

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-550737

(P2023-550737A)

(43)公表日 令和5年12月5日(2023.12.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 2 3 L	27/20 (2016.01)	A 2 3 L	27/20	D	2 B 1 5 0
A 6 1 K	8/33 (2006.01)	A 6 1 K	8/33		4 B 0 4 7
A 6 1 K	8/49 (2006.01)	A 6 1 K	8/49		4 C 0 7 6
A 6 1 Q	13/00 (2006.01)	A 6 1 Q	13/00	1 0 1	4 C 0 8 3
A 6 1 K	8/41 (2006.01)	A 6 1 K	8/41		
		審査請求 有	予備審査請求	未請求	(全279頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-529901(P2023-529901)	(71)出願人	511008850		
(86)(22)出願日	令和3年11月17日(2021.11.17)		シムライズ アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和5年7月3日(2023.7.3)		ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ニーダー		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/081954		ザクセン ホルツミンデン ミューレンフ		
(87)国際公開番号	WO2022/106452		ェルトシュトラッセ 1		
(87)国際公開日	令和4年5月27日(2022.5.27)	(74)代理人	100114904		
(31)優先権主張番号	PCT/EP2020/082410		弁理士 小磯 貴子		
(32)優先日	令和2年11月17日(2020.11.17)	(74)代理人	100134636		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 金高 寿裕		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ミナカー, ユーディット		
			ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミ		
			ンデン, フォルスター ヴェーク 4 3		
		(72)発明者	バックス, ミヒャエル		
			ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミ		
			ンデン, モーツアルトシュトラッセ 1 4		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新しい冷却剤及びそれを含有する製剤

(57)【要約】

本発明は、新規の生理的冷却剤、前記新規の冷却剤を含有する冷却剤混合物、前記冷却剤の香味剤との混合物、前記冷却剤の使用、ならびに前記生理的冷却剤または冷却剤混合物を含有する物品及び最終消費者調製品に関する。

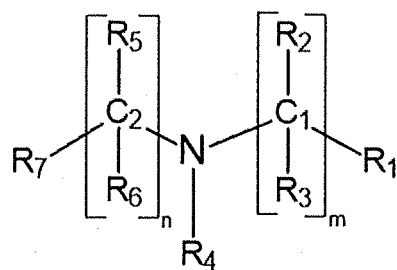
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

及びその塩、特に無機または有機の酸、特に一価または多価のカルボン酸との酸付加塩の生理的冷却剤であって、

式中、残基 R 1 ~ R 7 はそれぞれ互いに独立して同一であるまたは異なることができ、以下の意味を有し：

R 1 は 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または
任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または
任意で置換されるシクロアルキル基または
任意で置換されるアリール基または
任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または
任意で置換されるヘテロアリール基であり；

20

R 2 は H または
S i R₃ または
Q 基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または
任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または
任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または
任意で置換されるシクロアルキル基または
任意で置換されるアリール基または
任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または
任意で置換されるヘテロアリール基であり；

30

40

50

R 3 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり;	10
R 4 は	Hまたは 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり;	20
R 5 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり、または R 2 及びR 5 はそれらが連結されているC₁及びC₂原子及びC₁とC₂原子の間のN原子と一緒に任意で置換されるヘテロシクロアルキル環または任意で置換されるヘテロアリール環を形成し;	30
		40

R 6 は	Hまたは Si R₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり、または R 3 及び R 6 はそれらが連結されている C₁ 及び C₂ 原子及び C₁ と C₂ 原子の間の N 原子と一緒に任意で置換されるヘテロシクロアルキル環または任意で置換されるヘテロアリール環を形成し;	10
R 7 は	任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり;	20
m は	m = 0 であれば、C₁、R 2 及び R 3 は省略され; m = 1 であれば、C₁、R 2 及び R 3 はそれぞれ 1 回存在し; m = 2 であれば、C₁、R 2 及び R 3 はそれぞれ 2 回存在し; m = 3 であれば、C₁、R 2 及び R 3 はそれぞれ 3 回存在し; 且つ m = 4 であれば、C₁、R 2 及び R 3 はそれぞれ 4 回存在するという条件で 0 ~ 4 であり; m = 2, 3 または 4 である場合、C₁ 原子間の結合は単結合または二重結合であってもよく、且つ C 原子間の結合が二重結合である場合、R 2 または R 3 のいずれかは対応する C 原子にて存在しないという条件があり; その際、R 2 及び R 3 はそれぞれ互いに独立して選択されることができ;	30
		40

n は n = 0 であれば、C₂、R 5 及び R 6 は省略され；
 n = 1 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 1 回存在し；
 n = 2 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 2 回存在し；
 n = 3 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 3 回存在し；且つ
 n = 4 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 4 回存在するという条件
 で 0 ~ 4 であり；
 m = 2, 3 または 4 である場合、C₂ 原子間の結合は単結合または二重結
 合であってもよく、且つ C 原子間の結合が二重結合である場合、R 5 また
 は R 6 のいずれかは対応する C 原子にて存在しないという条件があり；
 その際、R 5 及び R 6 はそれぞれ互いに独立して選択されることができ；

10

その際、

前記 Q 基は、ハロゲン、=O、-OY、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-
 OY、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-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、-N
 YC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、
 -NYC(NY)Y または -NYC(NY)NZZ から成る群から選択される残基
 であり；

20

その際、

Y は、水素、

任意で置換されるアルキル基、特に任意で置換される C₁-~C₁₀-アルキル基、
 特に任意で置換される C₁-~C₆-アルキル基、特に任意で置換される C₁-、C
₂-、C₃- または C₄-アルキル基、

任意で置換されるアルコキシ基、特に任意で置換される C₁-~C₆-アルコキシ基、
 特に任意で置換される C₁-、C₂-、C₃- または C₄-アルコキシ基、

任意で置換されるアルキルチオ基、特に任意で置換される C₁-~C₆-アルキルチ
 オ基、特に任意で置換される C₁-、C₂-、C₃- または C₄-アルキルチオ基、

任意で置換されるシクロアルキル基、

任意で置換されるアリール基、

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、

任意で置換されるヘテロアリール基から成る群から選択され；及び/または

Z は Y を表し、または代わりに、2 つの Z はそれらが連結されている窒素原子と一
 緒に 4、5、6 または 7 員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を
 表し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素
 及びイオウから成る群から選択される 1、2、3 または 4 の同一のまたは異なるヘ
 テロ原子を含んでもよく；

30

前記任意で置換されるアルキル基は任意で置換される C₁-~C₁₀-アルキル基、

特に任意で置換される C₁-~C₆-アルキル基、

特に任意で置換される C₁-、C₂-、C₃- または C₄-アルキル基；であり；

40

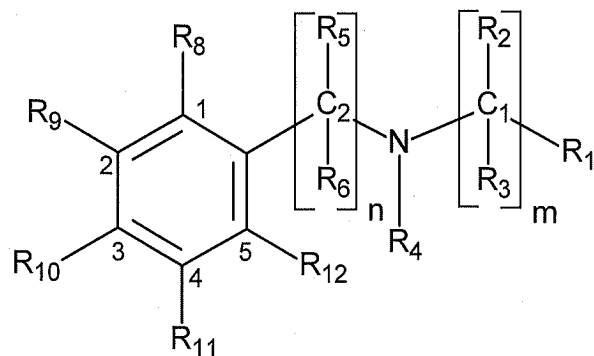
前記任意で置換されるアルケニル基は任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルケニル基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルケニル基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアルケニル基であり；	
前記任意で置換されるアルキニル基は任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルキニル基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルキニル基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアルキニル基であり；	
前記任意で置換されるアルコキシ基は任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルコキシ基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルコキシ基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアルコキシ基であり；	10
前記任意で置換されるアルキルチオ基は任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルキルチオ基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルキルチオ基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアルキルチオ基であり；	
前記アシル基Rー（C＝O）ーでは、前記残基Rは水素または任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルキル基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルキル基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアシル基を表し；	
前記S i R ₃ 基では、前記残基Rは水素または任意で置換されるC ₁ ー～C ₁₀ ーアルキル基、特に任意で置換されるC ₁ ー～C ₆ ーアルキル基、特に任意で置換されるC ₁ ー、C ₂ ー、C ₃ ーまたはC ₄ ーアルキル基を表し；	20
前記任意で置換されるシクロアルキル基は任意で置換される4ー～10ー員環の、特に5ー、6ーまたは7ー員環の、単環式シクロアルキル基または任意で置換される9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のシクロアルキル基であり；	
前記任意で置換されるアリール基は任意で置換される4ー～10ー員環の、特に5ー、6ーまたは7ー員環の、単環式アリール基または任意で置換される9ー～12ー員環の多環式、特に二環式アリール基であり；	
前記任意で置換されるヘテロシクロアルキル基は任意で置換される4ー、5ー、6ーまたは7ー員環の単環式ヘテロシクロアルキル基または任意で置換される9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のヘテロシクロアルキル基であり、その際、前記ヘテロシクロアルキル基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；	30
前記任意で置換されるヘテロアリール基は任意で置換される4ー、5ー、6ーまたは7ー員環の単環式ヘテロアリール基または任意で置換される9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；	
その際、前記置換基はそれぞれ独立して選択され；	40

その際、前記冷却剤は、立体異性体として純粋な形態でまたは異なる立体異性体の混合物として存在してもよい、前記生理的冷却剤。

【請求項2】

一般式（I I）：

【化 2】



(I I)

及びその塩、特に無機または有機の酸、特に一価または多価のカルボン酸との酸付加塩によって表され、

式中、前記残基 R 1 ～ R 6 及び R 8 ～ R 1 2 は同一であるまたは異なることができ、互いに独立して以下の意味を有し：

R 1 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 2 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 3 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 4 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 5 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 6 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 8 は H または

SiR₃ または

Q 基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または

任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または

任意で置換されるシクロアルキル基または

任意で置換されるアリール基または

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または

任意で置換されるヘテロアリール基であり；または

R 9 に隣接する R 8 はそれらが連結されている炭素原子と一緒に

任意で置換される 4、5、6 または 7 員環のシクロアルキル環もしくは

はアリール環を形成し、または任意で置換される 4、5、6 または

7 員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を

形成し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は

窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される 1、2、3

または 4 の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

10

20

30

40

50

40

R 1 1 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基, または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり; または R 1 0 または R 1 2 に隣接する R 1 1 はそれらが連結されている炭素原子と一緒に任意で置換される4、5、6または7員環のシクロアルキル環もしくはアリール環を形成し、または任意で置換される4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく;	10
R 1 2 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり、または R 1 1 に隣接する R 1 2 はそれらが連結されている炭素原子と一緒に任意で置換される4、5、6または7員環のシクロアルキル環もしくはアリール環を形成し、または任意で置換される4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく;	30
		40

mは 請求項1で定義されたとおりであり；

nは 請求項1で定義されたとおりであり；

その際、

前記Q基はハロゲン、=O、-OY、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-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または-NYC(NY)NZZから成る群から選択される残基であり；

その際、

Yは、水素、

任意で置換されるアルキル基、特に任意で置換されるC₁-~C₁₀-アルキル基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキル基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキル基、

任意で置換されるアルコキシ基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルコキシ基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルコキシ基、

任意で置換されるアルキルチオ基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキルチオ基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキルチオ基、

任意で置換されるシクロアルキル基、

任意で置換されるアリール基、

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、

任意で置換されるヘテロアリール基から成る群から選択され；及び/または

ZはYを表し、または代わりに2つのZはそれらが連結されている窒素原子と一緒に4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を表し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は 窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

前記任意で置換されるアルキル基は任意で置換されるC₁-~C₁₀-アルキル基、

特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキル基、

特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキル基であり；

前記任意で置換されるアルケニル基は任意で置換されるC₁-~C₁₀-アルケニル基、

特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルケニル基、

特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルケニル基であり；

前記任意で置換されるアルキニル基は任意で置換されるC₁-~C₁₀-アルキニル基、

特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキニル基、

特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキニル基であり；

10

20

30

40

50

前記任意で置換されるアルコキシ基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルコキシ基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルコキシ基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルコキシ基であり；

前記任意で置換されるアルキルチオ基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキルチオ基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキルチオ基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキルチオ基であり；

前記アシル基 $R-(C=O)-$ では、前記残基 R は水素または任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキル基、特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アシル基を表し；

前記 SiR_3 基では、前記残基 R は水素または任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキル基、特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキル基を表し；

前記任意で置換されるシクロアルキル基は任意で置換される4～10-員環の、特に5、6または7-員環の単環式のシクロアルキル基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のシクロアルキル基であり；

前記任意で置換されるアリール基は任意で置換される4～10-員環の、特に5、6または7-員環の単環式のアリール基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のアリール基であり；

前記任意で置換されるヘテロシクロアルキル基は任意で置換される4、5、6または7-員環の単環式のヘテロシクロアルキル基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のヘテロシクロアルキル基であり、その際、前記ヘテロシクロアルキル基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

前記任意で置換されるヘテロアリール基は任意で置換される4、5、6または7-員環の単環式のヘテロアリール基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のヘテロアリール基であり、その際、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

その際、前記置換基はそれぞれ独立して選択され；

その際、任意で、前記一般式(I I)の C_2 原子におけるベンゼン環の1、2、3、4または5位における1、2、3、4または5の炭素原子(複数可)はそれぞれ窒素原子によって置換され；

その際、前記冷却剤は、立体異性体として純粋な形態でまたは異なる立体異性体の混合物として存在してもよい、請求項1に記載の生理的冷却剤。

【請求項3】

さらに、前記前述の任意で置換される基が：

10

20

30

40

50

(i) 前記前述の置換された基において前記置換が置換された炭素にて発生する場合、前記置換された炭素における前記置換基は $-X$ 、ハロゲン、 $=O$ 、 $-OY$ 、 $-SiR_3$ 、 $-SY$ 、 $=S$ 、 $-NZZ$ 、 $=NY$ 、 $=N-OY$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ 及び $-NYC(NY)NZZ$ から成る群から選択されるように；

10

(ii) 前記前述の置換された基において前記置換が非置換の炭素にて発生する場合、前記非置換の炭素における前記置換基は $-X$ 、ハロゲン、 $-OY$ 、 $-SiR_3$ 、 $-SY$ 、 $-NZZ$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ 及び $-NYC(NY)NZZ$ から成る群から選択されるように；

20

(iii) 前記前述の置換された基において前記置換が窒素原子にて発生する場合、前記窒素原子における前記置換基は $-X$ 、 $-OY$ 、 $-SY$ 、 $-NZZ$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ 及び $-NYC(NY)NZZ$ から成る群から選択されるように；1以上の置換基を有し、

30

40

50

その際、(i)、(ii) 及び (iii) の場合、

Xは、任意で置換されるアルキル基、特に任意で置換されるC₁-~C₁₀-アルキル基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキル基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキル基、

任意で置換されるアルコキシ基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルコキシ基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルコキシ基、

任意で置換されるアルキルチオ基、特に任意で置換されるC₁-~C₆-アルキルチオ基、特に任意で置換されるC₁-、C₂-、C₃-またはC₄-アルキルチオ基、

任意で置換されるシクロアルキル基、

任意で置換されるアリール基、

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、

任意で置換されるヘテロアリール基から成る群から選択され；及び／または

Yは：水素またはXから成る群から選択され；及び／または

ZはYを表し、または代わりに2つのZはそれらが連結されている窒素原子と一緒に4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を表し、その際、前記ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよい、

10

20

請求項1または2に記載の生理的冷却剤。

【請求項4】

R1が

任意で置換されるフェニル基、

任意で置換されるベンジル基、

任意で置換されるトリル基、

任意で置換されるキシロリル基、

任意で置換されるフェノール基、

任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、

任意で置換されるピリジニル基、

任意で置換されるピペリジニル基、

任意で置換されるテトラヒドロピラニル基、

任意で置換されるピロリル基、

任意で置換されるイミダゾリル基、

任意で置換されるピリミジニル基、

任意で置換されるオキサゾリル基、

任意で置換されるインドリル基、

任意で置換されるベンゾチオフェニル基、

任意で置換されるフラニル基、

任意で置換されるベンゾフラニル基、

任意で置換されるチオフェニル基、

任意で置換される1,3-ベンゾジオキソリル基、

任意で置換されるベンゾジオキサニル基、

任意で置換されるモルフォリニル基または

任意で置換されるキノリニル基を表し、及び／または

R7が、

30

40

50

任意で置換されるフェニル基、
任意で置換されるベンジル基、
任意で置換されるトリル基、
任意で置換されるキシロリル基、
任意で置換されるフェノール基、
任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、
任意で置換されるピリジニル基、
任意で置換されるピペリジニル基、
任意で置換されるテトラヒドロピラニル基、
任意で置換されるピロリル基、
任意で置換されるイミダゾリル基、
任意で置換されるピリミジニル基、
任意で置換されるオキサゾリル基、
任意で置換されるインドリル基、
任意で置換されるベンゾチオフェニル基、
任意で置換されるフラニル基、
任意で置換されるベンゾフラニル基、
任意で置換されるチオフェニル基、
任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサソリル基、
任意で置換されるベンゾジオキサニル基、
任意で置換されるモルフォリニル基または任意で置換されるキノリニル基を表し；
好ましくは R 1 及び R 7 はそれぞれ、任意で置換されるフェニル基及び／または任意で置換されるピリジニル基を表す、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤。

10

20

30

40

【請求項 5】

R 1 が、
任意で置換されるピリジニル基、
任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサソリル基、
任意で置換されるインドリル基、
任意で置換されるフラニル基、
任意で置換されるキノリニル基、
任意で置換されるベンゾフラニル基、
任意で置換されるベンジル基、
任意で置換されるフェニル基、
任意で置換されるチオフェニル基、
任意で置換されるベンゾチオフェニル基から成る群から選択され；且つ

R 7 が
任意で置換されるピリジニル基、
任意で置換されるピペリジニル基、
任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサソリル基、
任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、
任意で置換されるベンゾジオキサニル基、
任意で置換されるフェノール基、
任意で置換されるフェニル基、
任意で置換されるチオフェニル基及び
任意で置換されるトリル基から成る群から選択され；

R 1 及び／または R 7 はそれぞれ、独立して好ましくは任意で置換されるピリジニル基、
任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサソリル基、任意で置換されるチオフェニル基及び
任意で置換されるフェニル基から選択される、請求項 4 に記載の生理的冷却剤。

50

【請求項 6】

R 1 及び R 7 が同一である、または異なっている、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載

の生理的冷却剤。

【請求項 7】

さらに、前記前述の任意で置換される基 R 1 及び／または R 7 自体が

任意で置換されるピペリジニル基、

任意で置換されるモルフォリニル基、

任意で置換されるヘキサメチレンイミニル基、

任意で置換されるピリジニル基、

任意で置換されるテトラヒドロピロリル基、

任意で置換されるアルキルピペリジニル基、

任意で置換されるチオモルフォリニル基、

任意で置換されるピロリル基、

任意で置換されるチオアルコキシ基、

任意で置換されるアルコキシ基、及び

任意で置換されるフェニル基から成る群から選択される 1 以上の置換基を有する、請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤。

【請求項 8】

10

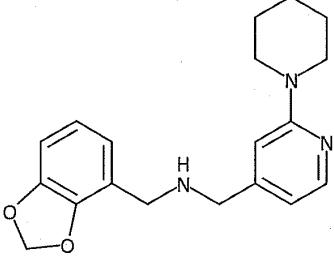
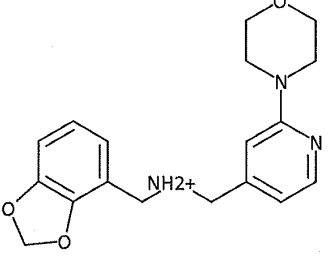
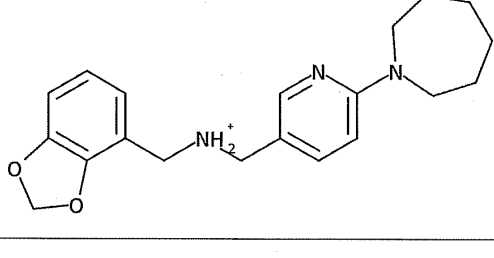
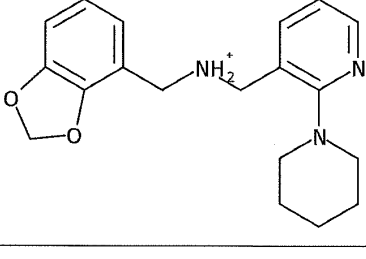
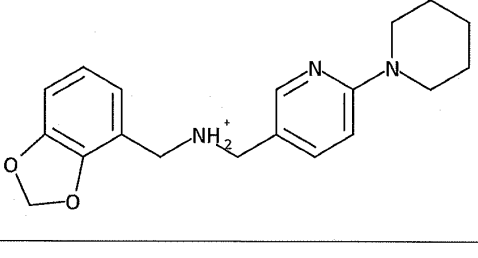
20

30

40

50

【表 1 - 1】

構造	化合物
	化合物 1
	化合物 2
	化合物 3
	化合物 4
	化合物 5

10

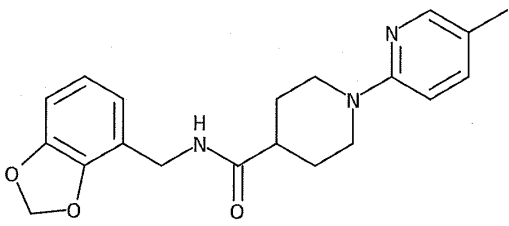
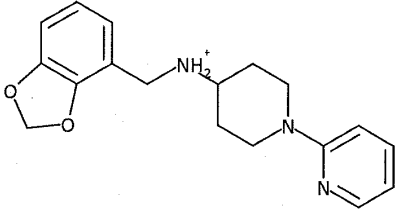
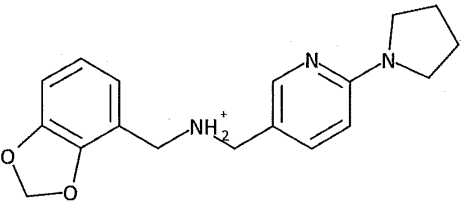
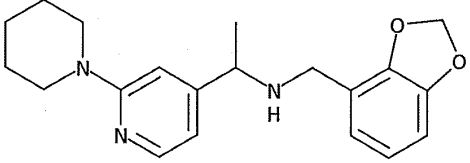
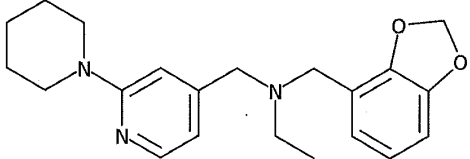
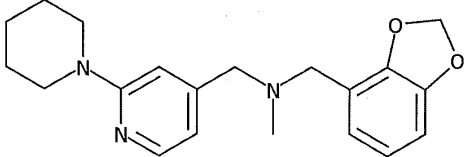
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	化合物 5 a
	化合物 6
	化合物 7
	化合物 8
	化合物 9
	化合物 1 0

10

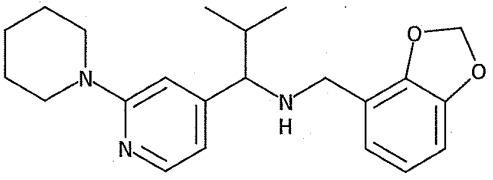
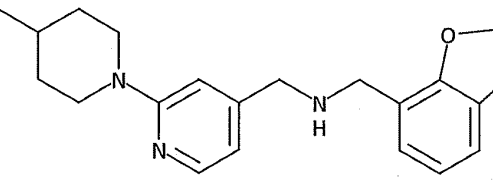
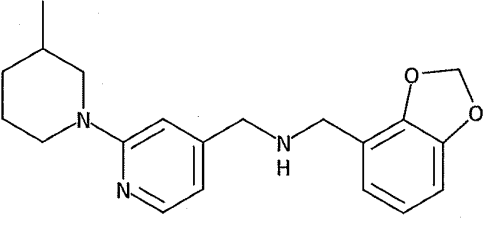
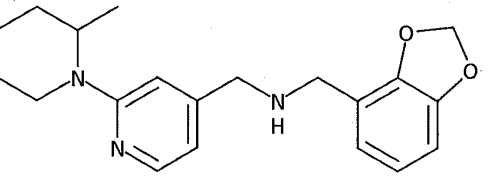
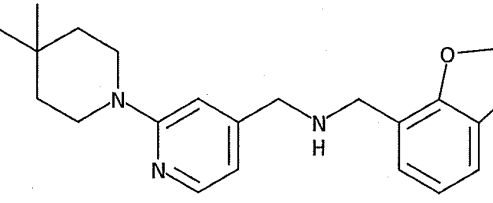
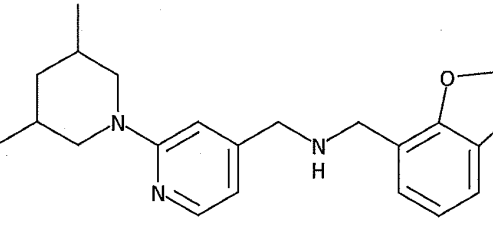
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	化合物 1 1
	化合物 1 2
	化合物 1 3
	化合物 1 4
	化合物 1 5
	化合物 1 6

10

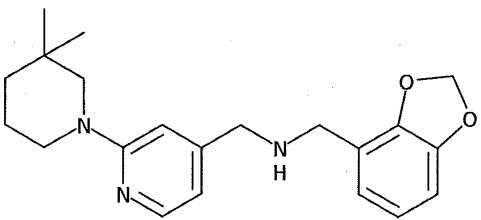
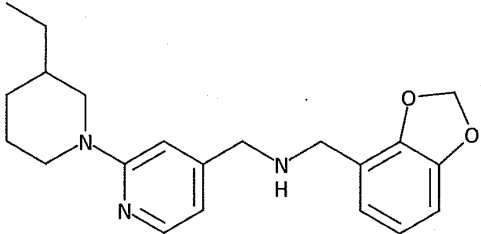
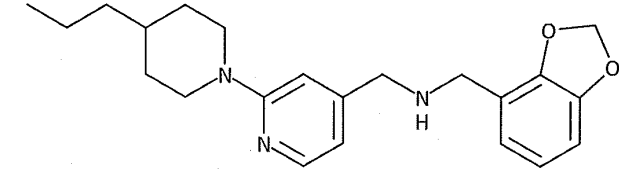
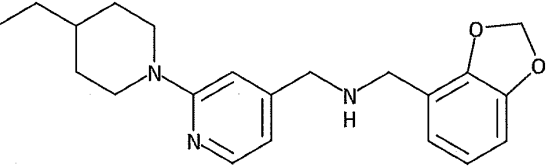
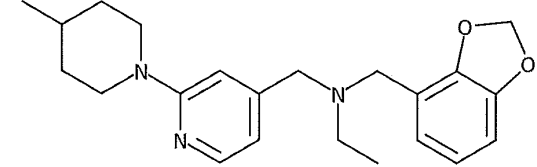
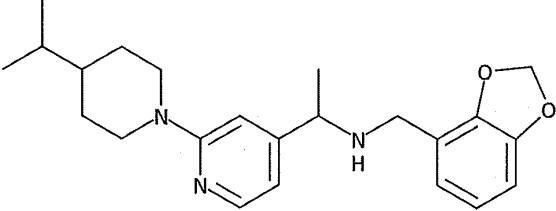
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	化合物 1 7
	化合物 1 8
	化合物 1 8 a
	化合物 1 9
	化合物 1 9 a
	化合物 2 0

10

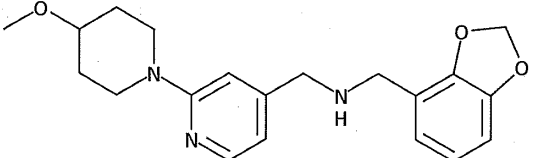
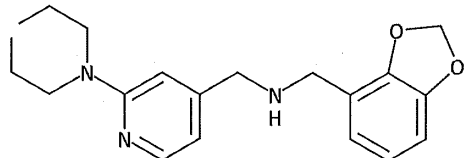
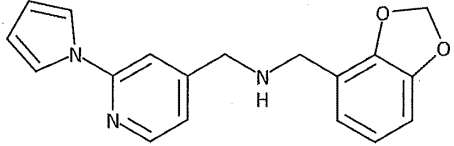
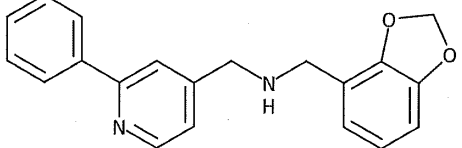
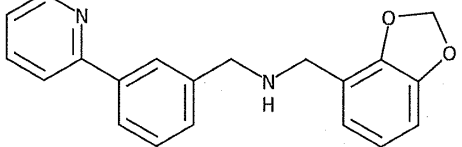
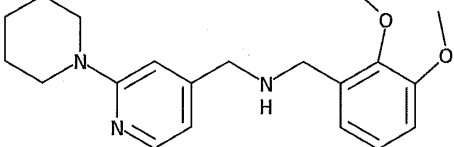
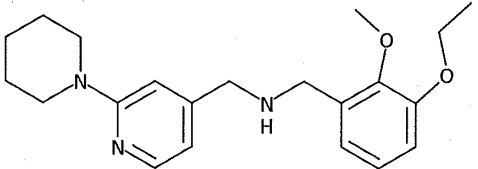
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	化合物 2 1
	化合物 2 2
	化合物 2 2 a
	化合物 2 2 b
	化合物 2 2 c
	化合物 2 3
	化合物 2 4

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

	化合物 2 5
	化合物 2 6
	化合物 2 7
	化合物 2 8
	化合物 2 9
	化合物 3 0
	化合物 3 1

10

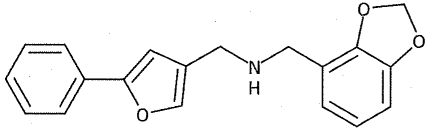
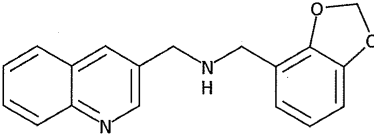
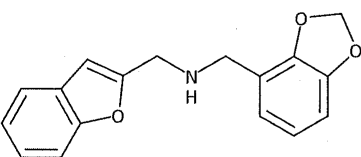
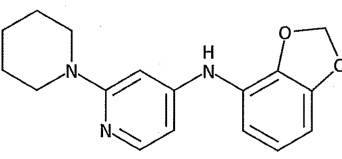
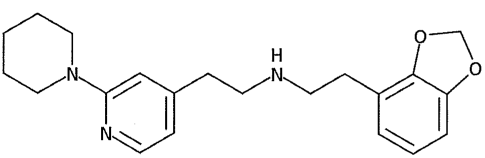
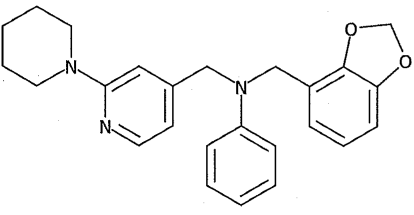
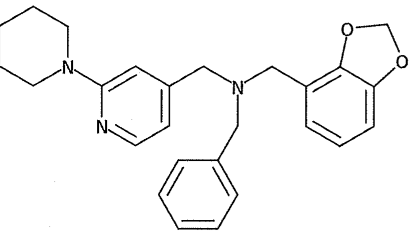
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	化合物 3 1 a
	化合物 3 2
	化合物 3 2 a
	化合物 3 3
	化合物 3 4
	化合物 3 5
	化合物 3 6

10

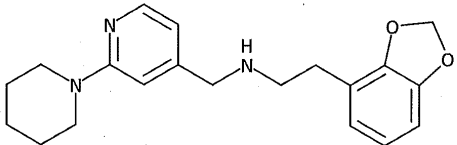
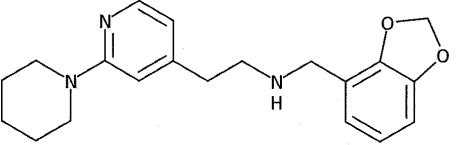
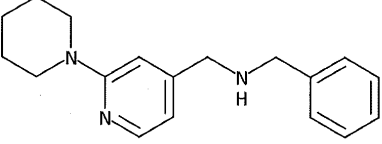
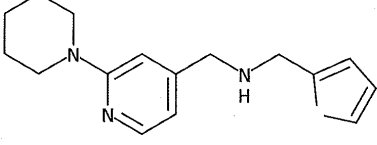
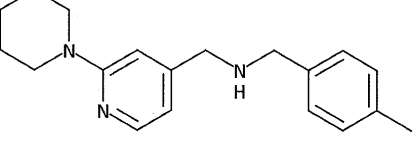
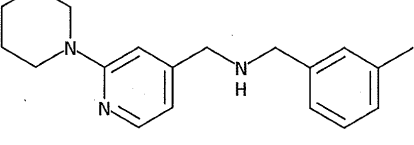
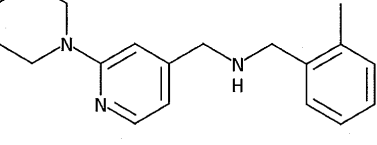
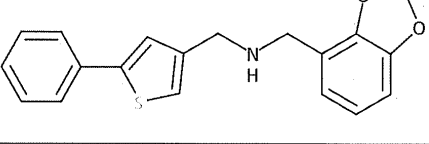
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	化合物 3 7
	化合物 3 8
	化合物 3 9
	化合物 4 0
	化合物 4 1
	化合物 4 2
	化合物 4 3
	化合物 4 3 a

10

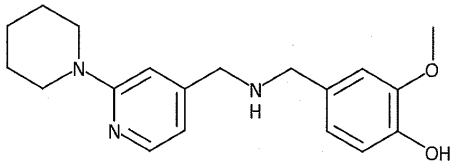
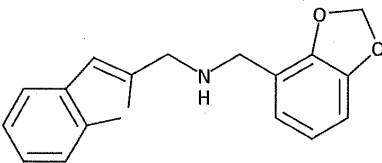
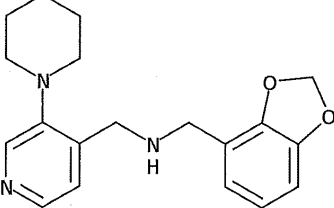
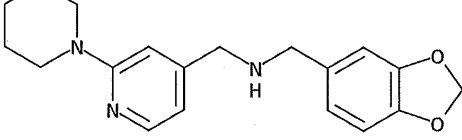
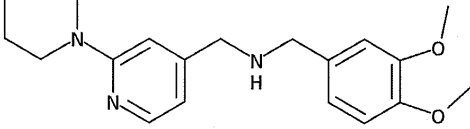
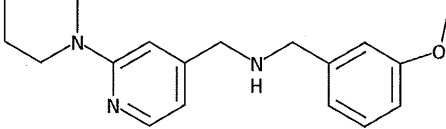
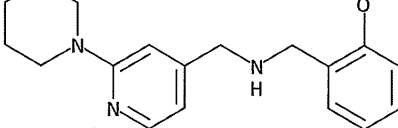
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	化合物 4 4
	化合物 4 5
	化合物 4 6
	化合物 4 7
	化合物 4 8
	化合物 4 9
	化合物 5 0

10

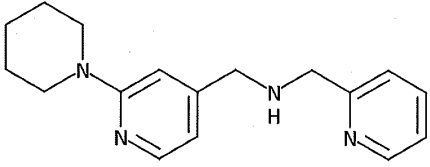
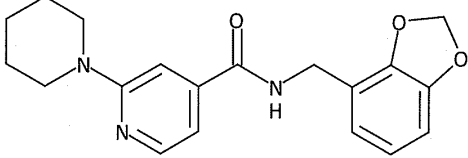
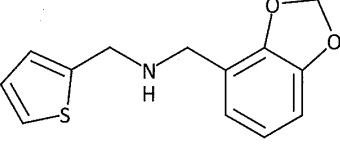
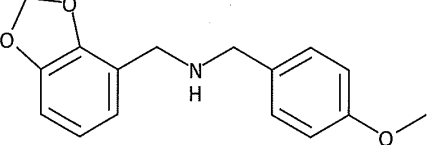
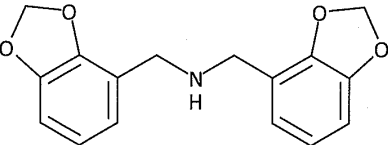
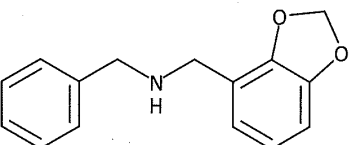
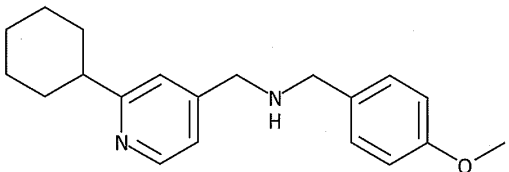
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	化合物 5 1
	化合物 5 1 a
	化合物 5 2
	化合物 5 3
	化合物 5 4
	化合物 5 5
	化合物 5 6

10

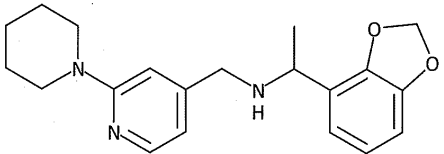
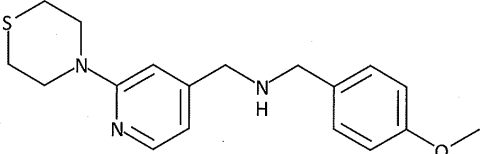
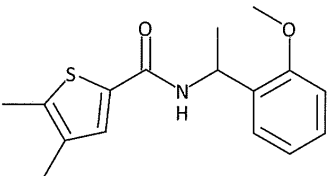
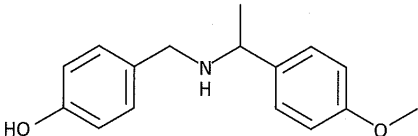
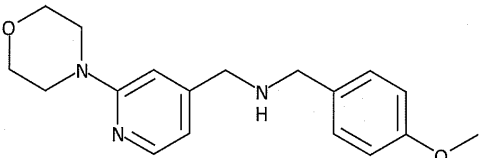
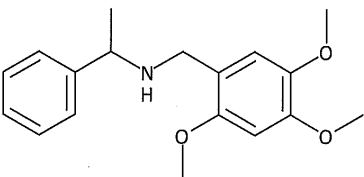
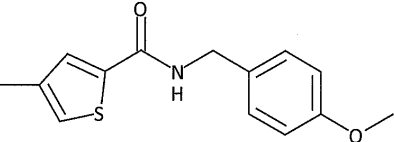
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	化合物 5 7
	化合物 5 8
	化合物 5 9
	化合物 6 0
	化合物 6 1
	化合物 6 2
	化合物 6 3

10

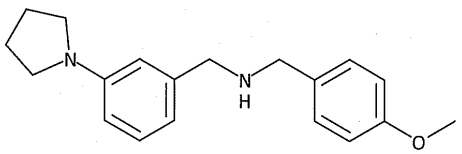
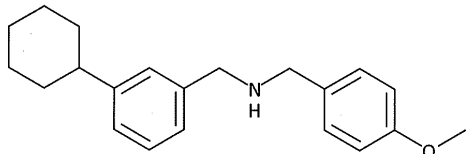
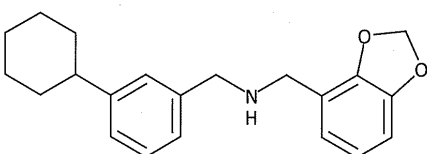
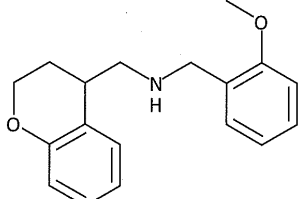
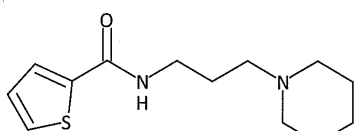
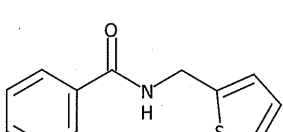
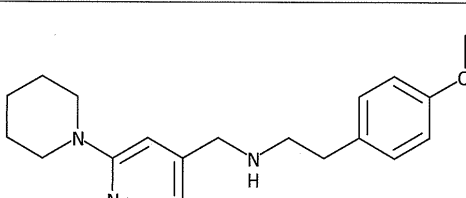
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	化合物 6 4
	化合物 6 5
	化合物 6 6
	化合物 6 7
	化合物 6 8
	化合物 6 9
	化合物 7 0

10

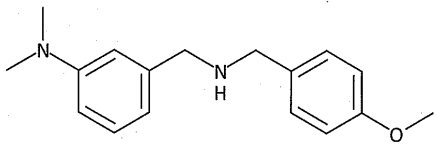
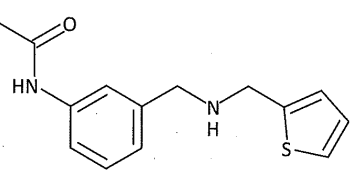
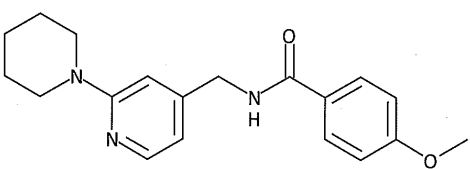
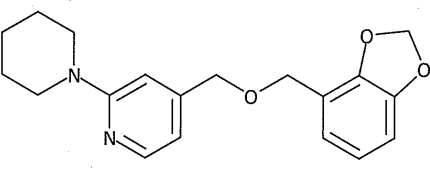
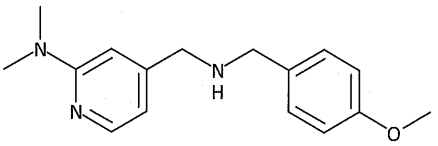
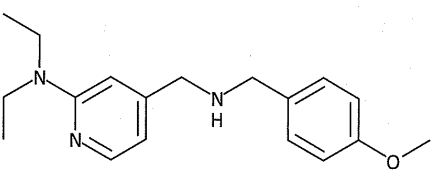
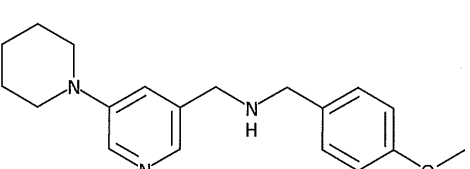
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	化合物 7 1
	化合物 7 2
	化合物 7 3
	化合物 7 4
	化合物 7 5
	化合物 7 6
	化合物 7 7

10

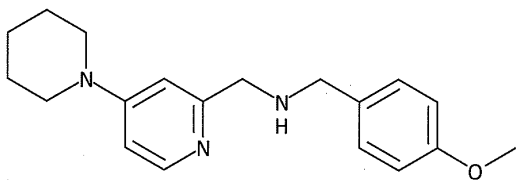
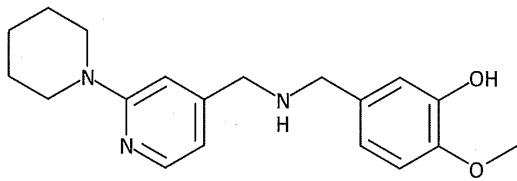
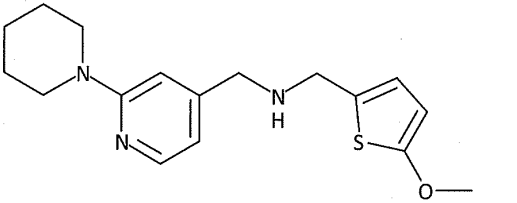
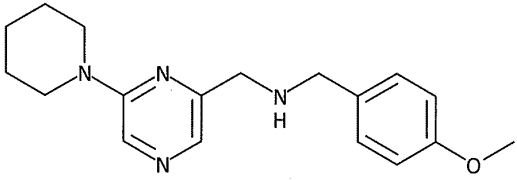
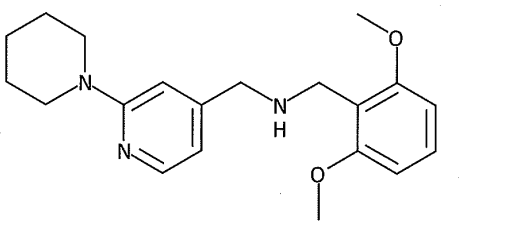
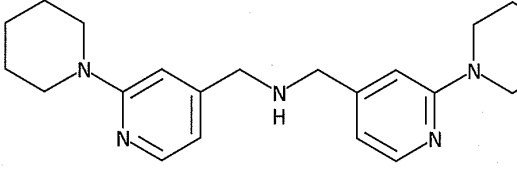
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	化合物 7 9
	化合物 8 0
	化合物 8 1
	化合物 8 2
	化合物 8 3
	化合物 8 4

10

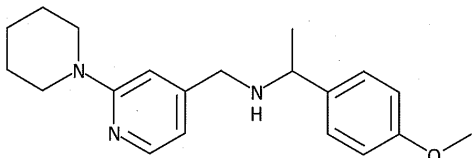
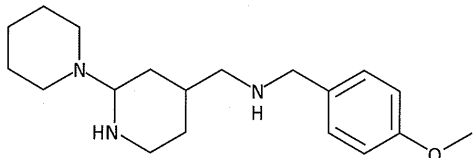
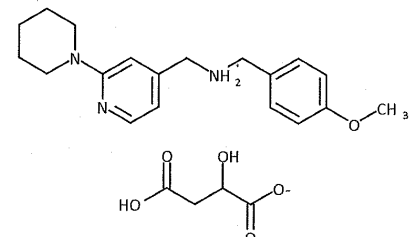
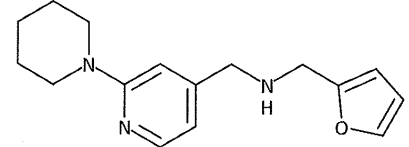
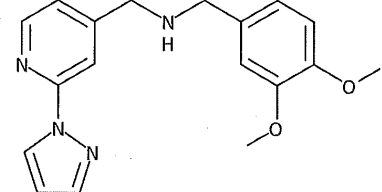
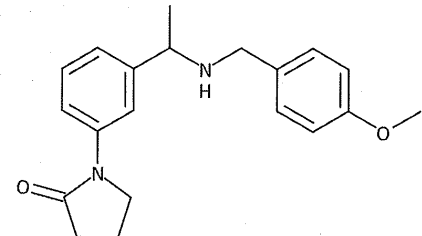
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	化合物 8 5
	化合物 8 6
	化合物 8 7
	化合物 8 8
	化合物 8 9
	化合物 9 0

特に化合物 1、2、4、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、25、26、27、29、39、40、41、42、43、47、48、49、50、51、56、58、61、64、65、71、75、76、80、83、84、85 及び 87、さらに好ましくは化合物 1、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、42、43、47、49、51、56、58、61、64、75、76、80、85 及び 87、特に好ましくは化合物 1、8、11、13、14、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、49、56、58、61、75、76、80、85 及び 87、及びそれらの塩、特に無機または有機の酸、特に一価または多価のカルボン酸との酸付加塩から成る群から

選択され、前記冷却剤が立体異性体として純粋な形態でまたは異なる立体異性体の混合物として存在してもよい、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤。

【請求項 9】

前記冷却剤の前記塩が

(1) 無機酸と形成される、または有機酸、好ましくは一価もしくは多価のカルボン酸と形成される酸付加塩；または

(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、特にアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンで置換されるとき形成される、または有機塩基で配位されるとき形成される塩から成る群から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤。

10

【請求項 10】

(a) 請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の 1、2、3 以上の冷却剤（複数可）と任意で

(b) 少なくとも 1 つのさらなる生理的冷却剤と；及び／または任意で

(c) 少なくとも 1 つの溶媒とを含む、またはそれらから成る、生理的冷却剤混合物。

【請求項 11】

成分 (b) の前記生理的冷却剤が、

メントール、メントールメチルエーテル (FEMA GRAS 4054)、グルタミン酸モノメチル (FEMA GRAS 4006)、メントキシ-1, 2-プロパンジオール (FEMA GRAS 3784)、グルタル酸ジメチル (FEMA GRAS 4604)、ヒドロキシメチルシクロヘキシルエタノン (FEMA GRAS 4742)、2-(4-エチルフェノキシ)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)アセトアミド (FEMA GRAS 4880)、WS-23 (2-イソプロピル-N, 2, 3-トリメチルブチルアミド、FEMA GRAS 3804)、N-(4-(シアノメチル)フェニル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4882)、N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4881)、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド (FEMA GRAS 4896)、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、(E)-3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-N, N-ジフェニル-2-プロペンアミド (FEMA GRAS 4788)、炭酸メントールプロピレングリコール (FEMA GRAS 3806)、N-エチルオキサミン酸メンチル、コハク酸モノメチル (FEMA GRAS 3810)、WS-3 (N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド、FEMA GRAS 3455)、炭酸メントールエチレングリコール (FEMA GRAS 3805)、WS-5 (3-(p-メンタン-3-カルボキサミド)酢酸エチル、FEMA GRAS 4309)、WS-12 (1R, 2S, 5R)-N-(4-メトキシフェニル)-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4681)、WS-27 (N-エチル-2, 2-ジイソプロピルブタンアミド、FEMA GRAS 4557)、N-シクロプロピル-5-メチル-2-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4693)、WS-116 (N-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-2, 2-ジエチルブタンアミド、FEMA GRAS 4603)、メントキシエタノール (FEMA GRAS 4154)、N-(4-シアノメチルフェニル)-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4496)、N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4549)、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-イソプロピル-1-2, 3-ジメチルブタンアミド (FEMA GRAS 4602)、(2S, 5R)-N-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4684)、N-シクロプロピル-5-メチル-2-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4693)、

20

30

40

50

2-[(2-p-メントキシ)エトキシ]エタノール(FEMA GRAS 4718)、
 (2,6-ジエチル-5-イソプロピル-2-メチルテトラヒドロピラン(FEMA
 GRAS 4680)、trans-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(FEMA
 GRAS 4724)、2-(p-トリルオキシ)-N-(1H-ピラゾール-5-
 イル)-N-(チオフエン-2-イル)メチル)アセトアミド(FEMA GRAS
 4809)、メントングリセロールケタール(FEMA GRAS 3807及び380
 8)、(-)-メントキシプロパン-1,2-ジオール、3-(1-メントキシ)-2-
 メチルプロパン-1,2-ジオール(FEMA GRAS 3849)、イソプレゴール
 、(+)-cis及び(-)-trans-p-メンタン-3,8-ジオール(62:3
 8、FEMA GRAS 4053)、2,3-ジヒドロキシ-p-メンタン、3,3,
 5-トリメチルシクロヘキサノングリセロールケタール、カルボン酸メンチルピロリドン
 、(1R,3R,4S)-3-メンチル-3,6-ジオキサヘプタノエート、(1R,2
 S,5R)-3-メンチル-メトキシアセテート、(1R,2S,5R)-3-メンチル
 -3,6,9-トリオキサデカノエート、(1R,2S,5R)-3-メンチル-3,6
 ,9-トリオキサデカノエート、(1R,2S,5R)-3-メンチル-(2-ヒドロキ
 シエトキシ)アセテート、(1R,2S,5R)-メンチル-11-ヒドロキシ-3,6
 ,9-トリオキサウンデカノエート、クベボール(FEMA GRAS 4497)、2-
 イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタ
 ノエート(FEMA GRAS 4230)、乳酸メンチル(FEMA GRAS 37
 48)、6-イソプロピル-3,9-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ
 ン-2-オン(FEMA GRAS 4285)、N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-
 5-イル-3-p-メンタンカルボキサミド、N-(1-イソプロピル-1,2-ジメチ
 ルプロピル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド、N-(R)-2-オ
 キソテトラヒドロフラン-3-イル-(1R,2S,5R)-p-メンタン-3-カルボ
 キサミド、2,2,5,6,6-ペンタメチル-2,3,6,6a-テトラヒドロペンタ
 レン-3a(1H)-オールと5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,4,
 4-トリメチルシクロペント-2-エン-1-オンとの混合物;(2S,5R)-2-イ
 ソプロピル-5-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)シクロヘキサノ
 カルボキサミド;(1S,2S,5R)-N-(4-(シアノメチル)フェニル)-2-イ
 ソプロピル-5-メチルシクロヘキサノカルボキサミド、1,7-イソプロピル-4,5
 -メチル-ビスシクロ[2.2.2]オクト-5-エン誘導体、4-メトキシ-N-フェニ
 ル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ベンズアミド、4-メトキシ-N-フェ
 ニル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド、4-クロロ
 -N-フェニル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド、
 4-シアノ-N-フェニル-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ベンゼンスルホ
 ンアミド、
 4-(ベンズヒドリルアミノ)メチル)-2-メトキシフェノール、4-(ビス(4-
 -メトキシフェニル)メチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェノール、4-(1,
 2-ジフェニルエチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェノール、4-(ベンズヒド
 リルオキシ)メチル)-2-メトキシフェノール、4-(9H-フルオレン-9-イル
 アミノ)メチル)-2-メトキシフェノール、4-(ベンズヒドリルアミノ)メチル)
 -2-エトキシフェノール、1-(4-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-
 ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ビニル-4-メトキシベンゾエート、2-(1-
 イソプロピル-6-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-
 -メトキシフェニル)ビニル-4-メトキシベンゾエート、(Z)-2-(1-イソプロピ
 ル-5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフ
 ェニル)ビニル-4-メトキシベンゾエート、3-アルキル-p-メタン-3-オール誘
 導体、フェンキル、D-ボルニル、L-ボルニル、エクソ-ノルボルニル、2-メチルイ
 ソボルニル、2-エチルフェンキル、2-メチルボルニル、cis-ピナン-2-イル、
 ベルバニル及びイソボルニルの誘導体、メンチルオキサメート誘導体、メンチル3-オキ

10

20

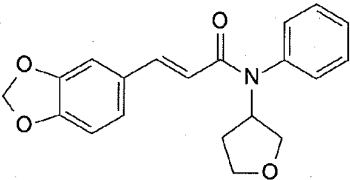
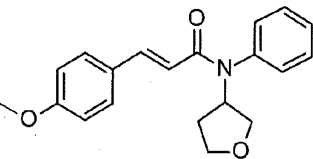
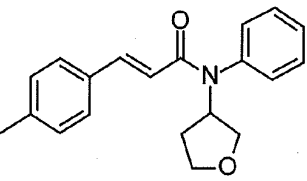
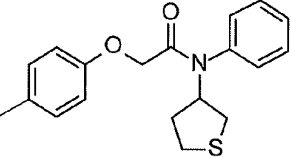
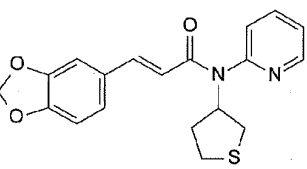
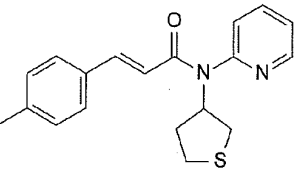
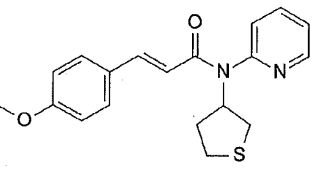
30

40

50

ソカルボン酸エステル、N-アルファー（メンタンカルボニル）アミノ酸アミド、p-メンタンカルボキサミド及びWS-23類似体、（-）-（1R, 2R, 4S）-ジヒドロウンベルロール、p-メンタンアルキルオキシアミド、シクロヘキサン誘導体、ブタノン誘導体、3-メントキシ-1-プロパノールと1-メントキシ-2-プロパノールとの混合物、1-[2-ヒドロキシフェニル]-4-[2-ニトロフェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-2-オン、4-メチル-3-（1-ピロリジニル）-2-[5H]-フラノン、及び以下の表：

【表2-1】

構造	名称
	(E)-3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-フェニル-N-テトラヒドロフラン-3-イル-プロプ-2-エナミド
	(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-フェニル-N-テトラヒドロフラン-3-イル-プロプ-2-エナミド
	(E)-N-フェニル-3-(p-トリル)-N-テトラヒドロフラン-3-イル-プロプ-2-エナミド
	2-(4-メチルフェノキシ)-N-フェニル-N-テトラヒドロチオフェン-3-イル-アセトアミド
	(E)-3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(2-ピリジル)-N-テトラヒドロチオフェン-3-イル-プロプ-2-エナミド
	(E)-3-(p-トリル)-N-(2-ピリジル)-N-テトラヒドロチオフェン-3-イル-プロプ-2-エナミド
	(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-(2-ピリジル)-N-テトラヒドロチオフェン-3-イル-プロプ-2-エナミド

10

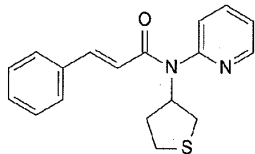
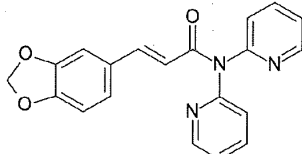
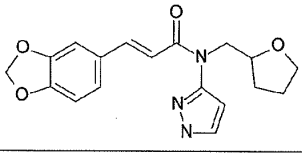
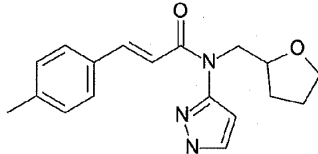
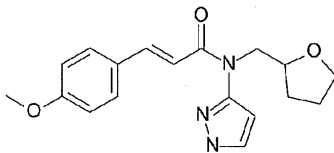
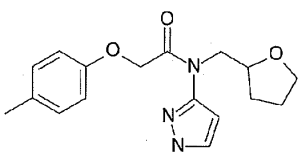
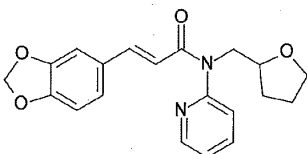
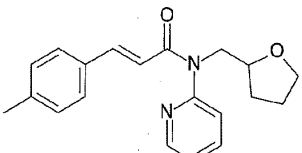
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	(E) - 3 - フェニル - N - (2 - ピリジル) - N - テトラヒドロチオフエン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N, N - ビス (2 - ピリジル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (p - トリル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフエノキシ) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (p - トリル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	N - エチル - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - フェニル - 3 - (p - トリル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド

10

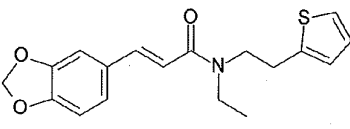
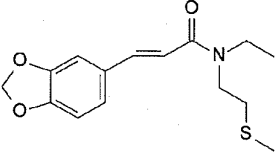
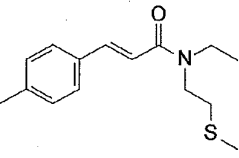
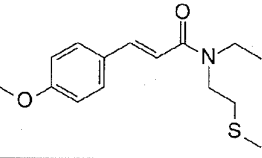
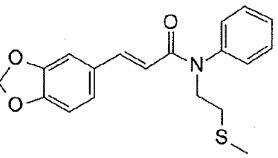
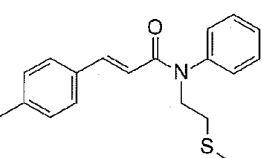
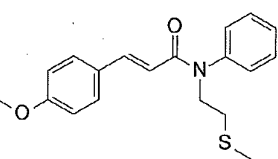
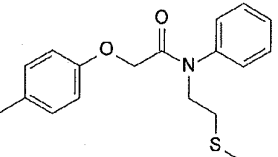
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - [2 - (2 - チエニル) エチル] プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - (2 - メチルスルファニルエチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - エチル - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - 3 - (p - トリル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - 3 - (p - トリル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - アセトアミド

10

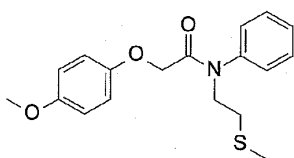
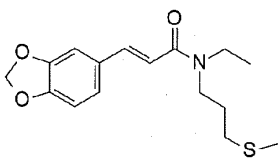
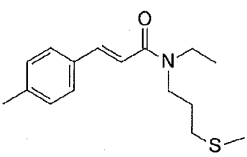
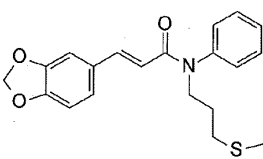
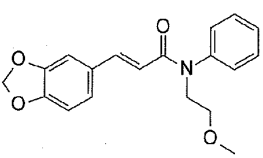
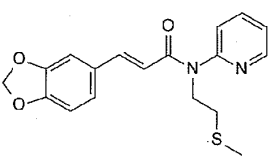
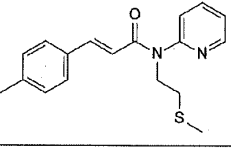
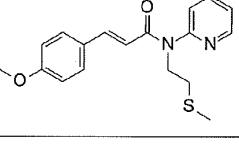
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	2-(4-メトキシフェノキシ)-N-(2-メチルスルファニルエチル)-N-フェニルアセトアミド
	(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-エチル-N-(3-メチルスルファニルプロピル)プロプ-2-エナミド
	(E)-N-エチル-N-(3-メチルスルファニルプロピル)-3-(p-トリル)プロプ-2-エナミド
	(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(3-メチルスルファニルプロピル)-N-フェニルプロプ-2-エナミド
	(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-フェニルプロプ-2-エナミド
	(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(2-メチルスルファニルエチル)-N-(2-ピリジル)プロプ-2-エナミド
	(E)-N-(2-メチルスルファニルエチル)-3-(p-トリル)-N-(2-ピリジル)プロプ-2-エナミド
	(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-(2-メチルスルファニルエチル)-N-(2-ピリジル)プロプ-2-エナミド

10

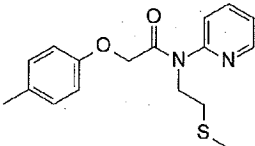
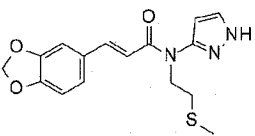
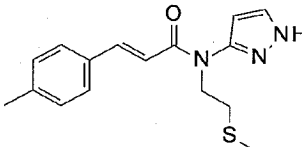
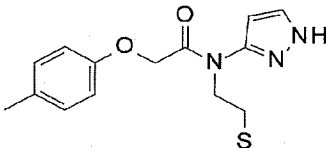
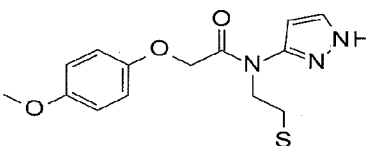
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (2 - ピ リジル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メチルスルファニ ルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - (2 - メチルスルファニルエチ ル) - 3 - (p - トリル) - N - (1 H - ピ ラゾール - 3 - イル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド
	2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド

10

20

に係る成分、ならびにそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 10 に記載の生理的冷却剤混合物。

【請求項 12】

成分 (a) 及び成分 (b) が約 0.1 : 99 ~ 約 99 : 0.1 の重量比で含有される、請求項 10 または 11 に記載の生理的冷却剤混合物。

30

【請求項 13】

前記溶媒が、ベンジルアルコール、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オブタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール、及びそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤組成物。

【請求項 14】

アロマ製剤であって、

(d) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の 1、2、3 以上の冷却剤 (複数可) または請求項 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物と

40

(e) 少なくとも 1 つの香味剤とを含む、またはそれらから成る、前記アロマ製剤。

【請求項 15】

成分 (e) を形成する前記香味物質が、アセトフェノン、カプロン酸アリル、アルファイオノン、ベータイオノン、アニスアルデヒド、酢酸アニシル、ギ酸アニシル、アネトール、ベンズアルデヒド、ベンゾチアゾール、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ベータイオノン、酪酸ブチル、カプロン酸ブチル、ブチリデンフタリド、カルボン、カンフェン、カリオフィレン、シネオール、酢酸シンナミル、シトラル、シトロネロール、シトロネラル、酢酸シトロネリル、酢酸シクロヘキシル、シメン、ダマスコ

50

ン、デカラクトン、ジヒドロクマリン、アントラニル酸ジメチル、アントラニル酸ジメチル、ドデカラクトン、酢酸エトキシエチル、エチル酪酸、酪酸エチル、カプリン酸エチル、カブロン酸エチル、クロトン酸エチル、エチルフラネオール、エチルグアイアコール、イソ酪酸エチル、イソ吉草酸エチル、乳酸エチル、酪酸エチルメチル、プロピオン酸エチル、ユーカリプトール、ユーゲノール、ヘプチル酸エチル、4-(p-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン、ガンマーデカラクトン、ゲラニオール、酢酸ゲラニル、酢酸ゲラニル、グレープフルーツアルデヒド、ジヒドロジャスモン酸メチル（例えば、Hedion（登録商標））、ヘリオトロピン、2-ヘプタノン、3-ヘプタノン、4-ヘプタノン、trans-2-ヘプテナール、cis-4-ヘプテナール、trans-2-ヘキセナール、cis-3-ヘキセノール、trans-2-ヘキセン酸、trans-3-ヘキセン酸、酢酸cis-2-ヘキセニル、酢酸cis-3-ヘキセニル、カブロン酸cis-3-ヘキセニル、カブロン酸trans-2-ヘキセニル、ギ酸cis-3-ヘキセニル、酢酸cis-2-ヘキシル、酢酸cis-3-ヘキシル、酢酸trans-2-ヘキシル、ギ酸cis-3-ヘキシル、para-ヒドロキシベンジルアセトン、イソアミルアルコール、イソ吉草酸イソアミル、酪酸イソブチル、イソブチルアルデヒド、イソユーゲノールメチルエーテル、イソプロピルメチルチアゾール、ラウリン酸、レブリン酸、リナロール、リナロールオキシド、酢酸リナリル、メントール、メントフラン、アントラニル酸メチル、メチルブタノール、メチル酪酸、酢酸2-メチルブチル、カブロン酸メチル、桂皮酸メチル、5-メチルフルフラル、3, 2, 2-メチルシクロペンテノロン、6, 5, 2-メチルヘプテノン、ジヒドロジャスモン酸メチル、ジャスモン酸メチル、メチル酪酸2-メチル、2-メチル2-ペンテン酸、チオ酪酸メチル、3, 1-メチルチオヘキサノール、酢酸3-メチルチオヘキシル、ネロール、ネリルアセテート、trans, trans-2, 4-ノナジエナール、2, 4-ノナジエノール、2, 6-ノナジエノール、2, 4-ノナジエノール、ノートカトン、デルタオクタラクトン、ガンマオクタラクトン、2-オクタノール、3-オクタノール、1, 3-オクテノール、酢酸1-オクチル、酢酸3-オクチル、パルミチン酸、パラアルデヒド、フェランドレン、ペンタンジオン、酢酸フェニルエチル、フェニルエチルアルコール、フェニルエチルアルコール、イソ吉草酸フェニルエチル、ピペロナール、プロピオンアルデヒド、酪酸プロピル、プレゴン、プレゴール、シネンサール、スルフロール、テルピネン、テルピネオール、テルピノレン、8, 3-チオメンタノン、4, 4, 2-チオメチルペンタノン、チモール、デルターウンデカラクトン、ガンマーウンデカラクトン、バレンセン、吉草酸、バニリン、アセトイン、エチルバニリン、イソ酪酸エチルバニリン（=3-エトキシ-4-イソブチリルオキシベンズアルデヒド）、2, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン及びその誘導体（好ましくは、ホモフラネオール（=2-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-3(2H)-フラノン）、ホモフロノール（=2-エチル-5-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン及び5-エチル-2-メチル-4-ヒドロキシ-3(2H)-フラノン）、

マルトール及びマルトール誘導体（好ましくは、エチルマルトール）、クマリン及びクマリン誘導体、ガンマーラクトン（好ましくは、ガンマーウンデカラクトン、ガンマーノナラクトン、ガンマーデカラクトン）、デルターラクトン（好ましくは、4-メチルデルタデカラクトン、マソイラクトン、デルタデカラクトン、ツベロラクトン）、ソルビン酸メチル、ジバニリン、4-ヒドロキシ-2（または5）-エチル-5（または2）-メチル-3(2H)-フラノン、2-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンテノン、3-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-2(5H)-フラノン、酢酸イソアミルエステル、酪酸エチルエステル、酪酸n-ブチルエステル、酪酸イソアミルエステル、3-メチル酪酸エチルエステル、n-ヘキサン酸エチルエステル、n-ヘキサン酸アリルエステル、n-ヘキサン酸n-ブチルエステル、n-オクタナ酸エチルエステル、3-メチル-3-フェニルグリシド酸エチル、2-trans-4-cis-デカジエン酸エチル、4-(p-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン、1, 1-ジメトキシ-2, 2, 5-トリメチル-4-ヘキサン、2, 6-ジメチル-5-ヘプタン-1-アル及びフェニルアセトアルデヒド、

2-メチル-3-(メチルチオ)フラン、2-メチル-3-フランチオール、ビス(2-メチル-3-フリル)ジスルフィド、フルフリルメルカプタン、メチオナール、2-アセチル-2-チアゾリン、3-メルカプト-2-ペンタノン、2,5-ジメチル-3-フランチオール、2,4,5-トリメチルチアゾール、2-アセチルチアゾール、2,4-ジメチル-5-エチルチアゾール、2-アセチル-1-ピロリン、2-メチル-3-エチルピラジン、2-エチル-3,5-ジメチルピラジン、2-エチル-3,6-ジメチルピラジン、2,3-ジエチル-5-メチルピラジン、3-イソプロピル-2-メトキシピラジン、3-イソブチル-2-メトキシピラジン、2-アセチルピラジン、2-ペンチルピリジン、(E,E)-2,4-デカジエナール、(E,E)-2,4-ノナジエナール、(E)-2-オクテナール、(E)-2-ノネナール、2-ウンデセナール、12-メチルトリデカナール、1-ペンテン-3-オン、4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-3(2H)-フラノン、グアイアコール、3-ヒドロキシ-4,5-ジメチル-2(5H)-フラノン、3-ヒドロキシ-4-メチル-5-エチル-2(5H)-フラノン、シンナムアルデヒド、シンナムアルコール、サリチル酸メチル、イソプレゴール、およびこれら物質の立体異性体、エナンチオマー、位置異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体またエピマー（ここでは明白に言及されていない）から成る群から選択され；及び／または

成分(e)を形成する前記香味剤がエリスリトール、スレイトール、アラビトール、リボトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、ズルシトール、ラクチトール、ミラクリン、モネリン、タウマチン、クルクリン、ブラゼイン、マガップ、サイクラミン酸ナトリウム、アセスルファムK、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、サッカリンナトリウム塩、アスパルテーム、スーパーアスパルテーム、ネオテーム、アリテーム、スクラロース、ステビノシド、レバウジオシド、ラグドゥネーム、カレラーム、スクロノネート、スクロオクテート、モナチン、フェニルオドゥルシン、グリシン、D-ロイシン、D-スレオニン、D-アスパラギン、D-フェニルアラニン、D-トリプトファン、L-プロリン、ヘルナンドゥルシン、ジヒドロカルコングリコシド、グリシリジン、グリチルレチン酸、それらの誘導体及び塩、甘草(*Glycyrrhiza glabra* ssp.)の抽出物、*Lippia dulcis*抽出物、*Momordica* ssp.抽出物、モグロシド、*Hydrangea dulcis*及びステビノシド及びそれらの混合物から成る群から選ばれる、請求項14に記載の香味調製品。

【請求項16】

成分(d)及び成分(e)が約1:99~約99:1の重量比で含有される、請求項14または15に記載の香味調製品。

【請求項17】

カプセル化形態における請求項1~9のいずれか1項に記載の生理的冷却剤、または請求項10~13のいずれか1項に記載の生理的冷却剤混合物、または請求項14~16のいずれか1項に記載の香味調製品。

【請求項18】

特に冷メントール受容体TRPM8の生体内及び／または試験管内での調節のためのモジュレーターとしての、特にTRPM8受容体アゴニストとしての、またはTRPM8受容体アンタゴニストとしての、請求項1~9及び17のいずれか1項に記載の生理的冷却剤または請求項10~13及び17のいずれか1項に記載の生理的冷却剤混合物の使用。

【請求項19】

ヒトもしくは動物にて皮膚もしくは粘膜に対して生理的冷却効果を生み出すための、または生理的冷却剤もしくは生理的冷却剤混合物を含有する包装もしくは生理的冷却剤もしくは生理的冷却剤混合物を含有する布地によって冷却効果を誘導するための、請求項1~9及び17のいずれか1項に記載の生理的冷却剤または請求項10~13及び17のいずれか1項に記載の生理的冷却剤混合物の使用。

【請求項20】

香味物質の味覚特性を改善するための、特に不快な味覚を減らすまたは隠すための、請

求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤または請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物の使用。

【請求項 21】

食材、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品の製造のための請求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤または請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物または請求項 14～16 及び 17 のいずれか 1 項に記載の香味調製品の使用。

【請求項 22】

食材、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品であって、特に最終製品の総重量を基にして 0.1 ppm～10 重量%、特に 1 重量%～10 重量%の量で請求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤または請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物または請求項 14～16 及び 17 のいずれか 1 項に記載の香味調製品を含む、前記食材、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品。

【請求項 23】

さらに、アスピリン、ミノキシジル、エリスロマイシン、フェニスチル、ベタメタゾン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジシクロフェナク、メトロニダゾール、アシクロビル、イミキモド、テルパフィン、シクロピロキソラミン、パラセタモール、及び非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 型の他の医薬剤及びそれらの混合物から成る群から選択される医薬有効成分を含む請求項 22 に記載の医薬品。

【請求項 24】

特に皮膚及び粘膜の疼痛及び炎症状態を予防するもしくは治療する、特に咳、風邪、炎症性の咽頭痛もしくは嚔れ声を予防するもしくは治療するのに使用するための、または皮膚及び粘膜及び関節の炎症状態を治療するのに使用するための、または前立腺癌もしくは膀胱癌を治療するのに使用するための、または膀胱脱力を治療するための薬物として使用する請求項 22 または 23 に記載の医薬品。

【請求項 25】

冷メントール受容体 TRPM8 を調節する、特に試験管内及び／または生体内で調節する方法であって、以下の工程：

(i a) 請求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤もしくは請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物の少なくとも 1 つを提供する、または請求項 22～24 のいずれか 1 項に記載の化粧品もしくは医薬品を提供する工程と、

(i i a) 工程 (i a) の前記冷却剤または前記冷却剤の混合物または前記品を前記受容体と接触させる工程とを含む、前記方法、あるいは皮膚または粘膜に対して生理的冷却効果を生み出す方法であって、以下の工程：

(i b) 請求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤もしくは請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物の少なくとも 1 つを提供する、または請求項 22～24 のいずれか 1 項に記載の化粧品もしくは医薬品を提供する工程と、

(i i b) 工程 (i b) の前記冷却剤または前記冷却剤混合物または前記品を前記ヒトの皮膚または粘膜と接触させる工程とを含む、前記方法、あるいは香味物質の風味特性を改善する方法であって、以下の工程：

(i c) 請求項 1～9 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤もしくは請求項 10～13 及び 17 のいずれか 1 項に記載の生理的冷却剤混合物の少なくとも 1 つと少なくとも 1 つの香味剤とを提供する工程と、

(i i c) 前記 2 つの成分を混合する工程と、必要に応じて

(i i i c) 前記混合物を口腔調製品に組み込む工程とを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は生理的冷却剤の分野にあり、この群の新しい代表的なもの、これらの冷却剤の使用ならびにこれらの冷却剤を含む物品及び製剤（調製品）に関する。

【背景技術】

【0002】

例えば、溶媒の蒸発のように生理的な冷却は実際に起きないが、生理的冷却剤は普通に使用されて皮膚または粘膜、例えば、口、鼻及び／または喉の粘膜に対して冷たい感覚印象を生み出す。個々の成分及び混合物の双方が生理的冷却剤として使用され得る。生理的冷却効果への介在に關与する受容体に試験管内で（*in vitro*）影響を及ぼす化合物のすべてが、実際に生体内で（*in vivo*）皮膚や粘膜に対してそのような効果をもたらすとは限らないことを考慮に入れる必要がある。特に、そのような効果は常に同一であるとは限らないであろう。このことは、例えば、特定の化合物が冷却印象への介在に關与する受容体のアゴニストであるという事実だけでは、時間に対する冷却効果の強度の経過および介在した生理的冷却効果の強度は結論付けられないことを意味する。

10

【0003】

TRPチャンネルは温度の認知（熱冷）にて重要な役割を担っている。TRPチャンネル（一過性の光受容器電位チャンネル）は7つのサブファミリーに分割することができる細胞性イオンチャンネルの広範なファミリーである。

【0004】

冷メントール受容体TRPM8（冷感膜受容体（CMR1）とも呼ばれる）は「一過性の光受容器電位イオンチャンネル」のファミリーに属し、ニューロンの特定の群にて特異的に発現され、細胞膜にて細孔を形成し（それぞれ四量体を形成する4ユニット）、それは Ca^{2+} イオンを選択的に通過させる。タンパク質は6つの膜貫通ドメインと細胞質のC末端とN末端とを有する。低温（好ましくは10～25℃）はこの受容体を刺激し、冷たさの感覚として神経系によって解釈されるシグナル伝達をもたらす。

20

【0005】

いくつかのTRPチャンネルについては、それらは成長制御に重要であるという証拠がある。これらのチャンネルの一部の発現における変化が癌の発生に寄与してもよい。例えば、TRPM8遺伝子の発現は前立腺癌で上方調節される。したがって、TRPM8は前立腺癌または膀胱癌の治療について魅力的な標的でもある。

30

【0006】

メントールのような冷却化合物は香辛料業界及び香水業界で長いこと重要な役割を担い、新鮮味及び清浄度との関連を作り出してきた。

【0007】

最もよく知られている生理的に効果的な冷却剤はL-メントールである。化合物メントールは受容体TRPM8の天然のメディエーターとして作用することが示されている。メントールの適用はTRPM8を活性化し、それは低温感受性ニューロンへの Ca^{2+} の流入を引き起こす。これによって生成される電気シグナルは最終的に冷たさの感覚として認知される。

【0008】

しかしながら、メントールは、例えば、強い臭い、高い揮発性、及び高濃度では苦味及び／または辛味、及び皮膚に対する刺激効果のようないくつかの短所を有する。過剰なメントール濃度はまた皮膚または粘膜に対して刺激効果及び麻酔効果も引き起こすことができる。

40

【0009】

L-メントールの有害特性を有さない強力な冷却剤が以前求められていた。

【0010】

例えば、DE2608226A1に係るメントール（複数可）の乳酸エステル及びDE4226043A1に係るメントール（複数可）との炭酸塩とポリオールとの混合物及びEP0507190B1に係るメントンケタールが記載されている。

50

【0011】

加えて、類似の効果を持つメントール誘導体が種々の刊行物に記載されている。

【0012】

US 5,725,865 及び US 5,843,466 に係る二酸のメンチルモノエステルは興味深い天然に存在する代替物であるが、感覚検査にて以前記載された冷却剤の強度に到達できない。

【0013】

化合物 L-メンタンカルボン酸-N-エチルアミド（「WS-3」）及び特に、N α -（L-メンタンカルボニル）グリシンエチルエーテル（「WS-5」）は強力な冷却剤であることが見いだされた。強力な効果を有しているが、しかしながら、後者は加水分解しやすいので、それ自体非常に弱い冷却効果しか示さない対応する遊離の酸である N α -（L-メンタンカルボニル）グリシンを形成するという短所を有する。記載されている詳細な調査にもかかわらず、潜在的な冷却剤の特性、特にその苦味及び／または三叉神経への影響に対する体系的な予測は可能ではなく、記載もされていない。したがって、メンタンカルボン酸アミドのクラスに入るさらに多くの分子が強く冷却しているが、同時に顕著な苦い香調を示すことが多く、例えば、US 2005 0222256 A1 に係る WS-5 と指定された N-[[5-メチル-2-(1-メチルエチル)シクロヘキシル]カルボニル]グリシンエチルエステルのような、例えば、JP 2004 059474 A2 に係るメンタンカルボン酸 N-（アルキルオキシアルキル）アミドはさらに強く刺激性なので、そのような化合物は食品の調製などでの使用には好適ではない。

【0014】

N α -（メンタンカルボニル）アルキルオキシアルキルアミドは JP 2004 059474 A2 に記載されている。しかしながら、強力な冷却効果と高い加水分解安定性があるこれらは、非常に苦いという短所を有するので、食材及び顔面ケアに使用される化粧品での使用には好適ではない。

【0015】

さらに、グリオキシル酸メンチル及びその加水分解物は冷却物質として JP 2005 343795 A2 に記載されている。

【0016】

今までに製造され、使用されている冷却剤の概要は当業者に知られている。

【0017】

例えば、冷却剤 WS-23 または特許出願 WO 2007019719 A1 に列挙された化合物のような、有意な TRPM8 調節を引き起こすメントールと構造的に無関係な単離された化合物もある。

【0018】

しかしながら、今までに見いだされている TRPM8 のモジュレーターは多くは効力、作用の持続時間、皮膚／粘膜への刺激、臭い、味、溶解性、および揮発性という点で欠陥を有する。

【0019】

WO 201002694 A1 は TRPM8 受容体を調節するための個々の化合物を開示している。

【0020】

TRPM8 受容体を調節するためのさらなる化合物は WO 2011061330 A2 にも提案されている。

【0021】

カルボキサミド構造（I）を持つ特殊な冷却剤：

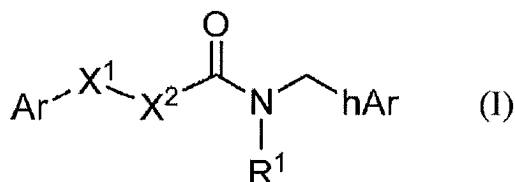
10

20

30

40

【化 1】



は WO 2 0 1 2 0 6 1 6 9 8 A 1 から知られている。

【 0 0 2 2 】

口腔粘膜では、上述の従来の及び従来技術の冷却物質の多くからすべては多かれ少なかれ同一の冷却挙動を示す。それらが付与する新鮮さの冷却知覚は約 0.5 分後に開始するが、3～5 分でのピークの後、相対的に速やかに再びレベルが落ち、それによって冷却は全体として最大 30 分間、明瞭に認知でき、経験によれば、投与量を変化させることによって強度及び持続時間という点でわずかに影響を与えるのみである。消費者の側では、しかしながら、特に長く続く冷却効果に対する願望があり、それはユーザーにとっての対応する爽快感及び幸福感に関連する。

10

【発明の概要】

【 0 0 2 3 】

したがって、本発明の主要な課題は、特別な生理的冷却効果を有する新しい物質、好ましくは今までに知られているモジュレーターよりもさらに好適な薬剤として、代替物として使用することができる、好ましくは TRPM8 受容体の調節をもたらすもの（いわゆるモジュレーター）を特定することである。そのような化合物は、化粧品、栄養物、織物製品、OTC 製品（例えば、熱傷軟膏）、医薬品（例えば、腫瘍の治療、膀胱脱力の分野）または包装の分野での適用に特に好適であるべきである。示される化合物または化合物の混合物は好ましくは固有の味ができるだけ弱く、特に苦味がほとんどなく、またはない、且つ好ましくは非刺激性であるべきである。

20

【 0 0 2 4 】

本発明に係る課題の解決については、特に長く続く冷却感覚を付与することができる活性物質について主として検索した。好ましくは、これらの活性物質はまた、特に強力な冷却知覚及び／または冷却知覚の速やかな発現を付与することができなければならない。冷却剤は効率的でなければならない、すなわち、それらは低濃度でさえ高い冷却効果または冷却知覚を発生しなければならない。

30

【 0 0 2 5 】

別の課題は、多数の香料、特にステビオシド群の代表のような甘味料が示す異香味を補うことである。これは特に苦い、渋い及び金属性の後味に関する。

【 0 0 2 6 】

問題は独立特許クレームの目的によって解決される。本発明のさらなる態様は従属特許クレーム、以下の説明及び実施例の表現から明らかである。

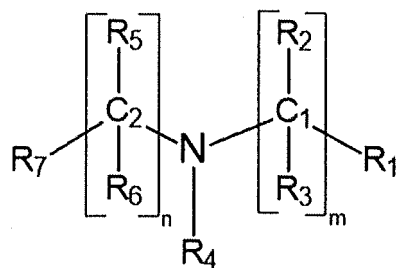
【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 7 】

40

本発明によれば、本発明の主要な課題は一般式（I）：

【化 2】



式 (I)

10

によって表される化合物及びそれらの塩から成る群から選択される生理的冷却剤により解決され、

式中、残基 R 1 ~ R 7 はそれぞれ同一である、または異なることができ、互いに独立して以下の意味を有する。

R 1 は	任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり；
-------	---

20

R 2 は	H または SiR ₃ または Q 基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり；
-------	--

30

40

R 3 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり;	10
R 4 は	Hまたは 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり;	20
R 5 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり、または R 2 及びR 5 はそれらが連結されているC₁及びC₂原子及びC₁とC₂原子の間のN原子と一緒に任意で置換されるヘテロシクロアルキル環または任意で置換されるヘテロアリール環を形成し;	30
		40

40

n は n = 0 であれば、C₂、R 5 及び R 6 は省略され；
 n = 1 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 1 回存在し；
 n = 2 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 2 回存在し；
 n = 3 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 3 回存在し；且つ
 n = 4 であれば、C₂、R 5 及び R 6 はそれぞれ 4 回存在するという条件
 で 0 ～ 4 であり；
 m = 2, 3 または 4 である場合、C₂ 原子間の結合は単結合または二重結
 合であってもよく、且つ C 原子間の結合が二重結合である場合、R 5 また
 は R 6 のいずれかは対応する C 原子にて存在しないという条件があり；
 その際、R 5 及び R 6 はそれぞれ互いに独立して選択されることができ；

10

その際、

Q 基は、ハロゲン、=O、-OY、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、
 -CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-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、-N
 YC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、
 -NYC(NY)Y または -NYC(NY)NZZ から成る群から選択される残基
 であり；

20

その際、

Y は、水素、

任意で置換されるアルキル基、特に任意で置換される C₁ ～ C₁₀ - アルキル基、
 特に任意で置換される C₁ ～ C₆ - アルキル基、特に任意で置換される C₁ -、C
₂ -、C₃ - または C₄ - アルキル基、

任意で置換されるアルコキシ基、特に任意で置換される C₁ - ～ C₆ - アルコキシ基、
 特に任意で置換される C₁ -、C₂ -、C₃ - または C₄ - アルコキシ基、

任意で置換されるアルキルチオ基、特に任意で置換される C₁ - ～ C₆ - アルキルチ
 オ基、特に任意で置換される C₁ -、C₂ -、C₃ - または C₄ - アルキルチオ基、

30

任意で置換されるシクロアルキル基、

任意で置換されるアリール基、

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、

任意で置換されるヘテロアリール基から成る群から選択され；及び／または

Z は Y を表し、または代わりに、2 つの Z はそれらが連結されている窒素原子と一
 緒に 4、5、6 または 7 員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を
 表し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及び
 イオウから成る群から選択される 1、2、3 または 4 の同一のまたは異なるヘテロ
 原子を含んでもよく；

40

任意で置換されるアルキル基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキル基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキル基；であり；

任意で置換されるアルケニル基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルケニル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルケニル基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルケニル基であり；

任意で置換されるアルキニル基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキニル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキニル基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキニル基であり；

任意で置換されるアルコキシ基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルコキシ基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルコキシ基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルコキシ基であり；

任意で置換されるアルキルチオ基は任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキルチオ基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキルチオ基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキルチオ基であり；

アシル基 $R-(C=O)-$ では、残基 R は水素または任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキル基、

特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アシル基を表し；

SiR_3 基では、残基 R は水素または任意で置換される C_1 ～ C_{10} -アルキル基、特に任意で置換される C_1 ～ C_6 -アルキル基、特に任意で置換される C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 -アルキル基を表し；

任意で置換されるシクロアルキル基は任意で置換される4～10-員環の、特に5-、6-または7-員環の、単環式シクロアルキル基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のシクロアルキル基であり；

任意で置換されるアリール基は任意で置換される4～10-員環の、特に5-、6-または7-員環の、単環式アリール基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式アリール基であり；

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基は任意で置換される4-、5-、6-または7-員環の単環式ヘテロシクロアルキル基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のヘテロシクロアルキル基であり、その際、ヘテロシクロアルキル基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

任意で置換されるヘテロアリール基は任意で置換される4-、5-、6-または7-員環の単環式ヘテロアリール基または任意で置換される9～12-員環の多環式、特に二環式のヘテロアリール基であり、ヘテロアリール基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

その際、置換基はそれぞれ独立して選択される。

10

20

30

40

【0028】

例えば、 R_1 と R_7 が同一であり且つ R_2 と R_5 が同一であり、または R_3 と R_6 が同一であるならば、対称性のアミンを表すことができ、それも本発明の文脈では好適な冷却剤である。

【0029】

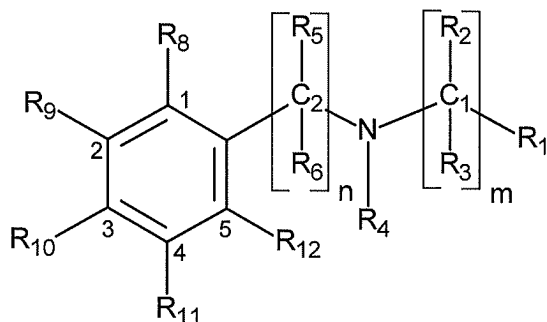
式(I)に係る本発明の冷却剤は立体異性体として純粋な形態で、または異なる立体異性体の混合物としての双方で存在することができる。

【0030】

本発明の第1の態様に係る好ましい実施形態では、それは一般式(II)：

50

【化 3】



式 (I I)

10

によって表される化合物及びそれらの塩から成る群から選択される生理的冷却剤であり、式中、残基 R 1 ～ R 6 及び R 8 ～ R 1 2 はそれぞれ同一であることができ、または異なることができ、互いに独立して以下の意味を有することができる：

R 1 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 2 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 3 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 4 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 5 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 6 は 請求項 1 で定義されたとおりであり；

R 8 は H または

SiR₃ または

Q 基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または

任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または

任意で置換されるアシル基 R (C=O) - または

任意で置換されるシクロアルキル基または

任意で置換されるアリール基または

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または

任意で置換されるヘテロアリール基であり；または

R 9 に隣接する R 8 はそれらが連結されている炭素原子と一緒に

任意で置換される 4、5、6 または 7 員環のシクロアルキル環もし

しくはアリール環を形成し、または任意で置換される 4、5、6 また

は 7 員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を

形成し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環

は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される 1、2、3 また

は 4 の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

20

30

40

R 9 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基、または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり；または R 8またはR 10に隣接するR 9はそれらが連結されている炭素原子と一緒に任意で置換される4、5、6または7員環のシクロアルキルもしくはアリール環を形成し、または任意で置換される4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール環を形成し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；	10
R 10 は	Hまたは SiR₃または Q基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルケニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキニル基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルコキシ基または 任意で置換される直鎖または分岐鎖のアルキルチオ基または 任意で置換されるアシル基R (C=O) -または 任意で置換されるシクロアルキル基または 任意で置換されるアリール基または 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基または 任意で置換されるヘテロアリール基であり；または R 9またはR 11に隣接するR 10はそれらが連結されている炭素原子と一緒に任意で置換される4、5、6または7員環のシクロアルキル環もしくはアリール環を形成し、または任意で置換される4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロアリール環を形成し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；	30
		40

40

mは	請求項1で定義されたとおりであり；	
nは	請求項1で定義されたとおりであり；	
その際、	Q基はハロゲン、=O、-OY、-SY、=S、-NZZ、=NY、=N-OY、 -CF ₃ 、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO ₂ 、-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、-N YC(S)Y、-NYC(O)OY、-NYC(S)OY、-NYC(O)NZZ、 -NYC(NY)Yまたは-NYC(NY)NZZから成る群から選択される残基 であり；	10
その際、	Yは、水素、 任意で置換されるアルキル基、特に任意で置換されるC ₁ -~C ₁₀ -アルキル基、 特に任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルキル基、特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルキル基、 任意で置換されるアルコキシ基、特に任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルコキシ基、 特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルコキシ基、 任意で置換されるアルキルチオ基、特に任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルキルチ オ基、特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルキルチオ基、 任意で置換されるシクロアルキル基、 任意で置換されるアリール基、 任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、 任意で置換されるヘテロアリール基から成る群から選択され；及び/または ZはYを表し、または代わりに2つのZはそれらが連結されている窒素原子と一緒に に4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を表 し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は 窒素、酸素及びイ オウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原 子を含んでもよく；	20
	任意で置換されるアルキル基は任意で置換されるC ₁ -~C ₁₀ -アルキル基、特に 任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルキル基、 特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルキル基であり；	30
	任意で置換されるアルケニル基は任意で置換されるC ₁ -~C ₁₀ -アルケニル基、 特に任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルケニル基、 特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルケニル基であり；	
	任意で置換されるアルキニル基は任意で置換されるC ₁ -~C ₁₀ -アルキニル基、 特に任意で置換されるC ₁ -~C ₆ -アルキニル基、 特に任意で置換されるC ₁ -、C ₂ -、C ₃ -またはC ₄ -アルキニル基であり；	40

任意で置換されるアルコキシ基は任意で置換される C_1 ー～ C_{10} ーアルコキシ基、特に任意で置換される C_1 ー～ C_6 ーアルコキシ基、特に任意で置換される C_1 ー、 C_2 ー、 C_3 ーまたは C_4 ーアルコキシ基であり；

任意で置換されるアルキルチオ基は任意で置換される C_1 ー～ C_{10} ーアルキルチオ基、特に任意で置換される C_1 ー～ C_6 ーアルキルチオ基、特に任意で置換される C_1 ー、 C_2 ー、 C_3 ーまたは C_4 ーアルキルチオ基であり；

アシル基 $R-(C=O)-$ では、残基 R は水素または任意で置換される C_1 ー～ C_{10} ーアルキル基、特に任意で置換される C_1 ー～ C_6 ーアルキル基、特に任意で置換される C_1 ー、 C_2 ー、 C_3 ーまたは C_4 ーアシル基を表し；

SiR_3 基では、残基 R は水素または任意で置換される C_1 ー～ C_{10} ーアルキル基、特に任意で置換される C_1 ー～ C_6 ーアルキル基、特に任意で置換される C_1 ー、 C_2 ー、 C_3 ーまたは C_4 ーアルキル基を表し；

任意で置換されるシクロアルキル基は任意で置換される 4ー～10ー員環の、特に 5ー、6ーまたは7ー員環の、単環式のシクロアルキル基または任意で置換される 9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のシクロアルキル基であり；

任意で置換されるアリール基は任意で置換される 4ー～10ー員環の、特に 5ー、6ーまたは7ー員環の、単環式のアリール基または任意で置換される 9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のアリール基であり；

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基は任意で置換される 4ー、5ー、6ーまたは7ー員環の単環式のヘテロシクロアルキル基または任意で置換される 9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のヘテロシクロアルキル基であり、その際、ヘテロシクロアルキル基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される 1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

任意で置換されるヘテロアリール基は任意で置換される 4ー、5ー、6ーまたは7ー員環の単環式のヘテロアリール基または任意で置換される 9ー～12ー員環の多環式、特に二環式のヘテロアリール基であり、その際、ヘテロアリール基は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される 1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよく；

その際、置換基はそれぞれ独立して選択され；

その際、任意で、一般式 (I I) の C_2 原子におけるベンゼン環の 1、2、3、4または5位における 1、2、3、4または5の炭素原子（複数可）はそれぞれ窒素原子によって置換される。

10

20

30

40

【0031】

本発明の式 (I I) に係る冷却剤もまた、立体異性体として純粋な形態で、または異なる立体異性体の混合物としての双方で存在することができる。

【0032】

本発明の文脈では、特に一般式 (I) 及び一般式 (I I) の定義について、以下の一般的な意味が適用される：

【0033】

「または」または「及び／または」という用語は2つの単語または語句が一緒にまたは別々に解釈されるべきであることを示す機能語として使用される。

50

【0034】

「comprising（含む）」、「with（とともに）」、「including（含む）」、「containing（含有する）」という用語はオープン用語として、すなわち、「comprising（含む）」、「including（含む）」、または「containing（含有する）」として、しかし、「それらに限定されない」として理解されるべきである。

【0035】

同一の成分または特性に向けられる範囲すべての端点は包括的であり、独立して組み合わせ可能である。

【0036】

「化合物（複数可）」または「本発明の化合物（複数可）」という用語は本明細書で開示されている構造式、式（I）及び／または式（II）によって包含される化合物すべてを指し、その構造が本明細書で開示されている式の範囲内のどんな垂属及びどんな特定の化合物も含む。化合物はその化学構造及び／またはその化学名のいずれかによって特定されてもよい。化学構造と化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物の固有性を決定する。本明細書に記載されている化合物は1以上のキラル中心及び／または二重結合を含有してもよいので、例えば、二重結合異性体、すなわち、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステロオマーのような立体異性体として存在してもよい。したがって、ここで示される一般式（I）及び／または一般式（II）の化学構造は考えられるすべてのエナンチオマー及びジアステロオマーまたは立体異性体を含む。

【0037】

「アルキル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、対応する親アルカンの単一炭素原子から水素原子を取り除くことによって得られる飽和または一価不飽和または多価不飽和の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。

【0038】

好ましい変形では、「アルキル」という用語はまた、1～10、1～8、1～6、または1～4の炭素原子を有するアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル飽和の直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルのような、それらに由来する残基におけるアルキル部分も含む。

【0039】

アルキルラジカルがさらに別の原子に結合すると、それはアルキレン残基またはアルキレン基になる。言い換えれば、「アルキレン」という用語は二価のアルキルも指す。例えば、 $-CH_2CH_3$ はエチルである一方で、 $-CH_2CH_2-$ はエチレンである。

【0040】

「アルキレン」という用語は単独で、または別の置換基の一部として、出発アルカンの単一炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を取り除くことによって得られる飽和した直鎖または分岐鎖の二価炭化水素ラジカルを指す。

【0041】

本発明に係る好ましい変形では、アルキル基またはアルキレン基は1～10の炭素原子を含む。他の一層さらに好ましい変形では、アルキル基またはアルキレン基は1～6の炭素原子を含む。

【0042】

最も好ましいのは1～4の炭素原子を持つアルキル基またはアルキレン基である。

【0043】

好ましいアルキル残基またはアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル

、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル及び1-エチル-2-メチルプロピルを含む C_1-C_6 アルキル；例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシまたは1, 1-ジメチルエトキシのような C_1-C_4 アルコキシを含む C_1-C_6 -アルコキシ；およびペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシまたは1-エチル-2-メチルプロポキシを含むが、これらに限定されない。

10

【0044】

本発明によれば最も好ましいのは飽和した直鎖または分岐鎖の C_1-C_6 アルキル基または飽和した直鎖または分岐鎖の C_1-C_6 アルキレン基である。

【0045】

「アルキル」または「アルキレン」という用語はさらに、任意の程度の飽和を伴う残基または基、すなわち、たった1つの炭素-炭素結合を持つ基（「アルキル」または「アルキレン」）、1以上の二重炭素-炭素結合を持つ基（「アルケニル」）、1以上の三重炭素-炭素結合を持つ残基（「アルキニル」）及び単、二重及び／または三重の炭素-炭素結合の混合を持つ基を含む。

20

【0046】

「アルケニル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合（ $C=C$ 二重結合）を有する不飽和の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。残基は二重結合（複数可）の周辺でシスまたはトランスの配置のいずれであってもよい。だから「アルケニル」という用語はまた、対応するシス／トランス異性体も含む。

【0047】

典型的なアルケニル残基またはアルケニル基はエテニル；例えば、プロプ-1-エン-1-イル、プロプ-1-エン-2-イル、プロプ-2-エン-1-イル（アリル）、プロプ-2-エン-2-イル、シクロプロプ-1-エン-1-イル、シクロプロプ-2-エン-1-イルのようなプロベニル；例えば、ブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロプ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1, 3-ジエン-1-イル、ブタ-1, 3-ジエン-2-イルのようなブテニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0048】

本発明に係る好ましい変形では、アルケニル基は2～10の炭素原子を含む。他の好ましい変形では、アルケニル基は2～6の炭素原子を含む。一層さらに好ましい変形では、アルケニル基は2～4の炭素原子を含む。

40

【0049】

本発明によれば最も好ましいのは一価不飽和または二価不飽和の直鎖または分岐鎖の C_1-C_6 アルケニル基である。

【0050】

「アルキニル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合（ $C\equiv C$ 三重結合）を有する不飽和の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。

【0051】

典型的なアルキニル残基またはアルキニル基は、エチニル；例えば、プロプ-1-イン

50

－１－イル、プロブ－２－イン－１－イルなどのようなプロピニル；例えば、ブター－１－イン－１－イル、ブター－１－イン－３－イル、ブター－３－イン－１－イルなどのようなブチニルを含むが、これらに限定されない。

【００５２】

本発明に係る好ましい変形では、アルケニル基は２～１０の炭素原子を含む。他の好ましい変形では、アルケニル基は２～６の炭素原子を含む。一層さらに好ましい変形では、アルケニル基は２～４の炭素原子を含む。

【００５３】

「アルコキシ」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、Ｒが本明細書で定義されているようなアルキルまたは置換されたアルキルである式－Ｏ－Ｒ－のラジカルを指す。

10

【００５４】

「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、Ｒが本明細書で定義されているようなアルキルまたは置換されたアルキルである式－Ｓ－Ｒ－のラジカルを指す。

【００５５】

本発明によれば、「アルキル」または「アルキレン」という用語はまた、ヘテロアルキル残基またはヘテロアルキル基も含む。「ヘテロアルキル」という用語はそれ自体または他の置換基の一部として炭素原子（複数可）の１以上が独立して同一のもしくは別のヘテロ原子または同一のもしくは別のヘテロ原子基（複数可）によって置き換えられているアルキル基を指す。炭素原子を置き換えてもよい典型的なヘテロ原子またはヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｓｉ－、－ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）_２－、－Ｓ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ（Ｏ）_２ＮＨ－など及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ヘテロ原子またはヘテロ原子基はアルキル基の内部位置に配置されてもよい。前記群に含まれてもよい典型的なヘテロ原子基は－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－などを含むが、これらに限定されず、その際、Ｒは独立して本明細書で定義されているような水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

20

30

【００５６】

上記で定義されているようなアルキル基またはアルキレン基はさらに置換されてもよい。

【００５７】

「アシル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、ラジカル－Ｒ（Ｃ＝Ｏ）－を指し、その際、Ｒは本明細書で定義されているような水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

40

【００５８】

代表的な例は、ホルミル、アセチル、プロピニル、ブチリル、バレリル、ベンゾイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンジルカルボニルなどを含むが、これらに限定されない。

【００５９】

「シクロアルキル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、飽和または一価不飽和または多価不飽和の非芳香族の環状一価の炭化水素ラジカルを指し、その際、炭素原子は環内で一緒に連結され、ヘテロ原子を有さない。

【００６０】

50

炭素環は、1つだけの環を有する単環式化合物として、または2以上の環を有する多環式化合物として存在することができる。

【0061】

好ましい変形では、「シクロアルキル」という用語は、3～10員環の単環式シクロアルキル残基もしくはシクロアルキル基、または9～12員環の多環式シクロアルキル残基もしくはシクロアルキル基を含む。他の一層さらに好ましい変形では、シクロアルキル残基は5-、6-もしくは7員環の単環式シクロアルキル残基、または9～12員環の二環式シクロアルキル部分を含む。

【0062】

本発明に係る好ましい変形では、シクロアルキル残基またはシクロアルキル基は3～20の炭素原子を含む。一層さらに好ましい変形では、シクロアルキル残基は6～15の炭素原子を含む。最も好ましい変形では、シクロアルキル残基は6～10の炭素原子を含む。最も好ましいのは単環式の C_3-C_7 シクロアルキル基である。

10

【0063】

典型的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル及びシクロドデシル；好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロプロピル-メチル、シクロプロピル-エチル、シクロブチル-メチル、シクロブチル-エチル、シクロペンチル-メチル、シクロペンチル-エチル、シクロヘキシル-メチルを含む C_3-C_{12} カルボシクリル、またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロピル-メチル、シクロプロピル-エチル、シクロブチル-メチル、シクロペンチル-エチル、シクロヘキシル-メチル、シクロブタ-1-エン-1-イル、シクロブタ-1-エン-3-イル、シクロブタ-1,3-ジエン-1-イルなどを含む C_3-C_7 -カルボシクリルのような3～20の炭素原子を有する飽和炭素環残基を含むが、これらに限定されない。

20

【0064】

本発明に従って好ましい飽和多環式シクロアルキル残基またはシクロアルキル基は、例えば、アダマンチル基などを含むが、これらに限定されない。

【0065】

本発明によれば、「シクロアルキル基」という用語は、シクロアルケニル、すなわち、環分子の2つの炭素原子の間で $C=C$ 二重結合を含有する不飽和環状炭化水素ラジカルも含む。広義には、シクロアルケニルは1、2以上の二重結合（複数可）を持つ化合物であり、それによって分子における考えられる、主としてコンジュゲートした二重結合の数は環サイズに依存する。

30

【0066】

典型的なシクロアルケニルはシクロプロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニルなどを含むが、これらに限定されない。

【0067】

本発明によれば、「シクロアルキル」という用語はまた、シクロアルキニル、すなわち、環分子の2つの炭素原子の間で $-C\equiv C-$ 三重結合を含有する不飽和環状炭化水素ラジカルも含み、三重結合は環張力という理由で環サイズに依存する。

40

【0068】

典型的なシクロアルキンはシクロオクチンを含む。

【0069】

シクロアルキル残基またはシクロアルキル基は任意の好適なC原子を介して式(I)及び/または式(II)の分子の残基に結合することができる。

【0070】

上記で定義されているようなシクロアルキル残基またはシクロアルキル基はさらに置換されてもよい。

【0071】

50

「アリール」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、芳香族環系の単一の炭素原子から水素原子を取り除くことによって導出される一価の芳香族炭化水素ラジカルを指す。

【0072】

好ましい変形では、「アリール」という用語は、3～10員環の単環式アリール部分もしくはアリール基、または9～12員環の多環式アリール部分もしくはアリール基を含む。他の一層さらに好ましい変形では、カルボアリール部分は5-、6-もしくは7員環の単環式カルボアリール部分、または9～12員環の二環式カルボアリール部分を含む。

【0073】

本発明に係る好ましい変形では、アリール部分は3～20の炭素原子を含む。一層さらに好ましい変形では、アリール部分は6～15の炭素原子を含む。最も好ましい変形では、アリール残基は6～10の炭素原子を含む。本発明に従って最も好ましいのは単環式 C_3-C_{12} アリール基である。最も好ましいのは単環式 C_3-C_7 アリール基である。

【0074】

典型的なアリール残基はベンゼン、フェニル、ビフェニル、例えば、1-または2-ナフチル、テトラヒドロナフチルのようなナフチル、フルオレニル、インデニル及びフェナントレニルを含むが、これらに限定されない。典型的なカルボアリール部分はさらに、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*s-インダセン、*S*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンター-2, 4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどに由来する基を含むが、これらに限定されない。

【0075】

本発明に従って好ましい芳香族多環式のアリール残基またはアリール基はナフタレン、ビフェニルなどを含むが、これらに限定されない。

【0076】

アリール残基またはアリール基の式(I)または式(II)の分子の残基への結合は任意の好適なC原子を介して行われ得る。

【0077】

上記で定義されているようなアリール残基またはアリール基はさらに置換されてもよい。例えば、アリール残基はアニソール基を形成する。

【0078】

「アリールアルキル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、炭素原子、通常、末端またはspの炭素原子に結合した水素原子のうち1つが本明細書で定義されているようなアリール基によって置き換えられている非環式アルキル基を指す。言い換えれば、アリールアルキルはアリールで置換されたアルキルと見なされてもよい。典型的なアリールアルキル基はベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどを含むが、これらに限定されない。

【0079】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は単独で、または別の置換基の一部として、炭素原子に結合した水素原子のうち1つがヘテロアリール基によって置き換えられている環状アルキル基を指す。

【0080】

本発明に係る好ましい実施形態では、ヘテロアリールアルキル基は6～20員環のヘテロアリールアルキルであり、例えば、ヘテロアリールアルキルのアルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基は C_1-C_6 アルキルであり、ヘテロアリール基は5～15員環

10

20

30

40

50

のヘテロアリール基である。他の実施形態では、ヘテロアリールアルキル基は6～13員環のヘテロアリールアルキルであり、例えば、アルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基はC₁～C₃アルキルであり、ヘテロアリール基は5～10員環のヘテロアリールである。

【0081】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は単独で、または本発明に係る別の置換基の一部として、1以上の炭素原子（複数可）が独立して同一のまたは異なるヘテロ原子で置き換えられている飽和非芳香族環状一価の炭化水素ラジカルを指す。炭素原子（複数可）を置き換える典型的なヘテロ原子はN、P、O、S、Siなどを含むが、これらに限定されない。典型的なヘテロシクロアルキル基はエポキシド、アジリン、チラン、イミダゾリジン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリドン、キヌクリジンなどに由来する基を含むが、これらに限定されない。

10

【0082】

ヘテロシクロアルキル部分はたった1つの環を有する単環式化合物として、または2以上の環を有する多環式化合物として存在してもよい。

【0083】

好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、O、N及びSから成る群から選択される1、2、3または4のヘテロ原子を含む3～7員環の飽和または一価不飽和または多価不飽和のヘテロシクロアルキル残基を含む。ヘテロ原子（単数）またはヘテロ原子（複数）はヘテロシクロアルキル環のどの位置を占有してもよい。

20

【0084】

好ましい一変形では、「ヘテロシクロアルキル」という用語は3～10員環の単環式ヘテロシクロアルキルラジカル、または9～12員環の多環式ヘテロシクロアルキル残基を含む。他の一層さらに好ましい変形では、ヘテロシクロアルキル残基は5～7員環の単環式ヘテロシクロアルキル残基、または9～12員環の二環式ヘテロシクロアルキル残基を含む。

【0085】

本発明に従って好ましい変形では、「ヘテロシクロアルキル」残基またはヘテロシクロアルキル基は3～20の環原子を含む。好ましい変形では、ヘテロシクロアルキル残基は6～15の環原子を含む。一層さらに好ましい変形では、ヘテロシクロアルキル残基は6～10の炭素原子を含む。本発明に従って最も好ましいのは3～12の炭素原子を含む単環式ヘテロシクロアルキル残基である。最も好ましいのは5～7の環原子を有する単環式ヘテロシクロアルキル残基である。

30

【0086】

典型的なヘテロシクロアルキル残基は、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチエニル、3-テトラヒドロチエニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-イソキサゾリジニル、4-イソキサゾリジニル、5-イソキサゾリジニル、3-イソチアゾリジニル、4-イソチアゾリジニル、5-イソチアゾリジニル、3-ピペラゾリジニル、4-ピペラゾリジニル、5-ピペラゾリジニル、2-オキサゾリジニル、4-オキサゾリジニル、5-オキサゾリジニル、2-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、5-チアゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、2-ピロリン-2-イル、2-ピロリン-3-イル、3-ピロリン-2-イル、3-ピロリン-3-イル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1,3-ジオキサン-5-イル、2-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロチエニル、3-ヘキサヒドロピリダジニル、4-ヘキサヒドロピリダジニル、2-ヘキサヒドロピリミジニル、4-ヘキサヒドロピリミジニル、5-ヘキサヒドロピリミジニル、2-ピペラジニルなどを含む、環メンバーとして1もしくは2の窒素原子及び／または1つの酸素もしくはイオウ原子または1もしくは2の酸素及び／またはイオウ原子を含有する5または6員環の飽和または一価不飽和のヘテロシクロアルキルを含むが、これらに限定されない。

40

50

【0087】

上記で定義されているようなヘテロシクロアルキル残基またはヘテロシクロアルキル基はさらに置換されてもよい。

【0088】

ヘテロシクロアルキルラジカルまたはヘテロシクロアルキル基は環炭素原子または環ヘテロ原子を介して式 (I) または式 (II) の分子の残基に結合されてもよい。

【0089】

「ヘテロアリアル」という用語はそれ自体で、または本発明に係る別の置換基の一部として、ヘテロ芳香族環系の単一原子から水素原子を取り除くことによって得られる一価のヘテロ芳香族ラジカルを指す。典型的なヘテロアリアル残基またはヘテロアリアル基は、
10 アクリジン、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、
インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロ
メン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾ
ール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、
フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、
ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チアゾール、チオフエン、
トリアゾール、キサンテンなどに由来する基を含むが、これらに限定されない。

【0090】

ヘテロアリアル残基はたった1つの環を有する単環式化合物として、または2以上の環
20 を有する多環式化合物として存在することができる。

【0091】

好ましい変形では、「ヘテロアリアル」という用語は、3~10員環の単環式ヘテロア
リアル残基、または9~12員環の多環式ヘテロアリアル残基を含む。他の一層さらに好
ましい変形では、ヘテロアリアル部分は5、6もしくは7員環の単環式ヘテロアリアル部
分、または9~12員環の二環式ヘテロアリアル部分を含む。

【0092】

好ましくは「ヘテロアリアル」という用語は、O、N及びSから成る群から選択される
1、2、3または4のヘテロ原子を含む3~7員環の単環式ヘテロアリアル残基を含む。
ヘテロ原子（単数）またはヘテロ原子（複数）はヘテロアリアル環にてどの位置を占有し
てもよい。

【0093】

本発明に係る好ましい変形では、ヘテロアリアル部分またはヘテロアリアル基は3~2
0の環原子を含む。一層さらに好ましい変形では、ヘテロアリアル部分は6~15の環原
子を含む。最も好ましい変形では、ヘテロアリアル基は6~10の環原子を含む。本発明
に従って最も好ましいのは単環式C₃-C₇のヘテロアリアル基である。

【0094】

特に好ましいヘテロアリアル残基またはヘテロアリアル基はフラン、チオフエン、ピロ
ール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インドール、ピリジン、
ピラゾール、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール及びピラジンに由
来するものを含むが、これらに限定されない。

【0095】

炭素原子に加えて、1、2もしくは3の窒素原子または1もしくは2の窒素原子及びイ
オウもしくは酸素原子1つを環原子として含有する5員環の芳香族ヘテロアリアル残基は
2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、
3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリ
ル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-イミダ
ゾリル、4-イミダゾリル、及び1, 3, 4-トリアゾール-2-イルを含む。

【0096】

1、2、3または4の窒素原子を環原子として含有する5員環の芳香族ヘテロアリアル
残基は1-, 2-または3-ピロリル、1-, 3-または4-ピラゾリル、1-, 2-ま

10

20

30

40

50

たは 4-イミダゾリル、1, 2, 3-[1H]-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-[2H]-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-[1H]-トリアゾール-4-イル、1, 2, 3-[1H]-トリアゾール-5-イル、1, 2, 3-[2H]-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-[1H]-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-[1H]-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-[1H]-トリアゾール-5-イル、1, 2, 4-[4H]-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-[4H]-トリアゾール-3-イル、[1H]-テトラゾール-1-イル、[1H]-テトラゾール-5-イル、[2H]-テトラゾール-2-イル、[2H]-テトラゾール-5-イルを含む。

【0097】

酸素またはイオウ及び任意で 1、2 もしくは 3 の窒素原子を環原子として含有する 5 員環の芳香族ヘテロアリール残基は 2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、3-または 4-イソキサゾリル、3-または 4-イソチアゾリル、2-4-または 5-オキサゾリル、2-4-または 5-チアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル及び 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルを含む。

10

【0098】

炭素原子に加えて 1 もしくは 2、または 1、2 もしくは 3 の窒素原子を環原子として含有する 6 員環のヘテロアリール残基は、例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル；1, 2, 4-トリアジン-5-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル及び 1, 3, 5-トリアジン-2-イルを含む。

20

【0099】

上記で定義されているようなヘテロアリール残基またはヘテロアリール基はさらに置換され得る。

【0100】

ヘテロアリール残基またはヘテロアリール基は環炭素原子または環ヘテロ原子を介して式 (I) または式 (II) の分子の残基に結合されてもよい。

【0101】

上述の単環式ヘテロアリール残基のうち、本発明の文脈で特に好ましいのは、ピロリドン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチピランを含む 5 もしくは 6 員環の飽和化合物に由来する、またはピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリリウムイオン及びチオピリリウムイオン、ピラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、ピリミジン、オキサゾール、チアゾール及び 1, 4-チアジンを含む 5 もしくは 6 員環の芳香族化合物に由来するヘテロアリール残基である。

30

【0102】

上述の多環式ヘテロシクロアルキル環系のうち、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、キノリン、またはベンゾキサジン、1, 3-ベンゾジオキサソール及びベンゾジオキサソールは本発明の文脈で特に好ましい。

40

【0103】

上述の多環式シクロアルキル環系のうち、1, 3-ベンゾジオキサソールは本発明の文脈で特に好ましい。

【0104】

上述の多環式ヘテロアリール環系のうち、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール（ベンゾピロール）、及び例えば、キナゾリン、キノキサリンのようなキノリンに由来することができるものは本発明の文脈で特に好ましい。

【0105】

本発明の文脈で「置換される」という用語は、示された残基またはラジカルの 1 以上の

50

水素原子が同一のまたは異なる置換基によって独立して置き換えられることを意味する。

【0106】

示される基または残基にて飽和炭素原子を置換するのに有用な置換基または置換の基は、 $-X$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OY$ 、 $-SiR_3$ 、 $-SY$ 、 $=S$ 、 $-NZZ$ 、 $=NY$ 、 $=N-OY$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ または $-NYC(NY)NZZ$ を含むが、これらに限定されず；その際、 X は、任意で置換されるアルキル、特に任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、特に任意で置換される C_1-C_6 アルキル、特に任意で置換される C_1- 、 C_2- 、 C_3- または C_4 アルキル基、任意で置換されるアルコキシ残基、特に任意で置換される C_1-C_6 アルコキシ残基、特に任意で置換される C_1- 、 C_2- 、 C_3- または C_4 アルコキシ基、任意で置換されるアルキルチオ残基、特に任意で置換される C_1-C_6 アルキルチオ残基、特に任意で置換される C_1- 、 C_2- 、 C_3- または C_4 アルキルチオ基、任意で置換されるシクロアルキル残基、任意で置換されるアリール残基、任意で置換されるカルボアリール残基、任意で置換されるカルボアリールアルキル残基、任意で置換されるヘテロアルキル残基、任意で置換されるヘテロシクロアルキル残基、任意で置換されるヘテロアリール残基及び任意で置換されるヘテロアリールアルキル残基から成る群から選択され、且つ上記で定義されているとおりであり；及び／または

10

20

Y は水素または X を意味し；及び／または

Z は Y であり、または代わりに2つの Z はそれが連結されている窒素原子と一緒に4、5、6または7員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を形成し、その際、ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素及びイオウから成る群から選択される1、2、3または4の同一のまたは異なるヘテロ原子を含んでもよい。

【0107】

例えば、 R_2 はまた、二重結合を介して対応する C_1 原子に結合される酸素原子を表すこともでき、その結果、 C_1 原子とケト基を形成することができる。 R_3 、 R_5 及び R_6 及び C_1 または C_2 の原子に関しても同様である。

30

【0108】

具体例として、 $-NZZ$ は $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 N -ピロリジニル及び N -モルフォリニルを含むものとする。さらなる具体例として、置換は $-$ アルキレン $-O$ -アルキル、 $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール、 $-$ アルキレン $-$ シクロヘテロアルキル、 $-$ アルキレン $-C(O)OY$ 、 $-$ アルキレン $-C(O)NY$ 及び $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ を含むものとし、その際、 Y は上述の意味を有する。

【0109】

さらなる変形では、1以上の置換基（複数可）はそれが連結されている原子と一緒に、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む環状環を形成してもよい。

40

【0110】

同様に、示される基またはラジカルにて不飽和炭素原子を置換するのに有用な置換基は、 $-X$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OY$ 、 $-SiR_3$ 、 $-SY$ 、 $=S$ 、 $-NZZ$ 、 $=NY$ 、 $=N-OY$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ 及び $-NYC(NY)NZZ$ を含むが、これらに限定

50

されず、その際、X、Y及びZは上記で定義されているのと同じ意味を有する。

【0111】

ヘテロアルキル残基及びヘテロシクロアルキル残基にて窒素原子を置換するための置換基または置換の基は限定しないで、 $-X$ 、 $-OY$ 、 $-SiR_3$ 、 $-SY$ 、 $-NZZ$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Y$ 、 $-S(O)_2OY$ 、 $-OS(O)_2Y$ 、 $-OS(O)_2OY$ 、 $-P(O)(OY)_2$ 、 $-P(O)(OY)(OY)$ 、 $-C(O)Y$ 、 $-C(S)Y$ 、 $-C(NY)Y$ 、 $-C(O)OY$ 、 $-C(S)OY$ 、 $-C(O)NZZ$ 、 $-C(NY)NZZ$ 、 $-OC(O)Y$ 、 $-OC(S)Y$ 、 $-OC(O)OY$ 、 $-OC(S)OY$ 、 $-NYC(O)Y$ 、 $-NYC(S)Y$ 、 $-NYC(O)OY$ 、 $-NYC(S)OY$ 、 $-NYC(O)NZZ$ 、 $-NYC(NY)Y$ 及び $-NYC(NY)NZZ$ を含み、その際、X、Y及びZは上記で定義されているのと同じ意味を有する。

10

【0112】

「置換される」という用語は具体的には、1以上の、すなわち、2、3、4、5、6以上の、当該技術分野で共通する置換を提供する。しかしながら、化合物の有用な特性またはその機能に悪影響を及ぼさないように置換が選択されるべきであることは当業者に一般に知られている。

【0113】

本発明の文脈で好適な置換基には好ましくは、ハロゲン基、パーフルオロアルキル基、パーフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、オキソ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、アリールまたはヘテロアリール基、アリールオキシ基またはヘテロアリールオキシ基、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基、アリールアルコキシまたはヘテロアリールアルコキシ基、アミノ基、アルキル及びジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シクロアルキル基、シアノ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アリールチオ基、ニトロ基、ケト基、アシル基、ボロネートまたはボロニル基、ホスフェートまたはホスホニル基、スルファミル基、スルホニル基、スルフィニル基及びそれらの組み合わせが挙げられる。置換アリールアルキルのような置換された組み合わせの場合、アリール基もしくはアルキル基のいずれかが置換されてもよく、またはアリール基及びアルキル基の双方が1以上の置換基で置換されてもよい。

20

30

【0114】

上述の基または残基について好ましい置換基は、特に $COOH$ 、 COO^- アルキル、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、 SH 、 CN 、 Si 、ハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルコキシ基または直鎖もしくは分岐鎖の C_1-C_6 アルキルチオ基から選択され、その際、アルキル基における1以上のH原子はハロゲンによって置換されてもよい。

【0115】

さらに、場合によっては、好適な置換基を組み合わせることで当業者に知られている1以上の環を形成してもよい。

40

【0116】

本発明の文脈で「任意で置換される」という用語は置換基（複数可）の存在または非存在を意味し、すなわち、「置換される」または「置換されない」を意味する。例えば、「任意で置換されるアルキル」は非置換アルキル及び置換アルキルの双方を含む。

【0117】

本発明によれば、特定の残基またはラジカルを置換するのに使用される置換基は次に、上記で示された及び上記で詳細に定義されたような種々の基から選択される通常、1以上の同一のまたは異なる残基でさらに置換されてもよい。

【0118】

50

一般式 (I) または (II) に係る生理的冷却剤は、中性の、すなわち、非荷電の形態で、またはそれらの塩、例えば、無機もしくは有機の酸との、一価もしくは多価のカルボン酸との酸付加塩の形態でのいずれかで存在する。

【0119】

本発明の文脈で「塩」という用語は、親化合物の所望の効果または医薬活性を有する化合物の塩を指す。そのような塩は

(1) 無機酸と形成される、もしくは有機酸、好ましくは一価もしくは多価のカルボン酸と形成される酸付加塩；または

(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンによって置換されるときに形成される、または有機塩基と配座して形成される塩を含む。

10

【0120】

塩の間では、一般式 (I) または (II) に係る生理的冷却剤はその C_1-N-C_2 リンカー基にてプロトン化可能な N 原子を含むので、酸付加塩は再び特に好ましい。

【0121】

本発明の生理的冷却剤と酸付加塩を形成する無機酸は好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などから成る群から選択される。塩の中で最も好ましいのは塩酸塩または硫酸塩である。特に好ましいのは、 C_1-N-C_2 リンカー基の中心窒素原子での塩酸塩または硫酸塩である。

20

【0122】

一層さらに好ましいのは有機モノカルボン酸またはポリカルボン酸との酸付加塩である。さらに好ましいのは有機モノカルボン酸またはポリカルボン酸との酸付加塩であり、その際、カルボン酸は飽和または一価不飽和または多価不飽和の C_1-C_{30} モノカルボン酸、飽和または一価不飽和または多価不飽和の C_3-10 のジカルボン酸またはトリカルボン酸から選択される。カルボン酸は、ヒドロキシ基によって単置換または多置換されてもよく、好ましくはヒドロキシ基がカルボキシ基に隣接する炭素原子上に配置される α -ヒドロキシカルボン酸であってもよい。多数の代表的なものがいわゆるフルーツ酸として天然に存在する。好ましい α -ヒドロキシカルボン酸はリンゴ酸、クエン酸、2-ヒドロキシ-4-メチルメルカプト酪酸、グリコール酸、イソクエン酸、マンデル酸、乳酸、タルトロン酸、または酒石酸である。

30

【0123】

本発明に係る生理的冷却剤と酸付加塩を形成する有機酸は好ましくは、アミノ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert.ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、4-ヒドロキシ酪酸、などから成る群から選択される。

40

【0124】

本発明に係る生理的冷却剤と酸付加塩を形成する有機酸の間で、酢酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸または酒石酸が最も好ましい。

【0125】

出発化合物に存在する酸性プロトンを置換する塩形成のための金属イオンはアルカリ金属イオン、好ましくは Na^+ または K^+ 、アルカリ土類金属イオン、好ましくは Ca^{++} 、 Mg^{++} 、及びアルミニウム Al^{+++} から成る群から選択される。

50

【0126】

塩形成に同調する有機塩基はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどから成る群から選択される。

【0127】

以下の説明及び特許クレームでは、「生理的冷却剤」または「化合物」という用語は、冷却剤／化合物の中性の非荷電形態及び同等に冷却剤／化合物の塩形態の双方を含む。

【0128】

そのさらに良好な溶解性のため、本発明に係る生理的冷却剤の塩は特に好ましい。さらに良好な水溶性は冷却剤または化合物がさらに容易に使用できることも意味する。

【0129】

驚くべきことに、本発明に係る化合物またはその塩は少ない投与量でさえ生体内での皮膚または粘膜に対する特に長い且つ強力な冷却効果を生じる共通の特性を有することが見いだされた。これは、強力な冷却効果をもたらすために本発明に係る冷却化合物またはその塩または本発明に係る冷却混合物は低投与量で済むことを意味する。したがって、本明細書に記載されている化合物は特に効率的な冷却物質である。これは本出願で言及されているTRPM8モジュレーターについて予測できなかったし、これらのモジュレーターすべてに当てはまるわけではない。

【0130】

さらに、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物は無色であり、且つ変色性ではなく、それは特に最終製品の保存及び／または応用に非常に有利である。その結果、本明細書に記載されている化合物は種々の調製品にて特に好適な添加剤として傑出している。加えて、本発明に係る化合物は味覚及び臭気にてほとんど中性なので、それらは、例えば、苦味のような否定的に認知される味覚印象を作り出すことなく、または意図される味覚または臭気の印象に悪影響を及ぼすことなく、中性の及び／または香味付けした調製品への組み込みに見事に適合している。

【0131】

本発明に係る冷却剤の塩はその中性で非荷電の同等物よりも良好な試験管内での効果を示し、それは口腔ケア部門で使用されると特に有利である。試験管内試験はまた、本発明に係る化合物の塩がその非荷電同等物よりも良好なTRPM8活性を示し、その結果、さらに強烈で且つ同時に効率的な冷却効果を示すことも示している。したがって、強力な冷却効果を生み出すのはほんの少量の本発明に係る化合物で済む（低いEC50値）。

【0132】

実験セクションで以下に示すように、化合物87の酸付加塩は133%のTRPM8活性化を有し、0.00695 μ MのEC値を有する。その対応物、すなわち、中性で非荷電の化合物27は同じ桁の、すなわち129.7%のTRPM8活性化を有する一方で、EC値は0.1 μ Mである。その結果、塩化合物は同じ濃度にてその非荷電同等物よりも強烈で且つ同時に効率的な冷却効果を示す。したがって、強力な冷却効果を生み出すために化合物87は化合物27よりも少量で済む（低いEC50値）。

【0133】

これまで、特に本発明に従って使用される化合物またはその塩がとにかく任意の冷却効果、且つ確かに特に長続きするわけではない冷却効果を有することができるという証拠は従来技術には存在しなかった。

【0134】

それと同時に驚くべきことは、本発明の冷却剤またはその塩が香料、特にステビオシドのような甘味料の既知の味覚短所を隠すことができるという事実である。特に、辛味の、苦味の及び金属性の後味は少量を加えただけでも効果的に隠される。

【0135】

したがって、本明細書に記載されている化合物は特に効率的な冷却物質として好適であり、それは種々の製剤に特に上手く組み込むことができる。そのさらに良好な溶解性のために、本発明に係る化合物の塩及び一層さらに好ましくは酸付加塩は口腔ケア部門での使

10

20

30

40

50

用に特に有利である。

【0136】

特に有利な特性、すなわち、特に強力で且つ効果的な及び好ましくは同時に長続きする冷却効果及び／または任意で望ましくない味覚印象の特に効率的なマスキングを伴う式（I）の冷却剤は、R1が、任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるベンジル基、任意で置換されるトリル基、任意で置換されるキシロリル基、任意で置換されるフェノール基、任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換されるテトラヒドロピラニル基、任意で置換されるピロリル基、任意で置換されるイミダゾリル基、任意で置換されるピリミジニル基、任意で置換されるオキサゾリル基、任意で置換されるインドリル基、任意で置換されるベンゾチオフェニル基、任意で置換されるフラニル基、任意で置換されるベンゾフラニル基、任意で置換されるチオフェニル基、任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基、任意で置換されるモルフォリニル基または任意で置換されるキノリニル基を表し、及び／またはR7が、任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるトリル基、任意で置換されるキシロリル基、任意で置換されるフェノール基、任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換されるテトラヒドロピラニル基、任意で置換されるピロリル基、任意で置換されるイミダゾリル基、任意で置換されるピリミジニル基、任意で置換されるオキサゾリル基、任意で置換されるインドリル基、任意で置換されるベンゾチオフェニル基、任意で置換されるフラニル基、任意で置換されるベンゾフラニル基、任意で置換されるチオフェニル基、任意で置換されるベンゾジオキサリル基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基、任意で置換されるモルフォリニル基または任意で置換されるキノリニル基を表す構造にて定常的に見いだされる。

10

20

【0137】

さらに好ましいのは、R1が任意で置換されるピリジニル基、任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基、任意で置換されるインドリル基、任意で置換されるフラニル基、任意で置換されるキノリニル基、任意で置換されるベンゾフラニル基、任意で置換されるベンジル基、任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるチオフェニル基、任意で置換されるベンゾチオフェニル基を表し、及び／またはR7が任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基、任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基、任意で置換されるフェノール基、任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるチオフェニル基及び任意で置換されるトリル基を表す化合物である。

30

【0138】

この文脈では、R1及びR7はそれぞれ互いに独立して選択され得るが、同じ基を表すこともでき、それによって好ましくはR1及びR7はそれぞれ任意で置換されるフェニル基及び／または任意で置換されるピリジニル基及び／または任意で置換されるチオフェニル基及び／または任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基を表す。これらの化合物は特に優れたTRPM8活性を示し、少量の適用でさえ並外れた強度の感覚的な冷却効果を生じることができる。

40

【0139】

本発明に従って好ましいのはまた、R1が任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基を表し、及び／またはR7が任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換される1,3-ベンゾジオキサリル基、任意で置換されるインドリル基、任意で置換されるフラニル基、任意で置換されるベンゾフラニル基、任意で置換されるチオフェニル基、任意で置換されるベンゾチオフェニル基または任意で置換されるキノリニル基を表す式（I）のそれら冷却剤である。

【0140】

50

10

20

30

40

50

れるチオフェニル基；あるいは

R 7 = 任意で置換されるベンゾフラニル基及び R 1 = 任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるピリジニル基または任意で置換されるピペリジニル基または任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基；あるいは

R 7 = 任意で置換されるチオフェニル基及び R 1 = 任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるピリジニル基または任意で置換されるピペリジニル基または任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基；あるいは

R 7 = 任意で置換されるベンゾチオフェニル基及び R 1 = 任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるピリジニル基または任意で置換されるピペリジニル基または任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基；あるいは

R 7 = 任意で置換されるキノリニル基及び R 1 = 任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるピリジニル基または任意で置換されるピペリジニル基または任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基を有する式 (I) のそれら冷却剤である。

【0141】

さらなる変形では、本発明は R 1 及び R 7 が同一であるまたは異なる一般式 (I) の化合物に関する。好ましくは R 1 及び R 7 は異なる。

【0142】

さらに好ましい変形では、したがって、一般式 (I) では、R 1 及び R 7 は同一である、または R 1 及び R 7 はそれぞれ独立して任意で置換されるフェニル基及び／または任意で置換されるピリジニル基及び／または任意で置換されるチオフェニル基及び／または任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサニル基を表す。特に強力な TRPM8 活性は異なる残基 R 1 及び R 7 について観察された。

【0143】

本発明に従って特に好ましいのは、R 1 が任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサニル基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基または任意で置換されるチオフェニル基を表す式 (II) の冷却剤、一層さらに好ましくは R 1 が任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるピリジニル基または任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキサニル基またはチオフェニル基を表す式 (II) の冷却剤であり、前記フェニル基、ピリジニル基及び 1, 3-ベンゾジオキサニル基は特に好ましい。そのような物質は特に感覚調査にて特に効果的な冷却物質であることが判明しており、顕著に高い冷却強度及び TRPM8 活性化を示す。

【0144】

一層さらに好ましい変形では、一般式 (I) にて R 1 と R 7、R 2 と R 5 及び R 3 と R 6 はそれぞれ同一であり、好ましくは対称性アミン化合物を形成する。

【0145】

本発明の特に好ましい変形では、一般式 (I) には少なくとも 1 つの芳香族構造、例えば、少なくとも 1 つの芳香族置換基 R 1 ~ R 7、例えば、任意で置換されるフェニル基及び／または任意で置換されるピリジニル基及び／または任意で置換されるチオフェニル基が含有される。驚くべきことに、これらの化合物は強力な TRPM8 活性化による特に強烈で同時に効率的な冷却効果をもたらす、それによって強力かつ効率的な冷却感覚を惹起するのに本発明に係る物質は低濃度で済むことが示されている。

【0146】

さらに、前述の任意で置換される基 R 1 及び／または R 7 は任意でそれ自体、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換されるモルフォリニル基、任意で置換されるヘキサメチレンイミニル基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるテトラヒドロピ

10

20

30

40

50

ロリル基、任意で置換されるアルキル-ピペリジニル基、任意で置換されるチオモルフォリニル基、任意で置換されるピロリル基、任意で置換されるチオアルコキシ基、任意で置換されるアルコキシ基及び任意で置換されるフェニル基から成る群から置換基として選択される1以上の置換基を有する。特に好ましい置換基は置換基としての任意で置換されるピリジニル基及び／または任意で置換されるアルコキシ基である。

【0147】

特に高いTRPM8活性化または効率的な冷却効果を達成するために、任意で置換されるピペリジニル基による残基R1及び／またはR7の置換は特に好ましい。

【0148】

一般式(I)または一般式(II)によって定義されているような生理的冷却剤のうち、以下の構造を有する化合物は明白に除外される。

10

20

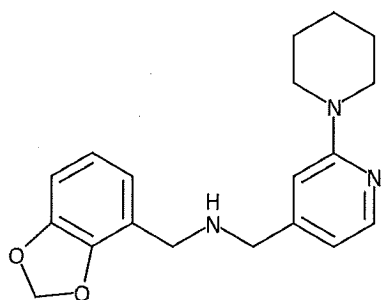
30

40

50

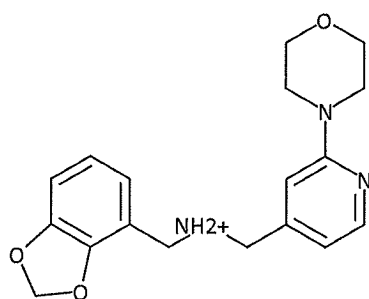
【化 4 - 1】

(1)



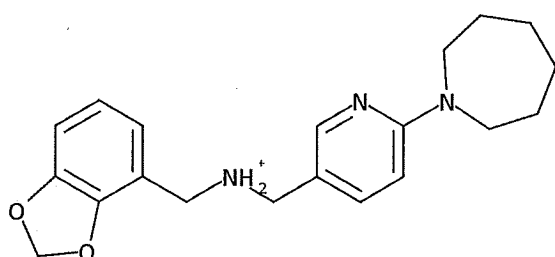
10

(2)



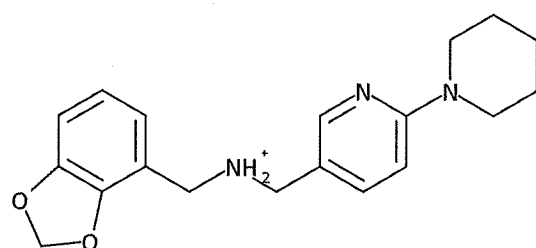
20

(3)



30

(4)

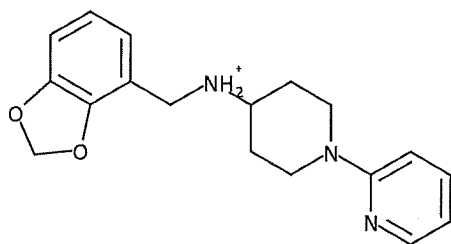


40

50

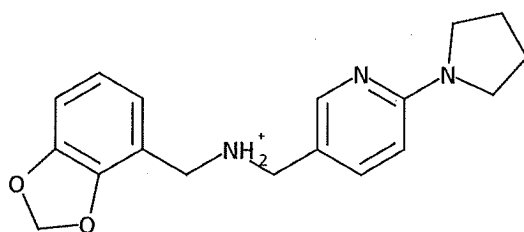
【化 4 - 2】

(5)



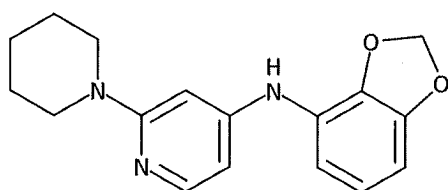
10

(6)

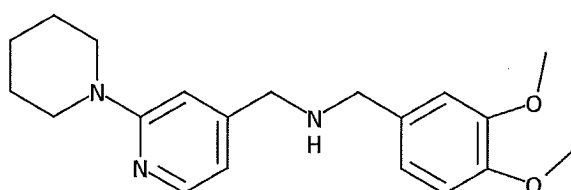


20

(7)



(8)



30

【0149】

しかしながら、この排除は、それが以下で詳細に説明するようなこれらの特定の化合物の使用に関する限り、適用されない。

【0150】

特に好ましいのは、表 1 に示す化合物から成る群から選択される一般式 (I) または一般式 (II) の生理的冷却剤である。

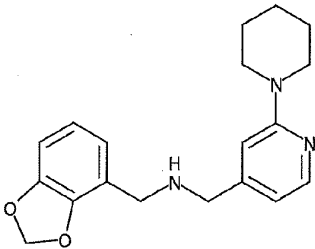
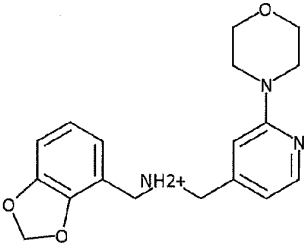
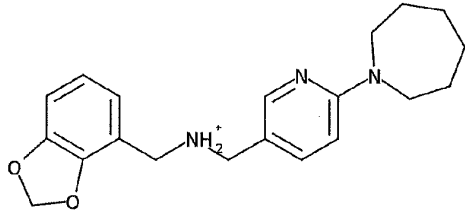
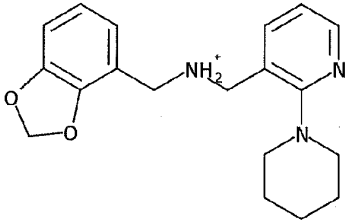
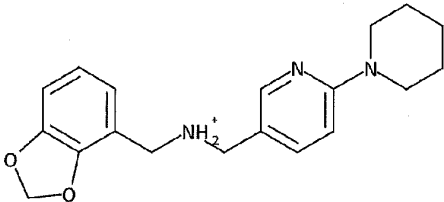
40

【0151】

50

【表 1 - 1】

表 1. TRPM8 の % での相対活性化を伴う本発明に係る構造

構造	相対的 TRPM8 活性化 (%)	化合物
	158	化合物1
	82	化合物2
	18.1	化合物3
	69.8	化合物4
	8.5	化合物5

10

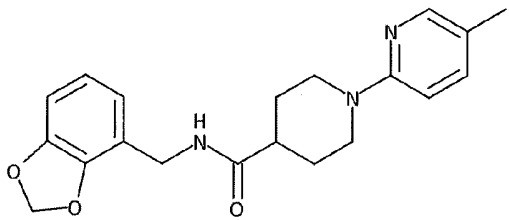
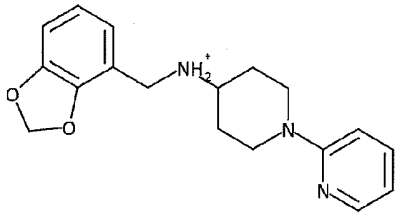
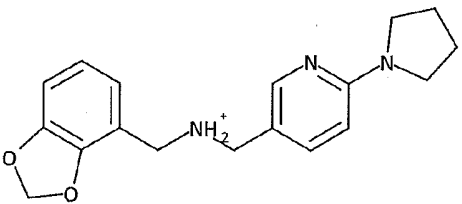
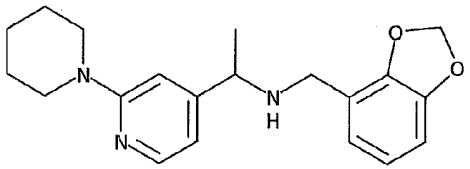
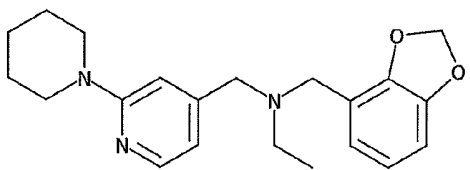
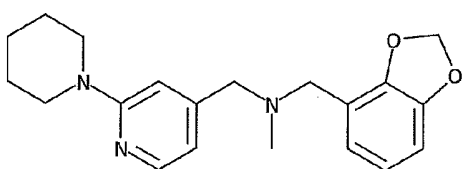
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	2.4	化合物5 a
	20.8	化合物6
	5.5	化合物7
	174.6	化合物8
	-	化合物9
	22	化合物10

10

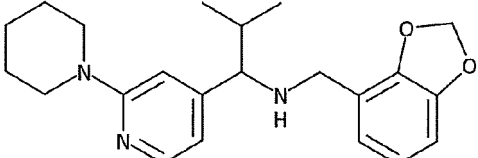
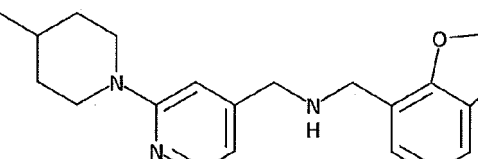
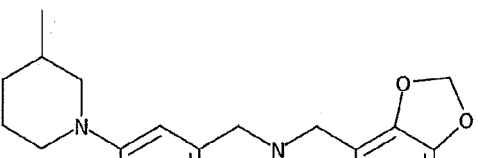
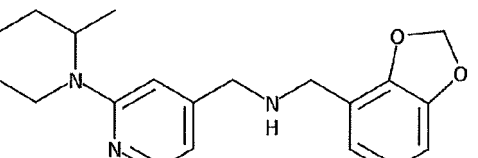
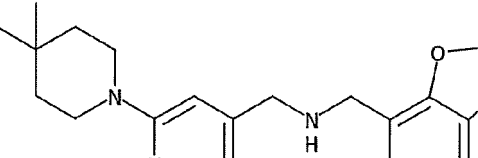
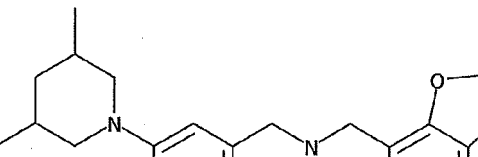
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	110	化合物11
	104	化合物12
	112	化合物13
	137.5	化合物14
	107	化合物15
	132.7	化合物16

10

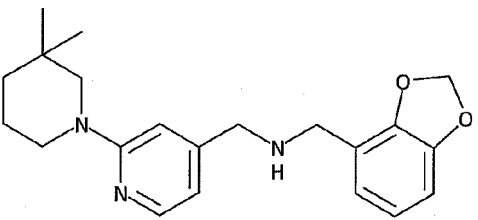
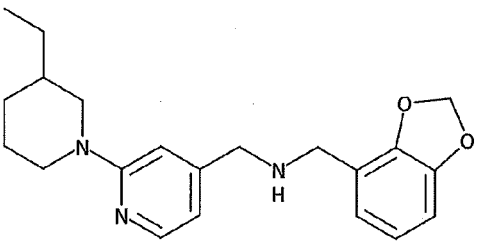
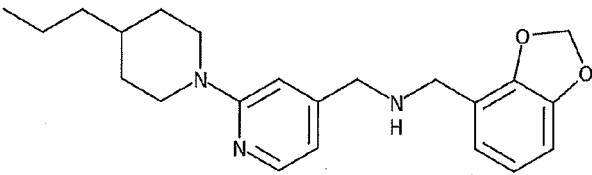
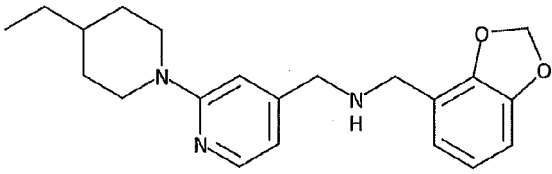
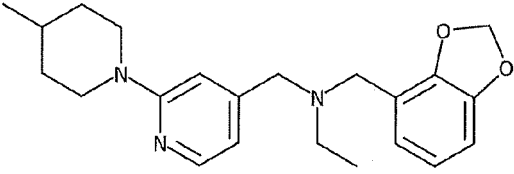
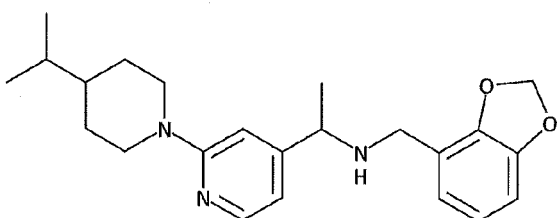
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	149.5	化合物17
	123.9	化合物18
	-0.8	化合物18 a
	16	化合物19
	3.4	化合物19 a
	25.8	化合物20

10

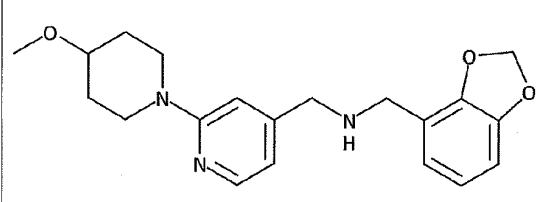
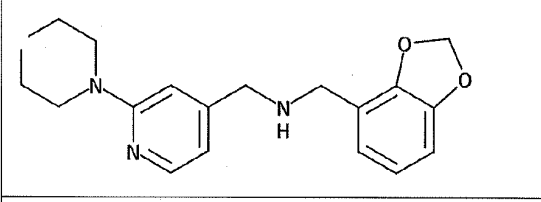
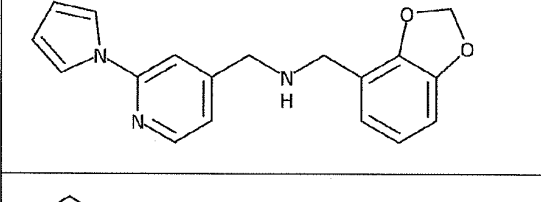
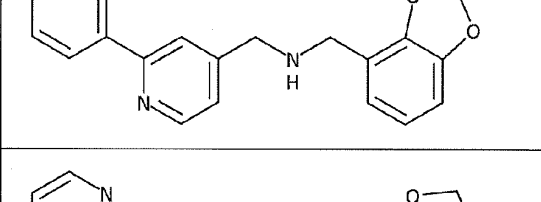
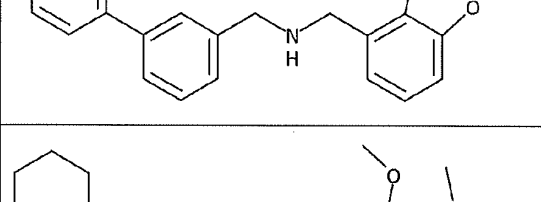
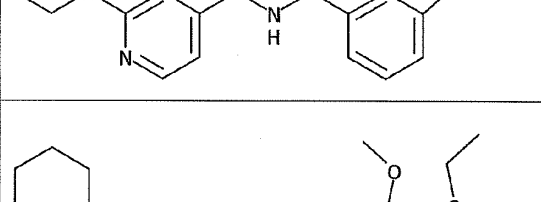
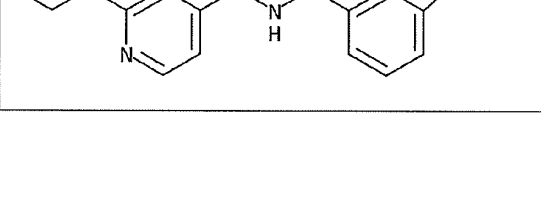
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	43.1	化合物21
	155.4	化合物22
	3	化合物22 a
	-1.9	化合物22 b
	3.6	化合物22 c
	120.8	化合物23
	112.7	化合物24

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

	82	化合物25
	92.7	化合物26
	129.7	化合物27
	5.4	化合物28
	73	化合物29
	9	化合物30
	0	化合物31

10

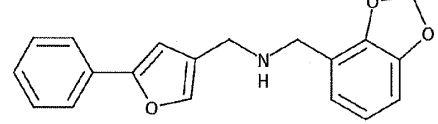
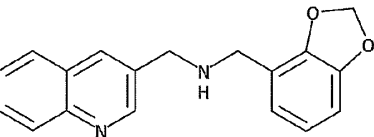
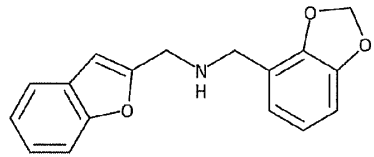
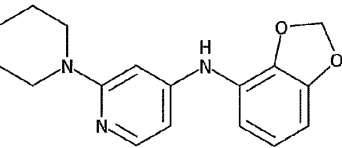
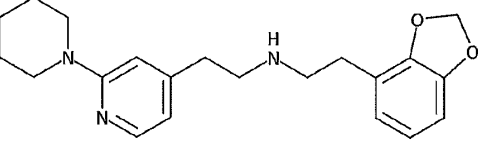
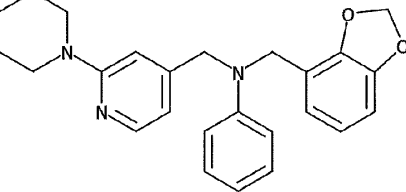
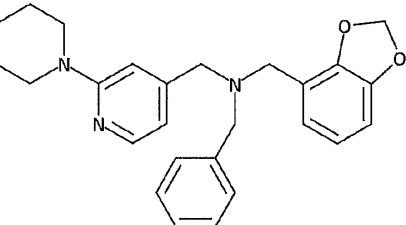
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	0	化合物31 a
	27.7	化合物32
	1.3	化合物32 a
	9.4	化合物33
	6.49	化合物34
	0	化合物35
	2	化合物36

10

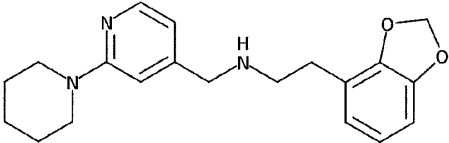
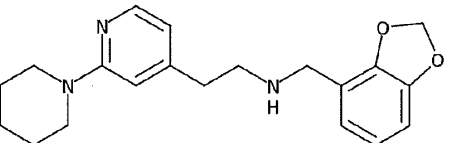
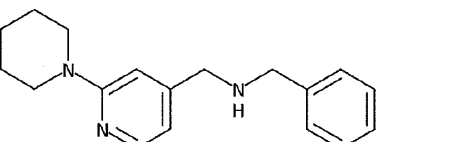
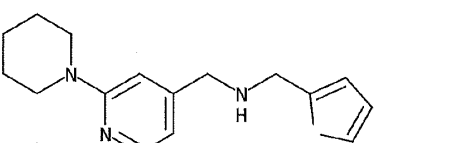
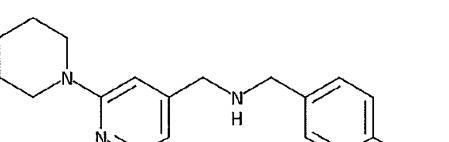
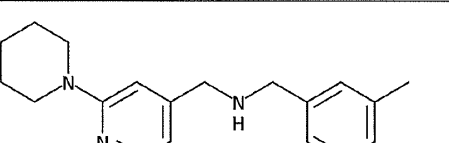
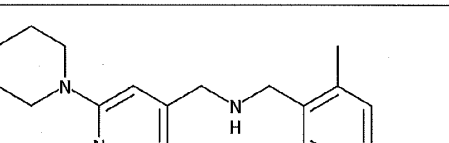
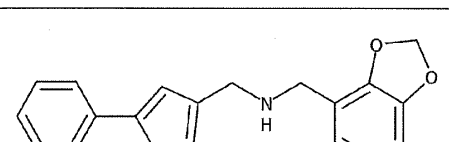
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	18.2	化合物37
	15.8	化合物38
	116.4	化合物39
	112.4	化合物40
	117.9	化合物41
	107.3	化合物42
	100.9	化合物43
	0	化合物43 a

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

	42	化合物44
	10.7	化合物45
	3	化合物46
	102.5	化合物47
	84.7	化合物48
	113.3	化合物49
	97.1	化合物50

10

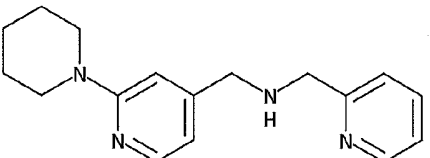
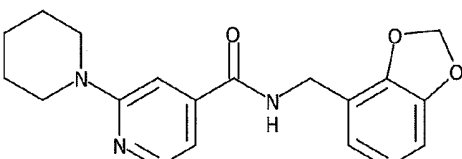
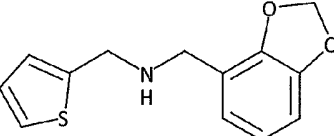
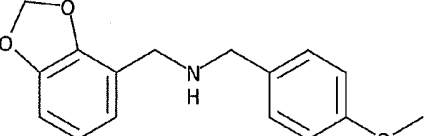
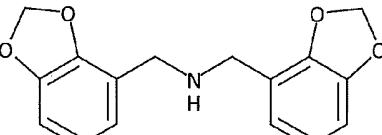
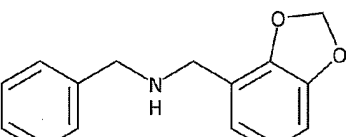
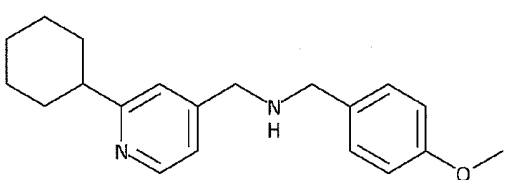
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	102.6	化合物51
	0	化合物51 a
	0	化合物52
	2	化合物53
	3	化合物54
	1	化合物55
	120	化合物56

10

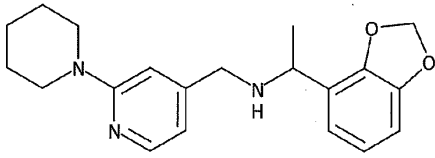
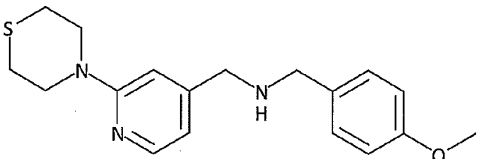
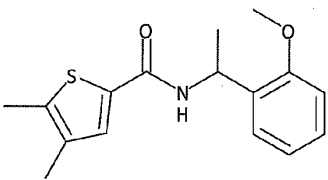
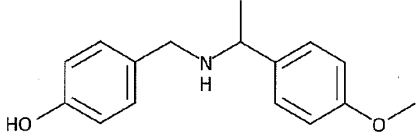
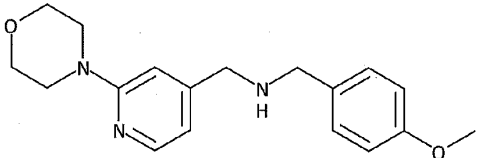
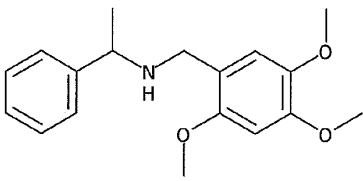
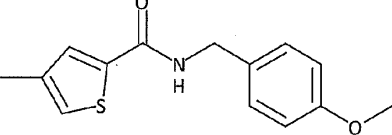
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	8	化合物57
	131	化合物58
	-4	化合物59
	6	化合物60
	114	化合物61
	14	化合物62
	-1	化合物63

10

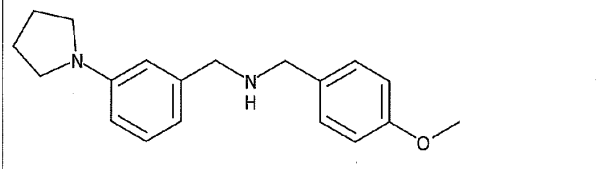
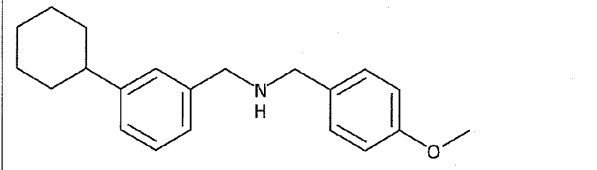
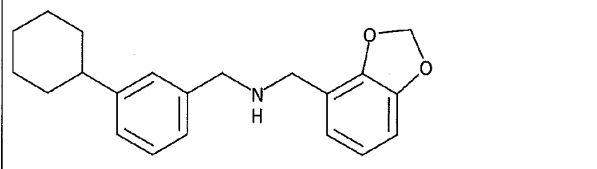
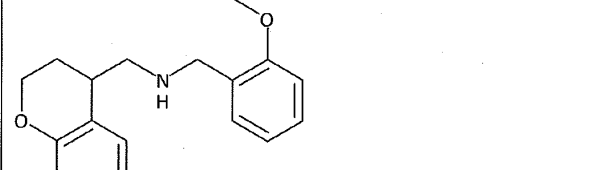
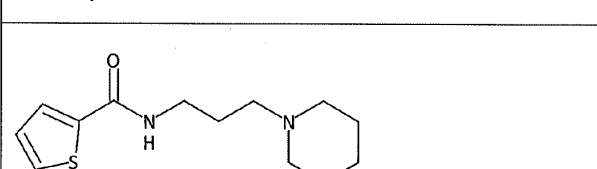
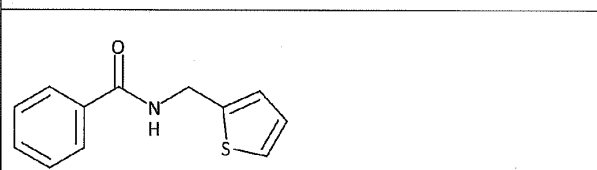
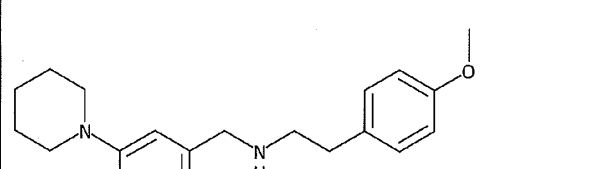
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	108	化合物64
	75	化合物65
	2	化合物66
	-1	化合物67
	0	化合物68
	0	化合物69
	-	化合物70

10

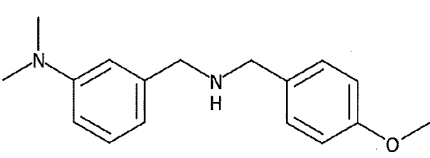
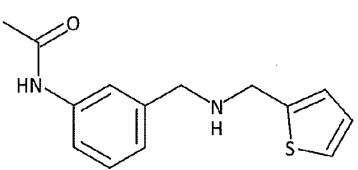
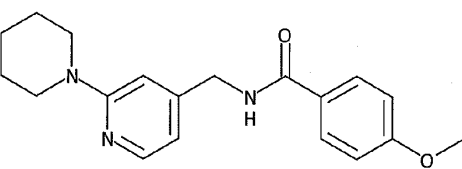
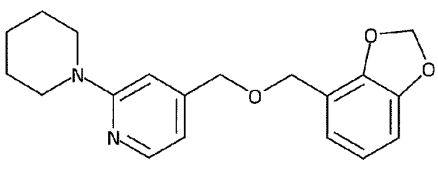
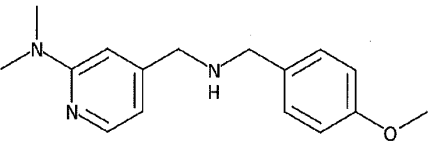
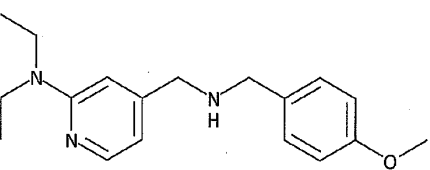
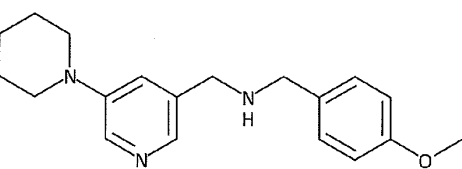
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	67	化合物71
	2	化合物72
	-3	化合物73
	1	化合物74
	113	化合物75
	114	化合物76
	-	化合物77

10

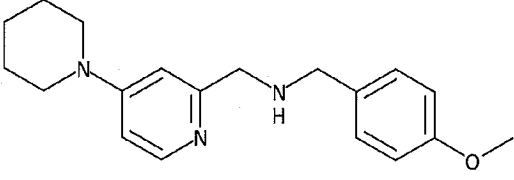
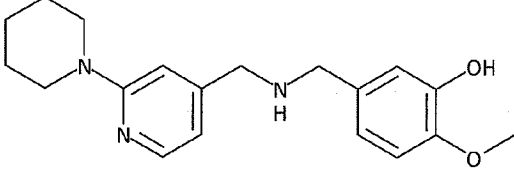
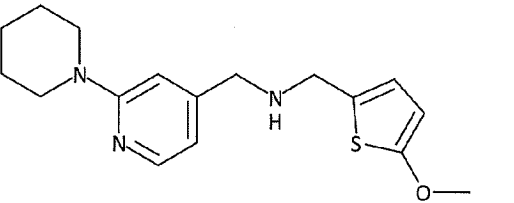
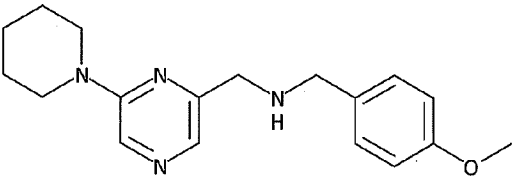
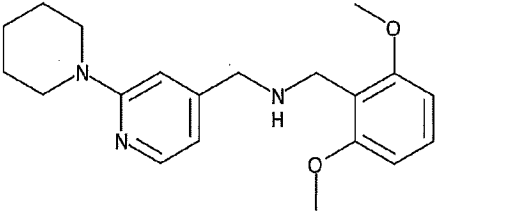
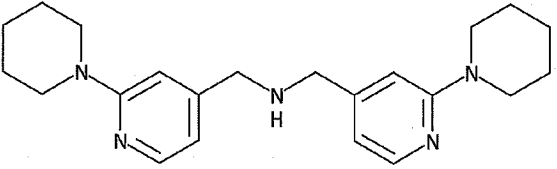
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	-	化合物79
	113	化合物80
	-	化合物81
	-	化合物82
	86	化合物83
	57	化合物84

10

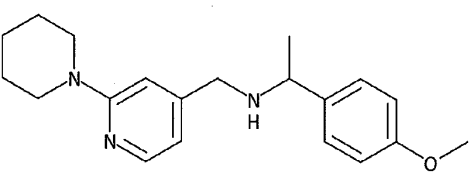
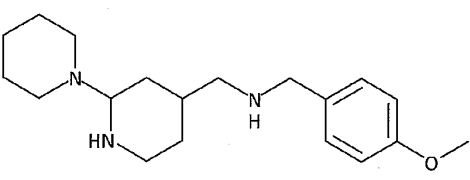
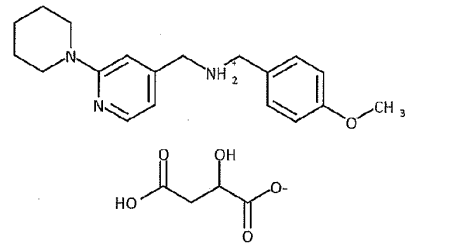
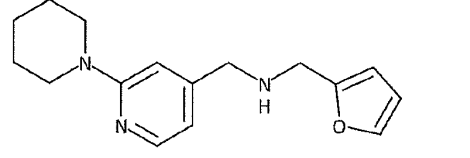
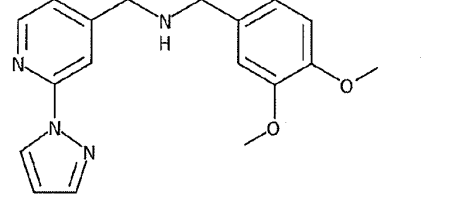
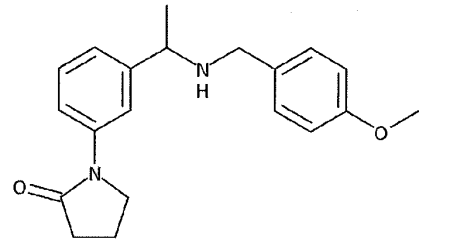
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	118	化合物85
	-	化合物86
	133	化合物87
	-	化合物88
	-	化合物89
	-	化合物90

特に化合物 1、2、4、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、25、26、27、29、39、40、41、42、43、47、48、49、50、51、56、58、61、64、65、71、75、76、80、83、84、85 及び 87 ならびにさらに好ましくは化合物 1、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、42、43、47、49、51、56、58、61、64、75、76、80、85 及び 87 ならびに特に好ましくは化合物 1、8、11、13、14、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、49、56、58、61、75、76、80、85 及び 87。

【0152】

10

20

30

40

50

表 1 に列挙されている一般式 (I) または (II) に係る冷却剤は、中性の非荷電形態、または上記で詳細に記載されたような無機もしくは有機の酸、一価もしくは多価のカルボン酸との酸付加塩のような塩の形態でのいずれかで存在する。この点で、前述したことがここでも同様に適用される。

【0153】

表 1 に係る冷却剤は立体異性体として純粋な形態で、または異なる立体異性体の混合物として存在することができ、その結果、この方法で製剤にて使用することができる。

【0154】

驚くべきことに、本発明の化合物は特に高い TRPM8 活性化を示すので冷却剤として見事に適合している。

10

【0155】

最も好ましい冷却剤、すなわち、特に効率的で強力な TRPM8 活性化、すなわち、低適用率にて効率的で強力な冷却効果を持つ冷却剤は、化合物 1、2、4、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、25、26、27、29、39、40、41、42、43、47、48、49、50、51、56、58、61、64、65、71、75、76、80、83、84、85 及び 87 (TRPM8 活性化 $\geq 50\%$) ならびに特に化合物 1、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、42、43、47、49、51、56、58、61、64、75、76、80、85 及び 87 (TRPM8 活性化 $\geq 100\%$) である。特に好ましいのは、並外れて高い TRPM8 活性 (TRPM8 活性化 $\geq 110\%$) を示す化合物 1、8、11、13、14、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、49、56、58、61、75、76、80、85 及び 87 である。

20

【0156】

傑出した TRPM8 の相対的活性化のために、化合物 8 (174.6% の TRPM8 活性)、27 (129.7% の TRPM8 活性化) 及び 39 (116.4% の TRPM8 活性化) は最も好ましい。

【0157】

加えて、n 及び m が双方とも 1 である式 (I) 及び (II) の化合物は決定された TRPM8 活性に関して好ましいと思われる。

【0158】

一層さらに好ましいのは表 2 に示す化合物から成る群から選択される一般式 (I) または (II) の生理的冷却剤である。

30

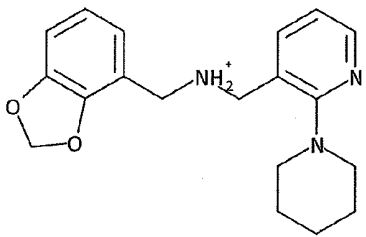
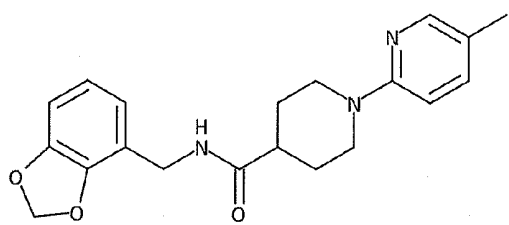
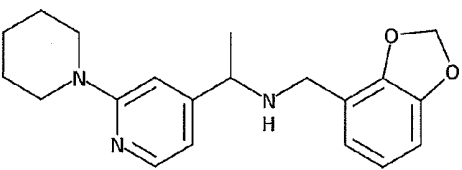
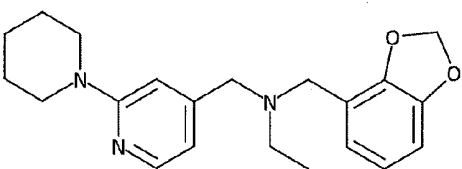
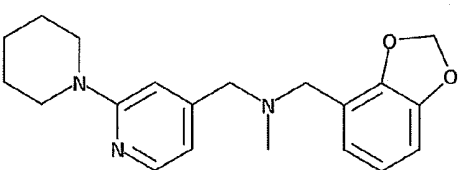
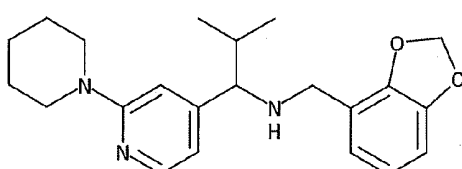
【0159】

40

50

【表 2 - 1】

表 2. %でのTRPM8 相対活性化を伴う本発明に係る構造

構造	相対的TRPM8 活性化 (%)	化合物
	69.8	化合物4
	2.4	化合物5a
	174.6	化合物8
	-	化合物9
	22	化合物10
	110	化合物11

10

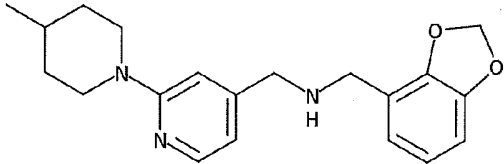
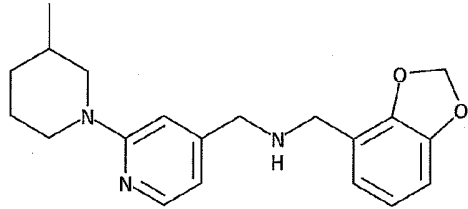
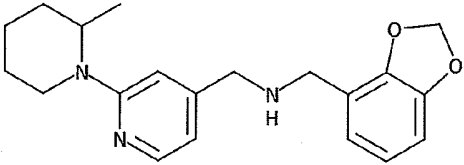
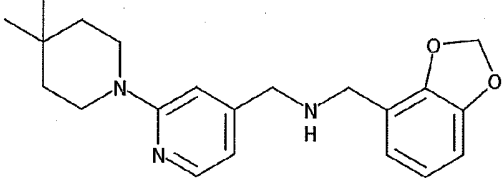
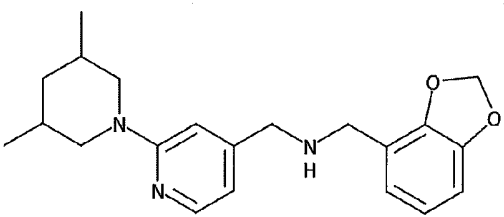
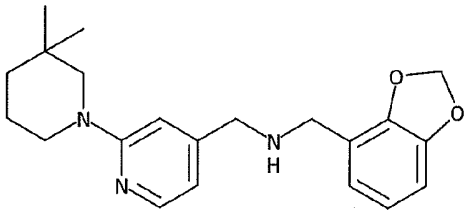
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	104	化合物12
	112	化合物13
	137.5	化合物14
	107	化合物15
	132.7	化合物16
	149.5	化合物17

10

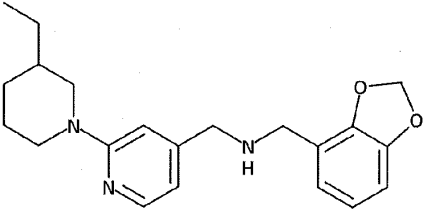
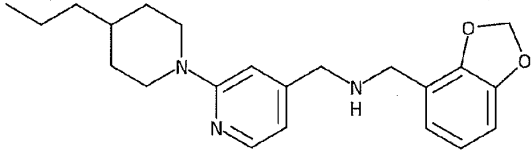
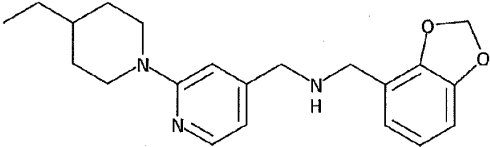
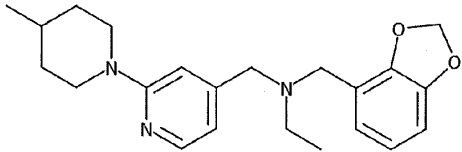
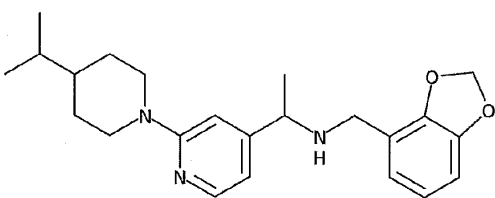
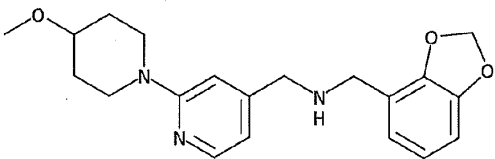
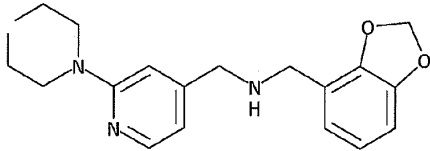
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	123.9	化合物18
	-0.8	化合物18a
	16	化合物19
	3.4	化合物19a
	25.8	化合物20
	43.1	化合物21
	155.4	化合物22

10

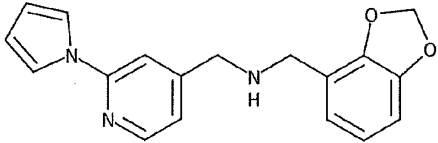
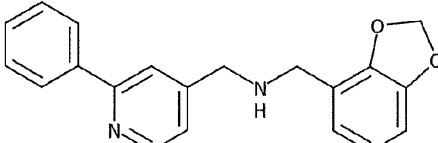
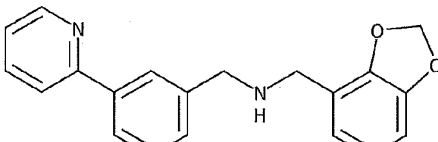
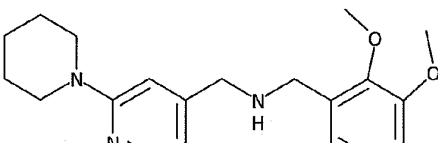
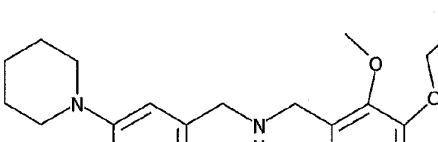
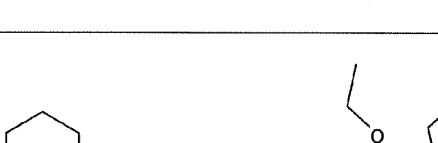
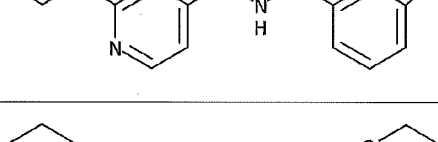
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	3	化合物22a
	-1.9	化合物22b
	3.6	化合物22c
	120.8	化合物23
	112.7	化合物24
	82	化合物25
	92.7	化合物26

10

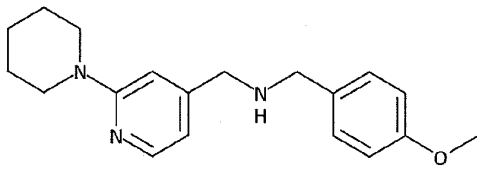
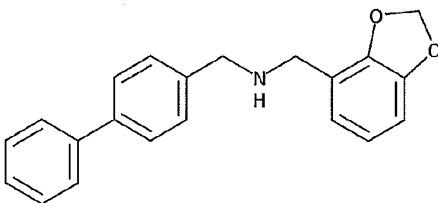
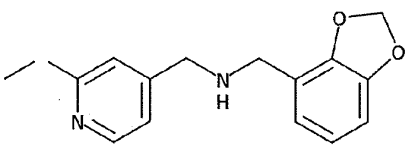
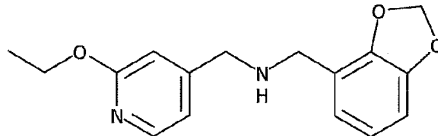
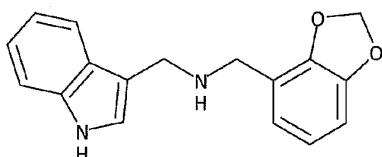
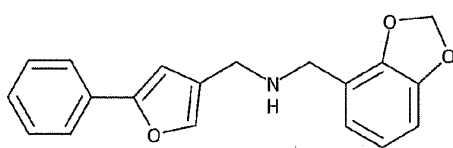
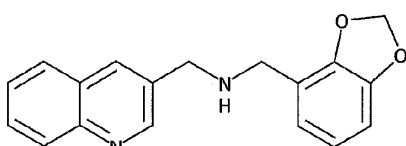
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	129.7	化合物27
	5.4	化合物28
	73	化合物29
	9	化合物30
	0	化合物31
	0	化合物31a
	27.7	化合物32

10

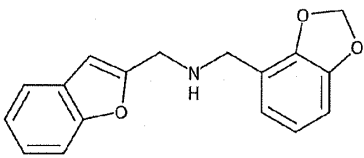
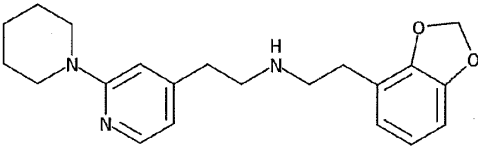
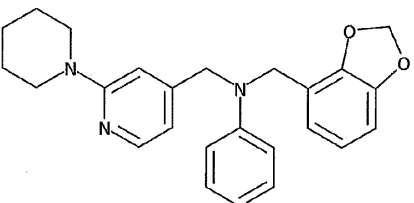
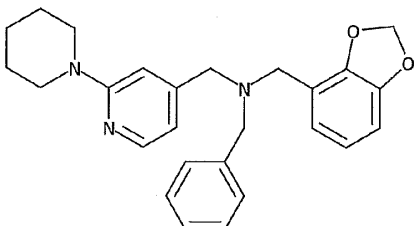
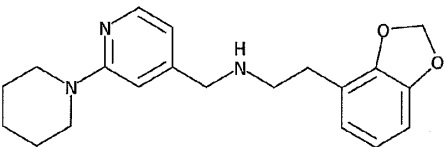
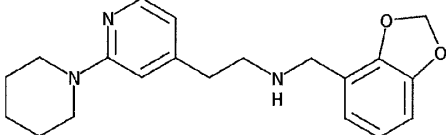
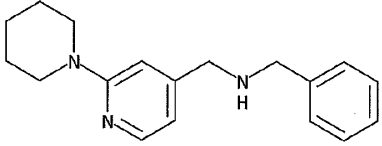
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	1.3	化合物32a
	6.49	化合物34
	0	化合物35
	2	化合物36
	18.2	化合物37
	15.8	化合物38
	116.4	化合物39

10

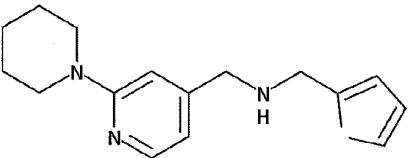
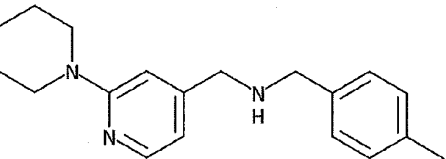
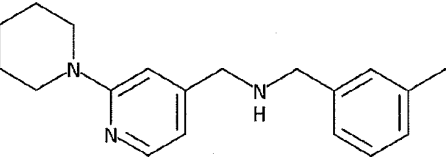
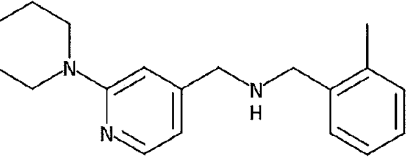
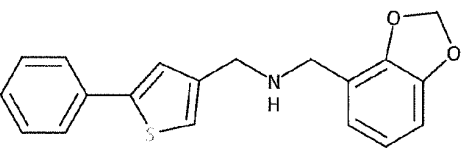
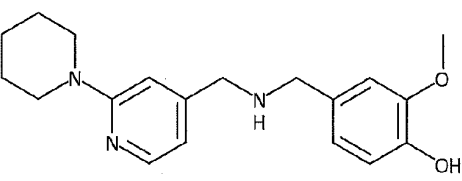
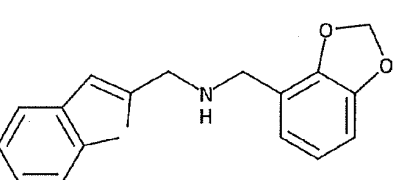
20

30

40

50

【表 2 - 7】

	112.4	化合物40
	117.9	化合物41
	107.3	化合物42
	100.9	化合物43
	0	化合物43a
	42	化合物44
	10.7	化合物45

10

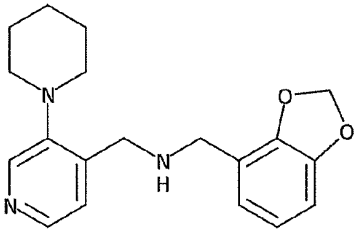
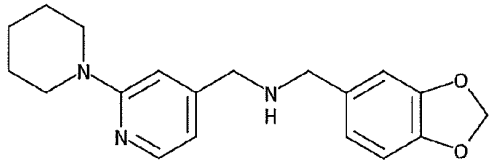
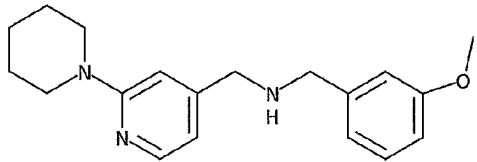
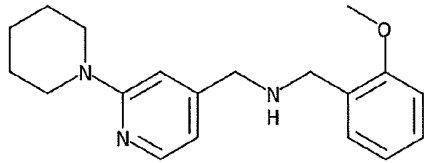
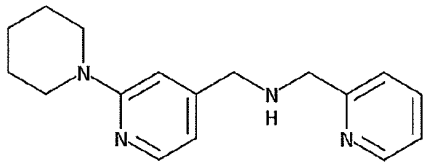
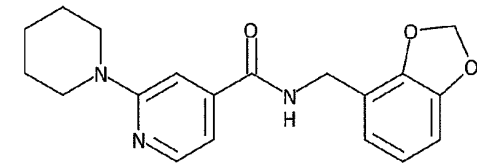
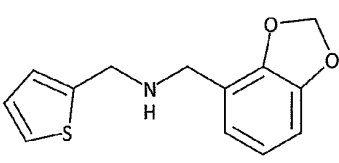
20

30

40

50

【表 2 - 8】

	3	化合物46
	102.5	化合物47
	113.3	化合物49
	97.1	化合物50
	102.6	化合物51
	0	化合物51a
	0	化合物52

10

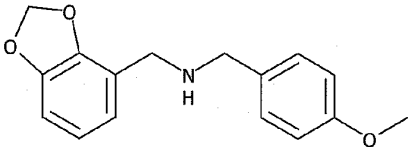
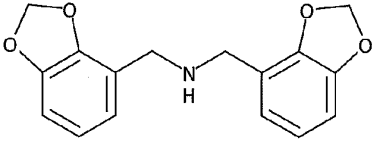
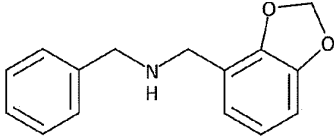
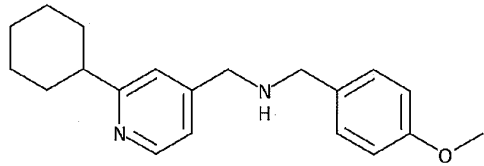
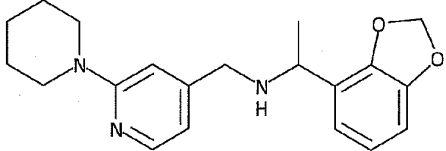
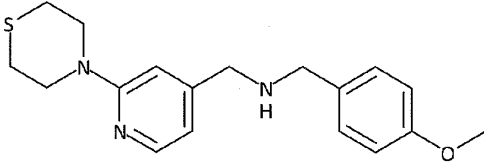
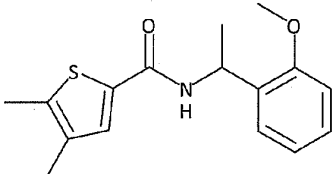
20

30

40

50

【表 2 - 9】

	2	化合物53
	3	化合物54
	1	化合物55
	120	化合物56
	8	化合物57
	131	化合物58
	-4	化合物59

10

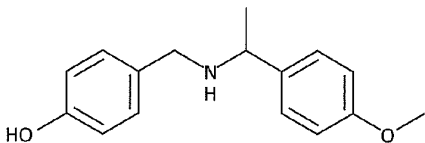
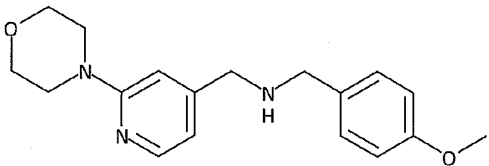
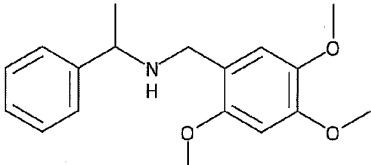
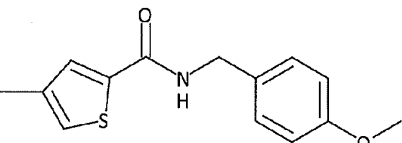
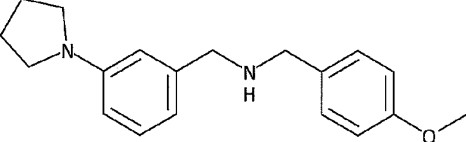
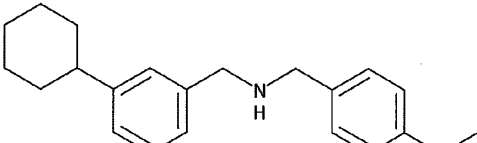
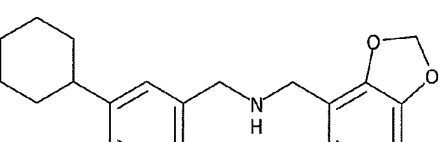
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

	6	化合物60
	114	化合物61
	14	化合物62
	-1	化合物63
	108	化合物64
	75	化合物65
	2	化合物66

10

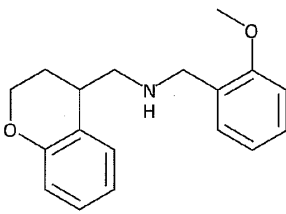
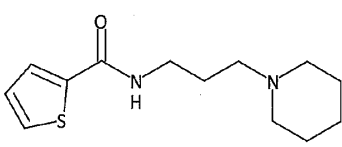
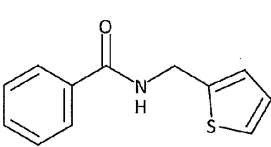
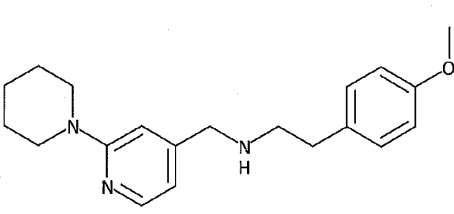
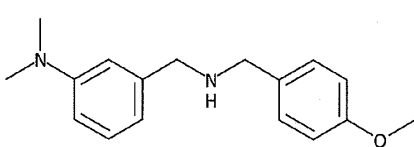
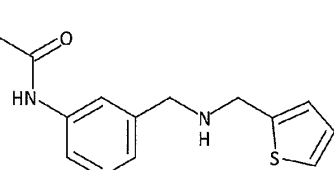
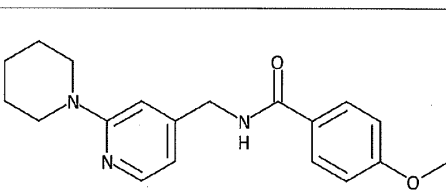
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

	-1	化合物67
	0	化合物68
	0	化合物69
	-	化合物70
	67	化合物71
	2	化合物72
	-3	化合物73

10

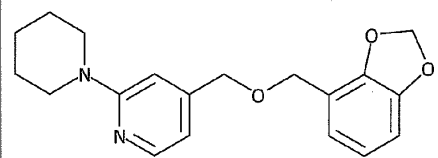
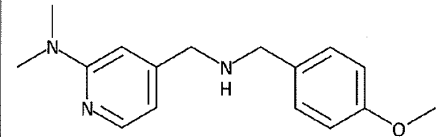
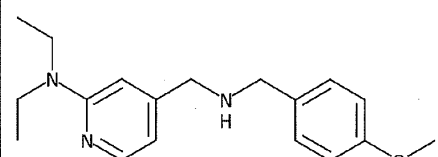
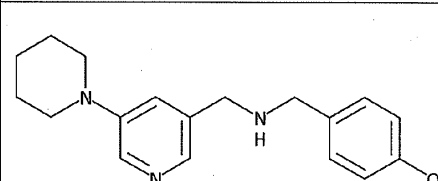
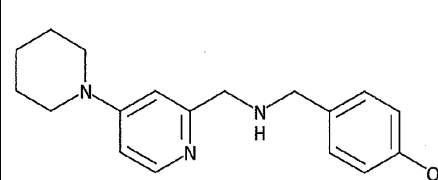
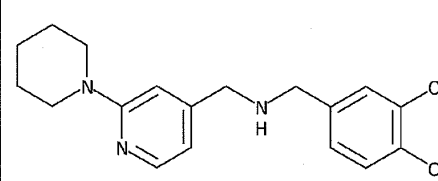
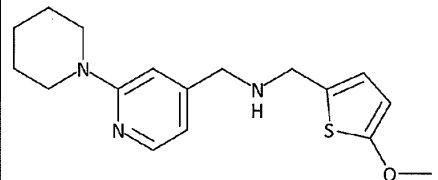
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

	1	化合物74
	113	化合物75
	114	化合物76
	-	化合物77
	-	化合物79
	113	化合物80
	-	化合物81

10

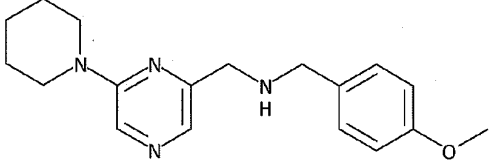
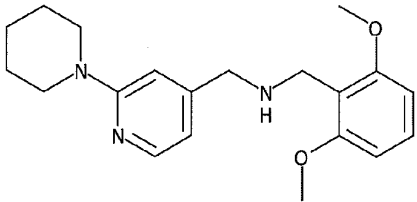
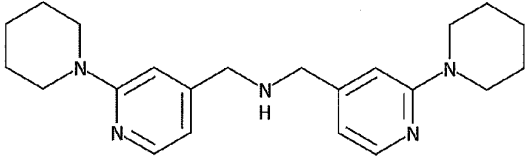
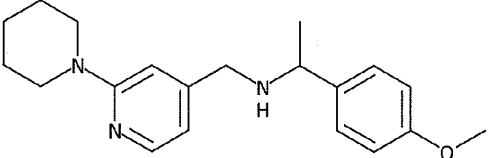
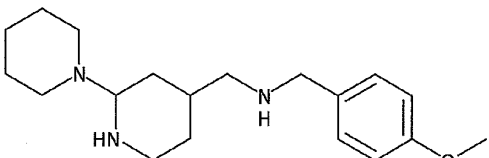
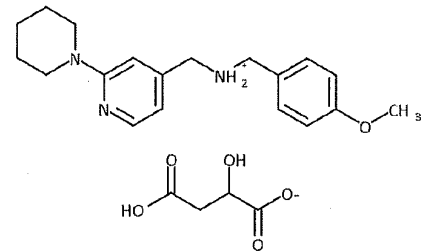
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

	-	化合物82
	86	化合物83
	57	化合物84
	118	化合物85
	-	化合物86
	133	化合物87

10

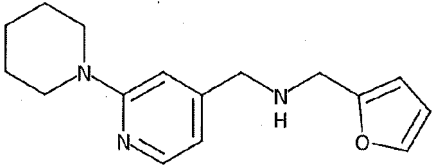
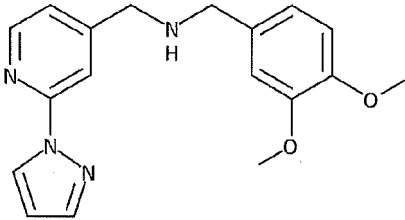
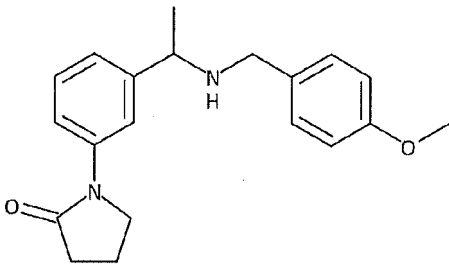
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

	-	化合物88
	-	化合物89
	-	化合物90

10

20

特に化合物 4、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、25、26、27、29、39、40、41、42、43、47、49、50、51、56、58、61、64、65、71、75、76、80、83、84、85 及び 87 (TRPM8 活性 $\geq$ 50%) 及びさらに好ましくは化合物 8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、42、43、47、49、51、56、58、61、64、75、76、80、85 及び 87 (TRPM8 活性 $\geq$ 100%) 及び特に好ましくは化合物 8、11、13、14、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、49、56、58、61、75、76、80、85 及び 87 (TRPM8 活性 $\geq$ 110%)。

30

【0160】

表 2 に列挙されている一般式 (I) または (II) に係る冷却剤は、中性の非荷電形態、または上記で詳細に記載されたような無機もしくは有機の酸、一価もしくは多価のカルボン酸との酸付加塩のような塩の形態でのいずれかで存在する。この点で、前述したことがここでも同様に適用される。

【0161】

特に好ましいのは、一般式 (I) または (II) にて R1 が任意で置換されるフェニル基 (アリール基) 及び／または任意で置換されるチオフェニル基 (ヘテロアリール基) 及び／または任意で置換されるピリジニル基 (ヘテロアリール基) 及び／または任意で置換される 1,3-ベンゾジオキソリル基であり、且つ R7 が任意で置換されるフェニル基 (アリール基) 及び／または任意で置換されるチオフェニル基 (ヘテロアリール基) 及び／または任意で置換されるピリジニル基 (ヘテロアリール基) 及び／または任意で置換される 1,3-ベンゾジオキソリル基を表す化合物である。これらの化合物については、特に高い TRPM8 活性及び感覚的な強力な冷却効果が決定されてもよい。非常に少量の適用でさえ、化合物は従来技術の化合物と比べて有意に高い冷却強度を示す。

40

【0162】

その TRPM8 の相対活性化のために、化合物 8 (174.6% の TRPM8 活性化)

50

、27（129.7%のTRPM8活性化）及び39（116.4%のTRPM8活性化）は最も好ましい。

【0163】

化合物8はR1がベンゾジオキソール-4-イル基を表し、且つR7が置換ヘテロアリアル基（ここでは置換ピリジニル基）を表すことを特徴とする。さらに正確には、ピリジニル基はヘテロシクロアルキル基（ピペリジニル基）によって置換される。

【0164】

化合物27はR1がアニソール基、すなわち、置換された炭環式及び6員環のアリール残基（ここではアルコキシ基で置換されたフェニル基）を表し、且つR7が置換されたヘテロアリアル基（ここでは、ピリジニル基で置換された）を表すことを特徴とする。さら

10

【0165】

化合物39では、その一方で、例えば、アリール残基、すなわち、フェニル基はさらに置換されることはない。

【0166】

これらの化合物は特に高いTRPM8活性を有し、その結果、強力で、同時に効率的な冷却効果を示し、すなわち、強力な冷却効果を生み出すのに本発明に係る物質は少量で済む（低いEC50値、表5の実験データを参照のこと）ことが示されている。強力な冷却効果は感覚評価、すなわち、代表的な試料の試食にて実証されてもよい。したがって、パネリストらは6.84を持つ化合物27の冷却効果及び7.02を持つ化合物39の冷却効果（5ppmの適用量での各場合）を評価した。したがって、双方の化合物の使用量を考慮して感覚的に評価された冷却強度は、参照としての冷却物質WS-3を6倍高濃度で測定した値をはるかに上回っていた（使用した量：30ppm；感覚で判定した冷却強度：5.4）。

20

【0167】

R1が任意で置換されるチオフェニル基（ヘテロアリアル基）、且つR7が任意で置換されるピリジニル基（ヘテロアリアル基）である化合物40は非常に高いTRPM8活性および感覚的に強烈に認知される冷却効果（感覚的冷却強度：7.5）も示すので、特に効率的な冷却剤として好適である。

30

【0168】

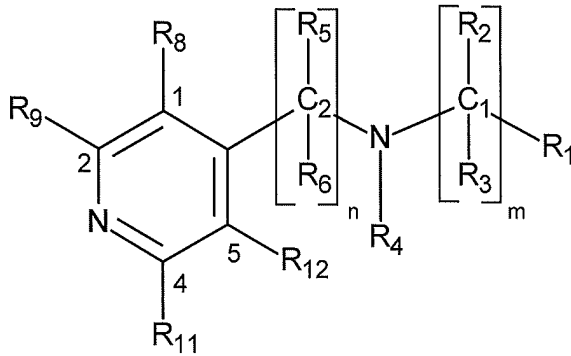
言及されている化合物はすべて、残基R1及び／またはR7として少なくとも1つの芳香族構造を有するという共通点がある。前記物質は非常に高い冷却強度を感覚的に示し、並外れて高いTRPM8活性化を特徴とする。

【0169】

上記の表に基づいて、一般式（IIIa）または（IIIb）のもとでさらに要約され、特定され得る、特に一般式（I）または（II）の化合物は特に高いTRPM8活性を示し、その結果、高い冷却強度とともに特に効率的な冷却効果も示すと結論付けることができる。

40

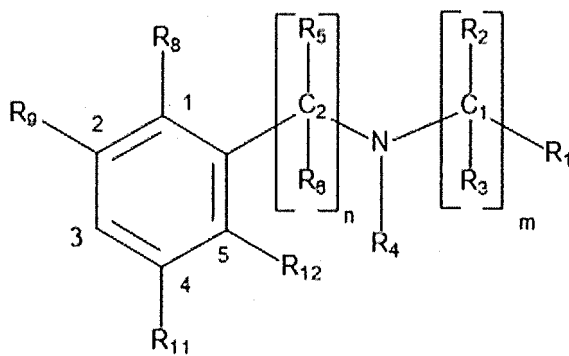
【化 5】



式 (I I I a) または

10

【化 6】



式 (I I I b)

20

式中、残基はそれぞれ、式 (I) に従って上記で定義された意味を有し、その際、好ましくは残基は以下の基を表す：

R 1 は好ましくは任意で置換されるアリールまたはヘテロアリール基、さらに好ましくは任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるチオフェニル基または任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキソリル基を表し；

30

その際、好ましくは任意で置換されるヘテロアリール基の残基 R 8、R 9、R 11 及び R 12 のうちの少なくとも 1 つは水素原子を表さないが、好ましくは残基 R 9 が水素原子を表さず、その際、R 9 は好ましくは任意で置換されるヘテロシクロアルキル基を表し、さらに好ましくは任意で置換されるピペリジニル基を表す。

【0170】

式 (I I I a) の好ましい変形では、R 1 は任意で置換されるフェニル基、任意で置換されるベンジル基、任意で置換されるトリル基、任意で置換されるキシロリル基、任意で置換されるフェノール基、任意で置換されるジヒドロキシベンゼン基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換されるテトラヒドロピラニル基、任意で置換されるピロリル基、任意で置換されるイミダゾリル基、任意で置換されるピリミジニル基、任意で置換されるオキサゾリル基、任意で置換されるインドリル基、任意で置換されるベンゾチオフェニル基、任意で置換されるフラニル基、任意で置換されるベンゾフラニル基、任意で置換されるチオフェニル基、任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキソリル基、任意で置換されるベンゾジオキサニル基、任意で置換されるモルフォリニル基または任意で置換されるキノリニル基を表す。

40

【0171】

式 (I I I a) の一層さらに好ましい変形では、

R 1 は任意で置換されるベンゾジオキソリル基を表す、または

R 1 は任意で置換されるフェニル基を表す、または

50

R₁は任意で置換されるベンゾジオキサニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるチオフェニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるピリジニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるフラニル基を表す。
そのような化合物は特に高いTRPM8活性を示す。

【0172】

一般式（III a）の最も好ましい変形では、
R₁は任意で置換されるベンゾジオキサニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるフェニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるチオフェニル基を表す、または
R₁は任意で置換されるピリジニル基を表す。
そのような化合物は特に高いTRPM8活性 $\geq 100\%$ を有する。

10

【0173】

一層さらに好ましくは、一般式（III a）のR₁-ベンゾジオキサニル基は置換されない；または一般式（III a）のR₁-フェニル基は少なくとも1つのOH基で、または少なくとも1つのアルキル基で、好ましくはメチルもしくはエチルもしくはそれらの混合物で、または少なくとも1つのアルコキシ基で、好ましくはエトキシもしくはメトキシもしくはそれらの混合物で、または少なくとも1つのフェニル基で、または少なくとも1つのアルキルチオ基で、好ましくはメチルチオで置換される；あるいはR₁-チオフェニル基は少なくとも1つのアルコキシ基で、好ましくはエトキシもしくはメトキシもしくはそれらの混合物で置換される。

20

【0174】

少なくとも1つのアルキル置換基または少なくとも1つのアルコキシ置換基はC₂-N-C₁リンカーに対してオルト位、メタ位、またはパラ位でR₁-フェニル基に連結されるが、好ましくは一般式（III a）のリンカーに対してパラ位で連結される。そのような化合物は特に高いTRPM8活性を示す。

【0175】

一般式（III a）の残基R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は互いに独立して水素、直鎖または分岐鎖のアルキル基、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、またはベンジル基を表す。

30

【0176】

残基R₂、R₃、R₅またはR₆は好ましくはそれぞれ水素原子及び／またはアルキル基を表す。一層さらに好ましいのはそれぞれR₂、R₃、R₅またはR₆のメチル、エチルまたは直鎖または分岐鎖のプロピルであり、一層さらに好ましいのはメチル基である。しかしながら、水素ラジカルは特に好ましい。

【0177】

好ましくは、C₂-N-C₁リンカーの窒素原子上のR₄は水素、メチルまたはエチルである。

【0178】

式（III a）におけるピリジン環上の残基R₈、R₉、R₁₁及びR₁₂は独立して水素、任意で置換されるピペリジニル基、任意で置換されるモルフォリニル基、任意で置換されるチオモルフォリニル基、任意で置換されるヘキサメチレンイミン基、任意で置換されるイミダゾリル基、任意で置換されるピリジニル基、任意で置換されるピロリジニル基、任意で置換されるピロリル基、任意で置換されるフェニル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、好ましくはエトキシ基またはメトキシ基、または-N-（アルキル）₂基を表し、その際、アルキルは好ましくはメチル基またはエチル基、または任意で置換されるシクロヘキシル基である。

40

【0179】

好ましい変形では、一般式（III a）にて残基R₈、R₉、R₁₁及びR₁₂の少なくとも1つは、ピペリジニル基またはモルフォリニル基、任意で置換されるチオモルフォ

50

リニル基またはヘキサメチレンイミン基、または任意で置換されるイミダゾリル基、またはピリジニル基またはピロリジニル基またはピロリル基またはフェニル基またはアルキルチオ基またはアルコキシ基、好ましくはエトキシ基またはメトキシ基、または-N-(アルキル)₂基であり、その際、アルキルは好ましくはメチル基またはエチル基、またはシクロヘキシル基である。

【0180】

好ましくは、一般式(III a)における残基R₈、R₉、R₁₁及びR₁₂の少なくとも1つは任意で置換されるピペリジニル基である。ピペリジニル基は好ましくは窒素原子を介してオルト位、メタ位またはパラ位にて一般式(III a)のピリジン環に結合される。一層さらに好ましくは、ピペリジニル基は式(III a)のピリジン環の窒素原子に対してオルト位にて窒素原子を介して結合される。

10

【0181】

最も好ましくは、一般式(III a)における残基R₉はピペリジニル基またはモルフォリニル基またはヘキサメチレンイミン基またはピリジニル基またはピロリジニル基またはピロリル基またはフェニル基またはアルキルチオ基またはアルキルオキシ基、好ましくは、エトキシ基またはメトキシ基、または-N-(アルキル)₂基を表し、その際、アルキルは好ましくはメチル基またはエチル基、またはシクロヘキシル基であるので、以前定義された残基は一般式(III)のピリジン環の窒素原子に対してオルト位で結合される。

【0182】

一層さらに好ましくは、以前定義されたピペリジニル基は今度はアルキル基、好ましくはメチル、エチルもしくは直鎖もしくは分岐鎖のプロピルによって少なくとも単置換され、またはアルコキシ基、好ましくはメトキシもしくはエトキシによって少なくとも単置換される。

20

【0183】

好ましくは、一般式(III a)では、m及びnはそれぞれ独立して0、1または2である。最も好ましくは、m及びnはそれぞれ1である。

【0184】

特に好ましい化合物1、8、11、12、13、14、15、16、17、18、22、23、24、27、39、40、41、42、43、47、49、51、56、58、61、64、75、76、80、85及び87のような、一般式(III a)によって表されるような以前に記載され、定義された構造を有するそのような化合物は特に優れたTRPM8活性化 $\geq 100\%$ を示す。

30

【0185】

しかしながら、式(III a)におけるピリジン環の窒素原子はヘテロ芳香族環の別の位置、例えば、それぞれC₂-N-C₁鎖またはC₂-N-C₁リンカーに対してオルト位またはメタ位でも配置され得ることに留意すべきである。好ましくは、ピリジン環の窒素原子はC₂-N-C₁鎖に対してパラ位に配置される。

【0186】

さらなる変形では、式(III a)におけるピリジン環の窒素原子はC原子で置き換えることができるので、残基R₈、R₉、R₁₁及びR₁₂を伴う芳香族環はフェニルを表し、本発明に係る化合物は上記一般式(III b)によって表される。例えば、化合物22c、28、53、55、59、60、62、63、64、65、66、67、69、71、72または82は一般式(III)のこの代替構造に該当する。

40

【0187】

そのような構造については、残基または置換基の定義は一般式(III a)についてのものと同一である。

【0188】

好ましくは、一般式(III b)のそのような構造では、R₁は任意で置換されるベンゾジオキソリル基を表し、または

50

R 1 は任意で置換されるチオフェニル基を表し、または
R 1 は任意で置換されるフェニル基を表し、または
R 1 は任意で置換されるクロマニル基または
R 1 は任意で置換されるピリミジニル基を表す。

【0189】

一般式 (I I I b) の最も好ましい変形では、
R 1 は任意で置換されるベンゾジオキソリル基を表し、または
R 1 は任意で置換されるチオフェニル基を表し、または
R 1 は任意で置換されるフェニル基を表す。

【0190】

一層さらに好ましくは、一般式 (I I I b) の R 1 -ベンゾジオキソリル基は置換されない；または一般式 (I I I b) の R 1 -チオフェニル基は置換されない、または少なくとも1つのアルキル基、好ましくはメチルで置換される；あるいは一般式 (I I I b) の R 1 -フェニル基は少なくとも1つのOH基で、または少なくとも1つのアルキル基で、好ましくはメチルもしくはエチルもしくはそれらの混合物で、または少なくとも1つのアルコキシ基で、好ましくはエトキシもしくはメトキシもしくはそれらの混合物で置換される。

【0191】

最も好ましくは、一般式 (I I I b) では、残基 R 1 はアルコキシ化され、好ましくはメトキシ化されたフェニル基である。

【0192】

式 (I I I b) におけるフェニル環上の残基 R 8、R 9、R 11 及び R 12 は互いに独立して水素、任意で置換されるピリジニル基、アルコキシ基、好ましくはエトキシまたはメトキシまたはそれらの混合物、任意で置換されるシクロヘキシル基、-N (アルキル)₂ 基、好ましくは-N (メチル)₂ 基、または-NH-(C=O)-CH₃ 基を表す。

【0193】

好ましい変形では、一般式 (I I I b) では、残基 R 8、R 9、R 11 及び R 12 の少なくとも1つはピリジニル基、アルコキシ基、好ましくはエトキシまたはメトキシまたはそれらの混合物、シクロヘキシル基、-N (アルキル)₂ 基、好ましくは-N (メチル)₂ 基、または-NH-(C=O)-CH₃ 基である。

【0194】

好ましくは、一般式 (I I I b) では、m 及び n はそれぞれ独立して0、1または2である。最も好ましくは、m 及び n はそれぞれ1である。

【0195】

上記で定義された一般式 (I I I a) または (I I I b) の化合物のうち、一般式 (I I I a) の化合物が最も好ましい。これらの冷却物質は高いTRPM8活性化を特徴とし、同時に非常に高い冷却強度を感覚的に示す。低濃度でさえ、それらは強力な冷却効果を引き起こし、以下の実験セクションで示すように物質WS-3の1.72 μMのEC50参照値をふつう十分に下回る。

【0196】

一般式 (I I I a) または (I I I b) によって定義されている生理的冷却剤のうち、以下の構造を有する化合物は明白に除外される。

10

20

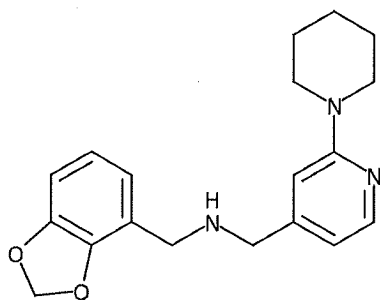
30

40

50

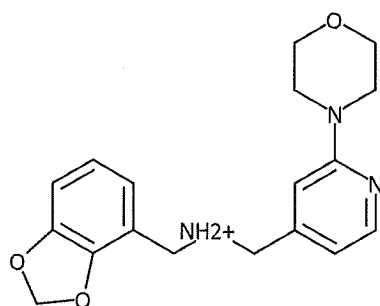
【化 7 - 1】

(1)



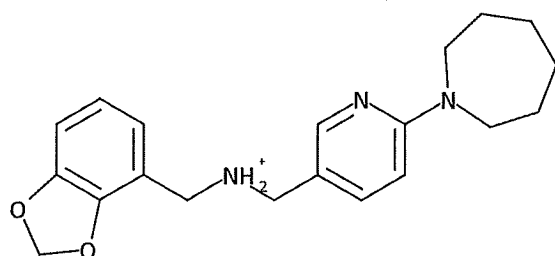
10

(2)



20

(3)



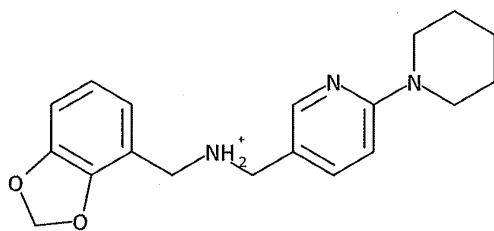
30

40

50

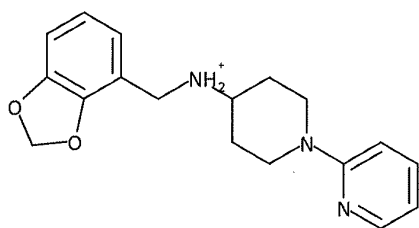
【化 7 - 2】

(4)



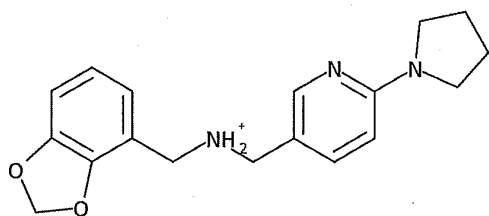
10

(5)



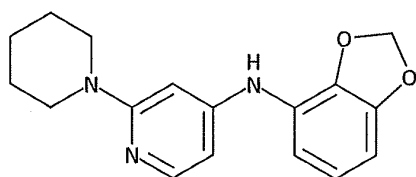
20

(6)



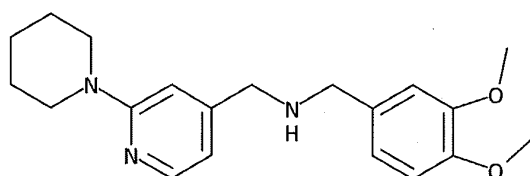
30

(7)



40

(8)



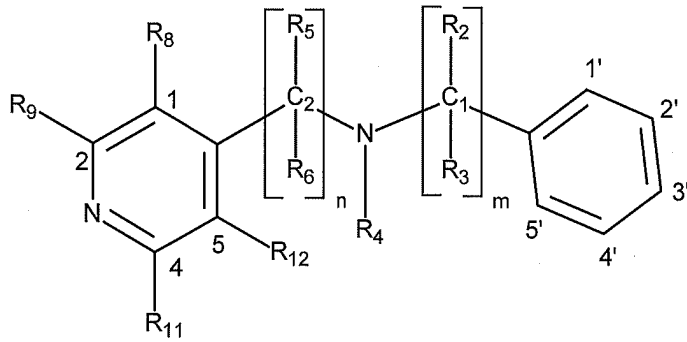
【0197】

しかしながら、以下で詳細に記載されるようなこれら特定の化合物の使用に関する限りにおいてこの排除は適用されない。

【0198】

表からも分かるように、R1が任意で置換されるフェニル基を表し、R9が任意で置換されるピペリジニル基を表し、式(I V)に係る以下の基本構造に由来することができる、式(I I I)に係る化合物も特に好ましい：

【化 8】



式 (IV)

10

式中、

一般式 (IV) の各芳香族部分の 1、2、4 または 5 位または 1'、2'、3'、4' または 5' 位のうち 1、2、3、4 または 5 にて、式 (III) で示されているような置換基／残基は、例えば、ヘテロ芳香族環の 2 位でのピペリジニル基または例えば、フェニル基の 3' 位でのメトキシ基のように、各場合に任意で配置されてもよい。好適な置換基は一般式 (I) または (II) と併せた上記の記載及びそこで記載されている残基に由来する。

20

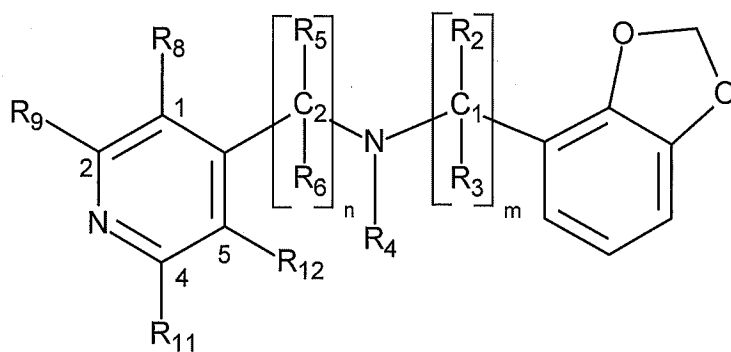
【0199】

再び、m 及び n がそれぞれ 1 であり、及び／または水素原子が残基としては好ましいが、R2～R6 が好ましくは水素原子及び／またはメチル基のようなアルキル基を表す化合物は特に有利であると思われる。

【0200】

好ましいのはまた、n 及び m が好ましくはそれぞれ 1 であり、置換の可能性に関して上述のことも適用される、式 (V) に係る以下の代替構造に由来することができる化合物である：

【化 9】



式 (V)

30

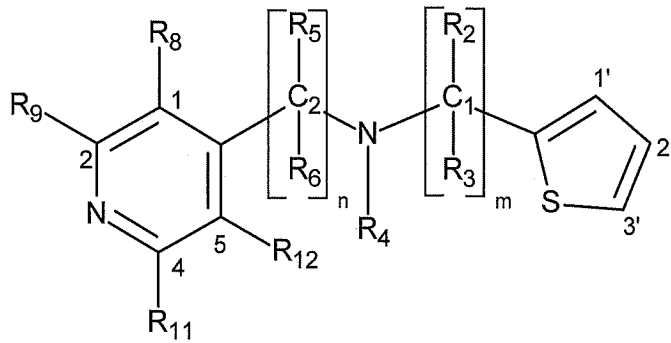
40

【0201】

上記の記載については、一般式 (VI) に係る以下の好ましい構造もしたがって固有である：

50

【化 1 0】



式 (V I)

10

式中、一般式 (V I) の各芳香族部分の 1、2、4 または 5 位または 1'、2' または 3' 位のうちの 1、2、3 または 4 にて、置換基／残基は、例えば、ヘテロ芳香族環の 2 位でのピペリジニル基のように、各場合に任意で配置されてもよい。好適な置換基は一般式 (I) または (I I) と併せた上記の記載及びそこに記載されている残基に由来するので、式 (I) 及び (I I) の枠組み内での上記の定義に従った置換の可能性及び残基もここで保持され、適用可能である。

【0 2 0 2】

20

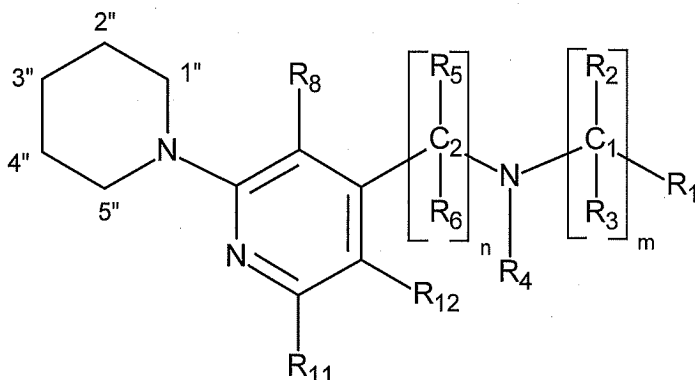
式 (I V) ~ (V I) に関して、窒素原子は、例えば、C₂-N-C₁ 鎖に対するオルト位またはメタ位のように、ヘテロ芳香族環の異なる位置にて配置できることに留意すべきである。しかしながら、好ましくは窒素原子は示されているように配置される。そのような構造は特に高く且つ効率的な冷却効果及び T R P M 8 活性を誘導することができることが示されている。

【0 2 0 3】

任意で置換されるヘテロシクロアルキル基、及び特に好ましくは任意で置換されるピペリジニル基は好ましくは 2 位に配置されるので、以下の式 (V I I) に係るピペリジニル基の 1''、2''、3''、4''、または 5'' 位における任意の置換によって特に効率的な冷却剤が得られることも示されている：

30

【化 1 1】



式 (V I I)

40

式中、残基 R₂ ~ R₆ 及び R₈、R₁₁ 及び R₁₂ および 1''、2''、3''、4''、または 5'' 位における各置換基は互いに独立して上記でまたは式 (I) 及び (I I) の文脈で定義されている官能基であってもよく、且つ R₁ は好ましくは任意で置換されるアリールまたはヘテロアリール基、一層さらに好ましくは任意で置換されるフェニル基または任意で置換されるチオフェニル基または任意で置換される 1, 3-ベンゾジオキソリル基を表す。

【0 2 0 4】

ここでも、m 及び n は好ましくは 1 である。

50

【0205】

これらの構造は特に、効率的な冷却効果及び高いTRPM8活性を特徴としているので、特に好ましい。

【0206】

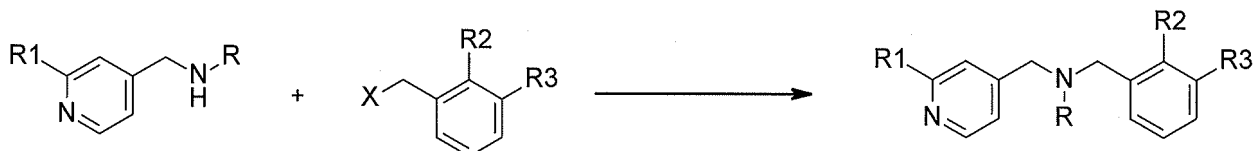
本発明に係る生理的アミン冷却剤は従来技術からは知られていないが、調合有機化学の一般的に知られている標準的な方法に従って調製することができ、それは以下のスキームにて一般化された形態で示されている。

【0207】

【化12】

方法A

10



【0208】

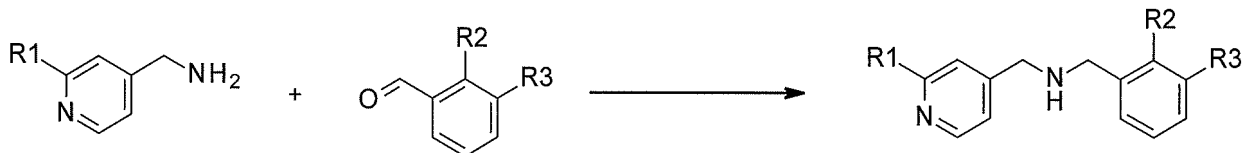
ハロアルキル誘導体を無水DCMに溶解し、対応するピリジン誘導体及び窒素含有塩基と反応させる。

【0209】

20

【化13】

方法B



【0210】

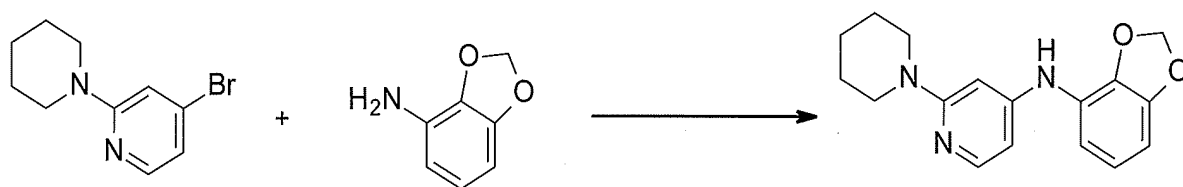
アルデヒドをTHFに溶解し、対応するアミンと反応させ、続いて還元剤を加える。

30

【0211】

【化14】

方法C



40

【0212】

対応するハロゲン誘導体とアミンを無水トルエンに溶解し、トリ-tert-ブチルホスフィン及びリン酸カリウムを加えて反応させる。対応するハロゲン誘導体（1.0当量）とアミン（1.1当量）を無水トルエンに溶解し、トリ-tert-ブチルホスフィン（0.1当量）及びリン酸カリウム（3.0当量）を加える。反応混合物をアルゴンで15分間パージし、Pd₂(dba)₃を加え、再びアルゴンで15分間パージする。反応混合物を100℃で一晩攪拌する。ワークアップのために水（160mL）とDCM（160mL）を加える。得られた相を分離し、水性相をDCMで抽出する（3×160mL）。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて溶媒を取り除く。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（逆相、0～100%のアセトニトリル水溶液）によ

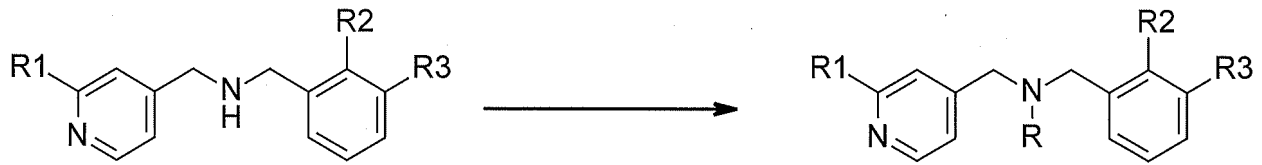
50

って精製した。

【0213】

【化15】

方法D



10

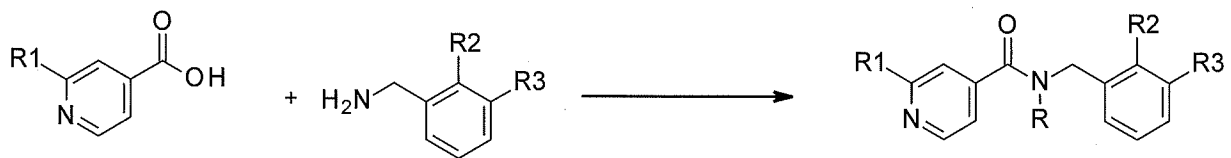
【0214】

DCMにおけるアミンとCs₂CO₃から成る懸濁液を所望のハロゲン置換試薬と反応させる。

【0215】

【化16】

方法E



20

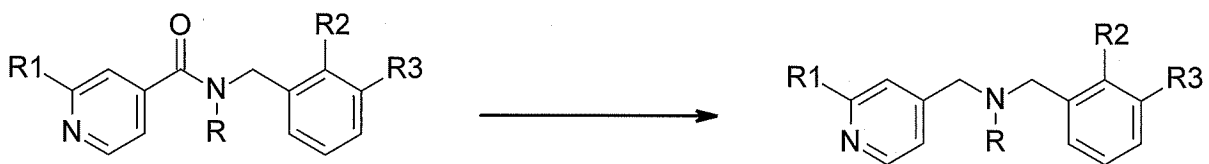
【0216】

対応するカルボン酸、HBTU及びEDC×HClを溶解し、次いで所望のアミン及びDIPEAと反応させる。

【0217】

【化17】

方法F



30

【0218】

アルゴン雰囲気下で所望のアミンを無水THFに溶解し、ボラン硫化ジメチル錯体を0℃にてゆっくり加える。

【0219】

原則として、本発明は式(I)及び式(II) (及びその結果として式(III)～(VII))の個々の化合物ならびに冷却剤または冷却剤混合物としてのその使用を対象としている。それにもかかわらず、本化合物は他の、すでに知られている冷却剤と混合することについても好適である。

40

【0220】

したがって、本発明の別の目的は、

(a) 式(I)または式(II)の、または表1または表2で設定したような、且つ上記に定義されている1、2、3以上の冷却剤(複数可)；及び任意で

(b) 少なくとも1つのさらなる生理的冷却剤；及び／または任意で

(c) 少なくとも1つの溶媒

を含む、またはそれらから成る生理的冷却剤混合物に関する。

【0221】

50

好ましい実施形態では、本発明は、上記で定義されているような式 (I) 及び／または (II) または (III) ~ (VII) に係る化合物の少なくとも1つを含む冷却剤混合物に関する。任意で、冷却剤混合物はまた、さらなる生理的冷却剤及び任意で少なくとも1つの好適な溶媒も含む。

【0222】

そのような冷却剤混合物の特定の利点は冷却効果の相乗的な増強が観察され得ることである。

【0223】

成分 (b) を形成し、成分 (a) を形成する冷却剤とは異なる好適な冷却剤は、メントール、メントールメチルエーテル (FEMA GRAS 4054)、グルタミン酸モノメチル (FEMA GRAS 4006)、メントキシ-1, 2-プロパンジオール (FEMA GRAS 3784)、グルタル酸ジメチル (FEMA GRAS 4604)、ヒドロキシメチルシクロヘキシルエタノン (FEMA GRAS 4742)、2-(4-エチルフェノキシ)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル) アセトアミド (FEMA GRAS 4880)、WS-23 (2-イソプロピル-N, 2, 3-トリメチルブチルアミド、FEMA GRAS 3804)、N-(4-(シアノメチル)フェニル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4882)、N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4881)、N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-イソプロピル-5, 5-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド (FEMA GRAS 4896)、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、(E)-3-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-N, N-ジフェニル-2-プロペンアミド (FEMA GRAS 4788)、炭酸メントールプロピレングリコール (FEMA GRAS 3806)、N-エチルオキサミン酸メンチル、コハク酸モノメチル (FEMA GRAS 3810)、WS-3 (N-エチル-p-メンタン-3-カルボキサミド、FEMA GRAS 3455)、炭酸メントールエチレングリコール (FEMA GRAS 3805)、WS-5 (3-(p-メンタン-3-カルボキサミド)酢酸エチル、FEMA GRAS 4309)、WS-12 (1R, 2S, 5R)-N-(4-メトキシフェニル)-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4681)、WS-27 (N-エチル-2, 2-ジイソプロピルブタンアミド、FEMA GRAS 4557)、N-シクロプロピル-5-メチル-2-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4693)、WS-116 (N-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-2, 2-ジエチルブタンアミド、FEMA GRAS 4603)、メントキシエタノール (FEMA GRAS 4154)、N-(4-シアノメチルフェニル)-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4496)、N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4549)、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-イソプロピル-1-2, 3-ジメチルブタンアミド (FEMA GRAS 4602)、(2S, 5R)-N-[4-(2-アミノ-2-oxoエチル)フェニル]-p-メンタンカルボキサミド (FEMA GRAS 4684)、N-シクロプロピル-5-メチル-2-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド (FEMA GRAS 4693)、2-[(2-p-メントキシ)エトキシ]エタノール (FEMA GRAS 4718)、(2, 6-ジエチル-5-イソプロピル-2-メチルテトラヒドロピラン (FEMA GRAS 4680)、trans-4-tert-ブチルシクロヘキサノール (FEMA GRAS 4724)、2-(p-トリルオキシ)-N-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-(チオフェン-2-イル)メチル)アセトアミド (FEMA GRAS 4809)、メントグリセロールケタール (FEMA GRAS 3807 及び 3808)、(-)-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、3-(1-メントキシ)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール (FEMA GRAS 3849)、イソプレゴール

10

20

30

40

50

、(+) - *c i s* 及び (-) - *t r a n s* - *p* - メンタン - 3, 8 - ジオール (62 : 38、FEMA GRAS 4053)、2, 3 - ジヒドロキシ - *p* - メンタン、3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキサノグリセロールケタール、メンチルピロリドンカルボン酸、(1R, 3R, 4S) - 3 - メンチル - 3, 6 - ジオキサヘプタノエート、(1R, 2S, 5R) - 3 - メンチル - メトキシアセテート、(1R, 2S, 5R) - 3 - メンチル - 3, 6, 9 - トリオキサデカノエート、(1R, 2S, 5R) - 3 - メンチル - 3, 6, 9 - トリオキサデカノエート、(1R, 2S, 5R) - 3 - メンチル - (2 - ヒドロキシエトキシ) アセテート、(1R, 2S, 5R) - メンチル - 11 - ヒドロキシ - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカノエート、クベボール (FEMA GRAS 4497)、2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブタノエート (FEMA GRAS 4230)、乳酸メンチル (FEMA GRAS 3748)、6 - イソプロピル - 3, 9 - ジメチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (FEMA GRAS 4285)、*N* - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 3 - *p* - メンタンカルボキサミド、*N* - (1 - イソプロピル - 1, 2 - ジメチルプロピル) - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボキサミド、*N* - (R) - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イル - (1R, 2S, 5R) - *p* - メンタン - 3 - カルボキサミド、2, 2, 5, 6, 6 - ペンタメチル - 2, 3, 6, 6a - テトラヒドロペンタレン - 3a (1H) - オールと 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3, 4, 4 - トリメチルシクロペント - 2 - エン - 1 - オンの混合物；(2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチル - *N* - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド；(1S, 2S, 5R) - *N* - (4 - (シアノメチル) フェニル) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド、1, 7 - イソプロピル - 4, 5 - メチル - ビシクロ [2.2.2] オクト - 5 - エン誘導体、4 - メトキシ - *N* - フェニル - *N* - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] ベンズアミド、4 - メトキシ - *N* - フェニル - *N* - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド、4 - クロロ - *N* - フェニル - *N* - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド、4 - シアノ - *N* - フェニル - *N* - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((ベンズヒドリルアミノ) メチル) - 2 - メトキシフェノール、4 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) メチルアミノ) メチル) - 2 - メトキシフェノール、4 - ((1, 2 - ジフェニルエチルアミノ) メチル) - 2 - メトキシフェノール、4 - ((ベンズヒドリルオキシ) メチル) - 2 - メトキシフェノール、4 - ((9H - フルオレン - 9 - イルアミノ) メチル) - 2 - メトキシフェノール、4 - ((ベンズヒドリルアミノ) メチル) - 2 - エトキシフェノール、1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ビニル - 4 - メトキシ安息香酸、2 - (1 - イソプロピル - 6 - メチル - 1H - エンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) ビニル - 4 - メトキシ安息香酸、(Z) - 2 - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) ビニル - 4 - メトキシ安息香酸、3 - アルキル - *p* - メタン - 3 - オール誘導体、フェンキル、*D* - ボルニル、*L* - ボルニル、エクソ - ノルボルニル、2 - メチルイソボルニル、2 - エチルフェンキル、2 - メチルボルニル、*c i s* - ピナン - 2 - イル、ベルバニル及びイソボルニルの誘導体、メンチルオキサメート誘導体、メンチル 3 - オキソカルボン酸エステル、*N* - アルファー (メンタンカルボニル) アミノ酸アミド、*p* - メンタンカルボキサミド及び WS - 23 類似体、(-) - (1R, 2R, 4S) - ジヒドロウンベルロール、*p* - メンタンアルキルオキシアミド、シクロヘキサン誘導体、ブタノン誘導体、3 - メントキシ - 1 - プロパノールと 1 - メントキシ - 2 - プロパノール、1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 4 - [2 - ニトロフェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - オンの混合物、4 - メチル - 3 - (1 - ピロリジニル) - 2 - [5H] - フラノンならびにそれらの混合物から成る群から選択される。FEMA はアメリカ食品香料製造者協会を表し、GRAS は安全基準合格と定義される。FEMA GRAS の指定はその

10

20

30

40

50

ように指定された物質が標準的な方法によって調べられ、毒物学上安全であると見なされることを意味する。

【0224】

原則として、冷却効果を持つ既知の物質はすべて成分(b)として好適である。しかしながら、食品安全上の理由から、FEMA GRASに係る指定を有する化合物、または問題の冷却混合物がこれを必要とする場合、それらの化合物が好ましい。

【0225】

成分(b)を形成する物質の第1の重要な代表はコハク酸モノメンチル(FEMA GRAS 3810)である。そのコハク酸エステル及び類似のグルタル酸モノメンチル(FEMA GRAS 4006)はジカルボン酸及びポリカルボン酸に基づくモノメンチルエステルの重要な代表である。

10

【0226】

本発明という意味で好ましいメントール化合物の次に重要な基は、炭酸メントールエチレングリコール(FEMA GRAS 3805=Frescolat(登録商標)MGC)、炭酸メントールプロピレングリコール(FEMA GRAS 3784=Frescolat(登録商標)MPC)、炭酸メントール2-メチル-1,2-プロパンジオール(FEMA GRAS 3849)のようなグリコール、グリセロール、または炭水化物のようなメントール及びポリオールの炭酸エステル、または対応する糖誘導体を含む。好ましいのはまた、成分(b)としてのN-(4-シアノメチルフェニル)-p-メンタンカルボキサミド(FEMA GRAS 4496)、N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-p-メンタンカルボキサミド(FEMA GRAS 4549)及び(E)-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N,N-ジフェニル-2-プロペンアミド(FEMA GRAS 4788)である。

20

【0227】

本発明という意味で、メントール化合物乳酸メンチル(FEMA GRAS 3748=Frescolat(登録商標)ML)及び特にメントングリセリルアセタール(FEMA GRAS 3807)または名称Frescolat(登録商標)MGAのもとで市場に出されているメントングリセリルケタール(FEMA GRAS 3808)は好ましい。

【0228】

化合物のこの群には、冷却剤10(FEMA GRAS 3784)としても知られる3-(1-メトキシ)-1,2-プロパンジオール及び追加のメチル基を有する3-(1-メトキシ)-2-メチル-1,2-プロパンジオール(FEMA GRAS 3849)も含まれる。

30

【0229】

上述の物質の間で、本出願者が名称Frescolat(登録商標)MGA、Frescolat(登録商標)ML、Frescolat(登録商標)MGC及びFrescolat(登録商標)MPCのもとで市場に出しているメントングリセリルアセタール/ケタール及び乳酸メントンおよび炭酸メントールエチレングリコール及び炭酸メントールプロピレングリコールは特に有利であることが判明している。

40

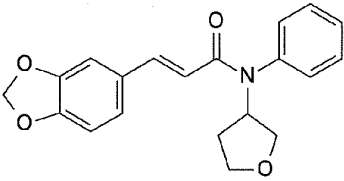
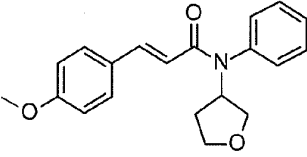
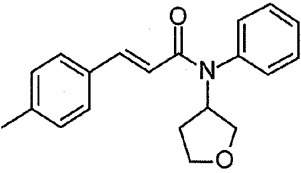
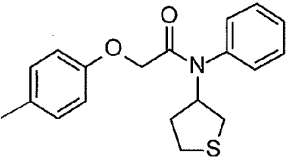
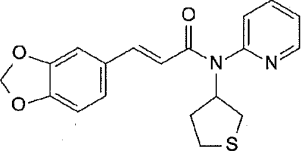
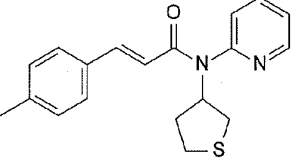
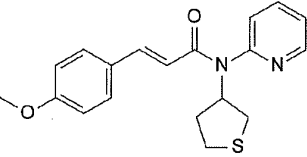
【0230】

さらに好ましい化合物は以下の表(表3)に由来する。

【0231】

【表 3 - 1】

表 3. 成分 (b) として好適な他の物質

構造	名称
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - フェニル - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - フェニル - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - フェニル - 3 - (p - トリル) - N - テトラヒドロフラン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフエノキシ) - N - フェニル - N - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル - アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - ピリジル) - N - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (p - トリル) - N - (2 - ピリジル) - N - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - ピリジル) - N - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド

10

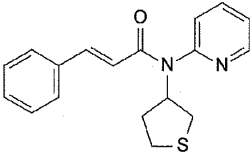
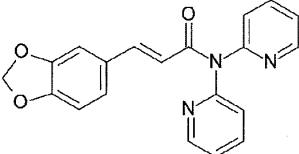
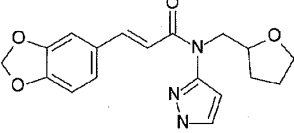
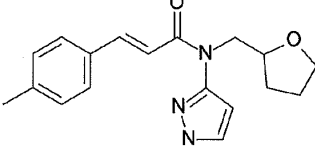
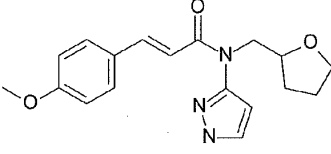
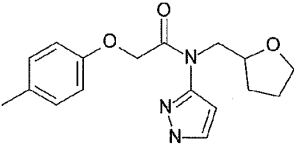
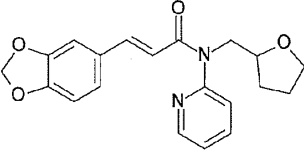
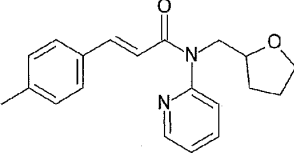
20

30

40

50

【表 3 - 2】

	(E) - 3 - フェニル - N - (2 - ピリジル) - N - テトラヒドロチオフェン - 3 - イル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N, N - ビス (2 - ピリジル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (p - トリル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフエノキシ) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (p - トリル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - ピリジル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	N - エチル - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - フェニル - 3 - (p - トリル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフエノキシ) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド
	2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - フェニル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) アセトアミド

10

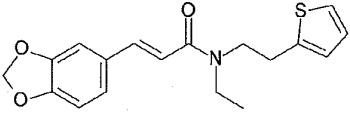
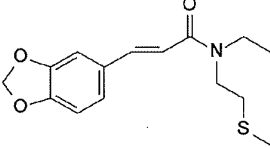
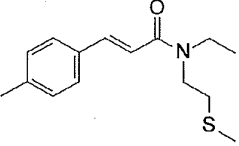
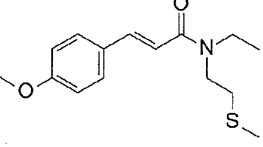
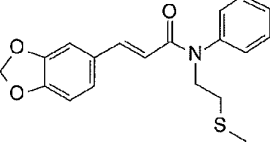
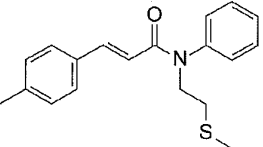
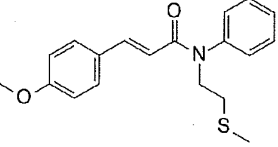
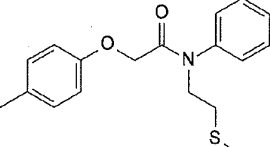
20

30

40

50

【表 3 - 4】

	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - [2 - (2 - チエニル) エチル] プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - (2 - メチルスルファニルエチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - エチル - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - 3 - (p - トリル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - 3 - (p - トリル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフエノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - アセトアミド

10

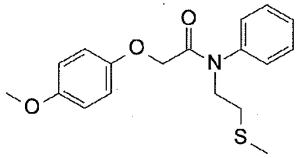
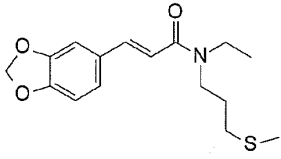
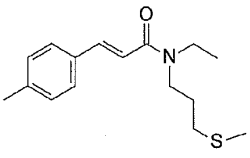
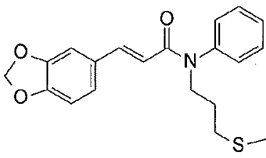
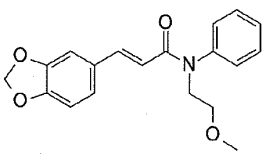
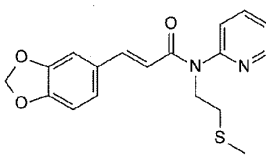
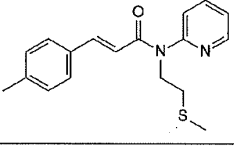
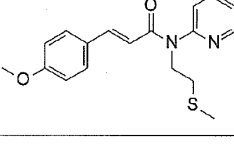
20

30

40

50

【表 3 - 5】

	2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - フェニル - アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - エチル - N - (3 - メチルスルファニルプロピル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - エチル - N - (3 - メチルスルファニルプロピル) - 3 - (p - トリル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (3 - メチルスルファニルプロピル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - フェニル - プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (2 - ピリジル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - 3 - (p - トリル) - N - (2 - ピリジル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (2 - ピリジル) プロプ - 2 - エナミド

10

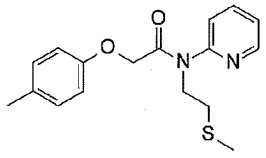
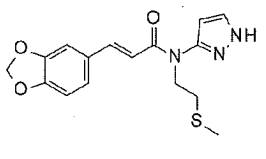
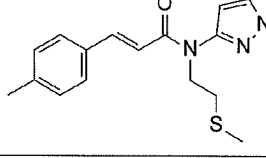
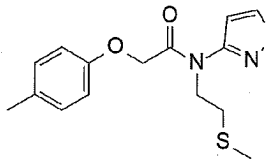
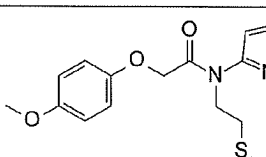
20

30

40

50

【表 3 - 6】

	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (2 - ピリジル) アセトアミド
	(E) - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロプ - 2 - エナミド
	(E) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - 3 - (p - トリル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロプ - 2 - エナミド
	2 - (4 - メチルフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド
	2 - (4 - メトキシフェノキシ) - N - (2 - メチルスルファニルエチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド

10

20

【0232】

1970年代に、3位にC-C結合を有し、その多数の代表的なものを本発明の意味でも使用することができるメントール化合物が最初に開発された。これらの物質は一般にWS型と呼ばれている。基本体はヒドロキシル基がカルボキシル基で置換されているメントール誘導体(WS-1)である。例えば、本発明の意味でも好ましい種WS-3、WS-4、WS-5、WS-12、WS-14、WS-23、WS-27及びWS-30のような他のWS型はすべて、または前述の化合物のエステルもしくはN置換アミドはこの構造に由来する。

30

【0233】

さらに特に好ましいのは冷却剤2-(p-トリルオキシ)-N-(1H-ピラゾール-5-イル)-N-((チオフェン-2-イル)メチル)アセトアミド(FEMA GRAS 4809)である。加えて、2-(4-エチルフェノキシ)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)アセトアミド(FEMA GRAS 4880)及び/またはN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-5,5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド(FEMA GRAS 4881)及び/またはN-(4-(シアノメチル)フェニル)-2-イソプロピル-5,5-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド(FEMA GRAS 4882)。

40

【0234】

本発明に係る冷却剤混合物は、冷却剤混合物合計に対して成分(a)と成分(b)を約0.1:99.9~約99.0:0.1、好ましくは約1:99~約99:1、一層さらに好ましくは約10:90~約90:10、その上さらに好ましくは約25:75~約75:25、特に約40:60~約60:40の重量比で含有してもよい。

【0235】

50

冷却剤の冷却効果を活用し、最適化し、且つ香味料及び半製品または他の最終製品にて容易な加工を確保するために、冷却剤は加工の前に溶液に変換する必要がある。しかしながら、場合によっては本発明に係る冷却剤の溶解性が不十分なので、これが保存、取り扱いまたはさらなる加工の間に問題を引き起こす。

【0236】

一方では、冷却剤混合物の成分（b）を形成する前述の冷却剤は冷却剤混合物の成分（a）を形成する冷却剤（複数可）のための溶媒として作用してもよい。

【0237】

有利なことに、本発明に係る冷却剤混合物はさらなる成分（c）として少なくとも1つの溶媒も含む。

【0238】

溶媒がベンジルアルコール、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及びそれらの混合物から成る群から選択される単一溶媒または溶媒系は有利であることが判明している。

【0239】

オプタミントは、例えば、50を超えるさまざまな天然の精油または天然のもしくは天然に見いだされる香味料物質の混合物である。オプタミントは、好ましくは、例えば、さまざまなペパーミント油及びスペアミント油、およびユーカリグロブス油、スターアニス油、メントール、メントン、イソメントン、酢酸メンチル、アネトール、ユーカリプトールなどの混合物を表すさまざまな（部分分画した）油の可変の組成を有する。したがって、オプタミントの組成の正確な再現は可能ではない。Optamint（登録商標）製品シリーズはSymrise AGから市販されている。

【0240】

例えば、ベンジルアルコールまたは2-フェニルエタノールまたは安息香酸ベンジルは本発明に係る冷却剤混合物にて溶媒として使用されてもよい。

【0241】

ベンジルアルコールまたは2-フェニルエタノールまたは安息香酸ベンジルを使用して、例えば、本発明の冷却剤を溶液にすることができ、安定な溶液、すなわち、適当な保存のために冷却剤混合物を得ることもできる。

【0242】

溶媒系、すなわち、2以上の溶媒の溶媒組み合わせを使用して本発明に係る冷却剤を溶解することもできる。特に適用の後者の分野に関して、冷却効果も示すことができる溶媒の使用は（最終）製造工程にてさらなる工程を省くことができる。

【0243】

例示的な実施形態では、したがって、冷却剤混合物における溶媒は、ベンジルアルコール、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及び成分（b）として上記に記載されているさらなる冷却剤から成る群から選択される2つの溶媒物質の二成分系である。

【0244】

本発明に従って好適なのは、例えば、ベンジルアルコールと、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール、及び成分（b）として上記に記載されているようなさらなる冷却剤から成る群から選択されるさらなる物質との二成分溶媒系である。

【0245】

好適なのはまた、例えば、別の溶媒とともにベンジルアルコールを含有する、またはそれから成る二成分溶媒の組み合わせまたは混合物である。したがって、ベンジルアルコールと2-フェニルエタノール、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジル、ベンジルアルコ

10

20

30

40

50

ールとコハク酸ジエチル、ベンジルアルコールとクエン酸トリエチル、ベンジルアルコールとトリアセチン、ベンジルアルコールとエタノール、ベンジルアルコールとペパーミント油、ベンジルアルコールとアネトール、ベンジルアルコールとオプタミント、ベンジルアルコールとプロピレングリコール、ベンジルアルコールとメントール、ベンジルアルコールと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、ベンジルアルコールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、ベンジルアルコールと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）、ベンジルアルコールとメントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）、ベンジルアルコールとカルボン酸メントンエステル及びアミドから選択される二成分溶媒の組み合わせまたは混合物も好適である。

10

【0246】

さらに、以下の二成分溶媒の組み合わせまたは二成分溶媒の混合物は好適である。－混合物は好適である：２－フェニルエタノールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、コハク酸ジエチルと２－フェニルエタノール、トリアセチンと安息香酸ベンジル、クエン酸トリエチルとトリアセチン、２－フェニルエタノールとペパーミント油、２－フェニルエタノールとオプタミント、アネトールとトリアセチン、ペパーミント油と乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、トリアセチンとメントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MAG）、オプタミントと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、クエン酸トリエチルと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）。

20

【0247】

したがって、本発明の意味での好適な冷却剤混合物は溶媒（c）として、例えば、上記に記載されているような二成分溶媒の組み合わせまたは混合物を含有する。

【0248】

本発明の意味での二成分溶媒の混合物は、例えば、溶媒（１）：溶媒（２）の以下の比率：１０：１～１：１０の比率、好ましくは８：２～２：８の比率、一層さらに好ましくは６：４～４～６の比率、最も好ましくは５：５の比率を有する。

【0249】

前述の好適な二成分溶媒混合物は本発明に係る冷却剤を溶解することができ、溶媒または前記溶媒の組み合わせに応じて２重量％～５０重量％。好ましくは５重量％～４０重量％、さらに好ましくは５重量％～２０重量％の量にて可變的に広い範囲で溶媒にて冷却剤を安定に保持することができる。

30

【0250】

別の例示的な実施形態では、本発明に係る冷却剤のための溶媒または溶媒系はベンジルアルコール、２－フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及び成分（b）として上記に記載されているようなさらなる冷却剤から成る群から選択される３つの溶媒の三成分系である。

【0251】

ここで好適なのは、例えば、ベンジルアルコールと、２－フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及び成分（b）として上記に記載されているようなさらなる冷却剤から成る群から選択される２つのさらなる物質との三成分溶媒の組み合わせまたは混合物である。

40

【0252】

好適なのは、例えば、２つのさらなる溶媒とともにベンジルアルコールを含有する、またはそれから成る三成分溶媒の組み合わせまたは混合物であり、２つのさらなる溶媒は２－フェニルエタノールと安息香酸ベンジル、２－フェニルエタノールとコハク酸ジエチル、クエン酸トリエチルとトリアセチン、トリアセチンとエタノール、トリアセチンとペパ

50

ーミント油、炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）とアネトール、２－フェニルエタノールとオプタミント、オプタミントとプロピレングリコール、コハク酸ジエチルとメントール、トリアセチンと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、アネトールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、トリアセチンと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）、２－フェニルエタノールとメントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）、２－フェニルエタノールとカルボン酸メントンエステルとアミド、２－フェニルエタノールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、トリアセチンと安息香酸ベンジル、２－フェニルエタノールとペパーミント油、アネトールとトリアセチン、ペパーミント油と乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、トリアセチンとメントールグリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）、オプタミントと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、クエン酸トリエチルと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）、安息香酸ベンジルと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）、２－フェニルエタノールとクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチルとコハク酸ジエチル、ペパーミント油と乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、及びエタノールと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）から成る群から選択される。

10

20

【０２５３】

さらに、以下の三成分溶媒の組み合わせまたは混合物：例えば、クエン酸トリエチルとトリアセチンと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、トリアセチンと２－フェニルエタノールとペパーミント油、２－フェニルエタノールとオプタミントとペパーミント油、２－フェニルエタノールとトリアセチンとオプタミント、アネトールとベンジルアルコールとトリアセチン、２－フェニルエタノールと安息香酸ベンジルとオプタミント、２－フェニルエタノールとコハク酸ジエチルとオプタミント、クエン酸トリエチルとトリアセチンとペパーミント油、オプタミントとトリアセチンとエタノール、トリアセチンと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）とアネトール、２－フェニルエタノールとオプタミントとプロピレングリコール、コハク酸ジエチルとトリアセチンとメントール、トリアセチンと安息香酸ベンジルと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、アネトールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）と炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）、トリアセチンと２－フェニルエタノールとメントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）、ペパーミント油と２－フェニルエタノールとカルボン酸メントンエステルとアミド、トリアセチンと２－フェニルエタノールと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）と２－フェニルエタノールとペパーミント油、アネトールとトリアセチンとメントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）、オプタミントと安息香酸ベンジルと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）

30

40

50

）、及び

安息香酸ベンジルとクエン酸トリエチルと炭酸メントールエチレングリコール（Frescolat（登録商標）MGC）も好適である。

【0254】

本発明の意味での三成分溶媒混合物は、例えば、以下の比率、10：1：15～5：1：3の比率、または4：1：7～7：1：4の比率、または2：2：4～4：4：2の比率の溶媒（1）：溶媒（2）：溶媒（3）を有する。

【0255】

前述の好適な三成分溶媒混合物は本発明の冷却剤を溶解する能力で特に良好であり、溶媒または前記溶媒の組み合わせに応じて2重量%～50重量%。好ましくは5重量%～40重量%、さらに好ましくは5重量%～20重量%の量にて広い範囲で溶液にて冷却剤を安定に且つ可変に保持することが示された。

【0256】

これは、本発明に係る冷却剤（複数可）がそれによって最終製剤に好適な可変の量にて調製され得るので、冷却剤（複数可）が溶解された形態で存在する冷却剤混合物の範囲が広いという利点を有する。

【0257】

別の好適な実施形態では、本発明に係る冷却剤のための溶媒または溶媒系はベンジルアルコール、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及び成分（b）として上記に記載されているようなさらなる冷却剤から成る群から選択される4つの溶媒の四成分系である。

【0258】

ここで好適なのは、例えば、ベンジルアルコールと、2-フェニルエタノール、安息香酸ベンジル、コハク酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、エタノール、ペパーミント油、アネトール、オプタミント、プロピレングリコール、フェノキシエタノール及び成分（b）として上記に記載されているようなさらなる冷却剤から成る群から選択される3つのさらなる物質との四成分溶媒の組み合わせである。

【0259】

好適な四成分溶媒の組み合わせまたは混合物は、例えば、3つのさらなる溶媒とともにベンジルアルコールを含有する、またはそれらから成るものであり、3つのさらなる溶媒は

2-フェニルエタノールとクエン酸トリエチルとトリアセチン、

ペパーミント油と2-フェニルエタノールとクエン酸トリエチル、

クエン酸トリエチルと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）とコハク酸ジエチル

クエン酸トリエチルとトリアセチンとアネトール、

2-フェニルエタノールとトリアセチンとオプタミント、

ペパーミント油とベンジルアルコールと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、

オプタミントとエタノールと乳酸メンチル（Frescolat（登録商標）ML）、

2-フェニルエタノールと安息香酸ベンジルとコハク酸ジエチル、

クエン酸トリエチルとトリアセチンとエタノール、

ペパーミント油とアネトールとオプタミント、

2-フェニルエタノールと安息香酸ベンジルとプロピレングリコール、

2-フェニルエタノールと安息香酸ベンジルと炭酸メントールプロピレングリコール（Frescolat（登録商標）MPC）、

クエン酸トリエチルとオプタミントとエタノール、

トリアセチンと安息香酸ベンジルとメトキシ-2-メチル-1,2-プロパンジオール、

メントングリセリルアセタール（Frescolat（登録商標）MGA）とトリアセチ

10

20

30

40

50

ンとアネトールから成る群から選択される。

【0260】

以下の四成分の溶媒の組み合わせ及び溶媒の混合物：

アネトールとトリアセチンとペパーミント油と炭酸メントールエチレングリコール（F r e s c o l a t（登録商標）M G C）、
トリアセチンとエタノールと２－フェニルエタノールとペパーミント油、
２－フェニルエタノールとオプタミントとコハク酸ジエチルとペパーミント油、
アネトールと２－フェニルエタノールとベンジルアルコールとトリアセチンも好適である。

【0261】

前述の好適な四成分溶媒の混合物は本発明の冷却剤を溶解する能力で特に良好であり、溶媒または前記溶媒の組み合わせに応じて２重量％～５０重量％。好ましくは５重量％～４０重量％、さらに好ましくは５重量％～２０重量％の量にて広い範囲で溶液にて冷却剤を安定に且つ可変に保持することが示された。

【0262】

これは、本発明に係る冷却剤（複数可）がそれによって最終製剤に好適な可変の量にて調製され得るので、冷却剤（複数可）が溶解された形態で存在する冷却剤混合物の範囲が広いという利点を有する。

【0263】

本発明に係る冷却剤混合物は好ましくは、成分（a）及び／または（b）及び／または（c）と一緒に１００％になるという条件で、冷却剤混合物の合計を基にして２重量％～２０重量％、好ましくは２重量％～１０重量％、一層さらに好ましくは５重量％～１０重量％、非常に特に好ましくは５重量％～８重量％の量で成分（a）及び／または成分（b）、及び／または８０重量％～９８重量％、好ましくは９０重量％～９８重量％、一層さらに好ましくは９０重量％～９５重量％、非常に特に好ましくは９２重量％～９５重量％の量で成分（c）を含有する、またはそれらから成る。

【0264】

本発明に係る冷却剤混合物のこの組成は、最終製剤における冷却剤（複数可）の量を制御できるので、特に有利である。

【0265】

特に口腔ケア組成物の場合、好ましくは最終製品は最終製品の重量を基にして約０．０００１重量％～５０重量％、好ましくは０．０００１重量％～１０重量％、さらに好ましくは０．００１重量％～５重量％、さらに好ましくは０．００５重量％～１重量％または０．１重量％～２０重量％、さらに好ましくは０．５重量％～１５重量％または１重量％～５重量％の量で冷却剤（複数可）を含有する。

【0266】

本発明に係る好適な冷却剤混合物は、例えば、以下の組成：

- ・ ９５～９０重量％のベンジルアルコールにおける５～１０重量％の冷却剤（複数可）、もしくは９２～９０重量％のベンジルアルコールにおける８～１０重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９９～９６重量％のクエン酸トリエチルにおける１～４重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９９～９７重量％のトリアセチンにおける１～３重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９７～９４重量％のコハク酸ジエチルにおける３～６重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９５～８５重量％の２－フェニルエタノールにおける５～１５重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９５～９０重量％の安息香酸ベンジルにおける５～１０重量％の冷却剤（複数可）、または
- ・ ９９～９７重量％のオプタミントにおける１～３重量％の冷却剤（複数可）、または

・ 99～96重量%の成分（b）として上記に記載されている他の冷却剤における1～4重量%の冷却剤（複数可）、または
・ 98～96重量%のプロピレングリコールにおける2～4重量%の冷却剤（複数可）、または
・ 95.5～98重量%のエタノールにおける0.5～2重量%の冷却剤（複数可）、または
・ 95.5～98重量%の酢酸メンチルにおける0.5～2重量%の冷却剤（複数可）、または
・ 99～96重量%のペパーミント油における1～4重量%の冷却剤（複数可）、または
・ 98～95重量%のアネトールにおける2～5重量%の冷却剤（複数可）を有し、またはそれらから成り；
それによって冷却剤混合物における双方の成分（冷却剤（複数可）と溶媒）は常に合計100重量%になる。例えば、本発明に係る好適な冷却剤混合物は95～90重量%のベンジルアルコールにおける5～10重量%の冷却剤（複数可）、特に好ましくは92～90重量%のベンジルアルコールにおける8～10重量%の冷却剤（複数可）から成る。

10

【0267】

本発明の別の態様は

（d）式（I）または式（II）（または式（I）～（VII）のいずれか）の、または表1または表2で提示されたような及び上記で定義された1、2、3以上の冷却剤（複数可）と

20

（e）少なくとも1つの香味料とを含む、またはそれらから成る風味調製品に関する。

【0268】

これらの混合物または風味調製品の特定の利点は、冷却剤が低濃度でさえ、香味料、特に甘味料の不快感、例えば、苦味または渋味、味覚を隠すことができる一方で、同時に強力で且つ効率的な冷却効果を付与することである。

【0269】

本発明に係る調製品は、アセトフェノン、カプロン酸アリル、アルファーイオノン、ベターイオノン、アニスアルデヒド、酢酸アニシル、ギ酸アニシル、アネトール、ベンズアルデヒド、ベンゾチアゾール、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ベターイオノン、酪酸ブチル、カプロン酸ブチル、ブチリデンフタリド、カルボン、カンフェン、カリオフィレン、シネオール、酢酸シンナミル、シトラル、シトロネロール、シトロネラル、酢酸シトロネリル、酢酸シクロヘキシル、シメン、ダマスコン、デカラクトン、ジヒドロクマリン、アントラニル酸ジメチル、アントラニル酸ジメチル、ドデカラクトン、酢酸エトキシエチル、エチル酪酸、酪酸エチル、カプリン酸エチル、カプロン酸エチル、クロトン酸エチル、エチルフラネオール、エチルグアイアコール、イソ酪酸エチル、イソ吉草酸エチル、乳酸エチル、酪酸エチルメチル、プロピオン酸エチル、ユーカリプトール、ユーゲノール、ヘプチル酸エチル、4-（p-ヒドロキシフェニル）-2-ブタノン、ガンマーデカラクトン、ゲラニオール、酢酸ゲラニル、酢酸ゲラニル、グレープフルーツアルデヒド、ジヒドロジャスモン酸メチル（例えば、Hedion（登録商標））、ヘリオトロピン、2-ヘプタノン、3-ヘプタノン、4-ヘプタノン、trans-2-ヘプテナール、cis-4-ヘプテナール、trans-2-ヘキセナール、cis-3-ヘキセノール、trans-2-ヘキセン酸、trans-3-ヘキセン酸、酢酸cis-2-ヘキセニル、酢酸cis-3-ヘキセニル、カプロン酸cis-3-ヘキセニル、カプロン酸trans-2-ヘキセニル、ギ酸cis-3-ヘキセニル、酢酸cis-2-ヘキシル、酢酸cis-3-ヘキシル、酢酸trans-2-ヘキシル、ギ酸cis-3-ヘキシル、para-ヒドロキシベンジルアセトン、イソアミルアルコール、イソ吉草酸イソアミル、酪酸イソブチル、イソブチルアルデヒド、イソユーゲノールメチルエーテル、イソプロピルメチルチアゾール、ラウリン酸、レブリン酸、リナロール、リナロールオキシド、酢酸リナリル、メントール、メントフラン、アントラニル酸メチル、メチルブタノール、メチル酪酸、酢酸2-メチルブチル、カプロン酸メチル、桂皮酸

30

40

50

メチル、5-メチルフルフラル、3, 2, 2-メチルシクロペンテノロン、6, 5, 2-メチルヘプテノン、ジヒドロジャスモン酸メチル、ジャスモン酸メチル、メチル酪酸2-メチル、2-メチル2-ペンテン酸、チオ酪酸メチル、3, 1-メチルチオヘキサノール、酢酸3-メチルチオヘキシル、ネロール、ネリルアセテート、trans, trans-2, 4-ノナジエナール、2, 4-ノナジエノール、2, 6-ノナジエノール、2, 4-ノナジエノール、ノートカトン、デルタオクタラクトン、ガンマオクタラクトン、2-オクタノール、3-オクタノール、1, 3-オクテノール、酢酸1-オクチル、酢酸3-オクチル、パルミチン酸、パラアルデヒド、フェランドレン、ペントンジオン、酢酸フェニルエチル、フェニルエチルアルコール、フェニルエチルアルコール、イソ吉草酸フェニルエチル、ピペロナール、プロピオンアルデヒド、酪酸プロピル、プレゴン、プレゴール、シネンサール、スルフロール、テルピネン、テルピネオール、テルピノレン、8, 3-チオメンタノン、4, 4, 2-チオメチルペンタノン、チモール、デルターウンデカラクトン、ガンマーウンデカラクトン、バレンセン、吉草酸、バニリン、アセトイン、エチルバニリン、イソ酪酸エチルバニリン (= 3-エトキシ-4-イソブチリルオキシベンズアルデヒド)、2, 5-ジメチル-4-ヒドロキシ-3 (2H)-フラノン及びその誘導体 (好ましくはホモフラネオール (= 2-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-3 (2H)-フラノン)、ホモフロノール (= 2-エチル-5-メチル-4-ヒドロキシ-3 (2H)-フラノン及び5-エチル-2-メチル-4-ヒドロキシ-3 (2H)-フラノン)

10

、
 マルトール及びマルトール誘導体 (好ましくはエチルマルトール)、クマリン及びクマリン誘導体、ガンマーラクトン (好ましくはガンマーウンデカラクトン、ガンマーノナラクトン、ガンマーデカラクトン)、デルターラクトン (好ましくは4-メチルデルタデカラクトン、マソイラクトン、デルタデカラクトン、ツベロラクトン)、ソルビン酸メチル、ジバニリン、4-ヒドロキシ-2 (または5)-エチル-5 (または2)-メチル-3 (2H)-フラノン、2-ヒドロキシ-3-メチル-2-シクロペンテノン、3-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-2 (5H)-フラノン、酢酸イソアミルエステル、酪酸エチルエステル、酪酸n-ブチルエステル、酪酸イソアミルエステル、3-メチル酪酸エチルエステル、n-ヘキサノール酸エチルエステル、n-ヘキサノール酸アリルエステル、n-ヘキサノール酸n-ブチルエステル、n-オクタノール酸エチルエステル、3-メチル-3-フェニルグリシド酸エチル、2-trans-4-cis-デカジエン酸エチル、4-(p-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン、1, 1-ジメトキシ-2, 2, 5-トリメチル-4-ヘキサノール、2, 6-ジメチル-5-ヘプタン-1-アル及びフェニルアセトアルデヒド、2-メチル-3-(メチルチオ)フラン、2-メチル-3-フランチオール、ビス(2-メチル-3-フリル)ジスルフィド、フルフリルメルカプタン、メチオナール、2-アセチル-2-チアゾリン、3-メルカプト-2-ペンタノン、2, 5-ジメチル-3-フランチオール、2, 4, 5-トリメチルチアゾール、2-アセチルチアゾール、2, 4-ジメチル-5-エチルチアゾール、2-アセチル-1-ピロリン、2-メチル-3-エチルピラジン、2-エチル-3, 5-ジメチルピラジン、2-エチル-3, 6-ジメチルピラジン、2, 3-ジエチル-5-メチルピラジン、3-イソプロピル-2-メトキシピラジン、3-イソブチル-2-メトキシピラジン、2-アセチルピラジン、2-ペンチルピリジン、(E, E)-2, 4-デカジエナール、(E, E)-2, 4-ノナジエナール、(E)-2-オクテナール、(E)-2-ノネナール、2-ウンデセナール、12-メチルトリデカナール、1-ペンテン-3-オン、4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-3 (2H)-フラノン、グアイアコール、3-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-2 (5H)-フラノン、3-ヒドロキシ-4-メチル-5-エチル-2 (5H)-フラノン、シンナムアルデヒド、シンナムアルコール、サリチル酸メチル、イソプレゴール、およびこれらの物質の立体異性体、エナンチオマー、位置異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体またはエピマー (ここで明白には言及されていない) によって形成される群から選択される1以上の香料物質 (成分 (e)) を含有してもよい。

20

30

40

【0270】

50

本発明の目的で、人工の及び天然の甘味料及び甘味料増強剤も成分（e）の香味料物質として特に好適である。これらは、

- ・糖アルコール（例えば、エリスリトール、スレイトール、アラビトール、リボトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、ズルシトール、ラクチトール）；
- ・タンパク質（例えば、ミラクリン、モネリン、タウマチン、クルクリン、ブラゼイン）；
- ・合成甘味料（例えば、マガップ（Magap）、サイクラミン酸ナトリウム、アセスルファムK、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、サッカリンナトリウム塩、アスパルテーム、スーパーアスパルテーム、ネオテーム、アリテーム、スクラロース、ステビノシド、レバウジオシド、ラグドゥネーム、カレラーム、スクロノネート、スクロオクテート、モナチン、フェニルオドウルシン）；
- ・甘い味がするアミノ酸（例えば、グリシン、D-ロイシン、D-スレオニン、D-アスパラギン、D-フェニルアラニン、D-トリプトファン、L-プロリン）；
- ・甘い味がする低分子量の物質、例えば、ヘルナンドウルシン、ジヒドロカルコングリコシド、グリシリジン、グリチルレチン酸、それらの誘導体及び塩、甘草（*Glycyrrhiza glabra* ssp.）の抽出物、*Lippia dulcis*抽出物、*Momordica* ssp.抽出物及び／または
- ・植物抽出物、例えば、*Momordica grosvenori* [Luo Han Guo] 及びそれらから得られるモグロシド、*Hydrangea dulcis*または*Stevia* ssp.（例えば、*Stevia rebaudiana*）抽出物またはそれらから得られるステビオシドから成る群から選択され得る。

【0271】

成分（e）は上記で言及された香味料物質の少なくとも1つを含む。

【0272】

本発明に係る香味調製品は約1：99～約99：1、好ましくは約10：90～約90：10、さらに好ましくは約25：75～約75：25、特に約40：60～約60：40の重量比で成分（d）及び成分（e）を含有してもよい。

【0273】

さらなる好ましい変形では、1以上の冷却剤（複数可）または冷却剤混合物またはアロマ製剤はカプセル化形態で存在する。例えば、1以上の冷却剤（複数可）を詰め込んだカプセルが、例えば、布地柔軟剤または洗濯物後処理剤の成分として布地表面に適用される場合、あるいは、1以上の冷却剤（複数可）が詰め込まれたカプセルを使用して、例えば、パンティストッキング上への強制塗布によって仕上げが得られる場合、これは特に興味深い。

【0274】

カプセルは少なくとも1つの連続するシェルに封入された少なくとも1つの固形または液状のコアを含有する球状の集合体である。カプセル化の間、1以上の冷却剤（複数可）または冷却剤混合物または風味調製品は、それらが約0.1～約5mmの直径を持つマクロカプセルまたは約0.0001～約0.1mmの直径を持つマイクロカプセルの形態であるようにコーティング材／エンベロープ材によってカプセル化される。

【0275】

その結果、本発明のさらなる実施形態はまた、カプセル化された形態の生理的冷却剤または生理的冷却剤混合物または香味調製品にも関する。

【0276】

好適なコーティング材は、例えば、その分解産物及び化学的にまたは物理的に作り出される誘導体（特にデキストリン及びマルトデキストリン）を含むデンプン、ゼラチン、アラビアゴム、寒天、ガティガム、ゲランガム、修飾及び非修飾セルロース、プルラン、カードラン、カラギーナン、アルギン酸、アルギネート、ペクチン、イヌリン、キサンタンガム及び2以上のこれらの物質の混合物である。

【0277】

10

20

30

40

50

上述のコーティング材の間で、20以上の、好ましくは24以上の膨潤率を有するゼラチン（特に豚肉、牛肉、鶏肉及び／または魚類のゼラチン）が好ましい。さらに、ゼラチンは利用しやすく、さまざまな膨潤率で得ることができるので特に好ましい。

【0278】

好ましいのはまた、好ましくは10～20の範囲でDE値を有するマルトデキストリン（特に穀類、特にトウモロコシ、コムギ、タピオカまたはジャガイモに基づく）である。さらに好ましいのは、セルロース（例えば、セルロースエーテル）、アルギン酸塩（アルギン酸ナトリウム）、カラギーナン（例えば、ベーター、イオター、ラムダー及び／またはカップーカラギーナン）、アラビアゴム、カードラン及び／または寒天である。

【0279】

好ましいのはまた、以下の刊行物EP0389700A1、US4,251,195、US6,214,376、WO2003055587またはWO2004050069A1に詳細に記載されているもののようなアルギネートカプセルである。

【0280】

別の好ましい実施形態では、カプセルのシェルはメラミン・ホルムアルデヒド樹脂、またはカチオン性モノマーもしくは生体高分子（例えば、キトサン）及びアニオン性モノマー、例えば、（メタ）アクリレートもしくはアルギネートのコアセルベーション産物から成る。

【0281】

カプセルは一般に、成膜ポリマーでコーティングされた微分散系相または固相であり、その製造中に、ポリマーは、乳化及びコアセルベーションまたは界面重合の後にコーティングされる材料上に堆積される。別のプロセスによれば、溶融ワックスをマトリックスに取り込み（「マイクロスポンジ」）、それをさらに微粒子としての成膜ポリマーでコーティングしてもよい。第3の方法によれば、異なる電荷の多価電解質で代わりに粒子をコーティングする（層ごとの方法）。顕微鏡的に小さなカプセルを乾燥させ、粉末のように使用することができる。

【0282】

単核マイクロカプセルに加えて、ミクロスフェアとも呼ばれる、連続的なシェル材料に分配された2以上の核を含有する多核集合体も知られている。単核または多核のマイクロカプセルも追加の第2、第3などのシェルによって封入することができる。シェルは天然の、半合成の、または合成の材料で作られてもよい。天然のシェル材料は、例えば、アラビアゴム、寒天、アガロース、マルトデキストリン、アルギン酸またはその塩、アルギン酸ナトリウムまたはカルシウム、脂肪及び脂肪酸、セチルアルコール、コラーゲン、キトサン、レシチン、ゼラチン、アルブミン、シェラック、多糖類、例えば、デンプンまたはデキストラン、ポリペプチド、タンパク質加水分解物、スクロース及びワックスである。半合成の封入材には化学的に修飾されたセルロース、特にセルロースエステル及びエーテル、例えば、セルロースアセテート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース、およびデンプン誘導体、特に、デンプンエーテル及びエステルが挙げられる。合成のコーティング材は、例えば、ポリアクリレート、ポリアミド、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンのようなポリマーである。

【0283】

マイクロカプセル製造のための従来技術のコーティング材／封入材の例は以下の市販製品（各場合、封入材は括弧内に示す）：Hallcrest Microcapsules（ゼラチン、アラビアゴム）、Coletica Thalaspheeres（海洋コラーゲン）、Lipotec Millicapse ln（アルギン酸、寒天）、Induchem Unispheres（ラクトース、微細結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、Unicerin C30（ラクトース、微細結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、Kobo Glycospheres（修飾デンプン、脂肪酸エステル、リン脂質）、Softspheres（修飾寒天）及び

10

20

30

40

50

Kuhs Probiol Nanospheres (リン脂質) および Primaspheres 及び Primasponges (キトサン、アルギネート) 及び Primasys (リン脂質) である。

【0284】

キトサンのマイクロカプセル及びその製造方法は従来技術：WO01/01926、WO01/01927、WO01/01928、WO01/01929 から十分に知られている。0.0001mm～5mm、好ましくは0.001mm～0.5mm、特に0.005mm～0.1mmの範囲の平均直径を持ち、シェル膜と活性物質を含有するマトリックスとから成るマイクロカプセルは、例えば、

(1) ゲル成形剤とカチオン性ポリマーと有効成分とからマトリックスを調製することと

10

(2) 必要に応じて油相にマトリックスを分散することと、

(3) 分散したマトリックスをアニオン性ポリマーの水溶液で処理し、必要に応じてプロセスにて油相を取り除くこととによって得ることができる。

【0285】

前述の工程(1)と(3)は、工程(1)にてカチオン性ポリマーの代わりにアニオン性ポリマーを使用する且つ逆もまた同様という点で相互交換可能である。

【0286】

異なって荷電する多価電解質の層で活性物質を代わりにコーティングすることによってカプセルを作り出すこともできる(層ごとの技術)。この文脈では、欧州特許EP1064088B1(Max Planck Society)を参照する。

20

【0287】

新しい冷却物質または新しい冷却物質混合物の2つの本質的な特性は言及されているように、一方では、アンタゴニストまたはアゴニストとしてTRPM8受容体を調節し、この方法で生理的反応、すなわち、皮膚または粘膜に対する強力で且つ効率的な冷却効果を誘発することであり、他方では、不快な風味を減らすまたは隠すことである。しかしながら、主として、少量が適用されたときでさえ強力で且つ効率的な冷却効果を誘導する能力が強調されるべきである。

【0288】

したがって、本発明のさらなる態様は、特にTRPM8受容体アゴニストとしてまたはTRPM8受容体アンタゴニストとしての、冷メントール受容体TRPM8のモジュレーターとしての、好ましくは生体内及び／または試験管内での調節のための、本発明に係る生理的冷却剤または生理的冷却剤混合物の使用に関する。

30

【0289】

本発明に係る使用では、受容体TRPM8を本発明に係る少なくとも1つの冷却剤または本発明に係る生理的冷却剤混合物と接触させ、組換えでヒトTRPM8受容体を発現している細胞を使用する細胞性活性アッセイにてCa²⁺イオンに対するこれら細胞の透過性を調節する。

【0290】

好適なモジュレーターはアンタゴニストまたはアゴニストのいずれかとしてのみ、特にアゴニストとしてのみ、またはアンタゴニスト及びアゴニストの双方として作用することができる。特に、選択される各モジュレーターの濃度に応じてアゴニスト効果またはアンタゴニスト効果が発生し得る。

40

【0291】

「アゴニスト」はTRPM8受容体の活性化に介在する、すなわち、低温感受性ニューロンへのCa²⁺イオンの流入を誘導するので、冷感を伝える。

【0292】

他方では、「アンタゴニスト」はTRPM8受容体のこの活性化に対抗することができる化合物である。

【0293】

50

本発明に係るモジュレーター、すなわち、1つの生理的冷却剤または冷却剤混合物はTRPM8受容体分子に可逆的にまたは不可逆的に、特異的にまたは非特異的に結合することによってその効果を発揮することができる。ふつう、結合は、受容体分子とのイオン性及び／または非イオン性、例えば、疎水性の相互作用を介して非共有結合で発生する。「特異的な」という用語は1以上の異なるTRPM8受容体分子（例えば、異なる起源または異なる異性体のTRPM8分子）との排他的な相互作用の双方を含む。「非特異的な」という用語は他方で、機能及び／又は配列が異なる複数の異なる受容体分子とモジュレーターが相互作用するが、結果としてTRPM8受容体の所望の作動性及び／又は拮抗性の調節（上記のとおり）を検出することができる場合である。

【0294】

10

本発明に係る使用では、好ましくは、好ましいと上記に記載されている変形では、モジュレーターは細胞の Ca^{2+} イオンの透過性に対してアゴニスト効果またはアンタゴニスト効果を有する。

【0295】

特に好ましいのは、モジュレーターがTRPM8受容体アゴニストである本発明に係る使用の変形である。

【0296】

皮膚または粘膜に対する冷却効果を誘導するその生理的特性のため、本発明の別の態様はヒトまたは動物にて皮膚または粘膜に対する生理的冷却効果を生み出すための本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物の使用に関する。

20

【0297】

あるいは、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物を使用して、生理的冷却剤もしくは生理的冷却剤混合物を含有する包装、または生理的冷却剤もしくは生理的冷却剤混合物を含有する布地によって冷却効果を誘導する。

【0298】

その追加の特性、すなわち、不快な、例えば、苦いまたは渋い風味を減らすまたは隠す特性のため、本発明のさらなる態様は香味料の風味特性を改善するための本発明に係る生理的冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物の使用に関する。この方法で、香味料、特に甘味料、例えば、ステビオシドの既知の味覚短所を減らすことができ、または隠すことができる。特に、少量を加えたとしても辛い、苦いまたは金属性の後味が効果的に減らされ、または隠される。

30

【0299】

本発明に係る冷却剤または本発明に係る生理的冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品は広い分野の適用、特に食品、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品にて適用を有する。

【0300】

特に、その冷却特性及び／または風味増強特性のために、本発明に係る生理的冷却剤または生理的冷却剤混合物または香味調製品は、食品、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品の製造にて使用される。

【0301】

40

したがって、本発明のさらなる態様は、食品、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品の製造のための1以上の本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品の使用である。

【0302】

記載されている有利な特性に基づいて、一般式（I）または（II）によって表され、定義されているような本発明に係る冷却剤は、本発明に係る使用に、すなわち、ヒトもしくは動物の皮膚もしくは粘膜に対して生理的冷却効果を生成するための、または冷却効果を誘導するための、または香味物質の味覚特性を改善する、特に不快な味覚を減らすもしくは隠すための、または食品、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品の調製のためのモジュレーターとしての使用に、または本明細書に詳

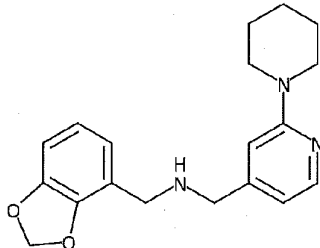
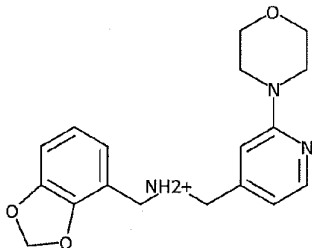
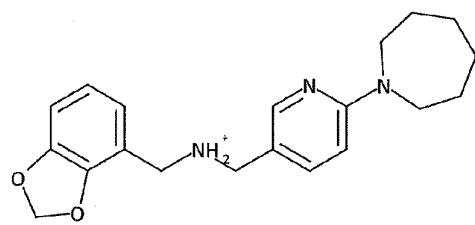
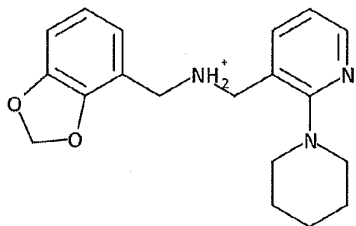
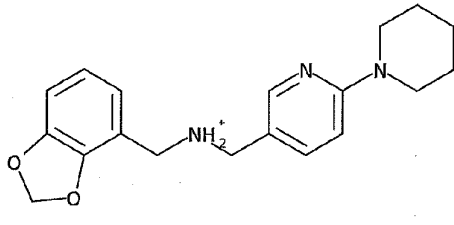
50

細に記載されているような、好ましくは表 4 に設定されている化合物から成る群から選択される薬物としての使用に好適である。

【 0 3 0 3 】

【 表 4 - 1 】

表 4. 本発明に係る好ましく使用される構造

構造	化合物
	化合物 1
	化合物 2
	化合物 3
	化合物 4
	化合物 5

10

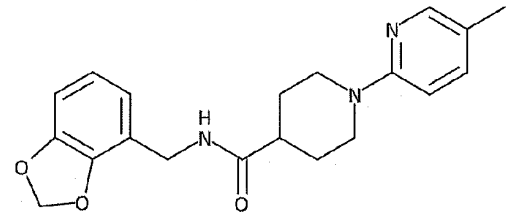
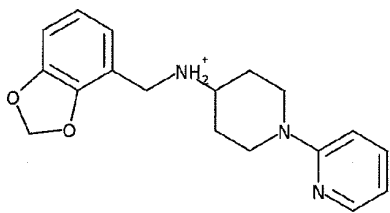
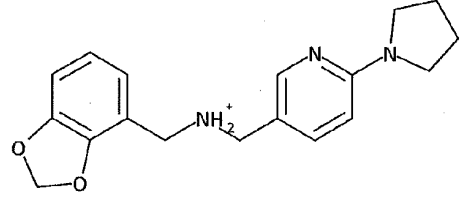
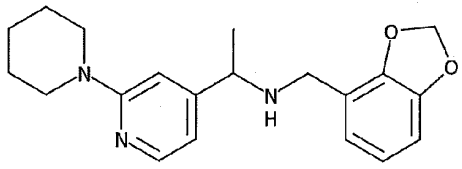
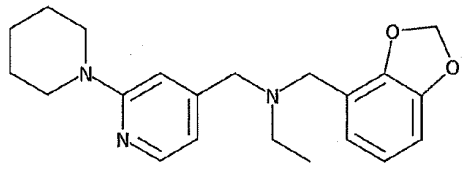
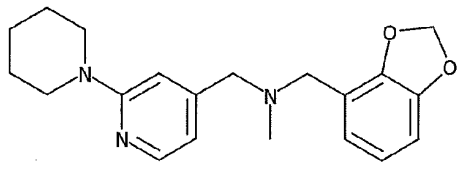
20

30

40

50

【表 4 - 2】

	化合物 5 a
	化合物 6
	化合物 7
	化合物 8
	化合物 9
	化合物 1 0

10

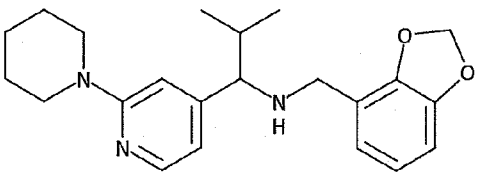
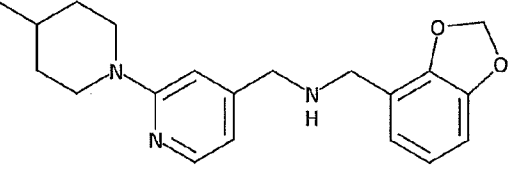
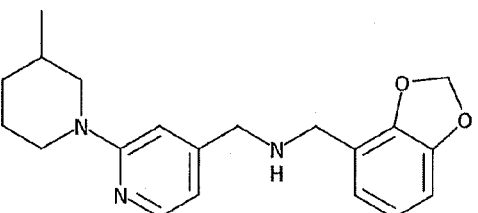
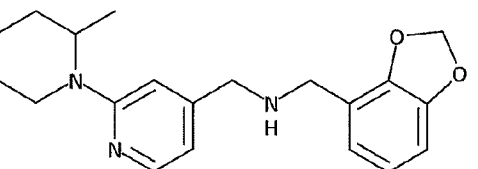
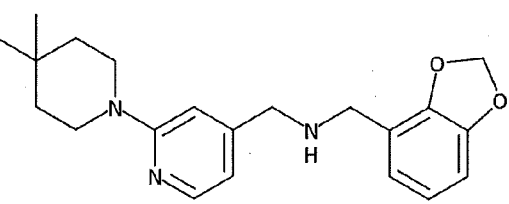
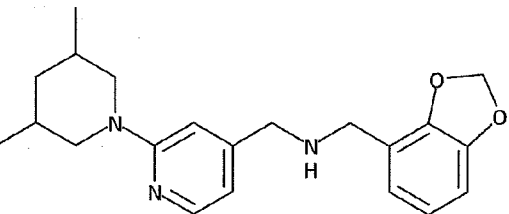
20

30

40

50

【表 4 - 3】

	化合物 1 1
	化合物 1 2
	化合物 1 3
	化合物 1 4
	化合物 1 5
	化合物 1 6

10

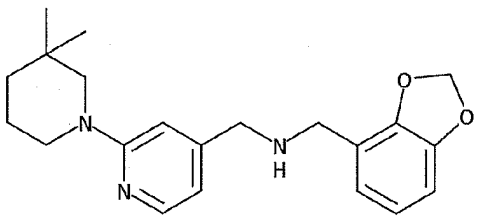
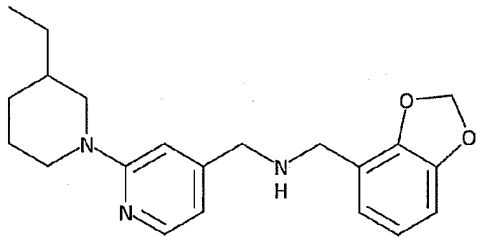
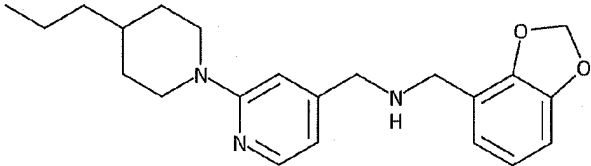
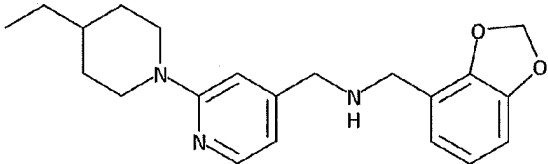
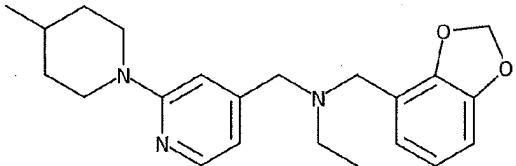
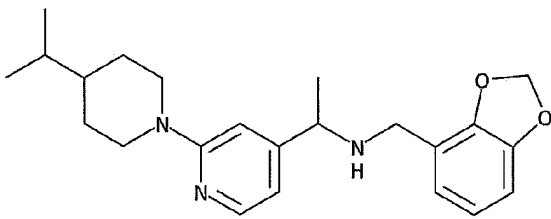
20

30

40

50

【表 4 - 4】

	化合物 17
	化合物 18
	化合物 18 a
	化合物 19
	化合物 19 a
	化合物 20

10

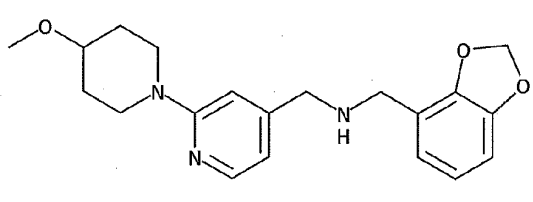
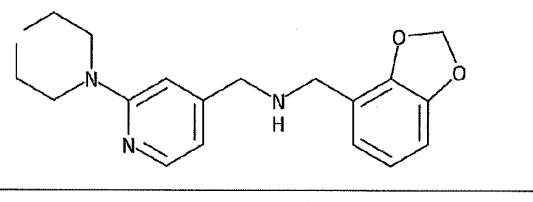
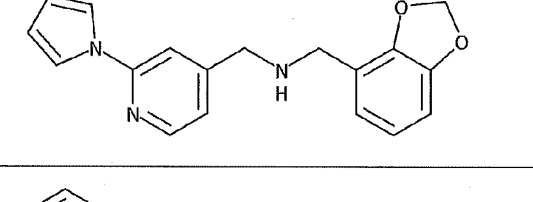
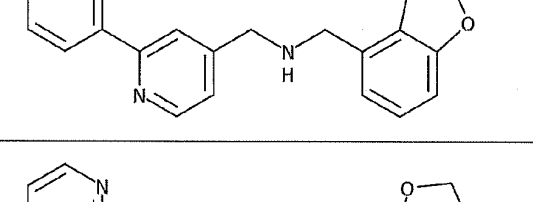
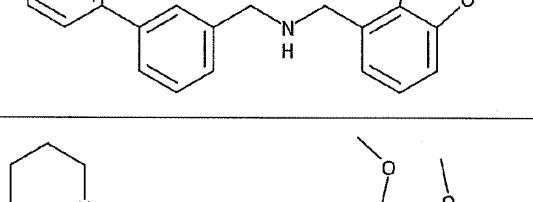
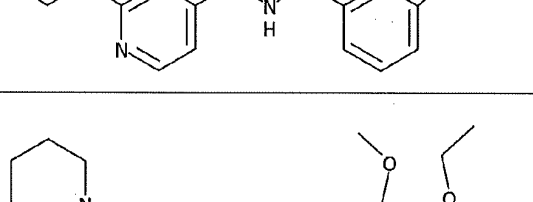
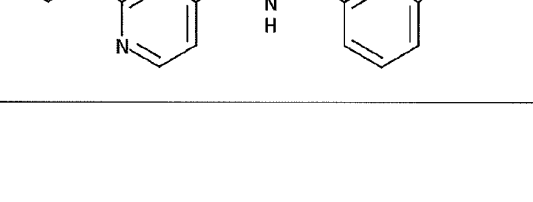
20

30

40

50

【表 4 - 5】

	化合物 2 1
	化合物 2 2
	化合物 2 2 a
	化合物 2 2 b
	化合物 2 2 c
	化合物 2 3
	化合物 2 4

10

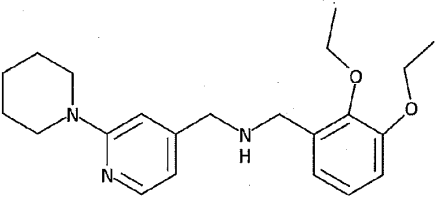
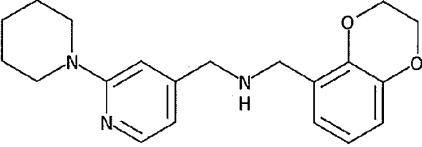
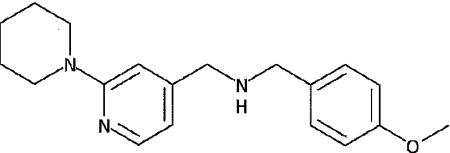
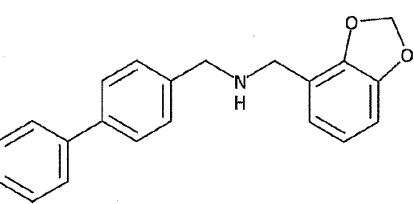
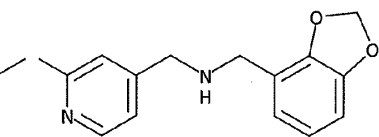
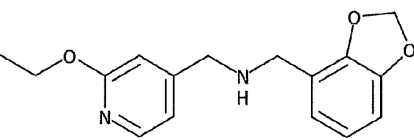
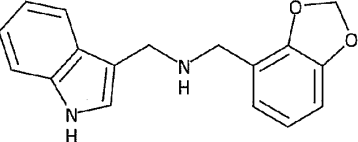
20

30

40

50

【表 4 - 6】

	化合物 2 5
	化合物 2 6
	化合物 2 7
	化合物 2 8
	化合物 2 9
	化合物 3 0
	化合物 3 1

10

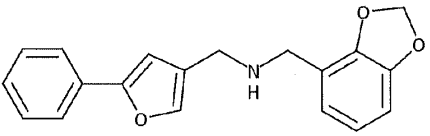
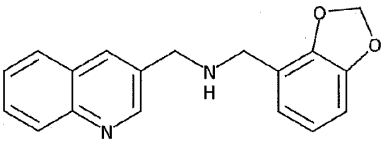
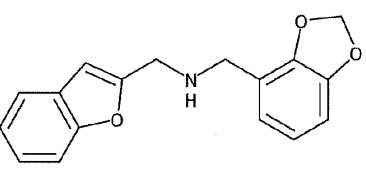
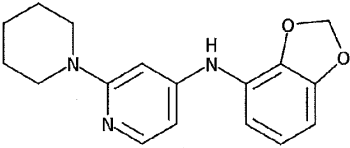
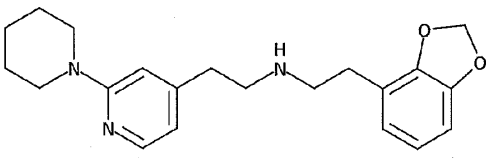
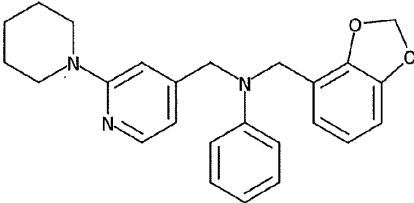
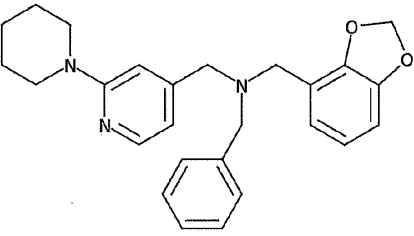
20

30

40

50

【表 4 - 7】

	化合物 3 1 a
	化合物 3 2
	化合物 3 2 a
	化合物 3 3
	化合物 3 4
	化合物 3 5
	化合物 3 6

10

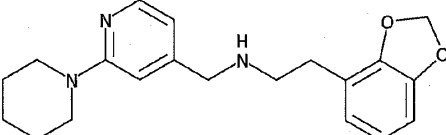
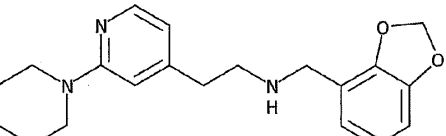
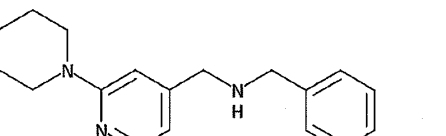
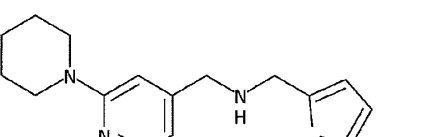
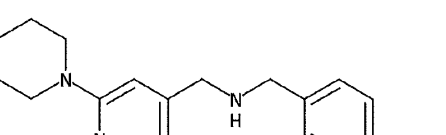
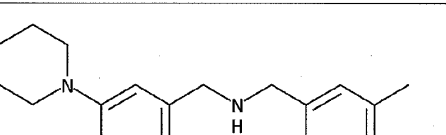
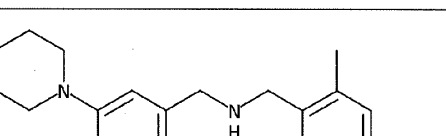
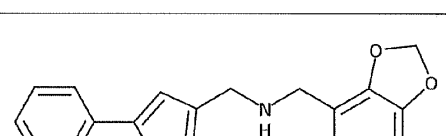
20

30

40

50

【表 4 - 8】

	化合物 37
	化合物 38
	化合物 39
	化合物 40
	化合物 41
	化合物 42
	化合物 43
	化合物 43 a

10

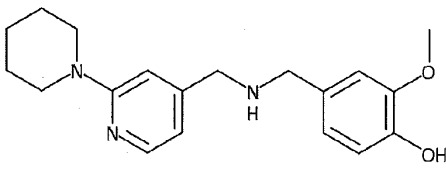
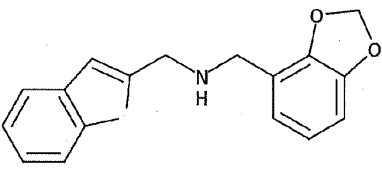
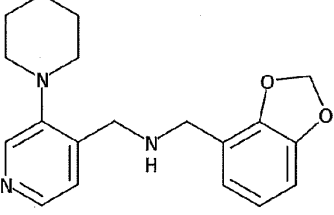
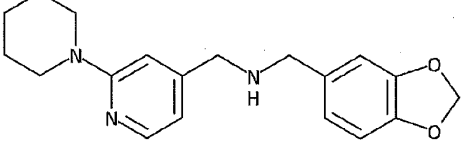
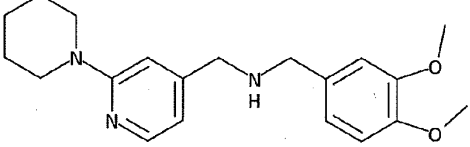
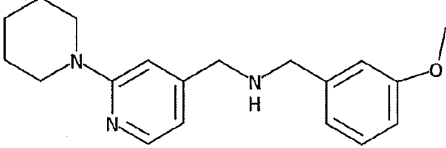
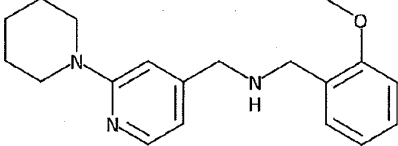
20

30

40

50

【表 4 - 9】

	化合物 4 4
	化合物 4 5
	化合物 4 6
	化合物 4 7
	化合物 4 8
	化合物 4 9
	化合物 5 0

10

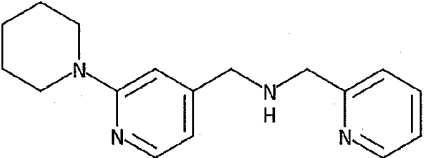
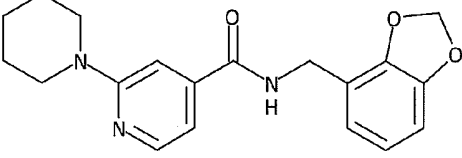
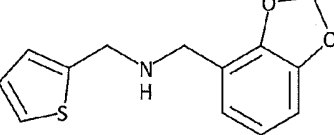
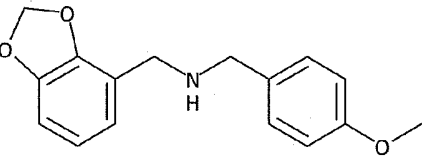
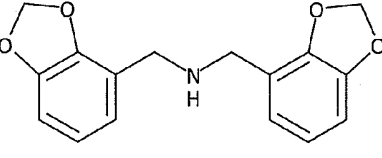
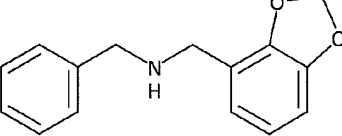
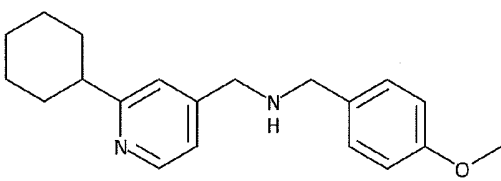
20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

	化合物 5 1
	化合物 5 1 a
	化合物 5 2
	化合物 5 3
	化合物 5 4
	化合物 5 5
	化合物 5 6

10

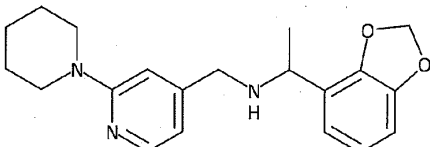
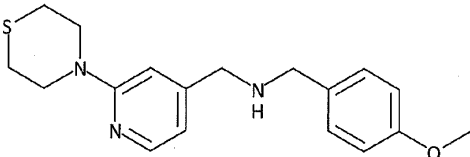
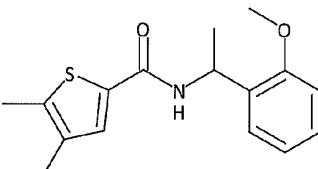
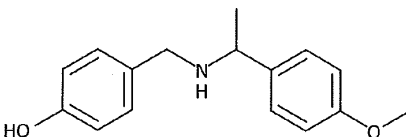
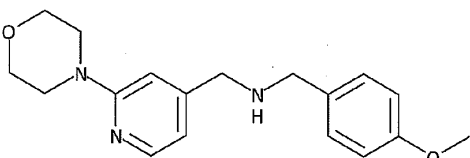
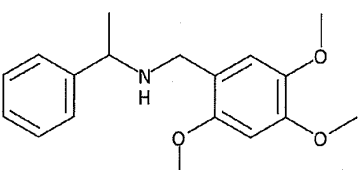
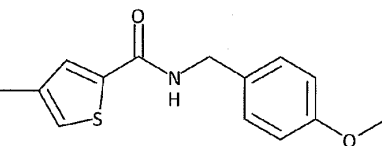
20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

	化合物 5 7
	化合物 5 8
	化合物 5 9
	化合物 6 0
	化合物 6 1
	化合物 6 2
	化合物 6 3

10

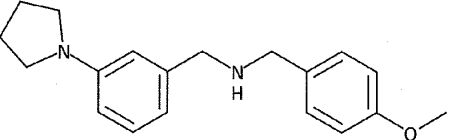
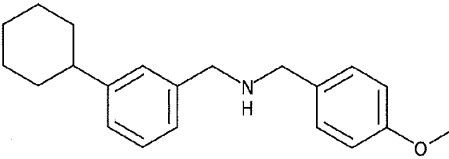
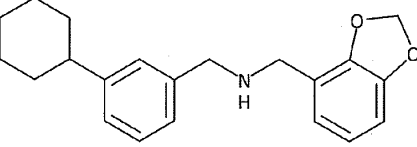
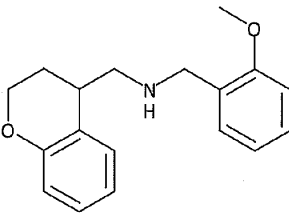
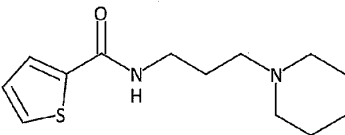
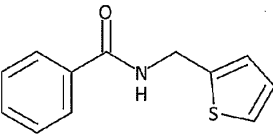
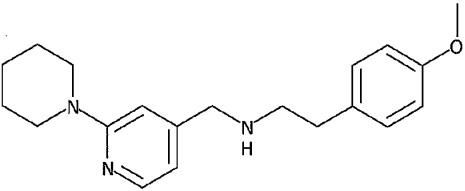
20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

	化合物 6 4
	化合物 6 5
	化合物 6 6
	化合物 6 7
	化合物 6 8
	化合物 6 9
	化合物 7 0

10

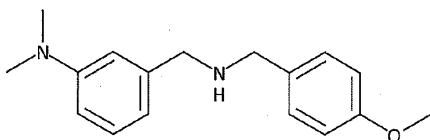
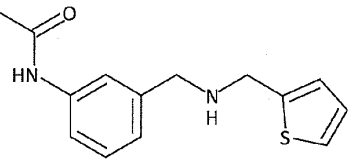
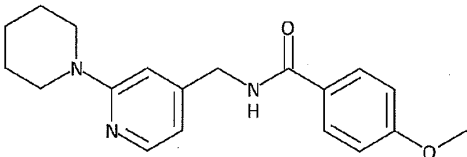
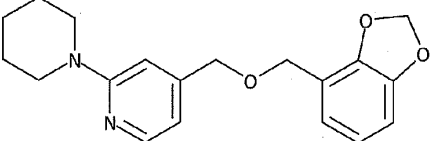
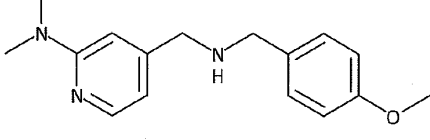
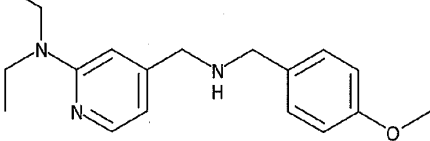
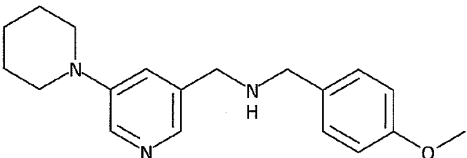
20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

	化合物 7 1
	化合物 7 2
	化合物 7 3
	化合物 7 4
	化合物 7 5
	化合物 7 6
	化合物 7 7

10

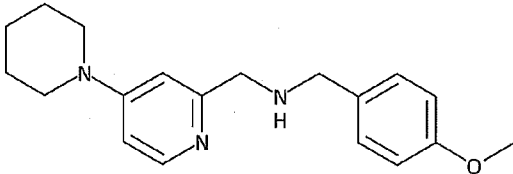
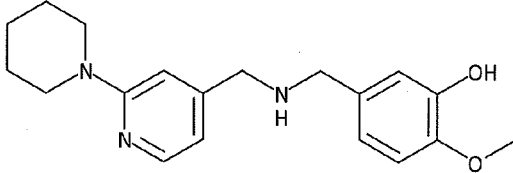
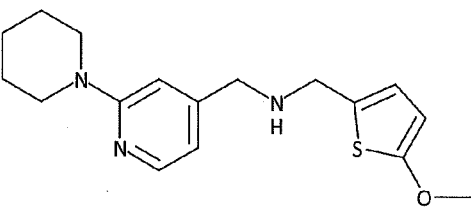
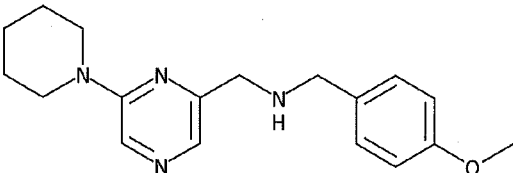
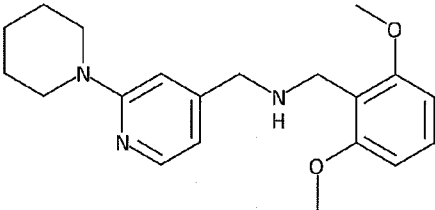
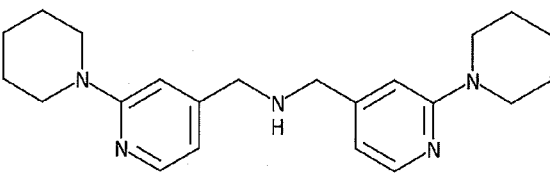
20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

	化合物 7 9
	化合物 8 0
	化合物 8 1
	化合物 8 2
	化合物 8 3
	化合物 8 4

10

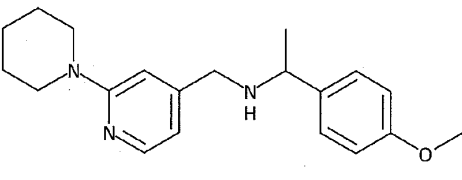
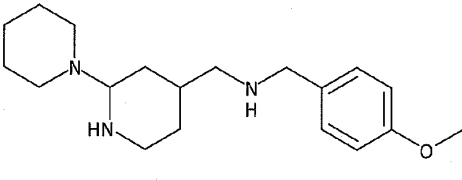
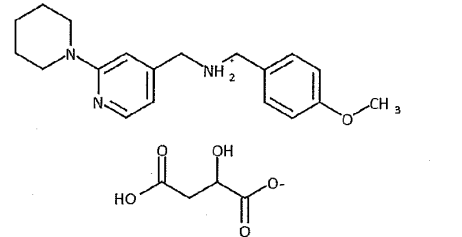
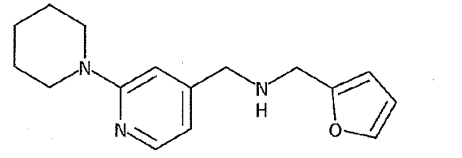
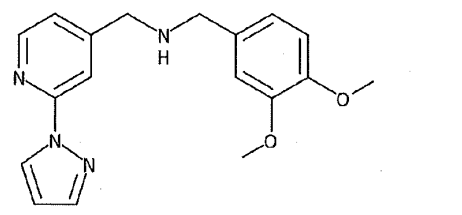
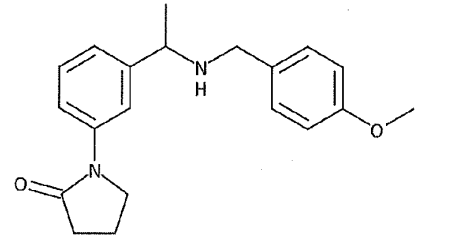
20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

	化合物 8 5
	化合物 8 6
	化合物 8 7
	化合物 8 8
	化合物 8 9
	化合物 9 0

10

20

30

40

50

【0304】

上記化合物のうちで、その顕著なTRPM8活性化、EC50値及び冷却強度のために化合物8、27及び39の使用が最も好ましい。

【0305】

さらなる態様では、したがって、本発明は、本発明に係る生理的冷却剤または生理的冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品を含む食品、栄養補助食品、化粧品または医薬品、動物飼料、布地、包装またはタバコ製品も包含する。

【0306】

1以上の冷却剤（複数可）の含量は前述の製品の種類及び用途に依存し、好ましくは最

終製品の総重量を基にして約0.1ppm～10重量%、好ましくは1重量%～10重量%である。口腔ケア応用、例えば、練り歯磨きまたは洗口剤では、含量は0.1ppm～500ppmの1以上の冷却剤である。

【0307】

所望のレベルの感受性調節を提供するのに通常使用される広い濃度範囲は、約0.001ppm～1000ppm、または約0.01ppm～約500ppm、または約0.05ppm～約300ppm、または約0.1ppm～約200ppm、または約0.5ppm～約150ppm、または約1ppm～約100ppmであってもよい。

【0308】

好ましくは、食品はパン・菓子製品、例えば、パン、乾燥ビスケット、ケーキ、他のペストリー、菓子（例えば、チョコレート、チョコレート棒製品、他の棒製品、フルーツガム、硬質及び軟質のキャラメル、チューインガム）、アルコール性または非アルコール性の飲料（例えば、コーヒー、茶、アイ스티ー、ワイン、ワイン系飲料、ビール、ビール系飲料、リキュール、蒸留酒、ブランデー、（含炭酸）フルーツ系ソフトドリンク、（含炭酸）等張飲料、（含炭酸）ソフトドリンク、ネクター、スピリッツァー、フルーツ及び野菜ジュース、フルーツまたは野菜ジュース調製品、即席飲料（例えば、即席ココア飲料、即席茶飲料、即席コーヒー飲料、即席フルーツ飲料）、肉製品（例えば、ハム、フレッシュソーセージまたは生ソーセージ調製品、味付けしたまたはマリネにした新鮮なまたは燻製の肉製品）、卵または卵製品（乾燥卵、卵白、卵黄）、穀類製品（例えば、朝食用シリアル、シリアル棒、予め調理した準備済みの米製品）、乳製品（例えば、乳飲料、バターミルク飲料、生アイスクリーム、ヨーグルト、ケフィア、クリームチーズ、ソフトチーズ、ハードチーズ、粉乳、乳清、乳清飲料、バター、バターミルク、部分的にまたは全体的に加水分解した乳タンパク質製品）、ダイズタンパク質または他のダイズ画分から作った製品（例えば、豆乳及びそれから作った製品、ダイズタンパク質を含有するフルーツ飲料、ダイズレシチンを含有する調製品、豆腐またはテンペまたはそれらに由来する製品のような発酵製品）、他の植物タンパク質供給源に由来する製品、例えば、カラスムギタンパク質飲料、フルーツ調製品（例えば、ジャム、フルーツアイスクリーム、フルーツソース、フルーツ充填物、フルーツ充填物）、野菜調製品（例えば、ケチャップ、ソース、乾燥野菜、冷凍野菜、予め調理した野菜、缶詰野菜）、スナック食品（例えば、焼いたまたは揚げたチップスまたはジャガイモ生地製品、コーンまたはピーナッツに基づく成形品）、油脂に基づく製品またはそのエマルジョン（例えば、マヨネーズ、タルタルソース、ドレッシング）、他の調理済み食品及びスープ（例えば、乾燥スープ、即席スープ、予め調理したスープ）、香辛料、味付け混合物及び特に例えば、スナックのセクターで使用される調味料である。

【0309】

上述の食品は、従来 of 食品成分に加えて、少なくとも有効な、すなわち、冷却量の少なくとも1つの本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品を含有する。

【0310】

これらの調製品における冷却剤または冷却剤混合物または香味調製品の含量は最終調整品の総重量を基にして好ましくは約0.1重量%～約10重量%、特に約1重量%～約2重量%である。

【0311】

本発明に係る食品の製造では、好適な賦形剤が使用されてもよい。好適な賦形剤には、乳化剤、増粘剤、食用酸、酸性度調節剤、ビタミン、酸化防止剤、風味増強剤、不快な風味を遮蔽するための薬剤、食品着色剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0312】

乳化剤は水と脂肪の双方に可溶性であるという重要な特性を特徴とする。乳化剤はふつう、脂溶性部分と水溶性部分とから成る。それらは水と油を一貫した均質な混合物にする場合に常に使用される。

10

20

30

40

50

【0313】

乳化剤：食品加工産業で使用される好適な乳化剤は、パルミチン酸アスコルビル（E 3 0 4）、レシチン（E 3 2 2）、リン酸（E 3 3 8）、リン酸ナトリウム（E 3 3 9）、リン酸カリウム（E 3 4 0）、リン酸カルシウム（E 3 4 1）、オルソリン酸マグネシウム（E 3 4 3）、アルギン酸プロピレングリコール（E 4 0 5）、ステアリン酸ポリオキシエチレン（8）（E 4 3 0）、ステアリン酸ポリオキシエチレン（E 4 3 1）、アンモニウムホスファチド（E 4 4 2）、リン酸ナトリウム及びリン酸カリウム（E 4 5 0）、脂肪酸のナトリウム塩（E 4 7 0 a）、脂肪酸のモノー及びジグリセリド（E 4 7 1）、酢酸 モノグリセリド（E 4 7 2 a）、乳酸モノグリセリド（E 4 7 2 b）、クエン酸モノグリセリド（E 4 7 2 c）、酒石酸モノグリセリド（E 4 7 2 d）、ジアセチル酒石酸モノグリセリド（E 4 7 2 e）、脂肪酸の糖エステル（E 4 7 3）、糖グリセリド（E 4 7 4）、脂肪酸のポリグリセリド（E 4 7 5）、ポリリシノール酸ポリグリセロール（E 4 7 6）、脂肪酸のプロピレングリコールエステル（E 4 7 7）、ステアロイルラクチル酸ナトリウム（E 4 8 1）、ステアロイル 2-ラクチル酸カルシウム（E 4 8 2）、酒石酸ステアリル（E 4 8 3）、モノステアリン酸ソルビタン（E 4 9 1）、ステアリン酸（E 5 7 0）から選択される。

10

【0314】

増粘剤：増粘剤は主として水を結合することができる物質である。未結合の水を取り除けば粘度が上昇する。各増粘剤の特徴的な濃度を上回れば、この効果に加えてネットワーク効果も発生し、それはふつう、不均衡な粘度の上昇につながる。この場合、分子同士が「交信」する、つまり「もつれる」ことを言う。ほとんどの増粘剤は、例えば、水素結合、疎水性相互作用、またはイオン性の関係のような分子間相互作用を介して互いに相互作用することができる直鎖または分岐鎖の高分子（例えば、多糖類またはタンパク質）である。増粘剤の極端な例は、粒子として分散され、固形様構造にて水を結合することができる、または記載されている相互作用のため互いに相互作用することができる層状珪酸塩（ベントナイト、ヘクトライト）または水和 SiO_2 粒子である。例は、

20

E 4 0 0 - アルギン酸

E 4 0 1 - アルギン酸ナトリウム

E 4 0 2 - アルギン酸カリウム

E 4 0 3 - アルギン酸アンモニウム

E 4 0 4 - アルギン酸カルシウム

E 4 0 5 - アルギン酸プロピレングリコール

E 4 0 6 - 寒天

E 4 0 7 - カラーギーン，フルセラン

E 4 0 7 - ローカストビーンガム

E 4 1 2 - グアーガム

E 4 1 3 - トラガカント

E 4 1 4 - アラビアゴム

E 4 1 - キサンタンガム

E 4 1 6 - カラヤ（インドトラガント）

E 4 1 7 - タラガム（ペルーローカストビーンガム）

E 4 1 8 - ゲラン

E 4 4 0 - ペクチン，オペクタ

E 4 4 0 i i - アミド化ペクチン

E 4 6 0 - 微細結晶性セルロース，セルロース粉末

E 4 6 1 - メチルセルロース

E 4 6 2 - エチルセルロース

E 4 6 3 - ヒドロキシプロピルセルロース

E 4 6 5 - メチルエチルセルロース

E 4 6 6 - カルボキシメチルセルロース，ナトリウムカルボキシメチルセルロースで

30

40

50

ある。

【0315】

食用酸：食品はカルボン酸を含有してもよい。本発明の意味での酸は好ましくは食品で許可された酸、特に本明細書で言及されている酸である：

E 2 6 0－酢酸
E 2 7 0－乳酸
E 2 9 0－二酸化炭素
E 2 9 6－リンゴ酸
E 2 9 7－フマル酸
E 3 3 0－クエン酸
E 3 3 1－クエン酸ナトリウム
E 3 3 2－クエン酸カリウム
E 3 3 3－クエン酸カルシウム
E 3 3 4－酒石酸
E 3 3 5－酒石酸ナトリウム
E 3 3 6－酒石酸カリウム
E 3 3 7－酒石酸ナトリウムカリウム
E 3 3 8－リン酸
E 3 5 3－メタ酒石酸
E 3 5 4－酒石酸カルシウム
E 3 5 5－アジピン酸
E 3 6 3－コハク酸
E 3 8 0－クエン酸三アンモニウム
E 5 1 3－硫酸
E 5 7 4－グルコン酸
E 5 7 5－グルコノールデルターラクトン

10

20

30

40

50

【0316】

酸性度調節剤：酸性度調節剤は酸性度または塩基性度を保持するので食品の所望のpH値を一定に保つ食品添加剤である。それらは大部分、有機酸及びその塩、炭酸塩であり、さらに稀には無機酸及びその塩である。酸性度調節剤の添加は食品の安定性及び濃度を部分的に高め、所望の沈殿を引き起こし、防腐剤の効果を改善する。酸性化剤とは対照的に、それらは食品の味覚を変えるのには使用されない。その効果は、酸性物質または塩基性物質の添加の際にpH値が変化しないまたはわずかにしか変化しない食品の緩衝系の形成に基づく。例は、

E 1 7 0－炭酸カルシウム
E 2 6 0～2 6 3－酢酸及び酢酸塩
E 2 7 0－乳酸
E 2 9 6－リンゴ酸
E 2 9 7－フマル酸
E 3 2 5～3 2 7－乳酸塩（乳酸）
E 3 3 0～3 3 3－クエン酸及びクエン酸塩
E 3 3 4～3 3 7－酒石酸及び酒石酸塩
E 3 3 9～3 4 1－オルソホスフェート s
E 3 5 0～3 5 2－リンゴ酸塩（リンゴ酸）
E 4 5 0～4 5 2－二－、三－及びポリリン酸塩
E 5 0 0～5 0 4－炭酸塩（炭酸）
E 5 0 7－塩酸及び塩化物
E 5 1 3～5 1 7－硫酸及び硫酸塩
E 5 2 4～5 2 8－水酸化物
E 5 2 9～5 3 0－酸化物

E 3 5 5 ~ 3 5 7 - アジピン酸及びアジピン酸塩

E 5 7 4 ~ 5 7 8 - グルコン酸及びグルコン酸塩である。

【0317】

ビタミン：本発明の別の実施形態では、食品添加剤は添加剤の別の任意の群としてビタミンを含んでもよい。ビタミンは多種多様な生化学的機序の作用を有する。一部はホルモンのように作用し、ミネラル代謝を調節し（例えば、ビタミンD）、または細胞や組織の増殖及び細胞の分化に作用する（例えば、ビタミンAの一部の形態）。他は酸化防止剤である（例えば、ビタミンE、及び特定の状況下ではビタミンC）。最大数のビタミン（例えば、ビタミンB）は酵素が代謝の特定のプロセスを触媒するのを助ける酵素補因子のための前駆体である。この文脈で、ビタミンは、例えば、補欠分子族の一部として酵素に強固に結合できることがあり、この例は脂肪酸の蓄積に関与する酵素の一部であるビオチンである。他方、ビタミンは、例えば、分子間の化学基または電子を容易に分割し、輸送することができる基のように、さほど強く結合せず、次いで共触媒として作用することができる。例えば、葉酸は細胞にメチル基、ホルミル基及びメチレン基を輸送する。酵素-基質反応におけるそのサポートは周知であるが、その他の特性は身体にとって非常に重要である。

10

【0318】

本発明の文脈では、ビタミンは
ビタミンA（レチノール、レチナール、ベータ-カロテン）、
ビタミンB₁（チアミン）、
ビタミンB₂（リオフラビン）、
ビタミンB₃（ナイアシン、ナイアシンアミド）、
ビタミンB₅（パントテン酸）、
ビタミンB₆（ピリドキシン、ピリドキシアミン、パリドキサル）、
ビタミンB₇（ビオチン）、
ビタミンB₉（葉酸、フォリン酸）、
ビタミンB₁₂（シアノバラミン、ヒドロキシコバルミン、メチルコバルミン）、
ビタミンC（アスコルビン酸）、
ビタミンD（コレカルシフェロール）、
ビタミンE（トコフェロール、トコトリエノール）及び
ビタミンK（フィロールキノン、メナキノン）
から成る群から選択される物質である。
アスコルビン酸に加えて、好ましいビタミンはトコフェロールの群である。

20

30

【0319】

酸化防止剤：天然の及び人工の酸化防止剤双方が食品産業で使用されている。天然の及び人工の酸化防止剤は、前者が食品に自然に存在し、後者が人工的に作り出されるという点で主として異なる。例えば、天然の酸化防止剤は、食品添加剤として使用されるならば、植物油から得られる。例えば、トコフェロールとしても知られているビタミンEは、例えば、ダイズ油から作られることが多い。例えば、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル及び没食子酸ドデシルのような合成酸化防止剤は、他方で化学合成によって得られる。没食子酸塩は敏感な人でアレルギーを引き起こし得る。本発明の組成物で利用できる他の酸化防止剤は、二酸化イオウ（E 2 2 0）、亜硫酸塩、亜硫酸ナトリウム（E 2 2 1）、亜硫酸水素ナトリウム（E 2 2 2）、二亜硫酸ナトリウム（E 2 2 3）、二亜硫酸カリウム（E 2 2 4）、亜硫酸カルシウム（E 2 2 6）、亜硫酸水素カルシウム（E 2 2 7）、亜硫酸水素カリウム（E 2 2 8）、乳酸（E 2 7 0）、アスコルビン酸（E 3 0 0）、L-アスコルビン酸ナトリウム（E 3 0 1）、L-アスコルビン酸カルシウム（E 3 0 2）、アスコルビン酸エステル（E 3 0 4）、トコフェロール（E 3 0 6）、アルファートコフェロール（E 3 0 7）、ガンマートコフェロール（E 3 0 8）、デルタートコフェロール（E 3 0 9）、没食子酸プロピル（E 3 1 0）、没食子酸オクチル（E 3 1 1）、没食子酸ドデシル（E 3 1 2）、イソアスコルビン酸（E 3 1 5）、イソアスコルビン酸ナトリ

40

50

ウム（E 3 1 6）、三級ブチルヒドロキノン（TBHQ、E 3 1 9）、ブチルヒドロキシ
 アニソール（E 3 2 0）、ブチルヒドロキシトルエン（E 3 2 1）、レシチン（E 3 2 2
 ）、クエン酸（E 3 3 0）、クエン酸の塩（E 3 3 1とE 3 3 2）クエン酸ナトリウム（
 E 3 3 1）、クエン酸カリウム（E 3 3 2）、EDTAカルシウム二ナトリウム（E 3 8
 5）、ニリン酸塩（E 4 5 0）、ニリン酸二ナトリウム（E 4 5 0 a）、ニリン酸三ナト
 リウム（E 4 5 0 b）、ニリン酸四ナトリウム（E 4 5 0 c）、ニリン酸二カリウム（E
 4 5 0 d）、ニリン酸三カリウム（E 4 5 0 e）、ニリン酸二カルシウム（E 4 5 0 f）
 、ニリン酸二水素カルシウム（E 4 5 0 g）、三リン酸塩（E 4 5 1）、三リン酸五ナト
 リウム（E 4 5 1 a）、三リン酸五カリウム（E 4 5 1 b）、ポリリン酸塩（E 4 5 2）、ポ
 リリン酸ナトリウム（E 4 5 2 a）、ポリリン酸カリウム（E 4 5 2 b）、ポリリン酸ナ
 トリウムカルシウム（E 4 5 2 c）、ポリリン酸カルシウム（E 4 5 2 d）、塩化スズ（
 I I）（E 5 1 2）である。

10

【0320】

風味増強剤：これらの調製品は風味混合物および追加の香味物質を含有して塩気の強い
 、たぶんやや酸っぱい及び／または旨味の風味印象を増強してもよい。したがって、本発
 明に係る製品または香味混合物は心地よい味覚印象（塩気の強い、旨味のある、任意でや
 や酸っぱい）を増強するのに好適な少なくとも1つのさらなる物質と組み合わせて使用さ
 れる。好ましい化合物は塩味がある化合物及び塩分を高めた化合物である。好ましい化合
 物はWO 2 0 0 7 / 0 4 5 5 6 6にて開示されている。好ましいのはまた、WO 2 0 0 8
 / 0 4 6 8 9 5及びEP 1 9 8 9 9 4 4に記載されているような旨味のある化合物である
 。

20

【0321】

風味矯味剤：さらに、本発明に従って好ましい風味調製品及びその製品はまた、苦い及
 び／または渋い味の感覚を隠す香味物質（風味矯味剤）を含んでもよい。（さらなる）風
 味矯味剤は、例えば、以下のリスト：ヌクレオチド（例えば、アデノシン5'-リン酸、
 シチジン5'-リン酸）または薬学的に許容されるそれらの塩、ラクチソール、ナトリウ
 ム塩（例えば、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム
 、グルコン酸ナトリウム）、特にUS 2 0 0 2 / 0 1 8 8 0 1 9に係るさらなるヒドロキシ
 シフラバノン（例えば、エリオジクチオール、ホモエリオジクチオールまたはそれらのナ
 トリウム塩）、DE 1 0 2 0 0 4 0 4 1 4 9 6に係るヒドロキシ安息香酸アミド（
 例えば、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸バニリルアミド、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸
 N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド、2, 4, 6-triヒドロキシ
 安息香酸N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド、2-ヒドロキシ安息香
 酸-N-4-(ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド、4-ヒドロキシ安息香酸-N-
 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸-N-
 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミドナトリウム塩、2, 4-ジヒ
 ドロキシ安息香酸-N-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-エチルアミド
 、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸-N-(4-ヒドロキシ-3-エトキシベンジル)アミ
 ド、2, 4-ジヒドロキシ安息香酸-N-(3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミド及び
 2-ヒドロキシ-5-メトキシ-N-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)
 エチル]アミド（アダンカミド）、4-ヒドロキシ安息香酸バニリルアミド）、例えば、
 WO 2 0 0 6 / 1 0 6 0 2 3に係る苦味を隠すヒドロキシデオキシベンゾイン（例えば、
 2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-(2, 4, 6-トリヒドロキシフ
 ェニル)エタノン、1-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3
 -メトキシフェニル)エタノン、1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-
 (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エタノン）、アミノ酸（例えば、苦味のよ
 うな不快な味覚印象を減らすまたは隠すための、WO 2 0 0 5 / 0 9 6 8 4 1に係るガン
 マーアミノ酪酸）、WO 2 0 0 6 / 0 0 3 1 0 7に係るリンゴ酸グリコシド、PCT/E
 P 2 0 0 6 / 0 6 7 1 2 0に係る塩味混合物、WO 2 0 0 6 / 0 5 8 8 9 3に係るジアセ
 チル三量体、WO 2 0 0 7 / 0 0 3 5 2 7に係る、レシチン及び／またはジンジャージオ

30

40

50

）エタノン及び１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）－２－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）エタノン）（特にWO2006/106023に記載されているようなもの）；ヒドロキシフェニルアルカンジオン、例えば、ジンジャージオンー〔２〕、ジンジャージオンー〔３〕、ジンジャージオンー〔４〕、デヒドロジンジャージオンー〔２〕、デヒドロジンジャージオンー〔３〕、デヒドロジンジャージオンー〔４〕）（特にWO2007/003527に記載されているようなもの）；ジアセチル三量体（特にWO2006/058893に記載されているようなもの）；ガンマーアミノ酪酸（特にWO2005/096841に記載されているようなもの）；ジバニリン（特にWO2004/078302に記載されているようなもの）及び４－ヒドロキシジヒドロカルコン（好ましくは、US2008/0227867A1に記載されているようなもの）、特にフロレチン及びダビジゲニン；アミノ酸または乳清タンパク質のレシチンとの混合物；WO2007/014879で開示されているようなヘスペレチン；WO2007/107596で開示されているような４－ヒドロキシジヒドロカルコン、またはEP1955601A1に記載されているようなプロペンチルフェニルグリコシド（カビコールグリコシド）、またはEP2298084A1に記載されているような*Rubus suavis*からの抽出物、*Hydrangea macrophylla*からの抽出物、EP2008530A1に記載されているようなペリトリン及び導出されるアロマ組成物、WO2008/046895A1及びEP1989944A1に記載されているような旨味化合物、EP2064959A1 resp. EP2135516A1に記載されているような旨味化合物、バニリルリグナン、エンテロジオール、およびN-デカジエノイルアミノ酸及びそれらの混合物から選択される。

10

20

【0324】

食品着色料：食品着色料、または略して着色料は食品に色付けするのに使用される食品添加剤である。着色料は天然着色料の群と合成着色料の群に分けられる。天然に見いだされる着色剤も合成起源である。天然に見いだされる着色剤は天然に存在する着色料物質の合成レプリカである。本組成物での使用に好適な着色剤はクルクミン（E100）、リボフラビン（ラクトフラビン、ビタミンB2、E101）、タートラジン（E102）、キノリンイエロー（E104）、イエローオレンジS（イエローオレンジRGL、E110）、コチニール（カルミン酸、トゥルーカルミン、E120）、アゾルビン（カルモイシン、E122）、アマランス（E123）、コチニールレッドA（ボンソー4R、ビクトリアスカーレット4R、E124）、エリスロシン（E127）、アルラレッドAC（E129）、パテントブルーV（E131）、インジゴチン（インジゴカルミン、E132）、ブリリアントブルーFCF（パテントブルーAE、アミドブルーAE、E133）、クロロフィル、クロロフィリン（E140）、クロロフィルの銅錯体、銅クロロフィリン錯体（E141）、ブリリアント酸グリーン（グリーンS、E142）、キャラメル着色剤（糖色調、E150a）、苛性亜硫酸キャラメル（E150b）、アンモニアキャラメル（E150c）、亜硫酸アンモニアキャラメル（E150d）、ブリリアントブラックFCF、ブリリアントブラックPN、ブラックPN（E151）、植物炭末（E153）、ブラウンFK（E154）、ブラウンHT（E155）、カロテン（カロチン、E160a）、アナトー（ビキシン、ノルビキシン、E160b）、カプサンチン（カプソルビン、E160c）、リコペン（E160d）、ベターアポー8'-カロテナール（アポカロテナール、ベターアポカロテナール、E160e）、ベターアポー8'-カロチン酸エチルエステル（C30）、アポカロチン酸エステル、ベターカロチン酸エステル（E160f）、ルテイン（キサントフィル、E161b）、カンタキサンチン（E161g）、ベタイン、ベテンレッド（E162）、アントシアニン（E163）、炭酸カルシウム（E170）、二酸化チタン（E171）、酸化鉄、鉄ヒドロキシド（E172）、アルミニウム（E173）、銀（E174）、金（E175）、リトルブリンBK、ルビー色素BK（E180）から選択される。

30

40

【0325】

本発明の別の態様は、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発

50

明に係る香味調製品のいずれか 1 以上を含有する化粧製剤または医薬品に関する。

【0326】

本発明に係る組成物は、特に皮膚化粧用、毛髪化粧用、皮膚用、衛生用の組成物または医薬組成物であってもよい。特に、本発明に係る有効成分、特に冷却効果を有するものは皮膚及び／または毛髪の化粧品に、または口腔ケア剤として使用される。

【0327】

本発明に係る毛髪または皮膚のケア組成物またはケア調製品は好ましくはエマルション、分散系、懸濁液の形態、水性界面活性剤調製品、ミルクローション、クリーム、バalm、軟膏、ジェル、顆粒、粉末、リップスティックのようなスティック品、泡状物、エアロゾルまたはスプレーの形態である。そのような製剤は局所調製品に上手く適合する。好適なエマルションは水中油エマルションまたは油中水エマルションまたはマイクロエマルションである。通例、毛髪または皮膚の化粧品は皮膚（局所）または毛髪への塗布に使用される。「局所調製品」は、例えば、皮膚によって吸収され得る形態で微細分布にて皮膚に活性物質を塗布するのに好適な調製品である。この目的で好適な調製品は、例えば、水性及び水性・アルコール性の溶液、スプレー、泡状物、泡状エアロゾル、軟膏、水性ジェル、O/W型またはW/O型のエマルション、マイクロエマルション、またはスティック化粧品である。本発明の化粧用組成物の一実施形態によれば、化粧用組成物は担体を含む。担体として好ましいのは水、気体、水系液体、油、ゲル、エマルションまたはマイクロエマルション、分散系、またはそれらの混合物である。前記担体は良好な皮膚適合性を示す。局所調製品に特に有利なのは水性ゲル、エマルションまたはマイクロエマルションである。

10

20

【0328】

本発明に係る教示はまた、特に、個体の、好ましくは哺乳類の、特にヒト、家畜または飼育慣らした動物の治療のための医薬組成物での医学目的で本明細書に記載されている有効成分の使用を含む。この目的で、有効成分は、本発明に係る少なくとも 1 つの有効成分及び任意でさらなる有効成分とともに薬学上許容できる賦形剤を含む医薬組成物の形態で投与される。これらの組成物は、例えば、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内または鼻内の経路によって投与されてもよい。

【0329】

好適な医薬製剤または医薬組成物の例には、例えば、粉剤、顆粒剤、錠剤、トローチ剤、サシェ、カシェー、糖衣錠、カプセル剤、例えば、硬質もしくは軟質のゼラチンカプセル剤のような固形剤形、坐薬または腔内の剤形、例えば、軟膏、クリーム、ハイドロゲル、ペースト、または硬膏のような半固形剤形、および、例えば、溶液、エマルション、特に水中油エマルション、懸濁液、例えば、ローション、注射及び注入用の調製品、点眼剤及び点耳剤のような液状剤形が挙げられる。本発明に係る阻害剤を投与するのに埋め込み型の送達用具も使用することができる。さらに、リポソーム、ミクロスフェアまたはポリマーマトリックスも使用されてもよい。使用されてもよい医薬剤には、例えば、冷シロップ、創傷軟膏または創傷スプレーが挙げられる。特にそれ自体不快な味覚を有する活性物質を含有するのであれば、その物質を硬膏または錠剤に組み込むことも可能である。

30

【0330】

したがって、本発明のさらなる態様は、薬物として、特に皮膚及び粘膜の疼痛及び炎症状態を緩和するのに使用するための薬物として本発明に係る冷却剤または冷却剤混合物を含む。その冷却特性のため、本発明に係る冷却剤は咳、風邪、炎症、咽頭痛または嘔声を防ぐ、それと闘う、またはそれを緩和するのに特に好適である。

40

【0331】

さらに、本明細書に記載されている物質及び調製品は、その効率的な冷却効果のため、皮膚及び粘膜および関節の炎症状態の治療に好適である。

【0332】

受容体 TRPM8 を調節するその特性に起因して、その遺伝子発現、すなわち、TRPM8 遺伝子の発現は癌、例えば、前立腺癌で上方調節され、本発明に係る医薬品は好まし

50

くは腫瘍学、好ましくは前立腺癌もしくは膀胱癌の治療で、または膀胱脱力の治療のためにも使用される。細胞における対応するタンパク質は細胞核における対応する遺伝子によってコードされている。核における遺伝子の読み取り（転写）はメッセンジャーRNA（mRNA）の生成をもたらし、それは次いでリボソームにて細胞でタンパク質に「翻訳される」（翻訳）。双方のプロセスの全体性は遺伝子発現と呼ばれることが多い。

【0333】

しかしながら、渋い、苦い及び／または金属性の味覚は上記に記載されているような香料及び甘味料で見いだされるだけでなく、多数の活性がある医薬成分と併せても見いだされ、それが特に小児での服用を困難にしている。そのような活性がある医薬成分の典型例は以下：アスピリン、ミノキシジル、エリスロマイシン、フェニスチル、ベタメタゾン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジシクロフェナク、メトロニダゾール、アシクロビル、イミキモド、テルバフィン、シクロピロキソラミン、パラセタモール、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）型の他の医薬剤、及びそれらの混合物である。

10

【0334】

したがって、本発明は、アスピリン、ミノキシジル、エリスロマイシン、フェニスチル、ベタメタゾン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジシクロフェナク、メトロニダゾール、アシクロビル、イミキモド、テルバフィン、シクロピロキソラミン、パラセタモール、及びそれらの混合物から成る群から選択される少なくとも1つのさらなる医薬有効成分と併用した1以上の本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る芳香調製品を含む薬物も包含する。

20

【0335】

志願者による試験では、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、特にイブプロフェン及びケトプロフェンの鎮痛作用を冷却効果以上に増強することが示されているが、これも当業者には予想外であった。したがって、本発明はまた、特に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）型の医薬剤との併用に関する。

【0336】

したがって、そのような医薬の組み合わせは皮膚及び粘膜および関節の炎症状態の治療での使用に特に有益である。

【0337】

薬物は本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物と医薬活性物質とを約1：99～約10：90、特に2：98～5：95の重量比で含有してもよい。

30

【0338】

生理的冷却効果はまた、創傷及び火傷の軟膏度同様に虫刺されに対する調製品の製剤でも使用される。

【0339】

本発明に係る化粧品または医薬品の製造では、本発明に係る冷却剤（複数可）または冷却剤混合物はふつう、賦形剤と混合される、または賦形剤で希釈される。賦形剤は、有効成分のためのビヒクル、担体または媒体として役立つ固形、半固形または液状の物質であってもよい。有効成分（本発明に係る1以上の同時に含有される冷却有効成分）の含量は広い範囲で変化することができ、各場合、調製品の総重量を基にして近似的に約0.05 ppm～10重量%、好ましくは0.1 ppm～10重量%である。

40

【0340】

好適な賦形剤には、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、珪酸カルシウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースが挙げられる。さらに、製剤は薬学上許容される担体または一般的な賦形剤、例えば、潤滑剤、例えば、タロウ、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、防腐剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル；酸化防止剤；刺激防止剤；キレート剤；潤滑助剤；エマルション安定剤

50

、成膜剤；ゲル形成剤；臭気遮蔽剤；味覚矯正剤；樹脂；ハイドロコロイド；溶媒；可溶化剤；中和剤；透過加速剤；顔料；四級アンモニウム化合物；再脂肪剤及び過脂肪剤；軟膏；クリームまたは油基剤；シリコン誘導体；展着助剤；安定剤；滅菌剤；坐薬基剤；錠剤賦形剤、例えば、結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤またはコーティング剤；高圧ガス；乾燥剤；乳白剤；増粘剤；ワックス；可塑剤；ホワイトオイルを含有してもよい。関連する実施形態は専門的な知識に基づき、関連する技術文献に十分に記載されている。

【0341】

本発明に係る調製品はさらに、従来の添加剤または賦形剤に加えて、化粧品としての及び／または皮膚の及び／または薬学上の有効成分を含有してもよい。好適なさらなる活性物質の非限定的な例は以下である。

【0342】

化粧品としての及び／または皮膚の有効成分：好適な化粧品としての及び／または皮膚の有効成分は、例えば、着色有効成分、皮膚及び毛髪用の色素沈着剤、薄色着色剤；日焼け剤、漂白剤、ケラチン硬化物質、抗菌有効成分、光フィルター有効成分、撥水有効成分、超乳化有効成分、角質溶解及び角質形成の有効成分、フケ防止有効成分、抗炎症剤、角質化有効成分、酸化防止またはフリーラジカル捕捉有効成分、皮膚保湿または保湿剤、再脂肪活性物質、抗紅斑または抗アレルギーの活性がある活性物質、分岐鎖脂肪酸、例えば、18-メチルエイコサン酸及びそれらの混合物である。天然のまたは人工的な紫外線照射をせずに皮膚を日焼けさせるのに好適な人工的に皮膚を日焼けさせる有効成分；これらは、例えば、ジヒドロキシアセトン、アロキサン、及びクルミ殻抽出物である。好適なケラチン硬化物質はふつう、制汗剤で使用されるもののような有効成分、例えば、硫酸カリウムアルミニウム、ヒドロキシ塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムなどである。

【0343】

抗菌剤：抗菌剤を使用して微生物を破壊し、その増殖を阻害する。したがって、それらは体臭の発生または強さを減らす防腐剤及び脱臭物質の双方として役立つ。これらには、例えば、当業者に知られる一般の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、イミダゾリジニル尿素、ホルムアルデヒド、ソルビン酸、安息香酸、サリチル酸などが挙げられる。そのような脱臭物質は、例えば、リシノール酸亜鉛、トリクロサン、ウンデシレン酸アルキロールアミド、クエン酸トリエチルエステル、クロルヘキシジンなどである。

【0344】

補助的な物質及び添加剤：毛髪化粧品または皮膚化粧品の製造に好適な補助的な物質及び添加剤は当業者に精通しており、化粧品マニュアル、すなわち、対応する技術文献から理解することができる。添加される賦形剤及び添加剤は好ましくは化粧品で及び／または薬学上許容される賦形剤である。薬学上許容される賦形剤は調剤学、食品技術の分野、及び関連する分野で使用できることが知られているもの、特に関連する薬局方（例えば、DAB、Ph. Eur.、BP、NF）で列挙されているもの、およびその特性が生理的適用と矛盾しない他の賦形剤である。

【0345】

好適な賦形剤は、潤滑剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、防腐剤、酸化防止剤、刺激防止剤、キレート剤、エマルジョン安定剤、成膜剤、ゲル形成剤、臭気遮蔽剤、ハイドロコロイド、溶媒、可溶化剤、中和剤、透過加速剤、顔料、四級アンモニウム化合物、再脂肪剤及び過脂肪剤、軟膏、クリームまたは油基剤；シリコン誘導体、安定剤、滅菌剤、高圧ガス、乾燥剤、乳白剤、増粘剤、ワックス、可塑剤、ホワイトオイルであってもよい。この点での設計は関連する技術文献に見いだされるような専門的な知識に基づく。

【0346】

他の好適な添加剤は、香油、毛髪ポリマー、毛髪及び皮膚用コンディショナー、グラフトポリマー、水溶性または分散性のシリコン含有ポリマー、光安定剤、漂白剤、ケア製品、着色剤、薄色着色剤、日焼け剤、染料、粘度増強剤、保湿剤、再脂肪剤、カラーゲン、タンパク質加水分解物、脂質、酸化防止剤、消泡剤、帯電防止剤、皮膚軟化剤、可塑剤、過酸化分解剤から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 3 4 7 】

本発明に係る調製品はさらに、典型的な補助剤及び添加剤、例えば、穏やかな界面活性剤、油体、乳化剤、真珠光沢のあるワックス、粘度剤、増粘剤、過脂肪剤、安定剤、ポリマー、シリコン化合物、脂肪、ワックス、レシチン、リン脂質、UV光保護因子、保湿剤、生物起源剤、酸化防止剤、脱臭剤、制汗剤、フケ防止剤、成膜剤、膨潤剤、防虫剤、自己日焼け剤、チロシン阻害剤（脱色素沈着剤）、ヒドロトロップ、可溶化剤、防腐剤、香油、着色剤などを含有してもよい。

【 0 3 4 8 】

界面活性剤：アニオン性、非イオン性、カチオン性、及び／または両親媒性または両性の界面活性剤は表面活性剤として存在してもよく、薬剤におけるその比率はふつう、約 1 重量%～70 重量%、好ましくは 5 重量%～50 重量%、特に 10 重量%～30 重量%である。

【 0 3 4 9 】

アニオン性界面活性剤：アニオン性界面活性剤の典型例は、セッケン、アルキルベンゼンスルホネート、アルカンスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルエーテルスルホネート、グリセロールエーテルスルホネート、 α -メチルエーテルスルホネート、スルホ脂肪酸、アルキルサルフェート、アルキルエーテルサルフェート、グリセロールエーテルサルフェート、脂肪酸エーテルサルフェート、ヒドロキシエーテルサルフェート、モノグリセリド（エーテル）サルフェート、脂肪酸アミド（エーテル）サルフェート、モノー及びジアルキルスルホコハク酸、モノー及びジアルキルスルホスクシナメート、スルホトリグリセリド、アミドセッケン、エーテルカルボン酸及びそれらの塩、脂肪酸 イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、N-アシルアミノ酸、アルキルオリゴグルコシドサルフェート、タンパク質脂肪酸縮合物（特にコムギに基づく植物生成物）及びアルキル（エーテル）ホスフェートである。アニオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を含有するならば、これらは従来の、しかし好ましくは狭い同族体分布を有してもよい。この文脈で特に好ましいのは：

（a）グルタル酸アシル、例えば、グルタル酸アシルナトリウム、アスパラギン酸ジ-TEA パルミトイル及びカプリル酸／カプリン酸グルタル酸ナトリウム、アシルペプチドのようなアシルアミノ酸塩、例えば、パルミトイル加水分解乳タンパク質、ナトリウムココイル加水分解ダイズタンパク質及びナトリウム／カリウムココイル加水分解コラーゲン及びアラニネート；

（b）ラクチル酸アシル、ラクチル酸ラウロイル、ラクチル酸カプロイル

（c）サルフェート、例えば、

アルキルエーテルサルフェート、例えば、特にナトリウム、アンモニウム、マグネシウム、MIPA、TEIPA ラウレスサルフェート、ナトリウムミレスサルフェート及びナトリウム C12-13 パレスサルフェート；

アルキルサルフェート、例えば、ナトリウム、アンモニウム及び TEA ラウリルサルフェート；

グリセリドサルフェート、例えば、ナトリウムココモノグリセリドサルフェート、アミドサルフェート、例えば、マグネシウム PEG-3 コカミドサルフェート；

（d）スルホネート、例えば、

アルキルスルホネート、

アルキルアリールスルホネート、特に、ナトリウム C12-14 オレフィンスルホネート、

（e）スルホスクシネート、例えば、ジオクチルナトリウムスルホスクシネート、二ナトリウムラウレススルホスクシネート、二ナトリウムラウリルスルホスクシネート及び二ナトリウムウンデシルエナミド MEA スルホスクシネート；

（f）スルホアセテート、例えば、ナトリウムラウリルスルホアセテート；

（g）サルコシネート、例えば、ミリストイルサルコシン、TEA ラウロイルサルコシネート、ナトリウムラウロイルサルコシネート及びナトリウムココイルサルコシネート

- (l) イセチオネート、例えば、ナトリウム／アンモニウムココイルイセチオネート
 (h) タウレート、例えば、ナトリウムラウロイルタウレート及びナトリウムメチルココイルタウレート、
 (i) カルボキシレート、例えば、セッケン、例えば、TEAステアレート、エーテルカルボキシレート、例えば、ナトリウムラウレスー13-カルボキシレート及びナトリウムPEG-6-ココミドカルボキシレート、
 (j) ホスフェート、例えば、セチルホスフェート（モノー、ジセチル及びそれらの混合物）、カリウムセチルホスフェート、（モノー、ジセチル及びそれらの混合物）、DEAセチルホスフェート（モノー、ジセチル及びそれらの混合物）、DEAオレスー10-ホスフェート及びジラウレスー4-ホスフェートである。

10

【0350】

非イオン性界面活性剤：非イオン性界面活性剤の典型例は脂肪アルコールポリグリコールエーテル、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、脂肪酸ポリグリコールエステル、脂肪酸アミドポリグリコールエーテル、脂肪酸アミンポリグリコールエーテル、アルコキシ化トリグリセリド、混合エーテルまたは混合ホルマール、任意で部分的に酸化されたアルキル（アルケニル）オリゴグリコシドまたはグルクロン酸誘導体、脂肪酸N-アルキルグルカミド、タンパク質加水分解物（特にコムギに基づく植物生成物）、ポリオール脂肪酸エステル、糖エステル、ソルビタンエステル、ポリソルビン酸及びアミノキシドである。非イオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を含有するならば、これらは従来の、しかし好ましくは狭い同族体分布を有してもよい。

20

【0351】

カチオン性界面活性剤：カチオン性界面活性剤は4つのアルキル基またはアリール基に共有結合する少なくとも1つのN原子を含有する。これはpH値にかかわらず正の電荷をもたらす。アルキルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン及びアルキルアミドプロピルヒドロキシスルファインが有利である。使用されるカチオン性界面活性剤はさらに好ましくは四級アンモニウム化合物、特に塩化または臭化ベンジルトリアルキルアンモニウム、例えば、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、及びアルキルトリアルキルアンモニウム塩、例えば、塩化または臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化または臭化アルキルジメチルヒドロキシエチルアンモニウム、塩化または臭化ジアルキルジメチルアンモニウム、アルキルアミドエチルトリメチルアンモニウムエーテルサルフェート、アルキルピリジニウム塩、例えば、塩化ラウリルまたはセチルピリジニウム、イミダゾリン誘導体及びカチオン性の特徴を有する化合物、例えば、アミノキシド、例えば、アルキルジメチルアミノキシドまたはアルキルアミノエチルジメチルアミノキシドから成る群から選択されてもよい。特にセチルトリメチルアンモニウム塩は有利に使用されている。特に好ましいのは

30

アルキルアミン、
 アルキルイミダゾール、
 エトキシ化アミン、
 四級アンモニウム塩；

40

$RNH_2CH_2CH_2COO^-$ (pH=7で)

$RNHCH_2CH_2COO^-B^+$ (pH=12で) B^+ =任意の所望のカチオン、およびエステクワット

である。

【0352】

両親媒性または両性の界面活性剤：両親媒性または両性の界面活性剤の典型例はアルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アミノプロピオネート、アミノグリシネート、イミダゾリニウムベタイン及びスルホベタインである。言及されている界面活性剤はもっぱら既知の化合物である。

【0353】

50

特に好適で穏やかな、すなわち、特に皮膚適合性の界面活性剤の典型例は脂肪アルコールポリグリコールエーテルサルフェート、モノグリセリドサルフェート、モノー及び／またはジアルキルスルホスクシネート、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、脂肪酸グルタメート、 α -オレフィンスルホネート、エーテルカルボン酸、アルキルオリゴグルコシド、脂肪酸グルカミド、アルキルアミドベタイン、アンホアセタール及び／またはタンパク質脂肪酸縮合物であり、後者は好ましくはコムギタンパク質に基づく。

【0354】

油体：油体の例は、6～18、好ましくは8～10の炭素原子を持つ脂肪アルコールに基づくゲルベアルコール、直鎖または分岐鎖の $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールとの直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪酸のエステル、または $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールとの分岐鎖 $C_6 \sim C_{13}$ カルボン酸のエステル、例えば、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ミリスチル、イソステアリン酸ミリスチル、オレイン酸ミリスチル、ベヘン酸ミリスチル、エルカ酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸セチル、イソステアリン酸セチル、オレイン酸セチル、ベヘン酸セチル、エルカ酸セチル、ミリスチン酸ステアリル、パルミチン酸ステアリル、ステアリン酸ステアリル、イソステアリン酸ステアリル、オレイン酸ステアリル、ベヘン酸ステアリル、エルカ酸ステアリル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ベヘン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ミリスチン酸オレイル、パルミチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル、イソステアリン酸オレイル、オレイン酸オレイル、ベヘン酸オレイル、エルカ酸オレイル、ミリスチン酸ベヘニル、パルミチン酸ベヘニル、ステアリン酸ベヘニル、イソステアリン酸ベヘニル、オレイン酸ベヘニル、ベヘン酸ベヘニル、エルカ酸ベヘニル、ミリスチン酸エルシル、パルミチン酸エルシル、ステアリン酸エルシル、イソステアリン酸エルシル、オレイン酸エルシル、ベヘン酸エルシル及びエルカ酸エルシルである。エチルヘキサン酸セテアリル、ノナン酸セテアリル、ヘプタン酸ステアリル及びカプリル酸ステアリル及びそれらの混合物が特に好ましい。

【0355】

加えて、分岐鎖アルコール、特に2-エチルヘキサノールとの直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪酸のエステル、直鎖または分岐鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコール、特にジオクチルマレートとの $C_{18} \sim C_{38}$ アルキルヒドロキシカルボン酸のエステル、直鎖または分岐鎖 $C_6 \sim C_{13}$ アルコール、例えば、エチルヘキシルイソノナノエートとの直鎖または分岐鎖 $C_6 \sim C_{13}$ カルボン酸のエステル、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、二量体ジオールまたは三量体トリオール）及び／またはゲルベアルコールとの直鎖及び／または分岐鎖脂肪酸のエステル、 $C_6 \sim C_{10}$ 脂肪酸に基づくトリグリセリド、 $C_6 \sim C_{18}$ 脂肪酸に基づく液状モノー／ジー／トリグリセリド混合物、 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコール及び／またはゲルベアルコールの芳香族カルボン酸、特に安息香酸とのエステル、 $C_2 \sim C_{12}$ ジカルボン酸の1～22の炭素原子を持つ直鎖または分岐鎖アルコールまたは2～10の炭素原子と2～6のヒドロキシル基を持つポリオールとのエステル、植物油、分岐鎖第1級アルコール、置換されたシクロヘキサン、直鎖及び分岐鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールカーボネート、例えば、炭酸ジカプリリル（Cetiol（登録商標）CC）、6～18、好ましくは8～10のC原子を持つ脂肪アルコールに基づくゲルベカーボネート、安息香酸の直鎖及び／または分岐鎖 $C_6 \sim C_{22}$ アルコールとのエステル（例えば、Finsolv（登録商標）TN）、直鎖または分岐鎖、対称性または非対称性のアルキル基あたり6～22の炭素原子を持つジアルキルエーテル、例えば、ジカプリリルエーテル（Cetiol（登録商標）OE）、ポリオールとのエポキシ化脂肪酸エステルの開環生成物、シリコン油（シクロメチコン、シリコンメチコン型など）及び／または脂肪族またはナフタレン性の炭化水素、例えば、スクアラン、スクアレンまたはジアルキルシクロヘキサンは好適である。

【0356】

10

20

30

40

50

使用される量は、最終製剤を基にして５重量％～８０重量％の間、好ましくは１０重量％～５０重量％の間、特に２０重量％～４０重量％の間であることができる。

【０３５７】

乳化剤：好適な乳化剤には、例えば、以下の群の少なくとも１つに由来する非イオン性界面活性剤が挙げられる：

２～３０モルのエチレンオキシド及び／または０～５モルのプロピレンオキシドの８～２２の炭素原子を持つ直鎖脂肪アルコールへの、１２～２２の炭素原子を持つ脂肪酸への、アルキル基にて８～１５の炭素原子を持つアルキルフェノールへの及びアルキル基にて８～２２の炭素原子を持つアルキルアミンへの付加生成物；

アルキル／アルケニル残基にて８～２２の炭素原子を持つアルキル及び／またはアルケニルオリゴグリコシド及びそのエトキシ化類似体；

１～１５モルのエチレンオキシドのヒマシ油及び／または硬化ヒマシ油への付加生成物；

１５～６０モルのエチレンオキシドのヒマシ油及び／または硬化ヒマシ油への付加生成物；

グリセロール及び／またはソルビタンの１２～２２の炭素原子を持つ不飽和、直鎖または飽和、分岐鎖脂肪酸及び／または３～１８の炭素原子を持つヒドロキシカルボン酸との部分エステル及び１～３０モルのエチレンオキシドとのそれらの付加物；

ポリグリセロール（平均自己縮合度２～８）、ポリエチレングリコール（分子量４００～５０００）、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、糖アルコール（例えば、ソルビトール）、アルキルグルコシド（例えば、メチルグルコシド、ブチルグルコシド、ラウリルグルコシド）及びポリグルコシド（例えば、セルロース）の１２～２２の炭素原子を持つ飽和及び／または不飽和、直鎖または分岐鎖脂肪酸及び／または３～１８の炭素原子を持つヒドロキシカルボン酸との部分エステル、および１～３０モルのエチレンオキシドとのそれらの付加物；

ペンタエリスリトール、脂肪酸、クエン酸及び脂肪アルコールの混合エステル及び／または６～２２の炭素原子を持つ脂肪酸、メチルグルコース及びポリオール、好ましくはグリセロールまたはポリグリセロールの混合エステル；

ウールワックスアルコール；

ポリシロキサンーポリアルキルーポリエーテルコポリマーまたは対応する誘導体；

ブロックコポリマー、例えば、ポリエチレングリコール－３０ ジポリヒドロキシステアリン酸；

ポリマー乳化剤、例えば、LubrizolのPemulen型（TR-1、TR-2）

またはBASFのCosmedia（登録商標）SP；

ポリアルキルレングリコールならびに

炭酸グリセロール。

【０３５８】

特に好適な乳化剤は以下でさらに詳細に説明されている。

【０３５９】

アルコキシレート：エチレンオキシド及び／またはプロピレンオキシドの脂肪アルコール、脂肪酸、アルキルフェノールまたはヒマシ油への付加生成物は市販されている既知の製品である。それらは、その平均アルコキシ化度が付加反応を行うエチレンオキシド及び／またはプロピレンオキシドと基質との量の比に相当する同族混合物である。グリセロールに対するエチレンオキシドの付加生成物のC_{12/18}脂肪酸モノエステル及びジエステルは化粧品の再脂肪剤として知られている。

【０３６０】

アルキル及び／またはアルケニルオリゴグリコシド：アルキル及び／またはアルケニルオリゴグリコシド、それらの調製品及び使用は従来技術から知られている。それらの調製は特に、グルコースまたはオリゴ糖を８～１８の炭素原子を持つ第１級アルコールと反応させることによって実施される。グリコシド残基に関しては、環状糖残基が脂肪アルコールにグリコシド結合しているモノグリコシドおよび好ましくは最大で約８のオリゴマー化

度を持つオリゴグリコシドが好適である。オリゴマー化度はそのような技術的生成物によってふつうである同族体分布に基づく統計的平均値である。

【0361】

部分グリセリド：好適な部分グリセリドの典型例は、製造過程に由来する少量のトリグリセリドを依然として含有してもよい、ヒドロキシステアリン酸モノグリセリド、ヒドロキシステアリン酸ジグリセリド、イソステアリン酸モノグリセリド、イソステアリン酸ジグリセリド、オレイン酸モノグリセリド、オレイン酸ジグリセリド、リシンオレイン酸モノグリセリド、リシンオレイン酸ジグリセリド、リノール酸モノグリセリド、リノール酸ジグリセリド、エルカ酸モノグリセリド、エルカ酸ジグリセリド、酒石酸モノグリセリド、酒石酸ジグリセリド、クエン酸モノグリセリド、クエン酸ジグリセリド、リンゴ酸モノグリセリド、リンゴ酸ジグリセリドおよびそれらの技術的混合物である。好適なのはまた、1～30モル、好ましくは5～10モルのエチレンオキシドの言及されている部分グリセリドへの付加生成物である。

10

【0362】

ソルビタンエステル：ソルビタンエステルにはモノイソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、ジイソステアリン酸ソルビタン、トリイソステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ジオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノエルカ酸ソルビタン、セスキエルカ酸ソルビタン、ジエルカ酸ソルビタン、トリエルカ酸ソルビタン、モノリシノール酸ソルビタン、セスキリシノール酸ソルビタン、ジリシノール酸ソルビタン、トリリシノール酸ソルビタン、モノヒドロキシステアリン酸ソルビタン、セスキヒドロキシステアリン酸ソルビタン、ジヒドロキシステアリン酸ソルビタン、トリヒドロキシステアリン酸ソルビタン、モノ酒石酸ソルビタン、セスキー酒石酸ソルビタン、二酒石酸ソルビタン、三酒石酸ソルビタン、モノクエン酸ソルビタン、セスキクエン酸ソルビタン、ニクエン酸ソルビタン、三クエン酸ソルビタン、モノマレイン酸ソルビタン、セスキマレイン酸ソルビタン、ジマレイン酸ソルビタン、トリマレイン酸ソルビタン及びそれらの技術的混合物が挙げられる。好適なのはまた、1～30モル、好ましくは5～10モルのエチレンオキシドの言及されているソルビタンエステルへの付加生成物である。

20

【0363】

ポリグリセロールエステル：好適なポリグリセロールエステルの典型例は、ジポリヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル-2 (Dehymuls (登録商標) PGPH)、ジイソステアリン酸ポリグリセロール-3 (Lameform (登録商標) TGI)、イソステアリン酸ポリグリセリル-4 (Isolan (登録商標) GI34)、オレイン酸ポリグリセリル-3、ジイソステアリン酸ジイソステアロイルポリグリセリル-3 (Isolan (登録商標) PDI)、メチルグルコースジステアリン酸ポリグリセリル-3 (Tego Care (登録商標) 450)、ポリグリセリル-3蜜蝋 (Cera Bellina (登録商標))、カプリン酸ポリグリセリル-4 (カプリン酸ポリグリセロール T2010/90)、ポリグリセリル-3セチルエーテル (Chimexane (登録商標) NL)、ジステアリン酸ポリグリセリル-3 (Cremophor (登録商標) GS32) 及びポリリシノール酸ポリグリセリル (Admul (登録商標) WOL1403) ダイマー酸イソステアリン酸ポリグリセリル及びそれらの混合物である。さらに好適なポリオールエステルの例は、1～30モルのエチレンオキシドと任意で反応する、トリメチロールプロパンまたはペンタエリスリトールのラウリン酸、ココナッツ脂肪酸、タロウ脂肪酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘン酸などとのモノー、ジー及びトリエステルである。

30

40

【0364】

アニオン性乳化剤：典型的なアニオン性乳化剤は、例えば、パルミチン酸、ステアリン酸またはベヘン酸のような12～22の炭素原子を持つ脂肪族脂肪酸、及びアゼライン酸またはセバシン酸のような12～22の炭素原子を持つジカルボン酸である。

【0365】

50

好適なのはまた、モノー、ジー及びトリアルキルホスフェートおよびモノー、ジー及び／またはトリ－PEG－アルキルホスフェート及びそれらの塩、例えば、セチルリン酸カリウム塩およびクエン酸エステル、特にオレイン酸クエン酸グリセリル及びクエン酸グリセリルステアリルである。

【0366】

両親媒性及びカチオン性の乳化剤：さらに、両性界面活性剤を乳白剤として使用することができる。分子にて少なくとも1つの四級アンモニウム基と少なくとも1つのカルボン酸基とスルホン酸基1つとを有する表面活性化合物は両性イオン性界面活性剤と呼ばれる。特に好適な両性イオン性界面活性剤は、例えば、それぞれアルキル基またはアシル基に8～18のC原子を有する、グリシン酸N－アルキル－N，N－ジメチルアンモニウム、例えば、グリシン酸ココナッツアルキルジメチルアンモニウム、グリシン酸N－アシルアミノプロピル－N，N－ジメチルアンモニウム、例えば、グリシン酸ココナッツアシルアミノプロピルジメチルアンモニウム、及び2－アルキル－3－カルボキシメチル－3－ヒドロキシエチルイミダゾリン、およびグリシン酸ココナッツアシルアミノエチルヒドロキシエチルカルボキシメチルのようないわゆるベタインである。CTFA指定のコカミドプロピルベタインのもとで知られている脂肪酸アミド誘導体は特に好ましい。さらに好適な乳化剤は両親媒性界面活性剤である。両親媒性界面活性剤は、分子におけるC8／18のアルキル基またはアシル基に加えて、少なくとも1つの遊離のアミノ基及び少なくとも1つのCOOH基または－SO₃H基を含有し、内塩を形成することができる表面活性がある化合物である。両親媒性界面活性剤の好適な例は、それぞれアルキル基に約8～18の炭素原子を有するN－アルキルグリシン、N－アルキルプロピオン酸、N－アルキルアミノ酪酸、N－アルキルイミドジプロピオン酸、N－ヒドロキシエチル－N－アルキルアミドプロピルグリシン、N－アルキルタウリン、N－アルキルサルコシン、2－アルキルアミノプロピオン酸及びアルキルアミノ酢酸である。特に好ましい両親媒性界面活性剤はN－ココナッツアルキルアミノプロピオネート、ココナッツアシルアミノエチルアミノプロピオネート及びC₁₂／18－アシルサルコシンである。最後に、カチオン性界面活性剤も乳化剤と見なすことができ、それによって、エステルクワット型のそれら、好ましくはメチル－四級化二脂肪酸トリエタノールアミンエステル塩は特に好ましい。

【0367】

使用される乳化剤の量は通常、約0.5重量％～約10重量％、好ましくは約1重量％～約5重量％の範囲である。

【0368】

脂肪及びワックス：脂肪の典型例は、グリセリド、すなわち、高級脂肪酸の混合グリセロールエステルから本質的に成る固形または液状の植物または動物の産物であり、ワックスにはとりわけ、天然または合成のワックス、例えば、カンデリラ蠟、カルナウバ蠟、木蠟、アフリカハネガヤ蠟、コルク蠟、グアルマ蠟（guarum wax）、米糠油蠟、サトウキビ蠟、オーリキュリ蠟（ouricury wax）、モンタン蠟、蜜蠟、シエラック蠟、鯨蠟、ラノリン（羊毛蠟）、ブラッシング脂肪、セレシン、オゾケライト（地蠟）、ワセリン、パラフィン蠟、微結晶ワックス；化学修飾ワックス（硬蠟）、例えばモンタンエステル蠟、サソール蠟、水素化ホホバ蠟、および合成ワックス、例えばポリアルキレンワックスおよびポリエチレングリコールワックスが挙げられる。脂肪に加えて、脂肪様物質、例えば、レシチン及びリン脂質も添加剤として使用することができる。レシチンという用語によって、当業者は脂肪酸とグリセロールとリン酸とコリンからエステル化によって形成されるグリセロリン脂質を理解する。したがって、レシチンは当該技術分野ではホスファチジルコリン（PC）と呼ばれることも多い。天然のレシチンの例はホスファチジン酸とも呼ばれ、1，2－diアシル－sn－グリセロール－3－リン酸の誘導体であるケファリンである。対照的に、リン脂質はふつう、リン酸のグリセロールとのモノエステル及び好ましくはジエステル（グリセロリン酸）であり、一般に脂肪として分類される。加えて、スフィンゴシンまたはスフィンゴ脂質も考慮される。

【0369】

真珠光沢のあるワックス：好適な真珠光沢のあるワックス、例えば、アルキレングリコールエステル、特にジステアリン酸エチレングリコール；脂肪酸アルカノールアミド、特にココナッツ脂肪酸ジエタノールアミド；部分グリセリド、特にステアリン酸モノグリセリド；多価の、任意でヒドロキシ置換されたカルボン酸の6～22の炭素原子を有する脂肪アルコールとのエステル、特に酒石酸の長鎖エステル；脂肪物質、例えば、合計で少なくとも24の炭素原子を有する脂肪アルコール、脂肪ケトン、脂肪アルデヒド、脂肪エーテル及び脂肪酸、特にラウロン及びジステアリルエーテル；脂肪酸、例えば、ステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸またはベヘン酸、12～22の炭素原子を有するオレフィン性エポキシドの12～22の炭素原子を有する脂肪アルコールとの開環生成物及び／または2～15の炭素原子及び2～10のヒドロキシル基を有するポリオール、及びそれらの混合物である。

10

【0370】

粘度増強剤及び増粘剤：部分グリセリド、脂肪酸またはヒドロキシ脂肪酸に加えて12～22、好ましくは16～18の炭素原子を有する脂肪アルコールまたはヒドロキシ脂肪アルコールは粘度増強剤と見なすことができる。これらの物質のアルキルオリゴグルコシド及び／または同じ鎖長の脂肪酸N-メチルグルカミド及び／またはポリ-12-ヒドロキシステアリン酸ポリグリセロールとの組み合わせが好ましい。好適な増粘剤は、例えば、アエロジル型（親水性シリカ）、多糖類、特にキサンタンガム、グアーガム、寒天、アルギネート及びチロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシエチル及びヒドロキシプロピルセルロース、脂肪酸のその上さらに高い分子量のポリエチレングリコールモノ-及びジエステル、ポリアクリレート（例えば、Lubrizol由来のCarbopole（登録商標）及びPemulen型；SigmaのSynthalene（登録商標）；KelcoのKeltrol型；SeppicのSepigel型；BASFのSallcare型）、ポリアクリルアミド、ポリマー、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドンである。シクロペンタシロキサン、ジステアルジモニウムヘクトライト及び炭酸プロピレンの混合物であるBentone（登録商標）Gel VS-5PC（Elementis）のようなベントナイトも特に有効であることが判明している。他の考えられる界面活性剤にはエトキシ化脂肪酸グリセリド、脂肪酸のポリオール、例えば、ペンタエリスリトールまたはトリメチロールプロパンとのエステル、狭い同族体分布を持つ脂肪アルコールエトキシ化物またはアルキルオリゴグルコシドおよび食塩及び塩化アンモニウムのような電解質が挙げられる。

20

30

【0371】

過脂肪剤及び安定剤：ラノリン及びレシチンおよびポリエトキシ化またはアシル化ラノリン及びレシチン誘導体、ポリオール脂肪酸エステル、モノグリセリド及び脂肪酸アルカノールアミドのような物質は過脂肪剤として使用することができ、後者は泡安定剤としても役立つ。脂肪酸の金属塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム及び／またはステアリン酸亜鉛、またはリシノール酸塩は安定剤として使用することができる。

【0372】

ポリマー：好適なカチオン性ポリマーは、例えば、カチオン性セルロース誘導体、例えばDowの名称ポリマーJR 400（登録商標）のもとで入手できる四級化ヒドロキシエチルセルロース、カチオン性デンプン、ジアリルアンモニウム塩及びアクリルアミドのコポリマー、四級化ビニルピロリドン／ビニルイミダゾールポリマー、例えばLuviquat（登録商標）（BASF）、ポリグリコールとアミンの縮合生成物、四級化コラーゲンポリペプチド、例えばラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解コラーゲン（Lamequat（登録商標）L、BASF）、四級化コムギポリペプチド、ポリエチルエニミン、カチオン性シリコンポリマー、例えば、アモジメチコン、アジピン酸とジメチルアミノヒドロキシプロピルジエチレントリアミンのコポリマー（Cartaretine（登録商標）、Sandoz）、アクリル酸の塩化ジメチル-ジアリルアンモニウムとのコポリマー（Merquat（登録商標）550、Lubrizol）、ポリアミノ

40

50

ポリアミド及びそれらの架橋された水溶性のポリマー、任意で微細結晶性形態に分配されるカチオン性キチン誘導体、例えば四級化キトサン、ジハロアルキレン、例えばジブロモブタンのビスジアルキルアミン、例えばビスージメチルアミノー1, 3-プロパンとの縮合生成物、カチオン性グアーガム、例えばJaguar（登録商標）CBS、Jaguar（登録商標）C-17、Jaguar（登録商標）C-16（Solvay）、四級化アンモニウム塩ポリマー、例えばMirapol（登録商標）A-15、Mirapol（登録商標）AD-1、Mirapol（登録商標）AZ-1（Solvay）である。

【0373】

アニオン性、両性、両親媒性及び非イオン性のポリマーの例は、酢酸ビニル／クロトン酸コポリマー、ビニルピロリドン／アクリル酸ビニルコポリマー、酢酸ビニル／マレイン酸ブチル／アクリル酸イソボルニルコポリマー、メチルビニルエーテル／無水マレイン酸コポリマー及びそれらのエステル、非架橋の及びポリオール架橋したポリアクリル酸、塩化アクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウム／アクリル酸コポリマー、オクチルアクリルアミド／メタクリル酸メチル／メタクリル酸tert-ブチルアミノエチル／メタクリル酸2-ヒドロキシプロピルコポリマー、ポリービニルピロリドン、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン／メタクリル酸ジメチルアミノエチル／ビニルカプロラクタムターポリマー及び任意で誘導体化されるセルロースエーテル及びシリコンである。

【0374】

シリコン化合物：好適なシリコン化合物には、例えば、室温にて液状形態または樹脂形態で存在してもよいジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状シリコン及びアミノ、脂肪酸、アルコール、ポリエーテル、エポキシ、フッ素、グリコシド及び／またはアルキル修飾したシリコン化合物が挙げられる。平均鎖長200～300のジメチルシロキサン単位を持つジメチコンと水素化珪酸塩との混合物であるシメチコンも好適である。

【0375】

UV光保護フィルター：本発明に係るジエステルは多数のUVフィルターに典型的な粘性を特に克服することができるが見いだされた。したがって、本発明の別の態様はジエステルに加えて少なくとも1つのUVフィルターをさらに含む調製品に関する。特に

(a) ジカプリル酸／カプリン酸1, 3-プロパンジオール；と

(b) 成分(a)が全体的に植物基準で作られるという条件で少なくとも1つのUV光フィルターとを含有するそのような調製品が好ましい。典型的なのはまた、

(a) 約0.1重量％～約30重量％のジカプリル酸／カプリン酸1, 3-プロパンジオールと

(b) 溶媒及び他の化粧品補助剤及び添加剤の量が最大100重量％までであるという条件で約1重量％～約50重量％のUV光フィルターとを含有する調製品である。

【0376】

UV光保護フィルター（同義的にはUV光保護因子とも呼ばれることが多い）は、例えば、室温で液状または結晶性であり、紫外線を吸収することができ、吸収したエネルギーを長波放射線、例えば、熱の形態で放出することができる有機物質である。ふつう、UV光保護フィルターは0.1重量％～50重量％、好ましくは1重量％～45重量％の量で存在する。

【0377】

典型的なUV-Aフィルターは、例えば、1-(4'-tert-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1, 3-ジオン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン（Parsol（登録商標）1789）、2-(4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸ヘキシルエステル（Uvinul（登録商標）APLus）、1-フェニル-3-(4'-イソプロピルフェニル)プロパン-1, 3-ジオンのようなベンゾイルメタンの誘導体、およびエナミン化合物である。特に好ましいのは、

テレフタリリデンジボルナンスルホン酸及びその塩 (Mexoryl (登録商標) SX) ;
 2- (4-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸ヘキシル (Uvinul (登録商標) A Plus) ;
 2, 2'- (1, 4-フェニレン) ビス- [1H-ベンズイミダゾール-4, 5-ジスルホン酸]、二ナトリウム塩 (Neo Heliopan (登録商標) AP) ;
 アントラニル酸メンチル (Neo Heliopan (登録商標) MA) ;
 アボベンゾン (Neo Heliopan (登録商標) 357)
 及びそれらの混合物である。

【0378】

UVBフィルターは油溶性または水溶性であることができる。油溶性物質には、例えば、

オクトクリレン ;
 ホモサレート ;
 サリチル酸オクチル ;
 p-アミノ安息香酸 ;
 p-アミノ安息香酸エチル + 25EO ;
 p-ジメチルアミノ安息香酸 2-エチルヘキシル ;
 サリチル酸トリエタノールアミン (Neo Heliopan (登録商標) TS) ;
 アントラニル酸メンチル (Neo Heliopan (登録商標) MA) ;
 p-メトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル (Neo Heliopan (登録商標) AV) ;
 p-メトキシ桂皮酸イソアミル (Neo Heliopan (登録商標) E 1000) ;
 2-フェニルベンズイミダゾールスルホン酸 (Neo Heliopan (登録商標) Hydro) 及びその塩 ;
 硫酸 3- (4'-トリメチルアンモニウム) ベンジリデンボルナン-2-オンメチル ;
 3- (4'-スルホ) ベンジリデンボルナン-2-オン及びその塩 ;
 3- (4'-メチルベンジリデン) -d, 1-カンファ- (Neo Heliopan (登録商標) MBC) ;
 N- [(2, 4) - [2- (オキソボルン-3-イリデン) メチル] ベンジル] アクリルアミドポリマー ;
 4, 4'- [(6- [4- (1, 1-ジメチル) アミノカルボニル] フェニルアミノ] -1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル) ジイミノ] ビス (安息香酸-2-エチルヘキシルエステル) (Uvasorb (登録商標) HEB) ;
 マロン酸ベンジリデンポリシロキサ (Parsol (登録商標) SLX) ;
 トリス (2-エチルヘキシル) -4, 4', 4''- (1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリイルトリイミノ) トリベンゾエート (Uvinul (登録商標) T150) ;
 メトキシプロピルアミノシクロヘキセニリデンエトキシエチルシアノアセテート
 及びそれらの混合物が挙げられる。

【0379】

好適な広帯域フィルターには、例えば、
 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 (Sulisobenzone、ベエンゾフェノン-4) 及びそれらの塩 ;
 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (Neo Heliopan (登録商標) BB) ;
 ニナトリウム-2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシ-5, 5'-ジスルホベンゾフェノン ;
 フェノール- (2H-ベンゾトリアゾール-2-イル-4-メチル-6- (2-メチル-3- (1, 3, 3, 3-テトラメチル-1- (トリメチルシリル) オキシ) ジシロキサニル) プロピル)、 (Mexoryl (登録商標) XL) ;
 2, 2'-メチレンビス (6- (2H-ベンズトリアゾール-2-イル) -4-1, 1,

10

20

30

40

50

3, 3-テトラメチルブチル)-フェノール (Tinosorb (登録商標) M) ;
 トリス-ビフェニルトリアジン (Tinosorb (登録商標) A2B) ;
 ベモトリジノール (Neo Heliofan (登録商標) BMT) ;
 2, 4-ビス [[(4- (3-スルホナト) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -2-ヒ
 ドロキシ] フェニル] -6- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジンナトリ
 ウム塩 ;
 2, 4-ビス [[(3- (2-プロピルオキシ) -2-ヒドロキシプロピルオキシ) -2
 -ヒドロキシ] フェニル] -6- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン ;
 2, 4-ビス [[4- (2-エチルヘキシルオキシ) -2-ヒドロキシ] フェニル] -6
 - [4- (2-メトキシエチルカルボニル) フェニルアミノ] -1, 3, 5-トリアジン
 ;
 2, 4-ビス [[4- (3- (2-プロピルオキシ) -2-ヒドロキシプロピルオキシ)
 -2-ヒドロキシ] フェニル] -6- [4- (2-エチル
 カルボキシル) フェニルアミノ] -1, 3, 5-トリアジン ;
 2, 4-ビス [[4- (2-エチルヘキシルオキシ) -2-ヒドロキシ] フェニル] -6
 - (1-メチルピロール-2-イル) -1, 3, 5-トリアジン e ;
 2, 4-ビス [[4-トリス (トリメチルシロキシシリルプロピルオキシ) -2-ヒドロ
 キシ] フェニル] -6- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン ;
 2, 4-ビス [[4- (2"-メチルプロペンチルオキシ) -2-ヒドロキシ] フェニル
] -6- (4-メトキシフェニル) -1, 3, 5-トリアジン ;
 2, 4-ビス [[4- (1', 1', 1', 3', 5', 5', 5'-ヘプタメチルシロキシ-2
 "-メチルプロピルオキシ) -2 ヒドロキシ] フェニル] -6- (4-メトキシフェニル
) -1, 3, 5-トリアジン ;
 (5, 6, 5', 6'-テトラフェニル-3, 3'- (1, 4-フェニレン) ビス (1, 2
 , 4-トリアジン) 及びそれらの混合物が挙げられる。

【0380】

UV-A フィルター及び UV-B フィルターは当然、混合物で使用することもできる。
 特に好都合な組み合わせは、桂皮酸のエステル、好ましくは 4-メトキシ桂皮酸-2-エ
 チルヘキシルエステル及び／または 4-メトキシ桂皮酸プロピルエステル及び／または 4
 -メトキシ桂皮酸イソアミルエステルと組み合わせたベンゾイルメタンの誘導体、例えば
 、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン (Parsol (登録商標)
) 1789) 及び 2-シアノ-3, 3-フェニル桂皮酸-2-エチル-ヘキシルエステル
 (オクトクリレン) から成る。有利なことに、そのような組み合わせは水溶性フィルター
 、例えば、2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸及びそのアルカリ金属塩、
 アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルカノールアンモニ
 ウム塩及びグルカモニウム塩と組み合わせられる。

【0381】

色素、特に光保護色素：言及されている可溶性物質に加えて、不溶性の光保護色素、す
 なわち、微細分散させた金属酸化物または金属塩もこの目的で使用する事ができる。好
 適な金属酸化物の例は特に、酸化亜鉛及び二酸化チタン及びまた、鉄、ジルコニウム、珪
 素、マンガ、アルミニウム及びセリウムの酸化物およびそれらの混合物である。珪酸塩
 (タルク)、硫酸バリウムまたはステアリン酸亜鉛は塩として使用することができる。酸
 化物及び塩は色素の形態でスキンケアエマルジョン及び皮膚保護エマルジョン及び装飾化
 粧品に使用される。粒子は 100 nm 未満、5 ~ 50 nm の間、特に 15 ~ 30 nm の間
 の平均直径を有するべきである。それらは球状の形状を有してもよいが、楕円形状または
 そうでなければ球状形状から逸脱する形状を有する粒子も使用されてもよい。色素は表面
 処理されてもよく、すなわち、親水化または疎水化されてもよい。典型例はコーティング
 された二酸化チタン、例えば、二酸化チタン T805 (Degussa) または Eusolex (登録商標)
 T2000、Eusolex (登録商標) T、Eusolex (登録商標) T-ECO、Eusolex (登録商標) T-S、Eusolex (登録商標) T

－Aqua、Eusolex（登録商標）T-45D（すべてMerck）、Uvinul T₁₀₂（BASF）である。シリコン及び特にトリアルコキシオクチルシランまたはシメチコンは疎水性コーティング剤として使用される。いわゆるマイクロ色素またはナノ色素は好ましくは日焼け止め剤で使用される。マイクロ化された酸化亜鉛、たとえば、Z-COTE（登録商標）またはZ-COTE HP1（登録商標）は好ましく使用される。

【0382】

保湿剤：保湿剤は組成物の感覚特性をさらに最適化するおよび皮膚の水分を調節するのに役立つ。同時に、特にエマルションの場合、本発明に係る調製品の低温安定性を高める。保湿剤はふつう、0.1重量%～15重量%、好ましくは1重量%～約10重量%、さらに好ましくは5重量%～10重量%の量で存在する。

10

【0383】

本発明に係る好適な物質には、アミノ酸、ピロリドンカルボン酸、乳酸及びそれらの塩、ラクチトール、尿素及び尿素誘導体、尿酸、グルコサミン、クレアチニン、コラーゲン、キトサンまたはキトサン塩／誘導体の切断生成物、及び特にポリオール及びポリオール誘導体（例えば、グリセロール、ジグリセロール、トリグリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、エリスリトール、1,2,6-ヘキサントリオール、ポリエチレングリコール、例えば、PEG-4、PEG-6、PEG-7、PEG-8、PEG-9、PEG-10、PEG-12、PEG-14、PEG-16、PEG-18、PEG-20）、糖及び糖誘導体（フルクトース、グルコース、マルトース、マルチトール、マンニトール、イノシトール、ソルビトール、ソルビチルシランジオール、スクロース、トレハロース、キシロース、キシリトール、グルクロン酸及びそれらの塩を含む）、エトキシ化ソルビトール（ソルベス-6、ソルベス-20、ソルベス-30、ソルベス-40）、ハチミツ及び水素化ハチミツ、水素化デンプン加水分解物及び水素化コムギタンパク質とPEG-20アセテートコポリマーとの混合物が挙げられる。本発明に係る好ましい保湿剤はグリセロール、ジグリセロール、トリグリセロール、及びブチレングリコールである。

20

【0384】

生物起源有効成分及び酸化防止剤：生物起源有効成分は、例えば、トコフェロール、酢酸トコフェロール、パルミチン酸トコフェロール、アスコルビン酸、（デオキシ）リボ核酸及びその断片化生成物、β-グルカン、レチノール、ビスアボロール、アラントイン、フィタントリオール、ペンテノール、AHA酸、アミノ酸、セラミド、偽セラミド、精油、サクラ属抽出物、バンバラヌス（bambaranus）抽出物のような植物抽出物及びビタミン錯体である。

30

【0385】

酸化防止剤は、紫外線が皮膚を透過したときに引き起こされる光化学反応連鎖を中断させる。典型例は、アミノ酸（例えば、グリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン）及びそれらの誘導体、イミダゾール（例えば、ウロカニン酸）及びそれらの誘導体、ペプチド、例えば、D, L-カルノシン、D-カルノシン、L-カルノシン及びそれらの誘導体（例えば、アンセリン）、カロテノイド、カロテン（例えば、α-カロテン、β-カロテン、リコペン）及びそれらの誘導体、クロロゲン酸及びその誘導体、リポ酸及びその誘導体（例えば、ジヒドロリポ酸）、アウロチオグルコース、プロピルチオウラシル及び他のチオール（例えば、チオレドキシン、グルタチオン、システイン、シスチン、シスタミン及びそれらのグリコシル、N-アセチル、メチル、エチル、プロピル、アミル、ブチル及びラウリル、パルミトイル、オレイル、γ-リノレイル、コレステリル及びグリセリルエステル）及びそれらの塩、ジラウリルチオジプロピオン酸、ジステアリルチオジプロピオン酸、チオジプロピオン酸及びそれらの誘導体（エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシド及び塩）、および非常に低い許容投与量（例えば、pmol～μmol/kg）でのスルホキシミン化合物（例えば、ブチオニンスルホキシミン、ホモシステインスルホキシミン、ブチオニンスルホン、ペント-、ヘキサ-、ヘプタチ

40

50

オニンスルホキシミン)、さらに(金属)キレート剤(例えば、 α -ヒドロキシ脂肪酸、パルミチン酸、フィチン酸、ラクtofエリン)、 α -ヒドロキシ酸(例えば、クエン酸、乳酸、リンゴ酸)、フミン酸、胆汁酸、胆汁抽出物、ビリルビン、ビリベルジン、EDTA、EGTA及びそれらの誘導体、不飽和脂肪酸及びそれらの誘導体(例えば、 γ -リノレン酸、リノール酸、オレイン酸)、葉酸及びそれらの誘導体、ユビキノン及びユビキノール及びそれらの誘導体、ビタミンC及び誘導体(例えば、パルミチン酸アスコルビル、Mg-リン酸アスコルビル、酢酸アスコルビル)、トコフェロール及び誘導体(例えば、ビタミンE酢酸塩)、ビタミンA及び誘導体(ビタミンAパルミチン酸塩)、および安息香酸樹脂の安息香酸コニフェリル、ルチン酸及びその誘導体、 α -グリコシルルチン、フェルラ酸、フルフリリデングルシトール、カルノシン、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ノルジヒドログアイアク樹脂酸、ノルジヒドログアヤレチン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、尿酸及びそれらの誘導体、マンノース及びそれらの誘導体、スーパーオキシドジスムターゼ、亜鉛及びそれらの誘導体(例えば、ZnO、ZnSO₄)、セレンウム及びその誘導体(例えば、セレノメチオニン)、スチルベン及びそれらの誘導体(例えば、スチルベンオキシド、trans-スチルベンオキシド)及び本発明に係るこれらの活性物質の誘導体(塩、エステル、エーテル、糖、ヌクレオチド、ヌクレオシド、ペプチド及び脂質)である。

10

【0386】

脱臭剤及び殺菌剤：美容脱臭剤(脱臭剤)は体臭に対抗する、それを隠すまたは取り除く。体臭はアポクリン汗腺における皮膚細菌の作用によって引き起こされ、それによって不快な臭気の分解産物が形成される。したがって、脱臭剤は、細菌抑制剤、酵素阻害剤、臭気吸収剤または臭気遮蔽剤として作用する有効成分を含有する。

20

【0387】

殺菌剤：原則として、グラム陽性細菌に対して有効な物質はすべて、例えば、2-メチル-5-シクロヘキシルペンタノール、1,2-デシレングリコール、4-ヒドロキシ安息香酸及びその塩及びエステル、N-(4-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル(トリクロサン)、4-クロロ-3,5-ジメチルフェノール、2,2'-メチレンビス(6-プロモ-4-クロロフェノール)、3-メチル-4-(1-メチルエチル)フェノール、2-ベンジル-4-クロロフェノール、3-(4-クロロフェノキシ)-1,2-プロパンジオール、ブチルカルバミン酸3-ヨード-2-プロピニル、クロルヘキシジン、3,4,4'-トリクロロカルバニリド(TTC)、抗菌香料、チモール、タイム油、ユーゲノール、クローブ油、メントール、ミント油、ファルネソール、フェノキシエタノール、モノカプリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール(GML)、モノカプリン酸ジグリセロール(DMC)、サリチル酸-N-アルキルアミド、例えば、サリチル酸-n-オクチルアミドまたはサリチル酸-n-デシルアミドは殺菌剤として好適である。

30

【0388】

酵素阻害剤：好適な酵素阻害剤は、例えば、エステラーゼ阻害剤である。これらは好ましくはクエン酸トリメチル、クエン酸トリプロピル、クエン酸トリイソプロピル、クエン酸トリブチル及び特にクエン酸トリエチル(Hydagen(登録商標)CAT)のようなクエン酸トリアルキルである。これらの物質は酵素活性を阻害するので臭気形成を減らす。エステラーゼ阻害剤と見なすことができる他の物質は硫酸またはリン酸ステロール、例えば、硫酸またはリン酸ラノステロール、コレステロール、カンペステロール、スチグマステロール及びシトステロール、ジカルボン酸及びそれらのエステル、例えば、グルタル酸、グルタル酸モノエチルエステル、グルタル酸ジエチルエステル、アジピン酸、アジピン酸モノエチルエステル、アジピン酸ジエチルエステル、マロン酸及びマロン酸ジエチルエステル、ヒドロキシカルボン酸及びそれらのエステル、例えば、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸または酒石酸のジエチルエステル、及びグリシン酸亜鉛である。

40

【0389】

50

臭気吸収剤：好適な臭気吸収剤は臭気形成化合物を吸収し、大部分保持することができる物質である。それらは個々の成分の分圧を下げるので分散の速度も減らす。このプロセスで香料が影響を受けないままであることは重要である。臭気吸収剤は細菌に対して有効ではない。それらは、例えば、リシノール酸の複合亜鉛塩を主成分とするものや、当業者には「固定剤」として知られている、ラブダナムまたはエゴノキの抽出物または特定のアビエチン酸誘導体のような特殊でほとんど匂いのない香料を含有する。香料または香油は臭気マスキング剤としての機能に加えて、脱臭剤にそれぞれの芳香香調を与える臭気マスキング剤として作用する。香油は、例えば、天然の香料と合成の香料の混合物である。天然の香料は花、茎及び葉、果実、果皮、根茎、木材、ハーブ及び草、針葉及び小枝の抽出物および樹脂及びバルサムである。シベット及び海狸香のような動物原料も使用される。典型的な合成の香料化合物はエステル型、エーテル型、アルデヒド型、ケトン型、アルコール型及び炭化水素型の生成物である。エステル型の香料化合物には酢酸ベンジル、酢酸 p-tert-ブチルシクロヘキシル、酢酸リナリル、酢酸フェニルエチル、安息香酸リナリル、ギ酸ベンジル、プロピオン酸アリルシクロヘキシル、プロピオン酸スチルアリル及びサリチル酸ベンジルが挙げられる。エーテルには、例えば、ベンジルエチルエーテルが挙げられ、アルデヒドには、例えば、8～18の炭素原子を持つ直鎖アルカナル、シトラル、シトロネラル、シトロネリルオキシアセトアルデヒド、シクラメンアルデヒド、ヒドロキシシトロネラル、リリアル及びブルゲオナルが挙げられ、ケトンには、例えば、イオノン及びメチルセドリルケトンが挙げられ、アルコールにはアネトール、シトロネロール、ユーゲノール、イソユーゲノール、ゲラニオール、リナロール、フェニルエチルアルコール及びテルピネオールが挙げられ、炭化水素には主としてテルペン及びバルサムが挙げられる。しかしながら、魅力的な芳香を一緒に作り出すさまざまな香料の混合物が好ましい。芳香成分として最も使用されている揮発性の低い精油、例えば、セージ油、カモミール油、クローブ油、メリッサ油、ミント油、シナモン葉油、ライム花油、ジュニパーベリー油、ベチベル油、オリバナム油、ガルバナム油、ラブダナム油及びラベンダー油は香油としても好適である。好ましくはベルガモット油、ジヒドロミルセノール、リリアル、リラル (l y r a l)、シトロネロール、フェニルエチルアルコール、α-ヘキシルシンナムアルデヒド、ゲラニオール、ベンジルアセトン、シクラメンアルデヒド、リナロール、ボイスামブレネフォルテ (B o i s a m b r e n e F o r t e)、アムブロキサン、インドール、エディオン、サンデルイス、レモン油、マンダリン油、オレンジ油、アリルアミルグリコラート、シクロベルタル、ラバンジン油、マスカットサージ油、β-ダマスコン、ゼラニウム油バーボン、サリチル酸シクロヘキシル、バートフィックスコオイル (V e r t o f i x C o e u r)、イソイースーパー (I s o - E - S u p e r)、フィキソリドNP (F i x o l i d e N P)、エバーニル、イラルダイングンマ (i r a l d e i n ガンマ)、フェニル酢酸、酢酸ゲラニル、酢酸ベンジル、ローズオキシド、ロミラート、イロチルおよびフローラマットが単独で、または混合物で使用される。

10

20

30

40

50

【0390】

制汗剤：制汗剤はエクリン汗腺の活動に影響を与えることによって発汗を減らすので腋窩湿潤及び体臭を弱める。制汗剤の水性製剤または無水製剤は通常、以下の成分を含有する：

収れん性有効成分、
油成分、
非イオン性乳化剤、
共乳化剤、
粘度付与剤、

増粘剤または錯化剤のような賦形剤及び／または
エタノール、プロピレングリコール及び／またはグリセリンのような非水性溶媒。

【0391】

アルミニウム、ジルコニウムまたは亜鉛の塩は収れん性制汗剤として特に好適である。

そのような好適な汗止め有効成分は、例えば、塩化アルミニウム、クロロヒドロキシアルミニウム、ジクロロヒドロキシアルミニウム、セスキクロロヒドロキシアルミニウム、及び、例えば、プロピレングリコール-1, 2とのそれらの錯体化合物、ヒドロキシアラントイン酸アルミニウム、塩化酒石酸アルミニウム、トリクロロヒドロキシアルミニウムジルコニウム、テトラクロロヒドロキシアルミニウムジルコニウム、ペンタクロロヒドロキシアルミニウムジルコニウム、及び、例えば、アミノ酸、例えば、グリシンとのそれらの錯体化合物である。加えて、制汗剤は一般的な油溶性及び水溶性の賦形剤を少量で含有してもよい。そのような油溶性賦形剤は、例えば、
抗炎症性の油、皮膚保護油、または芳香精油、
合成の皮膚保護活性物質及び／または
油溶性香油であってもよい。

10

【0392】

一般的な水溶性添加剤は、例えば、防腐剤、水溶性香料、pH調整剤、例えば、緩衝液混合物、水溶性増粘剤、例えば、水溶性の天然のまたは合成のポリマー、例えば、キサンタンガム、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたは高分子量ポリエチレンオキシドである。

【0393】

成膜剤：一般的な成膜剤は、例えば、キトサン、微細結晶性キトサン、四級化キトサン、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸シリーズのポリマー、四級セルロース誘導体、加水分解ホホバエステル、コラーゲン、ヒアルロン酸またはその塩及び類似の化合物である。

20

【0394】

フケ防止剤：フケ防止剤にはピロクトンオラミン（1-ヒドロキシ-4-メチル-6-（2, 4, 4-トリメチルペンチル）-2-（1H）-ピリジノンモノエタノールアミン塩）、Crinipan（登録商標）AD（Climbazole）、Ketocozol（登録商標）、（4-アセチル-1-{-4-[2-（2, 4-ジクロロフェニル）]-2-（1H-イミダゾール-1-イルメチル）-1, 3-ジオキシラン-c-4-イルメトキシフェニル}）ピペラジン、ケトコナゾール、エルビオール、二硫化セレンウム、コロイド状イオウ、モノオレイン酸イオウポリエチレングリコールソルビタン、イオウリジノールポリエトキシレート、イオウタール蒸留物、サリチル酸（またはヘキサクロロフェンとの併用）、ウンデシレン酸モノエタノールアミドスルホコハク酸Na塩、Lamepon（登録商標）UD（タンパク質ウンデシレン酸縮合物）、亜鉛ピリチオン、アルミニウムピリチオン及び硫酸マグネシウムピリチオン／ジピリチオンマグネシウムが挙げられる。

30

【0395】

膨潤剤：モンモリロナイト、粘土鉱物、ペミュレン及びアルキル修飾カルボポール型（Lubrizol）は水性相について膨潤剤として役立つことができる。他の好適なポリマーまたは膨潤剤は関連技術文献から当業者に知られている。

【0396】

防虫剤：N, N-ジエチル-m-トルアミド、1, 2-ペンタンジオールまたはエチルブチルアセチルアミノプロピオネートは好適な防虫剤である。ジヒドロキシアセトン是自己日焼け剤として好適である。メラニンの形成を妨げ、脱色素形成剤で使用されるチロシン阻害剤には、アルブチン、フェルラ酸、コウジ酸、クマル酸及びアスコルビン酸（ビタミンC）が挙げられる。

40

【0397】

ヒドロトロップ：エタノール、イソプロピルアルコールまたはポリオールのようなヒドロトロップは流動挙動を改善するのに使用することができ；これらの物質は大部分、最初に記載されている担体に対応する。ここで検討されているポリオールは好ましくは2～15の炭素原子及び少なくとも2つのヒドロキシル基を有する。ポリオールはさらなる官能基、特にアミノ基を含有してもよく、または窒素で修飾されてもよい。

50

典型例は：

グリセロール；

アルキレングリコール、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、カプリリルグリコールおよび100～1000ダルトンの平均分子量を持つポリエチレングリコール；

1.5～10の固有縮合度を持つ工業的オリゴグリセロール混合物、例えば、40～50重量%のジグリセロール含量を持つ工業的ジグリセロール混合物；

メチオール化合物、例えば特に、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、トリメチロールブタン、ペンタエリスリトール及びジペンタエリスリトール；

低級アルキルグルコシド、特にアルキル残基に1～8の炭素を持つもの、例えば、メチルグルコシド及びブチルグルコシド；

5～12に炭素原子を持つ糖アルコール、例えばソルビトールまたはマンニトール；

5～12の炭素原子を持つ糖、例えばグルコースまたはスクロース；

アミノ糖、例えば、グルカミン；

ジアルコールアミン、例えば、ジエタノールアミンまたは2-アミノ-1,3-プロパンジオールである。

【0398】

防腐剤：好適な防腐剤は、例えば、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド溶液、パラベン、o-シメン-5-オール、4-ヒドロキシアセトフェノン、トロポロンまたはソルビン酸および名称 *Surfacine*（登録商標）のもとで知られている銀錯体、及び関連する文献に見いだすことができるので、当業者にも知られている他のクラスの物質である。

【0399】

香油及び芳香：香油として、天然の及び合成の香料が言及されるべきである。天然の香料は花（ユリ、ラベンダー、バラ、ジャスミン、ネロリ、イランイラン）、茎及び葉（ゲラニウム、パチョリ、プチグレン）、果実（アニス、コリアンダー、クミン、ジュニパー）、果皮（ベルガモット、レモン、オレンジ）、根茎（メース、アンゼリカ、セロリ、カルダモン、コスツス、アヤメ、カルムス）、木材（マツ、ビャクダン、グアヤク、ヒマラヤスギ、ローズウッド）、ハーブ及び草（タラゴン、レモングラス、セージ、タイム）、針葉及び小枝（トウヒ、モミ、マツ、アメリカマツノキ）、樹脂及びバルサム（ガルバナム、エレミ、ベンゾイン、ミルラ、オリバナム、オポポナックス）の抽出物である。シベット及び海狸香のような動物原料も使用される。典型的な合成香料化合物はエステル型、エーテル型、アルデヒド型、ケトン型、アルコール型及び炭化水素型の生成物である。エステル型の香料化合物には酢酸ベンジル、イソ酪酸フェノキシエチル、酢酸p-tert-ブチルシクロヘキシル、酢酸リナリル、酢酸ジメチルベンジルカルビニル、酢酸フェニルエチル、安息香酸リナリル、ギ酸ベンジル、グリシン酸エチルメチルフェニル、プロピオン酸アリルシクロヘキシル、プロピオン酸スチルアリル及びサリチル酸ベンジルが挙げられる。エーテルには、例えば、ベンジルエチルエーテルが挙げられ、アルデヒドには、例えば、8～18の炭素原子を持つ直鎖アルカナール、シトラル、シトロネラール、シトロネリルオキシアセトアルデヒド、シクラメンアルデヒド、ヒドロキシシトロネラール、リリアル及びブルゲオナが挙げられ、ケトンには、例えば、ジョノン、 α -イソメチルイオノン及びメチルセドリルケトンが挙げられ、アルコールにはアネトール、シトロネロール、ユーゲノール、イソユーゲノール、ゲラニオール、リナロール、フェニルエチルアルコール及びテルピネオールが挙げられ、及び炭化水素には主としてテルペン及びバルサムが挙げられる。好ましくはしかしながら、魅力的な芳香を一緒に作り出すさまざまな香料の混合物が使用される。芳香成分として最も使用されている揮発性の低い精油、例えば、セージ油、カモミール油、クローブ油、メリッサ油、ミント油、シナモン葉油、ライム花油、ジュニパーベリー油、ベチベル油、オリバナム油、ガルバナム油、ラブダナム油及びラベンダー油は香油としても好適である。好ましくはベルガモット油、ジヒドロミルセノール、リリアール、リラール（*lyral*）、シトロネロール、フェニルエチルアルコー

10

20

30

40

50

ル、 α -ヘキシルシンナムアルデヒド、ゲラニオール、ベンジルアセトン、シクラメンアルデヒド、リナロール、ボイスambuレンフォルテ (Boisambrene Forte)、アムプロキサ、インドール、エディオン、サンデルリス、レモン油、マンダリン油、オレンジ油、アリルアミルグリコラート、シクロベルタルが好ましく、ラバンジン油、マスカットサージ油、 β -ダマスコン、ゼラニウム油バーボン、サリチル酸シクロヘキシル、バートフィックスコオイル (Vertofix Coeur)、イソイースーパー (Iso-E-Super)、フィキソリドNP (Fixolide NP)、エバーニル、イラルダイングアンマ (Iraldein ガンマ)、フェニル酢酸、酢酸ゲラニル、酢酸ベンジル、ローズオキシド、ロミラート、イロチルおよびフローラマットが単独で、または混合物で使用される。

10

【0400】

好適な芳香には、ペパーミント油、スペアミント油、アニス油、スターアニス油、カラウェー油、ユーカリ油、ウイキョウ油、レモン油、ウインターグラス油、クローブ油、メントールなどが挙げられる。

【0401】

着色物質：例えば、コチニールレッドA (C. I. 16255)、パテントブルーV (C. I. 42051)、インジゴチン (C. I. 73015)、クロロフィリン (C. I. 75810)、キノリンイエロー (C. I. 47005)、二酸化チタン (C. I. 77891)、インダンスレンブルーRS (C. I. 69800) 及びマダーレーキ (C. I. 58000) のような着色物質は、技術文献に列挙されているような化粧品用途または医薬品用途に好適な及び認可された物質であってもよい。これらの染料はふつう、混合物全体を基にして0.001重量%~0.1重量%の濃度で使用される。

20

【0402】

本発明に係る好ましい調製品は、皮膚及び／または毛髪処理、保護、ケア及び洗浄のための製品、または付けたまま製品もしくは洗い流し製品のいずれかとしての仕上げ用化粧品としての製品から成る群から選択される。

【0403】

製剤には、例えば、製造方法及び成分に応じた分散系、懸濁液、クリーム、ローションまたはミルクが挙げられ、ゲル (ヒドロゲル、例えば、水分散ゲル、オレオゲルを含む)、スプレー (例えば、ポンプスプレーまたは高圧ガス付きスプレー)、拭き取りのための泡状物または含浸液、石鹸、洗浄液、シャワー剤及び浴剤、浴用製品 (カプセル、油、錠剤、塩、バスソルト、石鹸、など)、発泡剤、スキンケア製品、例えば、エマルション、軟膏、ペースト、ジェル (上記に記載されているような)、油、バルム、セラム、粉末 (例えば、おしろい、ボディパウダー)、マスク、スティック、ロールオンスティック、エアロゾル (発泡性、非発泡性または発泡後)、脱臭剤及び／または制汗剤、洗口剤及び口内洗浄液、防虫剤、日焼け止め剤、日焼け後製剤、髭剃り製品、髭剃り後バルム、髭剃り前及び髭剃り後のローション、脱毛剤、ヘアケア製品、例えば、シャンプー (リンス入りシャンプー、フケ防止シャンプー、ボディシャンプー、乾燥頭皮用シャンプー、濃縮シャンプー)、コンディショナー、ヘアトニック、ヘアトニック、ヘアコンディショナー、整髪用クリーム、ボマード、パーマ及びセット用のローション、ヘアスプレー、例えば、整髪助剤 (例えば、ジェルまたはワックス)、ストレートヘア・アイロン (絡まり防止剤、縮毛矯正剤)、染髪剤、例えば、一時的な染髪剤、半永続的な染髪剤、永続的な染髪剤、ヘアコンディショナー、ヘアムース、アイケア製品、仕上げ用品、仕上げ用剥離剤またはベビー製品が挙げられる。

30

40

【0404】

特に好ましくは、本発明に係る製剤はエマルションの形態、特にW/O、O/W、W/O/W、O/W/Oエマルション、PITエマルション、例えば、Pickeringエマルション、低油含量のエマルション、マイクロエマルションまたはナノエマルション、ゲル (ヒドロゲル、水分散ゲル、オレオゲルを含む) または溶液の形態である。

【0405】

50

賦形剤及び添加剤の総比率は最終調製品を基にして1重量%～50重量%、好ましくは5重量%～40重量%であってもよい。薬剤の調製は従来のコールドまたはホットのプロセスによって実施されてもよく、好ましくは位相反転温度法が使用される。

【0406】

本発明はまた、1以上の本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品を含有する口腔ケア組成物を含む。

【0407】

例えば、練り歯磨き、歯磨きジェル、または水性もしくは水性・アルコール性の口腔ケア組成物のような本発明に係る口腔ケア組成物（洗口剤）はそれ自体既知の方法で製剤化されてもよい。

【0408】

練り歯磨きまたは歯磨き剤は一般に、水、増粘剤、保湿剤、研磨剤または洗浄剤、界面活性剤、甘味剤、香味剤、脱臭剤及び口腔及び歯科の病気に対する薬剤のジェル様またはペースト様の調製品であると理解されている。例えば、胡粉、ジリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、珪酸アルミニウム、ピロリン酸カルシウム、微粉化した合成樹脂、珪酸、酸化アルミニウム及び酸化アルミニウム三水和物のような従来の洗浄剤はすべて本発明に係る練り歯磨きで使用するすることができる。

【0409】

好ましくは、本発明に係る練り歯磨きに好適な洗浄剤は練り歯磨きの15～40重量%の量での上記のすべて、微粉化したキセロゲルシリカ、ヒドロゲルシリカ、沈殿シリカ、アルミナ三水和物、及び微粉化した α -アルミナまたはこれら洗浄剤の混合物である。好適な保湿剤は、最大50重量%の量での主に低分子量のポリエチレングリコール、グリセロール、ソルビトールまたはこれら生成物の混合物である。既知の増粘剤の間で、増粘性の微粒子ゲルシリカ及びハイドロコロイド、例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー、ヒドロキシエチルデンプン、ポリビニルピロリドン、高分子量のポリエチレングリコール、植物ガム、例えば、トラガント、寒天、カラギーナンモス、アラビアゴム、キサンタンガム及びカルボキシビニルポリマー（例えば、Carbopol（登録商標）型）が好適である。メントフラン及びメントール化合物の混合物に加えて、口腔ケア剤及び歯の手入れ剤は特に、表面活性物質、好ましくはアニオン性及び非イオン性の高発泡性界面活性剤、例えば、上記ですでに言及された物質、しかし、特に硫酸アルキルエーテル、アルキルポリグルコシド及びそれらの混合物を含有してもよい。

【0410】

他の一般的な練り歯磨き添加剤は：

防腐剤及び抗菌剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、エチルまたはプロピル、ソルビン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、プロモクロロフェン、フェニルサリチル酸エステル、チモール；

歯石防止剤、例えば、オルガノホスフェート、例えば、1-ヒドロキシエタン-1,1-ニリン酸、1-ホスホプロパン-1,2,3-トリカルボン酸及び、例えば、US3,488,419、DE2224430A1及びDE2343196A1から知られている他のもの；

他の虫歯抑制物質、例えば、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、フッ化スズ；

甘味剤、例えば、サッカリンナトリウム、サイクラミン酸ナトリウム、スクロース、ラクトース、マルトース、フルクトースまたはApartam（登録商標）、（L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル）、スチビア抽出物またはその甘味成分、特にレバウジオシド；

追加の芳香、例えば、ユーカリ油、アニス油、フェネル油、キャラウェイ油、酢酸メチル、シンナムアルデヒド、アネトール、バニリン、チモール及びこれらの混合物及び他の天然の及び合成の芳香；

10

20

30

40

50

二酸化チタンのような色素；

染料；

緩衝物質、例えば、１級、２級または３級アルカリホスフェートまたはクエン酸／クエン酸ナトリウム；

創傷治癒物質及び抗炎症性物質、例えば、アラントイン、尿素、アズレン、カモミール有効成分及びアセチルサリチル酸誘導体である。

【０４１１】

エタノール、イソプロピルアルコールまたはポリオールのようなヒドロトロープは流動挙動を改善するのにも使用することができ；これらの物質は大部分、最初に記載されている担体に対応する。ここで検討されるポリオールは好ましくは２～１５の炭素原子且つ少なくとも２つのヒドロキシル基を有する。ポリオールはさらなる官能基、特にアミノ基を含有してもよく、または窒素で修飾されてもよい。

典型例は：

グリセロール；

アルキレングリコール、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、カプリリルグリコールおよび１００～１０００ダルトンの平均分子量を持つポリエチレングリコール；

１．５～１０の固有縮合度を持つ工業的オリゴグリセロール混合物、例えば、４０～５０重量％のグリセロール含量を持つ工業的ジグリセロール混合物；

メチオール化合物、例えば特に、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、トリメチロールブタン、ペンタエリスリトール及びｄｉペンタエリスリトール；

低級アルキルグルコシド、特にアルキル残基に１～８の炭素を持つもの、例えば、メチル及びブチルグルコシド；

５～１２に炭素原子を持つ糖アルコール、例えばソルビトールまたはマンニトール；

５～１２の炭素原子を持つ糖、例えばグルコースまたはスクロース；

アミノ糖、例えば、グルカミン；

ジアルコールアミン、例えば、ジエタノールアミンまたは２－アミノ－１，３－プロパンジオールである。

【０４１２】

好適な防腐剤には、例えば、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド溶液、パラベン、ペンタンジオールまたはソルビン酸および名称 *Surfacine*（登録商標）のもとで知られている銀錯体、及び当業者に知られており、この目的に好適な他のクラスの物質が挙げられる。

【０４１３】

香油はすでに上記で定義されているものである。特にペパーミント油、スペアミント油、アニス油、スターアニス油、キャラウェイ油、ユーカリ油、ウイキョウ油、シトロン油、ウインターグラス油、クローブ油、メントールなどが芳香として使用されてもよい。

【０４１４】

化粧品の好ましい実施形態は、研磨剤、保湿剤、粘度調節剤及び任意で他の通常の成分を含有し、同様に０．５～２重量％の量でメントフランとメントール化合物の混合物を含有する水性のペースト状分散系の形態での練り歯磨きである。

【０４１５】

洗口剤では、種々の程度の精油、乳化剤、収れん剤及び強壮薬抽出物、歯石防止剤、抗菌添加剤及び風味矯正剤の水性・アルコール性溶液の組み合わせが容易に可能である。本発明の別の好ましい実施形態は、０．５～２重量％の量でメントフランとメントール化合物の混合物を含有する水溶液または水性・アルコール性溶液の形態での洗口剤である。使用前に希釈する洗口剤では、意図される希釈比率に従ってさらに高い濃度で十分な効果を達成することができる。

【０４１６】

本発明に係る口腔ケア調製品は組成物の総重量を基にして好ましくは０．１ｐｐｍ～１

10

20

30

40

50

0重量%、好ましくは1ppm～10重量%の本発明に係る少なくとも1つの有効成分、すなわち、冷却剤または有効成分混合物、すなわち、冷却剤混合物または香味調製品を含有する。

【0417】

本発明はまた、本発明に係る1以上の冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品を含有するチューインガムも含む。

【0418】

チューインガム組成物は通常、水不溶性及び水溶性の成分を含有する。「ガム基剤」とも呼ばれる水不溶性の基剤は通常、天然のまたは合成のエラストマー、樹脂、油脂、可塑剤、充填剤、着色剤、及び任意でワックスを含む。組成物全体における基剤の比率はふつ

10

う、5～95重量%、好ましくは10～50重量%、特に20～35重量%を構成する。本発明の典型的な実施形態では、基剤は、それらが多くても微量にて水溶性であるという条件で20～60重量%の合成エラストマー、0～30重量%の天然エラストマー、5～55重量%の可塑剤、4～35重量%の充填剤、及び微量での、例えば、染料、酸化防止剤などのような添加剤で構成される。

【0419】

好適な合成エラストマーは、例えば、10,000～100,000及び好ましくは50,000～80,000の平均分子量(GPCによる)を持つポリイソブチレン、イソブチレン-イソプレンコポリマー(ブチルエラストマー)、スチレン-ブタジエンコポリマー(スチレン:ブタジエンの比、例えば、1:3～3:1)、2,000～90,000及び好ましくは10,000～65,000の平均分子量(GPCによる)を持つポリ酢酸ビニル、ポリイソブレン、ポリエチレン、酢酸ビニル-ラウリン酸ビニルコポリマー及びそれらの混合物である。好適な天然エラストマーの例には、ゴム、例えば、燻製処理したまたは液状のラテックスまたはグアユールゴム、及び天然ゴム、例えば、ジェルトン、レチ・カスピ(lechi caspi)、ペリロ(perillo)、ソルバ、マッサランドバ・バラタ(massaranduba balata)、マッサランドバ・チョコレート(massaranduba chocolate)、ニスペロ(nispero)、ロシンジンハ(rosindinha)、チクル、グッタ・ハン・カン(gutta hang kang)及びそれらの混合物が挙げられる。合成エラストマー及び天然エラストマーの選択及びそれらの混合比はチューインガムが気泡を作り出すように意図

20

30

される(「風船ガム」)かどうかによって本質的に決定される。ジェルトン、チクル、ソルバ及びマッサランドバを含有するエラストマー混合物が好ましく使用される。

【0420】

ほとんどの場合、エラストマーは加工中、硬すぎてほとんど変形できないことが判明しているので、同様に特殊な可塑剤を使用することが有利であると判明しており、それは当然、特に食品添加物としての認可のための要件すべてを満たす必要がある。この点で、樹脂酸のエステル、例えば、低級脂肪族アルコールのエステル、または全体的にもしくは部分的に硬化させたモノマーまたはオリゴマーの樹脂酸とのポリオールは特に好適である。特に、メチルエステル、グリセロールエステルまたはペンタエリスリトールエステル及びそれらの混合物はこの目的で使用される。あるいは、 α -ピネン、 β -ピネン、 δ -リモネンまたはそれらの混合物に由来することができるテルペン樹脂も考慮され得る。

40

【0421】

好適な充填剤または質感付与剤には、炭酸マグネシウムまたはカルシウム、軽石粉、珪酸塩、特に珪酸マグネシウムまたはアルミニウム、粘土、酸化アルミニウム、タルク、二酸化チタン、一、二及び三リン酸カルシウム及びセルロースポリマーが挙げられる。

【0422】

好適な乳化剤は、タロウ、硬化タロウ、硬化または部分硬化の植物油、ココアバター、部分グリセリド、レシチン、トリアセチン及び6～22、好ましくは12～18の炭素原子を持つ飽和または不飽和の脂肪酸及びそれらの混合物である。

【0423】

10

20

30

40

50

好適な着色剤及び増白剤は、例えば、食品、植物及び果実の抽出物の着色について認可されたFD型及びC型、ならびに二酸化チタンである。

【0424】

基剤化合物はワックスを含有してもよく、またはワックスを含まなくてもよい；ワックスを含まない組成物の例はとりわけ、特許明細書US5,286,500に見いだすことができる。

【0425】

水不溶性のガム基剤に加えて、チューインガム調製品は通常は、構成成分が少なくとも十分な水溶性を有するという条件で、柔軟剤、甘味剤、充填剤、香味剤、風味増強剤、乳化剤、着色剤、酸性化剤、酸化防止剤などによって形成される水溶性部分を含有する。特定の代表の水溶性に応じて、したがって、個々の成分は水不溶性相及び水溶性相の双方に属することができる。しかしながら、例えば、水溶性乳白剤と水不溶性乳白剤の組み合わせを使用することも可能であり、その場合、個々の代表は異なる相にある。ふつう、水不溶性部分は調製品の5～95重量%、好ましくは20～80重量%を構成する。

10

【0426】

水溶性の柔軟剤または可塑剤をチューインガム組成物に加えてチュアブル性及びチュアブル感を改善し、それは通常、0.5重量%～15重量%の量で存在する。典型的な例は、グリセロール、レシチン及びソルビトールの水溶液、水素化デンプン加水分解物またはコーンシロップである。

【0427】

糖含有化合物及び無糖化合物の双方は、チューインガム組成物を基にして5～95重量%、好ましくは20～80重量%、特に30～60重量%の量で使用される好適な甘味剤である。典型的なサッカリド甘味剤はスクロース、デキストロース、マルトース、デキストリン、乾燥転化糖、フルクトース、レブロース、ガラクトース、コーンシロップ及びそれらの混合物である。糖置換基にはソルビトール、マンニトール、キシリトール、水素化デンプン加水分解物、マルチトール及びそれらの混合物が挙げられる。さらに、いわゆるHIAS（「高強度人工甘味剤」）、例えば、単独でのまたは混合物でのスクラロース、アスパルテーム、アセスルファム塩、アリテーム、サッカリン及びサッカリン塩、サイクラミン酸及びその塩、グリシリジン、ジヒドロカルコン、タウマチン、モネリンなども添加剤として考慮され得る。特に有効なのはまた、国際特許出願WO2002091849A1（Wrigley's）の主題である疎水性HIAS、およびステビア抽出物及びその有効成分、特にレバウジオシドAである。これらの物質の使用される量は主としてその性能容量に依存し、通常、0.02～8重量%の範囲である。

20

30

【0428】

例えば、ポリデキストロース、ラフチロース、ラフィチリン、フルクトオリゴサッカリド（NutraFlora）、パラチノースオリゴサッカリド、グアーガム加水分解物（Sun Fiber）及びデキストリンのような充填剤は低カロリーのチューインガムの製造に特に好適である。

【0429】

他の香味剤の選択は実際には無制限であり、本発明の本質には重要ではない。通常、香味剤すべての総比率はチューインガム組成物を基にして0.1～15重量%、好ましくは0.2～5重量%である。好適なさらなる香味剤は、例えば、口腔ケア組成物及び歯の手入れ組成物でも使用されるような、精油、合成香味剤など、例えば、アニス油、スターアニス油、キャラウェイ油、ユーカリ油、フェネル油、シトロン油、ウインターグリーン油、クローブ油などである。

40

【0430】

チューインガムはまた、特に歯垢及び歯肉炎と闘うための歯の手入れに好適な、クロルヘキシジン、CPCまたはトリクロサンのような賦形剤及び添加剤も含有することができる。さらに、これらの物質が食品について認可され、望ましくない方法で互いに相互作用しない限り、pH調節剤（例えば、緩衝液または尿素）、虫歯に対する有効成分（例えば

50

、リン酸塩またはフッ化物)、生物起源の有効成分(抗体、酵素、カフェイン、植物抽出物)が含有され得る。

【0431】

本発明は冷却硬膏剤も含む。本発明に係る硬膏剤はどんな方法でも、例えば、マトリックス系、膜系または不織布系に従って構築することができる。

【0432】

本発明に係る硬膏剤はふつうの方法で製造される。

【0433】

その最も単純な形態では、マトリックス系は3つの部分:柔軟なサポート薄膜、有効成分を含有する接着性マトリックス及び放出薄膜から成る。非接着性マトリックスが使用されるならば、サポート薄膜の輪郭域には皮膚への接着のための接着剤が提供される必要がある。

10

【0434】

他方、膜系は少なくとも5つの部分:柔軟なサポート薄膜、溶解されたまたは懸濁された有効成分が入ったりリザーバー、有効成分の放出を制御するための膜、膜に適用される接着層及び放出薄膜を有する。

【0435】

不織布系では、有効成分を含有する層は有効成分の溶液または懸濁液を含浸させた吸着性不織布または多孔性ポリマーから成る。サポート薄膜に堅く連結されるこの層は剥離式薄膜で覆われる。サポート薄膜の輪郭には皮膚への適用のための接着剤が提供される。

20

【0436】

原則として、本発明に係る有効成分はすべてこのように製剤化することができる。使用される賦形剤は硬膏剤の製造に普通のものである。接着剤に加えて、ふつう、 $-70 \sim -10^{\circ}\text{C}$ の間、特に $-55 \sim -25^{\circ}\text{C}$ の間のガラス転移温度を持つポリマー、およびこの接着剤で覆われる担体薄膜、及び有効成分、乳化剤、増粘剤、及び有効成分の放出に影響を与えるように意図される物質、及び他の補助剤が加えられることが多い。

【0437】

上記で言及した低いガラス転移温度を持つ粘着性ポリマーが知られている。自己粘着のテープや薄膜は、単なる接触で人肌に接着することを意図しているが、粘着層の凝集力や担体薄膜との接着力は、人肌への接着力よりも大きくなることを意図しているため、それらは残留物を残さずに大部分再び取り外すことができる。これらはふつう、2~12、特に4~8の炭素原子を持つアルコールのアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルに基づくコポリマーであり、それは共重合単位としての多数の他のモノマー、例えば、(メタ)アクリル酸、(メタ)アクリロニトリル、(メタ)アクリルアミド、N-tert-ブチル(メタ)アクリルアミド、ビニルエステル、例えば、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルまたは酪酸ビニル、他のビニル化合物、例えば、スチレン、及びまたブタジエンを含有してもよい。特に強調されるのはアクリル酸ブチル及びアクリル酸2-エチルヘキシルである。ポリマーは、2以上の共重合可能な二重結合を有する少量のモノマー、すなわち、例えば、ジアクリレート、例えば、ジアクリル酸ブタンジオールもしくはジビニル化合物、例えば、ジビニルベンゼンの付加によって、または他の架橋剤、例えば、メラミンホルムアルデヒド樹脂の付加によって架橋されてもよい。さらに、さまざまな分子量のポリイソブチレン及びポリビニルエーテルを粘着性ポリマーとして使用することができる。

30

40

【0438】

分散系の粒度は $50 \sim 500 \text{ nm}$ の間、特に $50 \sim 200 \text{ nm}$ の間とすべきである。粒度及び架橋度は重合条件及びモノマーに応じて既知の方法で調整することができる。小さな粒度及び高い架橋度は活性物質の放出の上昇を引き起こすことができる。

【0439】

マトリックスパッチは、有効成分を好適なポリマー溶液に溶解または微分散させ、次いで有効成分を含有するこの自己接着性の塊をローラーまたはドクターブレードによる塗布

50

工程によって引き延ばして薄膜を形成することにより、通常の方法で調製することができる。場合によっては、ポリマー溶液に加える前に有効成分を有機溶媒、例えば、エタノールまたはアセトンに溶解するまたは微分散させることが有益である。この方法で、ポリマーにおける有効成分のさらに良好な分布を達成することができる。

【0440】

パッチはまた、微粉末形態の有効成分（200 μm を下回る、特に50 μm を下回る粒度）を水性ラテックス分散系に組み込むことによって、または水性乳化剤溶液にそれを分散させ、または溶解し、10～80℃、特に30～70℃の温度にてこの混合物を水性ラテックス分散系と混合することによって調製することもできる。加えて、水溶液における活性物質の塩を、活性物質が大部分、水溶性イオン化形態で存在するpHにてポリマー分散系と混合することもできる。次いでpHシフトによって有効成分を非荷電の水不溶性形態にし、同時に分散系に乳化する。

10

【0441】

活性物質を調製し、乳白剤及び水を加え、次いでポリマー分散系と混合することが有益である。この方法で得られる有効成分を含有する分散系には任意でさらなる賦形剤が提供され、上記で言及されたようにそれ自体既知の方法で引き延ばされてサポート薄膜上にて薄膜を形成し、乾燥される。乾燥温度は室温～100℃の間であることができ、それによって所望の迅速な乾燥と回避されるべき薄膜における気泡の形成および有効成分における熱応力との間の最適値は35～45℃である。このプロセスは有機溶媒を回避するという大きな利点を有する。しかしながら、原則として、マトリックスマッチを製造する一般的な他のプロセスもすべて考慮され得る。

20

【0442】

得られる薄膜は10～800 μm 、好ましくは50～300 μm の厚さを有する。薄膜製造は連続的または不連続であることができる。塗布プロセスは薄膜が所望の厚さに達するまで数回反復することができる。粘着性ポリマー層は1～40重量%、特に5～25重量%の範囲での濃度で有効成分を含有する。同じ濃度が膜系のリザーバー液、及び不織布系で不織布または多孔性ポリマーに含浸される有効成分の溶液または分散系にも適用される。

【0443】

本発明に係る有効成分、すなわち、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品、およびポリマーの双方のための乳化剤として、この目的に通例の界面活性剤、例えば、アニオン性界面活性剤の例としての長鎖脂肪酸のナトリウム塩及び（たぶんオキシエチル化された）脂肪アルコールの硫酸半エステル、および非イオン性界面活性剤の例としてのポリオキシエチル化アルキルフェノール及び長鎖脂肪アルコール（例えば、ヘキサデカン-（I）-オール）及びグリセロール脂肪酸部分エステル、並びに共乳化剤が使用される。

30

【0444】

抽出準備済みの塊の所望の粘度は、例えば、ポリアクリル酸またはセルロース誘導体によって調整することができる。メラミン・ホルムアルデヒド樹脂は、例えば、凝集力を改善するので薄膜の接着特性を改善する追加の架橋剤として使用することができる。

40

【0445】

例えば、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体またはポリアクリレートのような膨潤剤は、薄膜がさらに多くの水を吸収することができ、その結果、拡散抵抗が低下するので、有効成分の放出を改善する効果を有する。有効成分の放出はまた、例えば、グリセロール、ポリエチレングリコールの1，2-プロパンジオールのような親水性可塑剤、及び、例えば、トリアセチン、フタル酸ジブチルまたはミリスチン酸イソプロピルのような親油性可塑剤の添加によっても改善することができる。

【0446】

マトリックスパッチはふつう、有効成分の一次放出をもたらす。例えば、アエロジル、微細結晶性セルロースまたはラクトースのような、有効成分を吸収する充填剤の使用はほ

50

ば0次の放出をもたらす。

【0447】

その上で有効成分を含有する自己接着性組成物を乾燥させるサポート薄膜は有効成分及び水蒸気の双方に対して実的に非透過性である。それは、例えば、アルミニウム・プラスチック複合薄膜、金属化プラスチック薄膜、活性物質側に向けた例えば、ポリ塩化ビニリデンのバリア層または単純なプラスチック薄膜、例えば、ポリエステル薄膜のバリア層が提供されるプラスチック薄膜から成ることができる。

【0448】

膜系に従って構築される本発明に係る硬膏剤もふつうの方法で製造される。不織布系に従って構築される硬膏剤はサポート薄膜に連結した不織布または多孔性ポリマーに親水性または親油性の溶媒または溶媒混合物中の活性物質の溶液または分散系を含浸させることによって製造される。次いで非透過性の剥離型薄膜を適用する。

【0449】

原則として、有効成分の含量は、例えば、0.1ppm~10重量%、好ましくは1ppm~10重量%のように広い範囲にわたって変化することができる。

【0450】

さらに、本発明は本発明に係る冷却剤または冷却剤混合物を備えた織物製品に関する。

【0451】

活性物質が経皮移行を介して、例えば、局所性にまたは全身性にその効果を発生することができるように、特に衣類が皮膚に直接接触できる場合、冷却物質による布地の仕上げ加工が使用される。最近、いわゆる健康添加剤、すなわち、健康を促進する物質を備える布地が報告されている。

【0452】

一方、殺虫仕上げは、材料保護に関して、例えば、蛾の被害などに対する布地の仕上げ加工だけでなく、特に蚊のような寄生性昆虫を追い払うために関心がある。

【0453】

活性物質による布地の仕上げ加工における基本的な問題は活性物質の布地担体への結合であり、それは一方で仕上げの性能を保証する必要がある、他方では活性物質がその効果を失わない方法で選択される必要がある。種々のアプローチが最先端で提案されている。

【0454】

例えば、布地に対して有効成分を結合するためにシクロデキストリンが提案されている。シクロデキストリンはデンプンの酵素分解によって形成される環状のオリゴサッカリドである。最も一般的なシクロデキストリンは、それぞれ6、7及び8の α -1,4結合グルコース単位から成る α -、 β -及び γ -シクロデキストリンである。シクロデキストリン分子の特徴的な特性は大部分不変の寸法のその環構造である。環の内径は α -シクロデキストリンについては約570pm、 β -シクロデキストリンについては約780pm及び γ -シクロデキストリンについては約950pmである。その構造に起因して、シクロデキストリンは飽和まで種々の量でゲスト分子、特に疎水性ゲスト分子を捕捉することができる。

【0455】

最先端技術は、少なくとも30%のアミロース含量でアミロースを含有する物質を介して布地に結合する香料及び他の低分子有機有効成分による布地の仕上げ加工を記載している。そのアミロース含量のアミロース含有物質は有効成分を布地に結合し、長期間にわたって効果が維持されるような制御された方法でそれを放出する。シクロデキストリンに類似して、包接化合物という意味でのアミロースのらせん構造によって形成される空洞に活性物質が可逆的に結合され、それによって一方では布地の表面への活性物質の固定が達成され、他方では制御された放出が可能であると想定される。

【0456】

アミロースに加えて、そのアミロース含量が少なくとも30重量%、特に少なくとも40重量%である物質はすべて、特にアミロースを含有するデンプン、すなわち、天然のデ

10

20

30

40

50

ンブun、修飾デンプン及びデンプン誘導体は本発明に係る布地の仕上げ加工に好適である。デンプンは、天然デンプンの部分消化によって得られるまたは化学的に修飾された天然の、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、ジャガイモデンプン、ソルガムデンプン、コメデンプン、またはマランタデンプンであってもよい。好適なのはまた、純粋なアミロース、例えば、酵素的に得られるアミロース、例えば、スクロースから得られるアミロースである。アミロースの合計含量が混合物の総重量を基にして少なくとも30重量%であるという条件でアミロースとデンプンの混合物も好適である。アミロースまたはアミロース含有物質に言及する重量%の表示はすべて、ここでも以下でも、明示的に別段の記載がない限り、アミロースとデンプンの混合物の場合、常にアミロース+デンプンの総重量を指すと理解される。本発明に従って特に好適なのは、そのアミロース含量が物質の総重量を基にして少なくとも40重量%、特に少なくとも45重量%であるアミロース含有物質、特にアミロース及びアミロース含有デンプンである。通例、アミロース含量は90重量%、特に80重量%を超えない。そのような物質は既知であり、市販されている。例えば、アミロース含量デンプンはCeresstarによって商品名Amylogel（登録商標）のもとで及びNational Starchによって商品名HYLON（登録商標）V及びVIIのもとで販売されている。

10

【0457】

活性物質（複数可）の布地への結合を達成するために、それぞれ布地の重量を基にしてふつう少なくとも0.5重量%、好ましくは少なくとも1重量%、特に少なくとも2重量%の量でアミロース含有物質が布地に提供されてもよい。通例、布地の触覚特性に悪影響を及ぼさないように布地の重量を基にして25重量%以下、多くは20重量%以下、特に15重量%以下の量でアミロース含有物質は使用される。先ず、布地材料をそのようにアミロース含有物質で仕上げ、次いでこうして仕上げた布地を活性物質の好適な調製品で処理する。このように、布地上に存在するアミロース含有物質に活性物質を負荷する。しかしながら、活性物質と一緒にアミロース含有物質を使用して布地を仕上げることも可能である。この場合、有効成分及びアミロース含有物質は、別々の成分の混合物として、及びアミロース・有効成分複合体のすでに予め作られた形態にての双方で使用され得る。通例、有効成分は所望の効果に十分である量で使用される。上限は使用されるアミロース含有物質のアミロース単位の最大吸収能によって決定され、ふつう、物質のアミロース含量に基づいて20重量%、多くは10重量%を超えない。所望であれば、活性物質は一般に、アミロース含有物質のアミロース部分を基にして0.00001~15重量%、0.0001~10重量%、0.001~5重量%、0.005~1重量%、または0.1~10重量%、または0.5~5重量%の量で使用される。

20

30

【0458】

本発明に係る活性物質のそれ自体既知であり、布地の仕上げ加工に好適な他の活性物質との組み合わせも布地仕上げ加工に使用することができる。

【0459】

原則として、活性物質であることが知られており、微生物を含むヒトや動物のような生命体にて生理的効果を誘導する有機化合物及び有機化合物の混合物はすべてさらなる活性物質として好適である。シクロデキストリンとの包接化合物を形成できることが知られている活性物質が言及されるべきである。特に好適なのは、炭化水素基、特に脂肪族、脂環式及び／または芳香族の構造を有する活性物質である。有効成分の分子量は通常1000ダルトンを下回り、100~600ダルトンの範囲であることが多い。好適なのはまた、シクロデキストリンにて結合できることが知られている過酸化水素のような無機化合物である。

40

【0460】

他の有効成分には、特に医薬有効成分及び生命体、特にヒトの健康を促進する、一般的には「健康添加剤」と呼ばれている有効成分が挙げられる。医薬有効成分とは異なって、健康添加剤は必ずしも治療効果を有する必要はない。むしろ、健康を促進する効果は、ケアする、刺激する、審美上のまたは他の効果のような種々の因子に基づくことができる。

50

等しく好適なのは寄生性生物に対して作用する有機活性物質である。これらには、例えば、真菌及び／または微生物に対して作用する活性物質、例えば、殺真菌剤及び殺菌剤、または害虫、例えば、カタツムリ、蠕虫、ダニ、昆虫及び／または齧歯類に対して作用する有機活性物質、例えば、殺線虫剤、軟体動物駆除剤、殺昆虫剤、ダニ駆除剤、殺鼠剤及び防虫剤、および雑草に対する活性物質、すなわち、除草剤または香料が挙げられる。

【0461】

好ましい医薬有効成分は皮膚を介して吸収できることが知られているものである。これらには、例えば、イブプロフェン、フルルビプロフェン、アセチルサリチル酸、アセトアミドフェン、アポモルフィン、ブチル化ヒドロキシトルエン、カマズレン、グヤアズレン、クロルタリドン、コレカルシフェロール、ジクマロール、ジゴキシン、ジフェニルヒダントイン、フロセミド、ヒドロフルメチアジン、インドメタシン、リン酸イプロニアジド、ニトログリセリン、ニコチン、ニコチンアミド、ウバイン、オキシプレノロール、パパベリンアルカロイド類、例えば、パパベリン、ラウダノシン、エタベリン及びナルコチン、およびベルベリン、さらに、レチオノール、trans-レチノイン酸、プレチノール、スピロノラクトン、スルピリド、テオフィリン、テオブロミン、コルチコステロイド及び誘導体、例えば、テストステロン、17-メチルテストステロン、コルチゾン、コルチコステロン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、フルドロコルチゾン、フルオコルトロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、プロゲステロン、エストロゲン及びゲスターゲンを含めて、例えば、エストラジオール、エストリオール、エチニルエストラジオール-3-メチルエーテル、ノルエチステロン及びエチステロン、およびフェネチルアミン及び誘導体、例えば、チラミン、アドレナリン、ノルアドレナリン及びドーパミンが挙げられる。寄生性生物に対する活性を持つ本発明に従って好適な有効成分の例は、例えば、殺線虫剤、殺菌剤、殺真菌剤、殺昆虫剤、防虫剤、ダニ駆除剤及び軟体動物駆除剤である。殺菌剤物質及び殺真菌剤物質の例には、抗生剤、例えば、シクロヘキシミド、グリセオフルビン、カスガマイシン、ナタマイシン、ポリオキシン、ストレプトマイシン、ペニシリンまたはゲンタマイシン；

有機化合物及び殺生物性金属の錯体、例えば、銀、銅、スズ及び／または亜鉛の錯体、例えば、ビス(トリブチルチン)オキシド、ナフテン酸銅、亜鉛及びスズ、オキシ銅、例えば、Cu-8、トリス-N-(シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)アルミニウム、N-(シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)トリブチルチン、ビス-N-(シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ)銅；

四級アンモニウム塩、例えば、ベンジル-Cs-~cis-アルキルジメチルアンモニウムハロゲン化合物、特に塩化物(塩化ベンザルコニウム)；

脂肪族窒素殺真菌剤及び殺菌剤、例えば、シモキサニル、ドジン、ドジシン、グアジジン、イミンオクタジン、ドデモルフ、フェンプロピモルフ、フェンプロピジン、トリデモルフ；

過酸化基を伴う物質、例えば、過酸化水素、及び有機過酸化物、例えば、過酸化ジベンゾイル；

有機塩素化合物、例えば、クロルヘキシジン；

トリアゾール殺真菌剤、例えば、アザコナゾール、シプロコナゾール、ジクロブトラゾール、ジフェノコナゾール、ジニコナゾール、エポキシコナゾール、フェンブコナゾール、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルトリアフォール、ヘキサコナゾール、メトコナゾール、プロピコナゾール、テトラコナゾール、テブコナゾール及びトリチコナゾール；ストロビルリン、例えば、ジモキシストロビン、フルオキサストロビン、クレソキシム-メチル、メトミノストロビン、オリサストロビン、ピコキシストロビン、ピラクロストロビン及びトリフロキシストロビン；

スルホンアミド、例えば、トリルフルアニド及びジクロフルアニド；

ヨウ素化合物、例えば、ジヨードメチル-p-トリルスルホン、ナプコシド3-ロド-2-プロピニルアルコール、4-クロロフェニル-3-ヨードプロパルギルホルマール、炭酸3-プロモ-2,3-ジヨード-3-プロペンチルエチル、2,3,3-triヨード

10

20

30

40

50

アリルアルコール、*n*-ヘキシルカルバミン酸 3-ヨード-2-プロピニル、3-ブロモ-2, 3-ジヨード-2-プロペンチルアルコール、フェニルカルバミン酸 3-ヨード-2-プロピニル、*n*-ブチルカルバミン酸 3-ヨード-2-プロピニル、カルバミン酸 0-1-(6-ヨード-3-オキソhex-5-イニル)フェニル、カルバミン酸 0-1-(6-ヨード-3-オキソhex-5-イニル)ブチル；

イソチアゾリノン、例えば、*N*-メチルイソチアゾリン-3-オン、5-クロロ-*N*-メチルイソチアゾリン-3-オン、4, 5-ジクロロ-*N*-オクチルイソチアゾリン-3-オン、1, 2-ベンジソチアゾール-3(2H)オン、4, 5-トリメチルイソチアゾール-3-オン及び*N*-オクチル-イソチアゾリン-3-オンが挙げられる。

【0462】

殺昆虫剤及びダニ駆除剤の例は、オルガノホスフェート類、例えば、アセフェート、アザメチホス、アジンホス-メチル、クロルピリフォス、クロルピリホス-メチル、クロルフェンビンホス、ジアジノン、ジクロロボス、ジクロトホス、ジメトエート、ジスルフォトン、エチオン、フェニトロチオン、フェンチオン、イソキサチオン、マラチオン、メタミドホス、メチダチオン、メチルパラチオン、メビンホス、モノクロトホス、オキシデメトン-メチル、パラオキソン、パラチオン、フェントペート、ホサロン、ホスメト、ホスファミドン、ホレート、ホキシム、ピリミホス-メチル、プロフェノフォス、プロチオフォス、スルプロホス、トリアゾホス、トリクロルフォン；特に、ピレスロイド類、例えば、アクリナトリン、アレトリン、バイオアレトリン、バルトリン、ビフェントリン、バイオエタノメトリン、シクレトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、ベーターシフルトリン、シハロトリン、ガンマーシハロトリン、ラムダーシハロトリン、シベルメトリン、 α -シベルメトリン、 β -シベルメトリン、 λ -シベルメトリン、ゼーターシベルメトリン、シフェノトリン、デルタメトリン、ジメフルトリン、ジメトリン、エムペントリン、フェンフルトリン、フェンプリトリン、フェンプロパトリン、フェンバレレート、エスフェンバレレート、フルシトリネート、フルビネート、タウ-フルビネート、フレトリン、パーメトリン、バイオパーメトリン、*trans*-パーメトリン、フェノトリン、プラレトリン、プロフルトリン、ピレスメトリン、レスメトリン、バイオレスメトリン、シスメトリン、テフルトリン、テラレトリン、テトラメトリン、トラロメトリン、トランスフルトリン、エトフェンプロックス、フルフェンプロックス、ハルフェンプロックス、プロトリフェンブテ及びシラフルフェン；ピロール及びピラゾール殺昆虫剤、例えば、アセトピロール、エチピロール、フィプロニル、テブフェンピラド、トルフェンピラド、クロルフェナビル及びバニリピロールである。

【0463】

防虫剤有効成分の例は、特にアントラキノン、アクリジン塩基、ナフテン酸銅、ブトピロノキシル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジメチル、炭酸ジメチル、エトヘキサジオール、ヘキサミド、メト-キン-ブチル、*N*-メチルネオデカンアミド、カンファー、ベルガモット油、ジョチュウギク、クローブ油、ゲラニウム油、タイム油及び特に、ジエチル-*m*-トルアミド及び1-ピペリジンカルボン酸 2-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチルプロピルエステル(Picardine)である。健康添加剤の例は特に、以下に列挙された物質及び物質の混合物、例えば、好ましくは植物起源の脂肪、例えば、レシチン、植物油、例えば、ホホバ油、ティーツリー油、クローブ油、月見草油、アーモンド油、ココナッツ油、アボカド油、ダイズ油など、脂肪酸、例えば、 ω -6-脂肪酸、リノレン酸、リノール酸、動物または植物起源のワックス、例えば、蜜蝋、カンデリラ蝋、シアバター、サラソウジュバター、マンゴー種子バター、木蝋など、ビタミン、特に、脂溶性ビタミン、例えば、トコフェロール、ビタミンE、ビタミンAなど、コルチコステロイド、例えば、コルチゾン、コルチコステロン、デキサメサゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、フルドコルチゾン、フルオコルトロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、プロゲステロン、アミノ酸、例えば、アルギニン、メチオニン；植物抽出物、例えば、藻類抽出物、マロニエ抽出物、マンゴー抽出物などである。

【0464】

本発明に係る仕上げの洗浄性能を改善するために、アミロース含有物質を結合剤によって布地に固定することが有益であることが判明している。好適な結合剤には成膜性の水不溶性ポリマー及び加熱すると重合する低分子の反応性物質が挙げられる。通例、結合剤はアミロース含有物質の水不溶性ポリマーに対する重量比が1：1～100：1の範囲、好ましくは1.5：1～50：1の範囲、及び特に2：1～20：1の範囲であるような量で使用される。

【0465】

通例、成膜性ポリマーは微粉化したポリマー粒子の水性分散系の形態で使用される。粒度は本発明に係る成功のために二次的に重要である。しかしながら、それは一般に5 μm（重量平均）を下回り、ふつう50 nm～2 μmである。

【0466】

特に、成膜性ポリマーは、-40～100℃、好ましくは-30～+60℃、特に-20～+40℃の範囲でガラス転移温度T_gを有してもよい。ポリマー結合剤が幾つかのポリマー成分を含む場合、少なくとも主成分はこの範囲でガラス転移温度を有するべきである。特に、主成分のガラス転移温度は-30℃～+60℃、さらに好ましくは-20℃～+40℃の範囲内である。好ましくはポリマー成分すべてがこれらの範囲でガラス転移温度を有する。示されたガラス転移温度はASTM-D3418-82に従ったDSCによって決定される「中点温度」を指す。架橋できる結合剤の場合、ガラス転移温度は非架橋状態を指す。

【0467】

好適な成膜性ポリマーの例は以下のクラスのポリマーに基づく：

- (1) ポリウレタン樹脂；
- (2) アクリル樹脂（純粋なアクリレート：アクリル酸アルキル及びメタクリル酸アルキルのコポリマー）；
- (3) アクリル酸スチレン（スチレンとアクリル酸アルキルのコポリマー）；
- (4) スチレン／ブタジエンコポリマー；
- (5) ポリビニルエステル、特にポリ酢酸ビニル及び酢酸ビニルのプロピオン酸ビニルとのコポリマー；
- (6) ビニルエステルオレフィンコポリマー、例えば、酢酸ビニル／エチレンコポリマー；
- (7) アクリル酸ビニルエステルコポリマー、例えば、酢酸ビニル／アクリル酸アルキルコポリマー及び酢酸ビニル／アクリル酸アルキルエチレンターポリマー。

【0468】

そのようなポリマー、例えば、名称ACRONAL、STYROFAN、BUTOFAN（BASF-AG）、MOWILITH、MOWIPLUS、APPRETAN（Clariant）、VINNAPAS、VINNOL（WACKER）のもとで水性分散系の形態でのクラス（2）～（7）のポリマーは既知であり、市販されている。本発明に係るプロセスに好適な水性ポリウレタン分散系（1）は特に布地をコーティングするのに使用されるものである。好適な物質は当業者に十分に知られている。水性ポリウレタン分散系は、例えば、Alberdingk社の商品名Alberdingk（登録商標）、BAYER AG社のImpranil（登録商標）、Stahl社のPermutex（登録商標）、BASF SE社のWaalwijk、Netherlandsのもとで市販されており、または、例えば、関連技術文献に記載されているもののような既知のプロセスに従って製造することができる。成膜性ポリマーは自己架橋してもよく、すなわち、該ポリマーは、組成物が乾燥すると、任意で加熱されるとアミロースの官能基または低分子の架橋剤と互いに反応して結合を形成する官能基（架橋可能な基）を有する。架橋可能な官能基の例には、脂肪族で結合したOH基、NH-CH₂-OH基、カルボン酸基、無水基、キャップされたイソシアン酸基及びアミノ基が挙げられる。多くの場合、反応性基として遊離のOH基が残っているポリマーを使用するであろう。通例、反応性官能基の比率はポリマーのkgあたり0.1～3モルである。架橋は補完的な反応性官能基の反応

10

20

30

40

50

によってポリマー内で達成され得る。好ましくは、ポリマーの架橋は、架橋剤の官能基に対する反応性で補完的である反応性基を有する架橋剤の添加によって達成される。補完的な反応性を有する官能基の好適なペアは当業者に知られている。そのようなペアの例は OH / COOH 、 OH / NCO 、 $\text{NH}_2 / \text{COOH}$ 、 NH_2 / NCO 及び $\text{M}^{2+} / \text{COOH}$ であり、その際、 M^{2+} は Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 、または Mg^{2+} のような二価の金属イオンである。好適な架橋剤の例は、ポリウレタンについて以下で言及されるジオールまたはポリオール；第1級または第2級ジアミン、好ましくは第1級ジアミン、例えば、アルキレンジアミン、例えば、ヘキサメチレンジアミン、ジエチレントリアミン、トリエチレンテトラアミン、テトラエチレンペンタミン、 N ， N －ビス〔（アミノプロピル）アミノ〕－エタン、3，6－ジオキサオクタジジアミン、3，7－ジオキサノナジジアミン、3，6，9－トリオキサウンデカンジアミンまたはジェファミン、（4，4－ジアミノジシクロヘキシル）メタン、（4，4’－ジアミノ－3，3－ジメチルジシクロヘキシル）メタン；アミノアルコール、例えば、エタノールアミン、ヒドロキシプロピルアミン；エトキシ化ジ－及びオリゴアミン；脂肪族または芳香族ジカルボン酸のジヒドラジド、例えば、アジピン酸ジヒドラジド；ジアルデヒド、例えば、グリオキサール；部分的にまたは完全に O －メチル化されたメラミン、および平均で2以上、好ましくは、3以上のイソシアネート基を含有する、または可逆的に、例えば、亜硫酸水素でブロックされたイソシアネート基を含有する化合物またはオリゴマーである。この場合、架橋剤のポリマー結合剤に対する重量比は、ポリマー結合剤における反応性基（ポリマーにおける反応性基の総量）の架橋剤における反応性基に対するモル比がふつう1：10～10：1の範囲、好ましくは3：1～1：3の範囲にあるようにする。ふつう、ポリマー結合剤（固形物として算出）の架橋剤に対する重量比は100：1～1：1の範囲、特に50：1～5：1の範囲にある。

10

20

30

40

50

【0469】

水不溶性ポリマーによってアミロース含有物質を固定することに代わるものとして、アミロースまたはアミロース含有物質を、アミロースの OH 基について反応性である少なくとも1つの基と布地材料の繊維上の官能基、例えば、 OH 基、 NH_2 基または COOH 基について反応性である少なくとも1つのさらなる官能基とを有する反応性化合物によって布地材料に固定することもできる。反応性化合物には、上記で言及されている架橋剤、およびシクロデキストリンの固定について $\text{DE 4 0 3 5 3 7 8 A}$ にて提案された物質、例えば、尿素または尿素様化合物の N －ヒドロキシメチル及び N －アルコキシメチル誘導体、例えば、ジメチロール尿素（ビス（ヒドロキシメチル）尿素）、ジ（メトキシメチル）尿素、ジメチロールアルカンジオールジウレタン、例えば、 N ， N －ジメチロールエチレン尿素（ N ， N －ビス（ヒドロキシメチル）イミダゾリン－2－オン）、 N ， N －ジメチロールジヒドロキシエチレン尿素（ N ， N －ビス（ヒドロキシメチル）－4，5－ジヒドロキシイミダゾリン－2－オン）、ジメチロールプロピレン尿素などが挙げられる。そのような物質は、例えば、 BASF SE の商品名 Fixapret （登録商標）及び Fixapret （登録商標）－ eco のもとで布地の仕上げ加工用の水性製剤の形態で市販されている。アミロース含有物質を布地材料に固定するのに使用することができる反応性物質には、特に、2、3、4以上の（たぶん、可逆的に阻止される）イソシアネート基を持つ化合物、特にビスルフィドを持つものまたは CH －酸性化合物またはオキシメン、例えば、ブタノンオキシム、 DE 2 8 3 7 8 5 1 、 $\text{DE 1 9 9 1 9 8 1 6}$ 及びさらに早期の特許出願 $\text{EP 0 3 0 1 5 1 2 1}$ に記載されたポリエーテル及びポリエステルウレタンに基づく可逆的にブロックされるポリイソシアネートプレポリマーが挙げられる。そのような製品もまた、例えば、 Mannheim の Rotta GmbH からの商品名 PROTOLAN （登録商標）367及び PROTOLAN （登録商標）357のもとで市販されている。

【0470】

アミロース含有物質の固定については、シクロデキストリンの固定について知られている手順を類似の方法で使用することもでき、その際、シクロデキストリン、またはこの場

合、アミロース含有物質には、これらの化合物に存在する官能性の1つだけがアミロース含有物質のOH基と反応し、他は繊維材料の反応性基に結合するために保持されるようなそれ自体既知の方法で、それをジカルボン酸もしくはジカルボン酸無水物、例えば、マレイン酸、フマル酸、マレイン酸無水物、コハク酸、コハク酸無水物によって、ジイソシアネート、例えば、トルエンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネートもしくはヘキサメチレンジイソシアネート、例えば、トルエンジイソシアネート、イソホロンジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネートもしくはヘキサメチレンジイソシアネートによって、またはアミノカルボン酸によって処理することにより反応性アンカーが提供される。反応性アンカーは1, 3, 5-トリクロロトリアジン、2, 3-ジクロロキノキサリン-5, 6-カルボン酸塩化物との反応およびクロロジフルオロピリミジンとの反応によってアミロース含有物質上でも作り出すことができる。さらに、アルコキシシラン、例えば、ジエトキシジメチルシラン、ジメトキシジメチルシラン、トリエトキシフェニルシラン、テトラエトキシシランおよびこれらの化合物の二量体、三量体及びさらに高次の縮合生成物をアミロースの固定に使用することができる。

10

【0471】

原則として、布地材料はすべて、すなわち、非製造品および製造品をこの方法で仕上げるることができる。ここでの及び以下での布地材料は織った布、編んだ布、縦編みの布及び不織の布を含む。布地材料は天然の繊維系、合成の繊維系、及び／または混合の糸で構成され得る。原則として、布地の製造に一般に使用される繊維材料すべてを繊維材料と見なすことができる。これらには、綿、羊毛、麻繊維、サイザル繊維、亜麻、ラミー、ポリアクリロニトリル繊維、ポリエステル繊維、ポリアミド酸繊維、ビスコース繊維、絹、アセテート繊維、トリアセテート繊維、アラミド繊維、など、およびこれら繊維材料の混合物が挙げられる。

20

【0472】

布地材料は、例えば、シクロデキストリンによる布地の仕上げ加工について記載されているプロセスによって、それ自体既知の方法でアミロース含有物質により仕上げるまたは処理することができる。

【0473】

例えば、任意で有効成分との複合体としてのアミロース含有物質が布地の原料である繊維、細繊維及び／または糸にすでに紡ぎ込まれているプロセスが言及されるべきである。

30

【0474】

しかしながら、布地材料は仕上げ加工前または仕上げ加工後にアミロース含有物質またはアミロース含有物質と有効成分の複合体によって処理されることが多い。通例、布地は十分量のアミロース含有物質及び必要に応じて有効成分を含有する水溶液で処理される。アミロース含有物質が適用されることになる適用の種類及び所望の量に応じて、溶液におけるアミロース含有物質の濃度は1～40重量%の範囲、特に2～20重量%の範囲、特に4～15重量%の範囲である。

【0475】

処理の種類は二次的に重要であり、例えば、最小限の塗布として、例えばスプレー塗布によって、パダーでの通常の塗布として、または高湿度塗布として適用することができる。この場合、布地材料を水溶液に浸す。必要に応じて約30～120%の溶液吸収まで絞ることによって過剰な溶液をその後取り除くことができる。アミロース含有物質またはアミロース含有物質と有効成分の複合体で布地を処理するための別の実現性は、所望の量のアミロース含有物質とたぶん有効成分、例えば、0.5～20重量%（仕上げる布地の質量を基にして）を含有する水で溶液を調製することである。布地材料をこの目的に好適な仕上げ加工ユニット（例えば、リールスキッド、ロールスキッド、パドルなど）にて処理溶液に特定の時間、例えば、10～60分間浸し、次いで上記に示すように絞る及び／またはスピノフする。ここでの溶液比はふつう1：2～1：50の範囲、特に1：3～1：20の範囲である。

40

【0476】

50

そのような手順は関連する技術文献から当業者に既知である。

【0477】

通例、溶液による処理には乾燥プロセスが続く。温度はふつう100～200℃の範囲、好ましくは120～180℃の範囲である。乾燥は、この目的用のふつうの装置にて、例えば、既製の製品の場合、上記で指定した温度にて回転ドラム乾燥によって実施することができる。非製造品の場合、布地材料をふつう塗布の後、1以上のテンターフレームに通す。

【0478】

アミロス含有物質を成膜ポリマーと一緒に使用するならば、乾燥は布地繊維上でのアミロス含有物質の固定をもたらす。通例そのとき、乾燥温度は100℃を下回らず、好ましくは120～200℃の範囲、特に140～180℃の範囲である。さらに長い乾燥時間も好適ではあるが、一般に、乾燥は1～10分間、特に1～2分間行われる。水溶液による処理については、水溶液がアミロス含有物質及び任意で活性物質に加えて、水溶液にてアミロス含有物質及び活性物質を分散させるのに好適である少なくとも1つの表面活性物質（または界面活性剤）を含有する場合は有利であることが示されている。好ましくは、界面活性剤はオリゴマーまたはポリマーの分散剤である。オリゴマーまたはポリマーの分散剤という用語は、低分子量の界面活性剤とは対照的に、その数平均分子量がふつう少なくとも2000ダルトン、例えば、2000～約100000ダルトン、特に約3000～70000ダルトンの範囲である分散剤を含む。通例、水溶液はアミロス含有物質を基にして0.5～20重量%、好ましくは1～18重量%、特に5～15重量%の量でオリゴマーまたはポリマーの分散剤を含有する。

【0479】

好適なオリゴマーまたはポリマーの分散剤は水溶性であり、中性及び両親媒性の水溶性ポリマーおよびカチオン性及びアニオン性のポリマーを含み、後者が好ましい。中性ポリマーの分散剤の例には、ポリエチレンオキシド、エチレンオキシド／プロピレンオキシドコポリマー、好ましくは、ブロックコポリマー、ポリビニルピロリドン、及び酢酸ビニルのビニルピロリドンとのコポリマーが挙げられる。

【0480】

好ましいアニオン性のオリゴマーまたはポリマーの分散剤は、それらがカルボキシル基及び／またはスルホン酸基を有し、ふつう塩として、例えば、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩として使用されるという事実を特徴とする。好ましいアニオン性分散剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースのようなセルロースのカルボキシル化誘導体、エチレンが不飽和のC3～C8のモノカルボン酸及びC4～C8のジカルボン酸、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、イタコン酸のホモポリマー、少なくとも2つの異なるエチレンが不飽和の上述のようなC3～C8のモノカルボン酸及びC4～C8のジカルボン酸のコポリマー、ならびに上述のエチレンが不飽和のC3～C8のモノカルボン酸及びC4～C8のジカルボン酸の少なくとも1つの少なくとも1つの中性コモノマーとのコポリマーである。中性コモノマーの例はN-ビニルラクタム、例えば、N-ビニルピロリドン、脂肪族C2～C16カルボン酸のビニルエステル、例えば、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、前述のエチレン不飽和のカルボン酸のアミド、例えば、アクリルアミド、メタクリルアミドなど、ヒドロキシ-C1～C4（メタ）アクリル酸アルキル、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸ヒドロキシエチル、エチレン不飽和のC3～C8モノ-またはC4～C8-ジカルボン酸のポリエーテルとのエステル、例えば、アクリル酸またはメタクリル酸のポリエチレンオキシドまたはエチレンオキシド／プロピレンオキシドブロックコポリマーとのエステル、ビニル芳香族化合物、例えば、スチレン及びC2～C16-オレフィン、例えば、エチレン、プロペン、1-ヘキセン、1-オクテン、1-デセン、1-ドデセンなどである。さらに好ましいのは、エチレン不飽和のスルホン酸、例えば、スチレンスルホン酸及びアクリルアミドプロパンスルホン酸のホモポリマー及び前述のコモノマーとのそれらのコポリマーである。コポリマーでは、エチレン不飽和の酸の比率は、ポリマーを構成するモノマーすべての総重量に基づいて各場合、一般に少なくとも2

0重量%であり、且つ90重量%及び特に80重量%の値を超えない。上述の酸の少なくとも1つと少なくとも1つのモノマーのコポリマーはこの目的で既知であり、例えば、BASF SEのSokalanの商標としてアクリル酸とマレイン酸のコポリマーが市販されている。

【0481】

好ましいアニオン性分散剤はまた、フェノールスルホン酸・ホルムアルデヒドの縮合物及びナフタレンスルホン酸・ホルムアルデヒドの縮合物（例えば、BASFのTamol及びSetamolの商標）及びリグノスルホネートである。

【0482】

好適な分散剤はまた、低分子量のアニオン性、非イオン性、カチオン性、両親媒性及び両性の界面活性剤である。好適な界面活性剤は、例えば、C8～C18硫酸アルキルアルカリ金属塩、アンモニウム塩またはアミン塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム；C8～C18スルホン酸アルキル、例えば、スルホン酸ドデシル；C8～C18硫酸アルキルエーテル；およびC8～C18アルキルエトキシレート；ポリオキシエチレンソルビタンエステル；C8～C18グリシン酸アルキル；C8～C18アルキルジメチルアミノキシド；ベタインなどである。好ましいのは硫酸アルキル及びスルホン酸アルキルである。

【0483】

アミロース含有物質を成膜性水不溶性ポリマーと一緒に使用しないのであれば、布地を別の工程にてポリマーで処理することができる。特に、処理はアミロース含有物質と一緒に実施される。したがって、特定の実施形態は水溶液がさらに、上記に記載されている種類の分散された成膜性の水不溶性ポリマーを含むプロセスに関する。成膜性ポリマーの量は、アミロース含有物質の水不溶性ポリマーに対する重量比が1：1～100：1の範囲、好ましくは1.5：1～1：50の範囲、特に2：1～20：1の範囲にあるように選択される。

【0484】

本発明に係る冷却物質または本発明に係る冷却物質混合物による布地の仕上げ加工はアミロース含有物質による仕上げ加工とは別の操作で、またはそれと一緒に1つの操作で実施することができる。

【0485】

布地が別の工程にて有効成分で処理されるならば、布地は有効成分の水溶液でも処理される。この目的で、ふつう水不溶性である有効成分は必要に応じて好適な表面活性物質を使用して、ふつう水にて乳化されるまたは分散される。好適な表面活性物質は特に、上述の低分子量界面活性剤であり、その中で、好ましくは非イオン性界面活性剤であり、特にポリオキシエチレンソルビタンエステル、単糖類または二糖類のC6～C18脂肪酸とのエステル、特に好ましくはC8～C18アルキルエトキシレート、特に6～50の範囲のエトキシ化度を持つものである。

【0486】

通例、水溶液は0.1～10重量%の量で、特に0.2～5重量%の量で活性物質を含有する。表面活性物質の量はふつう、活性物質に基づいて0.5～50重量%の範囲、特に3～30重量%の範囲である。水溶液からの活性物質の適用はこの目的で通常の方法によって、例えば、パッダーによって実施することができる。しかしながら、1つの工程で活性物質及びアミロース含有物質を仕上げることも可能である。この場合、アミロース含有物質による仕上げ加工について記載されているように基本的に進めることができ、それによってアミロース含有物質の水溶液は今やさらに少なくとも1つの活性物質を含有する。活性物質は溶液に別々に加えることができ、または包接化合物の形態で、すなわち、アミロース含有物質とのホスト・ゲスト複合体の形態で加えることができる。

【0487】

本発明を使用して、任意の布地、すなわち、製造品および非製造品を仕上げることができる。布地材料はここで及び以降、織った布、編んだ布、縦編みの布及び不織の布を含む。布地材料は天然の繊維系、合成の繊維系、及び／または混合の糸で構成され得る。原則

10

20

30

40

50

として、布地の製造に通常使用される繊維材料すべてを繊維材料と見なすことができる。これらには、綿、羊毛、麻繊維、サイザル繊維、亜麻、ラミー、ポリアクリロニトリル繊維、ポリエステル繊維、ポリアミド繊維、ビスコース繊維、絹、アセテート繊維、トリアセテート繊維、アラミド繊維、など、およびこれら繊維材料の混合物が挙げられる。好適なのはまたガラス繊維およびガラス繊維との前述の繊維材料のブレンド、例えば、ガラス繊維／ケブラー（登録商標）のブレンドである。布地材料の種類は主として所望の適用に依存する。仕上げられる布地は、既製品、例えば、下着及び上着、例えば、シャツ、ズボン、ジャケットを含む衣服、アウトドア用品、トレッキング用品及び軍装備品、屋根、テント、ネット、例えば、昆虫ネット及びカーテン、ハンドタオル及びバスタオル、シーツと枕カバーなどであってもよい。同様に、仕上げ加工はボール形態またはロール形態の原布で行うことができる。

10

【0488】

アミロースに基づく有効成分の仕上げによって、有効成分は数回洗浄した後でさえ、それで仕上げた布地に残る。加えて、こうして仕上げた布地は、これらの布地で出来た衣服の着用心地良さに特に有利である快適感の特徴とする。

【0489】

昆虫及びコナダニのような寄生性生物に対する活性物質を備えた布地は、ヒトを保護することに加えて、マダニ、コダニ、ノミなどに対する保護について動物の保護にて特に好適である。

【0490】

本発明はさらに冷却タバコ製品に関する。

20

【0491】

本発明に係る有効成分、すなわち、本発明に係る冷却有効成分または本発明に係る冷却剤混合物または本発明に係る香味調製品はタバコ製品を製造するのにも有利に使用することができる。そのようなタバコ製品の例には葉巻、播きタバコ、パイプタバコ、かみタバコ及び嗅ぎタバコが挙げられる。冷却添加剤で補完されたタバコ製品の製造はそれ自体既知である。

【0492】

原則として、有効成分の含量、すなわち、本発明に係る冷却剤または本発明に係る冷却剤混合物の含量は広い範囲、例えば、0.05 ppm～10重量%、好ましくは0.1 ppm～10重量%にわたって変化することができる。

30

【0493】

本発明に係る有効成分はまた、包装材料の製造にも有利に好適である。

【0494】

製造はそれ自体既知の方法でも実施される。有効成分はフリーな形態でもしくは、例えば、カプセル化された形態で包装材料に組み込むことができ、またはフリーな形態でもしくはカプセル化された形態で包装材料に塗布することができる。この方法で、好適に仕上げられたプラスチックの包装材料がポリマー薄膜の製造に関する文献における情報に従って製造され得る。好適にコーティングされた紙の製造も当業者に既知である。

【0495】

40

最後に、本発明は以下の工程：

(i) 少なくとも1つの本発明に係る生理的冷却剤もしくは冷却剤混合物を提供する、または本発明に係る化粧品もしくは医薬品を提供する工程と；

(ii) 工程(i)の冷却剤または冷却剤混合物または化粧品または医薬品を受容体と接触させる工程とを含む、冷メントール受容体TRPM8を調節する、特に試験管内及び／または生体内で調節する方法、あるいは

以下の工程：

(iii) 少なくとも1つの本発明に係る生理的冷却剤もしくは冷却剤混合物を提供する、または本発明に係る化粧品もしくは医薬品を提供する工程と；

(iv) 工程(iii)の冷却剤または冷却剤混合物または化粧品または医薬品をヒトの

50

皮膚または粘膜と接触させる工程とを含む、皮膚または粘膜に対する生理的冷却効果を作り出す方法、あるいは

以下の工程：

(v) 少なくとも1つの本発明に係る生理的冷却剤もしくは本発明に係る冷却剤混合物を提供する、または本発明に係る化粧品もしくは医薬品及び少なくとも1つの香味剤を提供する工程と；

(v i) 2つの成分を混合する工程と、必要に応じて

(v i i) 混合物を口腔調製品に組み込む工程とを含む、香味物質の風味特性を改善する方法に関する。

【0496】

本発明のさらなる態様は以下の実施例及び添付の特許クレームから明らかであろう。

【実施例】

【0497】

以下の実施例は本発明を限定することなく本発明を説明するのに役立つ。別段の指示がない限り、データはすべて重量を指す。

【0498】

活性物質の製造：本発明に従って使用される活性物質は以下でさらに詳細に記載されているように既知の合成法に従って有機合成の当業者が製造することができる。

【0499】

ヒトTRPM8のクローニング

【0500】

ヒトTRPM8受容体をクローニングする出発点はLnCap cDNAバンクである。これは市販されており（例えば、BioChain, Hayward, USA）、標準のキットを使用してアンドロゲン感受性ヒト前立腺腺癌細胞株LnCap（例えば、ATCC, CRL1740またはECACC, 891 1021 1）から作り出すことができる。

【0501】

TRPM8のコード配列（例えば、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=109689694>を参照のこと）をPCRで増幅し、常法を使用してクローニングすることができる。この方法で単離したヒトTRPM8の遺伝子を使用してプラスミドpLnd_M8を作り出した。あるいは、TRPM8遺伝子は合成で作리出すこともできる。

【0502】

HEK293試験細胞の生成

【0503】

試験細胞系として、ヒトTRPM8のDNAを安定して形質移入したHEK293細胞株を作り出した。導入したプラスミドを介してテトラサイクリンでTRPM8の発現を誘導する実現性を提供するHEK293を優先して使用する。

【0504】

好適な試験細胞系の製造方法は当業者に既知であり、関連技術文献に見いだすことができる。

【0505】

TRPM8モジュレーターに対するアッセイ

【0506】

Behrendt H. J. et al., Br. J. Pharmacol. 141, 2004, 737-745による文献にすでに記載されているものに類似した試験を実施する。受容体の作動化または拮抗化をCa²⁺感受性色素（例えば、FURA. Fluor-4など）によって定量することができる。例えば、メントールの存在下でアゴニストのみではCa²⁺シグナルの上昇を引き起こし、アンタゴニストはCa²⁺シグナルの低下を引き起こす（各場合、Ca²⁺イオンに起因して異なる蛍光特性を有する色素Fluo

10

20

30

40

50

ー 4 を介して検出される)。

【0507】

先ず、それ自体既知の方法で細胞培養フラスコにて形質移入したHEK細胞の新鮮な培養物を調製する。トリプシンを使用してHEK293-TRPM8試験細胞を細胞培養フラスコから剥がし、96穴プレート(Greiner #655948、ポリ-D-リジンでコーティングした)にて100 μ lの培地に40,000個の細胞/ウェルを播種する。テトラサイクリンを増殖培地に加え、受容体TRPM8を誘導する(DMEM/HG, テトラサイクリンを含まない10%FCS, 4mMのL-グルタミン, 15 μ g/mlのブラスチジン, 100 μ g/mlのハイグロマイシンB, 1 μ g/mlのテトラサイクリン)。

10

【0508】

翌日、細胞にFluo-4AM色素を負荷し、試験を実行する。手順は以下のとおりである: 100 μ l/ウェルの染色溶液Ca-4キット(RB141, Molecular Devices)の各100 μ lの培地(DMEM/HG, テトラサイクリンを含まない10%FCS, 4mML-グルタミン, 15 μ g/mlのブラスチジン, 100 μ g/mlのハイグロマイシンB、1 μ g/mlテトラサイクリン)への添加。

【0509】

インキュベーターにて30分間/37 $^{\circ}$ C/5%CO₂、30分間/RTでインキュベートする。

【0510】

試験物質(200 μ lのHBSS緩衝液にてさまざまな濃度)、および陽性対照(200 μ lのHBSS緩衝液にてさまざまな濃度のメントール、イシリンまたはイオノマイシン)及び陰性対照(200 μ lのHBSS緩衝液のみ)の調製; 50 μ l/ウェルの量での試験物質の添加、及び485nmの励起、520nmの発光での蛍光変化の測定(アッセイ装置FLIPR, Molecular Devices またはNovoStar, BMGにて)、及びさまざまな物質の効力/濃度の評価及びEC50値の決定。

20

【0511】

試験物質は、アッセイでは0.1~200 μ Mの濃度にて3つ組で使用される。通常、化合物はDMSO溶液で準備しておき、アッセイ用に2%のDMSO最高濃度に希釈する。驚くべきことに、記載されているアッセイの実行中での我々自身の評価は、本発明に従って使用される(本明細書に記載されているような)化合物がTRPM8のアゴニストとして特に好適であることを示した。

30

【0512】

記載されているアッセイの助けを借りて、TRPM8チャネルの活性化に関して活性物質の活性を決定する。これは濃度依存性に行われる。基準として、各活性物質について6~10の濃度を測定する。決定した活性値から、数学的な方法(4パラメーターまたは5パラメーターのロジスティック曲線の適合)を使用してS字曲線の変曲点としてEC50値を決定することができる。これらは当業者に全くよく知られた生化学の常法である。

【0513】

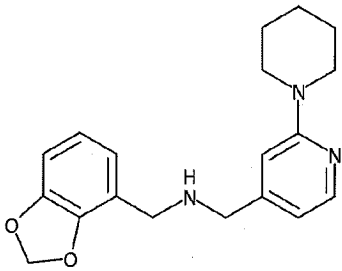
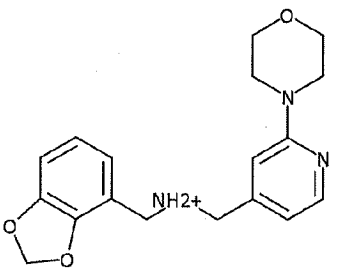
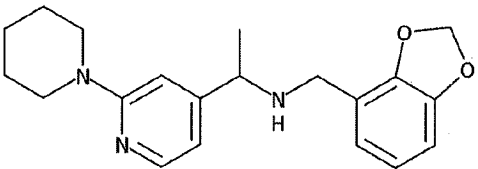
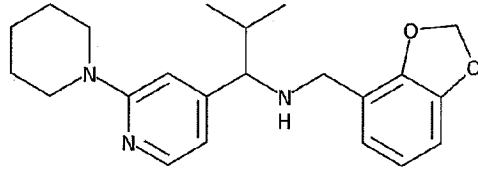
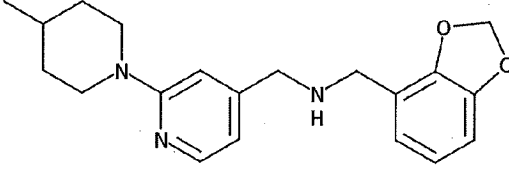
本発明に係る選択されたモジュレーターについて決定されたEC50値を以下の表5に示す。1.72 μ MのEC50値は参照として役立つ物質WS-3について決定された。

40

【0514】

【表 5 - 1】

表 5 : 本発明に係るモジュレーターの EC 50 値

構造	試験管内アッセイでの活性 (EC 50) (μ M)	化合物
	0.115	化合物1
	13.04	化合物2
	0.15	化合物8
	8.35	化合物11
	2.01	化合物12

10

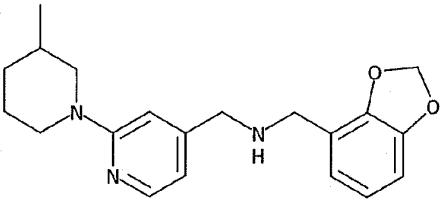
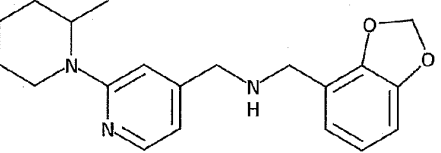
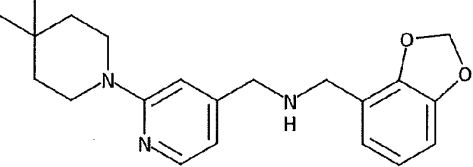
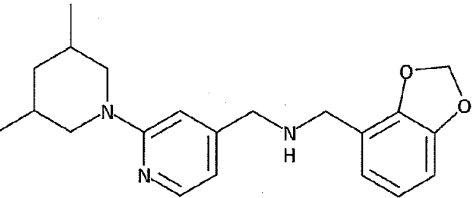
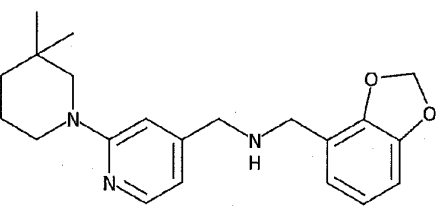
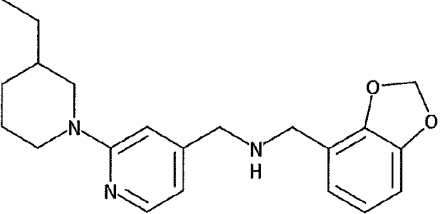
20

30

40

50

【表 5 - 2】

	0.60	化合物13
	0.33	化合物14
	2.63	化合物15
	2.53	化合物16
	0.72	化合物17
	2.01	化合物18

10

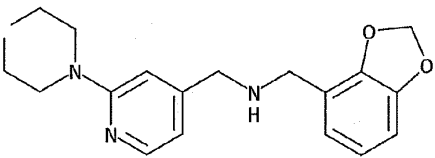
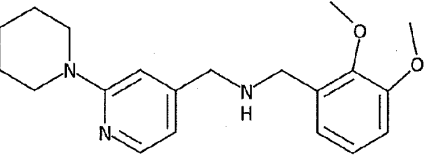
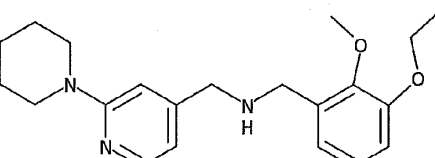
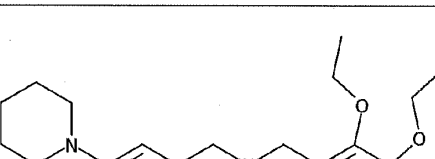
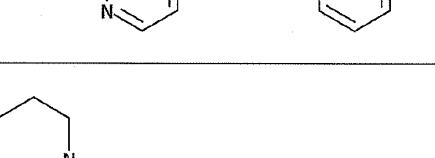
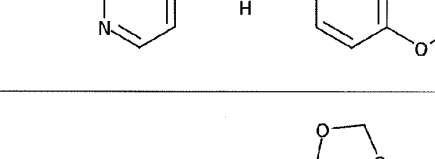
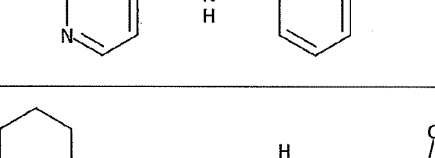
20

30

40

50

【表 5 - 3】

	1.19	化合物22
	0.76	化合物23
	1.11	化合物24
	5.86	化合物25
	0.1	化合物27
	6.5	化合物29
	0.8	化合物34

10

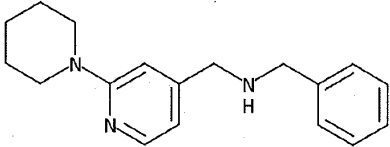
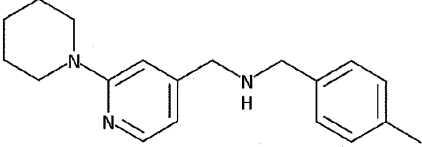
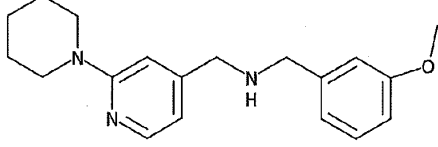
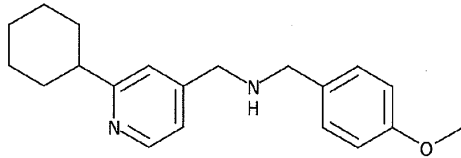
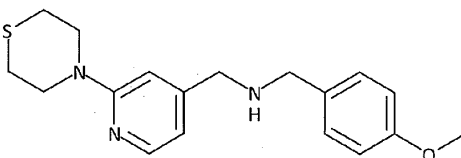
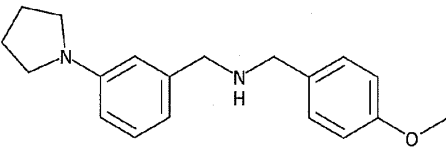
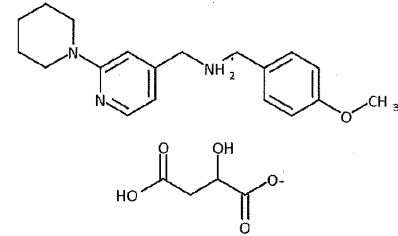
20

30

40

50

【表 5 - 4】

	0.06	化合物39
	0.15	化合物41
	0.6	化合物49
	0.1	化合物56
	15.8	化合物58
	1.77	化合物64
	0.00695	化合物87

【0515】

EC50値は最大値の半分の効果に必要な冷却物質の濃度を記載するので、作動性医薬の効力（用量または濃度の関数としての医薬の効力）の評価基準であり、その際、効力はEC50値の逆数値に相当する。その結果、低いEC50値は活性物質の高い効力に相当する。

【0516】

したがって、上記の表5から、本明細書に記載されている本発明の化合物は優れた冷却特性を有し、低濃度でさえ強力な冷却効果を生み出すことができ、一般に、物質WS-3についての1.72 μMのEC50参照値を大きく下回ることが分かる。

10

20

30

40

50

【0517】

上記表が示すように、R1が任意で置換されるフェニル基または任意で置換される1,3-ベンゾジオキソリル基を表し、且つR7が任意で置換されるピリジニル基を表す一般式(I)のそれらの構造は特に有利であることが判明している。後者は好ましくはピペリジニル基で置換される。対応する特に好適な構造は式(III)～(VII)に見いだすこともできる。

【0518】

さらに、前記構造ではm及びnは大部分1であることが観察された。その結果、m及び/またはnが1である一般式(I)～(VII)に係る構造が好ましい。

【0519】

したがって、化合物1、8、13、17、14、17、22、23、24、27、34、39、41、49及び56(EC50値 $\leq 1.0 \mu\text{M}$)はEC50値に関して特に好ましい。最低のEC50値、すなわち、活性物質の高い効力は $0.00695 \mu\text{M}$ の値の化合物87の酸付加塩によって示されている。対応化合物、すなわち、中性の非荷電化合物27は $0.1 \mu\text{M}$ のEC値を有する。その結果、同一濃度で塩化合物の方が非荷電の同等化合物よりも強力なTRPM8の活性化を示す。

【0520】

TRPM8活性およびEC50値という点で特に効率的な冷却効果は化合物1、8、13、17、14、17、22、23、24、27、34、39、41、49及び56について観察され得る。TRPM8活性化およびEC50値に関して特に効率的な冷却効果は化合物87の酸付加塩によって示されている。

【0521】

上記に記載されているTRPM8活性及び有効成分の効力(EC50値)に加えて、本発明に係る化合物は強力な冷却効果も示す。

【0522】

冷却効果を定量するために、参照としてメンタン-3-カルボン酸-N-エチルアミドを使用して比較試験を実施する。これらの比較試験については、当業者は本発明に従って使用される化合物(単数)または化合物(複数)をメンタン-3-カルボン酸-N-エチルアミド(W5-3とも呼ばれる)で置き換える。次いで、以下に記載されているように訓練されたパネリスト(n=10~11)によって各化合物または活性物質の冷却効果の強度が感覚的に評価され、互いに比較される。

【0523】

冷却強度の調査は以下のように実施した: 5 ppmの本発明の化合物を含有する試験溶液を5%糖溶液にてそれぞれ調べ、同様に30 ppmの参照物質W5-3を含有する対応溶液を調べた。W5-3のこの濃度は、そのような濃度でW5-3が良好な冷却効果を呈することが示されたので、選択された。対応する試験溶液を正確に40秒間パネリストが味見し、対応する試験溶液で口腔全体をゆすぎ、次いで試料溶液または参照溶液に吐き出した。味見に続いて、試験官は1(非常に弱い)~9(非常に強い)の尺度に従って1分後、各冷却強度を評点付けした。

【0524】

例示的に選択した本発明に係る化合物の感覚的味見の結果を以下の表6に示す。

【0525】

10

20

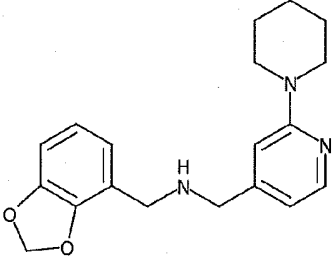
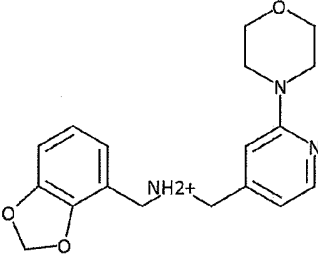
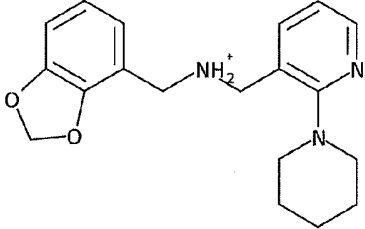
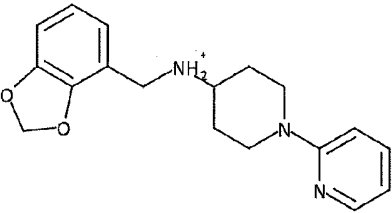
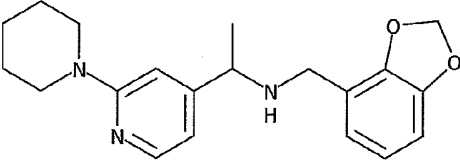
30

40

50

【表 6 - 1】

表 6 : 感覚的味見の結果

構造	冷却強度	化合物
	5.8	化合物1
	0.46	化合物2
	0.82	化合物4
	0.6	化合物6
	7	化合物8

10

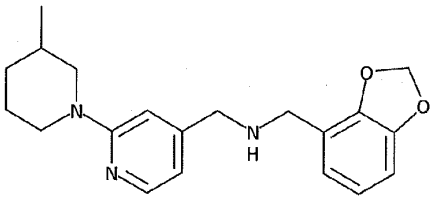
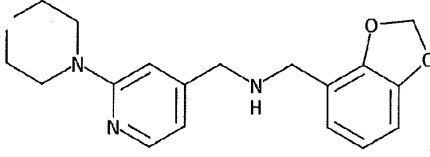
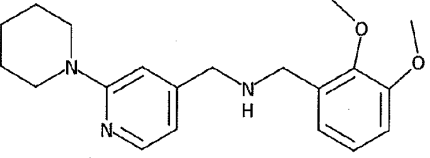
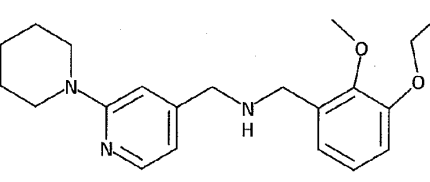
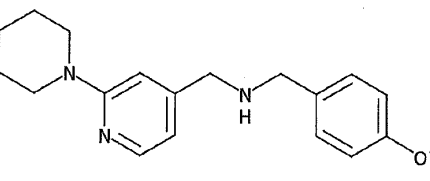
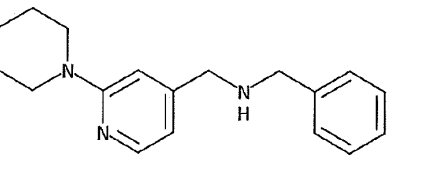
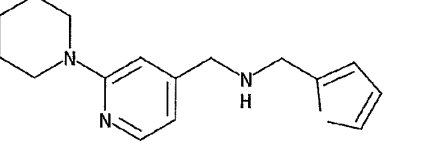
20

30

40

50

【表 6 - 2】

	5.95	化合物13
	3.1	化合物22
	3.3	化合物23
	3.7	化合物24
	6.84	化合物27
	7.02	化合物39
	7.5	化合物40

10

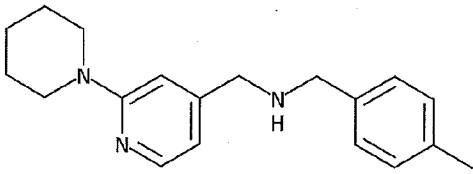
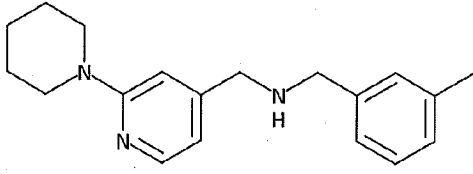
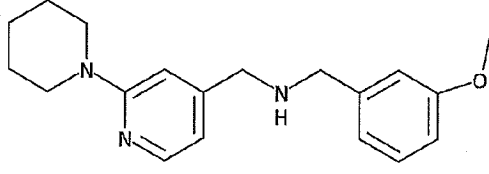
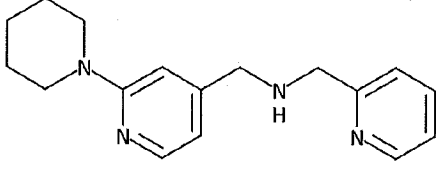
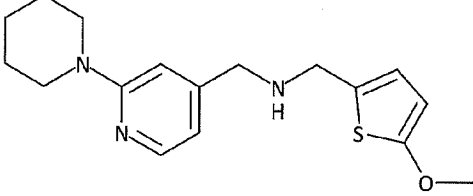
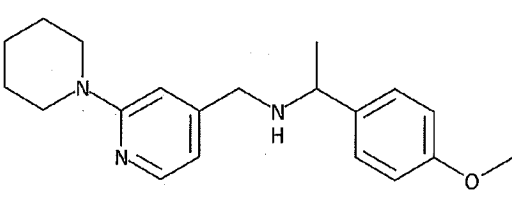
20

30

40

50

【表 6 - 3】

	7.2	化合物41
	5.91	化合物42
	3.85	化合物49
	5.5	化合物51
	7	化合物81
	2.1	化合物85

【0526】

驚くべきことに、本明細書に記載されている化合物はWS-3参照試料と比べて著しく強烈な冷却効果を生み出すことが示された。特に、WS-3を含有する参照試料は感覚評価にて約5.4の冷却強度を示した一方で、化合物51のような本発明に係る化合物の冷却強度は驚くべきことに5.5として評価され、化合物N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]エタンアミン(化合物1)は約5.8と評価された一方で、化合物13は5.95と評価され; 1-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミン(化合物27)は驚くべきことに6.84と高く評点付けされ、化合物8は7であり、1-フェニル-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミン(化合物39)は7.02及び1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]-N-(2-チエニルメチル)メタンアミン(化合物40)は7.5であった。化合物39

、40、41及び42はそれぞれ7.02、7.5、7.2及び5.91の評点を得た。
化合物81も7の高い評点を得た。

【0527】

WS-3は6倍高い濃度にもかかわらず、顕著に低い冷却強度を生じ得ることも留意すべきである。逆に、一般的な冷却物質（WS-3）と比べて有意に強い冷却効果を生み出すのに本発明に係る化合物は有意に低い濃度で済む。このことは、本発明に係る化合物は低濃度で使用されるとき強力なので有効性が高い冷却効果をすでに生じ、強力であると認知される冷却効果を生じるためにはこれらの冷却物質を含有する製品製剤のような対応する最終製剤でごく少量しか使う必要がないことを示している。

【0528】

調べた冷却物質の間でTRPM8の活性化、EC50値及び冷却強度の特に顕著な組み合わせは化合物1、8、13、23、27、39及び41によって示され、それはこれらの化合物が最も好ましい理由である。

【0529】

この文脈では、対応する比較にて、本発明に従って使用される化合物（複数可）を伴う試料の冷却効果は参照試料と比べて好ましくは少なくとも10分、好ましくは少なくとも15分、さらに好ましくは少なくとも20分、特に好ましくは少なくとも30分、延長されることが好ましい。

【0530】

合成実施例

【0531】

以下の実施例では、小数点はドットによって表される。

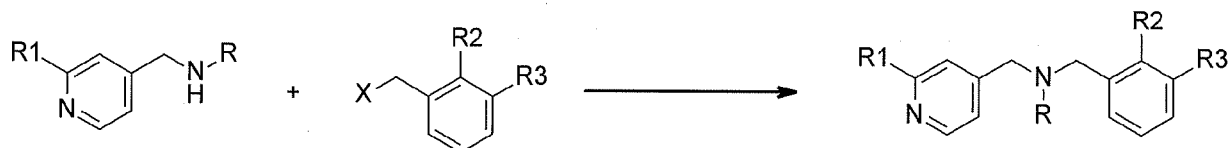
【0532】

本発明に係るアミンの調製

【0533】

【化18】

方法A



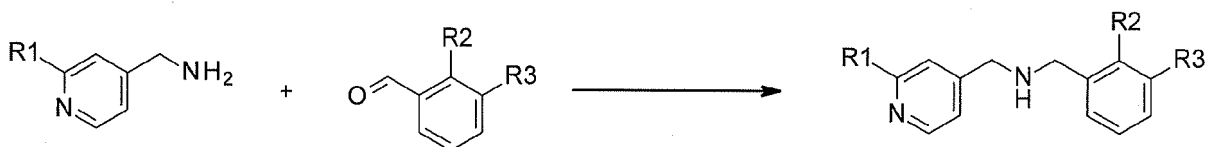
【0534】

ハロアルキル誘導体（1.0当量）を無水DCMに溶解し、対応するピリジン誘導体（1.1当量）及び窒素含有塩基（2.0当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水とDCMを反応溶液に加え、2つの相を分離した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて溶媒を除いた。粗精製の物質をカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を油または固形物として得た。

【0535】

【化19】

方法B



【0536】

アルデヒド（1.0当量）をTHFに溶解し、対応するアミン（1.0当量）を室温で

10

20

30

40

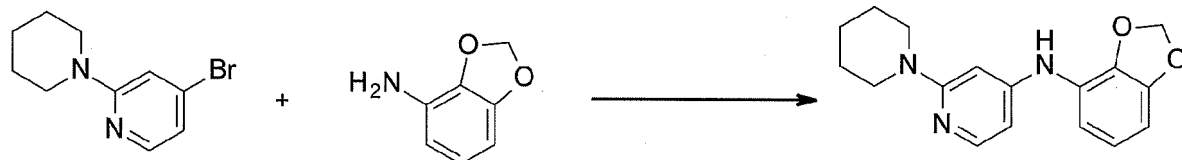
50

加えた。これに酢酸（3.0当量）の添加が続いた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでSTAB（1.5当量）を還元剤として加えた。アルゴン雰囲気のもと反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿した結晶を濾別し、THFで洗浄した。濾液を真空で濃縮し、粗精製の物質をカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH、95：5）によって精製した。無色の油として所望の生成物を得た。

【0537】

【化20】

方法C



10

【0538】

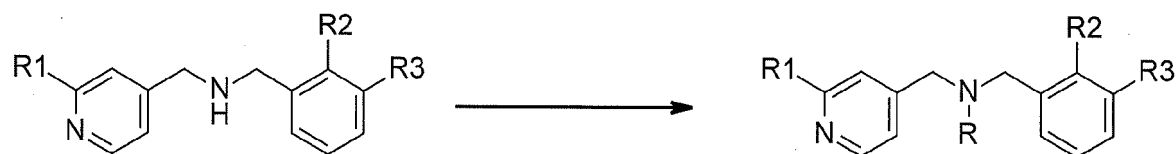
対応するハロゲン誘導体（1.0当量）及びアミン（1.1当量）を無水トルエンに溶解し、トリ-tert-ブチルホスフィン（0.1当量）及びリン酸カリウム（3.0当量）を加えた。反応混合物をアルゴンで15分間パージし、次いでPd₂(dba)₃を加え、再びアルゴンで15分間パージした。反応混合物を100℃で一晩攪拌した。後処理のために水（160mL）及びDCM（160mL）を加えた。得られた相を分離し、水性相をDCM（3×160mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて溶媒を除いた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（逆相、0～100%のアクリロニトリル水溶液）によって精製した。

20

【0539】

【化21】

方法D



30

【0540】

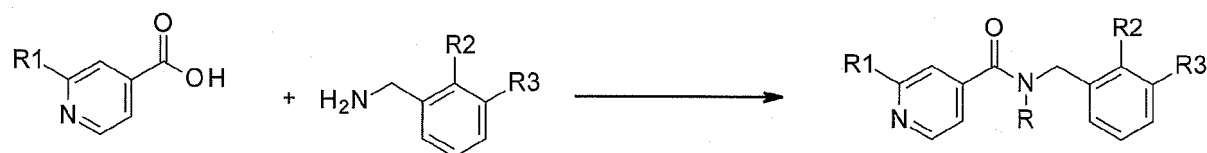
DMF中のアミン（1.0当量）、Cs₂CO₃（3.0当量）から成る懸濁液に0℃にて所望のハロゲン置換試薬（1.7当量）を加えた。反応物を40℃に加熱し、48時間攪拌した。次いで反応溶液に水とジクロロメタン（比、1：4）を加えた。2つの相を分離し、水性相をジクロロメタンで3回洗浄した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて溶媒を除いた。粗精製の物質を分取用薄層クロマトグラフィーによって精製し、油または固形物として所望の生成物を得た。

40

【0541】

【化22】

方法E



【0542】

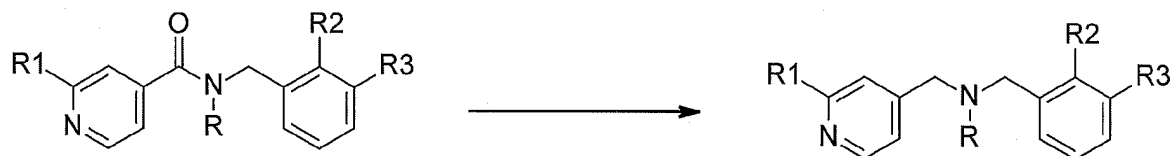
50

対応するカルボン酸（１．０当量）、ＨＢＴＵ（１．１５当量）、ＥＤＣ×ＨＣｌ（１．３当量）をＤＭＦに溶解し、室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物に所望のアミン（１．１当量）及び塩基ＤＩＰＥＡ（３．５当量）を加え、反応溶液を室温で一晩撹拌した。次いで反応物に水を加え、ヘキサン／酢酸エチル（１：３）の混合物で生成物を２回抽出した。有機相をＮａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて溶媒を除いた。粗精製の物質を分取用薄層クロマトグラフィーによって精製し、油または固形物として所望の生成物を得た。

【０５４３】

【化２３】

方法Ｆ



【０５４４】

アルゴン雰囲気のもと、所望のアミンを無水ＴＨＦに溶解した。反応混合物を０℃に冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体をゆっくり加えた。反応物を室温で１６時間撹拌し、その後、水及び２ＭのＮａＯＨを慎重に加えた。次いでＤＣＭを加え、相を分離した。水性相をＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をＮａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（逆相）によって精製し、生成物をＢＨ３錯体として単離した。この錯体をＭｅＯＨ、水及び３５％ＨＣｌに溶解し、反応混合物を４０℃に加熱した。次いで真空にて溶媒を取り除き、生成物を２ＭのＮａＯＨで処理した。次いで生成物をＤＣＭで抽出し、溶媒を再び真空にて取り除き、所望の生成物を油として得た。

【０５４５】

以下の合成実施例に関して、実施例の番号付けは表１に係る化合物の命名に必ずしも対応しないことに留意すべきである。

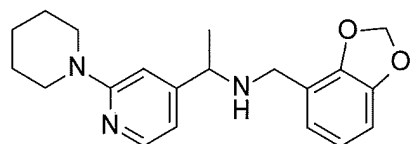
【０５４６】

以下の¹H NMRデータでは、少数点はドットに置き換えられる。

【０５４７】

実施例１：Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イルメチル）－１－〔２－（１－ピペリジル）－４－ピリジル〕エタンアミンの調製

【化２４】



類似の方法Ｂ：９％の収率

¹H NMR（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．５６（ｍ，４Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５４８】

実施例２：Ｎ－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イルメチル）－Ｎ－〔〔２－（１－ピペリジル）－４－ピリジル〕メチル〕エタンアミンの調製

10

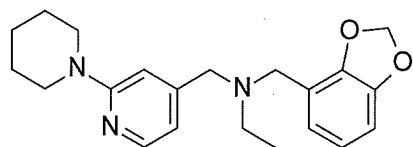
20

30

40

50

【化 2 5】



方法 D : 36% の収率

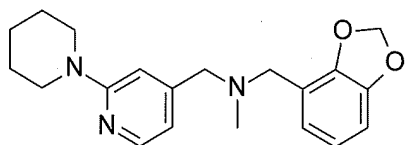
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 6.82 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=7.7, 1.3$ Hz, 2 H), 6.62 (dd, $J=5.2, 1.2$ Hz, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.53 (d, $J=5.5$ Hz, 6 H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 1.66 (d, $J=3.1$ Hz, 6 H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H).

10

【0549】

実施例 3 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-N-メチル-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化 2 6】



20

方法 A : 23% の収率

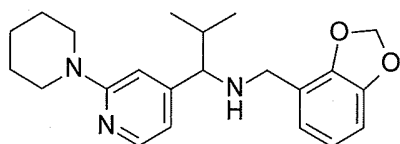
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.10 (dd, $J=5.1, 0.7$ Hz, 1 H), 6.89-6.69 (m, 4 H), 6.58 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.53 (s, 6 H), 3.45 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.64 (d, $J=2.8$ Hz, 6 H).

【0550】

実施例 4 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-2-メチル-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]プロパン-1-アミンの調製

30

【化 2 7】



方法 B : 5% の収率

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.77-6.57 (m, 3 H), 6.54 (s, 1 H), 6.45 (dd, $J=5.2, 1.3$ Hz, 1 H), 5.86 (q, $J=1.5$ Hz, 2 H), 3.61 (d, $J=13.6$ Hz, 1 H), 3.48-3.36 (m, 5 H), 3.13 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 1.85-1.70 (m, 1 H), 1.59 (q, $J=3.0$ Hz, 6 H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.70 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H).

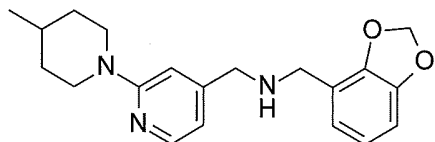
40

【0551】

実施例 5 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(4-メチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

50

【化 28】



方法 A : 21 % の収率

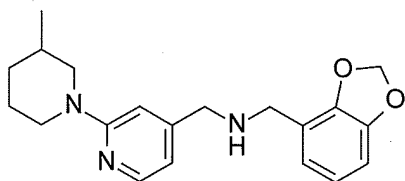
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.5, 3.6$ Hz, 1H), 6.84–6.76 (m, 3H), 6.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.26 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.74 (td, $J=12.6, 2.5$ Hz, 2H), 2.60 (br, 1H), 1.69–1.52 (m, 3H), 1.13–1.01 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

10

【0552】

実施例 6 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(3-メチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化 29】



20

方法 A : 41 % の収率

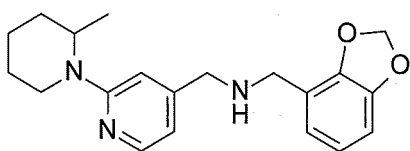
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.94–6.86 (m, 1H), 6.83–6.73 (m, 3H), 6.55 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.23–4.12 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.71 (td, $J=12.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.39 (dd, $J=12.8, 10.6$ Hz, 1H), 1.82–1.72 (m, 1H), 1.69–1.34 (m, 3H), 1.10 (qd, $J=12.2, 3.8$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

30

【0553】

実施例 7 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(2-メチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化 30】



40

方法 A : 32 % の収率

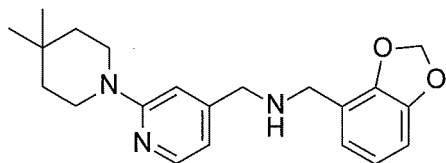
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.85–6.77 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (dd, $J=5.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.63 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.88–2.76 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.74–1.53 (m, 5H), 1.38 (dd, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

50

【0554】

実施例8：N-（1，3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル）-1-[2-（4，4-ジメチル-1-ピペリジル）-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化31】



10

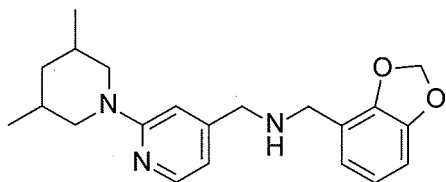
方法A：20%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.5, 3.6$ Hz, 1H), 6.84–6.77 (m, 3H), 6.57 (dd, $J=5.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.53–3.47 (m, 4H), 1.38–1.32 (m, 4H), 0.96 (s, 6H).

【0555】

実施例9：N-（1，3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル）-1-[2-（3，5-ジメチル-1-ピペリジル）-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化32】



20

方法A：6%の収率

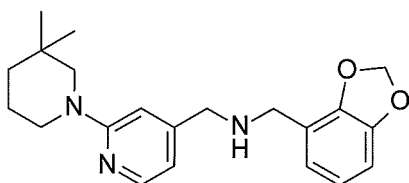
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.84–6.76 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=5.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.27 (dd, $J=12.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.21 (dd, $J=12.8, 11.3$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.62–1.45 (m, 2H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.82–0.69 (m, 1H)

30

【0556】

実施例10：N-（1，3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル）-1-[2-（3，3-ジメチル-1-ピペリジル）-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化33】



40

方法A：26%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.95 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.84–6.78 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.55–6.50 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.42–1.34 (m, 2H)

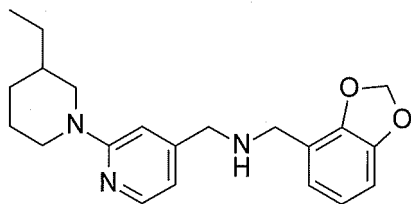
50

), 0.90 (s, 6H).

【0557】

実施例 11: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(3-エチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化34】



10

方法 A: 31%の収率

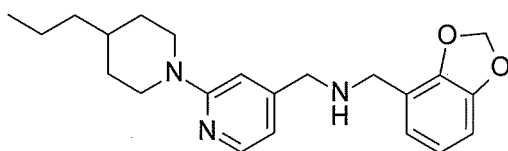
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.94–6.86 (m, 1H), 6.84–6.70 (m, 3H), 6.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.18 (dd, $J=20.1, 13.8$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.82–2.58 (m, 2H), 2.46–2.39 (m, 1H), 1.83 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.48–1.00 (m, 5H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

20

【0558】

実施例 12: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(4-プロピル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化35】



30

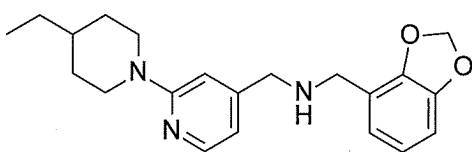
方法 A: 34%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.84–6.75 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.27 (dt, $J=13.3, 3.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.79–2.60 (m, 3H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.58–0.94 (m, 8H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0559】

実施例 13: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(4-エチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化36】



40

方法 A: 16%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.06 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=5.5, 3.6$ Hz, 1H), 6.91–6.84 (m, 3H),

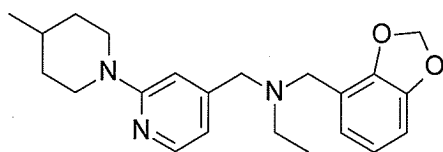
50

6.64 (dd, $J=5.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.35 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.80 (td, $J=12.7, 2.6$ Hz, 2H), 1.83–1.74 (m, 2H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.32 (p, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.19–1.08 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

【0560】

実施例14：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-N-[[2-(4-メチル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]エタンアミンの調製

【化37】



10

方法D：37%の収率

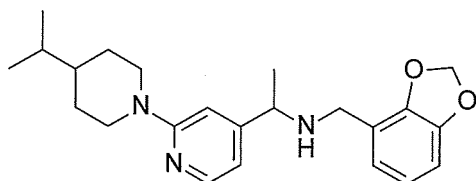
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90–6.75 (m, 4H), 6.57 (dd, $J=5.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.22 (dt, $J=13.0, 2.9$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.74 (td, $J=12.7, 2.6$ Hz, 2H), 2.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.68–1.52 (m, 3H), 1.08 (td, $J=12.1, 4.1$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

20

【0561】

実施例15：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[[2-(4-イソプロピル-1-ピペリジル)-4-ピリジル]エタンアミンの調製

【化38】



30

方法B：13%の収率

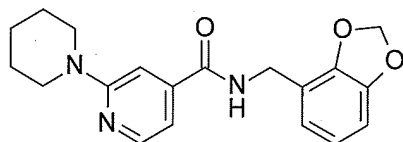
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ : 8.05 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.76–6.59 (m, 4H), 6.49 (dd, $J=5.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.91–5.81 (m, 2H), 4.28 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.67–3.46 (m, 3H), 2.68 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.39 (p, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

40

【0562】

実施例16：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-2-(1-ピペリジル)ピリジン-4-カルボキサミドの調製

【化39】



50

方法 E : 47% の収率

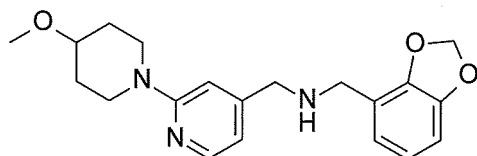
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.08 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 6.82 (qt, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 3H), 6.02 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.66–1.48 (m, 6H)

【0563】

実施例 17 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[2-(4-メトキシ-1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化40】

10



方法 A : 36% の収率

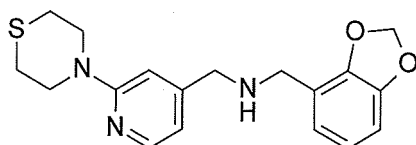
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 6.85–6.75 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.93 (dd, $J = 12.2, 5.7$ Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.35–3.44 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 1.93–1.82 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 2H).

【0564】

実施例 18 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(2-チオモルフォリノ-4-ピリジル)メタンアミンの調製

【化41】

20



30

方法 A : 30% の収率

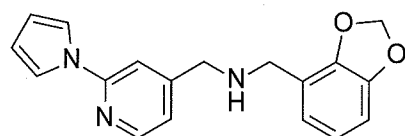
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ : 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.82–6.73 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.99–3.91 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.71–2.61 (m, 4H), 1.69 (s, 1H).

【0565】

実施例 19 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(2-ピロール-1-イル-4-ピリジル)メタンアミンの調製

【化42】

40



方法 A : 5% の収率

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ : 8.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1

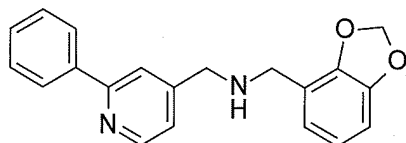
50

H), 7.55 (t, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.91–6.74 (m, 3H), 6.37 (t, $J=2.3$ Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.82 (s, 1H).

【0566】

実施例20：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(2-フェニル-4-ピリジル)メタンアミンの調製

【化43】



10

方法A：25%の収率

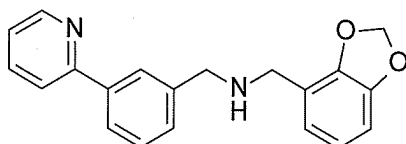
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.57 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.16–8.02 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.56–7.38 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=5.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=5.8, 3.4$ Hz, 1H), 6.87–6.75 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (s, 1H)

【0567】

20

実施例21：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-[3-(2-ピリジル)フェニル]メタンアミンの調製

【化44】



類似の方法A：32%の収率

30

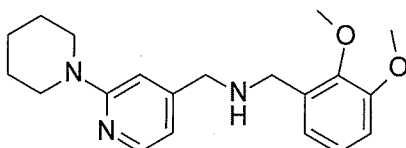
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.69 (dt, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J=6.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.77–7.72 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 1H), 6.84–6.71 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.84 (s, 1H).

【0568】

実施例22：N-[(2,3-ジメトキシフェニル)メチル]-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化45】

40



方法B：40%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.80 (td, $J=7.8, 1.6$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.48 (dd, $J=5.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 2H)

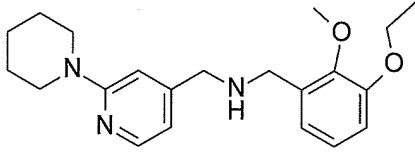
50

), 3.45 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 1.70 (s, 1H), 1.58 (s, 6H).

【0569】

実施例23: N-[(3-エトキシ-2-メトキシフェニル)メチル]-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化46】



10

方法B: 30%の収率

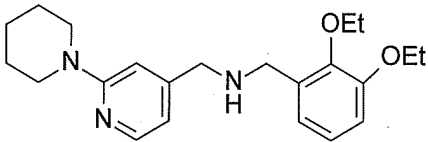
^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dq, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0570】

20

実施例24: N-[(2,3-ジエトキシフェニル)メチル]-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化47】



方法B: 30%の収率

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.61–1.49 (m, 6H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

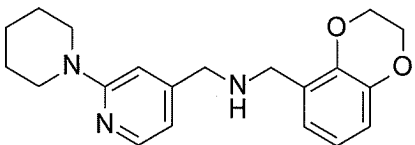
【0571】

30

実施例25: N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-5-イルメチル)-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化48】

40



方法B: 29%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.34–4.19 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s,

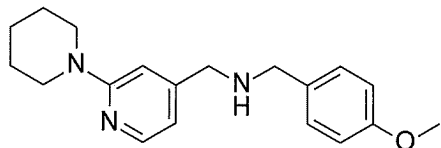
50

2 H), 3.53 (t, $J = 4.6$ Hz, 4 H), 1.81 (s, 1 H), 1.70–1.56 (m, 6 H).

【0572】

実施例 26: 1-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

【化49】



10

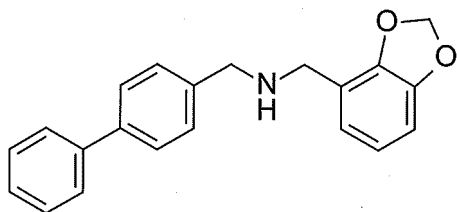
方法 B: 24%の収率

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 6.91–6.84 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.54 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 4 H), 1.64 (s, 6 H), 1.58 (s, 1 H).

【0573】

実施例 27: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(4-フェニルフェニル)メタンアミンの調製

【化50】



20

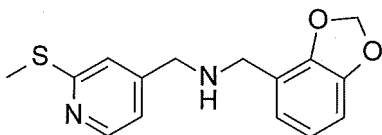
類似の方法 A: 32%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 4 H), 7.39–7.29 (m, 4 H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.75–6.62 (m, 3 H), 5.87 (s, 2 H), 3.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 4 H), 1.64 (s, 1 H).

【0574】

実施例 28: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(2-メチルスルファニル-4-ピリジル)メタンアミンの調製

【化51】



40

方法 A: 58%の収率

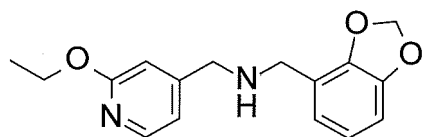
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.39 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1 H), 6.88–6.74 (m, 3 H), 5.99 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

【0575】

実施例 29: N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(2-エトキ

50

シー４－ピリジル) メタンアミンの調製
【化５２】



方法Ａ：１１％の収率

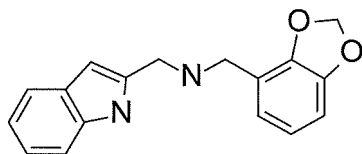
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8.04 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 6.95–6.86 (m, 2H), 6.84–6.78 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.27 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.30 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H).

10

【０５７６】

実施例３０：１－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インドール－２－イルメチル）メタンアミンの調製

【化５３】



20

類似の方法Ａ：１３％の収率

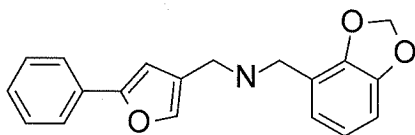
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.22 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 6.99–6.91 (m, 2H), 6.84–6.76 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 2H).

【０５７７】

実施例３１：１－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）－Ｎ－〔（５－フェニル－３－フリル）メチル〕メタンアミンの調製

30

【化５４】



類似の方法Ｂ：１２％の収率

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.75–7.62 (m, 2H), 7.48–7.35 (m, 3H), 7.28–7.23 (m, 1H), 6.90–6.75 (m, 3H), 6.70 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 2H).

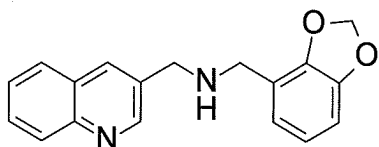
40

【０５７８】

実施例３２：１－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）－Ｎ－（３－キノリルメチル）メタンアミンの調製

50

【化 5 5】



類似の方法 A：26%の収率

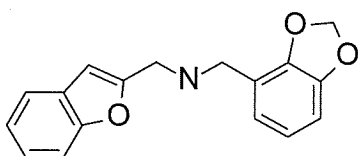
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.73 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H), 7.62 (ddd, $J=8.4$, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (ddd, $J=8.1$, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 6.79–6.61 (m, 3 H), 5.89 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 1.75 (s, 1 H).

10

【0579】

実施例 33：1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-(ベンゾフラン-2-イルメチル)メタンアミンの調製

【化 5 6】



20

類似の方法 A：22%の収率

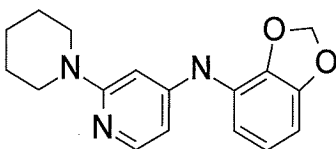
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.55 (m, 2 H), 7.51–7.45 (m, 1 H), 7.34–7.21 (m, 2 H), 6.85–6.73 (m, 3 H), 5.96 (s, 2 H), 3.93 (d, $J=1.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 1.69 (s, 1 H).

【0580】

実施例 34：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2-(1-ピペリジル)ピリジン-4-アミンの調製

30

【化 5 7】



方法 C：17%の収率

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 6.86–6.78 (m, 1 H), 6.70 (ddd, $J=11.2$, 8.0, 1.3 Hz, 2 H), 6.11 (dd, $J=5.7$, 1.8 Hz, 1 H), 6.04 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.38 (t, $J=5.2$ Hz, 4 H), 1.59–1.45 (m, 6 H).

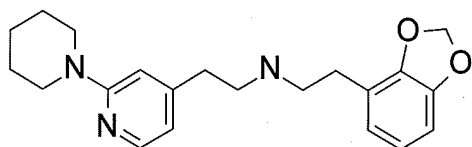
40

【0581】

実施例 35：N-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)エチル]-2-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]エタンアミンの調製

50

【化 5 8】



類似の方法 E : 40 % の収率 ; 次に類似の方法 F : 23 % の収率

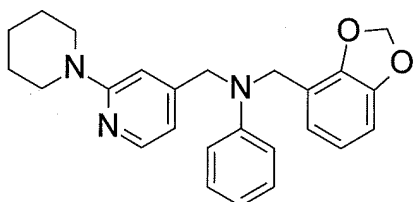
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.83–6.59 (m, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.42 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 3.53 (d, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.01–2.85 (m, 4 H), 2.84–2.57 (m, 4 H), 1.66 (d, J = 3.1 Hz, 6 H).

10

【 0 5 8 2 】

実施例 36：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]アニリンの調製

【化 5 9】



20

方法 A : 29 % の収率

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.3, 3.9 Hz, 1H), 6.84–6.76 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.60 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.59 (s, 1H), 1.56 (d, J = 18.8 Hz, 6H).

次に方法 D に従ったベンジル化：44%の収率

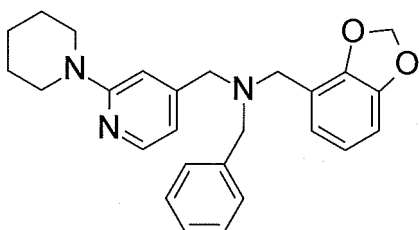
30

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 6.77-6.69 (m, 6H), 6.55-6.45 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.49 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.62 (d, J = 2.9 Hz, 6H).

【 0 5 8 3 】

実施例 37：N-（1，3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル）-1-フェニル-N-[[2-（1-ピペリジル）-4-ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

【化 6 0】



40

方法 D : 36%の収率

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.44–7.39 (m, 2 H), 7.37–7.31 (m, 2 H), 7.28–

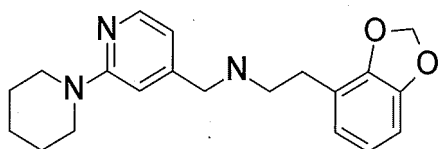
50

7.21 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=7.9$, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.79–6.72 (m, 2H), 6.67 (dd, $J=5.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.55 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.66 (d, $J=3.3$ Hz, 6H)

【0584】

実施例 38：2-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]エタンアミンの調製

【化61】



10

類似の方法 E：36%の収率，次に類似の方法 F：36%の収率

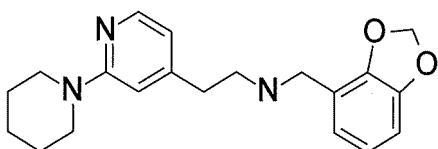
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (dd, $J=5.1$, 0.7 Hz, 1H), 6.86–6.64 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (dd, $J=5.1$, 1.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (d, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.92 (td, $J=6.5$, 1.5 Hz, 2H), 2.82 (td, $J=6.5$, 1.5 Hz, 2H), 1.65 (q, $J=3.2$, 2.6 Hz, 7H).

20

【0585】

実施例 39：N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-2-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]エタンアミンの調製

【化62】



30

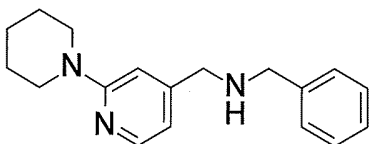
方法 A：13%の収率

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.06–7.91 (m, 1H), 6.78–6.59 (m, 3H), 6.45–6.26 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.44 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.87–2.75 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.57 (q, $J=2.4$ Hz, 6H).

【0586】

実施例 40：1-フェニル-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

【化63】



類似の方法 A：15%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.29–7.17 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (dd, $J=5.1$

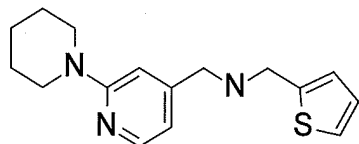
50

, 1.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 7H).

【0587】

実施例41：1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]-N-(2-チエニルメチル)メタンアミンの調製

【化64】



10

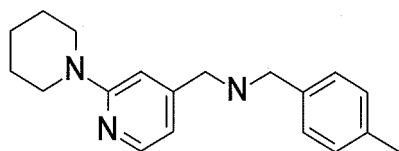
類似の方法A：28%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.20–7.13 (m, 1H), 6.93–6.81 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.64 (s, 1H), 1.58–1.51 (m, 6H).

【0588】

実施例42：N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]-1-(p-トリル)メタンアミンの調製

【化65】



20

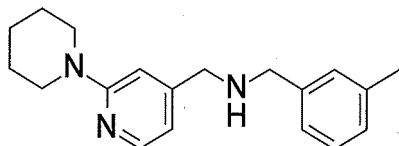
類似の方法A：32%の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.53 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (s, 7H).

【0589】

実施例43：1-(m-トリル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

【化66】



30

40

類似の方法A：33%の収率

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23–7.08 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51–3.46 (m, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.61–1.48 (m, 6H).

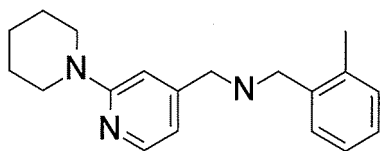
【0590】

実施例44：N-(o-トリルメチル)-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]

50

] メタンアミンの調製

【化 6 7】



方法 A : 26 % の収率

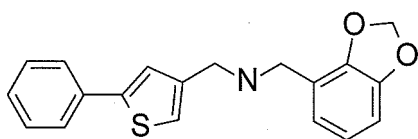
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.31 (tt, $J=4.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.22–7.12 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (dd, $J=5.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=2.1$ Hz, 4H), 3.53 (d, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (q, $J=2.4, 1.9$ Hz, 6H), 1.58 (s, 1H).

10

【0591】

実施例 45 : 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-[(5-フェニル-3-チエニル)メチル]メタンアミンの調製

【化 6 8】



20

方法 E : 64 % の収率,

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.70 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.59–7.44 (m, 3H), 7.40–7.21 (m, 3H), 6.85–6.65 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7$ Hz, 2H).

次に方法 F : 41 % の収率

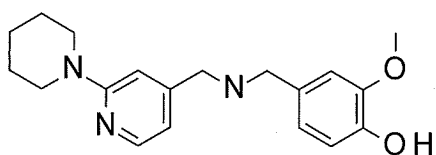
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.56–7.48 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.01 (q, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.78–6.63 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.06–3.29 (m, 4H).

30

【0592】

実施例 46 : 2-メトキシ-4-[[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチルアミノ]-メチル]フェノールの調製

【化 6 9】



40

方法 B : 13 % の収率

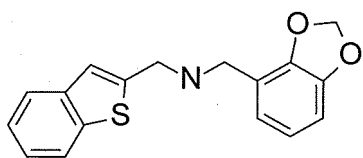
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.11 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.89–6.84 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (dd, $J=5.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (d, $J=3.1$ Hz, 4H), 3.53 (d, $J=5.0$ Hz, 4H), 1.63 (d, $J=3.3$ Hz, 6H).

【0593】

実施例 47 : 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-(ベンゾチオフエン

50

－２－イルメチル）メタンアミンの調製
【化７０】



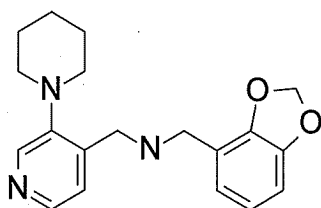
類似の方法Ａ：２９％の収率

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85–7.76 (m, 1H), 7.70 (dd, $J=7.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (qd, $J=7.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.85–6.73 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 4.08 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.82 (s, 1H).

10

【０５９４】

実施例４８：１－（１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）－Ｎ－[[３－（１－ピペリジル）－４－ピリジル]メチル]メタンアミンの調製
【化７１】



20

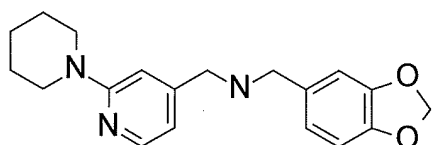
方法Ａ：１０％の収率

^1H NMR (400 MHz, CH_2Cl_2 -d) δ 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.86–6.74 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.96–2.86 (m, 4H), 1.68 (p, $J=5.5$ Hz, 4H), 1.59 (d, $J=5.5$ Hz, 2H).

30

【０５９５】

実施例４９：１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）－Ｎ－[[２－（１－ピペリジル）－４－ピリジル]メチル]メタンアミンの調製
【化７２】



40

方法Ａ：１９％の収率

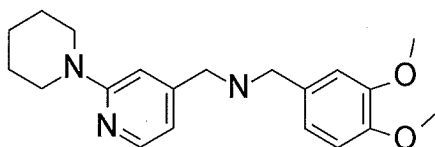
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=5.3, 3.9$ Hz, 1H), 6.84–6.76 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.60 (d, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.59 (s, 1H), 1.56 (d, $J=18.8$ Hz, 6H).

【０５９６】

実施例５０：１－（３，４－ジメトキシフェニル）－Ｎ－[[２－（１－ピペリジル）－４－ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

50

【化 7 3】



方法 B : 53 % の収率

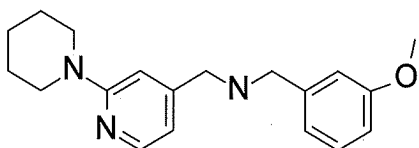
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.89–6.74 (m, 3H), 6.56 (dd, $J=5.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=4.0$ Hz, 6H), 3.57 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.64 (s, 1H), 1.63–1.46 (m, 6H).

10

【0597】

実施例 51 : 1-(3-(4-(1-piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)phenyl)-N-methylmethanamine の調製

【化 7 4】



20

方法 A : 20 % の収率

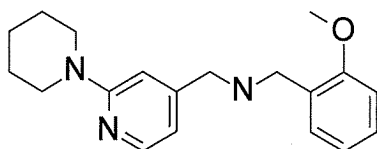
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.81–6.75 (m, 2H), 6.57 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.74–2.69 (m, 1H), 1.54 (td, $J=10.7, 9.1, 5.3$ Hz, 6H).

30

【0598】

実施例 52 : N-[(2-(4-(1-piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)phenyl)methyl]-1-[2-(1-piperidin-4-yl)pyridin-2-yl]methanamine の調製

【化 7 5】



40

方法 A : 15 % の収率

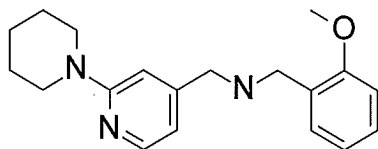
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=9.1, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (qd, $J=7.8, 1.1$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (d, $J=3.7$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 1.61–1.48 (m, 6H).

【0599】

実施例 53 : N-[(2-(4-(1-piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)phenyl)methyl]-1-[2-(1-piperidin-4-yl)pyridin-2-yl]methanamine の調製

50

【化 7 6】



方法 A : 15 % の収率

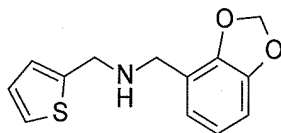
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (ddd, $J=4.9, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J=7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.48 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 2.84 (s, 1H), 1.66–1.45 (m, 6H).

10

【0600】

実施例 54 : 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-(2-チエニルメチル)メタンアミンの調製

【化 7 7】



20

類似の方法 B : 35 % の収率

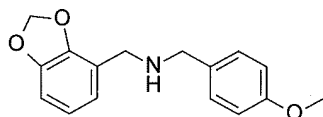
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.40–7.34 (m, 1H), 6.95 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=5.6, 3.6$ Hz, 1H), 6.84–6.77 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.78–2.55 (br, 1H).

【0601】

30

実施例 55 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-(4-メトキシフェニル)メタンアミンの調製

【化 7 8】



方法 A : 35 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.98–6.85 (m, 5H), 6.03 (s, 2H).

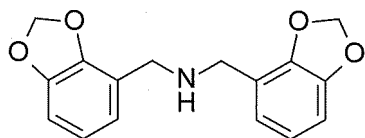
40

【0602】

実施例 56 : 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)メタンアミンの調製

50

【化 79】



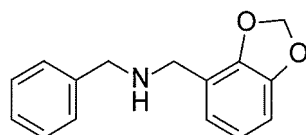
方法 A : 20 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98–6.85 (m, 2H), 6.82–6.74 (m, 4H), 5.97 (s, 4H), 3.65 (s, 4H).

【0603】

実施例 57 : N-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-1-フェニル-メタンアミンの調製

【化 80】



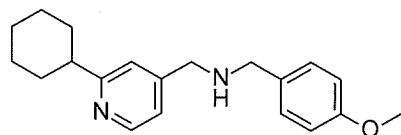
方法 A : 47 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40–7.10 (m, 5H), 6.99–6.69 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 3.66 (d, $J=15.1$ Hz, 4H).

【0604】

実施例 58 : N-[(2-シクロヘキシル-4-ピリジル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)メタンアミンの調製

【化 81】



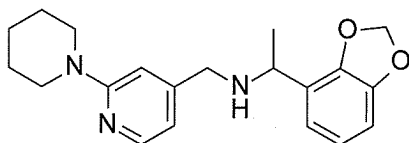
方法 A : 22 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40–8.31 (m, 1H), 7.30–7.10 (m, 4H), 6.93–6.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, $J=12.3$ Hz, 4H), 2.62 (tt, $J=11.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.93–1.64 (m, 5H), 1.58–1.04 (m, 5H).

【0605】

実施例 59 : 1-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]-メチル]エタンアミンの調製

【化 82】



方法 B : 11 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.90–6.75 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.9

10

20

30

40

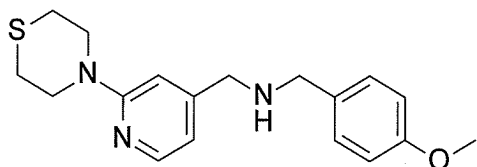
50

6 (dd, $J = 9.6, 1.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.82 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.58–3.37 (m, 6H), 2.55 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.55 (d, $J = 19.5 \text{ Hz}$, 6H), 1.27 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H).

【0606】

実施例60：1-(4-メトキシフェニル)-N-[(2-チオモルフォリノ-4-ピリジル)メチル]メタンアミンの調製

【化83】



10

方法B：47%の収率

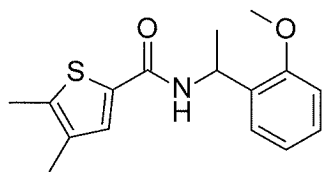
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.01 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 6.91–6.83 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.93–3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.61–2.55 (m, 4H).

【0607】

20

実施例61：N-[1-(2-メトキシフェニル)エチル]-4,5-ジメチル-チオフェン-2-カルボキサミドの調製

【化84】



方法E：70%の収率

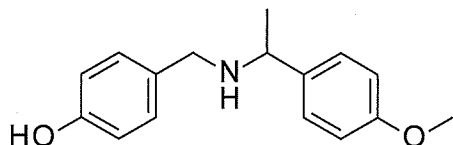
30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.52 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (ddd, $J = 9.0, 7.4, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.01–6.80 (m, 2H), 5.36 (p, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H).

【0608】

実施例62：N-[1-(2-メトキシフェニル)エチル]-4,5-ジメチル-チオフェン-2-カルボキサミドの調製

【化85】



40

方法B：19%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.16 (s, 1H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.09–7.00 (m, 2H), 6.91–6.84 (m, 2H), 6.71–6.62 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.31–2.11 (BR, 1H), 1

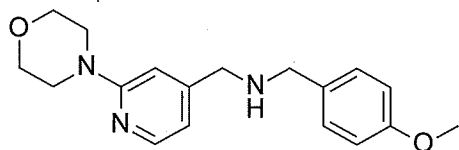
50

. 21 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0609】

実施例63：1-(4-メトキシフェニル)-N-[(2-モルフォリノ-4-ピリジル)メチル]メタンアミンの調製

【化86】



10

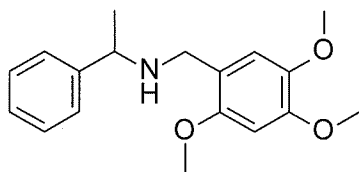
方法B：30%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29–7.19 (m, 2H), 6.90–6.82 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71–3.64 (m, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.46–3.37 (m, 4H), 2.76–2.56 (br, 1H).

【0610】

実施例64：1-フェニル-N-[(2,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]エタンアミンの調製

【化87】



20

方法B：88%の収率

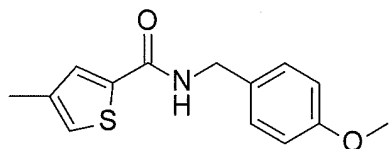
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.41–7.15 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 3.43–3.35 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

【0611】

実施例65：N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-チオフエン-2-カルボキサミドの調製

【化88】



40

方法E：48%の収率

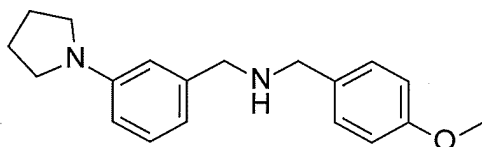
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 6.92–6.84 (m, 2H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

【0612】

実施例66：1-(4-メトキシフェニル)-N-[(3-ピロリジン-1-イルフェニル)メチル]メタンアミンの調製

50

【化 8 9】



方法 B : 49 % の収率

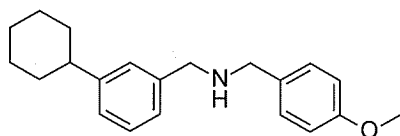
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27–7.20 (m, 2H), 7.08 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.91–6.81 (m, 2H), 6.58–6.50 (m, 2H), 6.45–6.30 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 4H), 3.20 (q, $J=3.6$ Hz, 4H), 1.97–1.89 (m, 4H).

10

【0613】

実施例 67 : N-[(3-シクロヘキシルフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)メタンアミンの調製

【化 9 0】



20

方法 A : 15 % の収率

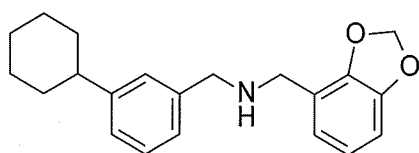
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.27–7.03 (m, 6H), 6.91–6.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, $J=5.5$ Hz, 4H), 2.46–2.41 (br, 1H), 1.82–1.65 (m, 5H), 1.46–1.15 (m, 6H).

【0614】

実施例 68 : N-(1,3-ベンゾジオキサール-4-イルメチル)-1-(3-シクロヘキシルフェニル)-メタンアミンの調製

30

【化 9 1】



方法 A : 29 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.19 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.12 (dt, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.84–6.77 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.85–1.64 (m, 5H), 1.45–1.18 (m, 5H).

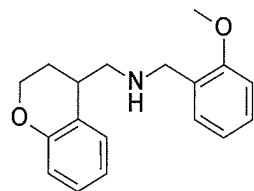
40

【0615】

実施例 69 : N-(クロマン-4-イルメチル)-1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンの調製

50

【化 9 2】



方法 B : 94 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (dd, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.08–7.00 (m, 1H), 6.99–6.87 (m, 2H), 6.80 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.17–4.00 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J=9.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=11.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=11.8, 9.3$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J=14.4, 13.2, 7.1, 4.1$ Hz, 2H).

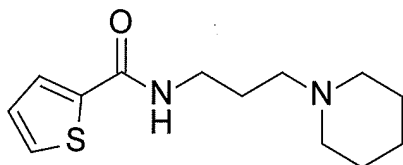
10

【0616】

実施例 70 : N-[3-(1-ピペリジル)プロピル]チオフエン-2-カルボキサミドの調製

20

【化 9 3】



方法 E : 27 % の収率

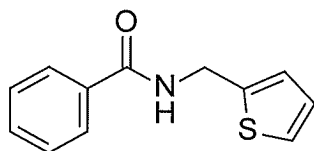
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J=4.7, 4.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=5.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.24 (td, $J=7.1, 5.7$ Hz, 2H), 2.36–2.22 (m, 6H), 1.78–1.54 (m, 2H), 1.48 (q, $J=5.4$ Hz, 4H), 1.37 (t, $J=4.7$ Hz, 2H).

30

【0617】

実施例 71 : N-(2-チエニルメチル)ベンズアミドの調製

【化 9 4】



40

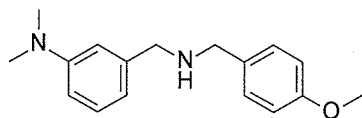
方法 E : 8 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.13 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J=6.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.59–7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.06–6.99 (m, 1H), 6.96 (dd, $J=5.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=5.9$ Hz, 2H).

【0618】

50

実施例 72：3-[[(4-メトキシフェニル) メチルアミノ] メチル] -N, N-ジメチル-アニリンの調製
【化 95】



方法 B：10%の収率

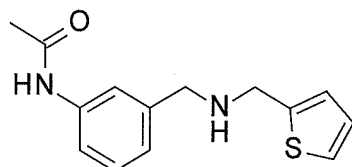
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.92–6.82 (m, 2H), 6.61–6.48 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.00 (s, 6H).

10

【0619】

実施例 73：N-[3-[(2-チエニルメチルアミノ) メチル] フェニル] アセトアミドの調製

【化 96】



20

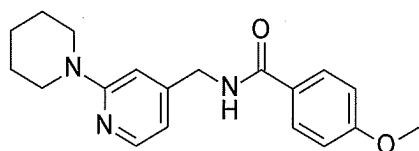
方法 A：9%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.58–7.39 (m, 2H), 7.41–7.29 (m, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.05–6.85 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.03 (s, 3H).

【0620】

実施例 74：4-メトキシ-N-[[2-(1-ピペリジル) -4-ピリジル] メチル] ベンズアミドの調製

【化 97】



方法 E：16%の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.86 (s, 1H), 7.99 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 1.52 (s, 6H).

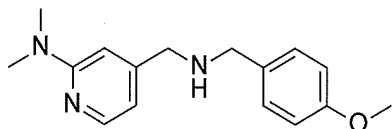
40

【0621】

実施例 75：4-[[(4-メトキシフェニル) メチルアミノ] メチル] -N, N-ジメチル-ピリジン-2-アミンの調製

50

【化 9 8】



方法 B : 33 % の収率

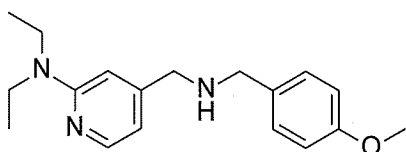
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32–7.19 (m, 2H), 7.10 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89–6.84 (m, 2H), 6.71 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.63–6.53 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (d, $J=2.2$ Hz, 4H), 2.88 (s, 6H).

10

【0622】

実施例 76 : N, N-ジエチル-4-[[(4-メトキシフェニル) メチルアミノ] メチル] ピリジン-2-アミンの調製

【化 9 9】



20

方法 B : 16 % の収率

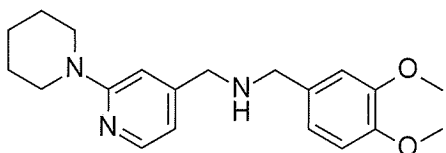
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.94 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 6.90–6.84 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.46 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.65–2.54 (br, 1H), 1.08 (t, $J=6.9$ Hz, 6H).

【0623】

実施例 77 : 1- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [[2- (1-ピペリジル) -4-ピリジル] メチル] メタンアミンの調製

30

【化 100】



方法 B : 13 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.89–6.79 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.58–6.54 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 2.71–2.58 (br, 1H), 1.61–1.47 (m, 6H)

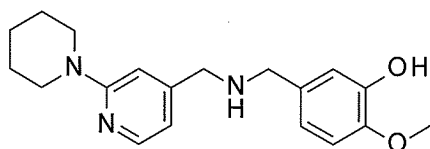
40

【0624】

実施例 78 : 2-メトキシ-5- [[[2- (1-ピペリジル) -4-ピリジル] メチルアミノ] -メチル] フェノールの調製

50

【化 1 0 1】



方法 B : 22 % の収率

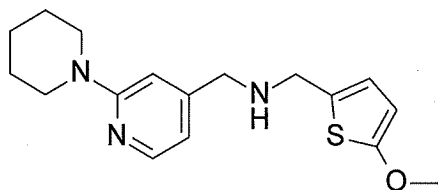
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 7.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.86–6.69 (m, 5H), 6.59–6.52 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 3.48 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 1.56 (d, $J=15.1$ Hz, 6H).

10

【0625】

実施例 79 : N-[(5-メトキシ-2-チエニル)メチル]-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

【化 1 0 2】



20

方法 B : 44 % の収率

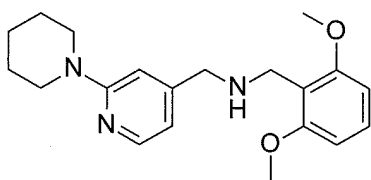
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55–6.50 (m, 2H), 6.08 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.49 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 1.60–1.48 (m, 6H).

【0626】

実施例 80 : N-[(2,6-ジメトキシフェニル)メチル]-1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メタンアミンの調製

30

【化 1 0 3】



方法 B : 26 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 1.54 (s, 6H).

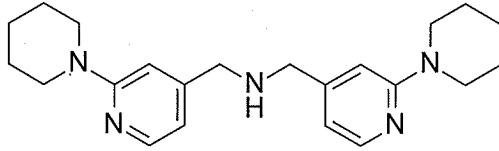
40

【0627】

実施例 81 : 1-[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]メチル]メタンアミンの調製

50

【化 1 0 4】



方法 A : 11 % の収率

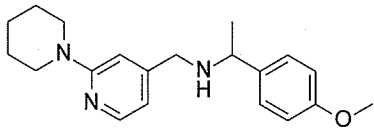
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.48 (t, $J = 5.2$ Hz, 8H), 1.62–1.47 (m, 12H).

10

【0628】

実施例 82 : 1-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(1-ピペリジル)-4-ピリジル]-メチル]エタンアミンの調製

【化 1 0 5】



20

方法 B : 48 % の収率

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.30–7.17 (m, 2H), 6.94–6.78 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.56–6.45 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.40 (s, 1H), 1.55 (d, $J = 14.9$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

【0629】

製剤化実施例

【0630】

化粧品用の製剤化実施例

30

【0631】

以下の表では、小数点はドットで表す。

【0632】

以下の製剤化実施例 F1～F54 は化粧品及び医薬品のための多種多様な製剤を示す。冷却剤 1 は化合物 1 に係る本発明に係る冷却剤を意味し、冷却剤 2 は化合物 8 を意味し、冷却剤 3 は化合物 14 を意味し、冷却剤 4 は化合物 27 を意味し、冷却剤 5 は化合物 39 を意味し、冷却剤 6 は化合物 40 を意味し、冷却剤 7 は化合物 41 を意味し、冷却剤 8 は化合物 42 を意味し、冷却剤 9 は化合物 51 を意味する。

40

50

【表 7 - 1】

表 F 1

透明液状石鹸（重量％での量）

成分	INCI	量
T a g a t O 2	P E G - 2 0 オレイン酸グリセリ ル	2.5
ココナッツ油ジエタノールアミン縮 合物	ココミドDEA	5.0
A b i l B 8 8 4 2	シクロメチコン	0.5
ラウリルエーテル硫酸ナトリウム, 28%	ラウレス硫酸ナトリウム	35.0
T e g o - ベタイン L 7	ココミドプロピルベタイン	5.0
セッケン, 25%	ヤシ油脂肪酸, カリウム塩, オレイ ン酸カリウム	20.0
H y d r o l i t e（登録商標）5	1, 2 - プロパンジオール	0.4
冷却剤 1		1.0
水	水	加えて100

10

20

【表 7 - 2】

表 F 2

液状合成洗剤石鹸（重量％での量）

成分	INCI	量
E l f a n O S 4 6	オレフィン C 1 4 - C 1 6 スルホ ン酸ナトリウム	35.5
A r m o t e r i c L B	ラウリルベタイン	8.0
E l f a n S G		10.0
E l f a c o s G T 2 8 2 L	T a l l o w e t h - 6 0 ミリス チルグリコール	3.0
P C L 液 1 0 0	エチルヘキサン酸セテアリル	4.0
H y d r o l i t e（登録商標）5 G r e e n	H y d r o l i t e（登録商標）5 G r e e n	0.4
防腐剤	メチルクロロイソチアゾリノン	0.1
冷却剤 2		1.5
水	水	加えて100

30

40

50

【表 7 - 3】

表 F 3

ボディケアローション（重量％での量）

成分	INCI	量
Lumerol K28	ラウレススルホコハク酸二ナトリウム, コカミドプロピルベタイン, ラウリル硫酸マグネシウム	33.0
両親媒性界面活性剤 B 4	コカミドプロピルベタイン	10.0
Pearlescent GM40 55	MIPA-Pareth-25 硫酸, ステアリン酸グリコール	4.0
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム	2.0
アボカド油	Persea Gratissima (アボカド) 油	3.0
水	水	加えて100
Hydrolite (登録商標) 5	Hydrolite (登録商標) 5 Green	0.5
Euxyl (登録商標) K727	フェノキシエタノール, メチルジプロモグルタロニトリル, イソチアゾリノン	0.3
冷却剤 3		1.0

10

20

【表 7 - 4】

表 F 4

トリクロサン入りのボディケアローション（重量％での量）

成分	INCI	量
Texapon N25	ラウレス硫酸ナトリウム	37.5
Lamepon S	ココイル加水分解コラーゲンカリウム	28.0
Lamesoft LMG	水素化タロウグリセリド, TEA-ココイル加水分解コラーゲン	5.0
Lamesoft 156	ラウリン酸グリセリル, TEA-ココイル加水分解コラーゲン	5.0
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム	1.7
Irgasan DP 300	トリクロサン	0.5
水	水	加えて100
Hydrolite (登録商標) 5	Hydrolite (登録商標) 5 Green	0.3
Euxyl (登録商標) K703	フェノキシエタノール, 安息香酸, デヒドロ酢酸	0.4
冷却剤 4		1.0

30

40

50

【表 7 - 5】

表 F 5

デリケートゾーン専用洗浄剤（重量％での量）

成分	INCI	量
T e g o ベタイン HS	コカミドプロピルベタイン，ラウリン酸グリセリル	15.0
T a g a t L 2	P E G - 2 0 ラウリン酸グリセリル	2.0
A r l a c i d e G	ジグルコン酸クロルヘキシジン	0.1
R e w o q u a t B 5 0	塩化ベンザルコニウム	0.1
乳酸，80%	乳酸	0.1
水	水	加えて100
H y d r o l i t e（登録商標）5	H y d r o l i t e（登録商標）5 G r e e n	0.2
E u x y l（登録商標）K 7 0 0	ソルビン酸カリウム，ベンジルアルコール，フェノキシエタノール	0.3
冷却剤 5		1.3

10

20

【表 7 - 6】

表 F 6

液状石鹸（重量％での量）

成分	INCI	量
脱イオン水	水	2.0
セッケン基剤ミックス	タロウ酸／パルミチン酸ナトリウム	95.8
二酸化チタン	二酸化チタン	1.0
H y d r o l i t e（登録商標）5	H y d r o l i t e（登録商標）5 G r e e n	1.2
防腐剤防腐剤	フェノキシエタノール	0.5
冷却剤 6		1.0

30

【表 7 - 7】

表 F 7

シャンプー（重量％での量）

成分(INCI)	量
ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（例えば、T e x a p o n NSO）	12
コカミドプロピルベタイン（例えば、D e h y t o n K）	2
塩化ナトリウム	1.4
クエン酸	1.3
1，2－ペンタンジオール（H y d r o l i t e（登録商標）5）	0.3
フェノキシエタノール，メチルー，エチルー，ブチルー及びプロピルパラベン	0.5
冷却剤 7	1.0
水	加えて100

40

50

【表 7 - 8】

表 F 8

リンス入りシャンプー（重量%での量）

成分	INCI	量
脱イオン水	水	加えて100
Plantacare PS10	ラウレス硫酸ナトリウム，ラウリルグルコシド	20.0
Euperlan PK771	ニステアリン酸グリコール，ラウリル硫酸ナトリウム，コカミドMEA，ラウレスー10	6.0
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム	1.4
クエン酸一水和物結晶	クエン酸	0.1
Hydrolite（登録商標）5	Hydrolite（登録商標）5 Green	0.5
Dragocid液	フェノキシエタノール，パラベン	0.5
冷却剤 8		1.0

10

【表 7 - 9】

表 F 9

フケ防止シャンプー（重量%での量）

成分(INCI)	量
クリンバゾール	0.50
ラウレス硫酸ナトリウム	37.00
コカミドプロピルベタイン	8.00
PEG-6カプリル酸/カプリン酸グリセリド	2.50
ラウレスー2	2.00
水（水溶液），グリセロール，Thymus Vulgaris（タイム），花/葉抽出物	0.50
Rosmarinus Officinalis（ローズマリー）葉水，水（水溶液），プチレングリコール，ペンチレングリコール	0.50
ビサボロール	0.10
パンテノール	0.50
ポリクアテルニウムー10	0.40
1，2-ペンタンジオール（Hydrolite（登録商標）5）	0.50
フェノキシエタノール，メチルパラベン，エチルパラベン，ブチルパラベン，プロピルパラベン，イソブチルパラベン	0.70
冷却剤 9	1.50
水（水溶液）	加えて100

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

表 F 1 0

洗い流しタイプのクリニパン入りヘアコンディショナー（重量%での量）

成分	INCI	量
L a n e t t e (登録商標) O	セテアリルアルコール	4.00
D r a g o x a t 8 9	イソノナン酸エチルヘキシル	2.00
G e n a m i n (登録商標) K D M - P	塩化ベヘントリモニウム	1.00
S F 1 5 5 0	フェニルトリメチコン	0.10
N e o H e l i o p a n (登録商標) B B	ベンゾフェノン-3	0.10
C r i n i p a n (登録商標) A D	クリンバゾール	0.80
グリセロール 9 9 . 5 P .	グリセロール	6.00
水	水（水溶液）	加えて100
A c t i p o n e (登録商標) A l p h a P u l p	水（水溶液）、プチレングリコール、リンゴ酸, A c t i n i d i a C h i n e n s i s (キウイ) 果実果汁, 柑橘類, A u r a n t i u m D u l c i s (オレンジ) 果汁, C i t r u s P a r a d i s i (グレープフルーツ) 果汁, P y r u s M a l u s (リンゴ) 果汁, トリデセス-9, P r u n u s A m y g d a l u s D u l c i s (甘アーモンド) 種子抽出物	0.50
E x t r a p o n e (登録商標) B a m b o o P	プロピレングリコール, 水（水溶液）、プチレングリコール, B a m b u s a V u l g a r i s 芽抽出物	0.50
水酸化ナトリウム 1 0 % 溶液	水酸化ナトリウム	0.40
色彩 I	色彩	0.60
色彩 I I	色彩	0.30
H y d r o l i t e (登録商標) 5	H y d r o l i t e (登録商標) 5 G r e e n	0.40
防腐剤防腐剤	メチルパラベン	0.20
冷却剤 1		1.2

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

表 F 1 1

ジンクピリチオン入りのスプレー型ヘアコンディショナー・付けたままタイプ（重量%での量）

成分	INCI	量
Monomuls 60-35C	水素化パームグリセリド	1.70
Cetiol OE	ジカプリリルエーテル	7.20
Abil 100	ジメチコン	3.60
Dehyquart F 75	ジステアロイルエチルヒドロキシエチルモニウム、メソ硫酸塩、セテアリルアルコール	4.00
Eumulgin B1	セテアレス-12	3.50
Cetiol S	ジエチルヘキシルシクロヘキサン	7.20
D-パンテノール	パンテノール	0.10
グリセロール 99.5 P.	グリセロール	1.50
水	水（水溶液）	加えて100
Actipone（登録商標）ローズマリー	水（水溶液）、プロピレン、グリコール、Rosmarinus Officinalis,（ローズマリー）葉抽出物	0.10
Frescolat（登録商標）ML Crystal.	乳酸メンチル	0.50
Dragosantol 100	ビサボロール	0.10
亜鉛オマジン	亜鉛ピリチオン	0.10
Hydrolite（登録商標）5	Hydrolite（登録商標）5	0.40
Phenonip（登録商標）	フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン	0.30
冷却剤 1		1.50

10

20

30

40

50

【表 7-12】

表 F 1 2

UV保護型ヘアコンディショナー（重量%での量）

成分	INCI	量
Renex PEG6000	PEG-150	2.50
ヘアコンディショナー基剤	セチルアルコール, 塩化ベヘントリモニウム, Triticum Vulgare (コムギ) 糠抽出物, リノール酸	3.00
PCL-Solid	ヘプタン酸ステアリル, カプリル酸ステアリル	0.50
Dow Corning 5200	ラウリルメチコンコポリオール	0.50
Natrosol 250 HR	ヒドロキシエチルセルロース	0.50
ベンゾフェノン-4	ベンゾフェノン-4	1.00
Neo Heliopan AP	フェニルジベンズ-イミダゾール四スルホン酸二ナトリウム	1.00
アミノメチルプロパノール	アミノメチルプロパノール	2.00
Dow Corning 949 カチオン性エマルジョン	アモジメチコン, 塩化セトリモニウム, トリデセス-12	2.00
Hydrolite (登録商標) 5	Hydrolite (登録商標) 5	0.80
1, 2-ヘキサンジオール	1, 2-ヘキサンジオール	0.50
冷却剤 2		1.50
水	水 (水溶液)	加えて100

10

20

【表 7-13】

表 F 1 3

シャワージェル（重量%での量）

成分	INCI	量
脱イオン水	水	加えて100
Plantacare PS 10	ラウレス硫酸ナトリウム, ラウリルグルコシド	20.0
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム	1.4
クエン酸一水和物結晶	クエン酸	1.3
Hydrolite (登録商標) 5	Hydrolite (登録商標) 5	0.6
Symdiol (登録商標) 68	1, 2-ヘキサンジオール, カプリリルグリコール	0.4
冷却剤 3		0.9

30

40

50

【表 7 - 1 4】

表 F 1 4

シェービングフォーム（重量%での量）

成分(INCI)	量
脱塩水	77.2
トリエタノールアミン	4.0
E d e nまたはL 2 S M（硬脂酸，パルミチン酸）（C o g n i s）	5.3
ラウレスー23	3.0
ステアリルアルコール	0.5
ラウリル硫酸ナトリウム	3.0
E x t r a p o n e海藻（水，プロピレングリコール，ヨウ化カリウム， F u c u s V e s i c u l o s u s抽出物）	1.0
ドラゴサントール（ビサボロール，ファルネソール）	0.1
1，2－ペンタンジオール（H y d r o l i t e（登録商標）5）	1.0
E u x y l（登録商標）K 2 2 0（メチルイソチアゾリノン，エチルヘキ シルグリセロール）	0.6
冷却剤 4	0.6
プロパン，ブタン 4．2バール	4.0

10

20

【表 7 - 1 5】

表 F 1 5

脱毛クリーム（重量%での量）

成分(INCI)	量
セテアリルアルコール	10.0
セテアレスー12	2.0
P C L液（ヘキサン酸セテアリルエチル，ミリスチン酸イソプロピル）	3.0
ドラゴサントール（ビサボロール，ファルネソール）	0.1
E d e nまたはL 2 S M（硬脂酸，パルミチン酸）	1.0
脱塩水	52.2
尿素	5.0
脱塩水	10.0
チオグリコール酸カルシウム	6.0
水酸化ナトリウム溶液，10%	10.0
1，2－ペンタンジオール（H y d r o l i t e（登録商標）5）	0.5
N e o D r a g o c i d P o w d e r（メチルパラベン，ソルビン酸， デヒドロ酢酸，プロピルパラベン）	0.2
冷却剤 5	2.0

30

40

50

【表 7 - 1 6】

表 F 1 6

髭剃り後用トニック（重量%での量）

成分	INCI	量
SymSol（登録商標） PF-3	水（水溶液）、ペンチレングリコール、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、オレイルサルコシン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、スルホ酢酸二ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム	3.00
SymSensitive（登録商標）1609	ペンチレングリコール、4-tert-ブチルシクロヘキサノール	1.00
Frescolat（登録商標）ML	乳酸メンチル	0.30
グリセロール 99.5P.	グリセロール	5.00
水	水（水溶液）	加えて100
Extrapone（登録商標） Glacier水GW	グリセロール、水（水溶液）	1.00
SymCalmin（登録商標）	ブチレングリコール、ペンチレングリコール、ヒドロキシフェニルプロパミド安息香酸	0.50
Dragosine（登録商標）	カルノシン	0.10
Hydrolite（登録商標）5	ペンチレングリコール	5.00
エタノール 96%	変性アルコール	5.00
色彩顔料	色彩顔料	0.05
Hydrolite（登録商標）5	1, 2-ペンタンジオール	0.15
冷却剤 6		1.00

【表 7 - 1 7】

表 F 1 7

ロールオンジェルとしての消臭製剤（重量%での量）

成分 (INCI)	量
1, 3-ブチレングリコール	2.00
PEG-40-水素化ヒマシ油	2.00
ヒドロキシエチルセルロース	0.50
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite（登録商標）5)	0.30
1, 3-プロパンジオール	0.50
3-フェニルプロパノール	0.40
エチルヘキシルグリセリン	0.10
冷却剤 7	0.50
水	加えて100

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 8】

表 F 1 8

透明のロールオン消臭剤（重量％での量）

成分	INCI	量
Methocel E4M Premium	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.50
水	水（水溶液）	加えて100
Neo-PCL水溶性 N	トリデセス-9，PEG-5エチルヘキサン酸，水（水溶液）	1.00
可溶化剤	PEG-40水素化ヒマシ油，トリデセス-9，プロピレングリコール，水（水溶液）	3.00
Deolite	ジメチルフェニルプロパノール，ペンチレングリコール	0.50
Locron LW	クロロヒドロキシアリミニウム	25.00
アロエゲル濃縮物10/1	Aloe Barbadensis 葉汁	1.00
プロピレングリコール-1，2 99 PGC	プロピレングリコール	4.00
エタノール96%	変性アルコール	30.00
Hydrolite（登録商標）5	1，2-ペンタンジオール	1.00
冷却剤 8		1.25

10

20

【表 7 - 1 9】

表 F 1 9

消臭スティック（重量％での量）

成分 (INCI)	量
ステアリン酸ナトリウム	8.00
PPG-3ミリスチルエーテル	70.00
1，2-プロピレングリコール	10.00
1，1-ジメチル-3-フェニルプロパノール	0.20
2-ブチルオクタン酸	0.20
1，2-ペンタンジオール（Hydrolite（登録商標）5）	0.60
ヘプトキシ-1，2-プロパンジオール	0.20
フェノキシエタノール	0.30
冷却剤 9	1.50
水	加えて100

30

40

50

【表 7-20】

表 F 20

制汗スティック（重量%での量）

成分	INCI	量
PCL液100	エチルヘキサン酸セテアリル	100まで
Silicone Fluid 345	シクロメチコン	10.00
CRODACOL C90	セチルアルコール	8.00
SYNCROWAX HGLC	C18-36トリグリセリド	8.00
CRODAMOL PTC	四カプリル酸／カプリン酸ペンタエリスリトール	5.00
SYNCROWAX HRC	トリベヘニン	4.00
VOLPO N5	オレスー5	1.00
二酸化チタン		1.00
Rezal 36GP	アルミニウムテトラヒドロヒドレックスGLY	20.00
Dry Flo C	デンプンオクテニルコハク酸アルミニウム	22.50
Hydrolite（登録商標）5	1, 2-ペンタンジオール	0.60
防腐剤	フェノキシエタノール	0.40
ヘキソキシ-1, 2-プロパンジオール		0.10
冷却剤1		1.40

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 1】

表 F 2 1

ポンプスプレー（重量％での量）

成分	INCI	量
SymClariol（登録商標）	デシレングリコール	0.50
可溶化剤	PEG-40 水素化ヒマシ油，トリデセス-9，プロピレングリコール，水（水溶液）	4.00
Neo-PCL 水溶性 N	トリデセス-9，PEG-5 エチルヘキサン酸，水溶液	1.50
SymRelief（登録商標）	ビサボロール. Zingiber Officinale（ショウガ）根抽出物	0.10
水	水（水溶液）	加えて 100
1，2-プロピレングリコール	プロピレングリコール	6.00
Hydrolite（登録商標）5	1，2-ペンタンジオール	0.40
SymDiol（登録商標）68	1，2-ヘキサンジオール，カプリルグリコール	0.20
冷却剤 1		1.40

10

20

【表 7 - 2 2】

表 F 2 2

制汗剤（重量％での量）

成分 (INCI)	量
Reach AZP-908 SUF	24.00
シクロメチコン（Pentamer）	加えて 100
ポリデセン（Silkflo 364 NF）	17.50
Neo Heliopan OS（サリチル酸エチルヘキシル）	2.50
L-乳酸メンチル（Frescolate ML）	0.25
ポリエチレン	3.00
水素化ヒマシ油	2.00
Proミリスチル PM-3	7.00
PEG-8 ジステアリン酸	3.00
二酸化珪素（Cab-O-Sil M-5）	1.00
ステアリルアルコール	15.00
オクチルドデカノール	0.10
1，2-ペンタンジオール（Hydrolite（登録商標）5）	0.80
3-フェニルプロパノール	0.40
冷却剤 2	1.60

30

40

50

【表 7 - 2 3】

表 F 2 3

トリクロサン入りのスプレー消臭剤（重量％での量）

成分 (INCI)	量
PEG-40-水素化ヒマシ油	3.00
エチルヘキシルグリセロール（オクトキシグリセロール）	0.80
エタノール	40.00
クエン酸緩衝液	0.50
トリクロサン（登録商標）（5-クロロ-2-（2,4-ジクロロフェノキシ）フェノール）	0.25
1,2-ペンタンジオール（Hydrolite（登録商標）5）	0.75
フェノキシエタノール	0.40
冷却剤 3	1.40
水	加えて100

10

【表 7 - 2 4】

表 2 4

O/Wローション（重量％での量）

成分 (INCI)	量
パラフィン油	5.00
パルミチン酸イソプロピル	5.00
セチルアルコール	2.00
蜜蝋	2.00
セテアレス-20	2.00
ステアリン酸PEG-20-グリセリル	1.50
グリセロール	3.00
1,2-ペンタンジオール（Hydrolite（登録商標）5）	0.30
メチルパラベン	0.30
冷却剤 4	1.00
水	加えて100

20

30

40

50

【表 7 - 2 5】

表 F 2 5

ボディローション（重量%での量）

成分 (INCI)	量
セテアリルアルコール	2.00
イソノナン酸エチルヘキシル	5.00
エチルヘキサン酸セテアリル, ミリスチン酸イソプロピル	3.00
オレイン酸クエン酸グリセリル, カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	4.00
水（水溶液）	79.50
カルボマー	0.30
安息香酸ナトリウム	0.100
プロピレングリコール	5.00
水酸化ナトリウム 30%溶液	0.30
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	0.30
トリエチレングリコール, イミダゾリジニル尿素, メチルパラベン, プロピルパラベン, デヒドロ酢酸	0.30
冷却剤 5	1.30

10

20

【表 7 - 2 6】

表 F 2 6

クリーム（重量%での量）

成分 (INCI)	量
パラフィン油	10.00
オゾケライト	4.00
ワセリン	4.00
植物油	10.00
羊毛脂アルコール	2.00
ステアリン酸アルミニウム	0.40
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	2.00
フェノキシエタノール	0.50
冷却剤 6	1.50
水	加えて100

30

40

50

【表 7 - 2 7】

表 F 2 7

クリーム（重量％での量）

成分	INCI	量
Dracorin（登録商標）CE	ステアリン酸クエン酸グリセリル	1.00
Lanette（登録商標）O	セテアリルアルコール	2.00
Cutina（登録商標）GMS-V	ステアリン酸グリセリル	1.00
Tegosoft（登録商標）MM	ミリスチン酸ミリスチル	1.00
Xiameter（登録商標）PMX-0246. シクロシロキサン	シクロヘキサシロキサン（及び）シクロペンタシロキサン	0.50
Dragoxat（登録商標）89	イソノナン酸エチルヘキシル	2.00
PCL液100	エチルヘキサン酸セテアリル	4.00
中性油	カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド	4.00
Carbopol（登録商標）Ultrez 21	アクリレート／C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.20
Keltrol（登録商標）CG-T	キサンタンガム	0.10
水	水（水溶液）	加えて100
グリセロール 99.5P.	グリセロール	3.00
プロピレングリコール-1,2 99P GC	プロピレングリコール	2.00
安息香酸ナトリウム	安息香酸ナトリウム	0.10
水酸化ナトリウム 10%溶液	水酸化ナトリウム	0.50
Hydrolite（登録商標）5	1, 2-ペンタンジオール	0.30
Euxyl（登録商標）K702	デヒドロ酢酸，安息香酸，フェノキシエタノール，ポリアミノプロピルビグアニド，エチルヘキシルグリセリン	0.30
冷却剤 7		2.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 8】

表 F 2 8

ハンド&ボディクリーム（重量%での量）

成分	INCI	量
Dracorin（登録商標） GOC	オレイン酸クエン酸グリセリル，カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド	2.00
PCL-Solid	ヘプタン酸ステアリル，カプリル酸ステアリル	2.50
Lanette（登録商標）O	セテアリルアルコール	1.50
Cutina（登録商標）GM S-V	ステアリン酸グリセリル	1.00
Dragoxat（登録商標） 89	イソノナン酸エチルヘキシル	3.00
PCL液100	エチルヘキサン酸セテアリル	7.00
Isodragol（登録商標）	トリイソノナノイン	4.00
Xiameter（登録商標） PMX-0345 シクロシロ キサン	シクロペンタシロキサン（及び）シクロヘキサシロキサン	0.50
水	水（水溶液）	加えて100
Carbopol（登録商標） Ultrez 21	アクリレート／C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.20
Keltrol（登録商標）C G-RD	キサンタンガム	0.10
グリセロール 85P.	グリセロール	3.00
DragoBetaGlucan	水（水溶液），ブチレングリコール，グリセロール，Avena Sativa（カラスムギ）穀粒抽出物	1.50
ソルビン酸カリウム	ソルビン酸カリウム	0.10
水酸化ナトリウム10%溶液	水酸化ナトリウム	0.50
Hydrolite（登録商標） 5	1，2-ペンタンジオール	0.20
Euxyl（登録商標）K30 0	メチルー，ブチルー，エチルー，プロピルー，イソブチルパラベン，フェノキシエタノール	0.30
冷却剤 8		1.00

10

20

30

40

50

【表 7-29】

表 F 29

フェイスクリーム（重量％での量）

成分	INCI	量
Emulsiphos（登録商標）	セチルリン酸カリウム，水素化パームグリセリド	1.50
Cutina（登録商標）GMS-V	ステアリン酸グリセリル	1.70
Lanette（登録商標）O	セテアリアルアルコール	3.00
Tegosoft（登録商標）MM	ミリスチン酸ミリスチル	1.00
PCL液100	エチルヘキサン酸セテアリアル	1.00
Isodragol（登録商標）	トリイソノナノイン	3.00
Dragoxat（登録商標）89	イソノナン酸エチルヘキシル	4.00
アボカド油	Persea Gratiissima（アボカド）油	3.00
Abil（登録商標）350	ジメチコン	0.50
Coviox（登録商標）T-70	トコフェロール	0.10
Edeta（登録商標）BD	EDTA二ナトリウム	0.10
Carbopol（登録商標）Ultrez 21	アクリレート/C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.30
Keltrol（登録商標）CG-RD	キサンタンガム	0.150
水	水（水溶液）	加えて100
グリセロール 99.5 P.	グリセロール	4.00
プロピレングリコール-1.2 99 P GC	プロピレングリコール	3.00
SymMatrix（登録商標）	マルトデキストリン，Rubus Fruticosus（ブラックベリー）葉抽出物	0.50
水酸化ナトリウム 10%溶液	水酸化ナトリウム	0.50
Hydrolite（登録商標）5	1，2-ペンタンジオール	0.30
Euxyl（登録商標）K712	安息香酸ナトリウム，ソルビン酸カリウム	0.20
冷却剤 9		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 0】

表 F 3 0

保湿クリーム（重量％での量）

成分 (INCI)	量
P E G - 7 水素化ヒマシ油	6.00
エチルヘキサン酸セテアリル	10.00
ミリスチン酸イソプロピル	5.00
鉱油	7.00
シアバター (<i>B u t y r o s p e r m u m p a r k i i</i>)	0.50
ステアリン酸アルミニウム	0.50
ステアリン酸マグネシウム	0.50
ビサボロール	0.20
クアテルニウム-18ヘクトライト	0.70
ジプロピレングリコール	5.0
硫酸マグネシウム	0.70
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolyte (登録商標) 5)	4.00
防腐剤 (フェノキシエタノール)	0.20
冷却剤 1	1.00
脱塩水溶液	58.90

10

20

【表 7 - 3 1】

表 F 3 1

皴取りクリーム（重量％での量）

成分 (INCI)	量
ステアリン酸クエン酸グリセリル	1.00
ラウリン酸グリセリル	1.00
セテアリルアルコール（及び）ミリスチン酸ミリスチル	3.00
エチルヘキサン酸セテアリル	4.00
鉱油	4.00
シクロヘキサシロキサン	0.50
アクリレート/C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.20
水	加えて100
1, 2-ヘキサジオール	2.00
水酸化ナトリウム 10%溶液	0.10
Narcissus Tazetta 球根抽出物	1.00
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolyte (登録商標) 5)	0.30
防腐剤 (フェノキシエタノール)	0.50
冷却剤 1	1.50

30

40

50

【表 7 - 3 2】

表 F 3 2

消毒用スキンケアオイル（重量%での量）

成分	INCI	量
中性油	カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド	加えて100
甘アーモンド油	Prunus Dulcis	20.00
Dragoxat（登録商標）89	イソノナン酸エチルヘキシル	4.00
パルミチン酸イソプロピル	パルミチン酸イソプロピル	6.00
PCL液100	エチルヘキサン酸セテアリル	15.00
ドラゴサントール（登録商標）100	ビスアボロール	0.20
油中酢酸レチニル（100万Ie／G）	酢酸レチニル	0.50
ビタミンE酢酸塩	酢酸トコフェリル	0.50
Coviox（登録商標）T-70	トコフェロール	0.10
Hydrolite（登録商標）5	1，2－ペンタンジオール	0.30
防腐剤	メチル，ブチル，エチル，プロピルパラベン	0.30
冷却剤2		1.00

10

20

【表 7 - 3 3】

表 F 3 3

殺菌性創傷クリーム（重量%での量）

成分 (INCI)	量
イソステアリン酸ソルビタン，水素化ヒマシ油，セレシン，蜜蝋 (Cera Alba)	6.00
ワセリン	21.00
Cera Alba（蜜蝋）	5.00
セテアリルアルコール	7.00
Prunus Dulcis（アーモンド）	7.00
ラノリン	5.00
Paraffinum liquidum（鉱物油）	12.00
水（水溶液）	加えて100
パンテノール	7.00
硫酸マグネシウム	0.70
1，2－ペンタンジオール (Hydrolite（登録商標）5)	1.00
酢酸トコフェリル	1.00
ジヒドロ塩化オクテニジン	0.10
フェノキシエタノール	0.50
冷却剤3	1.50

30

40

50

【表 7 - 3 4】

表 F 3 4

保湿マスク（重量％での量）

成分	INCI	量
水	水（水溶液）	加えて100
S t a b i l e z e QM	P V M / M A デカジエンクロスポリマー	0.50
B i o t i v e（登録商標） L ーアルギニン	アルギニン	0.75
A c t i p o n e（登録商標） L a m i n a r i a S a c c h a r i n a G W	グリセロール, 水（水溶液）, L a m i n a r i a S a c c h a r i n a 抽出物	1.00
E x t r a p o n e（登録商標） キュウリ	水（水溶液）, プロピレングリコール, C u c u m i s S a t i v u s（キュウ リ）汁	1.00
グリセロール 99.5 P.	グリセロール	7.00
N e o A c t i p o n e（登録 商標）セッケン 木の実の殻	S a p i n d u s M u k u r o s s i 皮抽出物	0.50
色彩 I	色彩	0.01
H y d r o l i t e（登録商標） 5	ペンチレングリコール	5.00
可溶化剤	P E G - 4 0 水素化ヒマシ油, トリデセ スー 9, 水（水溶液）	0.60
H y d r o l i t e（登録商標） 5	1, 2 - ペンタンジオール	0.08
防腐剤	フェノキシエタノール	0.40
冷却剤 4		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 5】

表 F 3 5

スプレー型消毒用ジェル（重量%での量）

成分	INCI	量
水	水（水溶液）	加えて100
S t a b i l e z e QM	P V M / M A デカジエンクロスポリマー	0.25
水酸化ナトリウム 10%溶液	水酸化ナトリウム	0.40
カフェイン 純粋	カフェイン	0.50
E x t r a p o n e (登録商標) マロニエ	プロピレングリコール, 水（水溶液）, グルコース, A e s c u l u s H i p p o c a s t a n u m (マロニエ) 種子抽出物, 乳酸	1.00
H y d r o l i t e (登録商標) 5	1, 2 - ペンタンジオール	3.00
1, 3 - ブチレングリコール	ブチレングリコール	5.00
B i o t i v e (登録商標) エ スクリンセスキ水和物	エスクリン	0.30
エタノール 96%	変性アルコール.	10.00
可溶化剤	P E G - 4 0 水素化ヒマシ油, トリデセス-9, 水（水溶液）	0.50
ジヒドロ塩化オクテニジン		0.10
防腐剤	フェノキシエタノール	0.70
冷却剤 5		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 6】

表 F 3 6

ミネラル入りの洗浄及びクレンジングクリーム（重量％での量）

成分	INCI	量
水	水（水溶液）	加えて100
P i o n i e r（登録商標）N P 3 7 G	ナトリウムカルボマー	1.50
S y m S o l（登録商標）P F - 3	水（水溶液），ペンチレングリコール，ラウ リルスルホ酢酸ナトリウム，オレイルサル コシン酸ナトリウム，塩化ナトリウム，ス ルホ酢酸二ナトリウム，オレイン酸ナトリ ウム，硫酸ナトリウム	5.00
H y d r o v i t o n（登録 商標）2 4	水（水溶液），ペンチレングリコール，グリ セロール，乳酸ナトリウム，乳酸，セリン， 尿素，ソルビトール，塩化ナトリウム，ア ラントイン	1.00
E x t r a p o n e（登録商 標）S i l k G W	水（水溶液），グリセロール，加水分解絹	1.00
H y d r o l i t e（登録商 標）5 G r e e n	H y d r o l i t e（登録商標）5 G r e e n	4.00
A c t i p e a r l s R e d S t a r # D H 1 0 4 0 2 / 6	水（水溶液），プロピレングリコール，アル ギン，ゲランガム，キサントガム，塩化 カルシウム，C I 1 2 4 9 0（顔料R e d 5），雲母（C I 7 7 0 1 9），二酸化チタ ン（C I 7 7 8 9 1）	1.00
1，2－ペンタンジオール（H y d r o l i t e（登録商標） 5）	1，2－ペンタンジオール	0.50
3－フェニルプロパノール		0.70
冷却剤 6		0.30

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 7】

表 F 3 7

ニキビ抑制洗浄薬（重量％での量）

成分(INCI)	量
水（水溶液）	45.70
ポリクアテルニウム-7	0.50
コカミドプロピルベタイン 9,000	9.00
ココグルコシド 2,000	2.00
ポリソルベート80, グリセロール, Gossypium Herbaceum, (綿) 種子油, 水（水溶液）	1.00
トリデセス-9, PEG-5 エチルヘキサン酸, 水（水溶液）	1.00
グリセレス-90 イソステアリン酸, ラウレス-2	0.50
ラウレス硫酸ナトリウム 37,000	37.00
グリセロール, Triticum Vulgare (コムギグルテン, 水(水溶液))	1.00
塩化ナトリウム	0.30
1,2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	1.00
フェノキシエタノール, メチルパラベン, エチルパラベン, ブチルパラベン, プロピルパラベン, イソブチルパラベン	0.30
冷却剤 7	1.50

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 8】

表 F 3 8

日焼け止め製剤（重量％での量）

成分 (INCI)	量
エチルヘキシル桂皮酸	7.50
ベンゾフェノン-3	2.00
ポリグリセリル二量体ソイエート	0.80
ステアリン酸ソルビタン	1.00
酢酸トコフェリル	0.50
ステアリン酸グリセリル PEG-100 ステアリン酸	3.00
PEG-40, 水素化ヒマシ油	1.00
二酸化チタン, 酸化アルミニウム水和物, ジメチコン/メチコンコポリマー	3.00
<i>Butyrospermum parkii</i> (シアバター)	1.00
C12-15 安息香酸アルキル	6.50
ブチレングリコール	5.00
キサントガム	0.30
EDTA 二ナトリウム	0.10
アラントイン	0.10
ポリアクリルアミド, C13-14 イソパラフィン, ラウレス-7	1.00
1, 2-ペンタンジオール (Hydro Lite (登録商標) 5)	5.00
4-tertブチルシクロヘキサノール	1.00
防腐剤防腐剤 (メチルー, ブチルー, エチルー, プロピルパラベン, フェノキシエタノール)	0.30
冷却剤 8	2.00
脱塩水溶液	加えて100

10

20

30

40

50

【表 7 - 3 9】

表 F 3 9

日焼け止めスプレー（重量%での量）

成分	INCI	量
水，脱塩	水（水溶液）	69.50
グリセロール	グリセロール	4.00
1，3－ブチレングリコール	ブチレングリコール	5.00
D－パンテノール	パンテノール	0.50
Lara Care A-200	ガラクトアラビナン	0.25
Baysilone oil M10	ジメチコン	1.00
Edeta BD	EDTA二ナトリウム	0.10
Copherol 1250	酢酸トコフェリル	0.50
Cetiol OE	ジカプリリルエーテル	3.00
Neo Heliopan（登録商標）HMS	ホモサレート	5.00
Neo Heliopan（登録商標）AV	メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	6.00
Neo Heliopan（登録商標）357	ブチルメトキシジベンゾイルメタン	1.00
Corapan TQ	ジエチルヘキシルナフタレート	2.00
アルファビスボロール	ビスボロール	0.10
Pemulen TR-2	アクリレート／C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.25
NaOH、10 %	水酸化ナトリウム	0.60
Hydrolite（登録商標）5	1，2－ペンタンジオール	0.20
フェノキシエタノール	フェノキシエタノール	0.40
Solbrol M	メチルパラベン	0.10
Solbrol P	プロピルパラベン	0.10
冷却剤 9		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 0】

表 F 4 0

日焼け止めスプレー O/W SPE 15 ~ 20 (重量%での量)

成分	INCI	量
Dracorin (登録商標) GO C	オレイン酸クエン酸グリセリル, カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	2.00
Corapan (登録商標) TQ	ジエチルヘキシル 2, 6-ナフタレート	3.00
Neo Heliopan (登録商標) HMS	ホモサレート	7.00
Neo Heliopan (登録商標) OS	サリチル酸エチルヘキシル	5.00
Neo Heliopan (登録商標) 357	ブチルメトキシジベンゾイルメタン	3.00
Isoadipate	アジピン酸ジイソプロピル	6.00
Baysilone (登録商標) Oil M10	ジメチコン	1.00
Edeta (登録商標) BD	EDTA二ナトリウム	0.10
ビタミンE 酢酸塩	酢酸トコフェリル	0.50
ドラゴサントール (登録商標) 100	ビスバロール	0.10
Pemulen (登録商標) TR-2	アクリレート/C10-30 アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.25
水	水 (水溶液)	加えて100
グリセロール 99.5 P.	グリセロール	4.00
ブチレン グリコール	ブチレングリコール	5.00
Neo Heliopan (登録商標) Hydro (103089), 25%水溶液として使用	フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	8.00
Biotive (登録商標) L-アルギニン	アルギニン	0.55
Hydrolite (登録商標) 5	1, 2-ペンタンジオール	0.40
Sobrol M	メチルパラベン	0.30
冷却剤 1		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 1】

表 F 4 1

日焼け止めやわらかクリーム (W/O)、SPF 40 (重量%での量)

成分	INCI	量
Dehymuls PGPH	ポリグリセリル-2-ジポリヒドロキシステアレート	5.00
Copherol 1250	酢酸トコフェリル	0.50
Permulin 3220	オゾセライト	0.50
Zinc ステアリン酸	ステアリン酸亜鉛	0.50
Tegosoft TN	C12-15 安息香酸アルキル	10.00
Neo Heliopan (登録商標) E1000	イソアミル-p-メトキシ桂皮酸	2.00
Neo Heliopan (登録商標) 303	オクトクリレン	5.00
Neo Heliopan (登録商標) MBC	4-メチルベンジリデンショウノウ	3.00
酸化亜鉛, 中性	酸化亜鉛	5.00
水, 蒸留	水 (水溶液)	加えて100
EDETA BD	EDTA二ナトリウム	0.10
グリセロール	グリセロール	4.00
硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム	0.50
Hydrolite (登録商標) 5	1, 2-ペンタンジオール	0.30
Symdiol (登録商標) 68	1, 2-ヘキサンジオール, カプリリルグリコール	0.30
冷却剤 1		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 2】

表 F 4 2

日焼け止め乳剤 (W/O) (重量%での量)

成分	INCI	量
Dehymuls PGPH	ポリグリセリル-2 ジポリヒドロキシステアレート	3.00
蜜蝋 8100	蜜蝋	1.00
Monomuls 90-0-18	オレイン酸グリセリル	1.00
ステアリン酸亜鉛	ステアリン酸亜鉛	1.00
Cetiol SN	イソノナン酸セテアリル	5.00
Cetiol OE	ジカプリリルエーテル	5.00
Tegosoft TN	C12-15 安息香酸アルキル	4.00
ビタミン E	トコフェロール	0.50
Neo Heliopan (登録商標) OS	サリチル酸エチルヘキシル	5.00
Neo Heliopan (登録商標) AV	メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	7.50
Uvinul (登録商標) T150	エチルヘキシルトリアゾン	1.50
水, 蒸留	水 (水溶液)	加えて100
Trilon BD	EDTA二ナトリウム	0.10
グリセロール	グリセロール	5.00
Neo Heliopan (登録商標) AP 10%溶液, NaOHで中和	フェニルジベンズイミダゾール四スルホン酸二ナトリウム	15.00
Hydrolite (登録商標) 5	1, 2-ペンタンジオール	0.25
アルファビスボロール	ビスボロール	0.10
Symocide (登録商標) PT	フェノキシエタノール, トロポロン	0.25
冷却剤 2		1.00

10

20

30

40

50

【表 7 - 4 3】

表 F 4 3

日焼け後ジェル（重量％での量）

成分	INCI	量
SymSol（登録商標）PF-3	水（水溶液）、ペンチレングリコール、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、オレイルサルコシン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、スルホ酢酸二ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム	3.000
グリセロール 99.5P.	グリセロール	5.000
SymHelios（登録商標）1031	ダノン中ベンジリデンジメトキシジメチル	0.100
水	水（水溶液）	加えて100
Pemulen（登録商標）TR-2	アクリレート／C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	1.000
D-パンテノール 75W	パンテノール	0.500
SymFinity（登録商標）1298	Echinacea Purp 尿素抽出物	0.100
Extrapone（登録商標）Pearl GW	水（水溶液）、グリセロール、加水分解真珠、キサンタンガム	1.000
水酸化ナトリウム 10%溶液	水酸化ナトリウム	2.500
エタノール 96%	変性アルコール	15.000
Hydrolite（登録商標）5	1, 2-ペンタンジオール	0.20
Symocide（登録商標）PS	フェノキシエタノール, 1, 2-ヘキサジオール, デシレングリコール	0.50
冷却剤 3		1.00

10

20

30

【表 7 - 4 4】

表 F 4 4

日焼け後ローション（重量％での量）

成分 (INCI)	量
アクリレート／C10-30アクリル酸アルキルクロスポリマー	0.4
ヘキサン酸セテアリルエチル	15.0
ビサボロール	0.2
酢酸トコフェリル	1.0
パンテノール	1.0
アルコール	15.0
グリセロール	3.0
1, 2-ヘキサジオール	0.60
冷却剤 4	1.50
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite（登録商標）5)	4.0
脱塩水溶液	加えて100
トリエタノールアミン	0.2

40

50

【表 7 - 4 5】

表 F 4 5

整髪ジェル（重量%での量）

成分 (INCI)	量
水	加えて100
P V M / M A デカジエンクロスポリマー	0.60
P V P	3.00
ステアリン酸イソセチル	4.00
メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	0.50
アミノメチルプロパノール	0.40
1, 2 - ペンタンジオール (Hydro lite (登録商標) 5)	0.60
S y m D i o l (登録商標) 6 8 T (1, 2 - ヘキサジオール, 1, 2 - オクタジオール, トロポロン)	0.30
フェノキシエタノール	0.20
冷却剤 5	1.50

10

【表 7 - 4 6】

表 F 4 6

シリコーンエマルション（重量%での量）

成分	量
セチルリン酸カリウム, 水素化パームグリセリド	1.00
シクロヘキサシロキサン	4.00
セテアリルアルコール	1.50
フェニルトリメチコン	3.00
ヘプタン酸ステアリル, カプリル酸ステアリル	3.00
ジメチコン	1.00
キサントガム	0.20
p - メトキシ桂皮酸イソアミル	5.00
水	加えて100
メチルプロパンジオール	3.00
1, 2 - ペンタンジオール (Hydro lite (登録商標) 5)	0.30
ジアゾリジニル尿素	0.10
冷却剤 6	1.50

20

30

40

50

【表 7 - 4 7】

表 F 4 7

マイクロエマルジョンジェル (重量%での量)

成分 (INCI)	量
イソステアリン酸グリセロール	1.80
オクトキシグリセロール	1.00
セテアレス-15	5.20
PEG-150ジステアリン酸	1.00
クロロヒドロキシアルミニウム	5.00
イソトリデシルイソノナノエート	3.30
シクロメチコン	6.60
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	0.70
Euxyl (登録商標) K145 (メチルクロロイソチアゾリノン, メチルイソチアゾリノン, プロノポール)	0.10
冷却剤 7	1.00
水	加えて100

10

【表 7 - 4 8】

表 F 4 8

ジェル形態での芳香剤 (重量%での量)

成分 (INCI)	量
脱塩水	加えて100
Genugel (登録商標) X-6424 (カラーギーナン)	2.00
Arkopal (登録商標) N100またはTergitol (登録商標) NP10 (乳化剤)	3.50
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	0.60
Preventol (登録商標) D7 (5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン, 2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オン)	0.10
冷却剤 8	1.00

20

30

【表 7 - 4 9】

表 F 4 9

布地洗浄剤 (重量%での量)

成分 (INCI)	量
水溶液	72.10
ジアルキルエステル メト硫酸アンモニウム	16.60
ポリジメチルシロキサン	0.30
塩化マグネシウム	10.00
1, 2-ペンタンジオール (Hydrolite (登録商標) 5)	0.60
5-クロロ-2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オン及び2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンの混合物	0.10
冷却剤 9 (カプセル化)	0.40

40

50

【表 7 - 5 0】

表 F 5 0

練り歯磨き（重量%での量）

成分 (INCI)	量
脱イオン水	27.52
ソルビトール 70%	45.00
S o l b r o l（登録商標）M N a 塩（p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル）	0.15
リン酸三ナトリウム	0.10
サッカリン，450-倍	0.20
モノフルオロリン酸ナトリウム	1.12
ポリエチレングリコール PEG1500	5.00
S i d e n t 9（研磨性シリカ）	10.00
S i d e n t 22S（増粘性二酸化珪素）	8.00
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.90
二酸化チタン	0.50
ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）	1.50
冷却剤 4	0.01

10

20

【表 7 - 5 1】

表 F 5 1

洗口液（重量%での量）

成分 (INCI)	量
エタノール	10.00
C r e m o p h o r（登録商標）C O 40（BASF，洗浄剤）	1.00
安息香酸	0.12
0.4重量%のペリトリン及び10重量%の冷却剤4を含有するペパーミント・レモンバーム香味剤	0.25
脱塩水	83.46
ソルビトール，70%	5.00
サッカリンナトリウム450	0.07
L - B l u e 5000 e. c.，1%水溶液（染料）	0.10

30

40

50

【表 7 - 5 2】

表 F 5 2

口臭に対して有効な歯垢に対する練り歯磨き（重量%での量）

成分 (INCI)	量
N a -カルボキシメチルセルロース	1.00
グリセロール	12.50
ソルビトール 70%, 水溶液	29.00
N a -サッカリン酸	0.20
N a -フッ化物	0.22
アザシクロヘプタン-2, 2-ニリン酸, ニナトリウム塩	1.00
プロクロロフェン	0.10
ペパーミント風味	0.90
冷却剤 1	0.10
パセリ種子油	0.15
研磨性シリカ	15.00
増粘性シリカ	5.00
ドデシル硫酸ナトリウム (S D S)	1.50
蒸留水	加えて100

10

20

【表 7 - 5 3】

表 F 5 3

洗口液機能付き練り歯磨き（重量%での量）

成分 (INCI)	量
ソルビトール	40.00
グリセロール	20.00
エタノール	5.00
水	加えて100
S o l b r o l M, N a 塩 (メチルパラベン, N a 塩)	0.15
N a -モノフルオロリン酸	0.75
サッカリン	0.20
S i d e n t 9 (研磨性シリカ)	20.00
S i d e n t 2 2 S (増粘性二酸化珪素)	2.00
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.30
ラウリル硫酸ナトリウム (S D S)	1.20
色彩 (1%水溶液)	0.50
冷却剤 1	1.00

30

40

50

【表 7 - 5 4】

表 F 5 4

他の練り歯磨き製剤（重量%での量）

成分	量
脱塩水	22.00
ソルビトール（70%）	45.00
Solbro1（登録商標）M, ナトリウム塩（Bayer AG, p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル）	0.15
リン酸三ナトリウム	0.10
サッカリン, 450倍	0.20
モノフルオロリン酸ナトリウム	1.12
ポリエチレングリコール 1500	5.00
Sident 9（研磨性シリカ）	10.00
Sident 22S（増粘性二酸化珪素）	8.00
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.90
二酸化チタン	0.50
脱塩水	4.53
ラウリル硫酸ナトリウム	1.50
冷却剤 1	1.00

10

20

【0633】

食品のための製剤化実施例

【0634】

以下の製剤化実施例 F 5 5 ~ F 6 3 は化粧品及び医薬品のための多種多様な製剤を示す。冷却剤 1 はここでは化合物 1 に係る本発明に係る冷却剤を意味し、冷却剤 2 は化合物 8 を意味し、冷却剤 3 は化合物 14 を意味し、冷却剤 4 は化合物 27 を意味し、冷却剤 5 は化合物 39 を意味し、冷却剤 6 は化合物 40 を意味し、冷却剤 7 は化合物 41 を意味し、冷却剤 8 は化合物 42 を意味し、冷却剤 9 は化合物 51 を意味する。

30

【表 7 - 5 5】

表 F 5 5

チューインガム（重量%での量）

成分 (INCI)	量
チューインガム基剤（「ガム基剤」）	15-25
グルコースシロップ	20-30
粉砂糖	50-60
冷却剤 1	0.001-10
可塑剤（例えば、グリセロール）	1-2
水	3-6

40

50

【表 7 - 5 6】

表 F 5 6

他のチューインガム製剤（重量％での量）

成分(INCI)	量 I	量 II	量 III
チューインガム基剤 K 2 (28.5%テルペン樹脂, 33.9%ポリ酢酸ビニル (MW=14000), 16.25%水素化植物油, 5.5%モノー及びジグリセリド, 0.5%ポリイソブテン (MW75000), 2.0%ブチルゴム (イソブテン-イソブレンコポリマー), 4.6%非晶質二酸化珪素 (含水量約2.5%), 0.05%抗酸化剤 t e r t -ブチルヒドロキシトルエン (BHT), 0.2%レシチン, 及び8.5%炭酸カルシウム).	25.30	27.30	26.30
ソルビトール	61.48	59.48	61.48
グリセロール	2.40	2.40	2.40
レシチン	7.00	7.00	7.00
アスパルテーム	0.14	0.14	0.14
カプセル化アスパルテーム	0.68	0.68	0.68
メントール, スプレー乾燥	0.50	-	
チェリー風味, スプレー乾燥	-	1.20	
冷却剤 1	2.50	1.80	1.68

10

20

【表 7 - 5 7】

表 F 5 7

無糖チューインガム（重量％での量）

成分(INCI)	量 I	量 II
チューインガム基剤, 「J a g u m T」会社	30.00	30.00
ソルビトール, 粉末化	39.00	39.00
I s o m a l t (登録商標) (P a l a t i n i t G m b H)	9.50	9.50
キシリトール	2.00	2.00
マンニトール	3.00	3.00
A s p a r t a m (登録商標)	0.10	0.10
A c e s u l f a m (登録商標) K	0.10	0.10
E m u l g u m (登録商標) (C o l l o i d e s N a t u r e l s, I n c.)	0.30	0.30
ソルビトール, 70%	14.00	14.00
グリセロール	1.00	1.00
5重量%の冷却剤2を含有するスペアミント-ペパーミント-ユーカリ香味剤	1.00	-
冷却剤 2, 純粋	-	1.20

30

40

50

【表 7 - 5 8】

表 F 5 8

プリン、(100ml 用) レシピ (重量%での量)

成分 (INCI)	量
脱脂粉乳	10.715
スクロース	5.000
Novelose デンプン, National Starch	7.000
植物油混合物	2.200
カラーギーナン	0.016
バニラ香味剤	0.500
ステアロイル-2-ラクチル酸ナトリウム	0.095
黄色染料	0.189
リン酸マグネシウム	0.165
ビタミンプレミックス	1.840
微量元素プレミックス	0.015
冷却剤 3	0.500
水	81.940

10

20

【表 7 - 5 9】

表 F 5 9

歯応えがあるスイーツ (重量%での量)

成分 (INCI)	量
水	7.80
砂糖 (精製 C 4)	42.10
グルコースシロップ (デキストロース 40)	37.30
硬化植物脂肪, 融点 32-36℃	6.60
レシチン (乳化剤, ダイズレシチン)	0.30
ゼラチン (豚肉ゼラチン)	0.80
Fondant 型-S 30	4.80
ラズベリー風味	0.22
冷却剤 4	0.08

30

【表 7 - 6 0】

表 F 6 0

フルーツガム (重量%での量)

成分 (INCI)	量
水	23.60
スクロース	34.50
グルコースシロップ, DE 40	31.89
Iso Syrup C*Tru Sweet 0 1750 (Cerestar GmbH)	1.50
ゼラチン 240 Bloom	8.20
黄色及び赤色の染料	0.01
クエン酸	0.20
冷却剤 5	0.10

40

50

【表 7 - 6 1】

表 F 6 1

直接消費用ゼラチンカプセル（重量%での量）

成分 (INCI)	量
ゼラチン殻：	
グリセロール	2.014
ゼラチン 240 Bloom	7.91
スクラロース	0.065
アルラレッド	0.006
ブリリアントブルー	0.005
コア組成：	
植物油トリグリセリド（ココナツ油一画分）	79.39
シナモンアニス風味	10.00
ネオテーム及びアスパルテーム	0.01
スクラロース	0.22
冷却剤 6	0.33
バニリン	0.05

10

20

【表 7 - 6 2】

表 F 6 2

非スティック型チューインガム（重量%での量）

成分 (INCI)	量 I	量 II	量 III
チューインガム基剤 K1（2.0%ブチルゴム（イソブテン-イソプレンコポリマー，MW 40000），6.0%ポリイソブテン（MW = 43800），43.5%ポリ酢酸ビニル（MW = 12000），31.5%ポリ酢酸ビニル（MW = 47000），6.75%トリアセチン及び10.25%炭酸カルシウム）	26.00	26.00	26.00
トリアセチン	0.25	0.25	0.25
レシチン	0.50	0.50	0.50
ソルビトール，結晶	加えて100	加えて100	加えて100
マンニトール	15.30	15.20	15.10
グリセロール	12.10	12.00	11.80
アスパルテーム	0.17	0.17	0.17
カプセル化アスパルテーム	1.08	1.08	1.08
非晶質シリカ	1.00	1.00	1.00
綿実油	0.05	0.05	0.05
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（E-432）	1.00	1.00	1.00
カプセル化スペアミント香味剤（I-カルボンを含む）	0.20	0.10	0.20
カプセル化ウインターグリーン香味剤（サリチル酸メチルを含む）	-	0.20	-
冷却剤 7	1.00	1.40	1.70

30

40

50

【表 7 - 6 3】

表 F 6 3

中に液状で粘性のものが詰まったのだ餡（中心が満たされた硬い餡玉）（重量％での量）

成分 (INCI)	量 I	量 II
混合物 A（殻）（80％のスイーツ）		
砂糖（スクロース）	58.12	49.39
混合物 A（殻）（80％のスイーツ）		
グルコースシロップ（固形分 80％）	41.51	49.37
冷却剤 1	0.17	0.25
I - メントール	0.10	-
レモン油	0.10	0.10
クエン酸	-	0.91
合計：	100	100
混合物 B（コア）（20％のスイーツ）		
高フルクトースコーンシロップ（固形砂糖分 85％，15％弱の水）	84.38	84.36
グリセロール	15.00	15.00
レシチン	0.02	0.02
シナモン油	-	0.32
スペアミント油	0.28	-
カプサイシン	0.05	-
バニリルアルコール - n - ブチルエーテル	-	0.10
5％水溶液としての赤色染料	0.20	0.20
バニリン	0.07	-
合計：	100	100

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP2021/081954
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 213/74</i> (2006.01)i; <i>C07C 43/205</i> (2006.01)i; <i>C07D 241/20</i> (2006.01)i; <i>C07D 317/48</i> (2006.01)i; <i>C07D 333/70</i> (2006.01)i; <i>C07D 405/12</i> (2006.01)i; <i>C07D 405/14</i> (2006.01)i; <i>C07D 409/12</i> (2006.01)i; <i>A61K 31/4427</i> (2006.01)i; <i>A61P 29/00</i> (2006.01)i; <i>A23L 33/10</i> (2016.01)i; <i>A61Q 19/00</i> (2006.01)i; <i>C07C 217/58</i> (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; C07C; A61Q Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2995611 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 16 March 2016 (2016-03-16) page 101, paragraph 19; claim 1	1-25
A	WO 2012120398 A1 (PFIZER LTD [GB]; GLOSSOP PAUL ALAN [GB] ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13) page 1; claim 1; example 1	1-25
X	Pubchem. "[2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]([2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl)methyl]amine hydrochloride" 22 June 2010 (2010-06-22), abstract No. Database accession no. 45899061, Retrieved from: PubChem [online] XP055829606 compound 45899061	1-10
X	Pubchem. "1-[6-(Azepan-1-yl)pyridin-3-yl]-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)methanamine" 25 November 2010 (2010-11-25), abstract No. Database accession no. 47039111, Retrieved from: PubChem [online] XP055829646 compound 47039111	1-8,10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 April 2022		Date of mailing of the international search report 11 May 2022
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Grassi, Damian Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/081954

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pubchem. "[2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]([2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)methyl])amine" 25 April 2017 (2017-04-25), abstract No. Database accession no. 126802055, Retrieved from: PubChem [online] XP055829650 compound 126802055	1-8,10
X	Pubchem. "[2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]([2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl])amine hydrochloride" 03 December 2011 (2011-12-03), abstract No. Database accession no. 53538800, Retrieved from: PubChem [online] XP055829656 compound 53538800	1-10
X	Pubchem. "[2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]([6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl])amine hydrochloride" 08 March 2012 (2012-03-08), abstract No. Database accession no. 56809181, Retrieved from: PubChem [online] XP055829664 compound 56809181	1-10
X	Pubchem. "N-[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]-1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-amine hydrochloride" 25 November 2010 (2010-11-25), abstract No. Database accession no. 47038849, Retrieved from: PubChem [online] XP055829826 compound 47038849	1-10
X	Pubchem. "[2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]([6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl])amine hydrochloride" 25 November 2010 (2010-11-25), abstract No. Database accession no. 47038827, Retrieved from: PubChem [online] XP055829852 compound 47038827	1-10
X	Pubchem. "[3,4-Dimethoxyphenyl)methyl]([2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)methyl])amine" 25 November 2010 (2010-11-25), abstract No. Database accession no. 47052493, Retrieved from: Pubchem [online] XP055840726 compound 47052493	1-8,10
X	PubChem. "N-(furan-2-ylmethyl)-1-(2-piperidin-1-ylpyridin-4-yl)methanamine" 22 September 2016 (2016-09-22), abstract No. Database accession no. 121695261, Retrieved from: PubChem [online] XP055915947 compound 47052493	1-8,10
X	Pubchem. "[3,4-dimethoxyphenyl)methyl]([2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-4-yl)methyl])amine" 29 May 2009 (2009-05-29), abstract No. Database accession no. 38049971, Retrieved from: PubChem [online] XP055915958 compound 47052493	1-8,10
A	EP 2614860 A2 (UNIV MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE [ES] ET AL.) 17 July 2013 (2013-07-17)	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/081954

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-25(in part)

Compounds 1-26, 28-38, 43a, 45, 46, 51a-55, 57, 66 and 74 according to claim 8 (benzodioxol-4-yl or correspondingly not-condensed).

10

2. claims: 1-25(in part)

Compounds 27, 39-44, 47-51, 56, 58, 61, 70, 73, 75-81, 83-85 and 87-89 according to claim 8 (pyridines).

3. claims: 1-25(in part)

Compounds 59, 63, 68, 69 and 72 according to claim 8 (thiophenes).

4. claims: 1-25(in part)

Compounds 60, 62, 64, 65, 67, 71, 82, 86 and 90 according to claim 8 (phenyles).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

20

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: **1-25(in part)**

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

30

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2021/081954

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
EP	2995611	A1	16 March 2016	AU	2014263615	A1	26 November 2015
				BR	112015028075	A2	25 July 2017
				CA	2911037	A1	13 November 2014
				CN	105263901	A	20 January 2016
				EP	2995611	A1	16 March 2016
				ES	2645847	T3	11 December 2017
				IL	242491	A	30 May 2019
				JP	6200495	B2	20 September 2017
				JP	WO2014181788	A1	23 February 2017
				KR	20160005347	A	14 January 2016
				MX	362192	B	08 January 2019
				NZ	714111	A	29 March 2019
				RU	2015152201	A	14 June 2017
				SG	11201509244X	A	30 December 2015
				TW	201522288	A	16 June 2015
				US	2016115119	A1	28 April 2016
				WO	2014181788	A1	13 November 2014
WO	2012120398	A1	13 September 2012	NONE			
EP	2614860	A2	17 July 2013	EP	2614860	A2	17 July 2013
				ES	2377785	A1	02 April 2012
				JP	2013537887	A	07 October 2013
				JP	2017036298	A	16 February 2017
				JP	2019131621	A	08 August 2019
				JP	2021107422	A	29 July 2021
				US	2013245231	A1	19 September 2013
				US	2015313854	A1	05 November 2015
				US	2017049728	A1	23 February 2017
				US	2017071875	A1	16 March 2017
				WO	2012032209	A2	15 March 2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2021/081954

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

10

20

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitslichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. **1-25 (teilweise)**
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung;; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

30

40

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☒ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2021/081954

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D213/74 C07C43/205 C07D241/20 C07D317/48 C07D333/70 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/12 A61K31/4427 A61P29/00 A23L33/10 A61Q19/00 C07C217/58		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D C07C A61Q		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 2 995 611 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 16. März 2016 (2016-03-16) Seite 101, Absatz 19; Anspruch 1 -----	1-25
A	WO 2012/120398 A1 (PFIZER LTD [GB]; GLOSSOP PAUL ALAN [GB] ET AL.) 13. September 2012 (2012-09-13) Seite 1; Anspruch 1; Beispiel 1 ----- -/-	1-25
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
27. April 2022		11/05/2022
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäische Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Grassi, Damian

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2021/081954

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE PubChem [Online] 22. Juni 2010 (2010-06-22), Pubchem: "[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl] ([2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl)methyl]amine hydrochloride", XP055829606, Database accession no. 45899061 Verbindung 45899061 -----	1-10
X	DATABASE PubChem [Online] 25. November 2010 (2010-11-25), Pubchem: "1-[6-(Azepan-1-yl)pyridin-3-yl]-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)methanamine", XP055829646, Database accession no. 47039111 Verbindung 47039111 -----	1-8,10
X	DATABASE PubChem [Online] 25. April 2017 (2017-04-25), Pubchem: "[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl] ([2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)methyl]amine", XP055829650, Database accession no. 126802055 Verbindung 126802055 -----	1-8,10
X	DATABASE PubChem [Online] 3. Dezember 2011 (2011-12-03), Pubchem: "[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl] ([2-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl]amine hydrochloride", XP055829656, Database accession no. 53538800 Verbindung 53538800 -----	1-10
X	DATABASE PubChem [Online] 8. März 2012 (2012-03-08), Pubchem: "[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl] ([6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl]amine hydrochloride", XP055829664, Database accession no. 56809181 Verbindung 56809181 ----- -/--	1-10

3

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

Seite 2 von 3

10

20

30

40

50

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2021/081954

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE PubChem [Online] 25. November 2010 (2010-11-25), Pubchem: "N-[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl]-1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-amine hydrochloride", XP055829826, Database accession no. 47038849 Verbindung 47038849 -----	1-10
X	DATABASE PubChem [Online] 25. November 2010 (2010-11-25), Pubchem: "[(2H-1,3-Benzodioxol-4-yl)methyl] ([6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)methyl] amine hydrochloride", XP055829852, Database accession no. 47038827 Verbindung 47038827 -----	1-10
X	DATABASE Pubchem [Online] 25. November 2010 (2010-11-25), Pubchem: "[(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl] ([2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)methyl] amine", XP055840726, Database accession no. 47052493 Verbindung 47052493 -----	1-8,10
X	DATABASE PubChem [Online] 22. September 2016 (2016-09-22), PubChem: "N-(furan-2-ylmethyl)-1-(2-piperidin-1-ylpyridin-4-yl)methanamine", XP055915947, Database accession no. 121695261 Verbindung 47052493 -----	1-8,10
X	DATABASE PubChem [Online] 29. Mai 2009 (2009-05-29), Pubchem: "[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl] ([2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-4-yl)methyl] amine", XP055915958, Database accession no. 38049971 Verbindung 47052493 -----	1-8,10
4	A EP 2 614 860 A2 (UNIV MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE [ES] ET AL.) 17. Juli 2013 (2013-07-17) -----	1-25
3		

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2021/081954

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 2995611	A1	16-03-2016	
		AU 2014263615 A1	26-11-2015
		BR 112015028075 A2	25-07-2017
		CA 2911037 A1	13-11-2014
		CN 105263901 A	20-01-2016
		EP 2995611 A1	16-03-2016
		ES 2645847 T3	11-12-2017
		IL 242491 A	30-05-2019
		JP 6200495 B2	20-09-2017
		JP WO2014181788 A1	23-02-2017
		KR 20160005347 A	14-01-2016
		MX 362192 B	08-01-2019
		NZ 714111 A	29-03-2019
		RU 2015152201 A	14-06-2017
		SG 11201509244X A	30-12-2015
		TW 201522288 A	16-06-2015
		US 2016115119 A1	28-04-2016
		WO 2014181788 A1	13-11-2014
WO 2012120398	A1	13-09-2012	KEINE
EP 2614860	A2	17-07-2013	
		EP 2614860 A2	17-07-2013
		ES 2377785 A1	02-04-2012
		JP 2013537887 A	07-10-2013
		JP 2017036298 A	16-02-2017
		JP 2019131621 A	08-08-2019
		JP 2021107422 A	29-07-2021
		US 2013245231 A1	19-09-2013
		US 2015313854 A1	05-11-2015
		US 2017049728 A1	23-02-2017
		US 2017071875 A1	16-03-2017
		WO 2012032209 A2	15-03-2012

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2021/081954

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich: 1. Ansprüche: 1-25 (teilweise) Verbindungen 1-26, 28-38, 43a, 45, 46, 51a-55, 57, 66 und 74 gemäß Anspruch 8 (Benzodioxol-4-yl oder entsprechend nicht kondensiert). --- 2. Ansprüche: 1-25 (teilweise) Verbindungen 27, 39-44, 47-51, 56, 58, 61, 70, 73, 75-81, 83-85 und 87-89 gemäß Anspruch 8 (Pyridine). --- 3. Ansprüche: 1-25 (teilweise) Verbindungen 59, 63, 68, 69 und 72 gemäß Anspruch 8 (Thiophene). --- 4. Ansprüche: 1-25 (teilweise) Verbindungen 60, 62, 64, 65, 67, 71, 82, 86 und 90 gemäß Anspruch 8 (Phenyle). ---	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	8/34 (2006.01)	A 6 1 K	8/34	
A 6 1 K	8/35 (2006.01)	A 6 1 K	8/35	
A 6 1 K	8/37 (2006.01)	A 6 1 K	8/37	
A 6 1 K	8/9789(2017.01)	A 6 1 K	8/9789	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/08	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 2 3 L	27/00 (2016.01)	A 2 3 L	27/20	G
A 2 3 L	27/30 (2016.01)	A 2 3 L	27/20	F
A 2 3 L	27/21 (2016.01)	A 2 3 L	27/00	C
A 2 3 K	20/105 (2016.01)	A 2 3 L	27/30	C
		A 2 3 L	27/00	1 0 1 A
		A 2 3 L	27/30	A
		A 2 3 L	27/30	Z
		A 2 3 L	27/21	Z
		A 2 3 L	27/00	1 0 1 Z
		A 2 3 L	27/00	1 0 1 B
		A 2 3 K	20/105	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シュトゥールマン, ドミニク

ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミンデン, フランツ-リスト-ヴェーク 8

(72)発明者 ハンス, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミンデン, ベルクブリック 7 アー

(72)発明者 マトゥシコ, ガブリエラ

ドイツ連邦共和国 3 8 1 0 0 ブラウンシュヴァイク, シェッペンシュテッター シュトラーセ 4 0

(72)発明者 フーベ, サスキア

ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミンデン, アラースハイマーシュトラーセ 2 5

(72)発明者 ジョアン, ブノワ

ドイツ連邦共和国 3 7 6 0 3 ホルツミンデン, シュパーレンベルクシュトラーセ 1 8

F ターム (参考) 2B150 AB04

4B047 LB08 LB09 LF01 LF02 LF03 LF04 LF05 LF07 LF08 LF09

LG05 LG06 LG08 LG14 LG15 LG17 LG20 LG25 LG31 LG32

4C076 AA53 BB31 CC04 CC18 DD37A DD49T DD60T FF61

4C083 AA121 AA122 AB032 AB242 AB332 AC072 AC101 AC112 AC121 AC122

AC151 AC171 AC172 AC182 AC211 AC212 AC242 AC252 AC302 AC341 AC352

AC371 AC392 AC402 AC422 AC472 AC482 AC531 AC532 AC581 AC641 AC642

AC692 AC712 AC782 AC792 AC841 AC842 AC851 AC852 AC861 AC862 AD132

AD152 AD162 AD172 AD432 AD531 AD532 BB51 CC23 CC33 CC38 DD21

DD23