(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0152074
(43) 공개일자 2021년12월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/095 (2006.01) *A61K 31/341* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/095 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0068238
(22) 출원일자 2020년06월05일
심사청구일자 2020년06월05일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
한국해양과학기술원
부산광역시 영도구 해양로 385(동삼동)
(72) 발명자
차선신
서울특별시 서대문구 가재울미래로 2, 213동 1002호 (남가좌동, DMC파크뷰자이)
박수봉
서울특별시 서대문구 연희로14길 62-4, 201호 (연희동, 양지빌라)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

전체 청구항 수 : 총 11 항

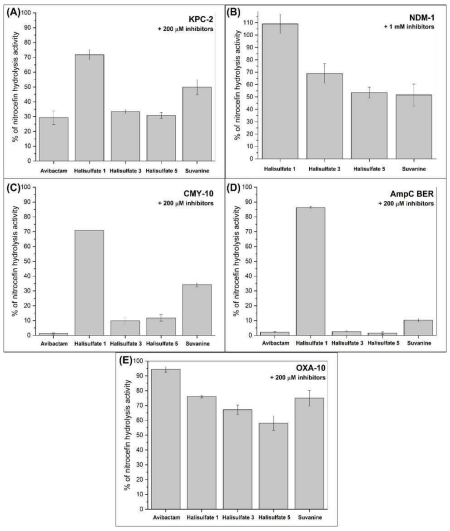
(54) 발명의 명칭 **세스터터핀 화합물 또는 그의 유도체를 포함하는 베타-락타메이즈 저해용 조성물 및 이의 용도**

(57) 요 약

본원은, 세스터터핀 화합물 또는 이의 유도체를 포함하는 베타-락타메이즈 저해용 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 항생제 조성물에 관한 것이다.

본원의 일 구현예에 따른 베타-락타메이즈 저해용 조성물은 모든 클래스의 베타-락타메이즈의 활성을 저해할 수 있는 바, 단독으로 또는 베타-락탐계열의 항생제와 함께 사용하여 베타-락타메이즈를 생산하여 베타-락탐 계열 항생제에 대해 내성을 갖는 다양한 세균, 박테리아, 병원균 등의 미생물의 감염 및 감염으로 인한 질환을 예방 또는 치료하는 데에 응용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
(72) 발명자
정예은
서울특별시 서대문구 이화여대길 52, 종학과학관 D동 401호 (대현동, 이화여자대학교)
배다운
서울특별시 용산구 이촌로65가길 51, 217동 1201호 (이촌동, 한가람아파트)
정보경
서울특별시 마포구 신촌로24안길 4, 303호 (노고산동)
강부경
서울특별시 서대문구 이화여대2길 26-8, 402호 (대현동)
이희승
부산광역시 영도구 함지로 8, 103동 1602호 (동삼동, 함지그린아파트)
커티스 그레이엄
사서함 730, 웨노, 축 주, 마이크로네시아 연방, 96942

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711104691
과제번호 2015M1A5A1037480
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 해양극지기초원천기술개발사업(R&D)
연구과제명 Tubeworm 공생미생물유래 β-lactamase의 고분해능 3차 구조를 활용한 신규 저해제 개발
기 여 율 25/100
과제수행기관명 이화여자대학교
연구기간 2020.01.01 ~ 2020.06.30
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1525009431
과제번호 2018043016
부처명 해양수산부
과제관리(전문)기관명 해양수산과학기술진흥원
연구사업명 포스트게놈신산업육성을위한다부처유전체사업(R&D)(해수부)
연구과제명 핵심과제1_공동5_해양동물 유전체정보 생산 및 분석
기 여 율 20/100
과제수행기관명 이화여자대학교산학협력단
연구기간 2019.07.01 ~ 2020.04.30
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1525009345
과제번호 201704883
부처명 해양수산부
과제관리(전문)기관명 해양수산과학기술진흥원
연구사업명 해양수산생명공학기술개발
연구과제명 필리핀,베트남,마이크로네시아 해양생물자원 확보 및 분석
기 여 율 30/100
과제수행기관명 한국해양과학기술원
연구기간 2019.04.01 ~ 2020.01.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1525010350
과제번호 202006105
부처명 해양수산부
과제관리(전문)기관명 해양수산과학기술진흥원
연구사업명 극지유전자원활용기술개발(R&D)
연구과제명 타겟 단백질-항생물질 복합체의 구조적, 생화학적 작용기전 규명 및 신규 항생물질 변형체 설계
기 여 율 25/100
과제수행기관명 이화여자대학교 산학협력단
연구기간 2020.04.22 ~ 2020.12.31

명 세 서

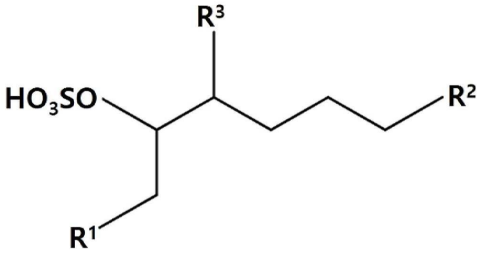
청구범위

청구항 1

세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물로서,

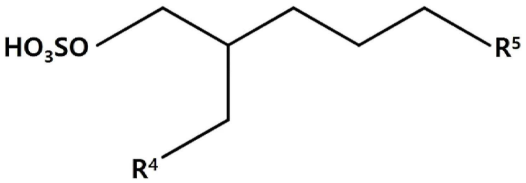
상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물:

[화학식 1]



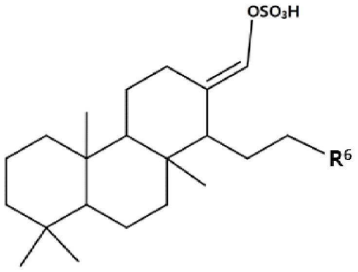
;

[화학식 2]



;

[화학식 3]



;

상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

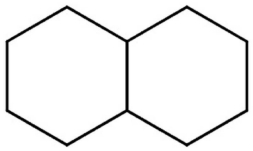
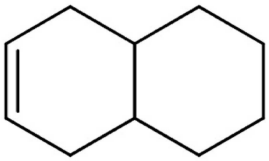
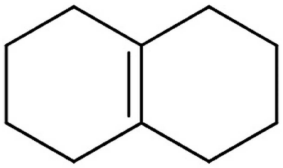
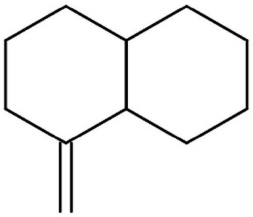
R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선

형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 치환 또는 비치환된, 퓨란기, 티아졸리디닐기 (thiazolidinyl group), 피롤리디닐기, 옥사졸리디닐기 (oxazolidinyl group), 퓨리닐기, 피리미디닐기, 니코틴아마이드기, 이노신기,  ,  ,  , 또는 

인 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

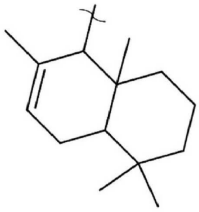
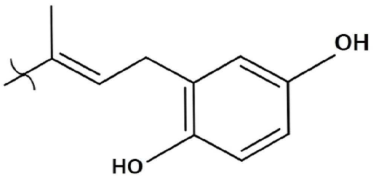
R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 치환 또는 비치환된, 아세틸, 바이오티닐, 리포일, 몰리브도프테린, L-2-아미노아데페이트 (aminoadipate), 팔미트산 안하이드레이트기 (palmitic acid anhydrate), 팔미트산 안하이드라이드 (1-13C-palmitate), 팔미트산 안하이드라이드 (2,2-d2-palmitate), 헵타노일 (heptanoyl), 카복시벤질옥시-알라닌 (Carboxy benzyloxy-alanine), 카복시벤질옥시-알라닌-알라닌 (Carboxylbenzyloxy-alaninealanine), 또는 임의의 아미노산이며;

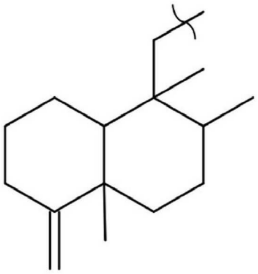
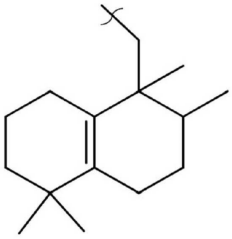
상기 아미노산은 알라닌, 알지닌, 아스파라진, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘, 아이소루이신, 루이신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 쓰레오닌, 트립토판, 타이로신, 또는 발린인 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 하기에서 선택되는 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물:

, 

, , 


및 .

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 세스터터핀 화합물은 할리설페이트(halisulfate) 1, 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌(suvanine)으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화학식 1, 화학식 2, 또는 화학식 3으로서 표시되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 소듐염 또는 포타슘염인 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 베타-락타메이즈는 A형, B형, C형 및 D형 베타-락타메이즈 중 하나 이상을 포함하는 것인, 베타-락타메이즈 저해용 조성물.

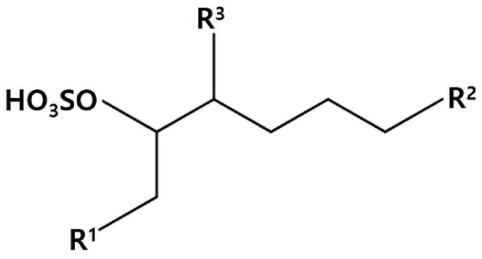
청구항 8

세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase)를 생산하는 박테리아에 대한 항생제 조성물로서,

상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인,

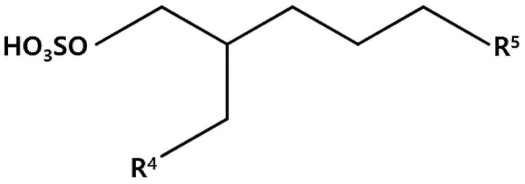
베타-락타메이즈(β-lactamase)를 생산하는 박테리아에 대한 항생제 조성물:

[화학식 1]



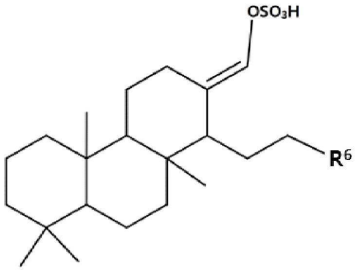
;

[화학식 2]



;

[화학식 3]



;

상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 조성물은 베타-락탐계열 항생제를 추가로 포함하는 것인, 항생제 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 베타-락탐계열 항생제는 페니실린계, 세팔로스포린계, 모노박탐계 및 카바페넴계 항생제에서 선택되는 하나 이상인 것인, 항생제 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 베타-락타메이즈는 장내 병원성 또는 그람음성 박테리아에서 생산되는 것인, 항생제 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원은, 세스터터핀 화합물 또는 이의 유도체를 포함하는 베타-락타메이즈 저해용 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 항생제 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 세균감염 치료에 일반적으로 사용되는 것이 항생제이다. 아미노글리코사이드, 글리코펩타이드, 마크로라이드, 퀴놀린 등 다양한 형태의 항생제들이 개발되어 있으나 이 중 그람 음성균 감염에 대한 일차 처방약으로서 여러 항생제 중에서도 효과는 뛰어나면서 독성이 적은 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴과 같은 베타-락탐 계열의 항생제가 널리 사용되고 있다. 2000년부터 2013년까지 FDA 승인을 얻은 항생제 신약 22종 중 베타-락탐 구조의 항생제는 6종으로, 9종이 승인을 얻은 퀴놀린계 항생제에 이어 두 번째로 많은 종류를 차지하고 있다.

[0004] 하지만 세균은 이러한 베타-락탐 계열의 항생제를 무력화시키는 효소인 베타-락타메이즈를 만들어 항생제에 대한 내성을 가지게 된다. 즉 기존의 항생제로 치료가 어려운 다제 내성균 즉 수퍼박테리아의 출현과 함께, 세균감염에 대한 치료가 많은 제약을 받고 있다.

[0005] β-락타메이즈는 항생 활성을 지니는 β-락탐 항생제의 모핵인 4원환-헤테로고리인 β-락탐 고리를 오픈시킴으로써 β-락탐 항생제를 불활성화시킨다. β-락타메이즈-매개 불활성화를 피하기 위하여, 베타-락탐 항생제가 베타-락타메이즈 저해제와 조합 제제(베타-락탐/베타-락타메이즈 저해제 복합제제)로 개발되어 동시에 투약하는 방법이 사용되고 있으며, 이 경우 베타-락타메이즈에 의한 항생제의 분해가 억제되어 치료 효과가 높아진다. 따라서 베타-락타메이즈의 활성을 억제하는 저해제 개발은 항생제 내성 문제 해결에 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

[0006] 하지만, 모든 종류의 β-락탐 항생제를 가수분해할 수 있는 새로운 β-락타메이즈를 발현하는 병원균의 출연으로 인해 이에 대한 문제 해결이 시급한 실정이다. 베타-락타메이즈는 서열 유사도에 따라 A, B, C, D형으로 구분되며, 이중에서 임상에서 항생제 내성에 가장 큰 문제를 야기하는 것은 A형과 C형이다. A, C 및 D군에 속하는 효소는 활성부위에 세린이 있으며, 그 빈도가 낮은 B군은 활성이 아연 의존적이다. 1970년대 10종류 미만이던 세린 기재 락타메이즈는 현재 300종류 이상 존재하는 것으로 보고되었다 (Jacoby & Bush, "Amino Acid Sequences for TME, SHV and OXA Extended-Spectrum and inhinitor Resistant beta lactamase on the Lahey Clinic website"). 이에 맞추어 세린 기재 베타-락타메이즈 변이체의 공격을 회피하는 새로운 종류의 항생제로 세팔로스포린과 카바페넴이 개발되었지만, 이를 무력화하는 새로운 종류의 세린 기재 락타메이즈가 추가로 발견됨으로써 락탐계열 항생제의 효용성이 낮아져 의학적으로 심각한 문제를 일으키고 있다.

[0007] 현재 임상에서 사용되고 있는 베타-락타메이즈 저해제들은 주로 A형 베타-락타메이즈에만 효과를 나타낸다. 예를 들면 아목시실린 또는 티카르실린과 함께 사용되는 클러벌란산(clavulaninc acid), 암피실린 또는 설퍼라존과 함께 상용되는 설박탐(Sulbactam), 그리고 페니실린과 함께 사용되는 타조박탐 (Tazobactam), 아비박탐(Avibactam) 등을 들 수 있으나, 이들은 베타-락타메이즈의 기질과 유사한 락탐 구조를 포함하고 있어 다제 내성 병원균의 베타-락타메이즈에의해 분해되어 효과가 사라지는 문제점이 있다.

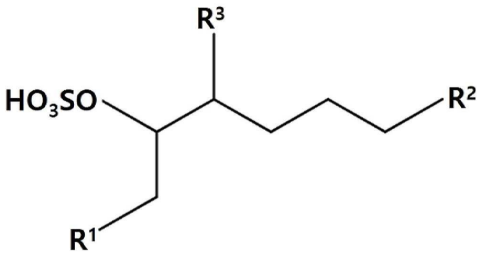
[0009] 이에, 본 발명자들은 모든 클래스의 베타-락타메이즈에 대해 우수한 억제 효과를 나타내는 조성물을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 베타-락타메이즈 활성 저해 효과가 우수한 세스터터핀 화합물을 개발하여, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

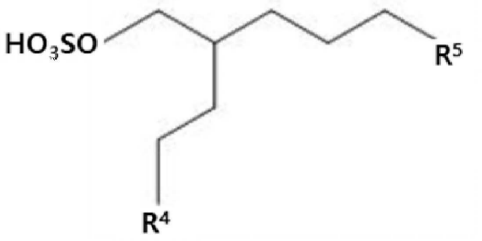
[0011] 본원은, 세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물로서, 상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0012] [화학식 1]



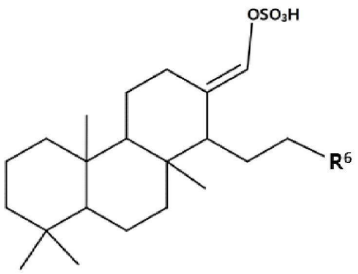
[0013] ;

[0014] [화학식 2]



[0015] ;

[0016] [화학식 3]



[0017] ;

[0018] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

[0019] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

[0020] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

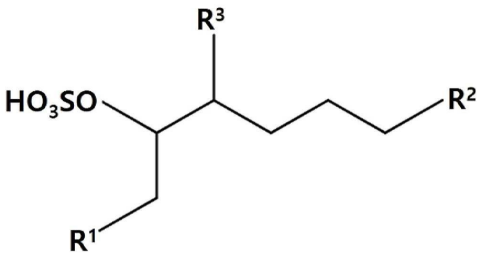
[0021] R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

[0023] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

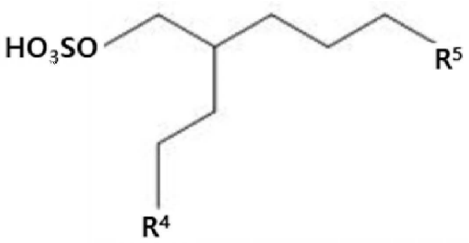
[0025] 본원의 제1측면은, 세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물로서, 상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물을 제공한다.

[0026] [화학식 1]



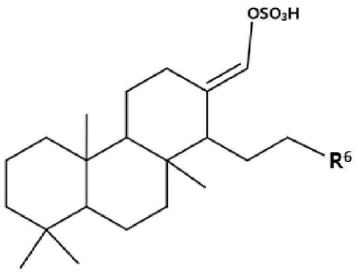
[0027] ;

[0028] [화학식 2]



[0029] ;

[0030] [화학식 3]



[0031] ;

[0032] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

[0033] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는

하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

[0034] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

[0035] R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

[0037] 본원의 제2측면은, 상기 세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase)를 생산하는 박테리아에 대한 항생제 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0039] 본원의 일 구현예에 따른 베타-락타메이즈 저해용 조성물은 모든 클래스의 베타-락타메이즈의 활성을 저해할 수 있는 바, 단독으로 또는 베타-락탐계열의 항생제와 함께 사용하여 베타-락타메이즈를 생산하여 베타-락탐 계열 항생제에 대해 내성을 갖는 다양한 세균, 박테리아, 병원균 등의 미생물의 감염 및 감염으로 인한 질환을 예방 또는 치료하는 데에 응용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은, 4종의 세스터터핀 화합물의 구조식을 나타낸 도면이다.

도 2는, 4종의 세스터터핀 화합물의 베타-락타메이즈 활성 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 3은, 다양한 농도의 할리설페이트 5의 AmpC BER 저해 활성을 나타내는 Michaelis-Menten 그래프 (A) 및 할리설페이트 5의 AmpC BER 저해 활성을 나타내는 Lineweaver-Burk 그래프 (B)를 나타낸 도면이다.

도 4는, AmpC BER 및 할리설페이트 5의 도킹을 컴퓨터 모델링으로 나타낸 도면이다. 흰색 및 노란색은 각각 AmpC BER 및 할리설페이트 5을 나타낸다. 파란색, 빨간색 및 흰색 표면은 각각 양전하, 음전하 및 소수성 영역을 나타낸다.

도 5는, AmpC BER와 할리설페이트 1 및 5의 도킹을 컴퓨터 모델링으로 나타낸 도면이다. 흰색 및 노란색은 각각 할리설페이트 1 및 5을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0043] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 “연결”되어 있다고 할 때, 이는 “직접적으로 연결”되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 링커 등의 물질을 사이에 두고 “간접적으로 연결”되어 있는 경우도 포함한다.

[0044] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대

적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~ 를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

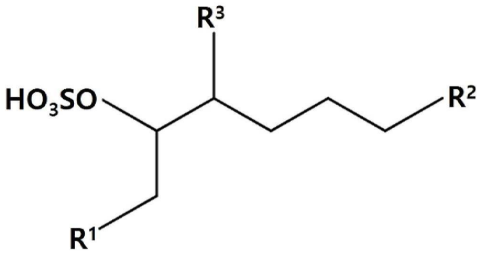
[0045] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0046] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는 "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.

[0048] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.

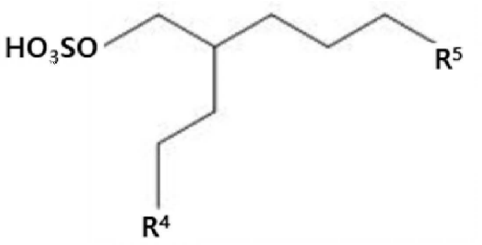
[0050] 본원의 제 1 측면은, 세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물로서, 상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인, 베타-락타메이즈(β-lactamase) 저해용 조성물을 제공한다:

[0051] [화학식 1]



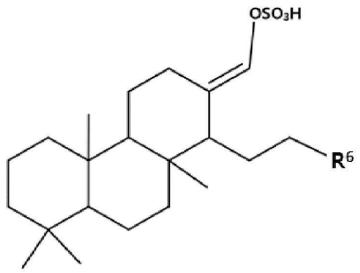
[0052] ;

[0053] [화학식 2]



[0054] ;

[0055] [화학식 3]



[0056] ;

[0057] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

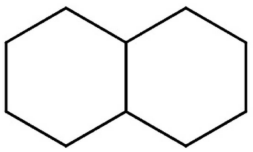
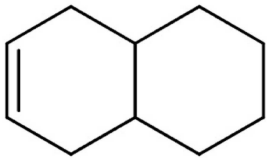
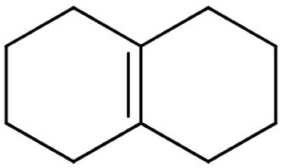
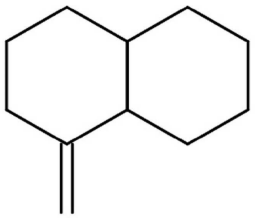
[0058] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는

하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

[0059] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

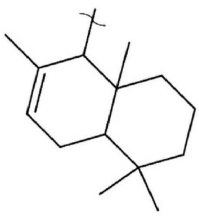
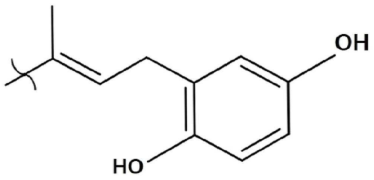
[0060] R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

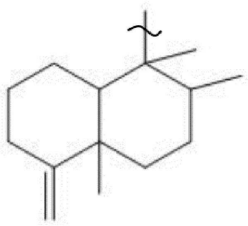
[0061] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 사이클로알킬기, 사이클로알케닐기, 헤테로사이클로알킬기, 헤테로사이클로알케닐기, 아릴기 및 헤테로아릴기는 하나 이상의 고리를 포함하고 있는 것으로서, 구체적으로 1개 또는 2개의 고리를 형성하고 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

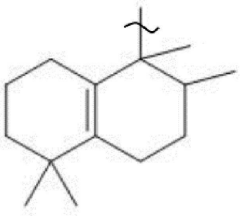
[0062] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서 R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 치환 또는 비치환된, 퓨란기, 티아졸리디닐기(thiazolidinyl group), 피롤리디닐기, 옥사졸리디닐기(oxazolidinyl group), 퓨리닐기, 피리미디닐기, 니코틴아마이드기, 이노신기, , , , 또는  인 것일 수 있다.

[0063] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서 R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 치환 또는 비치환된, 아세틸, 바이오티닐, 리포일, 몰리브도프테린, L-2-아미노아데페이트 (aminoadipate), 팔미트산 안하이드레이트기 (palmitic acid anhydrate), 팔미트산 안하이드라이드 (1-13C-palmitate), 팔미트산 안하이드라이드 (2,2-d2-palmitate), 헵타노일 (heptanoyl), 카복시벤질옥시-알라닌 (Carboxy benzyloxy-alanine), 카복시벤질옥시-알라닌-알라닌 (Carboxylbenzyloxy-alaninealanine), 또는 임의의 아미노산이며; 상기 아미노산은 알라닌, 알지닌, 아스파라진, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘, 아이소루이신, 루이신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 쓰레오닌, 트립토판, 타이로신, 또는 발린인 것일 수 있다.

[0064] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서 R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 하기에서 선택되는 것일 수 있다:

[0065] , 

, ,

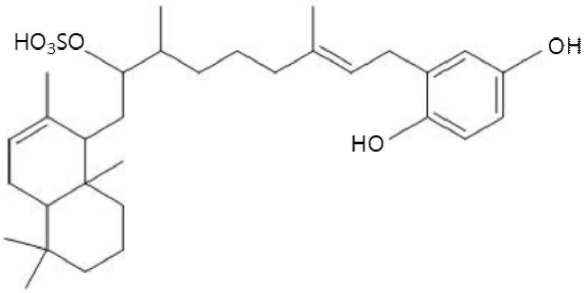


및 

.

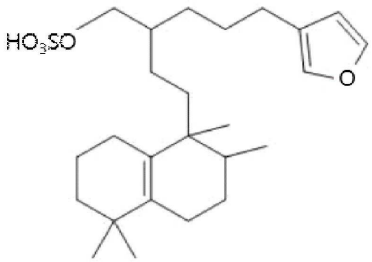
[0066] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세스터터핀 화합물은 할리설페이트 (halisulfate) 1, 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌 (suvanine)으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 할리설페이트 1, 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌은 각각 하기의 화학식 4 내지 7로 표시될 수 있다.

[0067] [화학식 4]



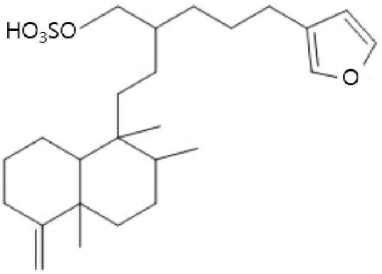
[0068]

[0069] [화학식 5]



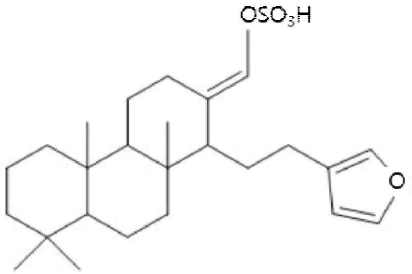
[0070]

[0071] [화학식 6]



[0072]

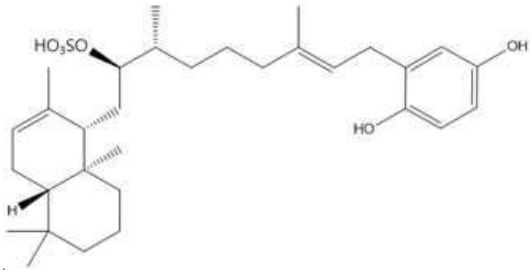
[0073] [화학식 7]



[0074]

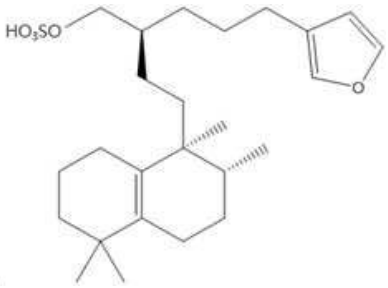
[0075] 본원의 일 구현예에 있어서, 구체적으로 상기 할리설페이트 1은 하기 화학식 8로 표시되는 것일 수 있고, 상기 할리설페이트 3은 하기 화학식 9로 표시되는 것일 수 있고, 상기 할리설페이트 5는 하기 화학식 10-1 내지 10-3 중 하나로 표시되는 것일 수 있으며, 상기 수바닌은 하기 화학식 11로 표시되는 것일 수 있다.

[0076] [화학식 8]



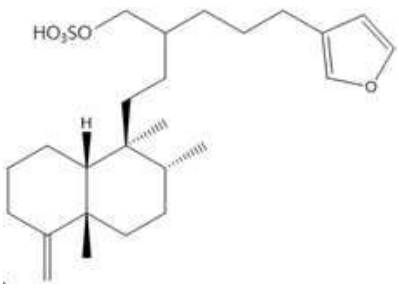
[0077]

[0078] [화학식 9]



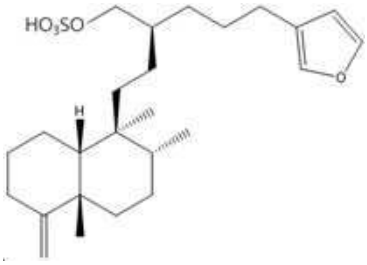
[0079]

[0080] [화학식 10-1]



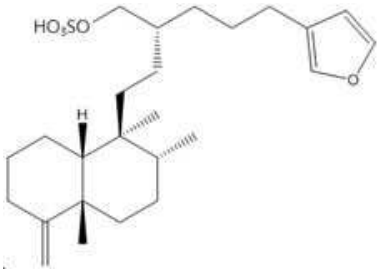
[0081]

[0082] [화학식 10-2]



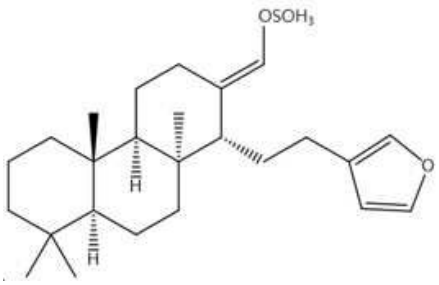
[0083]

[0084] [화학식 10-3]



[0085]

[0086] [화학식 11]



[0087]

[0088] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세스터터핀 화합물은 이의 유도체를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 유도체는 상기 화합물의 염, 에스테르, 에놀 에테르, 에놀 에스테르, 아세탈, 케탈, 올쏘에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 또는 수화물을 포함하며, 기술분야의 공지된 방법을 이용하게 용이하게 제조될 수 있다.

[0089] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "베타-락타메이즈(β-lactamase)"는 베타-락탐 구조를 갖는 화합물을 가수분해하는 효소로서, 베타-락탐 계열 항생제를 가수분해하여 불활성화시킴으로서, 베타-락탐계열 항생제에 감수성이 있는 세균에 항생제 내성을 가져오는 주요원인이다. 따라서, 본원의 베타-락타메이즈 저해용 조성물은 베타-락탐계열 항생제와 함께 투여되는 경우 이러한 내성을 가져오는 세균의 베타-락타메이즈 활성을 억제 하여 항생제가 제대로 작용할 수 있도록 하는 역할을 한다.

[0090] 본원의 베타-락타메이즈는 앰블러(Ambler) 분류 기준에 따라 단백질의 상동성 정도를 근거로 A, B, C 및 D의 4개의 그룹으로 나눌 수 있으며, A, C, D형은 효소 활성 부위의 세린 잔기를 통해 베타-락탐 항생제를 가수분해하며, B형은 금속에 의해 활성화된 물 분자를 이용한다.

[0091] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "베타-락타메이즈 저해제"는 베타-락타메이즈 효소의 활성을 저해하는 것으로서, 현재 임상에서 사용되는 베타-락타메이즈 저해제는 5가지 (clavulanate, sulbactam, tazobactam, avibactam, vaborbactam)가 있으며, 주로 A형 베타-락타메이즈에 효과가 있다. 비교적 최근에 개발된 저해제들은 C, D형 베타-락타메이즈 일부만을 저해하지만, B형을 저해할 수 있는 저해제는 현재까지 개발된 바 없다.

[0092] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락타메이즈는 A형, B형, C형 및 D형 중 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 A형은 KPC, TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, 및 IBC 형으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있고, 상기 B형은 NDM, IMP, VIM, 및 SPM 형으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있고, 상기 C형은 CMY 및 AmpC 형으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며, 상기 D형은 OXA 형일 수 있으나,

이에 제한되는 것은 아니다.

[0093] 본원의 일 실시예에 따르면, 본원의 세스터터핀 화합물은 베타-락타메이즈의 활성을 억제하는 효과가 있는 것을 확인하였고, 특히 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌의 경우 모든 클래스의 베타-락타메이즈의 활성을 억제하는 효과가 우수한 것을 확인하였으며, 현재 임상에서 사용되는 저해제인 아비박탐과 유사하거나 우수한 베타-락타메이즈 활성 억제 효과를 보이는 바, 본원의 화합물은 베타-락타메이즈 저해제로 사용될 수 있다.

[0094] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물의 세스터터핀 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있다.

[0095] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 개체에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 상기 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 또한, 본원의 화합물은 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합하거나 집합으로 사용될 수 있다.

[0096] 상기 본원의 세스터터핀 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 하기 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0097] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycolic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0098] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0099] 본원의 세스터터핀 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은, 달리 지시하지 않는 한, 상기 세스터터핀 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염으로서 염기 부가염의 예로는 소디움, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 및 마그네슘염 등이 포함될 수 있고, 산 부가염의 예로는 무기산 유래의 산 예컨대 히드로브롬화물, 염산염, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 카르복실산염, 모노하이드로젠카르본산염, 수소 인산염, 이수소인산염이 있고, 무독성 유기산 유래의 염, 예컨대 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다. 또한, 본원의 화합물이 산성 및 염기성 작용기를 모두 포함하는 경우 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.

[0100] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세스터터핀 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 상기 화합물과 동등한 생물학적 활성을 나타내는 상기 화합물의 염이면 제한 없이 모두 사용 가능하며, 구체적으로 소듐염, 또는 포타슘염의 형태일 수 있다.

[0101] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세스터터핀 화합물의 설페이트기($-OSO_3H$)는 소듐염의 형태($-OSO_3^-Na^+$)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

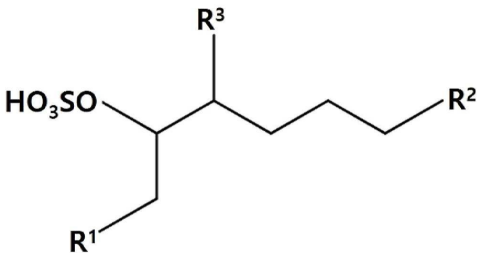
[0102] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락타메이즈 저해용 조성물은 베타-락탐 계열 항생제와 함께 또는 별도로 세균 감염 및 이로부터 유발되는 질환의 치료, 예방 또는 개선을 위한 약학 조성물로서 제공될 수 있으며, 구체

적으로 상기 조성물은 베타-락타메이즈를 생산하여 베타-락탐 계열 항생제에 내성을 갖는 세균, 박테리아 및 병원균에 대해 사용하여 항생제의 활성을 증가시킬 수 있다.

[0104] 본원의 제2측면은, 세스터터핀(sesterterpene) 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 베타-락타메이즈(β-lactamase)를 생산하는 박테리아에 대한 항생제 조성물로서,

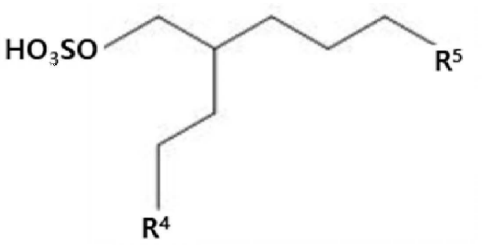
[0105] 상기 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3으로서 표시되는 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물인 것인, 베타-락타메이즈(β-lactamase)를 생산하는 박테리아에 대한 항생제 조성물을 제공한다. 제1측면과 중복되는 내용은 제2측면의 조성물에도 공히 적용된다.

[0106] [화학식 1]



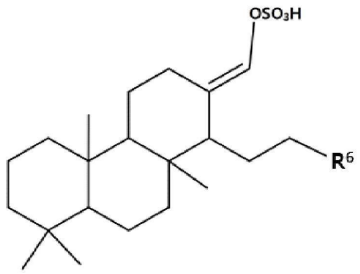
[0107] ;

[0108] [화학식 2]



[0109] ;

[0110] [화학식 3]



[0111] ;

[0112] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

[0113] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6은, 각각 독립적으로, 수소; 또는 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, C_{3-12} 사이클로알킬기, C_{3-12} 사이클로알케닐기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알킬기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 3 내지 12원 헤테로사이클로알케닐기, C_{6-10} 아릴기, N, P, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴기, C_{6-10} 아릴옥시기, C_{3-6} 락탐기, C_{3-6} 락톤기, 포스페이트기, 설페이트기, 또는 히드록시기로서,

[0114] R^1, R^2, 및 R^4 내지 R^6가 치환되는 경우, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬기, 선형 또는 분지형의 C_{2-5} 알케닐기, 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬렌기, 선형 또는 분지형의 C_{1-4} 할로젠알킬기, 할로겐기, 히드록시기, 아미노기, 니트

로기, 시아노기, 포밀기, 카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 것이고;

[0115] R^3는 수소 또는 선형 또는 분지형의 C_{1-3} 알킬기임.

[0116] 또한, 상기 측면은 상기 항생제 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 베타-락타메이즈를 생산하는 박테리아, 세균, 병원균 등의 미생물의 감염 또는 상기 감염으로부터 발병할 수 있는 질환을 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0117] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세스터터핀 화합물은 할리설이트 1, 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로 할리설페이트 3 또는 5일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0118] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 베타-락타메이즈를 생산하여 베타-락탐 계열 항생제에 대해 내성을 갖는 박테리아, 세균, 병원균 등의 감염 및/또는 감염으로부터 발병하는 질환(예를 들어, 식중독, 피부의 화농, 중이염, 방광염, 패혈증, 폐렴, 설사 등)을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 것일 수 있으며, 상기 조성물로 인해 세균에 대한 항생제의 활성을 증가시키는 것일 수 있다.

[0119] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 베타-락타메이즈를 생산하는 박테리아, 세균, 병원균 등의 성장 및 생장을 억제할 수 있으며, 세포 분열을 억제하여 세포를 박멸하는 하는 것일 수 있다.

[0120] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 베타-락타메이즈를 생산하는 박테리아, 세균, 병원균 등의 감염 및/또는 감염으로부터 발병하는 질환을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 제제를 추가로 포함하는 것일 수 있으며, 구체적으로 상기 제제는 베타-락탐계열 항생제인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0121] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락탐계열 항생제는 페니실린계, 세팔로스포린계, 모노박탐계 및 카바페넴계 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인 것일 수 있다.

[0122] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락탐계열 항생제는 화학구조상 베타 락탐 고리를 기본구조로 하는 항생제로, 페니실린과 세팔로스포린, 모노박탐 및 카바페넴 계열의 항생제가 여기에 포함된다. 본원의 조성물에 포함될 수 있는 베타-락탐계열 항생제는 이로 제한하는 것은 아니나, 예를 들면 페니실린, 세팔로스포린, 아미노글리코사이드, 설폰아미드, 마크롤리드, 테트라사이클린, 리노코사이드, 퀴놀론, 클로로암페니콜, 반코마이신, 메트로니다졸, 리팜핀, 이소니아지드, 스펙티노마이신, 트리메토프림, 설파메톡 사졸, 페넴, 카바페넴, 및 모노박탐을 포함하는 것일 수 있다.

[0123] 상기 베타-락탐계열 항생제는 내성이 없는 경우, 광범위한 세균 감염 치료에 효과가 있다. 그람-양성, 그람-음성 세균이 모두 포함되며, 예를 들면 스타필로코커스 속 균주 예컨대 스타필로코커스 아루레스, 스타필로코커스 에피더미스; 스트렙토코커스 속 균주 예컨대 스트렙토코커스. 아갈락틴, 스트렙토코커스. 뉴모니에 및 스트렙토코커스 피칼리스; 마이크로코커스 속 균주 예컨대 마이크로코커스루테우스; 박실러스 속 균주 예컨대 박실러스 서브틸리스; 리스테렐라 속 균주 예컨대 리스테렐라 모노사이토제네스; 에스쉐리키아 속 균 주 예컨대 에스쉐리키아 콜라이; 클렙시엘라 속 균주 예컨대 클렙시엘라 뉴모니에; 프로테우스 속 균주 예컨대 프로테우스 미라빌리스 및 프로테우스 벌개리스; 살모넬라 속 균주 예컨대 살모넬라 타이포사; 쉬겔라 속 균주 예컨대 쉬겔라 소네이; 엔테로박터 속 균주 예컨대 엔테로박터 에어로제네스 및 엔테로박터 클로아세; 서레시아 속 균주 예컨대 서레시아 마르센신; 슈도모나스 속 균주 예컨대 슈도모나스 에루기노사; 아시네토박터 속 균주 예컨대 아시네토박터 아니트라터스; 노카르디아 속 균주 예컨대 노카르디아 어토트로피카; 및 마이코박테리움 속 균주 예컨대 마이코박테리움 폴투이텀에 효과가 있다.

[0124] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락타메이즈를 생산하는 박테리아, 세균, 또는 병원균은 엔테로코커스 파에시움(Enterococcus faecium), 스타필로코커스 아우레스(Staphyloccus aureus), 클렙시엘라 뉴모니에(Klebsiella pneumoniae), 아시네토박터 속(Acinetobacter sp.), 대장균 및 엔테로박터 속(Enterobacter sp.)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0125] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락타메이즈를 생산하는 박테리아, 세균, 또는 병원균은 장내 감염의 주요한 원인균으로서, 아시네토박터 속 균주일 수 있으며, 구체적으로 아시네토박터 바우만이 (Acinetobacter baumannii), 아시네토박터 바이제린키이 (Acinetobacter beijerinckii), 아시네토박터 베레지니에 (Acinetobacter bereziniae), 아시네토박터 보이시에리 (Acinetobacter boissieri), 아시네토박터 보우베티이 (Acinetobacter bouvetii), 아시네토박터 브리소이 (Acinetobacter brisouii), 아시네토박터 칼코아세티쿠스 (Acinetob acter calcoaceticus), 아시네토박터 게르네리 (Acinetobacter gerneri), 아시네토박터 구일루이에

(Acinetobacter guillouiae), 아시네토박터 길렌베르기이 (Acinetobacter gyllenbergii), 아시네토박터 헤몰리티쿠스 (Acinetobacter haemolyticus), 아시네토박터 인디쿠스 (Acinetobacter indicus), 아시네토박터 준이이 (Acinetobacter junii), 아시네토박터 류오피이 (Acinetobacter lwoffii), 아시네토박터 넥타리스 (Acinetobacter nectaris), 아시네토박터 노소코미알리스 (Acinetobacter nosocomialis), 아시네토박터 파르버스 (Acinetobacter parvus), 아시네토박터 피티이 (Acinetobacter pittii), 아시네토박터 라디오레시스텐스 (Acinetobacter radioresistens), 아시네토박터 루디스 (Acinetobacter rudis), 아시네토박터 쉰들러리 (Acinetobacter schindleri), 아시네토박터 솔이 (Acinetobacter soli), 아시네토박터 탄도이 (Acinetobacter tandoii), 아시네토박터 트제른베르지에 (Acinetobacter tjernbergiae), 아시네토박터 타우네리 (Acinetobacter towneri), 아시네토박터 우르신지이 (Acinetobacter ursingii), 및 아시네토박터 베네티아누스 (Acinetobacter venetianus)를 포함하는 것일 수 있다.

[0126] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 베타-락타메이즈는 장내 병원성 또는 그람-음성 박테리아에서 생산되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0127] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "개체"는 베타-락타메이즈를 생산할 수 있는 박테리아, 세균 등의 미생물에 감염 또는 감염으로부터 발병될 수 있는 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 본원의 조성물을 개체에게 투여하여 상기 감염 및 감염에서 발병될 수 있는 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본원의 조성물은 기존의 항생제와 병행하여 투여될 수 있다.

[0128] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "투여"는, 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 본원의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0129] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여되는 것일 수 있다.

[0130] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 활성물질을 약 0.01 mg/kg/일 내지 1000 mg/kg/일의 용량으로 투여할 수 있다. 경구 투여하는 경우, 50 내지 500 mg/kg의 범위가 적합할 수 있으며, 1일 1회 이상 투여할 수 있다.

[0131] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

[0132] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간 등의 개체에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.

[0133] 상기 담체는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제, 기제, 부형제, 윤활제 등 당업계에 공지된 것이라면 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0134] 또한, 본원의 조성물을 제제화 할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제할 수 있다.

[0135] 경구 투여를 위하여 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형 제제로 제조할 수 있다. 이러한 고형제제는 상기 조성물 이외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로스, 또는 락토즈, 젤라틴 등을 섞어 조제한다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 활성 성분이 산에 의해 분해되기 쉬운 경우, 경구용 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건

조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 활성 성분의 안정성이나 흡수성을 증가시키기 위하여 글루코스, 수크로스, 덱스트란 등의 카보하이드레이트, 아스코르빅산, 글루타치온 등의 항산화제, 킬레이팅 물질, 저분자 단백질 또는 다른 안정화제들을 사용할 수 있다.

[0136] 또한, 본원의 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

[0137] 본원의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0139] 이하, 본원의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것 일뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0141] **[실시예]**

[0142] **실시예 1: 세스터터핀 화합물 수득**

[0143] 본원의 베타-락타메이즈 억제 활성을 갖는 세스터터핀 화합물을 수득하기 위해, 다음과 같은 실험을 수행하였다. 구체적으로, 미크로네시아 축(Chuuk)주 웨노(Weno)섬의 수심 10~20m에서 채집한 해면 코시노더마(*Coscinoderma sp.*) 시료를 수득하여 동결한 후, 메탄올과 디클로로메탄으로 반복 추출하고 여과 후 감압하여 조추출물을 얻었다. 다음으로, 상기 조추출물을 물과 부탄올로 분획하여 부탄올 층에서 유기물을 확보하였고, 이를 다시 15%물을 혼합한 메탄올과 핵산으로 재분획하여 메탄올 층에서 극성 유기물을 얻었다. 상기 극성 유기물을 C18 역상 크로마토그래피하여 MeOH-H_2O (8:2)용매와 MeOH-H_2O (9:1) 용매를 용출한 분획에서 각각의 혼합물을 얻었고, 이들을 다시 HPLC(YMC-ODS column, 10 mm x 250 mm; MeOH-H_2O, 6:4)를 이용하여 분리하여, 할리설페이트 1(Halisulfate), 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌(Suvanine)을 각각 분리하였다. 상기 세스터터핀 화합물의 구조식은 도 1에 기재하였다.

[0145] **실시예 2: 세스터터핀 화합물의 베타-락타메이즈 억제 활성 확인**

[0146] 상기 실시예 1에서 수득한 세스터터핀 화합물의 베타-락타메이즈 억제 활성을 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0147] 구체적으로, 베타-락타메이즈 억제 활성을 확인하기 위해, 나이트로세핀(nitrocefin, NCF)을 기질로 하는 베타-락타메이즈 활성 측정 방법을 수행하였다. 상기 나이트로세핀은 발색성을 갖고 있는 세팔로스포린 계열의 기질로서, 베타-락타메이즈 활성 측정에 범용적으로 사용된다. 베타-락타메이즈에 의해 나이트로세핀의 베타-락탐링이 가수분해 되면, 최대 흡광파장이 486 nm로 변화하는 나이트로세핀의 특징을 이용하여, 자외선-가시광선 분광광도계를 통해 486 nm 파장의 변화량을 시간 별로 측정하게 되면, 베타-락타메이즈에 의해서 가수분해된 나이트로세핀의 양이 증가할수록 흡광도가 증가하게 되므로, 이를 통해 베타-락타메이즈의 활성을 측정할 수 있다.

[0148] 4종의 세스터터핀 화합물(할리설페이트 1, 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌)의 모든 클래스의 베타-락타메이즈(A형: KPC-2, B형: NDM-1, C형: CMY-10, 및 AmpC BER, D형: OXA-10)에 대한 활성 억제 효과를 확인하기 위해, 50mM MES [2-(N-morpholino) ethanesulfonic acid] (pH 6.5) 버퍼에 나이트로세핀 (100 μM)과 세스터터핀 화합물(KPC-2/CMY-10/AmpC BER/OXA-10의 경우 200 μM, NDM-1의 경우 1 mM)을 넣어준 뒤, 상기 베타-락타메이즈를 최종농도 200 pM이 되도록 처리하고, 가수분해된 형태의 나이트로세핀 화합물 증가량을 분광광도

계 (SpectraMAX Plus, Molecular Devices, USA)를 이용하여 486nm에서 20분 동안 측정하였다. 베타-락타메이즈의 활성은 초기 속도 비율의 백분율에 기초하여 정량하였다: [V_i/V_o X 100](V_i: 세스터터핀 화합물을 처리한 경우의 초기 속도, V_o: 세스터터핀 화합물을 처리하지 않은 경우의 초기 속도). 상기 초기속도는 비어-람베르트 법칙 (Beer Lambert Law) A=εbc를 이용하여 시료의 농도를 구하고 (A: 흡광도, c: 시료의 농도[M], ε: 시료 몰 흡광계수[$M^{-1}cm^{-1}$], b: 시료의 길이[cm]), 가수분해된 나이트로세핀의 ε 값은 20500 M-1cm-1 (486nm)을 사용하였고, 얻어진 농도값을 이용하여 시간-농도 그래프를 얻은 뒤, 반응 초반의 직선구간의 기울기를 이용하여 초기 속도를 구하였다. 또한, 양성 대조군으로 기존에 널리 알려진 베타-락타메이즈 저해제인 아비박탐(avibactam)을 이용하였다.

[0149] 그 결과, 상기 세스터터핀 화합물의 경우 모두 베타-락타메이즈의 활성을 억제하는 효과가 있는 것을 확인하였으며(도 2), 이 중 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌의 경우 모든 클래스의 베타-락타메이즈의 활성을 억제하는 효과가 우수한 것을 확인하였다. 또한, KPC-2의 경우 할리설페이트 3 및 할리설페이트 5가 임상에서 사용되는 저해제인 아비박탐과 유사한 저해 정도를 보였으며, OXA-10의 경우 4종의 화합물 모두 저해 정도는 약하지만 아비박탐보다 더 우수한 저해 활성을 나타냈고, AmpC BER의 경우 3종의 화합물(할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌)이 나이트로세핀 분해 정도를 현저하게 감소시켰으며, 할리설페이트 5는 아비박탐보다 더 우수한 저해 활성을 나타냈다.

[0150] 상기 결과를 토대로, 본원의 세스터터핀 화합물은 베타-락타메이즈 저해제로 이용할 수 있음을 알 수 있으며, 특히 할리설페이트 3, 할리설페이트 5 및 수바닌의 경우 보다 우수한 효과의 저해제로 이용될 수 있음을 알 수 있다.

[0151] 다음으로, 상기 세스터터핀 화합물 중 베타-락타메이즈 활성 억제 효과가 가장 우수하고, AmpC BER에 대해서는 아비박탐보다 효과가 우수한 할리설페이트 5의 AmpC BER에 대한 억제 동력학 상수를 확인하기 위해, 하기의 실험을 수행하였다. 구체적으로, 0-20 μM의 할리설페이트 5를 처리한 경우의 AmpC BER의 초기 나이트로세핀의 가수분해 속도를 이용하였고, 경쟁적 저해 방정식 (1), 무경쟁적 저해 방정식 (2), 비경쟁적 저해 방정식 (3)에 각각 그래프 분석 프로그램 (OriginPro 2015, OriginLab, USA)을 통해 피팅 (fitting)하여 저해 상수를 계산하였다.

$$y = \frac{V_{max}[S]}{[S] + K_m\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)}$$

[0152] (1)

$$y = \frac{V_{max}[S]}{\left([S] + \frac{K_m}{1 + \frac{[I]}{K_i}}\right)\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)}$$

[0153] (2)

$$y = \frac{V_{max}[S]}{\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)([S] + K_m)}$$

[0154] (3)

[0155] 그 결과, 할리설페이트 5는 비-공유 경쟁 방식으로 AmpC BER을 억제하며, K_i 값은 5.87 μM임을 확인하였다(도 3). 따라서, 본원의 세스터터핀 화합물은 비-공유 경쟁 방식으로 베타-락타메이즈를 억제하는 것임을 알 수 있다.

[0157] **실시예 3: 베타-락타메이즈 활성 억제 효과에 대한 컴퓨터 모델링 분석**

[0158] 본원의 세스터터핀 화합물의 베타-락타메이즈 활성을 억제하는 작용 원리를 확인하기 위해, 할리설페이트 5와 C형 베타-락타메이즈인 AmpC BER의 도킹(docking) 대한 컴퓨터 모델링 구조 분석을 수행하였다.

[0159] 구체적으로, AmpC BER의 결정 구조는 도킹 연구를 위해 물 분자를 제거하고 극성-수소 원자를 더하여 제작하였으며, 할리설페이트 5의 PDB 파일은 PyMOL로 생성하였다. 도킹은 AutoDock Vina 프로그램을 이용하여 실시하였다.

[0160] C형 베타-락타메이즈의 활성 부위(active site)는 각각 베타-락탐계열 항생제의 C6(7)에서 R1 측쇄 및 C2(3)에서 R2 측쇄를 수용하는 R1 및 R2의 서브 부위(subsite)로 구분할 수 있으며, in silico 도킹 시뮬레이션 결과, 할리설페이트 5는 기하학적 및 정전기적 상보성으로 AmpC BER의 R2 서브 부위에 결합하며, 결합 에너지는 -7.4 kcal/mol (K_D = 3.04 mM)로 확인되었다(도 4). 또한, 할리설페이트 5의 소수성 퓨란(furan) 및 데카린(decalin) 모이어티는 활성 부위의 소수성 영역에 적합한 것으로 확인되었으며, 음전하를 띄는 설페이트기는 양전하를 띄는 활성 부위 영역에서 베타-락타메이즈 활성의 주요 잔기인 Ser64, Tyr150, 및 Lys290 와 극성 상호작용을 형성하기 적합한 것으로 확인되었으며, 이외의 주요 잔기인 Leu119, Glu271, His316, Lys317 및 Thr318 등과도 상호작용을 형성하기 적합한 것으로 확인되었다. 상기 결과를 토대로, 설페이트 기는 베타-락타메이즈의 활성과 직접적으로 연관있는 아미노산 잔기와 상호작용을 함으로서, 활성을 억제할 수 있음을 알 수 있으며, 상기 셀페이트 기를 포함하는 본원의 세스터터핀 화합물이 베타-락타메이즈의 활성을 억제하기에 구조적으로 적합한 화합물임을 알 수 있다.

[0161] 다음으로, 세스터터핀 화합물 중 베타-락타메이즈 활성 억제 효과에 대한 차이를 보이는 할리설페이트 1 및 할리설페이트 5의 AmpC BER의 도킹에 대한 컴퓨터 모델링 구조 분석을 수행하였다. 분석 결과, 비교적 크기가 큰 할리설페이트 1은 베타-락타메이즈의 내부로 들어가지 못하고 용매(solvent) 쪽으로 노출되는 반면, 할리설페이트 5는 베타-락타메이즈 내부의 소수성(hydrophobic) 부분으로 위치하여 안정하게 결합하고 있는 것으로 확인하였다(도 5, 흰색: 할리설페이트 1, 노란색: 할리설페이트 5). 이를 토대로, 세스터터핀 화합물의 크기 자체가 베타-락타메이즈 활성 억제 효능에 영향을 미치는 것을 알 수 있다.

[0162] 또한, 할리설페이트 1은 소수성 성질을 갖는 탄소 골격이 할리설페이트 5보다 긴 것으로 보이며, 이로 인해 소수성 영역이 표면에 노출되면서 결합 안정성이 저해되면서 베타-락타메이즈 활성 억제 효능에 영향을 미치는 것을 알 수 있다.

[0163] 상기 결과를 토대로, 전체적으로 소수성(hydropobic)인 세스터터핀 화합물의 경우 베타-락타메이즈의 활성을 효율적으로 억제하기 위해서는 내부에 안정적으로 결합하는 것이 중요하며, 이는 화합물 자체의 크기 및 화합물 자체의 소수성 정도가 영향을 미칠 수 있는 바, 크기가 상대적으로 크면서 소수성 또한 높은 할리설페이트 1보다는, 소수성이 보다 낮은 할리설페이트 3, 5 및 수바닌의 베타-락타메이즈 활성 억제 효과가 우수한 것으로 판단된다.

[0164] 따라서, 상기 내용을 종합해보면 본원의 세스터터핀 화합물의 골격 및 소수성이 베타-락타메이즈 활성 저해 효과에 영향을 끼칠 수 있다는 것을 알 수 있으며, 보다 구체적으로는 할리설페이트 3, 5 및 수바닌에서 공통되는 골격을 토대로 효과가 우수한 베타-락타메이즈 저해제를 개발할 수 있을 것으로 판단된다.

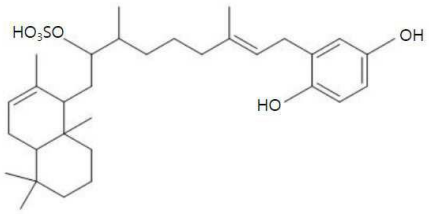
[0166] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0167] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

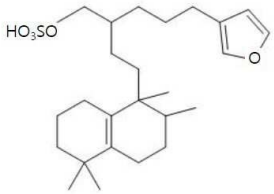
도면1

A



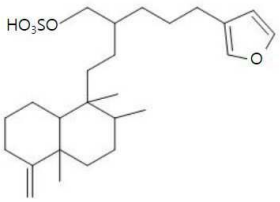
할리설페이트 1

B



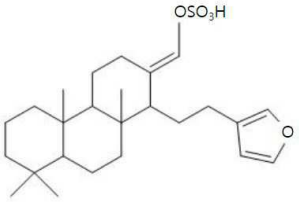
할리설페이트 3

C



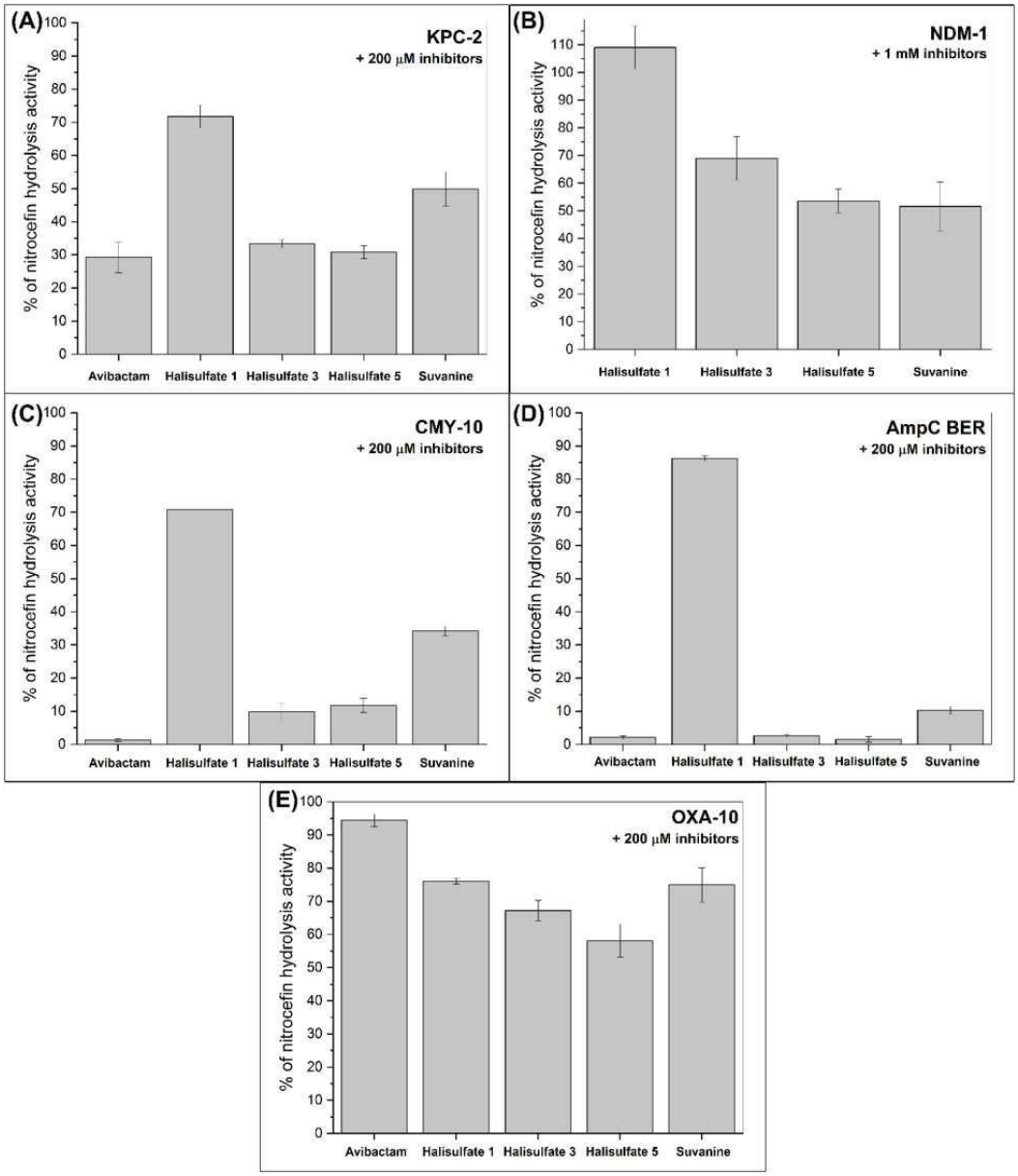
할리설페이트 5

D

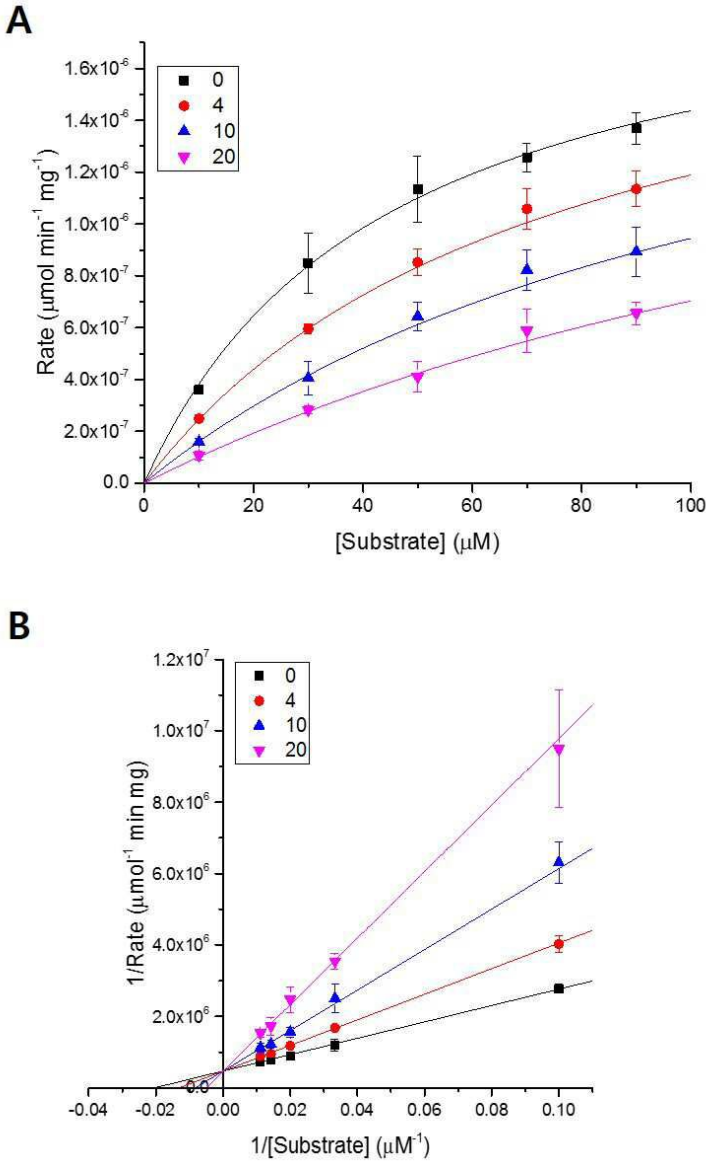


수바닌

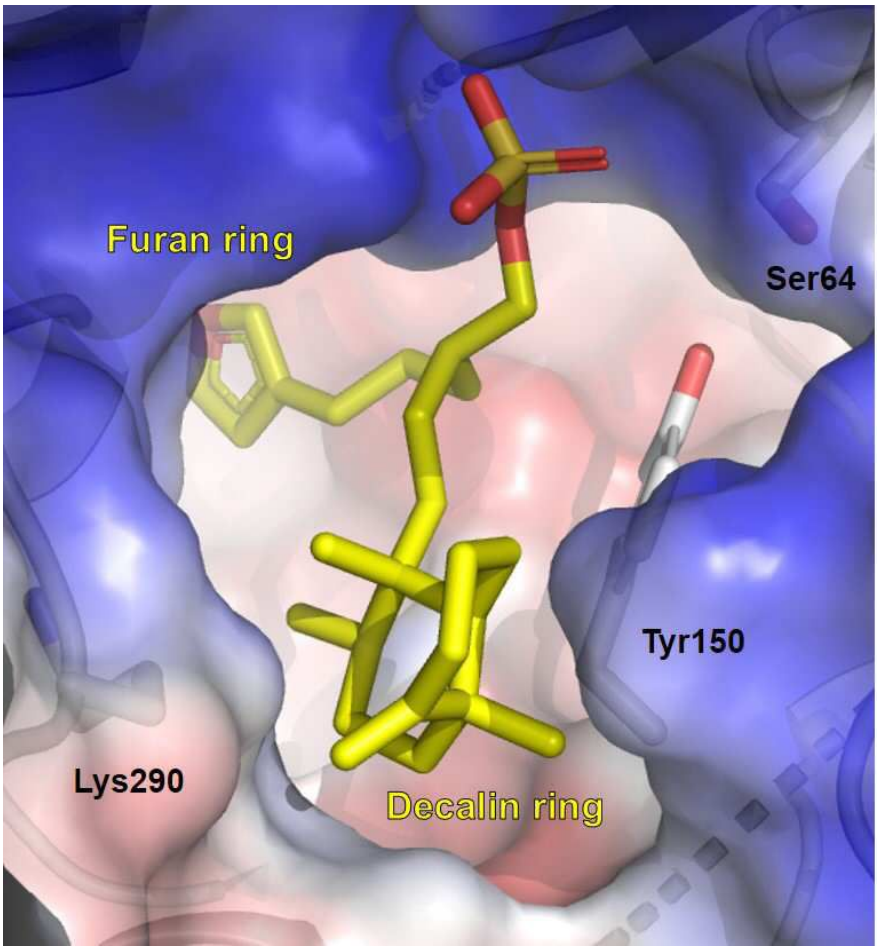
도면2


(A)
KPC-2
+ 200 μM inhibitors
% of nitrocefin hydrolysis activity
Avibactam
Halisulfate 1
Halisulfate 3
Halisulfate 5
Suvanine
(B)
NDM-1
+ 1 mM inhibitors
% of nitrocefin hydrolysis activity
Halisulfate 1
Halisulfate 3
Halisulfate 5
Suvanine
(C)
CMY-10
+ 200 μM inhibitors
% of nitrocefin hydrolysis activity
Avibactam
Halisulfate 1
Halisulfate 3
Halisulfate 5
Suvanine
(D)
AmpC BER
+ 200 μM inhibitors
% of nitrocefin hydrolysis activity
Avibactam
Halisulfate 1
Halisulfate 3
Halisulfate 5
Suvanine
(E)
OXA-10
+ 200 μM inhibitors
% of nitrocefin hydrolysis activity
Avibactam
Halisulfate 1
Halisulfate 3
Halisulfate 5
Suvanine

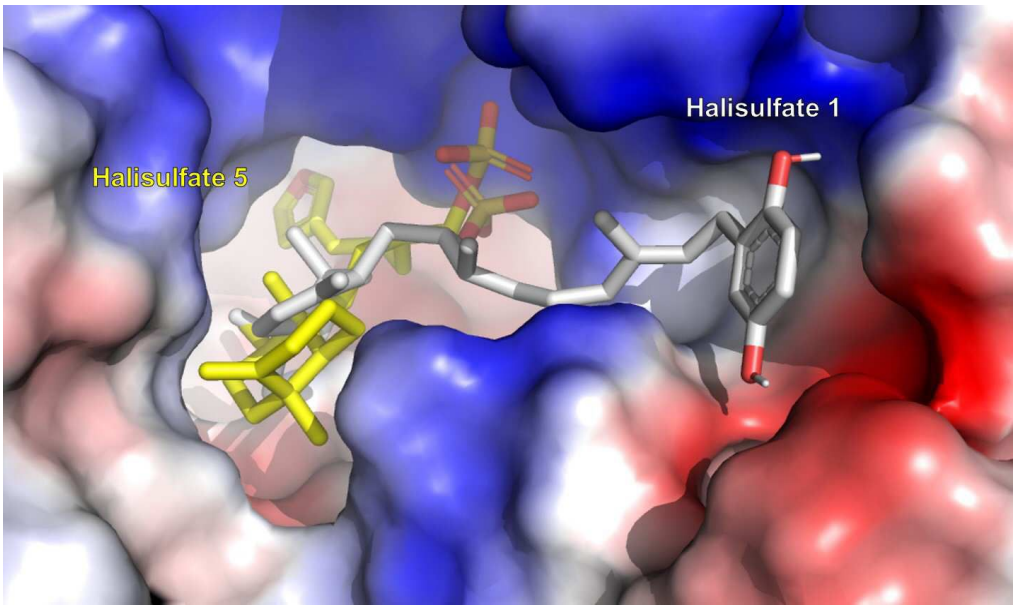
도면3


A
1.6x10-6
1.4x10-6
1.2x10-6
1.0x10-6
8.0x10-7
6.0x10-7
4.0x10-7
2.0x10-7
0.0
Rate (μmol min-1 mg-1)
0
4
10
20
0
20
40
60
80
100
[Substrate] (μM)
B
1.2x107
1.0x107
8.0x106
6.0x106
4.0x106
2.0x106
0.0
1/Rate (μmol-1 min mg)
0
4
10
20
-0.04
-0.02
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
1/[Substrate] (μM-1)

도면4


Furan ring
Ser64
Tyr150
Lys290
Decalin ring

도면5


Halisulfate 1
Halisulfate 5