



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 33 273 T2** 2009.03.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 283 711 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 33 273.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/14593**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 935 094.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/085170**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.02.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.03.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/44** (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01)

C07C 239/14 (2006.01)

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

201943 P **05.05.2000** **US**

238084 P **04.10.2000** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(72) Erfinder:

**AUBART, Kelly M., King of Prussia, PA 19406, US;
CHRISTENSEN, Siegfried B., King of Prussia, PA
19406, US; BRIAND, Jacques, King of Prussia, PA
19406, US; CUMMINGS, Maxwell David, Strafford,
PA 19087, US**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **INHIBITOREN VON PEPTID DEFORMYLASE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

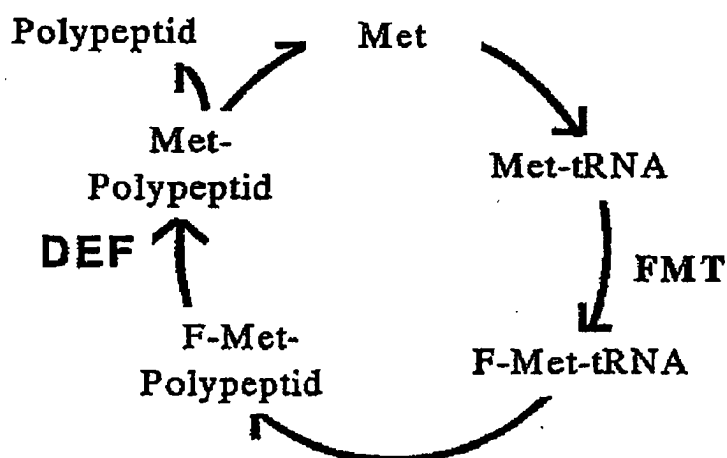
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von neuen antibakteriellen Verbindungen und Arzneimitteln, welche diese Verbindungen enthalten, als Peptiddeformylaseinhibitoren.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Der bakterielle Initiator Methionyl-tRNA wird durch Methionyl-tRNA-Formyltransferase (FMT) modifiziert, um Formylmethionyl-tRNA herzustellen. Das Formylmethionin (f-met) wird dann an den N-Termini von neu synthetisierten Polypeptiden eingebracht. Polypeptiddeformylase (PDF oder Def) formyliert dann primäre Translationsprodukte, wobei N-Methionylpolypeptide hergestellt werden. Die meisten intrazellulären Proteine werden ferner durch Methioninaminopeptidase (MAP) verarbeitet, wobei das reife Peptid und freies Methionin, welches recycled wird, erhalten werden. PDF und MAP sind beide für bakterielles Wachstum wesentlich und PDF ist für MAP-Aktivität erforderlich. Diese Reihe von Umsetzungen wird als der Methionincyclus (**Fig. 1**) bezeichnet.



Figur 1. Der Methionincyclus.

[0003] Bis heute wurden Polypeptiddeformylase-homologe Gene in Bakterien, in Chloroplastenenthaltenden Pflanzen, in Mäusen und in Menschen gefunden. Die Pflanzenproteine sind nukleär kodiert, es scheint aber, dass sie ein Chloroplastenlokalisierungssignal tragen. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass Chloroplasten-RNA und Proteinsynthesevorgänge stark ähnlich zu jenen von Eubakterien sind. Bis heute wurden noch keine Informationen über die Proteinexpression von Säuger-PDF-Genhomologen oder die funktionelle Rolle von solchen Proteinen gezeigt (Meinzel T. 2000, Parasitology Today, 16(4), 165–168).

[0004] Polypeptiddeformylase wird in allen Eubakterien gefunden, für welche ein hoher Umfang an Informationen über die Genomsequenz verfügbar ist. Die Sequenzdiversität unter PDF-Homologen ist hoch, mit nur 20% Identität zwischen entfernt verwandten Sequenzen. Jedoch ist die Konservierung um die aktive Stelle sehr hoch, mit mehreren vollständig konservierten Resten, einschließlich einem Cystein und zwei Histidinen, welche zur Koordination des Metalls der aktiven Stelle erforderlich sind (Meinzel, T. et al., 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 749–761).

[0005] Man hat erkannt, dass PDF ein attraktives antibakterielles Target ist, da gezeigt wurde, dass dieses Enzym für bakterielles Wachstum in vitro wesentlich ist (Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914–923, 1994), es nicht in die eukaryotische Proteinsynthese einbezogen ist (Rajagopalan et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418–12419, 1997) und es universell in Prokaryoten konserviert ist (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1–45, 1983). Deshalb können PDF-Inhibitoren potentiell als antibakterielle Mittel mit breitem Spektrum dienen.

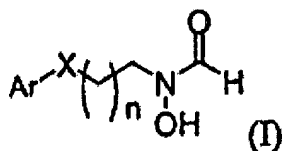
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung umfasst neue antibakterielle Verbindungen der hier nachstehenden Formel (I) und ihre Verwendung als PDF-Inhibitoren.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ferner Arzneimittel zur Inhibierung von PDF in einem Tier, einschließlich Menschen, welche eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), wie hier nachstehend gezeigt, enthalten, bereit.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die Verbindungen, welche in den vorliegenden Verfahren nützlich sind, sind aus der hier nachstehenden Formel (I) ausgewählt:



wobei:

X für O steht;

n 1 oder 2 ist;

Ar für einen Arylrest steht, ausgewählt aus Azaindoly, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Isochinolinyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl und Thiazolyl; so dass Ar gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert sein kann, ausgewählt aus Alkyl oder Cycloalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, Hydroxyalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkyl- und Alkylreste unabhängig voneinander 1 bis 9 Kohlenstoffatome aufweisen, Aryl oder Heteroaryl, Carboxy und Alkoxy-carbonyl.

[0009] Wie hier verwendet, betrifft „Alkyl“ einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest, der durch Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen zusammen gebunden ist. Der Alkylkohlenwasserstoffrest kann linear, verzweigt oder cyclisch sein. Bevorzugt ist der Rest linear. Bevorzugt ist der Rest nicht substituiert. Bevorzugte Alkyleinheiten sind C₁₋₄-Alkyl, am stärksten bevorzugt Methyl.

[0010] Wie hier verwendet, betrifft „Aryl“ einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit mindestens einem Ring mit einem konjugierten Pi-Elektronensystem, welches bis zu zwei konjugierte oder kondensierte Ringsysteme enthält. „Aryl“ schließt carbocyclische Aryl-, heterocyclische Aryl- und Biarylreste ein, welche alle gegebenenfalls substituiert sein können.

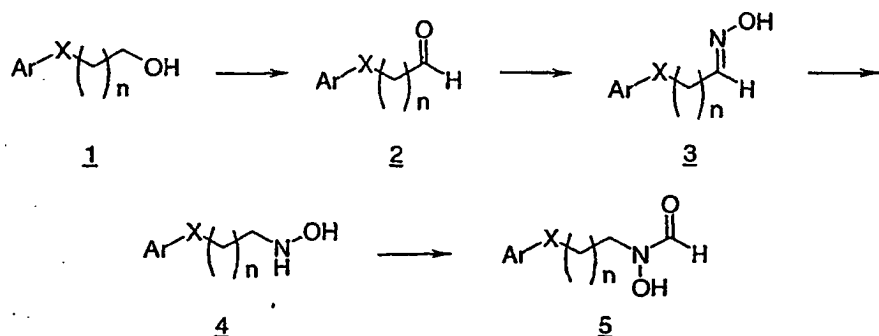
[0011] Bevorzugte Aryleinheiten sind Phenyl oder Naphthyl, nicht substituiert, monosubstituiert, disubstituiert oder trisubstituiert.

[0012] Eine bevorzugte Verbindung, welche in der vorliegenden Erfindung nützlich ist, ist: N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isochinolinoxyl)ethylamin.

[0013] Auch in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe. Bevorzugt sind die Hydrochlorid-, Hydrobromid- und Trifluoracetat-Salze. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und können in racemischen und optisch aktiven Formen vorliegen. Alle diese Verbindungen und Diastereomere werden als innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung angesehen.

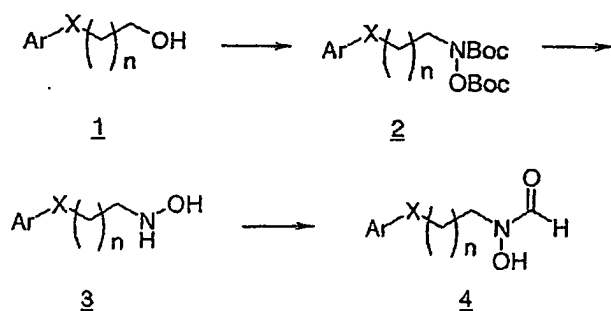
[0014] Verbindungen der Formel I können gemäß den folgenden repräsentativen Schemata, welche für die verwendeten Verfahren veranschaulichend sind und mit welchen nicht beabsichtigt ist, den Umfang der Erfindung, wie in den angefügten Patentansprüchen definiert, einzuschränken, hergestellt werden. Verbindungen der Formel I, wobei X = C (Referenzverbindungen) oder O (erfindungsgemäße Verbindungen) ist, können durch ein Verfahren hergestellt werden, welches analog zu Schema 1 ist.

Schema 1



[0015] Die Arylaldehyde 2-Schema-1 können aus den Arylalkoholen 1-Schema-1 durch herkömmliche Mittel wie Oxidation unter Swern-Bedingungen hergestellt werden. Die Bildung des Oxims 3-Schema-1 wird durch Behandlung des Aldehyds mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in einem Lösungsmittel wie Pyridin erreicht. Das Hydroxylamin 4-Schema-1 wird durch Reduktion des Oxims mit Natriumcyanoborhydrid unter sauren Bedingungen hergestellt. Schließlich wird das N-Formyl-N-hydroxylamin 5-Schema-1 durch Behandlung des Hydroxylamins mit dem gemischten Anhydrid, welches aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan gebildet wird, erhalten.

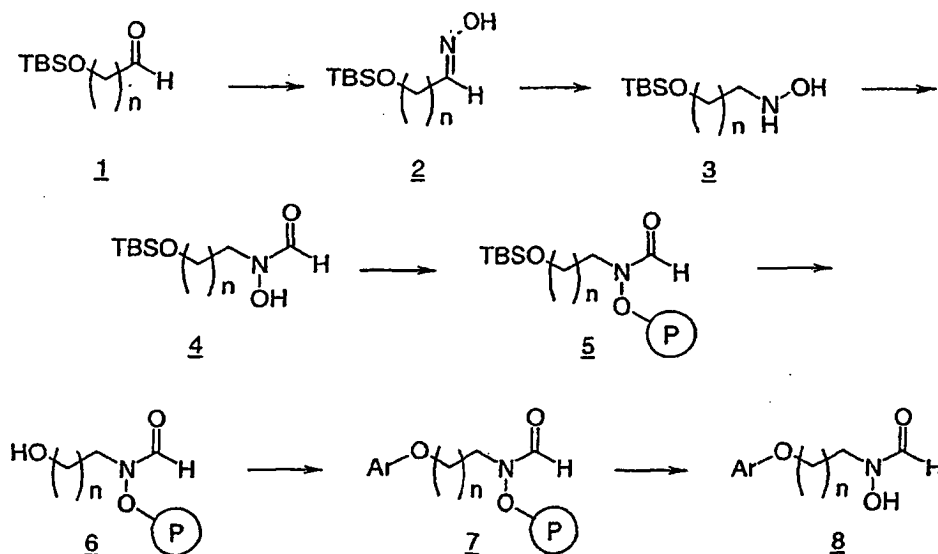
Schema 2



[0016] Alternativ können Verbindungen der Formel I, wobei X=O (erfindungsgemäße Verbindungen) oder C (Referenzverbindungen) ist, durch ein Verfahren, welches analog zu Schema 2 ist, hergestellt werden. Eine Behandlung des Arylalkohols 1-Schema-2 mit tert-Butyl-N-(tert-butoxycarbonyloxy)carbamate unter Mitsunobu-Bedingungen stellt das zweifach geschützte Hydroxylamin 2-Schema-2 bereit. Entschützen mit TFA in CH₂Cl₂, gefolgt von Formylierung des Amins, wie für Schema 1 beschrieben, stellt die N-Formyl-N-hydroxylamine 4-Schema-2 bereit.

[0017] Alternativ können Verbindungen der Formel I, wobei X=O ist, durch ein neues Festphasenverfahren, wie in Schema 3 gezeigt, hergestellt werden. Das Oxim 2-Schema-3 kann durch Behandlung des Aldehyds 1-Schema-3 mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in einem Lösungsmittel wie Pyridin hergestellt werden. Eine Reduktion des Oxims unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid unter sauren Bedingungen stellt das Hydroxylamin 3-Schema-3 bereit und eine Formylierung unter Verwendung des gemischten Anhydrids, welches aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid hergestellt wird, stellt das N-Formyl-N-hydroxylamin 4-Schema-3 bereit. Das N-Formyl-N-hydroxylamin 4-Schema-3 wird dann auf ein 2-Chlortriethyl-Harz unter Verwendung einer Base wie Triethylamin in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan geladen. Das Harz-gebundene 5-Schema-3 wird dann unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran entschützt, wobei 6-Schema-3 bereitgestellt wird. Eine Behandlung des freien Hydroxyls mit aromatischen Alkoholen unter Mitsunobu-Bedingungen, gefolgt von Abspalten von dem Harz (5% TFA/Dichlormethan) stellt die Aryl-N-formyl-N-hydroxylamine 8-Schema-3 bereit.

Schema 3



[0018] Mit geeignetem Manipulieren und Schützen von jedweder chemischen Funktion wird die Synthese der verbleibenden Verbindungen der Formel (I) durch Verfahren, welche analog zu jenen vorstehend und zu jenen, welche im experimentellen Abschnitt beschrieben werden, sind, erreicht.

[0019] Um eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Behandlung von Menschen und anderen Säugern zu verwenden, werden sie normalerweise gemäß der pharmazeutischen Standardpraxis als ein Arzneimittel formuliert.

[0020] Die vorliegenden Erfindungen sind zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf, Atemwegsinfektionen und/oder Gram-positive Infektionen, nützlich.

[0021] Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können in einer Standardweise für Antibiotika verabreicht werden, zum Beispiel oral, parenteral, sublingual, dermal, transdermal, rektal, über Inhalation oder über bukkale Verabreichung.

[0022] Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, welche aktiv sind, wenn sie oral gegeben werden, können als Sirupe, Tabletten, Kapseln, Cremes und Pastillen formuliert werden. Eine Sirupformulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder des Salzes in einem flüssigen Träger, zum Beispiel Ethanol, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin oder Wasser, mit einem geschmackgebenden oder farbgebenden Mittel bestehen. Wenn die Zusammensetzung in der Form einer Tablette vorliegt, kann jedweder pharmazeutische Träger verwendet werden, der routinemäßig zur Herstellung von festen Formulierungen verwendet wird. Beispiele von solchen Trägern schließen Magnesiumstearat, Terra alba, Talk, Gelatine, Gummiarabikum, Stearinsäure, Stärke, Lactose und Saccharose ein. Wenn die Zusammensetzung in der Form einer Kapsel vorliegt, ist jedwede Routineeinkapselung geeignet, zum Beispiel unter Verwendung der vorstehend erwähnten Träger in einer Hartgelatine kapselhülle. Wenn die Zusammensetzung in der Form einer Weichgelatine kapselhülle vorliegt, kann jedweder pharmazeutische Träger in Betracht gezogen werden, der routinemäßig zur Herstellung von Dispersionen oder Suspensionen verwendet wird, zum Beispiel wässrige Gomme, Cellulosen, Silikate oder Öle, und in eine Weichgelatine kapselhülle eingebracht werden.

[0023] Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension einer Verbindung oder eines Salzes in einem sterilen wässrigen oder nicht-wässrigen Träger, welcher gegebenenfalls ein parenteral verträgliches Öl, zum Beispiel Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Arachisöl oder Sesamöl, enthält.

[0024] Typische Zusammensetzungen für Inhalation sind in der Form einer Lösung, Suspension oder Emulsion, welche als ein trockenes Pulver oder in der Form eines Aerosols unter Verwendung eines herkömmlichen Treibmittels wie Dichlordifluormethan oder Trichlorfluormethan verabreicht werden können.

[0025] Eine typische Zäpfchenformulierung umfasst eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, welches aktiv ist, wenn es in dieser Weise verabreicht wird, mit einem Binde-

und/oder Gleitmittel, zum Beispiel polymeren Glycolen, Gelatinen, Kakaobutter oder anderen niedrig-schmelzenden pflanzlichen Wachsen oder Fetten oder ihren synthetischen Analoga.

[0026] Typische dermale und transdermale Formulierungen umfassen ein herkömmliches wässriges oder nicht-wässriges Vehikel, zum Beispiel eine Creme, Salbe, Lotion oder Paste, oder sind in der Form eines mit Medikament versehenen Pflasters, Patches oder Membran.

[0027] Bevorzugt liegt die Zusammensetzung in der Form einer Dosierungseinheit vor, zum Beispiel eine Tablette, Kapsel oder abgemessene Aerosoldosis, so dass der Patient eine einzelne Dosis verabreichen kann.

[0028] Jede Dosierungseinheit für orale Verabreichung enthält geeigneterweise von 0,1 mg bis 500 mg/kg und bevorzugt von 1 mg bis 100 mg/kg, und jede Dosierungseinheit für parenterale Verabreichung enthält geeigneterweise von 0,1 mg bis 100 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, berechnet als die freie Säure. Jede Dosierungseinheit für intranasale Verabreichung enthält geeigneterweise 1 bis 400 mg und bevorzugt 10 bis 200 mg pro Person. Eine topische Formulierung enthält geeigneterweise 0,01 bis 5,0% einer Verbindung der Formel (I).

[0029] Das tägliche Dosierungsschema für orale Verabreichung ist geeigneterweise ungefähr 0,01 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsschema für parenterale Verabreichung ist geeigneterweise ungefähr 0,001 mg/kg bis 40 mg/kg einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, berechnet als die freie Säure. Das tägliche Dosierungsschema für intranasale Verabreichung oder orale Inhalation ist geeigneterweise ungefähr 10 bis ungefähr 500 mg/Person. Der Wirkstoff kann 1- bis 6-mal pro Tag verabreicht werden, was ausreichend ist, um die gewünschte Aktivität zu zeigen.

[0030] Es werden keine unverträglichen toxikologischen Wirkungen erwartet, wenn erfindungsgemäße Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden.

[0031] Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel (I) wird durch den folgenden Test gezeigt:

Biologischer Test:

[0032] Die S. Aureus- oder E. Coli-PDF-Aktivität werden bei 25°C unter Verwendung eines kontinuierlichen Enzym-gebundenen Tests, der von Lazennec und Meinzel (1997) „Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase“ Anal. Biochem. 244, S. 180–182 entwickelt wurde, mit kleinen Modifizierungen gemessen. Das Reaktionsgemisch ist enthalten in 50 µl mit 50 mM Kaliumphosphat-Puffer (pH-Wert 7,6), 15 mM NAD, 0,25 U Formiatdehydrogenase. Das Substratpeptid, f-Met-Ala-Ser, ist in der K_M -Konzentration enthalten. Die Umsetzung wird mit der Zugabe von 10 nM PDF (Def1)-Enzym ausgelöst und die Extinktion wird für 20 min bei 340 nm beobachtet.

Test auf antimikrobielle Aktivität

[0033] Die antimikrobielle Ganzzellenaktivität wurde durch Nährflüssigkeitsmikroverdünnung unter Verwendung des von National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) empfohlenen Verfahrens, Dokument M7-A4, „Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically“ (hier durch Bezugnahme aufgenommen), bestimmt. Die Verbindung wurde in zweifachen Reihenverdünnungen in einem Bereich von 0,06 bis 64 mcg/ml getestet. Eine Liste von 12 Stämmen wurde in dem Test bewertet. Diese Liste bestand aus den folgenden Laborstämmen: Staphylococcus aureus Oxford, Streptococcus pneumoniae R6, Streptococcus pyogenes CN10, Enterococcus faecalis I, Haemophilus influenzae Q1, Escherichia coli DC0, E. coli EES, E. coli 7623 (AcrAB+), E. coli 120 (AcrAB-), Klebsiella pneumoniae E70, Pseudomonas aeruginosa K799wt und Candida albicans GRI 681. Die minimale Inhibitorkonzentration (MIC) wurde als die niedrigste Konzentration der Verbindung, welche das Wachstum sichtbar inhibierte, bestimmt. Ein Spiegellesegerät wurde verwendet, um die Bestimmung des MIC-Endpunkts zu unterstützen.

[0034] Die folgenden Beispiele sind für Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen und Referenzverbindungen, welche nicht in den beanspruchten Umfang fallen, veranschaulichend.

N-Formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamin.

1a. Zu einer Lösung von 4-Phenylbutanol (1 g) in Dichlormethan (35 ml) bei 0°C wurde PDC (7,5 g) gege-

ben. Die resultierende Suspension wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann durch ein Kieselgelpad filtriert. Eine Konzentration des Filtrats und Flash-Chromatographie des Rückstandes (20% Ethylacetat/Hexane) stellten 4-Phenylbutanal (237 mg) als ein farbloses Öl bereit.

1b. Eine Lösung von 4-Phenylbutanal (237 mg) in Pyridin (3 ml) wurde mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (134 mg) behandelt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 M HCl gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und konzentriert, wobei das Oxim (259 mg) als ein 1:1-Gemisch von cis- und trans-Isomeren als ein farbloses Öl bereitgestellt wurde.

1c. Zu einer Lösung des vorstehenden Oxims (259 mg) in Methanol (10 ml) bei 0°C wurden 2 mg Methylo-range gegeben. Unter Rühren wurde Natriumcyanoborhydrid (130 mg) langsam zugegeben, während der gleichzeitigen tropfenweisen Zugabe einer Lösung von 6 M HCl/Methanol (1/1), wie notwendig, um die Farbe Pink des Methylo-range-Indikators aufrecht zu erhalten. Nach Rühren bei 0°C für 1 h wurde die Umsetzung mit 6 M NaOH auf einen pH-Wert von 9 gebracht und die Umsetzung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und konzentriert, wobei das Hydroxylamin (244 mg) als ein farbloses Öl bereitgestellt wurde.

1d. Eine Lösung des vorstehenden Hydroxylamins (244 mg), von Essigsäureanhydrid (750 mg) und Ameisensäure (8 ml) wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Die Umsetzung wurde durch Extraktion unter Verwendung von Ethylacetat und wässriger Natriumbicarbonat gereinigt. Die organische Phase wurde getrocknet und konzentriert und der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um die Referenzverbindung N-Formyl-N-hydroxy-4-phenylbutylamin als ein farbloses Öl bereit zu stellen.

[0035] Durch Durchführen in einer ähnlichen Weise, aber Ersetzen der vorstehend beschriebenen Zwischenprodukte durch geeignete Zwischenprodukte, wurden die folgenden Referenzverbindungen hergestellt:

N-Formyl-N-hydroxy-3-phenylpropylamin, farbloses Öl.

N-Formyl-N-hydroxy-3-(3-methyl-2-pyridyl)propylamin, farbloses Öl.

N-Hydroxy-(2-phenoxyethyl)formamid, farbloses Öl.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamin.

2a. Zu einer Lösung von O-(2-Hydroxyethyl)resorcinol (4 g) und Natriumhydroxid (1,04 g), gelöst in Methanol (60 ml), wurde Benzylbromid (4,44 g) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Nach dieser Zeit wurden etwa 30 ml des Methanols in Vakuum entfernt und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und wässriger 1 N NaOH gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei 2-(3-Benzoyloxyphenoxy)ethanol (5,03 g) bereitgestellt wurde.

2b. Zu einer Lösung von 2-(3-Benzoyloxyphenoxy)ethanol (5,03 g) und tert-Butyl-N-(tert-butoxycarbonyloxy)carbammat (4,81 g) in trockenem THF wurde Triphenylphosphin (5,40 g) gegeben, gefolgt von Diisopropylazodicarboxylat (4,16 g). Die Reaktionslösung wurde für 1 h gerührt und dann wurde der Großteil des THF in Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (10% Ethylacetat/Hexane) gereinigt, wobei das zweifach geschützte Hydroxylamin (7,47 g) bereitgestellt wurde.

2c. Eine Lösung des vorstehend geschützten Hydroxylamins (4,5 g) in 2:1 CH₂Cl₂: TFA (45 ml) wurde für 1 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden in Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand wurde zweimal in Dichlorethan gelöst und konzentriert, um weiteres TFA zu entfernen. Dann wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit wässr. gesätt. NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und konzentriert, wobei das Hydroxylamin (2,5 g) als ein blass-pfirsichfarbenes Öl bereitgestellt wurde.

2d. Eine Lösung von Essigsäureanhydrid (0,36 ml) und Ameisensäure (0,16 ml) ließ man bei 50°C für eine Stunde stehen. Nach Kühlen wurde dieses gemischte Anhydrid zu einer Lösung des vorstehenden Hydroxylamins (1,0 g) und von Triethylamin (0,59 ml) in CH₂Cl₂ gegeben. Nach Rühren für 30 min wurde die Umsetzung durch Extraktion unter Verwendung von zusätzlichem CH₂Cl₂ und Wasser gereinigt. Die organische Phase wurde getrocknet und konzentriert und der Rückstand wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wobei die Referenzverbindung N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-benzoyloxyphenoxy)ethylamin (300 mg) als ein farbloses Öl bereitgestellt wurde.

[0036] Durch Durchführen in einer ähnlichen Weise (Beispiele 2b bis 2d), aber Ersetzen der vorstehend beschriebenen Zwischenprodukte durch geeignete Zwischenprodukte, wurden die folgenden Referenzverbindungen hergestellt:

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,4,5-trifluorphenoxy)ethylamin, farbloses Öl.

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-chlorphenoxy)ethylamin, farbloses Öl.

2e. Eine heterogene Lösung von N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-benzoyloxyphenoxy)ethylamin (300 mg) und Pd/C (100 mg) in Methanol (7 ml) wurde unter einem H₂-Ballon für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch Celite filtriert, wobei mit CH₂Cl₂ gewaschen wurde. Das Filtrat wurde zu einem gelben Öl kon-

zentriert, welches durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt wurde, wobei die Referenzverbindung N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-hydroxyphenoxy)ethylamin als ein weißer Feststoff bereitgestellt wurde.

Allgemeines Verfahren zur Festphasensynthese von N-Formyl-N-hydroxylaminethern

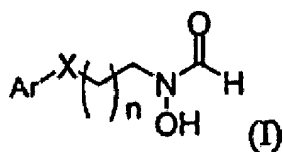
[0037] Folgend den Verfahren, welche in Beispiel 1(a–c) beschrieben werden, wird t-Butyldimethylsilyloxyacetaldehyd in das Hydroxylamin (3-Schema-3) umgewandelt. Eine Behandlung des Hydroxylamins mit 1 Äquivalent des gemischten Anhydrids, welches aus Ameisensäure und Essigsäureanhydrid (1:1) hergestellt wird, und 1 Äquivalent Triethylamin in Dichlormethan stellt das N-Formyl-N-hydroxylamin, wie in 4-Schema-3 gezeigt, bereit. Das Laden des N-Formyl-N-hydroxylamins auf ein Harz wird durch Schütteln einer Lösung von 2-Chlortrityl-Harz, des N-Formyl-N-hydroxylamins und von Triethylamin in Dichlormethan über Nacht erreicht. Das Harz wird dann mit Dichlormethan, Tetrahydrofuran und wieder mit Dichlormethan gewaschen. Eine Behandlung des beladenen Harzes mit TRAF in THF und Schütteln für 3 Stunden, gefolgt von Waschen mit Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Methanol und wieder mit Dichlormethan stellt den freien Alkohol an dem Harz bereit. Eine Behandlung des Alkohols mit dem geeigneten aromatischen Alkohol unter Mitsunobu-Bedingungen (DIAD, PPh₃, THF) über Nacht, gefolgt von Waschen mit Tetrahydrofuran (3 Mal), Dichlormethan, DMF, Tetrahydrofuran und Dichlormethan stellt die aromatischen Ether wie in 7-Schema-3 bereit. Eine Abspaltung der Produkte vom Träger wird durch Behandeln des Harzes mit einer Lösung von 5 % TFA in Methanol für 15 min, gefolgt von Waschen mit Dichlormethan, dann Methanol erreicht. Das Filtrat wird dann konzentriert und durch Hochdurchsatz-Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wobei die Ether, wie 8-Schema-3, bereitgestellt wurden.

[0038] Gemäß diesem Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-trifluormethylphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(7-chinolinoxyl)ethylamin, farbloses Öl. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-bromphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(2-benzyloxyphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chlor-4-fluorphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3,5-dichlorphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(2,3-dichlorphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-[4-(3-methylpropionat)phenoxy]ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-acetylphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isochinolinoxyl)ethylamin, farbloses Öl. (Erfindungsgemäße Verbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(4-chlor-3-methylphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(3-chlor-4-methylphenoxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalin-1-yloxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)
 N-Formyl-N-hydroxy-2-(naphthalin-2-yloxy)ethylamin, weißer Feststoff. (Referenzverbindung)

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



wobei:

X für O steht;

n eine ganze Zahl 1 oder 2 ist;

Ar für einen Arylrest steht, ausgewählt aus Azaindolyl, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl und Isochinolinyll;

so dass Ar gegebenenfalls mit einem, zwei oder drei Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Alkyl oder Cycloalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, Hydroxyalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl, wobei die Alkyl- und Alkylreste unabhängig voneinander 1 bis 9 Kohlenstoffatome aufweisen, Aryl oder Heteroaryl, Carboxy und Alkoxy-carbonyl oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar für 5-Isochinolin oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich:

N-Formyl-N-hydroxy-2-(5-isochinolinoxy)ethylamin

oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon.

4. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon, zur Verwendung in der Therapie.

5. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon, zur Verwendung als PDF-Inhibitor.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen (einschließlich Atemwegsinfektionen (RTI) und/oder Gram + TTP (Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken)).

7. Arzneimittel, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder pharmazeutisch verträgliche Salze oder Komplexe davon, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägern oder Excipienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen