



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월03일
(11) 등록번호 10-2173632
(24) 등록일자 2020년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7031647
(22) 출원일자(국제) 2015년04월17일
심사청구일자 2020년04월16일
(85) 번역문제출일자 2016년11월11일
(65) 공개번호 10-2016-0138305
(43) 공개일자 2016년12월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/052814
(87) 국제공개번호 WO 2015/159265
국제공개일자 2015년10월22일
(30) 우선권주장
1407/MUM/2014 2014년04월18일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
W02013030733 A1
W02013180197 A1
W02013038330 A1

(73) 특허권자
옥크하르트 리미티드
인도 마하라스트라 오우란가바드 431210 키칼타나
엠아이디씨 에어리어 디-4
(72) 발명자
브하그와트, 사친
인도, 오우란가바드 431005, 인디아. 마하라스트라,
오우란가바드 - 431005, 울카나가리, 비하인드
라마야나 컬چ러 홀, 퀴반사라 파크(이), "닐
기리스", 로우 하우스 노. 씨-2
팔웨, 스네할 라메쉬와르
인도, 불다나 443001, 인디아, 엠.에스.,
디스트: 불다나-443001, 에크타 나가르, 푸시팩
니와스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

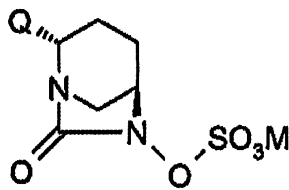
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 항균 물질들을 포함하는 약학 조성물

(57) 요약

아스트레오남 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 공개된다.



화학식 (I)

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

조시, 프라산트 라트나카르

인도, 파르바니 431401, 인디아, 엠.에스., 파르바니 - 431401, 올드 페드가운 로드, 오디트 나가르, 7-비, 씨/오 알.에스. 조시

칸데, 헤만트 나렌드라

인도, 나시크 422215, 인디아, 엠.에스., 디스트: 나시크 - 422215, 탈 - 던도리, 칼완 로드, 에이/피 야니

우마르카, 쿠샬

인도, 아콜라 444001, 인디아, 엠.에스., 아콜라 - 444001, 말리푸라, 비하인드 와그마디, 람기타이, 씨/오 브이.알. 우마르카

파텔, 마헤쉬 비탈브하이

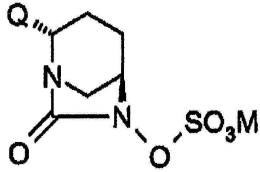
인도, 오우란가바드 431003, 인디아., 마하라스트라, 오우란가바드 431003, 씨아이디씨오, 엔-3, 오프. 세인트 미어라 스쿨, 플랏 번호 157

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 아즈트레오남(aztreonam) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항균 조성물로서,



화학식 (I)

상기 식에서

Q는 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$ 이고;

R₁은 피페리딘 또는 피롤리딘이고;

M은 수소이며;

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 그램당 0.01 그램 내지 8 그램의 양으로 조성물 중에 존재하는 것인 항균 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염이 0.01 그램 내지 10 그램의 양으로 조성물 중에 존재하는 것인 항균 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 0.01 그램 내지 10 그램의 양으로 조성물 중에 존재하는 것인 항균 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 이하의 양:

- (i) 약 0.25 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (ii) 약 0.5 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (iii) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (iv) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (v) 약 0.25 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (vi) 약 0.5 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아즈트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (vii) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의

아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

(viii) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

(ix) 약 4 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

(x) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 2 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

(xi) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 2 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

중 어느 하나의 양으로, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 평균 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이

(e) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피페리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄;

(g) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄;

또는 이의 입체이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 평균 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 혼합물로서 또는 별도의 성분으로서 조성물 중에 존재하도록, 조성물이 제형으로 제제화되는 것인 평균 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 별도의 성분으로서 조성물 중에 존재하도록, 조성물이 제형으로 제제화되는 것인 평균 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 분말 또는 용액의 형태인 평균 조성물.

청구항 9

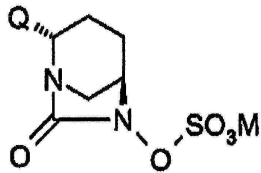
제8항에 있어서, 조성물은, 비경구 투여 또는 경구 투여에 사용하기 위한 상용성의 재구성 희석제의 첨가에 의해 재구성될 수 있는 분말 또는 용액의 형태인 평균 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 평균 조성물.

청구항 11

(a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 대상에서 박테리아 감염증을 치료 또는 예방하기 위한 의약으로서,



화학식 (I)

상기 식에서

Q는 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_1$ 이고;

R_1 은 피페리딘 또는 피롤리딘이고;

M은 수소이며;

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 그램당 0.01 그램 내지 8 그램의 양으로 의약 중에 존재하는 것인 의약.

청구항 12

제11항에 있어서, 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염이, 이하의 양:

- (i) 약 0.25 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (ii) 약 0.5 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (iii) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (iv) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 0.5 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (v) 약 0.25 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (vi) 약 0.5 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (vii) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (viii) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (ix) 약 4 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 1 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (x) 약 2 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 2 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는
- (xi) 약 1 그램의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약 2 그램의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

중 어느 하나의 양으로 존재하는 것인 의약.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이, 이하:

(e) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피페리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄;

(g) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄;

또는 이의 입체이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들

[0002] 본 출원은 2014년 4월 18일자로 제출된 인도 출원 번호 1407/MUM/2014를 우선권으로 주장하며, 마치 전문이 본 명세서에 전부 기재된 것처럼 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 항균 조성물 및 방법들에 관계한다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

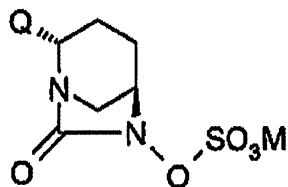
[0006] 박테리아 감염은 인간 질환이 되는 주요 원인중 하나로 여전히 남아있다. 박테리아 감염 치료에서 주요 난제중 하나는 시간이 경과함에 따라 박테리아는 하나 또는 그 이상의 항균 물질들에 대한 저항성을 발달시키는 능력이 있다는 점이다. 전형적인 항균 물질들에 대한 저항성을 발달시키는 이러한 박테리아의 예로는 다음이 포함된다: 페니실린-저항성 스트렙토코커스 뉴모니에(*streptococcus pneumoniae*), 반코마이신-저항성 장구균(*enterococci*), 그리고 메티실린-저항성 스태필로코커스 아우레우스(*staphylococcus aureus*). 박테리아에 약물-저항성 출현 문제는 더 비싸고 때로는 독성이 더 큰 항균 물질들로 전환됨으로써, 대개 도전을 받게 된다. 추가적으로, 박테리아는 대개 마찬가지로 적절한 과정에서 더 새로운 항균 물질들에 대하여 저항성이 개발되기 때문에 영구적인 해결책이 아닐 수 있다. 일반적으로, 박테리아는 매우 신속하게 증대되고, 이들이 복제될 때 저항성 유전자를 전달하는 능력이 있기 때문에 저항성을 발달시키는데 특히 효과적이다.

[0007] 다수의 베타-락탐 항균 물질들에 박테리아 균주의 지속적인 노출로 베타-락탐아제의 과다생산 및 돌연변이로 이어진다. 이러한 새로이 확장된 스펙트럼 베타-락탐아제 (ESBL)는 페니실린, 세팔로스포린, 모노박탐(monobactams) 및 심지어 카르바페넴(carbapenems)을 가수분해시킬 수 있다. 기존의 베타-락탐 항균 물질들중 많은 것들이 단독으로 사용되던 또는 다른 물질들과 함께 사용되던 간에, 이런 것들에 대한 이러한 광범위한 저항성은 심각한 박테리아 감염의 치료에 있어서 난관을 제기한다.

[0008] 따라서, 공지의 요법 및 방법들에 대하여 저항성이 될 수 있는 감염을 치료하기 위한 더 새로운 방법의 개발이 필요하다. 놀랍게도, 아스트레오남(aztreonam) 및 이환(bicyclic) 화합물이 함유된 특정 질소를 포함하는 조성물은 예상치 못한 상승적 항균 활성, 심지어 매우 저항성이 큰 박테리아 균주에 대항 항균 활성을 나타낸다는 것 또한 밝혀졌다.

[0009] 발명의 요약

[0010] 따라서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다:



화학식 (I)

[0011]

[0012]

여기에서 Q는

[0013]

(a) 시아노,

[0014]

(b) 다음중 하나 또는 그 이상에 의해 임의 선택적으로 치환된, 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴:

[0015]

(i) $-CO-NH_2$,

[0016]

(ii) 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴,

[0017]

(iii) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬,

[0018]

(iv) 3 내지 7개의 구성원으로 된 시클로알킬,

[0019]

(v) 5 내지 14개의 구성원으로 된 아릴, 또는

[0020]

(vi) $-NH_2$ 또는 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬에 의해 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,

[0021]

(c) $-CO-NH-NH-CO-R_1$, 또는

[0022]

(d) $-CO-NH-O-R_1$ 이며;

[0023]

R_1 은

[0024]

(a) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬, 또는

[0025]

(b) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[0026]

M은 양이온이다.

[0027]

한 가지 일반적인 측면에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공되며; 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 g당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram의 양으로 조성물 안에 존재한다.

[0028]

여전히 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체; 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 효과량의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0029]

또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 효과량의 약학 조성물을 투여하며; 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 g당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram의 양으로 조성물 안에 존재한다.

[0030]

[0031]

여전히 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체; 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함한다.

[0032] 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하며; 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 g당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram의 양으로 투여된다.

[0033] 본 발명의 하나 또는 그 이상의 구체예의 상세한 내용은 하기에서 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 청구항들이 포함된 다음의 설명으로부터 자명해질 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 국제공개공보 제2013/038330호

(특허문헌 0002) 국제공개공보 제2013/030733호

(특허문헌 0003) 국제공개공보 제2013/149121호

(특허문헌 0004) 캐나다 특허출원공개공보 제2,874,279호

(특허문헌 0005) 미국 특허출원공개공보 제2013/289012호

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명의 상세한 설명

[0035] 예시적인 구체예들에 대해 언급될 것이며, 이를 설명하기 위하여 본 명세서에서 특정 언어들이 이용될 것이다. 그럼에도 불구하고, 이로 인하여 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 의도로 이해되어서는 안된다. 관련 업계 당업자 및 본 명세서를 보유하는 자들에게 발생할 수 있는 본 내용의 본 발명의 변경 및 추가 변형 또한 본 발명의 범위 안에 있는 것으로 간주된다. 본 명세서와 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수("a", "an" 및 "the")형은 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다는 것으로 주지되어야 한다. 특허, 특허 출원 및 명세서에서 언급된 문헌이 포함된 모든 참고자료는 전문이 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 명세서에 전문이 참고자료에 편입된다.

[0036] 발명자들은 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 예상치 못한 개선된 항균 효과를 나타내며, 심지어 매우 저항성이 큰 박테리아에 대하여 항균효과를 나타내는데, 확장된 스펙트럼 베타-락타마아제 효소 (ESBLs)가 포함된다는 놀라운 사실을 발견하였다.

[0037] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 " C_1 - C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진, 분기 또는 미분기화된 비환식(acyclic) 탄화수소 라디칼을 지칭한다. " C_1 - C_6 알킬"의 전형적인, 비-제한적인 예로는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, 이소-부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, 이소-펜틸, n -헥실 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. " C_1 - C_6 알킬"은 치환되지 않았거나, 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 치환체들의 전형적인, 비-제한적 예로는 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0038] 용어 "헤테로시클로알킬"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 헤테로 원자가 포함된 3 내지 7개의 구성부의 시클로알킬기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 이중 또는 삼중 결합, 또는 방향족은 아니지만, 이중 결합과 삼중 결합의 조합을 포함한다. 헤테로시클로알킬 기의 전형적인, 비-제한적인 예로는 피롤리딘, 2-옥소-피롤리딘, 이미다졸리딘-2-온, 피페리딘, 옥사진, 티아진, 피페라진, 피페라진-2,3-디온, 몰포린, 티아몰포린, 아자판, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 상기 헤테로시클로알킬은 치환되지 않았거나, 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 치환체의 전형적, 비-제한적인 예로는 C_1 - C_6 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 그리고

이와 유사한 것들을 포함한다. 용어 "헤테로시클일"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 링 부분에 최소한 한 개의 헤테로원자 이를 테면, 산소, 질소 또는 황이 포함된, 사이클 기를 지칭한다. 헤테로사이클 기는 "헤테로아릴" 뿐만 아니라 "헤테로시클로알킬"을 포함한다.

[0039] 용어 "시클로알킬"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 3 내지 7개의 구성원 사이클 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬 기는 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 이중 또는 삼중 결합, 또는 방향족은 아니지만, 이중 결합과 삼중 결합의 조합을 포함한다. 시클로알킬 기의 전형적인, 비-제한적인 실시예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸을 포함한다. 시클로알킬은 치환되지 않았거나, 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 치환체의 전형적, 비-제한적인 예로는 C_1-C_6 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클일, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0040] 용어 "아릴"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 기의 전형적인, 비-제한적인 예로는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루레닐, 페난트레닐, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 상기 아릴 기는 치환되지 않았거나, 또는 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 이러한 치환체의 전형적, 비-제한적인 예로는 C_1-C_6 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클일, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 용어 "아릴"은 5 내지 14개의 구성원으로 된 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0041]

[0042] 용어 "헤테로아릴"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족 탄화수소 기를 지칭하며, 여기에서 하나 또는 그 이상의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 헤테로 원자로 대체되었다. 상기 헤테로아릴 기가 하나 이상의 헤테로원자를 보유한다면, 상기 헤테로원자는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 헤테로아릴 기의 전형적, 비-제한적 예로는 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3,4-테트라졸, 1,3-옥사졸, 1,3-티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 퓨란, 피롤, 티오펜, 이미다졸, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 구성원으로 된 모노사이클 또는 폴리사이클 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0043] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "감염" 또는 "박테리아 감염"이란 대상 안에 박테리아가 존재한다는 것이 포함되며, 만약 박테리아의 성장이 저해되는 경우 대상에게 유익해질 수 있다. 이와 같이, 박테리아의 존재에 대해 언급하는 것에 추가하여 용어 "감염"은 바람직하지 않는 다른 균주의 존재를 또한 지칭한다. 용어 "감염"은 박테리아로 인한 감염을 포함한다.

[0044] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방 및/또는 치료 목적으로 약학 조성물, 또는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 활성 성분들이 포함된 약물의 투여를 지칭한다. 용어 "예방적 치료"는 아직 감염되지 않은, 그러나, 감염될 가능성이 있거나, 또는 감염 위험에 있는 대상을 치료하는 것을 말한다 (박테리아 감염을 예방하는). 용어 "치료요법적 치료"는 감염으로 인하여 이미 고통을 받는 대상에게 치료제를 투여하는 것을 말한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료"는 (i) 박테리아 감염, 또는 박테리아 감염의 하나 또는 그 이상의 증상을 감소 또는 제거하기 위하여, 또는 (ii) 박테리아 감염, 또는 박테리아 감염의 하나 또는 그 이상의 증상의 진행을 지연시키기 위하여, 또는 (iii) 박테리아 감염, 또는 박테리아 감염의 하나 또는 그 이상의 증상의 심각성을 감소시키기 위하여, 또는 (iv) 박테리아 감염의 임상적 현상을 억제시키기 위하여, 또는 (v) 박테리아 감염의 유해한 증상을 억제시키기 위하여 추가적으로 약학적 활성 또는 불활성 성분들과 함께 또는 없이, 명세서에서 논의된 조성물, 또는 하나 또는 그 이상의 약학적 활성 성분들을 투여하는 것을 또한 지칭한다.

[0045] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 효과량" 또는 "치료요법적으로 효과량" 또는 "효과량"은 대상에게서 치료요법적 효과를 가지는 양, 또는 대상에게서 치료요법적 효과를 만드는데 요구되는 양을 말한다. 예를 들면, 항균 물질 또는 약학 조성물의 "치료요법적으로 효과량" 또는 "약학적으로 효과량" 또는 "효과량"은 임상적 시험 결과, 모델 동물 감염 연구, 및/또는 시험관내 연구 (가령 한천 또는 브로스(broth) 배지)에 의해 판단될 수 있는, 원하는 치료요법적 효과를 얻는데 요구되는 항균 물질 또는 약학 조성물의 양이다. 이러한 효과량은 몇 가지 인자들, 가령, 관련 미생물 (가령 박테리아), 대상의 특징 (예를 들면 키, 체중, 성별, 나이 및 병력), 감염의 심각성 그리고 이용된 항균 물질의 특정 유형에 따라 달라지나, 이에 국한되지 않

는다. 예방적 치료를 위하여, 예방적 효과량은 박테리아 감염을 방지하는데 효과적인 양이다.

- [0046] 용어 "투여" 또는 "투여하는"이란 예를 들면, 조성물 또는 이의 활성 성분들 또는 다른 약학적으로 활성 성분들을 감염 부위로 전달하는 임의의 적절한 방법에 의해 대상에게 조성물, 또는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 활성 성분들을 운반하는 것에 관계하며, 이를 포함한다. 투여 방법은 다양한 인자들, 예를 들면, 약학 조성물의 성분들 또는 약학적으로 활성 또는 불활성 성분들의 유형/성질, 잠재적 또는 실제 감염 부위, 관련 미생물, 감염 심각성, 대상의 연령 및 신체 상태 및 이와 유사한 것들에 따라 달라질 수 있다. 본 발명에 따라 대상에게 조성물 또는 약학적으로 활성 성분을 투여하는 일부 비-제한적인 예로는 경구, 정맥내, 호흡기내, 복막내, 근육내, 장관외, 설하, 경피, 비강내, 에어로졸, 안구내, 기관내, 직장내, 질내, 유전자 총, 피부 패취, 안약(드롭) 및 구강세척제를 포함한다. 하나 이상의 성분들 (활성 또는 불활성)을 포함하는 약학 조성물의 경우에 있어서, 이러한 조성물을 투여하는 방법들중 하나는 상기 성분들을 혼합하고 (가령, 적절한 단위 투약형, 가령, 테블릿, 캡슐, 용액, 분말 또는 이와 유사한 것들), 그 다음 상기 투약형을 투여하는 것이다. 대안으로, 상기 조성물이 전체적으로 상승적 및/또는 원하는 효과를 제공하도록 유익한 치료요법적 수준에 도달된다면, 또한 이들 성분들은 또한 별도(동시 또는 순차적으로) 투여될 수 있다.
- [0047] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "성장"은 하나 또는 그 이상의 미생물의 성장을 의미하며, 이 미생물 (가령, 박테리아)의 재생산 또는 집단 확장을 포함한다. 용어 "성장"은 이 미생물이 살아있도록 유지시키는 공정이 포함된, 상기 미생물의 진행중인 대사 과정의 유지를 또한 포함한다.
- [0048] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "효과"는 대상에서 원하는 생물학적 효과를 얻기 위한 치료, 또는 조성물, 또는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 활성 성분들의 능력을 지칭한다. 예를 들면, 조성물 또는 항균 물질의 "항균 효과"라는 용어는 대상에서 박테리아 감염을 예방 또는 치료하기 위한 조성물 또는 항균 물질의 능력을 지칭한다.
- [0049] 본 명세서에서 용어 "상승적" 또는 "상승작용"은 두개 또는 그 이상의 물질의 상호작용으로, 이들 복합 효과가 이들 개별 효과보다 큰 것을 의미한다.
- [0050] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "항균 물질"이란 (i) 박테리아의 상정을 저해, 감소 또는 방지; (ii) 박테리아가 대상에게서 감염을 만드는 능력을 저해, 또는 감소; 또는 (iii) 박테리아가 환경에서 복제하거나 또는 감염성을 유지하는 능력을 저해 또는 감소시킬 수 있는 임의의 물질, 화합물, 물질들의 조합 또는 화합물들의 조합을 말한다. 용어 "항균 물질"은 박테리아의 감염성 또는 독력(virulence)을 감소시킬 수 있는 화합물을 또한 지칭한다.
- [0051] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "베타-락탐 항균 물질"이란 분자 구조에서 베타-락탐 핵을 포함하며, 항균 성질을 갖는 화합물을 지칭한다.
- [0052] 용어 "베타-락타마아제" 또는 "베타-락타마아제 효소"는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 베타-락탐 고리로 분해되는 임의의 효소 또는 단백질 또는 임의의 다른 물질을 지칭한다. 용어 "베타-락타마아제"는 박테리아에 의해 생산되고, 베타-락탐 화합물에서 베타-락탐 고리를 부분적으로 또는 완전하게 가수분해시키는 능력을 가진 효소를 포함한다.
- [0053] 용어 "확장된(extended) 스펙트럼 베타-락타마아제" (ESBL)는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 다양한 베타-락탐 항균 물질들, 이를 테면 페니실린, 세팔로스포린, 아즈트레오남 및 이와 유사한 것들에 대하여 박테리아 저항성을 부여할 수 있는 베타-락타마아제 효소를 포함한다.
- [0054] 용어 "베타-락타마아제 억제제"는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 베타-락타마아제 효소의 활성을 부분적으로 또는 완벽하게 저해시킬 수 있는 화합물을 지칭한다.
- [0055]
- [0056] 용어 "콜로니 형성 단위(colony forming units)" 또는 "CFU"는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 시료 ml 당 살아있는 세포의 수의 추정값을 지칭한다. 전형적으로, "박테리아의 콜로니"는 함께 성장하는 개별적으로 박테리아의 양을 지칭한다.
- [0057] 용어 "약학적으로 불활성 성분" 또는 "운반체" 또는 "부형제"는 화합물의 투여를 용이하게 하여, 예를 들면, 이 화합물의 용해도를 증가시키는데 이용되는 화합물 또는 물질을 지칭한다. 전형적인, 고형 운반체의 비-제한적인 예는 전분, 락토즈, 인산이칼슘, 슈크로즈 및 카올린을 포함한다. 전형적인, 액체 운반체의 비-제한적인 예는 멸균수, 염수, 완충액, 비-이온성 계면활성제 및 식용 오일을 포함한다. 또한, 당분야에서 흔히 이용

되는 다양한 보조제가 또한 이용될 수 있다. 이들 화합물 및 다른 화합물은 문헌, 가령, Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.)에서 설명된다. 약학 조성물에서 다양한 성분들의 포함에 대한 고려는 가령, Gilman et al. (Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press., 1990)에서 설명되며, 이의 전문이 본 명세서에서 참고자료에 편입된다.

[0058] 용어 "대상"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이 포유류가 포함된 척추동물 또는 무척추동물을 지칭한다. 용어 "대상"에는 인간, 동물, 조류, 어류 또는 양서류를 포함한다. "대상"의 전형적인 비-제한적인 실시예는 인간, 고양이, 개, 말, 양, 암소(bovine cow), 돼지, 양, 랫, 마우스 및 기니아피그를 포함한다.

[0059] 용어 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 대상에게 투여시, 부모 화합물(직접적으로 또는 간접적으로)을 제공할 수 있는 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 프로-드럭, 대사산물, 에스테르, 에테르, 수화물, 동소체(polymorphs), 용매화합물, 복합체, 화합물의 부가생성물을 지칭하고, 이를 포함한다. 예를 들면, 용어 "항균 물질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체"는 대상에게 투여시 항균 물질을 제공하는(직접적으로 또는 간접적으로) 항균 물질의 모든 유도체들(이를 테면, 염, 프로-드럭, 대사산물, 에스테르, 에테르, 수화물, 동소체, 용매화합물, 복합체, 부가생성물)을 포함한다.

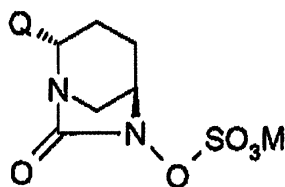
[0060] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 자유 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하며, 생물학적이거나 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않는 것들이 아닌, 주어진 화합물의 하나 또는 그 이상의 염을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응없이, 그리고 합당한 이익 대 위험비율을 가지는 인간 및 동물의 조직과 접촉시에 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 본 명세서에서 전문이 본 발명에 편입된 S. M. Berge, et al. (*J. Pharmaceutical Sciences*, 66; 1-19, 1977)는 다양한 약학적으로 허용가능한 염이 상세하게 설명된다.

[0061] 아스트레오남에 대한 언급은 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로-드럭, 대사물질, 에스테르, 에테르, 수화물, 동소체, 용매화합물, 복합체, 거울상체, 부가물 그리고 이의 임의의 다른 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0062] 용어 "입체이성체"란 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 동일한 분자 공식을 가지지만, 공간에서 원자들 및/또는 기능적 기들의 위치가 상이한 이성체 분자들을 지칭하고, 이를 포함한다. 입체이성체는 거울상체(상이한 이성질체가 서로 거울상이며) 및 부분입체이성질체(상이한 이성질체는 서로 거울상이 아님)으로 추가 분류될 수 있다. 부분입체이성질체는 이성체 이를테면, 이형태체(conformer), 메소 화합물, 시스-트랜스(E-Z) 이성체, 그리고 비-거울상체 광학적 이성체를 포함한다.

[0063] 당업자는 본 발명에서 설명된 다양한 화합물(예를 들면 화학식 (I)의 화합물 및 아스트레오남을 포함하는)이 존재할 수 있고, 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체(이를 테면 염, 프로-드럭, 대사산물, 에스테르, 에테르, 수화물, 동소체, 용매화합물, 복합체, 및 부가물)로 대개 이용된다.

[0064] 한 가지 일반적인 측면에 있어서, 다음을 포함하는 약학 조성물 이 제공된다: (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체:



화학식 (I)

[0065]

[0066] 여기에서 Q는

[0067] (a) 시아노,

[0068] (b) 다음중 하나 또는 그 이상에 의해 임의의 선택적으로 치환된, 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴:

[0069] (i) $-CO-NH_2$,

- [0070] (ii) 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴,
- [0071] (iii) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬,
- [0072] (iv) 3 내지 7개의 구성원으로 된 시클로알킬,
- [0073] (v) 5 내지 14개의 구성원으로 된 아릴, 또는
- [0074] (vi) $-NH_2$ 또는 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬에 의해 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0075] (a) $-CO-NH-NH-CO-R_1$, 또는
- [0076] (b) $-CO-NH-O-R_1$ 이며;
- [0077] R_1 은
- [0078] (a) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬, 또는
- [0079] (b) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0080] M은 양이온이다.
- [0081] 일반적으로, 용어 " 양이온 " 은 H, Na, K, Mg, Ca, NH_4^+ , $(CH_3CH_2)_3N^+$ 및 이와 유사한 것들을 포함한다.
- [0082] 일부 구체예들에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:
- [0083] (a) *trans*-7-옥소-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-2-카브로니트릴;
- [0084]
- [0085] (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-카르복사미도)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르;
- [0086] (c) *trans*-황산 모노-[2-(5-(피페리딘-4-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르;
- [0087] (d) *trans*-황산 모노-[2-(5-아제티딘-3-일메틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르;
- [0088] (e) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피페리딘-3-카르보닐)-하이드라지노 카르보닐] -1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄;
- [0089] (f) (2*S*, 5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피롤리딘-2-일메톡시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자 바이시클로 [3.2.1]옥탄-2-카르복사미드;
- [0090] (g) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자 -바이시클로[3.2.1]옥탄;
- [0091] (h) (2*S*,5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피페리딘-2-일메틸옥시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르복사미드;
- [0092] (i) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-1-아미노-에틸)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르;
- [0093] (j) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-피롤리딘-2-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르;
- [0094] 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체.
- [0095] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체가 포함된 다양한 형태로 이용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체의 형태로 이용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 적절한 약학적으로 허용가능한 유도체의 전형적인, 비-제한적인

예로는 이의 나트륨염 및 칼륨염을 포함한다.

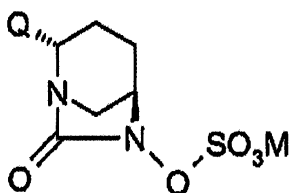
- [0096] 또다른 일반적인 측면에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공되며; 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 g당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram의 양으로 조성물 안에 존재한다.
- [0097] 아스트레오남과 화학식 (I)의 화합물 모두는 이의 자유 형태 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체 형태 (이를 테면, 염, 프로-드럭, 대사산물, 에스테르, 에테르, 수화물, 동소체, 용매화합물, 복합체, 또는 부가물)로 존재할 수 있다. 조성물에서 아스트레오남과 화학식 (I)의 화합물의 명시된 비율은 이들의 자유 형태에 기초하여 산출된다. 예를 들면, 상기 조성물이 화학식 (I)의 화합물의 나트륨염을 포함하는 경우, 화학식 (I)의 화합물에 대한 아스트레오남의 비율은 이 조성물 안에 존재하는 대등한 양의 화학식 (I)의 화합물을 이용하여 산출된다.
- [0098] 상기 조성물에서 화학식 (I)의 화합물 또는 입체이성체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 개별 양은 임상적 요구조건에 따라 변화될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물안에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 약 0.01 gram 내지 약 10 gram의 양으로 존재한다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 상기 조성물 안에 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 약 0.01 gram 내지 약 10 gram의 양으로 존재한다.
- [0099] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 0.25 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0100] 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 0.5 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0101] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0102] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0103] 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 0.25 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0104] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 0.5 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0105] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0106] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0107] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 4 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0108] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 2 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유

도체를 포함한다.

- [0109] 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체 이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 2 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0110] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) *trans*-7-옥소-6-술포옥시-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-2-카브로니트릴 또는 이의 입체이성질체의 나트륨 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0111] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, *trans*-황산 모노-[2-(5-카르복사미도)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일]-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0112] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-(피페리딘-4-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일 -7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다.
- [0113] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-아제티딘-3-일메틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0114] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피페리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐] -1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0115] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) (2*S*, 5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피롤리딘-2-일메톡시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자 바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르복사미드 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0116] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자 -바이시클로[3.2.1]옥탄 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0117] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) (2*S*,5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피페리딘-2-일메틸옥시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르복사미드 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0118] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-1-아미노-에틸)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 제공한다.
- [0119] 일부 구체예들에 있어서, (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-피롤리딘-2-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0120] 본 발명에 따른 약학 조성물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 운반체들 또는 부형제들 또는 이와 유사한 것들을 포함할 수 있다. 이러한 운반체들 또는 부형제들의 전형적인, 비-제한적 예로는 만니톨, 락토즈, 전분, 스테아레이트 마그네슘, 사카린 나트륨, 활석, 셀룰로오스, 크로스카르멜로즈 나트륨, 포도당, 젤라틴, 슈크로즈, 탄산 마그네슘, 습윤 물질들, 유화 물질들, 용해 물질들, 완충 물질들, 윤활제들, 보존제들, 안정화 물질들, 결합 물질들 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 조성물은 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 상기 조성물 안에 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 요구조건에 따라 광범위하게 변화될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 gram 당 약 0.01 gram 내지 약 5 gram의 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 조성물 안에 존재한다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 gram 당 약 0.01 gram 내지 약 1 gram의 아르기닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 조성물

안에 존재한다.

- [0121] 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 활성 성분들은 다양한 투약형, 이를 테면, 고형, 반-고형, 액체 및 에어로졸 투약형으로 제형화될 수 있다. 일부 투약형의 전형적인, 비-제한적인 예로는 테블릿, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 좌약, 에어로졸, 과립, 에멀전, 엘릭시르 및 이와 유사한 것들을 포함한다.
- [0122] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 분말 또는 용액의 형태다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 분말 또는 용액의 형태로 존재하고, 투여 직전 상용성의 재구성 희석제의 추가에 의해 재구성될 수 있다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 투여 전, 상용성의 재구성 희석제로 희석될 수 있는 냉동 조성물의 형태다. 적합한 상용성의 재구성 희석제의 전형적인, 비-제한적 예로는 물을 포함한다.
- [0123] 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 장관의 투여를 위하여 바로 이용가능한 형태로 존재한다.
- [0124] 본 발명에 따른 조성물은 다양한 투약형으로 제형화될 수 있고, 이때 상기 활성 성분들 및/또는 부형제들은 함께(가령, 혼합물로) 또는 별도의 성분들로 존재할 수 있다. 조성물에서 다양한 성분들이 혼합물로 제형화될 때, 이러한 조성물은 임의의 적합한 투여 경로를 이용하여 대상에게 이러한 혼합물을 투여함으로써 전달될 수 있다. 대안으로, 본 발명에 따른 약학 조성물은 투약형으로 또한 제형화될 수 있고, 이때 하나 또는 그 이상의 성분들 (이러한 활성 또는 불활성 성분들)은 별도 성분으로 존재한다. 성분들이 혼합물이 아니지만, 별도 성분들로 존재하는 조성물 또는 투약형인 경우, 이러한 조성물/투약형은 몇 가지 방식으로 투여될 수 있다. 한 가지 가능한 방식에서, 상기 성분들은 원하는 비율로 혼합될 수 있고, 이 혼합물은 적절한 재구성 희석제에서 재구성되며, 그 다음 요구에 따라 투여된다. 대안으로, 성분들 또는 구성요소들 (활성 또는 불활성)은 동량 혼합물의 투여에 의해 획득될 수 있는 동일한 또는 등가의 치료요법적 수준 또는 효과를 얻기 위하여 적절한 비율로 별도 투여될 수 있다(동시 또는 순차적으로).
- [0125] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 혼합물 또는 별도 성분으로 조성물 안에 존재하는 투약형으로 제형화된다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 별도 성분으로써 조성물 안에 존재하는 투약형으로 제형화된다.
- [0126] 한 가지 일반적인 측면에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 박테리아 감염의 치료 또는 방지에 이용된다.
- [0127] 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법은 전술한 대상에게 본 발명에 따른 약학 조성물의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체가 별도 성분으로 조성물 안에 존재하는 투약형의 경우에 있어서; 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 투여 전, 후 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0128] 여전히 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법들이 제공되는데, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체; 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함한다.



화학식 (I)

- [0129]
- [0130] 여기에서 Q는
- [0131] (a) 시아노,

- [0132] (b) 다음중 하나 또는 그 이상에 의해 임의 선택적으로 치환된, 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴
- [0133] :
- [0134] (i) $-CO-NH_2$,
- [0135] (ii) 5 내지 14개의 구성원으로 된 헤테로아릴,
- [0136] (iii) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬,
- [0137] (iv) 3 내지 7개의 구성원으로 된 시클로알킬,
- [0138] (v) 5 내지 14개의 구성원으로 된 아릴, 또는
- [0139] (vi) $-NH_2$ 또는 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬에 의해 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0140] (c) $-CO-NH-NH-CO-R_1$, 또는
- [0141] (d) $-CO-NH-O-R_1$;
- [0142] R_1 은
- [0143] (a) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬, 또는
- [0144] (b) 3 내지 7개의 구성원으로 된 헤테로시클로알킬로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0145] M은 양이온이다.
- [0146] 또다른 일반적인 측면에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 방지하기 위한 방법들을 제공하며, 전술한 방법들은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체의 효과량을 투여하는 것을 포함하며; 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체의 양은 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 gram 당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram이다.
- [0147] 일부 구체예들에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 치료 또는 방지하는 방법을 제공하는데, 전술한 방법은 전술한 대상에게 다음중 임의의 양으로 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함한다:
- [0148] (i) 약 0.25 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0149] (ii) 약 0.5 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0150] (iii) 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0151] (iv) 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 0.5 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0152] (v) 약 0.25 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0153] (vi) 약 0.5 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0154] (vii) 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0155] (viii) 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;

- [0156] (ix) 약 4 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 1 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체;
- [0157] (x) 약 2 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 2 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체; 또는
- [0158] (xi) 약 1 gram의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 약 2 gram의 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체.
- [0159] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 방법들에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 약 0.01 gram 내지 약 10 gram의 양으로 투여된다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 방법들에서, 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 약 0.01 gram 내지 약 10 gram의 양으로 투여된다.
- [0160] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 방법들에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 투여 전, 후 또는 동시에 투여된다.
- [0161] 본 발명에 따른 방법들에서, 본 명세서에서 공개된 약학 조성물 및/또는 기타 약학적으로 활성 성분들은 조성물 또는 이의 구성성분들, 또는 활성 성분들을 원하는 부위로 운반하는 기능을 하는 임의의 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자들, 예를 들면, 약학 조성물의 성분들 또는 활성 성분들의 성질, 잠재적 또는 실제 감염 부위, 관련 미생물(가령, 박테리아), 감염 심각성, 대상의 연령 및 신체 상태 및 이와 유사한 것들에 따라 달라질 수 있다. 본 발명에 따라 대상에게 조성물을 투여하는 일부 비-제한적인 예로는 경구, 정맥내, 호흡기내, 복막내, 근육내, 장관외, 설하, 경피, 비강내, 에어로졸, 안구내, 기관내, 직장내, 질내, 유전자 총, 피부 패취, 안약(드롭), 점이제 또는 구강세척제를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 조성물 또는 하나 또는 그 이상의 활성 성분들은 장관외 또는 경구로 투여된다.
- [0162] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 조성물과 방법들에서, 화학식 (I)의 화합물은 *trans*-7-옥소-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-2-카르보닐트릴; *trans*-황산 모노-[2-(5-카르복사미도)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일]-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르; *trans*-황산 모노-[2-(5-(피페리딘-4-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르; *trans*-황산 모노-[2-(5-아세티딘-3-일메틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르; (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N'-(*R*)-피페리딘-3-카르보닐]-하이드라지노 카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄; (2*S*, 5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피롤리딘-2-일메톡시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자 바이시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복사미드; (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N'-(*R*)-피롤리딘-3-카르보닐]-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자-바이시클로[3.2.1] 옥탄; (2*S*,5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피페리딘-2-일메틸옥시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르복사미드; *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-1-아미노-에틸)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르; *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-피롤리딘-2-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르; 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체이다.
- [0163] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 조성물과 방법들에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성질체는 나트륨 또는 칼륨 염으로 존재한다.
- [0164] 일부 구체예들에 있어서, 대상에서 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 항균 효과를 증가시키는 방법이 제공되는데, 전술한 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체와 함께 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 공동-투여하는 것을 포함한다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 대상에서 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체의 항균 효과를 증가시키는 방법을 제공하며, 전술한 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체와 함께 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 공동-투여하는 것을 포함하며, 이때 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체의 양은 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체 gram 당 약 0.01 gram 내지 약 8 gram이다.
- [0165] 광범위한 다양한 박테리아 감염은 본 발명에 따른 조성물 및 방법들을 이용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물 및/또는 방법들을 이용하여 치료 또는 방지될 수 있는 박테리아 감염의 전형적, 비-제한적인 예는 대장균(*E. coli*) 감염, 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*) (페럼흑사병), 스타필로코커스

감염, 미코박테리아 감염, 박테리아 폐렴, 쉬겔라(*Shigella*) 이질, 세라시아(*Serratia*) 감염, 칸디다(*Candida*) 감염, 크립토코카이(*Cryptococcal*) 감염, 탄저병(*anthrax*), 결핵 또는 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 악시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*) 또는 메티실린 저항성 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) (MRSA) 등에 의한 감염을 포함한다.

[0166] 본 발명에 따른 약학 조성물 및 방법들은 몇 가지 감염, 예를 들면, 피부 및 연조직 감염, 발열성 중성구감소증, 요로 감염, 복막내 감염, 호흡 기관 감염, 폐렴 (병원내), 세균혈증 수막염, 외과 감염 및 이와 유사한 것들의 치료 또는 방지에 유용하다.

[0167] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물 및 방법들은 저항성 박테리아에 의한 감염의 치료 또는 방지에 이용된다. 일부 다른 구체예들에 있어서, 본 발명에 따른 조성물 및 방법들은 하나 또는 그 이상의 베타-락타마아제 효소를 생산하는 박테리아에 의한 감염의 치료 또는 방지에 이용된다.

[0168] 일반적으로, 본 명세서에서 공개된 약학 조성물 및 방법들은 하나 또는 그 이상의 공지의 항균 물질들 또는 이들의 공지 조성물에 다소 민감한 것으로 간주되는 박테리아에 의한 감염의 치료 또는 방지에 또한 효과적이다. 다양한 항균 물질에 저항성을 생성하는 것으로 알려진 이러한 박테리아의 일부 비-제한적 예는 악시네토박터(*Acinetobacter*), 대장균(*Escherichia coli*), 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스태필로코커스 아우레우스(*staphylococcus aureus*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 클렙스엘라(*Klebsiella*), 씨트로박터(*Citrobacter*) 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

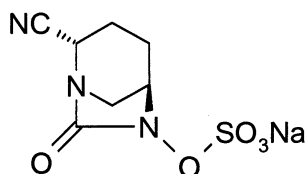
[0169] 일부 다른 구체예들에 있어서, 대상에게서 박테리아 감염을 방지 또는 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 전술한 감염은 베타-락타마아제 효소를 가수분해하는 카르바페뎴을 생산하는 박테리아에 의한 것이며, 전술한 방법은 전술한 대상에게 (a) 아스트레오남 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그리고 (b) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체 또는 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함한다.

[0170] 실시예들

[0171] 다음의 실시예들은 현재 가장 잘 알려진 본 발명의 구체예들을 설명한다. 그러나, 다음은 본 발명의 원리 적용의 예시이거나 또는 설명임을 이해해야 한다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고, 당업자들에 의해 다수의 변형 및 대안적 조성물, 방법들, 그리고 시스템들이 고안될 수 있다. 첨부된 청구범위는 이러한 변형 및 배열을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명은 특수성과 함께 상기에서 설명되었지만, 다음의 실시예는 본 발명의 가장 실질적인 그리고 바람직한 구체예로 간주되는 것과 연관하여 더 상세하게 제시된다.

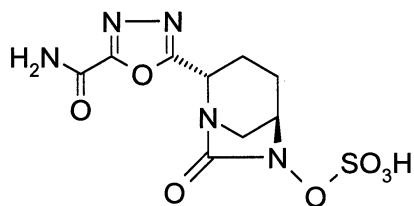
[0172] 본 발명에 따른 조합의 상승적 사멸 효과는 시간 사멸 연구를 실행함으로써 연구되었다. 전형적인 시간 사멸 연구에 있어서, 새로 성장된 배양물은 양이온 조정된 Muller Hinton broth medium (BD, USA)에서 요구되는 세포 밀도(최초 출발 접종물)로 희석되었다. 요구되는 농도에서 항균 물질(단독 또는 조합)은 배양물-함유 배지로 추가되었다. 시료는 37 °C에서 교반 조건(120rpm)하에 항온처리되었다. 살아있는 박테리아 수는 정상적인 염에 희석시키고, Tryptic Soya Agar 플레이트 (BD, USA) 상에 플레이팅함으로써 매 2시간 마다 헤아렸다. 플레이트는 살아있는 박테리아 수에 도달되도록 하기 위하여 24 시간 동안 항온처리되었다. 이들 연구 결과는 표 1 및 2에 요약되어 있었고, 여기에서 항균 활성은 ml 당 Log CFU (콜로니 형성 단위)로 표현된다. 일반적으로 1 Log CFU/ml의 감소는 박테리아의 90% 사멸에 상응한다. 유사하게, 2 Log CFU/ml 감소는 박테리아의 99% 사멸을 나타내며, 3 Log CFU/ml 감소는 박테리아의 99.9% 사멸에 대응한다. 일반 화학식 (I)에 의해 나타내는 10개 화합물이 이용되었으며, 다음과 같다:

[0173] (a) *trans*-7-옥소-6-술포옥시-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-2-카브로니트릴_(**화합물 A**)의 나트륨염;



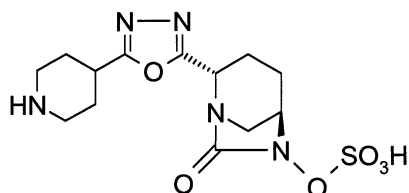
[0174]

[0175] (b) *trans*-황산 모노-[2-(5-카르복사미도)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일]-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 (**화합물 B**);



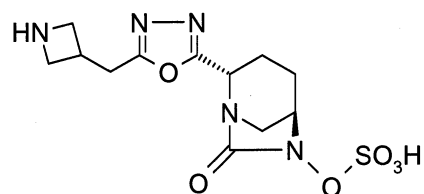
[0176]

[0177] (c) *trans*-황산 모노-[2-(5-(피페르딘-4-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 (화합물 C);



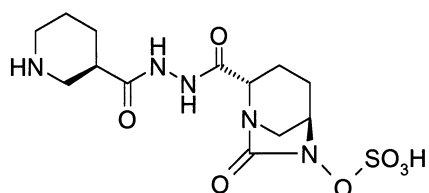
[0178]

[0179] (d) *trans*-황산 모노-[2-(5-아제티딘-3-일메틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로[3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 (화합물 D);



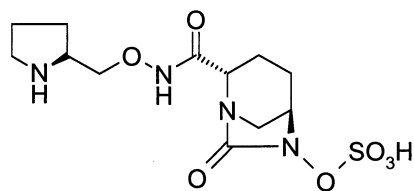
[0180]

[0181] (e) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피페리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐] -1,6-디아자-바이시클로[3.2.1]옥탄 (화합물 E);



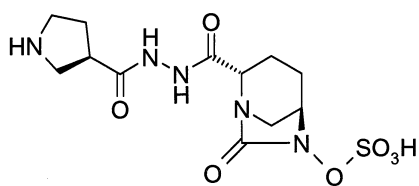
[0182]

[0183] (f) (2*S*, 5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피롤리딘-2-일메톡시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자 바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르복사미드 (화합물 F);



[0184]

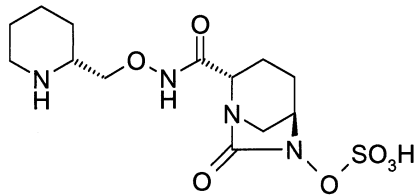
[0185] (g) (2*S*,5*R*)-7-옥소-6-술포옥시-2-[N' -((*R*)-피롤리딘-3-카르보닐)-하이드라지노카르보닐]-1,6-디아자 -바이시클로[3.2.1]옥탄 (화합물 G);



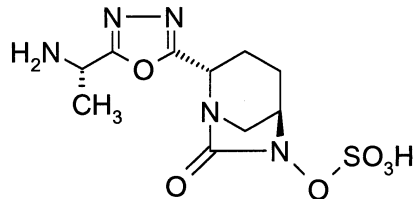
[0186]

[0187] (h) (2*S*,5*R*)-7-옥소-N-[(2*S*)-피페리딘-2-일메틸옥시]-6-(술포옥시)-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-2-카르

복사미드 (화합물 H);



(i) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-1-아미노-에틸)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 (화합물 I); 그리고



(j) *trans*-황산 모노-[2-(5-((*S*)-피롤리딘-2-일)-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-7-옥소-1,6-디아자바이시클로 [3.2.1]-옥탄-6-일] 에스테르 (화합물 J).

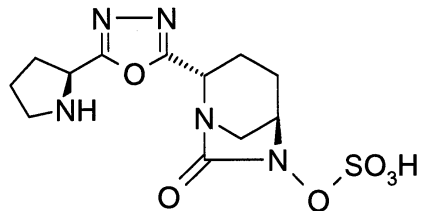


표 1은 메탈로 베타-락타마제 (NDM-1)를 가수분해하는 SHV, TEM 및 카르바페넴(carbapenem)과 같은 다중 베타-락타마제를 생산하는 매우 저항성이 큰 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)* NCTC 13443 균주에 대하여 본 발명에 따른 조합의 항균 활성을 나타낸다. 임의의 항균 물질 없이 상기 검사는 대조로 삼는다. 표 1에서 볼 수 있는 것과 같이; 아스트레오남, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I, 화합물 J 및 이미페넴(imipenem)은 4 µg/ml에서 단독으로 사용되었을 때, 연구 기간 동안 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)*의 박테리아 수를 감소시키는데 효과적이지 못하였다. 그러나, 놀랍게도 아스트레오남 그리고 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I 또는 화합물 J로부터 선택된 화합물과의 조합은 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)*의 저항성 균주에 대하여 공조적 사멸을 나타낸 것으로 관찰되었다. 아스트레오남 (4 mcg/ml), 그리고 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I 또는 화합물 J (4 mcg/ml)로부터 선택된 화합물의 조합은 8 시간 사멸로 간주되는 연구 기간 동안 박테리아 수가 상당히 감소되었음이 이 데이터에서 나타난다.

표 2는 메탈로 베타-락타마제 (NDM-1)를 가수분해하는 SHV, TEM, CTXM 및 카르바페넴(carbapenem)과 같은 다중 베타-락타마제를 생산하는 매우 저항성이 큰 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)* B 88 균주에 대하여 본 발명에 따른 조합의 항균 활성을 나타낸다. 임의의 항균 물질 없이 상기 검사는 대조로 삼는다. 표 2에서 볼 수 있는 것과 같이; 아스트레오남, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I, 화합물 J 및 이미페넴(imipenem)은 4 µg/ml에서 단독으로 사용되었을 때, 연구 기간 동안 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)*의 박테리아 수를 감소시키는데 효과적이지 못하였다. 그러나, 놀랍게도 아스트레오남 그리고 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I 또는 화합물 J로부터 선택된 화합물과의 조합은 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)*의 저항성 균주에 대하여 공조적 사멸을 나타낸 것으로 관찰되었다. 아스트레오남 (4 mcg/ml), 그리고 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I 또는 화합물 J (4 mcg/ml)로부터 선택된 화합물의 조합은 8 시간 사멸로 간주되는 연구 기간 동안 박테리아 수가 상당히 감소되었음이 이 데이터에서 나타난다.

표 1 및 2에 나타난 결과로부터 세프트로잔과 화학식 (I)의 화합물의 조합의 매우 저항성이 큰 *K. 뉴모니에(k. pneumoniae)* 균주에 대한 아스트레오남 그리고 화학식 (I)의 대표 화합물들의 조합에 대한 잠재적 항균 활성

이 설명된다. 아스트레오남 그리고 화학식 (I)의 대표 화합물들이 단독으로 사용될 때 이들 저항성 균주에 대하여 효과가 없는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 아스트레오남 그리고 화학식 (I)의 화합물의 조합은 저항성이 매우 큰 박테리아 균주들에 대하여 비정성적, 기대이상의 상승적 항박테리아 효과를 나타내었다. 따라서, 아스트레오남 그리고 화학식 (I)의 화합물의 조합은 저항성이 매우 큰 박테리아 균주들의 저해에 있어서 상당한 유익한 효과를 가지며, 이는 이러한 병원균에 의한 감염 치료에서 주목할 만한 치료요법적 발전을 설명한다.

표 1

표 1. NDM-1, SHV 및 TEM 베타-락타마제 효소를 생산하는 <i>클렙스엘라 뉴모니에(klebsiella pneumoniae)</i> NCTC 13443 균주에 대하여 아스트레오남 그리고 화학식 (I)의 대표 화합물(단독 및 조합)의 항박테리아 활성						
Sr.	조합	박테리아 수 (Log ₁₀ CFU/ml)				
		0 시간	2 시간	4 시간	6 시간	8 시간
1.	대조 (활성 성분 없음)	7.5	8.4	9	9.35	9.53
2.	아스트레오남 (4 mcg/ml)	7.5	8.38	8.65	9.02	9.55
3.	화합물 A (4 mcg/ml)	7.5	8.3	8.5	8.8	9
4.	화합물 B (4 mcg/ml)	7.5	8.3	8.5	8.8	8.9
5.	화합물 C (4 mcg/ml)	7.5	8.2	8.9	9	9.5
6.	화합물 D (4 mcg/ml)	7.5	8.3	8.55	8.95	9.2
7.	화합물 E (4 mcg/ml)	7.5	8.35	8.6	8.8	8.9
8.	화합물 F (4 mcg/ml)	7.5	8.4	8.7	8.9	9.1
9.	화합물 G (4 mcg/ml)	7.5	8.36	8.78	8.9	9.2
10.	화합물 H (4 mcg/ml)	7.5	8.35	8.48	8.9	9.1
11.	화합물 I (4 mcg/ml)	7.5	8.36	8.79	8.9	9.1
12.	화합물 J (4 mcg/ml)	7.5	8.35	8.5	8.8	9.2
13.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 A (4 mcg/ml)	7.5	7.42	5.95	4.48	4.23
14.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 B (4 mcg/ml)	7.5	7.46	6.33	5.42	4.85
15.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 C (4 mcg/ml)	7.5	7.39	6.38	5.48	5.36
16.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 D (4 mcg/ml)	7.5	7.34	5.52	5.06	4.08
17.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 E (4 mcg/ml)	7.5	7.00	4.50	3.95	3.54
18.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 F (4 mcg/ml)	7.5	7.09	4.78	4.06	3.74
19.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 G (4 mcg/ml)	7.5	6.81	4.52	3.9	3.48
20.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 H (4 mcg/ml)	7.5	7.08	6.81	3.93	3.65
21.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 I (4 mcg/ml)	7.5	7.07	5.81	4.02	5.87
22.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 J (4 mcg/ml)	7.5	7.09	5.27	5.97	7.06
23.	이미페넴 (4 mcg/ml)	7.5	8.35	8.78	8.88	9.09

[0196]

표 2

표 2. NDM-1, SHV, TEM 및 CTXM 베타-락타마제 효소를 생산하는 *클렙스엘라 뉴모니에(klebsiella pneumoniae)* B 88 균주에 대하여 아스트레오남 그리고 화합식 (I)의 대표 화합물(단독 및 조합)의 항박테리아 활성

Sr.	조합	박테리아 수 (Log ₁₀ CFU/ml)				
		0 시간	2 시간	4 시간	6 시간	8 시간
1.	대조 (활성 성분 없음)	7.3	8.38	8.9	9.2	9.0
2.	아스트레오남 (4 mcg/ml)	7.3	8.16	8.7	8.88	9.04
3.	화합물 A (4 mcg/ml)	7.3	8	8.2	8.5	8.8
4.	화합물 B (4 mcg/ml)	7.3	7.98	8.2	8.50	8.9
5.	화합물 C (4 mcg/ml)	7.3	8.1	8.15	8.65	8.9
6.	화합물 D (4 mcg/ml)	7.3	8.05	8.3	8.7	8.8
7.	화합물 E (4 mcg/ml)	7.3	7.9	8.3	8.8	8.9
8.	화합물 F (4 mcg/ml)	7.3	8	8.2	8.35	8.7
9.	화합물 G (4 mcg/ml)	7.3	7.95	8.05	8.7	8.98
10.	화합물 H (4 mcg/ml)	7.3	8.15	8.3	8.65	8.98
11.	화합물 I (4 mcg/ml)	7.5	8.36	8.79	8.9	9.1
12.	화합물 J (4 mcg/ml)	7.5	8.35	8.5	8.8	9.2
13.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 A (4 mcg/ml)	7.3	7.15	6.28	5.27	6.02
14.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 B (4 mcg/ml)	7.3	5.95	6.08	4.48	4.48
15.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 C (4 mcg/ml)	7.3	6.34	5.45	4.78	4.65
16.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 D (4 mcg/ml)	7.3	6.08	4.85	4.04	3.85
17.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 E (4 mcg/ml)	7.3	4.74	4.18	3.65	3.4
18.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 F (4 mcg/ml)	7.3	5.9	5.08	4.98	4.88
19.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 G (4 mcg/ml)	7.3	5.8	5.0	4.74	4.42
20.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 H (4 mcg/ml)	7.3	4.6	4.04	3.4	3.3
21.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 I (4 mcg/ml)	7.3	6.87	5.38	4.23	4.92
22.	아스트레오남 (4 mcg/ml) + 화합물 J (4 mcg/ml)	7.3	6.92	5.33	4.04	4.25
23.	이미페넴 (4 mcg/ml)	7.3	8.28	8.7	8.9	9.2

[0197]