

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.03.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/272570**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/006275**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/070541**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2342

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 C 243/10
C 07 C 243/24
A 61 K 31/15
A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US

(72) Původce:

Xiang Jia-Ning, Palo Alto, CA, US
Christensen Siegfried B. IV., Collegeville, PA, US
Lee Jinhwa, Collegeville, PA, US
Mercer Daniel J., Collegeville, PA, US

(74) Zástupce:

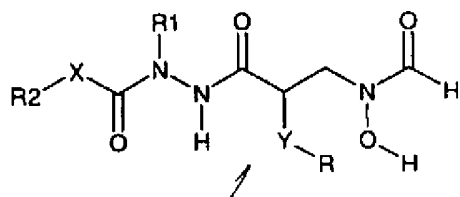
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory peptid-deformylázy

(57) Anotace:

Nové inhibitory PDF obecného vzorce 1, kde X znamená O, NR₃ nebo vazbu, Y znamená O, CH₂ nebo vazbu a nové způsoby jejich použití.



CZ 2003 - 2342 A3

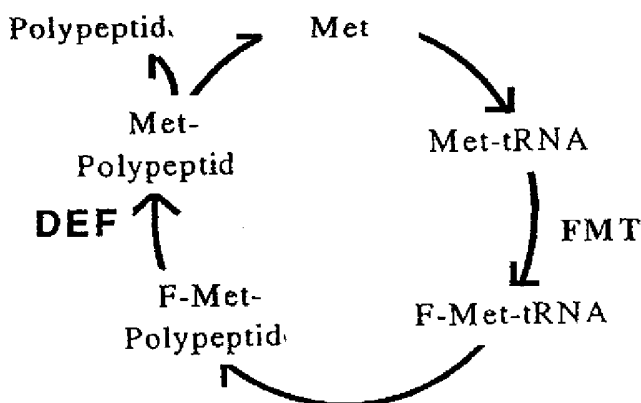
Inhibitory peptid-deformylázy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití nových antibakteriálních sloučenin a farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny jako inhibitorů peptid-deformylasy.

Dosavadní stav techniky

Bakteriální iniciátorová methionyl tRNA je modifikována methionyl tRNA formyltransferázou (FMT) za produkce formyl-methionyl tRNA. Formyl-methionin (f-met) je potom inkorporován na N-konci nově syntetizovaných polypeptidů. Polypeptid-deformyláza (PDF nebo Def) potom deformuluje primární produkty translace za zisku N-methionyl-polypeptidů. Většina intracelulárních proteinů je dále zpracovávána methionin-aminopeptidázou (MAP) za zisku zralého peptidu bez volného methioninu, který je recyklován. PDF a MAP jsou oba esenciální pro růst bakterií a PDF je nutný pro MAP aktivitu. Tato série reakcí je označována jako methioninový cyklus (obr. 1).



Obr. 1: Methioninový cyklus

Dosud byly geny homologní s polypeptid-deformylázou zjištěny v bakteriích, v rostlinách obsahujících chloroplasty, u myši a u člověka. Rostlinné proteiny jsou kódované v jádru, ale zdá se, že obsahují lokalizační signál pro chloroplasty. Toto je v souladu s pozorováním, že procesy chloroplastové syntézy RNA a proteinů jsou velmi podobné procesům probíhajícím v eubakteriích. Ačkoliv je k dispozici pouze omezené množství informací o homologách savčího PDF genu (Bayer Aktiengesellschaft, Patenc. WO 2001/42431), nebyla dosud prokázána žádná funkční úloha těchto proteinů (Meinzel, T., *Parasitology Today* 16(4), 165-168, 2000).

Polypeptid-deformyláza se nachází ve všech eubakteriích, pro které je dostupná informace o značné části genomu. Diverzita sekvence mezi PDF homology je vysoká, s pouze 20% identitou vzdáleně příbuznými sekvencemi. Nicméně, konzervace okolo aktivního místa je velmi vysoká, s několika kompletně konzervovanými zbytky, včetně jednoho cysteinu a dvou histidinů, které jsou nutné pro koordinaci kovu aktivního místa (Meinzel, T. et al., *J. Mol. Biol.* 267, 749-761, 1997).

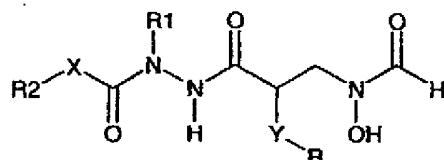
PDF je známý jako atraktivní antibakteriální cíl, protože bylo prokázáno, že tento enzym je esenciální pro bakteriální růst *in vitro* (Mazel, D. et al., *EMBO J.* 13 (4), 914-923, 1994), nepředpokládá se, že by se podílel na syntéze proteinů v eukaryotických buňkách (Rajagopalan et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119, 12418-12419, 1997), a je univerzálně konzervován v prokaryotech (Kozak, M., *Microbiol. Rev.* 47, 1-45, 1983). Proto mohou být PDF inhibitory potenciálně širokospektrými antibakteriálními činidly.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje nové antibakteriální sloučeniny reprezentované vzorcem (1), dále, a jejich použití jako inhibitorů PDF.

Podrobný popis vynálezu

V jednom aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce (1):



(1) X = O, NR₃ nebo vazbu;

(2) Y = O, CH₂ nebo vazbu;

kde:

R znamená:

C₂₋₆ alkyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), C₂₋₆ alkenyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), C₂₋₆ alkynyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), (CH₂)_n-C₃₋₆ karbocyklus (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), (CH₂)_n-R₄ (kde R₄ je fenyl, furan, benzofuran, thiofen, benzothiofen, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, 1,4-benzodioxan nebo benzo[1,3]dioxol; R₄ je volitelně substituovaný jedním nebo více Cl, Br, I, C₁₋₃ alkylem (volitelně substituovaným jedním až třemi F) nebo C₁₋₂ alkoxy skupinou (volitelně substituovanou jedním až třemi F));

R1 znamená:

vodík, C₁₋₆ alkyl (volitelně substituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, amino, guanidin, fenyl, pyridyl, pyrrolyl, indolyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, piperidyl, morfolinyl, chinolyl, piperazinyl nebo dimethylaminofenyl) nebo (CH₂)_n-C₃₋₇ karbocyklus;

R2 znamená:

vodík (pod podmínkou, že X není O), C₁₋₃ substituovaný alkyl, C₂₋₃ substituovaný alkenyl, C₂₋₃ substituovaný alkynyl, (CH₂)_n-C₃₋₆ substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl, heterocyklus, karboxy (pod podmínkou, že X není NR₃ nebo O) nebo aminokarbonyl (pod podmínkou, že X není NR₃ nebo O);

R3 znamená:

vodík, C₁₋₃ substituovaný alkyl, fenyl, nebo může dohromady s R2 a atomem dusíku, na který je navázán, tvořit volitelně substituovaný heterocyklický kruh, který je volitelně fúzovaný na aryl, heteroaryl nebo druhý heterocyklický kruh;

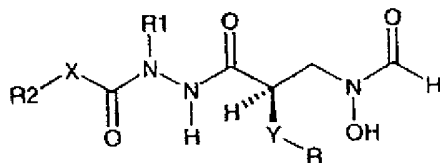
X znamená O, NR₃ nebo kovalentní vazbu;

Y znamená O, CH₂ nebo kovalentní vazbu;

n = 0-2;

nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

V předkládaném vynálezu je nejvýhodnější skupinou R1 vodík. Dále, v předkládaném vynálezu je nejvhodnější absolutní konfigurací pro sloučeniny vzorce (1) následující konfigurace:



X = O, NR₃ nebo vazba;

Y = O, CH₂ nebo vazba.

Ve druhém aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce (1) kde $X = O$, a R, R_1, R_2, R_3, R_4, Y a n jsou stejné, jak bylo definováno výše; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Ve třetím aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce (1), kde $X = NR_3$, a R, R_1, R_2, R_3, R_4, Y a n jsou stejné, jak bylo definováno výše; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Ve čtvrtém aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu vzorce (1), kde X je kovalentní vazba, a R, R_1, R_2, R_3, R_4, Y a n jsou stejné, jak bylo definováno výše; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Jak je zde použit, označuje termín "alkyl" nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady "alkylu" jsou - bez omezení - methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl a podobně.

Jak je zde použit, označuje termín "substituovaný alkyl" nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem, volitelně substituovaný substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkyl (volitelně substituovaný jedním až třemi fluory), C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-2} alkoxy (volitelně substituovanou jedním až třemi fluory), sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, oxo, hydroxy, merkapto, amino, guanidin, karboxy, aminokarbonyl, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, heterocyklus, aminosulfonyl, sulfonylamino, karboxyamid, ureido, nitro, kyan a halogen, s tím, že jsou možné vícenásobné substituce.

Jak je zde použit, označuje termín "alkenyl" uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Příklady "alkenylů" jsou ethenyl a propenyl.

Jak je zde použit, označuje termín "substituovaný alkenyl" uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík, volitelně substituovaný substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkyl (volitelně substituovaný jedním až třemi F), amino, aryl, kyan a halogen, s tím, že jsou možné vícenásobné substituce.

Jak je zde použit, označuje termín "alkynyl" uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Příklady "alkynylů" pro použití v předkládaném vynálezu jsou acetylenyl a 1-propynyl.

Jak je zde použit, označuje termín "substituovaný alkynyl" uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík, volitelně substituovaný substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkyl (volitelně substituovaný jedním až třemi F), amino, aryl a halogen, s tím, že jsou možné vícenásobné substituce.

Jak je zde použit, označuje termín "halogen" fluor (F), chlor (Cl), brom (Br), nebo jod (I), a "halo" označuje halogenové radikály fluor, chlor, brom a jod.

Jak je zde použit, označuje termín "karbocyklus" nearomatický cyklický uhlovodíkový radikál obsahující pět až sedm atomů uhlíku. Pro karbocykly s pěti- až sedmi- člennými kruhy je povolena dvojná vazba v kruhu. Příklady "karbocyklů"

jsou - mimo jiné - cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl a cykloheptyl.

Jak je zde použit, označuje termín "substituovaný karbocyklus" nearomatický cyklický uhlovodíkový radikál obsahující pět až sedm atomů uhlíku, který je volitelně substituovaný substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkyl (volitelně substituovaný jedním až třemi F), C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-2} alkoxy (volitelně substituovaný jedním až třemi F), sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, oxo, hydroxy, merkpto, amino, guanidin, karboxy, aminokarbonyl, aryl, aryloxy, heteroaryl, heterocyklus, aminosulfonyl, sulfonylamino, karboxyamid, nitro, ureido, kyan a halogen, s tím, že jsou povoleny vícenásobné substituce. Pro karbocykly s pěti- až sedmi- člennými kruhy je povolena dvojná vazba v kruhu.

Jak je zde použit, označuje termín "aryl" volitelně substituovaný benzenový kruh nebo volitelně substituovaný benzenový kruh fúzovaný na jeden nebo více volitelně substituovaných benzenových kruhů za vzniku kruhového systému. Příklady volitelných substituentů jsou C_{1-3} substituovaný alkyl, C_{2-3} substituovaný alkenyl, C_{2-3} substituovaný alkynyl, heteroaryl, heterocyklus, aryl, C_{1-3} -alkoxy (volitelně substituovaný jedním až třemi F), aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfonylamino, karboxyamide, aminokarbonyl, karboxy, oxo, hydroxy, merkpto, amino, nitro, kyan, halogen, nebo ureido, s tím, že jsou povoleny vícenásobné substituce. Takový kruh nebo kruhový systém může být volitelně fúzovaný s jedním nebo více volitelně substituovanými arylovými kruhy (včetně benzenových kruhů), karbocyklovými kruhy nebo heterocyklickými kruhy.

Příklady "arylových" skupin jsou, například, fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, bifenyl, indanyl, anthracyl nebo fenanthryl, stejně jako jejich substituované deriváty.

Jak je zde použit, označuje termín "heteroaryl" volitelně substituovaný monocyklický pěti až šesti členný aromatický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomových substitucí vybraných ze skupiny zahrnující S, SO, O, N, nebo N-oxid, nebo takový aromatický kruh fúzovaný s jedním nebo více volitelně substituovanými kruhy, jako jsou heteroarylové kruhy, arylové kruhy, heterocyklické kruhy, nebo karbocyklické kruhy (např. bicyklický nebo tricyklický kruhový systém). Příklady volitelných substituentů jsou substituenty vybrané ze skupiny zahrnující C₁₋₃ substituovaný alkyl, C₂₋₃ substituovaný alkenyl, C₂₋₃ substituovaný alkynyl, heteroaryl, heterocyklus, aryl, C₁₋₃ alkoxy (volitelně substituovaný jedním až třemi F), aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfonylamino, karboxyamide, aminokarbonyl, karboxy, oxo, hydroxy, merkapto, amino, nitro, kyan, halogen nebo ureido, s tím, že jsou možné vícenásobné substituce. Příklady "heteroarylových" skupin použitých v předkládaném vynálezu jsou benzoimidazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzothiofenyl, benzopyrazinyl, benzotriazolyl, benzo[1,4]dioxanyl, benzofuranyl, 9H-a-karbolinyl, cinnolinyl, furanyl, furo[2,3-b]pyridinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, imidazopyridinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, isochinolyl, indolyl, indazolyl, indolizinyl, naftyridinyl, oxazolyl, oxothiadiazolyl, oxadiazolyl, ftalazinyl, pyridyl, pyrrolyl, purinyl, pteridinyl, fenazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrrolizinyl, pyridazyl, pyrazinyl, pyrimidyl, 4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-4-yl, chinoxaliny, chinazoliny, chinoly, chinoliziny,

thiofenyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolopyrimidinyl, triazolopyrimidinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl a jejich substituované verze.

Jak je zde použit, označuje termín "heterocyklus" tří- až sedmi- členný kruh obsahující jednu nebo více heteroatomových skupin vybraných ze skupiny zahrnující S, SO, SO₂, O, N nebo N-oxid, volitelně substituovaný substituenty vybranými ze skupiny zahrnující C₁₋₃ substituovaný alkyl, C₂₋₃ substituovaný alkenyl, C₂₋₃ substituovaný alkynyl, heteroaryl, heterocyklus, aryl, C₁₋₃ alkoxy (volitelně substituovaný jedním až třemi F), aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, heteroaroyl, acyloxy, aroyloxy, heteroaroyloxy, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfonylamino, karboxyamide, aminokarbonyl, karboxy, oxo, hydroxy, merkapto, amino, nitro, kyan, halogen, nebo ureido, s tím, že jsou povoleny vícenásobné substituce. Takový kruh může být nasycený nebo může mít jeden nebo více stupňů nenасыcenosti. Takový kruh může být volitelně fúzovaný s jedním nebo více dalšími volitelně substituovanými "heterocyklickými" kruhy, arylovými kruhy, heteroarylovými kruhy, nebo karbocyklickými kruhy. Příklady "heterocyklických" skupin jsou, například, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxanyl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-2-onyl, piperidyl, imidazolidin-2,4-dionpiperidyl, piperazinyl, piperazin-2,5-dionyl, morfolinyl, dihydropyranyl, dihydrocinnolinyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepinyl, tetrahydropyranyl, 2,3-dihydrofuranlyl, 2,3-dihydrobenzofuranlyl, dihydroisoxazolyl, tetrahydrobenzodiazepinyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydronaftyridinyl, tetrahydropurinyl, tetrahydrothiopyranlyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrochinoxalinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrokarbolinyl, 4H-benzo[1,3]-dioxinyl, benzo[1,3]dioxonyl, 2,2-difluorbenzo-[1,3]-dioxonyl,

2,3-dihydro-ftalazin-1,4-dionyl, isoindol-1,3-dionyl, a podobně.

Jak je zde použit, označuje termín "alkoxy" skupinu $-OR_a$, kde R_a je alkyl, jak byl definován výše. Příklady alkoxy skupin použitelných v předkládaném vynálezu jsou methoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy a terc.butoxy.

Termín "aralkoxy", jak je zde použit, označuje skupinu $-OR_aR_b$, kde R_a je alkyl a R_b je aryl, jak byly definovány výše.

Termín "aryloxy", jak je zde použit, označuje skupinu $-OR_a$, kde R_a je aryl, jak byl definován výše.

Jak je zde použit, označuje termín "merkpto" skupinu $-SH$.

Jak je zde použit, označuje termín "sulfanyl" skupinu $-SR_a$, kde R_a je substituovaný alkyl, substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "sulfinyl" skupinu $-S(O)R_a$, kde R_a je substituovaný alkyl, substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "sulfonyl" skupinu $-S(O)_2R_a$, kde R_a je substituovaný alkyl, substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "oxo" skupinu $=O$.

Jak je zde použit, označuje termín "hydroxy" skupinu -OH.

Jak je zde použit, označuje termín "amino" skupinu -NH₂. Amino skupina je volitelně substituovaná substituovaným alkylem, substituovaným karbocyklem, arylem, heteroarylem nebo heterocyklem, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "kyan" skupinu -CN.

Jak je zde použit, označuje termín "aminosulfonyl" skupinu -S(O)₂NH₂. Aminosulfonylová skupina je volitelně substituovaná substituovaným alkylem, substituovaným karbocyklem, arylem, heteroarylem nebo heterocyklem, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "sulfonylamino" skupinu -NHS(O)₂R_a, kde R_a je substituovaný alkyl, substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "karboxamid" skupinu -NHC(O)R_a, kde R_a je substituovaný alkyl, substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "karboxy" skupinu -C(O)OH. Karboxy skupina je volitelně substituovaná substituovaným alkylem, substituovaným karbocyklem, arylem, heteroarylem nebo heterocyklem, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "aminokarbonyl" skupinu -C(O)NH₂. Aminokarbonylová skupina je volitelně substituovaná substituovaným alkylem, substituovaným karbocyklem, arylem, heteroarylem nebo heterocyklem, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "ureido" skupinu $-NHC(O)NHR_a$, kde R_a je vodík, alkyl, karbocyklus nebo aryl, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "guanidin" skupinu $-NHC(=NH)NH_2$.

Jak je zde použit, označuje termín "acyl" skupinu $-C(O)R_a$, kde R_a je alkyl, karbocyklus, nebo heterocyklus, jak byly definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "aroyl" skupinu $-C(O)R_a$, kde R_a je aryl jak je definován výše.

Jak je zde použit, označuje termín "heteroaroyl" skupinu $-C(O)R_a$, kde R_a je heteroaryl, jak je definován výše.

Jak je zde použit, označuje termín "acyloxy" skupinu $-OC(O)R_a$, kde R_a je alkyl, karbocyklus, nebo heterocyklus, jak jsou definovány výše.

Jak je zde použit, označuje termín "aroyloxy" skupinu $-OC(O)R_a$, kde R_a je aryl, jak je definován výše.

Jak je zde použit, označuje termín "heteroaroyloxy" skupinu $-OC(O)R_a$, kde R_a je heteroaryl, jak je definován výše.

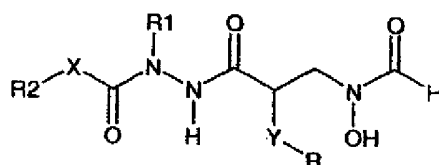
Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli a komplexy, jako je hydrochlorid, hydrobromid a trifluoroacetát a sodné, draselné a hořečnaté soli. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a mohou existovat v racemických a

opticky aktivních formách. Všechny takové sloučeniny a diastereomery spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

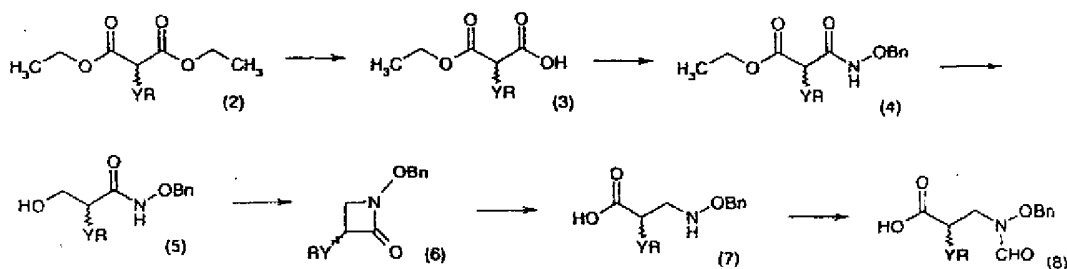
Obecné způsoby syntézy

Sloučeniny a způsoby podle předkládaného vynálezu budou lépe pochopitelné ve spojení s následujícími schémata syntézy, které pouze ilustrují způsoby, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předkládaného vynálezu a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu, jak je definován připojenými patentovými nároky.

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce (1), které mohou být připraveny ze společného racemického meziproductu (8) nebo ze společných chirálních meziproductů (17) a (25).



- (1) X = O, NR₃ nebo vazba;
Y = O, CH₂ nebo vazba.



Jak je uvedeno ve schématu 1, může být meziprodukt (8) připraven reakcí mono-substituovaného dialkyl-malonátu (2) s bází, jako je hydroxid draselný, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol/voda, za zisku mono-kyseliny (3). Kondenzace sloučeniny (3) s O-benzylhydroxylaminem za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (EDCI), a baze, jako je 4-dimethylaminopyridin (DMAP) ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, vede k zisku amidu (4). Redukce esterové funkce sloučeniny (4) redukčním činidlem, jako je borohydrid lithný, ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě místnosti, vede k zisku alkoholu (5). Reakce alkoholu (5) za Mitsunobuových podmínek vede k zisku laktamu (6). Stejná transformace může být provedena reakcí sloučeniny (5) s trifenylfosfinem, tetrachlórmetanem a bází, jako je triethylamin, za zisku sloučeniny (6). Hydrolýza laktamu (6) za použití, například, hydroxidu lithného, ve vhodné směsi rozpouštědel, jako je THF-H₂O-MeOH, vede k zisku kyseliny (7). Formylace aminové skupiny (7) se provede za použití kyseliny mravenčí a anhydridu kyseliny octové v rozpouštědle, jako je dichlormethan, za zisku formylované sloučeniny (8).

Jakékoliv racemáty mohou být rozštěpeny na úrovni jakéhokoliv meziproduktu během syntézy nebo na úrovni konečného produktu za použití, například, chirální chromatografie, za zisku sloučeniny (8) v každé ze dvou enantiomerních forem.

Alternativně může být enantiomer meziproduktu (8), jako je sloučenina (17) ve schématu 2 nebo sloučenina (25) ve schématu 3, připravena reakcí vhodného chloridu kyseliny (9) s chirálním činidlem, jako je Evansův chirální oxazolidinon, za přítomnosti baze, jako je n-butyllithium, za zisku

chirálního meziprojektu (10) ve schématu 2 nebo (18) ve schématu 3. Reakce sloučeniny (10) nebo (18) s bází, jako je diisopropylethylamin, za přítomnosti chelatačního činidla, jako je chlorid titaničitý, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, následovaná přidáním elektrofilního činidla, jako je benzyloxymethylchlorid, vede k získání jedné ze dvou chirálních sloučenin (11) a (19), podle výběru chirální pomocné skupiny.

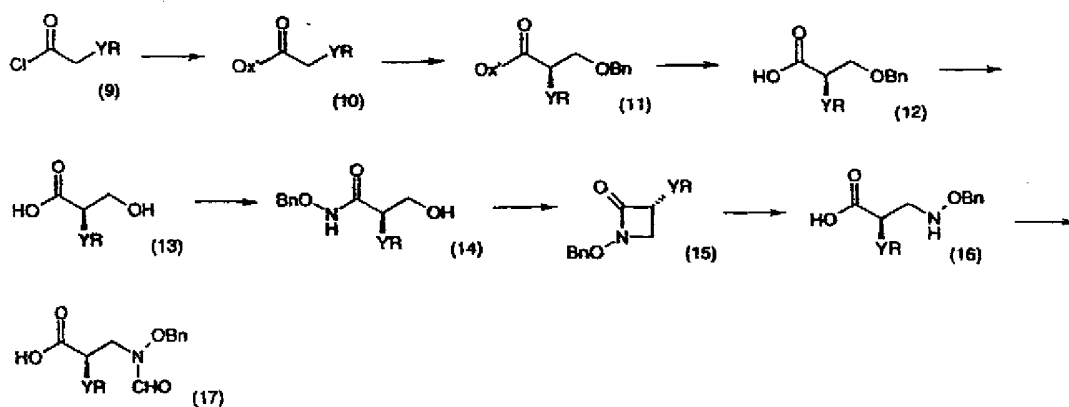


Schéma 2

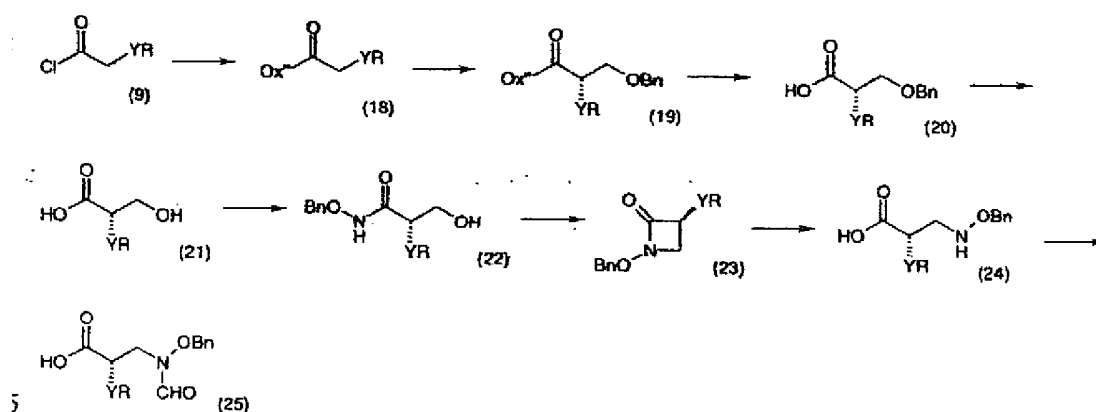


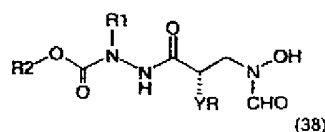
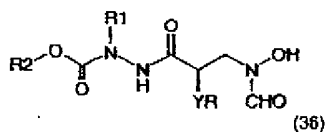
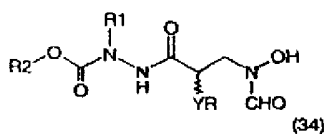
Schéma 3

Konverze sloučeniny (11) nebo (19) na příslušnou hydroxykyselinu (13) nebo (21) může být provedena sekvencí zahrnující oxidativní štěpení chirálního oxazolidinonu za použití, například, H_2O_2 a hydroxidu lithného pro příslušné meziprodukty (12) a (20), a potom hydrogenolýzou. Kondenzace kyseliny (13) nebo (21) s benzyloxyaminem za přítomnosti kondenzačních činidel, jako je EDCI/DMAP, vede k zisku amidů (14) a (22). Tyto amidy mohou být cyklizovány na azetidin-2-ony (15) nebo (23) za použití buď Mitsunobuových podmínek nebo kombinace trifenylofosfin/tetrachlormethan/triethylamin. Hydrolýza azetidin-2-onu (15) nebo (23), za použití například hydroxidu lithného, ve vhodném rozpouštědle, vede k zisku příslušné kyseliny (16) nebo (24). Konverze sloučeniny (16) nebo (24) na formiát (17) nebo (25) může být provedena za použití vhodného formylačního činidla, jako je kyselina mravenčí/anhydrid kyseliny octové nebo methylformiát, ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan.

Specifická provedení

Druhé provedení

Jako druhé provedení předkládaného vynálezu jsou popsány sloučeniny vzorce (1) s $X=O$, jako racemické sloučeniny (34) a chirální sloučeniny (36) a (38). Tyto sloučeniny mají výhodně $R_1=H$.



Výhodné sloučeniny použitelné v předkládaném vynálezu jsou vybrané ze skupiny zahrnující:

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-isobutyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-isobutyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-cyklohexylmethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-benzyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-pyridin-3-yl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-hydroxy-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-amino-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-methyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-aminopropyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(terc.butoxykarbonyl)-N-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-hydroxypropyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2S)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(fenoxykarbonyl)-N'-{(2S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[2-(4-dimethylaminofenyl)ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-pentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-isopentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-cyklohexyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(1-ethyl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-isopropyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-propyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

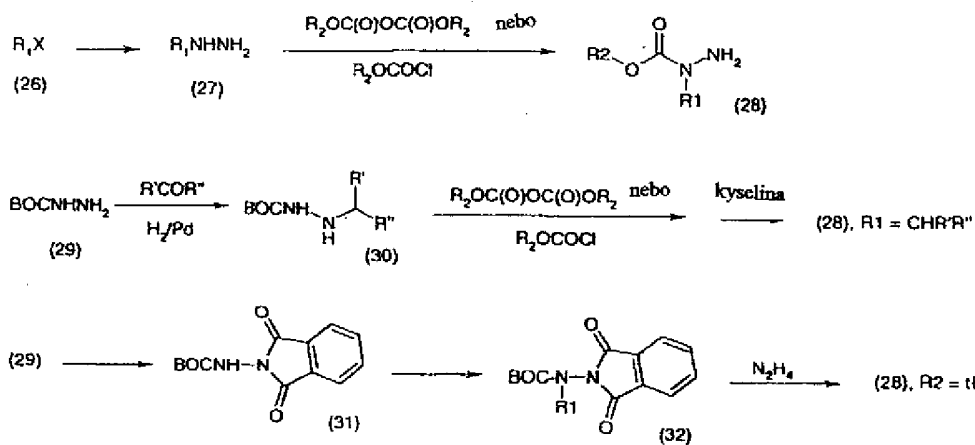
N-ethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-methoxykarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-([1-(3,5-dimethoxyfenyl)-1-methyl-ethoxy]karbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

Následující schémata syntézy jsou pouze ilustrací způsobů, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předkládaného vynálezu a tato schémata nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu, jak je definován připojenými patentovými nároky.

Ja je uvedeno ve schématu 4, vede reakce alkyhalogenidu R_1X (26) s hydrazinem v rozpouštědle, jako je ethanol, při zvýšené teplotě k zisku hydrazinového derivátu (27). Reakce sloučeniny (27) s karbonátem $R_2OC(O)OC(O)OR_2$ nebo chlorformiátem R_2COCl vede k zisku meziprojektu (28). Alternativně, sloučenina (28) může být připravena z Boc-chráněného hydrazinu (29) reakcí s aldehydem nebo ketonem $R'COR''$, po které následuje redukce plynným vodíkem za přítomnosti palladia, za zisku hydrazinového derivátu (30). Reakce hydrazinu (30) s karbonátem $R_2OC(O)OC(O)OR_2$ nebo chlorformiátem R_2COCl , následovaná odstranění Boc chránicí skupiny pomocí vhodné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, vede k zisku hydrazinového derivátu (28), kde $R_1 = CHR'R''$. Alternativně může být primární amino skupina sloučeniny (29) chráněna jako ftalimid (31). Reakcí sloučeniny (31) s alkoholem za Mitsunobuových podmínek vede k zisku sloučeniny (32), která se, po hydrazinolýze, snadno přemění na hydrazin vzorce (10), kde $R_2 = \text{terc.butyl}$.



Jak je uvedeno ve schématu 5, kondenzace kyseliny (8) s hydrazinovým derivátem (28) za použití podmínek, jako je DMAP/EDCI nebo EDCI/HOAt/NMM, vede k zisku hydrazidu (33). Hydrogenolýza za účelem odstranění benzylové skupiny za použití katalyzátoru, jako je 10% Pd/C, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, vede k zisku požadované sloučeniny (34). Obdobně, kondenzace chirální kyseliny (17) nebo (25) s hydrazinovým derivátem (28) vede k zisku příslušného hydrazidu (35) nebo (37). Hydrogenolýza benzylové skupiny vede k zisku konečné požadované sloučeniny (36) nebo (38).

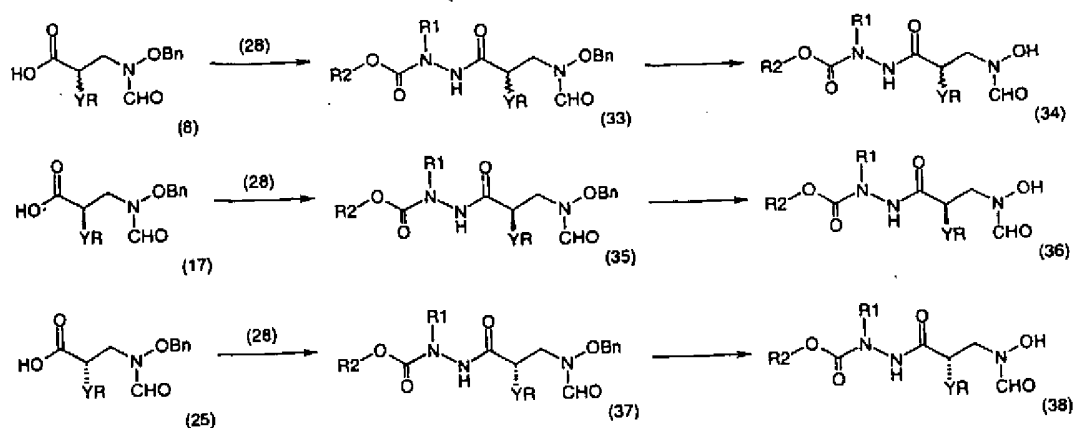


Schéma 5

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní popsán na následujících příkladech, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Symboly a výrazy použité v předkládaném vynálezu mají významy obvyklé ve vědecké literatuře, jako je například

Journal of the American Chemical Society nebo Journal of Biological Chemistry. Standardní jednopísmenné nebo třípísmenné zkratky jsou obvykle použity pro označení aminokyselinových zbytků, o kterých se předpokládá, že jsou v L-konfiguraci, pokud není uvedeno jinak. Pokud není uvedeno jinak, byly všechny výchozí materiály získány od komerčních dodavatelů a byly použity bez dalšího přečištění.

Hz (Hertz); TLC (chromatografie na tenké vrstvě);
Tr (retenční čas); RP (reversní fáze);
MeOH (methanol); t-PrOH (isopropanol);
EtOH (ethanol); TEA (triethylamin);
TFA (kyselina trifluoroctová); THF (tetrahydrofuran);
DMSO (dimethylsulfoxid); AcOEt nebo EtOAc (ethylacetát);
DCM (dichlormethan); DMF (N,N-dimethylformamid);
CDI (1,1-karbonyldiimidazol); HOAc (kyselina octová);
HOSu (N-hydroxysuccinimide); Ac (acetyl);
HOBT (1-hydroxybenzotriazol); BOC (terc.butyloxykarbonyl)
mCPBA (kyselina meta-chlorperbenzoová);
Fmoc (9-fluorenylmethoxykarbonyl);
DCC (dicyklohexylkarbodiimid);
CBZ (benzyloxykarbonyl)
NMM (N-methylmorpholin);
HOAt (1-hydroxy-7-azabenzotriazol);
DMAP (4-dimethylaminopyridin);
Bn (benzyl);
TBAF (tetra-n-butylammoniumfluorid);
HPLC (vysokotlaká kapalinová chromatografie);
BOP (bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinchlorid);
EDCI (1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]karbodiimid,
hydrochlorid);
HBTU (O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
hexafluorofosfát).

Všechny zmínky o etheru znamenají diethylether; solanka je nasycený vodný roztok NaCl. Pokud není uvedeno jinak, jsou všechny teploty vyjádřeny v °C (stupních Celsia). Všechny reakce jsou provedeny v inertní atmosféře při teplotě místnosti, pokud není uvedeno jinak, a všechna rozpouštědla jsou nejvyšší dostupné čistoty, pokud není uvedeno jinak.

¹H NMR (dále též "NMR") spektra byla získána na Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400 přístrojích, Bruker AVANCE-400, General Electric QE-300 nebo na Bruker AM 400 spektrometru. Chemické posuny jsou vyjádřeny v dílech na milion (ppm, δ jednotky). Rezonanční konstanty jsou v hertzech (Hz). Charakteristiky štěpení popisují jasné multiplicity a jsou označeny jako s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), quint (kvintet), m (multiplet), br (široký).

Hmotnostní spektra byla získána na "open access" LC-MS systému za použití elektrosprayové ionizace. LC podmínky: 4,58 až 90% CH₃CN (0,02% TFA) za 3,2 min s 0,4 min prodlevou a 1,4 min opětovným uvedením do rovnováhy; detekce MS, UV při 214 nm, a detektor rozptylu světla (ELS). Kolona: 1 X 40 mm Aquasil (C 18).

Pro preparativní (prep) hplc se cca 50 mg konečného produktu injikovalo v 500 μ l DMSO do 50 X 20 mm I.D. YMC CombiPrep ODS-A kolony při 20 ml/min s 10 min gradientem od 10% CH₃CN (0,1% TEA) do 90% CH₃CN (0,1% TEA) v H₂O (0,1% TFA) a 2 min prodleva. Rychlá chromatografie se provedla na Merck Silica gel 60 (230-400 mesh).

Infračervené (IR) spektrum se získalo na Nicolet 510 FT-IR spektrometru za použití 1-mm NaCl kyvety. Většina reakcí se sledovala chromatografií na tenké vrstvě na 0,25 mm E. Merck

silikagelových plotnách (60F-254), s vizualizací UV světlem, 5% ethanolickou kyselinou fosfomolybdenovou nebo roztokem p-anisaldehydu.

Sloučeniny popsané v příkladech 2 až 30 se připravily obecným způsobem popsaným v příkladu 1.

Příprava 1

(4S)-benzyl-3-heptanoyl-oxazolidin-2-on.

Do roztoku (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinonu (3,3 g, 18,6 mmol) v THF (50 ml) při teplotě -78°C se přidá po kapkách n-BuLi (7,4 ml, 2,5 M roztok v hexanu, 18,6 mmol). Po mísení po dobu 30 minut při stejné teplotě reakční směs zpracuje heptanoylchloridem (2,76 g, 18,6 mmol). Reakční směs se mísí a nechá se zahřát na 10°C během 5 hodin a potom se utlumí nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (100 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se promyjí, a suší se přes MgSO_4 . Odstranění rozpouštědla za redukováného tlaku vede k zisku 4,63 g (86%) titulní sloučeniny. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,69 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,31 (dd, $J = 13,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,79 (dd, $J = 13,4, 9,7$ Hz, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 6H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MH^+ 290.

Příprava 2

(4S)-benzyl-3-[(2R)-benzyloxymethylheptanoyl]oxazolidin-2-on

Do roztoku (S)-4-benzyl-3-heptanoyloxazolidin-2-onu (4,63 g, 16,02 mmol) a chloridu titaničitého (1,9 ml, 16,82 mmol) v dichlormethanu (55 ml) při teplotě 0°C se přidá po kapkách diisopropylethylamin (3,1 ml, 17,62 mmol). Po mísení při 0°C po dobu 1 hodiny získaný titanium-enolát reaguje s

benzylchlormethyletherem (TCI-America, 4,9 ml, 32,04 mmol) při teplotě 0 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se potom utlumí vodou (100 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (100 ml x 2). Organické extrakty se promyjí solankou a suší se přes MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla za redukováného tlaku vede přečištění rychlou chromatografií za použití elučního systému hexan/EtOAc (5:1) k zisku 4,39 g (67%) titulní sloučeniny. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,21 (m, 10H), 4,74 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,28-4,13 (m, 3H), 3,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,5, 3,1 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 13,5, 9,3 Hz, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 6H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH⁺ 410.

Příprava 3

Kyselina (3R)-benzyloxy-2-pentylpropionová

0,05 M roztok (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-benzyloxymethyl-heptanoyl]oxazolidin-2-onu (2,0 g, 4,89 mmol) v 3:1 směsi THF a H₂O reaguje s 30% H₂O₂ (4,5 ml, 39,12 mmol) a potom s LiOH (0,48 g, 9,78 mmol) při teplotě 0 °C. Získaná směs se míjí a přes noc se nechá ohřát na teplotu místnosti. THF se potom odstraní ve vakuu. Zbytek se promyje dichlormethanem (50 ml x 2) pro odstranění (S)-4-benzyloxazolidin-2-onu. Požadovaný produkt se izoluje EtOAc extrakcí kyselé (pH 1-2) vodné fáze. Není nutné žádné další přečištění. Odstátí ve vysokém vakuu vede k zisku 1,16 g (95%) titulní sloučeniny. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 11,1 (br s, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 6H), 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH⁺ 251.

Příprava 4

Kyselina 3-hydroxy-(2R)-pentylpropionová

Do roztoku kyseliny (R)-3-benzyloxy-2-pentyl-propionové (1,54 g, 6,16 mmol) v EtOH (100 ml) se přidá 10% Pd/C (310 mg). Reakční směs se hydrogenuje přes noc při teplotě místnosti. Po dokončení reakce se reakční směs prefiltruje přes vrstvu celitu a promyje se EtOH (50 ml x 3). Odstranění rozpouštědla vede k zisku titulní sloučeniny (0,92 g, 93%). Není nutné žádné další přečištění. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 6,30 (br s, 1H), 3,81 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 6H), 0,91 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H). MH^+ 161.

Příprava 5

N-benzyloxy-3-hydroxy-(2R)-pentylpropionamid

Do směsi kyseliny (R)-3-hydroxy-2-pentylpropionové (0,92 g, 5,75 mmol), O-benzylhydroxylaminu, hydrochloridu (0,92 g, 5,75 mmol) a 4-(dimethylamino)pyridinu (1,41 g, 11,50 mmol) v dichlormethanu (25 ml) při teplotě 0°C se přidá 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (1,11 g, 5,75 mmol). Po mísení při teplotě místnosti přes noc se reakce utlumí 1N vodným roztokem HCl (25 ml) a extrahuje se pomocí dichlormethanu (25 ml x 2). Organické extrakty se promyjí vodou, solankou a suší se přes MgSO_4 . Odstraněním rozpouštědla za redukováného tlaku se získá titulní sloučenina (1,43 g, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 9,22 (br s, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 4,89 (q, $J = 10,6$ Hz, 2H), 3,70-3,37 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,54 (br s, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MH^+ 266.

Příprava 6

1-benzyloxy-(3R)-pentylazetidín-2-on

Do směsi (R)-N-benzyloxy-3-hydroxy-2-pentylpropionamidu (1,41 g, 5,32 mmol) a trifenylofosfinu (1,68 g, 6,39 mmol) v THF (53 ml) se přidá po kapkách při teplotě 0 °C diethylazodikarboxylát (1,1 ml, 6,39 mmol). Reakční směs se promísí a přes noc se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakce se potom utlumí vodou (50 ml). Vodná vrstva se extrahuje EtOAc (50 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se promyjí solankou a suší se přes MgSO₄. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se zbytek přečistí rychlou chromatografií (hex:EtOAc 5/1) za zisku titulní sloučeniny (1,17 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 7,35–7,25 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 3,28 (t, J = 4,85 Hz, 1H), 2,84 (q, J = 2,35 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25–1,16 (m, 6H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH⁺ 248.

Příprava 7

Kyselina 3-benzyloxyamino-(2R)-pentylpropionová

Do směsi (R)-1-benzyloxy-3-pentylazetidín-2-onu (0,96 g, 3,89 mmol) ve směsi THF-H₂O-MeOH (50 ml, 3:1:1 obj./obj.) se přidá monohydrát hydroxidu lithného (1,91 g, 38,9 mmol). Po mísení při teplotě místnosti přes noc se přidá do směsi voda (25 ml). Roztok se okyselí na pH 5–6 3N vodným roztokem HCl. Směs se extrahuje EtOAc (50 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se suší přes MgSO₄. Odstranění rozpouštědla za redukováného tlaku vede k zisku titulní sloučeniny (0,98 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 9,80 (br s, 1H), 7,37 (m, 5H), 4,75 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38–1,25 (m, 6H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MH⁺ 266.

Příprava 8

Kyselina (2R)-[(benzyloxyformylamino)methyl]heptanová

Do chladného roztoku kyseliny (R)-3-benzyloxyamino-2-pentylpropionové (1,03 g, 3,89 mmol) v HCO₂H (19 ml) a dichlormethanu (19 ml) při teplotě 0 °C se přidá anhydrid kyseliny octové (3,9 ml, 41,2 mmol). Směs se mísí při teplotě 0 °C po dobu 3 hodin. Těkavé složky se odstraní odpařením ve vakuu. Do směsi se přidá dichloromethan (50 ml). Směs se promyje solankou (50 ml x 2) a suší se přes MgSO₄. Filtrací a odpařením ve vakuu se získá titulní sloučenina (1,08 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ ,07 (br s, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,91-4,71 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,20 (m, 6H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MH+ 294.

Příprava 9

Butylhydrazin

1-jodbutan (5,1 ml, 45,1 mmol) se přidá přes chladič během 30 minut do refluxujícího roztoku hydrazinu, monohydrátu (11,3 g, 225,5 mmol) v EtOH (100 ml). Po mísení a zahřívání při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin se ethanol odstraní odpařením ve vakuu. Zbytek se extrahuje etherem (50 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se suší (K₂CO₃), prefiltrují se a odpaří se za zisku 2,6 g (66%) titulní sloučeniny. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 3,15 (hr s, 2H), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 17,2 Hz, 3H). MH+ 89.

Příprava 19

Terc.butylester kyseliny N-butylhydrazinkarboxylové

Do roztoku butylhydrazinu (510 mg, 5,80 mmol) a triethylaminu (1,2 ml, 8,69 mmol) v dichlormethanu (20 ml) při teplotě 0 °C se přidá di-terc.butyldikarbonát (1,26 g, 5,80 mmol). Reakční směs se mísí a přes noc se nechá ohřát na teplotu místnosti. Potom se do reakční směsi přidá voda (20

ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (20 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se suší (MgSO₄). Filtrací a odpařením ve vakuu se získá titulní sloučenina (820 mg, 75%).
¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 3,89 (br s, 2H), 3,29 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MH⁺ 189.

Příprava 11

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-
 [(benzyloxyformylamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

Do roztoku kyseliny (R)-2-[(benzyloxyformylamino)-methyl]heptanové (180 mg, 0,614 mmol), terc.butylesteru kyseliny N-butyl-hydrazinkarboxylové (140 mg, 0,737 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (90 mg, 0,737 mmol) v dichloromethanu (6,5 ml) při teplotě 0 °C se přidá 1-[3-(dimethylamino)-propyl]-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (142 mg, 0,737 mmol). Po mísení přes noc při teplotě místnosti se reakce utlumí 1N vodným roztokem HCl a extrahuje se dichlormethanem (15 ml x 2). Organické extrakty se promyjí solankou (30 ml) a suší se přes MgSO₄. Odpařením rozpouštědla ve vakuu, po kterém následuje přečištění rychlou chromatografií, se získá 195 mg (69%) titulní sloučeniny. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 8,09 (hr s, 1H), 7,25 (s, 5H), 4,80 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (m, 10H), 0,90 (m, 6H). MH⁺ 464.

Příklad 1

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

Do roztoku terc.butylesteru kyseliny N'-{(R)-2-[(benzyloxyformylamino)methyl-heptanoyl]}-N-butylhydrazinkarboxylové (195 mg, 0,421 mmol) v EtOH (15 ml) se přidá 10% Pd/C (60 mg). Reakční směs se hydrogenuje přes noc při teplotě místnosti. Po dokončení reakce se reakční směs přefiltruje přes vrstvu celitu a promyje se EtOH (10 ml x 2). Odstraněním rozpouštědla se získá surový produkt, který se dále přečistí HPLC za zisku titulní sloučeniny (52 mg, 33%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 9,94 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (m, 10H), 0,90 (m, 6H). MH+ 374.

Příprava 12

Fenylester kyseliny N-butylhydrazinkarboxylové

Do roztoku butylhydrazinu (370 mg, 4,20 mmol) a triethylaminu (0,88 ml, 6,30 mmol) v dichlormethanu (15 ml) při teplotě 0 °C se přidá fenylchlorformiát (0,53 ml, 4,20 mmol). Reakční směs se mísí a přes noc se nechá zahřát na teplotu místnosti. Potom se do reakční směsi přidá voda (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (20 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se suší (MgSO₄). Filtrace a odpaření ve vakuu, po kterých následuje přečištění rychlou chromatografií, vede k zisku titulní sloučeniny (250 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 7,40-7,10 (m, 5H), 4,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (hr s, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MH+ 209.

Příklad 2

N-butyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

Přečištění preparativní HPLC vede k zisku 49 mg (41%)
titulní sloučeniny. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 9,78 (s, 1H),
9,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40-7,10 (m, 5H), 4,20-3,30 (m,
4H), 2,70 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 10H), 0,90 (m, 6H). MH+ 394.

Příklad 3

N-isobutyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

Přečištění preparativní HPLC vede k zisku 44 mg (22%, 2
stupně) titulní sloučeniny. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 9,94 (s,
1H), 9,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,11 (dd, S 3,9, 14,1 Hz, 1H),
3,46 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 6,3, 14,1 Hz, 1H),
2,54 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,49-
1,25 (m, 7H), 0,95-0,88 (m, 9H). MH+ 374.

Příklad 4

N-isobutyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

Přečištění preparativní HPLC vede k zisku 44 mg (22%, 2
stupně) titulní sloučeniny. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 9,97 (s,
1H), 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 5H), 4,08 (dd,
J = 3,9, 14,1 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,02 (m,
1H), 1,74 (m, 1H), 1,32-1,02 (m, 7H), 0,92-0,82 (m, 9H). MH+
394.

Příklad 5

N-fenethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,35
(s, 1H), 7,22 (s, 5H), 4,11-3,36 (m, 4H), 2,86 (t, 3H), 2,52

(m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 15H), 0,92 (t, 3H). MH+ 422.

Příklad 6

N-cyklohexylmethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,70 (hr s, 1H), 4,20-3,05 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 1,74-0,90 (m, 31H). MH+ 414.

Příklad 7

N-benzyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (hr s, 1H), 8,77 (hr s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64-7,28 (m, 5H), 5,00 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,48-1,10 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MH+ 408.

Příklad 8

N-(3-pyridin-3-yl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79-7,25 (m, 5H), 4,15-3,03 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,07-1,72 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,46-1,28 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MH+ 437.

Příklad 9

N-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (hr s, 1H), 7,88 (hr s, 1H), 4,20-3,30 (m, 8H), 2,70 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 6H), 1,72 (m,

1H), 1,50 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,29 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MH+ 431.

Příklad 10

N-(4-hydroxy-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (hr s, 1H), 8,37 (hr s, 1H), 4,07-3,46 (m, 6H), 2,54 (m, 1H), 1,64-1,30 (m, 12H), 1,47 (s, 9H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH+ 390.

Příklad 11

N-(4-amino-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,70-3,40 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,48-1,20 (m, 10H), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH+ 389.

Příklad 12

N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (hr s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,16-4,00 (m, 4H), 3,44-3,39 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 1,97-1,26 (m, 12H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH+ 402.

Příklad 13

N-methyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (hr s, 1H), 8,90 (hr s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (m, 1H), 1,19 (m, 6H), 0,79 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). MH+ 332.

Příklad 14

N-(3-amino-propyl)-N-(terc.butokarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,76-3,32 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (m, 8H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MH+ 375.

Příklad 15

N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MH+ 318.

Příklad 16

N-(3-Hydroxy-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,83-3,43 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,52-1,29 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 0,87 (s, 9H). MH+ 376.

Příklad 17

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 374.

Příklad 18

N-butyl-N-(fenoxykarbonyl)-N'-{(2S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32-7,04 (m, 5H), 3,80-3,31 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,59-1,24 (m, 11H), 0,90-0,82 (m, 6H). MH+ 394.

Příklad 19

N-[2-(4-dimethylaminofenyl)ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,17-3,33 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (m, 7H), 0,91 (t, 3H). MH+ 465.

Příklad 20

N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,85-3,37 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 7H), 0,89 (t, 3H). MH+ 318.

Příklad 21

N-pentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,14-3,05 (m, 4H), 2,86-2,48 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,41 (m, 9H), 1,25-1,16 (m, 13H), 0,84 (m, 6H). MH+ 388.

Příklad 22

N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55-7,05 (m, 5H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,71-3,30 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,50-1,20 (m, 16H), 0,89 (m, 6H). MH+ 461.

Příklad 23

N-isopentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,05-3,63 (m, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,54 (m, 1), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,50-1,18 (m, 18H), 0,88 (m, 9H). MH+ 388.

Příklad 24

N-cyklohexyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,94

(m, 1H), 1,81-1,57 (m, 5H), 1,51-1,18 (m, 18H), 0,89 (m, 3H).

MH+ 400.

Příklad 25

N-(1-ethyl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-(2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,11-
3,32 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,58-1,15 (m, 20H),
1,05 (m, 3H), 0,89 (m, 6H). MH+ 388.

Příklad 26

N-isopropyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-(2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,34-
4,08 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,51
(s, 9H), 1,31 (m, 7H), 1,11 (m, 6H), 0,88 (m, 3H). MH+ 360.

Příklad 27

N-propyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-(2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,03-
3,17 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,52-1,31 (m, 11H),
1,20 (m, 7H), 0,82 (m, 6H). MH+ 360.

Příklad 28

N-ethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-(2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,21-3,25 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 1,51-1,02 (m, 20H), 0,88 (m, 3H).
MH+ 346.

Příklad 29

N-methoxykarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,41-1,12 (m, 7H), 0,85 (m, 3H).
MH+ 276.

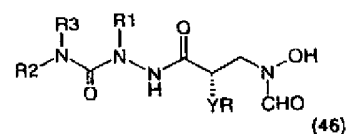
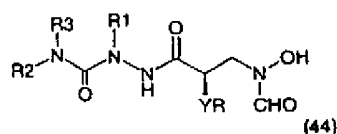
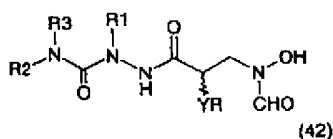
Příklad 30

N-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)-1-methyl-ethoxy]karbonyl}-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,83-3,69 (m, 7H), 3,38 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,82-1,55 (m, 7H), 1,43-1,21 (m, 7H), 0,84 (m, 3H). MH+ 440.

Třetí provedení

Jako třetí provedení předkládaného vynálezu jsou popsány sloučeniny vzorce (1) s $X = \text{NR}_3$, jako racemické sloučeniny (42) a chirální sloučeniny (44) a (46). Tyto sloučeniny mají výhodně $\text{R}_1 = \text{H}$.



Výhodné sloučeniny použitelné v předkládaném vynálezu jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

N-butyl-N-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-difenylaminokarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(terc.butylamino)karbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(3,5-dimethyl-4,5-dihydro-isoxazol-4-yl)aminokarbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-4-fenyl-butanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenyl-propanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)-propanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-methoxyfenyl)aminokarbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl-hydrazin.

N-[(2,4-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,6-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)aminokarbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(methyl-fenyl-amino)karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

Následující schémata syntézy jsou pouze ilustrací metod, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předkládaného vynálezu a nijak neomezují rozsah vynálezu, jak je definován připojenými patentovými nároky.

Jak je uvedeno ve schématu 6, reakce alkylhalogenidu R1X (26) s hydrazinem v rozpouštědle, jako je ethanol, při zvýšené teplotě, vede k zisku hydrazinového derivátu (27). Reakce sloučeniny (27) s karbonylchloridem R2R3NC(O)Cl vede k zisku meziprojektu (39). Alternativně, sloučenina (39) může být připravena z Boc-chráněného hydrazinu (29) reakcí s aldehydem nebo ketonem R'COR'', po které následuje redukce plynným vodíkem za přítomnosti palladia, za zisku hydrazinového derivátu (30). Reakce hydrazinu (30) s karbonylchloridem R2R3NC(O)Cl, po které následuje odstranění Boc chránící

skupiny pomocí vhodné kyseliny, vede k zisku hydrazinového derivátu (39), kde $R_1 = \text{CHR}'R''$. Alternativně, reakce isokyanatanu $R_2\text{NCO}$ (40) s hydrazinem vede k zisku sloučeniny (39), kde $R_1 = \text{H}$ a $R_3 = \text{H}$. Alternativně, reakce isokyanatanu $R_2\text{NCO}$ (40) s Boc-chráněným hydrazidem, po které následuje reakce s kyselinou, vede k zisku sloučeniny (39) ve formě soli, kde $R_1 = \text{H}$ a $R_3 = \text{H}$. Alternativně, reakce isokyanatanu $R_2\text{NCO}$ (40) s Cbz-chráněným hydrazinem, po které následuje hydrogenace, vede k zisku sloučeniny (39) kde $R_1 = \text{H}$ a $R_3 = \text{H}$.

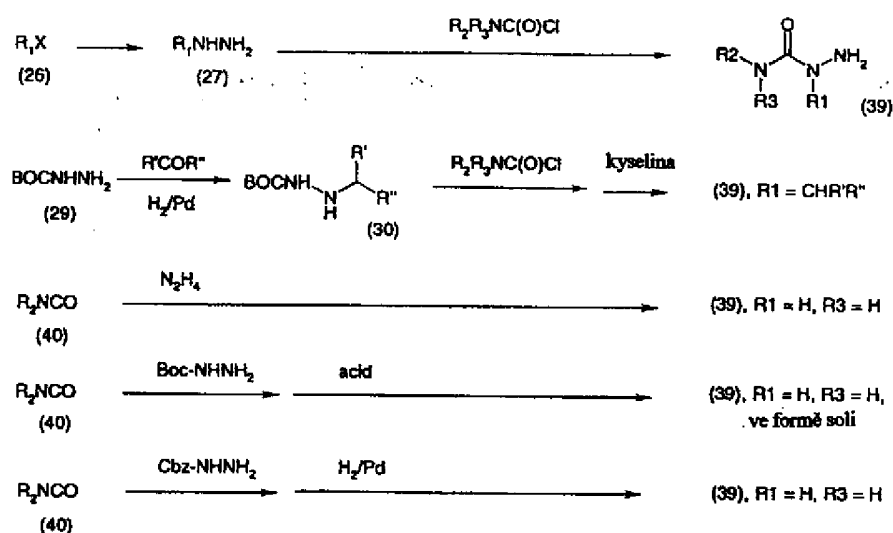


Schéma 6

Jak je uvedeno ve schématu 7, kondenzace karboxylové kyseliny (8) s hydrazinovým derivátem (39) vede k zisku hydrazidu (41). Hydrogenolýza pro odstranění benzylové skupiny za použití katalyzátoru, jako je 10% Pd/C, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, vede k zisku sloučeniny (42). Obdobně, kondenzace chirální kyseliny (17) nebo (25) s hydrazinovým derivátem (39) vede k zisku hydrazidu (43) nebo (45). Hydrogenolýza benzylové skupiny vede k zisku konečné sloučeniny (44) nebo (46).

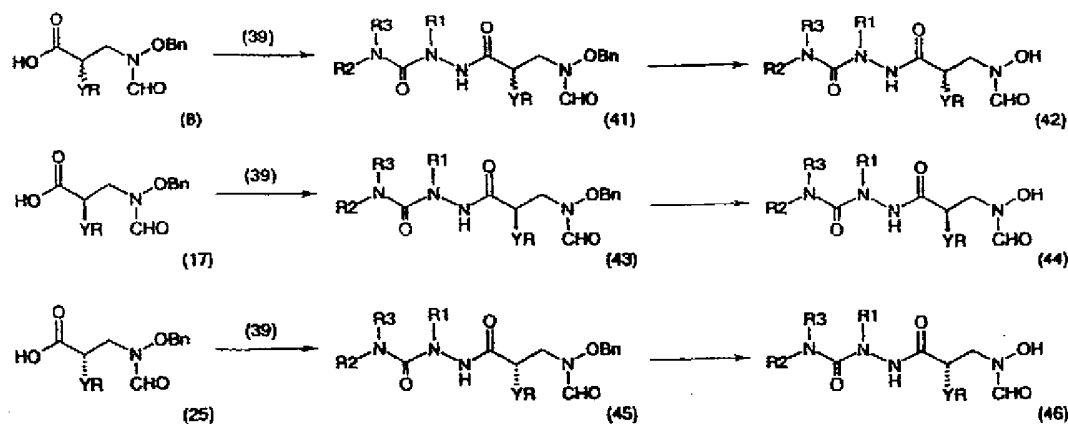


Schéma 7

Alternativně, jak je uvedeno ve schématu 8, může být karbamát (34) kde $R_2 = \text{terc. butyl}$ nebo benzyl , přeměněn na hydrazid (47) reakcí s kyselinou nebo hydrogenolýzou, v příslušném pořadí. Reakce sloučeniny (47) s isokyanatanem ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, a případně za přítomnosti vhodné báze, jako je triethylamin, vede k zisku sloučeniny (42), kde $R_3 = \text{H}$. Obdobně, vhodné odstranění chránicích skupin z chirálních karbamátů (36) a (38), po kterém následuje reakce s isokyanatanem, vede k zisku chirálního hydrazidu (44) a (46), kde $R_3 = \text{H}$.

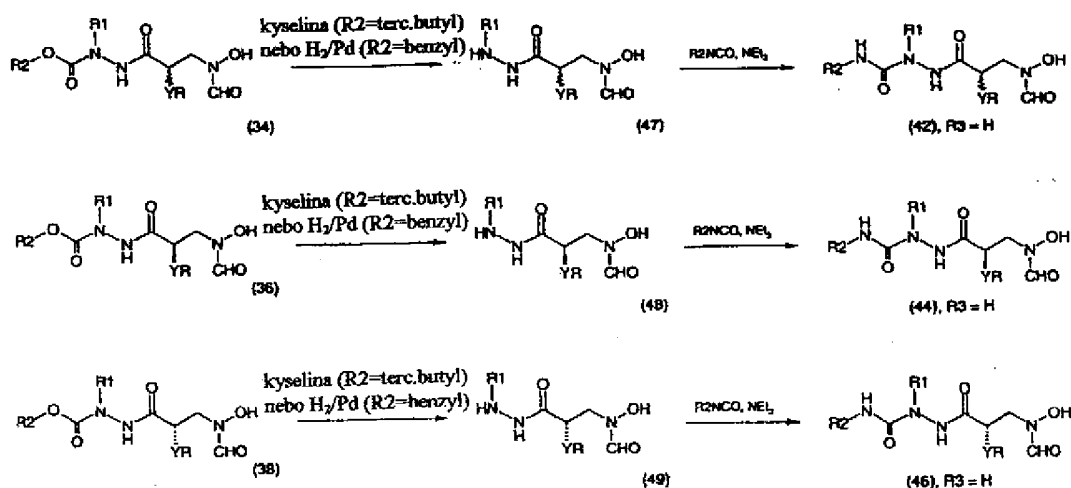


Schéma 8

Syntetické příklady

Vynález bude nyní popsán na následujících příkladech, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Lze použít stejných experimentálních podmínek jako v experimentální části druhého provedení. Sloučeniny popsané v příkladech 31 až 51 se připravily obecným postupem popsaným v příkladu 1.

Příprava 13: N-[(4-methylpiperazin)karbonyl]-N-butylhydrazin

Do roztoku butyl-hydrazinu (200 mg, 2,27 mmol) a triethylaminu (0,95 ml, 6,81 mmol) v dichlormethanu (10 ml) při teplotě -78°C se přidá 4-methyl-1-piperazin-karbonyl-chlorid, hydrochlorid (0,45 g, 2,27 mmol). Reakční směs se mísí a přes noc se nechá zahřát na teplotu místnosti. Potom se do reakční směsi přidá nasycený vodný roztok NaHCO_3 (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (20 ml x 2). Kombinované organické vrstvy se suší (MgSO_4). Filtrací a odpařením ve vakuu, po které následuje přečištění rychlou chromatografií ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N} = 9:1:0,05$) se získá titulní sloučenina (350 mg, 72, %). ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 3,89 (hr s, 2H), 3,41 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44-2,41 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MH^+ 215.

Příklad 31: N-butyl-N-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

Přečištění preparativní HPLC vede k zisku 44 mg (22%, 2 stupně) titulní sloučeniny. MH^+ 400.

Příklad 32: N-butyl-N-difenylaminokarbonyl-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

Přečištění preparativní HPLC vede k zisku 85 mg (16%, 2 stupně) titulní sloučeniny. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39-7,07 (m, 10H), 4,03 (m, 1H), 3,51-3,26 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 10H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MH^+ 469.

Příklad 33: N-butyl-N-(t-butylamino)karbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,10-3,20 (m, 6H), 3,01 (br s, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,55-1,20 (m, 12H), 1,27 (s, 9H), 0,88-0,85 (m, 6H). MH^+ 373.

Příklad 34: N-butyl-N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 4,10-3,20 (m, 6H), 3,00 (br s, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,60-1,15 (m, 12H), 0,88-0,83 (m, 6H). MH^+ 393.

Příklad 35: N-butyl-N-[(3,5-dimethyl-4,5-dihydro-isoxazol-4-yl)aminokarbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,90-3,20 (m, 6H), 2,75 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,80-1,32 (m, 12H), 0,97-0,91 (m, 6H). MH^+ 414.

Příklad 36

N-butyl-N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,80-3,20 (m, 12H), 2,75 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 14H), 0,96-0,90 (m, 6H). MH+ 387.

Příklad 37

N-fenylaminokarbonyl- N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-4-fenyl-butanoyl}-hydrazin.

MH+ 371.

Příklad 38

N-fenylaminokarbonyl- N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 3,90-3,40 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50-1,15 (m, 5H), 0,89 (m, 3H). MH+ 323.

Příklad 39

N-fenylaminokarbonyl- N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenyl-propanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30-7,00 (m, 10H), 4,15-3,55 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,70 (m, 1H). MH+ 357.

Příklad 40

N-fenylaminokarbonyl- N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)-propanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28-7,05 (m, 8H), 4,10-3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,70 (m, 1H). MH+ 425.

Příklad 41

N-fenylaminokarbonyl-N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41-6,95 (m, 5H), 3,90-3,40 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,42-1,12 (m, 7H), 0,87 (m, 3H). MH+ 337.

Příklad 42

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N' -{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 4H), 3,98-3,29 (m, 2H), 2,85-2,43 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,41-1,15 (m, 7H), 0,80 (m, 3H). MH+ 406.

Příklad 43

N-fenylaminokarbonyl-N' -{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,27-6,81 (m, 5H), 3,81-3,25 (m, 2H) 2,75-2,41 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,31-1,01 (m, 7H), 0,72 (m, 3H). MH+ 337.

Příklad 44

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N' -{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38-6,81 (m,

3H), 3,81-3,38 (m, 2H), 2,81-2,52 (m, 1H), 1,68-1,07 (m, 8H), 0,78 (m, 3H). MH+ 405.

Příklad 45

N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,08-3,49 (m, 6H), 3,35 (m, 4H), 2,78-2,55 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,41-1,08 (m, 7H), 0,79 (m, 3H). MH+ 331.

Příklad 46

N-[(2-methoxyfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,05-6,70 (m, 4H) 4,14-3,32 (m, 5H), 2,85-2,59 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 7H), 0,87 (m, 3H). MH+ 367.

Příklad 47

N-[(2,4-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 405.

Příklad 48

N-[(2,6-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 405.

Příklad 49

N-[(4-methyl-piperazin-1-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 344.

Příklad 50

N-[(4-chlor-3-trifluormethylfenyl) aminokarbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 439.

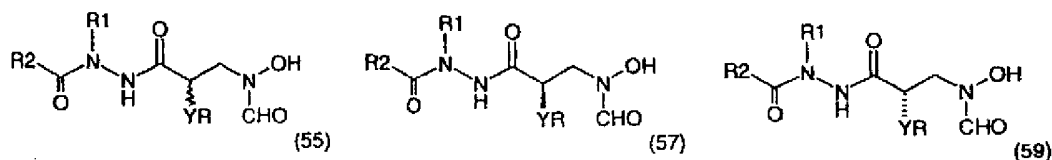
Příklad 51

N-[(methyl-fenyl-amino) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 351.

Čtvrté provedení

Jako čtvrté provedení předkládaného vynálezu jsou popsány sloučeniny vzorce (1), kde X je kovalentní vazba, jako racemické sloučeniny (55) a jako chirální sloučeniny (57) a (59). Tyto sloučeniny mají výhodně R1=H.



Výhodné sloučeniny použitelné v předkládaném vynálezu jsou vybrané ze skupiny zahrnující:

N-[(fenylaminokarbonyl)-karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[[1-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-yl]-
karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-[[1-(terc.butoxykarbonyl)-pyrrolidin-(2S)-
yl]karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-[[1-(terc.butylaminokarbonyl)piperidin-4-
yl]karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-[[1-(terc.butylkarbonyl)piperidin-4-yl]karbonyl]-
-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)karbonyl]-
N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(p-methoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenoxyacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-
heptanoyl}-hydrazin.

N-[(p-methoxy-fenoxy)acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2,6-dichlorfenyl-acetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(ethoxykarbonyl)karbonyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2,4-dichlorfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

- N-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-(3,4-dimethoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(1H-indol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2-methyl-pyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(5-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-(2S)-yl)karbonyl]-N'-
{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(chinolin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(tetrahydro-furan-(2S)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(tetrahydro-furan-(2R)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(3-methyl-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(pyridin-2-yl)acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-{3-[3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-propanoyl}-
N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(pyrimidin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-3-
yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-[(isochinolin-3-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl) karbonyl]-N'-
{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-
heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl) karbonyl]-N'-
{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl) acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-
fenylpropanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-
dichlor) fenyl-propanoyl}-hydrazin.

N-[(4-imidazol-1-yl) benzoyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-{[1-methyl-5-oxo-2-S-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-(3S)-
yl] karbonyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-[(1,2-dihydro-cinnolin-4-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl) fenoksyacetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenyllacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-
heptanoyl}-hydrazin.

N-{[1-benzyl-5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]-karbonyl}-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5S)-benzyl-3,6-dioxo-piperazin-(2S)-yl) acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-4-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-8-yl) karbonyl]-N-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl)-karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

N-(N"-acetyl-L-tyrosyl)-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-[(1-acetyl-1-2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl) karbonyl]-N'-
[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-[(1H-benzoimidazol-2-yl) karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

N-{[1-(2-hydroxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-
yl] karbonyl}-N'-(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-
hydrazin.

N-[(1H-indol-5-yl) karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

N-{4-[methyl-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-amino]benzoyl}-N'-
[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-yl) karbonyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl)-hydrazin.

N-[4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)methyl]benzoyl)-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-[4-(morfolin-4-yl)-benzoyl]-N-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-[4-hydroxy-3-(morfolin-4-yl)methylbenzoyl]-N'-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)-N-(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-(4-Methylamino-benzoyl)-N'-f (2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-[(1-isopropyl-1H-benzotriazol-5-yl) karbonyl]-N'-(2R)-

[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl)-hydrazin.

N-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-(3S)-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(5-chlor-benzofuran-2-yl)-karbonyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[[1-(dimethylaminokarbonylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chinolin-6-yl]karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(5-amino-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-5-yl)karbonyl]N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(7-hydroxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(6-methoxy-benzofuran-2-yl)acetyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(5-acetamidobenzofuran-2-yl)karbonyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(3-amino-4,6-dimethyl-furo[2,3b]pyridin-2-yl)karbonyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(7-amino-1H-indol-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-oktahydro-5,8,11,14,17-pentaoxabenzocyclopentadecen-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl) acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-pentanoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-benzoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-trifluoracetamido-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-hydroxy-naftalen-2-yl) karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylacetyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(furan-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-indol-3-yl) acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-dimethylaminobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(2-hydroxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(piperidin-4-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl) karbonyl]-N' {(2R)-

[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-chlor-4-methoxy-feny])acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-pyrrol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-7-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(pyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-chlor-3-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinoxalin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-
fenylbutanoyl}-hydrazin.

N-[(3-methoxy-chinoxalin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(N"-methylsulfonyl)-L-tyrosyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[[5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]-karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-(pyrrol-1-yl)benzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}]-hydrazin.

N-(4-acetamidobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-cyklopentyloxy-4-methoxy)benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-cyklopentylpropanoyl}-hydrazin.

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-cyklopentyl-propanoyl}-hydrazin.

N-[3-(morfolin-4-yl)propanoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)benzoyl]-N' {(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(9H-beta-karbolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

Následující schémata syntézy jsou pouze ilustrací metod, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předkládaného vynálezu a nijak neomezují rozsah vynálezu, jak je definován připojenými patentovými nároky.

Jak je uvedeno ve schématu 9, vede reakce alkylhalogenidu R1X (26) s hydrazinem v rozpouštědle, jako je ethanol, při zvýšené teplotě, k zisku hydrazinového derivátu (27). Reakce sloučeniny (27) s chloridem kyseliny R2C(O)Cl vede k zisku meziproduktu (50). Alternativně může být sloučenina (50)

připravena z Boc-chráněného hydrazinu (29) reakcí s aldehydem nebo ketonem $R'COR''$, po které následuje redukce plynným vodíkem za přítomnosti palladia, za zisku hydrazinového derivátu (30). Reakce hydrazinu (30) s chloridem kyseliny $R_2C(O)Cl$, po které následuje odstranění Boc-chránící skupiny pomocí vhodné kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, vede k zisku hydrazinu (50), kde $R_1 = CHR'R''$. Alternativně, ester (51) může být zpracován hydrazinolýzou za zisku sloučeniny (50), kde $R_1 = H$. Alternativně, kyselina (52) může reagovat s ethylchlorformiátem za zisku směsného anhydridu jako meziprojektu (53), ze kterého se po hydrazinolýze získá sloučenina (50), kde $R_1=H$.

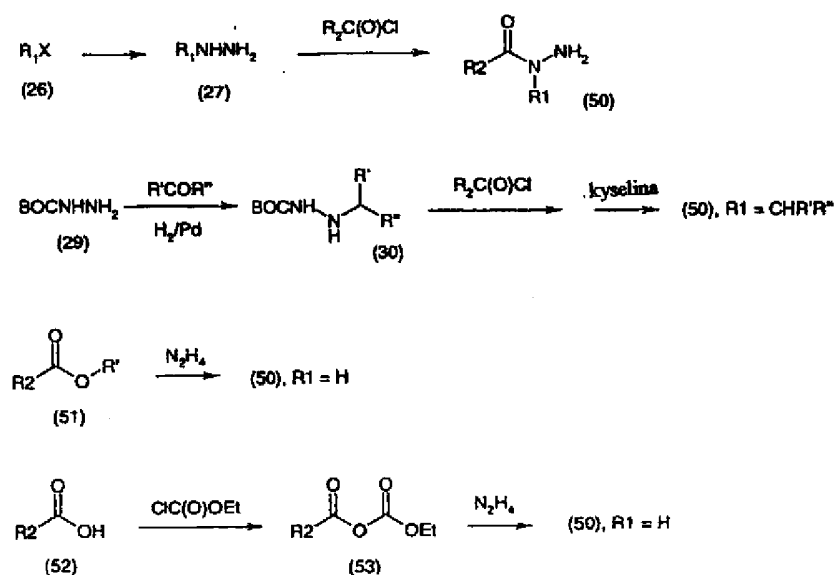


Schéma 9

Jak je uvedeno ve schématu 10, vede kondenzace karboxylové kyseliny (8) s hydrazinovým derivátem (50) k zisku acylovaného hydrazidu (54). Hydrogenolza pro odstranění benzylové skupiny za použití katalyzátoru, jako je 10% Pd/C, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, vede k zisku sloučeniny (55). Obdobně, kondenzace chirální kyseliny (17) nebo (25) s hydrazinovým derivátem (50) vede k zisku příslušného hydrazidu (56) nebo (58). Hydrogenolýza benzylové skupiny vede k zisku finálních sloučenin (57) nebo (59).

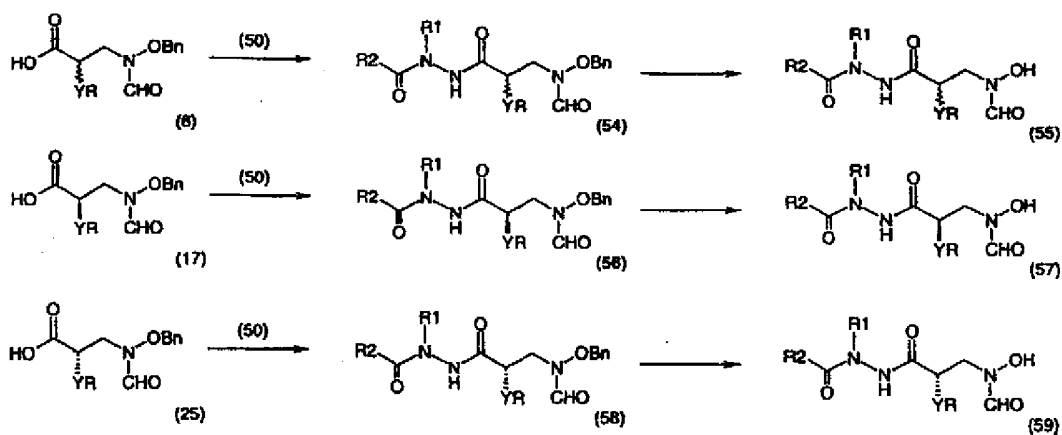


Schéma 10

Alternativně, jak je uvedeno ve schématu 11, může být karbamát (34), kde R2 = butyl nebo benzyl, přeměněn na hydrazid (47) reakcí s kyselinou nebo hydrogenolýzou, v příslušném pořadí. Reakce sloučeniny (47) s chloridem kyseliny R2C(O)Cl nebo se směsným anhydridem R2C(O)OC(O)OEt ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid, a za přítomnosti volitelné vhodné baze, jako je triethylamin, vede k zisku sloučeniny (55). Obdobně, vhodné odstranění chránících skupin chirálních karbamátů (36) a (38), po kterém následuje reakce s chloridem kyseliny nebo se směsným anhydridem, vede k zisku chirálního acylovaného hydrazidu (57) nebo (59).

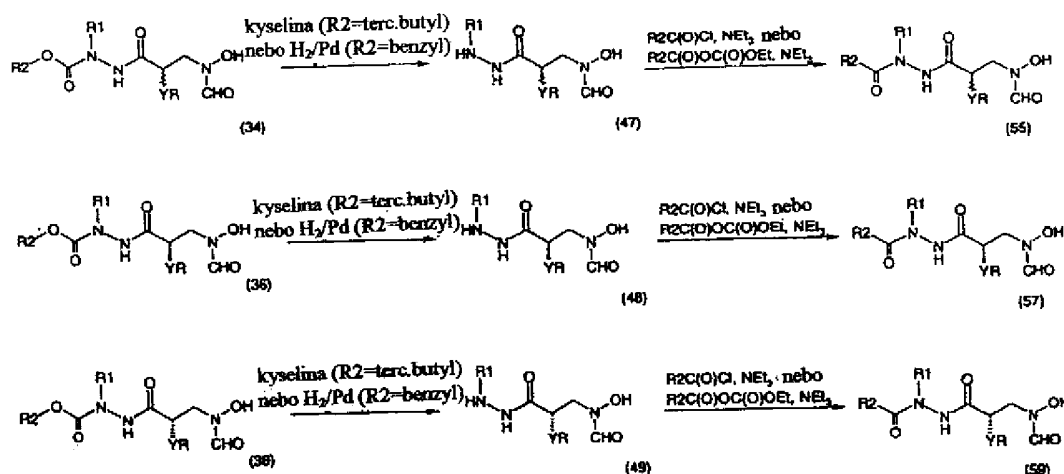


Schéma 11.

Syntetické příklady

Vynález bude nyní popsán na následujících příkladech, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Lze použít stejných experimentálních podmínek jako v experimentální části druhého provedení.

Sloučeniny popsané v příkladech 52 až 165 se připravily obecným postupem popsaným v příkladu 1.

Příklad 52

N-[(fenylaminokarbonyl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,00 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,39-1,15 (m, 7H), 0,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MH^+ 365.

Příklad 53

N-butyl-N-[[1-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-yl]-karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,14 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 4,30-3,20 (m, 8H), 2,80-2,50 (m, 2H), 1,92-1,22 (m, 14H), 1,47 (s, 9H), 0,97-0,90 (m, 6H). MH+ 485.

Příklad 54

N-butyl-N-[[[1-terc.butoxykarbonyl]-pyrrolidin-(2S)-yl]karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,51-3,20 (m, 6H), 2,86 (m, 1H), 2,18-1,41 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,38-1,17 (m, 10H), 0,88 (m, 6H). MH-471.

Příklad 55

N-butyl-N-[[[1-terc.butylaminokarbonyl]piperidin-4-yl]karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 4,15-3,47 (m, 8H), 2,89 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,75-1,26 (m, 16H), 1,37 (s, 9H), 0,99-0,90 (m, 6H). MH+ 484.

Příklad 56

N-butyl-N-[[[1-terc.butylkarbonyl]piperidin-4-yl]-karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,39-3,34 (m, 8H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,89-1,25 (m, 16H), 1,29 (s, 9H), 0,99-0,90 (m, 6H). MH+ 469.

Příklad 57

N-butyl-N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,70-6,51 (m, 4H), 4,16-3,22 (m, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,64-1,26 (m, 12H), 0,97-0,87 (m, 6H). MH+ 434.

Příklad 58

N-(p-methoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 16,3$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 16,3$ Hz, 2H), 3,95-3,38 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,29 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H). MH+ 366.

Příklad 59

N-fenoxyacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 352.

Příklad 60

N-[(p-methoxy-fenoxy)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,39 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,79-6,73 (m, 4H), 4,49 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 6H), 0,80 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 382.

Příklad 61

N-(2,6-dichlorofenyl-acetyl)-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl]-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,85-3,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,80-1,28 (m, 6H), 0,89 (br s, 3H). MH^+ 405.

Příklad 62

N-(3,4-dichlorofenylacetyl)-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl]-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 3,45-3,10 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 0,91 (br s, 3H). MH^+ 405.

Příklad 63

N-(ethoxykarbonyl)karbonyl)-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl]-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,96 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 9H), 0,91 (brs, 3H). MH^+ 318.

Příklad 64

N-(2,4-dichlorofenylacetyl)-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,85

(m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 6H), 0,85 (br s, 3H). MH+ 405.

Příklad 65

N-[(benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,06 (m, 5H), 4,15-3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 6H), 0,84 (br s, 3H). MH+ 362.

Příklad 66

N-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,28-7,14 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 7H), 0,90 (br s, 3M). MH+ 421.

Příklad 67

N-(3,4-dimethoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,83 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,44 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). MH+ 396.

Příklad 68

N-[(1H-indol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,51 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-6,80 (m, 5H), 4,20-3,45 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,75-1,20 (m, 7H), 1,00 (br s, 3H). MH+ 396.

Příklad 69

N-[(2-methyl-pyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazine.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70-7,00 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,43-1,27 (m, 6H), 0,89 (br s, 3H). MH+ 337.

Příklad 70

N-[(5-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50-6,80 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,60-1,25 (m, 7H), 0,95 (br s, 3M). MH+ 392.

Příklad 71

N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-(2S)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 4,55-3,20 (m, 5H), 2,85 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65-1,24 (m, 7H), 0,93 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H). MH+ 380.

Příklad 72

N-[(chinolin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,51-7,72 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,58-1,26 (m, 7H), 0,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 3M). MH^+ 373.

Příklad 73

N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (s, 1H), 7,48 (br s, 2H), 6,45 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 3,96-3,32 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,94 (br s, 3H). MH^+ 377.

Příklad 74

N-[(tetrahydrofuran-(2S)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,35-1,93 (m, 4H), 1,49 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,35 (m, 6H), 0,92 (t, $J = 6,9$ Hz, 3M). MH^+ 316.

Příklad 75

N-[(tetrahydro-furan-(2R)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,28–1,93 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,93 (br s, 3M). MH+ 316.

Příklad 76

N-[(3-methyl-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (s, 1H), 7,54–7,20 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,83 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 376.

Příklad 77

N-[(pyridin-2-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 7,90–7,33 (m, 4H), 4,00–3,50 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 0,90 (br s, 3H). MH+ 337.

Příklad 78

N-{3-[3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-propanoyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90–3,50 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 0,92 (m, 3M). MH+ 510.

Příklad 79

N-[(pyrimidin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,26 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 3,85-3,40 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MH+ 324.

Příklad 80

N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-3-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (br s, 3M). MH+ 392.

Příklad 81

N-[(isochinolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03-7,73 (m, 5H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 3M). MH+ 373.

Příklad 82

N-[(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naftyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (br s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,31$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (br s, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (br s, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,60-1,09 (m, 7H), 0,94 (br s, 3H). MH+ 378.

Příklad 83

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 3,90-3,42 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 5H), 0,89 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 322.

Příklad 84

N-[(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 2H), 4,30-3,40 (m, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 394.

Příklad 85

N-[(1-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,84-3,50 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,93 (br s, 3H). MH+ 372.

Příklad 86

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-fenyl-propanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (hr s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,22 (m, 10H), 3,96-3,43 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,70 (m; 1H). MH^+ 356.

Příklad 87

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-dichlor)fenyl-propanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (br s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,00 (m, 8H), 4,17-3,51 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 1H). MH^+ 424.

Příklad 88

N-[(4-imidazol-1-yl)benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-7,71 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 6,7$ Hz, 3M). MH^+ 388.

Příklad 89

N-[[1-methyl-5-oxo-2-S-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-(3S)-yl]karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,55 (m, 5 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,08 (m,

1H), 2,92-2,69 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 6H), 0,93 (hr s, 3H). MH+ 420.

Příklad 90

N-[(1,2-dihydro-cinnolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,92 (hr s, 3H). MH+ 376.

Příklad 91

N-[4-(4-acetylpiperazin-4-yl)fenoxyacetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 4,60 (hr s, 2H), 3,90-3,50 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 6H), 0,93 (br s, 3H). MH+ 478.

Příklad 92

N-fenylacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (hr s, 5H), 3,84-3,47 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 0,90 (hr s, 3H). MH+ 336.

Příklad 93

N-[[1-benzyl-5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,20 (s, 1H), 7,63 (s, hr s, 1H), 7,13 (m, 5H), 4,92 (m, 1H), 3,94-3,31 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,60-1,90 (m, 4H), 1,49 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,11 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 419.

Příklad 94

N-[[1-benzyl-5-oxo-pyrrolidin-(2R)-yl]-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,45 (br s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 5,06 (m, 1H), 4,10-3,50 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,85-2,10 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 7H), 0,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 419.

Příklad 95

N-[(5S)-benzyl-3,6-dioxopiperazin-(2S)-yl]acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 462.

Příklad 96

N-[(chinolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,11 (br s, 1H), 8,30-7,40 (m, 6H), 3,90 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 373.

Příklad 97

N-[(chinolin-8-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,03 (m, 1H), 8,66 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 3,84-3,30 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 7H), 0,82 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 373.

Příklad 98

N-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,83 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,26 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 0,83 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 377.

Příklad 99

N-(N''-acetyl-L-tyrosyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,92 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 423.

Příklad 100

N-[(1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,83 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 419.

Příklad 101

N-[(1H-benzimidazol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (br s, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,32 (br s, 2H), 3,98-3,50 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 362.

Příklad 102

N-[[1-(2-hydroxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl]karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,25 (m, 6H), 0,82 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 435.

Příklad 103

N-[(1H-indol-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,59

(br s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,95 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 361.

Příklad 104

N-{4-[methyl-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]benzoyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl-1-heptanoyl]-hydrazin}.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 457.

Příklad 105

N-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), 0,94 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 366.

Příklad 106

N-[[4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)methyl]benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,93 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 430.

Příklad 107

N-[4-(morfolin-4-yl)-benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH^+ 407.

Příklad 108

N-[4-hydroxy-3-(morfolin-4-yl)methyl-benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,68 (br s, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH^+ 444.

Příklad 109

N-(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 15 H), 0,93 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH^+ 318.

Příklad 110

N-(4-methylamino-benzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 351.

Příklad 111

N-[(1-isopropyl-1H-benzotriazol-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,28 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 405.

Příklad 112

N-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-(3S)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 4,30-3,40 (m, 5H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 377.

Příklad 113

N-[(5-chlor-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 1,65

(m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
MH+ 396.

Příklad 114

N-[[1-(dimethylaminokarbonylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chinolin-6-yl]karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (hr s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,83 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 462.

Příklad 115

N-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 402.

Příklad 116

N-[(5-amino-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 377.

Příklad 117

N-[(4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90 (hr s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,52 (brs, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, &H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MH⁺ 415.

Příklad 118

N-[(7-hydroxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MH⁺ 378.

Příklad 119

N-[(6-methoxy-benzofuran-2-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,88 (dt, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3d), 3,76 (m, 1H), 3,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH⁺ 406.

Příklad 120

N-[(5-acetamidobenzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (s, 1H), 8,04 (hr s, 1H), 7,54 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,95 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MH^+ 419.

Příklad 121

N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 6H), 0,94 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH^+ 380.

Příklad 122

N-[(3-amino-4,6-dimethyl-furo[2,3-b]pyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 6H), 0,95 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH^+ 406.

Příklad 123

N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,6]-naftyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,69 (hr s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,68

(m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 392.

Příklad 124

N-[(6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 7,8, 3,4$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 398.

Příklad 125

N-[(7-amino-1H-indol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 376.

Příklad 126

N-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,93 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). MH+ 391.

Příklad 127

N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-oktahydro-5,8,11,14,17-pentaoxa-benzocyklopentadecen-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (hr s, 8H), 3,56 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,26 (m, 6H), 0,93 (t, J = 6,7 Hz, 3H). MH+ 512.

Příklad 128

N-[(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,49 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MH+ 380.

Příklad 129

N-pentanoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,88 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,05 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 3,98-3,43 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,51-1,22 (m, 10H), 0,89 (m, 3H). MH+ 302.

Příklad 130

N-benzoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,51-7,20 (m, 3H), 3,86-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,82-2,65 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,41-1,12 (m, 7H), 0,89 (m, 3H). MH+ 322.

Příklad 131

N-trifluoracetamido-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,98 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 4,25-3,45 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,61-1,21 (m, 7H), 0,88 (m, 3H). MH+ 314.

Příklad 132

N-[(3-hydroxy-naftalen-2-yl)karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 3,90-3,51 (m, 2H) 3,02 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,59-1,21 (m, 7H), 0,88 (m, 3H). MH+ 388.

Příklad 133

N-fenylacetyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,15 (m, 5H), 3,72-3,25 (m, 6H), 2,75-2,50 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,32-1,09 (m, 7H), 0,78 (m, 3H). MH+ 336.

Příklad 134

N-[(furan-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,35 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,15-3,43 (m, 2H) 3,00-2,65 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,62-1,20 (m, 7H), 0,90 (m, 3H). MH+ 312.

Příklad 135

N-(4-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,05-3,40 (m, 5H) 3,00-2,58 (m, 1H), 1,82-1,11 (m, 8H), 0,88 (m, 3H). MH+ 352.

Příklad 136

N-[(1H-indol-3-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1H), 7,48 (ni, 1H), 7,36-6,94 (m, 4H), 3,89-3,19 (m, 4H) 2,71-2,42 (m, 1H), 2,02-1,04 (m, 8H), 0,76 (m, 3H). MH+ 375.

Příklad 137

N-(4-dimethylaminobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,05-3,38 (m, 2H) 3,02 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 2,93-2,55 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52-1,21 (m, 7H), 0,89 (m, 3H). MH+ 365.

Příklad 138

N-(2-hydroxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (s, 1H), 7,82-7,57 (m, 2H), 7,41-6,81 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 3,95-3,35 (m, 2H) 3,00-2,57 (m, 1H), 1,75-1,05 (m, 8H), 0,89 (m, 3H). MH+ 338.

Příklad 139

N-[(piperidin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,04-3,32 (m, 5H), 3,12-2,72 (m, 2H), 2,62-2,28 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 5H), 1,60 (m, 1H) 1,50-1,18 (m, 7H), 0,85 (m, 3H). MH+ 329.

Příklad 140

N-[(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,60-7,12 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,81-3,20 (m, 2H), 2,85-2,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,81-1,15 (m, 8H), 0,81 (m, 3H). MH+ 327.

Příklad 141

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,52-3,89 (m, 2H), 2,99

(m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 3H). MH+ 392.

Příklad 142

N-[(3-chlor-4-methoxy-fenyl)acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 400.

Příklad 143

N-[(1H-pyrrol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 311.

Příklad 144

N-[(chinolin-7-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 373.

Příklad 145

N-[(pyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 323.

Příklad 146

N-(4-chlor-3-methoxy-benzoyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 386.

Příklad 147

N-(3-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}hydrazin.

MH+ 352.

Příklad 148

N-[(chinolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 373.

Příklad 149

N-[(5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-yl)karbonyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

MH+ 403.

Příklad 150

N-[(chinoxalin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 374.

Příklad 151

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]fenylbutanoyl}hydrazin.

MH+ 370.

Příklad 152

N-[(3-methoxy-chinoxalin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-

{(formylhydroxyamino)methyl}-heptanoyl}-hydrazin

MH+ 404.

Příklad 153

N-[(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

MH+ 383.

Příklad 154

N-[(N'-methylsulfonyl)-L-tyrosyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

MH+ 459.

Příklad 155

N-[5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]karbonyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin

MH+ 329.

Příklad 156

N-[(4-(pyrrol-1-yl)benzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 387.

Příklad 157

N-(4-acetamidobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 379.

Příklad 158

N-[(3-cyklopentyloxy-4-methoxy)benzoyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin

MH+ 436.

Příklad 159

N-(fenylacetyl)-N'-(2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-
cyklopentyl-propanoyl)-hydrazin.

MH+ 348.

Příklad 160

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-3-cyklopentyl-propanoyl}-hydrazin.

MH+ 404.

Příklad 161

N-[3-(morfolin-4-yl)propanoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 359.

Příklad 162

N-[(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 364.

Příklad 163

N-[(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 460.

Příklad 164

N-[(2-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

MH+ 446.

Příklad 165

N-[(9H-beta-karbolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 0,83 (t, J=6,7 Hz, 3H). MH+ 412.

Prostředky, způsoby podání a biologické testy

Sloučeniny vzorce (1) a jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být podány způsobem, který je standardní pro antibiotika, jako je například orální, parenterální, sublinguální, dermální, transdermální, rektální, inhalační nebo slizniční podání.

Sloučeniny vzorce (1) a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou aktivní při orálním podání, mohou být formulovány jako sirupy, tablety, kapsle a pastilky. Příprava sirupů se obvykle skládá ze suspendování nebo rozpuštění

sloučeniny nebo soli v kapalném nosiči, jako je například ethanol, podzemnicový olej, olivový olej, glycerin nebo voda, s chuťovými korigens nebo barvivy. Když je prostředek ve formě tablet, tak může být použit jakýkoliv farmaceutický nosič běžně používaný pro přípravu pevných prostředků. Příklady takových nosičů jsou magnesium-stearát, terra alba, talek, želatina, arabská klovatina, kyselina stearová, škrob, laktosa a sacharosa. Když je prostředek ve formě kapsle, tak může být použito jakékoliv běžné enkapsulační techniky, například použití výše uvedených nosičů v obalu z tuhé želatiny. Když je prostředek ve formě kapsle z měkké želatiny, tak může být použit jakýkoliv farmaceutický nosič běžně používaný pro přípravu disperzí nebo suspenzí, například, vodné klovatiny, celulosy, silikáty nebo oleje, a tento nosič se zapracuje do kapsle z měkké želatiny.

Typickými parenterálními přípravky jsou roztoky nebo suspenze sloučeniny nebo soli ve sterilním vodném nebo non-vodném nosiči, který volitelně obsahuje parenterálně přijatelný olej, například, polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon, lecitin, podzemnicový olej nebo sezamový olej.

Typické prostředky pro inhalaci jsou ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí, které mohou být podány jako suché prášky nebo ve formě aerosolu za použití běžných hnacích plynů, jako je dichlordifluormethan nebo trichlorfluormethan.

Typické čípky obsahují sloučeninu vzorce (1) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, která je aktivní při tomto způsobu podání, s pojivem a/nebo kluzným činidlem, například, s polymerickými glykoly, želatinou, kakaovým máslem nebo

jinými rostlinnými vosky nebo tuky nebo jejich syntetickými analogy s nízkou teplotou tání.

Typické dermální a transdermální přípravky obsahují běžné vodné nebo non-vodné vehikulum a patří mezi ně například krémy, masti, pleťové vody nebo pasty, nebo jsou ve formě náplastí nebo membrán.

Výhodně je prostředek ve formě dávkové jednotky, například ve formě kapsle, tablety nebo odměřitelné dávky aerosolu, takže může být pacientovi podávána jedna dávka.

Každá dávková jednotka pro orální podání obsahuje od 0,1 mg do 500 mg/kg, a výhodně od 1 mg do 100 mg/kg, a každá dávka pro parenterální podání obsahuje výhodně od 0,1 mg do 100 mg/kg sloučeniny vzorce (1) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde toto množství je vypočteno jako množství volné kyseliny. Každá dávková jednotka pro intranasální podání obsahuje výhodně od 1-400 mg a výhodněji 10 až 200 mg na jedince. Lokální prostředky obsahují výhodně 0,01 až 5,0% sloučeniny vzorce (1).

Denní dávkovací režim pro orální podání je výhodně přibližně 0,01 mg/kg až 40 mg/kg sloučeniny vzorce (1) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde toto množství je vypočteno jako množství volné kyseliny. Denní dávkovací režim pro parenterální podání je výhodně přibližně 0,001 mg/kg až 40 mg/kg sloučeniny vzorce (1) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde toto množství je vypočteno jako množství volné kyseliny. Denní dávkovací režim pro intranasální podání nebo orální inhalaci je výhodně od přibližně 10 do přibližně 500 mg/osobu. Aktivní složka může být podávána 1 až 6-krát denně,

s frekvencí podání, která je dostatečná pro dosažení požadované aktivity.

Při podání sloučenin podle předkládaného vynálezu způsobem podle předkládaného vynálezu se nepředpokládají žádné nepřijatelné toxické účinky.

Biologická aktivita sloučenin vzorce (1) se prokazovala následujícím testem:

Biologický test

S.aureus nebo *E. coli* PDF aktivita se měřila při 25°C, za použití kontinuálního enzymově-vázaného testu, který vyvinuli Lazennec & Meinel ("Formate dehydrogenase coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase", Anal. Biochem. 1997, 244, str. 180-182), s drobnými modifikacemi. Reakční směs měla objem 50 µl a obsahovala 50 mM kalium-fosfátového pufru (pH 7,6), 15 mM NAD, 0,25 U formiát-dehydrogenasy. Substrátový peptid, f-Met-Ala-Ser, se použil v K_m koncentraci. Reakce se spustila přidáním 10 nM DefI enzymu a absorbance se sledovala po dobu 20 minut při 340 nm.

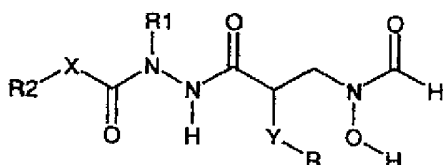
Test na antimikrobiální aktivitu

Antimikrobiální aktivita proti celým buňkám se měřila pomocí mikroředění media za použití postupu doporučeného National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Dokument M7-A4, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically" (zde uvedeno jako odkaz). Sloučeniny se testovaly v sériových 2-násobných ředěních od 0,06 do 64 mcg/ml. V testu se hodnotil panel 12 kmenů. Tento panel zahrnoval následující laboratorní kmeny: *Staphylococcus*

aureus Oxford, Staphylococcus aureus WCUH29, Enterococcus faecalis I, Enterococcus faecalis 7, Haemophilus influenzae Q1, Haemophilus influenzae NEMC1, Moraxella catarrhalis 1502, Streptococcus pneumoniae 1629, Streptococcus pneumoniae N1387, Streptococcus pneumoniae N1387, E. coli 7623 (AcrABEFD+) a E. coli 120 (AcrAB-). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) se určily jako nejnižší koncentrace sloučeniny, které inhibují pozorovatelný růst. Zrcadlová čtečka se použila pro stanovení MIC.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Sloučenina vzorce (1):



- (1) X = O, NR₃ nebo vazbu;
 (2) Y = O, CH₂ nebo vazbu;

kde:

R znamená:

C₂₋₆ alkyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), C₂₋₆ alkenyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), C₂₋₆ alkynyl (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), (CH₂)_n-C₃₋₆ karbocykclus (volitelně substituovaný alkoxy, halogenem nebo C₁₋₃ alkylsulfanylem), (CH₂)_n-R₄ (kde R₄ je fenyl, furan, benzofuran, thiofen, benzothiofen, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, 1,4-benzodioxan nebo benzo[1,3]dioxol; R₄ je volitelně substituovaný jedním nebo více Cl, Br, I, C₁₋₃ alkylem (volitelně substituovaným jedním až třemi F) nebo C₁₋₂ alkoxy skupinou (volitelně substituovanou jedním až třemi F));

R₁ znamená:

vodík, C₁₋₆ alkyl (volitelně substituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, amino, guanidin, fenyl, pyridyl, pyrrolyl, indolyl, imidazolyl, furanyl, benzofuranyl, piperidyl, morfolinyl, chinolyl,

piperazinyl nebo dimethylaminofenyl) nebo $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-7}$

karbocyklus;

R2 znamená:

vodík (pod podmínkou, že X není O), C_{1-3} substituovaný alkyl, C_{2-3} substituovaný alkenyl, C_{2-3} substituovaný alkynyl, $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$ substituovaný karbocyklus, aryl, heteroaryl, heterocyklus, karboxy (pod podmínkou, že X není NR_3 nebo O) nebo aminokarbonyl (pod podmínkou, že X není NR_3 nebo O);

R3 znamená:

vodík, C_{1-3} substituovaný alkyl, fenyl, nebo může dohromady s R2 a atomem dusíku, na který je navázán, tvořit volitelně substituovaný heterocyklický kruh, který je volitelně fúzovaný na aryl, heteroaryl nebo druhý heterocyklický kruh;

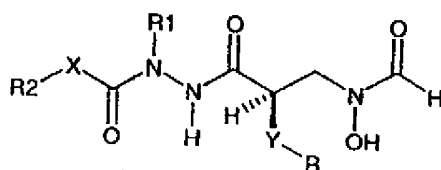
X znamená O, NR_3 nebo kovalentní vazbu;

Y znamená O, CH_2 nebo kovalentní vazbu;

$n = 0-2$;

nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

2. Sloučenina podle nároku 1 s následující absolutní konfigurací:



X = O, NR_3 nebo vazba;

Y = O, CH_2 nebo vazba

nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde $\text{R}_1 = \text{H}$; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde X = O; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

5. Sloučenina podle nároku 4 vybraná ze skupiny zahrnující:

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-isobutyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-isobutyl-N-fenoxykarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-cyklohexylmethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-benzyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-pyridin-3-yl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-hydroxy-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-amino-butyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-(terc-butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-methyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-aminopropyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(terc.butoxykarbonyl)-N-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-hydroxypropyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{(2S)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(fenoxykarbonyl)-N'-{(2S)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[2-(4-dimethylaminofenyl)ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-
{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-
heptanoyl}-hydrazin.

N-pentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-isopentyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-cyklohexyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(1-ethyl-propyl)-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-isopropyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-propyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-ethyl-N-(terc.butoxykarbonyl)-N'-{2-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-methoxykarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[[1-(3,5-dimethoxyfenyl)-1-methyl-ethoxy]karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde X = NR₃; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

7. Sloučeniny podle nároku 6 vybrané ze skupiny zahrnující:

N-butyl-N-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-difenylaminokarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-(terc.butylamino)karbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(3,5-dimethyl-4,5-dihydro-isoxazol-4-yl)aminokarbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-4-fenyl-butanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenyl-propanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-dichlorfenyl)-propanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylaminokarbonyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylaminokarbonyl)-N'-(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-morfolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-methoxyfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,4-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,6-dichlorfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)aminokarbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(methyl-fenyl-amino)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

8. Sloučenina podle nároku 1, kde X je kovalentní vazba; nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

9. Sloučenina podle nároku 8 8 vybraná ze skupiny zahrnující:

N-[(fenylaminokarbonyl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-{{1-(terc.butoxykarbonyl)-piperidin-4-yl}-
karbonyl}-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-{{(1-terc.butoxykarbonyl)-pyrrolidin-(2S)-
yl}karbonyl}-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-{{(1-terc.butylaminokarbonyl)piperidin-4-
yl}karbonyl}}-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.

N-butyl-N-{{(1-terc.butylkarbonyl)piperidin-4-yl}karbonyl}}-
-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-butyl-N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)karbonyl]-
N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(p-methoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenoxyacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-
heptanoyl}-hydrazin.

N-[(p-methoxy-fenoxy)acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2,6-dichlorfenyl-acetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(3,4-dichlorfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(ethoxykarbonyl)karbonyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2,4-dichlorfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(2,3-dichlorfenoxyacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

- N-(3,4-dimethoxyfenylacetyl)-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(1H-indol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2-methyl-pyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(5-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-(2S)-yl)karbonyl]-N'-
{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(chinolin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(tetrahydro-furan-(2S)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(tetrahydro-furan-(2R)-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(3-methyl-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(pyridin-2-yl)acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-{3-[3-(4-methoxybenzyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-propanoyl}-
N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(pyrimidin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.
- N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-3-
yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
hydrazin.
- N-[(isochinolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl)karbonyl]-N'-
 {(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-
 heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)karbonyl]-N'-
 {(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)acetyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-
 fenylpropanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-(3,4-
 dichlor)fenyl-propanoyl}-hydrazin.

N-[(4-imidazol-1-yl)benzoyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-{[1-methyl-5-oxo-2-S-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-(3S)-
 yl]karbonyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-
 hydrazin.

N-[(1,2-dihydro-cinnolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenoxyacetyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylacetyl-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-
 heptanoyl}-hydrazin.

N-{[1-benzyl-5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]-karbonyl}-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5S)-benzyl-3,6-dioxo-piperazin-(2S)-yl)acetyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-8-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-
 [(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-(N''-acetyl-L-tyrosyl)-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-[(1-acetyl-1-2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-benzoimidazol-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-{[1-(2-hydroxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl] karbonyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-indol-5-yl) karbonyl]-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl]-hydrazin.

N-{4-[methyl-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-amino]benzoyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-benzo[1,3]dioxol-5-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)methyl]benzoyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[4-(morfolin-4-yl)-benzoyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[4-hydroxy-3-(morfolin-4-yl)methylbenzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-hydroxy-3-methyl-butanoyl)-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-(4-methylamino-benzoyl)-N'-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-[(1-isopropyl-1H-benzotriazol-5-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-(3S)-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5-chlor-benzofuran-2-yl)-karbonyl]-N-[(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl]-hydrazin.

N-{[1-(dimethylaminokarbonylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chinolin-6-yl]karbonyl}-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-4-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5-amino-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-5-yl)karbonyl]N-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(7-hydroxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(6-methoxy-benzofuran-2-yl)acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5-acetamidobenzofuran-2-yl)karbonyl]-N-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-amino-4,6-dimethyl-furo[2,3b]pyridin-2-yl)karbonyl]-N-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,6]naftyridin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(7-amino-1H-indol-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-oktahydro-5,8,11,14,17-pentaoxa-benzocyclopentadecen-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl) acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-pentanoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-benzoyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-trifluoracetamido-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-hydroxy-naftalen-2-yl) karbonyl]-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-fenylacetyl-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(furan-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-indol-3-yl) acetyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-dimethylaminobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(2-hydroxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(piperidin-4-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-chlor-4-methoxy-feny)] acetyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(1H-pyrrol-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-7-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(pyridin-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-chlor-3-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(3-methoxybenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinolin-3-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(chinoxalin-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-
fenylbutanoyl}-hydrazin.

N-[(3-methoxy-chinoxalin-2-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,6-dimethoxypyridin-3-yl) karbonyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(N"-methylsulfonyl)-L-tyrosyl]-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-{[5-oxo-pyrrolidin-(2S)-yl]-karbonyl}-N'-{(2R)-
[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4-(pyrrol-1-yl)benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-
methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(4-acetamidobenzoyl)-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)-methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(3-cyklopentyloxy-4-methoxy)benzoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-(fenylacetyl)-N'-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-cyklopentylpropanoyl}-hydrazin.

N-[(7-methoxy-benzofuran-2-yl)karbonyl]-N-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-cyklopentyl-propanoyl}-hydrazin.

N-[3-(morfolin-4-yl)propanoyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]-heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)benzoyl]-N' {(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(2-trifluormethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftyridin-2-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

N-[(9H-beta-karbolin-3-yl)karbonyl]-N'-{(2R)-[(formylhydroxyamino)methyl]heptanoyl}-hydrazin.

10. Způsob pro léčbu bakteriální infekce v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání sloučeniny podle nároku 1 jedinci, který potřebuje léčbu.