

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0114629

(43) 공개일자 2022년08월17일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/43 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
 A61K 9/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/43 (2013.01)
 A61K 31/551 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7024569</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년12월17일
 심사청구일자 2022년07월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년07월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/062099</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/124191
 국제공개일자 2021년06월24일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/951,187 2019년12월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아릭사 파마슈티컬스 인코포레이티드
 미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235</p> <p>(72) 발명자
 트리아스, 요아킴
 미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
 아릭사 파마슈티컬스 인코포레이티드 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 **미코박테리아 감염을 치료하기 위한 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 경구 투여 조합****(57) 요약**

제약 조성물은 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함하고, 상기 제약 조성물을 사용하여 박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 제약 조성물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 경구 투여 후에 환자의 혈장에 치료 유효량의 아목시실린 및 아비박탐을 제공한다. 경구 제약 조성물 및 방법은 미코박테리아 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

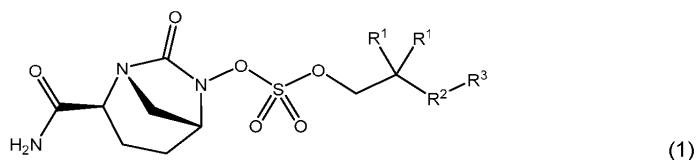
청구범위

청구항 1

아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 포함하는 제약 조성물:



여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

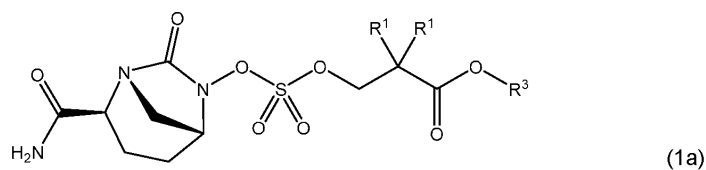
R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 제약

조성물:



여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 제약 조성물:

메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

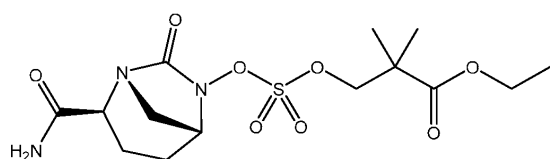
프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및

상기 중 임의의 것의 조합.

청구항 4

제1항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 아비박탐 유도체가 히드로클로라이드 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 상승작용적 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리움 속의 박테리아에 의해 유발되는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 미코박테리움이 엠. 울세란스(*M. ulcerans*) 및/또는 엠. 압세스수스(*M. abscessus*)인 제약 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 박테리아 감염이 폐 감염, 연부 조직 감염, 중추 신경계 감염, 박테리아혈증, 안구 감염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 박테리아 감염이 비-결핵성 미코박테리아 감염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 비-결핵성 미코박테리아 감염이 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 크세노피(*M. xenopi*), 엠. 마리눔(*M. marinum*), 엠. 말모엔세(*M. malmoense*), 엠. 시미아에(*M. simiae*), 엠. 압세스수스(*M. abscessus*), 엠. 울세란스(*M. ulcerans*), 엠. 켈로나에(*M. chelonae*), 엠. 포르투이툼(*M. fortuitum*), 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 비-결핵성 미코박테리움에 의해 유발되는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린을 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 200 mg 내지 900 mg의 아목시실린을 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 200 mg 내지 1,400 mg의 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 300 mg 내지 1,400 mg의 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 200 mg 내지 2,000 mg의 아비박탐 등가량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 300 mg 내지 1,000 mg의 아비박탐 등가량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서,

100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

300 mg 내지 2,000 mg의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 경구 제제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 경구 투여 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

제1항의 제약 조성물을 포함하는 경구 투여 형태.

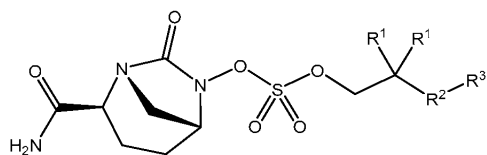
청구항 25

제1항의 제약 조성물을 포함하는 키트.

청구항 26

아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 제약 조성물; 및

하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제2 제약 조성물을 포함하는 키트:



(1)

여기서

각각의 R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R¹ 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C₃₋₆ 시클로알킬 고리, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 고리 또는 치환된 C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R²는 단일 결합, C₁₋₆ 알칸디일, C₁₋₆ 헤테로알칸디일, C₅₋₆ 시클로알칸디일, C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, C₆ 아렌디일, C₅₋₆ 헤테로아렌디일, 치환된 C₁₋₆ 알칸디일, 치환된 C₁₋₆ 헤테로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 시클로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C₆ 아렌디일, 및 치환된 C₅₋₆ 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

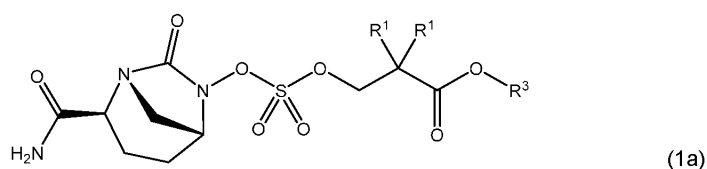
R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

청구항 27

제26항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 키트:



여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 28

제26항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 키트:

메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

메틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

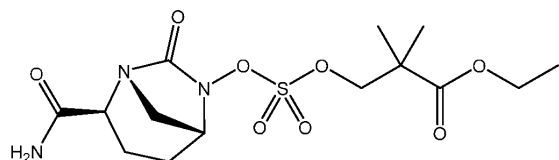
프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및

상기 중 임의의 것의 조합.

청구항 29

제26항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



또는 그의 제약상 허용되는 염인 키트.

청구항 30

제26항에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 키트.

청구항 31

제26항에 있어서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물 각각이 경구 제제인 키트.

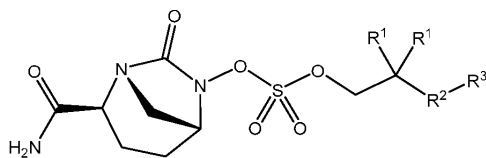
청구항 32

박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게

치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

치료 유효량의 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법:



(1)

여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시

클로알킬 고리를 형성하고;

R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

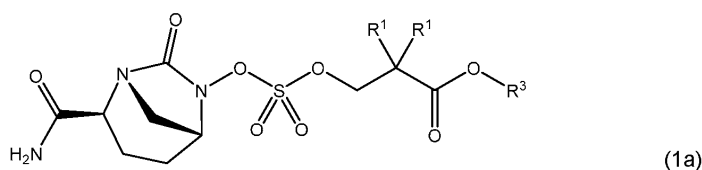
R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

청구항 33

제32항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 방법:



여기서

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 34

제32항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 방법:

메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메

틸프로파노에이트;

프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

메틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

메틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

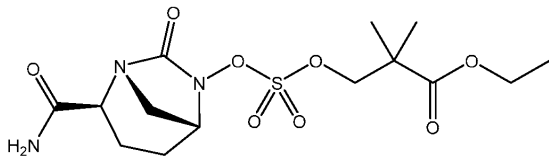
프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및

상기 중 임의의 것의 조합.

청구항 35

제32항에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 방법.

청구항 37

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 악티노미세탈레스 박테리아에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 38

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리아세아에(*Mycobacteriaceae*), 악티노미세타세아에(*Actinomycetaceae*), 노카르디아세아에(*Nocardiaceae*) 속의 박테리아, 또는 상기 중 임의의 것의 조합에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 39

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리아세아에 속의 박테리아에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 40

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 엠. 올세란스에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 41

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 엠. 압세수스에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 42

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 폐 감염, 연부 조직 감염, 중추 신경계 감염, 박테리아혈증, 안구 감염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제32항에 있어서, 박테리아 감염이 비-결핵성 미코박테리아 감염을 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 비-결핵성 미코박테리아 감염이 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 칸사시이, 엠. 크세노피, 엠. 마리눔, 엠. 말모엔세, 엠. 시미아에, 엠. 압세수스, 엠. 울세란스, 엠. 켈로나에, 엠. 포르투이툼, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 비-결핵성 미코박테리움에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 45

제32항에 있어서, 투여가 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일에 1 내지 4회 독립적으로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제32항에 있어서, 환자에게

600 mg 내지 1,500 mg의 총 1일 용량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

600 mg 내지 4,200 mg의 총 1일 용량의 아비박탐 유도체의 아비박탐 등가량

을 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 47

제32항에 있어서, 환자에게

600 mg 내지 1,500 mg의 총 1일 용량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

900 mg 내지 1,800 mg의 총 1일 용량의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염

을 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 48

제32항에 있어서, 8 µg/mL 초과 MIC를 넘는 아목시실린의 지속된 혈장 농도를 달성하는 소정량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 49

제32항에 있어서, 16 µg/mL 초과 MIC를 넘는 아목시실린의 지속된 혈장 농도를 달성하는 소정량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

제32항에 있어서, 경구 투여가 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 경구 투여 형태를 경구로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제32항에 있어서, 경구 투여가

아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 경구 투여 형태를 경구로 투여하는 단계;
아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제2 투여 형태를 경구로 투여하는 단계
를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제32항에 있어서, 환자에게 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 동시에 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 53

제32항에 있어서,

환자에게 제1 양의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제1 양의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는 제1 치료기; 및

환자에게 제2 양의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제2 양의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는 제2 치료기

를 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양이 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양보다 더 많은 것인 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양이 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양보다 더 많은 것인 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 제1 치료기가 12주 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, 제1 치료기가 4주 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 58

제53항에 있어서, 제2 치료기가 12개월 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 59

제53항에 있어서, 제2 치료기가 6개월 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 60

박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 경구 투여 조합에 관한 것이다. 제약 조성물은 미코박테리아 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

배경 기술

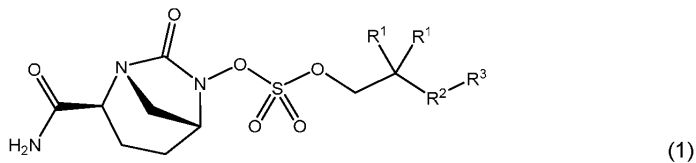
[0002] 통상적으로 사용되는 β -락탐 항감염제에 대한 저항성은 표적 박테리아에 의한 β -락타마제의 발현과 관련된다. β -락타마제 효소는 β -락탐 항생제의 β -락탐 고리를 가수분해하여, β -락탐 항생제가 β -락타마제-생산 박테리아에 대해 유효하지 않게 만들 수 있다. 적합한 기질에 의한 β -락타마제의 억제제는 β -락탐 항생제의 분해를 방지함으로써, 투여된 β -락탐 항생제의 유효성을 증가시키고 저항성의 발생을 경감시킬 수 있다.

[0003] 아비박탐은 복강내 감염, 요로 감염 및 폐렴을 치료하기 위해 세팔로스포린 항생제인 세프트라지딤과 조합하여 정맥내 사용을 위해 승인된 β -락타마제 억제제이다. 경구 투여시 치료상 유효한 혈장 농도의 아비박탐을 제공하는 아비박탐 유도체가 개발되어 있다. 아목시실린과 공동-투여되는 경우에, 아비박탐 유도체는 β -락타마제 효소를 생산하는 박테리아에 의해 유발된 박테리아 감염을 경구 투여로 치료할 수 있는 기회를 제공한다.

[0004] 미코박테리아는 β -락타마제의 존재 및 세포벽의 투과성 장벽 때문에 당연히 대부분의 β -락탐에 대해 저항성이 다. [Story-Roller, et al., Front Microbiol. 2018 9:2273]. 제한된 수의 IV β -락탐이 비-결핵성 미코박테리아 (NTM)의 요법에 사용된다. [Floto, et al., Thorax. 2016 71:88-90]. 예를 들어, 세콕시틴 또는 이미페넴은 엠. 압세수스(*M. abscessus*)에 의해 유발된 감염의 치료에 사용되는데, 이는 이들 항생제가 미코박테리아 β -락타마제에 의한 가수분해에 대해 안정하기 때문이다. β -락탐 항생제를 사용하는 요법은 최대 12주의 긴 권장 초기 치료기를 가지며, 1일에 수회의 정맥내 (IV) 주사를 필요로 한다. 치료의 유지기는 1년 이상까지 연장될 수 있다. [Floto et al., Id]. 경구로 이용가능한 β -락탐 항생제 중 어느 것도 충분히 강력하지 않기 때문에 NTM의 치료에 이용가능한 경구 β -락탐 항생제가 존재하지 않는다. 예를 들어, 아목시실린, IV 경구 항생제에 대한 NTM의 최소 억제 농도 (MIC)는 종종 경구 투여 후 감염 부위에서 도달된 농도보다 훨씬 더 높고, 이는 감염의 제거를 불가능하게 한다. 효과적인 경구 치료는 NTM 감염에 대한 초기 치료기 동안 뿐만 아니라, 유지기 (대략 12개월) 동안 (이 경우, 단지 경구 또는 흡입 항생제가 보다 편리하게 사용됨)에도 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명에 따르면, 제약 조성물은 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



[0006]

[0007] 여기서

[0008] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0009] R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

[0010] R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

[0011] R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된

C₁₋₈ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 시클로알킬알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₆₋₈ 아릴, 치환된 C₅₋₈ 헤테로아릴, 치환된 C₇₋₁₀ 아릴알킬 및 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

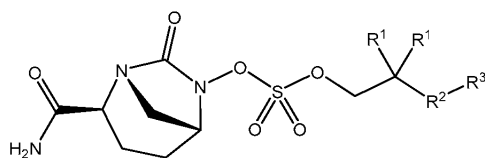
[0012] R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0013] R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0014] 본 발명에 따르면, 경구 투여 형태는 본 발명에 따른 제약 조성물을 포함한다.

[0015] 본 발명에 따르면, 키트는 본 발명에 따른 제약 조성물을 포함한다.

[0016] 본 발명에 따르면, 키트는 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 제약 조성물; 및 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제2 제약 조성물을 포함한다:



(1)

[0017] 여기서

[0018] 각각의 R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R¹ 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C₃₋₆ 시클로알킬 고리, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 고리 또는 치환된 C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0020] R²는 단일 결합, C₁₋₆ 알칸디일, C₁₋₆ 헤테로알칸디일, C₅₋₆ 시클로알칸디일, C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, C₆ 아렌디일, C₅₋₆ 헤테로아렌디일, 치환된 C₁₋₆ 알칸디일, 치환된 C₁₋₆ 헤테로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 시클로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C₆ 아렌디일, 및 치환된 C₅₋₆ 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

[0021] R³은 C₁₋₆ 알킬, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, 치환된 C₅₋₆ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 아릴, 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴 및 -CH=C(R⁴)₂로부터 선택되고, 여기서

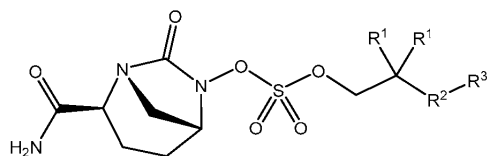
[0022] R⁴는 수소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀ 시클로알킬알킬, C₅₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, C₆₋₈ 아릴, C₅₋₈ 헤테로아릴, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₅₋₁₀ 헤테로아릴알킬, 치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 C₁₋₈ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 시클로알킬알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₆₋₈ 아릴, 치환된 C₅₋₈ 헤테로아릴, 치환된 C₇₋₁₀ 아릴알킬 및 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0023] R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알

킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0024] R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0025] 본 발명에 따르면, 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 치료 유효량의 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함한다:



(1)

[0026]

여기서

[0027]

[0028] 각각의 R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R¹ 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C₃₋₆ 시클로알킬 고리, C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 고리 또는 치환된 C₃₋₆ 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0029] R²는 단일 결합, C₁₋₆ 알칸디일, C₁₋₆ 헤테로알칸디일, C₅₋₆ 시클로알칸디일, C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, C₆ 아렌디일, C₅₋₆ 헤테로아렌디일, 치환된 C₁₋₆ 알칸디일, 치환된 C₁₋₆ 헤테로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 시클로알칸디일, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C₆ 아렌디일, 및 치환된 C₅₋₆ 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

[0030] R³은 C₁₋₆ 알킬, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, 치환된 C₅₋₆ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 아릴, 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴 및 -CH=C(R⁴)₂로부터 선택되고, 여기서

[0031] R⁴는 수소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀ 시클로알킬알킬, C₅₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, C₆₋₈ 아릴, C₅₋₈ 헤테로아릴, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₅₋₁₀ 헤테로아릴알킬, 치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 C₁₋₈ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 시클로알킬알킬, 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₆₋₈ 아릴, 치환된 C₅₋₈ 헤테로아릴, 치환된 C₇₋₁₀ 아릴알킬 및 치환된 C₅₋₁₀ 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0032] R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0033] R⁶은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₅₋₈ 시클로알킬, C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, C₂₋₆ 헤테로알킬, C₅₋₈ 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0034] 본 발명에 따르면, 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법은 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 ("-")는 모이어티 또는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0036] "알킬"은 모 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 포화, 분지형 또는 직쇄, 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 기는, 예를 들어 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₃ 알킬일 수 있다. 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, tert-부틸 또는 이소-부틸일 수 있다.
- [0037] "알콕시"는 R이 본원에 정의된 바와 같은 알킬인 라디칼 -OR을 지칭한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함한다. 알콕시 기는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₅ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₃ 알콕시, 에톡시 또는 메톡시일 수 있다.
- [0038] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 아릴은 5- 및 6-원 카르보시클릭 방향족 고리, 예를 들어 벤젠; 적어도 1개의 고리가 카르보시클릭 및 방향족인 비시클릭 고리계, 예를 들어 나프탈렌, 인단 및 테트라린; 및 적어도 1개의 고리가 카르보시클릭 및 방향족인 트리시클릭 고리계, 예를 들어 플루오렌을 포함한다. 아릴은 적어도 1개의 카르보시클릭 방향족 고리, 시클로알킬 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 적어도 1개의 카르보시클릭 방향족 고리를 갖는 다중 고리계를 포괄한다. 예를 들어, 아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐 고리를 포함한다. 고리 중 1개만이 카르보시클릭 방향족 고리인 이러한 융합된 비시클릭 고리계의 경우에, 라디칼 탄소 원자는 카르보시클릭 방향족 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 있을 수 있다. 아릴 기의 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아텐, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 아릴 기는 C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₉ 아릴, C₆₋₈ 아릴, 또는 페닐일 수 있다. 그러나, 아릴은 어떠한 방식으로든 본원에 개별적으로 정의된 헤테로아릴을 포괄하거나 그와 중첩되지 않는다.
- [0039] "아릴알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 기로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜일 및 2-나프토펜일에탄-1-일을 포함한다. 구체적 알킬 모이어티가 의도되는 경우에, 아릴알카닐, 아릴알케닐 또는 아릴알키닐의 명명법이 사용된다. 아릴알킬 기는 C₇₋₁₆ 아릴알킬일 수 있고, 예를 들어, 아릴알킬 기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 C₁₋₆ 이고, 아릴 모이어티는 C₆₋₁₀이다. 아릴알킬 기는 C₇₋₁₆ 아릴알킬일 수 있고, 예컨대 아릴알킬 기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 C₁₋₆이고, 아릴 모이어티는 C₆₋₁₀이다. 아릴알킬 기는 C₇₋₉ 아릴알킬일 수 있고, 여기서 알킬 모이어티는 C₁₋₃ 알킬일 수 있고, 아릴 모이어티는 페닐일 수 있다. 아릴알킬 기는 C₇₋₁₆ 아릴알킬, C₇₋₁₄ 아릴알킬, C₇₋₁₂ 아릴알킬, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₇₋₈ 아릴알킬, 또는 벤질일 수 있다.
- [0040] "아비박탐 유도체"는 화학식 (1)의 아비박탐 유도체, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 수화물, 그의 용매화물, 또는 상기의 임의의 조합을 지칭한다. 화학식 (1)의 아비박탐 유도체는 화학식 (1)의 범주 내의 아속 및 구체적 화합물을 포함한다. 경구로 투여시, 아비박탐 유도체는 환자의 혈장에 아비박탐을 제공한다.
- [0041] "아비박탐 등가량(equivalent)"은 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체 중의 아비박탐의 양을 지칭한다. 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체는 위장관 내에서 흡수되고, 체순환으로 아비박탐을 방출한다. 아비박탐 유도체는 위장관으로부터의 아비박탐의 흡수를 증강시키는 프로모이어티를 포함한다. 아비박탐은 265.25 Da의 분자량을 갖고, 상응하는 아비박탐 유도체는 프로모이어티로 인해 더 큰 분자량을 가질 것이다. 예를 들어, 아비박탐 유도체 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트는 393.41 Da의 분자량을 갖는다. 따라서, 이 아비박탐 유도체는 0.674 아비박탐 등가량을 포함한다. 경구로 투여되는 경우에, 100% 생체이용률 및 100% 생체내 전환 효율을 가정하여, 아비박탐 유도체 1 mg는 환자의 체순환에서 0.674 mg 아비박탐을 제공할 것이다. 특정한 아비박탐 유도체에 의해 제공되는 아비박탐 등가량은, 적어도 부분적으로, 특정한 아비박탐 유도체의 경구 생체이용률에

영향을 미치는 인자, 예컨대 예를 들어 위장관에서의 아비박탐 유도체의 안정성, 체순환으로의 흡수 정도, 및 체순환에서의 아비박탐 유도체의 아비박탐으로의 전환 효율에 좌우될 것이다. 퍼센트 경구 생체이용률은 이들 다중 인자를 나타낸다. 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체는 인간과 같은 환자에서 예를 들어 20%F 초과, 30% 초과, 40%F 초과, 50%F 초과, 또는 60%F 초과와 경구 생체이용률을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 25%의 경구 생체이용률을 갖는 아비박탐 유도체 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트의 1 mg 용량은 환자의 체순환에서 0.25 mg 아비박탐을 제공할 수 있다.

[0042] "생체이용률"은 환자에게 약물 또는 그의 전구약물을 투여한 후 환자의 체순환에 도달하는 약물의 속도 및 양을 지칭하고, 예를 들어 약물에 대한 혈장 농도-대-시간 프로파일을 평가함으로써 결정될 수 있다. 혈장 또는 혈액 농도-대-시간 곡선을 특징화하는데 유용한 파라미터는 곡선하 면적 (AUC), 최대 농도까지의 시간 (T_{max}), 및 최대 약물 농도(C_{max})를 포함하며, 여기서 C_{max} 는 환자에게 약물 또는 약물 형태의 용량을 투여한 후의 환자의 혈장 중 약물의 최대 농도이고, T_{max} 는 환자에게 약물 또는 약물 형태의 용량을 투여한 후의 환자의 혈장 중 약물의 최대 농도 (C_{max})까지의 시간이다.

[0043] "경구 생체이용률" (F%)은 정맥내로 전달되는 상응하는 용량과 비교하여 체순환에 도달하는 경구로 투여된 약물의 분율을 지칭한다.

[0044] 본 개시내용에 의해 제공된 "화합물" 및 모이어티는 이들 화학식 내의 임의의 구체적 화합물을 포함한다. 화합물은 그의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 확인될 수 있다. 화합물은 켐바이오드로우(ChemBioDraw) 프로페셔널 버전 17.1.0.105 (19) (캠브리지소프트(CambridgeSoft), 매사추세츠주 캠브리지) 명명법/구조 프로그램을 사용하여 명명하였다. 화학 구조와 화학 명칭이 상충되는 경우, 화학 구조가 화합물의 실체를 결정짓는다. 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 입체생성 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체), 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 회전장애이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 전체적으로 또는 부분적으로 상대적 배위로 도식된 본 명세서의 범주 내의 임의의 화학 구조는 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 비롯한 예시된 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체를 포괄한다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 분리 기법 또는 키랄 합성 기법을 이용하여, 이들의 거울상이성질체 또는 입체이성질체 성분으로 분리될 수 있다.

[0045] 본 개시내용에 의해 제공된 화합물 및 모이어티는 화합물 및 모이어티의 광학 이성질체, 그의 라세미체, 및 그의 다른 혼합물을 포함한다. 이러한 실시양태에서, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 비대칭 합성에 의해 또는 라세미체의 분해에 의해 획득될 수 있다. 라세미체의 분해는, 예를 들어 통상의 방법, 예컨대 분해제의 존재 하의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 고정상을 갖는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 칼럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 또한, 화합물은 단일 기하 이성질체로서 이중 결합을 갖는 화합물의 (Z)- 및 (E)-형태 (또는 시스- 및 트랜스-형태) 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0046] 화합물 및 모이어티는 또한 엔올 형태, 케토 형태, 및 그의 혼합물을 포함한 여러 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포괄할 수 있다. 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태, 예컨대 수화 형태로 존재할 수 있다. 특정 화합물은 다중 결정질, 공-결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 화합물은 그의 제약상 허용되는 염, 또는 상기 중 임의의 것의 유리 산 형태의 제약상 허용되는 용매화물, 뿐만 아니라 상기 중 임의의 것의 결정질 형태를 포함한다.

[0047] "시클로알킬"은 포화 또는 부분 불포화 시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬 기는 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₅ 시클로알킬, C₅₋₆ 시클로알킬, 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실일 수 있다. 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 선택될 수 있다.

[0048] "시클로알킬알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬알킬 기는 C_{4-30} 시클로알킬알킬일 수 있고, 예를 들어, 시클로알킬알킬 기의 알킬 moiety는 C_{1-10} 이고, 시클로알킬알킬 moiety의 시클로알킬 moiety는 C_{3-20} 이다. 시클로알

킬알킬 기는 C_{4-20} 시클로알킬알킬일 수 있고, 예를 들어, 시클로알킬알킬 기의 알카닐, 알케닐, 또는 알키닐 모이어티는 C_{1-8} 이고, 시클로알킬알킬 기의 시클로알킬 모이어티는 C_{3-12} 이다. 시클로알킬알킬은 C_{4-9} 시클로알킬알킬일 수 있고, 여기서 시클로알킬알킬 기의 알킬 모이어티는 C_{1-3} 알킬이고, 시클로알킬알킬 기의 시클로알킬 모이어티는 C_{3-6} 시클로알킬이다. 시클로알킬알킬 기는 C_{4-12} 시클로알킬알킬, C_{4-10} 시클로알킬알킬, C_{4-8} 시클로알킬알킬, 및 C_{4-6} 시클로알킬알킬일 수 있다. 시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸 ($-\text{CH}_2\text{-시클로-}\text{C}_3\text{H}_5$), 시클로펜틸메틸 ($-\text{CH}_2\text{-시클로-}\text{C}_5\text{H}_9$), 또는 시클로헥실메틸 ($-\text{CH}_2\text{-시클로-}\text{C}_6\text{H}_{11}$)일 수 있다. 시클로알킬알킬 기는 시클로프로필에테닐 ($-\text{CH=CH-시클로-}\text{C}_3\text{H}_5$), 또는 시클로펜틸에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{C-시클로-}\text{C}_5\text{H}_9$)일 수 있다.

[0049] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "시클로알킬헤테로알킬"은 알킬 기의 탄소 원자 (및 특정의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상이 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기 또는 기들로 대체되고, 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 시클로알킬 기로 대체된 헤테로알킬 기를 지칭한다. 시클로알킬헤테로알킬에서, 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{-CH}_3)\text{-}$, $-\text{SO}-$, 및 $-\text{SO}_2\text{-}$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{NH}-$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 이다.

[0050] "시클로알킬옥시"는 R이 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬인 라디칼 $-\text{OR}$ 을 지칭한다. 시클로알킬옥시 기의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시를 포함한다. 시클로알킬옥시 기는 C_{3-6} 시클로알킬옥시, C_{3-5} 시클로알킬옥시, C_{5-6} 시클로알킬옥시, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 또는 시클로헥실옥시일 수 있다.

[0051] "질환"은 상기 중 임의의 것의 질환, 장애, 상태 또는 증상을 지칭한다.

[0052] "헤테로알콕시"는 탄소 원자 중 1개 이상이 헤테로원자로 대체된 알콕시 기를 지칭한다. 헤테로알콕시 기는, 예를 들어 C_{1-6} 헤테로알콕시, C_{1-5} 헤테로알콕시, C_{1-4} 헤테로알콕시, 또는 C_{1-3} 헤테로알콕시일 수 있다. 헤테로알콕시에서, 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{SO}_2\text{-}$, 및 $-\text{SO}_2\text{-}$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{NH}-$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{NH}-$ 이다. 헤테로알콕시 기는 C_{1-6} 헤테로알콕시, C_{1-5} 헤테로알콕시, C_{1-4} 헤테로알콕시, 또는 C_{1-3} 헤테로알콕시일 수 있다.

[0053] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "헤테로알킬"은 탄소 원자 (및 특정의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상이 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기 또는 기들로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 헤테로원자 기의 예는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{O}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $=\text{N}-\text{N}=$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}-$, $-\text{PR}-$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}-$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}-$, $-\text{POR}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2\text{-}$, $-\text{Sn}(\text{R})_2\text{-}$ 등을 포함하고, 여기서 각각의 R은 수소, C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{6-12} 아릴, 치환된 C_{6-12} 아릴, C_{7-18} 아릴알킬, 치환된 C_{7-18} 아릴알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{3-7} 헤테로시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬, C_{6-12} 헤테로아릴, 치환된 C_{6-12} 헤테로아릴, C_{7-18} 헤테로아릴알킬 및 치환된 C_{7-18} 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 헤테로원자 기에서의 각각의 R은 독립적으로 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 헤테로알킬에 대한 언급은 탄소 원자 (및 특정 회합된 수소 원자) 중 적어도 1개가 헤테로원자로 대체된 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 헤테로알킬은 5개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 기, 4개의 탄소 원자 및 2개의 헤테로원자를 갖는 기 등을 포함한다. 헤테로알킬에서, 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{-CH}_3)\text{-}$, $-\text{SO}-$, 및 $-\text{SO}_2\text{-}$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{NH}-$ 로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 일 수 있다. 헤테로알킬 기는 C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-5} 헤테로알킬, 또는 C_{1-4} 헤테로알킬, 또는 C_{1-3} 헤테로알킬일 수 있다.

[0054] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "헤테로아릴"은 모 헤테로방향족 고리계의 단일 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 헤테로방향족 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴은 방향족 또는 비-방향족일 수 있는 적어도 1개의 다른 고리에 융합된 적어도 1개의 헤테로방향족 고리를 갖는 다중 고리계를 포괄한다. 예를 들어, 헤테로아릴은 1개의 고리가 헤테로방향족이고 제2 고리가 헤테로시클로알킬 고리인 비시클릭 고리를 포괄한다. 고리 중 단지 1개가 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 이러한 융합된 비시클릭 헤테로아릴 고리계의 경우에, 라디칼 탄소는 방향족 고리에 또는 헤테로시클로알킬 고리에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기

내의 N, S 및 O 원자의 총 수가 1을 초과하는 경우에, 헤테로원자는 서로 인접하거나 인접하지 않을 수 있다. 헤테로아릴 기 내의 헤테로원자의 총 수는 2개 이하이다. 헤테로아릴에서, 헤테로원자 기는 -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -S(O)-, 및 -SO₂-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 및 -NH-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 또는 -NH-일 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, C₅₋₉ 헤테로아릴, C₅₋₈ 헤테로아릴, C₅₋₇ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅ 헤테로아릴, 또는 C₆ 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.

[0055] 적합한 헤테로아릴 기의 예는 아크리딘, 아르스인돌, 카르바졸, α-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐, 티아졸리딘 또는 옥사졸리딘으로부터 유도된 기를 포함한다. 헤테로아릴 기는 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 또는 피라진으로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴은 C₅ 헤테로아릴일 수 있고, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴 또는 이속사졸릴로부터 선택될 수 있다. 헤테로아릴은 C₆ 헤테로아릴일 수 있고, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐로부터 선택될 수 있다.

[0056] "헤테로아릴알킬"은 탄소 원자 (및 특정의 회합된 수소 원자) 중 1개가 헤테로원자로 대체된 아릴알킬 기를 지칭한다. 헤테로아릴알킬 기는, 예를 들어 C₆₋₁₆ 헤테로아릴알킬, C₆₋₁₄ 헤테로아릴알킬, C₆₋₁₂ 헤테로아릴알킬, C₆₋₁₀ 헤테로아릴알킬, C₆₋₈ 헤테로아릴알킬, C₇ 헤테로아릴알킬 또는 C₆ 헤테로아릴알킬일 수 있다. 헤테로아릴알킬에서, 헤테로원자 기는, 예를 들어, -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO-, 및 -SO₂-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 및 -NH-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 또는 -NH-일 수 있다.

[0057] 그 자체로서의 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 "헤테로시클로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자 (및 특정 회합된 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 라디칼; 또는 1개 이상의 탄소 원자 (및 특정 회합된 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체되어 고리계가 휘켈(Hueckel)-규칙을 위반하도록 하는 모 방향족 고리계를 지칭한다. 탄소 원자(들)를 대체하는 헤테로원자의 예는 N, P, O, S 및 Si를 포함한다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 에폭시드, 아지린, 티이란, 이미다졸리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘 및 퀴누클리딘으로부터 유래된 기를 포함한다. 헤테로시클로알킬은 C₅ 헤테로시클로알킬일 수 있고, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 독솔라닐 및 디티올라닐로부터 선택될 수 있다. 헤테로시클로알킬은 C₆ 헤테로시클로알킬일 수 있고, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리지닐, 옥사지닐, 디티아닐 및 디옥사닐로부터 선택될 수 있다. 헤테로시클로알킬 기는 C₃₋₆ 헤테로시클로알킬, C₃₋₅ 헤테로시클로알킬, C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, C₅ 헤테로시클로알킬 또는 C₆ 헤테로시클로알킬일 수 있다. 헤테로시클로알킬에서, 헤테로원자 기는 -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO-, 및 -SO₂-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 및 -NH-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 또는 -NH-일 수 있다.

[0058] "헤테로시클로알킬알킬"은 시클로알킬 고리의 1개 이상의 탄소 원자 (및 특정의 회합된 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된 시클로알킬알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬알킬은, 예를 들어 C₄₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬, C₄₋₁₀ 헤테로시클로알킬알킬, C₄₋₈ 헤테로시클로알킬알킬, C₄₋₆ 헤테로시클로알킬알킬, C₆₋₇ 헤테로시클로알킬알킬, 또는 C₆ 헤테로시클로알킬알킬 또는 C₇ 헤테로시클로알킬알킬일 수 있다. 헤테로시클로알킬알킬에서, 헤테로원자 기는 -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO-, 및 -SO₂-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 및 -NH-로부터 선택될 수 있거나, 또는 헤테로원자 기는 -O- 또는 -NH-일 수 있다.

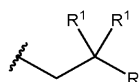
[0059] "모 방향족 고리계"는 4n+2개의 전자를 갖는 시클릭 공액 π (파이) 전자계 (휘켈 규칙)를 갖는 불포화 시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 예를 들어, 플루오렌, 인단, 인텐 또는 페날렌과 같은, 고리 중 1개 이상이 방향족이고 고리 중 1개 이상이 포화 또는 불포화인 융합된 고리계가 "모 방향족 고리계"의 정의 내에 포함된다. 모 방향족 고리계의 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥

타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아텐, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌을 포함한다.

[0060] "수화물"은 물이 화학량론적 비율로 결정 격자에 혼입되어 부가물의 형성을 초래하는 화합물을 지칭한다. 수화물의 제조 방법은, 예를 들어 수증기를 함유하는 분위기에서의 저장, 물을 포함하는 투여 형태, 또는 상용 제약 가공 단계, 예컨대 예를 들어 물 또는 혼합 수성 용매로부터의 결정화, 동결건조, 습윤 과립화, 수성 필름 코팅, 또는 분무 건조를 포함한다. 수화물은 또한, 특정 상황 하에, 수증기에 노출시 또는 물 중 무수 물질의 현탁시 결정질 용매화물로부터 형성될 수 있다. 수화물은 또한 하나 초과의 형태로 결정화되어 수화물 다형성을 생성할 수 있다. 화합물은, 예를 들어 1수화물, 2수화물 또는 3수화물일 수 있다.

[0061] "대사 중간체"는 모 화합물의 대사에 의해 생체내에서 형성되고, 추가로 생체내에서 반응하여 활성제를 방출하는 화합물을 지칭한다. 화학식 (1)의 화합물은 생체내에서 대사되어 아비박탐 ([2S,5R]-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 히드로젠 술페이트)을 제공하는 비-β-락탐 β-락타마제 억제제 아비박탐의 보호된 술포네이트 친핵성 전구약물이다. 대사 중간체는 친핵성 고리화를 거쳐 아비박탐 및 하나 이상의 반응 생성물을 방출한다. 반응 생성물 또는 대사물이 독성이 아닌 것이 바람직하다.

[0062] "네오펜틸"은 메틸렌 탄소가 3개의 비-수소 치환기에 결합된 탄소 원자에 결합된 라디칼을 지칭한다. 비-수소 치환기의 예는 탄소, 산소, 질소 및 황을 포함한다. 각각의 3개의 비-수소 치환기는 탄소일 수 있다. 3개의 비-수소 치환기 중 2개는 탄소일 수 있고, 제3 비-수소 치환기는 산소 및 질소로부터 선택될 수 있다. 네오펜틸 기는 하기 구조를 가질 수 있다:



[0063] 여기서 각각의 R^1 및 R은 화학식 (1)에서와 같이 정의될 수 있다.

[0065] "모 방향족 고리계"는 공액 π 전자계를 갖는 불포화 시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 예를 들어, 플루오렌, 인단, 인덴 및 페날렌과 같은, 고리 중 1개 이상이 방향족이고 고리 중 1개 이상이 포화 또는 불포화인 융합된 고리계가 "모 방향족 고리계"의 정의 내에 포함된다. 모 방향족 고리계의 예는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아텐, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌을 포함한다.

[0066] "모 헤테로방향족 고리계"는 1개 이상의 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자)가 방향족계의 연속적 π -전자계 특징 및 휘켈 규칙에 상응하는 π -전자의 수 ($4n+2$)를 유지하는 방식으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 독립적으로 대체된 방향족 고리계를 지칭한다. 탄소 원자를 대체하는 헤테로원자의 예는 N, P, O, S 및 Si를 포함한다. 예를 들어, 아르스인돌, 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린 및 크산텐과 같은, 고리 중 1개 이상이 방향족이고 고리 중 1개 이상이 포화 또는 불포화인 융합된 고리계가 "모 헤테로방향족 고리계"의 정의 내에 포함된다. 모 헤테로방향족 고리계의 예는 아르스인돌, 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐, 티아졸리딘 및 옥사졸리딘을 포함한다.

[0067] "환자"는 포유동물, 예를 들어 인간을 지칭한다.

[0068] "제약상 허용되는"은 동물, 보다 특히 인간에게 사용하기 위해 연방 또는 주 정부 관리기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 실려있는 것을 지칭한다.

[0069] "제약상 허용되는 염"은, 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 갖는, 화합물의 염을 지칭한다. 이러한 염은 무기 산 및 모 화합물 내의 1개 이상의 양성자화가능한 관능기, 예컨대 1급, 2급 또는 3급 아민으로 형성된 산 부가염을 포함한다. 무기 산의 예는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염은 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산,

말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤콘산을 사용하여 형성될 수 있다. 염은 모 화합물에 존재하는 1개 이상의 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온, 또는 그의 조합에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 및 N-메틸글루카민과 배위되는 경우에 형성될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염일 수 있다. 제약상 허용되는 염은 나트륨 염일 수 있다. 2개 이상의 이온화가능한 기를 갖는 화합물에서, 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 반대이온, 예컨대 이-염, 예를 들어 디히드로클로라이드 염을 포함할 수 있다.

[0070] 용어 "제약상 허용되는 염"은 수화물 및 다른 용매화물, 뿐만 아니라 결정질 또는 비-결정질 형태의 염을 포함한다. 특정한 제약상 허용되는 염이 개시되는 경우에, 히드로클로라이드 염과 같은 특정한 염이 염의 예이고, 다른 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술을 사용하여 형성될 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 기술을 사용하여 제약상 허용되는 염을 상응하는 화합물, 유리 염기 및/또는 유리 산으로 전환시킬 수 있을 것이다. 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 에스테르를 포함할 수 있다.

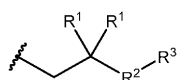
[0071] "제약상 허용되는 비히클"은, 본 개시내용에 의해 제공된 화합물이 환자에게 투여될 수 있고 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며 치료 유효량의 화합물을 제공하기에 충분한 용량으로 투여되는 경우에 비-독성인, 제약상 허용되는 희석제, 제약상 허용되는 아주반트, 제약상 허용되는 부형제, 제약상 허용되는 담체, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 지칭한다.

[0072] "제약 조성물"은 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클을 지칭하며, 이를 사용하여 환자에게 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염이 투여된다.

[0073] "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 장애를 획득할 위험의 감소를 지칭하며 (즉, 질환에 노출되거나 또는 그에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 증상을 경험하거나 이를 나타내지 않는 환자에서 질환의 임상 증상 중 적어도 하나가 발생하지 않도록 함), "예방하는" 또는 "예방"은 화합물을 예방 방식으로 사용함으로써 질환의 증상을 감소시키는 것을 지칭한다. 장애의 질환의 예방 또는 예방을 위한 치료제의 적용은 예방으로서 공지되어 있다.

[0074] "전구약물"은 활성 약물을 방출하기 위해 신체 내에서의 변환을 필요로 하는 약물 분자의 유도체를 지칭한다. 전구약물은 반드시 아니지만 빈번하게 모 약물로 전환될 때까지 약리학적으로 불활성이다. 화학식 (1)의 아비박탐 유도체는 아비박탐의 전구약물이다.

[0075] "프로모이어티"는 명시된 사용 조건 하에 절단가능한 결합(들)을 통해 약물, 전형적으로 약물의 관능기에 결합된 기를 지칭한다. 약물과 프로모이어티 사이의 결합(들)은 효소적 또는 비-효소적 수단에 의해 절단될 수 있다. 사용 조건 하에, 예를 들어 환자에게 투여 후, 약물과 프로모이어티 사이의 결합(들)은 절단되어 모 약물을 방출할 수 있다. 프로모이어티의 절단은 예컨대 가수분해 반응을 통해 자발적으로 진행될 수 있거나, 또는 또 다른 작용제에 의해, 예컨대 효소에 의해, 광에 의해, 산에 의해, 또는 물리적 또는 환경적 파라미터의 변화 또는 그에 대한 노출, 예컨대 온도 또는 pH의 변화에 의해 촉매되거나 유도될 수 있다. 작용제는 사용 조건, 예컨대 전구약물이 투여되는 환자의 체순환에 존재하는 효소 또는 위의 산성 조건에 대해 내인성일 수 있거나, 또는 작용제는 외인성으로 공급될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 경우, 프로모이어티는 하기 구조를 가질 수 있다:



[0076] 여기서 R^1 , R^2 , 및 R^3 는 화학식 (1)에 대해 정의된 바와 같다.

[0078] 표현 " R^2 는 단일 결합으로부터 선택된다"에서 "단일 결합"은 R^2 이 단일 결합 (-)인 모이어티를 지칭한다. 예를

들어, 구조 $-C(R^1)_2-R^2-R^3$ 을 갖는 모이어티에서, R^2 가 단일 결합인 경우에, $-R^2$ -는 단일 결합 "-"에 상응하고, 모이어티는 구조 $-C(R^1)_2-R^3$ 을 갖는다.

[0079] "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 환자에게 무해한 것으로 공지된, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 물, 에탄올 등이다. 화합물 또는 화합물의 모이어티 및 용매의 분자 복합체는 비-공유 분자내 힘, 예컨대 예를 들어 정전기력, 반 데르 발스 힘 또는 수소 결합에 의해 안정화될 수 있다. 용어 "수화물"은 1개 이상의 용매 분자가 물인 용매화물을 지칭한다. 용매화물의 제조 방법은, 예를 들어 용매를 함유하는 분위기에서의 저장, 용매를 포함하는 투여 형태, 또는 상용 제약 가공 단계, 예컨대 예를 들어 결정화 (즉, 용매 또는 혼합 용매로부터의 결정화) 증기 확산을 포함한다. 용매화물은 또한 특정 상황 하에 용매에 노출시 또는 용매 중 물질의 현탁시 다른 결정질 용매화물 또는 수화물로부터 형성될 수 있다. 용매화물은 1종 초과로 형태로 결정화되어 용매화물 다형성을 생성할 수 있다.

[0080] "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 동일하거나 상이한 치환기(들)로 독립적으로 대체된 기를 지칭한다. 각각의 치환기는 독립적으로 듀테리오, 할로젠, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, -COOR, -NR₂, 및 -CONR₂로부터 선택될 수 있고; 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다. 각각의 치환기는 독립적으로 듀테리오, 할로젠, -NH₂, -OH, C₁₋₃ 알콕시, 및 C₁₋₃ 알킬, 트리플루오로메톡시, 및 트리플루오로메틸로부터 선택될 수 있다. 각각의 치환기는 독립적으로, 예를 들어 듀테리오, -OH, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택될 수 있다. 각각의 치환기는, 예를 들어, 듀테리오, C₁₋₃ 알킬, =O, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 및 페닐로부터 선택될 수 있다. 각각의 치환기는, 예를 들어, 듀테리오, -OH, -NH₂, C₁₋₃ 알킬, 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 선택될 수 있다.

[0081] 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질환 또는 장애의 임상 증상 중 적어도 하나를 정지 또는 호전시키거나, 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나를 획득할 위험을 감소시키거나, 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생을 감소시키거나, 또는 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생 위험을 감소시키는 것을 지칭한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 질환으로부터 발생하는 하나 이상의 증상을 완화시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 예컨대 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 확산을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 재발을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 부분 또는 전체 완화를 제공하는 것, 질환을 치료하는데 요구되는 하나 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것을 지칭한다.

[0082] "치료하는" 또는 "치료"는 또한 질환을 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 억제하는 것, 및 환자에게 식별가능하거나 또는 식별가능하지 않을 수 있는 적어도 1종의 물리적 파라미터 또는 징후를 억제하는 것을 지칭한다. "치료하는" 또는 "치료"는 또한 환자가 아직 질환의 증상을 경험하거나 나타내지 않을지라도 질환 또는 장애에 노출되거나 또는 그에 걸리기 쉬울 수 있는 환자에서 질환 또는 그의 적어도 1종 이상의 증상의 발생을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0083] "치료 유효량"은 질환 또는 질환의 임상 증상 중 적어도 하나를 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우에 질환 또는 그의 증상의 이러한 치료에 영향을 미치기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은, 예를 들어 화합물, 질환 및/또는 질환의 증상, 질환 및/또는 질환 또는 장애의 증상의 중증도, 치료될 환자의 연령, 체중 및/또는 건강, 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 임의의 주어진 경우에 적절한 양은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 확인되거나 또는 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0084] "치료 유효 용량"은 환자에서 질환 또는 장애의 유효 치료를 제공하는 용량을 지칭한다. 치료 유효 용량은 화합물마다 및 환자마다 달라질 수 있고, 환자의 상태 및 전달 경로와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효 용량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 상용 약리학적 절차에 따라 결정될 수 있다.

[0085] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우에 질환을 치료하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은, 예를 들어 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 환자의 연령, 체중, 흡수, 분포, 대사 및 배설에 따라 달라질 것이다. 박테리아 감염과 관련하여, 치료 유효량은 환자에 존재하는 박테리아의 총수를 감소시키고/거나 박테리아의 성장 속도를 늦추기에 충분한 양을 포함할 수 있다. 치료 유효량은

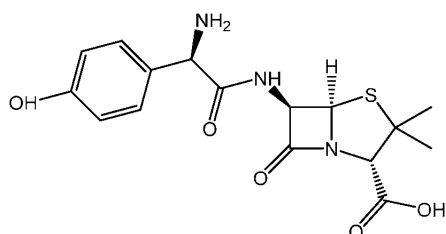
박테리아 감염의 재발을 방지하거나 지연시키기에 충분한 양일 수 있다. 치료 유효량은 박테리아 세포의 수를 감소시키고/거나; 박테리아 세포 증식을 어느 정도까지 억제, 지연, 둔화시키고, 바람직하게는 정지시키고/거나; 박테리아 감염의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키고/거나; 박테리아 감염과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도까지 완화시킬 수 있다.

- [0086] "동시 투여"는 조합 요법에서의 제1 투여 및 제2 투여가 30분 미만, 예컨대 15분 미만, 10분 미만, 5분 미만, 또는 1분 미만의 시간 간격 내에 수행되는 것을 의미한다. 예를 들어, 2종의 치료 활성 화합물은 단일 투여 형태로 또는 2종의 개별 투여 형태로 동시에 투여될 수 있다.
- [0087] "순차적 투여"는 제1 투여 및 제2 투여가 예를 들어 30분 초과, 60분 초과 또는 120분 초과 시간 간격 내에 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 2종의 치료 활성 화합물은 2종의 개별 투여 형태로 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0088] "비히클"은 화합물과 함께 환자에게 투여되는 희석제, 부형제 또는 담체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 비히클은 제약상 허용된다.
- [0089] "MIC"는 특정 시간의 인큐베이션 후에, 예를 들어 밤새 인큐베이션 후에 미생물의 성장, 예컨대 가시적 성장을 억제할 항미생물제의 최소 억제 농도를 지칭한다. MIC₉₀ 및 MIC₅₀은 시험 방법을 사용하여 특정 항미생물제 또는 항미생물제의 조합물에 대한 박테리아 단리물의 코호트의 시험관내 감수성을 평가하는데 사용되는 측정 기준이다. MIC₉₀ 및 MIC₅₀ 값은 각각 단리물의 90% 및 50%가 억제되는 항생제의 최저 농도를 지칭한다. MIC₉₀은 밤새 인큐베이션 후에 미생물 단리물의 90%의 성장이 억제되는 항생제의 최저 농도로서 정의될 수 있다. MIC₅₀은 밤새, 예컨대 12시간 인큐베이션 후에 미생물 단리물의 50%의 성장이 억제되는 항생제의 최저 농도로서 정의될 수 있다.
- [0090] "약동학" (PK)은 특정한 투여 요법으로부터 생성된 혈장 중 약물 농도의 시간 경과를 지칭한다.
- [0091] "약역학" (PD)은 혈장 중 약물 농도와 생성된 약리학적 효과 사이의 관계를 지칭한다.
- [0092] 항미생물제에 대한 "PK/PD 지수"는 정박테리아, 1-log 사멸 또는 2-log 사멸로서 표현되는 약역학의 파라미터이고, 주어진 박테리아 단리물의 MIC에 대해 조정되는 노출-반응 관계 (PK/PD)를 구성하는 약동학과 연관된다. 효능과 연관된 가장 흔한 PK/PD 척도는 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) 대 MIC 비 (AUC:MIC), 피크 농도 (C_{max}) 대 MIC 비 (C_{max}:MIC), 약물 농도가 투여 간격에 걸쳐 MIC를 초과하는 시간의 백분율 (T>MIC), 및 약물 농도가 농도 역치를 초과하는 시간의 백분율 (T>C_t)이다. 유리 또는 미결합 또는 미생물학적 활성 약물을 반영하기 위해, PK/PD 지수를 혈장 단백질 결합에 대해 보정하고, fAUC:MIC, fC_{max}:MIC, fT>MIC 및 fT>C_t로서 표현할 수 있다.
- [0093] 이제, 화합물, 조성물 및 방법의 특정 실시양태를 상세히 참조한다. 개시된 실시양태는 청구범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 반대로, 청구범위는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0094] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 경구로 투여되는 경우에 박테리아 감염, 예컨대 미코박테리아 감염을 치료하기 위해 환자의 혈장 중에 치료 유효량의 아목시실린 및 아비박탐을 제공하는 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함한다.
- [0095] 본 개시내용에 의해 제공된 방법은 미코박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 미코박테리아 감염을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0096] 미코박테리아, 예컨대 엠. 압세스수스(*M. abscessus*) 또는 엠. 울세란스(*M. ulcerans*)의 아목시실린에 대한 감수성은 β-락타마제 억제제의 부재 하에 매우 낮다. [Dubee et al., J Antimicrob Chemother. 2015 70:1051-8; Arenaz-Callao et al., PLoS Negl Trop Dis. 2019. 13:e0007126]. 그러나, 아비박탐은 아목시실린을 강화시키고, 시험관내 발견 방법을 이용하여 MIC를 8 μg/mL 내지 16 μg/mL 이하의 농도로 저하시킨다. 이들 감수성 방법은 최적화되지 않았고, 방법의 변형은 훨씬 더 낮은 MIC 값을 유도할 수 있다. 아목시실린 및 다른 β-락탐 항생제의 효능은 약물 유리 시간 >MIC에 의해 유도된다. 통상적으로, MIC 초과 시간의 백분율은 박테리아 중 및 β-락탐 항생제에 따라 약 30% 내지 6%가 되도록 요구된다. 드 벨데(de Velde) 등은 500 mg 내지 1000 mg 농도의 아목시실린의 투여 요법이 투여 간격 사이에 8 μg/mL의 MIC를 넘는 지속적인 혈액 수준을 달성할 수 있음을 보여준다. [de Velde, J Antimicrob Chemother. 2016. 71:2909-17]. 다른 비-미코박테리아 병원체에 대해 시험할 때 아목시실린에 대한 감수성 중단점은 8 μg/mL이고, 중간 균주에 대해서는 16 μg/mL이다.

[Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2019. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - Twenty-Ninth Informational Supplement. CLSI Document M100S; PA, USA].

[0097] 이들 발견은 경구 아목시실린 및 경구 아비박탐 전구약물에 기초한 치료가 가능하다는 것을 시사한다. 이러한 치료는 8 $\mu\text{g/mL}$ 내지 16 $\mu\text{g/mL}$ 또는 그 미만의 MIC로 균주에 의한 감염을 제거하기 위해 시간 경과에 따라 지속적인 수준의 아목시실린을 전달해야 한다 (MIC를 결정하는 시험관내 방법은 아직 개발되지 않았으므로, 값은 훨씬 더 낮을 수 있음). 이 투여 요법은 Q6h까지 빈번한 경구 투여를 필요로 할 수 있다. MIC의 이러한 범위는 미코박테리아 감염을 치료할 때 세폭시틴 또는 이미페넴에 대해 사용된 것과 유사하고, 만일 아목시실린의 MIC가 유사하다면, 전구약물로의 아비박탐의 경구 전달과 조합하여 미코박테리아 감염을 치료하는데 효과적일 수 있는 경구 아목시실린 치료 요법을 설계하는 것이 가능할 것임을 시사한다. 효능과 연관된 % 유리 농도의 값이 미코박테리아 감염 및 아목시실린에 대해서는 알려져 있지 않지만, 8 $\mu\text{g/mL}$ 내지 16 $\mu\text{g/mL}$ 또는 그 미만의 범위인 MIC의 경우, q6h, q8h 또는 q12h로 투여되는 500 mg, 875 mg 또는 1000 mg의 아목시실린의 투여 요법이 효능을 유도하고 감염을 제거할 수 있음을 예측할 수 있다. 미코박테리아에서 아목시실린의 MIC가 훨씬 더 높을 수 있기 때문에 (Dubee et al., J Antimicrob Chemother. 2015 70:1051-8), 아비박탐의 경구 전달은 경구로 투여된 아목시실린의 효력을 효과적으로 증가시킬 것이다. 아목시실린은 약물의 안전성에 기반한 장기간 요법에 매우 적합하다.

[0098] 아목시실린은 β -락탐 항생제의 부류에 속한다. 아목시실린, (1S,4S,7S)-7-((R)-2-아미노-2-(4-히드록시페닐)아세트아미도)-3,3-디메틸-2-티아-6-아자비시클로[3.2.0]헵탄-4-카복실산은 하기 구조를 갖는다:



[0099]

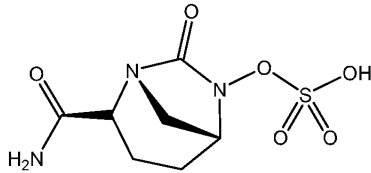
[0100] β -락탐은 펩티드 전이로 불리는 과정을 억제하는 페니실린-결합 단백질에 결합함으로써 작용하여, 박테리아 세포벽에서 자가용해 효소의 활성화로 이어진다. 이러한 과정은 세포벽의 용해, 및 이에 따른 박테리아 세포의 파괴로 이어진다. 이러한 유형의 활성화는 살박테리아 사멸로 지칭된다.

[0101] 아목시실린은 그람-양성 박테리아 및 그람-음성 박테리아, 예컨대 대부분의 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 종, 예컨대 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 엔테로코쿠스(*Enterococcus*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 일부 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 악티노미세스(*Actinomyces*), 클로스트리디알(*Clostridial*) 종, 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 및 코리네박테리아(*Corynebacteria*)에 의해 유발된 감염을 치료하는데 사용된다.

[0102] 아목시실린은 비노생식관 감염, 귀, 코 및 인후 감염, 하기도 감염, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*) 감염, 인두염, 편도염, 및 피부 및 피부 구조 감염의 치료에 대해 FDA 승인을 받았다. 아목시실린은 급성 박테리아성 비부비동염에 대한 감염성 미국 질환 학회 (IDSA)에 의한 1차 치료로서 및 지역사회 획득 폐렴에 대한 치료 중 하나로서 권장된다.

[0103] 아목시실린은 β -락타마제 억제제, 예컨대 클라불란산 및 숄박탐과 조합하여 투여될 수 있다. 이들 β -락타마제 억제제는 유기체의 페니실리나제 효소 (이는 원래 베타-락탐 고리에 대한 저항성을 유발함)의 촉매 부위에 비가역적으로 결합함으로써 작용한다. 이들 약물은 아목시실린, β -락타마제 억제제와 조합되는 경우에, 아목시실린을 페니실리나제 효소를 생산하는 유기체로 스펙트럼을 확장할 수 있다.

[0104] 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체는 하기 구조를 갖는 비- β -락탐 β -락타마제 억제제인 아비박탐 ([2S,5R]-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 히드로젠 술페이트의 술포네이트 에스테르 전구약물; (1R,2R,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 히드로젠 술페이트이다 (캠드로우 프로페셔널(ChemDraw Professional) 17.1.0.105 (19)):



[0105]

[0106]

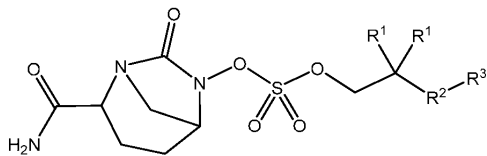
경구 투여 후 환자의 체순환에서 아비박탐의 생체이용률을 제공하는 아비박탐 유도체는 미국 특허 번호 10,085,999에 개시되어 있다.

[0107]

아비박탐 전구약물에서, 친핵성 모이어티는 히드로젠 술페이트 기에 근접하여 위치한다. 생체내에서, 친핵성 모이어티는 반응하여 아비박탐을 방출시킨다. 아비박탐은 부류 A, 부류 C 및 특정 부류 D β -락타마제의 억제제이고, 아목시실린과 조합되어 사용되는 경우에 박테리아 감염의 치료에 유용할 수 있다.

[0108]

아비박탐 유도체는 하기 화학식 (1)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 가질 수 있다:



[0109]

(1)

[0110]

여기서

[0111]

각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0112]

R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

[0113]

R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

[0114]

R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

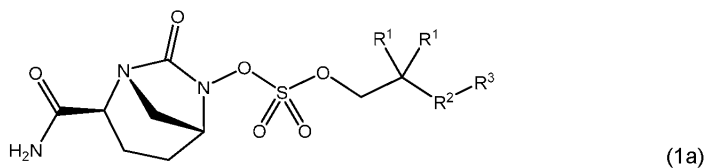
[0115]

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0116]

R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0117] 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1a)의 입체화학을 가질 수 있다:



[0118]

[0119] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

[0120] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 메틸, 에틸 또는 n-프로필일 수 있다.

[0121] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 동일할 수 있고, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이다.

[0122] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸이다.

[0123] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

[0124] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자와 함께 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리 또는 시클로헥실 고리를 형성할 수 있다.

[0125] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

[0126] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합, C_{1-2} 알칸디일 및 치환된 C_{1-2} 알칸디일로부터 선택될 수 있다.

[0127] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있다.

[0128] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

[0129] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 C_{1-2} 알칸디일 및 치환된 C_{1-2} 알칸디일로부터 선택될 수 있다.

[0130] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 메탄디일, 에탄디일, 치환된 메탄디일 또는 치환된 에탄디일일 수 있다.

[0131] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 치환된 C_{1-2} 알칸디일일 수 있고, 여기서 치환기는 -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, -COOR, -NR² 및 -CONR²로부터 선택될 수 있고; 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0132] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 치환된 C_{1-2} 알칸디일일 수 있고, 여기서 치환기는 친핵성 기일 수 있다. 예를 들어, R^2 는 치환된 C_{1-2} 알칸디일일 수 있고, 여기서 치환기는 -OH, -CF₃, -O-CF₃, -NO₂, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴)로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 R⁴는 화학식 (1)에서와 같이 정의되거나, 또는 각각의 R⁴는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택된다.

[0133] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 치환된 C_{1-2} 알칸디일일 수 있고, 여기서 치환기는 -OH, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$, 치환된 C_{5-6} 아릴, $-\text{NHR}^4$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택되고; R^4 는 화학식 (1)에서와 같이 정의되거나, 또는 각각의 R^4 는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택된다.

[0134] R^2 가 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일 또는 치환된 C_{5-6} 아렌디일인 화학식 (1)의 화합물에서, 치환기가 결합된 탄소 원자의 입체화학은 (S) 배위일 수 있다.

[0135] R^2 가 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일 또는 치환된 C_{5-6} 아렌디일인 화학식 (1)의 화합물에서, 치환기가 결합된 탄소 원자의 입체화학은 (R) 배위일 수 있다.

[0136] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_{5-6} 아렌디일 및 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일로부터 선택된다.

[0137] 화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 시클로펜타-1,3-디엔-디일, 치환된 시클로펜타-1,3-디엔-디일, 벤젠-디일 또는 치환된 벤젠-디일일 수 있다. 예를 들어, R^2 는 1,2-벤젠-디일 또는 치환된 1,2-벤젠-디일일 수 있다.

[0138] 화학식 (1)의 화합물에서, R^3 는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{R}^4$, $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택될 수 있고; 여기서 R^4 는 화학식 (1)에 대해 정의된 바와 같거나, 또는 각각의 R^4 는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택된다.

[0139] 화학식 (1)의 화합물에서, R^3 는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NH}-\text{R}^4$, 및 $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택될 수 있고; 여기서 R^4 는 화학식 (1)에서와 같이 정의되거나, 또는 각각의 R^4 는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택된다.

[0140] 화학식 (1)의 화합물에서, R^3 는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ 이고; 여기서 R^4 는 화학식 (1)에 대해 정의된 바와 같거나, 또는 각각의 R^4 는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택된다.

[0141] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 수소, C_{1-3} 알킬, C_{5-6} 시클로알킬, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{5-6} 아릴로부터 선택될 수 있다.

[0142] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 메틸, 에틸, 페닐 및 벤질로부터 선택될 수 있다.

[0143] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 수소 및 C_{1-8} 알킬로부터 선택될 수 있다.

[0144] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{7-9} 아릴알킬, C_{5-7} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{7-9} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-7} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0145] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{7-9} 아릴알킬 및 C_{5-7} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0146] 화학식 (1)의 화합물에서, R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-메톡시에틸, 메틸벤젠, 옥세탄-3-옥시-일, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 2-피롤리디닐로부터 선택될 수 있다.

[0147] 화학식 (1)의 화합물에서, R^3 는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ 일 수 있고; R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-7} 시클로알킬, C_{5-7} 헤테로시클로알킬, C_6 아릴, C_{7-9} 아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치

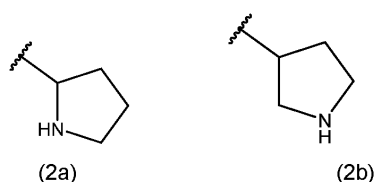
환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₆ 아릴 및 C₇₋₉ 아릴알킬로부터 선택될 수 있다.

[0148] 화학식 (1)의 화합물에서, R³은 -C(O)-O-R⁴일 수 있고; R⁴는 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₇₋₉ 아릴알킬, C₅₋₇ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 C₁₋₈ 헤테로알킬, 치환된 C₇₋₉ 아릴알킬 및 치환된 C₅₋₇ 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0149] 화학식 (1)의 화합물에서, R³은 -C(O)-O-R⁴일 수 있고; R⁴는 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₇₋₉ 아릴알킬 및 C₅₋₇ 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0150] 화학식 (1)의 화합물에서, R³은 -O-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₂-CH₃, -O-C(O)-페닐, -O-C(O)-CH₂-페닐, -S-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₂-CH₃, -S-C(O)-페닐, -S-C(O)-CH₂-페닐, -NH-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-CH₂-CH₃, -NH-C(O)-페닐, -NH-C(O)-CH₂-페닐, -O-C(O)-O-CH₃, -O-C(O)-O-CH₂-CH₃, -O-C(O)-O-페닐, -O-C(O)-O-CH₂-페닐, -S-C(O)-O-CH₃, -S-C(O)-O-CH₂-CH₃, -S-C(O)-O-페닐, -S-C(O)-O-CH₂-페닐, -NH-C(O)-O-CH₃, -NH-C(O)-O-CH₂-CH₃, -NH-C(O)-O-페닐, -NH-C(O)-O-CH₂-페닐, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-O-CH₂-CH₃, -C(O)-O-페닐, -C(O)-O-CH₂-페닐, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-S-CH₂-CH₃, -C(O)-S-페닐, -C(O)-S-CH₂-페닐, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-NH-CH₂-CH₃, -C(O)-NH-페닐, -C(O)-NH-CH₂-페닐, -O-C(O)-O-CH₃, -O-C(O)-O-CH₂-CH₃, -O-C(O)-O-페닐, -O-C(O)-O-CH₂-페닐, -O-C(O)-S-CH₃, -O-C(O)-S-CH₂-CH₃, -O-C(O)-S-페닐, -O-C(O)-S-CH₂-페닐, -O-C(O)-NH-CH₃, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -O-C(O)-NH-페닐, -O-C(O)-NH-CH₂-페닐, -S-SH, -S-S-CH₃, -S-S-CH₂-CH₃, -S-S-페닐, -S-S-CH₂-페닐, -SH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -S-페닐, -S-CH₂-페닐, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-CH₂-CH₃, -NH-페닐, -NH-CH₂-페닐, -CH(-NH₂)(-CH₃), -CH(-NH₂)(-CH₂-CH₃), -CH(-NH₂)(-페닐), 및 -CH(-NH₂)(-CH₂-페닐)로부터 선택될 수 있다.

[0151] 화학식 (1)의 화합물에서, R³은 C₅₋₆ 시클로알킬, C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, C₅₋₆ 아릴, C₅₋₆ 헤테로아릴, 치환된 C₅₋₆ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 아릴, 및 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴로부터 선택될 수 있고, 이는 적어도 1개의 친핵성 기를 포함한다. 예를 들어, R³은 하기 화학식 (2a) 또는 화학식 (2b)의 구조를 가질 수 있다:



[0152]

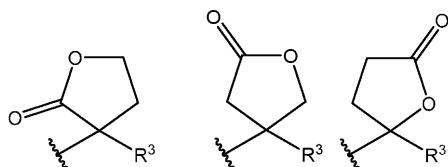
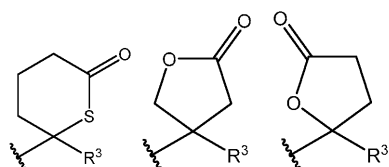
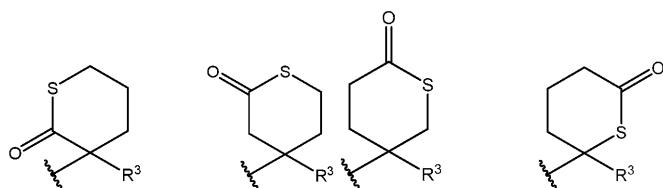
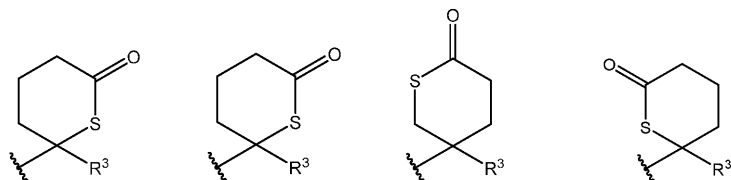
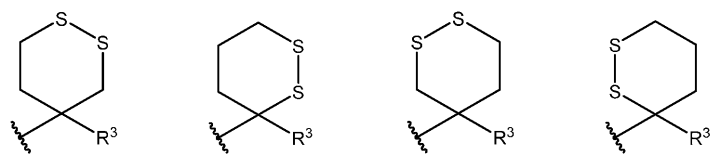
[0153] 화학식 (1)의 화합물에서, R⁴는 C₁₋₃ 알킬, C₅₋₆ 시클로알킬, C₅₋₆ 헤테로시클로알킬, C₅₋₆ 아릴, 치환된 C₁₋₃ 알킬, 치환된 C₅₋₆ 시클로알킬, 치환된 C₅₋₆ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₅₋₆ 아릴로부터 선택될 수 있다.

[0154] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R¹은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 2개의 인접한 S 원자를 포함하는 C₄₋₆ 헤테로시클로알킬 고리, 또는 O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 및 적어도 1개의 헤테로원자에 인접한 탄소 원자에 결합된 카르보닐 (=O) 치환기를 포함하는 치환된 C₄₋₆ 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

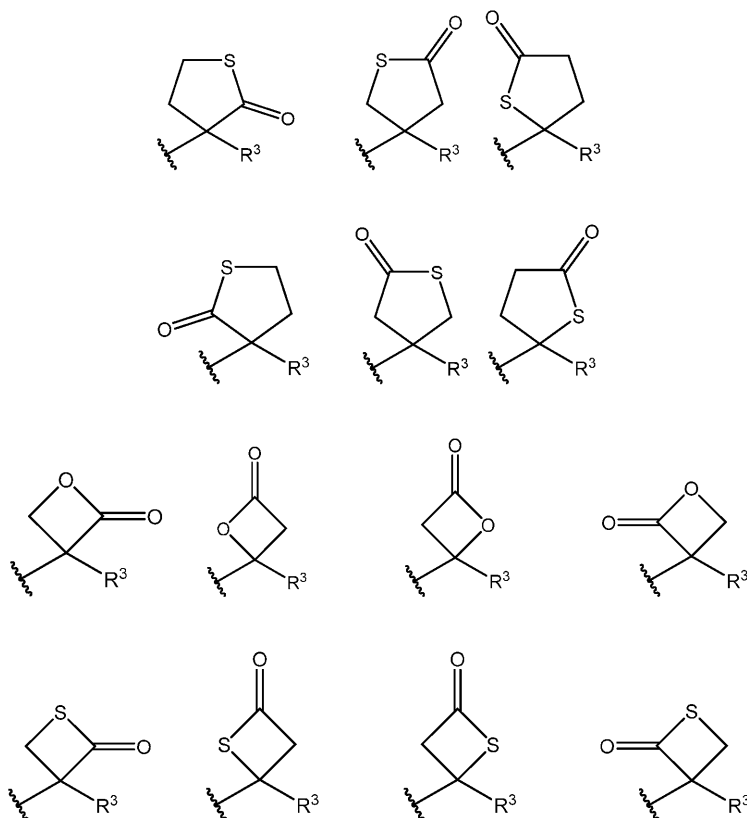
[0155] 화학식 (1)의 화합물에서, R²는 결합할 수 있고; R³은 C₁₋₃ 알킬일 수 있고; 각각의 R¹은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 2개의 인접한 S 원자를 포함하는 C₄₋₆ 헤테로시클로알킬 고리, 또는 O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 및 헤테로원자에 인접한 탄소 원자에 결합된 =O 치환기를 포함하는 치환된 C₄₋₆ 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0156] 화학식 (1)의 화합물에서, 프로모이어티 -CH₂-C(R¹)₂-R³-R⁴는 하기 구조 중 임의의 것을 가질 수 있으며, 여기서

R^3 은 C_{1-6} 알킬, 예컨대 C_{1-4} 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸일 수 있다:



[0157]



[0158]

[0159]

화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있고; 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{4-6} 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{4-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

[0160]

화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있고; 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 2개의 인접한 S 원자를 포함하는 C_{4-6} 헤테로시클로알킬 고리, 또는 O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 및 헤테로원자에 인접한 탄소 원자에 결합된 카르보닐 (=O) 치환기를 포함하는 치환된 C_{4-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.

[0161]

화학식 (1)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있고; 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1,2-디티올란, 1,2-디탄 고리, 티에탄-2-온 고리, 디히드로티오펜-2(3H)-온 고리, 테트라히드로-2H-티피란-2-온 고리, 옥세탄-2-온 고리, 디히드로푸란-2(3H)-온 고리 또는 테트라히드로-2H-피란-2-온 고리를 형성할 수 있다.

[0162]

화학식 (1)의 화합물에서,

[0163]

각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;

[0164]

R^2 는 단일 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-CH(-OH)-$, $-CH(-O-C(O)-CH_2CH_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;

[0165]

R^3 은 $-O-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-S-S-R^4$, $-NHR^4$, 및 $-CH(-NH_2)(-R^4)$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 수소, 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질 및 2-피롤리디닐로부터 선택될 수 있다.

[0166]

화학식 (1)의 화합물에서,

[0167]

각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소는 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

- [0168] R^2 는 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-\text{CH}(-\text{OH})-$, $-\text{CH}(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0169] R^3 은 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NHR}^4$, 및 $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 수소, 메틸, 에틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질 및 2-피롤리디닐로부터 선택될 수 있다.
- [0170] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0171] R^2 는 결합일 수 있고;
- [0172] R^3 은 C_{1-3} 알킬이고;
- [0173] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1,2-디티올란트, 1,2-디탄 고리, 티에탄-2-온 고리, 디히드로티오펜-2(3H)-온 고리, 테트라히드로-2H-티피란-2-온 고리, 옥세탄-2-온 고리, 디히드로푸란-2(3H)-온 고리 또는 테트라히드로-2H-피란-2-온 고리를 형성할 수 있다.
- [0174] 화학식 (1)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0175] R^2 는 단일 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-\text{CH}(-\text{OH})-$, $-\text{CH}(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0176] R^3 은 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NHR}^4$, 및 $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택될 수 있고;
- [0177] 여기서 R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{7-9} 아릴알킬 및 C_{5-7} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0178] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0179] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0180] R^2 는 단일 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-\text{CH}(-\text{OH})-$, $-\text{CH}(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0181] R^3 은 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ 일 수 있고;
- [0182] 여기서 R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{7-9} 아릴알킬 및 C_{5-7} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0183] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0184] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0185] R^2 는 단일 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-\text{CH}(-\text{OH})-$, $-\text{CH}(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0186] R^3 은 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, $-\text{NHR}^4$, 및 $-\text{CH}(-\text{NH}_2)(-\text{R}^4)$ 로부터 선택될 수 있고;
- [0187] 여기서 R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-메톡시에틸, 메틸벤젠, 옥세탄-3-옥시-일, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 2-피롤리디닐로부터 선택될 수 있다.
- [0188] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0189] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;

- [0190] R^2 는 단일 결합, 메탄디일, 에탄디일, $-\text{CH}(\text{-OH})-$, $-\text{CH}(\text{-O-C(O)-CH}_2\text{CH}_3)-$ 및 1,2-벤젠-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0191] R^3 은 $-\text{C(O)-O-R}^4$ 일 수 있고;
- [0192] 여기서 R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 2-메톡시에틸, 메틸벤젠, 옥세탄-3-옥시-일, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 2-피롤리디닐로부터 선택될 수 있다.
- [0193] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0194] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0195] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0196] R^3 은 $-\text{C(O)-O-R}^4$ 일 수 있고;
- [0197] 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{7-10} 알킬아렌 및 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0198] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0199] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0200] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0201] R^3 은 $-\text{C(O)-O-R}^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{7-10} 알킬아렌 및 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0202] 각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 수소일 수 있다.
- [0203] 화학식 (1)의 화합물에서, 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:
- [0204] 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필 벤조에이트 (2);
- [0205] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3);
- [0206] 벤질 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (4);
- [0207] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 벤조에이트 (6);
- [0208] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 프로피오네이트 (7);
- [0209] 벤질 (4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸) 아디페이트 (8);
- [0210] 6-(4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부톡시)-6-옥소헥산산 (9);
- [0211] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (10);
- [0212] 이소프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (11);
- [0213] 헥실 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메

틸프로파노에이트 (12);

- [0214] 헵틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (13);
- [0215] tert-부틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (14);
- [0216] 2-메톡시에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (15);
- [0217] 옥세탄-3-일 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (16);
- [0218] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (17);
- [0219] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (18);
- [0220] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로부탄카르복실레이트 (19);
- [0221] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 1H-이미다졸-1-술포네이트 (34);
- [0222] 에틸 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (35);
- [0223] 헥실 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (36);
- [0224] 헵틸 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (37);
- [0225] 2-메톡시에틸 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (38);
- [0226] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸펜틸 프로피오네이트 (39);
- [0227] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸펜틸 벤조에이트 (40);
- [0228] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸펜틸 2,6-디메틸벤조에이트 (41);
- [0229] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 ((3-메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일)메틸) 술포에이트 (42);
- [0230] 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필 피발레이트 (43);
- [0231] 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필 3-클로로-2,6-디메톡시벤조에이트 (44);
- [0232] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,3,3-테트라메틸부틸 2,6-디메틸벤조에이트 (45);
- [0233] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,3,3-테트라메틸부틸 벤조에이트 (46);
- [0234] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2,3,3-테트라메틸부틸 프로피오네이트 (47);

- [0235] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 ((3-메틸-2-옥소테트라히드로-2H-피란-3-일)메틸) 술페이트 (48);
- [0236] 2-(3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필)페닐 아세테이트 (49);
- [0237] 2-(3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필)페닐 피발레이트 (50);
- [0238] S-(4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸) 에탄티오에이트 (51);
- [0239] S-(5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜틸) 에탄티오에이트 (52);
- [0240] S-(3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필) 에탄티오에이트 (53);
- [0241] 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필 2,6-디메틸벤조에이트 (54);
- [0242] 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필 아다만탄-1-카르복실레이트 (55);
- [0243] 디에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-메틸말로네이트 (56);
- [0244] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (57);
- [0245] 부틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (58);
- [0246] (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (59);
- [0247] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 피발레이트 (60);
- [0248] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트 (61);
- [0249] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 2,6-디메틸벤조에이트 (62);
- [0250] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 아다만탄-1-카르복실레이트 (63);
- [0251] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-3,3-디메틸부틸 2,6-디메톡시벤조에이트 (64);
- [0252] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜틸 벤조에이트 (65);
- [0253] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜틸 2,6-디메톡시벤조에이트 (66);
- [0254] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜틸 2,6-디메틸벤조에이트 (67);
- [0255] 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜틸 2-메틸벤조에이트 (68);

- [0256] 4-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2,3,3-테트라메틸부틸 3-클로로-2,6-디메톡시벤조에이트 (69);
- [0257] 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)메틸)-2-메틸프로판-1,3-디일 디벤조에이트 (70);
- [0258] 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)메틸)-2-메틸프로판-1,3-디일 디아세테이트 (71);
- [0259] 5-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸펜틸 2,6-디메톡시벤조에이트 (72);
- [0260] 에틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸부타노에이트 (73);
- [0261] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 ((3,5,5-트리메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일)메틸) 술페이트 (74);
- [0262] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0263] 상기 중 임의의 것의 조합.
- [0264] 화학식 (1)의 화합물에서, 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:
- [0265] 에틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3);
- [0266] 벤질 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (4);
- [0267] 메틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (10);
- [0268] 이소프로필 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (11);
- [0269] 헥실 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (12);
- [0270] 헵틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (13);
- [0271] tert-부틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (14);
- [0272] 2-메톡시에틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (15);
- [0273] 옥세탄-3-일 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (16);
- [0274] 에틸 1-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (17);
- [0275] 에틸 1-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (18);
- [0276] 에틸 1-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)메틸)시클로부탄카르복실레이트 (19);
- [0277] 헥실 5-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (36);

- [0278] 헵탈 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (37);
- [0279] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 ((3-메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일) 메틸) 술페이트 (42);
- [0280] S-(3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필) 에탄티오에이트 (53);
- [0281] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (57);
- [0282] 부틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (58);
- [0283] (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (59);
- [0284] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0285] 상기 중 임의의 것의 조합.
- [0286] 화학식 (1)의 화합물에서, 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:
- [0287] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3);
- [0288] 벤질 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (4);
- [0289] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (10);
- [0290] 이소프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (11);
- [0291] 헥실 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (12);
- [0292] 헵탈 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (13);
- [0293] tert-부틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (14);
- [0294] 2-메톡시에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (15);
- [0295] 옥세탄-3-일 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (16);
- [0296] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (17);
- [0297] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (18);
- [0298] 에틸 1-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)시클로부탄카르복실레이트 (19);
- [0299] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0300] 상기 중 임의의 것의 조합.

- [0301] 화학식 (1)의 화합물에서, 화합물은 하기로부터 선택될 수 있다:
- [0302] 핵심 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (36);
- [0303] 핵심 5-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-4,4-디메틸펜타노에이트 (37);
- [0304] (1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 ((3-메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일)메틸) 술페이트 (42);
- [0305] S-(3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로필) 에탄티오에이트 (53);
- [0306] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (57);
- [0307] 부틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (58);
- [0308] (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (59);
- [0309] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0310] 상기 중 임의의 것의 조합.
- [0311] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0312] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0313] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0314] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고;
- [0315] R^4 는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{7-9} 아릴알킬, C_{5-7} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{7-9} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-7} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0316] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0317] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0318] R^2 는 단일 결합, 메탄-디일 및 에탄-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0319] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 및 $-S-C(O)-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0320] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0321] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0322] R^2 는 단일 결합일 수 있고;

- [0323] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0324] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0325] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0326] R^2 는 $-(CH_2)_2-$ 일 수 있고;
- [0327] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0328] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0329] 각각의 R^1 은 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0330] R^2 는 $-CH_2-$ 일 수 있고;
- [0331] R^3 은 $-S-C(O)-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0332] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0333] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0334] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0335] R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있다.
- [0336] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0337] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0338] R^2 는 단일 결합 및 메탄디일로부터 선택될 수 있고;
- [0339] R^3 은 $-O-C(O)-R^4$ 및 $-C(O)-O-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬 및 치환된 페닐로부터 선택될 수 있다.
- [0340] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0341] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0342] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0343] R^3 은 $-CH=C(R^4)_2$ 일 수 있고, 여기서 각각의 R^4 는 $-C(O)-O-R^8$ 일 수 있거나, 또는 각각의 R^4 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환된 헤테로시클로헥실 고리를 형성하고;
- [0344] 각각의 R^8 은 C_{1-4} 알킬일 수 있다.

- [0345] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0346] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0347] R^2 는 단일 결합 및 메탄디일로부터 선택될 수 있고;
- [0348] R^3 은 치환된 페닐일 수 있고, 여기서 1개 이상의 치환기는 독립적으로 $-CH_2-O-C(O)-R^4$ 및 $-O-C(O)-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬 및 페닐로부터 선택될 수 있다.
- [0349] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0350] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0351] R^2 는 $-C(R^8)_2-$ 및 $-CH_2-C(R^8)_2-$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0352] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 및 $-O-C(O)-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 치환된 C_{1-10} 알킬, 치환된 C_{1-10} 헤테로알킬, 및 4(일-메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온으로부터 선택될 수 있다.
- [0353] 화학식 (1)의 화합물에서,
- [0354] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환된 C_{5-6} 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0355] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0356] R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있다.
- [0357] 화학식 (1)의 화합물은
- [0358] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0359] R^2 는 단일 결합, 메탄-디일 및 에탄-디일로부터 선택될 수 있고;
- [0360] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 및 $-S-C(O)-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있는 것인
- [0361] 아속 (1A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0362] 아속 (1A)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0363] 아속 (1A)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0364] 아속 (1A)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합이다.
- [0365] 아속 (1A)의 화합물에서, R^2 는 메탄-디일일 수 있다.
- [0366] 아속 (1A)의 화합물에서, R^2 는 에탄-디일일 수 있다.
- [0367] 아속 (1A)의 화합물에서, R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있다.
- [0368] 아속 (1A)의 화합물에서, R^3 은 $-S-C(O)-R^4$ 일 수 있다.

- [0369] 아속 (1A)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.
- [0370] 아속 (1A)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 헤테로알킬일 수 있다.
- [0371] 아속 (1A)의 화합물에서, R^4 는 C_{5-10} 아릴알킬일 수 있다.
- [0372] 아속 (1A)의 화합물에서, R^4 는 C_{3-6} 헤테로시클로알킬일 수 있다.
- [0373] 아속 (1A)의 화합물에서, R^4 는 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬일 수 있다.
- [0374] 화학식 (1)의 화합물은
- [0375] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0376] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0377] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있는 것인
- [0378] 아속 (1B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0379] 아속 (1B)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0380] 아속 (1B)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0381] 아속 (1B)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-7} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬 (여기서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), $-CH_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 (여기서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), 및 $-CH_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬, 및 $-(CH_2)_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0382] 아속 (1B)의 화합물에서, 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬에서 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있고, 1개 이상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 선택될 수 있다.
- [0383] 아속 (1B)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 고리 또는 시클로펜틸 고리를 형성한다.
- [0384] 아속 (1B)의 화합물에서, R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소 프로필, n-부틸, n-헥실, n-헵틸, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, 벤질, 3-옥세타닐 및 메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온으로부터 선택될 수 있다.
- [0385] 아속 (1B)의 화합물에서,
- [0386] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 고리 또는 시클로펜틸 고리를 형성하고;
- [0387] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0388] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소 프로필, n-부틸, n-헥실, n-헵틸, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2$ -페닐 (벤질), 3-옥세타닐 및 메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온으로부터 선택될 수 있다.
- [0389] 화학식 (1)의 화합물은

- [0390] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0391] R^2 는 $-(CH_2)_2-$ 일 수 있고;
- [0392] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있는 것인
- [0393] 아속 (1C)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0394] 아속 (1C)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0395] 아속 (1C)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0396] 아속 (1C)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-7} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬 (여기서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), $-CH_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 (여기서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), $-CH_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬 및 $-(CH_2)_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0397] 아속 (1C)의 화합물에서, 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬에서 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있고, 1개 이상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 $=O$ 로부터 선택될 수 있다.
- [0398] 아속 (1C)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.
- [0399] 아속 (1C)의 화합물에서,
- [0400] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0401] R^2 는 $-(CH_2)_2-$ 일 수 있고;
- [0402] R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 n -헥실 및 n -헵틸로부터 선택될 수 있다.
- [0403] 화학식 (1)의 화합물은
- [0404] 각각의 R^1 은 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있거나, 또는 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0405] R^2 는 $-CH_2-$ 일 수 있고;
- [0406] R^3 은 $-S-C(O)-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{4-10} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택될 수 있는 것인
- [0407] 아속 (1D)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0408] 아속 (1D)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다.
- [0409] 아속 (1D)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0410] 아속 (1D)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-7} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬 (여기서 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), $-CH_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, $-(CH_2)_2-C_{4-6}$ 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 (여기서 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있음), $-CH_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬, 및 $-(CH_2)_2-C_{3-6}$ 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

- [0411] 아속 (1D)의 화합물에서, 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬에서 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있고, 1개 이상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 선택될 수 있다.
- [0412] 아속 (1D)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.
- [0413] 아속 (1D)의 화합물에서,
- [0414] 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고;
- [0415] R^2 는 $-CH_2-$ 일 수 있고;
- [0416] R^3 은 $-S-C(O)-R^4$ 일 수 있고, 여기서 R^4 는 메틸일 수 있다.
- [0417] 화학식 (1)의 화합물은
- [0418] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0419] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0420] R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있는
- [0421] 아속 (1E)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0422] 아속 (1E)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리 또는 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0423] 아속 (1E)의 화합물에서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있고, 1개 이상의 치환기는 =O일 수 있다.
- [0424] 아속 (1E)의 화합물에서,
- [0425] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 디히드로푸란-2(3H)-온 고리를 형성하고;
- [0426] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0427] R^3 은 메틸일 수 있다.
- [0428] 화학식 (1)의 화합물은
- [0429] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0430] R^2 는 단일 결합 및 메탄디일로부터 선택될 수 있고;
- [0431] R^3 은 $-O-C(O)-R^4$ 및 $-C(O)-O-R^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬 및 치환된 페닐로부터 선택될 수 있는 것인
- [0432] 아속 (1F)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0433] 아속 (1F)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있다.
- [0434] 아속 (1F)의 화합물에서, R^2 는 메탄디일일 수 있다.
- [0435] 아속 (1F)의 화합물에서, R^3 은 $-O-C(O)-R^4$ 일 수 있다.
- [0436] 아속 (1F)의 화합물에서, R^2 는 메탄디일일 수 있고; R^3 은 $-O-C(O)-R^4$ 일 수 있다.

- [0437] 아속 (1F)의 화합물에서, R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있다.
- [0438] 아속 (1F)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있다.
- [0439] 아속 (1E)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있고; R^3 은 $-C(O)-O-R^4$ 일 수 있고; R^4 는 C_{1-3} 알킬일 수 있다.
- [0440] 아속 (1F)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.
- [0441] 아속 (1F)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-4} 알킬일 수 있다.
- [0442] 아속 (1F)의 화합물에서, R^4 는 치환된 페닐일 수 있다.
- [0443] 아속 (1F)의 화합물에서, R^2 는 메탄디일일 수 있고; R^3 은 $-O-C(O)-R^4$ 일 수 있고; R^4 는 치환된 페닐일 수 있다.
- [0444] 아속 (1F)의 화합물에서, 1개 이상의 치환기는 독립적으로 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택될 수 있다.
- [0445] 아속 (1F)의 화합물에서, 치환된 페닐은 2,6-치환된 페닐일 수 있다.
- [0446] 아속 (1F)의 화합물에서, 각각의 치환기는 C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택될 수 있다.
- [0447] 아속 (1F)의 화합물에서, 치환된 페닐은 2,5,6-치환된 페닐일 수 있다.
- [0448] 아속 (1F)의 화합물에서, 2 및 6 위치에서의 각각의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 선택될 수 있고; 5 위치에서의 치환기는 할로젠일 수 있다.
- [0449] 화학식 (1)의 화합물은
- [0450] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0451] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0452] R^3 은 $-CH=C(R^4)_2$ 일 수 있고, 여기서 각각의 R^4 는 $-C(O)-O-R^8$ 일 수 있거나, 또는 각각의 R^4 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환된 헤테로시클로헥실 고리를 형성하고;
- [0453] 각각의 R^8 은 C_{1-4} 알킬일 수 있는
- [0454] 아속 (1G)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0455] 아속 (1G)의 화합물에서, 각각의 R^4 는 $-C(O)-O-R^8$ 일 수 있다.
- [0456] 아속 (1G)의 화합물에서, 각각의 R^4 는 $-C(O)-O-R^8$ 일 수 있거나, 또는 각각의 R^4 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환된 헤테로시클로헥실 고리를 형성할 수 있다.
- [0457] 아속 (1G)의 화합물에서, 치환된 헤테로시클로헥실 고리에서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있다.
- [0458] 아속 (1G)의 화합물에서, 치환된 헤테로시클로헥실 고리에서, 1개 이상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 선택될 수 있다.
- [0459] 아속 (1G)의 화합물에서, 치환된 헤테로시클로알킬 고리는 2,2-디메틸-5-일-1,3-디옥산-4,6-디온일 수 있다.
- [0460] 화학식 (1)의 화합물은
- [0461] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0462] R^2 는 단일 결합 및 메탄디일로부터 선택될 수 있고;

- [0463] R^3 은 치환된 페닐일 수 있고, 여기서 1개 이상의 치환기는 독립적으로 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 및 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬 및 페닐로부터 선택될 수 있는 것인
- [0464] 아속 (1H)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0465] 아속 (1H)의 화합물에서, R^2 는 단일 결합일 수 있다.
- [0466] 아속 (1H)의 화합물에서, R^2 는 2-치환된 페닐일 수 있다.
- [0467] 아속 (1H)의 화합물에서, 1개 이상의 치환기는 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 일 수 있다.
- [0468] 아속 (1H)의 화합물에서, 1개 이상의 치환기는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 일 수 있다.
- [0469] 아속 (1H)의 화합물에서, R^4 는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.
- [0470] 아속 (1H)의 화합물에서, R^4 는 메틸, 에틸, 이소-프로필, 피발로일 및 페닐로부터 선택될 수 있다.
- [0471] 화학식 (1)의 화합물은
- [0472] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0473] R^2 는 $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;
- [0474] R^3 은 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ 및 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서 R^4 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 헤테로알킬, 치환된 C_{1-10} 알킬, 치환된 C_{1-10} 헤테로알킬, 및 4(일-메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온으로부터 선택될 수 있는 것인
- [0475] 아속 (1I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0476] 아속 (1I)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있다.
- [0477] 아속 (1I)의 화합물에서, R^2 는 $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 일 수 있다.
- [0478] 아속 (1I)의 화합물에서, R^2 는 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ 일 수 있다.
- [0479] 아속 (1I)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있다.
- [0480] 아속 (1I)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고; 각각의 R^8 은 메틸일 수 있다.
- [0481] 아속 (1I)의 화합물에서, R^3 은 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ 일 수 있다.
- [0482] 아속 (1I)의 화합물에서, R^3 은 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$ 일 수 있다.
- [0483] 화학식 (1)의 화합물은
- [0484] 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환된 C_{5-6} 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0485] R^2 는 단일 결합일 수 있고;
- [0486] R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있는
- [0487] 아속 (1J)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다.
- [0488] 아속 (1J)의 화합물에서, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클릭 고리에서, 1개 이상의 헤테로원자는 산소일 수 있고; 1개 이

상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 선택될 수 있다.

[0489] 아속 (1J)의 화합물에서, 각각의 R^1 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 테트라히드로-2H-피란-2-온 고리를 형성한다.

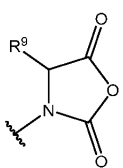
[0490] 아속 (1J)의 화합물에서,

[0491] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있고;

[0492] R^2 는 C_{2-4} 알칸디일로부터 선택될 수 있고;

[0493] R^3 은 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬일 수 있고, 여기서 1개 이상의 헤테로원자는 독립적으로 N 및 O로부터 선택될 수 있고; 1개 이상의 치환기는 독립적으로 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 선택될 수 있다.

[0494] 아속 (1J)의 화합물에서, R^3 은 하기 화학식 (3)의 구조를 가질 수 있다:



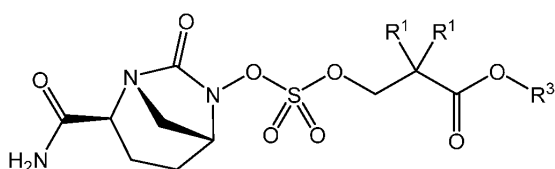
(3)

[0495]

[0496] 여기서 R^9 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{4-6} 시클로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{4-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{4-6} 시클로알킬, 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬 및 치환된 C_{4-6} 헤테로시클로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0497] 아속 (1J)의 화합물에서, R^9 는 수소 및 C_{1-6} 알킬, 예컨대 C_{1-4} 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸로부터 선택될 수 있다.

[0498] 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체는 하기 화학식 (1b)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다:



(1b)

[0499]

[0500] 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있고; R^3 은 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

[0501] 화학식 (1b)의 아비박탐 유도체에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬일 수 있고, R^3 은 C_{1-3} 알킬일 수 있다.

[0502] 화학식 (1b)의 아비박탐 유도체에서, 각각의 R^1 은 메틸일 수 있고, R^3 은 C_{1-3} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소-프로필일 수 있다.

[0503] 아비박탐 유도체는 하기로부터 선택될 수 있다:

[0504] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0505] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0506] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0507] 메틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0508] 에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0509] 프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0510] 메틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

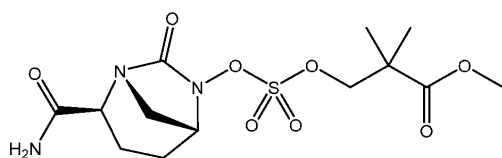
[0511] 에틸 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

[0512] 프로필 2-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

[0513] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및

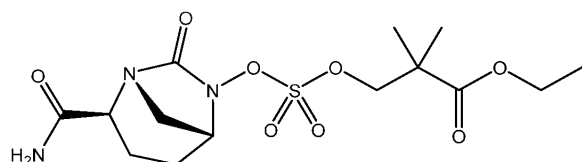
[0514] 상기 중 임의의 것의 조합.

[0515] 아비박탐 유도체는 하기 구조를 갖는 아비박탐 유도체 (10), 메틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (10)일 수 있다:



[0516]

[0517] 아비박탐 유도체는 하기 구조를 갖는 아비박탐 유도체 (3), 에틸 3-((((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3)일 수 있다:



[0518]

[0519] 화학식 (1), (1a) 또는 (1b)의 화합물은 용매화물, 제약상 허용되는 염 또는 그의 조합일 수 있다.

[0520] 화학식 (1), (1a) 또는 (1b)의 화합물에서, 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염일 수 있다.

[0521] 화학식 (1), (1a) 또는 (1b)의 화합물에서, 제약상 허용되는 염은 디히드로클로라이드 염일 수 있다.

[0522] 화학식 (1), (1a) 또는 (1b)의 화합물은 화학식 (1)의 화합물의 제약상 허용되는 염, 그의 수화물 또는 상기 중 임의의 것의 용매화물일 수 있다.

[0523] 본원에 기재된 아비박탐 유도체는 미국 특허 번호 10,085,999에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0524] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 경구로 투여될 수 있다.

[0525] 아비박탐 유도체는, 경구로 투여되는 경우에, 모 β-락타마제 억제제의 경구 생체이용률과 비교하여 β-락타마제 억제제의 증진된 경구 생체이용률을 제공한다. 예를 들어, 화학식 (1)의 아비박탐 유도체는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%의 아비박탐 경구 생체이용률(%F)을 나타낼 수 있다. 인간에서의 아비박탐의 경구 생체이용률은 약 7%이다.

[0526] 미국 특허 번호 10,085,999에 개시된 바와 같이, 아비박탐 유도체 (3), (4), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18) 및 (19)는 10% 초과와 경구 생체이용률(%F)을 나타낸다. 또한, 화합물 (36), (37), (42), (53), (57), (58), 및 (59)는 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에서 10% 초과와 아비박탐 경구 생체이용률(%F)을 나타낸다. 유사한 연구에서, 아비박탐은 스프라그-돌리 래트에서 1.2%의 경구 생체이용률(%F)

을 나타낸다. 아비박탐 유도체 (3), (13) 및 (15)는 수컷 비글 개 및 시노몰구스 원숭이에서 50%F 초과인 아비박탐 경구 생체이용률을 나타내었다. 아비박탐 유도체 (3)는 인간 환자에서 50%F 초과인 아비박탐 경구 생체이용률을 나타낸다.

- [0527] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다.
- [0528] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 치료 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체인 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다.
- [0529] 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 또는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제의 조합물을 포함할 수 있다.
- [0530] 제약 조성물은 경구 제제를 포함할 수 있다. 경구 제제는, 예를 들어 액체 또는 고체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 용액, 현탁액, 캡슐, 정제, 분말, 환제 또는 과립의 형태일 수 있다. 경구 고체 투여 형태는, 예를 들어 충전제, 증량제, 결합제, 함습제, 봉해제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제, 윤활제, 완충제 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함할 수 있다. 액체 경구 투여 형태의 예는 액체를 함유하는 연질 젤 캡슐, 경구 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다.
- [0531] 경구 투여 형태는 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 경구 투여 형태는 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분획 및/또는 치료 유효량의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 분획을 포함할 수 있다. 부분 치료 유효량의 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 함유하는 경구 투여 형태는 치료 유효량을 총괄적으로 제공하는 다중 투여 형태로서 동시에 투여되도록 의도될 수 있거나, 또는 일정 기간에 걸쳐, 예컨대 예를 들어 1일 1 내지 6회 투여되어 환자의 혈장 중 치료 유효량의 아목시실린 및 아비박탐을 제공하도록 의도될 수 있다.
- [0532] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 개별 투여 형태로 제공될 수 있거나, 또는 단일 투여 형태로 조합될 수 있다.
- [0533] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 화합물이 경구 투여 형태 전반에 걸쳐 균질하게 분포되도록 공동-제제화될 수 있다.
- [0534] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 경구 투여 형태의 상이한 부분에 격리될 수 있다. 예를 들어, 화합물 중 하나 또는 둘 다는 담체 중에 분산된 미립자 내에 함유될 수 있거나, 또는 화합물은 독립적으로 경구 투여 형태의 개별 부분 내에 분산되어, 예컨대 예를 들어 코어-셸 구조를 형성할 수 있다.
- [0535] 아목시실린 및 아비박탐 유도체 둘 다를 포함하는 경구 투여 형태는, 예를 들어 1:1 내지 1:4, 1:1 내지 1:3, 1:1 내지 1:2, 1:1 내지 1:1.5, 1:1 내지 1:0.9, 또는 1:1 내지 1:0.5 범위 내의 아목시실린 대 아비박탐 등가량의 중량비를 포함할 수 있다.
- [0536] 경구 투여 형태는, 예를 들어 100 mg 내지 1,400 mg의 아목시실린, 100 mg 내지 1,200 mg, 100 mg 내지 1,000 mg, 100 mg 내지 800 mg, 또는 100 mg 내지 600 mg의 아목시실린을 포함할 수 있다.
- [0537] 아목시실린의 현행 FDA 경구 투여량은 500 mg 내지 1,000 mg TID, 1,000 mg BID이고, 1,000 mg q6h가 또한 사용된다. 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐은, 예를 들어 100 mg 내지 1,000 mg 아목시실린, 125 mg 내지 875 mg 아목시실린, 또는 250 mg 내지 775 mg 아목시실린을 포함할 수 있다. 정제 또는 캡슐은, 예를 들어 125 mg 아목시실린, 250 mg 아목시실린, 500 mg 아목시실린, 775 mg 아목시실린, 875 mg 아목시실린 또는 1,000 mg 아목시실린을 포함할 수 있다. 아목시실린의 현탁액은, 예를 들어 5 mL 중 125 mg, 200 mg, 250 mg 또는 400 mg의 아목시실린을 포함할 수 있다.
- [0538] 경구 투여 형태는, 예를 들어 25 mg 내지 2,000 mg 등가량의 아비박탐, 100 mg 내지 1,600 mg, 200 mg 내지 1,400 mg, 250 mg 내지 1,200 mg, 300 mg 내지 900 mg, 350 mg 내지 850 mg, 400 mg 내지 800 mg, 450 mg 내지 750 mg, 500 mg 내지 700 mg 등가량의 아비박탐을 포함할 수 있다. 경구 투여 형태는, 예를 들어 500 mg 내지 700 mg 아목시실린, 700 mg 내지 900 mg 아목시실린, 또는 900 mg 내지 1,300 mg 아목시실린을 포함할 수 있다.
- [0539] 경구 투여 형태는, 예를 들어 25 mg 내지 2,000 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 100 mg 내지 1,600 mg,

200 mg 내지 1,400 mg, 250 mg 내지 1,200 mg, 300 mg 내지 900 mg, 350 mg 내지 850 mg, 400 mg 내지 800 mg, 450 mg 내지 750 mg, 500 mg 내지 700 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 포함할 수 있다. 경구 투여 형태는, 예를 들어 200 mg 내지 1,400 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 250 mg 내지 1,200 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 400 mg 내지 900 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 포함할 수 있다.

[0540] 경구 투여 형태는, 예를 들어 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린 및 25 mg 내지 2,000 mg 등가량의 아비박탐, 200 mg 내지 800 mg의 아목시실린 및 300 mg 내지 900 mg 등가량의 아비박탐; 250 mg 내지 750 mg의 아목시실린 및 350 mg 내지 850 mg 등가량의 아비박탐; 300 mg 내지 700 mg의 아목시실린 및 400 mg 내지 800 mg 등가량의 아비박탐; 또는 350 mg 내지 650 mg의 아목시실린 및 450 mg 내지 750 mg 등가량의 아비박탐을 포함할 수 있다.

[0541] 경구 투여 형태는, 예를 들어, 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린 및 25 mg 내지 2,000 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체, 200 mg 내지 800 mg의 아목시실린 및 300 mg 내지 900 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체; 250 mg 내지 750 mg의 아목시실린 및 350 mg 내지 850 mg 등가량의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체; 300 mg 내지 700 mg의 아목시실린 및 400 mg 내지 800 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체; 또는 400 mg 내지 600 mg의 아목시실린 및 450 mg 내지 750 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 포함할 수 있다.

[0542] 경구 투여 형태는, 예를 들어, 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린 및 200 mg 내지 1,400 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 300 mg 내지 900 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 포함할 수 있다.

[0543] 경구 투여 형태는, 예를 들어 200 mg 내지 800 mg의 아목시실린 및 200 mg 내지 1,400 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 300 mg 내지 900 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 포함할 수 있다.

[0544] 경구 투여 형태는 지속-방출 경구 투여 형태일 수 있다.

[0545] 경구 투여 형태는 제어-방출 경구 투여 형태일 수 있다.

[0546] 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 용량 및 투여 요법은 치료 효과를 달성하는 임의의 적합한 용량 및 투여 요법일 수 있다.

[0547] 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물은, 예를 들어 아목시실린 50 mg 내지 4,000 mg의 총 1일 용량, 아목시실린의 총 1일 용량 및 800 mg 내지 2,400 mg의 아비박탐 등가량의 총 1일 용량; 예컨대 아목시실린 500 mg 내지 3,500 mg 및 아비박탐 등가량 900 mg 내지 2,300 mg; 아목시실린 750 mg 내지 3,000 mg 및 아비박탐 등가량 1,000 mg 내지 2,200 mg; 아목시실린 1,000 mg 내지 2,500 mg 및 아비박탐 등가량 1,100 mg 내지 2,100 mg; 아목시실린 1,200 mg 내지 2,400 mg 및 아비박탐 등가량 1,200 mg 내지 2,000 mg; 아목시실린 1,600 mg 내지 2,200 mg 및 아비박탐 등가량 1,300 mg 내지 1,800 mg; 또는 아목시실린 1,800 mg 내지 2,000 mg 및 아비박탐 등가량 1,400 mg 내지 1,700 mg를 제공하도록 투여될 수 있다.

[0548] 예를 들어, 아목시실린의 총 1일 용량은, 예를 들어 200 mg 내지 4,000 mg, 600 mg 내지 3,600 mg, 1,000 mg 내지 3,200 mg, 1,400 mg 내지 12,800 mg, 1,600 mg 내지 2,600 mg, 1,800 mg 내지 2,400 mg, 또는 2,000 mg 내지 2,200 mg일 수 있다.

[0549] 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체로서 투여된 아비박탐 등가량의 총 1일 용량은, 예를 들어 50 mg 내지 2,400 mg, 100 mg 내지 2,300 mg, 200 mg 내지 2,200 mg, 300 mg 내지 2,100 mg, 400 mg 내지 2,000 mg, 500 mg 내지 1,900 mg, 600 mg 내지 1,800 mg, 700 mg 내지 1,700 mg, 800 mg 내지 1,600 mg, 900 mg 내지 1,500 mg, 또는 1,000 mg 내지 1,400 mg일 수 있다.

[0550] 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 아비박탐 유도체의 총 1일 용량은, 예를 들어 50 mg 내지 2,400 mg, 100 mg 내지 2,300 mg, 200 mg 내지 2,200 mg, 300 mg 내지 2,100 mg, 400 mg 내지 2,000 mg, 500 mg 내지 1,900 mg, 600 mg 내지 1,800 mg, 700 mg 내지 1,700 mg, 800 mg 내지 1,600 mg, 900 mg 내지 1,500 mg, 또는 1,000 mg 내지 1,400 mg일 수 있다.

[0551] 아목시실린과 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 조합물은, 예를 들어 1일 1 내지 6회, 1일 2 내지 4회, 또는 1일 2 내지 3회 투여될 수 있다. 예를 들어, 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 독립적으로 1일에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여될 수 있다. 예를 들어, 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 각각 1일에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여될 수 있다.

[0552] 예를 들어, 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 1일 3회 (TID), 예컨대 8시간마다 q8h 투여될 수 있다.

- [0553] 1일 1회 초과로 투여되는 경우에, 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 동등하게 분할된 용량으로 투여될 수 있으며, 이는 하루에 걸쳐 투여되는 각각의 용량이 동일한 양의 각각의 약물을 함유함을 의미한다. 예를 들어, 아목시실린의 1,200 mg 1일 용량의 각각의 TID 용량은 아목시실린 400 mg을 함유할 수 있다. 유사하게, 1,200 mg 아비박탐 등가량의 1일 용량의 TID 용량은 400 mg 아비박탐 등가량을 함유할 수 있고; 1,200 mg 1일 용량의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 TID 용량은 400 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 함유할 수 있다.
- [0554] 예를 들어, 아목시실린의 총 1일 용량은 1,500 mg 내지 4,000 mg의 범위 내일 수 있고, 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 총 1일 용량은 50 mg 내지 1,600 mg 아비박탐 등가량 또는 50 mg 내지 1,600 mg의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 범위 내일 수 있다.
- [0555] 아목시실린의 소아 용량은 20 mg/kg 내지 40 mg/kg TID, 또는 최대 90 mg TID일 수 있다.
- [0556] 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 총 1일 용량은 단일 1일 용량으로서, 또는 예를 들어 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여되는 분할 1일 용량으로서 제공될 수 있다. 각각의 1일 분할 용량은 동일한 양의 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 가질 수 있거나, 또는 상이한 양의 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 가질 수 있다.
- [0557] 아목시실린의 적합한 용량은 FDA에 의해 승인된 용량일 수 있다. 아목시실린은 특정 박테리아 감염의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었다. 아목시실린에 대한 제약 조성물, 용량 및 투여 요법은 FDA에 의해 승인된 양 및 요법에 상응할 수 있다. 특정 박테리아 종에 대한 아목시실린의 MIC에 기초하여, 아비박탐에 대해 결정된 fAUC:MIC 비 또는 시간>C_i 비에 기초하여, 아목시실린/아비박탐 공동-요법에 대한 FDA-승인된 용량 및 요법과의 조합으로 박테리아에 의해 유발된 박테리아 감염을 치료하기 위한 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 용량 및 요법을 결정할 수 있다.
- [0558] 개별 투여 형태로서 제공되는 경우에, 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0559] 예를 들어, 동시 투여를 위해 개별 투여 형태는 동시에, 또는 서로 60분 미만 내에, 예컨대 서로 30분 미만, 20분 미만, 10분 미만, 또는 5분 미만 내에 투여될 수 있다.
- [0560] 순차적 투여를 위해, 개별 경구 투여 형태는, 예를 들어 제1 경구 투여 형태가 투여된 후 1시간 내지 6시간 내에, 예컨대 1시간 내지 5시간, 1시간 내지 4시간, 또는 1시간 내지 3시간 내에 투여될 수 있다.
- [0561] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 아목시실린 대 아비박탐 등가량의 중량비로, 예를 들어 1:1 내지 1:5, 1:1 내지 1:4, 1:1 내지 1:3, 1:1 내지 1:2, 1:1 내지 1:1.5, 1:1 내지 1:0.9, 또는 1:1 내지 1:0.5 범위 내로 투여될 수 있다.
- [0562] 각각의 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 독립적으로 1일에 적어도 2회, 예컨대 1일에 2회, 1일에 3회, 또는 1일에 4회 투여될 수 있다.
- [0563] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여를 위해, 아목시실린 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체는 동일한 투여 형태로 또는 개별 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0564] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 비-동시 투여될 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 동일한 1일 투여 빈도로 또는 상이한 1일 투여 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 아목시실린은 1일 2회 투여될 수 있고, 아비박탐 유도체는 1일 3회 투여될 수 있다.
- [0565] 아목시실린과 아비박탐 유도체의 조합물은 목적하는 치료 효과를 제공하기에 충분한 기간 동안 환자에게 투여될 수 있다.
- [0566] 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물은 박테리아 감염을 치료하기에 충분한 기간 동안 투여될 수 있다. 치료는 수일 또는 수주에 걸쳐 계속될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 1회, 2회, 또는 5회 미만으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 3일 내지 30일, 7일 내지 21일, 또는 7일 내지 14일 동안 투여될 수 있다. 치료는 처방된 일수 동안 또는 명시된 종점까지 계속될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 1주 내지 15주, 2주 내지 12주, 또는 3주 내지 9주 동안 투여될 수 있다. 치료는 처방된 일수 동안 또는 명시된 종점까지 계속될 수 있다. 치료는 박테리아 감염의 증상이 감소되고/거나 박테리아 감염의 검출가능한 징후가 없을 때까지 계속될 수 있다.
- [0567] 본 개시내용에 의해 제공된 박테리아 감염을 치료하는 방법은 다중 단계 치료 요법을 포함한다. 예를 들어, 초

기 치료기에서 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물은 박테리아 감염을 치료하기 위해 제1 용량 및/또는 제1 요법으로 환자에게 투여될 수 있고, 제2 치료기에서 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물은 제2 용량 및/또는 제2 요법으로 환자에게 투여될 수 있으며, 여기서 제1 및 제2 용량 및/또는 요법은 상이할 수 있다. 예를 들어, 제1 단계 동안 아목시실린 및/또는 아비박탐의 표적 혈장 농도는 제2 단계 동안보다 더 클 수 있고/거나; 제1 단계 동안 투여된 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체의 양은 제2 단계 동안보다 더 클 수 있고/거나; 투여 빈도는 제2 단계 동안과 비교해서 제1 단계 동안 더 빈번할 수 있다. 제2 단계는 유지기로 지칭될 수 있다. 제1 단계는, 예를 들어 4주 미만, 6주 미만, 8주 미만, 또는 12주 미만으로 지속될 수 있다. 제2 단계 또는 유지기는, 예를 들어 12개월 미만, 8개월 미만, 또는 6개월 미만의 지속기간을 가질 수 있다.

[0568] 박테리아 감염을 치료하는 방법은 아목시실린 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 아목시실린은 예를 들어 환자의 체순환에서 40% 초과와 $fT > MIC$, 45% 초과와 $fT > MIC$, 또는 50% 초과와 $fT > MIC$ 를 제공하도록 투여될 수 있다. 예를 들어, 아목시실린은 q8h 투여되는 400 mg으로 분획화된 1200 mg의 총 1일 용량으로 투여될 수 있다.

[0569] 치료 유효량의 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 경구 투여 후, 환자의 혈장 중 $fAUC/MIC$ 는 감염을 유발하는 박테리아에 대해 예를 들어, 20 초과, 30 초과, 40 초과, 50 초과일 수 있다. $fAUC/MIC$ 비는 감염을 유발하는 박테리아에 대해 예를 들어 10 내지 40, 20 내지 40, 또는 25 내지 35, 50 초과일 수 있다. 상기 비는 아비박탐의 존재 하의 특별한 박테리아 종에 대해 아목시실린의 MIC에 대한 아비박탐의 $fAUC$ 를 지칭한다.

[0570] 경구 투여 후, 아비박탐의 치료 유효량은, 예를 들어 40% 초과와 $fT > C_t$, 50% 초과와 $fT > C_t$, 또는 60% 초과와 $fT > C_t$ 일 수 있는 아비박탐 농도일 수 있다.

[0571] 건강한 환자에게 아비박탐 유도체 (3) 300 mg을 경구 투여한 후, 평균 C_{max} 는 약 2,500 ng/mL였고, AUC_{inf} 는 약 7,600 ngxh/mL였고, $T_{1/2}$ 은 약 1.5시간이었다.

[0572] 8명의 건강한 환자에게 아비박탐 유도체 (3) 300 mg을 경구 투여 후, 평균 C_{max} 는 약 2,740 ng/mL였고, T_{max} 는 약 1.75시간이었고, AUC_{inf} 는 약 8,505 ngxh/mL였고, $T_{1/2}$ 은 약 1.51시간이었다.

[0573] 건강한 환자에게 아비박탐 유도체 (3) 600 mg을 경구 투여한 후, 평균 C_{max} 는 약 2,500 ng/mL였고, AUC_{inf} 는 약 7,600 ngxh/mL였고, $T_{1/2}$ 은 약 1.5시간이었다.

[0574] 8명의 건강한 환자에게 아비박탐 유도체 (3) 900 mg을 경구 투여한 후, 평균 C_{max} 는 약 8,360 ng/mL였고, T_{max} 는 약 2.75시간이었고, AUC_{inf} 는 약 36,072 ngxh/mL였고, $T_{1/2}$ 은 약 2.65시간이었다.

[0575] 8명의 건강한 환자에게 아비박탐 유도체 (3) 1,350 mg을 경구 투여한 후, 평균 C_{max} 는 약 10,300 ng/mL였고, T_{max} 는 약 2.25시간이었고, AUC_{inf} 는 약 45,933 ngxh/mL였고, $T_{1/2}$ 는 약 2.33시간이었다.

[0576] 아비박탐과 조합하여 사용되는 경우에 아목시실린의 MIC는, 예를 들어 8 mg/mL 이하, 4 mg/L 이하, 2 mg/L 이하, 1 mg/L 이하, 또는 0.5 mg/L 이하일 수 있다.

[0577] β -락타마제-생산 미코박테리아에 대한 아목시실린의 MIC는, 예를 들어 10 mg/L 이상, 20 mg/L 이상, 40 mg/L 이상, 또는 60 mg/L 이상일 수 있다.

[0578] β -락타마제-생산 미코박테리아에 대한 아목시실린의 MIC는, 예를 들어 동일한 박테리아 균주에 대한 아목시실린과 아비박탐의 조합의 MIC의 20배 이상, 100배 이상, 50배 이상, 20배 이상, 10배 이상, 또는 5배 이상일 수 있다.

[0579] 아비박탐 유도체와 조합하여 사용되는 경우에 아목시실린의 최소 살박테리아 농도 (MBC)는, 예를 들어 아비박탐 유도체와 조합하여 사용되는 경우에 아목시실린의 MIC의 8배 미만, 4배 미만, 또는 2배 미만일 수 있다. 아비박탐 유도체와 조합하여 사용되는 경우의 아목시실린의 MBC는 아비박탐 유도체와 조합하여 사용되는 경우의 아목시실린의 MIC와 동등하거나 또는 그 초과일 수 있다.

[0580] 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법은 박테리아 감염을 갖는 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계, 샘플 중 박테리아의 존재를 확인하는 단계, 확인된 박테리아를 치료하는데 필요한 MIC를 결정하는 단계, 및 본 개시내용에서 제공된 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물을 상기 결정된 MIC를 기준으로 하

는 치료 유효량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 박테리아 감염은 β -락타마제 효소를 생산하는 박테리아에 의해 유발될 수 있다.

[0581] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물 및 방법은 환자에서 박테리아 감염, 예컨대 악티노미세탈레스(*Actinomycetales*) 박테리아 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0582] 조합 아목시실린/아비박탐 경구 전구약물에 의해 커버될 수 있는 이들 박테리아인 악티노미세탈레스는 복합 세포벽 구조를 갖는 그람-양성 박테리아의 목이다. 악티노미세탈레스는 3가지 주요 과의 병원체를 갖는다: 미코박테리아세아에(*Mycobacteriaceae*), 악티노미세타세아에(*Actinomycetaceae*), 및 노카르디아세아에(*Nocardiaceae*).

[0583] 미코박테리움 속은 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*), 엠. 보비스(*M. bovis*), 엠. 아프리카눔(*M. africanum*), 엠. 레프라에(*M. leprae*), 및 비-결핵성 미코박테리아를 포함한다. 비-결핵성 미코박테리아는 엠. 아루펜세(*M. arupense*), 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 아시아티쿰(*M. asiaticum*), 엠. 보헤미쿰(*M. bohemicum*), 엠. 브란데리(*M. branderi*), 엠. 케마에라(*M. chemaera*), 엠. 셀라툼(*M. selatum*), 엠. 콘스피쿰(*M. conspicuum*), 엠. 도리쿰(*M. doricum*), 엠. 플로렌티눔(*M. florentinum*), 엠. 게나벤세(*M. genavense*), 엠. 헤모필룸(*M. haemophilum*), 엠. 헤케쇼르넨세(*M. heckeshornense*), 엠. 하이델베르겐세(*M. heidelbergense*), 엠. 인터메디움(*M. intermedium*), 엠. 인터젝툼(*M. interjectum*), 엠. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 쿠비카에(*M. kubicae*), 엠. 라쿠스(*M. lacus*), 엠. 렌티플라툼(*M. lentiflavum*), 엠. 말모엔세(*M. malmoense*), 엠. 마리눔(*M. marinum*), 엠. 네브라스켄세(*M. nebraskense*), 엠. 파르멘세(*M. parmense*), 엠. 파라스크로풀라세움(*M. parascrofulaceum*), 엠. 팔루스트레(*M. palustre*), 엠. 사스카체완세(*M. saskatchewanse*), 엠. 스크로풀라세움(*M. scrofulaceum*), 엠. 셀라툼(*M. selatum*), 엠. 셰리시이(*M. sherrissii*), 엠. 샷시이(*M. shottsii*), 엠. 시모데이(*M. shimodei*), 엠. 시미아에(*M. simiae*), 엠. 스줄가이(*M. szulgai*), 엠. 투스시아에(*M. tusciae*), 엠. 트리플렉스(*M. triplex*), 엠. 울세란스(*M. ulcerans*), 엠. 크세노피(*M. xenopi*), 엠. 압세수스(*M. abscessus*), 엠. 켈로나에(*M. chelonae*), 엠. 포르투이툼(*M. fortuitum*), 엠. 뮤코게니쿰(*M. mucogenicum*), 엠. 페레그리눔(*M. peregrinum*), 엠. 포르시눔(*M. porcinum*), 엠. 세네갈렌세(*M. senegalense*), 엠. 알베이(*M. alvei*), 엠. 보에니케가(*M. boenickei*), 엠. 볼레티이(*M. bollettii*), 엠. 브루마에(*M. brumae*), 엠. 카나리아센세(*M. canariensis*), 엠. 콘플루엔티스(*M. confluentis*), 엠. 코스메티쿰(*M. cosmeticum*), 엠. 엘레판티스(*M. elephantis*), 엠. 구디이(*M. goodii*), 엠. 하시아쿰(*M. hassiacum*), 엠. 홀사티쿰(*M. holsaticum*), 엠. 이뮤노게눔(*M. immunogenum*), 엠. 마게리텐세(*M. mageritense*), 엠. 노보카스트렌세(*M. novocastrense*), 엠. 포카이쿰(*M. phocaicum*), 엠. 셉티쿰(*M. septicum*), 엠. 스메그마티스(*M. smegmatis*), 엠. 테르모레시스티블레(*M. thermoresistibile*), 엠. 울린스키이(*M. wolinskyi*)를 포함한다. 악티노미세테스(*Actinomycetes*) 속은 에이. 이스라엘리이(*A. israelii*), 에이. 메이ერი(*A. meyeri*), 에이. 나에스룬디이(*A. naeslundii*), 에이. 오돈톨리틱우스(*A. odontolyticus*), 및 에이. 비스코수스(*A. viscosus*)를 포함한다. 노카르디아 속은 엔. 아스테로이드(*N. asteroides*), 엔. 압세수스(*N. abscessus*), 엔. 브라질리엔시스(*N. brasiliensis*), 엔. 시리아시게오르기카(*N. cyriacigeorgica*), 엔. 파르시니카(*N. farcinica*), 엔. 노바(*N. nova*), 엔. 오티디디스카비아룸(*N. otitidiscaeviarum*) 및 엔. 베테라나(*N. veterana*)를 비롯한 여러 병원성 종을 포함한다.

[0584] 경구로 투여된 아목시실린과 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여 미코박테리아세아에 속의 박테리아에 의해 유발된 박테리아 감염을 치료할 수 있다.

[0585] 경구로 투여된 아목시실린과 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여 엠. 울세란스에 의해 유발된 감염을 치료할 수 있다.

[0586] 경구로 투여된 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여 엠. 압세수스 콤플렉스에 의해 유발된 감염을 치료할 수 있다. 엠. 압세수스 콤플렉스는 특히 기저 구조적 폐 질환, 예컨대 만성 섬유증, 기관지확장증 및 선행 결핵을 갖는 취약한 숙주에서 폐 질환을 유발할 수 있다.

[0587] 경구로 투여된 아목시실린과 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여, 예를 들어 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 칸사시이, 엠. 크세노피, 엠. 마리눔, 엠. 말모엔세, 엠. 시미아에, 엠. 압세수스, 엠. 울세란스, 엠. 켈로나에, 엠. 포르투이툼, 또는 상기 중 임의의 것의 조합과 같은 비-결핵성 미코박테리움에 의해 유발된 비-결핵성 미코박테리아 감염을 치료할 수 있다.

[0588] 경구로 투여된 아목시실린과 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여 엠. 아비움 및 엠. 인트라셀룰라레에 의해

유발된 MAC 감염을 치료할 수 있다.

- [0589] 경구로 투여된 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물을 사용하여 폐 감염, 연부 조직 감염, 중추 신경계 감염, 박테리아혈증, 안구 감염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 치료할 수 있다.
- [0590] 본 개시내용에 의해 제공된 키트는 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염, 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 경구 투여를 위해 제제화될 수 있고, 예를 들어 현탁액의 형태 또는 고체 투여 형태일 수 있다. 지침서는, 예를 들어 서면 삽입물로서 또는 전자 매체의 형태로 제공될 수 있다.
- [0591] 키트는 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 단일 투여 형태로 및/또는 개별 투여 형태로서 복수의 단일 투여 형태의 개별 용량으로서 포함할 수 있다. 다중 투여 형태는 예컨대 하루의 기간에 걸쳐 투여되도록 제공될 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐의 총 1일 용량은 투여되도록 의도된 개별 용량, 예를 들어 1일 1, 2, 3 또는 4 회로 분할될 수 있다. 예를 들어, 1,200 mg 아목시실린의 1일 용량은 1일 3회 투여되는 400 mg 아목시실린의 3회 용량으로서 제공될 수 있고, 1,200 mg의 아비박탐 유도체의 1일 용량은 1일 3회 투여되는 400 mg의 아비박탐 유도체의 3회 용량으로서 제공될 수 있다. 다른 용량 및 다른 β -락탐 항생제가 키트 내에 제공될 수 있다.
- [0592] 키트는 복수의 투여일, 예컨대 예를 들어 1주, 2주, 3주 또는 4주에 적합한 용량을 포함할 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 1일 용량은 개별 패키지로 제공될 수 있다.
- [0593] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 박테리아 감염을 치료하기 위한 치료 유효량의 아목시실린 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체를 제공할 수 있다. 아목시실린 및 화학식 (1)의 아비박탐 유도체의 치료 유효량은 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 조합물이 일정 기간에 걸쳐 투여되는 치료상 유효한 치료 방법의 일부로서 적합한 양일 수 있다.
- [0594] 제약 조성물은 적어도 1종의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 제약 조성물은 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 또 다른 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있다. 적어도 1종의 다른 치료제는 상이한 β -락탐 항생제 및/또는 아비박탐 유도체일 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체 및 적어도 1종의 다른 치료제는 상가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 적어도 1종의 추가의 치료제는 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 포함하는 동일한 제약 조성물 또는 비히클에 포함될 수 있거나, 또는 개별 제약 조성물 또는 비히클에 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 의해 제공된 방법은 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 투여하는 것 이외에도, 박테리아 감염 또는 박테리아 감염과는 상이한 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 데 유효한 1종 이상의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시내용에 의해 제공된 방법은 아목시실린 및 아비박탐 유도체 및 1종 이상의 다른 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 단 조합 투여는 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 치료 효능을 억제하지 않고/거나 유해 조합 효과를 생성하지 않아야 한다.
- [0595] 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물은 또 다른 치료제의 투여와 공동으로 투여될 수 있으며, 이는 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체를 포함하는 동일한 제약 조성물의 일부일 수 있거나 또는 그와 상이한 제약 조성물일 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 또 다른 치료제의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 특정 조합 요법에서, 조합 요법은, 예를 들어 특정한 약물과 연관된 유해 약물 효과를 최소화하고/거나 약물 조합물의 효능을 증진시키기 위해, 아목시실린 및 아비박탐 유도체 및 또 다른 치료제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 교대로 행하는 것을 포함할 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체가, 예를 들어 독성을 포함한 유해 약물 효과를 잠재적으로 생성할 수 있는 또 다른 치료제와 공동으로 투여되는 경우에, 다른 치료제는 유해 약물 반응이 도출되는 역치 미만에 속하는 용량으로 투여될 수 있다.
- [0596] 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물은 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 방출, 생체이용률, 치료 효능, 치료 효력, 안정성 등을 증진, 조정 및/또는 제어하기 위해 1종 이상의 물질과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 치료 효능을 증진시키기 위해, 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물은 위장관으로부터 체순환으로의 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체의 흡수 또는 확산을 증가시키거나, 또는 환자의 혈액 또는 혈장 중에서의 아목시실린 및/또는 아비박탐 유도체의 분해를 억제하기 위해 1종 이상의 활성제와 공동-투여될 수 있다. 아목시실린 및 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물은 아목시실린 및 아비박탐 유도체의 치료 효능을 증진시키는 약리학적 효과를 갖는 활성제와 공동-투여될 수 있다.

- [0597] 아목시실린 및 아비박탐 유도체는 아목시실린 및 아비박탐 유도체가 다른 치료 화합물의 효능을 증진시키는 경우 또 다른 치료 화합물과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 다른 치료 화합물은 아목시실린과 같은 항생제일 수 있고, 전신 β -락타마제 억제제를 제공하는 아비박탐 유도체는 β -락타마제에 의한 β -락탐 고리의 가수분해를 억제함으로써 β -락탐 항생제의 효능을 증진시킬 수 있다.
- [0598] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 아목시실린 이외에 β -락탐 항생제와 같은 항생제와 조합되어 투여될 수 있다.
- [0599] 적합한 항생제는, 예를 들어 아미노글리코시드, 예컨대 아미카신, 겐타미신, 네오마이신, 플라조마이신, 스트렙토마이신 및 토브라마이신; β -락탐 (세팔로스포린, 제1 세대), 예컨대 세파드록실, 세파졸린, 세팔렉신; β -락탐 (세팔로스포린, 제2 세대), 예컨대 세파클로르, 세포테탄, 세폭시틴, 세프프로질 및 세푸록심; β -락탐 (세팔로스포린, 제3 세대), 예컨대 세포탁심, 세스포독심, 세프트지덤, 세프트부텐, 세픽심 및 세프트리아손; β -락탐 (세팔로스포린, 제6 세대), 예컨대 세페핌; β -락탐 (세팔로스포린, 제5 세대), 예컨대 세프트롤린; β -락탐 (페니실린), 예컨대 아목시실린, 암피실린, 디클록사실린, 나프실린 및 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 G 벤자틴, 페니실린 G 프로카인, 피페라실린 및 티카르실린; β -락탐 모노박탐, 예컨대 아즈트레오남; β -락탐 카르바페넴, 예컨대 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 술포페넴, 파로페넴, 테비페넴 및 도리페넴; 플루오로퀴놀론, 예컨대 시프로플록사신, 게미플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신 및 오픈플록사신; 마크롤리드, 예컨대 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 피다소미신, 락토비오네이트, 글루셉테이트 및 텔리트로마이신; 술폰아미드, 예컨대 술포속사졸, 술포메티졸, 술포메톡사졸 및 트리메토프림; 테트라시클린, 예컨대 독시시클린, 미노시클린, 테트라시클린 및 티게시클린; 및 다른 항생제, 예컨대 클린다마이신, 클로람페니콜, 콜리스틴 (폴리믹신 E), 달바반신, 닙토마이신, 포스포마이신, 리네졸리드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 오리타반신, 퀴누프리스틴, 달포프리스틴, 리팜핀, 리파펜틴, 테디졸리드, 텔라반신 및 반코마이신을 포함할 수 있다. 항생제는 세프트지덤일 수 있다.
- [0600] 적합한 항생제의 다른 예는 페니실린, 예컨대 아미노페니실린, 예컨대 아목시실린 및 암피실린, 항슈도모날 페니실린, 예컨대 카르베니실린, 피페라실린, 및 티카르실린; 메실리남 및 피브메실리남; β -락타마제 억제제, 예컨대 클라불라네이트, 술포박탐, 및 타조박탐; 천연 페니실린, 예컨대 페니실린 g 벤자틴, 페니실린 v 칼륨, 및 프로카인 페니실린, 및 페니실리나제 내성 페니실린, 예컨대 옥사실린, 디클록사실린, 및 나프실린; 테트라시클린; 세팔로스포린, 예컨대 세파드록실, 데파졸린, 세팔렉신, 및 세파졸린; 퀴놀론, 예컨대 로메플록사신, 오픈플록사신, 노르플록사신, 가티플록사신, 시프로플록사신, 목시플록사신, 레보플록사신, 게미플록사신, 텔라플록사신, 시녹사신, 날리딕스산, 트로바플록사신, 및 스파르플록사신; 린코마이신, 예컨대 린코마이신 및 클린다마이신; 마크롤리드, 예컨대 케톨리드, 예컨대 텔리트로마이신 및 마크롤리드, 예컨대 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 및 피다소마이신; 술폰아미드, 예컨대 술포메톡사졸/트리메토프림, 술포속사졸; 글리코펩티드; 아미노글리코시드, 예컨대 파로모마이신, 토브라마이신, 겐타마이신, 아미카신, 카나마이신, 플라조마이신, 및 네오마이신; 및 카르바페넴, 예컨대 도리페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 테비페넴, 술포페넴, 파로페넴, 및 실라스타틴/이미페넴을 포함한다. 적합한 β -락탐 항생제의 예는 페남, 예컨대 β -락타마제-감수성 페남, 예컨대 벤자틴 페니실린, 벤질페니실린, 페녹시메틸 페니실린, 및 프로카인 페니실린; β -락타마제-내성 페남, 예컨대 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 및 데모실린; 광범위 스펙트럼 페남, 예컨대 아목시실린 및 암피실린; 확장된-스펙트럼 페남, 예컨대 메실리남; 카르복시페니실린, 예컨대 카르베니실린 및 티카르실린, 및 우레이도페니실린, 예컨대 아즐로실린, 메즐로실린, 및 피페라실린을 포함한다.
- [0601] 적합한 β -락탐 항생제의 예는 세팜, 예컨대 세파졸린, 세팔렉신, 세팔로스포린 C, 세팔로틴을 포함한 제1 세대 세팜; 제2 세대 세팜, 예컨대 세파클로르, 세파모안돌, 세푸록심, 세포테탄 및 세폭시틴; 제3 세대 세팜, 예컨대 세픽심, 세포탁심, 세스포독심, 세프트지덤 및 세프트리아손; 제4 세대 세팜, 예컨대 세페핌 및 세프피름; 및 제5 세대 세팜, 예컨대 세프트롤린을 포함한다.
- [0602] 적합한 β -락탐 항생제의 예는 카르바페넴 및 페넴, 예컨대 비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 파로페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴, 라주페넴, 테비페넴, 술포페넴 및 티에나마이신을 포함한다.
- [0603] 적합한 β -락탐 항생제의 예는 모노박탐, 예컨대 아즈트레오남, 티게모남, 노카르디신 A 및 타브톡시닌 β -락탐을 포함한다.
- [0604] 본 개시내용에 의해 제공된 제약 조성물은 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 이외에 β -락타마제 억제제 및/또는 카르바페네마제와 함께 투여될 수 있다. 적합한 β -락타마제 억제제 및/또는 카르바페네마제 억제제의 예는 클

라불란산, 술박탐, 아비박탐, 타조박탐, 렐레박탐, 바보르박탐, ETX 2514, RG6068 (즉, OP0565) (Livermore et al., J AntiMicrob Chemother 2015, 70: 3032) and RPX7009 (Hecker et al., J Med Chem 2015 58: 3682-3692)를 포함한다.

[0605] 본 개시내용에 의해 제공된 화합물 및 조성물은 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 수 있다. 화합물은 또 다른 치료제와 조합하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 이러한 다른 치료제는 감염성 질환의 치료, 예방 또는 호전에 대해 공지된 것들을 포함한다.

[0606] 발명의 측면

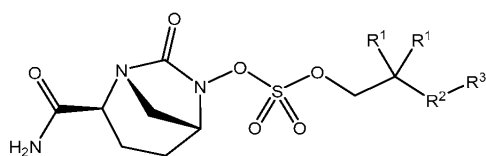
[0607] 본 발명은 하기 측면에 의해 추가로 정의된다.

[0608] 측면 1.

[0609] 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및

[0610] 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0611] 을 포함하는 제약 조성물:



(1)

[0612]

[0613] 여기서

[0614] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0615] R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

[0616] R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

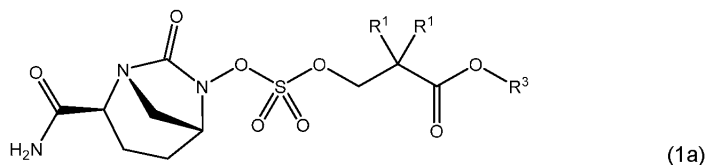
[0617] R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0618] R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0619] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테

로시클로알킬알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환된 C₅₋₈ 시클로알킬, 치환된 C₆₋₁₂ 시클로알킬알킬, 치환된 C₂₋₆ 헤테로알킬, 치환된 C₅₋₈ 헤테로시클로알킬 및 치환된 C₆₋₁₂ 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0620] 측면 2. 측면 1에 있어서, 아비박탐 유도체가 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 제약 조성물:



[0621]

[0622] 여기서

[0623] 각각의 R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

[0624] R³은 C₁₋₆ 알킬이다.

[0625] 측면 3. 측면 1에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 제약 조성물:

[0626] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0627] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0628] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0629] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0630] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0631] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;

[0632] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

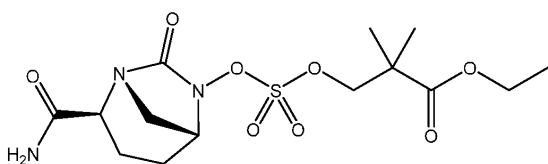
[0633] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

[0634] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;

[0635] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및

[0636] 상기 중 임의의 것의 조합.

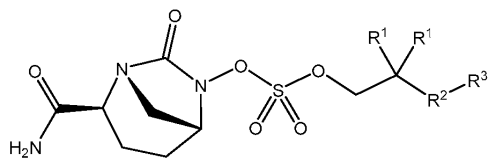
[0637] 측면 4. 측면 1에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



[0638]

- [0639] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.
- [0640] 측면 5. 측면 1에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로 [3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 제약 조성물.
- [0641] 측면 6. 측면 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 아비박탐 유도체가 히드로클로라이드 염을 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0642] 측면 7. 측면 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0643] 측면 8. 측면 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 상승작용적 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.
- [0644] 측면 9. 측면 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 환자에서 박테리아 감염을 치료하기 위한 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 치료 유효량의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.
- [0645] 측면 10. 측면 9에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리움 속의 박테리아에 의해 유발되는 것인 제약 조성물.
- [0646] 측면 11. 측면 10에 있어서, 미코박테리움이 엠. 울세란스(*M. ulcerans*) 및/또는 엠. 압세수스(*M. abscessus*)인 제약 조성물.
- [0647] 측면 12. 측면 9에 있어서, 박테리아 감염이 폐 감염, 연부 조직 감염, 중추 신경계 감염, 박테리아혈증, 안구 감염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0648] 측면 13. 측면 9에 있어서, 박테리아 감염이 비-결핵성 미코박테리아 감염을 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0649] 측면 14. 측면 13에 있어서, 비-결핵성 미코박테리아 감염이 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 크세노피(*M. xenopi*), 엠. 마리눔(*M. marinum*), 엠. 말모엔세(*M. malmoense*), 엠. 시미아에(*M. simiae*), 엠. 압세수스(*M. abscessus*), 엠. 울세란스(*M. ulcerans*), 엠. 켈로나에(*M. chelonae*), 엠. 포르투이툼(*M. fortuitum*), 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 비-결핵성 미코박테리움에 의해 유발되는 것인 제약 조성물.
- [0650] 측면 15. 측면 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린을 포함하는 제약 조성물.
- [0651] 측면 16. 측면 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 200 mg 내지 900 mg의 아목시실린을 포함하는 제약 조성물.
- [0652] 측면 17. 측면 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 200 mg 내지 2,000 mg의 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물.
- [0653] 측면 18. 측면 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 300 mg 내지 1,000 mg의 아비박탐 유도체를 포함하는 제약 조성물.
- [0654] 측면 19. 측면 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 200 mg 내지 2,000 mg의 아비박탐 등가량을 포함하는 제약 조성물.
- [0655] 측면 20. 측면 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 300 mg 내지 1,000 mg의 아비박탐 등가량을 포함하는 제약 조성물.
- [0656] 측면 21. 측면 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 100 mg 내지 1,000 mg의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 300 mg 내지 2,000 mg의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.
- [0657] 측면 22. 측면 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 경구 제제를 포함하는 제약 조성물.
- [0658] 측면 23. 측면 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여 형태를 포함하는 제약 조성물.
- [0659] 측면 24. 측면 1 내지 23 중 어느 하나의 제약 조성물을 포함하는 경구 투여 형태.
- [0660] 측면 25. 측면 1 내지 23 중 어느 하나의 제약 조성물을 포함하는 키트.
- [0661] 측면 26.
- [0662] 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 제약 조성물; 및

[0663] 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제2 제약 조성물
[0664] 을 포함하는 키트:



(1)

[0665] 여기서

[0666] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0667] R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

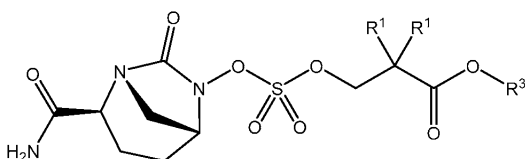
[0668] R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

[0669] R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0670] R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0671] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

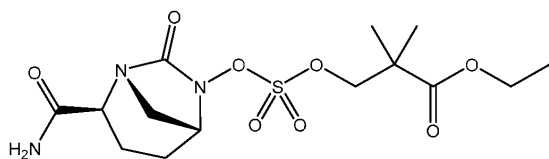
[0672] 측면 27. 측면 26에 있어서, 아비박탐 유도체가 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 키트:



(1a)

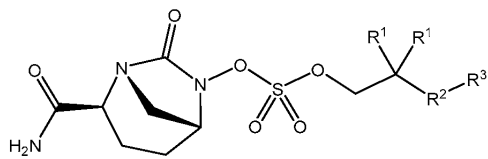
[0673] 여기서

- [0676] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0677] R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.
- [0678] 측면 28. 측면 26에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 키트:
- [0679] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0680] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0681] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0682] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0683] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0684] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0685] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0686] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0687] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0688] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0689] 상기 중 임의의 것의 조합.
- [0690] 측면 29. 측면 26에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



- [0691]
- [0692] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 키트.
- [0693] 측면 30. 측면 26에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 키트.
- [0694] 측면 31. 측면 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물 각각이 경구 제제인 키트.
- [0695] 측면 32.
- [0696] 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게
- [0697] 치료 유효량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및
- [0698] 치료 유효량의 하기 화학식 (1)의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0699] 을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법:



(1)

[0700]

[0701]

[0702] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 각각의 R^1 및 이들이 결합되어 있는 같은자리 탄소 원자는 C_{3-6} 시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 고리 또는 치환된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0703] R^2 는 단일 결합, C_{1-6} 알칸디일, C_{1-6} 헤테로알칸디일, C_{5-6} 시클로알칸디일, C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, C_6 아렌디일, C_{5-6} 헤테로아렌디일, 치환된 C_{1-6} 알칸디일, 치환된 C_{1-6} 헤테로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 시클로알칸디일, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알칸디일, 치환된 C_6 아렌디일, 및 치환된 C_{5-6} 헤테로아렌디일로부터 선택되고;

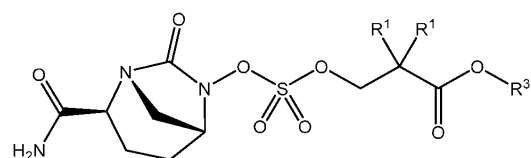
[0704] R^3 은 C_{1-6} 알킬, $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, C_{5-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-6} 헤테로아릴, 치환된 C_{5-6} 시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-6} 아릴, 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴 및 $-CH=C(R^4)_2$ 로부터 선택되고, 여기서

[0705] R^4 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 시클로알킬알킬, C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, C_{6-8} 아릴, C_{5-8} 헤테로아릴, C_{7-10} 아릴알킬, C_{5-10} 헤테로아릴알킬, 치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 C_{1-8} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬, 치환된 C_{5-10} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{5-10} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{6-8} 아릴, 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, 치환된 C_{7-10} 아릴알킬 및 치환된 C_{5-10} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0706] R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고;

[0707] R^6 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{5-8} 시클로알킬, C_{6-12} 시클로알킬알킬, C_{2-6} 헤테로알킬, C_{5-8} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 C_{5-8} 시클로알킬, 치환된 C_{6-12} 시클로알킬알킬, 치환된 C_{2-6} 헤테로알킬, 치환된 C_{5-8} 헤테로시클로알킬 및 치환된 C_{6-12} 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

[0708] 측면 33. 측면 32에 있어서, 아비박탐 유도체가 화학식 (1a)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는 것인 방법:



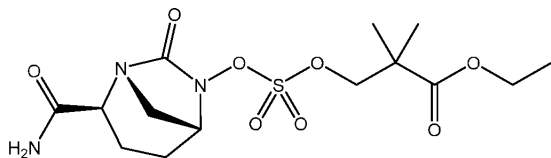
(1a)

[0709]

[0710]

[0711] 각각의 R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

- [0712] R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.
- [0713] 측면 34. 측면 32에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기로부터 선택되는 것인 방법:
- [0714] 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0715] 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0716] 프로필 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트;
- [0717] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0718] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0719] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-에틸부타노에이트;
- [0720] 메틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0721] 에틸 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0722] 프로필 2-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)메틸)-2-프로필펜타노에이트;
- [0723] 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염; 및
- [0724] 상기 중 임의의 것의 조합.
- [0725] 측면 35. 측면 32에 있어서, 아비박탐 유도체가 하기 구조를 갖는 에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트 (3):



- [0726]
- [0727] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.
- [0728] 측면 36. 측면 32에 있어서, 아비박탐 유도체가 메틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트인 방법.
- [0729] 측면 37. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 악티노미세탈레스 박테리아에 의해 유발되는 것인 방법.
- [0730] 측면 38. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리아세아에(*Mycobacteriaceae*), 악티노미세탈레스아에(*Actinomycetaceae*), 노카르디아세아에(*Nocardiaceae*) 속의 박테리아, 또는 상기 중 임의의 것의 조합에 의해 유발되는 것인 방법.
- [0731] 측면 39. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 미코박테리아세아에 속의 박테리아에 의해 유발되는 것인 방법.
- [0732] 측면 40. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 엠. 울세란스에 의해 유발되는 것인 방법.
- [0733] 측면 41. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 엠. 압세수스에 의해 유발되는 것인 방법.

- [0734] 측면 42. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 폐 감염, 연부 조직 감염, 중추 신경계 감염, 박테리아혈증, 안구 감염, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 것인 방법.
- [0735] 측면 43. 측면 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 박테리아 감염이 비-결핵성 미코박테리아 감염을 포함하는 것인 방법.
- [0736] 측면 44. 제43 측면에 있어서, 비-결핵성 미코박테리아 감염이 엠. 아비움, 엠. 인트라셀룰라레, 엠. 칸사시이, 엠. 크세노피, 엠. 마리눔, 엠. 말모엔세, 엠. 시미아에, 엠. 압세수스, 엠. 울세란스, 엠. 켈로나에, 엠. 포르투이툼, 또는 상기 중 임의의 것의 조합을 포함하는 비-결핵성 미코박테리움에 의해 유발되는 것인 방법.
- [0737] 측면 45. 측면 32 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 투여가 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일에 1 내지 4회 독립적으로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0738] 측면 46. 측면 32 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 600 mg 내지 1,500 mg의 총 1일 용량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 600 mg 내지 4,200 mg의 총 1일 용량의 아비박탐 유도체의 아비박탐 등가량을 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0739] 측면 47. 측면 32 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 600 mg 내지 1,500 mg의 총 1일 용량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 900 mg 내지 1,800 mg의 총 1일 용량의 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0740] 측면 48. 측면 32 내지 측면 47 중 어느 하나에 있어서, 8 $\mu\text{g/mL}$ 초과 MIC를 넘는 아목시실린의 지속된 혈장 농도를 달성하는 소정량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0741] 측면 49. 측면 32 내지 측면 47 중 어느 하나에 있어서, 16 $\mu\text{g/mL}$ 초과 MIC를 넘는 아목시실린의 지속된 혈장 농도를 달성하는 소정량의 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0742] 측면 50. 측면 32 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여가 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 경구 투여 형태를 경구로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0743] 측면 51. 측면 32 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여가 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 경구 투여 형태를 경구로 투여하고; 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제2 투여 형태를 경구로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0744] 측면 52. 측면 32 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 동시에 경구로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0745] 측면 53. 측면 32 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양을 경구로 투여하는 것을 포함하는 제1 치료기; 및 환자에게 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양 및 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양을 경구로 투여하는 것을 포함하는 제2 치료기를 포함하는 방법.
- [0746] 측면 54. 측면 53에 있어서, 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양이 아목시실린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양보다 더 많은 것인 방법.
- [0747] 측면 55. 측면 53 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양이 아비박탐 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제2 양보다 더 많은 것인 방법.
- [0748] 측면 56. 측면 53 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 제1 치료기가 12주 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.
- [0749] 측면 57. 측면 53 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 제1 치료기가 4주 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.
- [0750] 측면 58. 측면 53 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 제2 치료기가 12개월 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.
- [0751] 측면 59. 측면 53 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 제2 치료기가 6개월 미만의 지속기간을 갖는 것인 방법.
- [0752] 측면 60. 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 측면 1 내지 측면 23 중 어느 하나의 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 박테리아 감염을 치료하는 방법.
- [0753] 실시예

[0754] 하기 실시예는 박테리아 감염을 치료하기 위한 세프티부텐 및 아비박탐 유도체의 약동학을 기재한다. 물질 및 방법 둘 다에 대해 많은 변형이 본 개시내용의 범주를 벗어나지 않고 실시될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0755] 실시예 1

[0756] 아비박탐 유도체의 경구 투여

[0757] 경구로 투여되는 아비박탐 유도체로서 제공된 아비박탐의 약동학을 건강한 인간 지원자에서 결정하였다.

[0758] 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 단일 상승 용량 1상 연구를 건강한 남성 및 여성 성인으로 수행하였다. 각각 10 명의 환자를 포함하는 3개의 코호트에 300 mg, 900 mg 또는 1,350 mg의 단일 경구 용량의 아비박탐 유도체 (3) (에틸 3-((((1R,2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일)옥시)술폰일)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트)를 섭식 조건 하에 10 mg/mL의 현탁액 (n=8) 또는 위약 (n=2)으로서 제공하였다.

[0759] 혈장 및 소변 PK 샘플을 투여 전에 및 투여 후 빈번한 간격으로 수집하였다.

[0760] 아비박탐 유도체 (3)의 경구 투여 후, 전신 구획에서 아비박탐의 신속한 클리어런스가 나타났다. 각 코호트에 대한 아비박탐의 PK는 표 1에 제시되어 있다.

[0761] 표 1. 아비박탐 유도체 (3)의 경구 투여 후 아비박탐에 대한 PK 파라미터.

용량	300 mg	900 mg	1,350 mg
C _{max} , ng/mL	2,740 (1220) ¹	8,360 (1340)	10,300 (2,360)
T _{max} , h	1.75 (1-3)	2.75 (1.5-4)	2.25 (0.5-3)
AUC _{last} ng×h/mL	8,436 (2,995)	36,012 (6,820)	45,873 (13,138)
AUC _{inf} ng×h/mL	8,505 (3,012)	36,072 (6,830)	45,933 (13,141)
T _{half} , h	1.51 (0.24)	2.65 (0.46)	2.33 (0.18)

[0762]

[0763] ¹ 중앙값 (범위).

[0764] 300 mg 아비박탐 유도체 (3) (202 mg eq. 아비박탐)의 경구 투여 용량은 62.5 mg IV 아비박탐의 용량과 근사치이고, 유사한 약동학을 나타낸다. 900 mg 아비박탐 유도체 (3) (607 mg eq. 아비박탐)의 경구 투여 용량은 400 mg IV 아비박탐의 용량과 근사치이고, 유사한 약동학을 나타낸다.

[0765] 드 벨테(de Velde) 등은 체순환에서 고농도의 아목시실린을 약 40%T>MIC에 도달하도록 유지하는 것이 가능함을 입증하였다. 아목시실린에 대한 이들 결과 및 경구로 투여된 아비박탐 유도체에 대한 PK 결과에 기초하여, 본 개시내용에 의해 제공되는 경구로 투여되는 아목시실린 및 경구로 투여되는 아비박탐 유도체의 조합으로 미코박테리아, 예컨대 엠. 압세수스에 의해 유발되는 감염을 치료하는 것이 가능할 것이다.

[0766] 최종적으로, 본원에 개시된 실시양태를 구현하는 대안적인 방식이 존재한다는 것에 유의해야 한다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 간주되어야 하고, 청구범위는 본원에 주어진 세부사항에 제한되지 않으며, 그의 범주 및 등가물 내에서 변형될 수 있다.