



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035817

(51)⁷ C09K 3/00; C12G 3/06; A23G 3/34; (13) B
A23G 3/36; A23G 4/06; A23G 9/32;
A23L 2/38; A23L 2/56; A23L 27/20;
A61K 8/42; A61Q 11/00; A61Q 19/10;
A61Q 5/02; C07C 233/60; C07C 233/61;
A23F 3/40; A23F 5/46

(21) 1-2019-03677

(22) 09/01/2018

(86) PCT/JP2018/000208 09/01/2018

(87) WO 2018/131575 19/07/2018

(30) 2017-001852 10/01/2017 JP

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/11/2019 380A

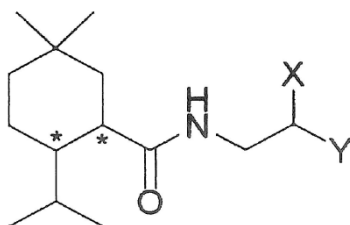
(73) TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION (JP)
37-1, Kamata 5-chome, Ota-ku, Tokyo 1448721 (JP)

(72) ITOH Hisanori (JP); MATSUMOTO Takaji (JP); SATO Tomoharu (JP); HARADA Makoto (JP); OTAKE Masaya (JP); OTSUKA Masashi (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DẪN XUẤT METYL MENTHOL VÀ CHẾ PHẨM TẠO CẢM GIÁC MÁT CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất metyl menthol có thể sử dụng làm chất tạo cảm giác mát hoặc tác nhân kích thích cảm giác mà không có cảm giác khó chịu, mùi khác thường, vị đắng, và vị tương tự không mong muốn và ưu việt về khả năng lưu giữ cảm giác sảng khoái hoặc cảm giác mát. Chế phẩm tạo cảm giác mát theo sáng chế chứa dẫn xuất metyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1). [Trong công thức (1), ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng, X biểu diễn nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, và Y là nhóm aryl C₆₋₂₀ được thế một cách tùy chọn.]



(1)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất methyl menthol mới và chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất methyl menthol. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm kích thích cảm giác chứa chế phẩm tác nhân làm mát, và chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị và các sản phẩm, mà mỗi sản phẩm được pha trộn với chế phẩm kích thích cảm giác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cho đến nay, các tác nhân làm mát mà tạo ra cảm giác sảng khoái (cảm thấy sảng khoái) hoặc cảm giác mát (cảm thấy mát), cụ thể là có tác dụng làm mát, trên da người, khoang miệng, mũi và cổ họng được sử dụng trong các loại sản phẩm đánh răng, đồ ngọt (ví dụ, kẹo cao su, kẹo, và tương tự), thuốc lá, thuốc cao, mỹ phẩm, và tương tự. Để làm chất tạo hương vị mà cung cấp cảm giác sảng khoái hoặc cảm giác mát như thế, hiện nay 1-menthol được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, tác dụng làm mát của 1-menthol có điểm yếu là tác dụng làm mát của nó thiếu tính tồn lưu, và tác dụng làm mát được nâng cao khi lượng sử dụng của nó được tăng lên nhưng đôi khi có kèm theo vị đắng.

Bên cạnh 1-menthol, một số lượng lớn các hợp chất đã được đề xuất và cũng được sử dụng làm các hợp chất có tác dụng làm mát. Trong ví dụ về các hợp chất đã được đề xuất cho đến nay có tác dụng làm mát khác với 1-menthol, p-menthan được thế ở vị trí 3 (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 1), p-menthan-3-carboxamit được thế ở vị trí N (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 2 và tài liệu sáng chế 3), 1-menthyl glucosit (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 4), 3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 5), 1-menthyl-3-hydroxybutyrat (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 6), 1-alkoxy-3-(1-menthoxy)propan-2-ol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 7), các 3-hydroxymetyl-p-menthan este (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 8), N-axetylglyxin menthan methyl este (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 9), 1-isopulegol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 10), (2S)-3-[(1R,2S,5R)-[5-methyl-2-(1-metyletyl)xyclohexyl]oxy]-1,2-propandiol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 11), 2-hydroxymetyl menthol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 12), menthoxyalkan-1-ol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 13), (1-menthyloxy alkoxy)alkanol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 14), các p-menthan carboxamit được thế ở vị trí N (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 15 và

tài liệu sáng chế 16), amit của axit amin N- α -(menthancacbonyl) (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 17), các dẫn xuất isopulegol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 18), các dẫn xuất methyl menthol (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 19), và chất tương tự có thể được đề cập.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP S47-16647 A

Tài liệu sáng chế 2: JP S47-16648 A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2007-530689 A

Tài liệu sáng chế 4: JP S48-33069 A

Tài liệu sáng chế 5: JP S58-88334 A

Tài liệu sáng chế 6: JP S61-194049 A

Tài liệu sáng chế 7: JP H02-290827 A

Tài liệu sáng chế 8: JP H05-255186 A

Tài liệu sáng chế 9: JP H05-255217 A

Tài liệu sáng chế 10: JP H06-65023 A

Tài liệu sáng chế 11: JP H07-82200 A

Tài liệu sáng chế 12: JP H07-118119 A

Tài liệu sáng chế 13: JP 2001-294546 A

Tài liệu sáng chế 14: JP 2005-343915 A

Tài liệu sáng chế 15: JP 2007-511546 A

Tài liệu sáng chế 16: JP 2011-530608 A

Tài liệu sáng chế 17: JP 2008-115181 A

Tài liệu sáng chế 18: WO 2013/033501 A1

Tài liệu sáng chế 19: WO 2016/153011 A1

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Tuy nhiên, cho đến nay các tác nhân làm mát được được mô tả ở trên có tác dụng làm mát ở mức độ nhất định, nhưng vẫn chưa đủ thỏa mãn xét về tính tồn lưu tác dụng làm mát hoặc tương tự. Ngoài ra, tác dụng kích thích cảm giác cần phải được cải thiện hơn nữa.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất methyl menthol mới mà không có cảm giác kích thích, mùi khác thường, vị đắng, hoặc vị tương tự không mong muốn, và có thể được sử dụng làm tác nhân làm mát hoặc chất kích thích cảm giác ưu việt về tính tồn lưu cảm giác sáng khoái hoặc cảm giác mát.

Ngoài ra, mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất methyl menthol mới, và chế phẩm kích thích cảm giác chứa chế phẩm tác nhân làm mát.

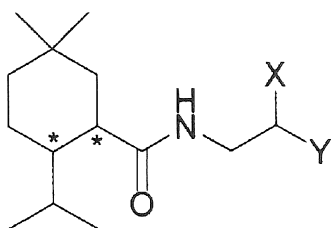
Hơn nữa, mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm tạo hương vị hoặc chế phẩm tạo mùi hương được pha trộn với chế phẩm kích thích cảm giác và các sản phẩm được pha trộn với chế phẩm kích thích cảm giác hoặc chế phẩm tạo hương vị hoặc chế phẩm tạo mùi hương.

Giải quyết vấn đề

Với mục đích đạt được các mục đích được mô tả ở trên, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu và đã phát hiện ra dẫn xuất methyl menthol mới, mà có nhóm hữu cơ cụ thể tại vị trí 1 của khung methyl menthol, có tác dụng làm mát mạnh và ưu việt về tính tồn lưu của nó, không có vị đắng và có tác dụng như chất làm mát và hơn nữa là chất kích thích cảm giác, và đã hoàn thành sáng chế.

Nghĩa là, sáng chế đề cập đến các mục từ [1] đến [19] dưới đây.

[1] Chế phẩm tác nhân làm mát bao gồm dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) dưới đây:

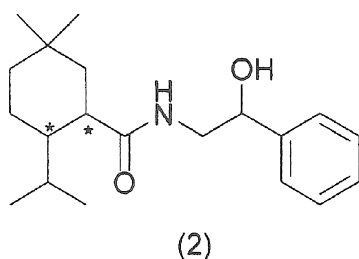


(1)

trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng, X biểu diễn nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, và Y biểu diễn nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon mà có thể có nhóm thế.

[2] Chế phẩm tác nhân làm mát theo mục [1] nêu trên, trong đó X trong công thức chung (1) biểu diễn nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm axetoxy, nhóm oxo, hoặc nhóm metyl, và Y trong công thức chung (1) biểu diễn nhóm phenyl mà có thể có nhóm thế.

[3] Chế phẩm tác nhân làm mát theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó công thức chung (1) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo (2) dưới đây:



trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng.

[4] Chế phẩm tác nhân làm mát theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] nêu trên, còn bao gồm ít nhất là một loại chất làm mát khác với dẫn xuất metyl menthol.

[5] Chế phẩm tác nhân làm mát theo mục [4] nêu trên, trong đó chất làm mát khác với dẫn xuất metyl menthol ít nhất là một chất làm mát được chọn từ nhóm gồm có:

một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ menthol, menthon, campho, pulegol, isopulegol, xineol, cubenol, menthyl axetat, pulegyl axetat, isopulegyl axetat, menthyl salixylat, pulegyl salixylat, isopulegyl salixylat, 3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-metyl-3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-(1-menthoxy)etan-1-ol, 3-(1-menthoxy)propan-1-ol, 4-(1-menthoxy)butan-1-ol, menthyl 3-hydroxybutanoat, menthyl glyoxylat, p-menthan-3,8-diol, 1-(2-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etanon, menthyl lactat, menthon glyxerin ketal, menthyl-2-pyrolidon-5-cacboxylat, monomethyl succinat, các muối kim loại kiềm của monomethyl succinat, các muối kim loại kiềm thổ của monomethyl succinat, monomethyl glutarat, các muối kim loại

kiềm của monomenthyl glutarat, các muối kim loại kiềm thổ của monomenthyl glutarat, N-{[5-metyl-2-(1-metyletyl)xyclohexyl]cacbonyl}glyxin, este của glyxerol với axit p-menthan-3-carboxylic, menthol propylen glycol cacbonat, menthol etylen glycol cacbonat, p-menthan-2,3-diol, 2-isopropyl-N,2,3-trimetylbutanamit, N-etyl-p-menthan-3-cacboxamit, 3-(p-menthan-3-cacboxamit) etyl axetat, N-(4-metoxypheyl)-p-menthan cacboxamit, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-xyclopropyl-p-menthan cacboxamit, N-(4-xyanometylphenyl)-p-menthancacboxamit, N-(2-pyridin-2-yl)-3-p-menthancacboxamit, N-(2-hydroxyetyl)-2-isopropyl-2,3-dimetylbutanamit, N-(1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl)-2,2-dietylbutanamit, (2-isopropyl-5-metylxclohexyl)amit của axit xyclopropanocarboxylic, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-[4-(2-amino-2-oxoetyl)phenyl]-p-menthancacboxamit, 2-[(2-p-menthoxy)etoxy]etanol, 2,6-dietyl-5-isopropyl-2-metyltetrahydropyran, trans-4-tert-butylxclohexanol, N-[4-(xyanometyl)phenyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxclohexylcacboxamit, và N-[3-hydroxy-4-metoxypheyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxclohexylcacboxamit;

một hoặc nhiều loại rượu đường được chọn từ xylitol, erytritol, dextroza, và sorbitol; và

một hoặc nhiều loại sản phẩm tự nhiên được chọn từ tinh dầu bạc hà Nhật Bản, tinh dầu bạc hà Âu, tinh dầu bạc hà lục, và dầu khuynh diệp.

[6] Chế phẩm kích thích cảm giác bao gồm chế phẩm tác nhân làm mát theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên.

[7] Chế phẩm kích thích cảm giác theo mục [6] nêu trên, còn bao gồm ít nhất là một loại chất làm ấm.

[8] Chế phẩm kích thích cảm giác theo mục [7] nêu trên, trong đó chất làm ấm ít nhất là một chất làm ấm được chọn từ nhóm gồm có:

một hoặc nhiều loại hợp chất được chọn từ vanillyl metyl ete, vanillyl etyl ete, vanillyl propyl ete, vanillyl isopropyl ete, vanillyl butyl ete, vanillyl amyl ete, vanillyl isoamyl ete, vanillyl hexyl ete, isovanillyl metyl ete, isovanillyl etyl ete, isovanillyl propyl ete, isovanillyl isopropyl ete, isovanillyl butyl ete, isovanillyl amyl ete, isovanillyl isoamyl ete, isovanillyl hexyl ete, etyl vanillyl metyl ete, etyl vanillyl etyl ete, etyl vanillyl propyl ete, etyl vanillyl isopropyl ete, etyl vanillyl butyl ete, etyl vanillyl amyl ete, etyl vanillyl isoamyl ete, etyl vanillyl hexyl ete, vanillin propylen

glycol axetal, isovanillin propylen glycol axetal, etyl vanillin propylen glycol axetal, vanillyl butyl ete axetat, isovanillyl butyl ete axetat, etyl vanillyl butyl ete axetat, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-metoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-hydroxy-4'-metoxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-etoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, capsaixin, dihydrocapsaixin, nordihydrocapsaixin, homodihydrocapsaixin, homocapsaixin, bis-capsaixin, trishomocapsaixin, nornorcapsaixin, norcapsaixin, capsaixinol, vanillyl caprylamit (vanillylamit của axit octylic), vanillyl pelargonamit (vanillylamit của axit nonylic), vanillyl caproamit (vanillylamit của axit dexylic), vanillyl undecanamit (vanillylamit của axit undexylic), N-trans-feruloyltyramin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, N-trans-feruloylpiperidin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E-pentenoylpiperidin, N-5-(4-hydroxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, piperin, isopiperin, chavixin, isochavicin, piperamin, piperettin, piperolein B, retrofractamit A, piperxit, guineensit, piperilin, piperamit C5:1 (2E), piperamit C7:1 (6E), piperamit C7:2 (2E,6E), piperamit C9:1 (8E), piperamit C9:2 (2E,8E), piperamit C9:3 (2E,4E,8E), fagaramit, sanshool-I, sanshool-II, hydroxysanshool, sanshoamit, gingerol, shogaol, zingeron, metylgingerol, paradol, spilanthol, chavixin, polygodial (tadeonal), isopolygodial, dihydropolygodial, và tadeon; và

một hoặc nhiều loại sản phẩm tự nhiên được chọn từ dầu ớt, nhựa dầu ớt, nhựa dầu gừng, nhựa dầu cúc áo hoa vàng (chiết xuất từ cây cúc áo hoa vàng *Spilanthus oleracea*), chiết xuất hồ tiêu Nhật Bản (sansho), sanshoamit (alkaloid chiết xuất từ quả hồ tiêu Nhật Bản tươi), chiết xuất hạt tiêu đen, chiết xuất hạt tiêu trắng, và chiết xuất rau răm.

[9] Chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị bao gồm chế phẩm kích thích cảm giác theo mục bất kỳ trong số các mục từ [6] đến [8] nêu trên.

[10] Chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo mục [9] nêu trên, trong đó hàm lượng chế phẩm kích thích cảm giác chiếm từ 0,00001% theo khối lượng đến 90% theo khối lượng.

[11] Sản phẩm bao gồm chế phẩm kích thích cảm giác theo mục bất kỳ trong số các mục từ [6] đến [8] nêu trên, sản phẩm là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm

được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

[12] Sản phẩm theo mục [11] nêu trên, trong đó hàm lượng chế phẩm kích thích cảm giác chiếm từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng.

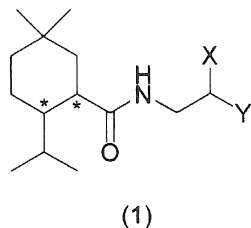
[13] Sản phẩm bao gồm chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo mục [9] hoặc [10] nêu trên, sản phẩm là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

[14] Sản phẩm theo mục [13] nêu trên, trong đó hàm lượng chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chiếm từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng.

[15] Phương pháp sản xuất sản phẩm, bao gồm pha trộn sản phẩm với chế phẩm kích thích cảm giác theo mục bất kỳ trong số các mục từ [6] đến [8] nêu trên, trong đó sản phẩm là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

[16] Phương pháp sản xuất sản phẩm, bao gồm pha trộn sản phẩm với chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo các mục [9] hoặc [10] nêu trên, trong đó sản phẩm là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

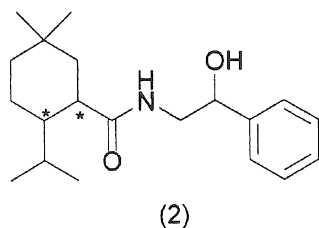
[17] Dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) dưới đây:



trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng, X biểu diễn nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, và Y biểu diễn nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon mà có thể có nhóm thế.

[18] Dẫn xuất methyl menthol theo mục [17] nêu trên, trong đó X trong công thức chung (1) biểu diễn nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm axetoxy, nhóm oxo, hoặc nhóm methyl, và Y trong công thức chung (1) biểu diễn nhóm phenyl mà có thể có nhóm thế.

[19] Dẫn xuất methyl menthol theo mục [17] hoặc [18] nêu trên, trong đó công thức chung (1) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo (2) dưới đây:



trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế mạnh về cường độ làm mát, và có cảm giác mát rõ ràng. Ngoài ra, chế phẩm tác nhân làm mát ưu việt về tính tồn lưu tác dụng làm mát, và ít đắng. Do đó, chế phẩm tác nhân làm mát theo sáng chế được pha trộn với các sản phẩm khác nhau, sao cho cảm giác sáng khoái hoặc cảm giác mát ưu việt lâu dài có thể được đưa vào các sản phẩm này.

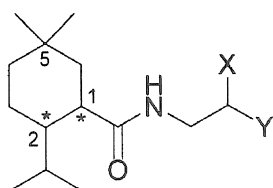
Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án dưới đây, và có thể được điều chỉnh tùy ý và được thực hiện mà không xa rời

khối phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, “hợp chất được biểu diễn bằng công thức (X)” đôi khi được gọi đơn giản là “hợp chất (X)” trong phần mô tả sáng chế.

Ngoài ra, “% theo trọng lượng” và “% theo khối lượng” có định nghĩa giống nhau trong phần mô tả sáng chế. Ngoài ra, khi đơn vị “ppm” được mô tả, nó biểu thị “trọng lượng tính theo phần triệu”. Hơn nữa, cách thể hiện “từ ... đến” thể hiện phạm vi trị số được sử dụng để bao gồm trị số được đặt phía trước là giới hạn dưới và trị số được đặt phía sau là giới hạn trên.

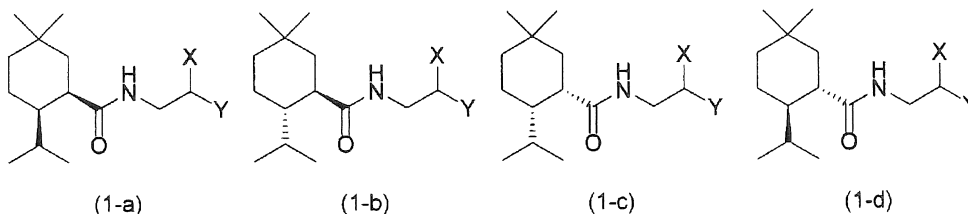
Chế phẩm tác nhân làm mát theo sáng chế chứa dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) dưới đây đóng vai trò là chất làm mát.



(1)

Trong công thức (1), ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng, X biểu diễn nguyên tử hydro hoặc nhóm thế, và Y biểu diễn nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon mà có thể có nhóm thế.

Cụ thể, dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) có cấu tạo vòng xyclohexan, và có các nguyên tử cacbon bất đối xứng tại vị trí 1 và tại vị trí 2. Do đó, có bốn đồng phân không đối quang được biểu diễn bằng các công thức từ (1-a) đến (1-d).



Dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) tốt hơn là ở dạng trans.

Trong công thức chung (1), X biểu diễn nguyên tử hydro hoặc nhóm thế.

Về nhóm thế, các ví dụ của nó bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm axetoxy, nhóm oxo, nhóm alkyl có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxymetyl, nhóm

hydroxyetyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm phenoxy, và nhóm tương tự. Về nhóm alkyl có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, các ví dụ của nó bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, nhóm hexyl, nhóm heptyl, nhóm octyl, nonyl, nhóm dexyl, và nhóm tương tự.

Trong số các ví dụ về X nêu trên, X tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm axetoxyl, nhóm oxo, hoặc nhóm metyl, xét về tính tồn lưu cảm giác mát, cường độ làm mát, ít vị đắng, và dễ sản xuất.

Trong công thức chung (1), Y biểu diễn nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon mà có thể có nhóm thế.

Về nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, nhóm thơm đơn vòng, nhóm thơm đa vòng, hoặc nhóm vòng ngưng thơm, mà có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm anthryl, nhóm phenanthryl, và nhóm indenyl.

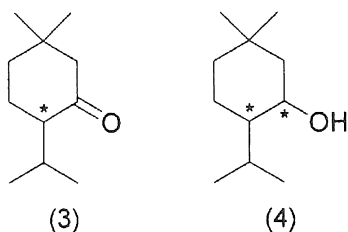
Các ví dụ về nhóm thế mà có thể được chứa trong nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bao gồm: nhóm hydroxyl; nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như là nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm 2-hydroxyetyl, nhóm 1-hydroxypropyl, nhóm 2-hydroxypropyl, và nhóm 1-hydroxybutyl; nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon như là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm metylendioxy, nhóm etylendioxy, nhóm tert-butoxy, và nhóm phenoxy; nhóm mercapto; nhóm thioalkoxy có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như là nhóm thiometoxy, nhóm thioetoxyl, nhóm n-thiopropoxy, nhóm thioisopropoxy, nhóm n-thiobutoxy, nhóm thioisobutoxy, nhóm sec-thiobutoxy, nhóm metylen dithio, và nhóm tert-thiobutoxy; nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon như là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, n-butyl, nhóm nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, và nhóm hexyl; nhóm xycloalkyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon như là nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, và nhóm xycloheptyl; nguyên tử halogen như là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iốt; nhóm phenyl; nhóm aralkyl có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon như là nhóm benzyl, nhóm phenyletyl, và nhóm naphthylmetyl; nhóm cacboxyl; nhóm alkoxycacbonyl có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon

như là nhóm metoxy cacbonyl, nhóm etoxycacbonyl, và nhóm benzyloxycacbonyl; nhóm axyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon như là nhóm formyl, nhóm axetyl, nhóm propionyl, và nhóm benzoyl; nhóm cacboxamit; nhóm dialkylamino có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon như là dimethylamino, nhóm diethylamino, và nhóm dibutylamino; nhóm nitril; nhóm xyanoalkyl (nhóm alkyl trong đó có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon) như là nhóm xyanometyl, nhóm xyanoetyl, nhóm xyanopropyl, và nhóm xyanobutyl; nhóm dị vòng béo như là nhóm oxiranyl, nhóm aziridinyl, nhóm 2-oxopyrropidyl, nhóm piperidyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholino, nhóm tetrahydrofuryl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm tetrahydrothienyl; và nhóm dị vòng thơm như là nhóm tetrazinyl, nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyradazinyl, nhóm imidazoyl, nhóm oxazoyl, nhóm thiazoyl, nhóm benzofuryl, nhóm benzothienyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinoxanoyl, nhóm phtalazinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm naphtyldinyl, nhóm cinnoliny, nhóm benzimidazolin, nhóm benzoxazolyl, và nhóm benzothiazolyl.

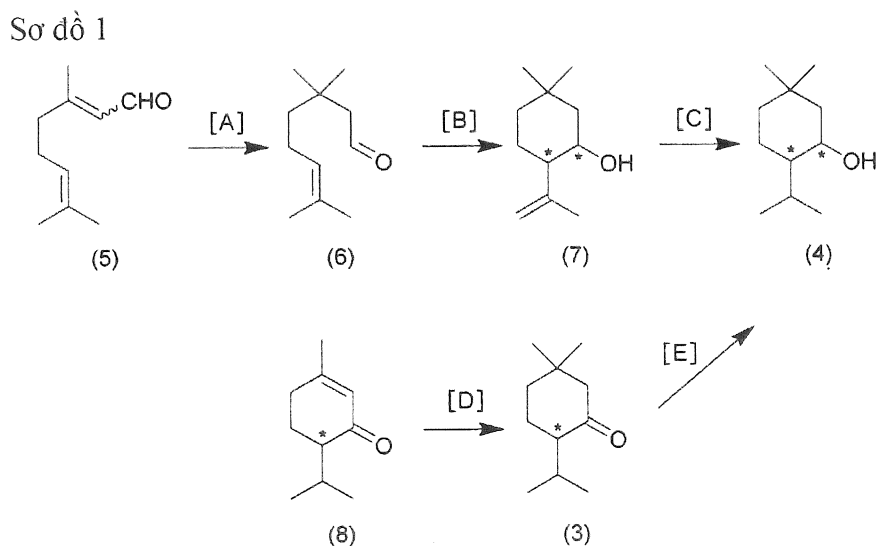
Theo sáng chế, Y tốt hơn là nhóm phenyl mà có thể có nhóm thế, xét về tính tồn lưu cảm giác mát, cường độ làm mát, ít vị đắng, và dễ sản xuất.

Dẫn xuất metyl menthol (1) theo sáng chế được tổng hợp, ví dụ, bằng các phương pháp được biểu diễn bằng các sơ đồ từ 1 đến 5 dưới đây. Tuy nhiên, phương pháp tổng hợp của chúng không bị giới hạn ở các phương pháp của các sơ đồ từ 1 đến 5 dưới đây.

Dẫn xuất metyl menthol (1) theo sáng chế được tổng hợp từ hợp chất keton được biểu diễn bằng công thức (3) dưới đây (sau đây, được gọi là hợp chất keton (3)) hoặc hợp chất rượu được biểu diễn bằng công thức (4) dưới đây (sau đây, được gọi là hợp chất rượu (4)), theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO 2016/153011 A1, Hơn nữa, trong các công thức (3) và (4) dưới đây, ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng.



Hợp chất keton (3) và hợp chất rượu (4) được tổng hợp theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 1 dưới đây.



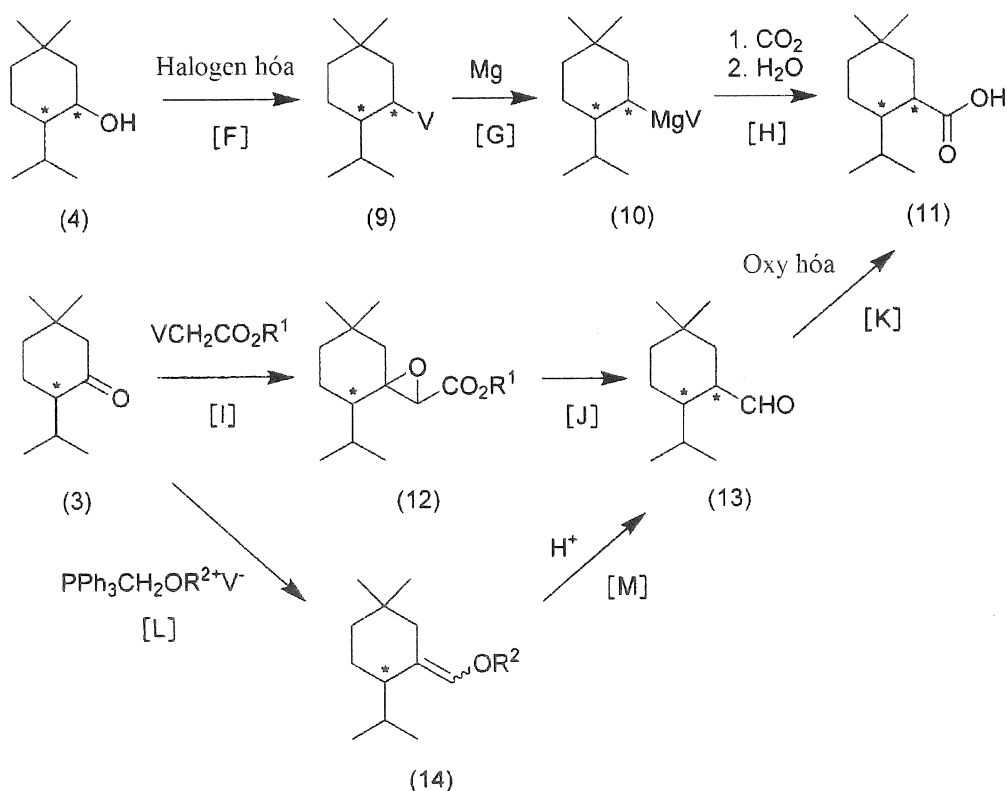
(Trên sơ đồ 1 dưới đây, ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng.)

Các bước [A], [B], và [D] có thể được thực hiện theo cách tương tự như cách được mô tả trong tài liệu Tetrahedron xuất bản năm 1986, tập 42, số 8, trang 2230 (Tetrahedron 1986, Vol. 42, No. 8, p2230). Nghĩa là, bước [A] có thể được thực hiện bằng phản ứng cộng liên hợp (cộng 1,4), bước [B] có thể được thực hiện bằng phản ứng Prins nội phân tử, và bước [D] có thể được thực hiện bằng phản ứng cộng liên hợp (cộng 1,4). Ngoài ra, bước [C] có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa nhờ sử dụng xúc tác kim loại thông dụng như là niken hoặc paladi. Bước [E] có thể được thực hiện theo cách tương tự như cách được mô tả trong tài liệu J. Mol. Cat. A (1996), No. 109, PP.201-208, tức là, phản ứng hydro hóa.

Tiếp theo, ví dụ, hợp chất axit carboxylic được biểu diễn bằng công thức chung (11) dưới đây (sau đây, cũng được gọi là “hợp chất axit carboxylic (11)”) được tổng hợp từ hợp chất keton (3) hoặc hợp chất rượu (4) theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 2 dưới đây.

Trong khi đó, hợp chất andehyt được biểu diễn bằng công thức chung (13) (sau đây, cũng được gọi là “hợp chất andehyt (13)”) được tổng hợp từ hợp chất keton (3), ví dụ, theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 2 dưới đây.

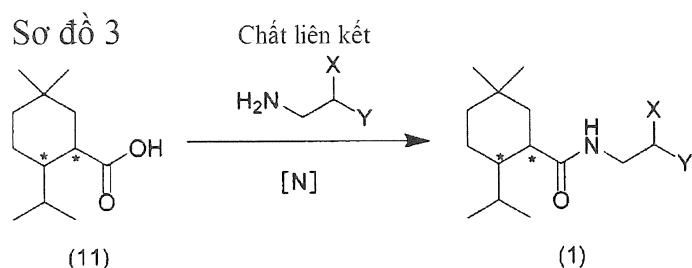
Sơ đồ 2



(Trên sơ đồ 2 nêu trên, ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng, R¹ và R² biểu diễn nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon mà có thể có nhóm thế, V biểu diễn nguyên tử halogen, và Ph biểu diễn nhóm phenyl.)

Trong phản ứng halogen hóa ở bước [F], ví dụ, hợp chất halogenua (9) (V = Cl) có thể được tổng hợp bằng cách cho phép hợp chất rượu (4) phản ứng với phospho pentaclorea. Ngoài ra, bước [F] cũng có thể được thực hiện theo cách tương tự như cách được mô tả trong tài liệu J. Chem. Soc. Perkin Trans., (1990):pp. 1275 to 1277. Các bước [G] và [H] có thể được thực hiện theo cách tương tự như các cách được mô tả trong tài liệu Công bố đơn sáng chế Anh số 1392907. Các bước [I], [J] và [K] có thể được thực hiện theo cách tương tự như các cách được mô tả trong tài liệu Công bố đơn sáng chế Đức số 102012202885. Các bước [L] và [M] có thể được thực hiện theo cách tương tự như các cách được mô tả trong tài liệu J. Am. Chem. Soc. (2004), Vol. 126, No. 41, pp. 13312-13319.

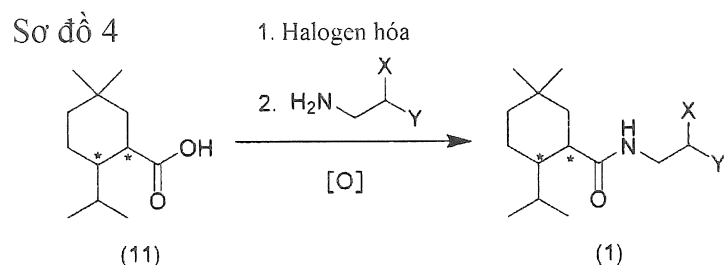
Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (1) theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất axit carboxylic (11) thu được bằng phương pháp nêu trên, ví dụ, theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 3 dưới đây.



(A ký hiệu *, X, và Y trên sơ đồ 3 nêu trên có các định nghĩa giống như các định nghĩa trên các sơ đồ nêu trên.)

Trong trường hợp việc tổng hợp chất theo sơ đồ 3, bước [N] có thể được thực hiện theo cách tương tự như các trong tài liệu WO 2013/033501 A1,

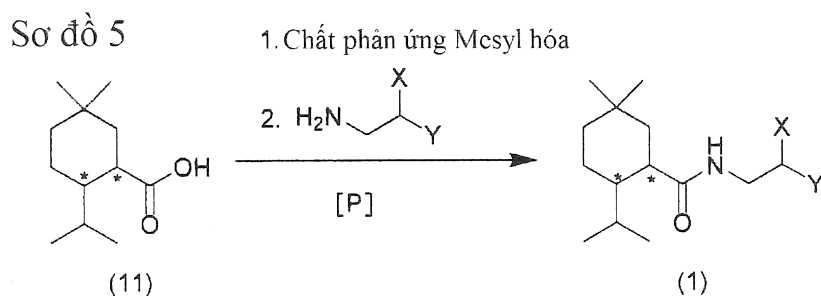
Theo cách khác, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (1) theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất axit carboxylic (11), ví dụ, theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 4 dưới đây.



(Ký hiệu *, X, và Y trên sơ đồ 4 nêu trên có các định nghĩa giống như các định nghĩa trên các sơ đồ trước đó.)

Trong trường hợp tổng hợp hợp chất theo sơ đồ 4, bước [O] có thể được thực hiện theo cách tương tự như cách được bộc lộ trong tài liệu JP S47-16648 A hoặc tài liệu WO 2013/033501 A1,

Hơn nữa, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (1) theo sáng chế cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất axit carboxylic (11), ví dụ, theo phương pháp được thể hiện trên sơ đồ 5 dưới đây.

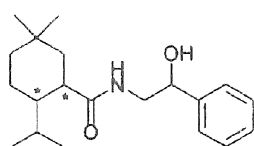


(A ký hiệu *, X, và Y trên sơ đồ 5 nêu trên có các định nghĩa giống như các định nghĩa trên các sơ đồ ở trên.)

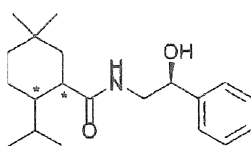
Trong trường hợp tổng hợp hợp chất theo sơ đồ 5, bước [P] có thể được thực hiện bằng cách mesyl hóa hợp chất axit carboxylic (11) để chuyển hóa nó thành chất trung gian axyl hoạt tính của nó, và sau đó cho phép chất trung gian axyl hoạt tính phản ứng với amin.

Các hợp chất sau đây có thể được đề cập như các ví dụ cụ thể được ưu tiên của dẫn xuất metyl menthol theo sáng chế được biểu diễn bằng công thức (1), nhưng dẫn xuất metyl menthol không bị giới hạn ở các hợp chất này.

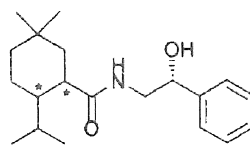
Trong các hợp chất dưới đây, Me biểu diễn nhóm metyl, Et biểu diễn nhóm etyl, và Ac biểu diễn nhóm axetyl.



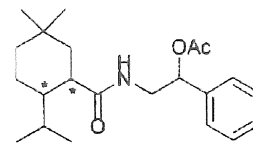
(1-1)



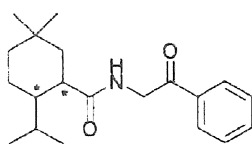
(1-2)



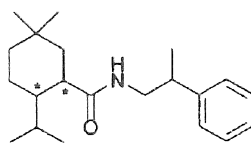
(1-3)



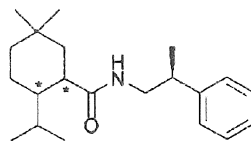
(1-4)



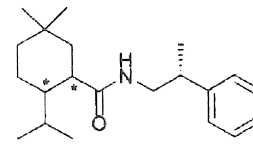
(1-5)



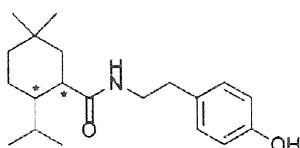
(1-6)



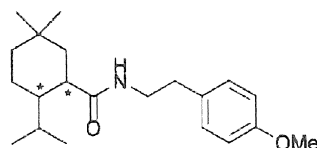
(1-7)



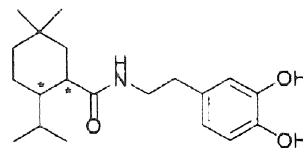
(1-8)



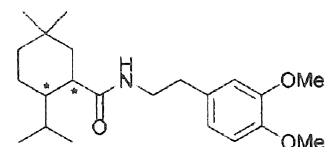
(1-9)



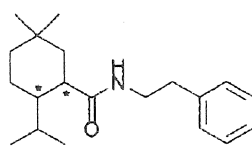
(1-10)



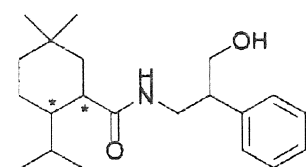
(1-11)



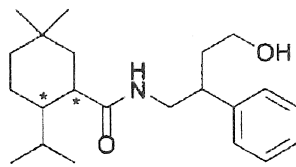
(1-12)



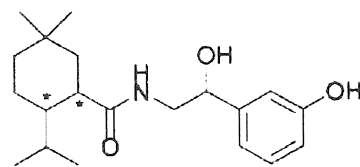
(1-13)



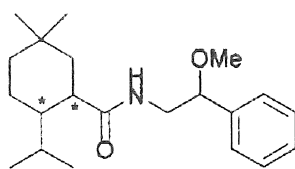
(1-14)



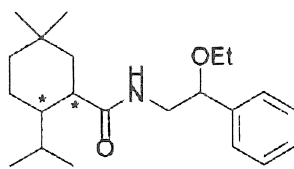
(1-15)



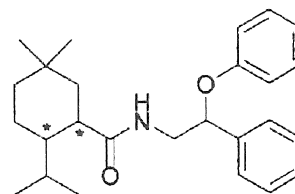
(1-16)



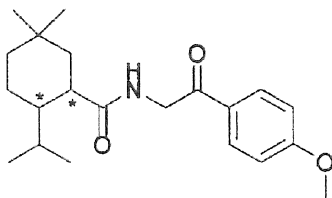
(1-17)



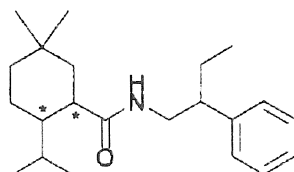
(1-18)



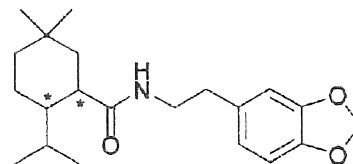
(1-19)



(1-20)



(1-21)



(1-22)

Dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) theo sáng chế và thu được theo cách này có thể có tác dụng làm mát mạnh mẽ và lâu dài, và có thể được sử dụng một mình như tác nhân làm mát hoặc chất kích thích cảm giác.

Phạm vi áp dụng và phương pháp áp dụng của dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế cần phải được thay đổi thích hợp phụ thuộc vào các loại sản phẩm và các mục đích ứng dụng. Tuy nhiên, dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế thường được sử dụng ở nồng độ từ $1,0 \times 10^{-8}\%$ theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, tốt hơn là từ $1,0 \times 10^{-7}\%$ theo khối lượng đến 20% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ $1,0 \times 10^{-6}\%$ theo khối lượng đến 5% theo khối lượng, dựa trên tổng thành phần của các sản phẩm.

Trong trường hợp điều chế chế phẩm tác nhân làm mát, phạm vi áp dụng và phương pháp áp dụng hàm lượng dẫn xuất methyl menthol cần phải thay đổi thích hợp tùy thuộc vào loại sản phẩm và mục đích áp dụng. Tuy nhiên, hàm lượng của nó thường là từ 0,00001% theo khối lượng đến 100% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,0001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng, dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm tác nhân làm mát.

Trong chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế, ít nhất là một loại chất làm mát khác với dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế được sử dụng kết hợp với dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế, sao cho có thể thu được chế phẩm tác nhân làm mát có cường độ làm mát được tăng lên.

Hơn nữa, chế phẩm kích thích cảm giác chứa chế phẩm tác nhân làm mát với cường độ làm mát được tăng lên có thể được điều chế.

Các ví dụ về chất làm mát không phải là dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế gồm có:

các hợp chất (α) như là menthol, menthon, campho, pulegol, isopulegol, cineol, cubenol, menthyl axetat, pulegyl axetat, isopulegyl axetat, menthyl salixylat, pulegyl salixylat, isopulegyl salixylat, 3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-metyl-3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-(1-menthoxy)etan-1-ol, 3-(1-menthoxy)propan-1-ol, 4-(1-menthoxy)butan-1-ol, menthyl 3-hydroxybutanoat, menthyl glyoxylat, p-menthan-3,8-diol, 1-(2-hydroxy-4-metylxyclohexyl)etanon, menthyl lactat, menthon glyxerin ketal, menthyl-2-pyrrolidon-5-cacboxylat, monomenthyl succinat, các muối kim loại kiềm của monomenthyl succinat, các muối kim loại kiềm thổ của monomenthyl succinat, monomenthyl glutarat, các muối kim loại kiềm của monomenthyl glutarat, các muối kim loại kiềm thổ của monomenthyl glutarat, N-{[5-metyl-2-(1-metyletyl)xyclohexyl]cacbonyl}glyxin, este của glyxerol với axit p-menthan-3-carboxylic, menthol propylen glycol cacbonat, menthol etylen glycol cacbonat, p-menthan-2,3-diol, 2-isopropyl-N,2,3-trimetylbutanamit, N-etyl-p-menthan-3-cacboxamit, 3-(p-menthan-3-cacboxamit) etyl axetat, N-(4-metoxypheyl)-p-menthan cacboxamit, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-xyclopropyl-p-menthan cacboxamit, N-(4-xyanometylphenyl)-p-menthancacboxamit, N-(2-pyridin-2-yl)-3-p-menthan cacboxamit, N-(2-hydroxyetyl)-2-isopropyl-2,3-dimetylbutanamit, N-(1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl)-2,2-dietylbutanamit, (2-isopropyl-5-metylxyclohexyl)amit của axit xyclopropanecarboxylic, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-[4-(2-amino-2-oxoetyl)phenyl]-p-menthancacboxamit, 2-[(2-p-menthoxy)etoxy]etanol, 2,6-dietyl-5-isopropyl-2-metyltetrahydropyran, trans-4-tert-butylxyclohexanol, N-[4-(xyanometyl)phenyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxyclohexylcacboxamit, và N-[3-hydroxy-4-metoxypheyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxyclohexylcacboxamit, và các dạng đồng phân triệt quang hoặc đồng phân quang hoạt của chúng;

các rượu đường (β) như là xylitol, erytritol, dextroza, và sorbitol;

các sản phẩm tự nhiên (γ) như là tinh dầu bạc hà Nhật Bản, tinh dầu bạc hà Âu, tinh dầu bạc hà lục, và dầu khuynh diệp; và

các hợp chất (δ) được mô tả trong các tài liệu JP 2001-294546 A, JP 2005-343915 A, JP 2007-002005 A, JP 2009-263664 A, JP 2010-254621 A, JP 2010-254622

A, JP 2011-079953 A, US 4136163 A, US 4150052 A, US 4178459 A, US 4190643 A, US 4193936 A, US 4226988 A, US 4230688 A, US 4032661 A, US 4153679 A, US 4296255 A, US 4459425 A, US 5009893 A, US 5266592 A, US 5698181 A, US 5725865 A, US 5843466 A, US 6231900 B1, US 6277385 B1, US 6280762 B1, US 6306429 B1, US 6432441 B1, US 6455080 B1, US 6627233 B1, US 7078066 B2, US 6783783 B2, US 6884906 B2, US 7030273 B1, US 7090832 B2, US 2004/0175489 A1, US 2004/0191402 A1, US 2005/0019445 A1, US 2005/0222256 A1, US 2005/0265930 A1, US 2006/015819 A1, US 2006/0249167 A1, EP-A1-1689256, WO 2005/082154 A1, WO 2005/099473 A1, WO 2006/058600 A1, WO 2006/092076 A1, WO 2006/125334 A1, và WO 2016/153011 A1,

Các chất này thể được sử dụng riêng lẻ hoặc bằng cách phối trộn hai hoặc nhiều chất trong số chúng. Tốt hơn là ít nhất một chất làm mát được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất (α), các rượu đường (β), và các sản phẩm tự nhiên (γ) được bao gồm.

Dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế và chất làm mát không thuộc các chất nêu trên có thể được sử dụng theo tỷ lệ bất kỳ trong phạm vi không làm giảm các tác dụng theo sáng chế. Tuy nhiên, tỷ lệ sử dụng được ưu tiên của dẫn xuất methyl menthol so với chất làm mát không rơi vào phạm vi này tốt hơn là ở trong phạm vi từ 1:99 đến 90:10 theo tỷ lệ khối lượng.

Chế phẩm tác nhân làm mát theo sáng chế có thể được pha trộn với chế phẩm tạo mùi hương hoặc chế phẩm tạo hương vị (sau đây, được gọi là chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị), hoặc các sản phẩm như là đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm, và dược phẩm.

Ngoài ra, chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế có tác dụng làm mát mạnh mẽ và lâu dài, và do đó, chế phẩm kích thích cảm giác có tác dụng làm mát có thể được điều chế bằng cách kết hợp chế phẩm tác nhân làm mát vào đó.

Trong trường hợp điều chế chế phẩm kích thích cảm giác, phạm vi áp dụng và phương pháp áp dụng lượng pha trộn của chế phẩm tác nhân làm mát cần phải thay đổi

thích hợp tùy thuộc vào các loại sản phẩm và các mục đích áp dụng. Tuy nhiên, lượng pha trộn của nó thường từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,0001% theo khối lượng đến 20% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 4% theo khối lượng, dựa trên tổng thành phần của chế phẩm kích thích cảm giác. Chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế là chế phẩm tạo tác dụng kích thích cảm giác. Các ví dụ về tác dụng kích thích cảm giác gồm có tác dụng làm mát và/hoặc tác dụng làm ấm. Theo đó, theo sáng chế, chế phẩm kích thích cảm giác được mô tả như khái niệm mà cũng bao gồm chế phẩm tác nhân làm mát và/hoặc chế phẩm tác nhân làm ấm.

Tác dụng kích thích của chế phẩm kích thích cảm giác có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng chất làm ấm kết hợp với chế phẩm tác nhân làm mát theo sáng chế. Các ví dụ về chất làm ấm gồm có:

các hợp chất (ϵ) như là vanillyl methyl ete, vanillyl ethyl ete, vanillyl propyl ete, vanillyl isopropyl ete, vanillyl butyl ete, vanillyl amyl ete, vanillyl isoamyl ete, vanillyl hexyl ete, isovanillyl methyl ete, isovanillyl ethyl ete, isovanillyl propyl ete, isovanillyl isopropyl ete, isovanillyl butyl ete, isovanillyl amyl ete, isovanillyl isoamyl ete, isovanillyl hexyl ete, ethyl vanillyl methyl ete, ethyl vanillyl ethyl ete, ethyl vanillyl propyl ete, ethyl vanillyl isopropyl ete, ethyl vanillyl butyl ete, ethyl vanillyl amyl ete, ethyl vanillyl isoamyl ete, ethyl vanillyl hexyl ete, vanillin propylen glycol axetal, isovanillin propylen glycol axetal, ethyl vanillin propylen glycol axetal, vanillyl butyl ete axetat, isovanillyl butyl ete axetat, ethyl vanillyl butyl ete axetat, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-metoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-hydroxy-4'-metoxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-etoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, capsaixin, dihydrocapsaixin, nordihydrocapsaixin, homodihydrocapsaixin, homocapsaixin, biscapsaixin, trishomocapsaixin, nornorcapsaixin, norcapsaixin, capsaixinol, vanillyl caprylamit (vanillylamit của axit octylic), vanillyl pelargonamit (vanillylamit của axit nonylic), vanillyl caproamit (vanillylamit của axit dextylic), vanillyl undecanamit (vanillylamit của axit undextylic), N-trans-feruloyltyramin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, N-trans-feruloylpiperidin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E-pentenoylpiperidin, N-5-(4-hydroxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, piperin, isopiperin, chavixin, isochavixin, piperamin, piperettin, piperolein B, retrofractamit A, pipexit, guineensit, piperilin, piperamit C5:1

(2E), piperamit C7:1 (6E), piperamit C7:2 (2E,6E), piperamit C9:1 (8E), piperamit C9:2 (2E,8E), piperamit C9:3 (2E,4E,8E), fagaramit, sanshool-I, sanshool-II, hydroxysanshool, sanshoamit, gingerol, shogaol, zingeron, metylgingerol, paradol, spilanthol, chavixin, polygodial (tadeonal), isopolygodial, dihydropolygodial, và tadeon, và các dạng đồng phân triệt quang hoặc đồng phân quang hoạt của chúng;

các sản phẩm tự nhiên (ζ) như là dầu ớt, nhựa dầu ớt, nhựa dầu gừng, nhựa dầu cúc áo hoa vàng (chiết xuất từ cúc áo hoa vàng *Spilanthus oleracea*), chiết xuất hồ tiêu Nhật Bản, sanshoamit (alkaloid chiết xuất từ quả hồ tiêu Nhật Bản tươi), chiết xuất hạt tiêu đen, chiết xuất hạt tiêu trắng, và chiết xuất rau răm; và

các hợp chất (η) được mô tả trong các tài liệu JP H08-225564 A, JP 2007-015953 A, JP 2007-510634 A, JP 2008-505868 A, WO 2007/013811 A1, WO 2003/106404 A1, EP 1323356 A2, DE 10351422 A1, US 2005/0181022 A1, và US 2008/0038386 A1,

Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc bằng cách phối trộn tùy chọn hai hoặc nhiều chất trong số chúng. Tốt hơn là, trong số các chất làm ấm, ít nhất là một chất làm ấm được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất (ε) và các sản phẩm tự nhiên (ζ) được bao gồm.

Trong trường hợp nhắm tới tác dụng làm mát, tỷ lệ pha trộn của chất làm ấm trên chất làm mát có thể là trị số bất kỳ miễn là tác dụng làm ấm không được tạo ra do việc pha trộn chất làm ấm, và nói chung, lượng pha trộn của chất làm ấm là từ 0,001 đến 0,95 lần, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 lần so với tổng khối lượng chế phẩm tác nhân làm mát. Trong chế phẩm kích thích cảm giác bao gồm chế phẩm tác nhân làm mát chứa dẫn xuất metyl menthol theo sáng chế, sự cải thiện tác dụng làm mát hơn nữa có thể đạt được và tác dụng làm mát được tăng lên bằng cách bổ sung chất làm ấm vào chế phẩm tác nhân làm mát theo tỷ lệ nêu trên.

Trong trường hợp nhắm tới tác dụng làm ấm, tỷ lệ pha trộn của chế phẩm tác nhân làm mát trên chất làm ấm có thể trị số bất kỳ miễn là tác dụng làm mát không được tạo ra do việc pha trộn chế phẩm tác nhân làm mát, và nói chung, lượng chế phẩm tác nhân làm mát pha trộn là từ 0,001 đến 0,95 lần, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 lần so với tổng khối lượng của chất làm ấm.

Các loại chất thơm tổng hợp khác nhau, tinh dầu tự nhiên, tinh dầu tổng hợp, dầu chanh, hóa chất thơm từ động vật và chất tương tự có thể được đề cập như các thành phần tạo mùi hoặc hương vị mà có thể được chứa cùng với chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế, và phạm vi rộng của các thành phần tạo mùi hoặc hương vị được mô tả, ví dụ, trong tài liệu “Shuchi Kanyo Gijutsu Shu (Koryo) Daiichibu (Known/Common Technical Book (Flavor or Fragrances) Part I)” (do cơ quan sáng chế Nhật Bản xuất bản ngày 29 tháng 1 năm 1999) có thể được sử dụng.

Trong số đó các chất điển hình là, α -pinen, limonen, cis-3-hexenol, rượu phenyletyl, styrallyl axetat, eugenol, oxit hoa hồng, linalool, benzandehyt, xạ hương, Musk T (tên sản phẩm, do Takasago International Corporation sản xuất), Thesaron (tên sản phẩm, do Takasago International Corporation sản xuất), và chất tương tự có thể được đề cập.

Hàm lượng của chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác trong chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát theo sáng chế và thành phần tạo mùi hoặc hương vị nêu trên, hoặc chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế và thành phần tạo mùi hoặc hương vị nêu trên có thể được điều chỉnh dựa trên các loại thành phần tạo mùi hoặc hương vị hoặc các thành phần khác được trộn cùng với nó, các mục đích ứng dụng của chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị, và tương tự. Ví dụ, trong trường hợp chế phẩm tạo mùi dùng cho hương liệu hoặc mỹ phẩm, hàm lượng của chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác thường là từ 0,00001% theo khối lượng đến 90% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,01% theo khối lượng đến 20% theo khối lượng, dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị.

Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm tạo hương vị dùng cho đồ uống hoặc thực phẩm, hàm lượng chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác thường là từ 0,00001% theo khối lượng đến 90% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,0001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng, dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị.

Nếu cần thiết, chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác có thể chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại chất cố định mùi khác thường được sử dụng trong các chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị. Đối với các chất cố định mùi khác trong trường hợp này, các ví dụ gồm có etylen glycol, propylen glycol, dipropylen glycol, glyxerin, hexyl glycol, benzyl benzoat, trietyl xitrat, dietyl phtalat, hercolyn, triglyxerit của axit béo có độ dài mạch trung bình, diglyxerit của axit béo có độ dài mạch trung bình, và chất tương tự, và một hoặc hai hoặc nhiều chất trong số đó có thể được bao gồm.

Chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế có thể được sử dụng để truyền tác dụng tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác cho các sản phẩm khác nhau như được mô tả ở trên, chỉ nhờ chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác hoặc bằng cách tạo thành chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác.

Sản phẩm, mà tác dụng tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác có thể được truyền bởi chính chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế hoặc bởi chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác, không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ của nó gồm có: đồ uống; thực phẩm; các sản phẩm vệ sinh như là các tác nhân làm sạch, chất tẩy nhà bếp, và tác nhân tẩy trắng; các sản phẩm tạo mùi như là chất khử mùi và chất thơm; các chế phẩm chăm sóc răng miệng; hương liệu hoặc mỹ phẩm như là sản phẩm tạo hương liệu, mỹ phẩm cơ bản, mỹ phẩm hoàn thiện, mỹ phẩm tóc, mỹ phẩm chống nắng, và mỹ phẩm trị liệu; các sản phẩm chăm sóc tóc; các sản phẩm chăm sóc da như là xà phòng; các sản phẩm chăm sóc cơ thể như là sữa tắm; tác nhân tẩy rửa; các tác nhân làm sạch quần áo; các tác nhân làm mềm quần áo; tác nhân sol khí; các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình; thuốc lá; và được mỹ phẩm hoặc dược phẩm.

Đối với đồ uống, các ví dụ gồm có đồ uống như là nước ép trái cây, rượu hoa quả, đồ uống từ sữa, đồ uống có ga, nước ngọt, đồ uống tốt cho sức khỏe, và đồ uống chứa cồn (như là bia, đồ uống có vị bia, highball, và chuhai); đồ uống dạng trà hoặc đồ uống xa xỉ như là trà xanh, trà ô long, trà đen, trà lá hồng, trà hoa cúc, trà lá trúc lùn Nhật Bản, trà dâu, trà diếp cá, trà Phở nhĩ, trà yerba mate, hồng trà Nam Pho (trà

Rooibos), trà thìa canh (Gymnema), trà lá ổi (Guava), cà phê, và cacao; súp như là súp kiểu Nhật, súp kiểu Tây và súp Tàu; thực phẩm ăn vặt khác và các loại thực phẩm tương tự;

về thực phẩm, các ví dụ gồm có các loại kem như là kem lạnh, kem bột trái cây và kẹo lạnh; các món tráng miệng như là thạch và bánh pudding; bánh kẹo kiểu Tây như là bánh ngọt, bánh quy, sô cô la và kẹo cao su, bánh kẹo kiểu Nhật như là bánh mứt đậu, thạch đậu ngọt và bánh uiro; mứt; kẹo; bánh mỳ; gia vị; thực phẩm ăn liền khác nhau; thực phẩm ăn vặt khác nhau và các loại sản phẩm tương tự;

về chế phẩm chăm sóc răng miệng, các ví dụ gồm có kem đánh răng, chất làm sạch khoang miệng, nước súc miệng, viên ngậm, kẹo cao su, và những sản phẩm tương tự;

về sản phẩm tạo mùi, các ví dụ gồm có nước hoa, nước hoa loại eau de parfum, nước hoa loại eau de toilette, nước hoa loại eau de cologne, và các loại tương tự;

về mỹ phẩm cơ bản, các ví dụ gồm có kem rửa mặt, kem dưỡng, kem làm sạch, kem lạnh (kem dưỡng chống khô da), kem mát-xa, kem sữa dưỡng thể, kem dưỡng da, kem làm đẹp, mặt nạ đắp mặt, sản phẩm tẩy trang, và các loại sản phẩm tương tự;

về mỹ phẩm hoàn thiện, các ví dụ gồm có phấn nền, phấn phủ, phấn phủ dạng rắn, bột talc, son môi, son dưỡng môi, phấn má, kẻ mắt, mascara, phấn mắt, chì kẻ lông mày, mặt nạ mắt, son móng tay, tẩy son móng tay, và loại sản phẩm tương tự;

về mỹ phẩm tóc, các ví dụ của nó gồm có sáp thơm, sáp vuốt tóc, nước xức tóc, trâm cài tóc, chất rắn dùng cho tóc, dầu dùng cho tóc, các loại thuốc điều trị cho tóc, kem dùng cho tóc, thuốc bổ tóc, mỹ phẩm dùng cho tóc dạng lỏng, keo xịt tóc, sáp vuốt tóc, thuốc bổ phục hồi tóc, thuốc nhuộm tóc, và các loại sản phẩm tương tự;

về mỹ phẩm chống nắng, các ví dụ gồm có các sản phẩm chống nắng, các sản phẩm kem chống nắng, và loại mỹ phẩm tương tự;

về mỹ phẩm trị liệu, các ví dụ gồm có thuốc chống đỏ mề hôi, kem hoặc gel dùng sau khi cạo râu, tác nhân tạo nếp tóc lâu dài, xà phòng trị liệu, dầu gội đầu trị liệu, mỹ phẩm trị liệu da, và loại mỹ phẩm tương tự;

về các sản phẩm chăm sóc tóc, các ví dụ gồm có dầu gội đầu, dầu xả, dầu gội-xả kết hợp, dầu dưỡng, dầu trị gàu, mặt nạ dưỡng tóc và loại sản phẩm tương tự;

về xà phòng, các ví dụ gồm có xà phòng vệ sinh, xà phòng tắm, xà phòng thơm, xà phòng trong suốt, xà phòng tổng hợp, và loại sản phẩm tương tự;

về sản phẩm làm sạch cơ thể, các ví dụ gồm có xà phòng toàn thân, dầu gội đầu toàn thân, xà phòng rửa tay, kem rửa mặt, và loại sản phẩm tương tự;

về sản phẩm dùng để tắm rửa, các ví dụ gồm có sản phẩm dùng để tắm (như là muối tắm, viên sủi dùng để tắm, và chất dùng để tắm dạng lỏng), chất tắm tạo bọt (như là chất tắm tạo bong bóng), dầu tắm (như là nước hoa tắm, và viên nang dùng để tắm), sữa tắm, chất tắm dạng thạch, chất tắm dạng viên, và loại sản phẩm tương tự;

về sản phẩm tẩy rửa, các ví dụ gồm có thuốc tẩy nặng dùng cho quần áo, thuốc tẩy nhẹ dùng cho quần áo, nước tẩy, xà phòng giặt, thuốc tẩy dạng rắn, xà phòng bột, và loại sản phẩm tương tự;

về tác nhân hoàn thiện làm mềm, các ví dụ gồm có chất làm mềm, chất bảo quản đồ đạc, và loại sản phẩm tương tự;

về sản phẩm làm sạch, các ví dụ gồm có các loại sản phẩm làm sạch, sản phẩm làm sạch nhà cửa, sản phẩm làm sạch nhà vệ sinh, sản phẩm làm sạch nhà tắm, sản phẩm làm sạch kính, chất tẩy nấm mốc, sản phẩm làm sạch đường ống thoát nước, và loại sản phẩm tương tự;

về sản phẩm làm sạch nhà bếp, các ví dụ gồm có xà phòng dùng cho nhà bếp, xà phòng tổng hợp dùng cho nhà bếp, sản phẩm làm sạch bộ đồ ăn, và loại sản phẩm tương tự;

về tác nhân tẩy trắng, các ví dụ c gồm có tác nhân tẩy trắng kiểu oxy hóa (như là tác nhân tẩy trắng loại clo, và tác nhân tẩy trắng loại oxy), tác nhân tẩy trắng kiểu khử (như là tác nhân tẩy trắng loại lưu huỳnh), tác nhân tẩy trắng quang học, và loại sản phẩm tương tự;

về tác nhân tạo sol khí, các ví dụ gồm có loại phun, loại phun bột, và loại sản phẩm tương tự;

về các chất khử mùi hoặc chất thơm, các ví dụ gồm có loại dạng rắn, loại dạng gel, loại dạng lỏng (chứa nước và chứa dầu), và loại sản phẩm tương tự;

về các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các ví dụ gồm có giấy ăn, giấy vệ sinh, và loại sản phẩm tương tự;

về thuốc lá, các ví dụ gồm có thuốc lá điếu, xì gà, thuốc lá ống, thuốc lá hút bằng ống tẩu (kiseru), thuốc lá dạng hút bằng ống điếu (hooka), thuốc lá không khói, thuốc lá kiểu làm nóng, thuốc lá điện tử, và loại thuốc lá tương tự;

về dược mỹ phẩm, các ví dụ gồm có phụ gia tắm dạng lỏng, nước súc miệng, và chất chống côn trùng như là loại phun sương và loại dạng lỏng chứa nước;

về dược phẩm, các ví dụ gồm có mỹ phẩm thuốc và kem thuốc.

Dạng liều dùng của dẫn xuất methyl menthol theo sáng chế có thể ở dạng hỗn hợp. về dạng liều dùng khác, có thể có được đề cập các dạng liều dùng khác nhau như là

dạng lỏng thu được bằng cách hòa tan dẫn xuất methyl menthol trong rượu, rượu đa chức như là propylen glycol, glycerin, và dipropylen glycol, hoặc các loại este như là trietyl xitrat, benzyl benzoat, và dietyl phtalat;

gôm tự nhiên như là gôm A-rập, và gôm tragant;

dạng nhũ tương thu được bằng cách nhũ hóa dẫn xuất methyl menthol với chất nhũ hóa như là este glycerin của axit béo hoặc este sucroza của axit béo;

dạng bột thu được bằng cách phủ dẫn xuất methyl menthol thành màng bằng cách sử dụng tá dược như là gôm tự nhiên như gôm A-rập, gelatin, và dextrin;

dạng hòa tan hoặc dạng phân tán thu được bằng cách hòa tan hoặc phân tán dẫn xuất methyl menthol bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt như là các chất hoạt động bề mặt không ion, các chất hoạt động bề mặt anion, các chất hoạt động bề mặt cation, và các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính; và

vi nang thu được bằng cách xử lý dẫn xuất methyl menthol với tác nhân tạo nang, và

dạng tùy ý có thể được lựa chọn và được sử dụng tùy thuộc vào mục đích.

Về phương pháp truyền hiệu quả tạo cảm giác mát hoặc kích thích cảm giác cho các sản phẩm khác nhau như được mô tả ở trên bằng cách sử dụng chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác theo sáng chế, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác, các ví dụ bao gồm như sau:

tùy thuộc vào các loại sản phẩm cần được truyền hiệu quả tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác hoặc dạng cuối cùng của sản phẩm (ví dụ, dạng của sản phẩm là dạng lỏng, dạng rắn, dạng bột, dạng gel, dạng sương mù, và dạng sol khí), chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác có thể được bổ sung hoặc được áp dụng trực tiếp vào sản phẩm;

chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác có thể được hòa tan vào trong, ví dụ, rượu hoặc rượu đa chức như là propylen glycol hoặc glycerin để tạo thành dạng lỏng, và sau đó, nó có thể được bổ sung hoặc được áp dụng vào sản phẩm;

chế phẩm nêu trên có thể được tạo ra ở dạng hòa tan hoặc dạng phân tán bằng cách được hòa tan hoặc được phân tán nhũ hóa bằng cách sử dụng gồm tự nhiên như là gồm arabic hoặc gồm tragant hoặc các chất hoạt động bề mặt (như là các chất hoạt động bề mặt không ion như là este glycerin của axit béo và este sucroza của axit béo, các chất hoạt động bề mặt anion, các chất hoạt động bề mặt cation, và các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính), và sau đó, chúng có thể được bổ sung hoặc được áp dụng vào sản phẩm;

các chế phẩm nêu trên có thể được tạo ra ở dạng bột thu được bằng cách phủ với màng bằng cách sử dụng tá dược như là gồm tự nhiên như là gồm arabic, gelatin, hoặc dextrin, và sau đó, nó có thể được bổ sung hoặc được áp dụng vào sản phẩm; và

các chế phẩm nêu trên có thể được tạo ra ở dạng vi nang bằng cách xử lý với tác nhân tạo nang, và sau đó, nó có thể được bổ sung hoặc được áp dụng vào sản phẩm.

Hơn nữa, chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm tác nhân làm mát, hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chứa chế phẩm kích thích cảm giác có thể gồm có chất lẫn như là xyclodextrin để ổn định hóa chế phẩm và cũng làm cho nó có thể được giải phóng liên tục, và sau đó có thể được sử dụng.

Lượng bổ sung hoặc áp dụng chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác vào sản phẩm để tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác, có thể được điều chỉnh tùy thuộc vào loại hoặc dạng sản phẩm, các tác dụng hoặc các hoạt

động tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác được yêu cầu cho sản phẩm, hoặc dạng tương tự. Lượng bổ sung hoặc lượng áp dụng của chế phẩm tác nhân làm mát hoặc chế phẩm kích thích cảm giác thường từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,0001% theo khối lượng đến 20% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng, dựa trên khối lượng của sản phẩm.

Ngoài ra, lượng bổ sung hoặc áp dụng chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị vào sản phẩm để tạo cảm giác mát hoặc sự kích thích cảm giác, cũng có thể được điều chỉnh một cách thích hợp. Lượng bổ sung hoặc lượng áp dụng của chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị thường từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,0001% theo khối lượng đến 20% theo khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,001% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng, dựa trên khối lượng của sản phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, việc phân tích các sản phẩm trong các ví dụ tổng hợp và các ví dụ được thực hiện bằng cách sử dụng các công cụ và thiết bị sau.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân: $^1\text{H-NMR}$: AM-500 (500 MHz) (do Bruker Co., Ltd. sản xuất)

Chất tiêu nội chuẩn: tetrametylsilan

Sắc ký khí (GC-Gas Chromatograph): GC-2010AF (do bởi Shimadzu Corporation sản xuất)

Cột: DB-WAX (30 m $\times$ 0,32 mm $\times$ 0,5 μm) (do Hewlett-Packard Company sản xuất), IC-1 (30 m $\times$ 0,25 mm $\times$ 0,25 μm), (do Hewlett-Packard Company sản xuất), Rtx-1 (30 m $\times$ 0,25 mm $\times$ 0,25 μm) (do Restek, Inc. sản xuất)

Sắc ký tách đồng phân quang học (phân tích độ tinh khiết quang học): Beta DEX™ 225 (30 m $\times$ 0,25 mm $\times$ 0,25 μm), Beta DEX™ 325 (30 m $\times$ 0,25 mm $\times$ 0,25 μm) (do Supelco, Inc. sản xuất)

Phổ khối lượng phân giải cao (HRMS-High-Resolution Mass Spectrum): JMS-T100GCV (do JEOL Ltd. sản xuất), LCMS-IT-TOF (do Shimadzu Corporation sản xuất)

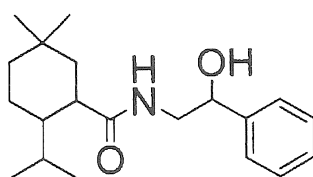
Máy quay quang học: JASCO P-1020 (do JASCO Corporation sản xuất)

Điểm nóng chảy: thiết bị đo điểm nóng chảy (Số sê-ri 2678) (do Anatec Corporation sản xuất)

Các hợp chất ví dụ từ (1-1) đến (1-13) được điều chế trong các ví dụ dưới đây chủ yếu gồm có hỗn hợp của các dạng trans thể hiện các cấu tạo của các công thức (1-b) và (1-d) nêu trên.

Ngoài ra, trong các hợp chất ví dụ và các hợp chất so sánh được thể hiện bên dưới, Me biểu diễn nhóm methyl, và Ac biểu diễn nhóm axetyl.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-1) (N-(2-hydroxy-2-phenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)



(1 - 1)

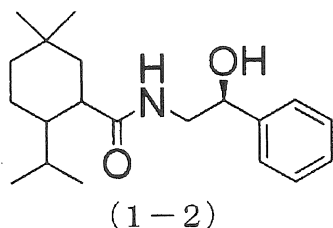
Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-methyl menthyl carboxylic (25g, 126mmol) mà thu được theo phương pháp theo tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (10,2 mL, 1,12 đương lượng), toluen (50 mL), và một vài giọt dimetyl fomamit (dimetyl fomamit - DMF) được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và chúng được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và dung dịch hỗn hợp của (±)-2-amino-1-phenyletanol (19,0 g, 1,1 đương lượng), toluen (75 mL), và triethylamin (22,8 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp đã phản ứng được hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện làm sạch. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được kết tinh lại với heptan/etyl axetat, bằng cách đó thu được N-(2-hydroxy-2-phenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng tinh thể màu trắng (29,2 g, hiệu suất 73%).

Điểm nóng chảy: 105°C đến 110°C

HRMS: Khối lượng 318,2428 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 318,2436

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,75(dd, 3H, $J = 10,8, 7,0$ Hz), 0,84-0,92 (m, 9H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,37-1,52 (m, 4H), 1,60-1,72 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,29-3,46 (m, 1H), 3,53-3,84 (m, 2H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,79 (br, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang)

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-2) (N-((S)-2-hydroxy-2-phenylethyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)



Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-methyl menthyl carboxylic (1,31 g, 6,63 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,58 mL, 1,2 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và (S)-2-amino-1-phenyletanol (1,00 g, 1,1 đương lượng) và triethylamin (1,2 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp phản ứng được hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptan/etyl axetat), bằng cách đó thu được N-((S)-2-hydroxy-2-phenylethyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng tinh thể màu trắng (0,71 g, hiệu suất 34%).

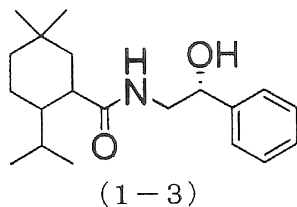
Điểm nóng chảy: 90°C đến 94°C

HRMS: Khối lượng 318,2428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) Trị số đo thực tế 318,2430

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,75(dd, 3H, $J = 10,8, 6,9$ Hz), 0,85-0,92 (m, 9H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,37-1,52 (m, 4H), 1,60-1,72 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,54 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz (đồng phân không đối quang)), 3,68 (d, 1H, $J =$

3,3 Hz (đồng phân không đối quang)), 3,65-3,84 (m, 1H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,79 (br, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-3) (N-((R)-2-hydroxy-2-phenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)



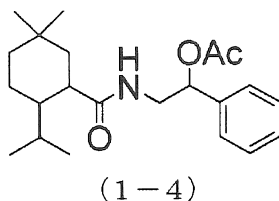
Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (1,31 g, 6,63 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,58 mL, 1,2 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và (R)-2-amino-1-phenyletanol (1,00 g, 1,1 đương lượng) và triethylamin (1,2 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp phản ứng được hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptan/etyl axetat), bằng cách đó thu được (N-((R)-2-hydroxy-2-phenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit) dưới dạng tinh thể màu trắng (0,49 g, hiệu suất 23%).

Điểm nóng chảy: 89°C đến 94°C

HRMS: Khối lượng 318,2428 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 318,2433

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,75(dd, 3H, $J = 10,8, 6,9$ Hz), 0,85-0,94 (m, 9H), 1,10-1,28 (m, 3H), 1,37-1,52 (m, 4H), 1,60-1,72 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,54-3,84 (m, 2H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,79 (br, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-4) (2-(2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)-1-phenyletyl axetat)

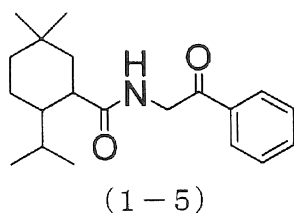


Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Hợp chất ví dụ (1-1) thu được trong ví dụ 1 (620 mg, 1,95 mmol), axetyl clorua (0,15 mL, 1,1 đương lượng), triethylamin (0,81 mL), và toluen (10 mL) được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian hai giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được (2-(2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)-1-phenyletyl axetat) dưới dạng chất rắn vô định hình (275 mg, hiệu suất 39%).

HRMS: Khối lượng 359,2460 Trị số đo thực tế 359,2431

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (dd, 3H, J = 13,8, 6,9 Hz), 0,83-0,94 (m, 9H), 1,10-1,28 (m, 2H), 1,33-1,51 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,10 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 3,41-3,88 (m, 2H), 5,54 (br, 1H), 5,86 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-5) (2-isopropyl-5,5-dimethyl-N-(2-oxo-2-phenyletyl) xyclohexan cacboxamit)



Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (963 mg, 4,86 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,42 mL, 1,2 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy

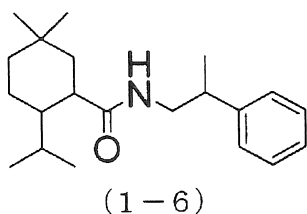
trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và 2-aminoacetophenon hydroclorua (1,00 g, 1,2 đương lượng) và triethylamin (1,5 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 40°C và được cho phản ứng trong hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-(2-oxo-2-phenyletyl) xyclohexan cacboxamit dưới dạng tinh thể màu trắng (632 mg, hiệu suất 77%).

Điểm nóng chảy: 85°C đến 88°C

HRMS: Khối lượng 315,2198 Trị số đo thực tế 315,2190

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ0,84(d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89-0,94 (m, 9H), 1,17-1,30 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 5H), 1,67-1,73 (m, 1H), 2,33 (td, 1H, J = 11,1, 5,0 Hz), 4,78 (d, 2H, J = 4,3 Hz), 6,52 (br, 1H), 7,51(t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-6) (2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-(2-phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit)



Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (963 mg, 4,86 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,42 mL, 1,2 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và (±)-1-metyl-1-phenyletylamin (722 mg, 1,1 đương lượng) và triethylamin (0,81 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm

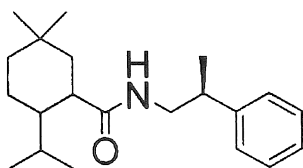
nóng và được khuấy ở 40°C và được cho phản ứng trong hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-(2-phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt đến trắng (1,05 g, hiệu suất 68%).

Điểm nóng chảy: 80°C đến 85°C

HRMS: Khối lượng 315,2562 Trị số đo thực tế 315,2567

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,66 (dd, 3H, J = 17,1, 6,9 Hz), 0,79-0,92 (m, 9H), 1,05-1,21 (m, 2H), 1,26 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,28-1,47 (m, 5H), 1,48-1,69 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,89-3,02 (m, 1H), 3,11-3,39 (m, 1H), 3,46-3,76 (m, 1H), 5,23 (br, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-7) (2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-((S)-2-phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit)



(1 - 7)

Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và (S)-1-metyl-1-phenyletylamin (0,79 mL, 1,1 đương lượng) và trietylamin (0,84 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 40°C và được cho phản ứng trong hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với

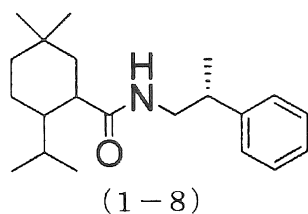
dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptan/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-((S)-2-phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (1,26 g, hiệu suất 80%).

Điểm nóng chảy: 125°C đến 133°C

HRMS: Khối lượng 316,2635 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 316,2635

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,67 (dd, 3H, $J = 17,1, 7,0$ Hz), 0,79-0,92 (m, 9H), 1,05-1,21 (m, 2H), 1,26 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,28-1,47 (m, 5H), 1,48-1,69 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,89-3,02 (m, 1H), 3,11-3,39 (m, 1H), 3,46-3,76 (m, 1H), 5,22 (br, 1H), 7,17-7,36 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-8) (2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-((R)-2-phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit)



Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và (R)-1-metyl-1-phenyletylamin (0,79 mL, 1,1 đương lượng) và trietylamin (0,84 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 40°C và được cho phản ứng trong hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-5,5-dimetyl-N-((R)-2-

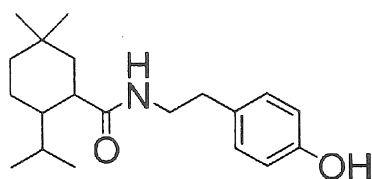
phenylpropyl) xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,21 g, hiệu suất 76%).

Điểm nóng chảy: 127°C đến 134°C

HRMS: Khối lượng 316,2635 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 316,2636

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,66 (dd, 3H, $J = 17,1, 7,0$ Hz), 0,79-0,92 (m, 9H), 1,05-1,21 (m, 2H), 1,26 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,28-1,47 (m, 5H), 1,48-1,69 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,89-3,02 (m, 1H), 3,11-3,39 (m, 1H), 3,46-3,76 (m, 1H), 5,22 (br, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H) (hỗn hợp đồng phân không đối quang).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-9) (N-(4-hydroxyphenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimetyl xyclohexan cacboxamit)



(1 – 9)

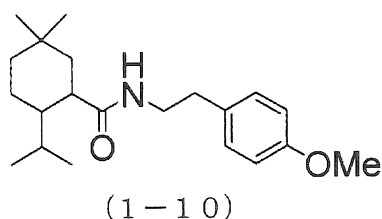
Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và tyramin (0,83 g, 1,2 đương lượng) và triethylamin (1,4 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 70°C và thực hiện phản ứng trong bốn tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy, clorofom, và tetrahydrofuran (THF) vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được N-(4-hydroxyphenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimetyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,76 g, hiệu suất 47%).

Điểm nóng chảy: 183°C đến 190°C

HRMS: Khối lượng 318,2428 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 318,2415

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6): δ 0,72 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,80 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,84-0,89 (m, 6H), 1,03-1,13 (m, 2H), 1,20-1,41 (m, 6H), 1,49 (quid, 1H, $J = 7,1, 2,2$ Hz), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-10) (2-isopropyl-N-(4-metoxyphenyletyl)-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)



Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-methyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và 2-(4-metoxyphenyl) etylamin (0,89 mL, 1,2 đương lượng) và triethylamin (1,4 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở nhiệt độ 40°C và được cho phản ứng trong hai tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lóp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptan/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-N-(4-metoxyphenyletyl)-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,29 g, hiệu suất 77%).

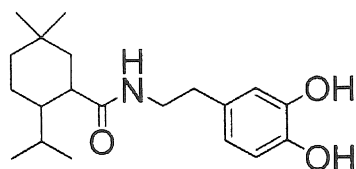
Điểm nóng chảy: 86°C đến 88°C

HRMS: Khối lượng 332,2584 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 332,2572

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,83-0,90 (m, 9 H), 1,04-1,24 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 5H), 1,64 (quid, 1H, $J = 6,8, 2,5$ Hz), 2,02 (td, 1H, $J =$

11,4, 4,2 Hz), 2,75 (td, 2H, $J = 6,8, 1,8$ Hz), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5, 35 (br, 1H), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz).

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-11) (N-(3,4-dihydroxyphenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimetyl xyclohexan cacboxamit)



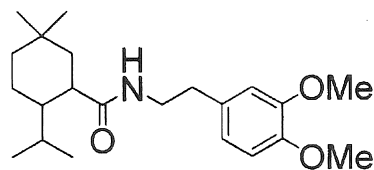
(1 – 11)

Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-metyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (10 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm nguội xuống 10°C hoặc thấp hơn, và dopamin hydroclorua (1,05 g, 1,1 đương lượng) và triethylamin (2,1 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian bốn tiếng rưỡi, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy, clorofom, và THF vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được N-(3,4-dihydroxyphenyletyl)-2-isopropyl-5,5-dimetyl xyclohexan cacboxamit chất rắn vô định hình màu cam nhạt (0,20 g, hiệu suất 12%).

HRMS: Khối lượng 334,2377 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 334,2387

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6): δ 0,73 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,80 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,83-0,88 (m, 6H), 1,06-1,14 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 5H), 1,47-1,54 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 6,41 (dd, 1 H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 8,52-8,70 (br, 2H).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-12) (N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit)



(1 – 12)

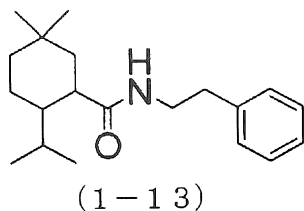
Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-methyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (15 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ dung tích 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và homoveratrylamin (1,16 g, 1,1 đương lượng) và triethylamin (0,91 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong thời gian hai giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-2-isopropyl-5,5-dimethyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,49 g, hiệu suất 82%).

Điểm nóng chảy: 85°C đến 89°C

HRMS: Khối lượng 361,2617 Trị số đo thực tế 361,2633

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0,73 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,83-0,90 (m, 9 H), 1,07-1,25 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 5H), 1,60-1,68 (m, 1H), 2,02 (td, 1H, J = 11,3, 4,3 Hz), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,58 (hex, 1H, J = 6,8 Hz), 3,87 (d, 6H, J = 3,1 Hz), 5,38 (br, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H).

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất ví dụ (1-13) (2-isopropyl-5,5-dimethyl-N-phenylethyl xyclohexan cacboxamit)



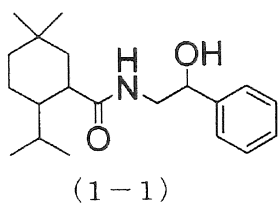
Phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Axit 5-methyl menthyl carboxylic (1,00 g, 5,04 mmol) mà thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu WO2016/153011 A1, thionyl clorua (0,40 mL, 1,1 đương lượng), toluen (25 mL), và một vài giọt DMF được bổ sung vào bình có bốn cổ 100 mL, và được khuấy trong thời gian ba giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhiệt độ bên trong hệ thống được làm mát xuống 10°C hoặc thấp hơn, và phenetylamin (0,70 mL, 1,1 đương lượng) và trietylamin (0,91 mL) được bổ sung chậm vào đó. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong thời gian hai giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu tách, và bổ sung nước máy và etyl axetat vào đó để thực hiện việc rửa. Lớp dầu được rửa hai lần với axit clohydric loãng, sau đó được rửa một lần với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cách thực hiện sắc ký cột (heptane/etyl axetat), bằng cách đó thu được 2-isopropyl-5,5-dimethyl-N-phenylethyl xyclohexan cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,12 g, hiệu suất 73%).

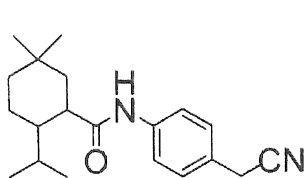
Điểm nóng chảy: 90°C đến 93°C

HRMS: Khối lượng 302,2478 ($[M+H]^+$) Trị số đo thực tế 302,2478

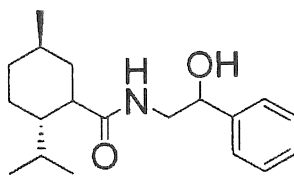
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,73 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,83-0,92 (m, 9H), 1,06-1,24 (m, 2H), 1,34-1,48 (m, 5H), 1,65 (quid, 1H, $J = 6,9, 2,5$ Hz), 2,02 (td, 1H, $J = 11,3, 4,4$ Hz), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,61 (hex, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,37 (br, 1H), 7,16-7,34 (m, 5H).

Ví dụ 14: Đánh giá cảm giác của hợp chất ví dụ (1-1)

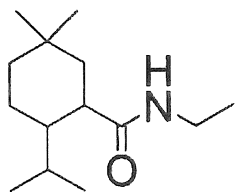




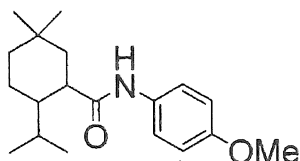
(Hợp chất so sánh 1)



(Hợp chất so sánh 2)



(Hợp chất so sánh 3)



(Hợp chất so sánh 4)

Việc đánh giá cảm giác được thực hiện bằng cách so sánh hợp chất ví dụ (1-1) với các hợp chất so sánh từ 1 đến 4 đã được biết đến. Các hợp chất so sánh 1, 3, và 4 được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong WO 2016/153011 A1, và hợp chất so sánh 2 được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO 2005/020897 A1, hợp chất ví dụ (1-1) và các hợp chất so sánh từ 1 đến 4 được điều chế riêng biệt thành dung dịch nước nồng độ 30 ppm, và dung dịch nước được sử dụng để thực hiện đánh giá.

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Dung dịch nước được đưa vào trong miệng và được nhổ ra sau khi súc miệng, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Phát hiện cảm giác

- Hợp chất ví dụ (1-1) tạo cảm giác mát rất mạnh, và cảm giác mát mạnh hơn rõ rệt so với các hợp chất so sánh 3 và 4, Ngoài ra, cảm giác mát kéo dài trong vòng 60 phút hoặc lâu hơn.

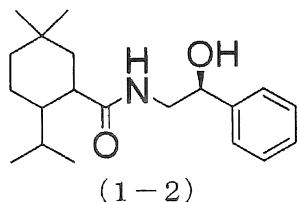
- Hợp chất so sánh 2 có cường độ làm mát và độ tồn lưu giống như với hợp chất ví dụ (1-1), và cảm giác mát của nó rất mạnh và lâu dài.

- Liên quan đến thời điểm bắt đầu cảm giác mát, hợp chất ví dụ (1-1) nhanh hơn rõ rệt so với các hợp chất so sánh từ 1 đến 4, cảm giác mát mạnh được cảm nhận khi hợp chất ví dụ (1-1) được đặt vào miệng, và hợp chất ví dụ (1-1) có ít tạp vị như là vị đắng hơn so với các hợp chất so sánh 2 đến 4.

- Liên quan đến chất lượng của cảm giác mát, cảm giác mát được tạo ra bởi hợp chất ví dụ (1-1) là sắc nét hơn và đậm đà hơn so với cảm giác được tạo ra bởi các

hợp chất so sánh từ 1 đến 4. Ngoài ra, hợp chất ví dụ (1-1) có cảm giác nóng rất và ngứa yếu hơn so với cảm giác của các hợp chất so sánh từ 1 đến 4, và có cảm giác mát rõ rệt.

Ví dụ 15: Đánh giá cảm giác của hợp chất ví dụ (1-2)



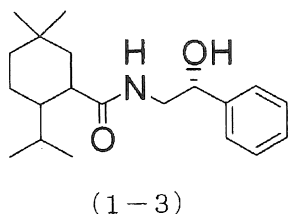
Dung dịch nước nồng độ 30 ppm của hợp chất ví dụ (1-2) được điều chế và được sử dụng để thực hiện đánh giá.

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Dung dịch nước được đưa vào trong miệng và được nhổ ra sau khi súc miệng, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Phát hiện cảm giác

- Cảm giác mát của hợp chất ví dụ (1-2) là rất mạnh, và kéo dài trong vòng 90 phút hoặc lâu hơn.
- Cảm giác mát mạnh được cảm nhận khi hợp chất ví dụ (1-2) được đặt vào trong miệng, và không cảm nhận thấy vị đắng. Như chất lượng của cảm giác mát, cảm giác mát sắc nét và đậm đà, và không cảm nhận thấy cảm giác nóng rất và ngứa.

Ví dụ 16: Đánh giá cảm giác của hợp chất ví dụ (1-3)



Dung dịch nước nồng độ 30 ppm của hợp chất ví dụ (1-3) được điều chế và được sử dụng để thực hiện đánh giá.

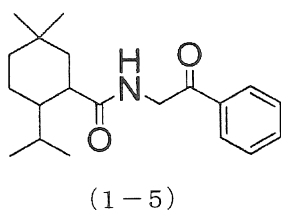
Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Dung dịch nước được đưa vào trong miệng và được nhổ ra sau khi súc miệng, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Phát hiện cảm giác

- Cảm giác mát của hợp chất ví dụ (1-3) rất mạnh, và kéo dài trong vòng 60 phút hoặc lâu hơn.

- Cảm giác mát mạnh được cảm nhận khi hợp chất ví dụ (1-3) được đặt vào trong miệng, và không cảm nhận thấy vị đắng. Như chất lượng của cảm giác mát, cảm giác mát sắc nét và đậm đà, và không cảm nhận thấy cảm giác nóng rát và ngứa.

Ví dụ 17: Đánh giá cảm giác của hợp chất ví dụ (1-5)



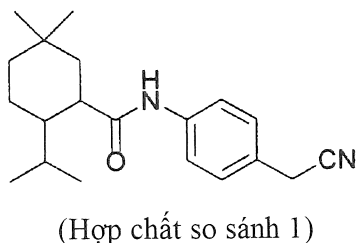
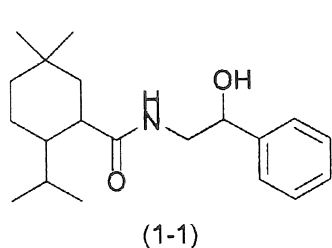
Dung dịch nước nồng độ 30 ppm của hợp chất ví dụ (1-5) được điều chế và được sử dụng để thực hiện đánh giá.

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Dung dịch nước được đưa vào trong miệng và được nhổ ra sau khi súc miệng, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Phát hiện cảm giác

- Với hợp chất ví dụ (1-5), cảm giác mát được cảm nhận thấy mạnh dần và rất mạnh ở thời điểm đỉnh, và các cảm giác khác và cảm giác ngứa hầu như không được cảm nhận thấy. Cảm giác mát kéo dài trong vòng 60 phút hoặc lâu hơn.

Ví dụ 18: Đánh giá mùi của kem đánh răng



Đánh giá cảm giác được thực hiện trên kem đánh răng đã được tạo mùi với 1-menthol và hợp chất so sánh 1, hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1).

Các chế phẩm kem đánh răng từ (A) đến (C) được điều chế theo các công thức dưới đây.

(A) chất nền dùng làm kem đánh răng 990 g + hương liệu dùng cho kem đánh răng BASE 4 g + 1-menthol 4 g + etyl alcohol (EtOH) 2 g

(B) chất nền dùng làm kem đánh răng 990 g + hương liệu dùng cho kem đánh răng BASE 4 g + 1-menthol 4 g + hợp chất so sánh 1 (1% trong EtOH) 2 g

(C) chất nền dùng làm kem đánh răng 990 g + hương liệu dùng cho kem đánh răng BASE 4 g + 1-menthol 4 g + hợp chất ví dụ (1-1) (1% trong EtOH) 2 g

Công thức điều chế hương liệu dùng cho kem đánh răng BASE là như sau.

Bảng 1

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Anethol	0,6
Eucalyptol	0,2
Dầu chanh	0,1
Tinh dầu bạc hà trắng	1,0
Tinh dầu bạc hà Âu	1,5
Propylen Glycol (PG)	0,6
Lượng tổng	4,0

Công thức điều chế chất nền dùng làm kem đánh răng là như sau.

Bảng 2

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Canxi cacbonat	400,0
Anhydrit silixic	16,5
Dung dịch Sorbitol (70%)	240,0
Natri lauryl sulfat	13,0
Natri cacboxymetyl xenluloza	12,5
Carrageenan	3,0
Natri benzoat	4,0

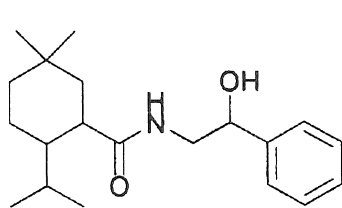
Natri saccharin	1,5
Nước tinh khiết	259,5
Propylen Glycol (PG)	40,0
Lượng tổng	990,0

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Khoảng 1 g kem đánh răng được cho lên bàn chải, và thực hiện chải răng trong thời gian khoảng năm phút theo cách chải răng thông thường. Sau khi đã chải răng và súc sạch miệng, cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

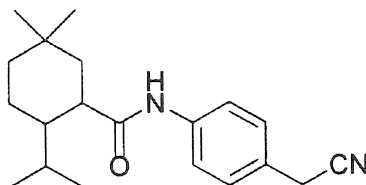
Nhận xét đánh giá

Kem đánh răng (B) và kem đánh răng (C) có các tác dụng làm mát mạnh hơn so với kem đánh răng (A), và kem đánh răng (C) có tác dụng làm mát giống như kem đánh răng (B). Ngoài ra, kem đánh răng (C) thể hiện rõ rệt nét đặc trưng mùi của hương liệu dùng cho kem đánh răng BASE, và cảm giác mát của nó cũng rõ ràng, khi so với kem đánh răng (B). Cả kem đánh răng (B) và kem đánh răng (C) đã thể hiện tác dụng làm mát là 30 phút hoặc lâu hơn.

Ví dụ 19: Đánh giá mùi vị nước súc miệng



(1-1)



(Hợp chất so sánh 1)

Đánh giá cảm giác được thực hiện trên nước súc miệng mà được tạo hương vị với 1-menthol và hợp chất so sánh 1, hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1).

Các chế phẩm nước súc miệng từ (D) đến (F) được điều chế theo các công thức dưới đây.

(D) chất nền dùng làm nước súc miệng 999 g + hương liệu dùng cho nước súc miệng BASE 0,35 g + 1-menthol 0,45 g + etyl alcohol (EtOH) 0,2 g

(E) chất nền dùng làm nước súc miệng 999 g + hương liệu dùng cho nước súc miệng BASE 0,35 g + 1-menthol 0,45 g + hợp chất so sánh 1 (10% trong EtOH) 0,2 g

(F) chất nền dùng làm nước súc miệng 999 g + hương liệu dùng cho nước súc miệng BASE 0,35 g + 1-menthol 0,45 g + hợp chất ví dụ (1-1) (10% trong EtOH) 0,2 g

Công thức điều chế cho hương liệu dùng cho nước súc miệng BASE là như sau.

Bảng 3

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Anethol	0,02
1-carvon	0,01
Tinh dầu bạc hà trắng	0,05
Tinh dầu bạc hà Âu	0,20
Propylen Glycol (PG)	0,07
Lượng tổng	0,35

Ngoài ra, công thức điều chế cho chất nền dùng làm nước súc miệng là như sau.

Bảng 4

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
glyxerin tinh chế	100,0
Dầu thầu dầu được lưu hóa với polyoxyetylen 60	10,0
Natri benzoat	0,5
Natri saccharin	0,1
Nước tinh khiết	838,4
Rượu etylic 95%	50,0
Lượng tổng	999,0

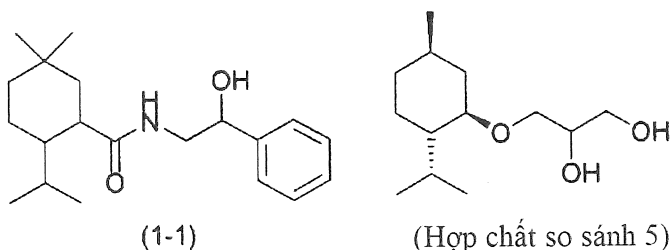
Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. 20 mL các loại nước súc miệng được đưa vào trong miệng và được nhổ ra sau khi súc miệng, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Nhận xét đánh giá

Nước súc miệng (E) và nước súc miệng (F) có các tác dụng làm mát mạnh hơn so với nước súc miệng (D), và nước súc miệng (F) có tác dụng làm mát giống như nước

súc miệng (E). Ngoài ra, nước súc miệng (F) thể hiện rõ rệt nét đặc trưng hương vị bạc hà của hương nước súc miệng BASE, và cảm giác mát của nó cũng rõ rệt, khi được so với nước súc miệng (E). Cả hai nước súc miệng (E) và nước súc miệng (F) đã thể hiện tác dụng làm mát là 30 phút hoặc lâu hơn.

Ví dụ 20: Đánh giá mùi vị kẹo cao su



Đánh giá cảm giác được thực hiện trên kẹo cao su đã được tạo hương vị với 1-menthol và hợp chất so sánh 5 đã được biết đến (“Coolact (nhãn hiệu đã được đăng ký) 10” do Takasago International Corporation sản xuất), hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1).

Các chế phẩm kẹo cao su từ (G) đến (I) được điều chế theo các công thức dưới đây.

(G) chất nền dùng làm kẹo cao su 990 g + hương bạc hà BASE 7,3 g + 1-menthol 0,7 g + etyl alcohol (EtOH) 2 g

(H) chất nền dùng làm kẹo cao su 990 g + hương bạc hà BASE 7,3 g + 1-menthol 0,7 g + hợp chất so sánh 5,2 g

(I) chất nền dùng làm kẹo cao su 990 g + hương bạc hà BASE 7,3 g + 1-menthol 0,7 g + hợp chất ví dụ (1-1) (10% trong EtOH) 2 g

Công thức điều chế hương bạc hà BASE là như sau.

Bảng 5

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Eucalyptol	0,3
Tinh dầu bạc hà trắng	3,0
Tinh dầu bạc hà Âu	4,0
Lượng tổng	7,3

Công thức bào chế cho kẹo cao su BASE là như sau.

Bảng 6

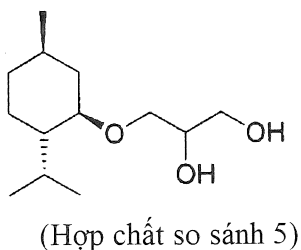
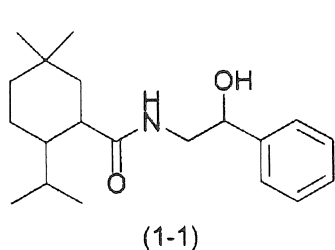
(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Xylitol	320,0
Maltitol	338,8
Gôm nền	280,0
Saccarit tinh bột được khử (BR1X70)	40,0
Glyxerin	10,0
Acesulfam K	0,6
Aspartam	0,6
Lượng tổng	990,0

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. 1 g kẹo cao su được đưa vào trong miệng, được nhai trong khoảng năm phút và được nhổ ra, và sau đó, cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Nhận xét đánh giá

Kẹo cao su (H) và kẹo cao su (I) có tác dụng làm mát mạnh hơn kẹo cao su (G), và kẹo cao su (I) có tác dụng làm mát bằng hoặc mạnh hơn so với kẹo cao su (H) mặc dù lượng pha trộn của tác nhân làm mát trong kẹo cao su (I) chỉ là 1/10 so với lượng pha trộn của kẹo cao su (H). Hơn nữa, kẹo cao su (I) đã thể hiện cảm giác mát có phần sắc nét từ lúc bắt đầu nhai, và cảm giác mát thông thoáng lan tỏa trong khoang miệng. Ngoài ra, tác dụng làm mát là 30 phút hoặc lâu hơn được cảm nhận sau khi kẹo cao su được nhổ ra.

Ví dụ 21: Đánh giá mùi vị kẹo



Sự đánh giá cảm giác được thực hiện trên kẹo đã được tạo hương vị với 1-menthol và hợp chất so sánh 5 đã được biết đến (“Coolact (nhãn hiệu đã được đăng ký)

10” do Takasago International Corporation sản xuất), hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1).

Các chế phẩm kẹo từ (J) đến (L) được điều chế theo các công thức dưới đây.

(J) chất nền dùng làm kẹo 998 g + hương thảo mộc BASE 0,9 g + 1-menthol 0,9 g + etyl alcohol (EtOH) 0,2 g

(K) chất nền dùng làm kẹo 998 g + hương thảo mộc BASE 0,9 g + 1-menthol 0,9 g + hợp chất so sánh 5 0,2 g

(L) chất nền dùng làm kẹo 998 g + hương thảo mộc BASE 0,9 g + 1-menthol 0,9 g + hợp chất ví dụ (1-1) (10% trong EtOH) 0,2 g

Công thức điều chế cho hương thảo mộc BASE là như sau.

Bảng 7

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Dầu hồi	0,100
Eucalyptol	0,276
Dầu khuynh diệp	0,520
Dầu cây xô thơm	0,004
Lượng tổng	0,900

Ngoài ra, công thức điều chế chất nền dùng làm kẹo là như sau.

Bảng 8

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Đường cát	500,0 g
Si-rô tinh bột (BRIX 85, 47DE)	430,0 g
Nước tinh khiết	170,0 g
Lượng tổng	1100,0 g

Phương pháp sản xuất kẹo

Đường cát, si-rô tinh bột, và nước tinh khiết được phối trộn và được đun nóng đến nhiệt độ 150°C. Sau đó, tắt lửa, cân bột, và hương liệu và các nguyên liệu tương tự được trộn vào. Hỗn hợp được đổ vào khuôn và được đúc trong khi nhiệt độ được duy trì

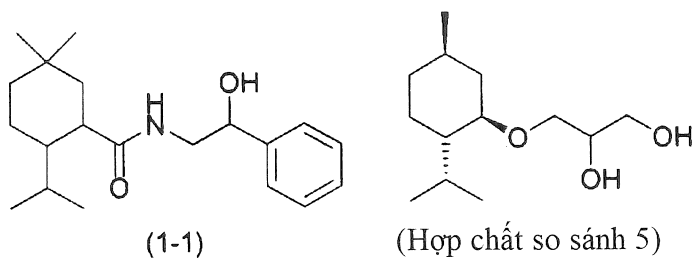
từ 135°C đến 140°C. Hỗn hợp được tháo khỏi khuôn sau khi nguội, và kẹo khoảng 3 g trên một viên được tạo ra.

Đánh giá được thực hiện bởi ba chuyên gia hương vị. Viên kẹo được đưa vào trong miệng và được làm tan chảy bằng lưỡi, và sau khi kẹo bị biến mất hoàn toàn, cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát ở trong khoang miệng được đánh giá.

Nhận xét đánh giá

Kẹo (K) và kẹo (L) có tác dụng làm mát mạnh hơn so với kẹo (J), và kẹo (L) có tác dụng làm mát bằng hoặc mạnh hơn tác dụng làm mát của kẹo (K) mặc dù lượng pha trộn của tác nhân làm mát trong kẹo (L) chỉ là 1/10 so với kẹo (K). Hơn nữa, ban đầu kẹo (L) đã thể hiện cảm giác sáng khoái sắc nét và rõ rệt, và sau đó cảm giác sáng khoái trở thành cảm giác sáng khoái kích thích phía sau cổ họng. Không cảm nhận thấy có tạp vị. Ngoài ra, tác dụng làm mát là 30 phút hoặc lâu hơn được cảm nhận sau khi kẹo được nhả ra.

Ví dụ 22: Đánh giá mùi hương của dầu gội đầu



Đánh giá cảm giác được thực hiện trên dầu gội đầu đã được tạo mùi với 1-menthol và hợp chất so sánh 5 đã được biết đến (“Coolact (nhãn hiệu đã được đăng ký) 10” do Takasago International Corporation sản xuất), hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1).

Các chế phẩm dầu gội đầu từ (M) đến (O) được điều chế theo các công thức dưới đây.

(M) chất nền dùng làm sản phẩm tắm-gội toàn thân 900 g + 1-menthol 30 g + dipropylen glycol (DPG) 70 g

(N) chất nền dùng làm sản phẩm tắm- gội toàn thân 900 g + 1-menthol 30 g + hợp chất so sánh 5 (10% trong DPG) 70 g

(O) chất nền dùng làm sản phẩm tắm- gội toàn thân 900 g + 1-menthol 30 g + hợp chất ví dụ (1-1) (1% trong DPG) 70 g

Công thức điều chế cho chất nền dùng làm sản phẩm tắm-gội toàn thân là như sau.

Bảng 9

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Andehyt C-12 Lauric	0,1
Ambrettolit	10
Ambroxan	7,0
Benzyl axetat	3,5
Dầu Bergamot	30
Canthoxal	13
Citronellol	5,5
chất nền hương nho đen	10
α -damascon	1,0
γ -decalacton	3,0
Dimetyl benzen carbinol	13
Dipropylen glycol	63,9
Etyl linalool	35
Floralozon	0,6
Phlorol	5,0
Dầu bưởi	40
Dung dịch galactolipid 50%DPG	55
Hedion	240
Heliobouquet	17
3-cis-hexenyl axetat	1,5
3-cis-hexenyl salixylat	13
3-cis-hexen-1-ol	2,5
Dầu chanh California	110
Lillial	70
Manzanat	0,2

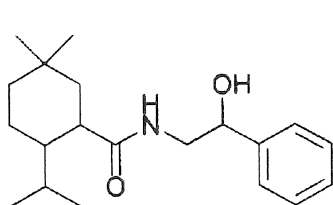
γ -metylionon	4,0
Metyl pamplemousse	5,0
Orbiton/Iso-E-super	100
Phenoxanol	15
Salixyl axetat	1,0
Etyl maltol (Veltol plus)	0,2
Verdox	25
Lượng tổng	900

Đánh giá được thực hiện bởi năm giám sát viên bao gồm cả nam và nữ. Nam giám sát viên và nữ giám sát viên lần lượt gọi đầu với khoảng 3 mL dầu gọi đầu và khoảng 9 mL dầu gọi đầu, tương ứng, và cường độ và tính tồn lưu cảm giác mát sau khi đã xả sạch dầu gọi đầu được đánh giá.

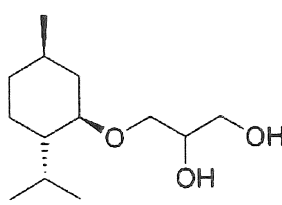
Nhận xét đánh giá

Dầu gọi đầu (N) và dầu gọi đầu (O) có tác dụng làm mát mạnh hơn so với dầu gọi đầu (M), và dầu gọi đầu (O) có tác dụng làm mát bằng hoặc mạnh hơn so với dầu gọi đầu (N) mặc dù lượng pha trộn của tác nhân làm mát trong dầu gọi đầu (O) chỉ là 1/10 so với dầu gọi đầu (N).

Ví dụ 23: Đánh giá mùi của đồ uống có vị bia



(1-1)



(Hợp chất so sánh 5)

Đồ uống có vị bia từ (P) đến (R) mà được tạo vị với 1-menthol và hợp chất so sánh 5 đã được biết đến (“Coolact (nhãn hiệu đã được đăng ký) 10” do Takasago International Corporation sản xuất), hoặc 1-menthol và hợp chất ví dụ (1-1) riêng biệt, được điều chế, và đánh giá cảm giác được thực hiện. Các công thức bào chế của các đồ uống có vị bia từ (P) đến (R) được thể hiện dưới đây.

(P) đồ uống có vị bia không chứa cồn 1000 g + 1-menthol 1 mg (1 ppm)

(Q) đồ uống có vị bia không chứa cồn 1000 g + 1-menthol 1 mg (1 ppm) + bổ sung hợp chất so sánh 5 1 mg (1 ppm)

(R) đồ uống có vị bia không chứa cồn 1000 g + 1-menthol 1 mg (1 ppm) + bổ sung hợp chất ví dụ (1-1) 0,1 mg (0,1 ppm)

Công thức điều chế đồ uống có vị bia không chứa cồn là như sau.

Bảng 10

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Si-rô tinh bột mantoza được khử	23
Chiết xuất mạch nha	5,0
Dextrin không tiêu hóa	3,0
Axit xitric khan	0,6
Natri xitrat	0,3
Màu caramel	0,2
Vitamin C	0,05
Axit isoalpha	0,1
Hương bia	1,0
Nước có ga	966,75
Lượng tổng	1000

Công thức điều chế hương bia được chứa trong đồ uống có vị bia không chứa cồn là như sau.

Bảng 11

(Thành phần)	(Lượng pha trộn g)
Etyl axetat	50
Rượu Isoamyl	50
Rượu 2-phenyletyl	20
Axit Octanoic	8,0
Axit Hexanoic	3,0
Axit Decanoic	0,5
Isoamyl axetat	2,0
2-phenyletyl axetat	2,0

Methionol	1,0
Etyl octanoat	0,5
Etyl Hexanoat	0,1
Etyl decanoat	0,05
4-vinyl guaiacol	0,2
γ -nonalacton	0,02
Linalool	0,01
Sotolon	0,002
Damascenon	0,001
Propylen glycol (PG)	862,617
Lượng tổng	1000

Đánh giá được thực hiện bởi năm giám sát viên trưởng thành. Khoảng 50 mL đồ uống hương vị bia được làm mát xuống đến nhiệt độ 2°C đến 6°C được uống, và cường độ, độ tồn lưu, và chất lượng của cảm giác mát được đánh giá.

Nhận xét đánh giá

Đồ uống có vị bia (Q) và đồ uống có vị bia (R) có tác dụng làm mát mạnh hơn so với đồ uống có vị bia (P), và đồ uống có vị bia (R) có tác dụng làm mát bằng hoặc mạnh hơn so với đồ uống có vị bia (Q) mặc dù lượng pha trộn của tác nhân làm mát trong đồ uống có vị bia (R) chỉ là 1/10 so với đồ uống hương bia (Q). Hơn nữa, đồ uống có vị bia (R) có cảm giác mát tốt và dễ chịu, so với đồ uống có vị bia (Q).

Ví dụ 24: Đánh giá cường độ cảm giác mát (Đánh giá hoạt tính TRPM8)

Thông thường hợp chất có tác dụng làm mát như là menthol thường gây ra cảm giác mát bằng cách kích hoạt kênh tiềm năng thụ thể tạm thời melastatin 8 (TRPM8-melastatin transient receptor potential channel 8) là thụ thể kích thích lạnh (ví dụ, tham khảo J. Neurobiol. (2004), Vol. 61, PP. 3-12). Do đó, để đánh giá cường độ cảm giác mát, các trị số EC₅₀ của các hợp chất ví dụ thu được trong các ví dụ trong các hoạt động kích hoạt TRPM8 được đánh giá theo các quy trình sau.

(1) Chuẩn bị dòng tế bào biểu hiện ổn định TRPM8 ở người

Gen TRPM8 có chiều dài đầy đủ của người được khuếch đại từ plasmid RC220615 (do Origene sản xuất) bằng cách sử dụng phương pháp PCR. Sản phẩm PCR

thu được được tái tạo dòng thuần phân dòng vào trong pcDNA5/FRT/TO (do Thermo Fisher Scientific K.K. sản xuất), và sau đó nó được đưa vào trong các tế bào Flp-In293293 (do Thermo Fisher Scientific K.K. sản xuất) bằng cách sử dụng hệ thống Flp-InT-REx (do Thermo Fisher Scientific K.K. sản xuất), nhờ đó dòng tế bào biểu hiện ổn định TRPM8 ở người được chuẩn bị.

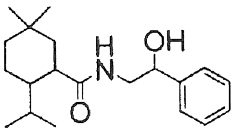
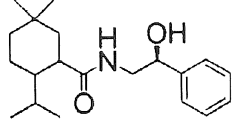
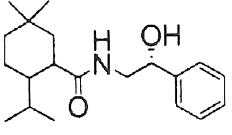
(2) Đánh giá hoạt động TRPM8 ở người

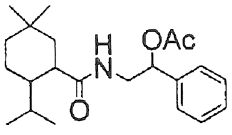
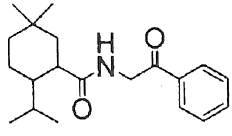
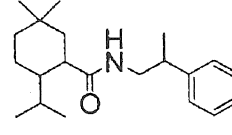
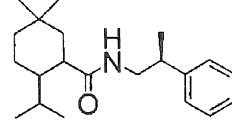
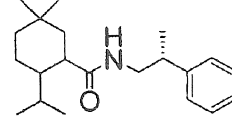
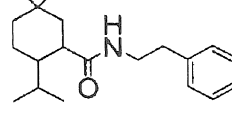
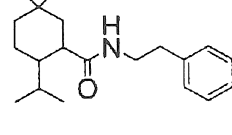
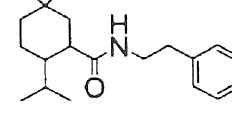
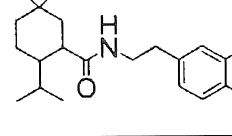
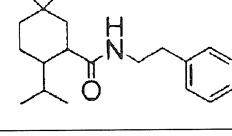
Các tế bào biểu hiện ổn định TRPM8 ở người đã nuôi cấy được cấy giống với tỷ lệ 50.000 tế bào/giếng vào khay vi thể 96 giếng được phủ poly-D-lysine (do Corning Incorporated sản xuất), 1 µg/mL doxicyclin (do Takara Bio Inc. sản xuất) được bổ sung vào đó, và sau đó các tế bào đã cấy được nuôi qua đêm ở nhiệt độ 37°C, nhờ đó sự biểu hiện của TRPM8 ở người được tạo ra.

Dung dịch nuôi cấy được thay thế với dung dịch đệm, và sau đó, chất chỉ thị canxi huỳnh quang (Fluo4-AM: do Dojindo sản xuất) được bổ sung vào đó, các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 30 phút, và sau đó được chuyển sang máy đọc khay vi thể huỳnh quang (FlexStation3: Molecular Devices, LLC.). Các hợp chất ví dụ được bổ sung trong phạm vi nồng độ cuối cùng từ 0,1 µM đến 1000 µM, và các sự thay đổi về huỳnh quang có bước sóng là 525 nm khi được kích thích ở bước sóng là 485 nm được đo ở nhiệt độ trong thiết bị là 32°C, để tính các trị số EC₅₀.

Các trị số EC₅₀ của các hợp chất ví dụ trong các hoạt động kích hoạt TRPM8 được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 12

Hợp chất ví dụ	Trị số EC ₅₀ (µM)
1-1 	0,04099
1-2 	0,02409
1-3 	0,07359

1-4		0,5413
1-5		0,1489
1-6		0,3877
1-7		0,5545
1-8		0,6104
1-9		0,02975
1-10		0,1580
1-11		0,1130
1-12		0,4032
1-13		0,05018

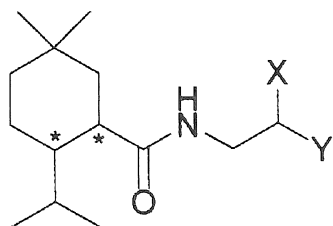
Từ các kết quả trong bảng 12, tất cả các hợp chất ví dụ từ (1-1) đến (1-13) thể hiện các trị số EC_{50} thấp, cho thấy là các hợp chất ví dụ có các tác dụng làm mát cao.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết với sự viện dẫn tới các phương án cụ thể, nhưng rõ ràng với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này các sự thay đổi và các biến thể khác nhau có thể được thực hiện mà không xa rời khỏi phạm vi của sáng chế. Đơn đăng ký sáng chế này được nộp trên cơ sở đơn đăng ký sáng

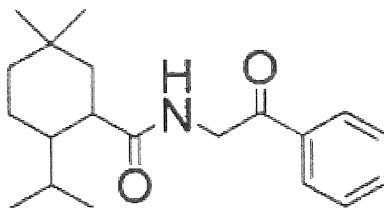
chế Nhật Bản số 2017-001852 đã được nộp vào ngày 10 tháng 01 năm 2017, và toàn bộ nội dung của đơn đăng ký sáng chế Nhật Bản này được kết hợp ở đây để tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tác nhân làm mát để tạo cảm giác tươi mới hoặc cảm giác mát bao gồm dẫn xuất methyl menthol được biểu diễn bằng công thức chung (1) hoặc (1-5) dưới đây:



(1)



(1 - 5)

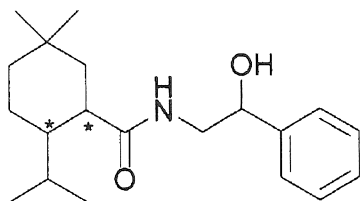
trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng,

X biểu diễn nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm axetoxy hoặc nhóm methyl, và

Y biểu diễn nhóm phenyl mà có thể có nhóm thế,

nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có nhóm hydroxyl; nhóm hydroxyalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; nhóm phenoxy; nhóm mercapto; nhóm thioalkoxy có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; nhóm xycloalkyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon; nguyên tử halogen; nhóm phenyl; nhóm aralkyl có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon; nhóm carboxy; nhóm alkoxy-carbonyl có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; nhóm benzyloxy-carbonyl; nhóm axyl có từ 1 đến 7 cacbon; nhóm carboxamit; nhóm dialkylamino có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; nhóm nitril; nhóm xyanoalkyl với nhóm alkyl trong đó có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; nhóm dị vòng béo; và nhóm dị vòng thơm.

2. Chế phẩm tác nhân làm mát theo điểm 1, trong đó công thức chung (1) được biểu diễn bằng công thức cấu tạo (2) dưới đây:



(2)

trong đó ký hiệu * biểu thị nguyên tử cacbon bất đối xứng.

3. Chế phẩm tác nhân làm mát theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này còn bao gồm ít nhất là một loại chất làm mát khác với dẫn xuất metyl menthol, trong đó chất làm mát khác với dẫn xuất metyl menthol tốt hơn là ít nhất một chất làm mát được chọn từ nhóm gồm có:

một hoặc nhiều loại hợp chất được chọn từ menthol, menthon, campho, pulegol, isopulegol, cineol, cubenol, menthyl axetat, pulegyl axetat, isopulegyl axetat, menthyl salixylat, pulegyl salixylat, isopulegyl salixylat, 3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-metyl-3-(1-menthoxy)propan-1,2-diol, 2-(1-menthoxy)etan-1-ol, 3-(1-menthoxy)propan-1-ol, 4-(1-menthoxy)butan-1-ol, menthyl 3-hydroxybutanoat, menthyl glyoxylat, p-menthan-3,8-diol, 1-(2-hydroxy-4-metylxyclohexyl)etanon, menthyl lactat, menthon glyxerin ketal, menthyl-2-pyrolidon-5-cacboxylat, monomenthyl succinat, các muối kim loại kiềm của monomenthyl succinat, các muối kim loại kiềm thổ của monomenthyl succinat, monomenthyl glutarat, các muối kim loại kiềm của monomenthyl glutarat, các muối kim loại kiềm thổ của monomenthyl glutarat, N-{[5-metyl-2-(1-metyletyl)xylohexyl]cacbonyl}glyxin, este của glyxerol với axit p-menthan-3-carboxylic, menthol propylen glycol cacbonat, menthol etylen glycol cacbonat, p-menthan-2,3-diol, 2-isopropyl-N,2,3-trimetylbutanamit, N-etyl-p-menthan-3-cacboxamit, 3-(p-menthan-3-cacboxamit) etyl axetat, N-(4-metoxyphe-nyl)-p-menthan cacboxamit, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-xyclopropyl-p-menthan cacboxamit, N-(4-xyanometylphenyl)-p-menthancacboxamit, N-(2-pyridin-2-yl)-3-p-menthan cacboxamit, N-(2-hydroxyetyl)-2-isopropyl-2,3-dimetylbutanamit, N-(1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl)-2,2-dietylbutanamit, (2-isopropyl-5-metylxyclohexyl)amit của axit xylopropancarboxylic, N-etyl-2,2-diisopropylbutanamit, N-[4-(2-amino-2-oxoetyl)phenyl]-p-menthancacboxamit, 2-[(2-p-menthoxy)etoxyl]etanol, 2,6-dietyl-5-isopropyl-2-metyltetrahydropyran, trans-4-tert-butylxylohexanol, N-[4-(xyanometyl)phenyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxyclohexylcacboxamit, và N-[3-hydroxy-4-metoxyphe-nyl]-2-isopropyl-5,5-dimetylxyclohexylcacboxamit;

một hoặc nhiều loại rượu đường được chọn từ xylytol, erytritol, dextroza, và sorbitol; và

một hoặc nhiều loại sản phẩm tự nhiên được chọn từ tinh dầu bạc hà Nhật Bản, tinh dầu bạc hà Âu, tinh dầu bạc hà lục, và dầu khuynh diệp.

4. Chế phẩm kích thích cảm giác bao gồm chế phẩm tác nhân làm mát theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

5. Chế phẩm kích thích cảm giác theo điểm 4, trong đó chế phẩm này còn bao gồm ít nhất một loại chất làm ấm, trong đó chất làm ấm tốt hơn là ít nhất một chất làm ấm được chọn từ nhóm gồm có:

một hoặc nhiều loại hợp chất được chọn từ vanillyl metyl ete, vanillyl etyl ete, vanillyl propyl ete, vanillyl isopropyl ete, vanillyl butyl ete, vanillyl amyl ete, vanillyl isoamyl ete, vanillyl hexyl ete, isovanillyl metyl ete, isovanillyl etyl ete, isovanillyl propyl ete, isovanillyl isopropyl ete, isovanillyl butyl ete, isovanillyl amyl ete, isovanillyl isoamyl ete, isovanillyl hexyl ete, etyl vanillyl metyl ete, etyl vanillyl etyl ete, etyl vanillyl propyl ete, etyl vanillyl isopropyl ete, etyl vanillyl butyl ete, etyl vanillyl amyl ete, etyl vanillyl isoamyl ete, etyl vanillyl hexyl ete, vanillin propylen glycol axetal, isovanillin propylen glycol axetal, etyl vanillin propylen glycol axetal, vanillyl butyl ete axetat, isovanillyl butyl ete axetat, etyl vanillyl butyl ete axetat, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-metoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-hydroxy-4'-metoxyphenyl)-1,3-dioxolan, 4-(1-menthoxymetyl)-2-(3'-etoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,3-dioxolan, capsaixin, dihydrocapsaixin, nordihydrocapsaixin, homodihydrocapsaixin, homocapsaixin, bis-capsaixin, trishomocapsaixin, nornorcapsaixin, norcapsaixin, capsaixinol, vanillyl caprylamit (vanillylamit của axit octylic), vanillyl pelargonamit (vanillylamit của axit nonylic), vanillyl caproamit (vanillylamit của axit dexylic), vanillyl undecanamit (vanillylamit của axit undexylic), N-trans-feruloyltyramin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, N-trans-feruloylpiperidin, N-5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-2E-pentenoylpiperidin, N-5-(4-hydroxyphenyl)-2E,4E-pentadienoylpiperidin, piperin, isopiperin, chavixin, isochavixin, piperamin, piperettin, piperolein B, retrofractamit A, piperxit, guineensit, piperilin, piperamit C5:1 (2E), piperamit C7:1 (6E), piperamit C7:2 (2E,6E), piperamit C9:1 (8E), piperamit C9:2 (2E,8E), piperamit C9:3 (2E,4E,8E), fagaramit, sanshool-I, sanshool-II, hydroxysanshool, sanshoamit, gingerol, shogaol, zingeron, metylgingerol, paradol,

spilanthol, chavixin, polygodial (tadeonal), isopolygodial, dihydropolygodial, và tadeon; và

một hoặc nhiều loại sản phẩm tự nhiên được chọn từ dầu ốt, nhựa dầu ốt, nhựa dầu gừng, nhựa dầu cúc áo hoa vàng (chiết xuất từ cây cúc áo hoa vàng *Spilanthus oleracea*), chiết xuất hồ tiêu Nhật Bản (sansho), sanshoamit (alkaloid chiết xuất từ quả hồ tiêu Nhật Bản tươi), chiết xuất hạt tiêu đen, chiết xuất hạt tiêu trắng, và chiết xuất rau răm.

6. Chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị bao gồm chế phẩm kích thích cảm giác theo điểm 4 hoặc 5.

7. Chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo điểm 6, trong đó hàm lượng chế phẩm kích thích cảm giác chiếm từ 0,00001% theo khối lượng đến 90% theo khối lượng.

8. Sản phẩm bao gồm chế phẩm kích thích cảm giác theo điểm 4 hoặc 5 hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo điểm 6 hoặc 7, trong đó sản phẩm này là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

9. Sản phẩm theo điểm 8, trong đó hàm lượng chế phẩm kích thích cảm giác hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị chiếm từ 0,00001% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng.

10. Phương pháp sản xuất sản phẩm, bao gồm bước pha trộn sản phẩm với chế phẩm kích thích cảm giác theo điểm 4 hoặc 5 hoặc chế phẩm tạo mùi hoặc hương vị theo điểm 6 hoặc 7, trong đó sản phẩm này là sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được chọn từ nhóm gồm có đồ uống, thực phẩm, hương liệu hoặc mỹ phẩm, các sản phẩm vệ sinh, các sản phẩm tạo mùi, các nhu yếu phẩm hàng ngày và các loại hàng hóa gia đình, các chế phẩm chăm sóc răng miệng, các sản phẩm chăm sóc tóc, các sản phẩm chăm sóc da, các sản phẩm chăm sóc cơ thể, chất tẩy giặt quần áo, các tác nhân làm mềm quần áo, thuốc lá, dược mỹ phẩm và dược phẩm.

