

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/495



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01808997.6

A61K 31/47 A61K 31/195
C07D241/18 C07D217/02
C07D261/12 C07D263/36
C07D275/03 C07D277/34
C07D233/70 C07D471/04

[43] 公开日 2003 年 7 月 2 日

[11] 公开号 CN 1427721A

[22] 申请日 2001.5.4 [21] 申请号 01808997.6
[30] 优先权
[32] 2000. 5. 5 [33] US [31] 60/201,943
[32] 2000.10. 4 [33] US [31] 60/238,084
[86] 国际申请 PCT/US01/14593 2001.5.4
[87] 国际公布 WO01/85170 英 2001.11.15
[85] 进入国家阶段日期 2002.11.4
[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 凯利·M·奥巴特
西格弗里德·B·克里斯坦森第四
雅克·布赖恩德

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 赵仁临 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 10 页

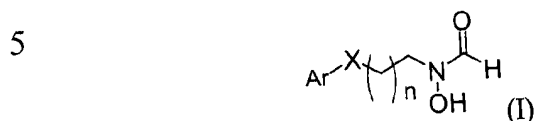
[54] 发明名称 肽脱甲酰基酶抑制剂

[57] 摘要

本发明提供了 PDF 抑制剂及其新颖的使用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式(I)的化合物：



其中：

X 是 O；

10 n 是整数 1 或 2

Ar 是选自氮杂吲哚基、吡嗪基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基和异喹啉基的芳基；所述芳基 Ar 可以任选地被一个、两个或三个选自下列的取代基取代：任选取代的 1 到 9 个碳原子的烷基或环烷基、卤素、1 到 9 个碳原子的烷氧基、羟基、氨基、1 到 9 个碳原子的羟烷基、
15 烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基分别是 1 到 9 个碳原子的，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、羧基和烷氧羰基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Ar 选自 3-苯基-5-氮杂吲哚和 5-异喹啉。

3. 权利要求 1 的化合物，选自：

N-甲酰基-N-羟基-2-[3-(5-氮杂吲哚)苯氧基]乙胺

20 N-甲酰基-N-羟基-2-(5-异喹啉氧基)乙胺。

4. 通过给药式(I)的化合物治疗细菌感染的方法，其中

X 是 C 或 O；

n 是 1 或 2

Ar 是选自苯基、氮杂吲哚基、吡啶基、吲哚基、喹啉基、吡嗪基、苯
25 硫代苯基、异噁唑基、异喹啉基、萘基、噁唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、
呋喃基、哒嗪基、噻吩基、苯并呋喃基、咪唑基和噻唑基的芳基；所述芳
基 Ar 可以任选地被一个、两个或三个选自下列的取代基取代：任选取代的
1 到 9 个碳原子的烷基或环烷基、卤素、1 到 9 个碳原子的烷氧基、羟基、
氨基、1 到 9 个碳原子的羟烷基、烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基分别是 1
30 到 9 个碳原子的，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、氮杂吲哚基、羧
基和烷氧羰基。

5. 权利要求 4 的方法, 其中 Ar 选自:

3-苯基-5-氮杂吲哚、7-喹啉、5-异喹啉、苯基、3-甲基-2-吡啶基、2-三
氟甲基苯基、3-溴苯基、2-苄氧基苯基、3-氯-4-氟苯基、3,5-二氯苯基、2,3-
二氯苯基、4-(3-甲基丙酸基)苯基、4-乙酰基苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-
5 4-甲基苯基、萘、2,4,5-三氟苯基、2-氯苯基和 3-羟基苯基。

6. 权利要求 5 的方法, 其中化合物选自:

N-甲酰基-N-羟基-2-[3-(5-氮杂吲哚)苯氧基]乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(7-喹啉氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(5-异喹啉氧基)乙胺;
10 N-甲酰基-N-羟基-3-苯基丙胺;
N-甲酰基-N-羟基-4-苯基丁胺;
N-甲酰基-N-羟基-3-(3-甲基-2-吡啶基)丙胺
N-羟基-(2-苄氧乙基)甲酰胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-三氟甲基苯氧基)乙胺;
15 N-甲酰基-N-羟基-2-(3-溴苯氧基)乙胺
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-苄氧基苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(3,5-二氯苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(2,3-二氯苯氧基)乙胺;
20 N-甲酰基-N-羟基-2-[4-(3-甲基丙酸基)苯氧基]乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(4-乙酰基苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙胺; 和
N-甲酰基-N-羟基-2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(萘-1-氧基)乙胺
25 N-甲酰基-N-羟基-2-(萘-2-氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙胺;
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-氯苯氧基)乙胺
N-甲酰基-N-羟基-2-(3-羟基苯氧基)乙胺

7. 权利要求 6 的治疗细菌感染(包括呼吸道感染(RTI)和/或格兰氏阳性
30 TPP(葡萄球菌、链球菌和肠球菌))的方法。

肽脱甲酰基酶抑制剂

5 发明领域

本发明涉及新颖的抗菌化合物的用途，以及含有作为肽脱甲酰基酶抑制剂的这些化合物的药物组合物。

发明背景

10 细菌引发物甲硫氨酰 tRNA 可以被甲硫氨酰 tRNA 转甲酰基酶(FMT)修饰，产生甲酰基-甲硫氨酰 tRNA。然后将甲酰基甲硫氨酸(f-met)结合到新合成的多肽的 N-末端。然后，多肽脱甲酰基酶(PDF 或 Def)将初级转移产物脱甲酰基化，生成 N-甲硫氨酰基多肽。大多数的细胞内蛋白质被甲硫氨酸氨基肽酶(MAP)进一步处理，产生成熟的肽和游离的甲硫氨酸，所述游离的
15 甲硫氨酸是可循环的。PDF 和 MAP 都是细菌生长必需的，而 PDF 是 MAP 活性所需的。该反应系列称为甲硫氨酸循环(图 1)。

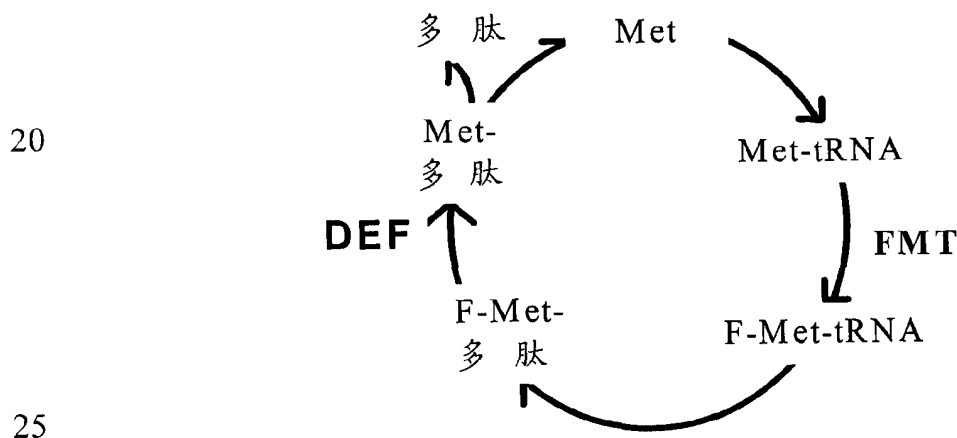


图 1. 甲硫氨酸循环

迄今为止，在细菌中、在含叶绿体的植物中、在小鼠和人体中已发现多肽脱甲酰基酶的同源基因。植物蛋白是核编码，但显示携带有叶绿体定位信号。这与观察到的叶绿体 RNA 和蛋白质合成过程与真细菌的合成过程
30 高度相似是一致的。迄今为止，尚没有任何信息证明哺乳动物 PDF 基因同

系物的蛋白质表达或这种蛋白质的功能性作用(Meinzel T.2000,Parasitology Today,16(4),165-168)。

在所有真细菌中都发现了多肽脱甲酰基酶,而且其对于高覆盖基因组序列信息是有效的。PDF 同系物中的序列差异很大,在较远的相关序列中
5 仅仅 20% 一致。但是,活性位点周围的保留很高,有几个完全保留的残基,包括配位活性位点金属所需的一个半胱氨酸和两个组氨酸(Meinzel,T.等,1997,Journal of Molecular Biology,267,749-761)。

PDF 被认为是有吸引力的抗菌靶,因为已经证明这种酶是细菌体外生长所必需的(Mazel,D.等,EMBO J.13(4),914-923,1994),但不参与真核细胞的
10 蛋白质合成(Rajagopalan 等,J.Am.Chem.Soc.119,12418-12419,1997),并且在原核生物中普遍存在(Kozak,M.Microbiol.Rev.47,1-45,1983)。所以,PDF 抑制剂可能作为广谱抗菌剂。

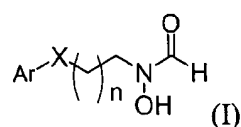
发明概述

15 本发明涉及下式(I)所示的新颖抗菌化合物,及其作为 PDF 抑制剂的用途。

本发明进一步提供了在动物,包括人体中抑制 PDF 的方法,包括按照下文所说明的,向需要治疗的受治疗者给药有效量的式(I)化合物。

20 发明的详细说明

用于本发明方法的化合物选自下式(I):



25

其中 X 是 C 或 O;

n 是 1 或 2

Ar 是选自苯基、氮杂吲哚基、吡啶基、吲哚基、喹啉基、吡嗪基、苯硫代苯基、异噁唑基、异喹啉基、萘基、噁唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、
30 呋喃基、哒嗪基、噻吩基、苯并呋喃基、咪唑基和噻唑基的芳基;所述芳基 Ar 可以任选地被一个、两个或三个选自下列的取代基取代:任选取代的

1 到 9 个碳原子的烷基或环烷基、卤素、1 到 9 个碳原子的烷氧基、羟基、氨基、1 到 9 个碳原子的羟烷基、烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基分别是 1 到 9 个碳原子的，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基、氮杂吡啶基、羧基和烷氧羰基。

- 5 此处使用的“烷基”是指通过 C-C 单键相连在一起的任选取代的烃基。烷基烃基可以是直链、支链或环状的、饱和或不饱和的。优选基团是直链的。优选基团是未取代的。优选基团是饱和的。烷基部分优选是 C₁₋₄ 烷基，更优选甲基。

- 10 此处使用的“芳基”是指带有至少一个具有共轭π电子体系的环的任选取代的芳基，其包含最多两个共轭或稠合的环系。“芳基”包括碳环芳基、杂环芳基和二芳基，所有这些基团均可任选取代。优选芳基部分是未取代的、单取代的、二取代的或三取代的苯基或萘基。

用于本发明的优选化合物选自：

- N-甲酰基-N-羟基-2-[3-(5-氮杂吡啶)苯氧基]乙胺；
15 N-甲酰基-N-羟基-2-(7-喹啉氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(5-异喹啉氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-3-苯基丙胺；
N-甲酰基-N-羟基-4-苯基丁胺；
N-甲酰基-N-羟基-3-(3-甲基-2-吡啶基)丙胺
20 N-羟基-(2-苯氧乙基)甲酰胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-三氟甲基苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(3-溴苯氧基)乙胺
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-苄氧基苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙胺；
25 N-甲酰基-N-羟基-2-(3,5-二氯苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(2,3-二氯苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-[4-(3-甲基丙酸基)苯氧基]乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(4-乙酰基苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙胺；和
30 N-甲酰基-N-羟基-2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙胺；
N-甲酰基-N-羟基-2-(萘-1-氧基)乙胺

N-甲酰基-N-羟基-2-(萘-2-氧基)乙胺;

N-甲酰基-N-羟基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙胺;

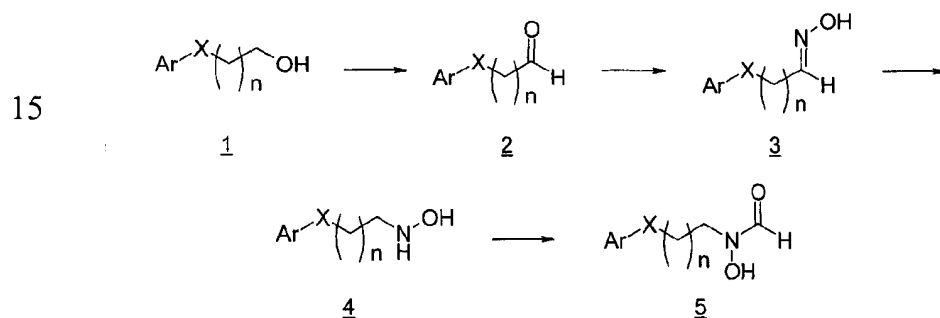
N-甲酰基-N-羟基-2-(2-氯苯氧基)乙胺

N-甲酰基-N-羟基-2-(3-羟基苯氧基)乙胺

- 5 在本发明中也包括药物可接受盐和配合物。优选盐酸盐、氢溴酸盐和三氟乙酸盐。本发明的化合物可含有一个或多个不对称碳原子，并且可以以外消旋体和旋光体存在。所有这些化合物和非对映异构体都在本发明考虑范围内。

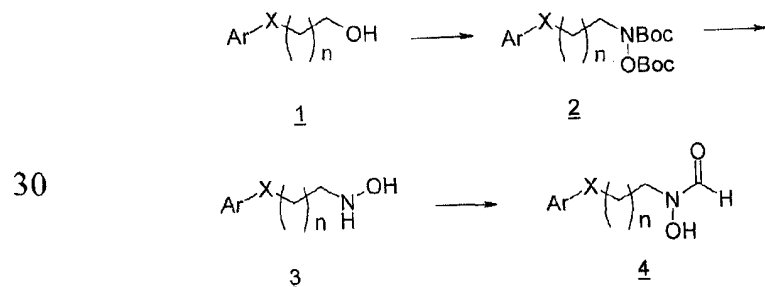
式 I 的化合物可以按照以下代表性方案制备，所述方案用于阐述使用的方法，但并不是用来限制在附加的权利要求中限定的本发明的范围。式 I 化合物，其中 X=C、O，可以通过类似方案 1 的方法制备。

方案 1



- 20 芳醛 2-方案-1 可以通过常规的方法，例如在 Swern 条件下氧化，由芳醇 1-方案-1 制备。肟 3-方案-1 的形成可以通过在例如吡啶的溶剂中，用羟基胺盐酸盐处理醛而完成。羟基胺 4-方案-1 可以通过在酸性条件下，用氰基硼氢钠还原肟而制备。最后，通过在例如二氯甲烷的溶剂中，用甲酸和乙酸酐形成的混合酐处理羟基胺，得到 N-甲酰基-N-羟基胺 5-方案-1。

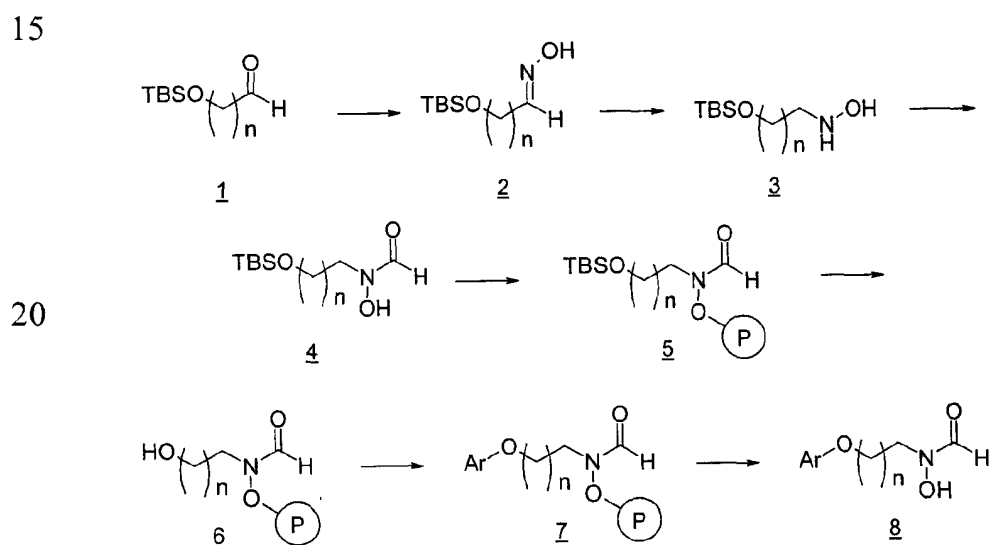
25 方案 2



另外，式 I 化合物，其中 $X=C$ 、 O ，可以通过类似方案 2 的方法制备。在 Mitsunobu 条件下，用 N-(叔丁氧基羰基氧基)氨基甲酸叔丁基酯处理芳醇 1-方案 2，得到二保护的羟基胺 2-方案-2。在 CH_2Cl_2 中用 TFA 去保护，然后如方案 1 所述，将胺甲酰化，得到 N-甲酰基-N-羟基胺 4-方案 2。

- 5 另外，式 I 化合物，其中 $X=O$ ，可以通过方案 3 所示的新颖的固相方法制备。在例如吡啶的溶剂中，用羟基胺盐酸盐处理醛 1-方案-3，可制备肟 2-方案-3。在酸性条件下，用氰基硼氢钠还原肟，制得羟基胺 3-方案-3，并用甲酸和乙酸酐制备的混合酐进行甲酰化，得到 N-甲酰基-N-羟基胺 4-方案-3。在例如二氯甲烷的溶剂中，使用例如三乙胺的碱，将 N-甲酰基-N-羟基胺 4-方案-3 加载到 2-氯-三苯甲基树脂上。然后在四氢呋喃中，使用氟化四丁基铵使树脂-结合的 5-方案-3 去保护，得到 6-方案-3。在 Mitsunobu 条件下，用芳醇处理游离羟基，随后通过从树脂(5% TFA/二氯甲烷)上分离，得到芳基 N-甲酰基-N-羟基胺 8-方案-3。

方案 3



对任何化学官能团的适当处理和保护，其它式(I)化合物的合成可以通过与上述和实验部分所述的类似方法完成。

为了将式(I)化合物或其药物可接受盐用于人和其他哺乳类动物的治疗，通常按照标准制药方法将其配制为药物组合物。

- 30 本发明化合物用于治疗细菌感染，包括但不限于呼吸道感染和/或格兰氏阳性感染。

式(I)化合物及其药物可接受盐可以以抗生素的标准方式给药,例如,口服、非肠道、舌下、皮肤、经皮肤、直肠、经由吸入或经由面颊给药。

在口服时具有活性的式(I)化合物及其药物可接受盐可以配制成糖浆、片剂、胶囊、乳剂和锭剂。糖浆制剂一般由化合物或盐在液态载体,例如乙醇、花生油、橄榄油、甘油或水中的悬浮液或溶液以及调味剂或着色剂组成。当组合物是药片形式时,可以使用常规用于制备固体制剂的任何药物载体。所述载体的例子包括硬脂酸镁、石膏粉、滑石、明胶、阿拉伯树胶、硬脂酸、淀粉、乳糖和蔗糖。当组合物是胶囊形式时,任何常规的包胶囊法都是合适的,例如在硬的明胶胶囊壳中使用上述载体。当组合物是软明胶壳胶囊时,可以考虑常规用于制备分散液或悬浮液的任何药物载体,例如含水树胶、纤维素、硅酸盐或油,并且混合到软明胶胶囊壳中。

典型的非肠道组合物由化合物或盐的灭菌含水或非水载体的溶液或悬浮液组成,所述载体任选地含非肠道用的油,例如聚乙二醇、聚乙亚烷基吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。

典型的吸入组合物是溶液、悬浮液或乳液的形式,可以以干粉形式给药,或使用常规的推进剂,例如二氯二氟甲烷或三氯氟代甲烷,以气雾剂形式给药。

典型的栓剂含有当以这种方式给药时具有活性的式(I)化合物或其药物可接受盐,以及粘合剂和/或润滑剂,例如聚乙二醇、明胶、可可脂或其他低熔点的植物蜡或脂肪,或其合成的类似物。

典型的皮肤和经皮肤制剂含有常规的含水或非水赋形剂,例如,乳油、软膏、洗剂或糊剂,或者以膏药、贴片或膜的形式。

优选组合物是单位剂量形式,例如片剂、胶囊或计量的气雾剂,这样病人能够以单个剂量使用。

口服的各剂量单位适合含有 0.1mg 到 500mg/Kg, 优选 1mg 到 100mg/Kg, 非肠道给药的各剂量单位适合含有 0.1mg 到 100mg/Kg 的以游离酸计的式(I)化合物或其药物可接受盐。鼻内给药的各单位剂量适合含有每人 1-400mg 和优选 10 到 200mg。局部制剂适合含有 0.01 到 5.0% 的式(I)化合物。

适合的口服的日给药方案是约 0.01mg/Kg 到 40mg/Kg 以游离酸计的(I)化合物或其药物可接受盐。适合的非肠道给药的日剂量是约 0.001mg/Kg 到

40mg/Kg 以游离酸计的(I)化合物或其药物可接受盐。适合的鼻内给药和口腔吸入的日给药方案是约 10 到 500mg/人。活性成分每日可给药 1 到 6 次,充分显示出所需的活性。

当按照本发明给药本发明的化合物时,没有不可接受的毒理学效果。

5 通过下面试验证明式(I)化合物的生物学活性:

生物试验:

使用 Lazennec & Meinnel 开发的连续酶联测定(1997)(“肽脱甲酰基酶的甲酸脱氢酶偶联的分光光度测定” Anal.Biochem.244,pp.180-182),加以小小的改进,于 25℃测量 S.Aureus 或 E.Coli PDF 活性。50 μL 反应混合物中
10 含 50mM 磷酸钾缓冲液 (pH7.6), 15 mM NAD, 0.25U 甲酸脱氢酶。包含底物多肽, f-Met-Ala-Ser, 浓度 K_M 。加入 10nM PDF(Def1)酶引发反应,在 340nm 监测吸光度 20 分钟。

抗菌活性测定:

使用国际临床标准委员会(NCCLS)推荐的方法,文献 M7-A4,“用于
15 细菌有氧生长的稀释液敏感性试验方法”(在此引作参考),通过肉汤微稀释测定全细胞抗菌活性。在从 0.06 到 64mcg/ml 范围内的连续二倍稀释液中测试化合物。在测定中评估 12 个菌种的面板。该面板含有下列实验室菌种:金黄色葡萄球菌属、肺炎链球菌 R6、化脓性链球菌 CN10、粪肠球菌 I、流感嗜血杆菌 Q1、大肠杆菌 DC0、大肠杆菌 EES、大肠杆菌 7623(AcrAB+)、
20 大肠杆菌 120(AcrAB-)、肺炎杆菌 E70、铜绿假单胞菌 K799wt 和白色假丝酵母 GRI681。测定最小抑制浓度(MIC)作为抑制可见生长的化合物的最低浓度。使用反光镜读数器帮助测定 MIC 终点。

下面的实施例是说明性的但不限制本发明的实施方案。

N-甲酰基-N-羟基-4-苯基丁胺,

25 1a.向 0℃的 4-苯基丁醇(1g)的二氯甲烷(35mL)溶液中加入 PDC(7.5g)。得到的悬浮液在室温下搅拌 2 小时。然后通过硅胶填料过滤反应溶液,浓缩滤液并快速色谱纯化残余物(20%乙酸乙酯/己烷),得到无色油状的 4-苯基丁醛(237mg)。

1b. 用羟基胺盐酸盐(134mg))处理 4-苯基丁醛(237mg)的吡啶溶液(3mL)
30 并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应溶液并用 1MHCl 清洗。干燥并浓缩有机物,得到无色油状的 1:1 顺式和反式异构体的混合物的肟(259mg)。

1c.向 0℃的上述肟(259mg)的甲醇(10mL)溶液中加入 2mg 甲基橙。在搅拌下缓慢加入氰基硼氢化钠(130mg)，同时滴加将甲基橙指示剂保持为浅粉色所需的 6MHCl/甲醇(1/1)。在 0℃搅拌 1 小时后，用 6MNaOH 将反应液调节至 pH9，并用二氯甲烷萃取反应液。干燥并浓缩有机物，得到无色油状的羟基胺(244mg)。

1d.将上述羟基胺(244mg)、乙酸酐(750mg)和甲酸(8mL)在室温下搅拌 2 小时。然后用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液萃取纯化反应液。干燥并浓缩有机物，并用反相 HPLC 纯化残余物，得到无色油状的 N-甲酰基-N-羟基-4-苯基丁胺。

10 按照相似的方法，但是用合适的中间体代替上述中间体，制备以下化合物：

N-甲酰基-N-羟基-3-苯基丙胺，无色油状。

N-甲酰基-N-羟基-3-(3-甲基-2-吡啶基)丙胺，无色油状。

N-羟基-(2-苯氧基乙基)甲酰胺，无色油状。

15 N-甲酰基-N-羟基-2-(3-羟基苯氧基)乙胺

2a.向邻-(2-羟乙基)间苯二酚(4g)和氢氧化钠(1.04g)的甲醇(60mL)溶液中加入苄基溴(4.44g)，并将得到的反应混合物搅拌过夜。然后，真空除去约 30mL 甲醇，并用二氯甲烷(100mL)稀释混合物。有机物用水和 1NNaOH 水溶液清洗、干燥并浓缩，得到 2-(3-苄氧基-苯氧基)乙醇(5.03g)。

20 2b.向 2-(3-苄氧基-苯氧基)乙醇(5.03g)和 N-(叔丁氧基羰基氧基)氨基甲酸叔丁基酯(4.81g)的干燥 THF 溶液中加入三苯基膦(5.40g)，然后加入偶氮二羧酸二异丙酯(4.16g)。搅拌反应溶液 1 小时，然后真空除去大部分 THF。得到的残余物用快速色谱(10% 乙酸乙酯/己烷)纯化，得到二保护的羟基胺(7.47g)。

25 2c.将上述保护的羟基胺(4.5g)的 CH_2Cl_2 :TFA(2:1)(45mL)溶液搅拌 1 小时。真空除去溶剂，将得到的残余物两次溶于二氯甲烷并浓缩，以除去额外的 TFA。然后将残余物溶于 CH_2Cl_2 ，并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。干燥并浓缩有机物，得到浅桃红色油状的羟基胺(2.5g)。

30 2d.将乙酸酐(0.36mL)和甲酸(0.16mL)的溶液在 50℃放置 1 小时。冷却后，将混合酐加入上述羟基胺(1.0g)和三乙胺(0.59mL)的 CH_2Cl_2 溶液中。搅拌 30 分钟后，用另外的 CH_2Cl_2 和水萃取纯化反应液。干燥并浓缩有机物，

残余物用反相 HPLC 纯化,得到无色油状的 N-甲酰基-N-羟基-2-(3-苄氧基苯氧基)乙胺(300mg)。

按照相似的方法,但是用合适的中间体代替上述中间体,制备以下化合物:

5 N-甲酰基-N-羟基-2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙胺,无色油状。

N-甲酰基-N-羟基-2-(2-氯苯氧基)乙胺,无色油状。

2e.N-甲酰基-N-羟基-2-(3-苯甲氧基苯氧基)乙胺(300mg)和 Pd/C(100mg)在甲醇(7mL)中的非均相溶液在 H₂ 气氛下搅拌 3 小时。反应混合物用塞利特硅藻土过滤,用 CH₂CH₂ 洗涤。将滤液浓缩,得到油状物,用反相 HPLC 纯化,得到白色固体 N-甲酰基-N-羟基-2-(3-羟基苯氧基)乙胺。

N-甲酰基-N-羟基胺醚一般的固相合成方法

按照实施例 1(a-c)中概述的方法,将叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙醛加入羟基胺(3-方案-3)中。用 1 当量由甲酸和乙酸酐(1:1)制备的混合酸酐和 1 当量三乙胺在二氯甲烷中处理羟基胺,得到 N-甲酰基-N-羟基胺(4-方案-3)。

15 通过振动 2-氯三苯甲基树脂, N-甲酰基-N-羟基胺,和三乙胺在二氯甲烷中的溶液过夜完成 N-甲酰基-N-羟基胺在树脂上的加载。然后用二氯甲烷、四氢呋喃、再用二氯甲烷清洗树脂。用 THF 中的 TBAF 处理加载的树脂并摇动 3 小时,然后用四氢呋喃、二氯甲烷、甲醇、再用二氯甲烷清洗,得到树脂上的游离醇。在 Mitsunobu 条件下(DIAD, pph₃,THF),用适当的芳香

20 醇处理醇过夜,然后用四氢呋喃(3 次)、二氯甲烷、DMF、四氢呋喃和二氯甲烷清洗,得到 7-方案-3 的芳香醚。用 5 % TFA 的甲醇溶液处理树脂 15 分钟,使产物从载体上分离,然后用二氯甲烷和甲醇清洗。浓缩并用高通过量的反相 HPLC 纯化滤液,得到 8-方案 3 的醚。

按照这个方法,制备下面化合物:

25 N-甲酰-N-羟基-2-(2-三氟甲基苯氧基)乙胺,白色固体;

N-甲酰-N-羟基-2-(7-喹啉氧基)乙胺,无色油状;

N-甲酰-N-羟基-2-(3-溴苯氧基)乙胺,白色固体;

N-甲酰-N-羟基-2-(2-苄氧基苯氧基)乙胺,白色固体;

N-甲酰-N-羟基-2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙胺,白色固体;

30 N-甲酰-N-羟基-2-(3,5-二氯苯氧基)乙胺,白色固体;

N-甲酰-N-羟基-2-(2,3-二氯苯氧基)乙胺,白色固体;

- N-甲酰-N-羟基-2-[4-(3-甲基丙酸基)苯氧基]乙胺, 白色固体;
- N-甲酰-N-羟基-2-(4-乙酰基苯氧基)乙胺, 白色固体;
- N-甲酰-N-羟基-2-(5-异喹啉氧基)乙胺, 无色油状;
- N-甲酰-N-羟基-2-(4-氯-3-甲基苯氧基)乙胺, 白色固体;
- 5 N-甲酰-N-羟基-2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙胺, 白色固体;
- N-甲酰-N-羟基-2-(萘-1-氧基)乙胺, 白色固体;
- N-甲酰-N-羟基-2-(萘-2-氧基)乙胺, 白色固体;