



中国公開特許公報 (A)

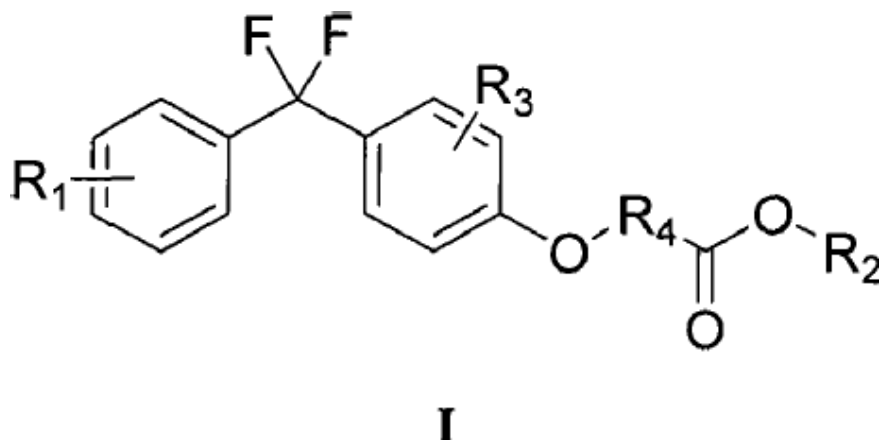
【公報番号】 103373921A
【公報発行日】 2013-10-30
【出願番号】 2012-10125154
【出願日】 2012-04-26
【IPC】 C07C-069/712, C07C-069/94, C07C-067/307, C07D-307/33, C07C-059/68, C07C-051/41, C07C-051/363, C07C-323/16, C07C-323/56, C07C-319/14, A61K-031/22, A61K-031/235, A61K-031/365, A61K-031/192, A61P-003/06, A61P-009/00, A61P-003/10, A61P-009/10

【優先権情報】
【出願人情報】 Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd.(浙江海正药业股份有限公司)
【発明者情報】 Bai Hua, Hong Jian, Cai Lifeng, Wei Hegeng, Liu Xiaoyu, Zheng Xiaohu(白骅, 洪健, 蔡立丰, 卫禾耕, 刘晓宇, 郑晓鹤)

【発明の名称】 4-((置換フェニル)ジフルオロメチル)フェノキシカルボン酸誘導体及びその製造法並びに医薬用途

【要約】

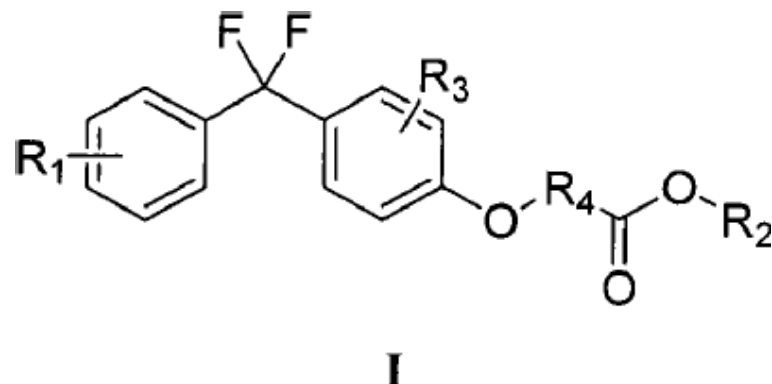
本発明は4-((置換フェニル)ジフルオロメチル)フェノキシカルボン酸誘導体およびその調製法と医薬用途を開示する。より具体的には、本発明は、以下の構造によって表される式Iの化合物に関し、その定義は明細書に記載されている。本発明はPPARαゴニストとして作用し、血漿の全コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)および低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)レベルを低下させる強い作用を示し、したがって本発明は高脂血症または高脂血症によって引き起こされる心血管疾患、例えば真性糖尿病、粥状動脈硬化、脳卒中、冠状動脈心臓病などの病気の治療または予防に用いることができる。本発明はまた、式Iの化合物を製造するための新規な中間体化合物の製造方法に関する。



【請求の範囲】

【請求項1】

式I:式中、R₁は、水素原子、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルコキシアシル、置換または非置換のC6-C10アリールオキシアシル、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルキル、置換または非置換のC6-C10アリール、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルコキシ、置換または非置換のC6-C10アリールオキシ、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルキルエステルであり;R₂は、水素原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルキル、置換または非置換のC6-C10アリールであり;R₃は、水素原子、フッ素、塩素、臭素、置換または非置換の直鎖状または分岐状C1-C6アルキルであり;R₁のベンゼン環上の位置は、ジフルオロメチレンに対してオルト位、パラ位またはメタ位であってもよく;R₃のベンゼン環上の位置は、ジフルオロメチレンに対してオルト位またはメタ位であってもよく;R₄は、置換または非置換のC1-C6アルキルであり;R₂で、それらの間の炭素、酸素と一緒に5-7員環を形成してもよく;ここで、前記置換は、ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、C3-C6エポキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メルカプト、C1-C5アルキルアミノ、ジ(C1-C5アルキル)アミノ、C1-C5アルキルチオ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、カルボキシルからなる群から選択されるラジカルで置換されていることを意味する]で示される4-((置換フェニル)ジフルオロメチル)フェノキシカルボン酸誘導体またはその医薬上許容される



もしくはその溶媒和物。R₄

【請求項2】

請求項1に記載の組成物であって、ここでR₁は水素原子、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、直鎖状又は分岐状のC1-C6アルキル、C6-C10アリール、直鎖状又は分岐状のC1-C6アルコキシ、C6-C10アリールオキシ、直鎖状又は分岐状のC1-C6アルコキシアシル、C6-C10アリールオキシアシル、直鎖状又は分岐状のC1-C6アルキルエステルである。

【請求項3】

請求項1に記載の組成物であって、その特徴はR₁が水素原子、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、メトキシアシル、2-O-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから選択されることである。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物であって、その特徴はR₂が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ベンジル基から選択できることである。

【請求項5】

請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物であって、その特徴はR₃が水素原子、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチルから選択されることである。

【請求項6】

請求項1に記載の組成物であって、ここで前記組成物は以下から選択される: 2- (4- (4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-ブロモフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-フルオロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- (フェニルジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-メトキシフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((3-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((3-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((3-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((2-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((2-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((2-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-メトキシアシルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; ビス- (2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4-) -ジフルオロメタン; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) -3-メチルフェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -ベンジルアセテート; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) プロピオン酸メチル; 4- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸ナトリウム塩; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸; 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -4-ヒドロキシメチルブチレート; 3- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -ジヒドロフラン-2- (3-ヒドロ) ケトン。

【請求項7】

医薬組成物であって、そのうち有効用量の請求項1～6のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩又はその溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む。

【請求項8】

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩又はその溶媒和物

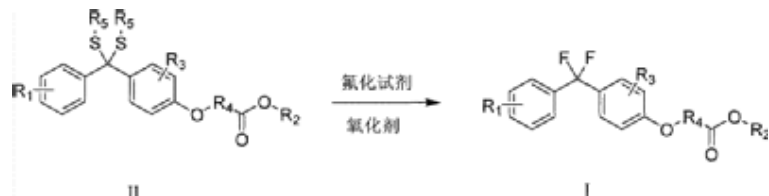
の、ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体を活性化して治療又は予防する必要がある疾患を治療又は予防するための薬物の製造における応用である。

【請求項9】

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩又はその溶媒和物の高脂血症又は高脂血症による心・脳血管疾患、例えば糖尿病、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、冠状動脈性心臓病等の治療又は予防用の薬物の調製における応用である。

【請求項10】

請求項1に記載の式Iの化合物の製造方法。このプロセスは、以下の構造: に示される式Iを、酸化剤およびフッ素化剤と反応させて、式Iを得る工程を包含し、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄は、請求項1において定義されるとおりであり; そしてR₅は、存在し得ない。



すなわち、2個のベンゼン環の間の炭素と一緒にチオカルボニルを形成する1個のS C 1-C 6アルキルのみ、または置換もしくは非置換の直鎖状もしくは分岐状の基、置換もしくは非置換の芳香族基、または2個のR₅基が結合して2個の硫黄および2個の硫黄が結合した炭素と一緒に5-7員環を形成している。

【請求項11】

請求項10に記載の方法であって、その特徴は前記フッ素化試薬が求核型フッ素化試薬であることである。

【請求項12】

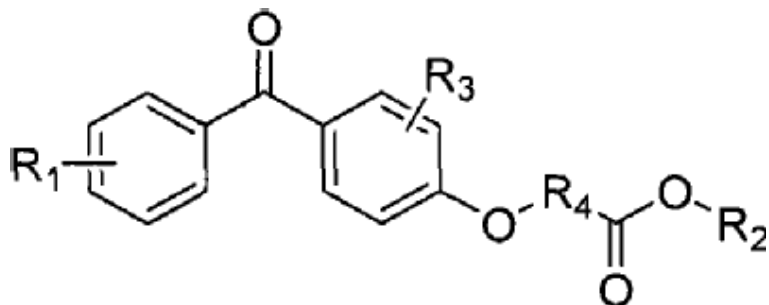
それは、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物、ビス (2-メトキシエチル) アミン硫黄三フッ化物、ジメチルアミノ硫黄三フッ化物、ビリジニウムヒドロフルオリド、トリエチルアミンフッ化水素酸塩、四フッ化硫黄、弗化水素、弗化カリウム、弗化銀、弗化ストロンチウム、N-フルオロジベンゼンスルホンイミド、ジメチルアミノ硫黄三フッ化物、硫黄三フッ化物モルホリン、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ジメチルイミダゾリン、1-フルオロ-2, 6-ジクロロピリジンテトラフルオロボレート、1-フルオロ-2, 4, 6-トリメチルピリジントリフルオロメタンスルホネート、テトラブチルアンモニウムフッ化水素酸塩、ヘキサフルオロプロピレンジエチルアミン錯体、ヨードトルエンジフルオリド、N-ジイソプロピルエチルアミン三フッ化水素酸塩から選択することができることを特徴とする請求項11に記載の求核型フッ素化試薬。

【請求項13】

請求項10に記載のプロセスであって、その特徴は前記酸化剤がプロモスクシンイミド、ジプロモヒダントイン、ヨードスクシンイミド、液体臭素又は沃素から選択されることである。

【請求項14】

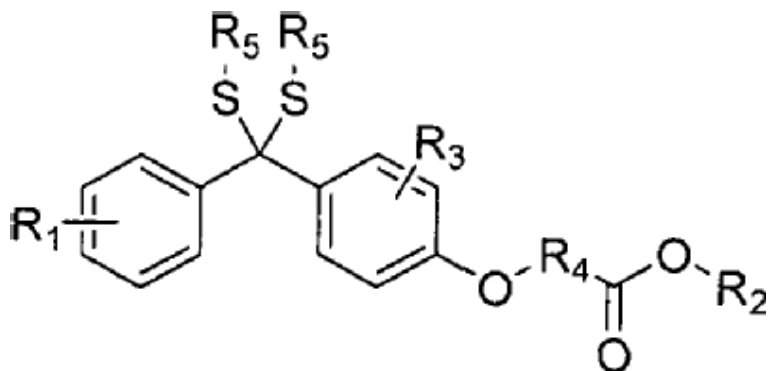
請求項1に記載の式Iの製造プロセスであって、前記プロセスは以下を含む。下記構造に示される式IIIの化合物をフッ素化剤と反応させて式Iの化合物を得ること、ここでR₁、R₂、R₃、R₄は請求項1に定義されたとおりである。



III

【請求項15】

式II(式中、R₁、R₂、R₃、R₄は請求項1に定義されたとおりであり、R₅は請求項10に定義されたとおりである)の



II

【請求項16】

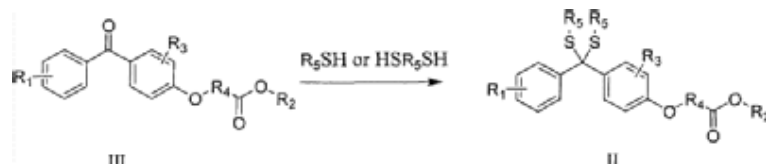
2-(4-((4-クロロフェニル)チオホルミル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-ブromoフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-フルオロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-トリフルオロメチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-(フェニルビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-

メチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-メトキシフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((3-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((3-メチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)フルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((3-トリフルオロメチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((2-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((2-メチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((2-トリフルオロメチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-メトキシアシルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;ビス-(2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4-)-ビス(エチルメルカプト)メタン;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)-3-メチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)-2-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-ベンジルアセテート;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)エチルブチレート;2-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)プロピオン酸メチル;4-(4-((4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)エチルブチレートからなる群から選択される、請求項15に記載の式II。

【請求項17】

請求項15に記載の式IIの化合物の製造方法であって、その特徴は以下のとおりである。

式III:(式中、R₁、R₂、R₃、R₄は請求項1に定義されたとおりであり、R₅は請求項10に定義されたとおりであるが、R₅が存在しない場合を除く)を、ルイス酸またはプロトン酸の存在において、アルキルチオール、アリールチオールまたはアルキルジチオールと反応させることを含む。



【請求項18】

前記ルイス酸は三フッ化ホウ素エチルエーテル、トリメチルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウム、トリフルオロメタンスルホン酸銅、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、硝酸ビスマス、三塩化鉄、三塩化インジウム、ジ塩化亜鉛、四塩化チタニウム、テトラ四塩化テルル、四塩化ジルコニウム、臭素化コバルトから選択されることを特徴とする請求項17に記載のプロセス。

【請求項19】

請求項17に記載のプロセスであって、その特徴はプロトン酸がp-メチルベンゼンスルホン酸、塩化水素酸、硫酸から選択されることである。

【請求項20】

R₁、R₂、R₃、R₄は請求項1に定義され、R₅は存在しないことから選択され、すなわち、チオカルボニルの場合、式IIIの化合物をローソン試薬又は五硫化リンと反応させることにより得られることを特徴とする請求項15に記載の式IIの調製プロセス。

【詳細な説明】

[00001]

4-（（置換フェニル）ジフルオロメチル）フェノキシカルボン酸誘導体及びその製造法並びに医薬用途

[00002]

【技術分野】

[00003]

本発明は4-（（置換フェニル）ジフルオロメチル）フェノキシカルボン酸誘導体に関し、および本発明の4-（（置換フェニル）ジフルオロメチル）フェノキシカルボン酸エステル誘導体類組成物を使用して高脂血症による心脳血管疾患を治療または予防する薬物の製造における応用に関し、前記心臓血管疾患は例えば真性糖尿病、粥状動脈硬化、脳卒中、冠状動脈心臓病などの病気である。本発明はまた、このような新規化合物の新規中間体化合物の製造方法に関する。

[00004]

【背景技術】

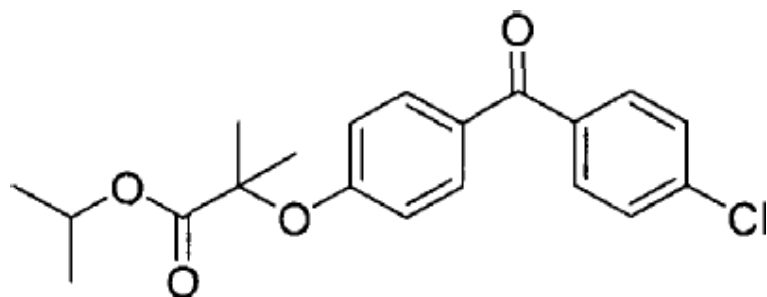
[00005]

我が国の住民の生活水準の向上に伴い、高カロリー、高脂肪の食品はますます人々の日常生活に入り、さらに運動量を減少させる等の要素を加え、我が国の高脂血症の発病率はますます高くなり、発病者は中高齢者から若年者へ発展する傾向がある。統計によれば、中国の高脂血症の罹患率は7%から8%と控えめに推定され、全国で1億人以上が治療を受ける必要がある。同時に、異常脂質血症は高血圧、冠状動脈性心疾患、脳梗塞などの病気の重要な誘発要因であり、人々の身体の健康に深刻な影響を与える。

[00006]

PPAR系アゴニストであるフィブラートおよびその誘導体は、トリグリセリドを低下させるために現在市販されている主要な薬物であり、その代表例、フェノフィブラートである。US4058552; Practical Drug And Clinical, 2005, 8, 35-36; WO02/39983によれば、該薬物は生物学的利用能が低く、より多くの用量を必要として効果を達成することができ、且つ患者が一日に複数回服用する必要がある且つ食物でその生物学的利用能を調節する必要がある。同時にそれは非常に顕著な胃腸副作用を有する。

[00007]



[00008]

フェノフィブラート

[00009]

そのため、高脂血症を治療するための効果的な血中脂質降下剤をいかに開発するかは、これまで研究者が解決すべき重要な課題であった。

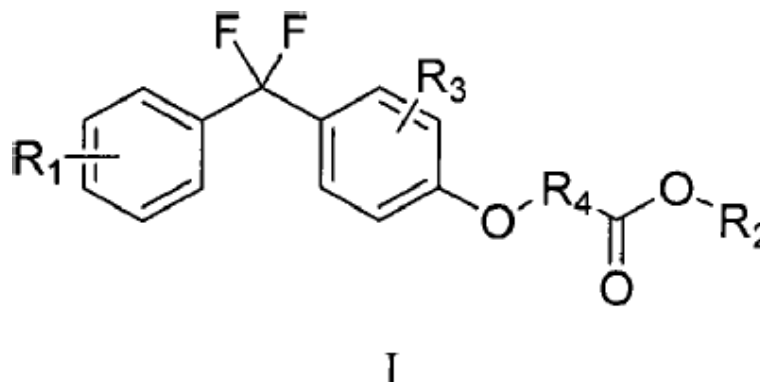
[00010]

【発明の開示】

[00011]

本発明は、血中脂質を低下させる式Iのまたはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物に関する。4-（（置換フェニル）ジフルオロメチル）フェノキシカルボン酸類誘導体

[00012]



[00013]

ここで

[00014]

R₁は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルキルオキシアルキル原子、置換または非置換のC6-C10アリールオキシアルキル原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルキル原子、置換または非置換のC6-C10アリール原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルコキシ基、置換または非置換のC6-C10アリールオキシ原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルキルエステル原子であってもよく、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル原子、メチル原子、メトキシ原子、メトキシアルキル原子、2-オ-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル原子である。R₁

[00015]

R₂は、水素原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルキル、置換または非置換のC6-C10アリールであることができ、好ましくは、R₂では、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジルである。

[00016]

R₃は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換または非置換の直鎖状または分岐状のC1-C6アルキルであり、好ましくは、R₃は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル原子、エチル原子である。

[00017]

ベンゼン環上のR₁の位置は、ジフルオロメチレンに対してオルト位、パラ位又はメタ位であってもよい。

[00018]
ベンゼン環上のR₃の位置は、ジフルオロメチレンに対してオルトまたはメタであってもよい。

[00019]
R₄は、置換または非置換C 1－C 6アルキルであり；

[00020]
置換体は、フッ素、塩素、臭素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、カルボキシル、カルボニル、エステル、アルデヒド、ヒドロキシル、アセタール、オキシエーテル、チオエーテル、アミンから選択することができる。

[00021]
上記式Iの化合物は、以下の化合物から選択される。

[00022]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00023]
2－（4－（（4－ブロモフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00024]
2－（4－（（4－フルオロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00025]
2－（4－（（4－トリフルオロメチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00026]
2－（4－（フェニルジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00027]
2－（4－（（4－メチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00028]
2－（4－（（4－メトキシフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00029]
2－（4－（（3－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00030]
2－（4－（（3－メチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00031]
2－（4－（（3－トリフルオロメチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00032]
2－（4－（（2－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00033]
2－（4－（（2－メチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00034]

2－（4－（（2－トリフルオロメチルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00035]
2－（4－（（4－メトキシアシルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00036]
ビス－（2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル－2－オキシフェニル－4－）－ジフルオロメタン；

[00037]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）－3－メチルフェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00038]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）－2－クロロフェノキシ）－2－メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00039]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－ベンジルアセテート；

[00040]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）エチルブチレート；

[00041]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）プロピオン酸メチル；

[00042]
4－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）エチルブチレート；

[00043]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸ナトリウム塩；

[00044]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－2－メチルプロピオン酸；

[00045]
2－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－4－ヒドロキシ－メチルブチレート；

[00046]
3－（4－（（4－クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）－ジヒドロフラン－2（3ヒドロ）ケトン。

[00047]
塩とは、式Iの化合物中にヒドロキシ基、カルボキシ基が存在する場合、対応する塩基との塩、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を意味する。

[00048]
本発明の式Iの化合物の溶媒和物は、その水和物または有機溶媒和物を意味する。

[00049]
本発明はまた、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を含む医薬組成物に関する。

[00050]

ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体の活性化を必要とする疾患の治療または予防のための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

[00051]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、高脂血症または高脂血症により引き起こされる状態の治療または予防に用いる薬物の製造における応用であって、以下を含むがこれらに限定されない:心血管および脳血管疾患,例えば糖尿病、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、冠動脈性心疾患など。

[00052]

式Iの化合物の医薬組成物は式Iの化合物と医薬製剤補助材料から構成される。

[00053]

このような薬物製剤の補助材料は薬政部門によって承認され、薬用補助材料の標準に合致する補助材料である。このような賦形剤は、充填剤、希釈剤、結合剤、流動促進剤、懸濁化剤、滑沢剤、崩壊剤、可溶化剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、香味剤、増粘剤、着色剤、乳化剤等である。これらはヒトにおいて不活性であり、治療効果も毒性も示さない。

[00054]

上記補助材料において、希釈剤は以下の一種又は一種以上から選択することができる:デンプン、改質デンプン、サトウキビ、ラクトースー水和物、無水ラクトース、グルコース、マンノース、各種の規格グレードの微結晶性セルロース例えばAvicelTMPH101、AvicelTMPH102、AvicelTMPH112等。

[00055]

上記賦形剤において、結合剤は以下の物質のうちの一つから選択されてもよい:ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルファ化デンプン、ポビドン(ポリビニルピロリドン),カルボキシメチルセルロース及びその誘導体,メチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、糖等であり、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルファ化デンプン及びポビドンである。

[00056]

上記補助材料において、流動促進剤は以下の物質のうちの1種又は1種以上から選択することができる:微粉化シリカゲル。

[00057]

上記補助材料において、潤滑剤は以下の物質のうちの1種又は1種以上から選択することができる:ステアリン酸マグネシウム、タルク粉末、I型水素化植物油。

[00058]

上記補助材料において、懸濁化剤は下記物質のうちの一種又は一種以上から選択することができる:ゼラチン、ペクチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース。

[00059]

上記補助材料において、崩壊剤は以下の物質のうちの1種又は1種以上から選択することができる:デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルデンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋ポビドン、架橋セルロース及び架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム。

[00060]

上記補助材料において、補助溶剤は以下の物質のうちの一種又は一種以上から選択することができる:スパンシリーズ、ポリソルベートシリーズ、ポリエチレングリコールシリーズ、大豆ソフトエステル等。

[00061]

上記医薬組成物は一般的な剤形で投与することができ、好ましくは下記経口製剤のいずれかの剤形である。

1.素錠,2.フィルムコーティング錠,3.糖衣錠,4.腸溶錠,5.分散錠,6.カプセル剤,7.顆粒剤,8.懸濁液,9.溶液。

[00062]

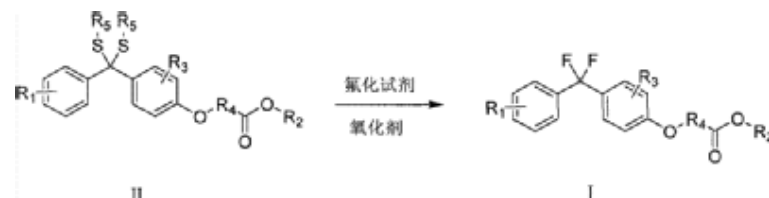
上記医薬組成物及び剤形は公知の製造プロセスを用いて製造することができる。

[00063]

本発明は式I化合物の製造方法を開示し、前記方法は以下を含む。

以下の構造が示す式II化合物を酸化剤とフッ素化試薬と反応させて式I化合物を得

[00064]



[00065]

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄は、式Iについて定義したとおりであり;R₅は存在しなくてもよい]。すなわち、チオカルボニルは、直鎖状もしくは分岐状のC1-C6アルキル、アルキル置換もしくは非置換のアリール、または2個のR₅が2個の硫黄および2個の硫黄が結合している炭素と一緒にあって5-7員環を形成している。

[00066]

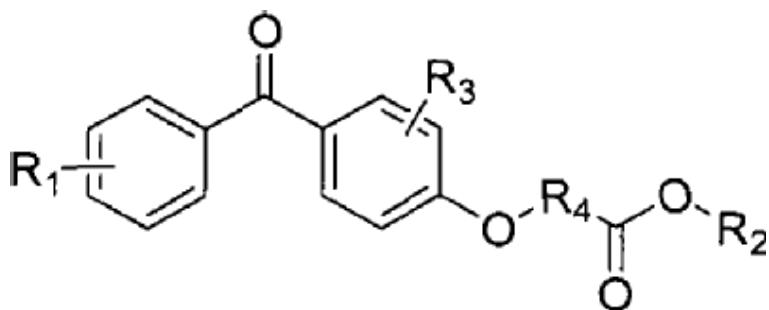
ここで、フッ素化剤は、求核性フッ素化剤から選択され、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物、ビス(2-メトキシエチル)アミン硫黄三フッ化物、ジメチルアミノ硫黄三フッ化物、ピリジニウムヒドロフルオリド、トリエチルアミンフッ化水素酸塩、四フッ化硫黄、弗化、弗化カリウム、弗化銀、弗化ストロンチウム、N-フルオロジベンゼンスルホンイミド、ジメチルアミノ硫黄三フッ化物、硫黄三フッ化物モルホリン、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリン、1-フルオロ-2,6-ジクロロピリジンテトラフルオロボラート、1-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジントリフルオロメタンスルホネート、テトラブチルアンモニウムヒドロフルオリド、ヘキサフルオロプロピレンジエチルアミン錯体、ヨードトルエンジフルオリド、N,N-ジイソプロピルエチルアミン三フッ化水素酸塩から選択することができる。斂氢 同時に、反応中に酸化剤,例えばプロモスクシンイミド,ジプロモヒダントイン,ヨードスクシンイミド、液体臭素又は沃素を加え、反応温度を0下で25度から90度に制御することが好ましい。

[00067]

本発明はさらに式Iの化合物の製造方法を開示し、前記方法は以下を含む。

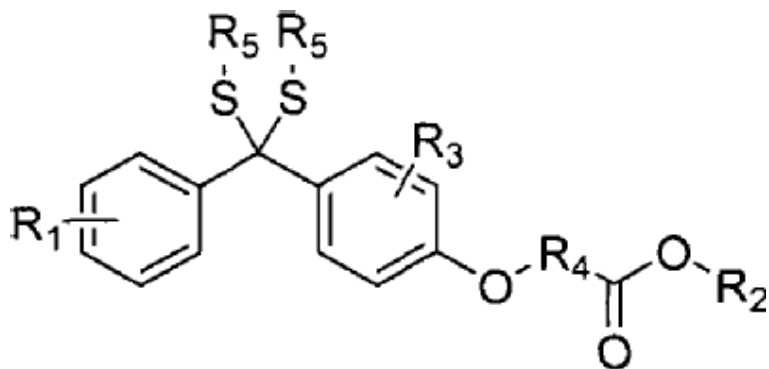
下記構造に示される式IIIの化合物をフッ素化試薬と反応させて式Iの化合物を得ることと、

[00068]



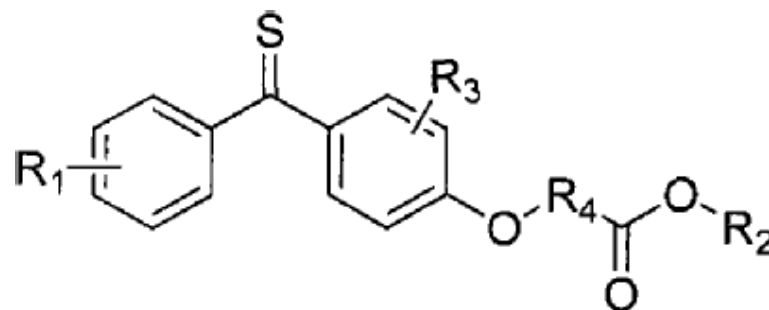
III

[00069]
 (式中、R₁、R₂、R₃、R₄は、式Iについて定義したとおりである)
 [00070]
 本発明は、式IIの新規中間体化合物も開示する。
 [00071]



II

[00072]
 (式中、R₁、R₂、R₃、R₄は、式Iについて定義したとおりである)の化合物である場合、R₅は存在しなくてもよい。即ち、2個のフェニル環の間の炭素と一緒にチオカルボニル(即ち、下記式II-1)を形成するS C 1 - C 6 アルキルは1個のみであるか、又は直鎖状若しくは分枝状、アルキル置換若しくは非置換のアリールであるか、又は2個のR₅が結合して2個の硫黄及び2個の硫黄が結合した炭素と一緒に5 - 7 員環を形成する。
 [00073]



II-1

[00074]
 上記式IIの化合物は、以下の化合物から選択される。
 [00075]
 2 - (4 - ((4 - クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00076]
 2 - (4 - ((4 - ブロモフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00077]
 2 - (4 - ((4 - フルオロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00078]
 2 - (4 - ((4 - トリフルオロメチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00079]
 2 - (4 - (フェニルビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00080]
 2 - (4 - ((4 - メチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00081]
 2 - (4 - ((4 - メトキシフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00082]
 2 - (4 - ((3 - クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00083]
 2 - (4 - ((3 - メチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) フルオロメチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00084]
 2 - (4 - ((3 - トリフルオロメチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;
 [00085]
 2 - (4 - ((2 - クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) -

2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00086]

2-(4-(2-メチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00087]

2-(4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00088]

2-(4-(4-メトキシアシルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00089]

ビス-(2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4)-ビス(エチルメルカプト)メタン;

[00090]

2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)-3-メチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00091]

2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)-2-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00092]

2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-ベンジルアセテート;

[00093]

2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)エチルブチレート;

[00094]

2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)プロピオン酸メチル;

[00095]

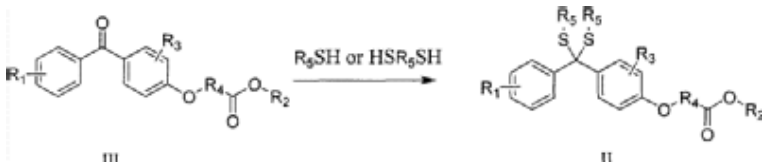
4-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)エチルブチレート。

[00096]

本発明は、式IIの化合物の方法に関し、前記方法は以下を含む。

ルイス酸又はプロトン酸の存在下で、式IIIの化合物とアルキル、アリールチオール又はアルキルジチオールを以下のように反応させる;

[00097]



[00098]

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は、式Iについて定義されたとおりである)を有し、そして R_5 は、直鎖状または分枝状のC1-C6アルキル、アルキル置換または非置換アリールであり得るが、これらは存在しないことを除く。

[00099]

ここで、ルイス酸は以下から選択されてもよい:三フッ化ホウ素エチルエーテル、トリメチルクロロシラン、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウム、トリフルオロメタンスルホン酸銅、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、硝酸ビスマス、三塩化鉄、三塩化インジウム、ジ塩化亜鉛、四塩化チタニウム、テトラ四塩化テルル、四塩化ジルコニウム、臭素化コバルト;プロトン性酸はp-メチルベンゼンスルホン酸、塩化水素酸、硫酸;反応温度は好ましくは0下20度から0上90度に制御して反応させる。

[00100]

あるいは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 が式Iについて定義されている場合、 R_5 は存在しないから選択される。すなわち、チオカルボニルの場合、式IIIの化合物をローソン試薬又は五硫化リンと反応させることにより得られる。

[00101]

式IIIの化合物は、市販されている。合成が望まれる場合、以下の方法を使用することができる。

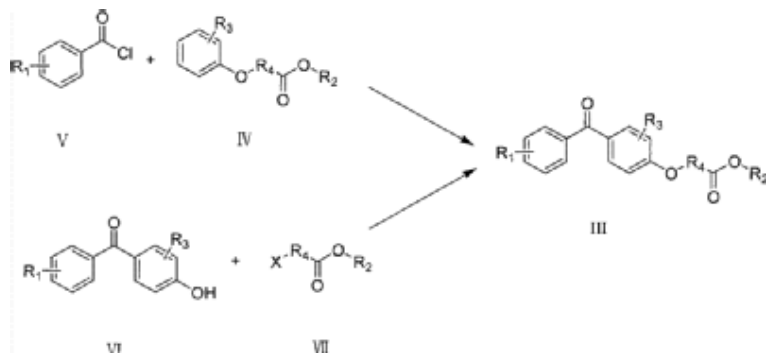
[00102]

2-(4-(R_1 置換ベンゾイル)フェノキシ)-カルボン酸誘導体(III)は、2-フェノキシ-カルボン酸誘導体(IV)からと、2-(4-(III)は、(IV)から様々な R_1 置換塩化ベンゾイル(V)と、様々なルイス酸の触媒作用下で反応させることによって調製することができる。一般的に使用されるルイス酸は、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、四塩化錫、三塩化鉄、ジ塩化亜鉛などである。溶媒としては、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられる。反応温度は0°Cから使用した溶媒の還流温度までである。

[00103]

或いは、2-(4-(R_1 置換ベンゾイル)フェノキシ)-カルボン酸誘導体はUS4739101を参照して4-(R_1 置換ベンゾイル)フェノール(VI)と2-置換カルボン酸誘導体(VIII)を塩基の作用下で縮合することによって製造することができる。一般的に使用される塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどである。

[00104]



[00105]

本発明の組成物は、血漿中の全コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)および低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)レベルを低下させることができ、したがって、本発明の組成物は、例えば、糖尿病、アテローム性動脈硬化、脳卒中および冠動脈性心疾患のような、高脂血症により引き起こされる心血管および脳血管疾患の治療に有用である。

[00106]

【発明を実施するための最良の形態】

[00107]

【発明を実施するための最良の形態】

[00108]

以下、実施例により本発明をさらに説明する。実施例は、式Iで表される代表的な化合物の調製および関連する構造同定データを示す。以下の実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明を限定するものではないことに留意しなければならない。

[00109]

以下の実施例において、全ての温度は、他に示されない限り、摂氏度であり;種々の出発物質および試薬は、他に示されない限り、市販されている。市販の出発物質および試薬は、特記しない限り、さらに精製することなく使用した。

[00110]

NMRスペクトルは、BrukerAvance III400装置を用いて測定し、ケミカルシフトを δ ppmで示す。 ^1H NMRはテトラメチルシランを用いて内部標準とし、 ^{19}F NMRは CFCl_3 を用いて外部標準とする。分裂ピークの表示方式:s=一重線,d=二重線,t=三重線,q=四重線,m=多重線。結合定数が与えられる場合、その単位はHzである。質量スペクトルは、Agilent1200-6130Quadrupole ESIにより測定した。

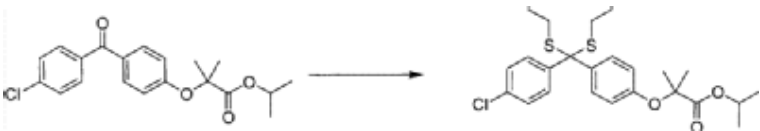
[00111]

全ての融点は補正されていない。

[00112]

以下の実施例は、単に本発明の特定の化合物の合成方法を説明するためのものである。ただし、合成方法に何ら制限はない。以下に列挙しない化合物も、以下と同様の合成経路および合成方法により、適当な出発原料を選択し、必要な場合には、やや一般的な反応条件調整を加えて製造することができる(表1参照)。実施例1: 2-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル(HS003-004)の製造ステップ1: 2-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルの製造

[00113]



[00114]

10 gの2-(4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルを12 mlのエタントールに溶解した。次いで、8.7mLの三フッ化ホウ素エチルエーテルを0にした。 $^{\circ}\text{C}$ 条件下でゆっくり滴下した。滴下終了後、反応が終了するまで1時間攪拌を続けた。次いで、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル/50:1)により12.4グラム得る。

[00115]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.05(t, J=7.6Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59 (s, 6H), 2.25-2.33 (m, 4H), 5.04-5.11 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.8

Hz, 2H), 7.46(d, J=8.8 Hz, 2H); ESI-MS(m/z): 489.5(M+Na⁺)。

[00116]

ステップ2: 2-(4-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルの調製

[00117]



[00118]

上記で得られた2-(4-(4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル11.26gをジクロロメタン20mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、 0°C でビス(2-メトキシエチル)アミン硫黄三フッ化物8gをゆっくり添加した後、プロモスクシンイミド10.68gを添加した。攪拌をこの温度で15分間続け、反応物を100mLの水飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、25mLのジクロロメタンで3回抽出した。有機相を濃縮し、水で洗浄し、乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル/50:1)に付して、生成物9.0gを油状物として得た。

[00119]

^1H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ : 1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 5.10(m, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H), 7.39-7.46(m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ppm 173.3, 157.0, 136.3, 136.0, 130.3, 128.6, 127.4, 127.0 (t), 120.4 (t), 118.0, 79.2, 69.2, 25.4, 21.5; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ : -86.3; ESI-MS(m/z): 405.0(M+Na⁺), 383.0 (M+H⁺)。

[00120]

【発明を実施するための最良の形態】

[00121]

実施例2: 2-(4-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル(HS003-004)の調製

[00122]



[00123]

アルゴン保護でビス(2-メトキシエチル)アミン硫黄三フッ化物を2-(4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルに加える: 反応系を 90°C まで加熱して24h攪拌反応させ、反応液を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加えて希釈する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機相を乾燥後、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:エチルアセテート/50:1)で精製して目的物2-(4-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルを得た。

[00124]

ESI-MS(m/z): 405.0(M+Na⁺), 383.0(M+H⁺)。

[00125]

実施例1または2の合成方法に従って以下の化合物を得ることができる。

[00126]

【発明を実施するための最良の形態】

[00127]

実施例3: 2-((4-(4-ブロモフェニルメチル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (HS003-005) の調製

[00128]

2-((4-(4-ブロモベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00129]

2-((4-(4-クロロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00130]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ: 1.05(t, J=7.6Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.29(d, J=7.6Hz, 4H), 5.06-5.09(m, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32-7.40(m, 6H); ESI-MS(m/z): 533(M+Na⁺)。

[00131]

2-((4-(4-ブロモフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00132]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ: 1.22(d, J=6Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 5.10(m, 1H), 6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29-7.39(m, 4H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 173.3, 157.1, 136.8, 131.6, 130.2, 127.7, 127.0 (t), 124.3 (t), 120.4 (t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.4, 21.5; ESI-MS (m/z): 449.0(M+Na⁺), 427.0 (M+H⁺)。

[00133]

【発明を実施するための最良の形態】

[00134]

実施例4: 2-((4-(4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (HS003-006)

[00135]

2-((4-(4-フルオロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00136]

2-((4-(4-フルオロフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00137]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.05(t, J=7.4Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.29(q, J=7.4Hz, 4H), 5.04-5.11(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 6.96(t, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48-7.51(m, 2H); ESI-MS(m/z): 473.5(M+Na⁺)。

[00138]

2-((4-(4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00139]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.20(d, J=6Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.08(t, J=8.4 Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44-7.48(m, 2H); ¹³C NMR

(100MHz, CDCl₃) ppm 173.4, 157.0, 133.8, 130.5, 128.1 (m), 127.0 (t), 120.5 (t), 118.1, 115.5, 115.3, 79.3, 69.1, 25.4, 21.5; ESI-MS (m/z): 389.0(M+Na⁺), 367.0 (M+H⁺)。

[00140]

【発明を実施するための最良の形態】

[00141]

実施例5: 2-((4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (HS003-007)

[00142]

2-((4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00143]

2-((4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00144]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.06(t, J=7.6Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4 Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.26-2.35 (m, 4H), 5.06-5.11 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.0 Hz, 2H); ESI-MS(m/z): 501(M+H⁺)。

[00145]

2-((4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00146]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.20(d, J=6Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.04-5.10 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.61-7.69(m, 4H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 173.3, 157.2, 141.4, 132.0 (q), 130.0, 126.9 (t), 126.4 (t), 125.4 (t), 125.1, 120.1 (t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.3, 21.5; ESI-MS (m/z): 439.0(M+Na⁺), 417.0 (M+H⁺)。

[00147]

【発明を実施するための最良の形態】

[00148]

実施例6: 2-((4-(フェニルジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (HS003-008)

[00149]

2-((4-(4-ベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00150]

2-((4-(フェニルビス(エチルメルカプト)メチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00151]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ: 1.03(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.31(d, J=7.4Hz, 4H), 5.06-5.11(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(d, J=6.8Hz, 2H); ESI-MS(m/z): 455.5(M+H⁺)。

[00152]

2-((4-(4-フェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00153]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.19(d, J=6.4 Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.03-5.10 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 173.4, 157.0, 137.7, 130.8, 129.8, 128.3, 127.1 (t), 125.9 (t), 120.8 (t),

118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5;ESI-MS (m/z):371.0(M+Na⁺), 349.0 (M+H⁺).

[00154]

【発明を実施するための最良の形態】

[00155]

実施例7: 2- (4- ((4-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3 - 0 0 9)

[00156]

2- (4- ((4-メチルベンゾイル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00157]

2- (4- ((4-メチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00158]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.04(t,J=7.4 Hz,6H),1.20(d,J=6.4 Hz, 6H), 1.59 (s, 6H), 2.27-2.32 (m, 7H), 5.04-5.10 (m, 1H), 6.73 (d,J=8.4 Hz,2H),7.07(d,J=7.6 Hz,2H),7.39(d,J=7.6 Hz,4H);ESI-MS(m/z):469.5(M+Na⁺).

[00159]

2- (4- ((4-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00160]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.20(d,J=6Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 5.05-5.08 (m, 1H), 6.82 (d,J=8.8 Hz,2H),7.20(d,J=8 Hz,2H),7.33-7.37(m,4H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.4, 156.8, 139.8, 134.9, 131.1, 129.0, 127.1 (t), 125.9 (t), 121.0 (t), 118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5, 21.3;ESI-MS (m/z):385.1(M+Na⁺), 363.1 (M+H⁺).

[00161]

【発明を実施するための最良の形態】

[00162]

実施例8: 2- (4- ((4-メトキシフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3 - 0 1 0)

[00163]

2- (4- ((4-メトキシベンゾイル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00164]

2- (4- ((4-メトキシフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00165]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.04(t,J=6.6Hz,6H),1.19(d,J=7.2 Hz,6H),1.59(s,6H),2.30(q,J=6.6Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.06-5.08 (m, 1H), 6.73 (d,J=8.4 Hz,2H),6.80(d,J=7.2 Hz,2H),7.39(d,J=8.8 Hz,2H),7.43(d,J=6.8 Hz,2H);ESI-MS(m/z):485.5(Na+H⁺).

[00166]

2- (4- ((4-メトキシフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00167]

ESI-MS (m/z) : 401.0(M+Na⁺), 379.0 (M+H⁺), 417.0 (M+K⁺).

[00168]

【発明を実施するための最良の形態】

[00169]

実施例9: 2- (4- ((3-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3 - 0 1 1)

[00170]

2- (4- ((3-クロロベンゾイル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00171]

2- (4- ((3-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00172]

¹H NMR

(400MHz,CDCl₃) δ :1.06(t,J=7.4Hz,6H),1.19(d,J=6Hz,6H),1.60(s,6H),2.31(q,J=7.4Hz,4H),5.06-5.09(m,1H),6.75(d,J =8.8Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.51 (s, 1H);ESI-MS (m/z):467.5(M+H⁺),485.5(M+Na⁺).

[00173]

2- (4- ((3-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00174]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.20(d,J=6.4Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.04-5.10 (m, 1H), 6.84 (d,J=8.8 Hz,2H),7.33(d,J=8.8 Hz,2H),7.36-7.41(m,3H),7.47(s,1H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.3, 157.1, 139.7, 134.5, 130.1, 130.0, 129.8, 127.0 (t), 126.2 (t), 124.1 (t), 120.0 (t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.4, 21.5;ESI-MS (m/z):405.0(M+Na⁺), 383.0 (M+H⁺).

[00175]

【発明を実施するための最良の形態】

[00176]

実施例10: 2- (4- ((3-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3 - 0 1 2)

[00177]

2- (4- ((3-メチルベンゾイル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00178]

2- (4- ((3-メチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) フルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00179]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.05(t,J=7.4 Hz,6H),1.19(d,J=6.4 Hz, 6H), 1.59 (s, 6H), 2.28-2.31 (m, 7H), 5.06-5.09 (m, 1H), 6.73 (d,J=8.4 Hz,2H),7.02(d,J=6.8 Hz,1H),7.15(t,J=7.4 Hz,1H),7.28-7.33(m,2H),7.39(d,J=8.8 Hz,2H);ESI-MS(m/z):469.4(M+Na⁺).

[00180]

2- (4- ((3-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00181]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.20(d,J =6.4Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 5.04-5.10 (m, 1H), 6.83 (d,J=8.8 Hz,2H),7.21-7.29(m,4H),7.35(d,J=8.8 Hz,2H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm173.4, 157.0, 138.1, 137.7, 131.0, 130.5, 128.2, 127.1 (t), 126.4 (t), 123.0 (t), 120.9 (t), 118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5, 21.4;ESI-MS (m/z):385.0(M+Na⁺), 363.0 (M+H⁺).

[00182]

【発明を実施するための最良の形態】

[00183]

実施例11: 2- (4- ((3-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3-0 1 3)

[00184]

2- (4- ((3-トリフルオロメチルベンゾイル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00185]

2- (4- ((3-トリフルオロメチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00186]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.06(t,J=7.6 Hz,6H),1.18(d,J=6.4 Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.24-2.37 (m, 4H), 5.04-5.10 (m, 1H), 6.75 (d,J=8.4 Hz,2H),7.36-7.41(m,3H),7.48(d,J=7.4 Hz,1H),7.70(d,J=7.6 Hz,1H),7.80(s,1H);ESI-MS(m/z):523.5(M+Na⁺).

[00187]

2- (4- ((3-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00188]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.19(d,J=6.4Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.85 (d,J=9.2 Hz,2H),7.34(d,J=8.8 Hz, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.75 (s, 1H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.3, 157.3, 138.9, 131.1 (q), 129.8 (t), 129.3 (t), 129.1, 127.0 (t), 126.7, 125.1 (t), 122.8 (m), 120.1 (t), 118.1, 79.4, 69.2, 25.4, 21.5;ESI-MS (m/z):439.0(M+Na⁺), 417.0 (M+H⁺).

[00189]

【発明を実施するための最良の形態】

[00190]

実施例12: 2- (4- ((2-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3-0 1 4)

[00191]

2- (4- ((2-クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00192]

2- (4- ((2-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00193]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.02(t,J=7.4 Hz,6H),1.08(d,J=8 Hz, 6H), 1.58 (s, 6H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 5.03-5.09 (m, 1H), 6.73 (d,J=8.8 Hz,2H),7.18(d,J=8.4 Hz,2H),7.22-7.38(m,3H),8.06(d,J=7.2 Hz,1H);ESI-MS(m/z):469.5(M+Na⁺).

[00194]

2- (4- ((2-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00195]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.17(d,J=6.4Hz, 6H), 1.61 (s, 6H), 5.04-5.07 (m, 1H), 6.82 (d,J=8.8 Hz,2H),7.31(d,J=8.8 Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 1H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.4, 157.0, 134.7, 132.6, 131.4, 131.3, 129.7 (t), 127.8 (t), 127.2 (t), 126.6, 119.7 (t), 117.8, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5;ESI-MS (m/z):405.0(M+Na⁺), 383.0 (M+H⁺).

[00196]

【発明を実施するための最良の形態】

[00197]

実施例13: 2- (4- ((2-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3-0 1 5)

[00198]

2- (4- ((2-メチルベンゾイル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00199]

2- (4- ((2-メチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00200]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.00(t,J=7.4Hz,6H),1.19(d,J=6Hz, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.72 (d,J=8 Hz,2H),7.07-7.20(m,5H),7.96(s,1H);ESI-MS(m/z):447.5(M+H⁺),469.5(M+Na⁺).

[00201]

2- (4- ((2-メチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00202]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.18(d,J=6.4Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82 (d,J=9.2 Hz,2H),7.20(d,J=7.6 Hz,1H),7.24-7.36(m,4H),7.57(d,J=7.6 Hz,1H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.4, 156.9, 136.2, 135.2 (t), 131.8, 130.5 (t), 130.0, 127.3 (t), 126.4 (t), 125.5, 121.3, 117.9, 79.2, 69.2,25.3,21.5;ESI-MS (m/z): 385.1(M+Na⁺=), 363.0 (M+H⁺).

実施例14: 2- (4- ((2-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3-0 1 6)

[00203]

2- (4- ((2-トリフルオロメチルベンゾイル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00204]

2- (4- ((2-トリフルオロメチルフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル;

[00205]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.02(t,J=7.6 Hz,6H),1.19(d,J=6.4Hz, 6H), 1.59 (s, 6H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 2H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.71 (d,J=8.8 Hz,2H),7.15(d,J=8.8 Hz,2H),7.45(t,J=7.6 Hz,1H),7.56(t,J=7.2 Hz,1H),7.71(d,J=7.6 Hz,1H),8.28(d,J=8.0 Hz,1H);ESI-MS(m/z):501.5(M+H⁺),523.5(M+Na⁺).

[00206]

2- (4- ((2-トリフルオロメチルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00207]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.17(d,J=6.4 Hz, 6H), 1.60 (s, 6H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.80 (d,J=8.8 Hz,2H),7.25(d,J=8.4 Hz,2H),7.57-7.66(m,2H),7.75(d,J=7.6 Hz,1H),7.81(d,J=7.6 Hz,1H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.4, 157.1, 135.0, 131.6, 130.6 (t), 130.2, 128.9 (t), 127.7 (q), 127.1 (t), 124.7, 122.0, 120.2 (t), 117.8, 79.3, 69.1, 25.4, 21.5;ESI-MS (m/z):439.1(M+Na⁺), 417.1 (M+H⁺).

[00208]

【発明を実施するための最良の形態】

[00209]

実施例15: 2- (4- ((4-メトキシアシルフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル (H S 0 0 3-0 1 7)

[00210]
2-（4-（（4-メトキシアシルベンゾイル）フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00211]
2-（4-（（4-メトキシアシルフェニル）ビス（エチルメルカプト）メチル）フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00212]
¹H NMR
(400MHz,CDCl₃) δ:1.05(t,J=7.2Hz,6H),1.19(d,J=6Hz,6H),1.25(s,3H),1.60(s,6H),2.30(q,J=7.2Hz,4H),3.91(s,3H),5.06-5.19(m,1H),6.74(d,J=8.8Hz,2H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.94(d,J=8.0Hz,2H);ESI-MS(m/z):513.5(M+Na⁺)。

[00213]
2-（4-（（4-メトキシアシルフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00214]
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.19(d,J=6Hz,6H),1.60(s,6H),3.93(s),5.05-5.08(m,1H),6.83(d,J=8.8Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=8.0Hz,2H),8.08(d,J=8.0Hz,2H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.3,166.3,157.1,142.1,131.5,130.2(t),129.7,126.9(t),125.9(t),120.3(t),118.1,79.3,69.1,52.3,25.4,21.5;ESI-MS(m/z):429.1(M+Na⁺),407.1(M+H⁺)。

[00215]
【発明を実施するための最良の形態】

[00216]
実施例16:ビス-（2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4-）-ジフルオロメタン（HS003-018）

[00217]
4,4'-（2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシ）-ベンゾフェノンから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00218]
ビス-（2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4-）-ビス（エチルメルカプト）メタン；

[00219]
¹H NMR
(400MHz,CDCl₃) δ:1.03(t,J=7.6Hz,6H),1.21(d,J=6.4Hz,12H),1.61(s,12H),2.29(q,J=7.6Hz,4H),5.07-5.10(m,1H),6.74(d,J=8.8Hz,4H),7.37(d,J=8Hz,4H);ESI-MS(m/z):599.6(M+Na⁺)。

[00220]
ビス-（2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル-2-オキシフェニル-4-）-ジフルオロメタン。

[00221]
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.20(d,J=6.4Hz,12H),1.60(s,12H),5.04-5.10(m,2H),6.82(d,J=8.4Hz,4H),7.32(d,J=8.8Hz,4H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.4,156.8,131.8,127.1(t),117.9,117.2,79.3,69.2,25.4,21.5;ESI-MS(m/z):515.1(M+Na⁺),493.1(M+H⁺)。

[00222]
【発明を実施するための最良の形態】

[00223]
実施例17:2-（4-（（4-クロロフェニル）ジフルオロメチル）-3-メチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル（HS003-019）

[00224]

2-（4-（（4-クロロベンゾイル）-3-メチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00225]
2-（4-（（4-クロロフェニル）ビス（エチルメルカプト）メチル）-3-メチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00226]
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.03(t,J=7.6Hz,6H),1.23(d,J=6Hz,6H),1.63(s,6H),1.83(s,3H),2.19-2.35(m,4H),5.09-5.15(m,1H),6.64-6.66(m,2H),7.21-7.29(m,4H),7.82(d,J=8.4Hz,1H);ESI-MS(m/z):503(M+Na⁺)。

[00227]
2-（4-（（4-クロロフェニル）ジフルオロメチル）-3-メチルフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00228]
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.21(d,J=6.4Hz,6H),1.64(s,6H),2.14(s,3H),5.09(m,1H),6.66(d,J=8.8Hz,1H),6.70(s,1H),7.33-7.37(m,5H);¹³CNMR (100MHz,CDCl₃)ppm173.4,157.0,138.1,136.2,136.0,128.8,128.6,127.8,127.6(t),121.8121.0(t),114.4,79.1,69.1,25.4,21.5,20.3;ESI-MS(m/z):397.0(M+H⁺)。

[00229]
【発明を実施するための最良の形態】

[00230]
実施例18:2-（4-（（4-クロロフェニル）ジフルオロメチル）-2-クロロフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル（HS003-020）

[00231]
2-（4-（（4-クロロベンゾイル）-2-クロロフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00232]
2-（4-（（4-クロロフェニル）ビス（エチルメルカプト）メチル）-2-クロロフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル；

[00233]
¹H NMR
(400MHz,CDCl₃) δ:1.09(t,J=7.4Hz,6H),1.23(d,J=6Hz,6H),1.63(s,6H),2.32(q,J=7.4Hz,4H),5.08-5.11(m,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),7.26-7.29(m,3H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H);ESI-MS(m/z):523.0(M+Na⁺)。

[00234]
2-（4-（（4-クロロフェニル）ジフルオロメチル）-2-クロロフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステル。

[00235]
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:1.22(d,J=6Hz,6H),1.63(s,6H),5.05-5.11(m,1H),6.86(d,J=8.8Hz,2H),7.20-7.22(m,1H),7.39-7.43(m,4H),7.48(s,1H);¹³C NMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.0,153.1,136.3,136.0,131.6,128.8,128.2(t),127.3(t),126.1,124.8(t),119.7(t),118.3,81.0,69.3,25.2,21.5;ESI-MS(m/z):439.0(M+Na⁺),417.0(M+H⁺)。

[00236]
【発明を実施するための最良の形態】

[00237]
実施例19:2-（4-（（4-クロロフェニル）ジフルオロメチル）フェノキシ）-ベンジルアセテート（HS003-021）

[00238]

2- (4- ((4-クロロベンゾイル) フェノキシ) ベンジルアセテートから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00239]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) - ベンジルアセテート;

[00240]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ :1.10(t, J=7.4Hz, 6H), 2.33(q, J=7.4Hz, 4H), 4.68(s, 2H), 5.27(s, 2H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.38 (m, 5H), 7.44-7.50 (m, 4H); ESI-MS (m/z):509.0(M+Na⁺).

[00241]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) ベンジルアセテート。

[00242]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :4.68(s, 2H), 5.23(s, 2H), 6.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36-

7.46(m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 168.4, 159.0, 136.3, 136.1, 135.0, 130.6, 128.7, 128.5, 127.5, 127.4, 120.3 (t), 114.5, 67.2, 65.3; ESI-MS (m/z) : 425.0(M+Na⁺), 403.0 (M+H⁺), 441.0 (M+K⁺).

[00243]

【発明を実施するための最良の形態】

[00244]

実施例20: 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート (H S 0 0 3 - 0 2 3)

[00245]

2- (4- ((4-クロロベンゾイル) フェノキシ) エチルブチレートから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00246]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) エチルブチレート;

[00247]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :1.07-1.11(m, 9H), 1.26(t, J=6.4Hz, 3H), 1.96-

2.04(m, 2H), 2.32(q, J=6.4Hz, 4H), 4.21-

4.27(m, 2H), 4.55(t, J=6.4Hz, 1H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 7.26(d, J=8.8Hz, 2H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H); ESI-MS (m/z):475.0(M+Na⁺).

[00248]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート。

[00249]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ :1.07(t, J=7.2Hz, 3H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 2.00(m, 2H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 4.57(t, J=6.4Hz, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39-(7.46, m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 171.2, 159.2, 136.3, 136.0, 130.2, 128.6, 127.5 (t), 127.4 (t), 120.4 (t), 114.8, 61.3, 26.1, 14.2, 9.6; ESI-MS (m/z):391.0(M+Na⁺), 369.0 (M+H⁺).

[00250]

【発明を実施するための最良の形態】

[00251]

実施例21: 2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) プロピオン酸メチル (H S 0 0 3 - 0 2 4)

[00252]

2- (4- ((4-クロロベンゾイル) フェノキシ) プロピオン酸メチルから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00253]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) プロピオン酸メチル;

[00254]

¹H NMR (400MHz, C

DCl₃) δ :1.08(t, J=7.4Hz, 6H), 1.63(d, J=6.4Hz, 3H), 2.32(q, J=7.4Hz, 4H), 3.78(s, 3H), 4.77(q, J=8.4Hz, 1H), 6.80(d, J=9.2Hz, 2H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(d, J=9.2Hz, 2H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H); ESI-MS (m/z):477(M+Na⁺).

[00255]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) プロピオン酸メチル。

[00256]

¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ :1.63(d, J=6.4Hz, 3H), 3.76(s, 3H), 4.78(q, J=6.8Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37-7.43(m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 172.2, 158.8, 136.3, 136.0, 130.3, 128.7, 127.5, 127.4, 120.4 (t), 114.8, 72.5, 52.4, 18.5; ESI-MS (m/z):363(M+Na⁺), 341 (M+H⁺).

[00257]

【発明を実施するための最良の形態】

[00258]

実施例22: 4- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート (H S 0 0 3 - 0 2 6)

[00259]

2- (4- ((4-クロロベンゾイル) フェノキシ) エチルブチレートから出発して、実施例1の手順に従って得た。

[00260]

4- (4- ((4-クロロフェニル) ビス (エチルメルカプト) メチル) フェノキシ) エチルブチレート。

[00261]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :1.10(t, J=7.4Hz, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 2.21-

2.14(m, 2H), 2.33(q, J=7.4Hz, 4H), 2.53(q, J=7.2Hz, 2H), 4.02(t, J=6Hz, 2H), 4.16(q, J=7.4Hz, 2H), 6.81(d, J=9.2Hz, 2H), 7.26(d, J=8.8Hz, 2H), 7.43(d, J=9.2Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H); ESI-MS (m/z):475.0(M+Na⁺).

[00262]

2- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) エチルブチレート。

[00263]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 2.11-

2.17(m, 2H), 2.51(t, J=7.6Hz, 2H), 4.02(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.44(m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ppm 173.1, 160.1, 136.4, 135.9, 129.5, 128.6, 127.4 (t), 127.3 (t), 120.5 (t), 114.3, 66.9, 60.5, 30.7, 24.5, 14.2; ESI-MS (m/z):391.0(M+Na⁺), 369.0 (M+H⁺).

[00264]

【発明を実施するための最良の形態】

[00265]

実施例23: 3- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) フェノキシ) - ジヒ

ドロフラン-2 (3ヒドロ) ケトン (HS003-029)

[00266]

3-(4-((4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-ジヒドロフラン-2(3ヒドロ)ケトンから出発して、実施例1の順に従って得た。

[00267]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.10(t,J=7.6Hz,6H),2.33(q,J=7.6Hz, 4H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.97 (t,J=7.8 Hz,1H),6.97(d,J=8.8 Hz,2H),7.27(d,J=8.8 Hz,2H),7.45-7.51(m,4H);ESI-MS(m/z):445(M+Na⁺)。

[00268]

3-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-ジヒドロフラン-2(3ヒドロ)ケトン。

[00269]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :2.43-2.52(m,1H),2.68-2.76(m,1H),4.33-4.40(m,1H),4.50-4.55(m,1H),4.98(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=8.8Hz,2H),7.37-7.43(m,6H);¹³C NMR (100MHz,CDCl₃)ppm 173.0, 158.4, 136.1, 136.0, 130.6, 128.6, 127.5 (t), 127.3 (t), 120.3 (t), 115.6, 72.3, 65.3, 29.7;ESI-MS (m/z):361.0(M+Na⁺), 339.0 (M+H⁺)。

[00270]

【発明を実施するための最良の形態】

[00271]

実施例24:2-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸ナトリウム塩の調製(HS003-027)

[00272]

2-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルと10%NaOHをエタノール中で攪拌反応させて得られる。

[00273]

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :1.41(s,6H),6.86(d,J=8.8Hz,2H),7.24(d,J=8.8Hz,2H),7.51-7.58(m,4H);¹³C NMR (100MHz,CDCl₃)ppm 176.3, 159.1, 136.8, 135.3, 129.3, 127.8, 127.5, 126.5, 121.3 (t), 117.7, 81.2, 26.6。

[00274]

【発明を実施するための最良の形態】

[00275]

実施例25:2-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸の調製(HS003-028)

[00276]

エタノール中の2-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸ナトリウム塩(実施例24)から、1M HClを用いてpHを4に調整して得た。

[00277]

ESI-MS(m/z):363.0(M+Na⁺), 341.0(M+H⁺)。

[00278]

【発明を実施するための最良の形態】

[00279]

実施例26:2-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)フェノキシ)-4-ヒドロキシ-メチルブチレートの調製(HS003-031)

[00280]

HS003-029(実施例23)からメタノール中で加熱還流することにより調製した。

[00281]

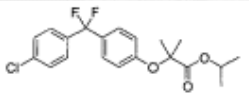
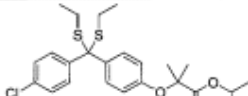
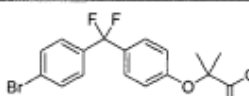
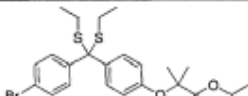
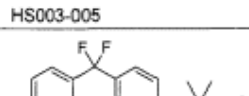
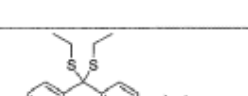
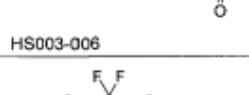
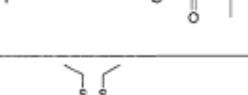
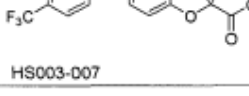
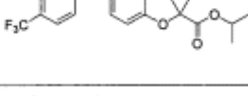
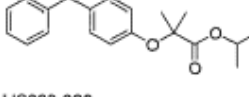
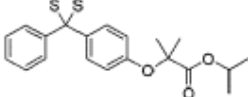
¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ :2.21-2.25(m,2H),3.78(s,3H),3.84-

3.93(m,2H),4.93(t,J=6Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,2H),7.39-7.45(m,6H);¹³C NMR (100MHz,CDCl₃)ppm 171.8, 158.9, 136.3, 136.0, 130.6, 128.7, 127.5, 127.4 (t), 120.3 (t), 114.9, 73.7, 58.3, 52.4, 35.3;ESI-MS (m/z):393.0(M+Na⁺), 371.0 (M+H⁺)。

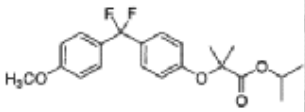
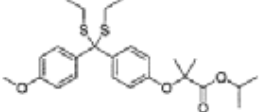
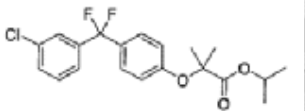
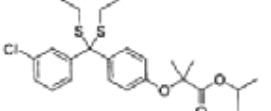
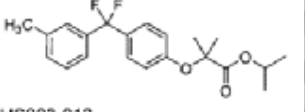
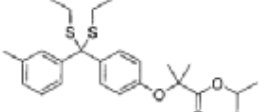
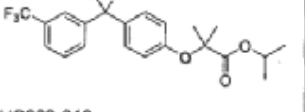
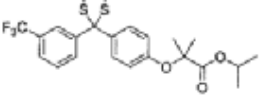
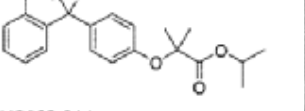
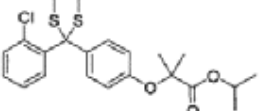
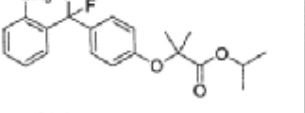
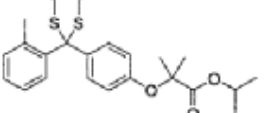
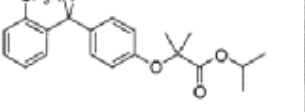
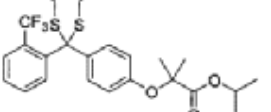
[00282]

表1

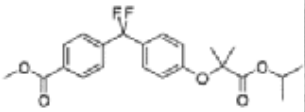
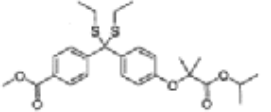
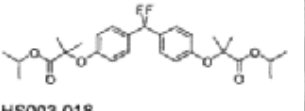
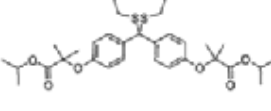
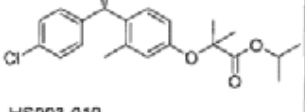
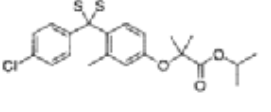
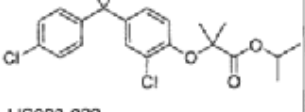
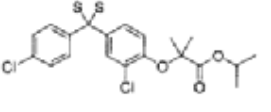
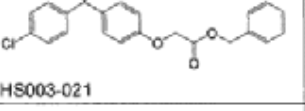
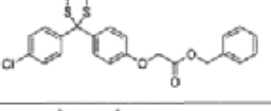
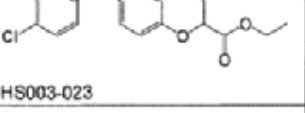
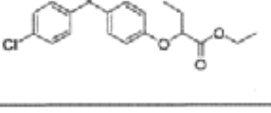
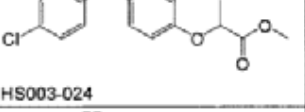
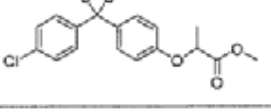
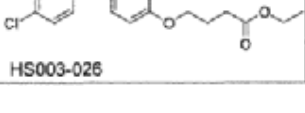
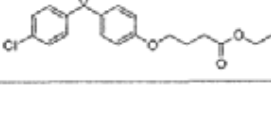
[00283]

実施例	目標物 式 I	中间体 式 II
1, 2	 HS003-004	
3	 HS003-005	
4	 HS003-006	
5	 HS003-007	
6	 HS003-008	
7	 HS003-009	

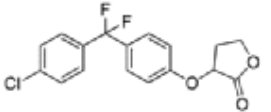
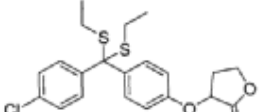
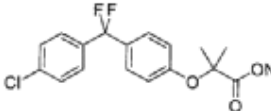
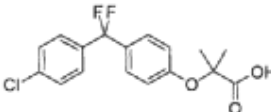
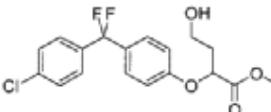
[00284]

8	 HS003-010	
9	 HS003-011	
10	 HS003-012	
11	 HS003-013	
12	 HS003-014	
13	 HS003-015	
14	 HS003-016	

[00285]

15	 HS003-017	
16	 HS003-018	
17	 HS003-019	
18	 HS003-020	
19	 HS003-021	
20	 HS003-023	
21	 HS003-024	
22	 HS003-026	

[00286]

23	 HS003-029	
24	 HS003-027	
25	 HS003-028	
26	 HS003-031	

[00287]
本発明の化合物の薬力学的スクリーニングは、以下のインビボ動物実験手順に従って行われる。
[00288]
【発明を実施するための最良の形態】
[00289]
実施例27:薬理実験群1
[00290]
1 材料
[00291]
ゴールデンハムスター:雄性動物134匹,週齢8週,体重80~100gであり、北京維通利パー有限公司により提供される。
[00292]
薬物
[00293]
陽性薬:フェノフィブラート
[00294]
治療薬:HS003-004、HS003-007、HS003-008、HS003-013、HS003-016、HS003-017、HS003-021、HS003-026固体又は固体粉末;
[00295]
HS003-006、HS003-014、HS003-020の油状液体は、いずれも海正薬業上海合成により提供され、以上の薬物は水に溶解せず、いずれも20%solutolで必要な濃度に調製する。
[00296]

キット:全コレステロール(TC)、トリグリセリド (TG)、高密度リポタンパク質(HDL)キットはシスメックス社から提供され、
低密度リポタンパク質(LDL)キットは上海華診断キット社から提供される。
[00297]
装置:希室美康全自動生化学装置,ベックマン-遠心分離器,セイセン天秤。
[00298]
【請求項2】 ゴールデンハムスターの高脂血症モデルの確立
[00299]
動物を1週間順応させて飼育し、水を自由に摂取させ,光周期は10h/14hである。次に動物に高脂肪飼料(処方:0.3%のコレステロール,20%のパーム油,79.7%の基礎飼料)を与え、10日間給餌し、10日目,午後4:00に絶食させ(16h絶食させる),11日目,動物のエーテルを麻酔し、秤量した後,後眼窩静脈から0.5mlの血液を採取し、ヘパリンで抗凝固処理し、5000rpmで,10min遠心分離し、血漿を吸引し、全自動生化学装置で血漿中のTC、TG、HDL-C及びLDL-Cレベルを測定する。
[00300]
3. 化合物のスクリーニング
[00301]
動物に1Wを適応的に給餌し、自由に飲食し、光周期が10h/14hであり、次に動物に高脂肪飼料 (処方:0.3%のコレステロール,20%のパーム油,79.7%の基礎飼料)を交換し、2Wを給餌し、21日目,午後4:00に絶食(16h絶食)し、22日目に、動物のエーテルを麻酔し、秤量した後,後眼窩静脈から0.5 mlの血液を採取し、ヘパリンで抗凝固処理し、5000rpmで,10 min遠心分離し、血漿を吸引し、全自動生化学装置で血漿中のTC、TG、HDL-C及びLDL-Cレベルを測定し、且つ血中脂質レベル及び動物の体重に基づいてグループ分けする。それぞれモデル群,フェノフィブラート 40 mg/kg群,HS003-004-40 mg/kg群,HS003-006-40 mg/kg群,HS003-007-40 mg/kg群,HS003-008-40 mg/kg群,HS003-013-40 mg/kg群,HS003-014-40 mg/kg群,HS003-016-40 mg/kg群,HS003-017-40 mg/kg群であり HS003-020-40 mg/kg群 HS003-021-40 mg/kg群 HS003-026-/kg群,6匹/群 5 ml/kgの体積で胃内投与し モデル群に等体積の溶媒を投与し、
投与期間中、高脂肪飼料の給餌を継続する。投与1週間 投与7日目 午後4:00に絶食し
投与8日目 動物ジエチルエーテル麻酔 秤量後 後眼窩静脈から0.5 mlを採取し ヘパリン抗凝固,5000rpm 10 min遠心分離し 血漿の吸引 血漿中のTC、HDLおよびLDLレベルを、完全自動生化学分析装置を用いて測定した。
[00302]
4. スクリーニング結果
[00303]
データ結果

$$\bar{x} \pm s$$

投与前後自己対照比較t検定を示す。
[00304]

表 2 本发明化合物实验组 1 对高脂模型金黄地鼠血浆中血脂水平的影响

组别	给药前				给药后			
	TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC	HDL-C	LDL-C	
模型	10.67±1.64	1.62±0.63	3.34±0.29	1.26±0.25	23.23±3.71***	2.62±1.06*	4.16±0.46**	5.96±3.36***
非诺	10.70±1.63	2.39±1	3.16±0.24	1.35±0.25	10.41±0.89	1.13±0.47**	4.11±0.15**	1.15±0.3
HS003-004	10.70±1.63	2.14±1.06	3.08±0.21	1.44±0.27	9.16±1.22*	1.30±0.23*	3.7±0.31**	1.27±0.26
HS003-006	10.68±1.55	2.03±1.04	3.28±0.29	1.35±0.4	8.96±0.77*	1.06±0.29*	3.64±0.31*	1.02±0.27
HS003-007	10.69±1.56	1.85±0.78	3.22±0.24	1.49±0.34	7.42±0.71***	2.12±0.43	2.99±0.13	1.26±0.22
HS003-008	10.70±1.51	2.34±1.04	3.16±0.51	1.42±0.29	9.85±1.48	1.22±0.84*	3.46±0.26	1.0±0.45*
HS003-013	10.66±1.45	1.91±0.89	3.25±0.31	1.33±0.21	8.93±0.53**	1.84±0.45	3.12±0.25	1.46±0.46
HS003-014	10.63±1.38	2.10±1.24	3.31±0.32	1.32±0.21	8.20±0.91**	0.92±0.25*	3.55±0.4	0.75±0.17***
HS003-016	10.56±1.22	1.67±0.58	3.22±0.26	1.14±0.35	8.44±1.12**	1.23±0.42	3.40±0.32	1.0±0.23
HS003-017	10.55±1.19	1.82±0.44	3.05±0.27	1.34±0.31	11.61±1.42	0.81±0.15***	4.09±0.18***	1.41±0.34
HS003-020	10.55±1.16	1.87±0.85	3.23±0.39	1.50±0.51	8.88±0.44**	1.19±0.49	4.18±0.07**	1.0±0.35*
HS003-021	10.56±1.16	2.14±0.64	3.29±0.41	1.3±0.26	13.37±3.3*	1.1±0.53**	4.46±0.23***	2.08±0.89
HS003-026	10.51±1.1	2.11±0.76	3.3±0.36	1.34±0.53	11.18±1.6	0.82±0.24**	4.13±0.32**	1.69±0.47

[00305]

表2に示すように,投薬前後の比較により,フェノフィブラート (40 mg/kg)はTGを顕著に低下させ(*P < 0.01),HDL-Cを上昇させ (**P < 0.001);HS003-004-40 mg/kgはTGを顕著に

低下させ,TC (*P < 0.05),HDL-Cを上昇させ (**P < 0.001);HS003-006-40 mg/kgはTGを顕著に低下させ,TC(*P < 0.05) HDL-Cの上昇 (*P < 0.05);HS003-007-40 mg/kgは、TCを有意に低下させ(**P < 0.001);HS003-008-40 mg/kgは、TG、LDL-Cを有意に低下させ(*P < 0.05);HS003-013-40 mg/kgは、TCを有意に低下させ(*P < 0.01);HS003-014-40 mg/kgは、TG、TC、LDL-Cを有意に低下させた(*P < 0.05)。**P < 0.01,***P < 0.001);HS003-016-40 mg/kgはTCを有意に低下させ(*P < 0.01);HS003-017-40 mg/kgはTGを有意に低下させ(**P < 0.001);HS003-020-40 mg/kgはTG、LDL-Cを有意に低下させ(*P < 0.05、**P < 0.01)、HDL-Cを上昇させ (**P < 0.001);HS003-021-40 mg/kgはTG値を有意に低下させ(*P < 0.01)、HDL-Cを有意に上昇させ (**P < 0.01);HS003-026-40 mg/kgはTG値を有意に低下させ(**P < 0.01)、HDL-Cを有意に上昇させた (**P < 0.01)。

[00306]

表2の実験結果から以下の結論を得ることができる:全ての試験薬物は血中脂質レベルに対していずれも異なる程度の調節作用を有し、HS003-004、HS003-006、HS003-007、HS003-008、HS003-013、HS003-014、HS003-016、HS003-020側はTG、TC、LDL-Cを顕著に低下させる作用に重点を置き,HS003-017、HS003-021、HS003-026側はTGを顕著に低下させ,HDL-Cを上昇させる作用に重点を置く。である。

[00307]

【発明を実施するための最良の形態】

[00308]

実施例28:薬理実験群2

[00309]

1 材料

[00310]

ゴールデンハムスター:雄性動物120匹,週齢8週,体重80~100gであり、北京維通利バー有限公司により提供される。

[00311]

薬物:フェノフィブラート、HS003-004、HS003-009、HS003-011、HS003-012、HS003-014、HS003-015、HS003-019、HS003-020は,海正薬業上海合成により提供され、以上の薬物は水に溶解せず,いずれも20%のsolutolを用いて必要な濃度に調製する。

[00312]

キット:全コレステロール(TC)、トリグリセリド (TG)、高密度リポタンパク (HDL)キットは、Schrocon社から提供されたものであり、低密度リポタンパク(LDL)キットは、いずれもShanghai Scientific Diagnostics社から提供されたものである。

[00313]

装置:希室美康全自動生化学装置,ベックマン-遠心分離器,セイセン天秤。

[00314]

【請求項2】 ゴールデンハムスターの高脂血症モデルの確立

[00315]

動物を1週間順応させて飼育し、水を自由に摂取させ,光周期は10h/14hである。次に動物に高脂肪飼料(処方:0.3%コレステロール,20%パーム油,79.7%基礎飼料)を交換し、2週間給餌し、14日目,午後4:00に絶食させ(16h絶食させる),15日目,動物のエーテルを麻醉し、秤量した後,後眼窩静脈から血液0.5mlを採取し、ヘパリンで抗凝固処理し、5000rpmで,10min遠心分離し、血漿を吸引し、全自動生化学装置で血漿中のTC、HDL-C及びLDL-Cレベルを測定する。

[00316]

3. 化合物のスクリーニング

[00317]
血中脂質レベルおよび動物の体重に基づいて群を分けた。それぞれモデル群、フェノ
フィブラートー 8 0 m g /kg群、HS003-004-40 mg/kg群、HS003-009-40 mg/kg群、HS003-
011-40 mg/kg群、HS003-012-40 mg/kg群、HS003-014-40 mg/kg群、HS003-015-40
mg/kg群、HS003-019-40 mg/kg群、HS003-020-40 mg/kg群であり、6匹/群である。 5
ml/kgの体積で胃内投与し モデル群には等体積の20%ソルトールを投与する。 投与期間
中、高脂肪飼料の給餌を継続する。 投与1週間 投与7日目 午後4:00に絶食し 投与8日目
動物ジエチルエーテル麻酔 秤量後 後眼窩静脈から0.5 mlを採取し ヘパリン抗凝
固,5000rpm 10 min遠心分離し 血漿の吸引 血漿中のTC、HDL-CおよびLDL-Cレベル
を、全自動生化学分析装置を用いて測定した。

[00318]
4. スクリーニング結果
[00319]
データ結果

—
 $x \pm s$

投与前後自己対照比較t検定を示す。
[00320]
表3本発明の化合物実験群2の高脂質モデルゴールデンハムスターの血中脂質レベルに対す
る影響
[00321]

组别	剂量		给药前			给药后		
	(mg/kg)	TC	LDL-C	HDL-C	TC	LDL-C	HDL-C	
模型	--	13.79±2.75	3.07±1.17	1.58±0.16	19.76±0.91	4.47±1.07	1.64±0.14	
非诺贝特	80	13.74±2.71	4.24±1.51	1.46±0.29	11.59±1.05*	2.45±0.8**	1.92±0.4*	
HS003-004	40	13.82±2.69	3.26±1.58	1.61±0.21	9.86±0.83**	1.97±0.66*	1.83±0.18*	
HS003-011	40	13.91±2.34	4.02±1.34	1.46±0.16	11.94±2.71	2.21±0.91**	1.93±0.91***	
HS003-014	40	13.97±2.27	3.36±1.19	1.57±0.16	9.51±1***	1.39±0.51**	1.82±0.18*	
HS003-015	40	13.99±2.3	3.14±1.22	1.54±0.07	15.3±3.74	2.26±1.03	1.77±0.18*	
HS003-019	40	13.99±2.28	3.12±1.47	1.67±0.22	10.62±1.02**	1.83±0.56*	1.84±0.21	
HS003-020	40	14.06±2.17	3.94±1.41	1.45±0.2	10.34±1.17**	1.42±0.39***	1.84±0.14**	

[00322]
表3の実験結果は、フェノフィブレート (80 mg/kg)が、投与の前後で比較して、TC、L
DL-C(*P < 0.05)の値を有意に減少させることを示す。 **P < 0.01),HDL-Cの値を上昇さ
せ (*P < 0.05);HS003-004-40 mg/kgはTC、LDL-Cの値を有意に低下させ (*P < 0.05,**P
< 0.01),HDL-Cの値を上昇させ (*P < 0.05);HS003-011-40 mg/kgはLDL-Cの値を有意に
低下させ(**P < 0.01),HDL-Cの値を上昇させ (***P < 0.001);HS003-014-40 mg/kgはT
C、LDL-Cの値を有意に低下させ(*P < 0.01***P < 0.001)、HDL-C値を上昇させ (*P <
0.05);HS003-015-40 mg/kgはHDL-C値を有意に上昇させ(*P < 0.05);HS003-019-40

mg/kgはTC、LDL-C値を有意に低下させ(*P < 0.05、**P < 0.01);HS003-020-40
mg/kgはTC及びLDL-C値を有意に低下させ(***P < 0.001、**P < 0.01)、HDL値を有意に
上昇させた (*P < 0.01)。
[00323]
表3における実験結果に基づいて以下の結論を得ることができる:HS003-004、HS003-
011、HS003-014、HS003-019、HS003-020は非常に良好な血中脂質調節作用を有する。
[00324]
【発明を実施するための最良の形態】
[00325]
実施例29:薬理実験群3
[00326]
1 材料
[00327]
ゴールデンハムスター:雄性動物120匹,週齢8週,体重80～100gであり、北京維通利バー有限
公司により提供される。
[00328]
薬物:フェノフィブラート、HS003-004、HS003-008、HS003-023、HS003-024、HS003-
031は,海正薬業上海合成により提供され、以上の薬物は水に溶解せず,いずれも20%のs
olutolを用いて必要な濃度に調製する。
[00329]
キット:全コレステロール(TC)、トリグリセリド (TG)、高密度リポタンパク質
(HDL)キットはシスメックス社から提供され、
低密度リポタンパク質(LDL)キットは上海華診断キット社から提供される。
[00330]
装置:希室美康全自動生化学装置,ベックマン-遠心分離器,セイセン天秤。
[00331]
【請求項2】 ゴールデンハムスターの高脂血症モデルの確立
[00332]
動物を1週間順応させて飼育し、水を自由に摂取させ,光周期は10h/14hである。 次に動物
に高脂肪飼料(処方:0.3%のコレステロール,20%のバーム油,79.7%の基礎飼料)を与え、2
週間給餌し、14日目,午後4:00に絶食させ(16h絶食させる),15日目,動物のエーテルを麻酔
し、秤量した後,後眼窩静脈から0.5mlの血液を採取し、ヘパリンで抗凝固処理し、5
000rpmで,10min遠心分離し、血漿を吸引し、全自動生化学装置で血漿中のTC、TG、H
DL-C及びLDL-Cレベルを測定する。
[00333]
3. 化合物のスクリーニング
[00334]
血中脂質レベルおよび動物の体重に基づいて群を分けた。それぞれモデル群、フェノ
フィブラートー 8 0 m g /kg群、フェノフィブラートー 4 0 m g /kg群、HS003-004-40
mg/kg群、HS003-008-40 mg/kg群、HS003-023-40 mg/kg群、HS003-024-40 mg/kg群、H
S003-031-40 mg/kg群であり、6匹/群であり、5ml/kgの体積で胃内投与し、モデル群に等
体積の20%ソルトールを投与し、投与期間に高脂肪飼料を継続して給餌し、1週間投与し
投与7日目 午後4:00に絶食し 投与8日目 動物ジエチルエーテル麻酔 秤量後 後眼窩静脈か
ら0.5mlを採取し ヘパリン抗凝固,5000rpm 10 min遠心分離し 血漿の吸引 血漿中のTC、T
G、HDL-CおよびLDL-Cレベルを、全自動生化学分析装置を用いて測定した。
[00335]
4. スクリーニング結果
[00336]

$$\bar{x} \pm s$$

投与前後自己対照比較t検定を示す。
[00337]

表 4 本发明化合物实验组 3 对高脂模型金黄地鼠血浆中血脂水平的影响

组别	剂量 (mg/kg)	给药前				给药后			
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HDL-C	LDL-C
模型	--	12.89±1.99	3.92±0.96	2.91±0.45	3.27±0.8	26.43±2.2	11.06±4.08	3.71±0.35	17.34±4.42
非诺贝特	40	12.17±1.85	3.98±1.13	2.57±0.33	3.34±0.24	10.52±1.26	4.19±1.5	3.38±0.48**	1.88±0.92**
HS003-004	40	12.68±1.8	3.94±1.07	2.54±0.22	3.54±0.71	9.49±1.82**	2.22±1.61*	3.16±0.24***	1.86±0.78**
HS003-008	40	12.85±2	3.93±1.09	2.86±0.14	3.18±0.81	10.84±1.83*	2.49±0.99*	3.4±0.11***	2.11±0.89*
HS003-023	40	12.39±2.38	3.91±1.07	2.76±0.28	2.86±0.63	8.49±1.08**	2.40±0.35**	2.88±0.22	2.26±0.38*
HS003-024	40	12.47±1.85	3.96±1.15	2.76±0.42	2.97±0.98	7.64±0.46***	1.92±0.38**	2.94±0.41	1.64±0.27**
HS003-031	40	12.61±1.66	4.02±1.33	2.82±0.34	3.2±0.83	11.44±1.05	1.89±0.38**	3.38±0.36**	1.94±0.42**

[00338]
表4の実験結果から分かるように,投薬前後の比較により,フェノフィブラート (40 mg/kg)はLDL-Cの値(**P < 0.01)を顕著に低下させ,HDL-Cの値 (**P < 0.01)を上昇させ

ることができる;HS003-004-40 mg/kgはTG、TC、LDL-Cの値 (*P < 0.05,**P < 0.01)を顕著に低下させ,HDL-Cの値 (***P < 0.001)を上昇させることができる;HS003-008-40 mg/kgはTG、TC、LDL-Cの値(*P < 0.05)を顕著に低下させることができる。 HDL-C値の上昇 (**P < 0.001);HS003-023-40 mg/kgは、TG、TC、LDL-C値を有意に低下させた(*P < 0.05**P < 0.01);HS003-024-40 mg/kgはTG、TC、LDL-Cの値を有意に低下させた(***P < 0.001);HS003-031-40 mg/kgはTG、LDL-Cの値を有意に低下させた(** < 0.01)。HDL-Cの値は有意に上昇した (**P < 0.01)。

[00339]

表4の実験結果に基づいて以下の結論を得る:HS003-004、HS003-008、HS003-023、HS003-024、HS003-031は非常に良好な血中脂質調節作用を有し、そのうちHS003-004、HS003-023、HS003-024の薬効が顕著である。