 NH 并且与 X 一起形成杂环；
m	是 1；
其中，	
所述基团 Q 是选自以下基团的残基：卤素、-OA、-SA、-NBB、$-CF_3$、-CN、	

[0092]

-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、-$S(O)_2A$、-$S(O)_2OA$、-$OS(O)_2A$、-$OS(O)_2OA$、-$P(O)(OA)_2$、-P(O)(OA)(OA)、-C(O)A、-C(S)A、-C(NA)A、-C(O)OA、-C(S)OA、-C(O)NBB、-C(NA)NBB、-OC(O)A、-OC(S)A、-OC(O)OA、-OC(S)OA、-NAC(O)A、-NAC(S)A、-NAC(O)OA、-NAC(S)OA、-NAC(O)NBB、-NAC(NA)A 或-NAC(NA)NBB;

其中,

A 选自:

氢,

任选取代的直链或支链烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团,

任选取代的直链或支链烷氧基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团,

任选取代的直链或支链烷硫基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团,特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团,

[0093]

任选取代的环烷基基团,

任选取代的芳基基团,

任选取代的杂环烷基基团,

任选取代的杂芳基基团;并且/或者

B 表示 A,或者替代性地,两个 B 与它们所连接的氮原子一起表示四元、五元、六元或七元的杂环烷基环或杂芳基环,其中所述杂环烷基环或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子;

所述任选取代的直链或支链烷基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团,

特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷基基团;

所述任选取代的直链或支链烯基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烯基基团,特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烯基基团,

是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烯基基团;

	所述任选取代的直链或支链炔基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-炔基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-炔基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-炔基基团；
	所述任选取代的直链或支链烷氧基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷氧基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷氧基基团， 是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷氧基基团；
	所述任选取代的直链或支链烷硫基基团是任选取代的 C_1-至 C_{10}-烷硫基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷硫基基团， 特别是任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-烷硫基基团；
	在所述酰基基团 R-(C=O)-中，残基 R 表示氢或任选取代的直链或支链 C_1-至 C_{10}-烷基基团，特别是任选取代的 C_1-至 C_6-烷基基团， 特别是表示任选取代的 C_1-、C_2-、C_3-或 C_4-酰基基团；
[0094]	所述任选取代的环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环环烷基基团；
	所述任选取代的芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环芳基基团；
	所述任选取代的杂环烷基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂环烷基基团，其中所述杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
	所述任选取代的杂芳基基团是任选取代的三元至十元的，特别是三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基基团或任选取代的九元至十二元的多环，特别是双环杂芳基基团，其中所述杂芳基基团可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子；
	Ra 和/或 Rb • 是任选取代的直链或支链烷基基团；优选 C1 至 C3 烷基基团，优选甲基基团；或 • 任选取代的直链或支链烯基基团；或

[0095]

- 任选取代的直链或支链炔基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷氧基基团；或
- 任选取代的直链或支链烷硫基基团；或
- 任选取代的酰基基团 R-(C=O)-；或
- 任选取代的环烷基基团；或
- 任选取代的芳基基团；或
- 任选取代的杂环烷基基团；或
- 任选取代的杂芳基基团；或者
- 如上所定义，Ra 和 Rb 连接在一起并形成饱和环或不饱和环；

其中，所述取代基彼此独立地选择；

[0096] 及它们的盐，特别是与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，其中清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在。

[0097] 根据本发明的通式(Va)至(VIIIa)的清凉剂既可以立体异构体纯的形式存在，也可以作为不同立体异构体的混合物存在。

[0098] 本发明还包括其中通式(III)、(VII)或(VIIa)的基本结构的噁唑环中的氧原子被硫原子替代的生理学清凉剂，即其中通式(III)、(VII)或(VIIa)的基本结构的噁唑环为噻唑环的生理学清凉剂。

[0099] 在通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)的化合物中，其中通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)的基本结构的杂环至少具有两个氮原子的化合物，即通式(I)、(V)和(Va)的基本结构中具有三嗪环的化合物或通式(II)、(VI)和(VIa)的基本结构中具有吡嗪环的化合物，由于适合形成共价键的自由电子对(所谓的路易斯碱)而是特别优选的，即，通式(I)、(V)和(Va)的基本结构中具有三嗪环的化合物，或通式(II)、(VI)和(VIa)的基本结构中具有吡嗪环(二嗪)的化合物，或通式(IV)、(VIII)和(VIIIa)的基本结构中具有咪唑环的化合物。此类化合物表现出如下所述的特别显著的清凉化属性。

[0100] 由于其路易斯碱特性，最优选通式(I)、(V)和(Va)的基本结构中具有三嗪环的化合物以及通式(III)、(VII)和(VIIa)的基本结构中具有噁唑环的化合物。此类化合物的特征在于特别强烈的清凉化效果。

[0101] 在本发明的上下文中，特别是对于通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)的定义，以下一般含义适用：

[0102] 术语“或”或“和/或”用作指示两个词或表述应一起或单独取用的功能词。

[0103] 术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应理解为开放术语，即“包含”、“包括”或“含有”，但不是“限于”。

[0104] 所有指向相同组分或性质的区域的端点都可以相互包容和独立地组合。

[0105] 术语“化合物”或“本发明的化合物”是指本文公开的结构式式(I)和/或式(II)所涵盖的所有化合物，并包括其结构在本文公开的式内的任何亚属和任何特定化合物。所述化合物可以通过它们的化学结构和/或其化学名称来识别。当所述化学结构和化学名称发生冲突时，化学结构决定所述化合物的身份。本文描述的化合物可以包括一个或多个手性

中心和/或双键,并且因此可作为立体异构体,例如双键异构体,即几何异构体、对映异构体或非对映异构体存在。因此,本文所示的通式(I)和/或式(II)的化学结构包含所有可能的对映异构体和非对映异构体或立体异构体。

[0106] 在本发明的上下文中,术语"至少一种清凉剂"是指例如组合物含有至少一种清凉剂,但也可以含有两种、三种、四种或甚至若干种不同的清凉剂。

[0107] 根据本发明,术语"烷基"单独地或作为另一取代基的一部分是指通过从相应起始烷烃的单个碳原子上去除氢原子而获得的饱和或单不饱和或多不饱和的直链或支链单价烃残基。

[0108] 在一个优选的变体中,术语"烷基"还包括在由其衍生的残基中的所有烷基结构部分,例如具有1至10、1至8、1至6或1至4个碳原子的烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基饱和的直链或支链烃残基。

[0109] 如果所述烷基残基进一步键合于另一个原子,则其变成亚烷基残基或烷基基团。换言之,术语"亚烷基"也指二价烷基。例如,-CH_2CH_3为乙基,而-CH_2CH_2-为亚乙基。

[0110] 术语"亚烷基"单独地或作为另一取代基的一部分是指通过从起始烷烃的单个碳原子或两个不同碳原子上去除两个氢原子而获得的饱和的直链或支链二价烃残基。

[0111] 在根据本发明的一个优选变体中,烷基基团或亚烷基基团包含1至10个碳原子。在其它更优选的变体中,烷基基团或亚烷基基团包含1至6个碳原子。

[0112] 最优选的是具有1至4个碳原子的烷基基团或亚烷基基团。

[0113] 优选的烷基残基或烷基基团包括但不限于:

[0114] C_1-至C_6-烷基,包含甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基;

[0115] C_1-至C_6-烷氧基,包含C_1-至C_4-烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基;以及戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基或1-乙基-2-甲基丙氧基。

[0116] 根据本发明,最优选的是饱和的直链或支链C_1-至C_6-烷基基团或饱和的直链或支链C_1-至C_6-亚烷基基团。

[0117] 术语"烷基"或"亚烷基"还包括具有任何饱和度的残基或基团,即仅具有碳碳单键的基团("烷基"或"亚烷基")、具有一个或多个碳碳双键的基团("烯基")、具有一个或多个碳碳三键的残基("炔基")以及具有碳碳单、双和/或三键的混合物的基团。

[0118] 根据本发明,术语"烯基"单独地或作为另一取代基的一部分是指具有至少一个碳碳双键(C=C双键)的不饱和的直链或支链单价烃残基。其余部分可以在所述双键周围处于

顺式或反式构象。因此,术语“烯基”还包括相应的顺式/反式异构体。

[0119] 典型的烯基残基或烯基基团包括但不限于乙烯基;丙烯基,例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基;丁烯基,例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基等。

[0120] 在根据本发明的一个优选变体中,烯基基团包含2至10个碳原子。在其它优选的变体中,烯基基团包含2至6个碳原子。在更优选的变体中,烯基基团包含2至4个碳原子。

[0121] 根据本发明最优选的是单或二不饱和的直链或支链C_1-至C_6-烯基基团。

[0122] 根据本发明,术语“炔基”单独地或作为另一取代基的一部分是指具有至少一个碳碳三键(C≡C三键)的不饱和的直链或支链单价烃残基。

[0123] 典型的炔基残基或炔基基团包括但不限于乙炔基;丙炔基,例如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等;丁炔基,例如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等。

[0124] 在根据本发明的优选变体中,炔基基团包含2至10个碳原子。在其它优选的变体中,炔基基团包含2至6个碳原子。在更优选的变体中,炔基基团包含2至4个碳原子。

[0125] 根据本发明,术语“烷氧基”单独地或作为另一取代基的一部分是指式-O-R的残基,其中R是如本文定义的烷基或取代的烷基。

[0126] 根据本发明,术语“烷硫基”或“硫代烷氧基”单独地或作为另一取代基的一部分是指式-S-R的残基,其中R是本文定义的烷基或取代的烷基。

[0127] 根据本发明,术语“烷基”或“亚烷基”还包括杂烷基残基或杂烷基基团。术语“杂烷基”自身或作为其它取代基的一部分是指以下烷基基团,在该烷基基团中,一个或多个碳原子独立地被相同或不同的杂原子或相同或不同的杂原子基团替代。可以替代所述碳原子的典型的杂原子或杂原子基团包括但不限于-O-、-S-、-N-、-Si-、-NH-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)NH-、-$S(O)_2$NH-等,以及它们的组合。所述杂原子或杂原子基团可位于所述烷基基团的任何内部位置。可以包括在这些基团中的典型杂原子基团包括但不限于-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NRR-、=NN=、-N=N-、-N=N-NRR、-PR-、-$P(O)_2$-、-POR-、-O-$P(O)_2$-、-SO-、-SO_2-、-SR_2OR-等,其中R独立地为氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、取代的芳基、取代的芳基等、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取代的环杂烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基,如本文所定义的。

[0128] 如上文定义的烷基基团或亚烷基基团也可以被取代。

[0129] 根据本发明,术语“酰基”单独地或作为另一取代基的一部分是指残基-R(C=O)-,其中R是氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基烷基或取代得到杂芳基烷基,如本文所定义的。

[0130] 代表性实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苄基羰基等。

[0131] 根据本发明,术语“环烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指饱和或单或多不饱和的非芳香族环状单价烃残基,其中碳原子在环中连接在一起并且不具有杂原子。

[0132] 所述碳环可以作为单环化合物(其仅具有单个环)或作为多环化合物(其具有两个或更多个环)出现。

[0133] 在一个优选的变体中,术语“环烷基”包含三元至十元的单环环烷基残基或环烷基基团或九元至十二元的多环环烷基残基或环烷基基团。在其它更优选的变体中,所述环烷基结构部分包含三元、四元、五元、六元或七元的单环环烷基结构部分或九元至十二元的双环环烷基结构部分。

[0134] 在根据本发明的一个优选变体中,环烷基残基或环烷基基团包含3至20个碳原子。在一个甚至更优选的变体中,环烷基残基包含3至15个碳原子。在一个最优选的变体中,环烷基残基包含3至10个碳原子。最优选的是单环C_3-至C_7-环烷基基团。

[0135] 典型的环烷基基团包括但不限于具有3至20个碳原子的饱和碳环残基,例如C_3-至C_{12}-碳环基,包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基;优选的是环戊基、环己基、环庚基和环丙基-甲基、环丙基-乙基、环丁基-甲基、环丁基-乙基、环戊基-甲基、环戊基-乙基、环己基-甲基或C_3-至C_7-碳环基,包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙基-甲基、环丙基-乙基、环丁基-甲基、环戊基-乙基、环己基-甲基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-1-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基等。

[0136] 根据本发明优选的饱和的多环烷基残基或环烷基基团包括但不限于,例如金刚烷基基团等。

[0137] 根据本发明,术语“环烷基”还包括环烯基,即在环分子的两个碳原子之间含有C=C双键的不饱和环烃残基。在更广泛的意义上,环烯基是具有一个、两个或更多个双键的化合物,其中分子中可能的大多数共轭的双键的数量取决于环的大小。

[0138] 典型的环烯基包括但不限于环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等。

[0139] 根据本发明,术语“环烷基”还包括环炔基,即在环分子的两个碳原子之间含有-C≡C三键的不饱和环烃残基,由于环张力的原因,所述三键依赖于环的大小。

[0140] 典型的环炔烃包括环辛炔。

[0141] 所述环烷基残基或所述环烷基基团可以经由任何合适的C原子连接至式(I)和/或式(II)分子的其余部分。

[0142] 如上文定义,所述环烷基残基或所述环烷基基团也可以被取代。

[0143] 根据本发明,术语“芳基”单独地或作为另一取代基的一部分是指通过从芳香族环系的单个碳原子上去除氢原子而衍生的单价芳香族烃残基。

[0144] 在一个优选的变体中,术语“芳基”包含三元至十元的单环芳基残基或芳基基团或九元至十二元的多环芳基残基或芳基基团。在其它更优选的变体中,所述碳芳基结构部分包含三元、四元、五元、六元或七元的单环碳芳基结构部分或九元至十二元的双环碳芳基结构部分。

[0145] 在根据本发明的一个优选变体中,所述芳基残基包含3至20个碳原子。在一个甚至更优选的变体中,所述芳基残基包含3至15个碳原子。在一个最优选的变体中,芳基残基包含3至10个碳原子。根据本发明最优选的是单环C_3-至C_{12}-芳基基团。最优选的是单环C_3-至C_7-芳基基团。

[0146] 典型的芳基残基包括但不限于苯、苯基、联苯基、萘基,例如1-或2-萘基,四氢萘基、芴基、茚基和菲基。典型的碳芳基残基还包括,但不限于,衍生自以下物质的基团:醋蒽烯(Aceanthrylen)、苊烯(Acenaphthylen)、苯并[e]苊(Acephenanthrylen)、蒽、蒽、苯、

䓛、蒀、荧蒽、芴、并六苯、己芬、己搭烯(Hexalen)、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、并八苯、辛芬、辛搭烯(Octalen)、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、苉、非那烯、菲、芘、七曜烯(Pleiaden)、苝、吡蒽、苊、苯并菲、联三萘(Trinaphthalin)等。

[0147] 根据本发明优选的芳族多环芳基残基或芳基基团包括但不限于,萘、联苯等。

[0148] 所述芳基残基或所述芳基基团可以经由任何合适的C原子键合于式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)的分子的其余部分。

[0149] 如上文定义,所述芳基残基或所述芳基基团也可以被取代。例如,所述芳基残基形成苯甲醚基团。

[0150] 根据本发明,术语“芳基烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指以下非环状烷基基团,在该非环状烷基基团中,与碳原子(通常是末端或sp碳原子)连接的氢原子中的一个被如本文定义的芳基基团替代。换言之,芳基烷基也可以被认为是被芳基取代的烷基。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙烷-1-基等。

[0151] 术语“杂芳基烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指以下环状烷基基团,在该环状烷基基团中,与碳原子相连的氢原子中的一个或多个被杂芳基基团取代。

[0152] 在根据本发明的一个优选实施方案中,所述杂芳基烷基基团是6至20元的杂芳基烷基,例如,所述杂芳基烷基的烷基、烯基或炔基基团是C_1-至C_6-烷基,并且所述杂芳基基团是5至15元的杂芳基基团。在其它实施方案中,所述杂芳基烷基是6至13元的杂芳基烷基,例如,所述烷基、烯基或炔基基团是C1至C3烷基,并且所述杂芳基基团是5至10元的杂芳基。

[0153] 根据本发明,术语“杂环烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指以下饱和的非芳香族、环状单价烃残基,其中一个或多个碳原子独立地被相同或不同的杂原子替代。用于替代所述碳原子的典型杂原子包括但不限于N、P、O、S、Si等。典型的杂环烷基基团包括但不限于衍生自以下物质的基团:环氧化物、氮杂环丙烯、硫杂环丙烷、咪唑烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷酮、奎宁环等。

[0154] 所述杂环烷基残基可以作为单环化合物(其仅具有单个环)或作为多环化合物(其具有两个或更多个环)出现。

[0155] 优选地,术语“杂环烷基”包括三元至七元的饱和或单或多不饱和的杂环烷基残基,其包含一个、两个、三个或四个选自O、N和S的杂原子。所述一个或多个杂原子可以占据所述杂环烷基环中的任何位置。所述一个或多个杂原子可以占据所述杂环烷基环中的任何位置。

[0156] 在一个优选的变体中,术语“杂环烷基”包含三元至十元的单环杂环烷基残基或九元至十二元的多环杂环烷基残基。在其它更优选的变体中,所述杂环烷基结构部分包含三元、四元、五元、六元或七元的单环杂环烷基结构部分或九元至十二元的双环杂环烷基结构部分。

[0157] 在根据本发明的一个优选变体中,所述“杂环烷基”残基或杂环烷基基团包含3至20个环原子。在一个优选的变体中,所述杂环烷基结构部分包含3至15个环原子。在一个甚至更优选的变体中,所述杂环烷基结构部分包含3至10个碳原子。根据本发明最优选的是包含3至12个碳原子的单环杂环烷基残基。最优选的是具有5至7个环原子的单环杂环烷基残基。

[0158] 典型的杂环烷基残基包括但不限于:含有一个或两个氮原子和/或一个氧或硫原子或一个或两个氧和/或硫原子作为环成员的三元至六元的饱和杂环烷基,包含氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩乙基、3-四氢噻吩基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、3-异噁唑烷基、4-异噁唑烷基、5-异噁唑烷基、3-异噻唑烷基、4-异噻唑烷基、5-异噻唑烷基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、5-吡唑烷基、2-噁唑烷基、4-噁唑烷基、5-噁唑烷基、2-噻唑烷基、4-噻唑烷基、5-噻唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、2-吡咯啉-2-基、2-吡咯啉-3-基、3-吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1,3-二噁烷-5-基、2-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、2-四氢噻吩基、3-六氢哒嗪基、4-六氢哒嗪基、2-六氢嘧啶基、4-六氢嘧啶基、5-六氢嘧啶基、2-哌嗪基等。

[0159] 如上文所定义,所述杂环烷基残基或所述杂环烷基基团还可以被取代。

[0160] 所述杂环烷基残基或所述杂环烷基基团可以经由环碳原子或环杂原子键合于式(I)至(VIII)和(Va)和(VIII)的分子的其余部分。

[0161] 根据本发明,术语“杂芳基”本身或作为另一取代基的一部分是指通过从杂芳族环系的单个原子上去除氢原子而获得的单价杂芳族残基。典型的杂芳基残基或杂芳基基团包括但不限于那些衍生自以下物质的基团:吖啶、β-咔啉、色满、铬(Chrom)、噌啉、呋喃、咪唑、吲唑、吲哚、吲哚啉、吲嗪、异苯并呋喃、异铬(Isochrom)、异吲哚、异吲哚啉、异喹啉、异噻唑、异噁唑、萘啶、噁二唑、噁唑、呸啶、菲啶、菲咯啉、吩嗪、酞嗪、蝶啶、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、噻唑、噻吩、三唑、氧杂蒽等。

[0162] 所述杂芳基残基可以作为单环化合物(其仅具有单个环)或作为多环化合物(其具有两个或更多个环)出现。

[0163] 在一个优选的变体中,术语“杂芳基”包含三元至十元的单环杂芳基残基或九元至十二元的多环杂芳基残基。在其它更优选的变体中,所述杂芳基结构部分包含三元、四元、五元、六元或七元的单环杂芳基结构部分或九元至十二元双环杂芳基结构部分。

[0164] 优选地,术语“杂芳基”包含三元至七元的单环杂芳基残基,其包含一个、两个、三个或四个选自O、N和S的杂原子。所述一个或多个杂原子可以占据所述杂芳基环中的任何位置。所述一个或多个杂原子可以占据所述杂芳基环中的任何位置。

[0165] 在根据本发明的一个优选变体中,所述杂芳基结构部分或基团包含3至20个环原子。在一个甚至更优选的变体中,所述杂芳基结构部分包含6至15个环原子。在一个最优选的变体中,所述杂芳基基团包含6至10个环原子。根据本发明最优选的是单环C_3-至C_7-杂芳基基团。

[0166] 特别优选的杂芳基残基或杂芳基基团包括但不限于衍生自以下物质的那些:呋喃、噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、吲哚、吡啶、吡唑、喹啉、咪唑、噁唑、异噁唑和吡嗪。

[0167] 除碳原子外,还含有氮或硫或氧原子作为环原子的三元芳族杂芳基残基包括氮杂环丙烯基、环氧乙烯基或硫杂环丙乙烯基。

[0168] 除碳原子外,还含有氮或硫或氧原子作为环原子的四元芳族杂芳基残基包括氮杂环丁烯基(Azetyl)、氧杂环丁烯鎓离子(Oxetiumion)或硫杂环丁烯鎓离子(Thietiumion)。

[0169] 除碳原子外,还含有一个、两个或三个氮原子或一个或两个氮原子和一个硫或氧

原子作为环原子的五元芳族杂芳基残基包括2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和1,3,4-三唑-2-基。

[0170] 含有一个、两个、三个或四个氮原子作为环原子的五元芳族杂芳基残基包括1-吡咯基、2-吡咯基或3-吡咯基、1-吡唑基、3-吡唑基或4-吡唑基、1-咪唑基、2-咪唑基或4-咪唑基、1,2,3-[1H]-三唑-1-基、1,2,3-[2H]-三唑-2-基、1,2,3-[1H]-三唑-4-基、1,2,3-[1H]-三唑-5-基、1,2,3-[2H]-三唑-4-基、1,2,4-[1H]-三唑-1-基、1,2,4-[1H]-三唑-3-基、1,2,4-[1H]-三唑-5-基、1,2,4-[4H]-三唑-4-基、1,2,4-[4H]-三唑-3-基、[1H]-四唑-1-基、[1H]-四唑-5-基、[2H]-四唑-2-基、[2H]-四唑-5-基等。

[0171] 含有选自氧或硫的杂原子和任选的一个、两个或三个氮原子作为环原子的五元芳族杂芳基残基包括2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、3-异噁唑基或4-异噁唑基、3-异噻唑基或4-异噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基和1,3,4-噁二唑-2-基。

[0172] 除碳原子外,六元的杂芳基残基还含有一个或两个或一个、两个或三个氮原子作为环原子,并且包含例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、1,2,4-三嗪-3-基;1,2,4-三嗪-5-基、1,2,4-三嗪-6-基和1,3,5-三嗪-2-基。

[0173] 如上文定义的,所述杂芳基残基或所述杂芳基基团也可以被取代。

[0174] 所述杂芳基残基或所述杂芳基基团可以经由环碳原子或环杂原子键合于式(I)至式(VIII)和(Va)和(VIII)分子的其余部分。

[0175] 在上文提及的单环杂芳基残基中,在本发明的上下文中特别优选的是那些衍生自以下化合物的杂芳基残基:五元或六元的饱和化合物,其包含吡咯烷酮、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、四氢吡喃、四氢硫代吡喃,或者五元或六元的芳族化合物,包括吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、吡喃鎓离子和硫代吡喃鎓离子、吡唑、咪唑、咪唑啉、嘧啶、噁唑、噻唑和1,4-噻嗪。

[0176] 根据本发明,术语“芳基烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指以下非环状烷基基团,在该基团中,与碳原子(通常是末端或sp碳原子)连接的氢原子中的一个被如本文定义的芳基基团替代。换言之,芳基烷基也可以被认为是被芳基取代的烷基。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙烷-1-基等。

[0177] 术语“杂芳基烷基”单独地或作为另一取代基的一部分是指以下环状烷基基团,在该基团中,与碳原子键合的氢原子中的一个被杂芳基基团替代。

[0178] 在根据本发明的一个优选实施方案中,所述杂芳基烷基基团是6元至20元的杂芳基烷基,例如,所述杂芳基烷基的烷基、烯基或炔基基团是C_1-至C_6-烷基,并且所述杂芳基基团是5元至15元的杂芳基基团。在其它实施方案中,所述杂芳基烷基是6元至13元的杂芳基烷基,例如,所述烷基、烯基或炔基基团是C1至C3烷基,并且所述杂芳基基团是5元至10元的杂芳基。

[0179] 在本发明的上下文中,术语“取代的”意思是指所指定的残基或所指定的残基的一个或多个氢原子独立地被相同或另一种取代基所替代。

[0180] 可用于取代在所指定的基团或结构部分中的饱和碳原子的取代基或取代基基团包括但不限于-X、卤代、=O、-OY、-SiR_3、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、三卤甲基、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、=N_2、-N_3、-S(O)$_2$Y、-S(O)$_2$OY、-OS(O)$_2$Y、-OS(O)$_2$OY、-P(O)(OY)$_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y或-NYC(NY)NZZ;其中X选自:任选取代的烷基残基,特别是任选取代的C_1-至C_{10}-烷基基团,特别是任选取代的C_1-至C_6-烷基残基,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷基基团,任选取代的烷氧基残基,特别是任选取代的C_1-至C_6烷氧基残基,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷氧基基团,任选取代的烷硫基残基,特别是任选取代的C_1-至C_6-烷硫基残基,特别是任选取代的C_1-、C_2-、C_3-或C_4-烷硫基基团,任选取代的环烷基残基,任选取代的芳基残基,任选取代的碳芳基残基,任选取代的碳芳基烷基残基,任选取代的杂烷基残基,任选取代的杂环烷基残基,任选取代的杂芳基残基和任选取代的杂芳基烷基残基,以及如上文所定义的;并且/或者

[0181] Y表示氢或X;并且/或者

[0182] Z是Y,或者替代性地,两个Z与它们所连接的氮原子一起形成四元、五元、六元或七元的杂环烷基或杂芳基环,其中所述杂环烷基或杂芳基环可以包含一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氮、氧和硫的杂原子;

[0183] 取代的具体优选实例是:OH、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基,其又可以被OH、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或CH_3-C(O)-或噻吩取代。

[0184] 在另一个变体中,所述一个或多个取代基基团(优选苯基基团)与它们所连接的原子一起可以形成环状环,包括环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0185] 类似地,用于取代在所指定基团或残基中的不饱和碳原子的取代基基团包括但不限于-X、卤代、=O、-OY、-SiR_3、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、三卤甲基、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、=N_2、-N_3、-S(O)$_2$Y、-S(O)$_2$OY、-OS(O)$_2$Y、-OS(O)$_2$OY、-P(O)(OY)$_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y和-NYC(NY)NZZ,其中X、Y和Z具有与上文所定义相同的含义。

[0186] 用于取代在杂烷基中和在杂环烷基残基中的氮原子的取代基或取代基基团,但不限于此,-X、-OY、-SiR_3、-SY、-NZZ、三卤甲基、-CF_3、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO_2、=N_2、-N_3、-S(O)$_2$Y、-S(O)$_2$OY、-OS(O)$_2$Y、-OS(O)$_2$OY、-P(O)(OY)$_2$、-P(O)(OY)(OY)、-C(O)Y、-C(S)Y、-C(NY)Y、-C(O)OY、-C(S)OY、-C(O)NZZ、-C(NY)NZZ、-OC(O)Y、-OC(S)Y、-OC(O)OY、-OC(S)OY、-NYC(O)Y、-NYC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、-NYC(NY)Y和-NYC(NY)NZZ,其中X、Y和Z也具有与上文所定义相同的含义。

[0187] 术语“取代的”具体提供一个或多个,即两个、三个、四个、五个、六个或更多个本领域中常见的取代。然而,本领域技术人员通常认识到,应选择取代基,以免对所述化合物的有用性质或其功能产生不利影响。

[0188] 本发明范围内的合适取代基优选包括卤素基团、全氟烷基基团、全氟烷氧基基团、烷基基团、烯基基团、炔基基团、羟基基团、氧代基基团、巯基基团、烷硫基基团、烷氧基基团、芳基或杂芳基基团、芳氧基基团或杂芳氧基基团、芳基烷基或杂芳基烷基基团、芳基烷

氧基基团或杂芳基烷氧基基团、氨基基团、烷基和二烷基氨基基团、氨甲酰基基团、烷基羰基基团、羧基基团、烷氧基羰基基团、烷基氨基羰基基团、二烷基氨基羰基基团、芳基羰基基团、芳氧基羰基基团、烷基磺酰基基团、芳基磺酰基基团、环烷基基团、氰基基团、C_1-至C_6-烷硫基基团、芳硫基基团、硝基基团、酮基基团、酰基基团、硼酸酯或硼酰基基团、磷酸酯或膦酰基基团、硫酰胺基基团、磺酰基基团、亚磺酰基基团及其组合。在取代组合的情况下,例如取代的芳基烷基,所述芳基或所述烷基基团可以被一个或多个取代基取代,或者所述芳基和所述烷基基团均可以被一个或多个取代基取代。

[0189] 上述基团或残基的优选取代基特别选自COOH、COO-烷基、NH_2、NO_2、OH、SH、CN、Si、卤素、直链或支链C_1-至C_6-烷基基团、直链或支链C_1-至C_6-烷氧基基团或直链或支链C_1-至C_6-烷硫基基团,其中所述烷基基团中的一个或多个H原子可以被卤素替代。

[0190] 此外,在某些情况下,合适的取代基可以组合以形成本领域技术人员已知的一个或多个环。

[0191] 在本发明上下文中的术语"任选取代的"表示所述取代基基团的存在或不存在,即意思是"取代的"或"未取代的"。例如,术语"任选取代的烷基"既包括未取代的烷基,又包括取代的烷基。

[0192] 根据本发明,用于替代特定残基或残基的取代基可以又进一步被取代,通常被一个或多个相同或不同的残基取代,这些残基选自上文所示以及如上文所详细定义的各种基团。

[0193] 在根据本发明第一方面的一个特别优选的变体中,通式(I)至(VIII)和(Va)和(VIII)中的残基R_1和R_2是相同或不同的。

[0194] 优选地,通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)中的R_1代表H或任选取代的烷基基团或任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0195] 进一步优选地,通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIIIa)中的R_2代表H或任选取代的烷基基团或任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0196] 具有特别有利的特性,即特别强烈和有效并且优选同时具有长效清凉化效果的清凉剂通常存在于以下结构中,在该结构中,在通式(I)、(V)或(Va)(在其基本结构中具有三嗪环)中,残基R_1和R_2中的至少一个代表任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0197] 甚至更优选地,所述残基R_1和R_2中的至少一个是任选取代的苯基基团。

[0198] 最优选的是通式(I)、(V)或(Va)的化合物,其中R_1和R_2均代表任选取代的苯基基团。

[0199] 苯基基团的取代的具体优选实例是:OH、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

[0200] 最优选的是,R_1和R_2代表苯基基团。

[0201] 在一个甚至更优选的变体中,所述两个苯基基团与它们所连接的原子一起形成环状环,包括环烷基或杂环烷基。

[0202] 最优选的化合物是通式(I)、(V)或(Va)的化合物,其中R_1和R_2均是未取代的苯基基团。

[0203] 在一个进一步优选的变体中,在通式(I)、(V)或(Va)的化合物中,R_1和R_2各自为取代或未取代的苯基基团,其与它们所键合的核心结构的C原子一起形成共轭或非共轭环系。

[0204] 已经证明,特别是上文所述的通式(I)、(V)或(Va)的化合物,其中R_1和R_2均为取代

或未取代的苯基基团,表现出优异的TRPM8活性,并且即使少量使用时也能够产生异常强烈的感官清凉化效果。

[0205] 具有特别有利的特性,即特别强烈和有效并且优选同时具有长效清凉化效果的清凉剂也存在于以下结构中,在该结构中,在通式(II)、(VI)或(VIa)(在其基本结构中具有吡嗪环)中,残基R_1和R_2中的至少一个表示任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0206] 甚至更优选地,所述残基R_1和R_2中的至少一个是任选取代的苯基基团。

[0207] 最优选的是通式(II)、(VI)或(VIa)的化合物,其中R_1和R_2均代表任选取代的苯基基团。

[0208] 取代的具体优选实例是:OH、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

[0209] 最优选的是,R_1和R_2代表苯基基团。

[0210] 在一个甚至更优选的变体中,所述两个苯基基团与它们所连接的原子一起形成环状环,包括环烷基或杂环烷基。

[0211] 最优选的化合物是通式(II)、(VI)或(VIa)的那些,其中R_1和R_2均是未取代的苯基基团。

[0212] 在一个进一步优选的变体中,在通式(II)、(VI)或(VIa)的化合物中,R_1和R_2各自为取代或未取代的苯基基团,其与它们所键合的核心结构的C原子一起形成共轭或非共轭环系。

[0213] 已经证明特别是通式(I)、(V)或(Va)的化合物,其中R_1和R_2均为取代或未取代的苯基基团,表现出优异的TRPM8活性,并且即使少量使用时也能够产生异常强烈的感官清凉化效果。

[0214] 具有特别有利特性,即特别强烈和有效并且优选同时具有持久的清凉化效果和/或任选地特别有效地掩盖不良味道印象的清凉剂,还存在于以下结构中,在该结构中,在通式(III)、(VII)或(VIIa)(在其基本结构中具有噁唑环)中,残基R_1和R_2中的至少一个表示任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0215] 甚至更优选地,残基R_1和R_2中的至少一个是任选取代的苯基基团。

[0216] 最优选的是通式(III)、(VII)或(VIIa)的化合物,其中R_1和R_2均代表任选取代的苯基基团。

[0217] 取代的具体优选实例是:OH、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

[0218] 最优选的是,R_1和R_2代表苯基基团。

[0219] 在一个甚至更优选的变体中,所述两个苯基基团与它们所连接的原子一起形成环状环,包括环烷基或杂环烷基。

[0220] 最优选的化合物是通式(III)、(VII)或(VIIa)的那些,其中R_1和R_2均是未取代的苯基基团。

[0221] 在一个进一步优选的变体中,在通式(III)、(VII)或(VIIa)的化合物中,R_1和R_2各自为取代或未取代的苯基基团,其与它们所键合的核心结构的C原子一起形成共轭或非共轭环系。

[0222] 已经证明,特别是通式(III)、(VII)或(VIIa)的这些化合物,其中R_1和R_2均为取代或未取代的苯基基团,表现出优异的TRPM8活性,并且即使少量也能够产生异常强烈的感官清凉化效果。

[0223] 具有特别有利的特性,即特别强烈和有效并且优选同时具有长效清凉化效果的清凉剂也存在于以下结构中,在该结构中,在通式(IV)、(VIII)或(VIIIa)(在其基本结构中具有咪唑环)中,残基R_1和R_2中的至少一个表示任选取代的苯基基团或任选取代的噻吩基团。

[0224] 甚至更优选地,所述残基R_1和R_2中的至少一个是任选取代的苯基基团。

[0225] 最优选的是通式(IV)、(VIII)和(VIIIa)的化合物,其中R_1和R_2均代表任选取代的苯基基团。

[0226] 取代的具体优选实例是:OH、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

[0227] 最优选的是,R_1和R_2代表苯基基团。

[0228] 在一个甚至更优选的变体中,所述两个苯基基团与它们所连接的原子一起形成环状环,包括环烷基或杂环烷基。

[0229] 最优选的化合物是通式(IV)、(VIII)或(VIIIa)的那些,其中R_1和R_2均是未取代的苯基基团。

[0230] 在一个进一步优选的变体中,在通式(IV)、(VIII)或(VIIIa)的化合物中,R_1和R_2各自为取代或未取代的苯基基团,其与它们所键合的核心结构的C原子一起形成共轭或非共轭环系。

[0231] 已经表明,特别是通式(IV)、(VIII)或(VIIIa)的这些化合物,其中R_1和R_2均为取代或未取代的苯基基团,表现出优异的TRPM8活性,并且即使少量也能够产生异常强烈的感官清凉化效果。

[0232] 根据本发明还优选的是通式(I)至(VIII)的清凉剂,其中,Y还代表直链亚烷基基团、任选支链亚烷基基团、烷基芳基基团或烷基杂芳基基团。优选地,所述亚烷基基团为亚甲基基团-CH_2-、亚乙基基团-CH_2-CH_2-或亚丙基基团-CH_2-CH_2-CH_2-。替代性地,通式(I)至(VIII)中的Y还代表支链亚烷基基团,优选亚甲基基团,其被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代。

[0233] 根据本发明甚至更优选的是通式(I)至(VIII)的化合物,其中Y代表亚甲基基团或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基基团。此类化合物具有特别显著的清凉化属性,如下所述。

[0234] 甚至更优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(I)或(V)的清凉剂:

[0235] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=亚甲基;

[0236] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=直链亚乙基;或

[0237] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=直链或支链亚丙基;或

[0238] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0239] 还优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(II)或(VI)的清凉剂:

[0240] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=亚甲基;

[0241] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=直链亚乙基;或

[0242] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=直链或支链亚丙基;或

[0243] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团,并且Y=被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0244] 进一步优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(III)或(VII)的那些清凉剂:

[0245] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0246] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0247] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0248] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0249] 进一步优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(IV)或(VIII)的那些清凉剂:

[0250] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0251] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0252] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0253] R_1和/或R_2＝任选取代的苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0254] 甚至更优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(I)或(V)的那些清凉剂:

[0255] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0256] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0257] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0258] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0259] 还优选的是具有以下结构组合中的一种的通式(II)或(VI)的清凉剂:

[0260] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0261] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0262] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0263] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0264] 进一步优选的是具有以下结构中的一种的通式(III)或(VII)的清凉剂:

[0265] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0266] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0267] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0268] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0269] 进一步优选的是具有以下结构中的一种的通式(IV)或(VIII)的清凉剂:

[0270] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝亚甲基;

[0271] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链亚乙基;或

[0272] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝直链或支链亚丙基;或

[0273] R_1和/或R_2＝苯基基团,并且Y＝被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0274] 在最后提及的根据通式(I)至(VIII)的清凉剂中,最优选其中Y代表被甲基基团或乙基基团取代的亚甲基基团的那些化合物。

[0275] 此类化合物的特征在于特别强烈的清凉化效果。

[0276] 在通式(I)至(VIII)中,Z选自:NH_2、NHRa基团、NRaRb基团、任选取代的直链或支链

烷基基团、任选取代的直链或支链烯基基团、任选取代的直链或支链烷硫基基团、任选取代的直链或支链烷氧基基团、OH、任选取代的环烷基基团、任选取代的杂环烷基基团、任选取代的芳基基团或任选取代的杂芳基基团,其中Ra和/或Rb是

[0277] 是任选取代的直链或支链烷基基团,或

[0278] 是任选取代的直链或支链烯基基团,或

[0279] 是任选取代的直链或支链烯基基团,或

[0280] 是任选取代的直链或支链炔基基团,或

[0281] 是任选取代的直链或支链烷氧基基团,或

[0282] 是任选取代的直链或支链烷硫基基团,或

[0283] 是任选取代的酰基基团R-(C=O)-,或

[0284] 是任选取代的环烷基基团,或

[0285] 是任选取代的芳基基团,或

[0286] 是任选取代的杂环烷基基团,或

[0287] 是任选取代的杂芳基基团。

[0288] 在另一个替代性变体中,如上文定义的NRaRb基团的Ra和Rb残基连接在一起并形成饱和或不饱和环,优选饱和或不饱和的三元至八元环。

[0289] 根据本发明特别优选的是通式(I)至(VIII)的清凉剂,其中NHRa基团或NRaRb基团中的Ra和/或Rb代表C1至C3烷基基团,优选甲基基团。

[0290] 根据本发明甚至更优选的是通式(I)至(VIII)的那些清凉剂,其中Z选自:

[0291] $-NH_2$、 $-NH-CH_3$、

$-NH-CH_2-CH_3$、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$、

$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$、 $-NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$、

$-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$、 $-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$、

$-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$、 $-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3$、

$-NH-C(=O)-CH_3$、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$、

$-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH$、 $-NH-CH_2-$呋喃基、

-NH-CH_2-四氢呋喃基、 -NH-CH_2-苯硫基、
-NH-甲苯基（Toluolyl）、 -NH-CH-$(CH_3)_2$、
-NH-$C(CH_3)_3$、 -NH-环丙基、
-NH-环丁基、 -NH-环戊基、
-$N(CH_3)_2$、 -$N(CH_3)$-环己基、
-$N(CH_2$-$CH_3)_2$、 氮杂环丁烷基、
吡咯烷基、 哌啶基、

[0292] 氮杂环丁二烯基、 吡咯基、
吡啶基、 -O、
-OH、 -O-CH_3、
-O-C(=O)-CH_3、 氧杂环丁基、
-CH_3、 -CH_2-CH_3、
-$CH(CH_3)_2$、 -C(OH)-CH_2-OH、
环丙基、 苯基，和
-CH_2-S-CH_3。

[0293] 因此，在根据本发明的第一方面的一个优选变体中，是通式(I)至(VIII)的清凉剂，其具有以下结构：

[0294]

R_1和/或R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH_2
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或	-NH-CH_2-CH_3

[0295]

	支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁	-NH-CH_2-CH(CH_3)$_2$

[0296]

	基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(=O)-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(=O)-O-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-呋喃基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-四氢呋喃基

[0297]

必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-苯硫基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-甲苯基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH-$(CH_3)_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-$C(CH_3)_3$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丙基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丁基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环戊基
必要时取代的苯	亚甲基或	-N$(CH_3)_2$

[0298]

基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-N(CH_3)-环己基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-N(CH_2-CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氮杂环丁烷基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡咯烷基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	哌啶基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氮杂环丁二烯基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或	吡咯基

[0299]

	支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡啶基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-OH
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O-C(=O)-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氧杂环丁基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁	-CH_3

[0300]

	基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-CH_2-CH_3$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-CH(CH_3)_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-C(OH)-CH_2-OH$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	环丙基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	苯基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-CH_2-S-CH_3$

[0301] 根据本发明甚至更优选的是具有以下结构的通式(I)、(II)、(V)或(VI)的清凉剂：

R_1 和/或 R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丙基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-N(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氮杂环丁烷基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡咯烷基
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环戊基

[0302]

[0303]

	基基团取代的亚甲基 亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-呋喃基

[0304] 根据本发明甚至更优选的是具有以下结构的通式(III)、(IV)、(VII)或(VIII)的清凉剂：

[0305]

R_1和/或R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丙基
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁	-CH_2-S-CH_3

[0306]

	基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-$CH(CH_3)_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH_2
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-$N(CH_3)_2$
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(=O)-CH_3
必要时取代的苯基	亚甲基或 被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-N-$CH(CH_3)$-CH_2-OH

[0307] 就所测定的TRPM8活性而言,还优选的是通式(I)至(VIII)的化合物,其中n和m各自为1。

[0308] 在上文定义和描述的生理学清凉剂中,通式(I)至(IV)中X代表硫原子的那些是特别优选的。此类化合物具有特别显著的清凉化属性,如下所述。

[0309] 特别有利的清凉化属性通过以下根据本发明的化合物意外地表现出来,在所述化合物中,在通式(I)至(VIII)中,R_1和R_2各自代表未取代的苯基基团,X代表硫原子,Y代表亚甲基基团或被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基基团,并且Z具有如上文定义的含义。

[0310] 此类化合物是特别有效的清凉化物质,如下所示。

[0311] 根据本发明最优选的是通式(Va)至(VIIIa)的化合物,其中残基R_1和/或R_2代表未取代的苯基基团或取代的苯基基团,Y代表支链亚烷基基团,优选代表亚甲基基团,其被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代,并且Z具有如上文针对通式(I)至(VIII)的化合物所定义的含义。

[0312] 此类化合物表现出显著的TRPM8活性,并且即使少量也是非常强烈的感官清凉剂。

[0313] 具有以下结构组合中的一种的通式(Va)或(VIa)的清凉剂是特别优选的:

[0314] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0315] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被乙基基团取代的亚甲基;或

[0316] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0317] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0318] 特别优选的是通式(VIIa)或(VIIIa)的那些清凉剂,其具有以下结构组合中的一种:

[0319] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0320] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被乙基基团取代的亚甲基;或

[0321] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0322] R_1和/或R_2=任选取代的苯基基团并且Y=被直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0323] 还优选的是通式(Va)或(VIa)的清凉剂,其具有以下结构组合中的一种:

[0324] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0325] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被乙基基团取代的亚甲基;或

[0326] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0327] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0328] 还优选的是通式(VIIa)或(VIIIa)的清凉剂,其具有以下结构组合中的一种:

[0329] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0330] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被乙基基团取代的亚甲基;或

[0331] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0332] R_1和/或R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0333] 令人惊讶的是,优异的清凉化属性通过以下根据本发明的化合物表现出来,在所述化合物中,在通式(Va)至(VIIIa)中,R_1和R_2各自代表未取代的苯基基团,Y代表支链亚烷基基团,优选代表亚甲基基团,其被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代,并且Z具有如上文针对通式(I)至(VIII)的化合物所定义的含义。

[0334] 因此,最优选的是的通式(Va)或(VIa)的清凉剂,其具有以下结构组合中的一种:

[0335] R_1和R_2=苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0336] R_1和R_2=苯基基团并且Y=被乙基基团取代的亚甲基;或

[0337] R_1和R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0338] R_1和R_2=苯基基团并且Y=被直链或支链丁基基团取代的亚甲基;以及

[0339] 通式(VIIa)或(VIIIa)的清凉剂,其具有以下结构组合中的一种:

[0340] R_1和R_2=苯基基团并且Y=被甲基基团取代的亚甲基;或

[0341] R_1和R_2＝苯基基团并且Y＝被乙基基团取代的亚甲基;或

[0342] R_1和R_2＝苯基基团并且Y＝被直链或支链丙基基团取代的亚甲基;或

[0343] R_1和R_2＝苯基基团并且Y＝被直链或支链丁基基团取代的亚甲基。

[0344] 在根据通式(Va)至(VIIIa)的最后提及的清凉剂中,其中Y代表被甲基基团或乙基基团取代的亚甲基基团的那些化合物是最优选的。

[0345] 此类化合物具有特别高的TRPM8活性,并且即使少量使用时也能产生异常强烈的感官清凉化效果。

[0346] 在通式(Va)、(VIa)、(VIIa)和(VIIIa)中,Z选自:NH_2、NHRa基团、NRaRb基团、任选取代的直链或支链烷基基团、任选取代的直链或支链烯基基团、任选取代的直链或支链烷硫基基团、任选取代的直链或支链烷氧基基团、OH、任选取代的环烷基基团、任选取代的杂环烷基基团、任选取代的芳基基团或任选取代的杂环烷基基团、任选取代的直链或支链烷氧基基团、OH、任选取代的环烷基基团、任选取代的杂环烷基基团、任选取代的芳基基团或任选取代的杂芳基基团,其中Ra和/或Rb

[0347] 是任选取代的直链或支链烷基基团,或

[0348] 是任选取代的直链或支链烯基基团,或

[0349] 是任选取代的直链或支链烯基基团,或

[0350] 是任选取代的直链或支链炔基基团,或

[0351] 是任选取代的直链或支链烷氧基基团,或

[0352] 是任选取代的直链或支链烷硫基基团,是

[0353] 是任选取代的酰基基团R-(C＝O)-,或

[0354] 是任选取代的环烷基基团,或

[0355] 是任选取代的芳基基团,或

[0356] 是任选取代的杂环烷基基团,或

[0357] 是任选取代的杂芳基基团。

[0358] 在另一个替代性变体中,如上文定义的NRaRb基团的Ra和Rb残基连接在一起并形成饱和或不饱和环,优选饱和或不饱和的三元至八元环。

[0359] 根据本发明特别优选的是通式(Va)至(VIIIa)的清凉剂,其中所述NHRa基团或所述NRaRb基团中的Ra和/或Rb代表C1至C3烷基基团,优选甲基基团。

[0360] 根据本发明甚至更优选的是通式(Va)、(VIIa)和(VIIIa)的那些清凉剂,其中Z选自:

-NH_2、 -NH-CH_3、

-NH-CH_2-CH_3、 -NH-CH_2-CH_2-CH_3、

-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3、 -NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$、

-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3、 -NH-CH_2-CH(CH_3)$_2$、

-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3、 -NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3、

-NH-C(=O)-CH_3、 -NH-C(=O)-O-CH_3、

-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH、 -NH-CH_2-呋喃基、

-NH-CH_2-四氢呋喃基、 -NH-CH_2-苯硫基、

[0361] -NH-甲苯基、 -NH-CH-(CH_3)$_2$、

-NH-C(CH_3)$_3$、 -NH-环丙基、

-NH-环丁基、 -NH-环戊基、

-N(CH_3)$_2$、 -N(CH_3)-环己基、

-N(CH_2-CH_3)$_2$、 氮杂环丁烷基、

吡咯烷基、 哌啶基、

氮杂环丁二烯基、 吡咯基、

吡啶基、 -O、

-OH、 -O-CH_3、

-O-C(=O)-CH_3、 氧杂环丁基、

-CH_3、 -CH_2-CH_3、

[0362] -CH(CH_3)$_2$、 -C(OH)-CH_2-OH、

环丙基、 苯基，和

-CH_2-S-CH_3。

[0363] 根据本发明甚至更优选的是通式(VIa)的那些清凉剂,其中Z选自:-NH_2、-NH-CH_3、-NH-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$、-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3、-NH-CH_2-CH(CH_3)$_2$、-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH、-NH-CH_2-呋喃基、-NH-CH_2-四氢呋喃基、-NH-CH_2-苯硫基、-NH-甲苯基、-NH-CH-(CH_3)$_2$、-NH-C(CH_3)$_3$、-NH-环丙基、-NH-环丁基、-NH-环戊基、-N(CH_3)$_2$、-N(CH_3)-环己基、-N(CH_2-CH_3)$_2$、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环丁二烯基、吡咯基、吡啶基、-O、-O-CH_3、-O-C(=O)-CH_3、氧杂环丁基、-CH_3、-CH_2-CH_3、-CH(CH_3)$_2$、-C(OH)-CH_2-OH、环丙基、苯基、和-CH_2-S-CH_3。

[0364] 在通式(VIa)中,Z不代表-NH-苯基、-N(CH_3)-苯基、-OH、-OC_2H_5或-OC(CH_3)$_3$。

[0365] 因此,在根据本发明的第一方面的一个优选变体中,是通式(Va)至(VIIIa)的清凉剂,其具有以下结构:

[0366]

R_1 和/或 R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-NH_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-NH-CH_3$
必要时取代的苯	被甲基基团、乙基基团、直链	$-NH-CH_2-CH_3$

基	或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-O-CH_3

[0367]

[0368]

必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(=O)-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(=O)-O-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH(CH_3)-CH_2-OH
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-呋喃基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-四氢呋喃基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-苯硫基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-甲苯基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH-(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-C(CH_3)$_3$
必要时取代的苯	被甲基基团、乙基基团、直链	-NH-环丙基

基	或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丁基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环戊基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-N(CH_3)_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-N(CH_3)$-环己基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	$-N(CH_2-CH_3)_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氮杂环丁烷基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡咯烷基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	哌啶基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氮杂环丁二烯基

[0369]

[0370]

必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡咯基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡啶基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-OH （除通式（VIa）以外）
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-O-C(=O)-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	氧杂环丁基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-CH_2-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支	-$CH(CH_3)_2$

[0371]

	链丁基基团取代的亚甲基	
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-C(OH)-CH_2-OH
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	环丙基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	苯基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-CH_2-S-CH_3

[0372] 根据本发明,具有以下结构的通式(Va)或(VIa)的清凉剂是甚至更优选的:

[0373]

R_1和/或R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丙基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-N(CH_3)$_2$
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	吡咯烷基

[0374]

	链丁基基团取代的亚甲基	

[0375] 根据本发明甚至更优选的还是通式(VIIa)或(VIIIa)的那些清凉剂,其具有以下结构:

[0376]

R_1和/或R_2	Y	Z
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_3
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-环丙基
必要时取代的苯基	被甲基基团、乙基基团、直链或支链丙基基团或直链或支链丁基基团取代的亚甲基	-NH-CH_2-CH_2-CH_3

[0377] 此外,通式(Va)至(VIIIa)的化合物(其中m在每个情况下为1)似乎在所测定的TRPM8活性方面是优选的。

[0378] 特别地,根据通式(VIa)的清凉剂不包括以下的那些化合物:其中,在通式(VIa)中,R_1和R_2代表苯基,Y代表支链烷基,特别是Y代表被-CH_3或-$CH_2CO_2C_2H_5$取代的亚甲基,并且通式(VIa)中的Z代表-NH-苯基、-N(CH_3)-苯基、-OH、-OC_2H_5或-OC(CH_3)$_3$。

[0379] 根据通式(I)至(VIII)和(Va)至(VIII)的生理学清凉剂以中性(即不带电)形式存在,或以它们的盐(例如作为与无机酸或有机酸形成的酸加成盐)的形式存在。

[0380] 本发明上下文中的术语“盐”是指具有母体化合物所期望的效果或药理学活性的化合物的盐。此类盐包括:

[0381] (1)与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸优选单价或多价羧酸;或

[0382] (2)当起始化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土离子或铝离子)替代;或与有机碱配位时形成的盐。

[0383] 在这些盐中,酸加成盐又是特别优选的,因为根据通式(I)至(VIII)的生理学清凉剂包含可质子化的N原子。

[0384] 与本发明的生理学清凉剂形成酸加成盐的无机酸优选选自:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。在这些盐中最优选的是盐酸化物或硫酸化物。特别优选的是盐酸盐或硫酸盐。

[0385] 甚至更优选的是与有机单羧酸或多羧酸形成的酸加成盐。进一步优选的是与有机单或多羧酸形成的酸加成盐,其中所述羧酸选自饱和或单不饱和或多不饱和的C1至C30单羧酸、饱和或单不饱和或多不饱和的C3至10二羧酸或三羧酸。所述羧酸可以被羟基基团单取代或多取代,优选其中所述羟基基团位于与所述羧基基团相邻的碳原子上的α-羟基羧酸。许多代表性物质作为所谓的果酸天然存在。优选的α-羟基羧酸是苹果酸、柠檬酸、2-羟基-4-甲基巯基丁酸、乙醇酸、异柠檬酸、扁桃酸、乳酸、丙醇二酸或酒石酸。

[0386] 与根据本发明的生理学清凉剂形成酸加成盐的有机酸优选选自:氨基酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺

酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸、4-羟基丁酸等。

[0387] 在与本发明的生理学清凉剂形成酸加成盐的有机酸中,最优选的是乙酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸或酒石酸。

[0388] 用于盐形成的金属离子(其替代起始化合物中存在的酸性质子)选自:碱金属离子(优选Na^+或K^+)、碱土金属离子(优选Ca^{++}、Mg^{++}和铝$^{+++}$)。

[0389] 用于盐形成的配位有机碱选自:乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等。

[0390] 在以下描述中和在专利权利要求中,术语“生理学清凉剂”或“化合物”包括所述清凉剂/化合物的中性、不带电形式以及同样的所述清凉剂/化合物的盐形式。

[0391] 由于其更好的溶解性,根据本发明的生理学清凉剂的盐是特别优选的。更好的水溶性也导致所述清凉剂或化合物在其使用过程中更好的可用性。

[0392] 令人惊讶的是,据发现,根据本发明的化合物或清凉剂或其盐具有共同的特性:即使在约5ppm的低ppm范围内的低剂量下,也能在体内对皮肤或黏膜产生特别持久和强烈的清凉化效果。这意味着在最终制剂中,需要较低剂量的根据本发明的清凉剂或其盐就能实现强烈的清凉化效果。因此,本文所述的化合物是特别有效的清凉化物质。这对于本申请中提到的TRPM8调节剂来说是无法预见的。

[0393] 根据本发明的清凉剂进一步的特征在于,它们的清凉化效果开始得很快;另一方面,根据本发明的其它清凉剂具有累积的清凉化效果,即清凉化效果随时间推移增加并产生更长且更强烈的清凉化效果。

[0394] 根据本发明的清凉剂还是无色且不变色的,这对于它们的储存和/或在最终产品中的使用特别有利。因此,本文所述的化合物特征为各种制剂中特别合适的添加剂。此外,本文所述的根据本发明的化合物基本上无味无臭,因此它们也非常适合于掺入到中性和/或调味的制剂中,而不会产生被认为是负面的味道印象,例如苦味,或对预期的味道或气味印象产生不利影响。

[0395] 根据本发明的清凉剂的盐在体外表现出比其中性、不带电的等同物更好的溶解性,这在它们用于口腔护理领域时特别有利。

[0396] 到目前为止,现有技术中还根本没有证据表明根据本发明要使用的化合物或其盐特别地可以产生清凉化效果,而且肯定不会产生特别持久的清凉化效果。

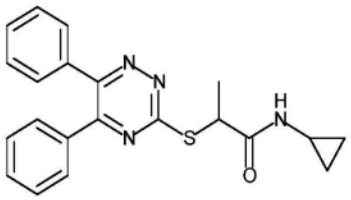
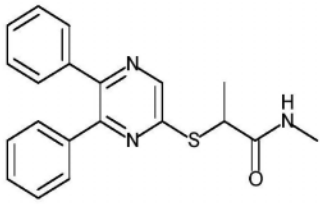
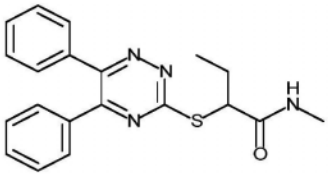
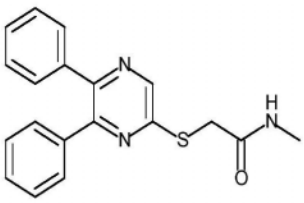
[0397] 同样令人惊讶的是,根据本发明的清凉剂或其盐能够掩盖已知的调味剂(尤其是诸如甜菊苷的甜味剂)的味道缺点。特别地,即使少量添加,也能有效掩盖辛辣、苦涩和金属回味。

[0398] 因此,本文所述的化合物适合作为特别有效的清凉化物质,其可以特别好地掺入到各种配制剂中。由于其改进的溶解度,根据本发明的化合物的盐,和甚至更优选酸加成盐,特别有利于在口腔护理领域中使用。

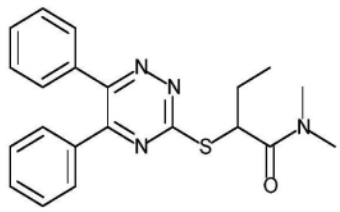
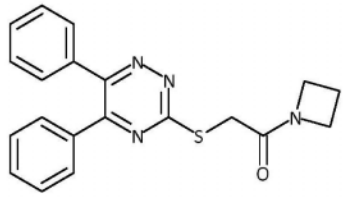
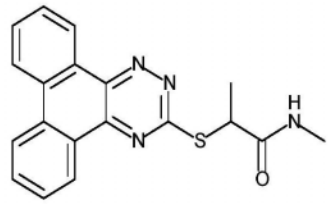
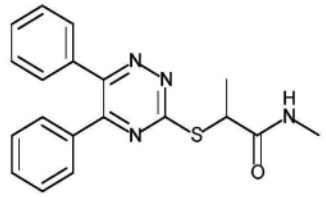
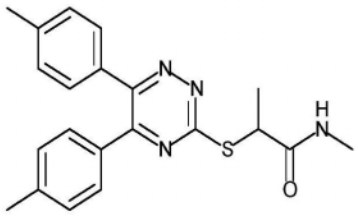
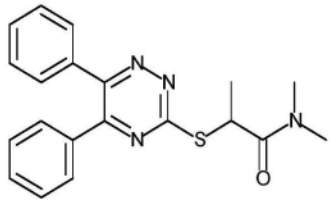
[0399] 特别优选的是通式(I)、(II)、(V)或(VI)的生理学清凉剂,其选自表1中所示的化合物:

[0400] 表1:根据本发明的结构与相对TRPM8活化性(%)

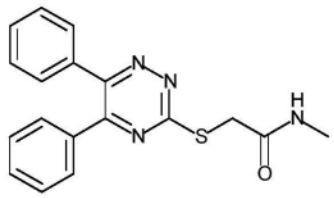
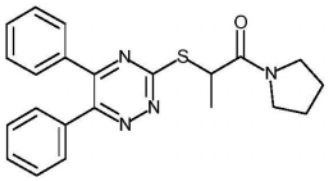
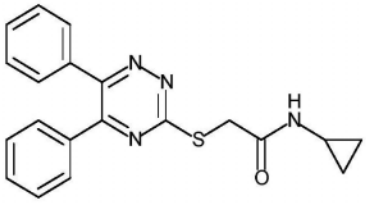
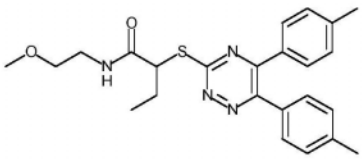
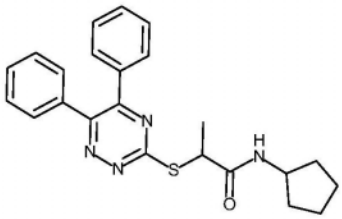
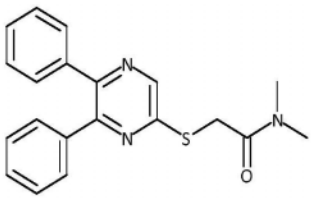
[0401]

化合物	TRPM8 活化性	结构	IUPAC 名称
B-01	262		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02	227		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03	221		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-04	210		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺

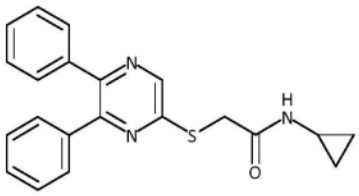
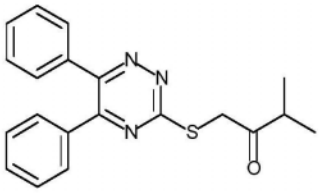
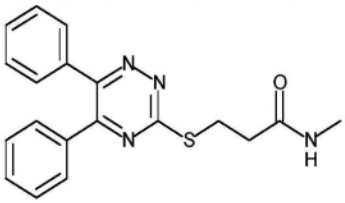
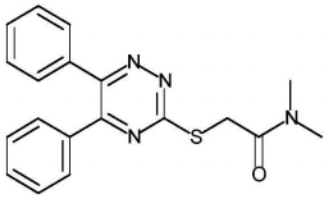
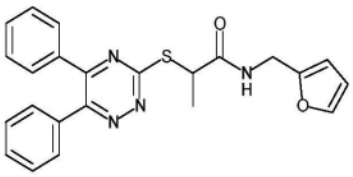
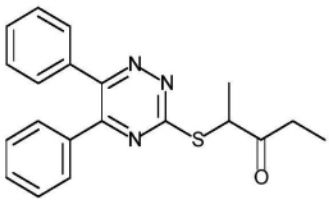
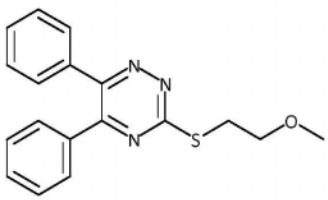
[0402]

B-05	205		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺
B-06	205		1-(氮杂环丁-1-基)-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酮
B-07	203		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11	143		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14	122		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15	109		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺

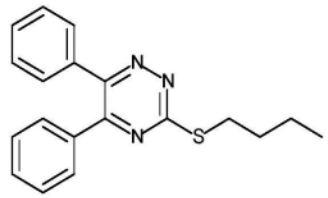
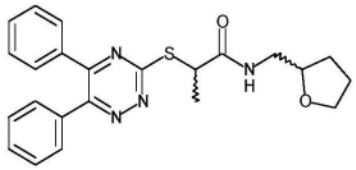
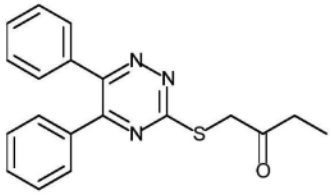
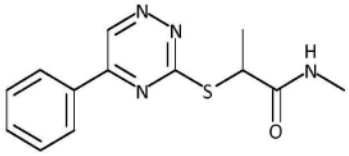
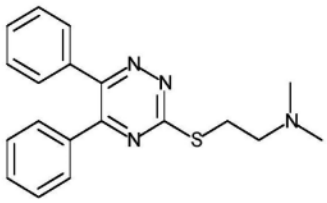
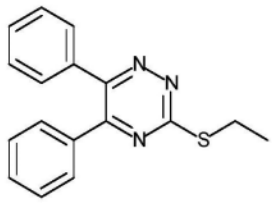
[0403]

B-17	102		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-乙酰胺
B-18	101		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-19	101		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酰胺
B-21	90		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺
B-22	87		N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-23	73		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙酰胺

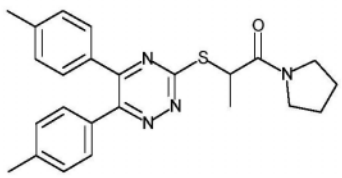
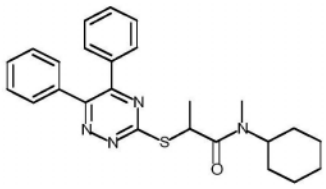
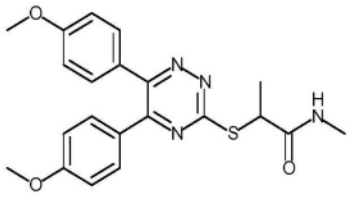
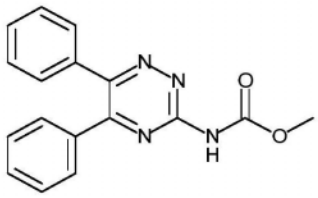
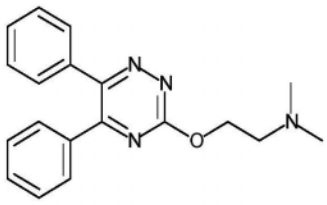
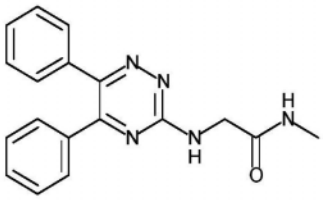
[0404]

B-24	68		N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-乙酰胺
B-25	57		1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-3-甲基-丁-2-酮
B-26	56		3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-27	56		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙酰胺
B-28	53		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29	42		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮
B-30	41		3-(2-甲氧基乙基硫烷基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪

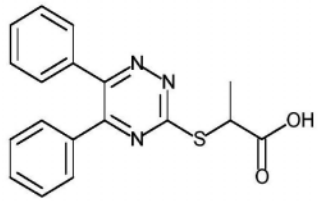
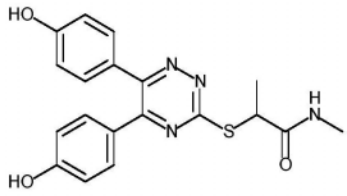
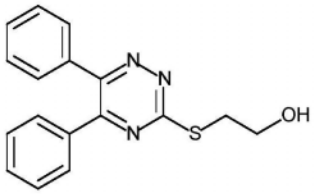
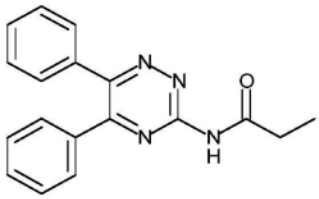
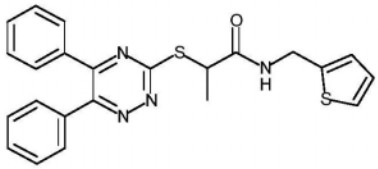
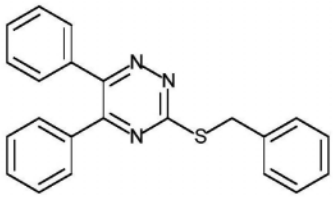
[0405]

B-31	40		3-丁基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-32	37		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺
B-33	25		1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁-2-酮
B-34	25		N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-36	20		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
B-37	13		3-乙基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪

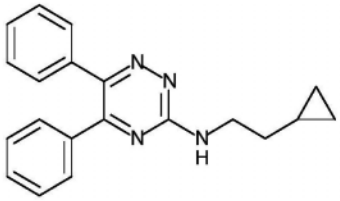
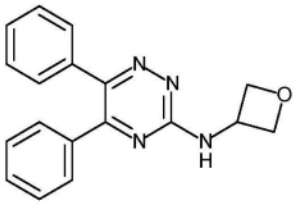
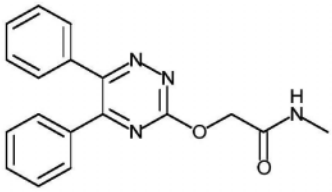
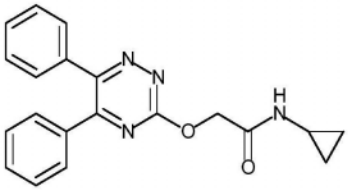
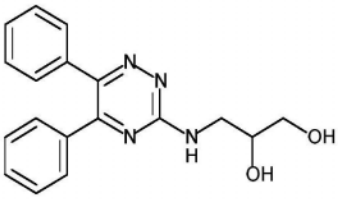
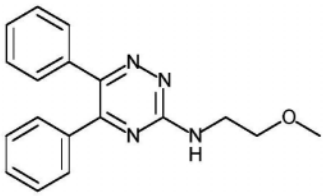
[0406]

B-38	11		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-39	11		N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-40	9		2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-41	8		N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基甲酸甲酯
B-42	8		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N,N-二甲基-乙胺
B-43	6		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]-N-甲基-乙酰胺

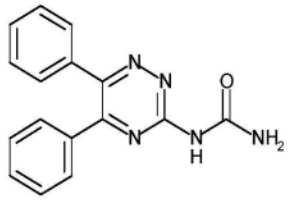
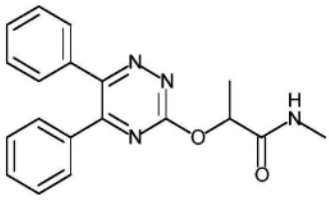
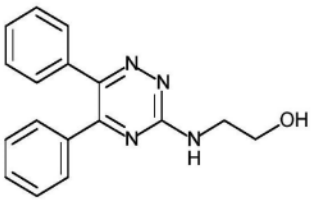
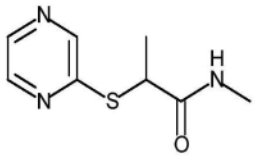
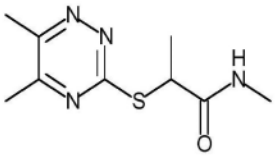
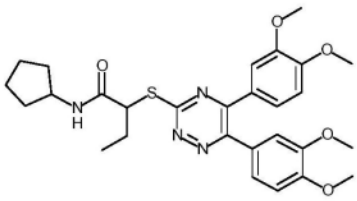
[0407]

B-44	5		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸
B-45	5		2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-46	5		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙醇
B-47	4		N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)丙酰胺
B-48	4		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-49	3		3-苄基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪

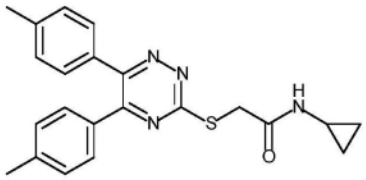
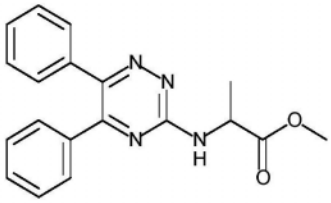
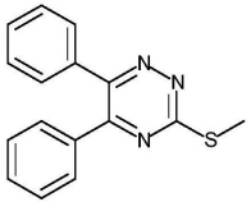
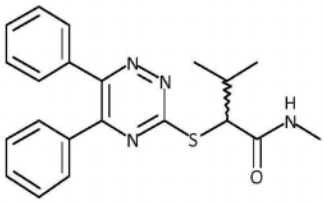
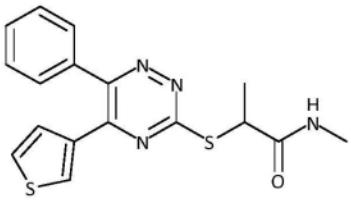
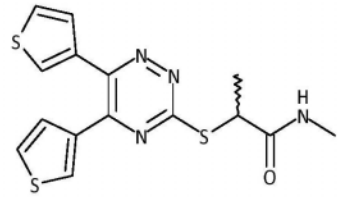
[0408]

B-50	3		N-(2-环丙基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-51	3		N-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-52	3		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-乙酰胺
B-53	2		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]乙酰胺
B-54	2		3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙烷-1,2-二醇
B-55	2		N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺

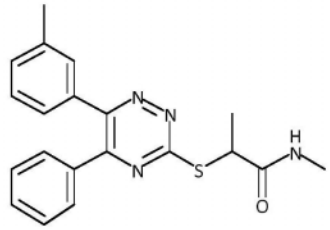
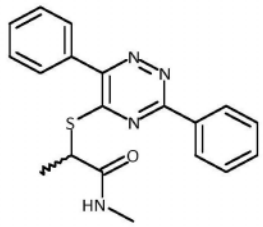
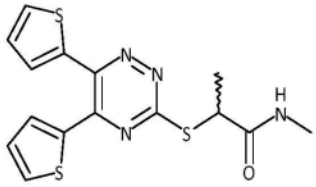
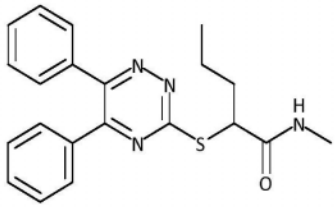
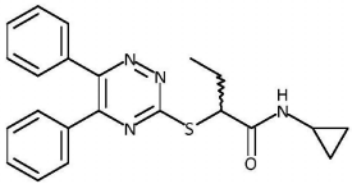
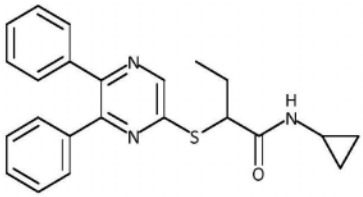
[0409]

B-56	2		(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)脲
B-57	2		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-丙酰胺
B-58	1		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]乙醇
B-59	1		N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺
B-60	1		2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-61	1		2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺

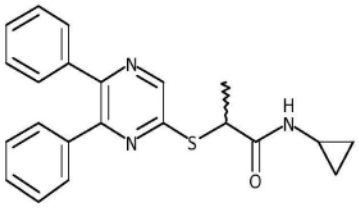
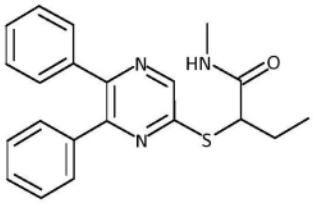
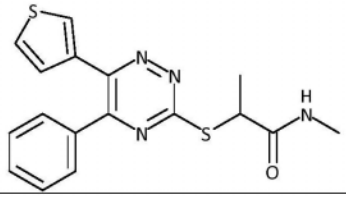
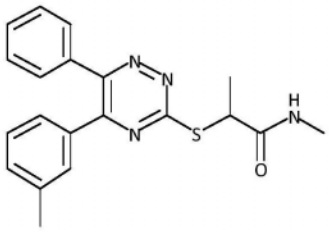
[0410]

B-62	0		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环丙基-乙酰胺
B-63	-2		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙酸甲酯
B-64	-3		3-甲硫基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-65			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺
B-66			N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67			2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

[0411]

B-68			N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-69			2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-70			2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-71			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺
B-72			N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺

[0412]

B-74			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75			2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺
B-76			N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-77			N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0413] 根据通式(I)、(II)、(V)或(VI)的在表1中列出的本发明的清凉剂要么以中性、不带电的形式存在,要么以其盐的形式存在,例如作为与无机或有机的单价或多价羧酸形成的酸加成盐,如上文所详细描述的。在这方面,上文也适用于此。

[0414] 根据表1的清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,并且因此也可以这种方式在配制剂中使用。

[0415] 令人惊讶的是,已经表明,根据表1的化合物具有特别高的TRPM8活化性,并且因此非常适合用作清凉剂。

[0416] 最优选的清凉剂,即具有特别有效和强烈的TRPM8活化性的清凉剂,即以低施用量实现有效和强烈的清凉化效果的清凉剂,是化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07、B-11、B-14、B-15、B-17、B-18、B-19和B-21(TRPM8活化性≥90%),和特别是化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07、B-11、B-14、B-15、B-17、B-18和B-19(TRPM8活化性≥100%)。特别优选的是化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07,它们表现出极高的TRPM8活性(TRPM8活化性≥150%)。

[0417] 由于其突出的相对TRPM8活化性,化合物B-01(TRPM8活化性为262%)、B-02(TRPM8活化性为227%)、B-03(TRPM8活化性为221%)、B-04(TRPM8活化性为210%)、B-05(TRPM8活化性为205%)、B-06(TRPM8活化性为205%)和B-07(TRPM8活化性为203%)是最优选的。

[0418] 化合物B-01(三嗪衍生物)的特征在于,在通式(V)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表被乙基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-环丙基基团。

[0419] 化合物B-02(吡嗪衍生物)的特征在于,在通式(VI)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表

被乙基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0420] 化合物B-03(三嗪衍生物)的特征在于,在通式(V)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表被乙基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0421] 化合物B-04(吡嗪衍生物)的特征在于,在通式(VI)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0422] 化合物B-05(三嗪衍生物)的特征在于,在通式(V)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表被乙基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-N$(CH_3)_2$-基团。

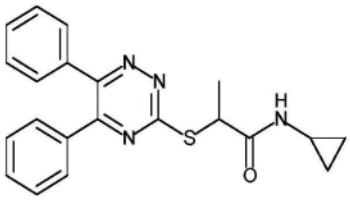
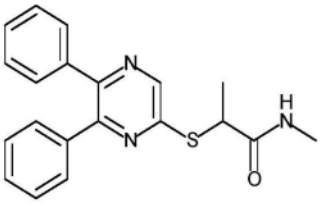
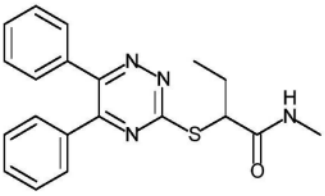
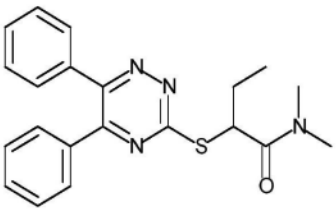
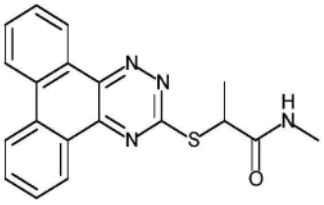
[0423] 化合物B-06(三嗪衍生物)的特征在于,在通式(V)中,R_1和R_2代表苯基基团,Y代表亚甲基基团,和Z代表氮杂环丁烷基团。

[0424] 化合物B-07(三嗪衍生物)的特征在于,在通式(V)中,R_1和R_2代表苯基基团,其与它们所连接的三嗪环的C原子一起形成稠环系,即1,2,4-三氮杂苯并菲,Y代表被甲基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

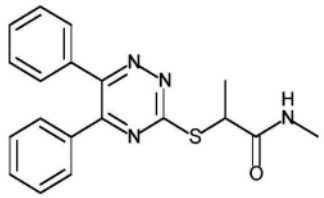
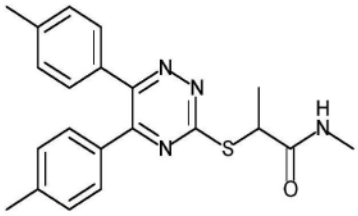
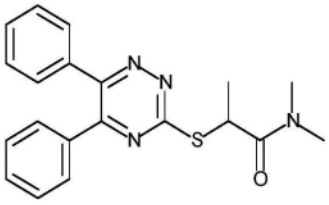
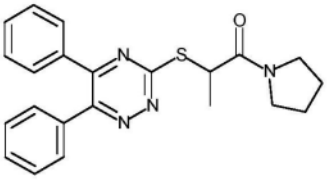
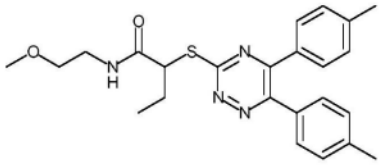
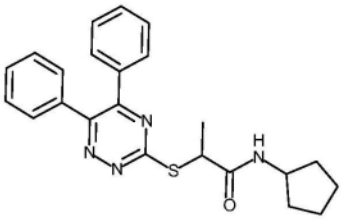
[0425] 甚至更优选的是通式(Va)或(VIa)的生理学清凉剂,其选自表A中所示的化合物:

[0426] 表A:根据本发明的结构与相对TRPM8活化性(%)

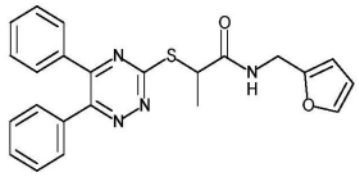
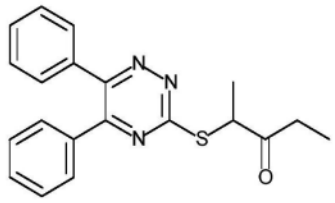
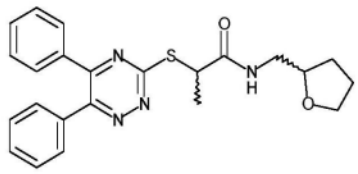
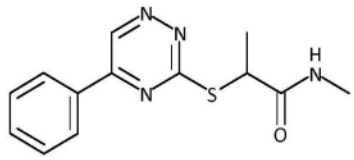
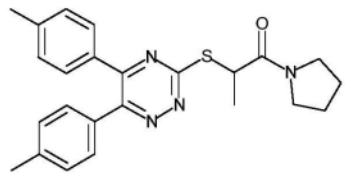
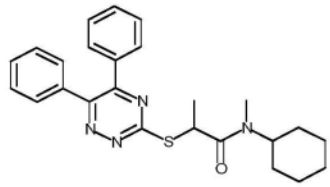
[0427]

化合物	TRPM8 活化性	结构	IUPAC 名称
B-01	262		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02	227		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03	221		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-05	205		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺
B-07	203		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺

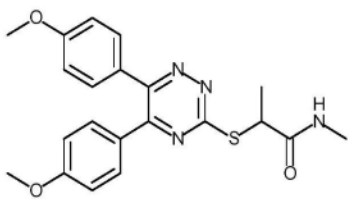
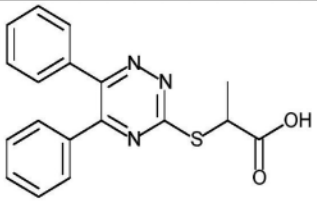
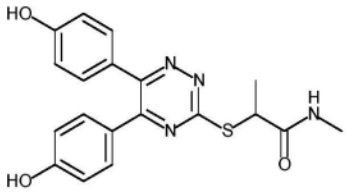
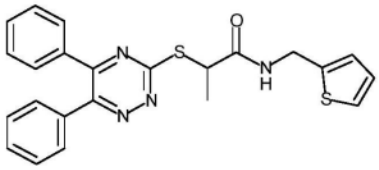
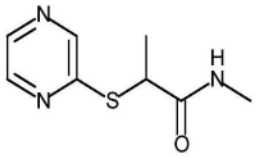
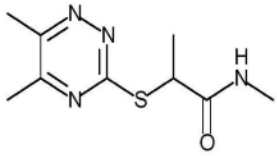
[0428]

B-11	143		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14	122		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15	109		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺
B-18	101		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-21			2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺
B-22	87		N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺

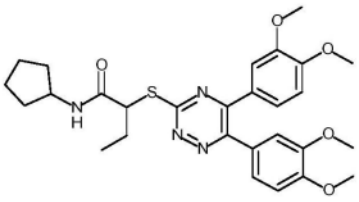
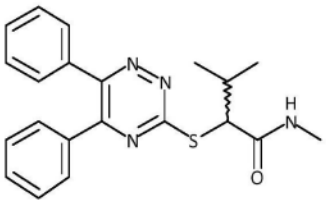
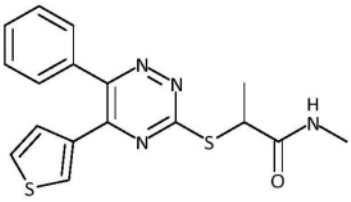
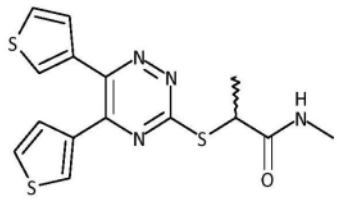
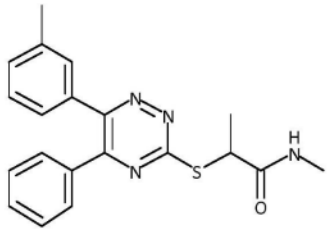
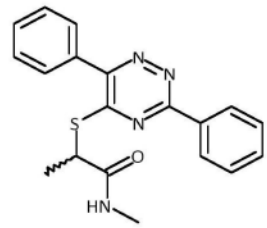
[0429]

B-28	53		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29	42		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮
B-32	37		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺
B-34	25		N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-38	11		2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-39	11		N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基丙酰胺

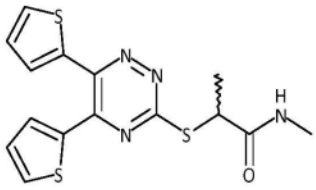
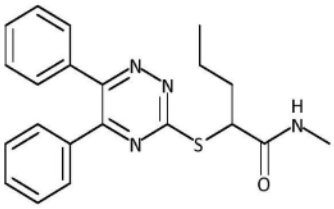
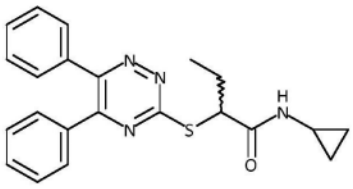
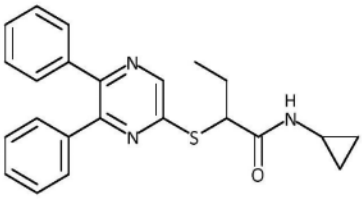
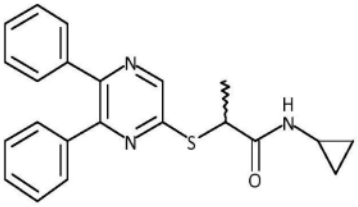
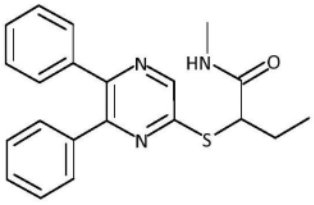
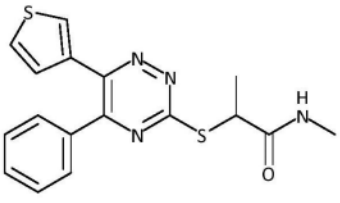
[0430]

B-40	9		2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基丙酰胺
B-44	5		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸
B-45	5		2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基丙酰胺
B-48	4		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-59	1		N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺
B-60	1		2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

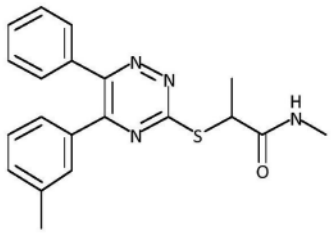
[0431]

B-61	1		2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺
B-65			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺
B-66			N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67			2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-68			N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-69			2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

[0432]

B-70			2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-71			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺
B-72			N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺
B-74			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75			2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺
B-76			N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0433]

B-77			N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0434] 根据通式(Va)或(VIa)的在表A中列出的本发明的清凉剂要么以中性、不带电的形式存在,要么以其盐的形式存在,例如作为与无机或有机的单价或多价羧酸形成的酸加成盐,如上文所详细描述的。在这方面,上文也适用于此。

[0435] 根据表A的清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,并且因此也可以这种方式在配制剂中使用。

[0436] 令人惊讶的是,已经表明,根据表A的化合物具有特别高的TRPM8活化性,并且因此非常适合用作清凉剂。

[0437] 最优选的清凉剂,即具有特别有效和强烈的TRPM8活化性的清凉剂,即以低施用量实现高效和强烈的清凉化效果的清凉剂,是化合物B-01、B-02、B-03、B-05、B-07、B-11、B-14、B-15和B-18(TRPM8活化性≥100%)。化合物B-01、B-02、B-03、B-05和B-07是特别优选的,因为它们表现出极其高的TRPM8活性(TRPM8活化性≥150%)。

[0438] 由于其突出的相对TRPM8活化性,化合物B-01(TRPM8活化性为262%)、B-02(TRPM8活化性为227%)、B-03(TRPM8活化性为221%)、B-05(TRPM8活化性为205%)和B-07(TRPM8活化性为203%)是最优选的。

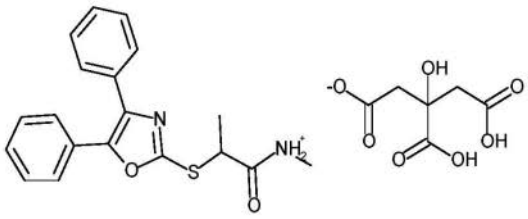
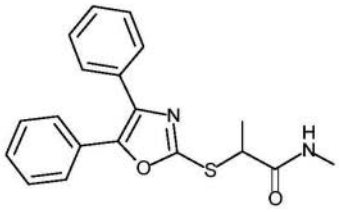
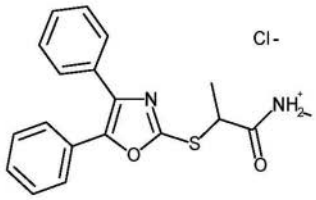
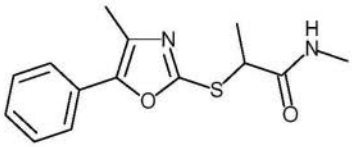
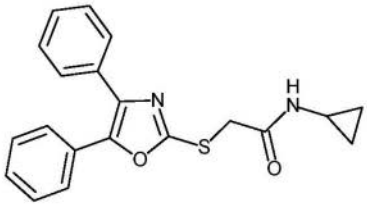
[0439] 同样特别优选的是通式(III)、(IV)、(VII)或(VIII)的生理学清凉剂,其选自表2中所示的化合物:

[0440] 表2:根据本发明的结构与相对TRPM8活化性(%)

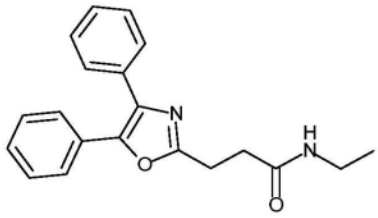
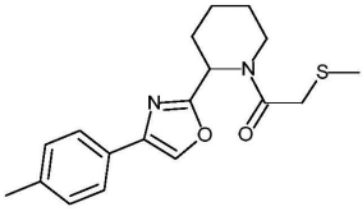
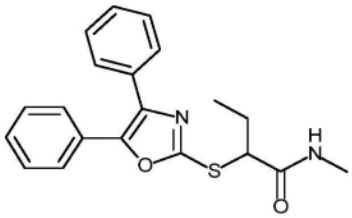
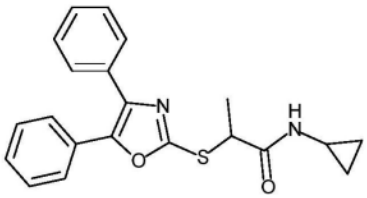
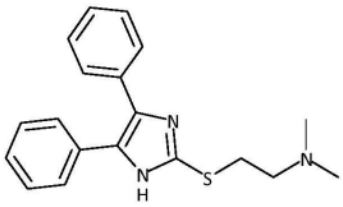
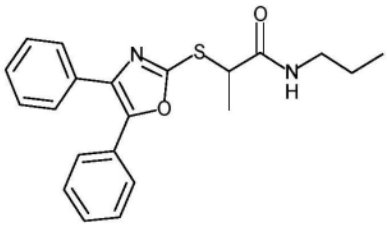
[0441]

化合物	TRPM8活化性	结构	IUPAC名称

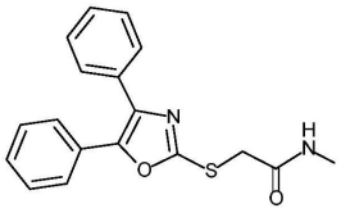
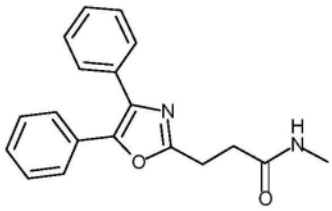
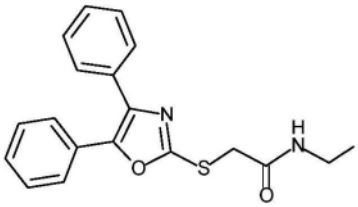
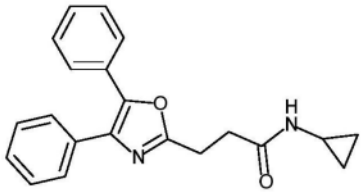
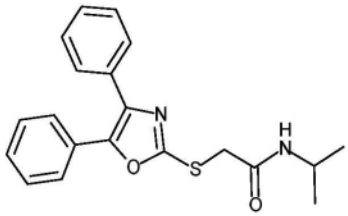
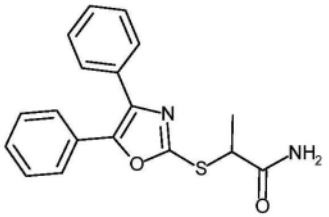
[0442]

A-01	278		3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代戊酸盐；2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵
A-02	265		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03	260		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵；氯化物
A-04	215		外消旋-(1S,2R)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-05	190		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-06	186		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺

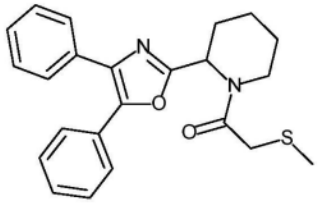
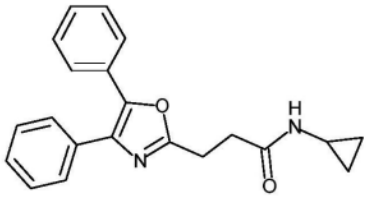
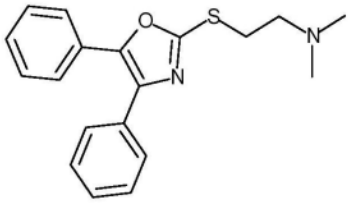
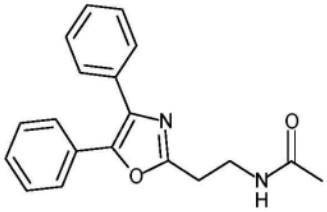
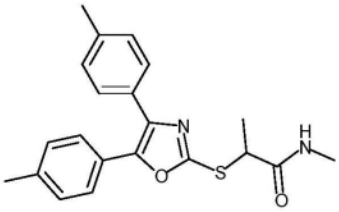
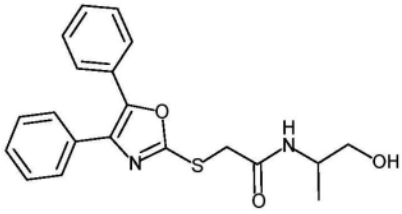
[0443]

A-07	183		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-乙基-丙酰胺
A-08	177		2-甲硫基-1-[2-[4-(对甲苯基)噁唑-2-基]-1-哌啶基]乙酮
A-09	120		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺
A-10	117		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-11	5		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
A-12	112		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺

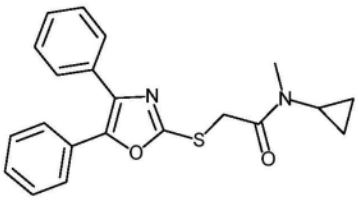
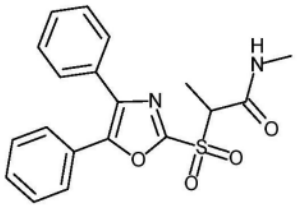
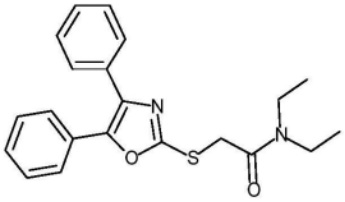
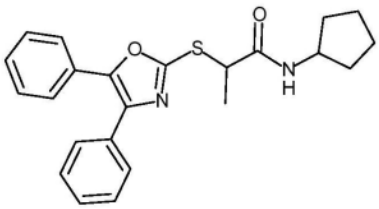
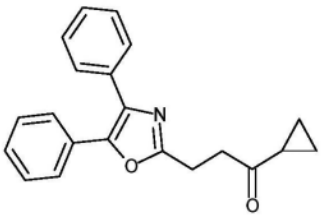
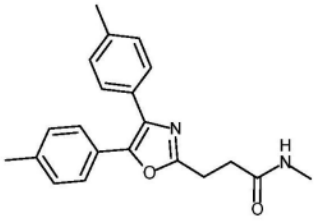
[0444]

A-15	98		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-16	117		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙酰胺
A-17	91		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-乙基-乙酰胺
A-18	80		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-19	75		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丙基-乙酰胺
A-20	73		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺

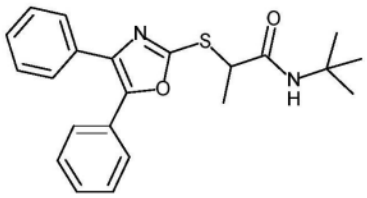
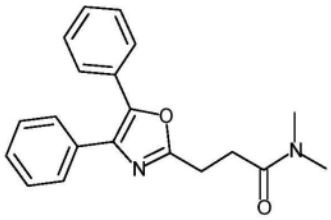
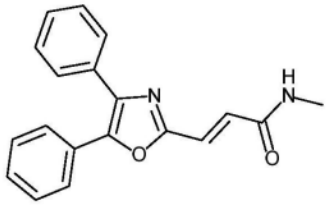
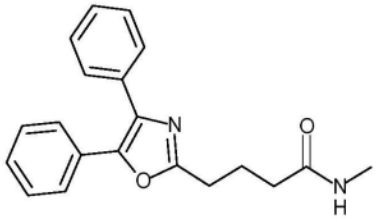
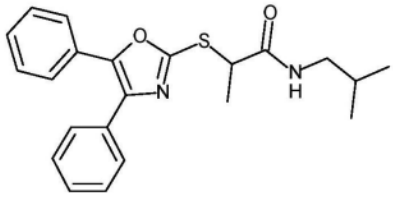
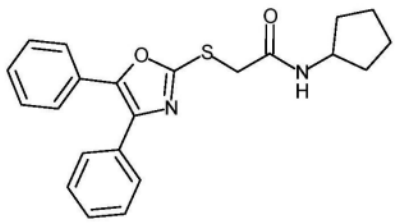
[0445]

A-21	70		1-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-甲硫基-乙酮
A-22	69		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-23	62		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙胺
A-24	56		N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]乙酰胺
A-25	55		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-26	51		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)乙酰胺

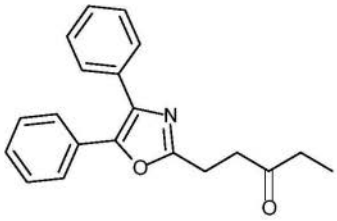
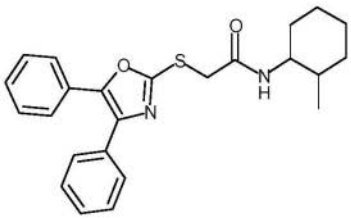
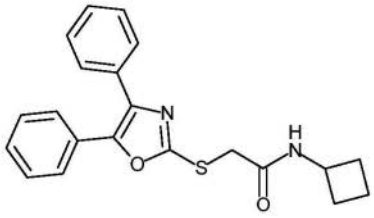
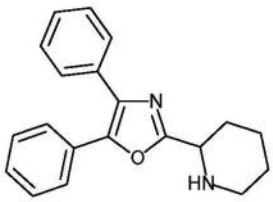
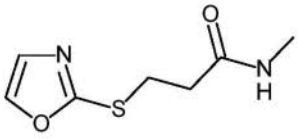
[0446]

A-27	42		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-28	40		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺
A-29	36		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二乙基-乙酰胺
A-30	26		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-31	24		1-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙-1-酮
A-32	23		3-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]-N-甲基-丙酰胺

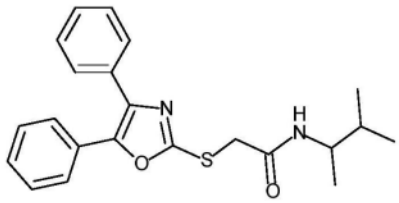
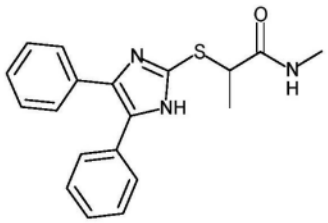
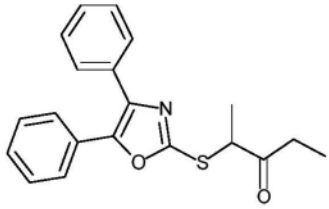
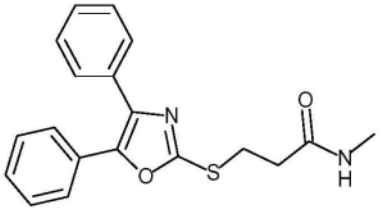
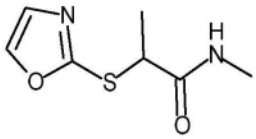
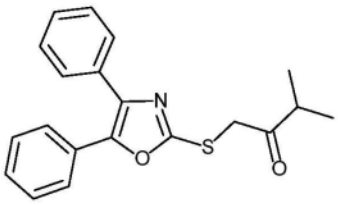
[0447]

A-33	21		N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-34	16		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N,N-二甲基-丙酰胺
A-35	13		(E)-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙-2-烯酰胺
A-36	12		4-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丁酰胺
A-37	7		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺
A-38	6		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺

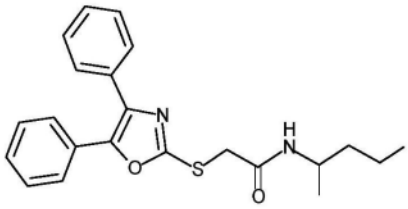
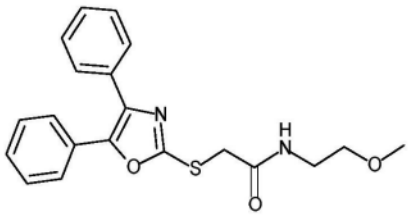
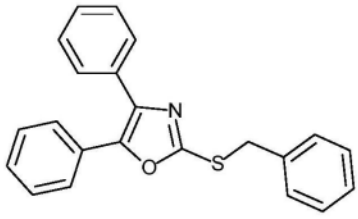
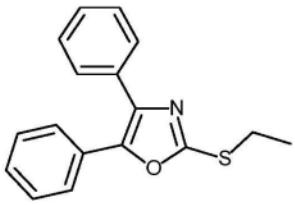
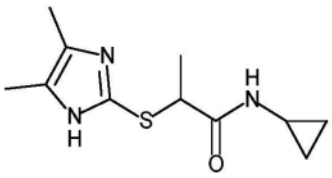
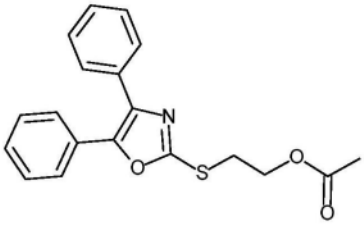
[0448]

A-39	5	及对映异构体 	外消旋-(1S,2S)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-40	5		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)戊-3-酮
A-42	4		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲基环己基)乙酰胺
A-43	3		N-环丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-44	3		4,5-二苯基-2-(2-哌啶基)噁唑
A-45	2		N-甲基-3-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺

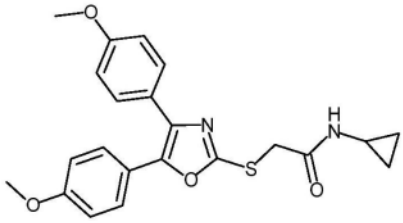
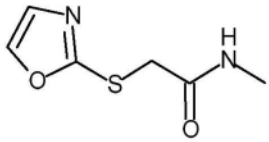
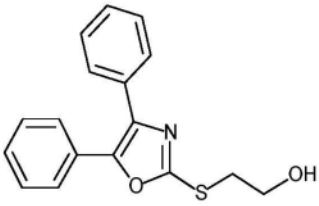
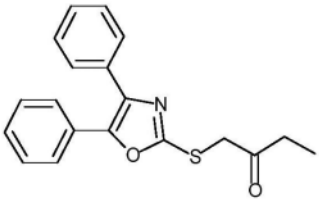
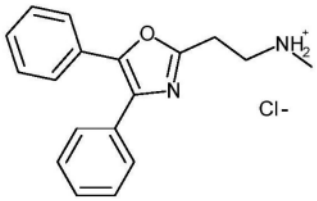
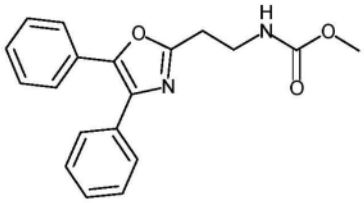
[0449]

A-46	2		N-(1,2-二甲基丙基)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-47	2		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48	2		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮
A-49	2		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-50	1		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-51	1		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-3-甲基-丁-2-酮

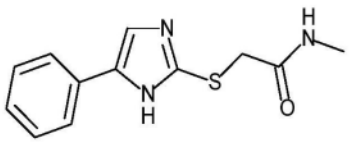
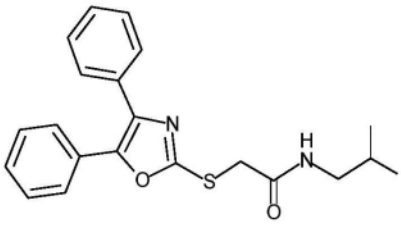
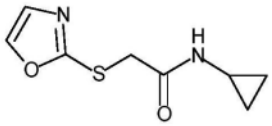
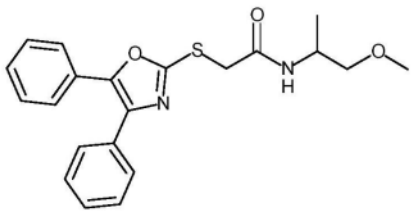
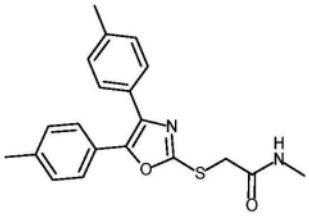
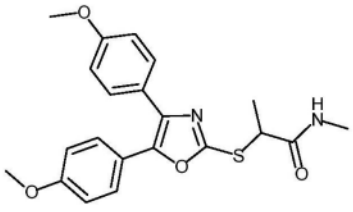
[0450]

A-52	1		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(1-甲基丁基)乙酰胺
A-53	1		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
A-54	1		2-苄基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑
A-55	1		2-乙基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑
A-56	1		N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-57	1		乙酸 2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙酯

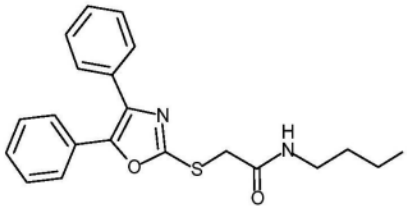
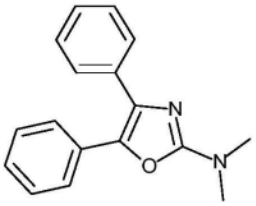
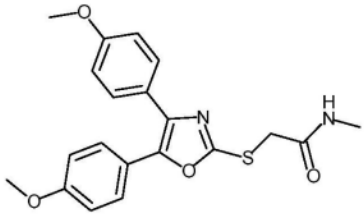
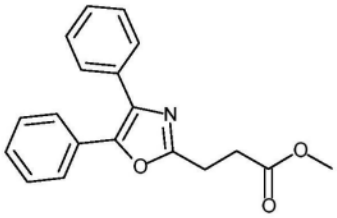
[0451]

A-58	1		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-环丙基-乙酰胺
A-59	1		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-60	0		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙醇
A-61	0		1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丁-2-酮
A-62	0		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基-甲基-铵；氯化物
A-63	-1		N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]氨基甲酸甲酯

[0452]

A-64	-1		N-甲基-2-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]乙酰胺
A-65	-1		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-乙酰胺
A-66	-1		N-环丙基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-67	-2		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-68	-2		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-69	-2		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺

[0453]

A-70	-2		N-丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-71	-3		N,N-二甲基-4,5-二苯基-噁唑-2-胺
A-72	-5		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-73	-5		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酸甲酯

[0454] 根据通式(III)、(IV)、(VII)或(VIII)的在表2中列出的本发明的清凉剂要么以中性、不带电的形式存在,要么以其盐的形式存在,例如作为与无机或有机的单价或多价羧酸形成的酸加成盐,如上文所详细描述的。在这方面,上文也适用于此。

[0455] 根据表2的清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,并且因此也可以这种方式在配制剂中使用。

[0456] 令人惊讶的是,已经表明,根据本发明的化合物具有特别高的TRPM8活化性,并且因此非常适合用作清凉剂。

[0457] 最优选的清凉剂,即具有特别有效和强烈的TRPM8活化性的清凉剂,即以低施用量实现有效和强烈的清凉化效果的清凉剂,是化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-11、A-12、A-15、A-16和A-17(TRPM8活化性≥90%),和特别是化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-11、A-12、A-15和A-16(TRPM8活化性≥100%)。特别优选的是化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07和A-08,其表现出极高的TRPM8活性(TRPM8活化性≥150%)。

[0458] 由于其突出的相对TRPM8活化性,化合物A-01(TRPM8活化性为278%)、A-02(TRPM8活化性为265%)、A-03(TRPM8活化性为260%)、A-04(TRPM8活化性为215%)、A-05(TRPM8活化性为190%)、A-06(TRPM8活化性为186%)和A-07(TRPM8活化性为183%)以及A-08(TRPM8活化性为177%)是最优选的。

[0459] 化合物A-01(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X代表S原子,Y代表被甲基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0460] 化合物A-02(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X代表S原子,Y代表被甲基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0461] 化合物A-03(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X代表S原子,Y代表被甲基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0462] 化合物A-04(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X代表顺式-环丙基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

[0463] 化合物A-05(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1代表CH_3基团并且R_2代表苯基基团,X代表S原子,Y代表被甲基基团取代的支链亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_3-基团。

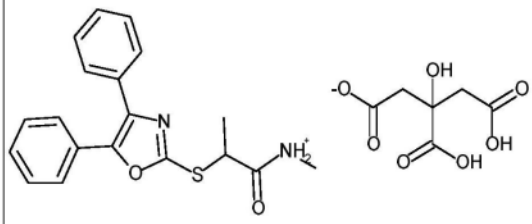
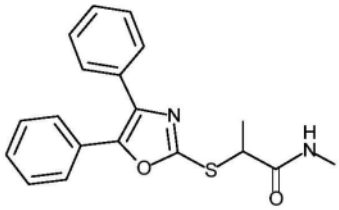
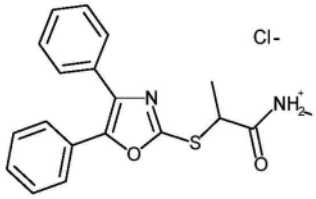
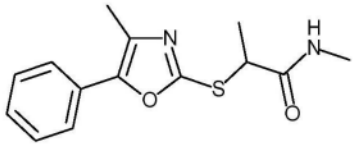
[0464] 化合物A-06(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X代表S原子,Y代表亚甲基基团,和Z代表-NH-环丙基基团。

[0465] 化合物A-07(噁唑衍生物)的特征在于,在通式(VII)中,R_1和R_2代表苯基基团,X和Y代表亚甲基基团,和Z代表-NH-CH_2-CH_3-基团。

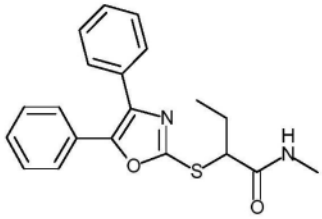
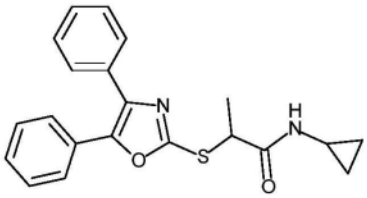
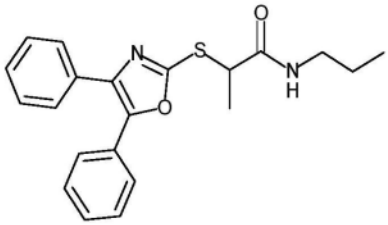
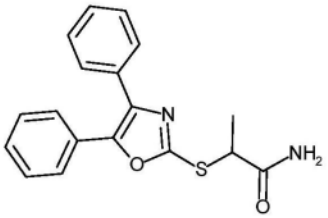
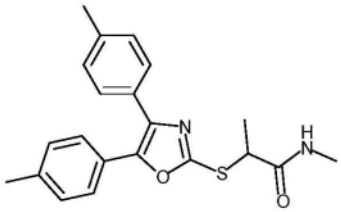
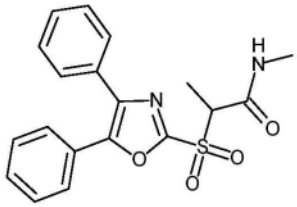
[0466] 甚至更优选的是通式(VIIa)或(VIIIa)的生理学清凉剂,其选自表B中所示的化合物:

[0467] 表B:根据本发明的结构与相对TRPM8活化性(%)

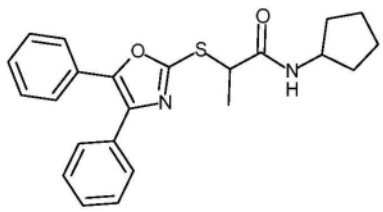
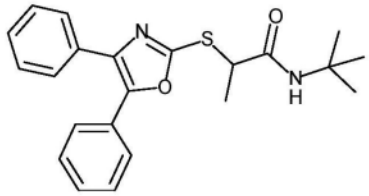
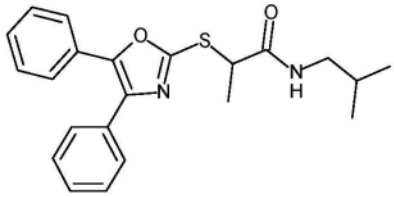
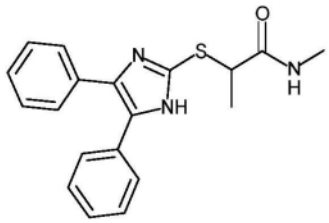
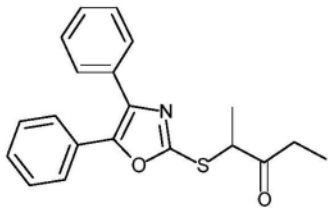
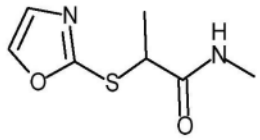
[0468]

化合物	TRPM8活化性	结构	IUPAC名称
A-01	278		3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代-戊酸盐；2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵
A-02	265		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03	260		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵；氯化物
A-05	190		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺

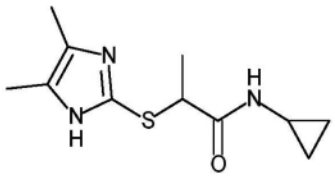
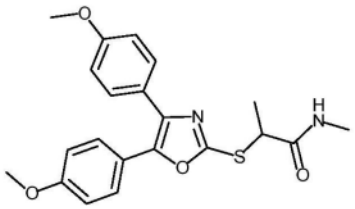
[0469]

A-09	120		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺
A-10	117		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-12	112		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺
A-20	73		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺
A-25	55		2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-28	40		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺

[0470]

A-30	26		N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-33	21		N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-37	7		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺
A-47	2		2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48	2		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮
A-50	1		N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺

[0471]

A-56	1		N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-69	-2		2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺

[0472] 根据通式(VIIa)或(VIIIa)的在表B中列出的根据本发明的清凉剂要么以中性、不带电的形式存在,要么以其盐的形式存在,例如作为与无机或有机的单价或多价羧酸形成的酸加成盐,如上文所详细描述的。在这方面,上文也适用于此。

[0473] 根据表B的清凉剂可以立体异构体纯的形式存在或作为不同立体异构体的混合物存在,并且因此也可以这种方式在配制剂中使用。

[0474] 令人惊讶的是,已经表明,根据表B的化合物具有特别高的TRPM8活化性,并且因此非常适合用作清凉剂。

[0475] 最优选的清凉剂,即具有特别有效和强烈的TRPM8活化性的清凉剂,即以低施用量实现有效和强烈的清凉化效果的清凉剂,是化合物A-01、A-02、A-03、A-05、A-09、A-10和A-12(TRPM8活化性≥100%)。化合物A-01、A-02、A-03和A-05是特别优选的,因为它们表现出极其高的TRPM8活性(TRPM8活化性≥150%)。

[0476] 由于其突出的相对TRPM8活化性,化合物A-01(TRPM8活化性为278%)、A-02(TRPM8活化性为265%)、A-03(TRPM8活化性为260%)和A-05(TRPM8活化性为190%)是最优选的。

[0477] 已经表明,上述优选的化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07、B-11、B-14、B-15、B-17、B-18、B-19和B-21以及A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-11、A-12、A-15、A-16和A-17具有特别高的TRPM8活性,并且因此表现出强烈且同时有效的清凉化效果;即,为了产生强烈的清凉化效果,仅需要少量(约5ppm的低ppm范围)的根据本发明的物质(低EC50,参见下文的实验数据)。即,为了产生强烈的清凉化效果,仅需约5ppm低ppm范围内的少量根据本发明的物质(低EC50值,参见下文的实验数据)。在感官评估(即品尝相应样品)过程中也证明了强烈的清凉化效果。例如,小组成员将化合物B-11的清凉化效果在施用水平为5ppm的情况下评为5.3分。因此,考虑到所用化合物的量,清凉化强度的感官评价与作为参比的清凉化物质WS-3的测定结果相当,作为参比的清凉化物质WS-3的浓度高出六倍(用量:30ppm;清凉化强度的感官评价:得分5.4)。

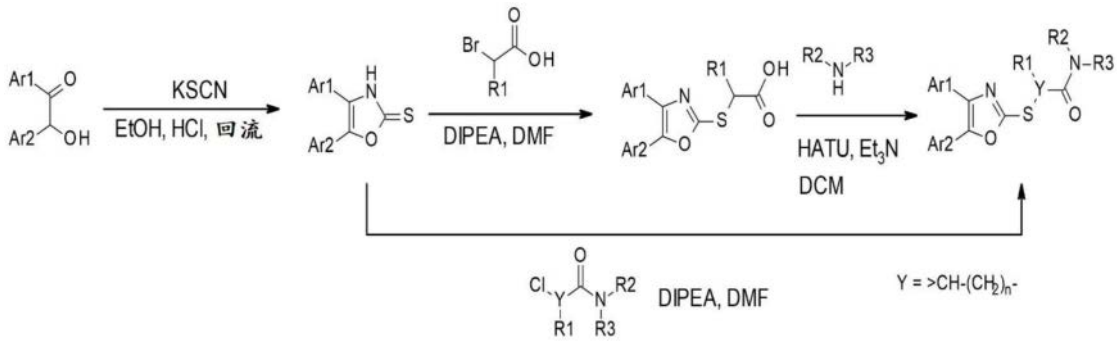
[0478] 化合物A-2和A-10也表现出非常高的TRPM8活性以及强烈感知的清凉化效果(感官清凉化强度:分别为得分5.4和得分5.38),并且因此适合作为特别有效的清凉剂。

[0479] 在上文定义的通式(I)至(IV)的化合物中,通式(V)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物是最优选的。通式(Va)、(VIa)、(VIIa)和(VIIIa)的化合物是最优选的。这些清凉剂的特征在于高的TRPM8活化性,并且同时表现出非常高的感官清凉化强度。它们即使在低浓度下

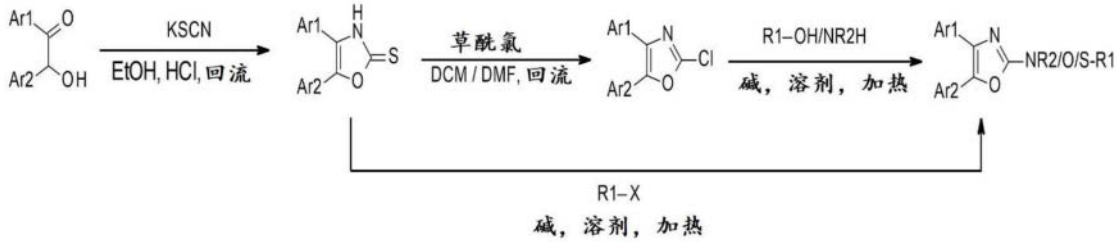
也会引起强烈的清凉化效果,并且通常远低于物质WS-3的EC50参考值1.72μM,如以下实验部分所示。

[0480] 尽管根据本发明的生理学胺清凉剂在现有技术中尚不为人所知,但它们可以根据通常已知的制备有机化学的标准方法生产,这些方法在下图中以通用形式作为实例显示。

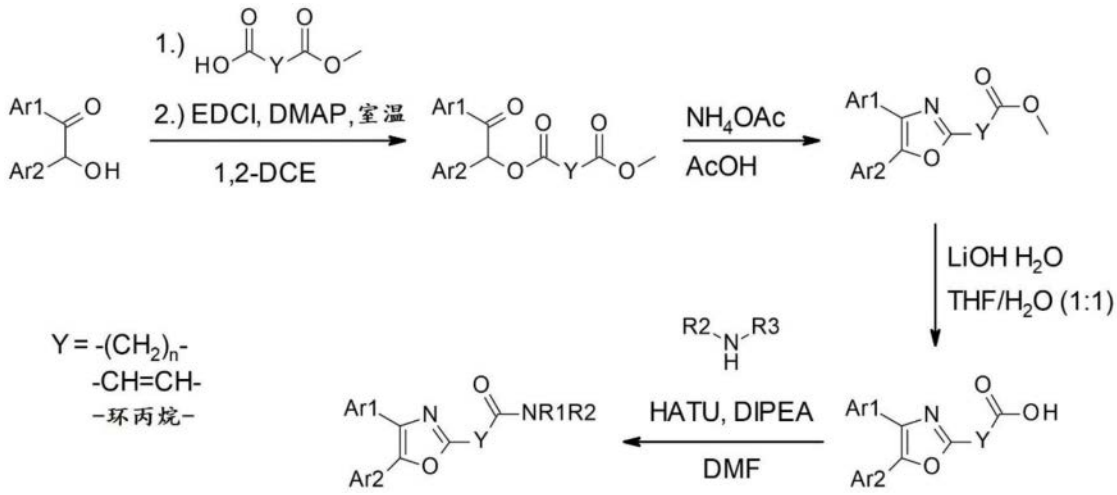
[0481] 方案1:

[0482] 

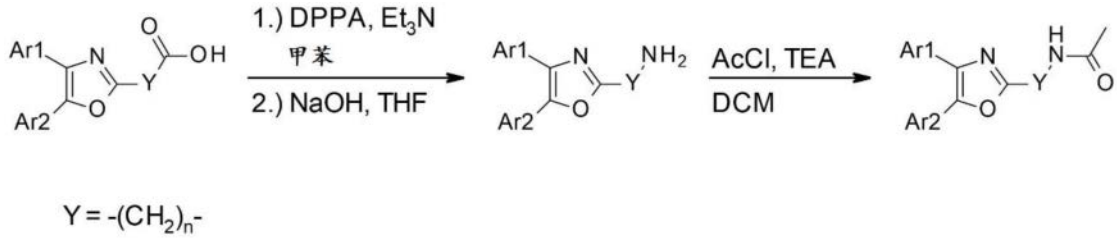
[0483] 方案2:

[0484] 

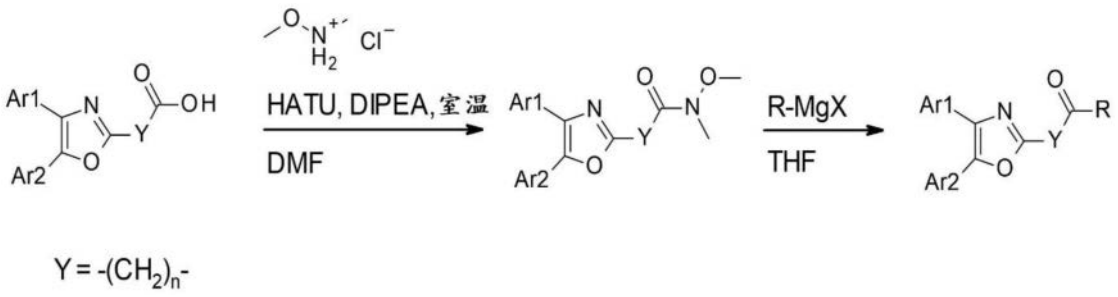
[0485] 方案3:

[0486] 

[0487] 方案4:

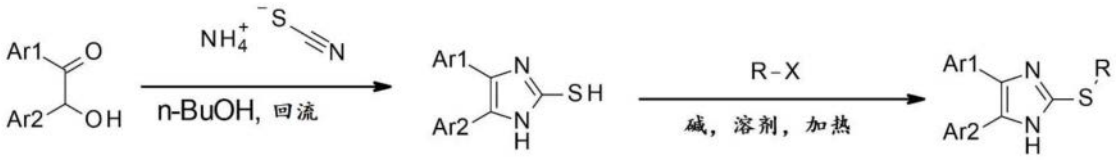
[0488] 

[0489] 方案5:

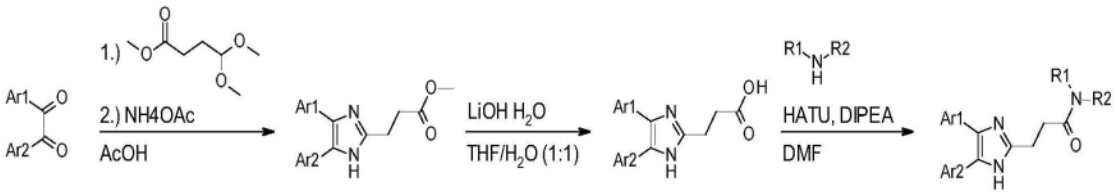
[0490] 

Y = -(CH2)n-

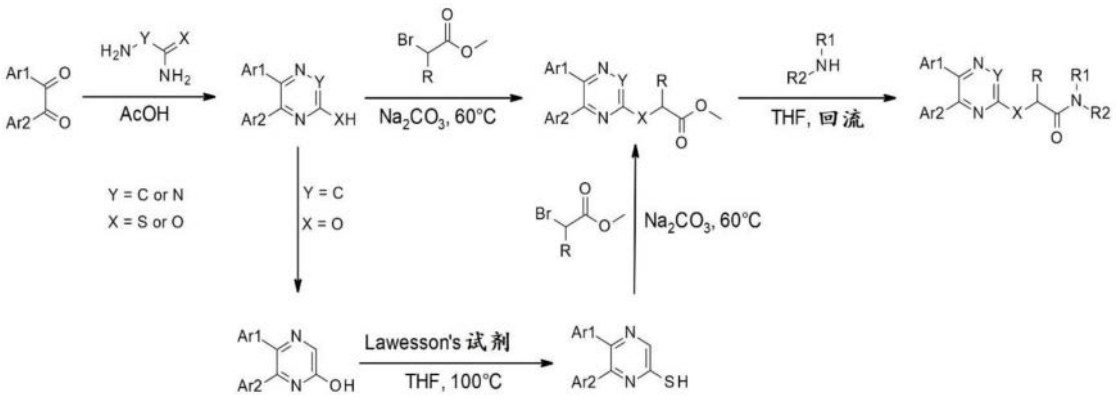
[0491] 方案6：

[0492] 

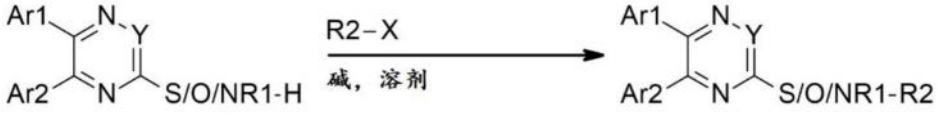
[0493] 方案7：

[0494] 

[0495] 方案8：

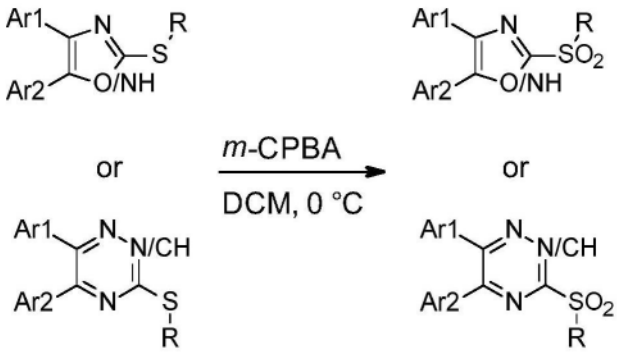
[0496] 

[0497] 方案9：

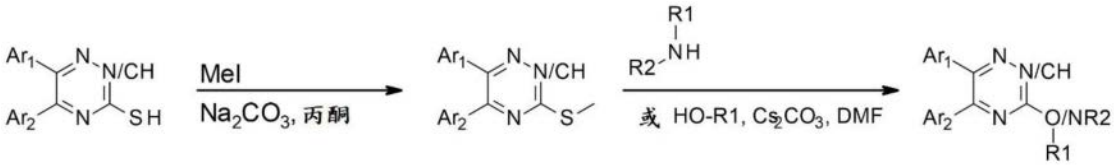
[0498] 

Y = CH 或 N

[0499] 方案10：

[0500] 

[0501] 方案11：

[0502] 

[0503] 原则上，本发明包含通式(I)至(IV)的单个化合物的所有混合物，并且因此也包含通式(V)至(VIII)或(Va)至(VIII)的单个化合物的所有混合物，以及它们作为清凉剂或清凉剂混合物的用途。然而，本化合物也适合于与其它已知的清凉剂混合。

[0504] 因此，本发明的另一个目的涉及生理学清凉剂混合物，其包含或由以下物质组成：

[0505] (a)一种、两种、三种或更多种通式(I)至(VIII)、(Va)、(VIa)、(VIIa)或(VIIIa)的或如表1、表2、表A或表B中列出并如上文定义的清凉剂；以及任选的

[0506] (b)至少一种其它生理学清凉剂；和/或任选的

[0507] (c)至少一种溶剂。

[0508] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及清凉剂混合物，其包含以下物质或由以下物质组成：通式(I)至(VIII)、(Va)、(VIa)、(VIIa)的或如表1、表2、表A或表B中所列的以及上文所定义的根据本发明的化合物中的至少一种。任选地，所述清凉剂混合物还包含另外的生理学清凉剂和任选的至少一种合适的溶剂。

[0509] 此类清凉剂混合物的特别的优点是可以观察到清凉化效果的协同增强。

[0510] 合适的且不同于清凉剂形成组分(a)的清凉剂形成组分(b)选自：薄荷醇、薄荷醇甲基醚(FEMA GRAS 4054)、谷氨酸单薄荷酯(FEMA GRAS 4006)、薄荷氧基-1,2-丙二醇(FEMA GRAS 3784)、戊二酸二薄荷酯(FEMA GRAS 4604)、羟甲基环己基乙酮(FEMA GRAS 4742)、2-(4-乙基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺(FEMA GRAS 4880)、WS-23(2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺,FEMA GRAS 3804)、N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4882)、N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4881)、N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷-1-甲酰胺(FEMA GRAS 4896)、3,4-亚甲基二氧基肉桂酸、(E)-3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N,N-二苯基-2-丙烯酰胺(FEMA GRAS 4788)、薄荷醇丙二醇碳酸酯(FEMA GRAS 3806)、N-乙基草氨酸薄荷酯、琥珀酸单甲酯(FEMA GRAS 3810)、WS-3(N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺,FEMA GRAS 3455)、薄荷醇乙二醇碳酸酯(FEMA GRAS 3805)、WS-5(3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯,FEMA GRAS 4309)、WS-12(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-对薄荷烷甲酰胺(FEMA GRAS 4681)、WS-27(N-乙基-2,2-二异丙基丁酰胺,FEMA GRAS 4557)、N-环丙基-5-甲基-2-异丙基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4693)、WS-116(N-(1,1-二甲

基-2-羟基乙基)-2,2-二乙基丁酰胺,FEMA GRAS 4603)、薄荷氧基乙醇(FEMA GRAS 4154)、N-(4-氰甲基苯基)-对薄荷烷甲酰胺(FEMA GRAS 4496)、N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-对薄荷烷甲酰胺(FEMA GRAS 4549)、N-(2-羟基乙基)-2-异丙基-1-2,3-二甲基丁酰胺(FEMA GRAS 4602)、(2S,5R)-N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)苯基]-对薄荷烷甲酰胺(FEMA GRAS 4684)、N-环丙基-5-甲基-2-异丙基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS 4693)、2-[(2-对薄荷氧基)乙氧基]-乙醇(FEMA GRAS 4718)、(2,6-二乙基-5-异丙基-2-甲基四氢吡喃(FEMAGRAS 4680)、反式-4-叔丁基环己醇(FEMA GRAS 4724)、2-(对甲苯氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)-N-((噻吩-2-基)甲基)乙酰胺(FEMA GRAS 4809)、薄荷酮甘油缩酮(FEMA GRAS 3807和3808)、(-)-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、3-(1-薄荷氧基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇(FEMA GRAS 3849)、异胡薄荷醇、(+)-顺式和(-)-反式-对薄荷烷-3,8-二醇(62:38,FEMAGRAS 4053)、2,3-二羟基-对薄荷烷、3,3,5-三甲基环己酮甘油缩酮、吡咯烷酮羧酸薄荷酯、3,6-二氧杂庚酸(1R,3R,4S)-3-薄荷酯、甲氧基乙酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、3,6,9-三氧杂癸酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、3,6,9-三氧杂癸酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、(2-羟基乙氧基)乙酸(1R,2S,5R)-3-薄荷酯、11-羟基-3,6,9-三氧杂十一烷酸(1R,2S,5R)-薄荷酯、荜澄茄醇(FEMA GRAS 4497)、4-(二甲氨基)-4-氧代丁酸2-异丙基-5-甲基环己酯(FEMAGRAS 4230)、乳酸薄荷酯(FEMA GRAS 3748)、6-异丙基-3,9-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-2-酮(FEMA GRAS 4285)、N-苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基-3-对薄荷烷甲酰胺、N-(1-异丙基-1,2-二甲基丙基)-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺、N-(R)-2-氧代四氢呋喃-3-基-(1R,2S,5R)-对薄荷烷-3-甲酰胺、由2,2,5,6,6-五甲基-2,3,6,6a-四氢戊搭烯-3a(1H)-醇和5-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,4,4-三甲基环戊-2-烯-1-酮形成的混合物;(2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)环己烷甲酰胺;(1S,2S,5R)-N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5-甲基环己烷甲酰胺、1,7-异丙基-4,5-甲基-双环[2.2.2]辛-5-烯衍生物、4-甲氧基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯甲酰胺、4-甲氧基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯磺酰胺、4-氯-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]苯磺酰胺、4-氰基-N-苯基-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]-苯磺酰胺、4-((二苯甲基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((双(4-甲氧基苯基)甲基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((1,2-二苯基乙氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((二苯甲基氧基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((9H-芴-9-基氨基)甲基)-2-甲氧基苯酚、4-((二苯甲基氨基)甲基)-2-乙氧基苯酚、1-(4-甲氧基苯基)-2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、2-(1-异丙基-6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、(Z)-2-(1-异丙基-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙烯基-4-甲氧基苯甲酸酯、3-烷基-对甲烷-3-醇衍生物、以下基团的衍生物:葑基、D-冰片基、L-冰片基、外降冰片基、2-甲基异冰片基、2-乙基葑基、2-甲基冰片基、顺式-蒎烷-2-基、马鞭基(Verbanyl)和异冰片基,草氨酸薄荷酯衍生物、薄荷基3-氧代羧酸酯、N-α-(薄荷烷羰基)氨基酸酰胺、对薄荷烷甲酰胺和WS-23类似物、(-)-(1R,2R,4S)-二氢伞柳醇(Dihydroumbellulol)、对薄荷烷氧基酰胺、环己烷衍生物、丁酮衍生物、由3-薄荷氧基-1-丙醇和1-薄荷氧基-2-丙醇形成的混合物、1-[2-羟基苯基]-4-[2-硝基苯基]-1,2,3,6-四氢嘧啶-2-酮、4-甲基-3-(1-吡咯烷基)-2-[5H]-呋喃酮及其混合物。FEMA代表“食品香料和萃取物制造者协会”,GRAS定义为“公认安全”。FEMAGRAS名称表示如此标记的物质已根据标准方法进行了测试,并且被认为具有毒理学安全性。

[0511] 原则上,所有已知具有清凉化效果的物质都适合作为组分(b)。但是,出于食品安全的原因,优选具有FEMAGRAS名称的那些化合物,或者如果所讨论的清凉化混合物需要这样。

[0512] 形成组分(b)的物质的第一个重要代表是琥珀酸单薄荷酯(FEMA GRAS 3810)。所述琥珀酸酯和类似的戊二酸单薄荷酯(FEMAGRAS 4006)都是基于二羧酸和多羧酸的单薄荷酯的重要代表。

[0513] 本发明中优选的下一组重要的薄荷醇化合物包含薄荷醇和多元醇(例如二醇、甘油或碳水化合物)的碳酸酯,如薄荷醇乙二醇碳酸酯(FEMA GRAS3805＝Frescolat® MGC)、薄荷醇丙二醇碳酸酯(FEMAGRAS3784＝Frescolat® MPC)、薄荷醇2-甲基-1,2-丙二醇碳酸酯(FEMAGRAS3849)或相应的糖衍生物。还优选N-(4-氰甲基苯基)-对薄荷烷甲酰胺(FEMA GRAS4496)、N-(2-(吡啶-2-基)乙基)-3-对薄荷烷酰胺(FEMAGRAS4549)和(E)-3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N,N-二苯基-2-丙烯酰胺(FEMA GRAS4788)作为组分(b)。

[0514] 薄荷醇化合物乳酸薄荷酯(FEMAGRAS3748＝Frescolat®ML),和特别是薄荷酮甘油缩醛(FEMAGRAS3807)或薄荷酮甘油缩酮(FEMA GRAS3808)(以名称Frescolat® MGA销售),为了本发明的目的是优选的。

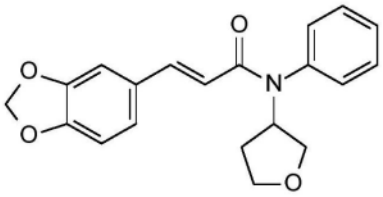
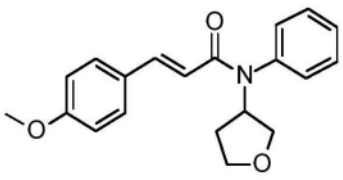
[0515] 该组化合物还包括3-(1-薄荷氧基)-1,2-丙二醇(也称为清凉剂10(FEMAGRAS3784))和3-(1-薄荷氧基)-2-甲基-1,2-丙二醇(FEMAGRAS 3849),其具有另外的甲基基团。

[0516] 薄荷酮甘油缩醛/缩酮、乳酸薄荷酯、薄荷醇乙二醇碳酸酯和薄荷醇丙二醇碳酸酯(申请人以Frescolat® MGA、Frescolat® ML、Frecolat® MGC和Frescolat® MPC的名称销售)已被证明在上述物质中是特别有利的。

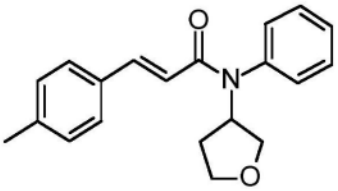
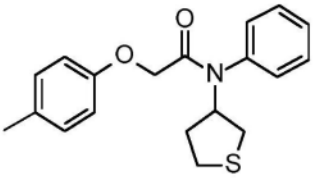
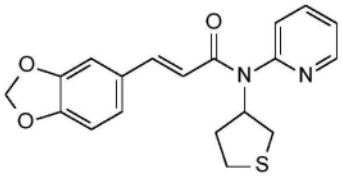
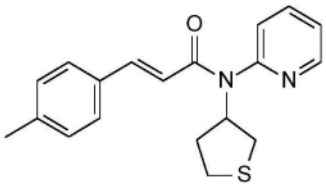
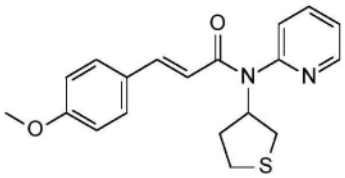
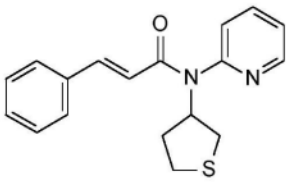
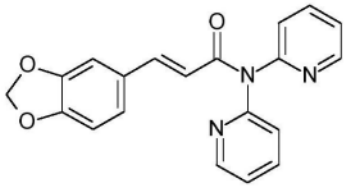
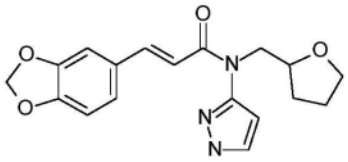
[0517] 其它优选的组分(b)示于下表3中:

[0518] 表3:其它适合作为组分(b)的物质

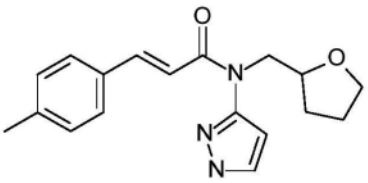
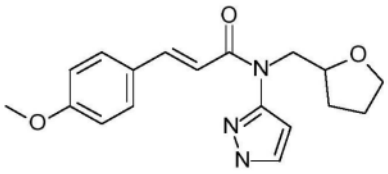
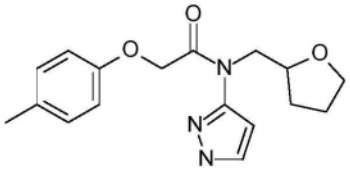
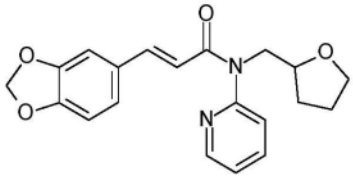
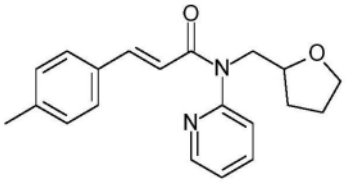
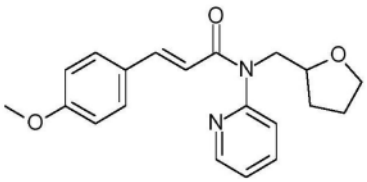
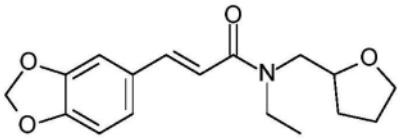
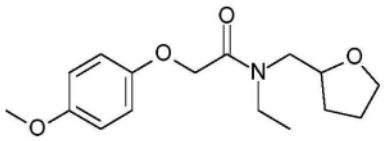
[0519]

结构	名称
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-苯基-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-苯基-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺

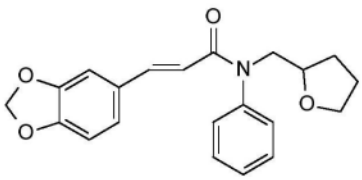
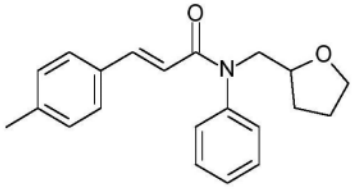
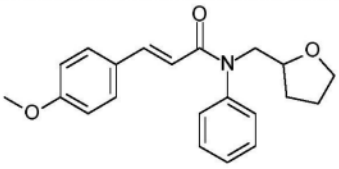
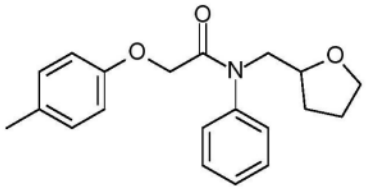
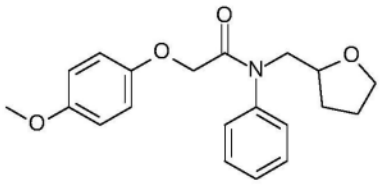
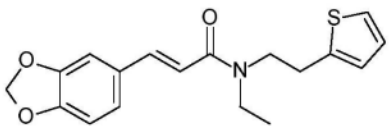
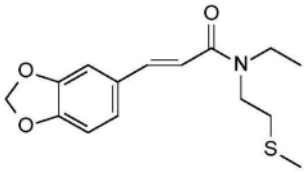
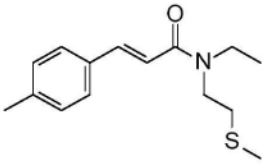
[0520]

	(E)-N-苯基-3-(对甲苯基)-N-四氢呋喃-3-基-丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-苯基-N-四氢噻吩-3-基-乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-苯基-N-(2-吡啶基)-N-四氢噻吩-3-基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N,N-双(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺

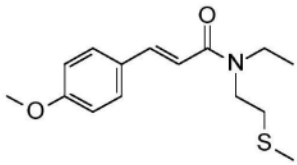
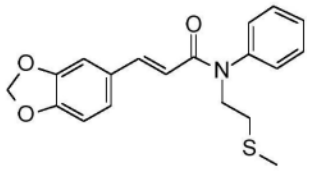
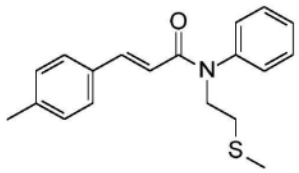
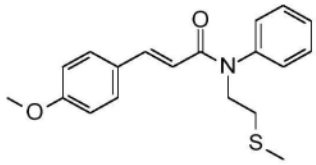
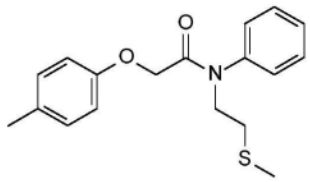
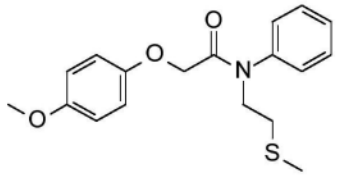
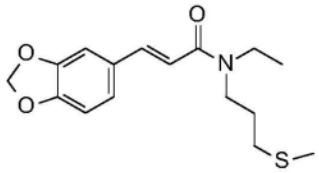
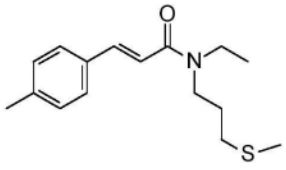
[0521]

	(E)-3-(对甲苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	N-乙基-2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺

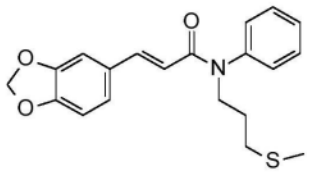
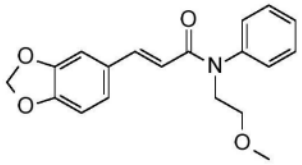
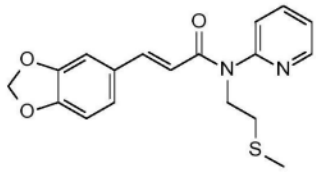
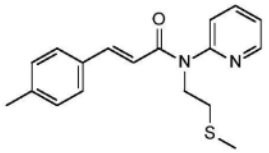
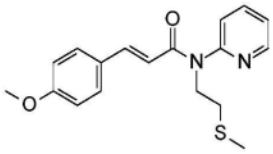
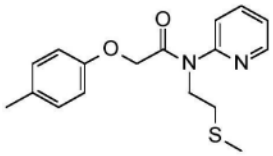
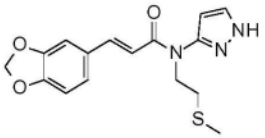
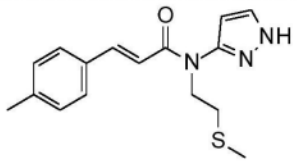
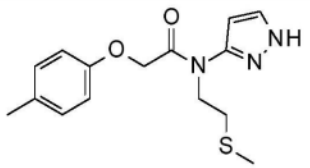
[0522]

	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-苯基-3-(对甲苯基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-苯基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(2-甲硫基乙基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-乙基-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺

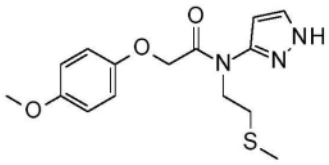
[0523]

	(E)-N-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-乙酰胺
	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-苯基-乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-乙基-N-(3-甲硫基丙基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-乙基-N-(3-甲硫基丙基)-3-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺

[0524]

	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-甲硫基丙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-苯基-丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	(E)-3-(4-甲氧基苯基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)N-(2-甲硫基乙基)-N-(2-吡啶基)乙酰胺
	(E)-3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)丙-2-烯酰胺
	(E)-N-(2-甲硫基乙基)-3-(对甲苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)丙-2-烯酰胺
	2-(4-甲基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺

[0525]

	2-(4-甲氧基苯氧基)-N-(2-甲硫基乙基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺

[0526] 20世纪70年代,首次开发了薄荷醇化合物,其在3-位中具有C-C键,其中若干代表

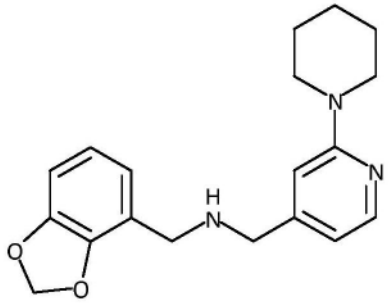
化合物也可以在本发明的意义上使用。这些物质通常被称为WS类型。基体是薄荷醇衍生物，其中羟基基团被羧基基团(WS-1)替代。所有其它WS类型均衍生自此结构，例如物质WS-3、WS-4、WS-5、WS-12、WS-14、WS-23、WS-27和WS-30，它们在本发明的意义上也是优选的，或上述化合物的酯或N-取代酰胺。

[0527] 此外，清凉剂2-(对甲苯氧基)-N-(1H-吡唑-5-基)-N-((噻吩-2-基)甲基)乙酰胺(FEMAGRAS4809)是特别优选的。还优选2-(4-乙基苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺(FEMAGRAS4880)和/或N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMA GRAS4881)和/或N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺(FEMAGRAS4882)。

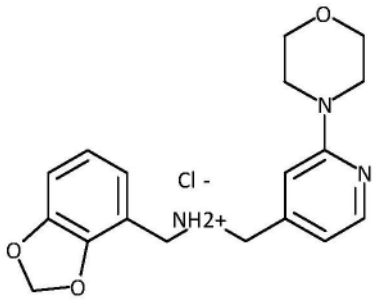
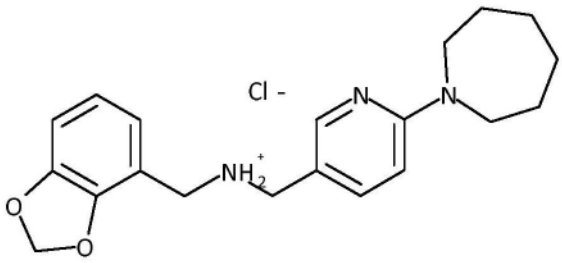
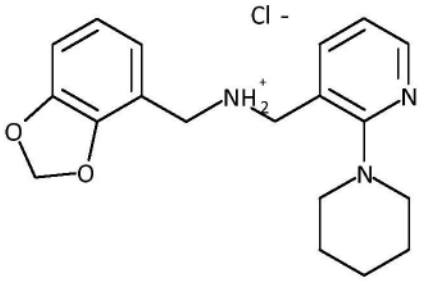
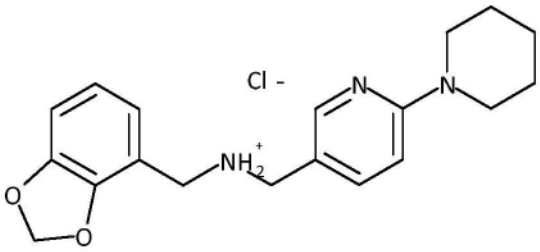
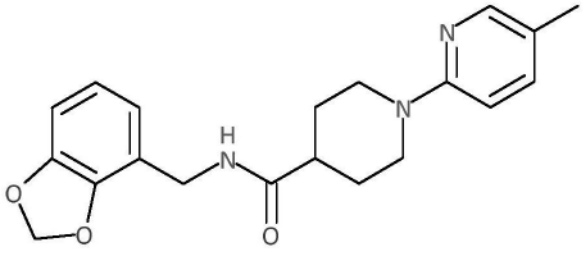
[0528] 进一步优选的组分(b)示于下表4中，其与至少一种通式(I)至(VIII)的根据本发明的或如表1或表2所列并且如上文所定义的清凉剂组合：

[0529] 表4：其它适合作为组分(b)的物质

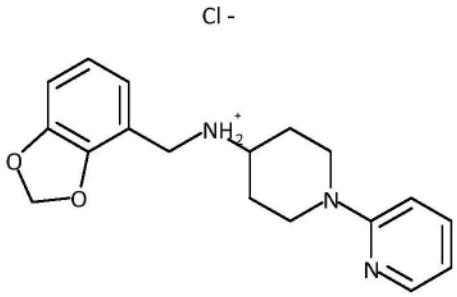
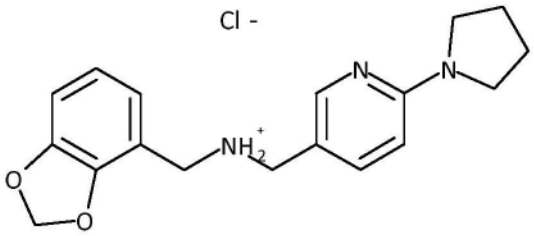
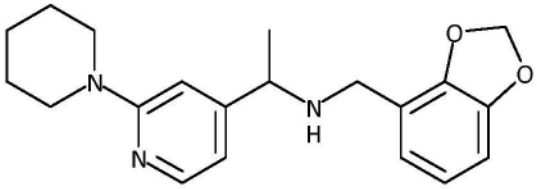
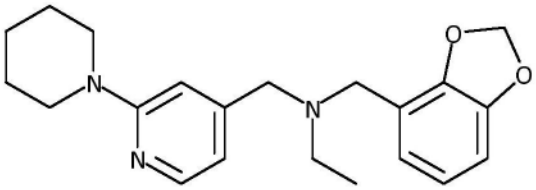
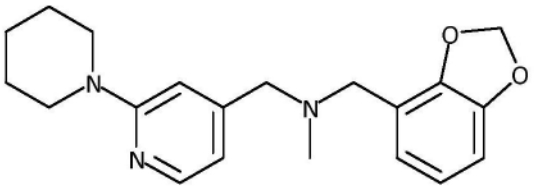
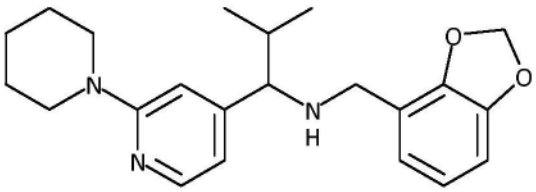
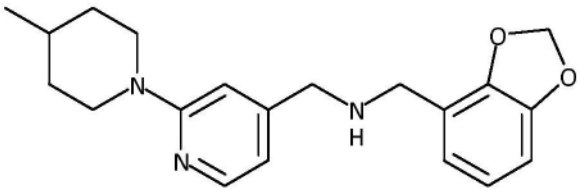
[0530]

结构	化合物
	化合物 KS1

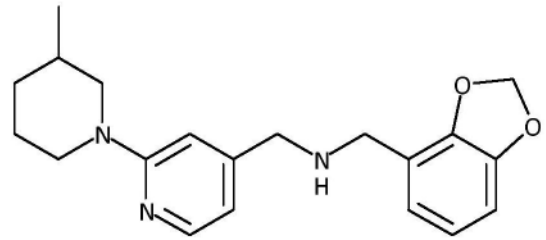
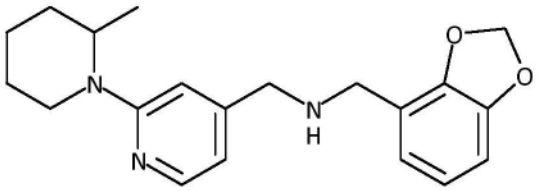
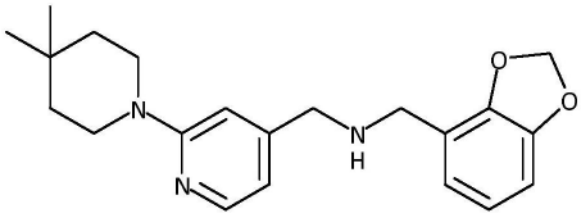
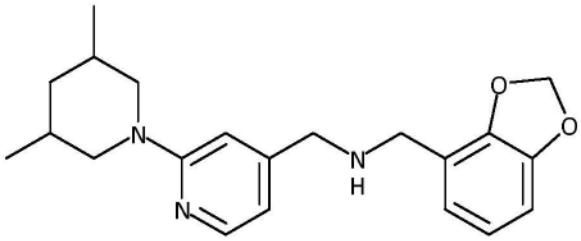
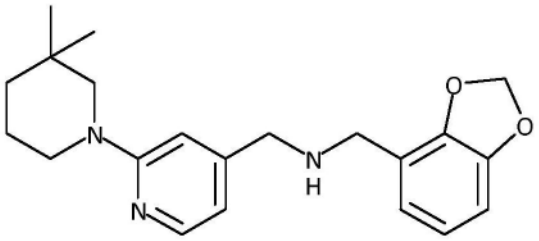
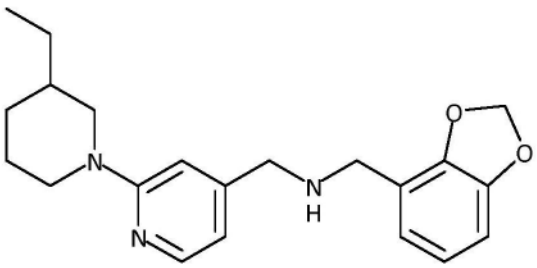
[0531]

	化合物 KS2
	化合物 KS3
	化合物 KS4
	化合物 KS5
	化合物 KS5 a

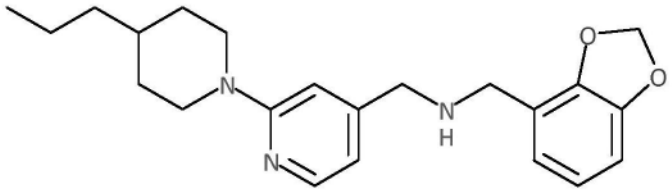
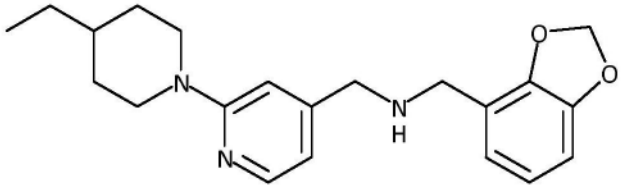
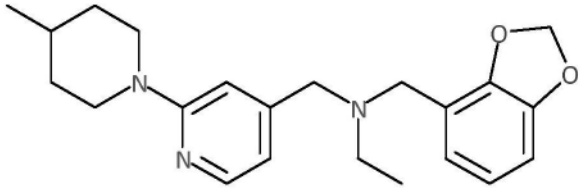
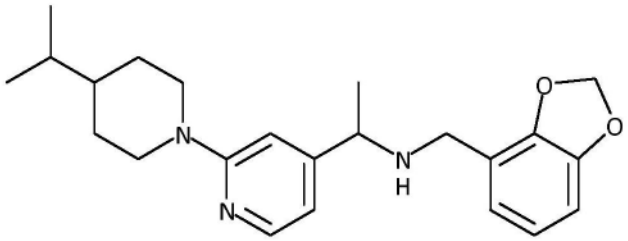
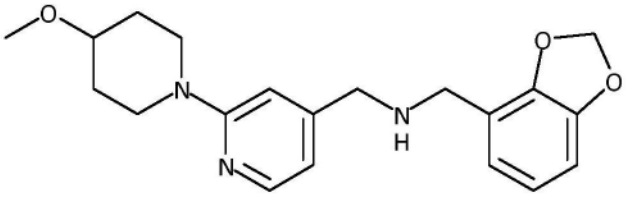
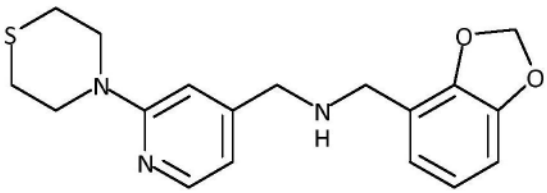
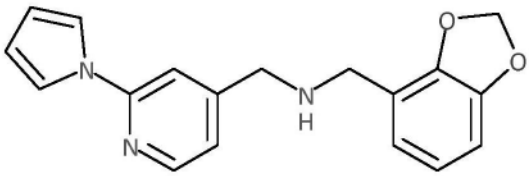
[0532]

	化合物 KS6
	化合物 KS7
	化合物 KS8
	化合物 KS9
	化合物 KS10
	化合物 KS11
	化合物 KS12

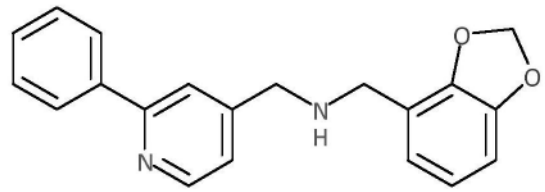
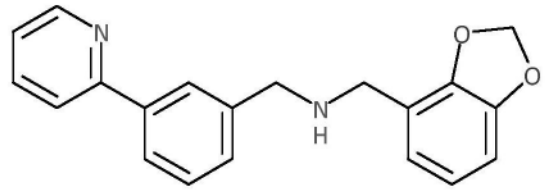
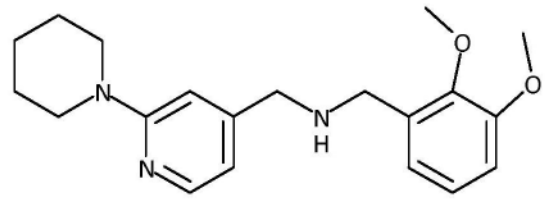
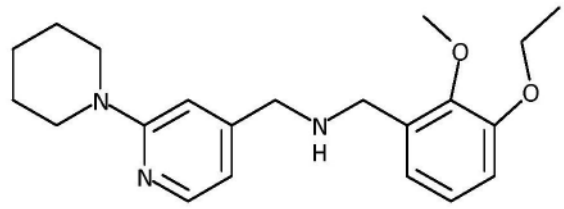
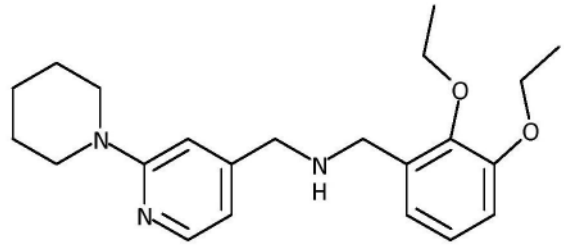
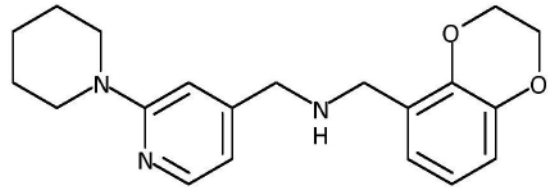
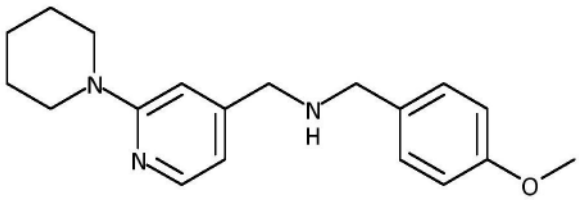
[0533]

	化合物 KS13
	化合物 KS14
	化合物 KS15
	化合物 KS16
	化合物 KS17
	化合物 KS18

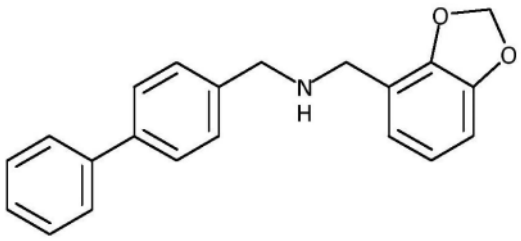
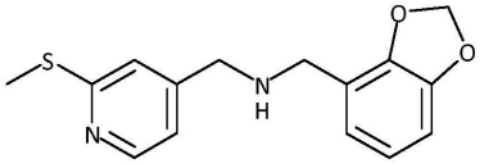
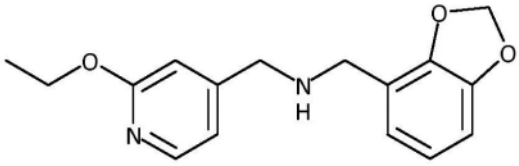
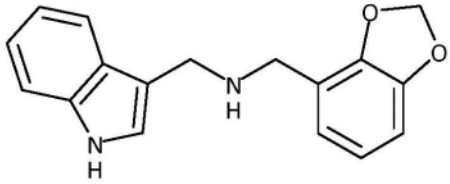
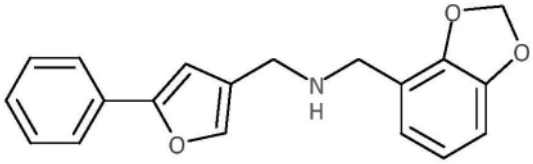
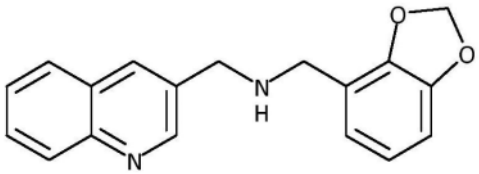
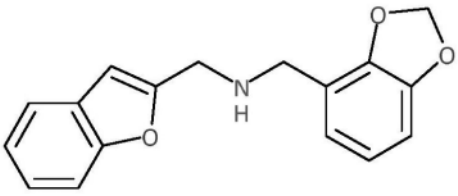
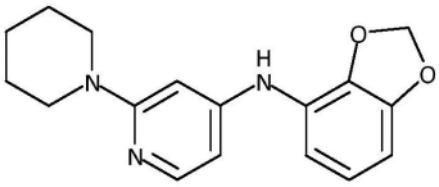
[0534]

	化合物 KS18 a
	化合物 KS19
	化合物 KS19 a
	化合物 KS20
	化合物 KS21
	化合物 KS22
	化合物 KS22 a

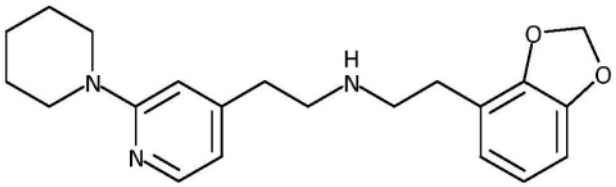
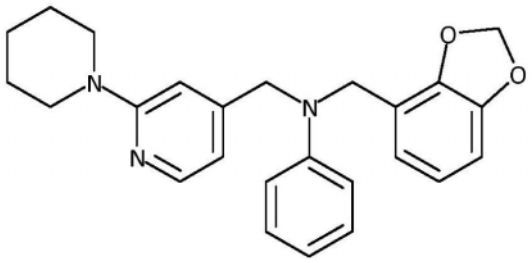
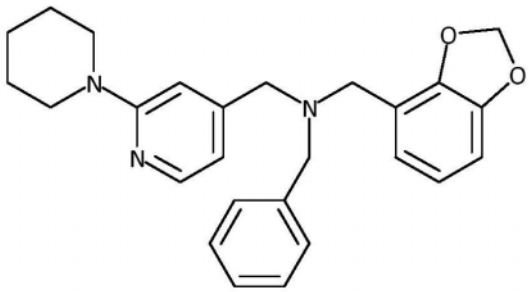
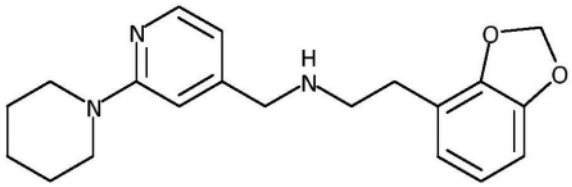
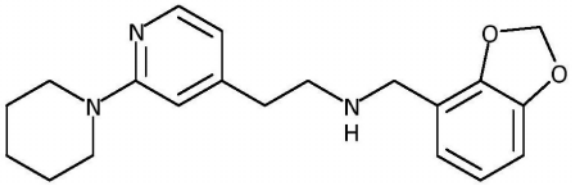
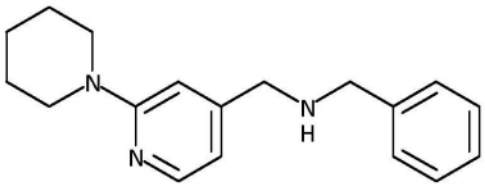
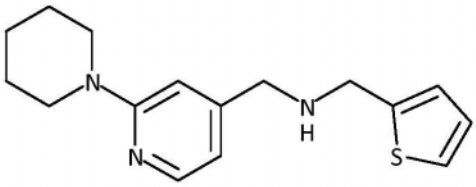
[0535]

	化合物 KS22 b
	化合物 KS22 c
	化合物 KS23
	化合物 KS24
	化合物 KS25
	化合物 KS26
	化合物 KS27

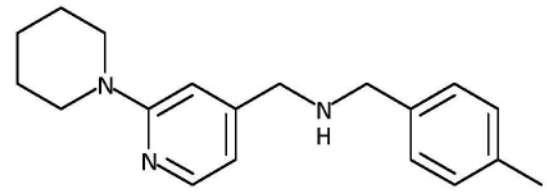
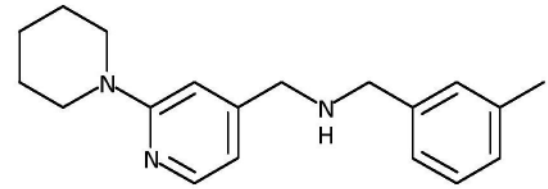
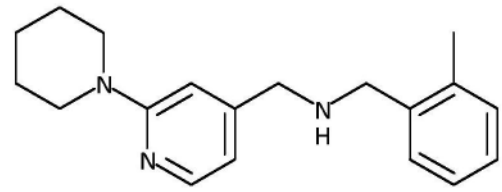
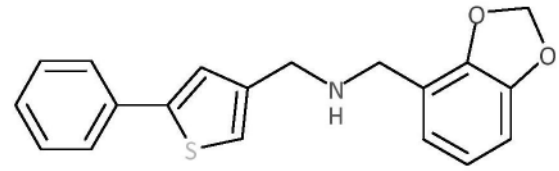
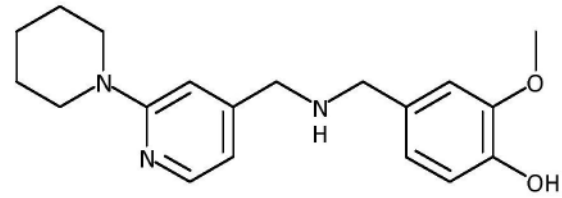
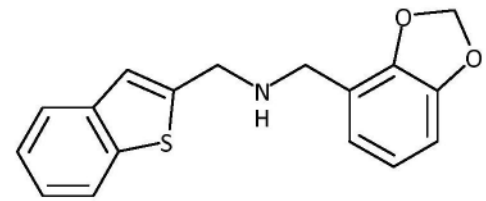
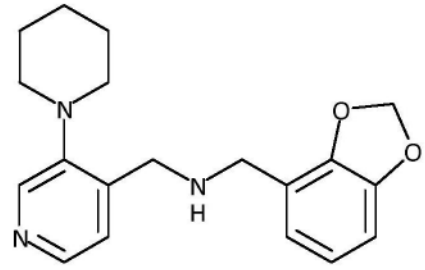
[0536]

	化合物 KS28
	化合物 KS29
	化合物 KS30
	化合物 KS31
	化合物 KS31 a
	化合物 KS32
	化合物 KS32 a
	化合物 KS33

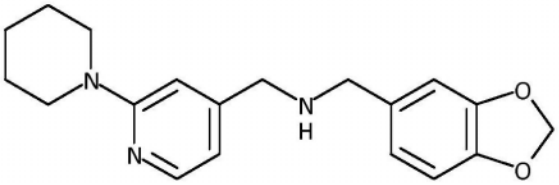
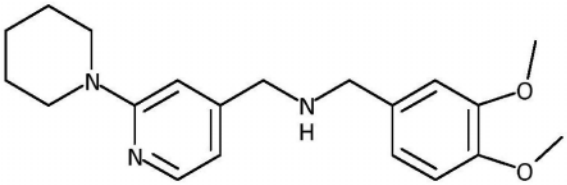
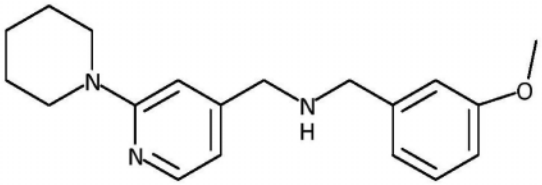
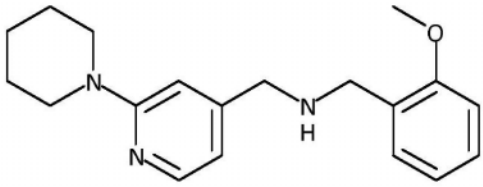
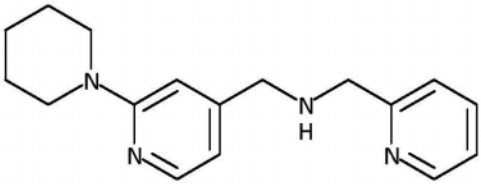
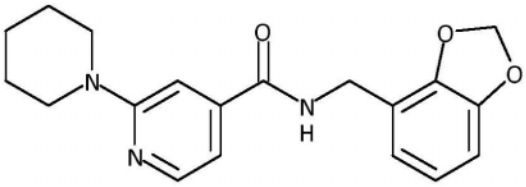
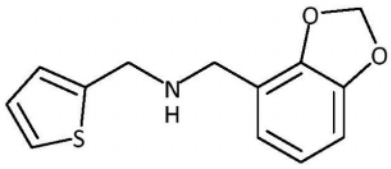
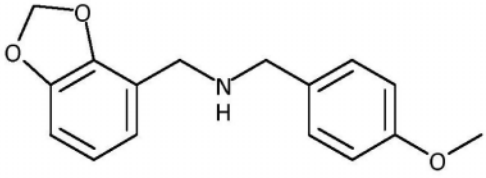
[0537]

	化合物 KS34
	化合物 KS35
	化合物 KS36
	化合物 KS37
	化合物 KS38
	化合物 KS39
	化合物 KS40

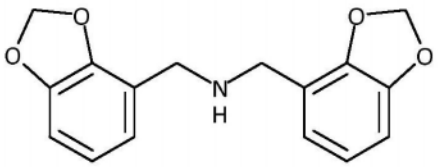
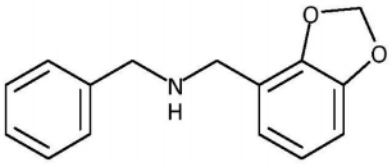
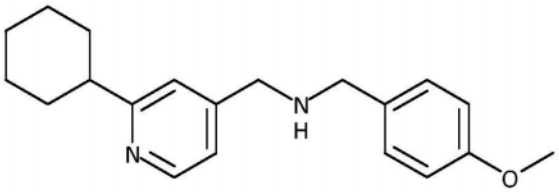
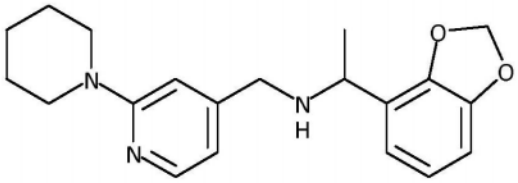
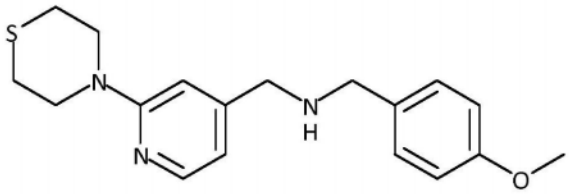
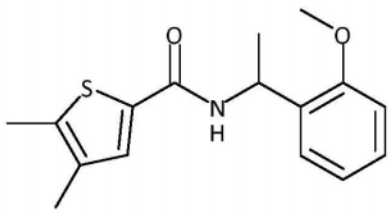
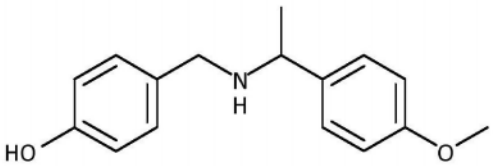
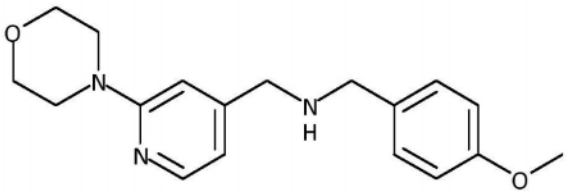
[0538]

	化合物 KS41
	化合物 KS42
	化合物 KS43
	化合物 KS43 a
	化合物 KS44
	化合物 KS45
	化合物 KS46

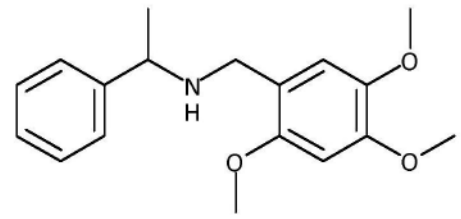
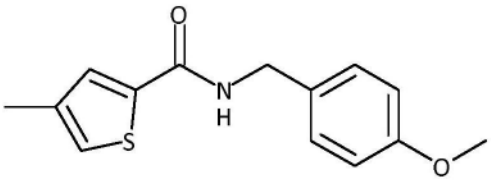
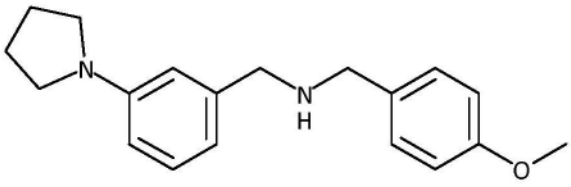
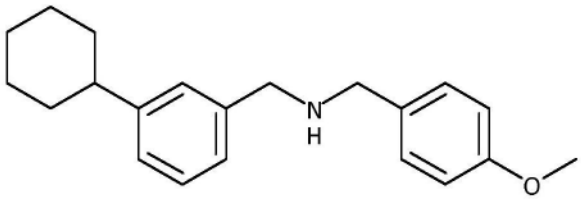
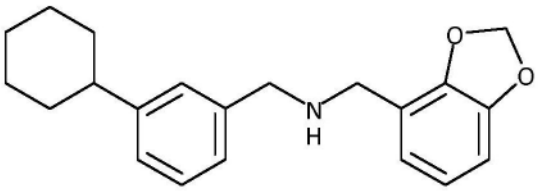
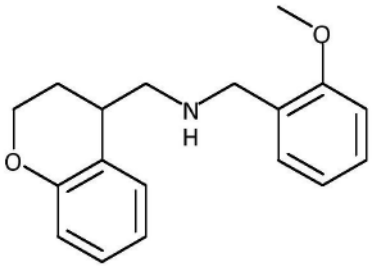
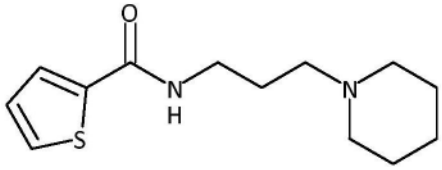
[0539]

	化合物 KS47
	化合物 KS48
	化合物 KS49
	化合物 KS50
	化合物 KS51
	化合物 KS51 a
	化合物 KS52
	化合物 KS53

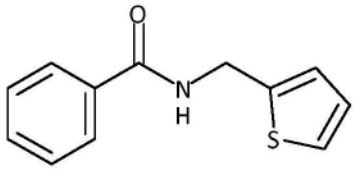
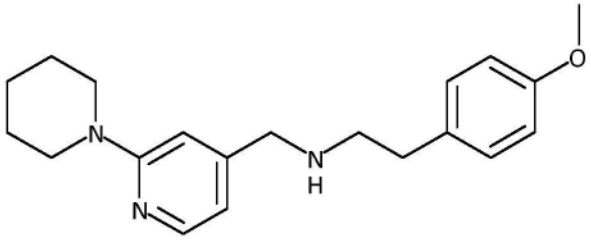
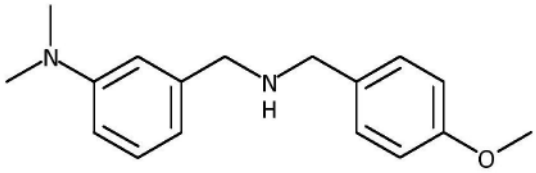
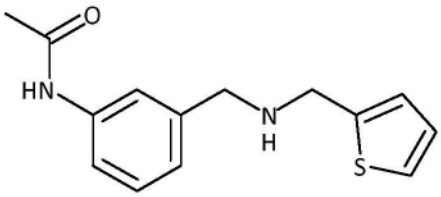
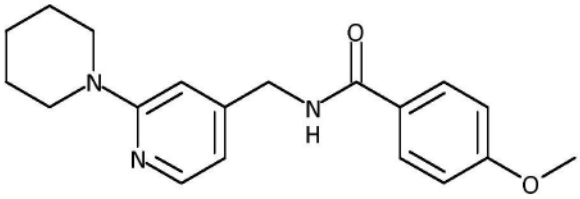
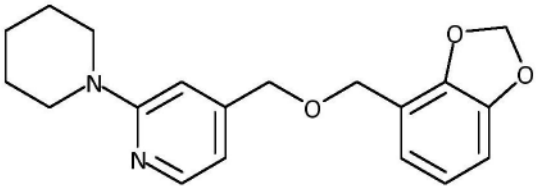
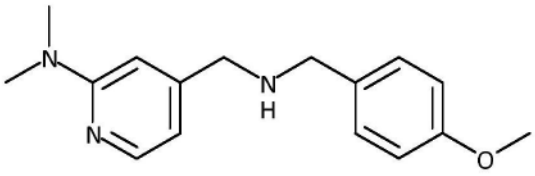
[0540]

	化合物 KS54
	化合物 KS55
	化合物 KS56
	化合物 KS57
	化合物 KS58
	化合物 KS59
	化合物 KS60
	化合物 KS61

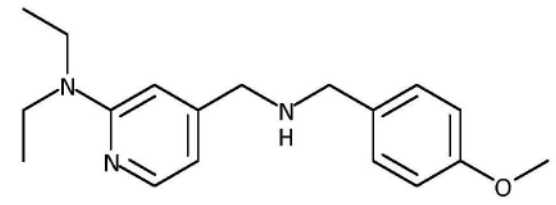
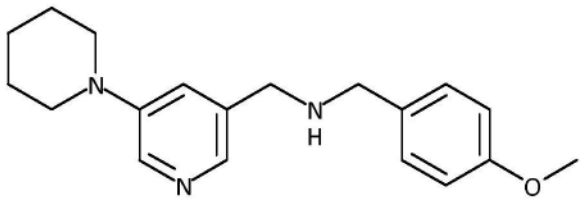
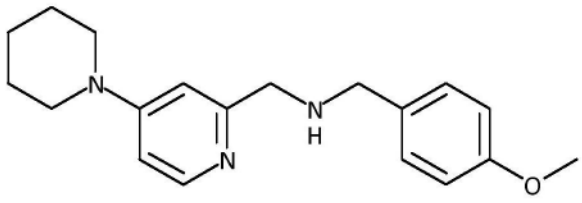
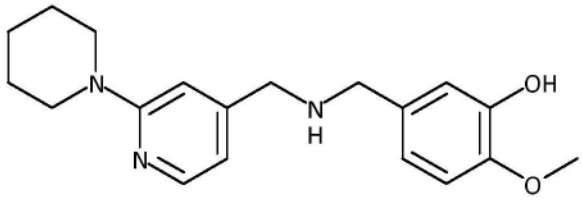
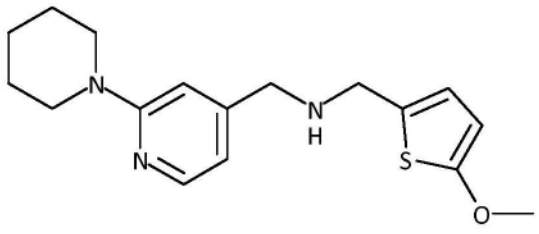
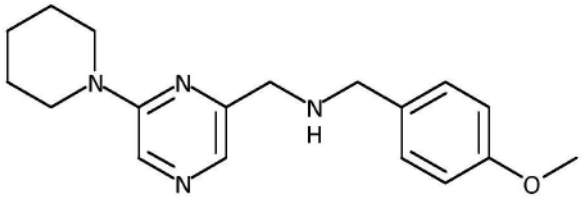
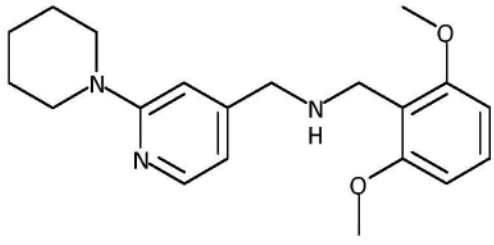
[0541]

	化合物 KS62
	化合物 KS63
	化合物 KS64
	化合物 KS65
	化合物 KS66
	化合物 KS67
	化合物 KS68

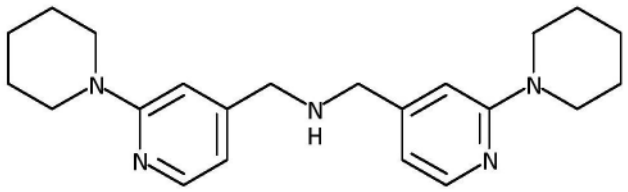
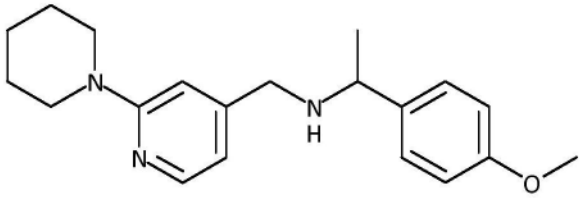
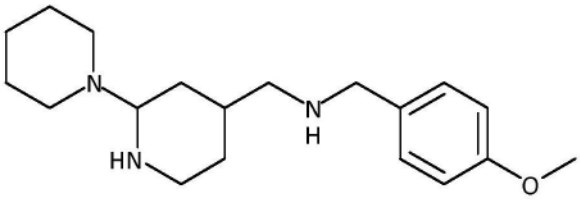
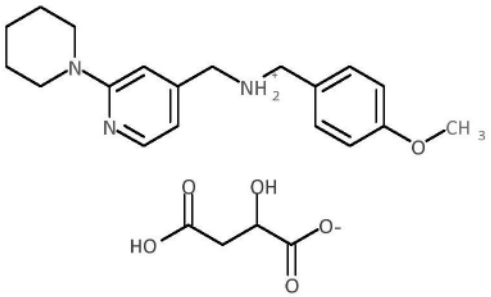
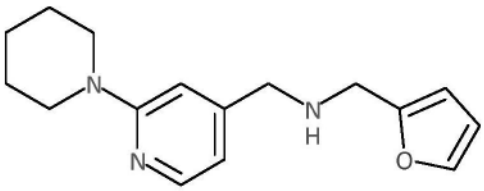
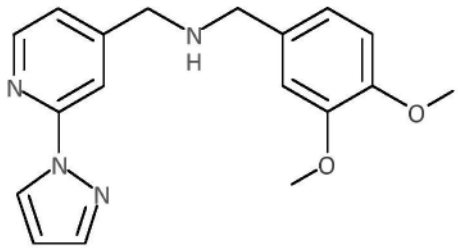
[0542]

	化合物 KS69
	化合物 KS70
	化合物 KS71
	化合物 KS72
	化合物 KS73
	化合物 KS74
	化合物 KS75

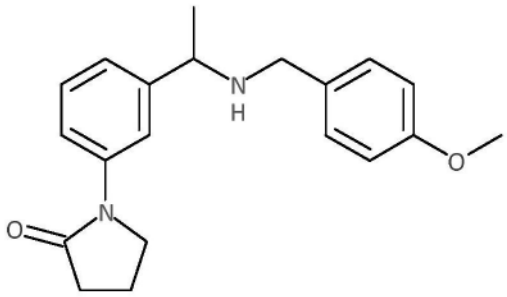
[0543]

	化合物 KS76
	化合物 KS77
	化合物 KS79
	化合物 KS80
	化合物 KS81
	化合物 KS82
	化合物 KS83

[0544]

	化合物 84
	化合物 KS85
	化合物 KS86
	化合物 KS87
	化合物 KS88
	化合物 KS89

[0545]

	化合物 KS90

[0546] 及它们的盐,优选与无机酸或有机酸形成的酸加成盐。

[0547] 根据本发明的清凉剂混合物可以包含,相对于总清凉剂混合物,以下重量比的组分(a)和(b),约0.1:99.9至约99.0:0.1,优选地约1:99至约99:1,甚至更优选地约10:90至约90:10,还更优选地约25:75至约75:25,并且特别地约40:60至约60:40。

[0548] 为了能够利用和优化所述清凉剂的清凉化效果并确保更容易在调味剂和半成品或其它最终产品中加工,必须在加工前将所述清凉剂转化为溶液。然而,在某些情况下,根据本发明的清凉剂的溶解度不够,因此这在储存、处理或进一步加工过程中会引起问题。

[0549] 一方面,形成所述清凉剂混合物的组分(b)的上述清凉剂可以用作形成所述清凉剂混合物的组分(a)的一种或多种清凉剂的溶剂。

[0550] 有利地,根据本发明的清凉剂混合物还包含至少一种溶剂作为另外的组分(c)。

[0551] 单独的溶剂或溶剂系统已被证明是有利的,其中所述溶剂选自:苯甲醇、2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇及其混合物。

[0552] 例如,Optamint是超过50种不同天然精油和天然或天然等同的调味品的混合物。Optamint具有不同(部分分馏)油的可变成分,其优选是例如不同的椒样薄荷油和留兰香油,以及蓝桉油、八角茴香油、薄荷醇、薄荷酮、异薄荷酮、乙酸薄荷酯、茴香脑、桉油精等的混合物。因此,精确复制Optamint的组成是不可能的。Optamint®产品系列可从SymriseAG商购获得。

[0553] 例如,苯甲醇或2-苯基乙醇或苯甲酸苄酯可以用作根据本发明的清凉剂混合物中的溶剂。

[0554] 例如,可以使用苯甲醇或2-苯基乙醇或苯甲酸苄酯来将根据本发明的清凉剂溶解,以及获得稳定的溶液,即清凉剂混合物,以进行适当的储存。

[0555] 溶剂系统,即两种或更多种溶剂的溶剂组合,也可以用于溶解根据本发明的清凉剂。特别是对于后续应用领域,使用还可以具有清凉化效果的溶剂在(最终)生产步骤中可以节省另一个步骤。

[0556] 因此,在一个示例性实施方案中,所述清凉剂混合物中的溶剂是两种溶剂物质的二元系统,所述溶剂物质选自:苯甲醇、2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和作为组分(b)的如上文所述的另外的清凉剂。

[0557] 例如,根据本发明,由苯甲醇与另外的物质形成的二元溶剂系统是合适的,所述另外的物质选自:2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙

醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和作为组分(b)的如上文所述的另外的清凉剂。

[0558] 二元溶剂组合或混合物(其例如含有苯甲醇与另一种溶剂或由它们组成)也是合适的。选自以下的二元溶剂组合或混合物在本案中也是合适的:苯甲醇和2-苯基乙醇、苯甲醇和苯甲酸苄酯、苯甲醇和琥珀酸二乙酯、苯甲醇和柠檬酸三乙酯、苯甲醇和三醋酸甘油酯、苯甲醇和乙醇、苯甲醇和椒样薄荷油、苯甲醇和茴香脑、苯甲醇和Optamint、苯甲醇和丙二醇、苯甲醇和薄荷醇、苯甲醇和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、苯甲醇和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、苯甲醇和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)、苯甲醇和薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MGA)、苯甲醇和薄荷烷羧酸酯和酰胺。

[0559] 以下二元溶剂组合或混合物也是合适的-混合物也是合适的:2-苯基乙醇和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、琥珀酸二乙酯和2-苯基乙醇、三醋酸甘油酯和苯甲酸苄酯、柠檬酸三乙酯和三醋酸甘油酯、2-苯基乙醇和椒样薄荷油、2-苯基乙醇和Optamint、茴香脑和三醋酸甘油酯、椒样薄荷油和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、三醋酸甘油酯和薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MAG)、Optamint和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、柠檬酸三乙酯和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)。

[0560] 因此,在本发明的意义上,合适的清凉剂混合物含有例如作为溶剂(c)的如上文所述的二元溶剂组合或混合物。

[0561] 根据本发明的二元溶剂混合物具有例如以下比例:溶剂(1):溶剂(2)的比例为:10:1至1:10,优选地比例为8:2至2:8,甚至更优选地6:4至4:6,并且最优选地比例为5:5。

[0562] 上述合适的二元溶剂混合物可以溶解根据本发明的清凉剂,并且根据所述溶剂或所述溶剂的组合,在很宽的范围内以如下量保持所述清凉剂稳定在溶液中:2重量%至50重量%,优选地5重量%至40重量%,进一步优选地5重量%至20重量%。

[0563] 在一个另外的示例性实施方案中,根据本发明的用于所述清凉剂的溶剂或溶剂系统是三种溶剂的三元系统,所述溶剂选自:苯甲醇、2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和作为组分(b)的如上文所述的另外的清凉剂。

[0564] 例如,苯甲醇和两种其它物质的三元溶剂组合或混合物适合于此目的,所述其它物质选自:2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和作为组分(b)的如上文所述的另外的清凉剂。

[0565] 三元溶剂组合或混合物在这方面是合适的。-合适的是三元溶剂组合或混合物,其含有例如苯甲醇与两种另外的溶剂或由它们组成,所述两种另外的溶剂选自:2-苯基乙醇和苯甲酸苄酯、2-苯基乙醇和琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯和三醋酸甘油酯、三醋酸甘油酯和乙醇、三醋酸甘油酯和椒样薄荷油、薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)和茴香脑、2-苯基乙醇和Optamint、Optamint和丙二醇、琥珀酸二乙酯和薄荷醇、三醋酸甘油酯和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、茴香脑和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、三醋酸甘油酯和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)、2-苯基乙醇和薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MGA)、2-苯基乙醇和薄荷酮羧酸酯和酰胺、2-苯基乙醇和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、

三醋酸甘油酯和苯甲酸苄酯、2-苯基乙醇和椒样薄荷油、茴香脑和三醋酸甘油酯、椒样薄荷油和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、三醋酸甘油酯和薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MGA)、Optamint和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、柠檬酸三乙酯和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)。苯甲酸苄酯和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)、2-苯基乙醇和柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯和琥珀酸二乙酯、椒样薄荷油和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)以及乙醇和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)。

[0566] 以下三元溶剂组合或混合物也是合适的,例如:

[0567] 柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、

[0568] 三醋酸甘油酯、2-苯基乙醇和椒样薄荷油、

[0569] 2-苯基乙醇、Optamint和椒样薄荷油、

[0570] 2-苯基乙醇、三醋酸甘油酯和Optamint、

[0571] 茴香脑、苯甲醇和三醋酸甘油酯、

[0572] 2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯和Optamint、

[0573] 2-苯基乙醇、琥珀酸二乙酯和Optamint、

[0574] 柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯和椒样薄荷油、

[0575] Optamint、三醋酸甘油酯和乙醇、

[0576] 三醋酸甘油酯、薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)和茴香脑、2-苯基乙醇、Optamint和丙二醇、

[0577] 琥珀酸二乙酯、三醋酸甘油酯和薄荷醇、

[0578] 三醋酸甘油酯、苯甲酸苄酯和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、

[0579] 茴香脑、薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)、

[0580] 三醋酸甘油酯、2-苯基乙醇和薄荷酮甘油缩酮(Frescolat®MGA)、

[0581] 椒样薄荷油、2-苯基乙醇和薄荷烷羧酸酯和酰胺、

[0582] 三醋酸甘油酯、2-苯基乙醇和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、2-苯基乙醇和椒样薄荷油、

[0583] 茴香脑、三醋酸甘油酯和薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MGA)、

[0584] Optamint、苯甲酸苄酯和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)以及

[0585] 苯甲酸苄酯、柠檬酸三乙酯和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat®MGC)。

[0586] 根据本发明的三元溶剂混合物具有例如以下比例:溶剂(1):溶剂(2):溶剂(3)的比例为:10:1:15至5:1:3,或比例为4:1:7至7:1:4,或比例为2:2:4至4:4:2。

[0587] 上述合适的三元溶剂混合物显示出特别好的溶解根据本发明的清凉剂的能力,并且根据所述溶剂或所述溶剂的组合,能够在很宽的范围内以如下量保持所述清凉剂稳定在溶液中:2重量%至50重量%,优选地5重量%至40重量%,进一步优选地5重量%至20重量%。

[0588] 这具有的优点是,根据本发明的清凉剂可因此以适合最终配制剂的可变量存在,因此其中清凉剂以溶液形式存在的清凉剂混合物的范围很广。

[0589] 在一个另外合适的实施方案中,用于根据本发明的清凉剂的溶剂或溶剂系统是四种溶剂的四元系统,所述溶剂选自:苯甲醇、2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和如上文进一步描述的作为组分(b)的其它清凉剂。

[0590] 合适的溶剂组合是,例如苯甲醇与三种其它物质的四元溶剂组合,所述其它物质选自:2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯、琥珀酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯、乙醇、椒样薄荷油、茴香脑、Optamint、丙二醇、苯氧乙醇和如上文描述的作为组分(b)的其它清凉剂。

[0591] 合适的四元溶剂组合或混合物是含有例如苯甲醇与三种另外的溶剂或由它们组成的那些,所述三种另外的溶剂选自:

[0592] 2-苯基乙醇、柠檬酸三乙酯和三醋酸甘油酯、

[0593] 椒样薄荷油、2-苯基乙醇和柠檬酸三乙酯、

[0594] 柠檬酸三乙酯、乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)和琥珀酸二乙酯

[0595] 柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯和茴香脑、

[0596] 2-苯基乙醇、三醋酸甘油酯和Optamint、

[0597] 椒样薄荷油、苯甲醇和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、

[0598] Optamint、乙醇和乳酸薄荷酯(Frescolat®ML)、

[0599] 2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯和琥珀酸二乙酯、

[0600] 柠檬酸三乙酯、三醋酸甘油酯和乙醇、

[0601] 椒样薄荷油、茴香脑和Optamint、

[0602] 2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯和丙二醇、

[0603] 2-苯基乙醇、苯甲酸苄酯和薄荷醇丙二醇碳酸酯(Frescolat®MPC)、柠檬酸三乙酯、Optamint和乙醇、

[0604] 三醋酸甘油酯、苯甲酸苄酯和薄荷氧基-2-甲基-1,2-丙二醇、薄荷酮甘油缩醛(Frescolat®MGA)、三醋酸甘油酯和茴香脑。

[0605] 以下四元溶剂组合和溶剂混合物也是合适的:

[0606] 茴香脑、三醋酸甘油酯、椒样薄荷油和薄荷醇乙二醇碳酸酯(Frescolat® MGC)、

[0607] 三醋酸甘油酯、乙醇、2-苯基乙醇和椒样薄荷油、

[0608] 2-苯基乙醇、Optamint、琥珀酸二乙酯和椒样薄荷油、茴香脑、2-苯基乙醇、苯甲醇和三醋酸甘油酯。

[0609] 上述合适的四元溶剂混合物表现出特别好的溶解根据本发明的清凉剂的能力,并且根据所述溶剂或所述溶剂的组合,能够在很宽的范围内以如下量保持所述清凉剂稳定在溶液中:2重量%至50重量%,优选5重量%至40重量%,进一步优选5重量%至20重量%。

[0610] 这具有的优点是,根据本发明的清凉剂可因此以适合最终配制剂的可变的量存在,因此其中清凉剂以溶液形式存在的清凉剂混合物的范围很广。

[0611] 根据本发明的清凉剂混合物优选含有组分(a)和/或组分(b)和/或组分(c)或由它们组成,基于总清凉剂混合物计,所述组分(a)和/或组分(b)的量按重量计为2%至20%,优选按重量计2%至10%,甚至更优选按重量计5%至10%,最优选按重量计5%至8%,所述组分(c)的量按重量计为80%至98%,优选按重量计90%至98%,甚至更优选按重量计90%至

95％,最优选按重量计92％至95％,条件是组分(a)和/或(b)和/或(c)总计按重量计为100％)。

[0612] 根据本发明的清凉剂混合物的这种组成是特别有利的,因为它允许控制最终配制剂中的清凉剂的量。

[0613] 优选地,基于最终产品的重量计,特别是在口腔护理组合物的情况下,最终产品含有的清凉剂的量为:约0.00001重量％至50重量％,优选地0.0001重量％至10重量％,更优选地0.001重量％至5重量％,和甚至更优选地0.005重量％至1重量％或0.1重量％至20重量％,更优选地0.5重量％至15重量％或1重量％至5重量％。

[0614] 根据本发明的合适的清凉剂混合物具有例如以下组成或由其组成:

[0615] •按重量计,5％-10％的清凉剂在95％-90％的苯甲醇中,或按重量计,8％-10％的清凉剂在92％-90％的苯甲醇中,或

[0616] •按重量计,1％-4％的清凉剂在99％-96％的柠檬酸三乙酯中,或

[0617] •按重量计,1％-3％的清凉剂在99％-97％的三醋酸甘油酯中,或

[0618] •按重量计,3％-6％的清凉剂在97％-94％的琥珀酸二乙酯中,或

[0619] •按重量计,5％-15％的清凉剂在95％-85％的2-苯基乙醇中,或

[0620] •按重量计,5％-10％的清凉剂在95％-90％的苯甲酸苄酯中,或

[0621] •按重量计,1％-3％的清凉剂在99％-97％的Optamint中,或

[0622] •按重量计,1％-4％的清凉剂在99％-96％的如上所述的作为组分(b)的其它清凉剂中,或

[0623] •按重量计,2％-4％的清凉剂在98％-96％的丙二醇中,或

[0624] •按重量计,0.5％-2％的清凉剂在95.5％-98％的乙醇中,或

[0625] •按重量计,0.5％-2％的清凉剂在95.5％-98％的乙酸薄荷酯中,或

[0626] •按重量计,1％-4％的清凉剂在99％-96％的椒样薄荷油中,或

[0627] •按重量计,2％-5％的清凉剂在98％-95％的茴香脑中,

[0628] 其中,所述清凉剂混合物中的两种组分(清凉剂和溶剂)总是合计为100重量％。例如,根据本发明的合适的清凉剂混合物包含5-10重量％的清凉剂在95-90重量％苯甲醇中,特别优选地8-10重量％的清凉剂在92-90重量％的苯甲醇中。

[0629] 本发明的另一个目的涉及调味制剂,其包含以下物质或由其组成:

[0630] (d)一种、两种、三种或更多种通式(I)至(VIII)的或如表1或表2中所列并如上文所定义的清凉剂;和

[0631] (e)至少一种调味剂。

[0632] 这些混合物或调味剂制剂的特别优点在于,即使在低浓度下,这些清凉剂也能够掩盖调味剂(尤其是甜味剂)的令人不快的味道印象(例如苦味或涩味),同时提供强烈且有效的清凉化效果。

[0633] 上述内容以与根据本发明的生理学清凉剂混合物的组分(a)相同的方式适用于组分(d),其包含以下物质或由以下物质组成:(a)一种、两种、三种或更多种通式(I)至(VIII)、(Va)、(VIa)、(VIIa)或(VIIIa)的清凉剂或如表1、表2、表A或表B中所列的并如上文所定义的清凉剂

[0634] 根据本发明的调味制剂包含一种或多种作为组分(e)的调味剂,其选自:苯乙酮、

己酸烯丙酯、α-紫罗兰酮、β-紫罗兰酮、茴香醛、乙酸茴香酯、甲酸茴香酯、茴香脑、苯甲醛、苯并噻唑、乙酸苄酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、β-紫罗兰酮、丁酸丁酯、己酸丁酯、丁烯基苯酞、香芹酮、苎烯、石竹烯、桉树脑、乙酸肉桂酯、柠檬醛、香茅醇、香茅醛、乙酸香茅酯、乙酸环己酯、伞花烃、大马酮、癸内酯、二氢香豆素、邻甲氨基苯甲酸甲酯、邻甲氨基苯甲酸甲酯、十二内酯、乙氧基乙酸乙酯、乙基丁酸、丁酸乙酯、癸酸乙酯、己酸乙酯、巴豆酸乙酯、乙基呋喃酮(Ethylfuraneol)、乙基愈创木酚、异丁酸乙酯、异戊酸乙酯、乳酸乙酯、甲基丁酸乙酯、丙酸乙酯、桉油精、丁子香酚、庚酸乙酯、4-(对羟基苯基)-2-丁酮、γ-癸内酯、香叶醇、乙酸香叶酯、乙酸香叶酯、葡萄柚醛、二氢茉莉酮酸甲酯(例如,B.Hedion®)、胡椒醛、2-庚酮、3-庚酮、4-庚酮、反式-2-庚烯醛、顺式-4-庚烯醛、反式-2-己烯醛、顺式-3-己烯醇、反式-2-己烯酸、反式-3-己烯酸、乙酸顺式-2-己烯酯、乙酸顺式-3-己烯酯、己酸顺式-3-己烯酯、己酸反式-2-己烯酯、甲酸顺式-3-己烯酯、乙酸顺式-2-己酯、乙酸顺式-3-己酯、乙酸反式-2-己酯、甲酸顺式-3-己酯、对羟基苄基丙酮、异戊醇、异戊酸异戊酯、丁酸异丁酯、异丁醛、异丁子香酚甲醚、异丙基甲基噻唑、月桂酸、乙酰丙酸(Leavulinicacid)、芳樟醇、氧化芳樟醇、乙酸芳樟酯、薄荷醇、薄荷呋喃、邻氨基苯甲酸甲酯、甲基丁醇、甲基丁酸、乙酸2-甲基丁基酯、己酸甲酯、肉桂酸甲酯、5-甲基糠醛、3,2,2-甲基环戊烯醇酮、6,5,2-甲基庚烯酮、二氢茉莉酮酸甲酯、茉莉酮酸甲酯、2-甲基丁酸甲酯、2-甲基-2-戊烯酸、硫代丁酸甲酯、3,1-甲基硫代己醇、乙酸3-甲基硫代己酯、橙花醇、乙酸橙花酯、反式,反式-2,4-壬二烯醛、2,4-壬二烯醇、2,6-壬二烯醇、2,4-壬二烯醇、诺卡酮、δ-辛内酯、γ-辛内酯、2-辛醇、3-辛醇、1,3-辛烯醇、乙酸1-辛酯、乙酸3-辛酯、棕榈酸、三聚乙醛、水芹烯、戊二酮、乙酸苯乙酯、苯乙醇、苯乙醇、异戊酸苯乙酯、胡椒醛、丙醛、丁酸丙酯、长叶薄荷酮、长叶薄荷醇、甜橙醛、硫噻唑、松油烯、松油醇、萜品油烯、8,3-硫代薄荷烷酮、4,4,2-硫代甲基戊酮、百里酚、δ-十一烷酸内酯、γ-十一烷酸内酯、巴伦西亚橘烯、戊酸、香草酸、香兰素、乙偶姻、乙基香兰素、异丁酸乙基香兰酯(=3-乙氧基-4-异丁酰氧基苯甲醛)、2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮及其衍生物(优选环高呋喃酮(=2-乙基-4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮)、酱油酮(=2-乙基-5-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮和5-乙基-2-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮)、麦芽酚和麦芽酚衍生物(优选乙基麦芽酚)、香豆素及香豆素衍生物、γ-内酯(优选γ-十一烷酸内酯、γ-壬内酯、γ-癸内酯)、δ-内酯(优选4-甲基δ-癸内酯、马索内酯(Massoilacton)、δ-癸内酯、Tuberolacton)、山梨酸甲酯、双香兰素、4-羟基-2(或5)-乙基-5(或2)-甲基-3(2H)-呋喃酮、2-羟基-3-甲基-2-环戊烯酮、3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮、乙酸异戊酯、丁酸乙酯、丁酸正丁酯、丁酸异戊酯、3-甲基丁酸乙酯、正己酸乙酯、正己酸烯丙酯、正己酸正丁酯、正辛酸乙酯、3-甲基-3-苯基缩水甘油酸乙酯、2-反式-4-顺式-癸二烯酸乙酯、4-(对羟基苯基)-2-丁酮、1,1-二甲氧基-2,2,5-三甲基-4-己烷、2,6-二甲基-5-庚烯-1-醛和苯乙醛、2-甲基-3-(甲硫基)呋喃、2-甲基-3-呋喃硫醇、双(2-甲基-3-呋喃基)二硫醚、糠基硫醇、甲硫基丙醛、2-乙酰基-2-噻唑啉、3-巯基-2-戊酮、2,5-二甲基-3-呋喃硫醇、2,4,5-三甲基噻唑、2-乙酰基噻唑、2,4-二甲基-5-乙基噻唑、2-乙酰基-1-吡咯啉、2-甲基-3-乙基吡嗪、2-乙基-3,5-二甲基吡嗪、2-乙基-3,6-二甲基吡嗪、2,3-二乙基-5-甲基吡嗪、3-异丙基-2-甲氧基吡嗪、3-异丁基-2-甲氧基吡嗪、2-乙酰基吡嗪、2-戊基吡啶、(E,E)-2,4-癸二烯醛、(E,E)-2,4-壬二烯醛、(E)-2-辛烯醛、(E)-2-壬烯醛、2-十一烯醛、12-甲基十三醛、1-戊烯-3-酮、4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-呋喃酮、愈创木酚、3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮、3-

羟基-4-甲基-5-乙基-2(5H)-呋喃酮、肉桂醛、肉桂醇、水杨酸甲酯、异胡薄荷醇以及这些物质的立体异构体、对映异构体、位置异构体、非对映异构体、顺式/反式异构体或差向异构体(本文未明确提及)。这些物质的差向异构体。

[0635] 出于本发明的目的,人工以及天然甜味剂和甜味剂增强剂也可以视为组分(e)的调味剂。这些可以选自:

[0636] • 糖醇(例如赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露醇、半乳糖醇、乳糖醇);

[0637] • 蛋白质(例如神秘果蛋白、莫奈林、索马甜、仙茅甜蛋白、布那珍甜味蛋白(Brazzein));

[0638] • 合成甜味剂(例如Magap、环己基氨基磺酸钠、乙酰舒泛、新橙皮苷二氢查耳酮、糖精钠盐、阿斯巴甜、超级阿斯巴甜、纽甜、阿力甜、三氯蔗糖、甜菊苷、瑞鲍迪甙、Lugduname、Carrelame、Sucrononate、Sucrooctate、Monatine、Phenylodulcin);

[0639] • 甜味氨基酸(例如甘氨酸、D-亮氨酸、D-苏氨酸、D-天冬酰胺、D-苯丙氨酸、D-色氨酸、L-脯氨酸);

[0640] • 甜味低分子量物质,例如Hernandulcin、二氢查耳酮糖苷、甘草甜素、甘草酸(Glycerrhetinsäure)、其衍生物及盐、甘草精(Glycyrrhizza glabra ssp.)的萃取物、甜舌草(Lippia dulcis)萃取物、苦瓜属(Momordica ssp.)萃取物和/或

[0641] • 植物萃取物,例如罗汉果(Momordica grosvenori)和从其获得的罗汉果苷、甜绣球(Hydrangea dulcis)或甜叶菊属(例如甜叶菊)萃取物或从其获得的甜菊苷。

[0642] 组分(e)包含上述调味剂中的至少一种。

[0643] 根据本发明的芳香制剂可以如下重量比包含组分(d)和(e):约1:99至约99:1,优选地约10:90至约90:10,更优选地约25:75至约75:25,并且特别地约40:60至60:40。

[0644] 在一个进一步优选的变体中,所述一种或多种清凉剂或清凉剂混合物或芳香制剂以封装的形式存在。这尤其令人感兴趣,例如,如果将装载有一种或多种清凉剂的胶囊施用于纺织品表面,例如作为织物柔顺剂或洗衣后处理剂的成分,或者如果通过强制施用通过使用装载有一种或多种清凉剂的胶囊进行整理,例如在紧身衣上。

[0645] 胶囊是球形聚集体,其含有至少一个固体或液体芯,该芯被封闭在至少一个连续壳中。在封装过程中,所述一种或多种清凉剂、清凉剂混合物或调味剂制剂借助于包衣材料/包封材料被封装,使得它们呈直径约为0.1至约5mm的大胶囊或直径约为0.0001至约0.1mm的微胶囊形式。

[0646] 因此,本发明的进一步的实施方案还涉及封装的形式的生理学清凉剂或生理学清凉剂混合物或调味制剂。

[0647] 合适的包衣材料是例如淀粉,包括它们的降解产物和化学或物理产生的衍生物(特别是糊精和麦芽糊精)、明胶、阿拉伯胶、琼脂、印度胶、结冷胶、改性和未改性的纤维素、普鲁兰多糖、凝胶多糖、角叉菜胶、藻酸、藻酸盐、果胶、菊粉、黄原胶以及这些物质中的两种或更多种的混合物。

[0648] 在上述包衣材料中,明胶(特别是猪、牛、家禽和/或鱼明胶)是优选的,其优选具有大于或等于20,优选大于或等于24的溶胀系数。明胶也是特别优选的,因为它易于获得并且可以以不同的溶胀系数获得。

[0649] 同样优选的是麦芽糊精(特别是基于谷物,特别是玉米、小麦、木薯或土豆),其优选具有在10至20范围内的DE值。纤维素(例如纤维素醚)、藻酸盐(例如藻酸钠)、角叉菜胶(例如β-、ι-、λ-和/或κ-角叉菜胶)、阿拉伯胶、凝胶多糖和/或琼脂也是优选的。

[0650] 同样优选的是藻酸盐胶囊,如在以下出版物中详细描述的那些:EP 0389700A1、US 4,251,195、US 6,214,376、WO 2003055587或WO 2004050069A1。

[0651] 在一个进一步的优选实施方案中,所述胶囊的壳由三聚氰胺-甲醛树脂或阳离子单体或生物聚合物(如壳聚糖)与阴离子单体(例如(甲基)丙烯酸盐或藻酸盐)的凝聚产物组成。

[0652] 所述胶囊通常是用成膜聚合物包被的细分散液相或固相,在其生产过程中,所述聚合物在乳化和凝聚或界面聚合后沉积在待包被的材料上。根据另一种方法,将熔融的蜡掺入到基质("微海绵")中,该基质也可以用成膜聚合物包被为微粒。根据第三种方法,将颗粒交替地用不同电荷的聚电解质包被("逐层"方法)。微观小胶囊可以进行干燥并像粉末一样使用。

[0653] 除了单核微胶囊外,还已知多核聚集体,其也称为微球,其含有两个或更多个分布在连续壳材料中的核。单核或多核微囊还可以被额外的第二个、第三个等的壳包被。所述壳可以由天然、半合成或合成的材料组成。天然的壳材料包括阿拉伯胶、琼脂、琼脂糖、麦芽糊精、藻酸或其盐,例如藻酸钠或藻酸钙、脂肪和脂肪酸、鲸蜡醇、胶原蛋白、壳聚糖、卵磷脂、明胶、白蛋白、虫胶、多糖,例如淀粉或葡聚糖、多肽、蛋白质水解物、蔗糖和蜡。半合成的包衣材料包括化学改性的纤维素,特别是纤维素酯和醚,例如醋酸纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素,以及淀粉衍生物,特别是淀粉醚和酯。合成的包衣材料例如是诸如聚丙烯酸酯、聚酰胺、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮的聚合物。

[0654] 现有技术中用于生产微胶囊的包衣材料/壳材料的实例是以下商品(壳材料示于括号中):HallcrestMicrocapsules(明胶、阿拉伯胶)、Coletica Thalaspheres(海洋胶原蛋白)、Lipotec Millicapsules(海藻酸、琼脂)、Induchem Unispheres(乳糖、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素)、Unicerin C30(乳糖、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素)、Kobo Glycospheres(改性淀粉、脂肪酸酯、磷脂)、Softspheres(改性琼脂)和KuhsProbiolNanospheres(磷脂)以及Primaspheres和Primasponges(壳聚糖、藻酸盐)和Primasys(磷脂)。

[0655] 壳聚糖微胶囊及其生产方法是现有技术中公知的:WO 01/01926、WO 01/01927、WO 01/01928、WO 01/01929。可例如通过以下方法获得具有平均直径在0.0001mm至5mm,优选地0.001mm至0.5mm,特别地0.005mm至0.1mm范围内,由壳膜和含有活性成分的基质组成的微胶囊:

[0656] (1)由凝胶形成剂、阳离子聚合物和活性成分制备基质,

[0657] (2)如果需要,将所述基质分散在油相中,

[0658] (3)用阴离子聚合物的水溶液处理经分散的基质,和如果需要,移除所述油相。

[0659] 上述步骤(1)和(3)是可互换的,只要在步骤(1)中使用阴离子聚合物代替阳离子聚合物,反之亦然。

[0660] 所述胶囊也可以通过用不同电荷的聚电解质的层交替包被所述活性成分(逐层技术)来生产。在此背景下,参考欧洲专利EP 1064088 B1(Max Planck Society)。

[0661] 如前所述,新的清凉剂或新的清凉剂混合物的两个基本特性是,一方面作为拮抗剂或激动剂调节TRPM8受体,并且以此方式触发生理学反应,即对皮肤或黏膜产生强烈且有效的清凉化效果,和另一方面减少或掩盖令人不快的味道。然而,首先,应强调即使少量也能产生强烈且有效的清凉化效果的能力。

[0662] 因此,本发明的另一个方面涉及根据本发明的生理学清凉剂或根据本发明的生理学清凉剂混合物的用途,其用作冷薄荷醇受体TRPM8的调节剂,优选用于体内和/或体外调节,特别是用作TRPM8受体激动剂或TRPM8受体拮抗剂。

[0663] 在根据本发明的用途中,使受体TRPM8与至少一种根据本发明的清凉剂或根据本发明的生理学清凉剂混合物接触,其在使用重组表达人类TRPM8受体的细胞的细胞活性测试中调节这些细胞对Ca^{2+}离子的通透性。

[0664] 合适的调节剂可以仅充当拮抗剂或激动剂,特别是仅充当激动剂,或者同时充当拮抗剂和激动剂。特别地,根据所选的相应调节剂浓度,可以发生激动剂或拮抗剂作用。

[0665] "激动剂"是介导TRPM8受体的活化性的物质,即诱导Ca^{2+}离子流入冷敏感神经元,从而传达冷的感觉。

[0666] 另一方面,"拮抗剂"是可以抵消TRPM8受体这种活化性的化合物。

[0667] 根据本发明的调节剂,即所述一种生理学清凉剂或所述清凉剂混合物,可以通过可逆或不可逆、特异性或非特异性地与TRPM8受体分子结合来发挥它们作用。结合通常是非共价的,经由离子和/或非离子的,例如疏水的,与所述受体分子的相互作用。术语"特异性"包括与一种或多种不同的TRPM8受体分子(例如不同来源或不同亚型的TRPM8分子)的排它性相互作用。另一方面,术语"非特异性"是所述调节剂与几种具有不同功能和/或序列的不同受体分子的相互作用,然而,由此可以确定TRPM8受体的期望激动和/或拮抗调节(如上文所述)。

[0668] 在根据本发明的用途中,优选地,在上述优选的变体中,所述调节剂对细胞Ca^{2+}离子通透性具有激动或拮抗作用。

[0669] 其中所述调节剂是TRPM8受体激动剂的根据本发明的用途的变体是特别优选的。

[0670] 由于其在皮肤或黏膜上诱导清凉化效果的生理学特性,本发明的另外的方面涉及根据本发明的清凉剂或清凉剂混合物用于在人类或动物的皮肤或黏膜上产生生理学清凉化效果的用途。

[0671] 替代性地,根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物用于通过含有所述生理学清凉剂或所述生理学清凉剂混合物的包装或含有所述生理学清凉剂或所述生理学清凉剂混合物的纺织品来诱导清凉化效果。

[0672] 由于其减少或掩盖调味剂的令人不快的味道(例如苦味或涩味)的附加特性,本发明的另外的方面涉及使用根据本发明的生理学清凉剂或清凉剂混合物来改进调味品的味道属性。这允许减少或掩盖调味品(尤其是诸如甜菊苷的甜味剂)的已知味道缺点。特别地,甚至当少量添加时,也能有效减少或掩盖辛辣、苦味或金属回味。

[0673] 根据本发明的清凉剂或根据本发明的生理学清凉剂混合物或根据本发明的芳香制剂具有广泛的应用领域,特别是在食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品中。

[0674] 特别地,根据本发明的生理学清凉剂或生理学清凉剂混合物或调味制剂由于其清

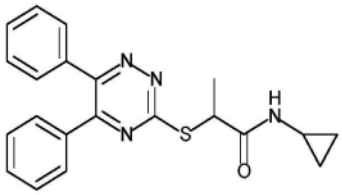
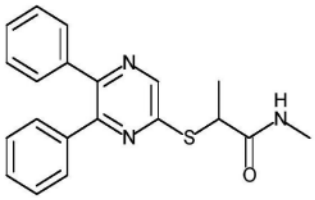
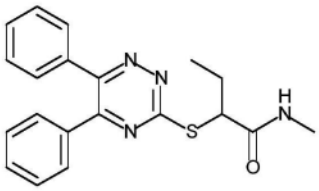
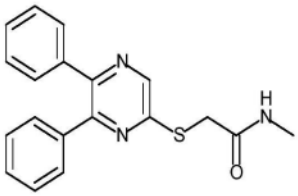
凉化特性和/或增味特性而用于生产食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品。

[0675] 因此,本发明的另一个目的是一种或多种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂用于制造食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品的用途。

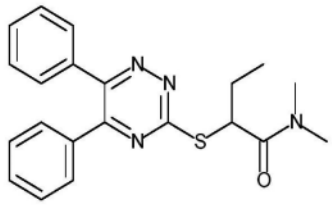
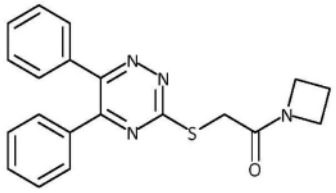
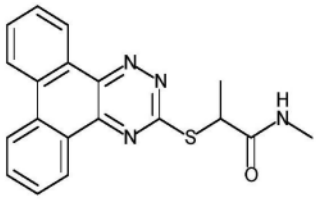
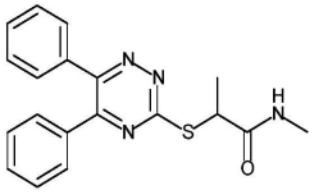
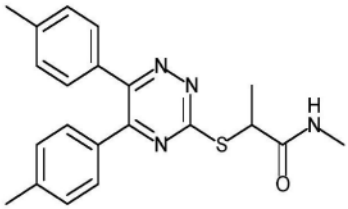
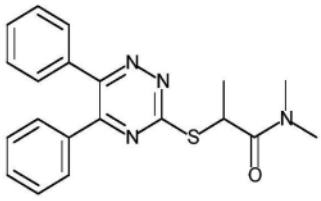
[0676] 由于所述的有利性质,根据本发明的清凉剂,如由通式(I)至(VIII)、(Va)、(VIa)、(VIIa)或(VIIIa)表示和定义的或如表1、表2、表A或表B所示的,适用于根据本发明的用途,即用作调节剂,用于在人或动物的皮肤或黏膜上产生生理学清凉化效果或用于诱导清凉化效果,用于改进调味物质的味道属性,特别是用于降低或掩盖令人不快的味道,用于制造食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品,或用作药物,如本文所详细描述的,其优选选自表5或表6中所示的化合物。

[0677] 表5:根据本发明的优选结构

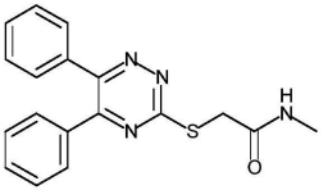
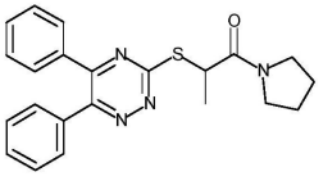
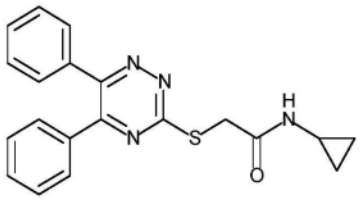
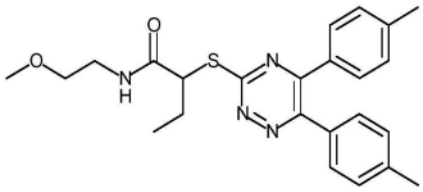
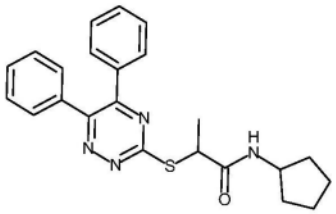
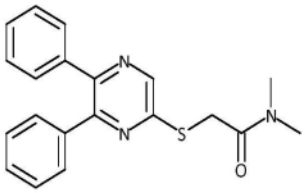
[0678]

化合物	TRPM8 活化性	TRPM8 EC50 [μM]	感官评价	结构	IUPAC 名称
B-01	262	0.05	4.2		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02	227	0.08	4.1		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03	221	0.07			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-04	210	0.37			2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺

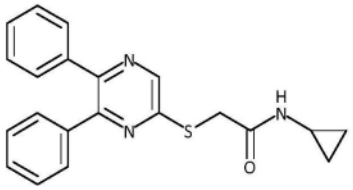
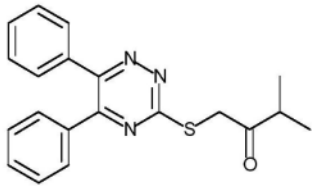
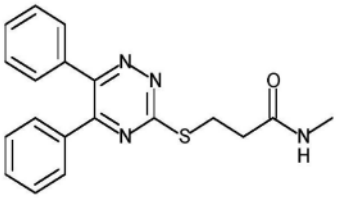
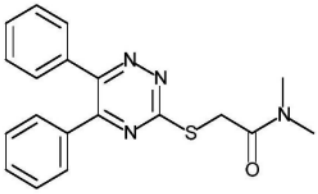
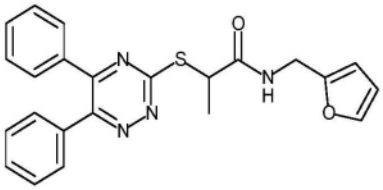
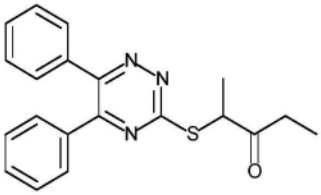
[0679]

B-05	205	0.1			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺
B-06	205	0.28	3.0		1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酮
B-07	203	0.92	0.75		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11	143	1.43	5.3		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14	122				2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15	109				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺

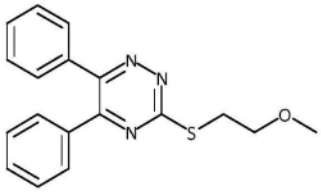
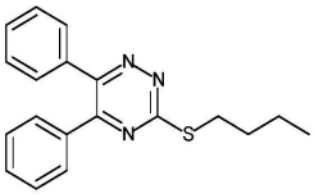
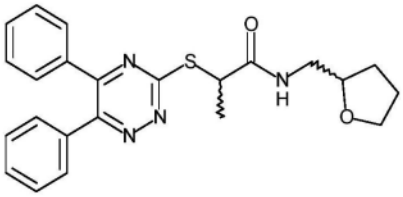
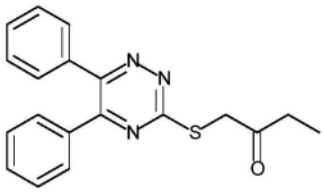
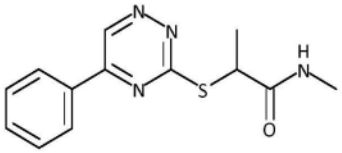
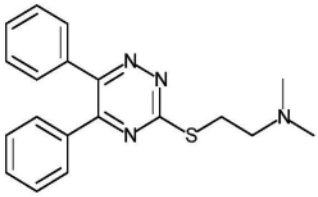
[0680]

B-17	102				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-乙酰胺
B-18	101	5.36			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-19	101		1.9		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酰胺
B-21	90				2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺
B-22	87				N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-23	73				2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙酰胺

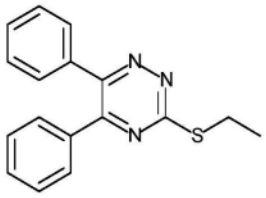
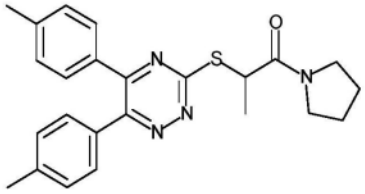
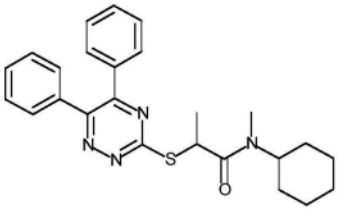
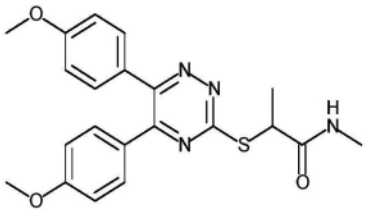
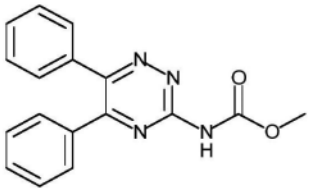
[0681]

B-24	68				N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-乙酰胺
B-25	57				1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-3-甲基-丁-2-酮
B-26	56				3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-27	56				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙酰胺
B-28	53				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29	42				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮

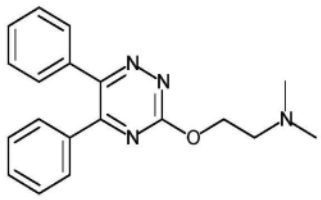
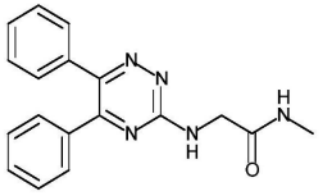
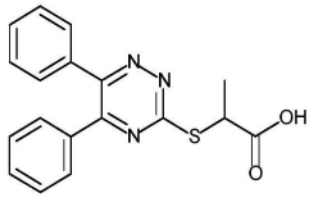
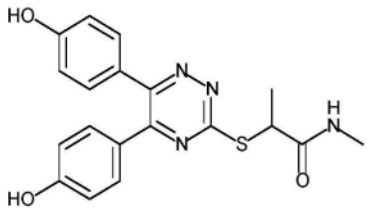
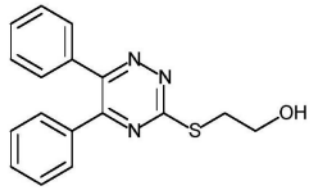
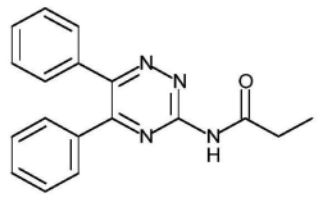
[0682]

B-30	41				3-(2-甲氧基乙基硫烷基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-31	40				3-丁基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-32	37				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺
B-33	25				1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁-2-酮
B-34	25				N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-36	20				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺

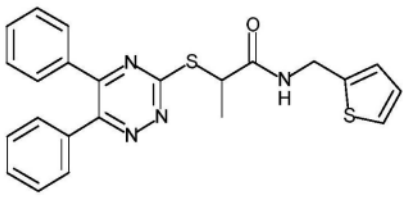
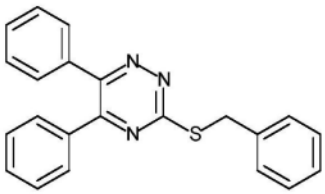
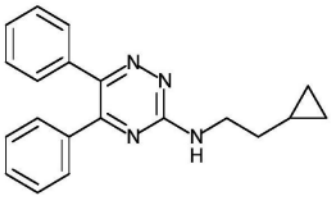
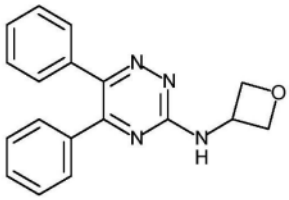
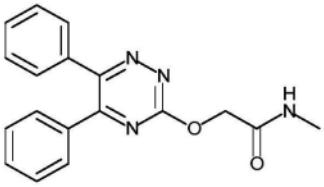
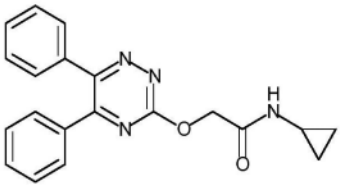
[0683]

B-37	13				3-乙基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-38	11				2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-39	11				N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-40	9				2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-41	8				N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基甲酸甲酯

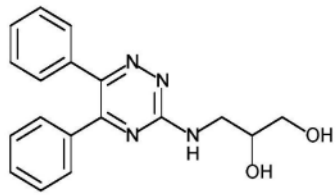
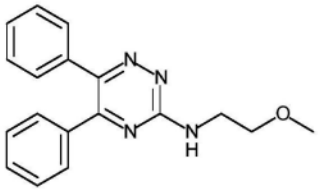
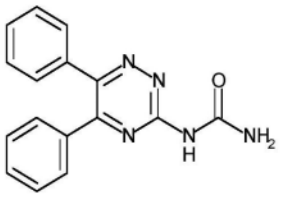
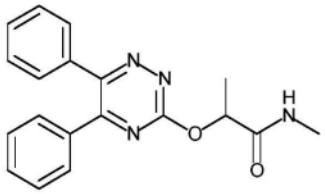
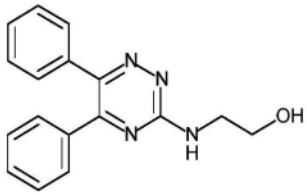
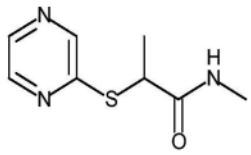
[0684]

B-42	8				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N,N-二甲基-乙胺
B-43	6				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]-N-甲基-乙酰胺
B-44	5				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸
B-45	5				2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-46	5				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙醇
B-47	4				N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)丙酰胺

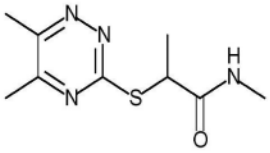
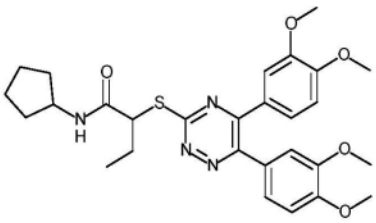
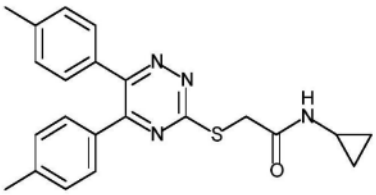
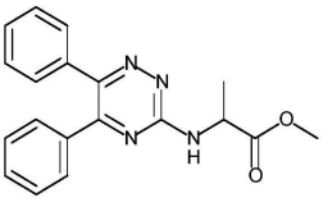
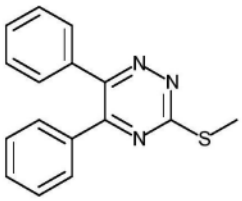
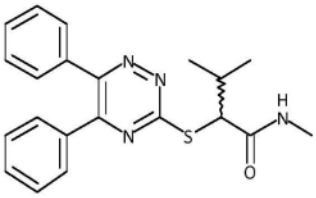
[0685]

B-48	4				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-49	3				3-苄基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-50	3				N-(2-环丙基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-51	3				N-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-52	3				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-乙酰胺
B-53	2				N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]乙酰胺

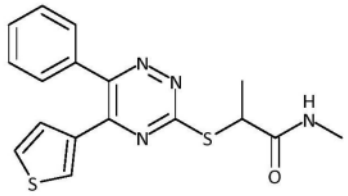
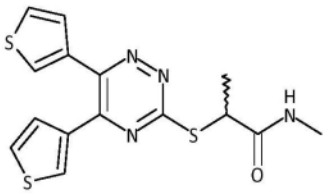
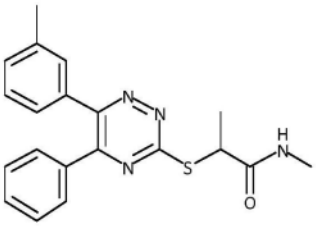
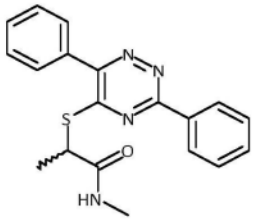
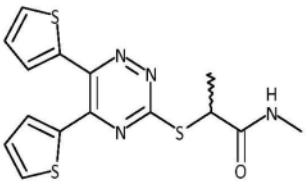
[0686]

B-54	2				3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙烷-1,2-二醇
B-55	2				N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-56	2				(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)脲
B-57	2				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-丙酰胺
B-58	1				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]乙醇
B-59	1				N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺

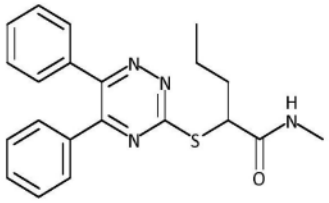
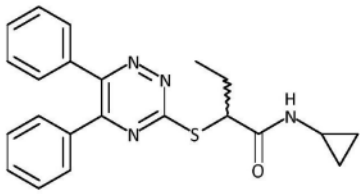
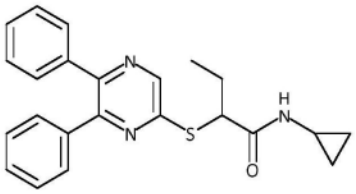
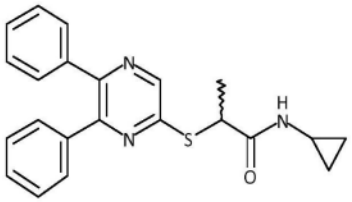
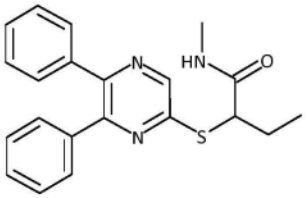
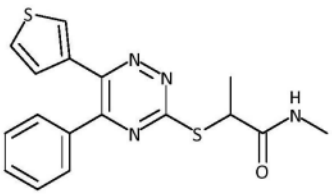
[0687]

B-60	1				2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-61	1				2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺
B-62	0				2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环丙基-乙酰胺
B-63	-2				2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙酸甲酯
B-64	-3				3-甲硫基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-65					2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺

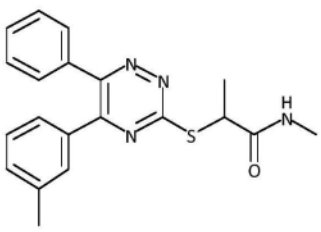
[0688]

B-66					N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67					2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-68					N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-69					2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-70					2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

[0689]

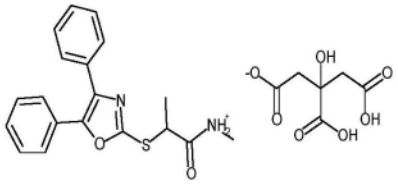
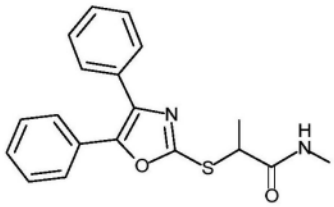
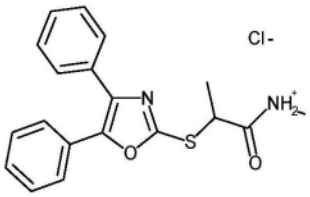
B-71					2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺
B-72					N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73					N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺
B-74					N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75					2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺
B-76					N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0690]

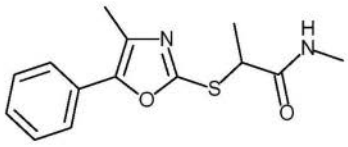
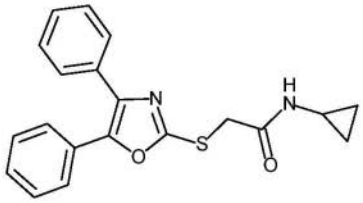
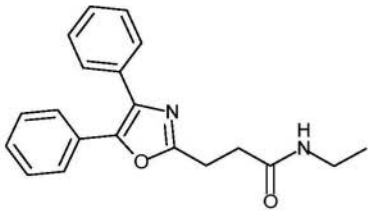
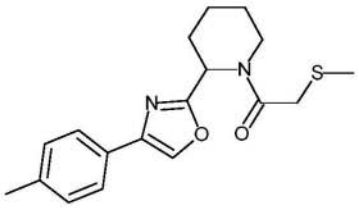
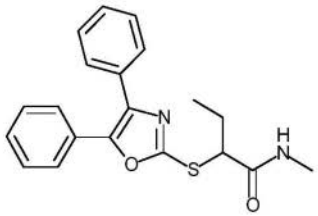
B-77					N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0691] 表6:根据本发明的优选使用的结构

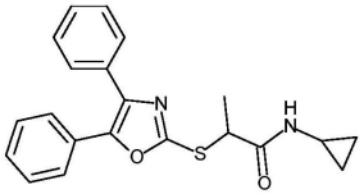
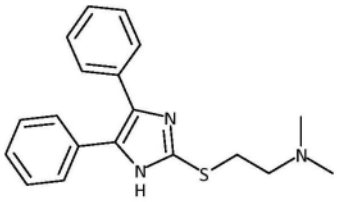
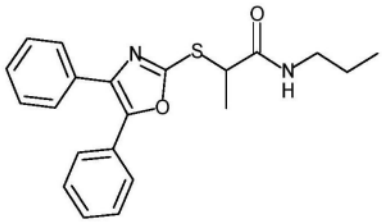
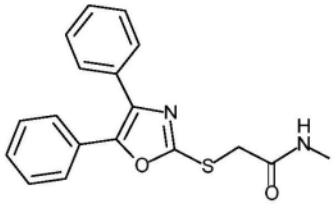
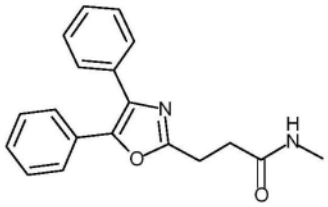
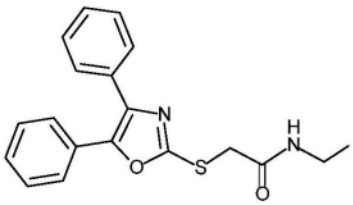
[0692]

化合物	TRPM8 活化性	TRPM8 EC50 [μM]	感官评价	结构	IUPAC 名称
A-01	278	0.01			3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代-戊酸盐；2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵
A-02	265	0.01	5.4		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03	260	0.01			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵；氯化物

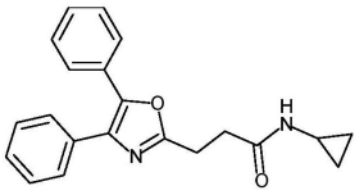
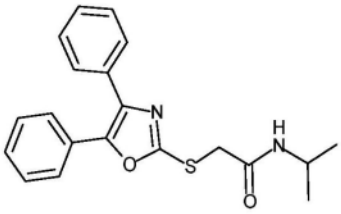
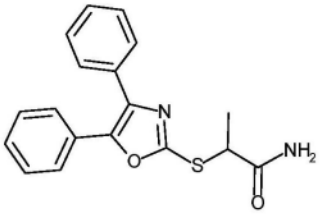
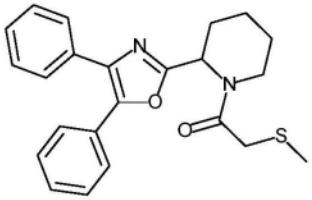
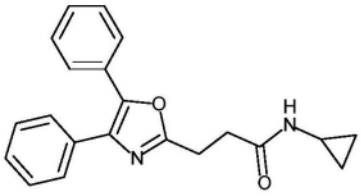
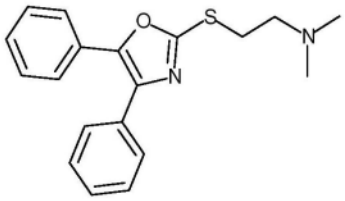
[0693]

A-04	215	0.6	0.5	及对映异构体 	外消旋-(1S,2R)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-05	190	2.31	1.1		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-06	186	0.34			N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-07	183	0.15	2.67		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-乙基-丙酰胺
A-08	177	0.11			2-甲硫基-1-[2-[4-(对甲苯基)噁唑-2-基]-1-哌啶基]乙酮
A-09	120	1.54	4.66		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺

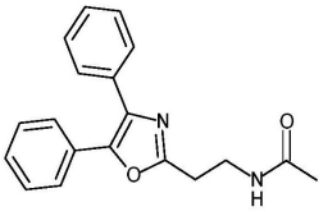
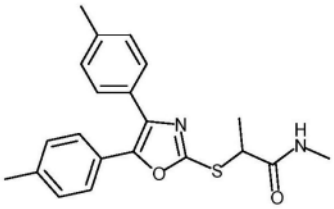
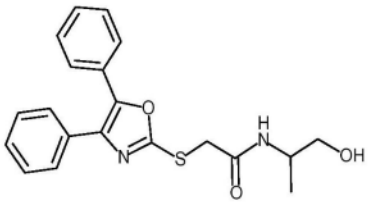
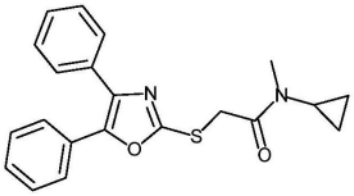
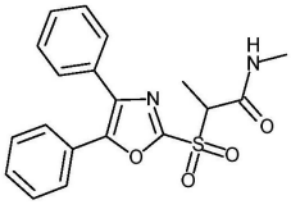
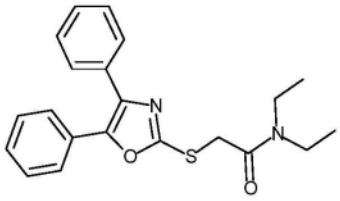
[0694]

A-10	117	2.13	5.38		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-11	5				2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N,N-二甲基乙胺
A-12	112	5.09	1.26		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺
A-15	98	7.14			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-16	117	4.27	2.3		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙酰胺
A-17	91	5.85			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-乙基-乙酰胺

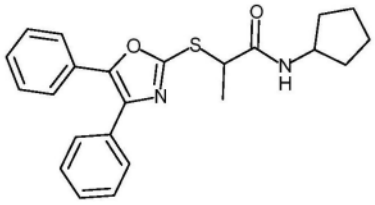
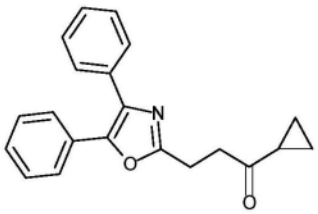
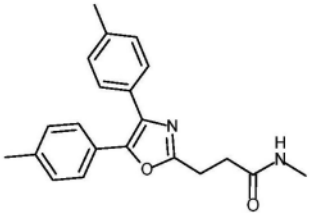
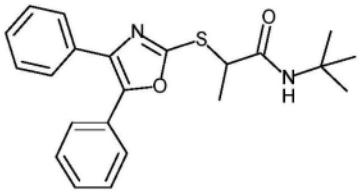
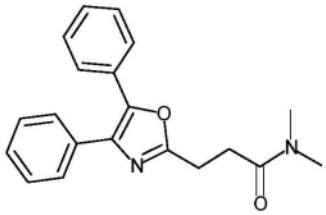
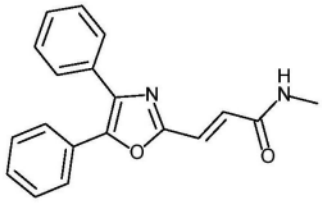
[0695]

A-18	80		0.71		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-19	75				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丙基-乙酰胺
A-20	73		0.81		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺
A-21	70				1-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-甲硫基-乙酮
A-22	69		0.8		N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-23	62				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙胺

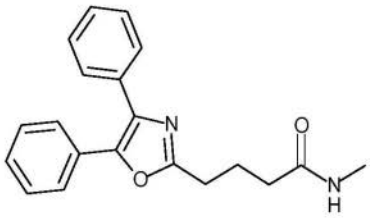
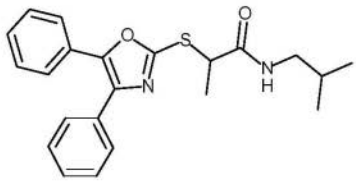
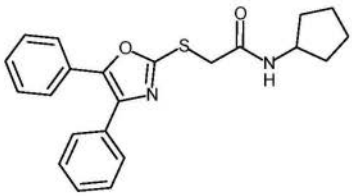
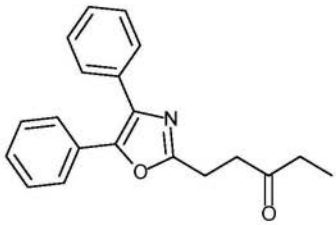
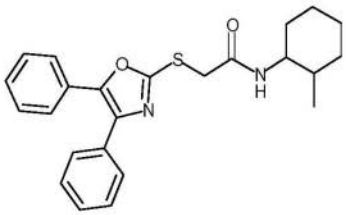
[0696]

A-24	56	11.27			N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]乙酰胺
A-25	55				2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-26	51				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-27	42	18.04			N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-28	40				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺
A-29	36				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二乙基-乙酰胺

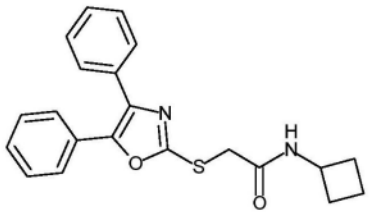
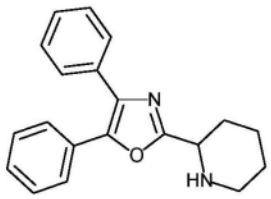
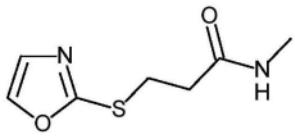
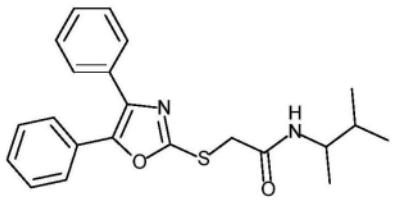
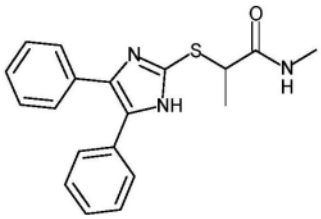
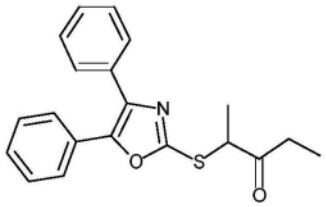
[0697]

A-30	26				N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-31	24				1-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙烷-1-酮
A-32	23				3-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]-N-甲基-丙酰胺
A-33	21				N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-34	16				3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N,N-二甲基-丙酰胺
A-35	13				(E)-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙-2-烯酰胺

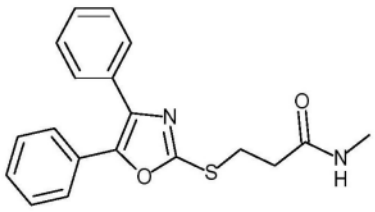
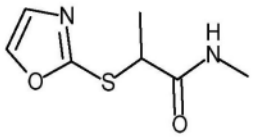
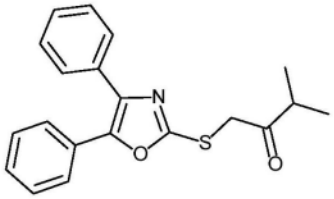
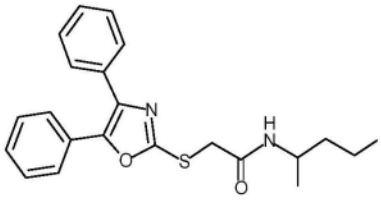
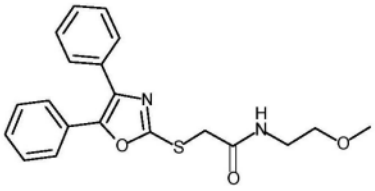
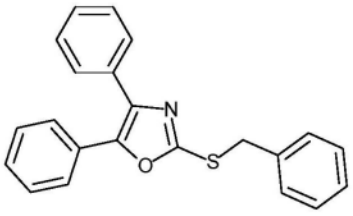
[0698]

A-36	12				4-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丁酰胺
A-37	7				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺
A-38	6				N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-39	5		0.7	及对映异构体 	外消旋-(1S,2S)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-40	5				1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)戊-3-酮
A-42	4				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲基环己基)乙酰胺

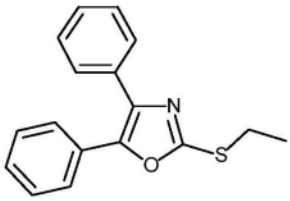
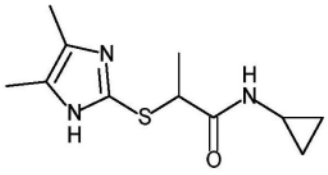
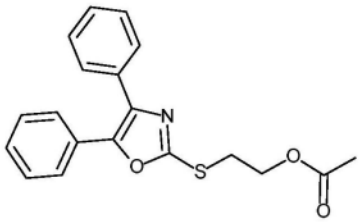
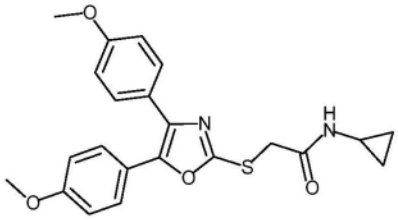
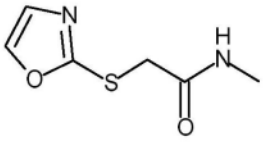
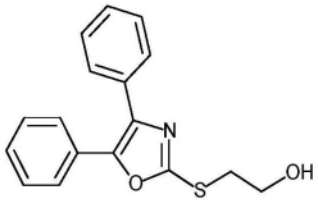
[0699]

A-43	3				N-环丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-44	3				4,5-二苯基-2-(2-哌啶基)噁唑
A-45	2				N-甲基-3-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-46	2				N-(1,2-二甲基丙基)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-47	2				2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48	2				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮

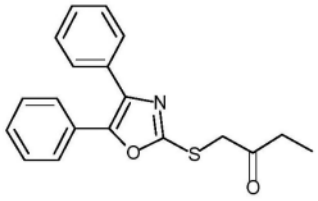
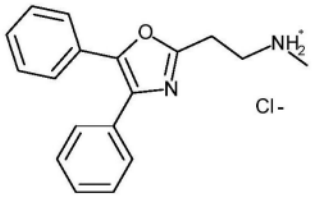
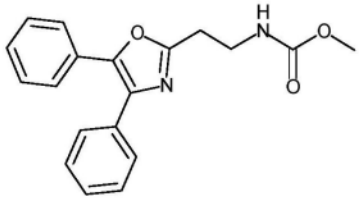
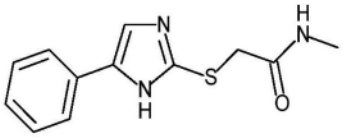
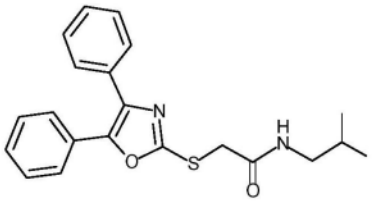
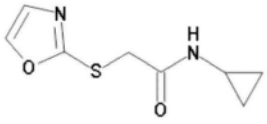
[0700]

A-49	2				3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-50	1				N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-51	1				1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-3-甲基-丁-2-酮
A-52	1				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(1-甲基丁基)乙酰胺
A-53	1				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
A-54	1				2-苄基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑

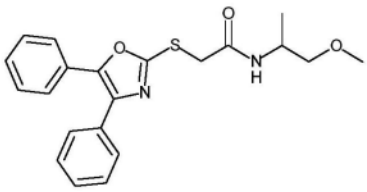
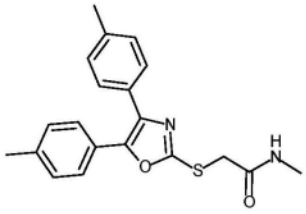
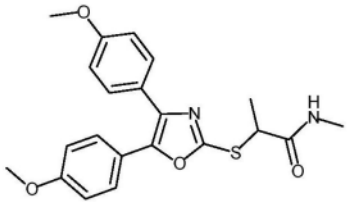
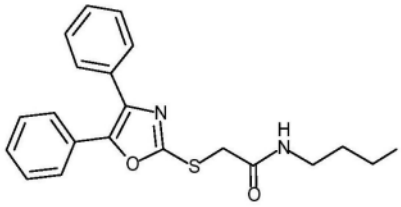
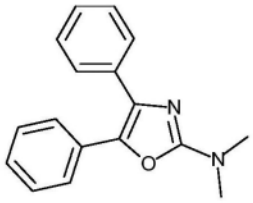
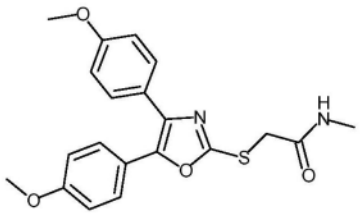
[0701]

A-55	1		0.59		2-乙基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑
A-56	1				N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-57	1				乙酸2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙酯
A-58	1				2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-环丙基-乙酰胺
A-59	1				N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-60	0				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙醇

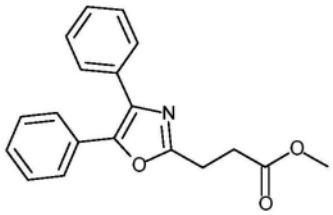
[0702]

A-61	0				1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丁-2-酮
A-62	0				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基-甲基-铵;氯化物
A-63	-1				N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]氨基甲酸甲酯
A-64	-1				N-甲基-2-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]乙酰胺
A-65	-1				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-乙酰胺
A-66	-1				N-环丙基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺

[0703]

A-67	-2				2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-68	-2				2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-69	-2				2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-70	-2				N-丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-71	-3				N,N-二甲基-4,5-二苯基-噁唑-2-胺
A-72	-5				2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺

[0704]

A-73	-5				甲基 3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺

[0705] 在上述化合物中,优选使用化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07、B-11、B-14、B-15、B-17、B-18、B-19和B-21以及使用化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-11、A-12、A-15、A-16和A-17,因为它们具有显著的TRPM8活化性、EC50值和清凉化强度。然而,最优选的是使用化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06、B-07和B-11中的一种以及化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-05、A-06、A-07、A-08、A-09、A-10、A-11和A-12中的一种,因为它们具有出色的TRPM8活化性、EC50值和清凉化强度。

[0706] 在另一个方面,本发明因此还包含食物、营养补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品,其包含根据本发明的生理学清凉剂或生理学清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂。

[0707] 所述一种或多种清凉剂的含量取决于上述产品的类型和用途,并且优选基于最终产品的总重量计为按重量计的约0.1ppm至10%,优选1%至10%。在口腔护理应用中,例如在牙膏或漱口水中,一种或多种清凉剂的含量为0.1ppm至500ppm。

[0708] 通常用于提供所需的灵敏度调节水平的宽浓度范围可以是约0.001ppm至1000ppm,或约0.01ppm至约500ppm,或约0.05ppm至约300ppm,或约0.1ppm至约200ppm,或约0.5ppm至约150ppm,或约1ppm至约100ppm。

[0709] 优选地,所述食品是烘焙产品,例如面包、干饼干、蛋糕、其它烘焙食品、糖果(例如巧克力、巧克力棒产品、其它棒产品、水果软糖、硬焦糖和软焦糖、口香糖)、酒精或非酒精饮料(例如咖啡、茶、冰茶、葡萄酒、葡萄酒基饮料、啤酒、啤酒基饮料、利口酒、杜松子酒、白兰地、(碳酸)水果基软饮料、(碳酸)等渗饮料、(碳酸)软饮料、果肉饮料、汽水、水果和蔬菜汁、水果或蔬菜汁制剂、速溶饮料(例如速溶可可饮料、速溶茶饮料、速溶咖啡饮料、速溶水果饮料)、肉制品(例如火腿、新鲜香肠或生香肠制剂、调味或腌制的新鲜或腊肉制品)、蛋或蛋制品(干蛋品、蛋清、蛋黄)、谷物制品(例如早餐谷物、麦片棒、预煮即食米制品)、乳制品(例如牛奶饮料、酪乳饮料、牛奶冰淇淋、酸奶、克菲尔、奶油干酪、软奶酪、硬奶酪、奶粉、乳清、乳清饮料、黄油、酪乳、部分或完全水解的含乳蛋白产品)、由大豆蛋白或其它大豆分离物制成的产品(例如豆奶及其制品、含大豆蛋白的果汁饮料、含大豆卵磷脂的制剂、发酵制品,例如豆腐或豆豉或由它们制成的制品)、由其它植物蛋白源制成的制品,例如燕麦蛋白饮料、水果制品(例如果酱、水果冰淇淋、水果沙司、水果馅)、由大豆蛋白或其它大豆级分制成的制品(例如豆奶及其制品)、水果制剂(例如果酱、水果冰淇淋、水果沙司、水果馅)、蔬菜制剂(例如番茄酱、沙司、干菜、冷冻蔬菜、预煮蔬菜、煮熟蔬菜)、小吃(例如烤制或油炸土豆片或土豆面团制品、玉米或花生基挤压物)、脂肪和油基制品或其乳液(例如蛋黄酱、调味蛋黄酱、调料)、其它即食食品和汤(例如干汤、速溶汤、预煮汤)、香料、调味混合物,和特别是调味品,其用于例如零食:调味品),其用于例如零食行业。

[0710] 除常规食物成分外,上述食物还含有至少一种有效量(即清凉化量)的至少一种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂。

[0711] 基于成品制剂的总重量计,这些制剂中的清凉剂或清凉剂混合物或调味制剂的含量优选为约0.1重量%至约10重量%,和特别是约1重量%至2重量%。

[0712] 合适的赋形剂可以用于制造根据本发明的产品,例如食品、食品补充剂、化妆品或药物制剂、动物饲料、纺织品、包装或烟草产品。合适的赋形剂包括但不限于乳化剂、增稠剂、食品酸、酸度调节剂、维生素、抗氧化剂、增味剂、用于掩盖不愉快味道印象的活性成分、

食品着色剂等。

[0713] 特别地,还可以向根据本发明的上述产品中添加其它常规添加剂或辅助物质,例如调味品或用于掩盖令人不快的味道印象的活性成分。

[0714] 调味剂:优选的调味剂是能产生甜味印象的那些调味剂,其中产生甜味印象的另外的调味剂优选选自:香兰素、乙基香兰素、异丁酸乙基香兰酯(=3乙氧基-4-异丁酰氧基苯甲醛)、呋喃酮(2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮)及衍生物(例如环高呋喃酮、2-乙基-4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮)、酱油酮(2-乙基-5-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮和5-乙基-2-甲基-4-羟基-3(2H)-呋喃酮)、麦芽酚及衍生物(例如乙基麦芽酚)、香豆素及衍生物、γ-内酯(例如γ-十一烷酸内酯、γ-壬内酯)、δ-内酯(例如4-甲基δ-内酯、马索内酯、δ-癸内酯、Tuberolacton)、山梨酸甲酯、双香兰素、4-羟基-2(或5)-乙基-5(或2)-甲基-3(2H)呋喃酮、2-羟基-3-甲基-2-环戊烯酮、3-羟基-4,5-二甲基-2(5H)-呋喃酮、水果酯和水果内酯(例如乙酸正丁酯、乙酸异戊酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、丁酸正丁酯、丁酸异戊酯、3-甲基丁酸乙酯、正己酸乙酯、正己酸烯丙酯、正己酸正丁酯、正辛酸乙酯、3-甲基-3-苯基缩水甘油酸乙酯、2-反式-4-顺式-癸二烯酸乙酯、4-(对羟基苯基)-2-丁酮、1,1-二甲氧基-2,2,5-三甲基-4-己烷、2,6-二甲基-5-庚烯-1-醛、4-羟基肉桂酸、4-甲氧基-3-羟基肉桂酸、3-甲氧基-4-羟基肉桂酸、2-羟基肉桂酸、2,4-二羟基苯甲酸、3-羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸、香草酸、高香草酸、香草扁桃酸和苯乙醛。

[0715] 用于掩盖令人不快的味觉的活性成分:此外,口服制剂还可以包含其它物质,这些物质也可用于掩盖苦味和/或涩味的味道印象。这些另外的矫味剂选自例如以下列表:核苷酸(例如5'-单磷酸腺苷、5'-单磷酸胞苷)或其生理学上可接受的盐、Lactisolen、钠盐(例如氯化钠、月桂酸钠)、钠盐(例如氯化钠、乳酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、葡萄糖酸钠)、羟基黄烷酮,优选圣草酚、Sterubin(圣草酚-7-甲基醚)、高圣草酚,以及它们的钠、钾、钙、镁或锌盐(例如氯化钠、乳酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、葡萄糖酸钠)、其镁或锌盐(特别是如EP 1258200A2中所述的那些)、羟基苯甲酸酰胺,优选2,4-二羟基苯甲酸香草酰胺、2,4-二羟基苯甲酸苯甲酸N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)酰胺、2,4,6-三羟基苯甲酸-N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)酰胺、2-羟基苯甲酸-N-4-(羟基-3-甲氧基苄基)酰胺、4-羟基苯甲酸-N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)酰胺、2,4-二羟基苯甲酸-N-(4-羟基-3-甲氧基苄基)酰胺单钠盐、2,4-二羟基苯甲酸-N-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺、2,4-二羟基苯甲酸-N-(4-羟基-3-乙氧基苄基)酰胺、2,4-二羟基苯甲酸-N-(3,4-二羟基苄基)酰胺和2-羟基-5-甲氧基-N-[2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙基]酰胺;4-羟基苯甲酸香草酰胺(特别是WO 2006/024587中所述的那些);羟基脱氧安息香,优选2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(2,4,6-三羟基苯基)乙酮、1-(2,4-二羟基苯基)-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-乙酮和1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酮)(特别是WO 2006/106023中所述的那些);羟基苯基烷二酮,如姜二酮-[2]、姜二酮-[3]、姜二酮-[4]、脱氢姜二酮-[2]、脱氢姜二酮-[3]、脱氢姜二酮-[4])(特别是WO 2007/003527中所述的那些);二乙酰三聚体(特别是WO 2006/058893中所述的那些);γ-氨基丁酸(特别是WO 2005/096841中所述的那些);双香兰素(特别是WO 2004/078302中所述的那些)和4-羟基二氢查耳酮(优选US2008/0227867A1中所述的那些),特别是根皮素和二氢异甘草素(Davidigenin)、氨基酸或由乳清蛋白与卵磷脂形成的混合物、WO 2007/014879中公开的橙皮素、WO 2007/107596中公开的4-羟基二氢查耳酮、或EP 1955601

A1中描述的丙烯基苯基糖苷(Chavicolglycosiden)、或来自甜茶(Rubussuavissimus)的萃取物、EP 2298084A1中描述的来自绣球花(Hydrangea macrophylla)的萃取物、EP 2008530A1中描述的山茱萸(Pellitorin)和衍生的芳香组合物、WO 2008/046895A1和EP 1989944A1中描述的鲜味化合物、EP 2064959A1和EP 2135516A1中描述的鲜味化合物、香草木脂素、肠二醇和N-癸二烯酰氨基酸及其混合物。

[0716] 本发明的另外目的涉及化妆品或药物制剂,其包含一种或多种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂。

[0717] 根据本发明的试剂可以特别是皮肤化妆品、头发化妆品、皮肤病学、卫生学或药学试剂。特别地,根据本发明的活性成分,其具有清凉化效果,特别地用于皮肤和/或头发化妆品或用作口腔护理产品。

[0718] 根据本发明的头发或皮肤护理组合物或制剂优选以乳液、分散体、悬浮液的形式、以水性表面活性剂制剂、乳剂、洗剂、乳霜、香脂、软膏、凝胶、颗粒、粉末、棒状制剂(如口红)、泡沫、气雾剂或喷雾剂的形式存在。此类配制剂非常适合外用制剂。合适的乳液是水包油乳液和油包水乳液或微乳液。通常,头发或皮肤化妆品制剂用于施用于皮肤(局部)或头发上。术语“局部制剂”是指适合将活性成分以细分散形式(例如,以可通过皮肤吸收的形式)施用于皮肤上的制剂。例如,水性和水醇溶液、喷雾剂、泡沫、泡沫气溶胶、软膏、水性凝胶、O/W或W/O型乳液、微乳液或化妆品棒制剂适合于此目的。根据本发明的化妆品组合物的一个实施方案,其含有载体。优选的载体是水、气体、水基液体、油、凝胶、乳液或微乳液、分散体或它们的混合物。所述载体表现出良好的皮肤相容性。水性凝胶、乳剂或微乳剂对于局部制剂特别有利。

[0719] 根据本发明的教导还包括将本文所述的活性成分用于医疗目的,特别是用于治疗个体的药物组合物的用途,所述个体优选哺乳动物,特别是人、农场动物或家畜。为此目的,将所述活性成分以药物组合物的形式施用,所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和至少一种根据本发明的活性成分以及任选的另外的活性成分。这些组合物可以通过例如口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内或鼻内途径施用。

[0720] 合适的药物配制剂或组合物的实例包括固体剂型,如粉末、粉末、颗粒、片剂、锭剂、小袋、扁囊剂、包衣片剂、胶囊(例如硬明胶胶囊和软明胶胶囊)、栓剂或阴道剂型、半固体剂型,例如软膏、乳膏、水凝胶、糊剂或贴剂,以及液体剂型,例如溶液、乳剂(特别是油包水乳剂)、悬浮液、乳膏、水凝胶、糊剂或贴剂、乳膏、水凝胶、糊剂或贴剂,以及液体剂型,例如溶液、乳剂(特别是水包油乳剂)、悬浮液(例如洗剂)、注射和输注制剂、眼药水和滴耳液。植入式递送装置也可用于施用根据本发明的抑制剂。此外,还可以使用脂质体、微球或聚合物基质。可能的药物试剂包括感冒糖浆、伤口软膏或伤口喷雾剂。还可以将这些物质掺入到膏药或药片中,特别是如果这些膏药或药片含有本身具有令人不快的味道的活性成分。

[0721] 因此,本发明的另外的目的包括作为药物的,特别是作为用于缓解皮肤和黏膜疼痛和炎症病症的药物的根据本发明的清凉剂或清凉剂混合物。由于其清凉化特性,根据本发明的清凉剂特别适用于预防、对抗或缓解咳嗽、感冒、炎症、喉咙痛或声音嘶哑的症状。

[0722] 由于它们有效的清凉化效果,本文所述的物质和制剂还适用于治疗皮肤、黏膜和关节的炎症病症。

[0723] 由于它们调节受体TRPM8的特性,其中所述受体TRPM8的基因表达,即TRPM8基因的

表达,在癌症疾病中(例如在前列腺癌中)上调,因此根据本发明的药物制剂也优选用于肿瘤学,优选用于治疗前列腺癌或膀胱癌,或用于治疗膀胱无力。细胞中的相应蛋白质由细胞核中的相应基因编码。读取细胞核中的基因(转录)导致信使RNA(mRNA)的产生,其然后在核糖体上被"翻译"成细胞中的蛋白质(翻译)。这两个过程总体通常称为基因表达。

[0724] 然而,涩味、苦味和/或金属味不仅存在于上述调味剂和甜味剂中,还与许多活性药物成分有关,这使得它们难以服用,尤其是对儿童而言。此类活性药物成分的典通常实例如下:阿司匹林、米诺地尔、红霉素、二甲茚定、倍他米松、布洛芬、酮洛芬、双环芬酸、甲硝唑、阿昔洛韦、咪喹莫特、特比萘芬、环吡酮胺、扑热息痛和非甾体抗炎药((NSAID)类型的其它药物试剂及其混合物。

[0725] 因此,本发明还包含药物,该药物含有一种或多种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂,与至少一种另外的活性药物成分的组合,所述另外的药物活性成分选自:阿司匹林、米诺地尔、红霉素、二甲茚定、倍他米松、布洛芬、酮洛芬、双环芬酸、甲硝唑、阿昔洛韦、咪喹莫特、特比萘芬、环吡酮胺(Cyclopiroxolamin)、扑热息痛及其混合物。

[0726] 主题研究中还表明,根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物除了清凉化效果之外还增强了非甾体抗炎物质(NSAID),特别是布洛芬和酮洛芬的止痛特性,这也是本领域技术人员没有预料到的。因此,本发明还特别涉及与非甾体抗炎药(NSAID)类型的药物试剂的组合。

[0727] 因此,此类药物组合特别有利于在皮肤和黏膜以及关节的炎症的治疗中使用。

[0728] 所述药物可以含有根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物和活性药物成分,其重量比约为1:99至约10:90,并且特别地为2:98至约5:95。

[0729] 所述生理学清凉化效果还用于例如用于伤口和烧伤的药膏的配制剂以及用于昆虫叮咬的制剂。

[0730] 在根据本发明的化妆品或药物组合物的制剂中,根据本发明的清凉剂或清凉剂混合物通常与赋形剂混合或用其稀释。赋形剂可以是固体、半固体或液体材料,其用作所述活性成分的媒介、载体或介质。(一种或多种同时包含的根据本发明的清凉剂的)活性成分含量可以在很宽的范围内变化,并且在每种情况下基于所述制剂的总重量计,为按重量计约0.05ppm至10%,优选按重量计0.1ppm至10%。

[0731] 合适的赋形剂包括例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。此外,所述配制剂可以含有药学上可接受的载体或常规赋形剂,如润滑剂,例如牛脂、硬脂酸镁和矿物油、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;抗氧化剂;抗刺激剂;螯合剂;包衣剂;乳液稳定剂;成膜剂;凝胶形成剂;气味掩盖剂;矫味剂;树脂;水胶体;溶剂;增溶剂;中和剂;渗透促进剂;颜料;季铵化合物;赋脂剂和富脂剂;软膏、乳霜或油基;有机硅衍生物;涂抹助剂;稳定剂;灭菌剂;栓剂基体;片剂赋形剂,例如粘结剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或包衣剂;推进剂;干燥剂;乳浊剂;增稠剂;蜡;增塑剂;白油。相关实施方案基于专业知识,并在相关技术文献中进行了充分描述。

[0732] 根据本发明的制剂除了常规添加剂或助剂外,还可以含有化妆品和/或皮肤病学和/或药理学活性剂。合适的另外的活性成分的非限制性实例是:化妆品和/或皮肤病学活

性成分;抗菌活性成分;表面活性剂(阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性或两性离子表面活性剂)、油体、乳化剂、乳化试剂、抗菌剂和其它活性成分两性离子表面活性剂,油体、乳化剂、脂肪和蜡、珠光蜡、稠度剂和增稠剂、赋脂剂和稳定剂、聚合物、硅酮化合物、紫外线防护滤光剂、颜料(尤其是光防护颜料)、保湿剂、生物活性成分和抗氧化剂、除臭剂和细菌抑制剂、酶抑制剂、吸味剂、止汗剂、成膜剂、去屑剂、溶胀剂、驱虫剂、助溶剂、防腐剂、香水油和芳香剂、染料等。

[0733] 根据本发明的优选制剂选自:用于治疗、保护、护理和清洁皮肤和/或头发的产品或作为化妆品产品(作为免洗或冲洗产品)。

[0734] 根据制造方法和成分,所述配制剂包括例如分散剂、悬浮液、霜剂、洗剂或乳剂、凝胶(包括水凝胶,例如水分散凝胶、油凝胶)、喷雾剂(例如泵喷雾剂或带有推进剂的喷雾剂)、泡沫或用于化妆湿巾的浸渍溶液、肥皂、洗涤液、淋浴和沐浴制剂、沐浴产品(胶囊、油、片剂)。用于化妆湿巾的泡沫或浸渍溶液、肥皂、洗涤液、淋浴和沐浴制剂、沐浴产品(胶囊、油、片剂、盐、浴盐、肥皂等)、泡腾制剂、护肤产品,如乳液、软膏、糊剂、凝胶(如上文所述)、油、香脂、精华液、粉剂(例如敷面粉、爽身粉)、面膜、棒状物、滚珠棒状物、气雾剂(发泡、非发泡或后发泡)、除臭剂和/或止汗剂、漱口剂和漱口水、驱虫剂、防晒霜、晒后产品、剃须产品、须后膏、须前和须后乳液、脱毛剂、护发产品例如洗发水(包括二合一洗发水、去屑洗发水、婴儿洗发水、干性发质洗发水、浓缩洗发水)、护发素、生发剂、头发乳液、染发液、造型乳、润发油、烫发剂和卷发剂、发胶(例如,定型助剂(例如,凝胶或发蜡))、直发剂(顺发剂、松弛剂)、染发剂(例如临时染发剂、半永久性染发剂、永久性染发剂)、护发乳、慕丝、眼部护理产品、化妆品、卸妆液或婴儿用品。

[0735] 特别优选地,根据本发明的配制剂为乳液形式,特别是W/O、O/W、W/O/W、O/W/O乳液、PIT乳液(例如Pickering乳液)、低油含量乳液、微乳液或纳乳液、凝胶(包括水凝胶、水分散凝胶、油凝胶)或溶液形式。

[0736] 基于最终制剂,赋形剂和添加剂的总比例可以为1重量%至50重量%,优选为5重量%至40重量%。试剂的制备可以通过常规冷或热工艺进行;优选使用相转化温度法。

[0737] 本发明还包括口腔护理组合物,其包含一种或多种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂。

[0738] 根据本发明的口腔卫生产品可以本身已知的方式配制,例如作为牙膏、牙膏、牙膏凝胶、牙粉、牙刷液、牙刷泡沫、水性或水-酒精口腔护理产品(漱口水)、作为二合一产品的漱口水、含片、口腔喷雾剂、牙线和牙齿护理口香糖。

[0739] 牙膏通常被理解为水、增稠剂、保湿剂、磨料或清洁剂、表面活性剂、甜味剂、调味品、除臭活性成分和抗口腔和牙齿疾病的活性成分的凝胶状或糊状制剂。所有常规清洁剂,如白垩、磷酸二钙、不溶性偏磷酸钠、硅酸铝、焦磷酸钙、细碎的合成树脂、二氧化硅、氧化铝和三水合氧化铝均可用于根据本发明的牙膏中。

[0740] 优选地,适用于根据本发明的牙膏的清洁剂首先是细碎的干凝胶二氧化硅、水凝胶二氧化硅、沉淀二氧化硅、三水合氧化铝和细碎的α-氧化铝或这些清洁剂的混合物,它们的量按重量计为所述牙膏的15%至40%。低分子量聚乙二醇、甘油、山梨醇或这些产品的混合物,其量按重量计高达50%,可以用作保湿剂。已知的增稠剂包括增稠的细碎的凝胶二氧化硅和水胶体,例如羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基瓜尔胶、羟乙基淀粉、聚乙烯吡咯

烷酮、高分子量聚乙二醇、植物胶,例如黄蓍胶、琼脂、角叉菜苔、阿拉伯胶、黄原胶和羧乙烯基聚合物(例如Carbopol®类型)是合适的。除了薄荷呋喃和薄荷醇化合物的混合物之外,所述口腔和牙齿护理组合物还可以特别含有表面活性物质,优选阴离子和非离子高泡表面活性剂,例如上面已经提到的物质,但特别是烷基醚硫酸盐、烷基多糖苷及其混合物。

[0741] 其它常见的牙膏添加剂是:

[0742] • 防腐剂和抗菌物质,例如对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或丙酯、山梨酸钠、苯甲酸钠、溴氯酚、苯基水杨酸酯、百里酚等;

[0743] • 抗酒石酸剂,例如有机磷酸化物,如1-羟基乙烷-1,1-二膦酸、1-膦酰基丙烷-1,2,3-三羧酸等,其例如从US3,488,419、DE2224430A1和DE2343196A1中可知;

[0744] • 其它防龋物质,例如氟化钠、单氟磷酸钠、氟化亚锡;

[0745] • 甜味剂,例如糖精钠、环己基氨基磺酸钠、蔗糖、乳糖、麦芽糖、果糖或Apartam®(L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯)、甜菊萃取物或其增甜成分,特别是瑞鲍迪甙;

[0746] • 附加调味剂,例如桉树油、茴香油、小茴香油、葛缕子油、乙酸甲酯、肉桂醛、茴香脑、香兰素、百里酚以及这些调味剂和其它天然和合成调味剂的混合物;

[0747] • 颜料,例如二氧化钛;

[0748] • 着色剂;

[0749] • 缓冲物质,如一级、二级或三级碱性磷酸盐或柠檬酸/柠檬酸钠;

[0750] • 伤口愈合和抗炎物质,如尿囊素、尿素、蒽、洋甘菊活性成分和乙酰水杨酸衍生物。

[0751] 助水溶物,如乙醇、异丙醇或多元醇,还可以用于改进流动行为;这些物质在很大程度上对应于开头描述的载体。本文考虑的多元醇优选具有2至15个碳原子和至少两个羟基基团。所述多元醇还可以含有其它官能团,特别是氨基基团,或用氮改性。

[0752] 合适的防腐剂包括苯氧乙醇、甲醛溶液、对羟基苯甲酸酯、戊二醇或山梨酸以及称为Surfacine®的银复合物和本领域技术人员已知并且合适的其它类别的物质。

[0753] 香水油是上文已经定义的那些。特别地,椒样薄荷油、留兰香油、茴香油、八角茴香油、葛缕子油、桉树油、小茴香油、柠檬油、冬青油、丁香油、薄荷醇等可以被视为芳香剂。

[0754] 化妆品制剂的一个优选实施方案是牙膏,其为水性糊状分散体的形式,其含有抛光剂、保湿剂、黏度调节剂和任选的其它常规组分,以及薄荷呋喃和薄荷醇化合物的混合物,其量为0.5至2重量%。

[0755] 在漱口水中,可以很容易地与不同等级的精油、乳化剂、收敛剂和滋补药物萃取物、抗酒石酸、抗菌添加剂和矫味剂的水醇溶液结合。本发明的一个另外的优选实施方案是水性或水性酒精溶液形式的漱口水,其含有按重量计为0.5%至2%的薄荷呋喃和薄荷醇化合物的混合物。在使用前稀释的漱口水中,根据预期的稀释比例,使用较高的浓度即可达到足够的效果。

[0756] 基于组合物的总重量,根据本发明的口腔护理组合物含有优选按重量计为0.1ppm至1%,优选按重量计为1ppm至0.2%至少一种根据本发明的活性成分,即清凉剂,或活性成分混合物,即清凉剂混合物或调味制剂。

[0757] 根据本发明的活性成分或多种活性成分或根据本发明的清凉剂混合物或调味制

剂在即用型漱口水中的总含量优选按重量计为0.01％至1％,优选按重量计为0.05％至0.5％,特别优选按重量计为0.1％至0.3％(每种情况下均基于总漱口水)。

[0758] 在漱口水浓缩液中,根据本发明的活性成分或多种活性成分或根据本发明的清凉剂混合物或调味制剂的总含量按重量计为0.1％至15％,优选按重量计为0.5％至8％,特别优选按重量计为1％至5％(每种情况下均基于总漱口水浓缩液)。

[0759] 在牙膏中,根据本发明的活性成分或多种活性成分或根据本发明的清凉剂混合物或调味制剂的总含量按重量计为0.1％至5％,优选按重量计为0.5％至2％,特别优选按重量计为0.8％至1.5％(每种情况下均基于总牙膏)。

[0760] 本发明还包括口香糖,其包含一种或多种根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂。

[0761] 口香糖组合物通常含有水不溶性和水溶性组分。水不溶性基体,也称为“胶基”,通常包含天然或合成弹性体、树脂、脂肪和油、增塑剂、填充剂、着色剂和任选的蜡。基体在总组合物中的比例通常按重量计为5％至95％,优选按重量计为10％至50％,和特别是按重量计为20％至35％。在本发明的典型实施方案中,所述基体由20至60重量％的合成弹性体、0至30重量％的天然弹性体、5至55重量％的增塑剂、4至35重量％的填充剂和少量的添加剂(例如着色剂、抗氧化剂等)组成,但前提是它们最多可少量溶于水。

[0762] 合适的合成弹性体包括例如平均分子量(根据GPC)为10,000至100,000且优选为50,000至80,000的聚异丁烯、异丁烯-异戊二烯共聚物(丁基弹性体)、苯乙烯-丁二烯共聚物(苯乙烯:丁二烯比率例如为1:3至3:1)、平均分子量(根据GPC)为2,000至90,000且优选为10,000至65,000的聚乙酸乙烯酯、聚异戊二烯、聚乙烯、乙酸乙烯酯-月桂酸乙烯酯共聚物及其混合物。合适的天然弹性体的实例是橡胶,如烟熏或液体乳胶或银胶菊,以及天然橡胶,如竹桃木(Jelutong)、竹桃树胶(Lechi caspi)、大果牛奶木(Perillo)、五叶牛奶木(Sorva)、坚硬牛奶木(Massarandubabalata)、巧克力铁线子(Massaranduba chocolate)、Nispero、Rosindinba、山榄胶(Chicle)、Gutta hang 1kang及其混合物。合成和天然弹性体的选择及其混合比例主要取决于口香糖是否旨在产生气泡(“泡泡糖”)。优选使用含有竹桃木、山榄胶、五叶牛奶木和坚硬牛奶木的弹性体混合物。

[0763] 可能的填充剂或增稠剂包括碳酸镁或碳酸钙、浮石粉、硅酸盐,尤其是硅酸镁或硅铝,黏土、氧化铝、滑石、二氧化钛、磷酸单钙、磷酸二钙和磷酸三钙以及纤维素聚合物。

[0764] 合适的乳化剂是牛脂、硬化牛脂、硬化或部分硬化的植物油、可可脂、部分甘油酯、卵磷脂、三醋酸甘油酯和具有6至22个碳原子,优选12至18个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸及其混合物。

[0765] 可能的着色剂和增白剂包括经批准用于食用色素的FD和C型、植物和水果萃取物以及二氧化钛。

[0766] 基体组合物可以含有蜡或不含蜡;无蜡组合物的实例可以尤其在US 5,286,500的专利说明书中找到。

[0767] 除了水不溶性胶基之外,口香糖制剂通常还含有水溶性部分,该部分由例如软化剂、甜味剂、填充剂、调味品、增味剂、乳化剂、着色剂、酸化剂、抗氧化剂等形成,前提是这些成分至少具有足够的水溶性。根据具体代表物的水溶性,各个组分因此可以属于水不溶性和水溶性相。但是,也可以使用例如水溶性和水不溶性乳化剂的组合,从而各个试剂处于不

同的相中。通常,水不溶性部分占所述制剂的按重量计5％至95％,优选按重量计20％至80％。

[0768] 将水溶性软化剂或增塑剂添加到口香糖组合物中以改进咀嚼性和咀嚼感,并且通常以按重量计0.5％至15％的量存在混合物中。典型的实例是甘油、卵磷脂和山梨醇、硬化淀粉水解物或玉米糖浆的水溶液。

[0769] 含糖和无糖化合物都适合用作甜味剂,基于口香糖组合物,其用量按重量计为5％至95％,优选按重量计为20％至80％,特别是按重量计为30％至60％。典型的糖类甜味剂是蔗糖、葡萄糖、麦芽糖、糊精、干转化糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆及其混合物。山梨醇、甘露醇、木糖醇、硬化淀粉水解物、麦芽糖醇及其混合物可以用作糖的替代品。此外,所谓的HIAS(“高强度人工甜味剂”),如三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺盐、阿力甜、糖精和糖精盐、环已基氨基磺酸及其盐、甘草甜素、二氢查耳酮、索马甜、莫奈林等单独或在混合物中,也可以视为添加剂。疏水性HIAS(国际专利申请WO 2002091849A1(Wrigleys)的主题),以及甜叶菊萃取物及其活性成分,特别是瑞鲍迪甙A,也特别有效。这些物质的用量主要取决于其性能,并且通常按重量计在0.02％至8％的范围内。

[0770] 填充剂,例如聚葡萄糖、低聚果糖、菊粉(Rafitilin)、果寡糖(NutraFlora)、Palatinose寡糖、瓜尔胶水解物(SunFiber)和糊精,特别适于生产低热量口香糖。

[0771] 其它调味品的选择实际上是不受限制的,并且对于本发明的本质并不重要。通常,所有调味品的总量按重量计为0.1％至15％,和优选按重量计0.2％至5％(基于口香糖组合物)。合适的其它调味品是例如精油、合成调味剂等,例如茴香油、八角茴香油、葛缕子油、桉树油、小茴香油、柠檬油、冬青油、丁香油等,也例如用于口腔和牙齿护理组合物中。

[0772] 所述口香糖还可以含有辅助物质和添加剂,其适用于例如牙齿护理,特别是用于对抗牙菌斑和牙龈炎,例如氯已定、CPC或三氯沙。它们可能还含有pH调节剂(例如缓冲剂或尿素)、防龋剂(例如磷酸盐或氟化物)、生物剂(抗体、酶、咖啡因、植物萃取物),只要这些物质被批准用于食品并且不会以不良的方式相互作用。

[0773] 本发明还包括清凉贴剂。

[0774] 根据本发明的贴剂可以任何所需的方式构造,例如根据基质系统、膜系统或无纺布系统。

[0775] 根据本发明的贴剂以通常的方式制造。

[0776] 基质系统由3个简单部分组成:柔性支撑膜、含有活性成分的黏合基底和剥离膜。如果使用非黏合基底,则必须在支撑膜的一个边缘上施加黏合剂以确保黏附到皮肤上。

[0777] 另一个方面,膜系统至少具有5个部分:柔性支撑膜、具有溶解或悬浮的活性成分的储存器、用于控制活性成分释放的膜、施用到膜上的黏合层和剥离膜。

[0778] 在所述无纺布系统中,含有活性成分的层由浸渍有活性成分溶液或悬浮液的吸收性无纺布或多孔聚合物组成。该层牢固地附着在支撑膜上,并且涂覆有剥离膜。所述支撑膜的边缘具有用于施用于皮肤上的黏合剂。

[0779] 原则上,根据本发明的所有活性成分都可以用这种方式配制。所用的赋形剂是用于生产膏药的常用赋形剂。除了黏合剂之外,通常还添加玻璃化温度在-70至-10℃之间,特别是-55至-25℃之间的聚合物,以及涂覆有该黏合剂的载体膜,以及活性成分、乳化剂、增稠剂和旨在影响活性成分释放的物质和其它助剂。

[0780] 上文提及的具有低玻璃化温度的黏性聚合物是已知的。自黏胶带和自黏薄膜旨在通过仅接触黏附在人体皮肤上,但黏合层的内聚力及其对载体膜的黏附力应大于对皮肤的黏附力,以便可以再次去除它们而不会留下任何残留物。这些通常为基于具有2至12个碳原子,特别是4至8个碳原子的醇的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物,其可以含有若干其它以下聚合的共聚单体,例如(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯腈、(甲基)丙烯酰胺、N-叔丁基(甲基)丙烯酰胺、乙烯基酯(例如乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯或丁酸乙烯酯)、其它乙烯基化合物(例如苯乙烯和丁二烯)。丙烯酸丁酯和丙烯酸2-乙基己酯特别值得注意。可以通过添加少量具有2个或更多个可共聚双键的共聚单体(例如二丙烯酸酯,如丁二醇二丙烯酸酯,或二乙烯基化合物,例如二乙烯基苯)或通过添加其它交联剂(例如三聚氰胺-甲醛树脂)使聚合物交联。不同分子量的聚异丁烯和聚乙烯醚也可以用作黏性聚合物。

[0781] 分散体的粒径应在50至500nm之间,特别是在50至200nm之间。可以根据聚合条件和共聚单体以已知方式调整粒径和交联度。较小的粒径和较高的交联度可以增加活性成分的释放。

[0782] 基质贴剂可以按照常规方法生产,即将活性成分溶解或细分散在合适的聚合物溶液中,然后使用滚筒或刮刀施加工艺将含活性成分的自黏性物质拉成膜。在某些情况下,建议在将活性成分添加至聚合物溶液之前,先将其溶解或细分散在有机溶剂(例如乙醇或丙酮)中。这样可以使活性成分在聚合物中分布得更好。

[0783] 还可以通过以下方式生产贴剂:将细粉形式的活性成分(粒度低于200μm,特别是低于50μm)掺入水性乳胶分散体中,或者将其分散或溶解在水性乳化剂溶液中,并在10至80℃,特别是30至70℃的温度下将该混合物混合到水性乳胶分散体中。此外,还可以将水溶液中的活性成分的盐与聚合物分散体在活性成分主要以水溶性离子形式存在的pH值下混合。通过改变pH,活性成分随后转化为不带电的、不溶于水的形式,并同时乳化到分散体中。

[0784] 所述活性成分的制备十分方便,添加乳化剂和水,和然后与聚合物分散体混合。以这种方式获得的含有活性成分的分散体可以配备其它添加剂,并且如上所述,进行拉出以在支撑膜上形成膜并以本身已知的方式干燥。干燥温度可以在室温和100℃之间,其中在所需的快速干燥与避免膜中形成气泡以及对活性成分的热应力之间的最佳温度通常为35℃至45℃。该工艺具有避免使用有机溶剂的巨大优势。但是,原则上,也可以考虑用于基质贴剂的所有其它常规制造工艺。

[0785] 所得膜具有的厚度为10至800μm,优选50至300μm。所述膜可以连续或不连续地生产。施用过程可以重复几次,直到所述膜达到所需厚度。黏性聚合物层含有浓度为按重量计1%至40%,特别是按重量计5%至25%范围内的活性成分。相同的浓度也适用于膜系统中的储存液以及浸渍在无纺布系统中的无纺布或多孔聚合物的活性成分溶液或分散液。

[0786] 作为根据本发明的活性成分(即根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂)以及聚合物的乳化剂,使用通常用于此目的的表面活性剂,例如长链脂肪酸的钠盐和(任选氧乙基化的)脂肪醇的硫酸半酯作为阴离子表面活性剂的实例,以及聚氧乙基化的烷基酚和长链脂肪醇(例如十六烷-(1)-醇和甘油脂肪酸部分酯作为非离子表面活性剂和辅助乳化剂的实例)。

[0787] 例如,可以使用聚丙烯酸或纤维素衍生物来调节待萃取物质的所需黏度。例如,三聚氰胺-甲醛树脂可以被用作附加的交联剂,以提高内聚力,从而提高膜的黏合性能。

[0788] 溶胀剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、纤维素衍生物或聚丙烯酸酯,具有改进活性成分释放的效果,因为所述膜可以吸收更多的水,从而降低扩散阻力。还可以通过添加亲水性增塑剂(例如甘油、聚乙二醇的1,2-丙二醇)和亲脂性增塑剂(例如三醋酸甘油酯、邻苯二甲酸二丁酯或肉豆蔻酸异丙酯)来改进所述活性成分的释放。

[0789] 基质贴剂通常导致活性成分的1级释放。使用吸附所述活性成分(例如气相二氧化硅、微晶纤维素或乳糖)的填充剂导致近似0级的释放。

[0790] 将含有所述活性成分的不干胶组合物干燥在其上面的支撑膜实际上对活性成分和水蒸气均不渗透。例如,它可以由铝塑复合膜、金属化塑料膜、在活性成分侧设有阻隔层(例如聚偏二氯乙烯)的塑料膜或简单的塑料膜(例如聚酯膜)组成。

[0791] 根据本发明的贴剂是根据膜系统构造的,也以通常的方式生产。根据无纺布系统构造的贴剂是通过将附着在支撑膜上的无纺布或多孔聚合物浸渍在亲水性或亲脂性溶剂或溶剂混合物中的活性成分溶液或分散液中而制成的。然后施用不透水剥离膜。

[0792] 原则上,根据本发明的制剂中的活性成分含量可以在很宽的范围内变化,如按重量计0.1ppm至10%,优选按重量计1ppm至10%。

[0793] 本发明还涉及配备有根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物的纺织产品。

[0794] 用具有清凉化效果的清凉剂整理纺织品特别用于衣物可以直接与皮肤接触的地方,以便活性成分可以通过透皮转移发挥其作用,例如局部或全身作用。最近,有报道称纺织品配备了所谓的健康添加剂,即促进健康的物质。

[0795] 另一方面,杀虫整理剂在材料保护方面很有吸引力,例如整理纺织品防止虫蛀损失等,而且特别适用于驱除寄生虫,如蚊子。

[0796] 当用活性成分整理纺织品时的基本问题是活性成分与纺织品载体的结合,其一方面必须确保整理剂的持久性,和另一方面必须以活性成分不会失去其效果的方式进行选择。在现有技术中已经提出了各种方法。

[0797] 例如,环糊精已被提议用于将活性成分黏合到纺织品上。环糊精是通过酶促降解淀粉形成的环状寡糖。最常见的环糊精是α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精,它们由六个、七个或八个α-1,4-连接的葡萄糖单元组成。环糊精分子的特征是其尺寸基本不变的环状结构。环的内径对于α-环糊精为约570pm,对于β-环糊精为约780pm,对于γ-环糊精为约950pm。由于其结构,环糊精能够以不同的量捕获客体分子,尤其是疏水性客体分子,直到饱和。

[0798] 现有技术描述了使用香料和其它低分子有机活性成分对纺织品进行整理,这些活性成分通过直链淀粉含量至少为30%的含直链淀粉物质与纺织品结合。由于含直链淀粉物质的直链淀粉含量,活性成分与纺织品结合并以受控方式释放,从而长时间保持效果。据推测,与环糊精类似,活性成分以包合物的形式可逆地结合在由直链淀粉的螺旋构象形成的空腔中,这样一方面将活性成分固定在纺织品载体的表面上,和另一方面能够控制释放。

[0799] 除直链淀粉外,所有物质,特别是含直链淀粉的淀粉,即天然淀粉、改性淀粉和淀粉衍生物,其直链淀粉含量按重量计至少为30%,特别是按重量计至少为40%,均适合于根据本发明对纺织品进行整理。所述淀粉可以是天然的,例如玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、高粱淀粉、大米淀粉或竹芋淀粉,通过部分消化天然淀粉或化学改性获得。纯直链淀粉

本身也是合适的,例如酶促获得的直链淀粉,例如从蔗糖获得的直链淀粉。直链淀粉和淀粉的混合物也是合适的,前提是直链淀粉的总含量按重量计至少为30%(基于混合物的总重量)。应理解,此处及下文中所有以按重量计%表示的直链淀粉或含直链淀粉物质,在直链淀粉和淀粉混合物的情况下,始终是指直链淀粉+淀粉的总重量,除非另有明确说明。根据本发明特别适合的是含直链淀粉的物质,特别是直链淀粉和含直链淀粉的淀粉以及直链淀粉/淀粉混合物,其直链淀粉含量按重量计至少为40%,特别是按重量计至少为45%(基于物质的总重量)。通常,直链淀粉含量按重量计不超过90%,特别是按重量计80%。此类物质是已知的且可商购获得。例如,含直链淀粉的淀粉由Cerestar公司以商品名Amylogel®销售,由NationalStarch公司以商品名HYLON®V和VII销售。

[0800] 为了将所述活性成分与所述纺织品结合,所述纺织品可以用含直链淀粉的物质进行整理,其量通常按重量计至少为0.5%,优选按重量计至少为1%,特别是按重量计至少为2%,每种情况均基于所述纺织品的重量。通常,基于纺织品的重量,含直链淀粉的物质的用量按重量计不超过25%,通常按重量计不超过20%,特别是按重量计不超过15%,以不影响纺织品的触觉特性。首先,用含直链淀粉的物质本身整理纺织材料,然后用合适的活性物质制剂处理整理后的纺织品。这样,纺织材料上的含直链淀粉物质就负载了活性成分。然而,含直链淀粉物质也可以与活性成分一起使用来整理纺织品。在这种情况下,活性成分和含直链淀粉物质既可以用作单独组分的混合物,也可以用作直链淀粉-活性成分复合物的现成形式使用。通常,活性成分以足以达到预期效果的量使用。上限由所用含直链淀粉物质的直链淀粉单元的最大吸收能力决定,通常按重量计不超过20%,通常按重量计不超过10%(基于物质的直链淀粉含量)。如果需要,活性成分通常以下量使用:按重量计0.00001%至15%,按重量计0.0001%至10%,按重量计0.001%至5%,按重量计0.005%至1%或按重量计0.1%至10%或0.5至5%(基于含直链淀粉物质的直链淀粉含量)。

[0801] 根据本发明的活性物质与本身已知且适用于纺织品整理的其它活性物质的组合也可以用于纺织品整理。

[0802] 原则上,所有已知为活性物质且在生物体(如人和动物,包括微生物)中引起生理学效应的有机化合物和有机化合物混合物均适合作为另外的活性物质。这些包括已知与环糊精形成包合物的活性物质。特别合适的是具有烃基团且特别是脂肪族、环脂族和/或芳香族结构的活性物质。活性成分的分子量通常低于1000道尔顿,并且通常在100至600道尔顿范围内。已知能够结合在环糊精中的无机化合物(如过氧化氢)也是合适的。

[0803] 其它活性成分特别包括药物活性成分和促进生物体(尤其是人)健康的活性成分,并且通常也被称为“健康添加剂”。与药物活性成分不同,健康添加剂不一定具有治疗效果。相反,促进健康的效果可以基于多种因素,例如护理、刺激、美容或其它效果。同样合适的是对抗寄生生物的有机活性成分。这些包括,例如,对抗真菌和/或微生物的活性成分,例如杀真菌剂和杀细菌剂,或对抗动物害虫如蜗牛、蠕虫、螨虫、昆虫和/或啮齿动物的活性成分,例如杀线虫剂、杀软体动物剂、杀虫剂、杀螨剂、灭鼠剂和驱虫活性成分,以及对抗杂草的活性成分,即除草剂或香料。

[0804] 优选的活性药物成分是那些已知通过皮肤吸收的成分。这些包括,例如,布洛芬、氟比洛芬、乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚、阿扑吗啡、丁基化羟基甲苯、母菊薁、愈创奥、氯噻酮、胆钙化醇、双香豆素、地高辛、苯妥英、呋塞米、氢氟噻嗪、吲哚美辛、磷酸异丙烟肼、硝酸

甘油、烟碱、烟酰胺、哇巴因、氧烯洛尔、罂粟碱生物碱(例如罂粟碱、劳丹素、依沙维林和那可汀)以及小檗碱、视黄醇、反式维甲酸、普瑞汀、螺内酯、舒必利、茶碱、可可碱、皮质类固醇和衍生物(例如睾酮、17-甲基睾酮、可的松、皮质酮、地塞米松、曲安西龙、甲基强的松龙、氟氢可的松、氟可龙、泼尼松、泼尼松龙、孕酮等),雌激素和孕激素(例如雌二醇、雌三醇、炔雌醇-3-甲基醚、炔诺酮和炔孕酮,以及苯乙胺和衍生物(例如酪胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺)。根据本发明,具有抗寄生生物作用的根据本发明的合适活性物质的实例是,例如杀线虫剂、杀细菌剂、杀真菌剂、杀虫剂、驱虫剂、杀螨剂和杀软体动物剂。杀细菌和杀真菌物质的实例包括:抗生素,例如环己酰亚胺、灰黄霉素、春雷霉素、纳他霉素、多抗霉素、链霉素、青霉素或庆大霉素;

[0805] 杀生物金属的有机化合物和复合物,例如银、铜、锡和/或锌的复合物,如双(三正丁基锡)氧化物、环烷酸铜、环烷酸锌和环烷酸锡、喹啉-铜,例如Cu-8、三-N-(环己基重氮二氧代)-铝、N-(环己基重氮二氧代)-三丁基锡、双-N-(环己基重氮二氧代)-铜;

[0806] 季铵盐,例如苄基-Cs-至顺式-烷基二甲基铵卤化物,特别是氯化物(苯扎氯铵);

[0807] 脂族氮杀真菌剂和杀细菌剂,如霜脲氰、多果定、多敌菌(Dodicin)、胍啶(Guazidine)、双胍辛胺、十二环吗啉、丁苯吗啉、苯锈啶、十三吗啉;

[0808] 具有过氧化物基团的物质,例如过氧化氢,以及有机过氧化物,例如过氧化二苯甲酰;

[0809] 有机氯化合物,例如氯己定;

[0810] 三唑类杀真菌剂,如阿扎康唑、环丙唑醇、苄氯三唑醇、苯醚甲环唑、烯唑醇、氟环唑、腈苯唑、氟喹唑、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、叶菌唑、丙环唑、氟醚唑、戊唑醇和灭菌唑;甲氧丙烯酸酯(strobilurins),如醚菌胺、氟嘧菌酯、醚菌酯、苯氧菌胺、肟醚菌胺、啶氧菌酯、吡唑醚菌酯和肟菌酯;

[0811] 磺胺类药物,例如甲苯氟磺胺和苯氟磺胺;

[0812] 碘化合物,例如二碘甲基对甲苯砜、napcocide 3-碘-2-炔丙醇、4-氯苯基-3-碘丙基缩甲醛、3-溴-2,3-二碘-3-丙烯基乙基碳酸酯、2,3,3-三碘烯丙醇、3-碘-2-丙炔基-正己基氨基甲酸酯、3-溴-2,3-二碘-2-丙烯基醇、3-碘-2-丙炔基苯基氨基甲酸酯、3-碘-2-丙炔基正丁基氨基甲酸酯、O-1-(6-碘-3-氧代己-5-炔基)苯基氨基甲酸酯、O-1-(6-碘-3-氧代己-5-炔基)丁基氨基甲酸酯;

[0813] 异噻唑啉酮,例如N-甲基异噻唑啉-3-酮、5-氯-N-甲基异噻唑啉-3-酮、4,5-二氯-N-辛基异噻唑啉-3-酮、1,2-苯并异噻唑-3(2H)酮、4,5-三甲基异噻唑-3-酮和N-辛基异噻唑啉-3-酮。

[0814] 杀虫剂和杀螨剂的实例为:有机磷酸酯类,例如乙酰甲胺磷、甲基吡硫磷、谷硫磷、毒死蜱、甲基毒死蜱、毒虫畏、二嗪磷、敌敌畏、百治磷、乐果、乙拌磷、乙硫磷、杀螟硫磷、倍硫磷、异噁唑磷、马拉硫磷、甲胺磷、杀扑磷、甲基对硫磷、速灭磷、久效磷、亚砜磷、对氧磷、对硫磷、稻丰散、伏杀磷、亚胺硫磷、磷胺、甲拌磷、辛硫磷、甲基嘧啶磷、丙溴磷、丙硫磷、硫丙磷、三唑磷、敌百虫;特别是拟除虫菊酯,例如氟丙菊酯、烯丙菊酯、生物烯丙菊酯、椒菊酯(Barthrin)、联苯菊酯、苄呋烯菊酯(Bioethanomethrin)、环虫菊酯、乙氰菊酯、氟氯氰菊酯、β-氟氯氰菊酯、氯氟氰菊酯、γ-氯氟氰菊酯、λ-氯氟氰菊酯、氯氰菊酯、α-氯氰菊酯、β-氯氰菊酯、λ-氯氰菊酯、ζ-氯氰菊酯、苯氰菊酯、溴氰菊酯、四氟甲醚菊酯、苄菊酯

(Dimethrin)、烯炔菊酯、五氟苯菊酯、吡氯氰菊酯(Fenprithrin)、甲氰菊酯、氰戊菊酯、高氰戊菊酯、氟氰菊酯、氟胺氰菊酯(Fluvinate)、氟胺氰菊酯(Tau-fluvinate)、糠醛菊酯、苄氯菊酯、生物氯菊酯、反式氯菊酯、苯醚菊酯、炔丙菊酯、丙氟菊酯、氯菊酯、苄呋菊酯、生物苄呋菊酯、右旋苄呋菊酯、七氟菊酯、环戊烯菊酯、胺菊酯、四溴菊酯、四氟苯菊酯、醚菊酯、三氟醚菊酯、苄螨醚、普屈芬布(Protrifenbute)和氟硅菊酯;吡咯和吡唑类杀虫剂,例如乙酰虫腈、乙虫腈、氟虫腈、吡螨胺、唑虫酰胺、溴虫腈和氟吡唑虫。

[0815] 驱蚊活性成分的实例特别是蒽醌、吖啶碱、环烷酸铜、避蚊酮、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二甲酯、碳酸二甲酯、乙基己二醇、己酰胺、甲氧喹丁-丁基、N-甲基新癸酰胺、樟脑、佛手柑油、除虫菊油、丁香油、天竺葵油、百里香油,以及特别地二乙基-间甲苯硫胺和1-哌啶羧酸-2-(2-羟乙基)-1-甲基丙基酯(派卡瑞丁)。健康添加剂的实例特别包括下文列出的物质和物质混合物,例如脂肪,优选植物来源的脂肪,例如卵磷脂,植物油如荷荷巴油、茶树油、丁香油、月见草油、杏仁油、椰子油、鳄梨油、大豆油等,脂肪酸,例如ω-6脂肪酸、亚麻酸、亚油酸,动物或植物来源的蜡如蜂蜡、小烛树蜡、乳木果油、娑罗树油、芒果仁油、日本蜡等,维生素,特别是脂溶性维生素,例如生育酚、动物或植物来源的维生素如蜂蜡、小烛树蜡、乳木果油、娑罗树脂、芒果仁脂、日本蜡等,例如生育酚、维生素E、维生素A等,皮质类固醇如可的松、皮质酮、地塞米松、曲安西龙、甲基泼尼松龙、氟氢可的松、氟可龙、泼尼松、泼尼松龙、黄体酮,氨基酸如精氨酸、蛋氨酸;植物萃取物如藻类萃取物、七叶树萃取物、芒果萃取物等。

[0816] 为了提高根据本发明整理剂的耐洗性,已证明用粘结剂将含直链淀粉的物质固定到纺织品上是有用的。合适的粘结剂包括成膜的、水不溶性聚合物和加热时聚合的低分子反应性物质。通常,粘结剂的用量应使含直链淀粉的物质与水不溶性聚合物的重量比在1:1至100:1的范围内,优选在1.5:1至50:1的范围内,特别是在2:1至20:1的范围内。

[0817] 通常,成膜聚合物以细分散聚合物颗粒的水分散体的形式使用。颗粒大小对于本发明的成功而言是次要的。然而,它通常低于5μm(重量平均值),并且通常为50nm至2μm。

[0818] 具体地,成膜聚合物可以具有的玻璃化转变温度TG在以下范围内:-40℃至100℃,优选-30℃至+60℃,特别是-20℃至+40℃。如果所述聚合物粘结剂包含几种聚合物组分,则至少主要组分应具有在此范围内的玻璃转化温度。具体地,所述主要组分的玻璃转化温度在-30℃至+60℃的范围内,并且特别优选在-20℃至+40℃的范围内。优选地,所有聚合物组分均具有这些范围内的玻璃转化温度。指定的玻璃转化温度是指根据ASTM-D3418-82使用DSC确定的"中点温度"。对于可交联粘结剂,玻璃化转化温度是指非交联状态。

[0819] 合适的成膜聚合物的实例基于以下聚合物类别:

[0820] (1)聚氨酯树脂;

[0821] (2)丙烯酸酯树脂(纯丙烯酸酯:丙烯酸烷基酯和甲基丙烯酸烷基酯的共聚物);

[0822] (3)苯乙烯丙烯酸酯(苯乙烯和烷基丙烯酸酯的共聚物);

[0823] (4)苯乙烯/丁二烯共聚物;

[0824] (5)聚乙烯酯,特别是聚醋酸乙烯酯和乙酸乙烯酯与丙酸乙烯酯的共聚物;

[0825] (6)乙烯基酯烯烃共聚物,例如乙酸乙烯酯/乙烯共聚物;

[0826] (7)乙烯基酯丙烯酸酯共聚物,例如乙酸乙烯酯/丙烯酸烷基酯共聚物和乙酸乙烯酯/丙烯酸烷基酯乙烯三元共聚物

[0827] 此类聚合物是已知的且可商购获得,例如,类别(2)至(7)的聚合物,以水分散体的形式存在,名称为ACRONAL、STYROFAN、BUTOFAN(BASF-AG)、MOWILITH、MOWIPLUS、APPRETAN(Clariant)、VINNAPAS、VINNOL(WACKER)。适用于根据本发明的方法的水性聚氨酯分散体(1)特别是用于涂层纺织品的那些。合适的物质是本领域技术人员所熟知的。水分散体可商购获得,例如,以Alberdingk的商品名Alberdingk®、BAYERAG的Impranil®、Stahl、Waalwijk、Netherlands或BASFSE的Permutex®的商品名购买,或者可以根据已知工艺(如相关技术文献中描述的那些)生产。成膜聚合物可以是自交联的,即所述聚合物具有官能团(可交联基团),当组合物干燥或加热时,这些官能团可以相互反应、与直链淀粉的官能团或与低分子交联剂反应形成键。可交联官能团的实例包括脂族键合的OH基团、NH-CH_2-OH基团、羧酸基团、酸酐基团、封端异氰酸酯基团和氨基基团。通常使用仍具有游离OH基团作为反应性基团的聚合物。通常,反应性官能团的比例为0.1至3mol/kg聚合物。可通过互补反应性官能团的反应在聚合物内实现交联。优选地,通过添加交联剂来实现聚合物的交联,所述交联剂具有反应性基团,其在反应性方面与交联剂的官能团互补。具有互补反应性的合适官能团对是本领域技术人员已知的。此类对的实例为:OH/COOH、OH/NCO、NH_2/COOH、NH_2/NCO和M^{2+}/COOH,其中M^{2+}代表二价金属离子,如Zn^{2+}、Ca^{2+}或Mg^{2+}。合适的交联剂的实例为下文提到的针对聚氨酯的二醇或多元醇;伯二胺或仲二胺,优选伯二胺,例如亚烷基二胺如六亚甲基二胺、二亚乙基三胺、三亚乙基四胺、四亚乙基五胺、N,N-双[(氨丙基)氨基]-乙烷、3,6-二氧杂辛烷二胺、3,7-二氧杂壬烷二胺、3,6,9-三氧杂十一烷二胺或Jeffamine、(4,4-二氨基二环己基)甲烷、(4,4'-二氨基-3,3-二甲基二环己基)甲烷;氨基醇如乙醇胺、羟基丙胺;乙氧基化二胺和寡胺;脂族或芳族二羧酸的二酰肼如己二酸二酰肼;二醛如乙二醛;部分或完全O-甲基化的三聚氰胺,以及平均含有两个或更多个,优选三个或更多个异氰酸酯基团或可逆地(例如亚硫酸氢盐封闭的)异氰酸酯基团的化合物或低聚物。在这种情况下,交联剂与聚合物粘结剂的定量比计算为使得所述聚合物亚粘结剂中的反应性基团(聚合物中的反应性基团总量)与所述交联剂中的反应性基团的摩尔比通常在1:10至10:1的范围内,和优选3:1至1:3的范围内。通常,聚合物粘结剂(以固体计算)与交联剂的重量比在100:1至1:1的范围内,和特别是在50:1至5:1的范围内。

[0828] 作为用水不溶性聚合物固定含直链淀粉物质的替代方法,还可以用反应性化合物将直链淀粉或含直链淀粉物质固定到纺织材料上,所述反应性化合物具有至少一个对直链淀粉的OH基团具有反应性的基团和至少一个对纺织材料纤维上的官能团具有反应性的另外的官能团,例如OH基团、NH_2基团或COOH基团。所述反应性化合物包括上述交联剂以及DE 4035378A中提出的用于固定环糊精的物质,例如脲或脲类化合物的N-羟甲基和N-烷氧基甲基衍生物,例如二羟甲基脲(双(羟甲基)脲)、二(甲氧基甲基)脲、二羟甲基烷二醇二氨基甲酸酯,如N,N-二羟甲基亚乙基脲(N,N-双(羟甲基)咪唑啉-2-酮)、N,N-二羟甲基-二羟基乙烯脲(N,N-双(羟甲基)-4,5-二羟基咪唑啉-2-酮)、二羟甲基亚丙基脲等。此类材料以用于整理纺织品的水性配制剂的形式可商购获得,例如以BASFSE的商品名Fixapret®和Fixapret®-eco。可用于将含直链淀粉物质固定到纺织材料上的活性物质包括,特别是具有2、3、4个或更多个(可能可逆封闭)异氰酸酯基团的化合物,尤其是基于聚醚和聚酯聚氨酯的聚异氰酸酯预聚物,这些聚氨酯被亚硫酸氢盐或CH-酸化合物或肟(例如丁酮肟)可逆

封闭,这在DE 2837851、DE19919816和早期专利申请EP03015121中有所描述。此类产品也可商购获得,例如,从RottaGmbH,Mannheim以商品名PROTOLAN®367和PROTOLAN®357商购获得。

[0829] 为了固定含直链淀粉的物质,还可以类似的方式使用已知的用于固定环糊精的过程,其中所述环糊精或,在本发明情况下,所述含直链淀粉的物质配备有反应性锚,例如通过将其与以下物质混合:二羧酸或二羧酸酐如马来酸、富马酸、马来酸酐、琥珀酸、琥珀酸酐或己二酸,二异氰酸酯例如甲苯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、四亚甲基二异氰酸酯或六亚甲基二异氰酸酯,或氨基羧酸如甲苯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、四亚甲基二异氰酸酯或六亚甲基二异氰酸酯混合,例如甲苯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯、四亚甲基二异氰酸酯或六亚甲基二异氰酸酯,或以本身已知的方式与氨基羧酸反应,使得这些化合物中存在的官能团中的一种与含直链淀粉物质的OH基团反应,而另一个得以保留以与纤维材料的反应性基团结合。还可以通过与1,3,5-三氯三嗪、2,3-二氯喹喔啉-5,6-羧酸氯和氯二氟嘧啶反应,在含直链淀粉的物质上产生反应性锚。此外,烷氧基硅烷,如二乙氧基二甲基硅烷、二甲氧基二甲基硅烷、苯基三乙氧基硅烷、四乙氧基硅烷以及这些化合物的二聚、三聚和更高级缩合产物,也可以用于固定直链淀粉。

[0830] 原则上,所有纺织材料都可以这种方式完成,即非制成品以及制成品。此处和下文中的纺织材料包括机织、针织、针织和非织造织物。纺织材料可以由天然纤维纱线、合成纤维纱线和/或混纺纱线组成。原则上,所有常用于生产纺织品的纤维材料都可以被视为纤维材料。这些包括棉、羊毛、大麻纤维、剑麻纤维、亚麻、苎麻、聚丙烯腈纤维、聚酯纤维、聚酰胺纤维、黏胶纤维、丝绸、醋酸纤维、三醋酸纤维、芳族聚酰胺纤维等,以及这些纤维材料的混合物。

[0831] 纺织材料可以用含直链淀粉的物质以本身已知的方式进行整理或处理,例如通过所述用环糊精整理纺织品的工艺。

[0832] 实施例包括以下工艺,其中含直链淀粉物质可能作为与活性成分的复合物,已经纺成生产织物的纤维、长丝和/或纱线。

[0833] 然而,所述纺织材料通常在整理之前或之后用含直链淀粉物质或含直链淀粉物质和活性成分的复合物进行处理。通常,用含有足够量的含直链淀粉物质以及(如果需要)活性成分的水性液体处理纺织品。根据应用类型和待应用的含直链淀粉物质的所需数量,液体中含直链淀粉物质的浓度按重量计在1%至40%范围内,特别是按重量计在2%至20%范围内,尤其是按重量计在4%至15%范围内。

[0834] 处理类型是次要的,可以例如作为最低限度应用(例如通过喷洒)应用,作为轧车中的正常应用或作为高湿度应用。在这种情况下,纺织材料被浸泡在水性液体中。如果需要,可以去除多余的液体,例如通过挤压使液体吸收率达到约30%至120%。用含直链淀粉物质或含直链淀粉物质和活性成分的复合物处理纺织品的另一种可能性是制备具有水的液体,该液体含有所需量的含直链淀粉物质和(如果需要)活性成分,例如按重量计0.5%至20%(基于待整理的纺织品的质量)。在合适的整理装置(例如卷轴滑架;滚筒滑架;桨叶等)中用处理液体将纺织材料浸泡一段时间,例如10至60分钟,然后如上文所述挤压和/或旋转。液体比例通常在1:2至1:50的范围内,特别是在1:3至1:20的范围内。

[0835] 此类工艺为本领域技术人员从相关技术文献中获知。

[0836] 通常,用液体处理后进行干燥工艺。温度通常在100℃至200℃范围内,优选在120℃至180℃范围内。干燥可以在通常用于此目的的装置中进行,在成品的情况下,例如,通过在上述温度下进行干燥。对于非制成品,纺织材料通常在应用后通过一个或多个拉幅机。

[0837] 如果将含直链淀粉的物质与成膜聚合物一起使用,则干燥会导致含直链淀粉的物质固定在纺织纤维上。通常,干燥温度不会低于100℃,优选在120℃至200℃范围内,特别是在140℃至180℃范围内。干燥通常需要1至10分钟,特别是1至2分钟,但更长的干燥时间也是合适的。对于使用水性液体进行处理,已经发现,如果水性液体除了含直链淀粉的物质和可能的活性物质之外还含有至少一种表面活性物质(或表面活性物质),该表面活性物质适于将含直链淀粉的物质和活性物质分散在水性液体中,则是有利的。优选地,所述表面活性剂是低聚物或聚合物分散剂。与低分子量表面活性物质相比,术语低聚物或聚合物分散剂包含此类分散剂,其数均分子量通常为至少2000道尔顿,例如2000至约100000道尔顿,特别是在约3000至70000道尔顿的范围内。通常,水性溶液以下量含有聚合物或低聚物分散剂:按重量计0.5%至20%,优选按重量计1%至18%(重量),特别是按重量计5%至15%,(基于含直链淀粉的物质)。

[0838] 合适的低聚物或聚合物分散剂可溶于水,并且包括中性和两性水溶性聚合物以及阳离子和阴离子聚合物,后者是优选的。中性聚合物分散剂的实例是聚环氧乙烷、环氧乙烷/环氧丙烷共聚物(优选嵌段共聚物)、聚乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

[0839] 优选的阴离子低聚物或聚合物分散剂的特征在于它们具有羧基基团和/或磺酸基基团,并且通常用作盐,例如碱金属盐或铵盐。优选的阴离子分散剂是例如纤维素的羧化衍生物,如羧甲基纤维素、烯属不饱和C3至C8单羧酸和C4至C8二羧酸的均聚物(例如丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、衣康酸)、如上所述的至少两种不同的烯属不饱和C3至C8单羧酸和C4至C8二羧酸的共聚物、以及上述烯属不饱和C3至C8单羧酸或C4至C8二羧酸与至少一种中性共聚单体中的至少一种的共聚物。中性共聚单体的实例是:N-乙烯基内酰胺,如N-乙烯基吡咯烷酮,脂族C2-羧酸至C16-羧酸的乙烯基酯,如乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯,上述烯属不饱和羧酸的酰胺,如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺等,(甲基)丙烯酸羟基-C1至C4烷基酯,如丙烯酸羟乙酯和甲基丙烯酸羟乙酯,烯属不饱和C3至C8单羧酸或C4至C8二羧酸与聚醚的酯,例如丙烯酸与聚醚的酯,例如丙烯酸或甲基丙烯酸与聚环氧乙烷或环氧乙烷/环氧丙烷嵌段共聚物的酯,乙烯基芳族化合物如苯乙烯和C2至C16烯烃如乙烯、丙烯、1-己烯、1-辛烯、1-癸烯、1-十二烯等。烯属不饱和磺酸的均聚物如苯乙烯磺酸和丙烯酰胺丙烷磺酸及其与上述共聚单体的共聚物也是优选的。在所述共聚物中,烯属不饱和酸的比例通常按重量计为至少20%,并且按重量计不超过90%,特别是按重量计80%(在每种情况下均基于构成所述聚合物的所有单体的总重量)。上述酸中的至少一种和至少一种共聚单体的共聚物已知用于此目的,并且可商购获得,例如如BASF SE的Sokalan品牌的丙烯酸和马来酸的共聚物。

[0840] 其它优选的阴离子分散剂是苯酚磺酸-甲醛缩合物和萘磺酸-甲醛缩合物(例如BASF的Tamol和Setamol品牌)和木质素磺酸盐。

[0841] 合适的分散剂还是:低分子阴离子、非离子、阳离子、两性和两性离子表面活性剂。合适的表面活性剂是:例如C8至C18烷基硫酸盐的碱金属盐、铵(ammonium)或胺(amine)盐,如十二烷基硫酸钠;C8至C18烷基磺酸盐,如十二烷基磺酸盐;C8至C18烷基醚硫酸盐;和C8

至C18烷基乙氧基化物;聚氧乙烯山梨醇酯;C8至C18烷基甘氨酸盐;C8至C18烷基二甲胺氧化物;甜菜碱等。优选的是烷基硫酸盐和烷基磺酸盐。

[0842] 如果含直链淀粉的物质不与成膜的、不溶于水的聚合物一起使用,则可以用聚合物在单独的步骤中处理纺织品。特别地,该处理与含直链淀粉物质一起进行。因此,具体实施方案涉及一种工艺,其中水性溶液另外包含上述类型的分散的、成膜的、不溶于水的聚合物。成膜聚合物的量选择为使得含直链淀粉物质与不溶于水的聚合物的重量比在1:1至100:1的范围内,优选在1.5:1至50:1的范围内,特别是在2:1至20:1的范围内。

[0843] 用根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物对纺织品进行整理可以在单独的操作中进行,或在与用含直链淀粉物质进行整理的同时在一次操作中进行。

[0844] 如果在单独的工作步骤中用活性成分处理纺织品,则纺织品也用活性成分的水性液体处理。为此目的,通常不溶于水的活性成分通常进行乳化或分散在水中,必要时使用合适的表面活性物质。合适的表面活性物质特别是上述低分子表面活性剂,优选非离子表面活性剂,特别是聚氧乙烯山梨醇酐酯、单糖或寡糖与C6至C18脂肪酸的酯,特别优选C8至C18烷基聚氧乙烯醚,尤其是乙氧基化程度在6至50范围内的那些。

[0845] 通常,水性溶液含有活性物质的量为按重量计0.1%至10%,特别是按重量计0.2%至5%。基于活性物质,表面活性物质的量通常按重量计在0.5%至50%的范围内,特别是按重量计在3%至30%的范围内。可以使用通常的方法从水性液体中施加活性成分,例如通过薄软绸。但是,也可以在单次操作中施加活性成分和含直链淀粉的物质。在这种情况下,可以按照所述方法用含直链淀粉的物质进行整理,从而使含直链淀粉的物质的水液体现在也含有至少一种活性成分。所述活性成分可以单独添加到液体中,也可以包合物的形式添加,即以与含直链淀粉的物质的主客体复合物的形式添加。

[0846] 根据本发明的清凉剂或清凉剂混合物可以用于整理任何纺织品,即非制成品以及制成品。此处及下文中的纺织材料包括机织织物、针织物、针织物和非织造织物。纺织材料可以由天然纤维纱线、合成纤维纱线和/或混纺纱线组成。原则上,所有常用于生产纺织品的纤维材料都可以被视为纤维材料。这些包括棉、羊毛、大麻纤维、剑麻纤维、亚麻、苎麻、聚丙烯腈纤维、聚酯纤维、聚酰胺纤维、黏胶纤维、丝绸、醋酸纤维、三醋酸纤维、芳族聚酰胺纤维等,以及这些纤维材料的混合物。玻璃纤维以及上述纤维材料与玻璃纤维的混合物,例如玻璃纤维/克维拉混合物,也是合适的。纺织材料的类型主要取决于所需的应用。待整理的纺织品可以是成品,如服装,包括内衣和外衣,例如衬衫、裤子、夹克、户外、徒步旅行和军事装备、屋顶、帐篷、网,例如防虫网和窗帘、手巾和浴巾、床单等。同样,整理可以在捆包或卷状原材料上进行。

[0847] 用基于直链淀粉的活性成分整理,即使经过多次洗涤,活性成分仍会保留在成品纺织品中。此外,以这种方式整理的纺织品具有令人愉悦的感觉,这对由这些纺织品制成的服装的穿着舒适性特别有益。

[0848] 除了保护人之外,含有针对寄生生物(如昆虫和螨虫)的活性物质的纺织品还特别适用于保护动物免受蜱虫、螨虫、跳蚤等的侵害。

[0849] 本发明还涉及清凉化烟草产品。

[0850] 根据本发明的活性成分,即根据本发明的清凉剂或根据本发明的清凉剂混合物或根据本发明的调味制剂,也可以有利地用于制造烟草产品。此类烟草产品的实例包括雪茄、

香烟、烟斗烟草、嚼烟和鼻烟。制造添加有清凉添加剂的烟草产品本身是已知的。

[0851] 原则上,活性成分含量,即根据本发明的清凉剂或清凉剂混合物的含量,可以在很宽的范围内变化,如按重量计0.05ppm至10%,优选按重量计0.1ppm至10%。

[0852] 根据本发明的活性成分也有利地适用于生产包装材料。

[0853] 生产也以本身已知的方式进行。活性成分可以游离或例如封装形式掺入包装材料中,或者以游离或封装形式应用于包装材料。这样,可以根据文献中关于生产聚合物薄膜的信息生产适当装备的塑料包装材料。适当涂层纸的生产也是本领域技术人员已知的。

[0854] 最后,本发明涉及一种用于调节,特别用于体外和/或体内调节冷薄荷醇受体TRPM8的方法,包括以下步骤:

[0855] (i)提供至少一种根据本发明的生理学清凉剂或根据本发明的生理学清凉剂混合物或提供根据本发明的化妆品或药物制剂;和

[0856] (ii)将步骤(i)的清凉剂或清凉剂混合物或化妆品或药物制剂与受体接触;或

[0857] 用于在皮肤或黏膜上产生生理学清凉化效果的方法,包括以下步骤:

[0858] (iii)提供至少一种根据本发明的生理学清凉剂或一种根据本发明的生理学清凉剂混合物或提供一种根据本发明的化妆品或药物制剂;和

[0859] (iv)将步骤(iii)的清凉剂或清凉剂混合物或化妆品或药物制剂与人体皮肤或黏膜接触;或者

[0860] 用于改善调味物质的味道特性的方法,包括以下步骤:

[0861] (v)提供至少一种根据本发明的生理学清凉剂或一种根据本发明的生理学清凉剂混合物或提供一种根据本发明的化妆品或药物制剂和至少一种调味剂;

[0862] (vi)混合两种成分;以及,在适当的情况下

[0863] (vii)将混合物掺入口服制剂中。

[0864] 本发明的另外的方面从以下实例和附加的专利权利要求中显而易见。

实施例

[0865] 以下实施例用于说明本发明而不进行限制。除非另有说明,所有数据均指重量。

[0866] 活性成分的制备:根据本发明使用的活性成分/清凉剂可以由有机合成领域的技术人员使用已知的合成方法制备,如下文更详细地描述的。

[0867] 人TRPM8的克隆

[0868] 克隆人TRPM8受体的起点是LnCaP cDNA库。该库可商购获得(例如BioChain,美国海沃德),或者可以使用标准试剂盒从雄激素基因敏感的人前列腺腺癌细胞系LnCaP(例如ATCC,CRL1740或ECACC,89110211)中产生。

[0869] 编码TRPM8序列(参见例如http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nuccore&id=109689694)可以使用标准方法进行PCR扩增和克隆。以这种方式分离的人TRPM8基因用于产生质粒plnd_M8。替代性地,TRPM8基因也可以人工合成产生。

[0870] HEK293测试细胞的生成

[0871] 使用人TRPM8 DNA生成稳定转染的HEK293细胞系作为测试细胞系统。优先考虑HEK293,它提供了通过引入的质粒使用四环素诱导TRPM8表达的可能性。

[0872] 用于生成合适测试细胞系统的方法为专家所已知的,并且可以在相关专业文献中

找到。

[0873] TRPM8调节剂的测定

[0874] 执行了与Behrendt H.J.等人在文献Br.J.Pharmacol.141,2004,737-745中已经描述的测试类似的测试。可以使用Ca^{2+}敏感染料(例如FURA、Fluo-4等)量化受体的激动或拮抗作用。单独的激动剂会导致Ca^{2+}信号增加;拮抗剂在例如薄荷醇的存在下会导致Ca^{2+}信号减弱(在每种情况下都使用Fluo-4染料检测,该染料因Ca^{2+}离子而具有不同的荧光特性)。

[0875] 首先,以通常的方式在细胞培养瓶中制备经转化的HEK细胞的新鲜培养物。使用胰蛋白酶将HEK293-TRPM8测试细胞从细胞培养瓶中分离出来,并且将40,000个细胞/孔用100μl培养基接种于96孔板(Greiner#655948聚-D-赖氨酸包被)中。为了诱导TRPM8受体,将四环素添加到生长培养基(DMEM/HG、10％FCS无四环素、4mM L-谷氨酰胺、15μg/ml杀稻瘟菌素、100μg/ml潮霉素B、1μg/ml四环素)中。

[0876] 第二天,将细胞装载以Fluo-4AM染料并进行测试。操作如下:将100μl/孔染色溶液Ca-4试剂盒(RB 141,Molecular Devices)添加到每100μl培养基(DMEM/HG、10％FCS无四环素、4mM L-谷氨酰胺、15μg/ml杀稻瘟菌素、100μg/ml潮霉素B、1μg/ml四环素)中。

[0877] 在孵化器中孵化,30分钟/37℃/5％CO_2,30分钟/室温(RT)。

[0878] 制备测试物质(200μl HBSS缓冲液中的不同浓度),以及阳性对照(200μl HBSS缓冲液中的不同浓度的薄荷醇、依色林或罗奴霉素)和阴性对照(仅200μl HBSS缓冲液)。以50μl/孔的量添加测试物质并在485nm激发、520nm发射下测量荧光变化(例如在FLIPR检测装置、分子仪器或NovoStar、BMG中),并评估不同物质/浓度的效力并在485nm激发、520nm发射下测定ECG(例如在FLIPR检测装置、分子仪器或NovoStar、BMG中),以及评估各种物质/浓度的效力并测定EC50值。

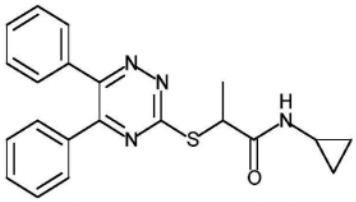
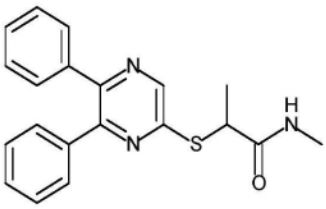
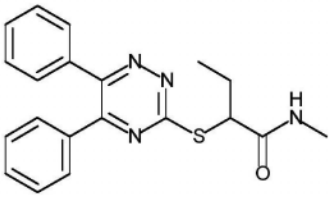
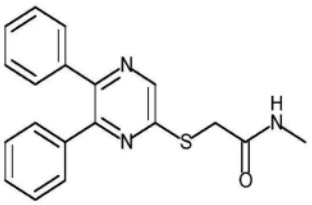
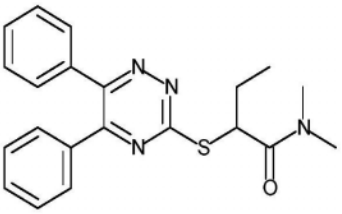
[0879] 测试物质在测定中以0.1-200μM的浓度重复使用三次。通常,化合物在DMSO溶液中妥善保存,并稀释至2％的最高DMSO浓度以供测定。令人惊讶的是,我们在进行所述测定时进行的评估表明,根据本发明待使用的化合物(如本文所述)特别适合作为TRPM8的激动剂。

[0880] 使用所述测定确定活性物质与TRPM8通道的活化性相关的活性。这是以浓度依赖性方式完成的。对于每种活性物质,测量6至10个浓度作为标准。可以使用数学方法(4参数或5参数罗吉斯蒂(Logistic)曲线拟合)从确定的活性值中确定EC50值作为Sigmoidal曲线的拐点。这些是专家熟悉的标准生化方法。

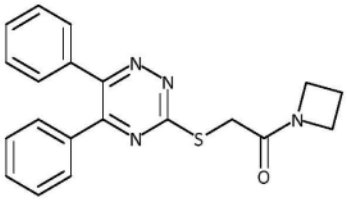
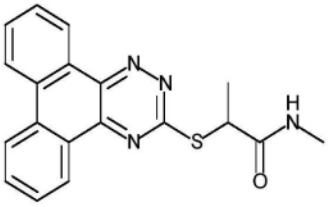
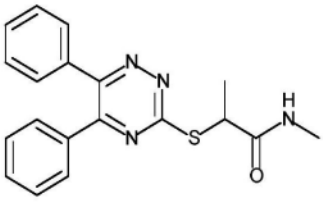
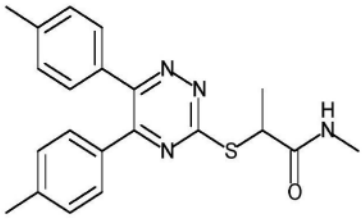
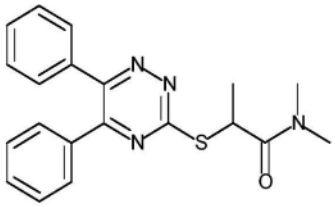
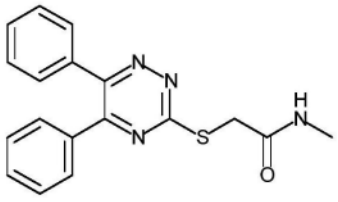
[0881] 根据本发明确定的用于示例性选定调节剂的EC50值显示在下表7和表8中。确定了物质WS-3的EC50值为1.72μM,其作为参考。

[0882] 表7:根据本发明的调节剂的EC50值

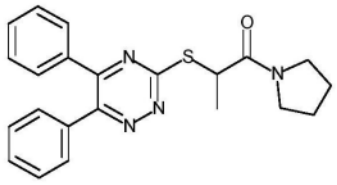
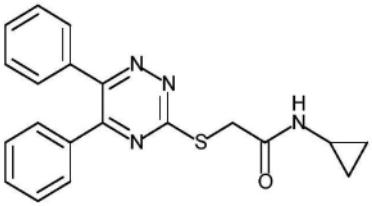
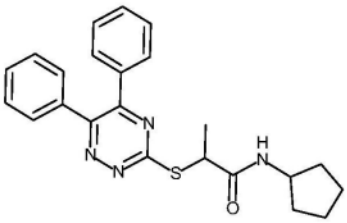
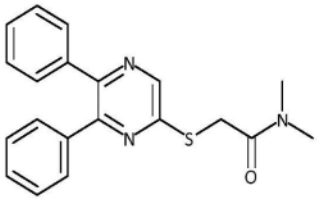
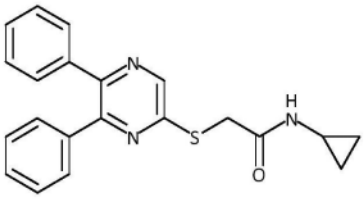
[0883]

化合物	TRPM8 EC50 [μM]	结构	IUPAC 名称
B-01	0.05		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-02	0.08		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
B-03	0.07		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丁酰胺
B-04	0.37		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
B-05	0.1		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丁酰胺

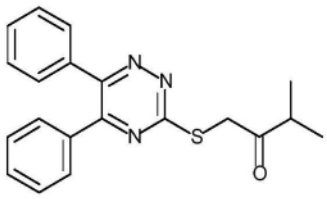
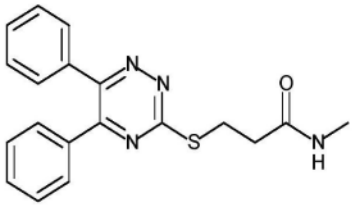
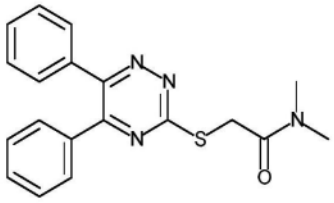
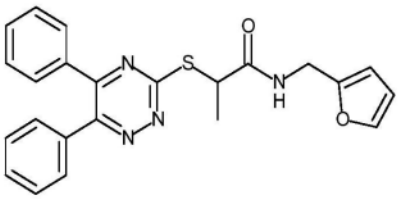
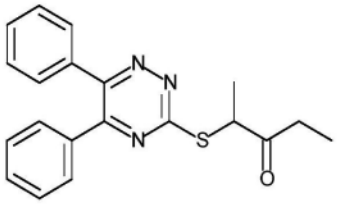
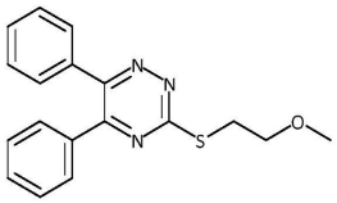
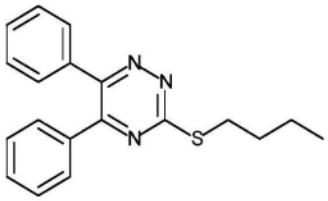
[0884]

B-06	0.28		1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酮
B-07	0.92		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11	1.43		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-14			2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-15			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-丙酰胺
B-17			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-乙酰胺

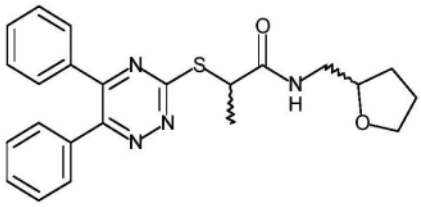
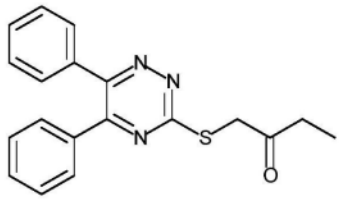
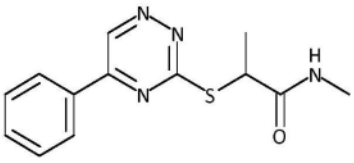
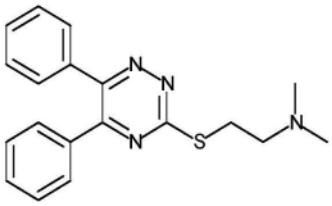
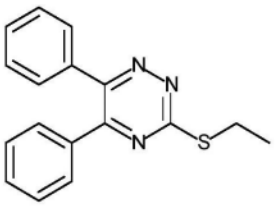
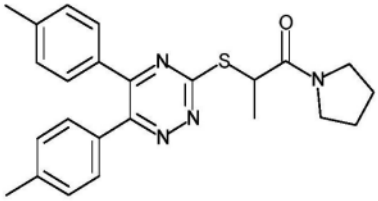
[0885]

B-18	5.36		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮
B-19			N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酰胺
B-21			2-[(5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-(2-甲氧基乙基)丁酰胺
B-22			N-环戊基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-23			2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N,N-二甲基乙酰胺
B-24			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-乙酰胺

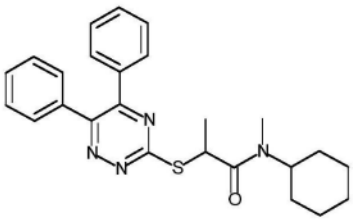
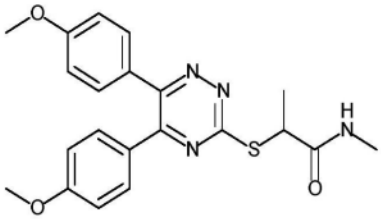
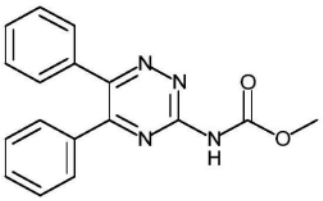
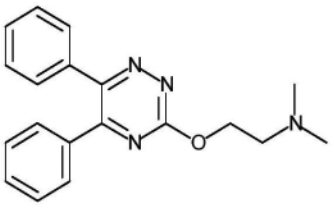
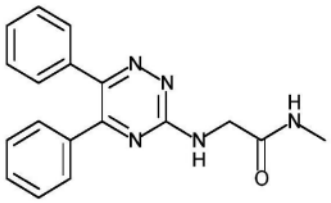
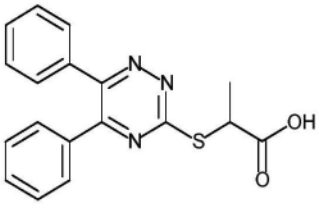
[0886]

B-25			1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-3-甲基-丁-2-酮
B-26			3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-27			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙酰胺
B-28			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-呋喃基甲基)丙酰胺
B-29			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]戊-3-酮
B-30			3-(2-甲氧基乙基硫烷基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-31			3-丁基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪

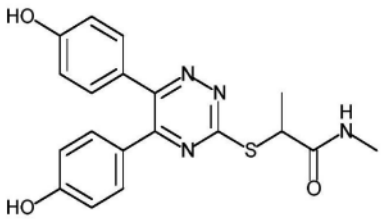
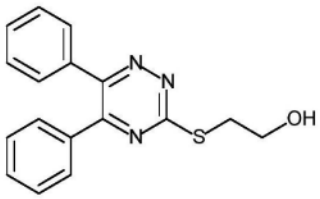
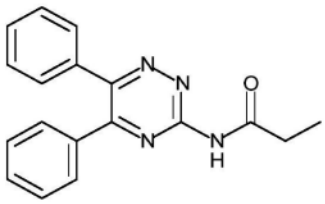
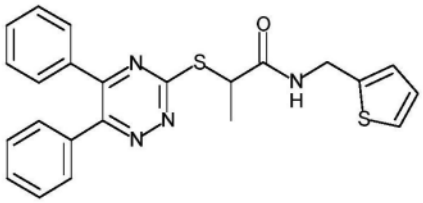
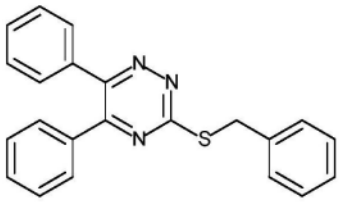
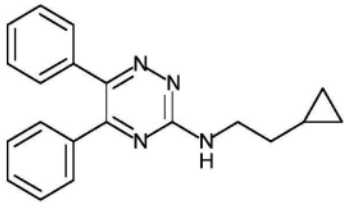
[0887]

B-32			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)丙酰胺
B-33			1-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁-2-酮
B-34			N-甲基-2-[(5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酰胺
B-36			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
B-37			3-乙基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-38			2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-1-吡咯烷-1-基-丙-1-酮

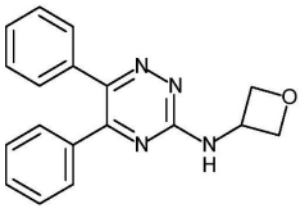
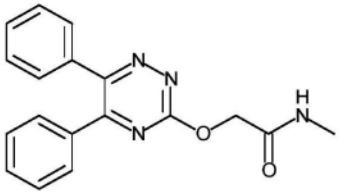
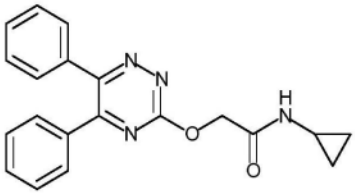
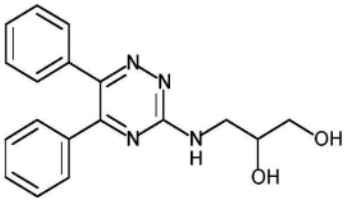
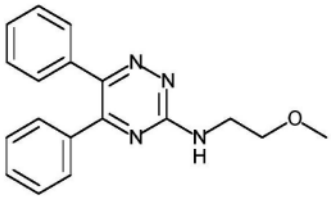
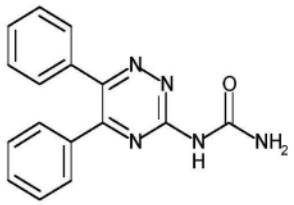
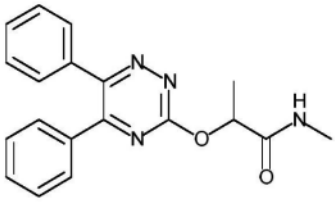
[0888]

B-39			N-环己基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基丙酰胺
B-40			2-[[5,6-双(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基丙酰胺
B-41			N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基甲酸甲酯
B-42			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N,N-二甲基-乙胺
B-43			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]-N-甲基-乙酰胺
B-44			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙酸

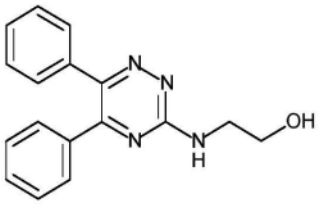
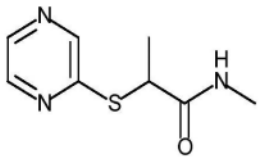
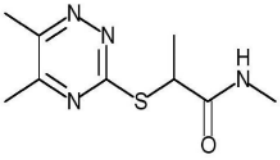
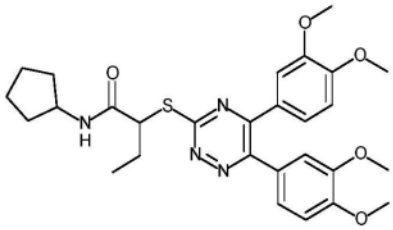
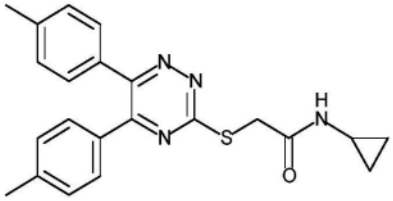
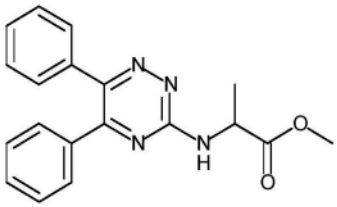
[0889]

B-45			2-[[5,6-双(4-羟基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-46			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙醇
B-47			N-(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)丙酰胺
B-48			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-(2-噻吩基甲基)丙酰胺
B-49			3-苄基硫烷基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-50			N-(2-环丙基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺

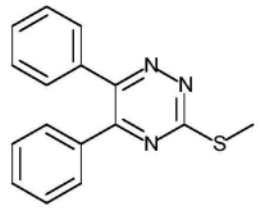
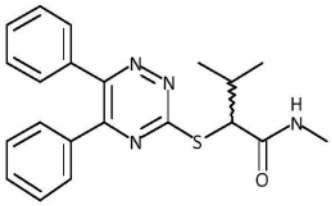
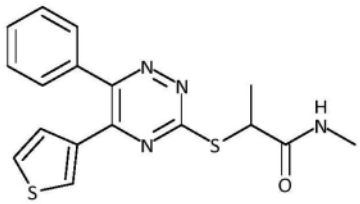
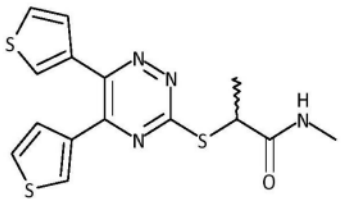
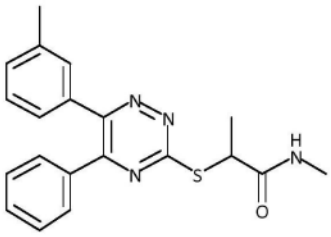
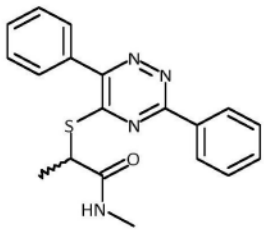
[0890]

B-51			N-(氧杂环丁烷-3-基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-52			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-乙酰胺
B-53			N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]乙酰胺
B-54			3-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙烷-1,2-二醇
B-55			N-(2-甲氧基乙基)-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-胺
B-56			(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)脲
B-57			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氧基]-N-甲基-丙酰胺

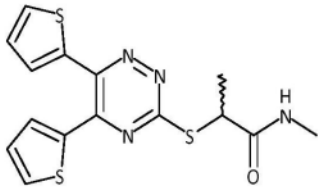
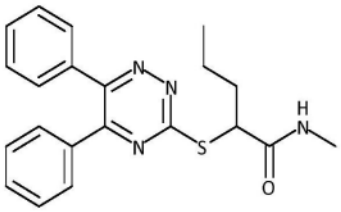
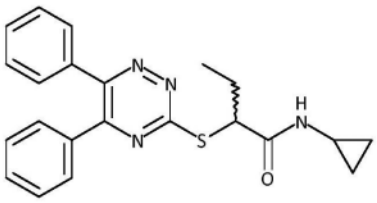
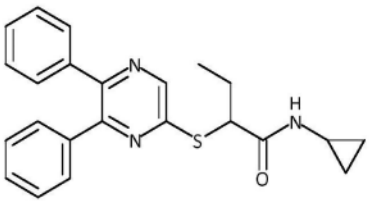
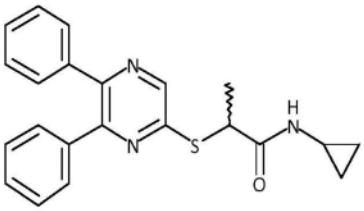
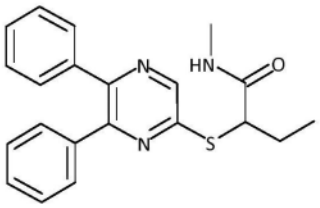
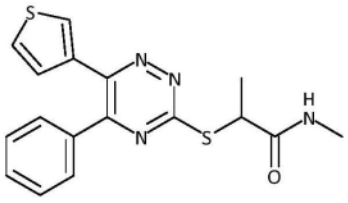
[0891]

B-58			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]乙醇
B-59			N-甲基-2-吡嗪-2-基硫烷基-丙酰胺
B-60			2-[(5,6-二甲基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-61			2-[[5,6-双(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环戊基-丁酰胺
B-62			2-[[5,6-双(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-环丙基-乙酰胺
B-63			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]丙酸甲酯

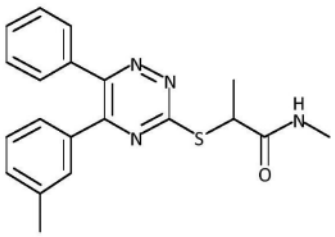
[0892]

B-64			3-甲硫基-5,6-二苯基-1,2,4-三嗪
B-65			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N,3-二甲基-丁酰胺
B-66			N-甲基-2-[[6-苯基-5-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-67			2-[[5,6-双(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-68			N-甲基-2-[[6-(间甲苯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺
B-69			2-[(3,6-二苯基-1,2,4-三嗪-5-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺

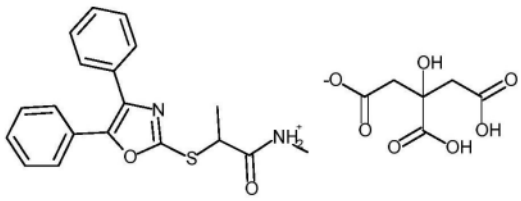
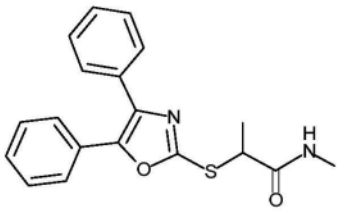
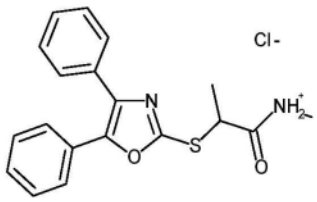
[0893]

B-70			2-[[5,6-双(2-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-71			2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-戊酰胺
B-72			N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丁酰胺
B-73			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丁酰胺
B-74			N-环丙基-2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-丙酰胺
B-75			2-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基]-N-甲基丁酰胺
B-76			N-甲基-2-[[5-苯基-6-(3-噻吩基)-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0894]

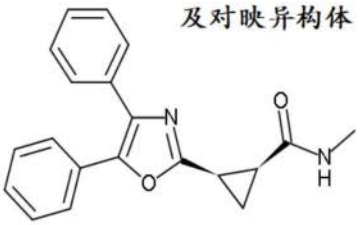
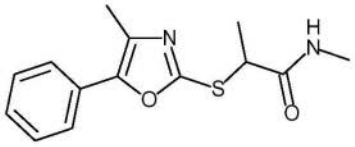
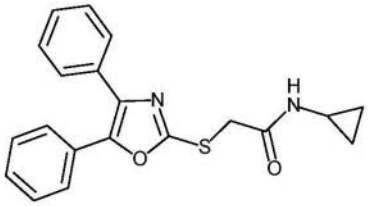
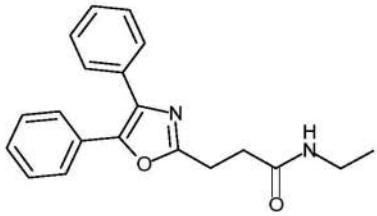
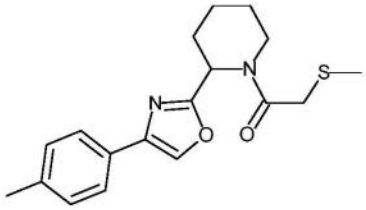
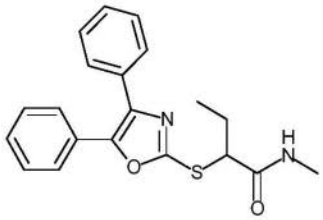
B-77			N-甲基-2-[[5-(间甲苯基)-6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基]硫烷基]丙酰胺

[0895] 表8:根据本发明的调节剂的EC50值

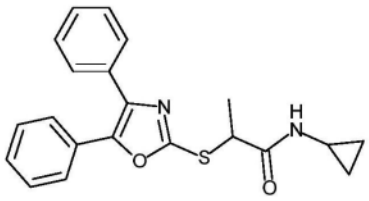
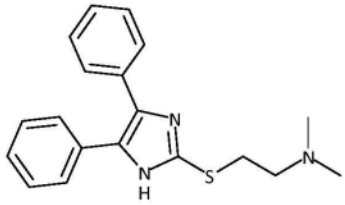
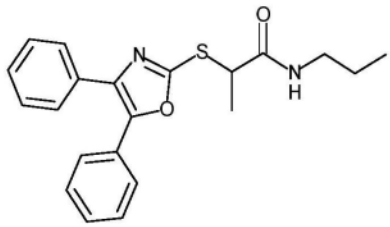
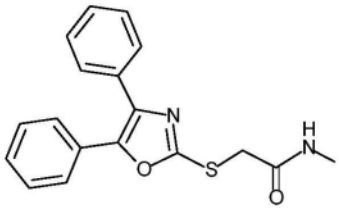
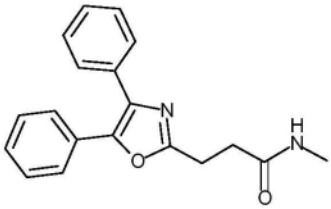
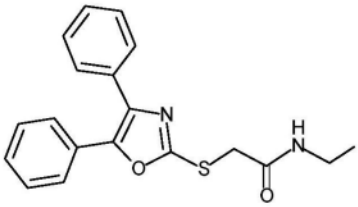
化合物	TRPM8 EC50 [μM]	结构	IUPAC名称
A-01	0.01		3-羧基-3,5-二羟基-5-氧代戊酸盐;2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基-甲基-铵
A-02	0.01		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-03	0.01		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰基甲基铵;氯化物

[0896]

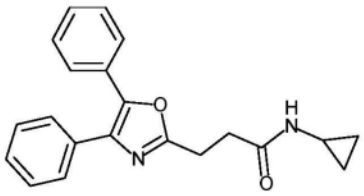
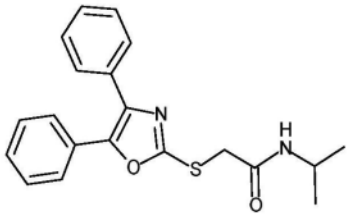
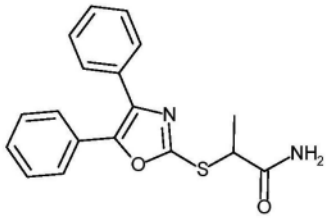
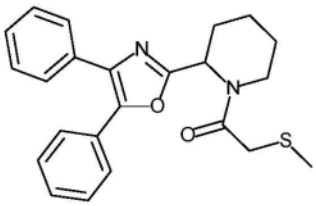
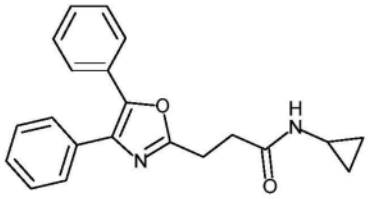
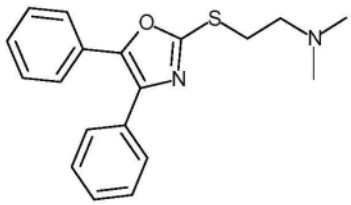
[0897]

A-04	0.6		外消旋-(1S,2R)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-05	2.31		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-06	0.34		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-07	0.15		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-乙基-丙酰胺
A-08	0.11		2-甲硫基-1-[2-[4-(对甲苯基)噁唑-2-基]-1-哌啶基]乙酮
A-09	1.54		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺

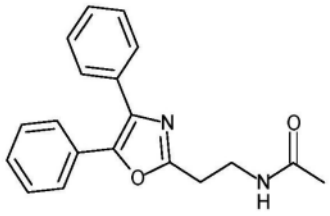
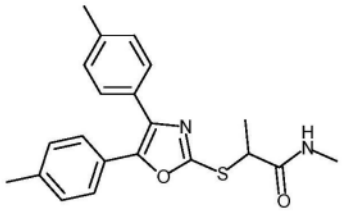
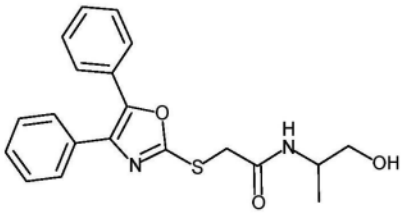
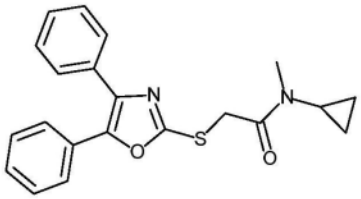
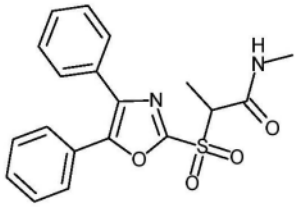
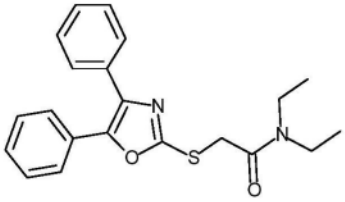
[0898]

A-10	2.13		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-11			2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N,N-二甲基-乙胺
A-12	5.09		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺
A-15	7.14		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-16	4.27		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙酰胺
A-17	5.85		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-乙基-乙酰胺

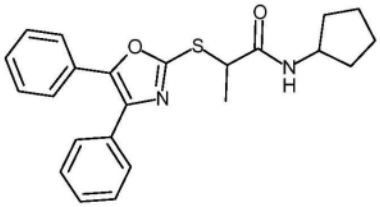
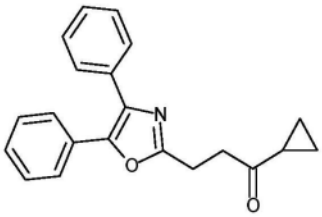
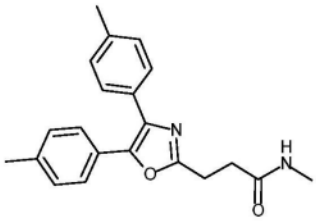
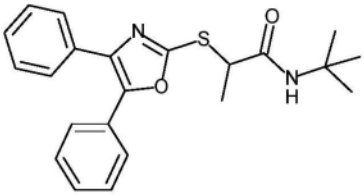
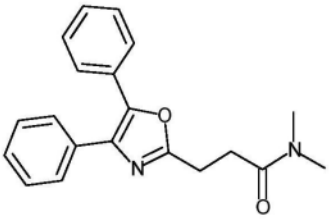
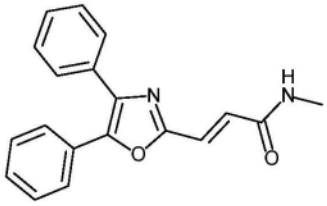
[0899]

A-18			N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-19			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丙基-乙酰胺
A-20			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丙酰胺
A-21			1-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-甲硫基-乙酮
A-22			N-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酰胺
A-23			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二甲基-乙胺

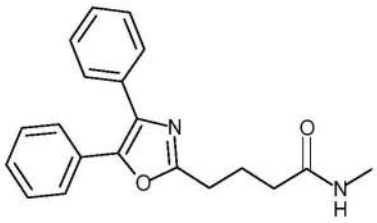
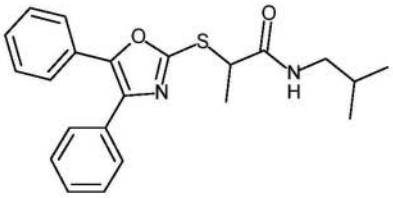
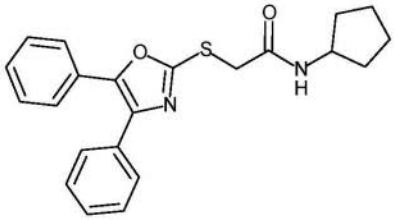
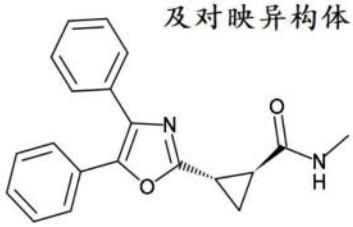
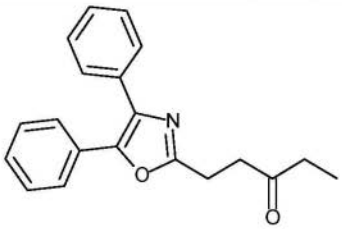
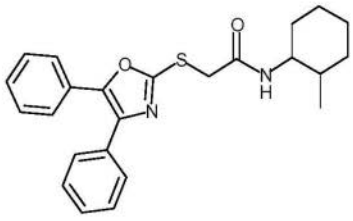
[0900]

A-24	11.27		N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]乙酰胺
A-25			2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-26			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-27	18.04		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-28			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)磺酰基-N-甲基-丙酰胺
A-29			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N,N-二乙基-乙酰胺

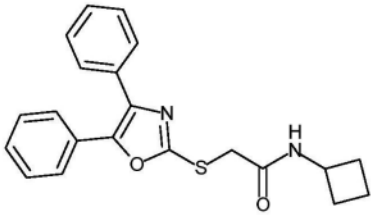
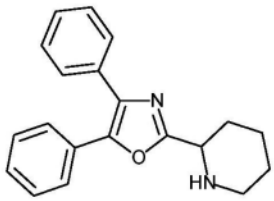
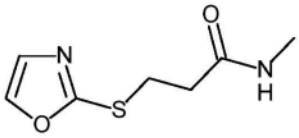
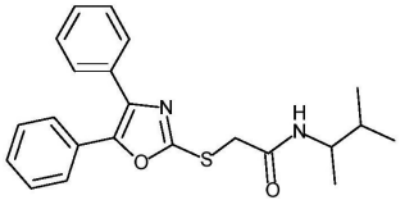
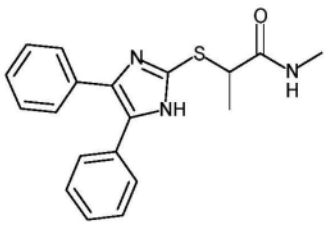
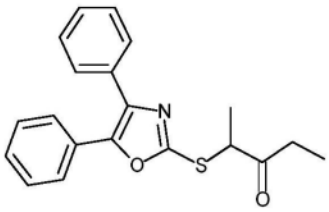
[0901]

A-30			N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-31			1-环丙基-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙烷-1-酮
A-32			3-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]-N-甲基-丙酰胺
A-33			N-叔丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-34			3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N,N-二甲基-丙酰胺
A-35			(E)-3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙-2-烯酰胺

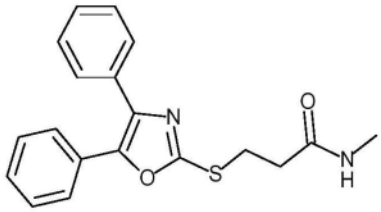
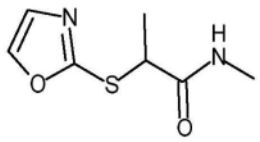
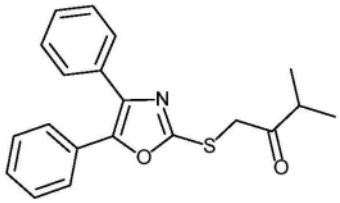
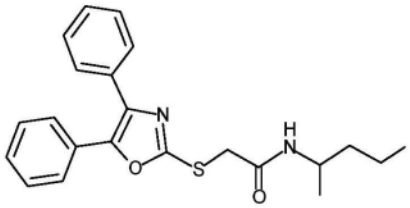
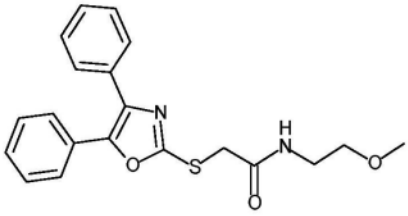
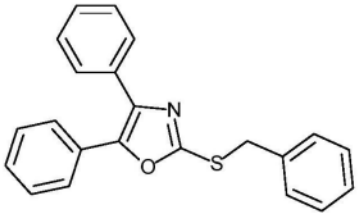
[0902]

A-36			4-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丁酰胺
A-37			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-丙酰胺
A-38			N-环戊基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-39		及对映异构体 	外消旋-(1S,2S)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-40			1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)戊-3-酮
A-42			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲基环己基)乙酰胺

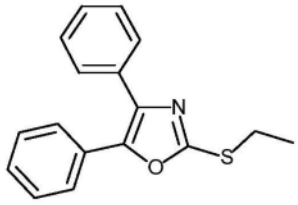
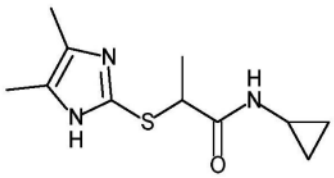
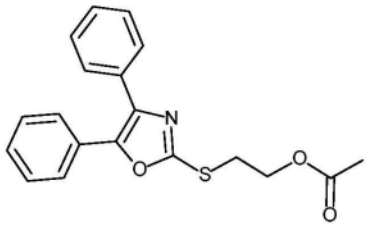
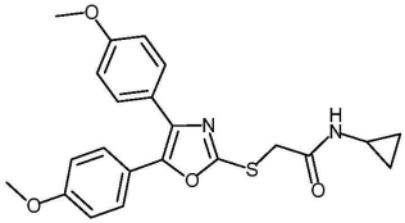
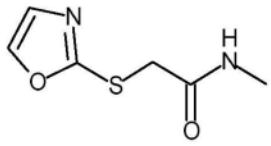
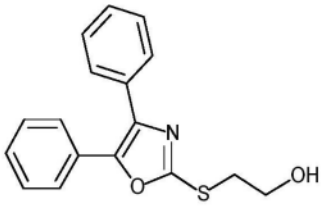
[0903]

A-43			N-环丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-44			4,5-二苯基-2-(2-哌啶基)噁唑
A-45			N-甲基-3-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-46			N-(1,2-二甲基丙基)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-47			2-[(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
A-48			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基戊-3-酮

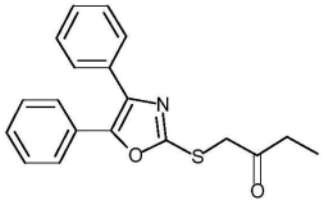
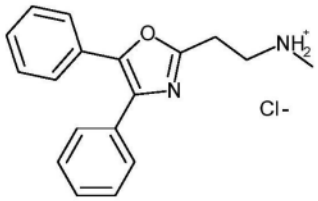
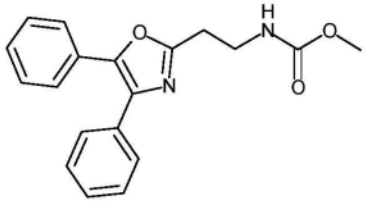
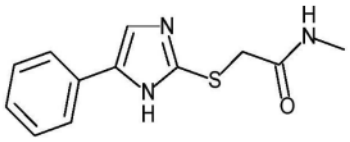
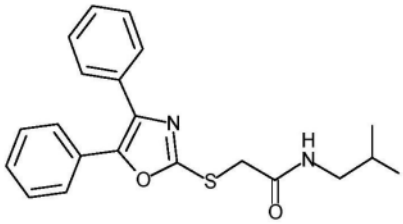
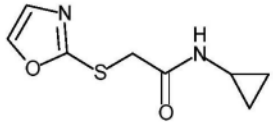
[0904]

A-49			3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-50			N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-丙酰胺
A-51			1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-3-甲基-丁-2-酮
A-52			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(1-甲基丁基)乙酰胺
A-53			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
A-54			2-苄基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑

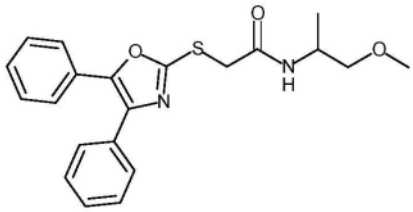
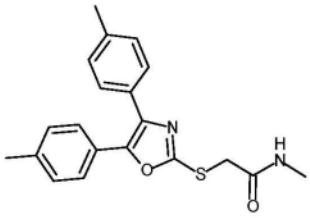
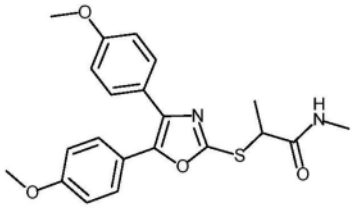
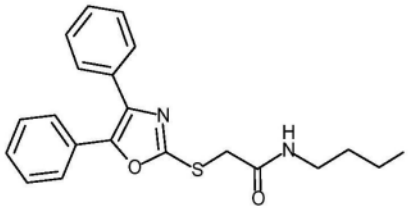
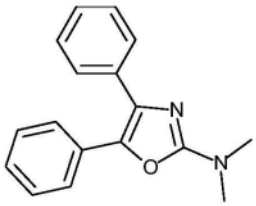
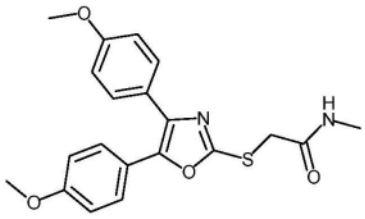
[0905]

A-55			2-乙基硫烷基-4,5-二苯基-噁唑
A-56			N-环丙基-2-[(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]丙酰胺
A-57			乙酸 2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙酯
A-58			2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-环丙基-乙酰胺
A-59			N-甲基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺
A-60			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基乙醇

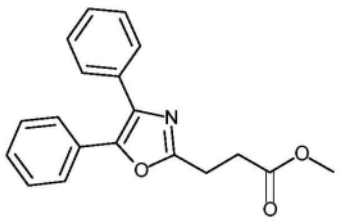
[0906]

A-61			1-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基丁-2-酮
A-62			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基-甲基-铵；氯化物
A-63			N-[2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)乙基]氨基甲酸甲酯
A-64			N-甲基-2-[(5-苯基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]乙酰胺
A-65			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-异丁基-乙酰胺
A-66			N-环丙基-2-噁唑-2-基硫烷基-乙酰胺

[0907]

A-67			2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)乙酰胺
A-68			2-[4,5-双(对甲苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺
A-69			2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-丙酰胺
A-70			N-丁基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-乙酰胺
A-71			N,N-二甲基-4,5-二苯基-噁唑-2-胺
A-72			2-[4,5-双(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基]硫烷基-N-甲基-乙酰胺

[0908]

A-73			3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)丙酸甲酯

[0909] EC50值描述了达到半峰效果所需的清凉化物质浓度,并且因此是衡量激动剂药物

效力的量度(药物效力取决于剂量或浓度),其中所述效力对应于EC50的倒数值。因此,低EC50值对应于高药物效力。

[0910] 因此,从上表7和表8可以看出,本文所述的根据本发明的化合物具有出色的清凉化性能,并且即使在低浓度下也能产生强烈的清凉化效果,并且通常远低于物质WS-3的EC50参考值1.72μM。

[0911] 如上表7所示,通式(I)、(II)、(V)和(VI)的那些结构已被证明是特别有利的,其中R_1和R_2各自代表苯基基团,X代表S原子,Y代表亚甲基基团或者被甲基或乙基基团取代的亚甲基基团,Z代表-NH-环丙基、-NH-CH_3、-N$(CH_3)_2$或氮杂环丁烷。此外,可以观察到,在所述结构中,m和n各自代表1。

[0912] 如上表8所示,通式(III)、(IV)、(VII)和(VIII)的那些结构已被证明是特别有利的,其中R_1和R_2各自代表苯基基团,X代表S原子或环丙基基团或CH_2基团或哌啶,Y代表亚甲基基团或被甲基基团取代的亚甲基基团,Z代表-NH-CH_3、-NH-CH_2-CH_3、-NH-环丙基或-C-S-CH_3。此外,观察到在所述结构中,m代表0或1,或n代表1。

[0913] 因此,关于EC50值,EC50值≤1.0μM的化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06和B-07以及EC50值≤1.0μM的化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-06、A-07和A-08是特别优选的。

[0914] 针对化合物B-01、B-02、B-03、B-04、B-05、B-06和B-07以及化合物A-01、A-02、A-03、A-04、A-06、A-07和A-08(TRPM8活性≥100%且EC值≤1.0μM),可以观察到关于TRPM8活性和EC50值的特别有效的清凉化效果。

[0915] 除了上述TRPM8活性和活性成分效力(EC50值)外,根据本发明的化合物还表现出强烈的清凉化效果。

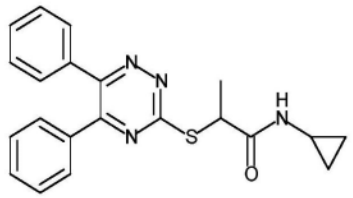
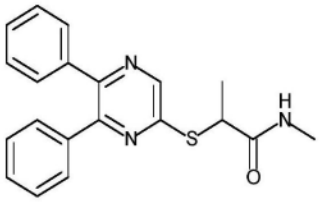
[0916] 为了量化清凉化效果,使用薄荷烷-3-羧酸-N-乙基酰胺作为参考进行了比较测试。对于这些比较测试,技术人员用薄荷烷-3-羧酸-N-乙基酰胺(也称为WS-3)代替根据本发明待使用的一种或多种化合物。然后,经培训的小组成员(n=10至11)按照下文所述对各个化合物或活性成分的清凉化效果的强度进行感官评估,并相互比较。

[0917] 清凉化强度测试如下:在5%糖溶液中分别品尝含有5ppm根据本发明的化合物的测试溶液以及含有30ppm参考物质WS-3的相应溶液。选择WS-3的该浓度是因为已证明WS-3在此类浓度下表现出良好的清凉化效果。小组成员品尝相应的测试溶液恰好40秒,用相应的测试溶液漱口整个口腔,然后吐出样品或参考溶液。在品尝后,测试对象根据1(非常弱)至9(非常强)的等级在一分钟后对相应的清凉化强度进行评分。

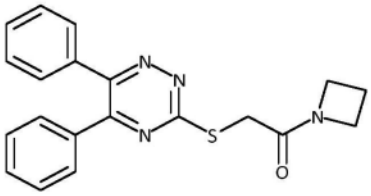
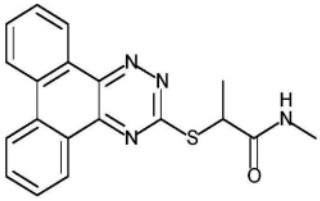
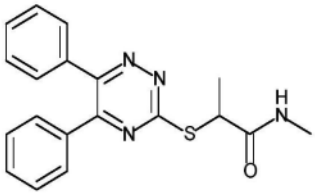
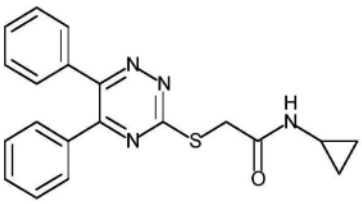
[0918] 下表9和表10显示了根据本发明的示例性选定化合物的感官品尝的结果。

[0919] 表9:示例性清凉剂的感官品尝的结果

[0920]

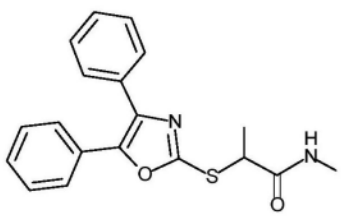
化合物	感官评价	结构	IUPAC 名称
B-01	4.2		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]丙烯酰胺
B-02	4.1		2-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺

[0921]

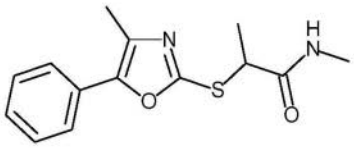
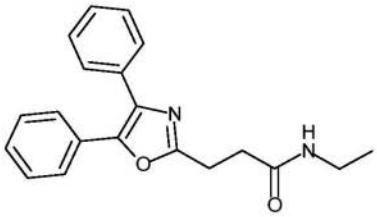
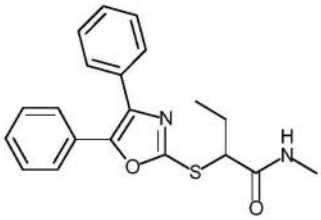
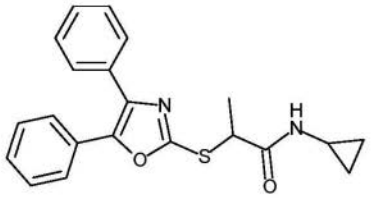
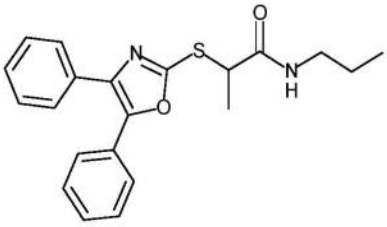
B-06	3.0		1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酮
B-07	0.75		N-甲基-2-菲并[9,10-e][1,2,4]三嗪-3-基-硫烷基-丙酰胺
B-11	5.3		2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]-N-甲基-丙酰胺
B-19	1.9		N-环丙基-2-[(5,6-二苯基-1,2,4-三嗪-3-基)硫烷基]乙酰胺

[0922] 表10:示例性清凉剂的感官品尝的结果

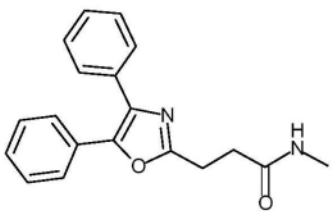
[0923]

化合物	感官评价	结构	IUPAC 名称
A-02	5.4		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丙酰胺

[0924]

A-04	0.5		外消旋-(1S,2R)-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-环丙烷甲酰胺
A-05	1.1		N-甲基-2-(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-07	2.67		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-乙基-丙酰胺
A-09	4.66		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-甲基-丁酰胺
A-10	5.38		N-环丙基-2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-丙酰胺
A-12	1.26		2-(4,5-二苯基噁唑-2-基)硫烷基-N-丙基-丙酰胺

[0925]

A-16	2.3		3-(4,5-二苯基噁唑-2-基)-N-甲基-丙酰胺

[0926] 令人惊讶的是,已经表明,与WS-3参考样品相比,本文所述的化合物产生了明显更强烈或相当的清凉化效果。特别地,已经表明,含有WS-3的参考样品在感官评价中显示出约5.4的清凉化强度,而根据本发明物质的清凉化强度,例如化合物B-01为4.2,化合物B-02为4.1,化合物B-11为5.3,化合物A-02为5.4,化合物A-09为4.66,和化合物A-10为5.38。

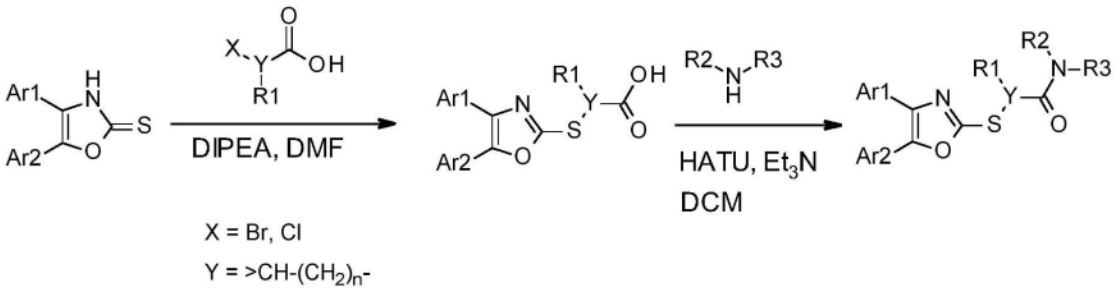
[0927] 还应注意,尽管WS-3的浓度高出六倍,但它能够产生明显更低的清凉化强度。相反,为了产生比常规清凉化物质(如WS-3)明显更强的清凉化效果,根据本发明的化合物的浓度必须明显更低。这表明,即使在低浓度下使用,根据本发明的化合物也会产生强烈且因此高效的清凉化效果,并且在相应的最终配制剂(例如含有这些清凉化物质的产品配制剂)中仅需使用非常小的量,以产生被视为强烈的清凉化效果。

[0928] 在这种情况下,优选的是,在相应的比较中,与含有WS-3的参考样品相比,具有根据本发明待使用的化合物的样品的清凉化效果优选延长至少10分钟,优选延长至少15分钟,更优选延长至少20分钟,甚至更优选延长至少30分钟,特别优选延长至少60分钟,最优选延长至少90分钟。

[0929] 合成实施例:

[0930] 根据本发明的化合物的制备

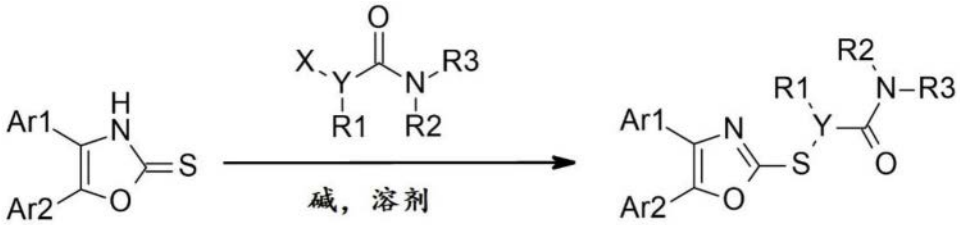
[0931] 方法A:

[0932] 

[0933] 将2-噁唑硫醇衍生物(1当量)和溴羧酸或氯羧酸(1.2当量)溶解在无水DMF中,并在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(1.5当量)。在室温下搅拌反应溶液,直到uHPLC控制指示完全转化。然后用水稀释反应混合物,并用1M盐酸酸化至大约pH3。用DCM萃取,并用水洗涤合并的有机相并通过相分离器过滤。有机相浓缩之后,获得令人满意纯度的2-噁唑羧酸衍生物,以用于下一步反应步骤。

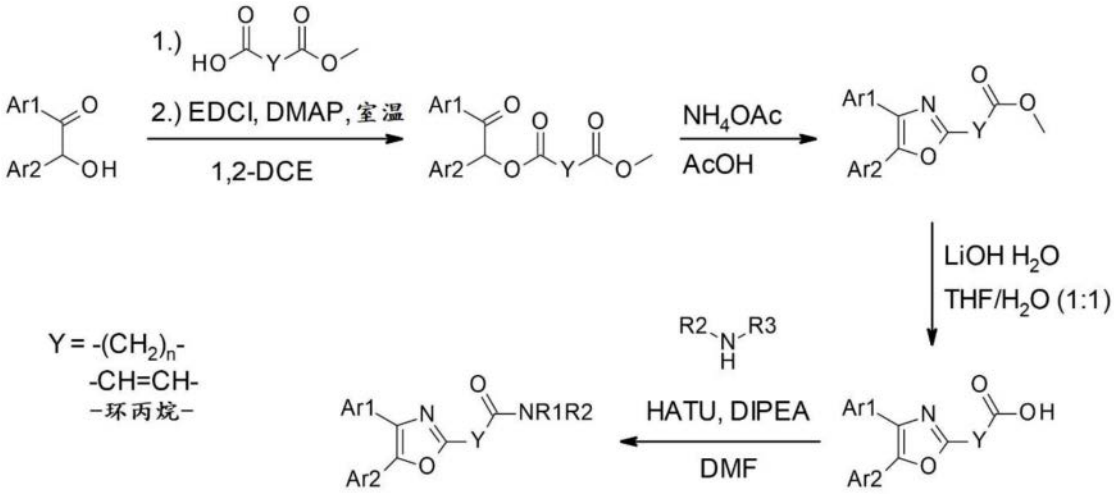
[0934] 将方法A中获得的2-噁唑羧酸衍生物(1当量)和所需的胺(如果需要,作为THF溶液)(3当量)溶解在乙酸乙酯和HATU(1.5当量)中,然后在室温下添加N,N-二异丙基乙胺(5当量);逐滴添加更多的DIPEA,直至pH调节至约9。在室温下搅拌反应溶液,直到uHPLC控制指示完全转化。然后用饱和$NaHCO_3$溶液稀释并用DCM萃取。合并的有机相通过相分离器过滤。有机相浓缩之后,将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0935] 方法B:

[0936] 

[0937] 将2-噁唑硫醇衍生物(1当量)和溴酰胺或氯酰胺(1.2当量)溶解在无水丙酮中并在室温下添加K_2CO_3(2当量)或溶解在无水DMF中并在室温下添加二异丙基乙胺(1.5当量)。将反应溶液加热至40℃并搅拌直至uHPLC控制指示完全转化。然后用水稀释并用EtOAc或DCM萃取。将合并的有机相用水和饱和NaCl溶液洗涤并用$MgSO_4$干燥。有机相浓缩之后,将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0938] 方法C:

[0939] 

[0940] 将羧酸衍生物(1当量)溶解在无水DCE中并冷却至0-5℃。添加1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.1当量)并搅拌30分钟。然后添加安息香(1当量),接着添加DMAP(1.2当量)。将反应混合物加热至室温并搅拌24小时。然后用DCM稀释混合物,并先用10重量%柠檬酸溶液过滤三次,然后用饱和$NaHCO_3$溶液过滤并通过相分离器过滤。有机相浓缩之后,获得令人满意纯度的酯,以用于下一步反应步骤。如果它是清凉剂,将产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

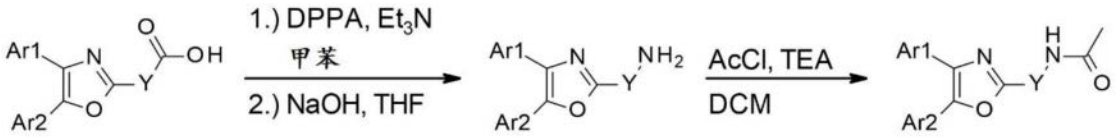
[0941] 将酯(1当量)和乙酸铵(5当量)溶解于乙酸中并回流搅拌90分钟,冷却至室温后,将反应混合物添加到水中并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相通过相分离器过滤并浓缩。产物无需进一步纯化即可用于下一步反应。如果它是清凉剂,则将产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0942] 将噁唑衍生物(1当量)溶解在THF和水(1:1)的混合物中,降温至0℃。然后添加LiOH一水合物(2当量)。然后添加LiOH一水合物(2当量),缓慢升温至室温,并搅拌直至检测到完全转化。然后用水稀释反应溶液,用10重量%柠檬酸酸化至pH为3。用DCM萃取水溶液。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。羧酸衍生物无需进一步纯化即可用于下一反应步骤。

如果它是清凉剂,将产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0943] 将羧酸衍生物(1当量)和所需胺(如有必要,作为THF溶液)(1当量)溶解于DMF中并冷却至0℃。然后添加HATU(1当量),接着添加N,N-二异丙基乙胺(3当量)。然后添加HATU(1当量),接着添加N,N-二异丙基乙胺(3当量)。在室温下搅拌反应溶液,直到uHPLC控制指示完全转化。然后用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机相用水洗涤,用10重量%柠檬酸洗涤三次,最后用饱和$NaHCO_3$洗涤,并通过相分离器过滤。在真空下去除溶剂。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0944] 方法D:

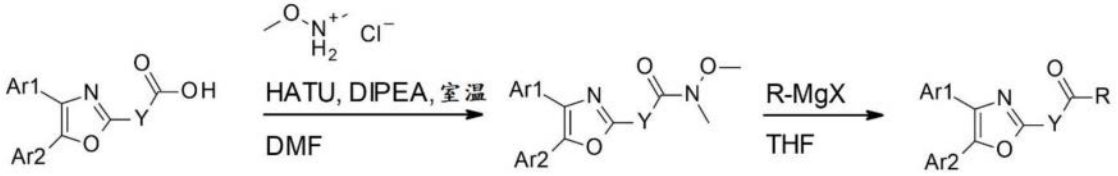
[0945] 

$Y = -(CH_2)_n-$

[0946] 将叠氮磷酸二苯酯(1.1当量)和三乙胺(1.1当量)添加到无水甲苯中的噁丙嗪衍生物(1当量)溶液中,并在室温下搅拌。反应过程通过HPLC进行监测。完全转化后,用甲苯稀释反应并用水洗涤。将有机相用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将粗产物溶解在MeOH中,并在75℃下搅拌24小时,然后真空浓缩。将粗产物通过柱层析(反相)纯化,得到所需的油状或固体状产物。将氨基甲酸酯(1当量)溶解于THF/MeOH(2:1)中,并添加2MNaOH溶液(16当量)。将反应混合物加热至70℃并搅拌直至HPLC控制显示完全转化。然后将反应混合物冷却至室温并用水稀释。用氯仿和异丙醇(7:3)混合物萃取三次并将合并的有机相通过相分离器过滤并浓缩。产物无需进一步纯化即可用于下一步反应。如果它是清凉剂,则将产物通过柱层析纯化,得到油状或固体状的所需产物。

[0947] 将胺衍生物(1当量)溶解在无水DCM中,然后添加三乙胺(2当量),接着添加乙酰氯(1.2当量)。在室温下搅拌反应混合物,直到HPLC控制显示完全转化。将反应混合物用DCM稀释,并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机相通过相分离器过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0948] 方法E:

[0949] 

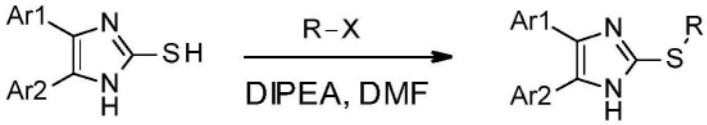
$Y = -(CH_2)_n-$

[0950] 将噁唑羧酸(1当量)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1当量)溶解在DMF中。添加HATU(1.5当量)和二异丙基乙胺(5当量),然后在室温下搅拌反应混合物,直到HPLC控制显示完全转化。将反应混合物用半饱和的$NaHCO_3$溶液稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相用水和饱和的NaCl溶液洗涤,通过相分离器过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0951] 将魏因瑞(Weinreb)酰胺(1当量)溶解在无水THF中并冷却至0℃。在0℃下缓慢添

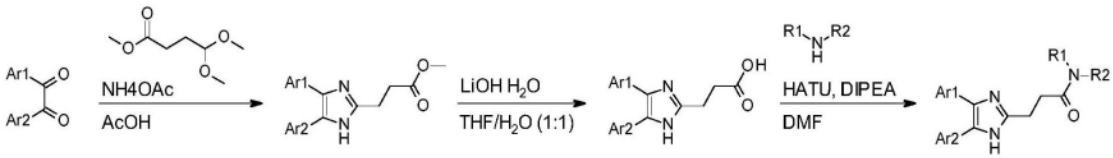
加THF中的格氏(Grignard)溶液,添加完成后,在室温下搅拌反应混合物,直至HPLC控制显示完全转化。通过添加饱和NH_4Cl溶液淬灭反应,并用EtOAc萃取水相三次。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0952] 方法F:

[0953] 

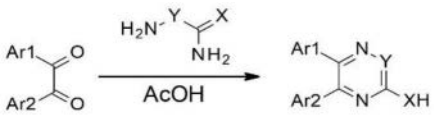
[0954] 将2-咪唑硫醇衍生物(1当量)溶解在无水二甲基甲酰胺和相应的有机卤化合物(1.2当量)中,然后添加二异丙基乙胺(1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物,直到HPLC控制显示完全转化。然后用水稀释反应混合物并用DCM萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0955] 方法G:

[0956] 

[0957] 苯偶酰衍生物(1当量)、二甲氧基酯(1.3当量)和乙酸铵(7当量)溶解在乙酸中,并在氮气氛围中回流搅拌,直至HPLC控制显示完全转化。然后将反应混合物冷却至室温并添加水。然后用25重量%氨水将其调成碱性并用DCM萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。产物无需进一步纯化即可用于下一步反应。将最终产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。相应的羧酸和相应的酰胺如方法D中所述制备。

[0958] 方法H:

[0959] 

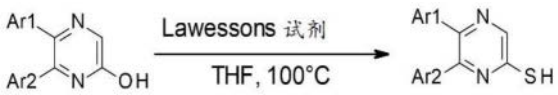
for Y = N: X = S 或 O

for Y = C: X = O

[0960] 针对吡嗪:将苯偶酰衍生物(1当量)溶解在甲醇和甘氨酰胺盐酸盐(1.1当量)中,然后添加NaOH(2当量),并在70℃下搅拌4小时。然后将反应混合物冷却至室温,添加2M盐酸并搅拌30分钟。然后添加饱和$NaHCO_3$溶液,将固体滤除并用甲醇洗涤。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0961] 针对1,2,4-三嗪:将苯偶酰衍生物(1当量)溶解在乙酸中并加热至100℃。添加氨基硫脲(2当量)或相应的氨基脲盐酸盐(1当量)。添加氨基硫脲(2当量)或相应的氨基脲盐酸盐(1当量),并在回流下搅拌6小时。然后将反应混合物冷却至5℃,将所得固体滤除并用水洗涤。真空干燥后,无需进一步纯化即可用于下一反应步骤。

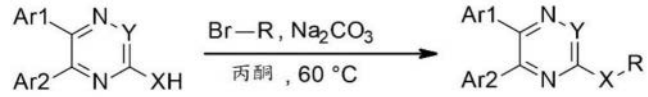
[0962] 方法I:

[0963] 

[0964] 将劳森(Lawessons)试剂(2当量)和吡嗪醇(1当量)于THF中的悬浮液回流搅拌过

夜。然后将反应混合物冷却至室温并用水稀释。用乙醚萃取,将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0965] 方法J:

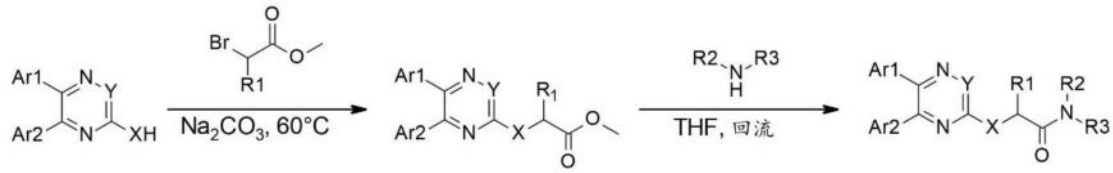
[0966] 

X = S 或 O 或 NH

Y = CH 或 N

[0967] 将硫醇或醇或胺衍生物(1当量)溶解在丙酮中,并添加Na_2CO_3(1.5至6当量)。将溴化合物(1.1至1.5当量)添加到悬浮液中,并在回流下搅拌,直到通过DC的反应控制显示完全转化。将固体过滤并用丙酮洗涤。将滤液与二氧化硅共蒸发。通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0968] 方法K:

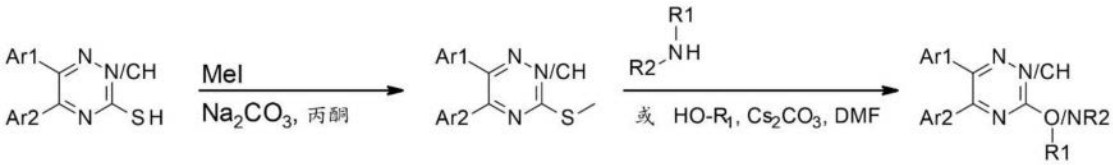
[0969] 

X = S 或 O 或 NH

Y = CH 或 N

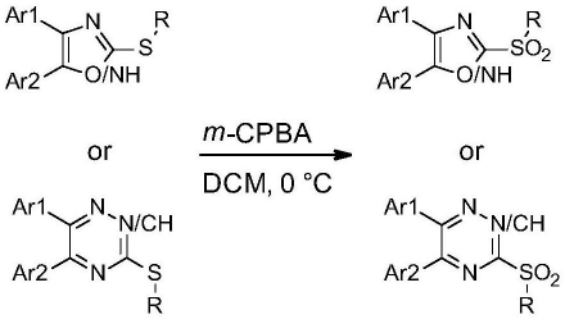
[0970] 将硫醇或醇或胺衍生物(1当量)溶解在丙酮中,并添加Na_2CO_3(1.5至6当量)。将2-溴甲酯(1当量)添加到悬浮液中,并在60℃下搅拌,直到通过DC的反应控制显示完全转化。然后将反应混合物冷却至室温,过滤并用丙酮洗涤。将滤液浓缩,并将所得粗产物经柱层析纯化,得到所需的油状或固体状甲酯。将甲酯(1当量)在2M胺(10当量)的THF溶液中在80℃下搅拌过夜。然后将反应溶液真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状酰胺。

[0971] 方法L和L':

[0972] 

[0973] 将硫醇(1当量)溶解在丙酮中,添加Na_2CO_3(1.5当量),然后添加碘甲烷(1当量)。将反应混合物在60℃下搅拌,直到DC控制显示完全转化。然后将反应混合物过滤并用丙酮洗涤。将滤液浓缩。产物无需进一步纯化即可用于下一步反应。将最终产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。将甲基硫醚(1当量)和所需胺(10当量)在高温下(最高120℃)搅拌,直至DC控制显示完全转化。然后将反应混合物真空浓缩,并通过柱层析纯化所得粗产物。将甲基硫醚(1当量)和所需醇(1当量)溶解在无水DMF中,并添加Cs_2CO_3(1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌,直到DC控制显示完全转化。然后将反应混合物滤除并真空浓缩。将所得粗产物通过柱层析纯化。

[0974] 方法M:

[0975] 

[0976] 将硫醚(1当量)溶解在无水DCM中并冷却至0℃。添加3-氯过氧苯甲酸(3当量),并将反应溶液升温至室温和搅拌过夜。然后用5重量%焦亚硫酸钠水溶液猝灭反应并搅拌一小时。分离各相,并用水洗涤有机相,通过相分离器过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱层析纯化,得到所需的油状或固体状产物。

[0977] 下表11列出了用于识别根据本发明的合成化合物的分析数据。在数值中,小数点用点表示。

[0978] 表11:根据本发明的清凉剂的1H-NMR和13C-NMR数据(小数点)

[0979]

化合物	1H-NMR	13C-NMR
A-01	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (dtd, J = 9.8, 6.5, 2.7 Hz, 7H), 4.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.67 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.55, 171.17, 170.39, 157.65, 146.61, 135.70, 131.40, 128.64, 128.39, 128.18, 127.82, 127.34, 125.99, 72.33, 45.96, 42.67, 25.79, 19.35
A-02	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 4.30 (q, J = 7.35 Hz, 1H), 2.84 (d, 4.84 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7.45 Hz), 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.82, 159.02, 147.65, 135.96, 131.70, 128.85, 128.75, 128.72, 128.51, 128.21, 127.71, 126.43, 43.87, 26.62, 17.01
A-03	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 6H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.96, 159.20, 147.81, 136.05, 131.77, 129.01, 128.89, 128.86, 128.67, 128.32, 127.86, 126.57, 44.01, 26.76, 17.15

[0980]

A-04	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 6H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (td, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 1.92 (td, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 1.51 (td, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.87, 160.51, 145.63, 135.22, 132.53, 129.01, 128.73, 128.66, 128.58, 128.21, 128.02, 126.68, 26.59, 24.26, 16.71, 12.04
A-05	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.98, 157.70, 147.84, 132.88, 128.97, 128.57, 127.96, 125.22, 44.03, 26.70, 17.23, 13.46
A-06	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 0.75 (td, J = 7.0, 5.3 Hz, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.55, 159.19, 148.12, 136.01, 131.55, 128.94, 128.78, 128.73, 128.59, 128.14, 127.65, 126.44, 35.24, 22.86, 6.43
A-07	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H),	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.09, 162.46, 145.47,

[0981]

	7.41 - 7.28 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	134.96, 132.47, 128.90, 128.66, 128.59, 128.50, 128.11, 127.88, 126.47, 34.51, 33.17, 24.09, 14.82
A-08	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 6.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.38 - 5.34 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.37 (td, J = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 2.45 (dt, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.72 - 1.45 (m, 4H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.60, 168.43, 162.39, 162.23, 141.09, 140.80, 138.08, 137.81, 133.30, 133.15, 129.43, 129.36, 128.28, 127.93, 125.48, 52.12, 47.30, 44.14, 39.11, 35.62, 35.40, 27.88, 27.36, 25.59, 24.91, 21.30, 19.98, 15.62, 15.51
A-09	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 5.7, 1.0 Hz, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.7, 6.2	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.51, 157.62, 146.67, 135.70, 131.30, 128.96, 128.92, 128.64, 128.43, 127.73, 127.36, 126.13, 52.18, 26.33, 25.73,

		Hz, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	11.19
	A-10	1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 6H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.76 - 0.71 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.51, 159.16, 147.62, 135.84, 131.62, 128.89, 128.76, 128.72, 128.55, 128.16, 127.65, 126.43, 43.67, 22.84, 16.66, 6.58, 6.19
[0982]	A-11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.44, 128.34, 127.23, 58.67, 44.78, 30.53
	A-12	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 4.30 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.12, 159.12, 147.61, 135.95, 131.69, 128.85, 128.75, 128.67, 128.50, 128.21, 127.72, 126.42, 43.97, 41.52, 22.56, 16.89, 11.29
	A-15	1H NMR (400 MHz, chloroform-d)	13C NMR (101 MHz, CDCl3)

		δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 7H), 3.86 (s, 2H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H)	δ 168.66, 158.92, 147.97, 136.09, 131.63, 128.90, 128.77, 128.73, 128.55, 128.20, 127.72, 126.45, 35.21, 26.69
	A-16	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.91, 162.42, 145.49, 134.94, 132.44, 128.87, 128.66, 128.60, 128.50, 128.12, 127.90, 126.45, 32.95, 26.44, 24.04
[0983]	A-17	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.31 (qd, J = 7.3, 5.7 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.85, 158.97, 147.92, 136.07, 131.63, 128.90, 128.77, 128.70, 128.54, 128.21, 127.69, 126.44, 35.40, 34.84, 14.55
	A-18	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.73, 162.41, 145.49, 134.89, 132.39, 128.84, 128.67, 128.61, 128.53, 128.14, 127.85, 126.47, 32.94, 24.00, 22.69, 6.57

[0984]

A-19	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 4.05 (dhept, J = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.11, 159.03, 147.88, 136.04, 131.62, 128.89, 128.76, 128.68, 128.53, 128.20, 127.68, 126.43, 41.91, 35.58, 22.52
A-20	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.91, 157.75, 146.60, 135.67, 131.30, 128.95, 128.91, 128.62, 128.41, 127.72, 127.36, 126.15, 46.22, 19.45
A-21	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.40 - 7.28 (m, 12H), 6.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.47 (qd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.50 (dq, J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 - 1.44 (m,	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.39, 160.90, 145.79, 135.27, 132.47, 128.95, 128.75, 128.60, 128.53, 128.07, 127.97, 126.64, 52.10, 47.34, 44.29, 39.20, 35.65, 35.39, 27.94, 27.43, 25.63, 24.96, 20.11, 15.60

[0985]

	10H)	
A-22	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.73, 162.41, 145.49, 134.89, 132.39, 128.84, 128.67, 128.61, 128.53, 128.14, 127.85, 126.47, 32.94, 24.00, 22.69, 6.57
A-23	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 159.35, 147.05, 136.39, 132.20, 128.74, 128.65, 128.56, 128.45, 128.20, 127.87, 126.34, 58.39, 45.22, 30.46
A-24	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 6H), 6.56 - 6.30 (m, 1H), 3.77 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.19, 161.56, 145.68, 135.00, 132.35, 128.78, 128.71, 128.64, 128.63, 128.22, 127.90, 126.50, 36.26, 28.27, 23.43
A-25	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53	13C NMR (101 MHz, CDCl3)

[0986]

	- 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 4H), 7.17 - 7.13 (m, 4H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 6H)	δ 171.90, 171.81, 158.49, 147.53, 138.81, 138.27, 135.43, 130.00, 129.39, 129.35, 128.88, 127.51, 126.34, 125.67, 125.49, 43.81, 43.76, 26.57, 26.43, 21.36, 21.33, 16.98
A-26	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 4.06 (hd, J = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 1.79 - 1.46 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.54, 158.88, 148.06, 136.13, 131.44, 128.97, 128.78, 128.72, 128.64, 128.06, 127.75, 126.43, 66.79, 48.32, 35.68, 16.75
A-27	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (tt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.82 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.90, 158.97, 147.41, 136.44, 132.31, 128.79, 128.78, 128.65, 128.32, 127.97, 126.53, 36.76, 34.72, 31.58, 9.32
A-28	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.66	13C NMR (101 MHz, CDCl3)

		- 7.61 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 6.65 (q, J = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	δ 163.49, 153.66, 150.26, 137.49, 130.48, 130.44, 129.35, 129.11, 128.92, 128.27, 127.53, 127.00, 65.57, 27.33, 11.71
[0987]	A-29	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 166.04, 158.94, 147.25, 136.30, 132.16, 128.65, 128.61, 128.57, 128.53, 128.26, 127.92, 126.37, 42.63, 40.83, 36.51, 14.41, 12.94
	A-30	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 6H), 4.25 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.18 (qt, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.53 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 170.50, 159.27, 147.55, 135.89, 131.67, 128.85, 128.75, 128.66, 128.52, 128.20, 127.68, 126.41, 51.42, 43.89, 32.97, 32.83, 23.65, 23.64, 16.67
	A-31	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.01 (tt, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 208.50, 162.45, 145.32, 135.12, 132.58, 129.05, 128.63, 128.56, 128.39, 128.03, 127.94, 126.45, 39.66, 22.31, 20.64, 10.87

[0988]

A-32	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.28 - 6.05 (m, 1H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.01, 162.07, 145.35, 138.41, 137.81, 134.40, 129.63, 129.32, 129.26, 127.71, 126.39, 126.18, 33.02, 26.40, 24.09, 21.36, 21.33
A-33	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.26, 159.41, 147.53, 135.92, 131.68, 128.82, 128.74, 128.63, 128.48, 128.25, 127.73, 126.43, 51.28, 44.60, 28.53, 16.68
A-34	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 6H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.05, 162.79, 145.27, 135.09, 132.62, 129.05, 128.61, 128.56, 128.36, 128.02, 127.98, 126.44, 37.16, 35.57, 30.16, 23.79
A-35	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.42 -	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 165.18, 158.30, 146.73, 137.60, 132.01, 129.25,

[0989]

	7.31 (m, 6H), 6.87 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.83 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.9 Hz, 3H)	128.91, 128.83, 128.69, 128.45, 128.20, 127.50, 126.86, 125.41, 26.84
A-36	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 6H), 6.04 - 5.71 (m, 1H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.82, 162.79, 145.38, 134.98, 132.50, 128.96, 128.67, 128.60, 128.48, 128.10, 127.89, 126.46, 35.37, 27.29, 26.30, 23.08
A-37	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 6H), 4.32 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.17, 159.21, 147.62, 135.98, 131.66, 128.84, 128.74, 128.65, 128.50, 128.20, 127.77, 126.40, 47.16, 43.91, 28.38, 20.00, 19.97, 16.84
A-38	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 4.19 (qt, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.33	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 167.53, 159.25, 147.87, 135.99, 131.60, 128.89, 128.76, 128.67, 128.55, 128.16, 127.68, 126.40, 51.54, 35.46, 32.90, 23.60

	(m, 2H)	
A-39	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 5.77 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.69 (ddd, J = 9.1, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.09 (ddd, J = 8.5, 5.6, 4.0 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 9.4, 5.6, 4.2 Hz, 1H), 1.57 (ddd, J = 8.5, 6.0, 4.2 Hz, 1H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.03, 162.55, 145.20, 135.42, 132.53, 128.99, 128.80, 128.74, 128.56, 128.29, 128.08, 126.46, 26.83, 24.94, 17.57, 15.05
A-40	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 209.24, 162.42, 145.34, 135.09, 132.55, 129.04, 128.64, 128.56, 128.41, 128.03, 127.92, 126.46, 38.61, 36.07, 22.23, 7.84
A-42	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.45 (qd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.55 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H),	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.28, 158.97, 148.11, 136.11, 131.62, 128.89, 128.76, 128.66, 128.53, 127.69, 126.44, 54.56, 38.34, 35.62, 34.13, 33.32, 25.62, 25.26, 18.90

[0990]

		0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	
	A-43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 6H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.13, 158.18, 146.50, 135.66, 131.32, 128.89, 128.87, 128.60, 128.40, 127.77, 127.30, 126.08, 44.26, 35.52, 30.04, 14.58
[0991]	A-44	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 - 9.75 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.46 (dq, J = 12.4, 7.2 Hz, 12H), 4.74 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.10 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 12.4 Hz, 0H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.42 (m, 9H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.37, 145.79, 134.61, 131.28, 129.41, 129.05, 128.84, 128.64, 127.68, 127.49, 126.58, 56.62, 51.52, 43.87, 43.09, 26.81, 26.74, 21.58, 21.25, 20.90
	A-45	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.33	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.02, 169.93, 159.10, 141.37, 128.25, 34.89,

		(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H)	34.84, 27.78, 25.36, 25.23
	A-46	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (dp, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 1.70 - 1.57 (m, J = 6.7, 5.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.36, 159.12, 147.92, 136.10, 131.60, 128.88, 128.76, 128.64, 128.53, 128.18, 127.76, 126.41, 50.49, 35.59, 32.86, 18.39, 18.13, 17.36
[0992]	A-47	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 8.21 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.14 (m, 10H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 3H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.20, 171.11, 138.58, 128.56, 128.13, 127.64, 126.93, 126.55, 45.97, 45.93, 25.73, 25.59, 19.09
	A-48	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 6H), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.84 (dq, J = 18.2, 7.2 Hz, 1H), 2.75 (dq, J = 18.3, 7.2 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 207.50, 156.91, 147.07, 135.81, 131.25, 129.17, 129.04, 128.76, 128.55, 127.73, 127.34, 126.30, 50.01, 32.51, 17.00, 7.82

[0993]

A-49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 6H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.58 (m, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.05, 169.96, 158.65, 157.08, 146.48, 135.65, 131.37, 128.90, 128.86, 128.63, 128.38, 127.79, 127.36, 126.12, 34.87, 34.83, 27.81, 25.37, 25.24
A-50	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.4 Hz, 6H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.75, 171.66, 160.28, 140.53, 128.03, 43.96, 43.90, 26.53, 26.38, 17.05
A-51	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 6H), 4.51 (s, 2H), 2.91 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 206.91, 158.16, 146.52, 135.58, 131.25, 128.91, 128.90, 128.62, 128.38, 127.74, 127.18, 126.15, 40.42, 39.01, 17.97
A-52	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.81	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.26, 159.01, 147.90, 136.06, 131.61, 128.90, 128.77, 128.67, 128.53,

[0994]

	(s, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	128.20, 127.69, 126.44, 45.62, 38.93, 35.57, 20.80, 19.07, 13.87
A-53	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 3.86 (s, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.25, 159.03, 147.84, 136.14, 131.67, 128.84, 128.75, 128.64, 128.45, 128.30, 127.80, 126.45, 70.93, 58.62, 39.73, 35.25
A-54	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 9H), 4.48 (s, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 158.69, 147.22, 136.54, 136.47, 132.17, 129.14, 128.70, 128.69, 128.66, 128.60, 128.52, 128.26, 127.92, 127.79, 126.39, 36.95
A-55	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 6H), 3.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.67, 146.40, 135.68, 131.41, 128.90, 128.85, 128.62, 128.36, 127.82, 127.35, 126.11, 26.28, 14.93
A-56	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ	13C NMR (101 MHz,

[0995]

	11.84 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.38 - 0.30 (m, 2H)	DMSO) δ 171.99, 133.60, 133.24, 123.45, 46.05, 22.28, 18.42, 12.07, 9.00, 5.54, 5.46
A-57	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.02, 158.02, 146.67, 135.68, 131.27, 128.95, 128.92, 128.65, 128.42, 127.72, 127.31, 126.16, 62.18, 30.72, 20.43
A-58	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.42, 159.46, 159.05, 157.08, 145.85, 134.28, 128.42, 127.76, 123.72, 120.35, 114.34, 114.00, 55.17, 55.06, 39.84, 35.44, 22.54, 5.52
A-59	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 - 8.12 (m, 2H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.66, 166.57, 158.63, 141.43, 128.27, 35.39, 35.34, 25.84, 25.70.

[0996]

A-60	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 6H), 5.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.96, 146.49, 135.74, 131.49, 129.00, 128.95, 128.72, 128.47, 127.91, 127.46, 126.20, 59.73, 34.75
A-61	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 2.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 204.19, 158.16, 146.55, 135.60, 131.25, 128.91, 128.63, 128.40, 127.73, 127.23, 126.12, 41.37, 34.08, 7.57
A-62	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.10 - 9.94 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 2.82 (t, J = 5.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 159.02, 146.35, 134.86, 131.68, 128.91, 128.75, 128.70, 128.47, 128.21, 127.99, 126.60, 46.30, 33.26, 24.45
A-63	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J =	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 161.16, 156.60, 144.73, 134.25, 131.93, 128.83, 128.73, 128.55,

		6.9 Hz, 2H)	128.40, 128.04, 127.24, 126.33, 69.68, 51.22, 37.93, 28.16
	A-64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.10, 168.01, 139.77, 134.40, 133.76, 132.41, 128.44, 126.23, 123.96, 36.52, 36.48, 25.79, 25.66
[0997]	A-65	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.65 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.11, 159.14, 147.94, 136.10, 131.59, 128.89, 128.77, 128.67, 128.54, 128.17, 127.77, 126.40, 47.24, 35.39, 28.34, 19.98
	A-66	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.32, 167.24, 158.61, 141.43, 128.27, 35.47, 35.43, 22.50, 22.37, 5.53, 5.50

[0998]

A-67	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.54, 158.97, 147.80, 136.11, 131.68, 128.83, 128.75, 128.64, 128.46, 128.28, 127.77, 126.43, 75.29, 58.93, 45.42, 35.47, 17.41
A-68	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.63 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.33 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.76, 157.64, 146.37, 138.46, 137.70, 135.15, 129.42, 129.15, 128.51, 127.13, 126.00, 125.06, 35.39, 25.86, 20.79, 20.76
A-69	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (q, J = 4.6 Hz, 0H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.30, 170.21, 159.52, 159.07, 156.48, 146.04, 134.35, 128.49, 127.80, 123.69, 120.29, 114.37, 114.03, 55.17, 55.07, 45.98, 45.93, 25.77, 25.64, 19.42
A-70	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.27 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.47 - 1.39	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.98, 159.06, 147.92, 136.07, 131.60, 128.89, 128.76, 128.67, 128.53,

[0999]

	(m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	128.18, 127.71, 126.42, 39.63, 35.35, 31.30, 19.98, 13.62
A-71	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 3.07 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160.42, 138.41, 135.16, 132.87, 129.05, 128.64, 128.38, 127.87, 127.43, 127.12, 124.82, 37.25
A-72	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.78, 166.70, 159.46, 159.05, 157.10, 145.86, 134.29, 128.45, 127.73, 123.71, 120.35, 114.36, 114.02, 55.17, 55.06, 35.40, 35.36, 25.87, 25.74
A-73	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.49, 161.72, 145.45, 135.16, 132.48, 129.00, 128.65, 128.56, 128.46, 128.07, 127.93, 126.48, 51.95, 30.93, 23.55
B-01	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.38	13C NMR (151 MHz,

[1000]

	(d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 10H), 4.57 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.64 (ddt, J = 11.4, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.64 - 0.57 (m, 2H), 0.41 - 0.36 (m, 1H), 0.34 - 0.29 (m, 1H)	DMSO) δ 171.98, 170.00, 156.06, 154.59, 135.69, 135.41, 131.31, 130.20, 129.80, 129.74, 128.95, 128.86, 44.28, 23.06, 19.24, 6.11, 6.07
B-02	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.49, 152.41, 151.35, 148.49, 140.90, 138.12, 137.87, 129.55, 129.38, 129.07, 128.63, 128.48, 128.35, 41.64, 26.38, 17.03
B-03	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.89 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (dp, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.96 (dp, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.69, 170.29, 156.01, 154.31, 135.03, 134.74, 131.22, 129.85, 129.68, 129.25, 128.73, 128.60, 49.20, 26.57, 24.40, 12.12
B-04	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.54 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 4H), 7.38 -	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 169.11, 151.53, 151.52,

		7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 5H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.72 (d, J = 4.9 Hz, 3H)	148.71, 140.71, 137.94, 137.86, 129.55, 129.47, 129.11, 128.66, 128.44, 128.37, 33.32, 26.48
	B-05	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.27 (m, 6H), 5.17 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (dp, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 2.03 (dp, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.98, 170.27, 155.83, 154.14, 135.20, 135.06, 130.96, 129.80, 129.48, 129.30, 128.64, 128.49, 46.07, 37.88, 36.23, 26.34, 11.86
[1001]	B-06	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 6H), 4.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.77, 167.23, 155.79, 154.23, 135.20, 135.14, 130.91, 129.83, 129.46, 129.35, 128.62, 128.47, 50.83, 48.61, 31.03, 15.39
	B-07	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.34 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 7.90 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 6.96 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.77	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.30, 169.73, 143.76, 143.40, 134.28, 132.98, 130.71, 128.77, 128.51, 127.32, 127.08, 127.05, 124.50, 123.11, 123.08, 42.99, 26.71, 17.10

	(d, J = 7.5 Hz, 3H)	
B-11	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.01 (q, J =4.8 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.37 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 4.85 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.21, 170.15, 156.05, 154.35, 134.99, 134.69, 131.26, 129.84, 129.70, 129.25, 128.74, 128.60, 41.98, 26.61, 16.83
B-14	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 3H), 4.57 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.31, 169.63, 155.85, 154.20, 141.85, 139.78, 132.27, 131.91, 129.80, 129.42, 129.29, 129.06, 41.94, 26.57, 21.51, 21.39, 16.86
B-15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 - 7.44 (m, 5H), 7.45 - 7.36 (m, 5H), 5.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.28, 169.37, 155.78, 154.20, 135.17, 134.99, 130.82, 129.63, 129.33, 129.27, 128.46, 128.40, 40.58, 37.18, 35.59, 18.10

[1002]

[1003]

B-17	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 5H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 4.04 (s, 2H), 2.63 (d, J = 4.6 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.61, 167.13, 155.45, 154.06, 135.20, 134.90, 130.86, 129.71, 129.34, 129.24, 128.49, 128.38, 34.09, 25.99
B-18	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.18, 169.64, 155.85, 154.12, 135.21, 135.14, 130.90, 129.77, 129.46, 129.32, 128.62, 128.49, 46.74, 46.40, 42.15, 26.16, 24.31, 18.03
B-19	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 10H), 4.00 (s, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 0.61 - 0.57 (m, 2H), 0.38 - 0.34 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.21, 168.23, 155.85, 154.49, 135.70, 135.38, 131.34, 130.23, 129.80, 129.73, 128.97, 128.83, 34.62, 23.16, 6.04
B-21	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 4.42 (t, J =	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.25, 169.60, 155.62, 154.10, 141.76, 139.71, 132.39, 132.10, 129.82,

[1004]

	7.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (dp, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.96 (dp, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	129.40, 129.33, 129.11, 70.98, 58.65, 49.31, 39.48, 24.40, 21.52, 21.40, 12.07
B-22	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.16 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 4H), 1.32 - 1.15 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.90, 170.18, 155.73, 154.27, 134.96, 134.78, 131.27, 129.83, 129.69, 129.30, 128.73, 128.66, 51.38, 42.19, 32.94, 32.77, 23.62, 23.59, 16.71
B-23	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 4.16 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 167.91, 152.19, 151.23, 147.96, 140.55, 138.49, 138.22, 129.72, 129.57, 128.69, 128.35, 128.26, 128.08, 37.77, 36.11, 32.34
B-24	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.54 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 2.62 (dh,	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.15, 151.89, 151.38, 148.63, 140.81, 137.98,

[1005]

	J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 0.58 - 0.51 (m, 2H), 0.06 - 0.00 (m, 2H)	137.70, 129.57, 129.43, 129.20, 128.71, 128.55, 128.38, 33.28, 22.64, 6.07
B-25	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.34 (m, 10H), 4.46 (s, 2H), 2.91 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 206.88, 169.19, 155.48, 154.00, 135.01, 134.80, 130.69, 129.53, 129.20, 129.18, 128.34, 128.22, 39.20, 38.81, 17.99
B-26	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.21 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.50, 170.44, 155.69, 153.90, 135.10, 134.94, 131.00, 129.78, 129.49, 129.23, 128.61, 128.50, 36.04, 26.75, 26.32
B-27	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 - 7.43 (m, 5H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.78, 166.61, 155.34, 153.93, 135.19, 134.98, 130.83, 129.63, 129.32, 129.23, 128.48, 128.40, 37.10, 35.47, 33.9
B-28	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.54 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.29 (m, 7H),	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.43, 169.89, 155.88,

[1006]

	7.18 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (dq, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (ddd, J = 15.6, 5.8, 0.7 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 15.5, 5.5, 0.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	154.30, 151.08, 142.03, 134.98, 134.69, 131.24, 129.84, 129.69, 129.28, 128.71, 128.61, 110.31, 107.18, 42.07, 36.81, 16.64
B-29	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 - 7.35 (m, 10H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 207.78, 168.89, 155.69, 154.21, 135.01, 134.74, 130.73, 129.55, 129.24, 129.19, 128.34, 128.25, 47.70, 32.59, 16.13, 7.62
B-30	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.44 - 7.29 (m, 6H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.39, 155.50, 153.88, 135.25, 135.15, 130.88, 129.78, 129.40, 129.30, 128.57, 128.47, 70.82, 58.81, 30.22
B-31	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.51 - 7.35 (m, 10H), 3.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.47 (hd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.59, 155.91, 154.33, 135.76, 135.56, 131.21, 130.09, 129.71,

[1007]

	Hz, 3H)	128.90, 128.84, 31.29, 30.12, 21.91, 13.97
B-32	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 - 7.49 (m, 8H), 7.47 - 7.31 (m, 12H), 7.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 6H), 1.69 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.77, 171.73, 169.92, 169.85, 155.80, 155.77, 154.24, 135.07, 135.06, 134.83, 131.17, 129.87, 129.84, 129.63, 129.30, 128.69, 128.61, 68.08, 68.00, 43.27, 43.15, 42.51, 42.26, 28.40, 28.36, 25.83, 25.78, 16.98, 16.86
B-33	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.35 (m, 10H), 4.33 (s, 2H), 2.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 204.17, 169.20, 155.44, 153.99, 135.01, 134.80, 130.72, 129.51, 129.21, 129.16, 128.34, 128.26, 39.75, 34.30, 7.52
B-34	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.41 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 4.56 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J =	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.71, 172.14, 155.15, 142.49, 133.15, 132.60, 129.55, 127.86, 42.19, 26.61,

[1008]

	4.9 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	16.82
B-36	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.32 (m, 10H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.66, 155.89, 154.33, 135.74, 135.54, 131.22, 130.10, 129.72, 129.70, 128.91, 128.83, 58.19, 45.32, 28.50
B-37	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.40 (m, 10H), 3.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.50, 156.03, 154.39, 135.77, 135.58, 131.21, 130.10, 129.73, 128.92, 128.87, 24.97, 14.94
B-38	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.68, 169.63, 155.70, 154.02, 141.45, 139.53, 132.51, 132.37, 129.75, 129.34, 129.21, 129.15, 46.73, 46.38, 42.02, 26.16, 24.32, 21.50, 21.39, 18.14
B-39	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.55	13C NMR (151 MHz, CDCl3)

		- 7.48 (m, 8H), 7.45 - 7.30 (m, 12H), 5.30 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.46 (tt, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (tt, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.69 - 1.02 (m, 18H)	δ 170.83, 170.78, 170.22, 170.03, 155.84, 155.84, 154.06, 154.03, 135.22, 135.21, 135.14, 135.10, 130.94, 130.91, 129.81, 129.79, 129.49, 129.45, 129.33, 129.32, 128.61, 128.51, 128.48, 57.21, 53.23, 41.51, 41.21, 31.35, 30.86, 29.92, 29.82, 29.60, 27.96, 25.71, 25.65, 25.64, 25.59, 25.56, 25.26, 19.55, 18.45
[1009]	B-40	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.07 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 4.56 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.42, 169.22, 162.23, 160.78, 155.21, 153.69, 131.72, 130.55, 127.66, 126.91, 114.27, 114.08, 55.41, 55.36, 41.82, 26.59, 16.76
	B-41	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.19 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.27 (m, 6H), 3.90 (s, 3H)	13C NMR (101 MHz,) δ 156.76, 156.56, 153.87, 152.00, 135.32, 135.16, 131.05, 130.01, 129.35, 129.33, 128.62, 128.54, 53.11

[1010]

B-42	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 6H), 4.77 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 164.00, 158.47, 153.53, 135.46, 135.22, 130.85, 129.86, 129.35, 129.09, 128.52, 128.38, 66.43, 57.84, 45.89
B-43	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.48 (m, 8H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.39 - 6.30 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.83, 160.04, 157.19, 150.83, 136.01, 135.79, 130.57, 129.65, 129.20, 128.65, 128.44, 128.37, 45.31, 26.29
B-44	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.65 - 7.05 (m, 10H), 4.64 - 4.29 (m, 1H), 1.74 - 1.39 (m, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 170.18, 159.57, 156.63, 154.07, 134.53, 131.27, 129.96, 129.71, 129.35, 128.62, 128.50, 42.71, 16.97
B-45	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.71 - 8.90 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 4.56 (q, J = 7.3 Hz,	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.43, 168.66, 160.69, 158.80, 155.39, 153.92, 131.75, 130.46, 126.39, 125.52, 115.86, 115.72, 41.96,

	1H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	26.49, 17.07
B-46	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.34 (m, 10H), 5.10 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.46, 155.97, 154.43, 135.75, 135.53, 131.23, 130.13, 129.74, 129.72, 128.92, 128.87, 60.11, 33.25
B-47	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 9.20 - 9.01 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 6H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 174.28, 156.96, 156.82, 153.71, 135.37, 135.20, 131.22, 130.07, 129.50, 129.38, 128.76, 128.66, 31.10, 9.06
B-48	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.52 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.29, 169.87, 155.92, 154.29, 140.80, 134.97, 134.68, 131.24, 129.84, 129.69, 129.28, 128.70, 128.61, 126.74, 125.72, 124.95, 42.03, 38.54, 16.54

[1011]

[1012]

B-49	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.54 - 7.25 (m, 15H), 4.61 (s, 2H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.06, 156.09, 154.65, 137.72, 135.69, 135.45, 131.27, 130.16, 129.78, 129.75, 129.56, 128.96, 128.92, 128.86, 127.81, 34.48
B-50	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 5H), 5.69 - 5.52 (m, 1H), 3.71 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 1H), 0.54 - 0.46 (m, 2H), 0.18 - 0.11 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 160.46, 156.58, 149.54, 136.47, 136.41, 130.16, 129.57, 129.18, 128.27, 128.21, 41.74, 34.46, 8.64, 4.30
B-51	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 5H), 5.33 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H).	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 159.36, 156.94, 150.67, 136.00, 135.97, 130.51, 129.58, 129.19, 128.57, 128.38, 78.76, 46.57
B-52	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 - 7.27 (m, 10H), 6.64 (q, J = 3.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.48, 166.50, 153.76, 143.55, 134.77, 133.56, 131.77, 129.96, 129.55,

		129.04, 128.50, 128.28, 57.23, 26.49
B-53	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.51 - 7.27 (m, 10H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.77 (tq, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 167.44, 167.16, 153.72, 143.49, 134.77, 133.59, 131.76, 129.97, 129.53, 129.05, 128.50, 128.27, 57.20, 22.90, 6.50
B-54	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 5H), 3.97 (p, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 160.75, 156.80, 149.51, 136.22, 136.13, 130.26, 129.53, 129.08, 128.28, 128.24, 71.25, 71.05, 64.92, 64.03, 44.26, 43.98
B-55	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 5H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 3.83 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 160.32, 156.70, 149.82, 136.35, 136.32, 130.21, 129.57, 129.19, 128.27, 71.04, 58.86, 41.13
B-56	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.99	13C NMR (101 MHz, CDCl3)

[1013]

		- 8.55 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 10H), 5.74 - 5.34 (m, 1H)	δ 157.52, 156.52, 154.28, 153.23, 135.01, 134.79, 131.28, 129.69, 129.46, 129.27, 128.67, 128.65
	B-57	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 6H), 6.74 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.09, 166.26, 153.92, 143.13, 134.82, 133.76, 131.71, 129.96, 129.46, 129.05, 128.46, 128.29, 58.83, 26.52, 14.66
[1014]	B-58	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 3.93 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 5.0 Hz, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 161.18, 157.73, 149.15, 136.29, 136.06, 130.54, 129.76, 129.19, 128.55, 128.43, 61.85, 44.68.
	B-59	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.67 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.37, 155.94, 144.07, 143.62, 140.19, 41.23, 26.55, 17.00

[1015]

B-60	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.14 - 6.91 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.35, 170.18, 159.43, 154.12, 41.58, 26.51, 21.77, 19.15, 16.68
B-61	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (dp, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 1.96 (dp, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.48, 169.26, 154.77, 153.78, 151.86, 150.26, 149.21, 148.90, 127.93, 126.99, 123.86, 122.34, 112.51, 112.01, 111.09, 110.68, 56.02, 55.99, 55.96, 51.37, 49.75, 33.00, 32.79, 24.45, 23.65, 23.62, 12.14
B-62	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.70 (tq, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.47 - 0.35 (m, 2H)	13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.77, 169.01, 155.85, 154.47, 142.00, 139.89, 132.20, 131.90, 129.82, 129.46, 129.38, 129.14, 34.08, 22.84, 21.54, 21.41, 6.51

[1016]

B-63	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 5H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 173.87, 159.26, 156.88, 150.42, 136.16, 136.08, 130.35, 129.61, 129.22, 128.44, 128.32, 128.28, 52.49, 49.91, 18.43
B-64	1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.52 - 7.35 (m, 10H), 2.71 (s, 3H)	13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 170.85, 155.91, 154.33, 135.76, 135.56, 131.23, 130.13, 129.74, 129.73, 128.93, 128.86, 13.76
B-65	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 6.77 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 - 2.50 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.45, 170.14, 155.93, 154.30, 135.06, 134.78, 131.22, 129.88, 129.66, 129.28, 128.73, 128.61, 55.54, 29.77, 26.58, 21.13, 19.92
B-66	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.69 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 6H), 7.44 -	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.33, 172.19, 170.11, 169.61, 155.83, 153.84,

[1017]

	7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	150.44, 150.06, 136.32, 135.67, 135.43, 134.94, 132.19, 131.33, 129.95, 129.42, 129.09, 128.99, 128.75, 128.20, 127.69, 127.28, 126.27, 126.24, 42.22, 42.02, 26.64, 26.62, 16.86, 16.82
B-67	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.79 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.27, 169.75, 150.47, 149.70, 136.28, 135.89, 131.71, 128.00, 127.73, 127.01, 126.70, 126.42, 42.25, 26.64, 16.84
B-68	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.81	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.27, 170.14, 170.06, 156.30, 156.08, 154.49, 154.43, 138.72, 138.59, 135.08, 134.89, 134.75, 134.60, 132.05, 131.24, 130.47, 130.40, 129.85,

[1018]

	(d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 6H)	129.74, 129.66, 129.25, 128.67, 128.55, 128.48, 128.34, 127.01, 126.47, 45.53, 41.92, 41.91, 26.61, 21.41, 21.36, 16.80
B-69	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.55 - 8.50 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 6H), 6.55 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.46, 162.37, 160.24, 155.65, 134.37, 133.57, 131.92, 130.65, 129.08, 128.90, 128.80, 128.22, 42.40, 26.75, 16.90
B-70	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.61 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.0, 3.9 Hz, 1H), 6.95 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.02, 169.56, 149.35, 147.24, 138.32, 136.18, 133.60, 132.83, 129.39, 129.26, 128.59, 127.78, 42.08, 26.64, 16.86
B-71	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m,	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 171.85, 170.30, 156.03, 154.30, 135.03, 134.73,

[1019]

	2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 6.90 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.16 (dddd, J = 13.6, 9.8, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (dddd, J = 13.9, 9.9, 7.6, 5.5 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	131.23, 129.85, 129.68, 129.25, 128.73, 128.60, 47.32, 32.91, 26.58, 20.71, 13.76
B-72	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 6.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.71 (tq, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.20 (dp, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.95 (dp, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.41 - 0.35 (m, 2H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.45, 170.24, 155.91, 154.33, 134.99, 134.78, 131.26, 129.84, 129.70, 129.30, 128.74, 128.65, 49.13, 24.35, 22.81, 12.09, 6.80, 6.37
B-73	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.51 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m,10H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.63 (tq, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.17 (dp, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.90 (dp, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.56 (dtd, J = 9.7, 6.6, 5.0 Hz, 1H), 0.49 (dddd, J = 9.8, 7.3, 6.4, 5.1 Hz, 1H), 0.05 (dddd, J = 10.2, 6.4, 5.0, 3.8 Hz, 1H), -0.06	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.71, 152.78, 151.20, 148.29, 141.04, 138.19, 137.78, 129.57, 129.40, 129.11, 128.63, 128.56, 128.35, 48.32, 24.12, 22.57, 12.13, 6.40, 5.72

[1020]

	(dddd, J = 10.4, 6.6, 5.1, 3.9 Hz, 1H)	
B-74	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.28 (m, 7H), 4.33 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.62 (tq, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.54 (dddd, J = 9.7, 7.1, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 0.46 (dddd, J = 9.7, 7.2, 6.6, 5.2 Hz, 1H), 0.03 (dddd, J = 10.3, 6.5, 5.1, 3.8 Hz, 1H), -0.13 (dddd, J = 10.4, 6.6, 5.2, 3.9 Hz, 1H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 173.18, 152.72, 151.19, 148.37, 140.92, 138.12, 137.73, 129.58, 129.39, 129.17, 128.68, 128.59, 128.38, 40.93, 22.57, 16.51, 6.38, 5.58
B-75	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 10H), 4.38 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	
B-76	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.69 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 6H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H),	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.33, 172.19, 170.11, 169.61, 155.83, 153.84, 150.44, 150.06, 136.32, 135.67, 135.43, 134.94, 132.19, 131.33, 129.95,

[1021]

	7.14 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H)	129.42, 129.09, 128.99, 128.75, 128.20, 127.69, 127.28, 126.27, 126.24, 42.22, 42.02, 26.64, 26.62, 16.86, 16.82
B-77	1H NMR (600 MHz, CDCl3) δ 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz, 6H)	13C NMR (151 MHz, CDCl3) δ 172.27, 170.14, 170.06, 156.30, 156.08, 154.49, 154.43, 138.72, 138.59, 135.08, 134.89, 134.75, 134.60, 132.05, 131.24, 130.47, 130.40, 129.85, 129.74, 129.66, 129.25, 128.67, 128.55, 128.48, 128.34, 127.01, 126.47, 45.53, 41.92, 41.91, 26.61, 21.41, 21.36, 16.80

[1022] 配制剂实施例

[1023] 化妆品制剂的配制剂实施例

[1024] 以下配制剂实施例F1至F54显示了用于化妆品和药物制剂的各种配制剂。此处的清凉剂1表示根据本发明的化合物B-11,清凉剂2表示化合物A-02,清凉剂3表示化合物A-09,清凉剂4表示化合物A-10。清凉剂以纯净形式使用。

[1025] 在下表中,小数点显示为点。

[1026] 表F1透明的液体肥皂(数量以重量百分比表示)

[1027]

组分	INCI	数量
Tagat O 2	PEG-20 甘油油酸酯	2.5
椰子油酸二乙醇胺浓缩物	椰油酰胺 DEA	5.0
Abil B 8842	环聚二甲基硅氧烷	0.5
十二烷基醚硫酸钠，28%	月桂醇聚醚硫酸酯钠	35.0
Tego-Betaine L7	椰油酰胺丙基甜菜碱	5.0
肥皂，25%	椰油酸、钾盐、油酸钾	20.0
Hydrolite® 5	1,2-丙二醇	0.4
清凉剂 1		1.0
水	水	添加至 100

[1028] 表F2液体洗涤肥皂(数量以重量百分比表示)

[1029]

组分	INCI	数量
Elfan OS 46	C14-C16 烯烃磺酸钠	35.5
Armoteric LB	月桂基甜菜碱	8.0
Elfan SG		10.0
Elfacos GT 282 L	牛脂醇聚醚-60 肉豆蔻基甘醇	3.0
PCL-液体 100	鲸蜡醇乙基己酸酯	4.0
Hydrolite® 5 Green	Hydrolite® 5 Green	0.4
防腐剂	甲基氯异噻唑啉酮	0.1
清凉剂 2		1.5
水	水	添加至 100

[1030] 表F3身体护理乳液(数量以重量百分比表示)

[1031]

组分	INCI	数量
Lumerol K 28	月桂醇磺基琥珀酸酯二钠、椰油酰胺丙基甜菜碱、十二烷基	33.0

	硫酸镁	
两性表面活性剂 B4	椰油酰胺丙基甜菜碱	10.0
珠光剂 GM 4055	烷醇聚醚-25 硫酸酯 MIPA 盐、硬脂酸乙二醇酯	4.0
氯化钠	氯化钠	2.0
鳄梨油	鳄梨（Avocado）油	3.0
水	水	添加至 100
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	0.5
Euxyl® K727	苯氧乙醇、甲基二溴戊二腈、异噻唑啉酮	0.3
清凉剂 3		1.0

[1032]

[1033] 表F4含三氯生的身体护理乳液(量以重量百分比表示)

组分	**INCI**	**数量**
Texapon N 25	月桂醇聚醚硫酸酯钠	37.5
Lamepon S	椰油酰水解胶原钾	28.0
Lamesoft LMG	氢化牛脂酸甘油酯类、椰油酰基水解胶原 TEA 盐	5.0
Lamesoft 156	甘油月桂酸酯、椰油酰基水解胶原 TEA 盐	5.0
氯化钠	氯化钠	1.7
Irgasan DP 300	三氯生	0.5
水	水	添加至 100
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	0.3
Euxyl® K703	苯氧乙醇、苯甲酸、脱氢乙酸	0.4
清凉剂 4		1.0

[1034]

[1035] 表F5护理清洁露(数量以重量百分比表示)

[1036]

组分	**INCI**	**数量**

[1037]

Tegobetaine HS	椰油酰胺丙基甜菜碱、甘油月桂酸酯	15.0
Tagat L 2	PEG-20 甘油月桂酸酯	2.0
Arlacide G	葡萄糖酸氯己定	0.1
Rewoquat B 50	苯扎氯铵	0.1
乳酸，80%	乳酸	0.1
水	水	添加至 100
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	0.2
Euxyl® K700	山梨酸钾、苯甲醇、苯氧乙醇	0.3
清凉剂 1		1.3

[1038] 表F6液体肥皂(数量以重量百分比表示)

[1039]

组分	**INCI**	**数量**
去离子水	水	2.0
皂基混合物	牛油酸钠/棕榈酸钠	94.3
二氧化钛	二氧化钛	1.0
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	1.2
防腐剂	苯氧乙醇	0.5
清凉剂 2		1.0

[1040] 表F7洗发水(数量以重量百分比表示)

[1041]

成分（INCI）	**数量**
十二烷基醚硫酸钠（例如，Texapon NSO）	12
椰油酰胺丙基甜菜碱（例如，Dehyton K）	2
氯化钠	1.4
柠檬酸	1.3
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.3
苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基	0.5

[1042]

苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸丙酯	
清凉剂 2	1.0
水	添加至 100

[1043] 表F8二合一洗发水(数量以重量百分比表示)

[1044]

组分	INCI	数量
去离子水	水	添加至 100
Plantacare PS 10	月桂醇聚醚硫酸酯钠，月桂基葡糖苷	20.0
Euperlan PK 771	乙二醇二硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠、椰油酰胺 MEA、月桂醇聚醚-10	6.0
氯化钠	氯化钠	1.4
柠檬酸一水合物结晶	柠檬酸	0.1
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	0.5
Dragocid Liquid	苯氧乙醇、对羟基苯甲酸酯	0.5
清凉剂 3		1.0

[1045] 表F9去屑洗发水(数量以重量百分比表示)

[1046]

成分（INCI）	数量
甘宝素	0.50
月桂醇聚醚硫酸酯钠	37.00
椰油酰胺丙基甜菜碱	8.00
PEG-6 辛酸/癸酸甘油酯	2.50
月桂醇聚醚-2	2.00
水（Aqua）、甘油、百里香（Thyme）、花/叶萃取物	0.50
迷迭香（Rosemary）叶水、水（Aqua）、丁二醇、戊二醇	0.50
红没药醇	0.10
泛醇	0.50

[1047]

聚季铵盐-10	0.40
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.50
苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯	0.70
清凉剂 4	1.50
水（Aqua）	添加至 100

[1048] 表F10含Crinipan的冲洗型护发素(量以重量百分比计)

[1049]

组分	INCI	数量
Lanette® O	鲸蜡硬脂醇	4.00
Dragoxat 89	异壬酸乙基己酯	2.00
Genamin® KDM-P	山嵛基三甲基氯化铵	1.00
SF 1550	苯基聚三甲基硅氧烷	0.10
Neo Heliopan® BB	二苯酮-3	0.10
Crinipan® AD	甘宝素	0.80
甘油 99.5 P.	甘油	6.00
水	水（Aqua）	添加至 100
Actipone® Alpha Pulp	水（Aqua）、丁二醇、苹果酸、猕猴桃（Kiwi）果汁、柑橘、甜橙（Orange）果汁、葡萄柚（Grapefruit）果汁、苹果（Apple）汁、十三烷醇-9、甜杏仁（Sweet Almond）籽萃取物	0.50
Extrapone® Bamboo P	丙二醇、水（Aqua）、丁二醇、竹笋萃取物	0.50
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	0.40
颜色 I	颜色	0.60
颜色 II	颜色	0.30
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5 Green	0.40
防腐剂	对羟基苯甲酸酯	0.20

[1050]

清凉剂 1		1.2

[1051] 表F11含吡啶硫酮锌的喷雾式护发素-免洗型(量以重量百分比计)

[1052]

组分	INCI	数量
Monomuls 60-35 C	氢化棕榈油甘油酯	1.70
Cetiol OE	二辛基醚	7.20
Abil 100	聚二甲基硅氧烷	3.60
Dehyquart F 75	二硬脂酰氧乙基羟乙基甲基铵甲基硫酸盐、鲸蜡硬脂醇	4.00
Eumulgin B1	鲸蜡硬脂醇聚醚-12	3.50
Cetiol S	二乙基己基环己烷	7.20
D-泛醇	泛醇	0.10
甘油 99.5 P.	甘油	1.50
水	水（Aqua）	添加至 100
Actipone® Rosemary	水（Aqua）、丙烯、乙二醇、迷迭香、（Rosemary）叶萃取物	0.10
Frescolat® ML Cryst.	乳酸薄荷酯	0.50
Dragosantol 100	红没药醇	0.10
奥麦丁锌	吡啶硫酮锌	0.10
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5	0.40
Phenonip®	苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯	0.30
清凉剂 1		1.50

[1053] 表F12具有防UV功能的护发素(数量以重量百分比计)

[1054]

组分	INCI	数量

[1055]

Renex PEG 6000	PEG-150	2.50
护发素基质	十六醇、山嵛基三甲基氯化铵、小麦（Triticum Vulgare）麸皮萃取物、亚油酸	3.00
PCL-固体	硬脂醇庚酸酯、硬脂醇辛酸酯	0.50
道康宁 5200	月桂基甲基聚硅氧烷共聚醇	0.50
Natrosol 250 HR	羟乙基纤维素	0.50
二苯酮-4	二苯酮-4	1.00
Neo Heliopan AP	苯基二苯并咪唑四磺酸酯二钠	1.00
氨基甲基丙醇	氨基甲基丙醇	2.00
道康宁 949 阳离子乳液	氨端聚二甲基硅氧烷、西曲氯铵、十三烷醇聚醚-12	2.00
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5	0.80
1,2-己二醇	1,2-己二醇	0.50
清凉剂 2		1.50
水	水（Aqua）	添加至 100

[1056] 表F13沐浴露(数量以重量百分比表示)

[1057]

组分	**INCI**	**数量**
去离子水	水	添加至 100
Plantacare PS 10	月桂醇聚醚硫酸酯钠，月桂基葡糖苷	20.0
氯化钠	氯化钠	1.4
柠檬酸一水合物结晶	柠檬酸	1.3
Hydrolite® 5	Hydrolite® 5	0.6
SymDiol® 68	1,2-己二醇、辛二醇	0.4
清凉剂 3		0.9

[1058] 表F14剃须泡沫(数量以重量百分比表示)

[1059]

成分（INCI）	**数量**

[1060]

去离子水	添加至 100
三乙醇胺	4.0
Edenor L2 SM（硬脂酸、棕榈酸）（Cognis）	5.3
月桂醇聚醚-23	3.0
硬脂醇	0.5
十二烷基硫酸钠	3.0
Extrapone 海藻（水、丙二醇、碘化钾、墨角藻萃取物）	1.0
Dragosantol（红没药醇、金合欢醇）	0.1
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	1.0
Euxyl® K220（甲基异噻唑啉酮、乙基己基甘油）	0.6
清凉剂 4	0.6
丙烷、丁烷 4.2 巴	4.0

[1061] 表F15脱毛膏(数量以重量百分比表示)

[1062]

成分（INCI）	**数量**
鲸蜡硬脂醇	10.0
鲸蜡硬脂醇聚醚-12	2.0
PCL-液体（鲸蜡硬脂醇乙基己酸酯、肉豆蔻酸异丙酯）	3.0
Dragosantol（红没药醇、金合欢醇）	0.1
Edenor L2 SM（硬脂酸、棕榈酸）	1.0
Dem. 水	52.2
尿素	5.0
去离子水	添加至 100
巯基乙酸钙	6.0
氢氧化钠溶液，10%	10.0
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.5
Neo Dragocid 粉末（对羟基苯甲酸甲酯、山梨酸、脱水乙酸、对羟苯甲酸丙酯）	0.2
清凉剂 4	2.0

[1063] 表F16须后水(数量以重量百分比表示)

[1064]

组分	INCI	数量
SymSol® PF-3	水（Aqua）、戊二醇、月桂基磺基乙酸钠、油酰肌氨酸钠、氯化钠、磺基乙酸二钠、油酸钠、硫酸钠	3.00
SymSitive® 1609	戊二醇、4-叔丁基环己醇	1.00
Frescolat® ML	乳酸薄荷酯	0.30
甘油 99.5 P.	甘油	5.00
水	水（Aqua）	添加至 100
Extrapone® 冰川水 GW	甘油、水（aqua）	1.00
SymCalmin®	丁二醇、戊二醇、羟苯基丙酰胺苯甲酸	0.50
Dragosine®	肌肽	0.10
Hydrolite® 5	戊二醇	5.00
乙醇 96%	变性酒精	5.00
着色剂	着色剂	0.05
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.15
清凉剂 2		1.00

[1065] 表F17滚珠凝胶除臭剂配制剂(量以重量百分比表示)

[1066]

成分（INCI）	数量
1,3-丁二醇	2.00
PEG-40-氢化蓖麻油	2.00
羟乙基纤维素	0.50
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.30
1,3-丙二醇	0.50
3-苯丙醇	0.40
乙基己基甘油	0.10

[1067]

清凉剂 1	0.50
水	添加至 100

[1068] 表F18清爽除臭滚珠(数量以重量百分比表示)

[1069]

组分	INCI	数量
Methocel E4M Premium	羟丙基甲基纤维素	0.50
水	水（Aqua）	添加至 100
Neo-PCL 水可溶 N	十三烷醇聚醚-9、PEG-5 乙基己酸酯、水（aqua）	1.00
增溶剂	PEG-40 氢化蓖麻油、十三烷醇聚醚-9、丙二醇、水（Aqua）	3.00
Deolite	二甲基苯丙醇、戊二醇	0.50
Locron LW	羟铝基氯化物	25.00
芦荟凝胶浓缩液 10/1	芦荟叶汁	1.00
丙二醇-1.2 99 P GC	丙二醇	4.00
乙醇 96%	变性酒精	30.00
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	1.00
清凉剂 4		1.25

[1070] 表F19除臭棒(数量以重量百分比表示)

[1071]

成分（INCI）	数量
硬脂酸钠	8.00
PPG-3 肉豆蔻醚	70.00
1,2-丙二醇	10.00
1,1-二甲基-3-苯基丁醇	0.20
2-丁基辛二酸	0.20
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.60
庚氧基-1,2-丙二醇	0.20
苯氧乙醇	0.30

[1072]

清凉剂 2	1.50
水	添加至 100

[1073] 表F20止汗棒(数量以重量百分比表示)

[1074]

组分	INCI	数量
PCL 液体 100	鲸蜡硬脂醇乙基己酸酯	添加至 100
硅油 345	环聚二甲基硅氧烷	10.00
CRODACOL C90	鲸蜡醇	8.00
SYNCROWAX HGLC	C18-36 酸甘油三酯	8.00
CRODAMOL PTC	季戊四醇四辛酸酯/癸酸酯	5.00
SYNCROWAX HRC	三山嵛精	4.00
VOLPO N5	油醇聚醚-5	1.00
二氧化钛		1.00
Rezal 36GP	四氯水合甘氨酸铝 GLY	20.00
Dry Flo C	淀粉辛烯基琥珀酸铝	22.50
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.60
防腐剂	苯氧乙醇	0.40
己氧基-1,2-丙二醇		0.10
清凉剂 1		1.40

[1075] 表F21喷雾剂(数量以重量百分比表示)

[1076]

组分	INCI	数量
SymClariol®	癸二醇	0.50
增溶剂	PEG-40 氢化蓖麻油、十三烷醇聚醚-9、丙二醇、水（Aqua）	4.00
Neo-PCL 水可溶 N	十三烷醇聚醚-9、PEG-5 乙基己酸酯、水	1.50
SymRelief®	红没药醇生姜（Zingiber Officinale）根萃取物	0.10

[1077]

水	水（Aqua）	添加至 100
1,2-丙二醇	丙二醇	6.00
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.40
SymDiol® 68	1,2-己二醇、辛二醇	0.20
清凉剂 1		1.40

[1078] 表F22止汗剂(数量以重量百分比表示)

[1079]

成分（INCI）	数量
达到 AZP-908 SUF	24.00
环聚二甲基硅氧烷（五聚体）	添加至 100
聚癸烯（Silkflo 364 NF）	17.50
Neo Heliopan® OS（水杨酸乙基己酯）	2.50
L-乳酸薄荷酯（Frescolate ML）	0.25
聚乙烯	3.00
氢化蓖麻油	2.00
Promyristyl PM-3	7.00
PEG-8 硬脂酸酯	3.00
二氧化硅（Cab-O-Sil M-5）	1.00
硬脂醇	15.00
辛基十二醇	0.10
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.80
3-苯丙醇	0.40
清凉剂 2	1.60

[1080] 表F23含三氯生的喷雾除臭剂(量以重量百分比计)

[1081]

成分（INCI）	数量
PEG-40-氢化蓖麻油	3.00
乙基己基甘油（辛氧基甘油）	0.80

[1082]

乙醇	40.00
柠檬酸缓冲液	0.50
三氯生（5-氯-2-(2,4-二氯苯氧基)苯酚）	0.25
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.75
苯氧乙醇	0.40
清凉剂 3	1.40
水	添加至 100

[1083] 表F240/W乳液(数量以重量百分比表示)

[1084]

成分（INCI）	数量
煤油	5.00
棕榈酸异丙酯	5.00
鲸蜡醇	2.00
蜂蜡	2.00
鲸蜡硬脂醇聚醚-20	2.00
PEG-20 甘油硬脂酸酯	1.50
甘油	3.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.30
对羟基苯甲酸酯	0.30
清凉剂 4	1.00
水	添加至 100.00

[1085] 表F25身体乳液(数量以重量百分比表示)

[1086]

成分（INCI）	数量
鲸蜡硬脂醇	2.00
异壬酸乙基己酯	5.00
鲸蜡硬脂醇乙基己酸酯、肉豆蔻酸异丙酯	3.00
甘油油酸酯柠檬酸酯、辛酸/癸酸甘油三酸酯	4.00
水（Aqua）	添加至 100

[1087]

卡波姆	0.30
苯甲酸钠	0.100
丙二醇	5.00
30%氢氧化钠水溶液	0.30
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.30
三乙二醇、咪唑烷基脲、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、脱氢乙酸	0.30
清凉剂 3	1.30

[1088] 表F26霜(数量以重量百分比表示)

[1089]

成分（INCI）	数量
煤油	10.00
地蜡	4.00
凡士林	4.00
植物油	10.00
羊毛蜡醇	2.00
硬脂酸铝	0.40
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	2.00
苯氧乙醇	0.50
清凉剂 2	1.50
水	添加至 100

[1090] 表F27霜(数量以重量百分比表示)

[1091]

组分	INCI	数量
Dracorin® CE	甘油硬脂酸酯柠檬酸酯	1.00
Lanette® O	鲸蜡硬脂醇	2.00
Cutina® GMS-V	甘油硬脂酸酯	1.00
Tegosoft® MM	肉豆蔻醇肉豆蔻酸酯	1.00
Xiameter® PMX-0246 环硅	环己硅氧烷（和）环戊硅氧烷	0.50

氧烷		
Dragoxat® 89	异壬酸乙基己酯	2.00
PCL-液体 100	鲸蜡醇乙基己酸酯	4.00
中性油	辛酸/癸酸甘油三酯	4.00
Carbopol® Ultrez 21	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
Keltrol® CG-T	黄原胶	0.10
水	水（Aqua）	添加至 100
甘油 99.5 P.	甘油	3.00
丙二醇-1.2 99 P GC	丙二醇	2.00
苯甲酸钠	苯甲酸钠	0.10
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	0.50
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.30
Euxyl® K702	脱氢乙酸、苯甲酸、苯氧乙醇、聚氨丙基双胍、乙基己基甘油	0.30
清凉剂 1		2.00

[1092]

[1093] 表F28护手霜和身体霜(量以重量百分比计)

组分	**INCI**	**数量**
Dracorin® GOC	甘油油酸酯柠檬酸酯、辛酸/癸酸甘油三酸酯	2.00
PCL-固体	硬脂醇庚酸酯、硬脂醇辛酸酯	2.50
Lanette® O	鲸蜡硬脂醇	1.50
Cutina® GMS-V	甘油硬脂酸酯	1.00
Dragoxat® 89	异壬酸乙基己酯	3.00
PCL-液体 100	鲸蜡醇乙基己酸酯	7.00
Isodragol®	三异壬精	4.00
Xiameter® PMX-0345 环硅氧烷	环戊硅氧烷（和）环己硅氧烷	0.50

[1094]

水	水（Aqua）	添加至 100
Carbopol® Ultrez 21	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
Keltrol® CG-RD	黄原胶	0.10
甘油 85 P.	甘油	3.00
Dragoβ-葡聚糖	水（Aqua）、丁二醇、燕麦（*Avena sativa*）仁萃取物	1.50
山梨酸钾	山梨酸钾	0.10
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	0.50
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.20
Euxyl® K300	对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯、苯氧乙醇	0.30
清凉剂 4		1.00

[1095]

[1096] 表F29面霜(量以重量百分比表示)

组分	**INCI**	**数量**
Emulsiphos®	十六烷基磷酸酯钾，氢化棕榈甘油酯	1.50
Cutina® GMS-V	甘油硬脂酸酯	1.70
Lanette® O	鲸蜡硬脂醇	3.00
Tegosoft® MM	肉豆蔻醇肉豆蔻酸酯	1.00
PCL-液体 100	鲸蜡醇乙基己酸酯	1.00
Isodragol®	三异壬精	3.00
Dragoxat® 89	异壬酸乙基己酯	4.00
鳄梨油	鳄梨（Persea Gratissima）油	3.00
Abil® 350	聚二甲基硅氧烷	0.50
Covi-ox® T-70	生育酚	0.10

[1097]

Edeta® BD	EDTA 二钠	0.10
Carbopol® Ultrez 21	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.30
Keltrol® CG-RD	黄原胶	0.150
水	水（Aqua）	添加至 100
甘油 99.5 P.	甘油	4.00
丙二醇-1.2 99 P GC	丙二醇	3.00
SymMatrix®	麦芽糖糊精黑莓（Rubus Fruticosus）叶萃取物	0.50
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	0.50
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.30
Euxyl® K712	苯甲酸钠、山梨酸钾	0.20
清凉剂 3		1.00

[1098]

[1099] 表F30保湿霜(数量以重量百分比表示)

成分（INCI）	**数量**
PEG-7 氢化蓖麻油	6.00
鲸蜡硬脂醇乙基己酸酯	10.00
肉豆蔻酸异丙酯	5.00
矿物油	7.00
乳木果油（*Butyrospermum parkii*）	0.50
硬脂酸铝	0.50
硬脂酸镁	0.50
红没药醇	0.20
季铵盐-18-水辉石	0.70
二丙二醇	5.0
硫酸镁	0.70
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	4.00
防腐剂（苯氧乙醇）	0.20

[1100]

清凉剂 1	1.00
Aqua dem.	添加至 100

[1101]

[1102] 表F31抗皱霜(数量以重量百分比表示)

[1103]

成分（INCI）	数量
甘油硬脂酸酯柠檬酸酯	1.00
甘油月桂酸酯	1.00
鲸蜡硬脂醇（和）肉豆蔻酸肉豆蔻酯	3.00
鲸蜡醇乙基己酸酯	4.00
矿物油	4.00
环己硅氧烷	0.50
丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
水	添加至 100
1,2-己二醇	2.00
10%氢氧化钠水溶液	0.10
水仙鳞茎萃取物	1.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.30
防腐剂（苯氧乙醇）	0.50
清凉剂 1	1.50

[1104] 表F32消毒护肤油(数量以重量百分比表示)

[1105]

组分	INCI	数量
中性油	辛酸/癸酸甘油三酯	添加至 100
甜杏仁油	甜樱桃	20.00
Dragoxat® 89	异壬酸乙基己酯	4.00
棕榈酸异丙酯	棕榈酸异丙酯	6.00
PCL-液体 100	鲸蜡醇乙基己酸酯	15.00
Dragosantol® 100	红没药醇	0.20
视黄醇乙酸酯的油溶液（1	视黄醇乙酸酯	0.50

[1106]

Mio Ie/G）		
维生素 E 乙酸酯	生育酚乙酸酯	0.50
Covi-ox® T-70	生育酚	0.10
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.30
防腐剂	对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯	0.30
清凉剂 2		1.00

[1107] 表F33抗菌创伤膏(数量以重量百分比表示)

[1108]

成分（INCI）	**数量**
山梨坦异硬脂酸酯、氢化蓖麻油、地蜡、蜂蜡（Cera Alba）	6.00
矿脂	21.00
白蜂蜡	5.00
鲸蜡硬脂醇	7.00
甜樱桃	7.00
羊毛脂	5.00
液体石蜡	12.00
水（Aqua）	添加至 100
泛醇	7.00
硫酸镁	0.70
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	1.00
生育酚乙酸酯	1.00
奥替尼啶双盐酸盐	0.10
苯氧乙醇	0.50
清凉剂 3	1.50

[1109] 表F34保湿面膜(数量以重量百分比表示)

[1110]

组分	**INCI**	**数量**

水	水（Aqua）	添加至 100
Stabileze QM	PVM/MA 癸二烯交联聚合物	0.50
Biotive® L-精氨酸	精氨酸	0.75
Actipone®糖海带 GW	甘油、水(aqua)、糖海带萃取物	1.00
Extrapone®黄瓜	水、丙二醇、黄瓜（Cucumis Sativus）汁	1.00
甘油 99.5 P.	甘油	7.00
Neo Actipone®无患果壳	无患子果皮萃取物	0.50
颜色 I	颜色	0.01
Hydrolite® 5	戊二醇	5.00
增溶剂	PEG-40 氢化蓖麻油、十三烷醇聚醚-9、水（Aqua）	0.60
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.08
防腐剂	苯氧乙醇	0.40
清凉剂 4		1.00

[1111]

[1112] 表F35喷雾式消毒凝胶(数量以重量百分比表示)

组分	**INCI**	**数量**
水	水（Aqua）	添加至 100
Stabileze QM	PVM/MA 癸二烯交联聚合物	0.25
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	0.40
纯咖啡因	咖啡因	0.50
Extrapone®七叶树	丙二醇、水（Aqua）、葡萄糖、七叶树（Aesculus Hippocastanum）籽萃取物、乳酸	1.00
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	3.00
1,3-丁二醇	丁二醇	5.00
Biotive®七叶苷倍半水合物	七叶苷	0.30

[1113]

[1114]

乙醇 96%	变性酒精	10.00
增溶剂	PEG-40 氢化蓖麻油、十三烷醇聚醚-9、水（Aqua）	0.50
奥替尼啶双盐酸盐		0.10
防腐剂	苯氧乙醇	0.70
清凉剂 2		1.00

[1115] 表F36矿物质洁面啫喱(数量以重量百分比计)

[1116]

组分	**INCI**	**数量**
水	水（Aqua）	添加至 100
Pionier® NP 37 G	卡波姆钠	1.50
SymSol® PF-3	水（Aqua）、戊二醇、月桂基磺基乙酸钠、油酰肌氨酸钠、氯化钠、磺基乙酸二钠、油酸钠、硫酸钠	5.00
Hydroviton® 24	水（Aqua）、戊二醇、甘油、乳酸钠、乳酸、丝氨酸、尿素、山梨糖醇、氯化钠、尿囊素	1.00
Extrapone® Silk GW	水（Aqua）、甘油、水解丝	1.00
Hydrolite® 5 Green	Hydrolite® 5 Green	4.00
Actipearls Red Star # DH10402/6	水（Aqua）、丙二醇、藻胶、结冷胶、黄原胶、氯化钙、CI 12490（颜料红 5）、云母（CI 77019）、二氧化钛（CI 77891）	1.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	1,2-戊二醇	0.50
3-苯丙醇		0.70
清凉剂 4		0.30

[1117] 表F37抗痘洗面乳(数量以重量百分比表示)

[1118]

成分（INCI）	数量
水（Aqua）	添加至 100
聚季铵盐-7	0.50
椰油酰胺丙基甜菜碱 9,000	9.00
椰油基葡糖苷 2,000	2.00
聚山梨醇酯 80、甘油、草棉、（棉花）籽油、水（Aqua）	1.00
十三烷醇聚醚-9、PEG-5 乙基己酸酯、水（aqua）	1.00
甘油-90 异硬脂酸酯、月桂醇聚醚-2	0.50
月桂醇聚醚硫酸酯钠 37,000	37.00
甘油、小麦（Triticum Vulgare）蛋白、水（Aqua）	1.00
氯化钠	0.30
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	1.00
苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯	0.30
清凉剂 5	1.50

[1119] 表F38防晒配制剂(数量以重量百分比表示)

[1120]

成分（INCI）	数量
乙基己基肉桂酸	7.50
二苯酮-3	2.00
聚甘油二聚大豆油酸酯	0.80
山梨坦硬脂酸酯	1.00
生育酚乙酸酯	0.50
甘油硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯	3.00
PEG-40、氢化蓖麻油	1.00
二氧化钛、氧化铝水合物、聚二甲基硅氧烷/甲基硅氧烷共聚物	3.00
乳木果油（*Butyrospermum parkii* ）	1.00
C12-15 烷基苯甲酸酯	6.50

[1121]

丁二醇	5.00
黄原胶	0.30
EDTA 二钠	0.10
尿囊素	0.10
聚丙烯酰胺、C13-14 异链烷烃、月桂醇聚醚-7	1.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	5.00
4-叔丁基环己醇	1.00
防腐剂（对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯氧乙醇）	0.30
清凉剂 2	2.00
Aqua dem.	添加至 100

[1122] 表F39防晒喷雾剂(数量以重量百分比表示)

[1123]

组分	**INCI**	**数量**
去离子水	水（aqua）	添加至 100
甘油	甘油	4.00
1,3-丁二醇	丁二醇	5.00
D-泛醇	泛醇	0.50
Lara Care A-200	半乳糖阿拉伯聚糖	0.25
Baysilone oil M 10	聚二甲基硅氧烷	1.00
Edeta BD	EDTA 二钠	0.10
Copherol 1250	生育酚乙酸酯	0.50
Cetiol OE	二辛基醚	3.00
Neo Heliopan® HMS	Homosalads	5.00
Neo Heliopan® AV	甲氧基肉桂酸乙基己酯	6.00
Neo Heliopan® 357	丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷	1.00
Corapan TQ	邻苯二甲酸二乙基己基酯	2.00
α红没药醇	红没药醇	0.10
Pemulen TR-2	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸	0.25

	酯交联聚合物	
NaOH，10%	氢氧化钠	0.60
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.20
苯氧乙醇	苯氧乙醇	0.40
Solbrol M	对羟基苯甲酸酯	0.10
Solbrol P	对羟基苯甲酸丙酯	0.10
清凉剂 3		1.00

[1124]

[1125] 表F40防晒喷雾O/W,SPE15-20(数量以重量百分比计)

组分	**INCI**	**数量**
Dracorin® GOC	甘油油酸酯柠檬酸酯、辛酸/癸酸甘油三酸酯	2.00
Corapan® TQ	2,6-萘二甲酸二乙基己酯	3.00
Neo Heliopan® HMS	Homosalads	7.00
Neo Heliopan® OS	水杨酸乙基己酯	5.00
Neo Heliopan® 357	丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷	3.00
异己二酸	己二酸二异丙酯	6.00
Baysilone® Oil M10	聚二甲基硅氧烷	1.00
Edeta® BD	EDTA 二钠	0.10
维生素 E 乙酸酯	生育酚乙酸酯	0.50
Dragosantol® 100	红没药醇	0.10
Pemulen® TR-2	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.25
水	水（Aqua）	添加至 100
甘油 99.5 P.	甘油	4.00
丁二醇	丁二醇	5.00
Neo Heliopan® Hydro (103089)，用作 25%水溶液	苯基苯并咪唑磺酸	8.00
Biotive® L-精氨酸	精氨酸	0.55

[1126]

Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.40
Sobrol M	对羟基苯甲酸酯	0.30
清凉剂 1		1.00

[1127]

[1128] 表F41防晒霜(W/O),SPF40(数量以重量百分比计)

组分	INCI	数量
Dehymuls PGPH	聚甘油-2 二聚羟基硬脂酸酯	5.00
Copherol 1250	生育酚乙酸酯	0.50
Permulgin 3220	地蜡	0.50
硬脂酸锌	硬脂酸锌	0.50
Tegosoft TN	C12-15 烷基苯甲酸酯	10.00
Neo Heliopan® E1000	对甲氧基肉桂酸异戊酯	2.00
Neo Heliopan® 303	奥克立林	5.00
Neo Heliopan® MBC	4-甲基苯亚甲基樟脑	3.00
氧化锌，中性	氧化锌	5.00
蒸馏水	水（aqua）	添加至 100
EDETA BD	EDTA 二钠	0.10
甘油	甘油	4.00
硫酸镁	硫酸镁	0.50
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.30
Symdiol® 68	1,2-己二醇、辛二醇	0.30
清凉剂 1		1.00

[1129]

[1130] 表F42防晒乳(W/O)(数量以重量百分比表示)

组分	INCI	数量
Dehymuls PGPH	聚甘油-2 二聚羟基硬脂酸酯	3.00
蜂蜡 8100	蜂蜡	1.00
Monomuls 90-0-18	甘油油酸酯	1.00
硬脂酸锌	硬脂酸锌	1.00

[1131]

Cetiol SN	鲸蜡硬脂醇异壬酸酯	5.00
Cetiol OE	二辛基醚	5.00
Tegosoft TN	C12-15 烷基苯甲酸酯	4.00
维生素 E	生育酚	0.50
Neo Heliopan® OS	水杨酸乙基己酯	5.00
Neo Heliopan® AV	甲氧基肉桂酸乙基己酯	7.50
Uvinul® T150	乙基己基三嗪酮	1.50
蒸馏水	水（Aqua）	添加至 100
Trilon BD	EDTA 二钠	0.10
甘油	甘油	5.00
Neo Heliopan® AP 10% 溶液。用 NaOH 中和	苯基二苯并咪唑四磺酸酯二钠	15.00
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.25
α红没药醇	红没药醇	0.10
SymOcide® PT	苯氧乙醇、环庚三烯酚酮	0.25
清凉剂 2		1.00

[1132]

[1133] 表F43晒后啫喱(数量以重量百分比表示)

组分	**INCI**	**数量**
SymSol® PF-3	水（Aqua）、戊二醇、月桂基磺基乙酸钠、油酰肌氨酸钠、氯化钠、磺基乙酸二钠、油酸钠、硫酸钠	3.000
甘油 99.5 P.	甘油	5.000
SymHelios® 1031	亚苄基二甲氧基甘油二甲醚达酮	0.100
水	水（Aqua）	添加至 100
Pemulen® TR-2	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	1.000
D-泛醇 75 W	泛醇	0.500

[1134]

[1135]

SymFinity® 1298	紫锥话萃取物	0.100
Extrapone® Pearl GW	水（aqua）、甘油、水解珍珠、黄原胶	1.000
10%氢氧化钠水溶液	氢氧化钠	2.500
乙醇 96%	变性酒精	15.000
Hydrolite® 5	1,2-戊二醇	0.20
SymOcide® PS	苯氧乙醇、1,2-己二醇、癸二醇	0.50
清凉剂 3		1.00

[1136] 表F44晒后乳(数量以重量百分比表示)

[1137]

成分（INCI）	**数量**
丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.4
鲸蜡醇乙基己酸酯	15.0
红没药醇	0.2
生育酚乙酸酯	1.0
泛醇	1.0
酒精	15.0
甘油	3.0
1,2-己二醇	0.60
清凉剂 4	1.50
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	4.0
Aqua dem.	添加至 100
三乙醇胺	0.2

[1138] 表F45发胶(数量以重量百分比表示)

[1139]

成分（INCI）	**数量**
水	添加至 100
PVM/MA 癸二烯交联聚合物	0.60
PVP	3.00

异鲸蜡醇硬脂酸酯	4.00
甲氧基肉桂酸乙基己酯	0.50
氨甲基丙醇	0.40
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.60
SymDiol® 68T（1,2-己二醇、1,2-辛二醇、环庚三烯酚酮）	0.30
苯氧乙醇	0.20
清凉剂 5	1.50

[1140]

[1141] 表F46硅乳液(数量以重量百分比表示)

组分	数量
十六烷基磷酸酯钾，氢化棕榈甘油酯	1.00
环己硅氧烷	4.00
鲸蜡硬脂醇	1.50
苯基聚三甲基硅氧烷	3.00
硬脂醇庚酸酯、硬脂醇辛酸酯	3.00
聚二甲基硅氧烷	1.00
黄原胶	0.20
对甲氧基肉桂酸异戊酯	5.00
水	添加至 100
甲基丙二醇	3.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.30
重氮烷基脲	0.10
清凉剂 2	1.50

[1142]

[1143] 表F47微乳凝胶(数量以重量百分比表示)

成分（INCI）	数量
甘油异硬脂酸酯	1.80
乙基己基甘油	1.00

[1144]

[1145]

鲸蜡硬脂醇聚醚-15	5.20
PEG-150 双硬脂酸酯	1.00
羟铝基氯化物	5.00
异十三烷醇异壬酸酯	3.30
环聚二甲基硅氧烷	6.60
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.70
Euxyl® K145（甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮、溴硝醇）	0.10
清凉剂 3	1.00
水	添加至 100

[1146] 表F48凝胶形式的空气清新剂(数量以重量百分比表示)

[1147]

成分（INCI）	数量
去离子水	添加至 100
Genugel®X-6424（角叉菜胶）	2.00
Arkopal N 100 或 Tergitol NP 10（乳化剂）	3.50
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.60
Preventol® D 7（5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮，2-甲基-2H-异噻唑-3-酮）	0.10
清凉剂 2	1.00

[1148] 表F49纺织品清洁剂(数量以重量百分比表示)

[1149]

成分（INCI）	**数量**
Aqua	添加至 100
二烷基酯铵甲基硫酸盐	16.60
聚二甲基硅氧烷	0.30
氯化镁	10.00
1,2-戊二醇（Hydrolite® 5）	0.60

[1150]

5-氯-2-甲基-2H-异噻唑-3-酮与 2-甲基-2H-异噻唑-3-酮的混合物	0.10
清凉剂 3（封装的）	0.40

[1151] 表F50牙膏(数量以重量百分比表示)

[1152]

成分（INCI）	数量
去离子水	添加至 100
山梨糖醇 70 %	45.00
Solbrol® M Na 盐（对羟基苯甲酸烷基酯）	0.15
磷酸三钠	0.10
糖精，450 倍	0.20
单氟磷酸钠	1.12
聚乙二醇 PEG 1500	5.00
Sident 9（磨料二氧化硅）	10.00
Sident 22 S（增稠二氧化硅）	8.00
羧甲基纤维素钠	0.90
二氧化钛	0.50
十二烷基硫酸钠（SLS）	1.50
清凉剂 4	0.01

[1153] 表F51漱口水(数量以重量百分比表示)

[1154]

成分（INCI）	数量
乙醇	10.00
Cremophor® CO 40（BASF，洗涤剂）	1.00
苯甲酸	0.12
薄荷-柠檬香蜂草口味，含有 0.4%（重量）的地骨素和 10%（重量）的清凉剂 4	0.25
软化水	添加至 100
山梨糖醇，70%	5.00

[1155]

糖精钠 450	0.07
L-Blue 5000 e.c.的 1%水溶液（着色剂）	0.10

[1156] 表F52具有抗牙菌斑和抗口臭功效的牙膏(量以重量百分比计)

[1157]

成分(INCI)	数量
羧甲基纤维素钠	1.00
甘油	12.50
70%山梨糖醇水溶液	29.00
糖精钠	0.20
氟化钠	0.22

氮杂环庚烷-2,2-二磷酸二钠盐	1.00
溴氯酚	0.10
薄荷香精	0.90
清凉剂1	0.10
欧芹籽油	0.15
磨料二氧化硅	15.00
增稠二氧化硅	5.00
十二烷基硫酸钠(SDS)	1.50
蒸馏水	添加至100.00

[1158] 表F53牙膏和漱口水二合一产品(数量以重量百分比计)

[1159]

成分（INCI）	数量
山梨糖醇	40.00
甘油	20.00
乙醇	5.00
水	添加至 100.00
Solbrol M，Na 盐（对羟基苯甲酸甲酯，Na 盐）	0.15
单氟磷酸钠	0.75
糖精	0.20

[1160]

Sident 9（磨料二氧化硅）	20.00
Sident 22 S（增稠二氧化硅）	2.00
羧甲基纤维素钠	0.30
十二烷基硫酸钠（SDS）	1.20
色剂（1%水溶液）	0.50
清凉剂 1	1.00

[1161] 表F54其它牙膏配制剂(量以重量百分比表示)

[1162]

成分	数量
去离子水	添加至 100
山梨糖醇（70%）	45.00
Solbrol® M Na 盐（Bayer AG，对羟基苯甲酸烷基酯）	0.15
磷酸三钠	0.10
糖精，450 倍	0.20
单氟磷酸钠	1.12
聚乙二醇 1500	5.00
Sident 9（磨料二氧化硅）	10.00
Sident 22 S（增稠二氧化硅）	8.00
羧甲基纤维素钠	0.90
二氧化钛	0.50
去离子水	4.53
十二烷基硫酸钠	1.50
清凉剂 1	1.00

[1163] 食物制剂的配制剂实施例

[1164] 以下配制剂实施例F55至F63显示了用于食物制剂的各种配制剂。此处的清凉剂1表示根据本发明的化合物B-11,清凉剂2表示化合物A-02,清凉剂3表示化合物A-09,清凉剂4表示化合物A-10。清凉剂以纯净形式使用。

[1165] 表F55口香糖(数量以重量百分比表示)

[1166]

成分(INCI)	数量
口香糖胶基(“胶基”)	15-25
葡萄糖浆	20-30
糖粉	50-60
清凉剂1	0.001-10
增塑剂(例如甘油)	1-2
水	3-6

[1167] 表F56其它口香糖配制剂(量以重量百分比表示)

[1168]

成分（INCI）	数量 I	数量 II	数量 III
口香糖胶基 K2（28.5%萜烯树脂、33.9%聚醋酸乙烯酯（分子量 =14000）、16.25%氢化植物油、5.5%单甘油酯和双甘油酯、0.5%聚异丁烯（分子量 75000）、2.0%丁基橡胶（异丁烯-异戊二烯共聚物）、4.6%无定形二氧化硅（含水量约为 2.5%）、0.05%抗氧化剂叔丁基羟基甲苯（BHT）、0.2%卵磷脂和 8.5%碳酸钙）	25.30	27.30	26.30
山梨糖醇	61.48	59.48	61.48
甘油	2.40	2.40	2.40
卵磷脂	7.00	7.00	7.00
阿斯巴甜	0.14	0.14	0.14
封装的阿斯巴甜	0.68	0.68	0.68
薄荷醇，喷雾干燥	0.50	-	
樱桃调味剂，喷雾干燥	-	1.20	
清凉剂 1	2.50	1.80	1.68

[1169] 表F55无糖口香糖(数量以重量百分比表示)

[1170]

成分（INCI）	数量 I	数量 II
口香糖胶基，Jagum T 公司	30.00	30.00
山梨糖醇，粉末	39.00	39.00
Isomalt®（Palatinit GmbH）	9.50	9.50
木糖醇	2.00	2.00
甘露醇	3.00	3.00
Aspartame®	0.10	0.10
Acesulfame® K	0.10	0.10
Emulgum®（Colloides Naturels 公司）	0.30	0.30
山梨糖醇，70%	14.00	14.00
甘油	1.00	1.00
留兰香-薄荷-桉树味，按重量计含 5%的清凉剂 2	1.00	-
清凉剂 2	-	1.20

[1171] 表F58布丁,配制剂(100ml)(数量以克计)

[1172]

成分（INCI）	数量
无脂奶粉	10.715
蔗糖	5.000
Novelose 淀粉，国民淀粉	7.000
植物油混合物	2.200
角叉菜胶	0.016
香草调味剂	0.500
硬脂酰-2-乳酸钠	0.095
黄色染料	0.189
磷酸镁	0.165
维生素预混料	1.840
微量元素预混料	0.015
清凉剂 3	0.500

[1173]

水	添加至 100

[1174] 表59橡皮糖(数量以重量百分比表示)

[1175]

成分(INCI)	数量
水	添加至100
糖(精制糖C4)	42.10
葡萄糖浆(右旋糖40)	37.30
硬化植物脂肪,熔点32℃-36℃	6.60
卵磷脂(乳化剂,大豆卵磷脂)	0.30
明胶(猪肉明胶)	0.80
软糖类型-S30	4.80
覆盆子调味剂	0.22
清凉剂4	0.08

[1176] 表60水果味口香糖(数量以重量百分比表示)

[1177]

成分(INCI)	数量
水	添加至100
蔗糖	34.50
葡萄糖浆,DE40	31.89
IsoSyrupC*TruSweet01750(CerestarGmbH)	1.50
Gelatine240Bloom	8.20
黄色和红色染料	0.01
柠檬酸	0.20
清凉剂1	0.10

[1178] 表61直接食用的明胶胶囊(数量以重量百分比表示)

[1179]

成分（INCI）	数量
明胶壳：	

[1180]

甘油	2.014
Gelatine 240 Bloom	7.91
三氯蔗糖	0.065
诱惑红	0.006
亮蓝	0.005
核心成分：	
植物油甘油三酯（椰子油馏分）	79.39
肉桂茴香调味剂	10.00
纽甜和阿斯巴甜	0.01
三氯蔗糖	0.22
清凉剂 2	0.33
香兰素	0.05

[1181] 表F62不黏口香糖(数量以重量百分比表示)

[1182]

成分（INCI）	数量 I	数量 II	数量 III
口香糖胶基 K1（2.0%丁基橡胶（异丁烯-异戊二烯共聚物，分子量 400000）、6.0%聚异丁烯（分子量 =43800）、43.5%聚乙酸乙烯酯（分子量 =12000）、31.5%聚醋酸乙烯酯（分子量 =47000）、6.75%三醋酸甘油酯和 10.25%碳酸钙）	26.00	26.00	26.00
三醋酸甘油酯	0.25	0.25	0.25
卵磷脂	0.50	0.50	0.50
山梨糖醇，结晶	添加至 100	添加至 100	添加至 100
甘露醇	15.30	15.20	15.10
甘油	12.10	12.00	11.80
阿斯巴甜	0.17	0.17	0.17
微胶囊阿斯巴甜	1.08	1.08	1.08

[1183]

无定形二氧化硅	1.00	1.00	1.00
棉籽油	0.05	0.05	0.05
聚氧乙烯山梨醇酐单月桂酸酯（E-432）	1.00	1.00	1.00
微胶囊留兰香调味剂（含I-香芹酮）	0.20	0.10	0.20
微胶囊冬青调味剂（含水杨酸甲酯）	-	0.20	-
清凉剂3	1.00	1.40	1.70

[1184] 表F63夹心硬糖(数量以重量百分比表示)

成分（INCI）	**数量I**	**数量II**
混合物A（包装纸）（糖果的80%）		
糖（蔗糖）	58.12	49.39
混合物A（包装纸）（糖果的80%）		
葡萄糖糖浆（固体含量80%）	41.51	49.37
清凉剂1	0.17	0.25
I-薄荷醇	0.10	-
柠檬油	0.10	0.10
柠檬酸	-	0.91
总计：	100	100

[1185]

混合物B（核心）（糖果的20%）		
高果糖玉米糖浆（固体糖含量85%，水含量略低于15%）	84.38	84.36
甘油	15.00	15.00
卵磷脂	0.02	0.02
肉桂油	-	0.32
留兰香油	0.28	-
辣椒素	0.05	-
香草醇正丁基醚	-	0.10
红色染料，5%水溶液	0.20	0.20
香兰素	0.07	-

[1186]

总计：	100	100