

(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2004-527530

(P2004-527530A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07C 259/06

A61K 31/165

A61P 31/04

A61P 43/00

F I

C O 7 C 259/06

A 6 1 K 31/165

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

4 H 0 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2002-579414 (P2002-579414)  
 (86) (22) 出願日 平成14年4月4日 (2002.4.4)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月3日 (2003.10.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/010506  
 (87) 国際公開番号 W02002/081426  
 (87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002.10.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/281, 613  
 (32) 優先日 平成13年4月5日 (2001.4.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591002957  
 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ  
 ション  
 SMITHKLINE BEECHAM  
 CORPORATION  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940  
 6-0939、キング・オブ・プルシア、  
 スウェードランド・ロード709番  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペプチドデホルミラーゼ阻害物質

(57) 【要約】

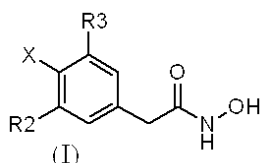
P D F 阻害物質およびそれらの新規使用方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



[ 式中、

10

X は、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキル、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_6$ 、 $-C(O)NR_1R_6$ 、および  $-C(O)R_6$  からなる群から選択され；

R<sub>1</sub> は、水素、非置換であるかまたはアルコール、エーテル、アミン、アミドおよびカルボン酸基からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されている  $C_{1-6}$ アルキル、Ar、 $-C_{1-2}$ アルキル Ar、窒素上にて R<sub>7</sub> で置換されている  $C_{0-2}$ アルキルピペリジン-4-イル、および窒素上にて R<sub>7</sub> で置換されている  $C_{0-2}$ アルキルピロリジン-3-イルからなる群から選択され；

Ar は、フェニル、フリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、チアゾリジニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、およびピリミジル（これらは全て、非置換であっても、または 1 個またはそれ以上の R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> 基によって置換されていてもよい）からなる群から選択されるか；または R<sub>1</sub> および R<sub>6</sub> が一緒になって、O または置換されていてもよい N を含有していてもよい 5 または 6 員環系を構成してもよく；

20

R<sub>2</sub> は、H、Br、Cl、イソプロピルおよび tert-ブチルからなる群から選択され；

R<sub>3</sub> は、H、H、Br、Cl、イソプロピル、tert-ブチルおよび Z-R<sub>8</sub> からなる群から選択され；

Z は、O、N、 $-NC(O)$ 、 $-C(O)N$ 、 $-SO_2N$ 、 $-CONHSO_2$  および  $-CH_2$  からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、水素、 $-OR_6$ 、 $-CN$ 、F、Cl、Br、I、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR_1R_6$ 、 $-NR_6COR_6$ 、 $-NH_2$ 、および非置換であってもまたはアルコール、アミン、アミドおよびカルボン酸からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されていてもよい  $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され；

30

R<sub>6</sub> は、H、または  $-CH_3$  であり；

R<sub>7</sub> は、水素、 $-C_{1-4}$ アシルおよび  $-C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub> は、非置換であるかまたはアルコール、アミン、アミドおよびカルボン酸からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されている  $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される]

で示される化合物。

40

## 【請求項 2】

以下の化合物からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物：

2-(3-クロロ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

N-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジヨードフェニル)アセトアミド；

2-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジヨードフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

2-(3,5-ジヨード-4-フェノキシフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

2-(3,5-ジヨード-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド；

N-ヒドロキシ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド

50

;  
 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 2 - (3 - ヨード - 4 - メトキシ - フェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド; および  
 2 - (4 - エチルアミノ - 3, 5 - ジヨードフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド。

【請求項 3】

以下の化合物からなる群から選択される請求項 2 記載の化合物:

N - ヒドロキシ - 2 - [3, 5 - ジヨード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセトアミド;  
 2 - {4 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ)フェノキシ] - 3, 5 - ジヨードフェニル} - N - ヒドロキシアセトアミド; 10  
 N - ヒドロキシ - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨードフェニル]アセトアミド;  
 N - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジヨードフェニル)アセトアミド;  
 N - ヒドロキシ - 2 - [3, 5 - ジヨード - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)フェニル]アセトアミド;  
 N - ヒドロキシ - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド; および  
 N - ヒドロキシ - 2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル)アセトアミド。

【請求項 4】

治療を必要とする対象体に請求項 1 記載の化合物を投与することによる細菌感染の治療方法。 20

【請求項 5】

化合物が

2 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルメトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 ;  
 N - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジヨードフェニル)アセトアミド;  
 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジヨードフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 2 - (3, 5 - ジヨード - 4 - フェノキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 2 - (3, 5 - ジヨード - 4 - メトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 N - ヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)アセトアミド; 30  
 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 ;  
 2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド;  
 ;  
 2 - (3 - ヨード - 4 - メトキシ - フェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド; および  
 2 - (4 - エチルアミノ - 3, 5 - ジヨードフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド  
 からなる群から選択される請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

細菌感染が気道感染およびグラム陽性 T P P からなる群から選択される請求項 5 記載の細菌感染の治療方法。 40

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、新規抗菌化合物の使用およびペプチドデホルミラーゼ阻害物質としてこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【発明の背景】

【0002】

細菌のイニシエーターであるメチオニル t R N A はメチオニル t R N A ホルミルトランスフェラーゼ ( F M T ) によって修飾されてホルミル - メチオニル t R N A を生じる。次いで、該ホルミルメチオニン ( f - m e t ) は新たに合成されたポリペプチドの N 末端で取 50

り込まれる。次いで、ポリペプチドデホルミラーゼ（PDFまたはDef）が一次翻訳産物を脱ホルミルしてN-メチオニルポリペプチドを生じる。ほとんどの細胞内タンパク質がメチオニンアミノペプチダーゼ（MAP）によりさらにプロセッシングされて、成熟ペプチドおよび遊離メチオニンを生じ、遊離メチオニンは再利用される。PDFおよびMAPはいずれも細菌増殖に必須であり、PDFはMAP活性に必要である。この一連の反応はメチオニン回路と称される（図1）。

【0003】

【化1】

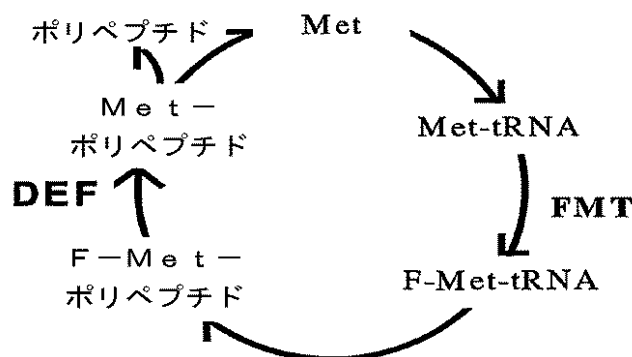


図1. メチオニン回路

10

20

【0004】

これまでのところ、細菌、葉緑体含有植物、マウスおよびヒトにおいてポリペプチドデホルミラーゼ相同遺伝子群が見出されている。植物タンパク質は核にコードされているが、葉緑体局在化シグナルを担持していると思われる。このことは、葉緑体RNAおよびタンパク質の合成が真正細菌のそれと非常に類似しているという観察結果と矛盾しない。哺乳動物PDF遺伝子ホモログのタンパク質発現についての情報は限られており（Bayer Aktiengesellschaft, Pat. WO2001/42431）、かかるタンパク質の機能的役割はこれまでのところ示されていない（Meinzel, T., Parasitology Today 16(4), 165-168, 2000）。

30

【0005】

ポリペプチドデホルミラーゼは、高カバー率（high coverage）ゲノム配列情報が入手可能な全ての真正細菌において見出される。PDFホモログ間の配列多様性は高く、遠縁の配列間の同一性は20%程度しかない。しかしながら、活性部位周辺の保存性は非常に高く、活性部位金属への配位に必要な1個のシステインおよび2個のヒスチジンを包含する数個の残基が完全に保存されている（Meinzel, T. et al., J. Mol. Biol. 267, 749-761, 1997）。

【0006】

PDFは、インビトロでの細菌増殖に必須であることが立証されており（Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994）、真核生物のタンパク質合成に関与しているとは考えられず（Rajagopalan et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997）、原核生物において普遍的に保存されている（Kozak, M., Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983）ので、この酵素は魅力的な抗菌標的であると認められる。したがって、PDF阻害物質は、広域スペクトル抗菌剤として役立つ可能性がある。

40

【発明の概要】

【0007】

本発明は、下記式（I）で示される新規抗菌化合物およびそれらのPDF阻害物質としての使用を包含する。

【0008】

本発明は、さらに、ヒトを含む動物におけるPDFの阻害方法であって、かかる処置を必

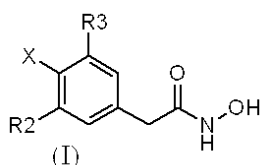
50

要とする対象体に下記式 (I) で示される化合物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明の方法に有用な化合物は、下記式 (I) :

【化2】



10

[ 式中、

X は、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキル、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_6$ 、 $-C(O)NR_1R_6$ 、および  $-C(O)R_6$  からなる群から選択され；

R<sub>1</sub> は、水素、非置換であるかまたはアルコール、エーテル、アミン、アミドおよびカルボン酸基からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されている  $C_{1-6}$ アルキル、Ar、 $-C_{1-2}$ アルキル Ar、窒素上にて R<sub>7</sub> で置換されている  $C_{0-2}$ アルキルピペリジン-4-イル、および窒素上にて R<sub>7</sub> で置換されている  $C_{0-2}$ アルキルピロリジン-3-イルからなる群から選択され；

Ar は、フェニル、フリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、チアゾリジニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、およびピリミジル（これらは全て、非置換であっても、または 1 個またはそれ以上の R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> 基によって置換されていてもよい）からなる群から選択されるか；または R<sub>1</sub> および R<sub>6</sub> が一緒になって、O または置換されていてもよい N を含有していてもよい 5 または 6 員環系を構成してもよく；

20

R<sub>2</sub> は、H、Br、Cl、イソプロピルおよび tert-ブチルからなる群から選択され；

R<sub>3</sub> は、H、H、Br、Cl、イソプロピル、tert-ブチルおよび Z-R<sub>8</sub> からなる群から選択され；

Z は、O、N、 $-NC(O)$ 、 $-C(O)N$ 、 $-SO_2N$ 、 $-CONHSO_2$  および  $-CH_2$  からなる群から選択され；

30

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、独立して、水素、 $-OR_6$ 、 $-CN$ 、F、Cl、Br、I、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NR_1R_6$ 、 $-NR_6COR_6$ 、 $-NH_2$ 、および非置換であるかまたはアルコール、アミン、アミドおよびカルボン酸からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されている  $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され；

R<sub>6</sub> は、H、または  $-CH_3$  であり；

R<sub>7</sub> は、水素、 $-C_{1-4}$ アシルおよび  $-C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub> は、非置換であるかまたはアルコール、アミン、アミドおよびカルボン酸からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基によって置換されている  $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される]

40

で示される化合物から選択される。

【0010】

本明細書で用いる場合、「アルキル」は、炭素-炭素結合により結合されている、置換されていてもよい炭化水素基を表す。アルキル炭化水素基は、直鎖状、分枝状、または環状であってもよく、飽和または不飽和であってもよい。好ましくは、該基は直鎖状である。好ましくは、該基は飽和している。好ましいアルキル基は  $C_{1-4}$ アルキルである。

【0011】

本明細書で用いる場合、「アリール」は、2 個までの共役または縮合環系を含有する、共役電子系を有する少なくとも 1 個の環を有する置換されていてもよい芳香族基を表す。

「アリール」としては、炭素環式アリール基、複素環式アリール基およびビアリール基が

50

挙げられ、これらは全て置換されていてもよい。好ましいアリール基は、非置換、一置換、二置換または三置換されているフェニルである。

【0012】

本発明に有用な好ましい化合物は、

2 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルメトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジヨードフェニル)アセトアミド ;

2 - (4 - ベンジルオキシ - 3,5 - ジヨードフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3,5 - ジヨード - 4 - フェノキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3,5 - ジヨード - 4 - メトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - (3,4,5 - トリメトキシフェニル)アセトアミド ;

2 - (3,5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3,5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - ヨード - 4 - メトキシ - フェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド ; および

2 - (4 - エチルアミノ - 3,5 - ジヨードフェニル) - N - ヒドロキシアセトアミド

からなる群から選択される。

【0013】

本発明に有用な、より好ましい化合物は、

N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジヨード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセトアミド ;

2 - {4 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ)フェノキシ] - 3,5 - ジヨードフェニル} - N - ヒドロキシアセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨードフェニル]アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3,5 - ジヨードフェニル)アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジヨード - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)フェニル]アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル)アセトアミド ; および

N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル)アセトアミド

からなる群から選択される。

【0014】

医薬上許容される塩および錯体もまた本発明に包含される。本発明の化合物は1つまたはそれ以上の不斉炭素原子を含有し得、ラセミ体および光学活性体として存在し得る。これらの化合物およびジアステレオマーは全て、本発明の範囲内であると考えられる。

【0015】

本発明の化合物および方法は下記合成スキームと関連づけてよりよく理解されるであろうが、これは単に本発明の化合物を製造し得る方法を例示するものであって、特許請求の範囲に定義される本発明の範囲を限定するものではない。

【0016】

R<sup>4</sup> がアルコキシまたはヒドロキシルである式 (I) で示される化合物はスキーム1に記載される方法によって製造される。

【0017】

【化3】

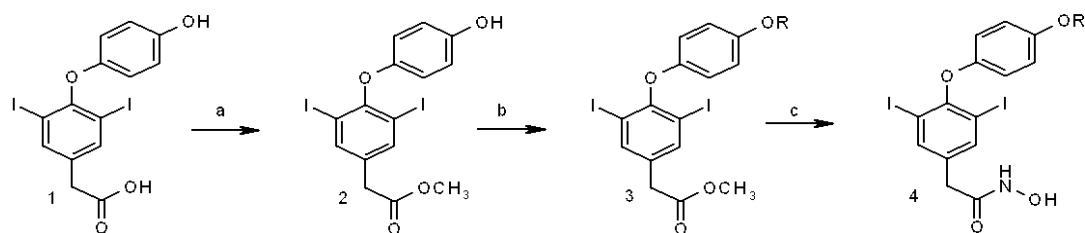
10

20

30

40

スキーム 1



a)  $\text{CH}_3\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; b)  $\text{ROH}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}$ 、 $\text{DIAD}$ 、 $\text{THF}$ ; c)  $\text{NH}_2\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、ジオキサン

10

## 【0018】

3,5-ジヨードチロ酢酸 1 - スキーム 1 のような適当に置換されているフェニル酢酸を触媒量の硫酸のような酸と一緒にメタノールのようなアルコール中にて還流することによりエステル化して、2 - スキーム 1 のようなエステルを得ることができる。2 - スキーム 1 のようなフェノールを、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルおよびジエチルアミノエタノールのようなアルコールなどの試薬を用いてミツノブ条件下にてアルキル化して、3 - スキーム 1 のようなエーテルを得ることができる。ジオキサンのような溶媒中にてヒドロキシルアミン水溶液で処理することによって 3 - スキーム 1 のようなエステルから 4 - スキーム 1 のようなヒドロキサム酸を製造することができる。

20

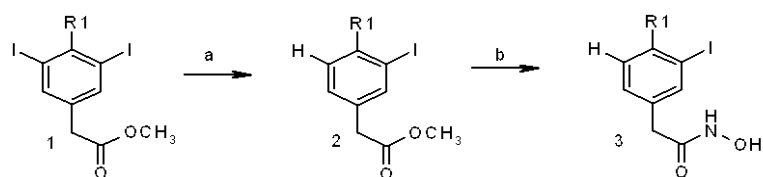
## 【0019】

R2 がヨウ素であり、R3 が水素である式 (I) で示される化合物はスキーム 2 に記載される方法により製造される。

## 【0020】

## 【化 4】

スキーム 2



a)  $\text{H}_2$ 、 $\text{Pd/C}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{EtOAc}$ 、 $\text{CH}_3\text{OH}$ ;  
b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、ジオキサン

30

## 【0021】

2 - スキーム 2 のようなモノヨードフェニル酢酸エステルは、3,5-ジヨード-4-メトキシフェニル酢酸メチル 1 - スキーム 2 のようなジヨードフェニル酢酸エステルの水添分解により製造され得る。ジオキサンのような溶媒中にてヒドロキシルアミン水溶液で処理することにより 2 - スキーム 2 のようなエステルから 3 - スキーム 2 のようなヒドロキサム酸を製造することができる。

40

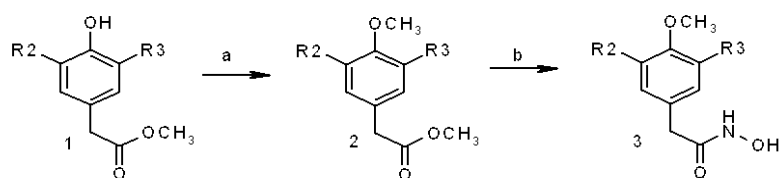
## 【0022】

R1 がメトキシである式 (I) で示される化合物はスキーム 3 に記載される方法により製造される。

## 【0023】

## 【化 5】

スキーム 3



a) トリメチルシリルジアゾメタン、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、ジオキサン

10

## 【0024】

1 - スキーム 3 のような適当に置換されたフェノールをジクロロメタンのような溶媒中にてトリメチルシリルジアゾメタンで処理することによりメチル化することができる。ジオキサンのような溶媒中にてヒドロキシルアミン水溶液で処理することにより 2 - スキーム 3 のようなエステルから 3 - スキーム 3 のようなヒドロキサム酸を製造することができる。

## 【0025】

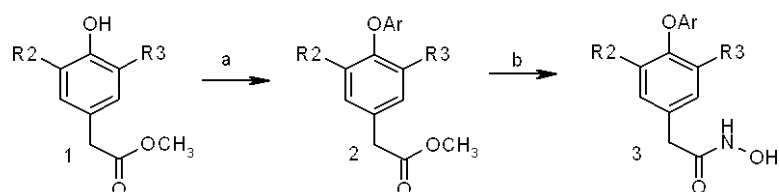
R1 がアリールオキシである式 (I) で示される化合物はスキーム 4 に記載される方法により製造される。

20

## 【0026】

## 【化 6】

スキーム 4



a)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、4-A シープ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、

ピリジン、TEA; b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、ジオキサン

30

## 【0027】

1 - スキーム 4 のようなフェノールを酢酸銅、ピリジン、トリエチルアミンおよび 4 A シープと一緒にベンゼンボロン酸のようなアリールボロン酸で処理して 2 - スキーム 4 のようなビアリールエーテルが得られる。ジオキサンのような溶媒中にてヒドロキシルアミン水溶液で処理することにより 2 - スキーム 4 のようなエステルから 3 - スキーム 4 のようなヒドロキサム酸を製造することができる。

40

## 【0028】

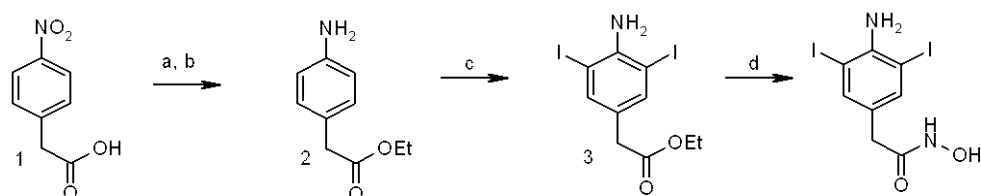
R1 が  $\text{NH}_2$  である式 (I) で示される化合物はスキーム 5 に記載される方法により製造される。

## 【0029】

## 【化 7】



スキーム 5



a) EtOH、 $H_2SO_4$ ; b)  $H_2$ 、Pd/C; c) ICl、 $CH_2Cl_2$ ;

d)  $NH_2OH$ 、 $H_2O$ 、ジオキサン

10

## 【0030】

1 - スキーム 5 のような適当に置換されているニトロフェニル酢酸をエタノールのようなアルコール中にて触媒量の硫酸のような酸と一緒に還流してエステルを得ることができる。このエステルを水素雰囲気下にてパラジウム - 炭のような触媒を用いて還元して 2 - スキーム 5 のようなアミノエステルを得ることができる。該アミノエステルをジクロロメタンのような溶媒中にて一塩化ヨウ素で処理して 3 - スキーム 5 のようなジヨードアミノエステルを得ることができる。ジオキサンのような溶媒中にてヒドロキシルアミン水溶液で処理することにより 2 - スキーム 5 のようなエステルから 3 - スキーム 5 のようなヒドロキシルアミンを製造することができる。

20

## 【0031】

上記のことは、本発明の化合物を製造し得る方法を例示するものであって、特許請求の範囲において定義される発明の範囲を制限するものではない下記実施例を参照してよりよく理解され得る。

## 【0032】

## 実施例 1

N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジヨード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセトアミドの製造

a) 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジヨードフェニル酢酸メチル  
3,5 - ジヨードチロ酢酸 (シグマ (Sigma)) (200 mg、0.40 mmol) の硫酸 (10  $\mu$ l) を含むメタノール (10 ml) 中溶液を 3 時間還流した。HPLC により反応が完了したことを確認した。ほとんどのメタノールを真空除去し、得られた溶液を酢酸エチルで希釈した。これを水洗し、次いで、食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、真空濃縮して標記化合物を得た (190 mg、93%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.77 (s, 2H)、6.76 (d,  $j = 9.0$  Hz, 2H)、6.67 (d,  $j = 9.0$  Hz, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.56 (s, 2H)。 $M^{+1} = 511$ 。

30

## 【0033】

b) N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジヨード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセトアミド

40

1,4 - ジオキサン (3 ml) および 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (2 ml) 中の 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジヨードフェニル酢酸メチル (100 mg、0.20 mmol) からなる溶液を室温で 18 時間攪拌した。全ての揮発物を真空除去し、次いで、エーテル/ヘキサン中にてトリチュレートして標記化合物を得た (90 mg、90%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.61 (s, 2H)、6.54 (d,  $j = 8.8$  Hz, 2H)、6.41 (d,  $j = 8.8$  Hz, 1H)、3.16 (s, 2H)。 $M^{+1} = 512$ 。

## 【0034】

## 実施例 2

50

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ)フェノキシ] - 3,5 - ジヨードフェニル }  
- N - ヒドロキシアセトアミドの製造

a) 4 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノエトキシ)フェノキシ] - 3,5 - ジヨードフェニル酢酸メチル

4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジヨードフェニル酢酸メチル ( 100 mg、  
0.196 mmol ) の 2 - ( N, N - ジエチルアミノ ) エタノール ( 52  $\mu$ l、0.39 mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 53 mg、0.2 mmol ) を含む THF ( 2 ml ) 中氷冷溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 39  $\mu$ l、0.2 mmol ) を添加した。得られた溶液をアルゴン雰囲気下にて 18 時間撹拌した。全ての揮発物を真空除去し、残留物をシリカ上にてクロマトグラフィーに付して標記化合物を得た ( 80 mg、  
96% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.77 ( s, 2H )、6.82 ( d, j = 9.2 Hz, 2H )、6.70 ( d, j = 9.2 Hz, 2H )、4.04 ( t, j = 5.9 Hz, 2H )、3.74 ( s, 3H )、3.56 ( s, 2H )、2.92 ( t, j = 5.9 Hz, 2H )、2.70 ( q, j = 7.16, 2H )、1.10 ( t, j = 7.16, 3H )。

10

【 0035 】

b) 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェノキシ] - 3,5 - ジヨードフェニル } - N - ヒドロキシ - アセトアミド

2 - ( 3,5 - ジヨード - 4 - フェノキシ - フェニル ) - N - ヒドロキシ - アセトアミドについての上記実施例 1 b) における方法を用いて標記化合物を製造した ( 51 mg、64% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.71 ( s, 2H )、6.73 ( d, j = 9.2 Hz, 2H )、6.60 ( d, j = 9.2 Hz, 2H )、3.96 ( t, j = 5.9 Hz, 2H )、3.27 ( s, 2H )、2.84 ( t, j = 5.9 Hz, 2H )、2.61 ( q, j = 7.16, 2H )、1.01 ( t, j = 7.16, 3H )。M<sup>+1</sup> = 611。

20

【 0036 】

実施例 3

N - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨードフェニル ] アセトアミドの製造

a) 4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨード - フェニル酢酸メチル

4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジヨードフェニル酢酸メチル ( 420 mg、  
0.823 mmol ) の酢酸エチル ( 12 ml ) およびメタノール ( 3 ml ) 中溶液に炭酸カリウム ( 145 mg、1.05 mmol ) を添加し、次いで、10% Pd/C ( 78 mg ) を添加した。該混合物を水素雰囲気下にて 3 時間撹拌し、次いで、セライトで濾過し、分取 HPLC により精製して白色のワックス状物として標記化合物を得た ( 120 mg、38% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.74 ( d, j = 2 Hz, 1H )、7.14 ( dd, j = 6.4 Hz, j = 2 Hz, 1H )、6.89 ( d, j = 8.8 Hz, 2H )、6.80 ( d, j = 8.4 Hz, 2H )、6.69 ( d, j = 8.4 Hz, 2H )、3.70 ( s, 3H )、3.55 ( s, 2H )。M<sup>+1</sup> = 385。

30

【 0037 】

b) N - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨードフェニル ] アセトアミド

4 - ( 4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3 - ヨードフェニル酢酸メチル ( 78 mg、0.203 mmol ) の 1,4 - ジオキサン ( 2 ml ) および 50% ヒドロキシルアミン水溶液 ( 2.0 ml ) からなる溶液を室温で 18 時間撹拌した。全ての揮発物を真空除去し、次いで、分取 HPLC により精製して白色固体として標記化合物を得た ( 49 mg、63% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) : 7.79 ( d, j = 2 Hz, 1H )、7.19 ( dd, j = 6.4 Hz, j = 2 Hz, 1H )、6.79 ( q, j = 6.0 Hz, 4H )、6.67 ( d, j = 8.4 Hz, 2H )、3.34 ( s, 2H )。M<sup>+1</sup> = 386。

40

【 0038 】

実施例 4

50

N - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3,5 - ジョードフェニル)アセトアミドの製造

a) 4 - アミノフェニル酢酸エチル

4 - ニトロフェニル酢酸 (5.0 g、28 mmol) のエタノール (100 ml) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml) の混合液中溶液を 12 時間還流した。該溶液を冷却し、5 % Pd/C (1.0 g) を添加し、該混合物を 1 気圧で 2 時間水素添加し、その時、t l c 分析は反応が完了したことを示した。該反応混合物から  $\text{H}_2$  を取り除き、触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を  $\text{Et}_2\text{O}$  に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去して、標記化合物を得た (4.7 g、95%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H)、3.51 (s, 2H)、3.62 (s, 幅広い, 2H)、4.16 (q, 2H)、6.65 (d, 2H)、7.08 (d, 2H)

10

【0039】

b) 4 - アミノ - 3,5 - ジョードフェニル酢酸エチル

4 - アミノフェニル酢酸エチル (1.0 g、5.6 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) 中溶液を一塩化ヨウ素の溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 1 M、16.7 ml) で処理し、該反応を 4 時間撹拌した。 $\text{NaHSO}_3$  水溶液を添加し、層を分取し、有機層を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残留物を  $\text{EtOH}$  から再結晶し、標記生成物を得た (720 mg、30%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.19 (t, 3H)、3.34 (s, 2H)、4.07 (q, 2H)、4.50 (s, 幅広い, 2H)、7.49 (s, 2H)

20

【0040】

c) N - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3,5 - ジョードフェニル)アセトアミド

4 - アミノ - 3,5 - ジョードフェニル酢酸エチル (59 mg、0.14 mmol) のジオキサン (2 ml) 中溶液を  $\text{NH}_2\text{OH}$  (50 % 水溶液、1 ml) で処理し、3 日間撹拌した。該溶媒を完全に蒸発させ、残留物を  $\text{MeOH}$  および  $\text{Et}_2\text{O}$  の混合液から再結晶して標記化合物を得た (21 mg、36%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 3.08 (s, 2H)、4.92 (s, 幅広い, 2H)、7.53 (s, 2H)、8.79 (s, 幅広い, 1H)、10.56 (s, 幅広い, 1H)。

【0041】

実施例 5

N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジョード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセテートの製造

30

a) 4 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3,5 - ジョードフェニル酢酸メチル

4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジョードフェニル酢酸メチル (100 mg、0.20 mmol) のジクロロメタン (1.2 ml) およびメタノール (0.3 ml) 中溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M 溶液 0.5 ml、0.98 mmol) を滴下した。該反応混合物を 18 時間撹拌し、次いで、蒸発乾固させて、黄色油状物として標記化合物 100 mg を得た。 $M^{+1} = 525$ 。

【0042】

b) N - ヒドロキシ - 2 - [3,5 - ジョード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)フェニル]アセテート

40

1,4 - ジオキサン (2.5 ml) および 50 % ヒドロキシルアミン水溶液 (1.5 ml) 中の上記粗製 4 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3,5 - ジョードフェニル酢酸メチルからなる溶液を室温で 18 時間撹拌した。全ての揮発物を真空除去し、次いで、分取 HPLC により精製して、白色固体として標記化合物を得た (40 mg、39%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77 (s, 2H)、6.83 (dd,  $j = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $j = 2 \text{ Hz}$ , 2H)、6.72 (dd,  $j = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $j = 2 \text{ Hz}$ , 2H)、3.78 (s, 3H)、3.74 (s, 3H)、3.57 (s, 2H)。 $M^{+1} = 526$ 。

【0043】

実施例 6

N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル)アセトアミドの製造

50

a) 3,5 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル酢酸メチル

3,5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (100 mg、0.42 mmol) のジクロロメタン (2 ml) およびメタノール (0.5 ml) 中溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (0.84 mmol、ヘキサン中 2 M 溶液 0.42 ml) を滴下した。該反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで、蒸発乾固させて、黄色油状物として標記化合物 105 mg (100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.53 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)、7.21 (s, 2H)。

【0044】

b) N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - メトキシ - フェニル)アセトアミド

1,4 - ジオキサン (2 ml) および 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (1.5 ml) 中の 3,5 - ジクロロ - 4 - メトキシ - フェニル酢酸メチル (105 mg、0.42 mmol) からなる溶液を室温で 18 時間攪拌した。全ての揮発物を真空除去し、次いで、分取 HPLC により精製して、オフホワイト色の固体として標記化合物を得た (48 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 3.29 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、7.37 (s, 2H)、8.91 (s, 1H)、10.66 (s, 1H)。M<sup>+</sup> = 250。

【0045】

実施例 7

N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル)アセトアミドの製造

a) 3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル酢酸メチル

ジクロロメタン (9.23 ml) が入っているフラスコに粉末 4 A シーブ (2.2 g、500 で 8 時間活性化したもの)、フェニルボロン酸 (563 mg、4.62 mmol)、3,5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸メチル (217 mg、0.923 mmol)、酢酸銅(II) (168 mg、0.923 mmol)、ピリジン (0.37 ml、4.62 mmol) およびトリエチルアミン (0.64 ml、4.62 mmol) を添加した。該反応フラスコに乾燥管を装着し、一夜攪拌した。セライトで濾過し、揮発物を真空除去し、次いで、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 10% 酢酸エチル) に付し、分取 HPLC に付して、無色油状物として 3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル酢酸メチルを得た (105 mg、37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33 (s, 2H)、7.29 (t, j = 7.8 Hz, 2H)、7.05 (t, j = 7.2 Hz, 1H)、6.83 (d, j = 8.4 Hz, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.60 (s, 2H)。M<sup>+</sup> = 311。

【0046】

b) N - ヒドロキシ - 2 - (3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル)アセトアミド

1,4 - ジオキサン (3 ml) および 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (2 mL) 中の 3,5 - ジクロロ - 4 - フェノキシフェニル酢酸メチル (105 mg、0.33 mmol) からなる溶液を室温で 18 時間攪拌した。全ての揮発物を真空除去し、次いで、分取 HPLC により精製して、白色固体として標記化合物を得た (54 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 10.70 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、7.52 (s, 2H)、7.35 (t, j = 7.8 Hz, 2H)、7.08 (t, j = 7.2 Hz, 1H)、6.80 (d, j = 8.3 Hz, 2H)、3.38 (s, 2H)。M<sup>+</sup> = 312。

【0047】

式 (I) で示される残りの化合物の合成は、いずれもの化学官能基の適当な操作および保護と共に、上記した方法および実験セクションに記載する方法と類似する方法によって行われる。

【0048】

ヒトおよび他の哺乳動物の治療のために式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を使用するためには、通常、標準的な製薬慣習に従って医薬組成物として処方される。

【0049】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、気道感染および／またはグラム陽性感染を包含するがそれらに限定されない細菌感染の治療に有用である。

【0050】

式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、抗生物質についての標準的な方法で、例えば、経口投与、非経口投与、舌下投与、皮膚投与、経皮投与、直腸投与、吸入による投与または頬側投与により投与することができる。

【0051】

経口投与した場合に活性な式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩の組成物は、シロップ剤、錠剤、カプセル剤、クリーム剤およびロゼンジ剤として処方することができる。シロップ処方物は、一般に、当該化合物または塩の、フレーバーまたは着色剤を含む液体担体、例えば、エタノール、落花生油、オリーブ油、グリセリンまたは水中懸濁液または溶液からなる。該組成物が錠剤の剤形である場合、固体処方物の調製にルーチンの用いられる医薬担体を使用することができる。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、白土、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびシュクロースが挙げられる。当該組成物がカプセル剤の剤形である場合、例えば、硬カプセルシェル中にて上記担体を用いるような、ルーチンのカプセル化が適当である。当該組成物が軟カプセル剤の剤形である場合、例えば、水性ガム、セルロース、シリケートまたは油などの、分散液または懸濁液の調製にルーチンの用いられる医薬担体が考えられ、軟カプセルシェルに取り込まれる。

10

【0052】

典型的な非経口組成物は、化合物または塩の、非経口的に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油を含有していてもよい無菌水性または非水性担体中溶液または懸濁液からなる。

20

【0053】

典型的な吸入用組成物は、乾燥粉末として投与され得る液剤、懸濁剤または乳剤の剤形、またはジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタンのような慣用的な噴射剤を用いるエアゾール剤の剤形である。

【0054】

典型的な坐剤処方物は、結合剤および／または滑沢剤、例えば、高分子グリコール、ゼラチン、カカオ脂または他の低融点植物ワックスまたは脂肪またはそれらの合成アナログと共に、この方法で投与した場合に活性な式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

30

【0055】

典型的な皮膚および経皮処方物は慣用的な水性または非水性ビヒクルを含み、例えば、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤またはペースト剤であるか、または、薬用硬膏剤、パッチ剤または膜剤の剤形である。

【0056】

好ましくは、当該組成物は、患者が単回投与を行うことができるような、1回投与型剤形、例えば、錠剤、カプセル剤または定量型エアゾール剤である。

【0057】

経口投与用の各投与単位は、適当には、遊離酸として計算して式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩  $0.1 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg} / \text{kg}$ 、好ましくは、 $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$  を含有し、非経口投与用の各投与単位は、適当には、遊離酸として計算して式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩  $0.1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$  を含有する。鼻腔内投与用の各投与単位は、適当には、1人あたり  $1 \sim 400 \text{ mg}$ 、好ましくは、 $10 \sim 200 \text{ mg}$  を含有する。局所用処方物は、適当には、式(I)で示される化合物を  $0.01 \sim 5.0\%$  含有する。

40

【0058】

経口投与用の1日投与計画は、適当には、遊離酸として計算して式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩  $0.01 \text{ mg} / \text{kg} \sim 40 \text{ mg} / \text{kg}$  である。非経口

50

投与用の1日投与計画は、適当には、遊離酸として計算して式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩約0.001mg/kg～40mg/kgである。鼻腔内投与および経口吸入用の1日投与計画は、適当には、約10～約500mg/人である。当該活性成分は、所望の活性を呈するのに十分なように1日1～6回投与できる。

#### 【0059】

本発明の化合物を本発明に従って投与した場合、許容されない毒物学的作用は全く予想されない。

#### 【0060】

式(I)で示される化合物の生物学的活性は以下の試験により示される：

生物学的検定法：

Lazennec & Meinneil によって開発された連続酵素結合検定法 (Lazennec & Meinneil, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal. Biochem. 244, pp. 180-182) を軽微な変更を行って用いてスタヒロコッカス・アウレウス (S. Aureus) またはイー・コリ (E. Coli) P D F 活性を25 で測定する。反応混合物は50 u L 中に50 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.6)、15 mM N A D、0.25 U ギ酸デヒドロゲナーゼを含む。K<sub>M</sub>濃度の基質ペプチド f - M e t - A l a - S e r が含まれる。10 n M D e f 1 酵素の添加によって該反応を引き起こし、340 nmでの吸光度を20分間モニターリングする。

#### 【0061】

抗微生物活性検定法

ナショナル・コミティ・フォー・クリニカル・ラボラトリー・スタンダード (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (NCCLS) 推奨法、Document M7-A4、"Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (出典明示により本明細書の記載とする) を用いて微量希釈ブロス試験によって全細胞抗微生物活性を調べた。当該化合物を0.06～64 mcg/mlの範囲の段階倍数希釈法にて試験した。12株のパネルを当該検定法にて評価した。このパネルは、以下の研究株からなっていた：スタヒロコッカス・アウレウス・オックスフォード (Staphylococcus aureus Oxford)、ストレプトコッカス・ニューモニエ R 6 (Streptococcus pneumoniae R6)、ストレプトコッカス・ピオゲネス C N 1 0 (Streptococcus pyogenes CN10)、エンテロコッカス・フェカリス I (Enterococcus faecalis I)、ヘモフィルス・インフルエンゼ Q 1 (Haemophilus influenzae Q1)、エシェリキア・コリ D C 0 (Escherichia coli DC0)、イー・コリ E E S (E. coli EES)、イー・コリ 7 6 2 3 (A c r A B +)、イー・コリ 1 2 0 (A c r A B -)、クレブシエラ・ニューモニエ E 7 0 (Klebsiella pneumoniae E70)、シュードモナス・エルジノーサ K 7 9 9 w t (Pseudomonas aeruginosa K799wt) およびカンジダ・アルピカンス G R I 6 8 1 (Candida albicans GRI 681)。最小阻止濃度 (M I C) を、可視増殖を阻害した化合物の最小濃度として測定した。ミラーリーダーを用いて M I C 終末点の決定を助けた。

#### 【0062】

本明細書に引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/081426 A1

(51) International Patent Classification: C07C 229/00, 62/00, 261/00, C07D 257/12, 207/00, 239/00, 277/08, 209/02, 233/00, 231/00 (74) Agent: SIMON, Soma, G.; UW2220, 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/10506

(22) International Filing Date: 4 April 2002 (04.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/281,613 5 April 2001 (05.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; UW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BHAT, Ajita [IN/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US); CHRISTENSEN, Siegfried, B., IV [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); FRAZEE, James, S. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); HEAD, Martha, S. [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US); LEBER, Jack, Dale [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); LI, Mei [CN/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, UZ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Published:

with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/081426 A1

(54) Title: PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

(57) Abstract: PDF inhibitors and novel methods for their use are provided.

WO 02/081426

PCT/US02/10506

**PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to the use of novel anti-bacterial compounds,  
and pharmaceutical compositions containing these compounds as peptide  
5 deformylase inhibitors.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

Bacterial initiator methionyl tRNA is modified by methionyl tRNA  
formyltransferase (FMT) to produce formyl-methionyl tRNA. The formyl methionine  
10 (f-met) is then incorporated at the N-termini of newly synthesized polypeptides.  
Polypeptide deformylase (PDF or Def) then deformylates primary translation products  
to produce N-methionyl polypeptides. Most intracellular proteins are further  
processed by methionine amino peptidase (MAP) to yield the mature peptide and free  
methionine, which is recycled. PDF and MAP are both essential for bacterial growth,  
15 and PDF is required for MAP activity. This series of reactions is referred to as the  
methionine cycle (Figure 1).

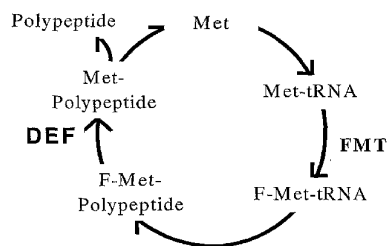


Figure 1. The methionine cycle.

20



WO 02/081426

PCT/US02/10506

To date, polypeptide deformylase homologous genes have been found in bacteria, in chloroplast-containing plants, in mice and in human. The plant proteins are nuclear encoded but appear to carry a chloroplast localisation signal. This is consistent with the observation that chloroplast RNA and protein synthesis processes are highly similar to those of eubacteria. While there is limited information on protein expression of mammalian PDF gene homologs (Bayer Aktiengesellschaft, Pat. WO2001/42431), no functional role for such proteins has been demonstrated to date (Meinzel, T., Parasitology Today 16(4), 165-168, 2000).

Polypeptide deformylase is found in all eubacteria for which high coverage genomic sequence information is available. Sequence diversity among PDF homologs is high, with as little as 20% identity between distantly related sequences. However, conservation around the active site is very high, with several completely conserved residues, including one cysteine and two histidines which are required to coordinate the active site metal (Meinzel, T. et al., J. Mol. Biol. 267, 749-761, 1997).

PDF is recognized to be an attractive antibacterial target, as this enzyme has been demonstrated to be essential for bacterial growth in vitro (Mazel, D. et al., EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994), is not believed to be involved in eukaryotic protein synthesis (Rajagopalan et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997), and is universally conserved in prokaryotes (Kozak, M., Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983).

Therefore PDF inhibitors can potentially serve as broad spectrum antibacterial agents.

#### **SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention involves novel anti-bacterial compounds represented by Formula (I) hereinbelow and their use as PDF inhibitors.

The present invention further provides methods for inhibiting PDF in an animal, including humans, which comprises administering to a subject in need of treatment an effective amount of a compound of Formula (I) as indicated hereinbelow.

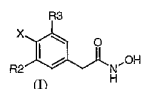
WO 02/081426

PCT/US02/10506

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The compounds useful in the present methods are selected from Formula (I) hereinbelow:

5



wherein:

- X is selected from the group consisting of -C(O)OC<sub>1-3</sub>alkyl, -OR1, -NR1R6,  
 10 -C(O)NR1R6, and -C(O)R6;  
 R1 is selected from the group consisting of hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol, ether, amine, amide and carboxylic acid moieties, Ar,  
 -C<sub>1-2</sub>alkylAr, C<sub>0-2</sub>alkylpiperidin-4-yl, substituted on nitrogen with R7, and C<sub>0-2</sub>alkylpyrrolidin-3-yl, substituted on nitrogen with R7;  
 15 Ar is selected from the group consisting of phenyl, furyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, indolyl, thiazolidinyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, and pyrimidyl, all of which may be unsubstituted or substituted by one or more R4 or R5 groups; or R1  
 20 and R6 taken together may constitute a 5 or 6 member cyclic system which may contain an O or an optionally substituted N;  
 R2 is selected from the group consisting of I, Br, Cl, isopropyl and *tert*-butyl;  
 R3 is selected from the group consisting of H, I, Br, Cl, isopropyl, *tert*-butyl and Z-R8;  
 25 Z is selected from the group consisting of O, N, -NC(O), -C(O)N, -SO<sub>2</sub>N, -CONHSO<sub>2</sub> and -CH<sub>2</sub>;  
 R4 and R5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, -OR6, -CN, F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR1R6, -NR6COR6, -NH<sub>2</sub>, and

WO 02/081426

PCT/US02/10506

-C<sub>1-4</sub>alkyl, which may be unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol, amine, amide and carboxylic acid;

R6 is H, or -CH<sub>3</sub>;

R7 is selected from the group consisting of hydrogen, -C<sub>1-4</sub>acyl and

5 -C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl;

R8 is selected from the group consisting of -C<sub>1-4</sub>alkyl, unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol, amine, amide and carboxylic acid.

10 As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined together by carbon-carbon bonds. The alkyl hydrocarbon group may be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. Preferably, the group is linear. Preferably, the group is saturated. Preferred alkyl moieties are C<sub>1-4</sub> alkyl.

15 As used herein, "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated pi-electron system, containing up to two conjugated or fused ring systems. "Aryl" includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl moieties are phenyl, unsubstituted, monosubstituted, disubstituted or trisubstituted.

Preferred compounds useful in the present invention are selected from the group consisting of:

20 2-(3-Chloro-4-cyclopropylmethoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

N-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)acetamide;

2-(4-Benzoyloxy-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3,5-Diiodo-4-phenoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3,5-Diiodo-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

25 N-Hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide;

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3-Iodo-4-methoxy-phenyl)-N-hydroxyacetamide and

2-(4-Ethylamino-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide.

30 More preferred compounds useful in the present invention are selected from the group consisting of:

WO 02/081426

PCT/US02/10506

- N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]acetamide;  
2-[4-[4-(2-Diethylaminoethoxy)phenoxy]-3,5-diiodophenyl]-N-hydroxyacetamide;  
N-Hydroxy-2-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodophenyl]acetamide;  
N-Hydroxy-2-(4-amino-3,5-diiodophenyl)acetamide;  
5 N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]acetamide;  
N-Hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)acetamide and  
N-Hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-phenoxyphenyl)acetamide.

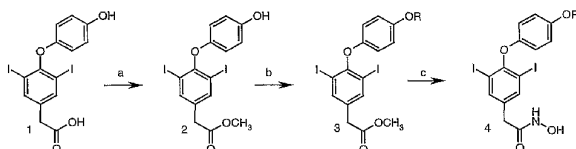
Also included in the present invention are pharmaceutically acceptable salts and complexes. The compounds of the present invention may contain one or more  
10 asymmetric carbon atoms and may exist in racemic and optically active forms. All of these compounds and diastereomers are contemplated to be within the scope of the present invention.

The compounds and processes of the present invention will be better understood in connection with the following synthetic schemes, which are merely  
15 illustrative of the methods by which the compounds of the invention may be prepared and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims.

Compounds of the formula (I) in which R<sub>4</sub> is alkoxy or hydroxyl are prepared by the methods described in Scheme 1.

WO 02/081426

PCT/US02/10506

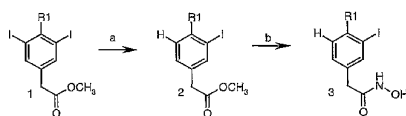
**Scheme 1**

a)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; b)  $\text{ROH}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{DIAD}$ ,  $\text{THF}$ ; c)  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxane

5 An appropriately substituted phenylacetic acid, such as 3,5-diiodo-4-hydroxyphenylacetic acid 1-Scheme 1, may be esterified by refluxing in an alcohol, such as methanol, with a catalytic amount of an acid, such as sulfuric acid, to provide an ester, such as 2-Scheme 1. A phenol, such as 2-Scheme 1, may be alkylated under Mitsunobu conditions using reagents, such as triphenylphosphine, diisopropyl azodicarboxylate, and an alcohol, such as diethylaminoethanol, to provide an ether, such as 3-Scheme  
 10 1. A hydroxamic acid, such as 4-Scheme 1, may be prepared from an ester, such as 3-Scheme 1 by treatment with aqueous hydroxylamine in a solvent such as dioxane.

Compounds of the formula (I) in which  $\text{R}_2$  is iodine and  $\text{R}_3$  is hydrogen are prepared by the methods described in Scheme 2.

15

**Scheme 2**

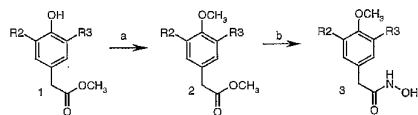
a)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxane

A moniodophenylacetic ester, such as 2 Scheme 2, may be prepared by hydrogenolysis of a diiodophenylacetic ester, such as methyl 3,5-diiodo-4-methoxyphenylacetic acid 1- Scheme 2. A hydroxamic acid, such as 3-Scheme 2  
 20 may be prepared from an ester, such as 2-Scheme 2, by treatment with aqueous hydroxylamine in a solvent, such as dioxane.

Compounds of the formula (I) in which  $\text{R}_1$  is methoxy are prepared by the methods described in Scheme 3.

WO 02/081426

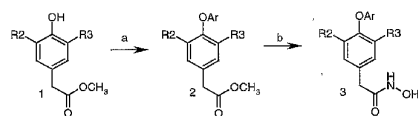
PCT/US02/10506

**Scheme 3**

a) trimethylsilyl diazomethane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxane

- 5 An appropriately substituted phenol, such as 1-Scheme 3, may be methylated by treatment with trimethylsilyl diazomethane in a solvent, such as dichloromethane. A hydroxamic acid, such as 3-Scheme 3, may be prepared from an ester, such as 2-Scheme 3, by treatment with aqueous hydroxylamine in a solvent such as dioxane.

- 10 Compounds of the formula (I) in which R1 is aryloxy are prepared by the methods described in Scheme 4.

**Scheme 4**

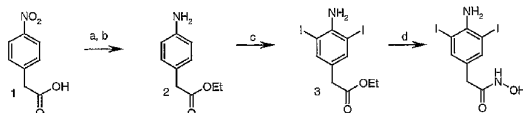
a)  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , 4-A sieves,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pyridine, TEA; b)  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioxane

- 15 Treatment of a phenol, such as 1-Scheme 4 with an aryl boronate, such as benzene boronic acid with copper acetate, pyridine, triethyl amine and 4A sieves will provide a biaryl ether, such as 2-Scheme 4. A hydroxamic acid, such as 3-Scheme 4 may be prepared from an ester, such as 2-Scheme 4 by treatment with aqueous hydroxylamine in a solvent such as dioxane.

- 20 Compounds of the formula (I) in which R1 is  $\text{NH}_2$  are prepared by the methods described in Scheme 5.

WO 02/081426

PCT/US02/10506

**Scheme 5**

a) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; b) H<sub>2</sub>, Pd/C; c) ICl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> d) NH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>O, dioxane

5 An appropriately substituted nitrophenylacetic acid, such as 1-Scheme 5, may be refluxed in an alcohol, such as ethanol, with a catalytic amount of an acid, such as sulfuric acid, to provide an ester. This ester may be reduced under a hydrogen atmosphere with a catalyst, such as palladium on carbon, to yield an amino ester, such as 2-Scheme 5. Treatment of the amino ester with iodine monochloride in a solvent, such as dichloromethane, can provide a diiodoamino ester, such as 3-Scheme 5. A hydroxamic acid, such as 3-Scheme 5 may be prepared from an ester, such as 2-Scheme 5 by treatment with aqueous hydroxylamine in a solvent such as dioxane.

The foregoing may be better understood by reference to the following examples which illustrate the methods by which the compounds of the invention may be prepared and are not intended to limit the scope of the invention as defined in the appended claims.

**Example 1**

Preparation of N-hydroxy-2-(3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl)acetamide

20

a) Methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate

A solution of 3,5-diiodo-4-hydroxyphenylacetic acid (Sigma) (200 mg, 0.40 mmol) in methanol (10 ml) with sulfuric acid (10  $\mu$ l) was refluxed for 3 h. HPLC confirmed complete reaction. Most of the methanol was removed *in vacuo* and the resultant solution diluted with ethyl acetate. This was washed with water then brine, dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (190 mg, 93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.77 (s, 2 H), 6.76 (d, *j* = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *j* = 9.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 2H) M<sup>+</sup> = 511

WO 02/081426

PCT/US02/10506

b) N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]acetamide

A solution consisting of methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate (100 mg, 0.20 mmol) in 1,4-dioxane (3 ml) and 50% aqueous hydroxylamine (2 ml) was stirred 18 h. at room temperature. Removal of all volatiles *in vacuo* followed by trituration in ether / hexane afforded the title compound (90 mg, 90 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (s, 2H), 6.54 (d, j = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, j = 8.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H) M<sup>+</sup>1 = 512

10

**Example 2**

Preparation of 2-[4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenoxy]-3,5-diiodophenyl]-N-hydroxyacetamide

a) Methyl 4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenoxy]-3,5-diiodophenylacetate.

To an ice-cold solution of methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate (100 mg, 0.196 mmol) in THF (2 ml) with 2-(N,N-diethylamino)ethanol (52 ul, 0.39 mmol), and triphenylphosphine (53 mg, .2 mmol) was added diisopropyl azodicarboxylate (39 ul, 0.2 mmol). The resulting solution was stirred 18 h under an argon atmosphere. All volatiles were removed *in vacuo* and the residue chromatographed on silica to afford the title compound (80 mg, 96%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (s, 2 H), 6.82 (d, j = 9.2 Hz, 2H), 6.70 (d, j = 9.2 Hz, 2H), 4.04 (t, j = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.92 (t, j = 5.9 Hz, 2H), 2.70 (q, j = 7.16, 2H), 1.10 (t, j = 7.16, 3H).

b) 2-[4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenoxy]-3,5-diiodo-phenyl]-N-hydroxy-acetamide.

The title compound was prepared using the procedure in example 1b above for 2-(3,5-diiodo-4-phenoxy-phenyl)-N-hydroxy-acetamide. (51 mg, 64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (s, 2H), 6.73 (d, j = 9.2 Hz, 2H), 6.60 (d, j = 9.2 Hz, 2H), 3.96 (t, j = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.84 (t, j = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (q, j = 7.16, 2H), 1.01 (t, j = 7.16, 3H) M<sup>+</sup>1 = 611



WO 02/081426

PCT/US02/10506

**Example 3**Preparation of N-hydroxy-2-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodophenyl]acetamide

## a) Methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodo-phenylacetate

To a solution of methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate (420 mg, 0.823 mmol) in ethyl acetate (12 ml) and methanol (3 ml), was added potassium carbonate (145 mg, 1.05 mmol), followed by 10% Pd/C (78 mg). The mixture was stirred three hours under an atmosphere of hydrogen then filtered through celite and purified by preparative HPLC to provide (120 mg, 38%) as a white wax. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, j=2 Hz, 1H), 7.14 (dd, j = 6.4 Hz, j = 2 Hz, 1H), 6.89 (d, j = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, j = 8. Hz, 2H), 6.69 (d, j = 8.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H). M<sup>+</sup>1 = 385.

## b) N-Hydroxy-2-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodophenyl]acetamide

A solution consisting methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodophenylacetate (78 mg, 0.203 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) and 50% aqueous hydroxylamine (2.0 ml) was stirred for 18 h at room temperature. Removal of all volatiles *in vacuo* followed by purification by preparative HPLC afforded the title compound (49 mg, 63%) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.79 (d, j = 2 Hz, 1H), 7.19 (dd, j = 6.4 Hz, j = 2 Hz, 1H), 6.79 (q, j = 6.0 Hz, 4H), 6.67 (d, j = 8.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H). M<sup>+</sup>1 = 386.

**Example 4**Preparation of N-hydroxy-2-(4-amino-3,5-diiodophenyl)acetamide:

## a) Ethyl 4-aminophenylacetate

A solution of 4-nitrophenylacetic acid (5.0 g, 28 mmol) in a mixture of ethanol (100 ml) and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml) was refluxed for 12 h. The solution was cooled, 5% Pd/C (1.0 g) was added, and the mixture was hydrogenated at 1 atmosphere for 2 h, at which time tlc analysis indicated that the reaction was complete. The reaction mixture was purged of H<sub>2</sub>, the catalyst was filtered, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O, washed with aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried, and the solvent removed, to provide the title compound (4.7 g,

WO 02/081426

PCT/US02/10506

95%), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (t, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.62 (s, broad, 2H), 4.16 (q, 2H), 6.65 (d, 2H), 7.08 (d, 2H)

b) Ethyl 4-amino-3,5-diiodophenylacetate

A solution of ethyl 4-aminophenylacetate (1.0 g, 5.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) was treated with a solution of iodine monochloride (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16.7 mL), and the reaction was stirred for 4 h. Aqueous NaHSO<sub>3</sub> was added, the layers separated, and the organic layer washed with aqueous NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, dried and the solvent evaporated. The residue was recrystallized from EtOH and gave the titled product (720 mg, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, 3H), 3.34 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.50 (s, broad, 2H), 7.49 (s, 2H)

c) N-hydroxy-2-(4-amino-3,5-diiodophenyl)acetamide

A solution of ethyl 4-amino-3,5-diiodophenylacetate (59 mg, 0.14 mmol) in dioxane (2 mL) was treated with NH<sub>2</sub>OH (50% aqueous solution, 1 ml) and stirred for 3 d. The solvents were completely evaporated, and the residue was recrystallized from a mixture of MeOH and Et<sub>2</sub>O and gave the title compound (21 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 3.08 (s, 2H), 4.92 (s, broad, 2H), 7.53 (s, 2H), 8.79 (s, broad, 1H), 10.56 (s, broad, 1H)

#### Example 5

20 Preparation of N-hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]acetate.

a) Methyl 4-(4-methoxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate

To a solution of methyl 4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate (100 mg, 0.20 mmol) in dichloromethane (1.2 ml) and methanol (0.3 ml) was added dropwise trimethylsilyl diazomethane (0.5 ml of 2M solution in hexane, 0.98 mmol).

25 The reaction mixture was stirred for 18 h and then evaporated to dryness to afford the title compound, 100 mg, as a yellow oil. M<sup>+</sup> = 525.

b) N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]acetate

A solution consisting the above crude methyl 4-(4-methoxyphenoxy)-3,5-diiodophenylacetate in 1,4-dioxane (2.5 ml) and 50% aqueous hydroxylamine (1.5 ml) was stirred for 18 h at room temperature. Removal of all volatiles *in vacuo*

WO 02/081426

PCT/US02/10506

followed by purification by preparative HPLC afforded the title compound (40 mg, 39 %) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (s, 2H), 6.83 (dd,  $j$  = 9.2 Hz,  $j$  = 2 Hz, 2H), 6.72 (dd,  $j$  = 9.2 Hz,  $j$  = 2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).  $\text{M}^+1$  = 526.

5

**Example 6**Preparation of N-hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)acetamide.

## a) Methyl 3,5-dichloro-4-methoxyphenylacetate

To a solution of methyl 3,5-dichloro-4-hydroxyphenylacetate (100 mg, 0.42 mmol) in dichloromethane (2 ml) and methanol (0.5 ml) was added dropwise  
10 trimethylsilyl diazomethane (0.84 mmol, 0.42 ml of 2M solution in hexane). The reaction mixture was stirred for 1.5 hours and then evaporated to dryness to afford the title compound, 105 mg, (100%) as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.53 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (s, 2H).

## b) N-Hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-methoxy-phenyl)acetamide.

15 A solution consisting methyl 3,5-dichloro-4-methoxy-phenylacetate (105 mg, 0.42 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) and 50% aqueous hydroxylamine (1.5 ml) was stirred 18 h at room temperature. Removal of all volatiles *in vacuo* followed by purification by preparative HPLC afforded the title compound (48 mg, 46%) as a off-white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3.29 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.37 (s,  
20 2H), 8.91 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).  $\text{M}^+1$  = 250.

WO 02/081426

PCT/US02/10506

**Example 7**Preparation of N-hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-phenoxyphenyl)acetamide

## a) Methyl 3,5-dichloro-4-phenoxyphenylacetate

To a flask containing of dichloromethane (9.23 ml) was added powdered 4 Å  
sieves (2.2 g, activated at 500 °C for 8h), phenylboronic acid (563 mg, 4.62 mmol),  
methyl 3,5-dichloro-4-hydroxyphenylacetate (217 mg, 0.923 mmol), copper (II)  
acetate (168 mg, 0.923 mmol), pyridine (0.37 ml, 4.62 mmol) and triethylamine  
(0.64 ml, 4.62 mmol). The reaction flask was fitted with a drying tube and stirred  
overnight. Filtration through celite and removal of volatiles *in vacuo* followed by  
column chromatography (silica, 10 % ethyl acetate in hexane) and preparative  
HPLC, provided methyl 3,5-dichloro-4-phenoxyphenylacetate (105 mg, 37 %) as  
colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (s, 2H), 7.29 (t, j = 7.8 Hz, 2H),  
7.05 (t, j = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, j = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H). M<sup>+</sup> =  
311.

## b) N-hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-phenoxyphenyl)acetamide

A solution consisting of methyl 3,5-dichloro-4-phenoxyphenylacetate  
(105mg, 0.33 mmol) in 1,4-dioxane (3 ml) and 50% aqueous hydroxylamine (2 mL)  
was stirred 18 h at room temperature. Removal of all volatiles *in vacuo* followed by  
purification by preparative HPLC afforded the title compound (54 mg, 52%) as  
white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.52 (s,  
2H), 7.35 (t, j = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (t, j = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, j = 8.3 Hz, 2H), 3.38  
(s, 2H). M<sup>+</sup> = 312

With appropriate manipulation and protection of any chemical functionality,  
synthesis of the remaining compounds of Formula (I) is accomplished by methods  
analogous to those above and to those described in the Experimental section.

In order to use a compound of the Formula (I) or a pharmaceutically  
acceptable salt thereof for the treatment of humans and other mammals it is normally  
formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical  
composition.

WO 02/081426

PCT/US02/10506

The present compounds are useful for the treatment of bacterial infections including but not limited to respiratory tract infections and/or Gram positive infections.

Compounds of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may be administered in a standard manner for antibiotics, for example orally, parenterally, sub-lingually, dermally, transdermally, rectally, via inhalation or via buccal administration.

Compositions of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as syrups, tablets, capsules, creams and lozenges. A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with a flavoring or coloring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatin capsule shell. Where the composition is in the form of a soft gelatin shell capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatin capsule shell.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or salt in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

A typical suppository formulation comprises a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is active when administered in this

WO 02/081426

PCT/US02/10506

way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.1 mg to 500 mg/Kg, and preferably from 1 mg to 100 mg/Kg, and each dosage unit for parenteral administration contains suitably from 0.1 mg to 100 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. Each dosage unit for intranasal administration contains suitably 1-400 mg and preferably 10 to 200 mg per person. A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound of Formula (I).

The daily dosage regimen for oral administration is suitably about 0.01 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. The daily dosage regimen for parenteral administration is suitably about 0.001 mg/Kg to 40 mg/Kg, of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free acid. the daily dosage regimen for intranasal administration and oral inhalation is suitably about 10 to about 500 mg/person. The active ingredient may be administered from 1 to 6 times a day, sufficient to exhibit the desired activity.

No unacceptable toxicological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention.

The biological activity of the compounds of Formula (I) are demonstrated by the following test:

**Biological Assay:**

S. Aureus or E. Coli PDF activity is measured at 25°C, using a continuous enzyme-linked assay developed by Lazennec & Meinnel, (1997) "Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase" Anal. Biochem. 244,

WO 02/081426

PCT/US02/10506

pp.180-182, with minor modifications. The reaction mixture is contained in 50 uL with 50 mM potassium phosphate buffer (pH7.6), 15 mM NAD, 0.25 U formate dehydrogenase. The substrate peptide, f-Met-Ala-Ser, is included at the KM concentration. The reaction is triggered with the addition of 10 nM Def1 enzyme, and absorbance is monitored for 20 min at 340 nm.

#### Antimicrobial Activity Assay

Whole-cell antimicrobial activity was determined by broth microdilution using the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recommended procedure, Document M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (incorporated by reference herein). The compound was tested in serial two-fold dilutions ranging from 0.06 to 64 mcg/ml. A panel of 12 strains were evaluated in the assay. This panel consisted of the following laboratory strains: 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 and Candida albicans GRI 681. The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined as the lowest concentration of compound that inhibited visible growth. A mirror reader was used to assist in determining the MIC endpoint.

All publications, including but not limited to patents and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference as though fully set forth.

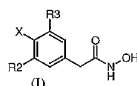
25

WO 02/081426

PCT/US02/10506

What is claimed is:

1. A compound according to formula (I):



5 wherein:

X is selected from the group consisting of -C(O)OC<sub>1-3</sub>alkyl, -OR<sub>1</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>6</sub>, and -C(O)R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol,

10 ether, amine, amide and carboxylic acid moieties, Ar,

-C<sub>1-2</sub>alkylAr, C<sub>0-2</sub>alkylpiperidin-4-yl, substituted on nitrogen with R<sub>7</sub>, and C<sub>0-2</sub>alkylpyrrolidin-3-yl, substituted on nitrogen with R<sub>7</sub>;

Ar is selected from the group consisting of phenyl, furyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, indolyl,

15 thiazolidinyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, and pyrimidyl, all of which may be unsubstituted or substituted by one or more R<sub>4</sub> or R<sub>5</sub> groups; or R<sub>1</sub> and R<sub>6</sub> taken together may constitute a 5 or 6 member cyclic system which may contain an O or an optionally substituted N;

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of I, Br, Cl, isopropyl and *tert*-butyl;

20 R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of H, I, Br, Cl, isopropyl, *tert*-butyl and Z-R<sub>8</sub>;

Z is selected from the group consisting of O, N, -NC(O), -C(O)N, -SO<sub>2</sub>N, -CONHSO<sub>2</sub> and -CH<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are independently selected from the group consisting of hydrogen, -OR<sub>6</sub>,

25 -CN, F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>COR<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, and

-C<sub>1-4</sub>alkyl, which may be unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol, amine, amide and carboxylic acid;

R<sub>6</sub> is H, or -CH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of hydrogen, -C<sub>1-4</sub>acyl and



WO 02/081426

PCT/US02/10506

-C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl;

R<sub>8</sub> is selected from the group consisting of -C<sub>1-4</sub>alkyl, unsubstituted or substituted by one or more moiety selected from the group consisting of alcohol, amine, amide and carboxylic acid.

5

2. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

2-(3-Chloro-4-cyclopropylmethoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

N-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)acetamide;

2-(4-Benzoyloxy-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide;

10 2-(3,5-Diiodo-4-phenoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3,5-Diiodo-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

N-Hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide;

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

15 2-(3-Iodo-4-methoxy-phenyl)-N-hydroxyacetamide and

2-(4-Ethylamino-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide.

3. A compound according to claim 2 selected from the group consisting of:

N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-hydroxyphenoxy)phenyl]acetamide;

20 2-[4-[4-(2-Diethylaminoethoxy)phenoxy]-3,5-diiodophenyl]-N-hydroxyacetamide;

N-Hydroxy-2-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3-iodophenyl]acetamide;

N-Hydroxy-2-(4-amino-3,5-diiodophenyl)acetamide;

N-Hydroxy-2-[3,5-diiodo-4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]acetamide;

N-Hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-methoxyphenyl)acetamide and

25 N-Hydroxy-2-(3,5-dichloro-4-phenoxyphenyl)acetamide.

4. A method of treating a bacterial infection by administering to a subject in need of treatment, compound according to claim 1.

30 5. A method according to claim 4 selected from the group consisting of :

2-(3-Chloro-4-cyclopropylmethoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;

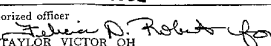
- 18 -

WO 02/081426

PCT/US02/10506

- N-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)acetamide;  
2-(4-Benzoyloxy-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide;  
2-(3,5-Diiodo-4-phenoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;  
2-(3,5-Diiodo-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;  
5 N-Hydroxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide;  
2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;  
2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-N-hydroxyacetamide;  
2-(3-Iodo-4-methoxy-phenyl)-N-hydroxyacetamide and  
2-(4-Ethylamino-3,5-diiodophenyl)-N-hydroxyacetamide.  
10
6. A method of treating a bacterial infection according to claim 5 selected from the group consisting of respiratory tract infection, and Gram+ TPP.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/10506
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : Please See Extra Sheet. US CL : Please See Extra Sheet. 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) U.S. : 560/41; 562/462; 562/621, 565, 508; 544/179, 180, 242; 598/146, 500.1, 556.1, 400, 462 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 practicable, search terms used) WEST SEARCH : METHOXYPHENYL AND ACETAMIDE; CAS ONLINE. STRUCTURAL SEARCH		
<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	US 4,052,514 (ADAMS ET AL) 4 October 1977(04.10.77), col. 1, lines 37-40; and col. 22, lines 47-48.	1 and 4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "B" earlier document 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 "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 AUGUST 2002		Date of mailing of the international search report 05 SEP 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  FAYLOR VICTOR OH Telephone No. (703) 306-1255

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US02/10806
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER: IPC (7):</p> <p>C07C 229/00, 02/00, 261/00; C07D 257/12, 207/00, 239/00, 277/06, 209/02, 253/00, 251/00</p> <p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER: US CL :</p> <p>560/41; 562/452; 562/621, 555, 608; 544/179, 180, 242; 548/146, 300.1, 356.1, 400, 432</p>	

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 アジタ・バット

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

(72)発明者 ジーグフリード・ビー・クリステンセン・ザ・フォース

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 6、キング・オブ・プルシア、スウェードランド・ロー  
ド 7 0 9 番

(72)発明者 ジェイムズ・エス・フラジー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 6、キング・オブ・プルシア、スウェードランド・ロー  
ド 7 0 9 番

(72)発明者 マーサ・エス・ヘッド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

(72)発明者 ジャック・デイル・レバー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0 6、キング・オブ・プルシア、スウェードランド・ロー  
ド 7 0 9 番

(72)発明者 リ・メイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA03 HA16 MA01 MA04 NA14 ZB35 ZC20

4H006 AA01 AB20 AB25