

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第4220377号  
(P4220377)

(45) 発行日 平成21年2月4日 (2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日 (2008.11.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 259/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C O 7 C 259/06

A 6 1 K 31/165

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 31/04

請求項の数 3 (全 18 頁)

|               |                               |           |   |
|---------------|-------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2003-508705 (P2003-508705)  | (73) 特許権者 | 591002957   |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年4月4日 (2002.4.4)          |           | スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ<br>ション  |
| (65) 公表番号     | 特表2004-531580 (P2004-531580A) |           | S M I T H K L I N E B E E C H A M<br>C O R P O R A T I O N                |
| (43) 公表日      | 平成16年10月14日 (2004.10.14)      |           | アメリカ合衆国19101ペンシルベニア<br>州 フィラデルフィア、ポスト・オフィス<br>・ボックス7929、ワン・フランクリン<br>・プラザ |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2002/010648             |           |   |
| (87) 国際公開番号   | W02003/002522                 | (74) 代理人  | 100081422   |
| (87) 国際公開日    | 平成15年1月9日 (2003.1.9)          |           | 弁理士 田中 光雄   |
| 審査請求日         | 平成17年3月9日 (2005.3.9)          | (74) 代理人  | 100106518   |
| (31) 優先権主張番号  | 60/281, 611                   |           | 弁理士 松谷 道子   |
| (32) 優先日      | 平成13年4月5日 (2001.4.5)          | (74) 代理人  | 100116311   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |           | 弁理士 元山 忠行   |

最終頁に続く

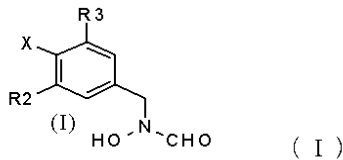
(54) 【発明の名称】 ペプチドデホルミラーゼ阻害物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

【化 1】



[ 式中、

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

R 1 は、水素、非置換であるかまたはアルコール、メトキシおよびラクタムからなる群から選択される 1 個または 2 個の基によって置換されている  $C_{1-6}$ アルキル、ならびに A r からなる群から選択され；

A r は、フェニル、ピリジルおよびチエニル（これらは全て、非置換であるか、または 1 個または 2 個の R 4 または R 5 基によって置換されている）からなる群から選択され；

R 2 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 3 は、H、H、Br、Cl、イソプロピル、tert - ブチルおよび Z - R 8 からなる群から選択され；

Zは、O、NH、-NH C(O)および-C(O)NHからなる群から選択され；

R 4およびR 5は、独立して、-OR 9、F、Cl、Br、Iからなる群から選択され；

R 9は、H、-CH<sub>3</sub>または-CF<sub>3</sub>であり；

R 8は、非置換であるかまたは1個または2個のアルコール、メチルアミノ、-NH C(O)CH<sub>3</sub>もしくは-C(O)NHCH<sub>3</sub>によって置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルである]  
で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

以下の化合物からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩：

N - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルベンジル)ホルムアミド；

N - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - メトキシベンジル) - N - ヒドロキシホルムアミド

；

2, 6 - ジクロロ - 4 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノメチル)安息香酸メチル

；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミド；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - チオフェン - 2 - イルエトキシ)ベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミド；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミド；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 - イルオキシ) - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

2 - ブトキシ - 3 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - [(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル] - ベンズアミド；

N - {3, 5 - ジクロロ - 4 - [2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - エトキシ] - ベンジル} - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 安息香酸メチルエステル；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (1 - エチル - ブトキシ) - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - ヒドロキシ - N - (3 - ヨード - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシ - ベンジル) - ホルムアミド；

N - (4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - メトキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - (4 - シクロヘキシルオキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - (2 - アセチルアミノエチル) - 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]ベンズアミド；

N - (4 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - ヒドロキシ - N - [3 - ヨード - 5 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ベンジル] - ホルムアミド；

N - [3 - クロロ - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 5 - メトキシ - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - [4 - ブトキシ - 2, 3 - ジクロロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド；

N - {2 - ブトキシ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 3 - ヨード - フェニル} - アセトアミド；

2 - {2 - ブトキシ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 3 - ヨード -

10

20

30

40

50

フェノキシ}-N-メチル-アセトアミド；および

N-(3-クロロ-5-メトキシ-4-フェノキシベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド。

【請求項3】

以下の化合物からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩：

N-ヒドロキシ-N-[4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジヨードベンジル]ホルムアミド；

N-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル]-N-ヒドロキシホルムアミド；

N-(4-ブトキシ-3,5-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド；

N-(3-クロロ-5-メトキシ-4-フェノキシベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド；

N-(4-ブトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド；

2-{2-ブトキシ-3-クロロ-5-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ}-N-メチルアセトアミド；および

N-(4-ブトキシ-3-ヨード-5-メチルアミノベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド。

【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 tRNA はメチオニル tRNA ホルミルトランスフェラーゼ (FMT) によって修飾されてホルミル-メチオニル tRNA を生じる。次いで、該ホルミルメチオニン (f-met) は新たに合成されたポリペプチドの N 末端で取り込まれる。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】

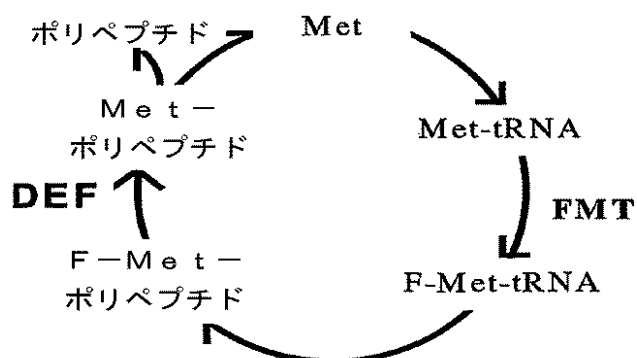


図 1. メチオニン回路

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 4 】

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 R N A 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 P D F 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)。

## 【 0 0 0 5 】

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。P D F 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)。

## 【 0 0 0 6 】

P D F 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、P D F 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。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 7 】

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 P D F 阻害物質としての使用を包含する。

## 【 0 0 0 8 】

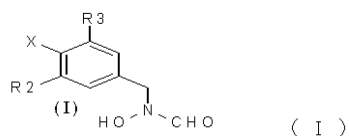
本発明は、さらに、ヒトを含む動物における P D F の阻害方法であって、かかる処置を必要とする対象体に下記式 (I) で示される化合物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

## 【 発明の詳細な説明 】

## 【 0 0 0 9 】

本発明の方法に有用な化合物は、下記式 (I) :

## 【 化 2 】



[ 式中、

X は、- C (O) O C<sub>1-3</sub> アルキル、- O R<sub>1</sub>、- N R<sub>1</sub> R<sub>6</sub>、- C (O) N R<sub>1</sub> R<sub>6</sub>、または - C (O) R<sub>6</sub> 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ハライド、アルコール、エーテル、アミン、アミド、カルボン酸、ラクタム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<sub>1-6</sub> アルキル、A<sub>r</sub>、- C<sub>1-2</sub> アルキル A<sub>r</sub>、窒素上にて R<sub>7</sub> で置換されている C<sub>0-2</sub> 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<sub>0-2</sub> アルキルピロリジン - 3 - イル、または C<sub>0-2</sub> モルホリンからなる群から選択され；

R<sub>6</sub> は、水素、非置換であるかまたはハライド、アルコール、エーテル、アミンおよびアミド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<sub>1-6</sub>

10

20

30

40

50

アルキルからなる群から選択されるか；または

R 1 および R 6 は一緒になって O または置換されていてよい 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；

A r 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 4 または R 5 基によって置換されていてよい）からなる群から選択され；

R 2 は、I、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 3 は、H、I、Br、Cl、イソプロピル、tert - ブチルおよび Z - R 8 からなる群から選択され；

Z は、O、N、- NC(O)、- C(O)N、- SO<sub>2</sub>N、- CONHSO<sub>2</sub>、- CONHNHCO および - CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R 4 および R 5 は、独立して、水素、- OR<sub>9</sub>、- 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>、および非置換であっても、または 1 個またはそれ以上のアルコール、アミン、アミドまたはカルボン酸基によって置換されていてよい - C<sub>1-4</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sub>9</sub> は、H、- CH<sub>3</sub> または - CF<sub>3</sub> であり；

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

R 8 は、非置換であっても、または、1 個またはそれ以上のアルコール、アミン、アミド、カルボン酸、アリールまたはカルボサイクルによって置換されていてよい C<sub>1-4</sub> アルキルからなる群から選択される」

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<sub>1-4</sub> 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挙げられ、これらは全て置換されていてよい。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】

本明細書で用いる場合、「カルボサイクル」なる用語は、炭素原子 3 ~ 7 個を有する非芳香環炭化水素基を表す。5 ~ 7 員環を有するカルボサイクルについては、環二重結合が許容される。「カルボサイクル」基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0013】

本発明に有用な好ましい化合物は、以下の化合物からなる群から選択される：

N - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルベンジル)ホルムアミド；

N - (3, 5 - ジイソプロピル - 4 - メトキシベンジル) - N - ヒドロキシホルムアミド

；

2, 6 - ジクロロ - 4 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノメチル)安息香酸メチル

；

N - [3, 5 - ジクロロベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミド；

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミド；

10

20

30

40

50

- N - ヒドロキシ - N - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロベンジル)ホルムアミド ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - チオフェン - 2 - イルエトキシ)ベンジル] - N - ヒ  
 ドロキシホルムアミド ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンジル] - N - ヒドロキシホル  
 ムアミド ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - ベンジル] - N - ヒドロ  
 キシ - ホルムアミド ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - ((S) - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 3 -  
 イルオキシ) - ベンジル] - N - ヒドロキシ - ホルムアミド ;  
 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - [(ホルミルヒ  
 ドロキシアミノ)メチル] - ベンズアミド ;  
 N - {3, 5 - ジクロロ - 4 - [2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - エトキシ] -  
 ベンジル} - N - ヒドロキシ - ホルムアミド ;  
 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 安息香  
 酸メチルエステル ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (1 - エチル - ブトキシ) - ベンジル] - N - ヒドロキシ -  
 ホルムアミド ;  
 N - ヒドロキシ - N - (3 - ヨード - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシ - ベンジル) - ホル  
 ムアミド ;  
 N - (4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - メトキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホルム  
 アミド ;  
 N - (4 - シクロヘキシルオキシ - 3, 5 - ジクロロ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホ  
 ルムアミド ;  
 N - (2 - アセチルアミノエチル) - 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミルヒドロ  
 キシアミノ)メチル]ベンズアミド ;  
 N - (4 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ベンジル) - N - ヒドロキシ - ホ  
 ルムアミド ;  
 N - ヒドロキシ - N - [3 - ヨード - 5 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) -  
 ベンジル] - ホルムアミド ;  
 N - [3 - クロロ - 4 - (3, 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 5 - メトキシ - ベンジル] -  
 N - ヒドロキシ - ホルムアミド ;  
 N - [4 - ブトキシ - 2, 3 - ジクロロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - N - ヒドロキシ -  
 ホルムアミド ;  
 N - {2 - ブトキシ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 3 - ヨード -  
 フェニル} - アセトアミド ;  
 2 - {2 - ブトキシ - 5 - [(ホルミル - ヒドロキシ - アミノ) - メチル] - 3 - ヨード -  
 フェノキシ} - N - メチル - アセトアミド ; および  
 N - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシベンジル) - N - ヒドロキシホルムア  
 ミド。  
 【0014】  
 本発明に有用な、より好ましい化合物は以下の化合物からなる群から選択される：  
 N - ヒドロキシ - N - [4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3, 5 - ジヨードベンジル]  
 ホルムアミド ;  
 N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ベンジル] - N - ヒドロキシホル  
 ムアミド ;  
 N - (4 - ブトキシ - 3, 5 - ジクロロベンジル) - N - ヒドロキシホルムアミド ;  
 N - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシベンジル) - N - ヒドロキシホルムア  
 ミド ;  
 N - (4 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - メトキシベンジル) - N - ヒドロキシ - ホルムア  
 ミド ;

10

20

30

40

50

2 - { 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ } - N - メチルアセトアミド ; および

N - ( 4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - メチルアミノ - ベンジル ) - N - ヒドロキシ - ホルムアミド。

【 0 0 1 5 】

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。

【 0 0 1 6 】

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。

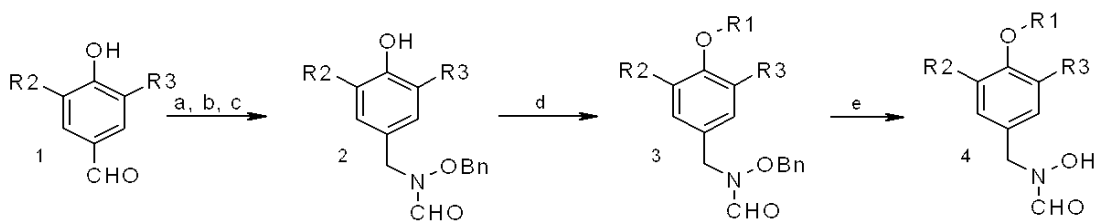
【 0 0 1 7 】

R 1 がアルコキシである式 1 で示される化合物はスキーム 1 に記載される方法により製造される。

【 0 0 1 8 】

【 化 3 】

スキーム 1



a)  $\text{NH}_2\text{OBn} \cdot \text{HCl}$ 、ピリジン；b)  $\text{NaCNBH}_3$ 、 $\text{HOAc}$ ；c)  $\text{HCOOAc}$ 、 $\text{TEA}$ ；d)  $n\text{-BuOH}$ 、 $\text{PS-Ph}_3\text{P}$ 樹脂、 $\text{DEAD}$ 、 $\text{DCM}$ ；e)  $\text{H}_2$ 、10%  $\text{Pd/C}$

【 0 0 1 9 】

シアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤と一緒にO - ベンジルアミンのような保護ヒドロキシルアミンを用いて1 - スキーム 1 のような適当に置換されているヒドロキシベンズアルデヒドを還元アミノ化し、次いで、無水酢酸およびトリエチルアミンのような塩基と一緒にギ酸を用いてN - ホルミル化することにより2 - スキーム 1 のような保護N - ホルミル - N - ヒドロキシルアミンを製造し得る。ミツノブ条件およびブタノールのようなアルコールを用いて2 - スキーム 1 のアルキル化を行って、3 - スキーム 1 のタイプのエーテルを得る。水素雰囲気下でパラジウム - 炭のような触媒を用いて脱保護して、4 - スキーム 1 のタイプのN - ホルミルヒドロキシルアミンが得られる。

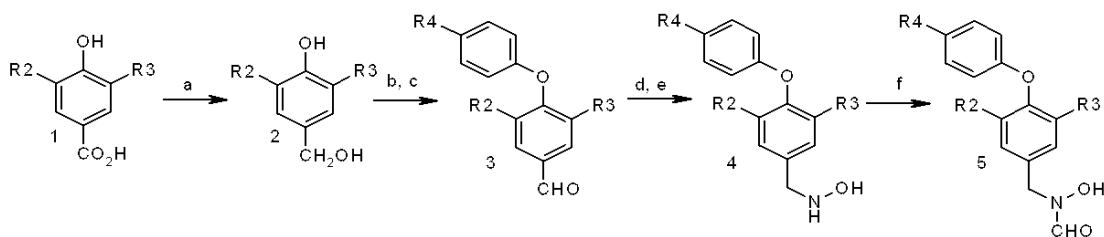
【 0 0 2 0 】

R 1 がアリールオキシである式 1 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。

【 0 0 2 1 】

## 【化 4】

スキーム 2



10

a)  $B_2H_6$ 、THF; b)  $PhB(OH)_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 、4-A シーブ、 $CH_2Cl_2$ 、  
 ピリジン、TEA; c) PCC、DCM; d)  $NH_2OH \cdot HCl$ 、ピリジン;  
 e)  $NaCNBH_3$ 、HOAc; f)  $HCOOAc$ 、TEA

## 【0022】

THFのような溶媒中にてジボランのような還元剤を用いて1 - スキーム2のような適当に置換されているヒドロキシ安息香酸を還元することによりベンジルアルコール2 - スキーム2を製造し得る。2 - スキーム2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 シーブ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、3 - スキーム2のようなビアリールエーテルが得られる。シアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤と一緒にヒドロキシシルアミンを用いて還元アミノ化し、次いで、ジクロロメタンのような溶媒中にて無水酢酸およびトリエチルアミンのような塩基と一緒にギ酸を用いてN - ホルミル化して、5 - スキーム2のようなN - ホルミル - N - ヒドロキシシルアミンが得られる。

20

## 【0023】

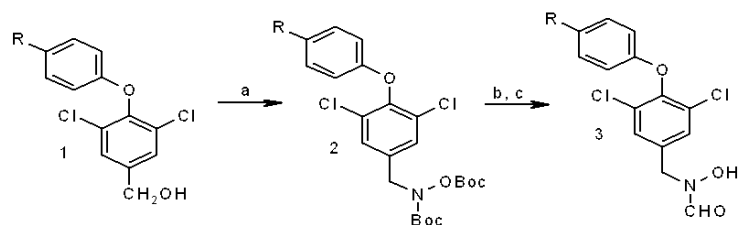
別法として、スキーム3に記載される方法によりN - ホルマルヒドロキシシルアミンを製造することができる。

## 【0024】

## 【化 5】

30

スキーム 3



a)  $BocNHOBoc$ 、 $Ph_3P$ 、DIAD、THF; b) TFA/DCM;  
 c)  $HCOOAc$ 、TEA;

40

## 【0025】

THFのような溶媒中にて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N - (tert - ブトキシカルボニルオキシ)カルバミド酸tert - ブチルのような試薬を用いて1 - スキーム3のような適当に官能化したベンジルアルコールに対してミツノブ反応を行うことにより2 - スキーム3のようなビス - Boc 保護N - ヒドロキシシルアミンを製造し得る。ジクロロメタンのような溶媒中にてTFAのような酸で処理することにより2 - スキーム1のような化合物を脱保護し得る。ジクロロメタンのような溶媒中にて無水酢酸およびトリエチルアミンのような塩基と一緒にギ酸を用いてN - ホルミル化して5

50



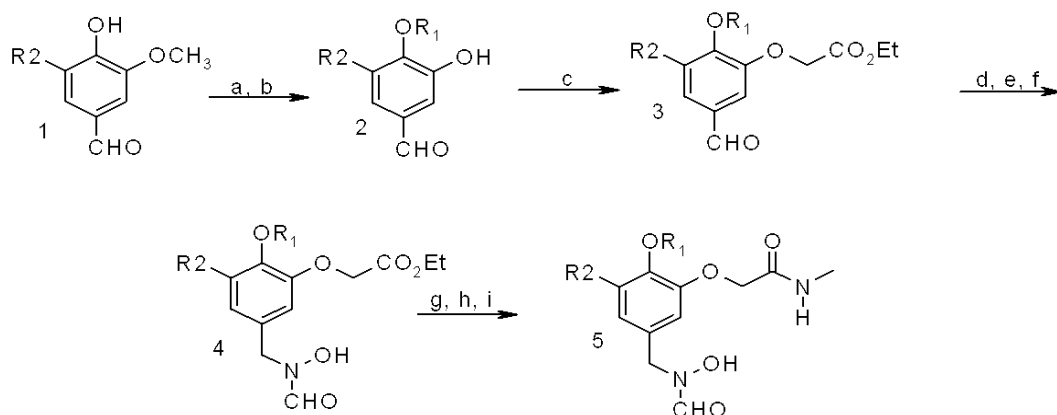
- スキーム 2 のような N - ホルミル - N - ヒドロキシルアミンが得られる。

【 0 0 2 6 】

X が O であり、R<sub>3</sub> がアルキルオキシである式 1 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。

【化 6】

スキーム 4



a)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{ROH}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{DEAD}$ ,  $\text{THF}$ ; c) プロモ酢酸エチル、 $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ; d)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , ピリジン; e)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{HOAc}$ ; f)  $\text{HOAc}$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{TEA}$ ; g)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; h)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{TEA}$ ,  $\text{THF}$ ; i)  $\text{NH}_2\text{CH}_3$

【 0 0 2 7 】

1 - スキーム 4 のような適当に置換されているベンズアルデヒドを脱メチルし、次いで、トリフェニルホスフィンおよびジカルボン酸ジエチルと一緒に n - ブタノールのようなアルコールを用いてミツノブ反応を行うことにより 4 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド (2 - スキーム 4) のような 4 - アルコキシベンズアルデヒドを製造することができる。これを  $\text{DMF}$  のような適当な溶媒中にてプロモ酢酸エチルのようなハロゲン化アルキルおよび水素化ナトリウムのような塩基でアルキル化することができる。スキーム 2 に記載した方法を用いて該アルデヒドをホルミルヒドロキシルアミンに変えることができる。メタノールおよび水のような適当な混合溶媒中にて水酸化ナトリウムのような塩基を用いて鹸化することにより該エステルをアミドに変えることができる。得られた酸をクロロギ酸エチルおよび  $\text{TEA}$  で処理して混酸無水物を得、次いで、メチルアミンのようなアミンで処理してアミド (5 - スキーム 4) を得ることができる。

【 0 0 2 8 】

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。

【 0 0 2 9 】

#### 実施例 1

N - ヒドロキシ - N - [4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3,5 - ジョードベンジル]ホルムアミドの製造

a) 4 - (4 - ヒドロキシメチル - 2,6 - ジョード - フェノキシ)フェノール

アルゴン下の 4 - (4 - ヒドロキシ - フェノキシ) - 3,5 - ジョード安息香酸 (400 mg, 0.828 mmol) の  $\text{THF}$  (6.0 ml) 中溶液にボラン -  $\text{THF}$  錯体 (3.31 mmol,  $\text{THF}$  中 1 M 溶液 3.31 ml) を滴下した。滴下後、該反応混合物を 60

で 3 時間加熱し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を水洗し、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、白色固

体として標記化合物を得た (321 mg、83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (s, 2H)、6.67 (d, j = 8.8 Hz, 2H)、6.55 (d, j = 8.8 Hz, 2H)、4.55 (s, 2H)。MS: (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O) = 451。

【0030】

b) N - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - N - [3, 5 - ジョード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸tert - ブチル

4 - (4 - ヒドロキシメチル - 2, 6 - ジョードフェノキシ)フェノール (239 mg、0.51 mmol) の N - (tert - ブトキシカルボニルオキシ)カルバミド酸tert - ブチル (595 mg、2.55 mmol) およびトリフェニルホスフィン (160 mg、0.61 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 (120 μl、0.61 mmol) を添加した。該反応を10分間攪拌し、次いで、全ての揮発物を真空除去した。残留物をシリカ上でクロマトグラフィーに付して白色固体として標記化合物を得た (150 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (s, 2H)、6.74 (d, j = 8.8 Hz, 2H)、6.66 (d, j = 8.8 Hz, 2H)、4.68 (s, 2H)、1.51 (s, 18H)。

【0031】

c) N - ヒドロキシ - N - [4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 3, 5 - ジョードベンジル]ホルムアミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 30% TFA 4 ml に N - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - N - [3, 5 - ジョード - 4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸tert - ブチル (150 mg、0.21 mmol) を含有する溶液を2時間攪拌し、次いで、蒸発乾固させて4 - (4 - ヒドロキシアミノメチル - 2, 6 - ジョードフェノキシ)フェノール (M<sup>+</sup> = 484) を得た。次いで、この残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml 中にてトリエチルアミン (0.5 ml) および混酸無水物 (0.5 ml) [50 で1時間、ギ酸および無水酢酸 (1:2 v/v) から製造された] で0.5時間処理した。全ての揮発物を除去し、残留物をメタノールに溶解し、次いで、10% NaOH で0.5時間処理した。これを酢酸エチルおよび水で希釈し、pHを6に調節した。層を分取し、有機抽出物を真空蒸発させた。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 (27 mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.38、8.18\* (s, 1H); 7.89\*、7.86 (s, 2H); 6.69 (d, j = 8.8 Hz, 2H); 6.55 (d, j = 8.8 Hz, 2H); 4.67、4.63\* (s, 2H)。M<sup>+</sup> = 512。\*: 微量の回転異性体。

【0032】

実施例 2

N - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ベンジル] - N - ヒドロキシホルムアミドの製造

a) 2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシメチルフェノール

アルゴン下での3, 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 (4.0 g、19.3 mmol) の THF (60 ml) 中溶液にボラン - THF 錯体 (39.0 mmol、THF 中 1 M 溶液 39.0 ml) を滴下した。滴下後、該反応混合物を60 で6時間加熱し、次いで、水でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を水洗し、次いで、食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、真空濃縮して白色固体として標記化合物を得た (3.7 g、99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28 (s, 2H)、5.83 (s, 1H)、4.59 (s, 2H)、MS: (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O) = 175。

【0033】

b) 3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - メトキシフェノキシ)ベンジルアルコール

ジクロロメタン 24 ml が入っているフラスコに 4 A シープ (2.97 g、500 で8時間活性化した)、4 - メトキシフェニルボロン酸 (1.84 g、12.0 mmol)、2, 6 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシメチルフェノール (465 mg、2.41 mmol)、酢酸銅(II) (438 mg、2.41 mmol)、ピリジン (0.97 ml、12.0 mmol)

1) およびトリエチルアミン (1.67 ml、12.0 mmol) を添加した。該反応フラスコに乾燥管を装着し、一夜撹拌した。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30%酢酸エチル) に付して淡い茶色の油状物として標記化合物を得た (323 mg、44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (s, 2H)、6.82 (d, *j* = 7.2 Hz, 2H)、6.77 (d, *j* = 7.2 Hz, 2H)、4.69 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)。

【0034】

c) 3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

3,5-ジクロロ-4-フェノキシベンジルアルコール (200 mg、0.67 mmol) の4Aシーブを含むジクロロメタン6.7 ml中氷冷溶液にクロクロム酸ピリジニウム (317 mg、1.47 mmol) およびセライト (317 mg) の混合物を添加した。該反応混合物を室温にし、1時間撹拌し、次いで、ジエチルエーテルで希釈し、フロリジルカラムに通した。揮発物を真空除去して固体として標記化合物を得た (175 mg、88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.93 (s, 1H)、7.91 (s, 2H)、6.83 (d, *j* = 6.8 Hz, 2H)、6.77 (d, *j* = 6.8 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)。M<sup>+</sup> = 297。

【0035】

d) N-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル]-N-ヒドロキシ-ホルムアミド

3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド (170 mg、0.572 mmol) およびヒドロキシルアミン・塩酸塩 (48 mg、0.687 mmol) のピリジン1 ml中溶液を1時間撹拌し、次いで、全ての揮発物を真空除去した。得られたイミン中間体を氷酢酸2 ml中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (122 mg、1.944 mmol) で5時間処理した。次いで、該反応混合物を水でクエンチし、炭酸水素ナトリウム粉末で中和し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。得られた3,5-ジクロロ-N-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルアミンを、実施例1cに記載した方法を用いてオフホワイト色の固体としての標記化合物に変えた (50 mg、26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.06 (s, 1H)、7.34 (s, 2H)、6.82 (d, *j* = 8.8 Hz, 2H)、6.76 (d, *j* = 8.8 Hz, 2H)、4.64 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)。M<sup>+</sup> = 342。

【0036】

実施例3

N-(4-ブトキシ-3,5-ジクロロベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミドの製造

a) N-ベンジルオキシ-N-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジル)ホルムアミド

3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.00 g、10.5 mmol) およびO-ベンジルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (1.84 g、11.55 mmol) のピリジン5 ml中溶液を2時間撹拌した。全ての揮発物を真空除去し、得られたイミン中間体を氷酢酸10 ml中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.98 g、31.5 mmol) で4時間処理した。該反応混合物を水でクエンチし、炭酸水素ナトリウム粉末で中和し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。全ての揮発物を真空除去して淡黄色油状物として粗製4-(ベンジルオキシアミノ-メチル)-2,6-ジクロロフェノール (4.02 g) を得た (M<sup>+</sup> = 298)。これを、実施例1cに記載した方法を用いて、粘稠性の無色油状物としての標記化合物に変えた (2.01 g、59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.25 (s, 1H)、7.38 (m, 3H)、7.28 (m, 2H)、7.19 (s, 2H)、5.97 (s, 1H)、4.78 (s, 2H)、4.55 (s, 2H)。M<sup>+</sup> = 326。

【0037】

b) N-ベンジルオキシ-N-(4-ブトキシ-3,5-ジクロロベンジル)ホルムアミド

10

20

30

40

50

N - ベンジルオキシ - N - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシベンジル ) ホルムアミドの塩化メチレン ( 5 m l ) 中溶液に n - ブタノール ( 1 1 0 u l 、 1 . 2 m m o l ) および高分子に結合したトリフェニルホスフィン樹脂 ( 5 0 0 m g 、 1 , 2 m m o l / g 、 0 . 6 m m o l ) を添加した。該反応混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌し、次いで、0 に冷却した。DEAD ( 0 . 6 m m o l 、 9 5 u l ) の塩化メチレン ( 1 m l ) 中溶液を添加し、該反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。樹脂を濾去し、塩化メチレンで 3 回洗浄し、濾液を蒸発させて白色固体として粗製 N - ベンジルオキシ - N - ( 4 - ブトキシ - 3 , 5 - ジクロロベンジル ) ホルムアミドを得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 5 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 8 ( m , 3 H ) 、 7 . 2 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 1 9 ( s , 2 H ) 、 4 . 7 8 ( s , 2 H ) 、 4 . 5 7 ( s , 2 H ) 、 4 . 0 0 ( t , j = 6 . 4 H z , 2 H ) 、 1 . 8 2 ( 五重項 , j = 7 . 6 H z , 2 H ) 、 1 . 5 5 ( 六重項 , j = 7 . 6 H z , 2 H ) 、 0 . 9 8 ( t , j = 7 . 6 H z , 3 H ) 。 M<sup>+</sup> = 3 8 2 。

#### 【 0 0 3 8 】

c ) N - ( 4 - ブトキシ - 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - N - ヒドロキシホルムアミド

粗製 N - ベンジルオキシ - N - ( 4 - ブトキシ - 3 , 5 - ジクロロベンジル ) ホルムアミドのメタノール 5 m l 中溶液に 1 0 % パラジウム - 炭 1 0 0 m g を添加した。これを水素雰囲気下にて 5 0 分間攪拌した。濾過し、揮発物を真空除去し、次いで、分取 H P L C 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 ( 7 1 m g 、 4 1 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 8 . 3 6 、 8 . 2 0 \* ( s , 1 H ) ; 7 . 3 7 \* 、 7 . 3 3 ( s , 2 H ) ; 4 . 6 4 、 4 . 6 1 \* ( s , 2 H ) ; 4 . 0 1 ( t , j = 6 . 4 H z , 2 H ) 、 1 . 8 0 ( 五重項 , j = 7 . 6 H z , 2 H ) 、 1 . 5 7 ( 六重項 , j = 7 . 6 H z , 2 H ) 、 1 . 0 0 ( t , j = 7 . 2 H z , 3 H ) 。 M<sup>+</sup> = 2 9 2 。 \* : 微量の回転異性体。

#### 【 0 0 3 9 】

##### 実施例 4

N - ( 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシベンジル ) - N - ヒドロキシホルムアミドの製造

a ) 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアルデヒド

ジクロロメタン ( 5 8 m l ) が入っているフラスコに 4 A シープ粉末 ( 3 . 3 7 g 、 5 0 0 で 8 時間活性化した ) 、フェニル硼酸 ( 3 . 5 3 g 、 2 8 . 9 5 m m o l ) 、 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンズアルデヒド ( 1 . 0 8 g 、 5 . 7 9 m m o l ) 、酢酸銅(II) ( 1 . 0 5 g 、 5 . 7 9 m m o l ) 、ピリジン ( 2 . 3 3 m l 、 2 8 . 9 5 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 4 . 0 m l 、 2 8 . 9 5 m m o l ) を添加した。該反応フラスコに乾燥管を装着し、室温で一晩攪拌した。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 1 0 % 酢酸エチル ) に付して黄色固体として標記化合物を得た ( 5 4 0 m g 、 3 5 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9 . 9 3 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 4 4 ( s , 1 H ) 、 7 . 2 8 ( t , j = 8 . 0 H z , 2 H ) 、 7 . 0 5 ( t , j = 7 . 2 H z , 1 H ) 、 6 . 8 3 ( d , j = 8 . 4 H z , 2 H ) 、 3 . 8 4 ( s , 3 H ) 。 M<sup>+</sup> = 2 6 3 。

#### 【 0 0 4 0 】

b ) N - ( 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシ - ベンジル ) - N - ヒドロキシホルムアミド

実施例 2 d に記載した方法を用いて 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアルデヒドをオフホワイト色の固体としての標記化合物に変えた ( 3 7 m g ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 8 . 4 0 、 8 . 2 1 \* ( s , 1 H ) 、 7 . 2 4 ( t , j = 7 . 2 H z , 2 H ) 、 7 . 1 0 、 7 . 0 7 \* ( s , 1 H ) 、 7 . 0 6 \* 、 7 . 0 3 ( s , 1 H ) 、 6 . 9 7 ( t , j = 7 . 2 H z , 1 H ) 、 6 . 7 5 ( d , j = 8 . 0 H z , 2 H ) 、 4 . 7 2 、 4 . 6 8 \* ( s , 2 H ) 、 3 . 7 7 \* 、 3 . 7 5 ( s , 3 H ) 。 M<sup>+</sup> = 3 0 8 。

#### 【 0 0 4 1 】

##### 実施例 5

2 - { 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [ ( ホルミルヒドロキシアミノ ) メチル ] - フェノ

## キシ}-N-ヒドロキシホルムアミドの製造

## a) 3-クロロ-4,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド

-78 での3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(1.0 g、5.4 mmol)のジクロロメタン(150 ml)中撹拌溶液に三臭化ホウ素のジクロロメタン中溶液(1 M溶液5.4 ml、5.4 mmol)を滴下した。滴下終了後、得られた溶液を室温で18時間撹拌した。該反応をメタノールの添加によりクエンチし、次いで、メタノールから2回蒸発させ、残留物を逆相分取HPLCにより精製して標記化合物を得た(0.66 g、72%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.69(s, 1H)、7.42(s, 1H)、7.25(s, 1H)。M<sup>+</sup> = 173。

【0042】

10

## b) 4-ブトキシ-3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド

THF(60 ml)中の3-クロロ-4,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(3.0 g、17.4 mmol)、n-ブタノール(1.42 g、19.1 mmol)、トリフェニルホスフィン(5.02 g、19.4 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル(3.32 g、19.1 mmol)からなる溶液を室温で24時間撹拌した。全ての揮発物を真空除去し、残留物を分取HPLCにより精製して標記化合物を得た(2.7 g、68%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.84(s, 1H)、7.46(d, j = 1.8 Hz, 1H)、7.38(d, j = 1.8 Hz, 1H)、5.91(s, 1H)、4.18(t, j = 6.7 Hz, 2H)、1.83(m, 2H)、1.51(m, 2H)、1.00(t, j = 7.4)。M<sup>+</sup> = 299。

20

【0043】

## c) (2-ブトキシ-3-クロロ-5-ホルミルフェノキシ)酢酸エチルエステル

4-ブトキシ-3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(400 mg、1.74 mmol)のDMF(5 ml)中溶液に水素化ナトリウム(84 mg、鉍油中60%、2.09 mmol)を数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で10分間撹拌し、次いで、ブromo酢酸エチル(583 mg、3.5 mmol)をゆっくりと添加した。室温で1.5時間後、HPLCは反応が完了したことを示した。該混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機溶液を水洗し、次いで、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。全ての揮発物を真空除去して標記化合物を得た(粗製物収率100%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82(s, 1H)、7.55(d, j = 1.8 Hz, 1H)、7.25(d, j = 1.8 Hz, 1H)、4.73(s, 2H)、4.21-4.30(m, 4H)、1.79-1.60(m, 2H)、1.52-1.60(m, 2H)、1.31(t, j = 7.1 Hz, 3H)、0.98(t, j = 7.1 Hz, 3H)。M<sup>+</sup> = 315。

30

【0044】

## d) 2-ブトキシ-3-クロロ-5-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ酢酸エチルエステル

実施例2dに記載した方法を用いて2-ブトキシ-3-クロロ-5-ホルミルフェノキシ酢酸エチルエステルを標記化合物に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.38<sup>\*</sup>、8.00(s, 1H)、7.01<sup>\*</sup>、6.98(s, 1H)、6.70(s, 1H)、4.68(s, 2H)、4.60<sup>\*</sup>、4.54(s, 2H)、4.25(q, j = 7.1 Hz, 2H)、4.07(t, j = 6.6 Hz, 2H)、1.75-1.82(m, 2H)、1.50-1.56(m, 2H)、1.29(t, j = 7.1 Hz, 3H)、0.97(t, j = 7.3 Hz, 3H)。M<sup>+</sup> = 360。

40

<sup>\*</sup> 微量の回転異性体によるシグナル。

【0045】

## e) 2-ブトキシ-3-クロロ-5-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ酢酸

2-ブトキシ-3-クロロ-5-[(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ酢酸エチルエステル(0.45 mmol; 粗製物)の10% NaOH水溶液(0.5 ml)を含

50

むメタノール ( 5 m l ) 中溶液を 1 時間攪拌した。得られた溶液に酢酸エチル ( 2 0 m l ) および水 ( 2 0 m l ) を添加した。3 N H C l で p H を 6 にし、層を分取した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、全ての揮発物を除去した。残留物を分取 H P L C により精製して標記化合物を得た ( 2 9 m g 、四工程で 2 0 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 8 . 3 7 \* 、 8 . 1 8 ( s , 1 H ) 、 7 . 0 4 \* 、 7 . 0 2 ( s , 1 H ) 、 6 . 9 0 \* 、 6 . 8 8 ( s , 1 H ) 、 4 . 7 5 \* 、 4 . 7 4 ( s , 2 H ) 、 4 . 6 3 \* 、 4 . 1 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 6 - 1 . 7 9 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 3 - 1 . 5 9 ( m , 2 H ) 、 0 . 9 8 - 1 . 0 2 ( m , 3 H ) 。 M <sup>+1</sup> = 3 3 2 。

\* 回転異性体によるシグナル。

#### 【 0 0 4 6 】

f ) 2 - { 2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル] - フェノキシ} - N - ヒドロキシホルムアミド

2 - ブトキシ - 3 - クロロ - 5 - [(ホルミルヒドロキシアミノ)メチル]フェノキシ酢酸 (粗製物; 0.5 mmol) の T E A ( 0.167 ml 、 1.2 mmol ) を含む T H F ( 4 m l ) 中溶液にクロロギ酸エチル ( 0.115 ml 、 1.2 mmol ) を添加した。これを 1 5 分間攪拌し、次いで、メチルアミン ( 4 0 % 水溶液 0.21 ml ) を添加し、攪拌をさらに 3 0 分間続けた。該混合物を酢酸エチルと水との間で分配させ、水性層を 1 N H C l で p H 5 に調節した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、全ての揮発物を真空除去した。分取 H P L C により精製して標記化合物を得た ( 1 0 m g ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 8 . 3 8 \* 、 8 . 1 8 ( s , 1 H ) 、 7 . 1 1 \* 、 7 . 0 8 ( s , 1 H ) 、 6 . 9 8 \* 、 6 . 9 5 ( s , 1 H ) 、 4 . 5 9 - 4 . 6 5 ( m , 4 H ) 、 2 . 8 4 ( s , 3 H ) 、 1 . 7 6 - 1 . 8 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 5 - 1 . 6 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 1 ( t , j = 7 . 4 H z , 3 H ) 。 M <sup>+1</sup> = 3 4 5 。

\* 回転異性体によるシグナル。

#### 【 0 0 4 7 】

##### 実施例 6

N - ( 4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - メチルアミノベンジル ) - N - ヒドロキシホルムアミドの製造

a ) 4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - ニトロベンズアルデヒド

4 - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 5 - ニトロベンズアルデヒド ( 3 . 1 6 g 、 1 0 . 7 m m o l ) の T H F ( 1 0 0 m l ) 中スラリーに n - ブタノール ( 1 . 9 4 m l 、 2 1 . 5 m m o l ) 、 トリフェニルホスフィン ( 3 . 1 0 g 、 1 1 . 8 m m o l ) およびアゾジカルボン酸ジエチル ( 1 . 8 5 m l 、 1 1 . 8 m m o l ) を添加した。次いで、該混合物を 1 8 時間攪拌し、次いで、濾過し、全ての揮発物を除去した。残留物をシリカ上でクロマトグラフィーに付して標記化合物を得た ( 2 . 7 4 g 、 7 3 % ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9 . 9 4 ( s , 1 H ) 、 8 . 5 4 ( d , j = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 2 8 ( d , j = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 4 . 1 8 ( t , j = 6 . 5 , 2 H ) 、 1 . 8 6 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 2 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 1 ( t , j = 7 . 1 H z , 3 H ) 。 M <sup>+1</sup> = 3 5 0 。

#### 【 0 0 4 8 】

b ) 5 - アミノ - 4 - ブトキシ - 3 - ヨードベンズアルデヒド

4 - ブトキシ - 3 - ヨード - 5 - ニトロベンズアルデヒド ( 3 . 3 5 g 、 9 . 6 m m o l ) の水 ( 3 m l ) を含むエタノール ( 6 0 m l ) 中溶液に S n C l <sub>2</sub> ( 9 . 1 g 、 4 8 m m o l ) を添加した。これを 2 時間還流し、次いで、全ての揮発物を除去した。残留物を E t O A c に溶解し、該溶液を 1 0 % N a O H 水溶液で 2 回洗浄し、次いで、3 回水洗し、次いで、食塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、全ての揮発物を除去し、得られた生成物 ( 2 . 6 6 g 、 8 3 % ) を精製せずに使用した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9 . 7 8 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 5 ( d , j = 1 . 9 H z , 1 H ) 、 7 . 2 1 ( d , j = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 3 . 9 8 ( t , j = 6 . 5 H z , 2 H ) 、 1 . 8 4 - 2 . 0 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 4 - 1 . 6 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 1 ( t , j = 7 . 1 H

10

20

30

40

50

z, 3H)。M<sup>+</sup>1 = 320。

【0049】

c) N-(3-アミノ-4-ブトキシ-5-ヨードベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド

実施例2dに記載した方法を用いて5-アミノ-4-ブトキシ-3-ヨードベンズアルデヒドを標記化合物に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.18<sup>\*</sup>、7.94(s, 1H)、7.13<sup>\*</sup>、7.06(s, 1H)、6.63(s, 1H)、4.52<sup>\*</sup>、4.47(s, 2H)、3.90(t, j = 6.2Hz, 2H)、1.82 - 1.86(m, 2H)、1.54 - 1.59(m, 2H)、1.02(t, j = 7.1Hz, 3H)。M<sup>+</sup>1 = 365。

<sup>\*</sup> 回転異性体によるピーク。

【0050】

d) N-(4-ブトキシ-3-ヨード-5-メチルアミノベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド

N-(3-アミノ-4-ブトキシ-5-ヨード-ベンジル)-N-ヒドロキシ-ホルムアミド(36mg、0.1mmol)、炭酸カリウム(11mg、0.11mmol)およびヨードメタン(9.2ul、0.15mmol)のDMF(1ml)中混合物を室温で18時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルと水との間で分配させ、有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、全ての揮発物を除去した。分取HPLCにより精製して標記化合物を得た(8mg、22%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.36<sup>\*</sup>、7.16(s, 1H)、7.00(s, 1H)、6.59(s, 1H)、4.58<sup>\*</sup>、4.54(s, 2H)、3.84(t, j = 6.2Hz, 2H)、2.83<sup>\*</sup>、2.81(s, 3H)、1.83 - 1.87(m, 2H)、1.54 - 1.59(m, 2H)、1.03(t, j = 7.1Hz, 3H)。M<sup>+</sup>1 = 379。

【0051】

実施例7

N-(4-ブトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミドの製造

a) 4-ブトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンズアルデヒド

実施例6aに記載した方法を用いて4-ヒドロキシ-3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒドを標記化合物に変えた。M<sup>+</sup>1 = 243。

【0052】

b) N-(4-ブトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンジル)-N-ヒドロキシホルムアミド

実施例2dに記載した方法を用いて4-ブトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンズアルデヒドを標記化合物に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.49<sup>\*</sup>、8.06(s, 1H)、6.94<sup>\*</sup>、6.91(s, 1H)、6.73(s, 1H)、4.64<sup>\*</sup>、4.59(s, 2H)、3.99(t, j = 6.2Hz, 2H)、1.73 - 1.81(m, 2H)、1.47 - 1.59(m, 2H)、0.97(t, j = 7.3Hz, 3H)。M<sup>+</sup>1 = 288。

【0053】

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。

【0054】

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。

【0055】

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

10

20

30

40

50

されない細菌感染の治療に有用である。

【 0 0 5 6 】

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。

【 0 0 5 7 】

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慣用の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ー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、慣用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慣用の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

【 0 0 5 8 】

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

【 0 0 5 9 】

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慣用的な噴射剤を用いるエアゾール剤の剤形である。

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

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。

【 0 0 6 2 】

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。

【 0 0 6 3 】

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

【 0 0 6 4 】

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約  $0.01 \text{ mg} / \text{kg} \sim 40 \text{ mg} / \text{kg}$  である。非経口投与用の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

50



またはその医薬上許容される塩約  $0.001 \text{ mg/kg} \sim 40 \text{ mg/kg}$  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  $10 \sim 500 \text{ mg/人}$  である。当該活性成分は、所望の活性を呈するのに十分のように1日1～6回投与できる。

【0065】

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。

【0066】

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 & MeinneI によって開発された連続酵素結合検定法 (Lazennec & MeinneI, (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  $50 \mu\text{L}$  中に  $50 \text{ mM}$  リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.6)、 $15 \text{ mM}$  N A D、 $0.25 \text{ U}$  ギ酸デヒドロゲナーゼを含む。  $K_M$  濃度の基質ペプチド f - M e t - A l a - S e r が含まれる。 $10 \text{ nM}$  D e f 1 酵素の添加によって該反応を引き起こし、 $340 \text{ nm}$ での吸光度を20分間モニターリングする。

【0067】

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  $0.06 \sim 64 \text{ mcg/ml}$  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 R 6)、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・7623 (A c r A B +)、イー・コリ 120 (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・アルビカンス 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。

【0068】

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。

## フロントページの続き

- (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・ピー・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・ブルシア、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・ブルシア、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・ブルシア、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

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開昭 4 8 - 0 7 2 1 3 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 3 2 4 1 7 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 0 2 8 1 5 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 3 5 3 6 2 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 4 1 1 9 7 ( J P , A )  
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 9 7 4 年, 22(10), p.2283-2287

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07C 259/00  
A61K 31/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)