

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520594

(P2008-520594A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 255/60</b> (2006.01)	C07C 255/60 CSP	4B014
<b>A61Q 11/00</b> (2006.01)	A61Q 11/00	4B018
<b>A61K 8/42</b> (2006.01)	A61K 8/42	4C083
<b>A61Q 19/00</b> (2006.01)	A61Q 19/00	4H006
<b>A23G 4/00</b> (2006.01)	A23G 3/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

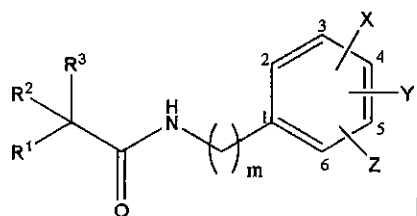
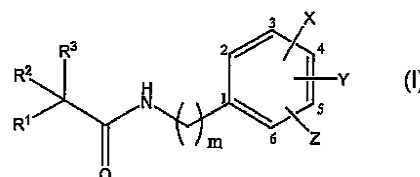
(21) 出願番号	特願2007-541629 (P2007-541629)	(71) 出願人	501105842
(86) (22) 出願日	平成17年11月21日 (2005.11.21)		ジボダン エス エー
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月17日 (2007.7.17)		スイス国 1214 ヴェルニエ、シュ
(86) 国際出願番号	PCT/CH2005/000687		マン ドラ パルフェムリー 5番
(87) 国際公開番号	W02006/056087	(74) 代理人	100102842
(87) 国際公開日	平成18年6月1日 (2006.6.1)		弁理士 葛和 清司
(31) 優先権主張番号	0425661.6	(74) 代理人	100119024
(32) 優先日	平成16年11月23日 (2004.11.23)		弁理士 望月 史郎
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100124969
			弁理士 井上 洋一
		(74) 代理人	100135943
			弁理士 三橋 規樹
		(74) 代理人	100133134
			弁理士 高河原 芳子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボキサミドおよびその使用

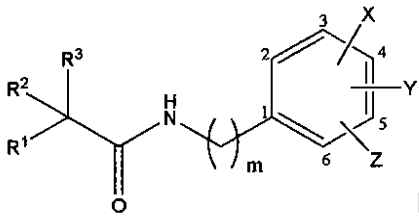
## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  および  $m$  は、明細書中で与えられたものと同じ意味を有する) で表される冷却化合物に関する。本発明はさらに、それらの製造のための方法、およびそれらを含む製品組成物に関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】



式中、Xは $(CH_2)_n - R$ であり、式中、Rは少なくとも1つの自由電子対を含む基であり、nは、0または1であり、

YおよびZは、独立して、H、OH、C1～C4アルキル、C1～C4アルコキシから選択されるか、または、Zは、H、OH、C1～C4アルキルまたはC1～C4アルコキシであり、

XおよびYは、一緒に、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-N=CH-O-$ 、 $-N=CH-NH-$ 、および $-N=CH-S-$ からなる群から選択される二価の基を形成し、これが、これらが結合している炭素原子と一緒に5員環を形成し、

mは、0または1であり、

$R^1$ は、H、C1～C4アルキルであり、

$R^2$ および $R^3$ は、独立して、C1～C4アルキルを表し、

炭素原子の合計 $R^1 + R^2 + R^3$ が少なくとも6である

で表される化合物。

## 【請求項 2】

$R^2$ および $R^3$ が、独立して、分枝C3またはC4アルキルを表す、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^1$ がHまたはメチルであり、 $R^2$ がイソプロピルであり、 $R^3$ がイソプロピルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 4】

Rが、Cl、F、Br、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、 $NO_2$ 、アセチル、 $SO_2$ 、 $NH_2$ 、CHO、COOH、C1～C4アルキルカルボン酸塩、C1～C4アルキルカルボキサミド、および、N、SおよびOからなる群から選択される2個または3個以上のヘテロ原子を含む5員複素環からなる群から選択される、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 5】

N-(4-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-シアノフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-メトキシフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-シアノメチル-フェニル)-2-メチル-2-イソプロピル-イソバレルアミド、4-(2-イソプロピル-2,3-ジメチル-ブチルアミノ)-安息香酸イソプロピルエステル、N-(4-メトキシフェニル)2-イソプロピル-イソバレルアミド、N-(2-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド、N-パニリル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、N-パニリル2-イソプロピル-イソバレルアミド、N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、およびN-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル2-イソプロピルイソバレルアミドからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 6】

請求項1～5のいずれかに記載の式Iの化合物の、冷却剤としての使用。

## 【請求項 7】

請求項1～5のいずれかに記載の式Iの化合物を含む製品を口または皮膚に適用するこ

とによる、口または皮膚に冷却効果をもたらす方法。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の化合物の群から選択される少なくとも 1 種の化合物を含む、口または皮膚に冷却効果をもたらす製品。

【請求項 9】

製品基剤と、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 I の冷却化合物またはその混合物の有効量とを含む、局所用製品、オーラルケア製品、ノーズケア製品、化粧品、摂取可能な製品およびチューインガムからなる群から選択される製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、冷却化合物、すなわち、皮膚および口の粘膜に生理的冷却効果をもたらす化合物に関する。本発明はさらに、それらの製造方法およびそれらを含む製品組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

香辛料および香料業界では、使用者に心地よい冷却効果を提供するユニークな冷却特性を有するとともに、種々の製品、特に摂取可能な製品および局所用製品に適した化合物に対する継続的な需要がある。

英国特許 GB 1,421,744 は、生理的冷却効果を有する、単純な N - 置換アミドの発見を報告している。これらの化学品は、完全に合成的に製造できるため、用途が広い。その出発材料は、米国特許 US 4,150,052 に記載の N - 置換 p - メンタンカルボキサミドとは対照的に、天然の給源に依存しない。

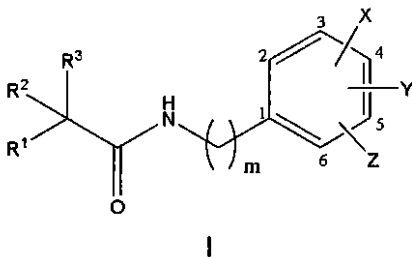
20

【発明の開示】

【0003】

今回、カルボキサミドの特定の種類が強い冷却効果を示すことが見出された。したがって本発明は、その側面の 1 つにおいて、冷却剤としての式 I の化合物の使用に関する。

【化 1】



30

式中、X は  $(CH_2)_n - R$  であり、式中、R は少なくとも 1 つの自由電子対を含む基であり、n は、0 または 1 であり、

Y および Z は、独立して、H、OH、C1 ~ C4 アルキル、C1 ~ C4 アルコキシから選択されるか、または、Z は、H、OH、C1 ~ C4 アルキルまたは C1 ~ C4 アルコキシであり、

40

X および Y は、一緒に、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-N=CH-O-$ 、 $-N=CH-NH-$ 、および  $-N=CH-S-$  からなる群から選択される二価の基を形成し、これが、これらが結合している炭素原子と一緒に 5 員環、すなわち、1,3-ジオキサラン環、1,3-オキサゾール環、1,3-ジアゾール環または 1,3-チアゾール環をそれぞれ形成し、m は、0 または 1 であり、

R<sup>1</sup> は、H、C1 ~ C4 アルキル、好ましくは H またはメチルであり、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、C1 ~ C4 アルキル、好ましくは分枝 C3 または C4 アルキルを表し、

炭素原子の合計  $R^1 + R^2 + R^3$  が少なくとも 6 である。

50

## 【0004】

少なくとも1つの自由電子対を含む基は、好ましくはハロゲン、例えばC1、FおよびBr、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、NO<sub>2</sub>、アセチル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、C1~C4アルキルカルボン酸塩、例えばCOOCH<sub>3</sub>およびCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C1~C4アルキルカルボキサミド、例えばCONHCH<sub>3</sub>、および、N、SおよびOからなる群から選択される2個または3個以上のヘテロ原子を含む5員複素環、例えばジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾールおよびチアゾールから選択される。

R<sup>1</sup>が水素であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がイソプロピルである式Iの化合物、またはR<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がイソプロピルである化合物が特に好ましい。

式Iの好ましい化合物はまた、Xが2、4または6位にある、すなわちオルトまたはパラにある化合物である。最も好ましい化合物は、Xが2、4または6位にあり、YおよびZが、独立して、水素、ヒドロキシ、メトキシまたはメチルを表すものである。

10

## 【0005】

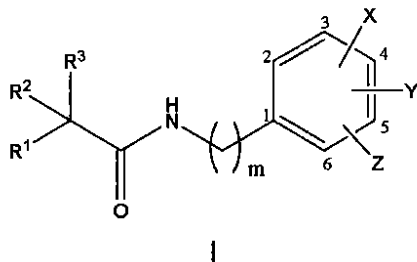
驚くべきことに、本発明者らは、本発明の特定の化合物が、本発明の化合物とは化学的な関連性が低いとみなすことができるWS23(N, 2, 3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド)よりもさらに強い冷却効果を示すことを見出した。我々の知る限りでは、WS23はGB 1,421,744に開示された唯一の化合物であり、これは市販されており、したがって、比較化合物として選択した。したがって、最も好ましいのは、mが0であり、nが0であり、Xが、シアノ、メトキシおよびカルボン酸メチル(COOCH<sub>3</sub>)からなる群から選択される式Iの化合物である。また好ましいのは、mおよびnが0であり、XおよびYが一緒になってO-CH<sub>2</sub>-Oである、すなわち、XおよびYが、これらが結合している炭素原子と一緒にジオキソール環を形成している、式Iの化合物である。

20

## 【0006】

本発明の化合物はこれまで文献に記載されたことはなく、したがって、本発明は、さらなる側面において、式I

## 【化2】



30

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m、X、YおよびZは、上記と同じ意味を有する、で表される化合物に関する。

## 【0007】

特に好ましい式Iの化合物は、N-(4-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-シアノフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-メトキシフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、N-(4-シアノメチル-フェニル)-2-メチル-2-イソプロピル-イソバレルアミド、4-(2-イソプロピル-2,3-ジメチル-ブチルアミノ)-安息香酸イソプロピルエステル、N-(4-メトキシフェニル)2-イソプロピル-イソバレルアミド、N-(2-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド、N-バニリル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド、および、N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミドである。

40

本発明の範囲に含まれる他の化合物の例は、N-バニリル2-イソプロピル-イソバレルアミドおよびN-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル2-イソプロピルイソバレルアミドである。

## 【0008】

50

本発明の化合物は、冷却感を与えるために口または皮膚に適用される製品に使用することができる。「適用する」は、接触の任意の形態、例えば経口摂取、または、タバコ製品の場合は吸入を意味する。皮膚への適用の場合、それは例えば、化合物をクリームまたは膏薬に、または噴霧可能な組成物に含ませることによってもよい。したがって、本発明はまた、口または皮膚に、上記化合物を含む製品を適用することによる、口または皮膚に冷却効果をもたらす方法を提供する。

【0009】

口に適用される製品は、経口摂取されて嚥下される食品および飲料、ならびに、その栄養的価値以外の理由で摂取される製品、例えば錠剤、マウスウォッシュ、のどスプレー、歯みがきおよびチューインガムを含んでもよい。皮膚に適用される製品は、医学的理由またはその他の理由のためであるかに関わらず、人体の皮膚に適用できる香水、化粧品、ローション、油および軟膏から選択してもよい。したがって、本発明は、さらなる側面において、組成物であって、同組成物が接触する皮膚または粘膜の部分における冷受容器を刺激し、それによって所望の冷却効果をもたらすのに十分な、式Iの化合物またはその混合物の量を含む前記組成物に関する。冷却効果は、粘膜、例えば口粘膜に、5000ppm未満、好ましくは300~3000ppmの式Iの化合物を含む液体製品の適用により達成することができる。

10

【0010】

したがって、本発明はさらに、製品基剤と式Iの冷却化合物またはその混合の有効量とを含む、局所用製品、オーラルケア製品、ノーズケア製品、化粧品、摂取可能な製品およびチューインガムからなる群から選択される最終製品に関する。

20

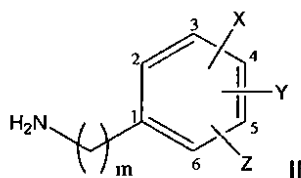
本発明の化合物は、単独で、または、当該技術分野で知られている他の冷却化合物、例えばメントール、メントン、イソプレゴール、N-エチルp-メンタンカルボキサミド(Ws-3)、N,2,3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド(Ws-23)、乳酸メンチル、コハク酸モノメンチル(Physcool(商標))、グルタル酸モノメンチル、O-メンチルグリセリン(CoolAct(商標)10)および2-sec-ブチルシクロヘキサノン(Freskomenthe(商標))と組み合わせて用いることができる。

【0011】

式Iの化合物は、一般式 $R^1R^2R^3C-COOH$ の酸を対応する酸塩化物に塩素化し、これをさらに式II

30

【化3】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ 、 $m$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は、式Iの化合物のために付与したのと同じ意味を有する、

で表されるアミンと、当該技術分野でよく知られた処理条件下で反応させることにより製造することができる。式 $R^1R^2R^3C-COOH$ の酸の一部は市販されている。一般に、これらは例えば、Tetrahedron, 1980, 36(6), 775-7またはJournal of Chemical Research, 1978, 2, 46に記載の方法により製造することができる。

40

これから本発明を、以下の非限定例によってさらに説明する。

【0012】

例1：N-(4-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレリルアミド

フラスコに、5.9g(50mmol)の4-アミノベンゾニトリル、4mlのピリジンおよび100mlのMTEを加えた。この混合物に、8gの2-イソプロピルイソバレリルクロリドを、5分間にわたって滴加した。反応混合物を24時間攪拌した。反応混合物に、50mlの水を加えた。混合物を分離した。有機層を、50mlの水および50

50

m l の塩水で洗浄した。有機層を、M g S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を真空下で蒸発させて粗生成物を得、これをヘキサンから再結晶化して 1 0 g の所望の産物を得た。

【化 4】

MS: 244([M<sup>+</sup>]), 229, 99, 57

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.68 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.77 (t, 1H), 1.01 (d, 6H), 0.99 (d, 6H).

【 0 0 1 3 】

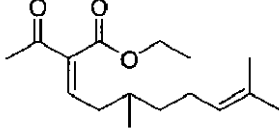
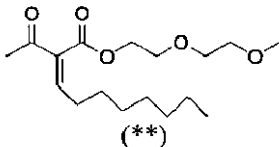
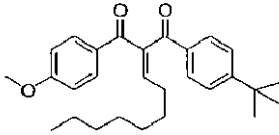
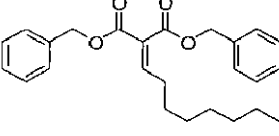
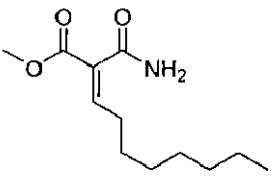
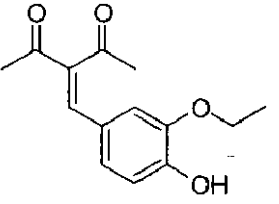
10

例 2 :

例 1 と同様の手順に従い、表 1 に列記した化合物を合成した。

【 0 0 1 4 】

【表 1】

	構造	物性 データ	<sup>13</sup> C-NMR CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz (主たる異性体のみ)	MS EI, 70 eV
2		沸点 127 / 0.07 [°C / mbar]	194.9 (s), 166.5 (s), 147.5 (d), 139.8 (s), 131.6 (s), 124.2 (d), 59.4 (t), 39.5 (t), 35.3 (t), 32.3 (d), 27.4 (t), 25.7 (q), 22.4 (q), 19.6 (q), 14.4 (q), 14.1 (q).	266 (29, M <sup>+</sup> ), 221 (27), 205 (26), 177 (29), 149 (20), 43 (100).
3		沸点 168-171°C / 0.08 [°C / mbar]	195.0 (s), 168.8 (s), 149.3 (d), 136.6 (s), 71.8 (t), 70.4 (t), 68.9 (t), 63.5 (t), 58.9 (q), 32.5 (t), 30.0 (t), 29.2 (t), 29.0 (t), 27.0 (t), 22.5 (t), 27.0 (q), 14.0 (q).	272 (<1), 239 (7), 195 (17), 137 (45), 124 (27), 59 (94), 45 (100).
4		*	194.1 (s), 192.8 (s), 163.9 (s), 156.2 (s), 147.9 (d), 141.9 (s), 133.3 (s), 131.7 (d), 130.3 (s), 129.5 (d), 125.4 (d), 123.7 (d), 55.5 (q), 35.1 (s), 31.6 (t), 31.1 (q), 31.0 (t), 31.0 (t), 29.2 (t), 28.9 (t), 22.5 (t), 14.0 (q).	420 (24, M <sup>+</sup> ), 363 (95), 335 (39), 279 (36), 255 (35), 161 (91), 150 (97), 135 (100).
5		*	165.3 (s), 163.8 (s), 151.1 (d), 135.6 (s), 135.4 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 128.0 (d), 67.0 (t), 66.9 (t), 31.7 (t), 29.9 (t), 29.2 (t), 28.9 (t), 28.3 (t), 22.6 (t), 14.1 (q).	394 (5, M <sup>+</sup> ), 200 (16), 197 (20), 179 (77), 123 (15), 109 (12), 91 (100).
6		*	166.8 (s), 166.2 (s), 155.3 (d), 127.3 (s), 52.3 (q), 31.6 (t), 30.4 (t), 30.0 (t), 29.2 (t), 28.9 (t), 22.6 (t), 14.0 (q).	227 (3, M <sup>+</sup> ), 210 (19), 178 (39), 168 (37), 153 (62), 139 (65), 113 (92), 81 (93), 41 (100).
7		* 融点 126-128°C, 白色の固体	206.4 (s), 196.4 (s), 148.4 (s), 146.0 (s), 140.6 (s), 140.1 (d), 125.0 (s), 125.0 (d), 114.9 (d), 112.2 (d), 64.6 (t), 31.7 (q), 26.3 (q), 14.7 (q).	248 (30, M <sup>+</sup> ), 233 (8), 2019 (4), 205 (11), 191 (11), 177 (11), 163 (25), 145 (11), 43 (100).

10

20

30

40

【表 2】

	構造	$^{13}\text{C-NMR}$ $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz	MS EI, 70 eV
9		(主たる異性体) 203.2 (s), 202.2 (s), 171.9 (s), 69.5 (d), 69.5 (d), 62.1 (t), 30.0 (q), 30.0 (q), 13.9 (q).	-
10		201.9 (s), 201.3 (s), 171.9 (2 s), 167.6 (s), 167.5 (s), 69.9 (d), 69.2 (d), 62.2 (2 t), 61.9 (2 t), 61.8 (d), 61.6 (d), 30.0 (2 q), 14.0 (2 q).	233 (<1, $[\text{M}+1]^+$ ), 159 (3), 143 (3), 130 (8), 117 (20), 102 (6), 88 (21), 85 (19), 43 (100).
11		194.7 (s), 193.2 (s), 172.0 (s), 171.8 (s), 167.7 (s), 167.4 (s), 136.2 (s), 136.0 (s), 133.9 (d), 133.8 (d), 128.8 (2 d), 128.5 (2 d), 70.6 (d), 69.9 (d), 62.2 (t), 62.0 (t), 62.0 (t), 61.9 (t), 56.8 (2 d), 14.0 (q), 13.9 (q).	294 (<1, $\text{M}^+$ ), 276 (<1), 221 (5), 192 (17), 147 (7), 105 (100).
12		204.5 (s), 204.4 (s), 172.0 (2 s), 167.7 (s), 167.5 (s), 70.0 (d), 69.3 (d), 62.1 (t), 61.9 (t), 61.8 (t), 61.0 (d), 60.9 (d), 44.7 (t), 44.6 (t), 16.7 (2 t), 14.0 (q), 13.9 (q), 13.5 (q), 13.4 (q).	260 (<1, $\text{M}^+$ ), 201 (2), 190 (8), 187 (21), 173 (14), 143 (16), 117 (35), 71 (100).
13		201.7 (s), 201.5 (s), 172.1 (2 s), 166.7 (s), 166.5 (s), 83.2 (s), 83.0 (s), 70.0 (d), 69.2 (d), 62.7 (d), 62.4 (d), 62.1 (t), 30.0 (q), 29.9 (q), 27.8 (q), 14.1 (q), 14.0 (q).	261 (<1, $[\text{M}+1]^+$ ), 204 (5), 187 (59), 169 (5), 161 (21), 131 (82), 117 (66), 71 (86), 57 (100).

10

20

30

40

## 【0016】

## 例 3 : 冷却効果

化合物の冷却強度は、4～8人の訓練されたパネルにより、以下に記載する等強度法に従って決定した。

種々の濃度の化学物質の水溶液を用意し、試験を行った。各溶液の冷却強度は、2 ppmの参照化合物、すなわち、N, 2, 3-トリメチル-2-イソプロピルブタンアミド (WS23) の水溶液の冷却強度と比較した。結果を下記リストに示す。

## 【0017】

50

【表 3】

例	化学名	冷却強度比
例 1	N-(4-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド	1.3
例 2A	N-(4-シアノフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	1.5
例 2B	N-(4-メトキシフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	1.1
例 2C	N-(4-シアノメチルフェニル)-2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	0.2
例 2D	4-(2-イソプロピル-2,3-ジメチル-ブチルアミノ)-安息香酸メチルエステル	1.4
例 2E	N-(4-メトキシフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド	1.1
例 2F	N-(2-シアノフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド	1.7
例 2G	N-(2,4-ジメトキシフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	0.9
例 2H	N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	0.9
例 2I	N-バニリル2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド	0.8

10

## 【0018】

## 例 4 : マウスウォッシュへの応用

【表 4】

アルコール95%	177mL
ソルビトール70%	250 g
N-(4-シアノメチルフェニル)2-イソプロピルイソバレルアミド(1%アルコール溶液)	50mL
ペパーミントオイル、テルペンレス	0.300 g
サリチル酸メチル	0.640 g
オイカリプトール	0.922 g
チモール	0.639 g
安息香酸	1.500 g
Pluronic(登録商標)F127	5.000 g
サッカリンナトリウム	0.600 g
クエン酸ナトリウム	0.300 g
クエン酸	0.100 g
水	q.s. 1リットル

20

30

Pluronic(登録商標)F127は、二官能性ブロックコポリマー界面活性剤である(BASFの商標)。

全ての成分を混合した。得られた溶液の30mlを口に入れ、口内を往復させ、うがいをして吐き出した。口および唇の各所で、強い冷感が感じられた。

## 【0019】

## 例 5 : 歯みがきへの応用

【表 5】

味または香りのない不透明な歯用基礎ゲル	97.000 g
N-(4-シアノフェニル)2-メチル-2-イソプロピルイソバレルアミド(2%PG*溶液)	2.500g
ペパーミントオイル、テルペンレス	0.500g

50

\* P G = プロピレングリコール

化学品を歯用ゲル (toothgel) に混合し、そして、1 g の歯用ゲルを歯ブラシに付け、パネリストの歯を磨いた。口を水でゆすぎ、水を吐き出した。パネリストにより、強い、氷のような冷感が、口の全ての領域で感じられた。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/CH2005/000687
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07C255/50 C07C233/25 A61K8/42		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 457 671 A (WILKINSON SWORD LTD) 8 December 1976 (1976-12-08) claim 1, 5, 22, 23; page 4, lines 12-20; table I,II -----	1-9
Y	US 4 230 688 A (ROWSSELL ET AL) 28 October 1980 (1980-10-28) claim 1-15; table -----	1-9
Y	US 4 136 163 A (WATSON ET AL) 23 January 1979 (1979-01-23) claim 1-12; table -----	1-9
X	WO 99/64394 A (SCHERING CORPORATION; DUGAR, SUNDEEP; NEUSTADT, BERNARD, R; STAMFORD,) 16 December 1999 (1999-12-16) table 1, example 1AP -----	1
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  5 April 2006		Date of mailing of the international search report  21/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Grammenoudi, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/CH2005/000687
---

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 06 237 A1 (AGFA-GEVAERT AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 20 August 1998 (1998-08-20) page 3, compound I-2; page 5, compound I-6; page 6, compound I-10	1
X	EP 0 100 615 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 15 February 1984 (1984-02-15) table 2, compound No. 67	1
X	EP 1 269 979 A (L'OREAL) 2 January 2003 (2003-01-02) example 3, 5	1
X	EP 0 043 285 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD) 6 January 1982 (1982-01-06) table 1, Hapten No. 3	1
X	FR 1 507 886 A (LABORATOIRES J. BERTHIER SOCIETE ANONYME) 29 December 1967 (1967-12-29) table, entries 1-5, 7, 8, 10-12, 18	1,4
X	FR 8 121 M (AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE) 3 August 1970 (1970-08-03) claim 1, example 2-4	1,4
X	DE 19 21 841 A1 (CIBA AG) 20 November 1969 (1969-11-20) page 13, table, compound No. 7	1
X	US 3 941 581 A (TEACH ET AL) 2 March 1976 (1976-03-02) table I, compound No. 85, 86, 178, 185, 203, 209, 211	1-4
X	EP 1 020 439 A (JAPAN TOBACCO INC) 19 July 2000 (2000-07-19) table 1, example 5	1
X	US 3 885 947 A (BAKER ET AL) 27 May 1975 (1975-05-27) table 1, compound No. 16	1
X	QIANG LU, ET AL.: "Zn <sup>2+</sup> -CHELATING MOTIF-TETHERED SHORT-CHAIN FATTY ACIDS AS NOVEL CLASS OF HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 2, 2004, pages 467-474, XP002375296 figure 1, derivatives 1-10	1

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/CH2005/000687

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEAN-LOUIS BENOIT-GUYOD, ET AL.: "PREPARATION DE NOUVEAUX AMIDES DE L'ACIDE Di-n-PROPYL-ACETIQUE" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, vol. 6, 1965, pages 1660-1661, XP009063506 table, entries 20-25	1,4
X	JEAN L. BENOIT-GUYOD ET AL.: "DERIVES DE L' ACIDE DIPROPYLACETIQUE. III. NOUVEAUX AMIDES ET ESTERS" CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 3, no. 5, 1968, pages 336-342, XP009063542 table I, No. 67-70	1,4
X	JEAN L. ET M. BENOIT-GUYOD ET AL.: "DERIVES DE L' ACIDE DIPROPYLACETIQUE. IV. ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTIVITE ANTALGIQUE DE QUELQUES DIPROPYLACETANILIDES SUBSTITUES" CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 4, no. 1, 1969, pages 17-20, XP009063543 table I-III	1,4
X	DATABASE BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002375299 Database accession no. BRN 2997039, 2998580 abstract & SACHER ET AL: J. AGRIC. FOOD CHEM., vol. 20, 1972, page 354,	1
X	DATABASE BEILSTEIN INSTITUT ZUR FÖRDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE; XP002375300 Database accession no. BRN 3367257 abstract & JONES ET AL: J.CHEM.SOC., vol. 127, 1925, page 2597,	1
A	WATSON H R ET AL: "NEW COMPOUNDS WITH THE MENTHOL COOLING EFFECT" JOURNAL OF THE SOCIETY COSMETIC CHEMISTS, NEW-YORK, NY, US, vol. 29, no. 4, 1978, pages 185-200, XP009045124 whole document	1-9
P,X	WO 2005/041684 A (SENOMYX INC) 12 May 2005 (2005-05-12) page 134, compound A50	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH2005/000687**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CH2005/000687

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1457671	A	08-12-1976	AU 7754875	29-07-1976
			CA 1055772	05-06-1979
			DE 2503555	14-08-1975
			DK 31575	22-09-1975
			FR 2272610	26-12-1975
			JP 50111264	01-09-1975
			NL 7501135	04-08-1975
US 4230688	A	28-10-1980	AU 468442	15-01-1976
			AU 5442973	17-10-1974
			BE 798312	17-10-1973
			CA 984745	02-03-1976
			DE 2317538	31-10-1973
			DE 2366423	23-09-1982
			FR 2180942	30-11-1973
			GB 1421743	21-01-1976
			HK 43179	06-07-1979
			JP 1259130	12-04-1985
			JP 49019043	20-02-1974
			JP 59035940	31-08-1984
			NL 7305509	22-10-1973
			US 4296255	20-10-1981
			ZA 7302515	27-02-1974
US 4136163	A	23-01-1979	NONE	
WO 9964394	A	16-12-1999	AT 232200	15-02-2003
			AU 4317899	30-12-1999
			CA 2334298	16-12-1999
			CN 1311773	05-09-2001
			DE 69905248	13-03-2003
			DE 69905248	29-01-2004
			EP 1086078	28-03-2001
			ES 2188264	16-06-2003
			HU 0103796	28-02-2002
			JP 2002517483	18-06-2002
			ZA 200006992	25-02-2002
			DE 19706237	A1
EP 0100615	A	15-02-1984	DE 3373810	29-10-1987
			JP 59084804	16-05-1984
			JP 59042304	08-03-1984
			JP 59031743	20-02-1984
			US 4666943	19-05-1987
EP 1269979	A	02-01-2003	DE 60207330	22-12-2005
			FR 2826365	27-12-2002
			JP 2003095909	03-04-2003
			US 2003031691	13-02-2003
EP 0043285	A	06-01-1982	DE 3161834	09-02-1984
			JP 1015826	20-03-1989
			JP 1531636	24-11-1989
			JP 57014748	26-01-1982
			US 4443365	17-04-1984
FR 1507886	A	29-12-1967	US 3555091	12-01-1971

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CH2005/000687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 8121	M	03-08-1970	NONE
DE 1921841	A1	20-11-1969	BE 732512 A 05-11-1969 CH 493198 A 15-07-1970 FR 2007905 A5 16-01-1970 GB 1287753 A 06-09-1972 NL 6906848 A 10-11-1969
US 3941581	A	02-03-1976	NONE
EP 1020439	A	19-07-2000	AU 728979 B2 25-01-2001 AU 5781898 A 08-09-1998 BR 9807222 A 23-05-2000 CA 2280708 A1 20-08-1998 CN 1252053 A 03-05-2000 HU 0002483 A2 28-05-2001 ID 22667 A 02-12-1999 IL 131250 A 15-12-2004 JP 2894445 B2 24-05-1999 JP 11049743 A 23-02-1999 WO 9835937 A1 20-08-1998 NO 993869 A 23-09-1999 NZ 337122 A 23-02-2001 RU 2188631 C2 10-09-2002 SK 109599 A3 16-05-2000 TW 577865 B 01-03-2004 US 6426365 B1 30-07-2002
US 3885947	A	27-05-1975	NONE
WO 2005041684	A	12-05-2005	WO 2005015158 A2 17-02-2005

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード ( 参考 )  
 A 2 3 L 1/30 (2006.01) A 2 3 L 1/30 Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ギャロパン, クリストフ  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 0 6 9、ウェスト チェスター、ローリング メドウズ ドライブ 7 2 3 2

(72) 発明者 フラー, シュテファン, ミヒヤエル  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 0 2、シンシナティ、メイン ストリート ユニット 4 0 1 1 3 3 6

(72) 発明者 スラック, ジェイ, パトリック  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 1 4 0、ラブランド、ストーンブリッジ ドライブ 9 9 2 5

(72) 発明者 クラウェック, パブロ, ヴィクター  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 4 9、シンシナティ、アイアンウッド コート 1 1 3 1 1

(72) 発明者 コール, ルシェンヌ  
 アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 2 4 0、シンシナティ、フェルスメア エルエヌ, 1 6 7 5

F ターム ( 参考 ) 4B014 GB13 GK12 GL03  
 4B018 MD07 ME14 MF10  
 4C083 AA122 AC102 AC122 AC132 AC302 AC312 AC342 AC472 AC641 AC642  
 AC862 AD092 CC02 CC41 DD23 DD27 DD41 EE06 EE31 EE50  
 FF01  
 4H006 AA01 AA03 AB12 AC53 BA92 QN30