



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월02일
(11) 등록번호 10-2790878
(24) 등록일자 2025년03월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7007060
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월08일
심사청구일자 2022년08월08일
- (85) 번역문제출일자 2021년03월08일
- (65) 공개번호 10-2021-0055701
- (43) 공개일자 2021년05월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/071370
- (87) 국제공개번호 WO 2020/030761
국제공개일자 2020년02월13일
- (30) 우선권주장
18290093.6 2018년08월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
18213635.8 2018년12월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2013150296 A1
WO2014091268 A1

- (73) 특허권자
엔타바이오 에스에이에스
프랑스, 31670 라베쥬, 루 피에르 에 마리 쿨리
436, 바이오스텝
- (72) 발명자
레리스, 시몽
프랑스 라베쥬 31 670 뒤 피에르 에 마히 쿨리
436 비오스텝 앙타바이오 에스에에스 내
데이비스, 다비드 토마스
프랑스 라베쥬 31 670 뒤 피에르 에 마히 쿨리
436 비오스텝 앙타바이오 에스에에스 내
- (74) 대리인
공병욱

전체 청구항 수 : 총 26 항

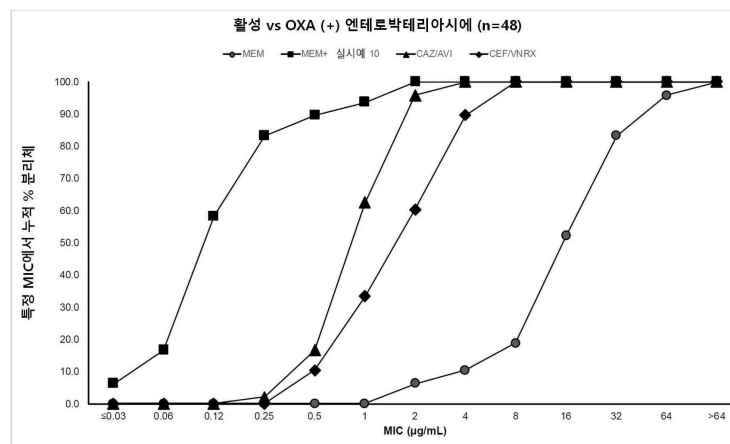
심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 세린 베타-락타마제의 억제제로서 다이아자바이사이클로옥타논

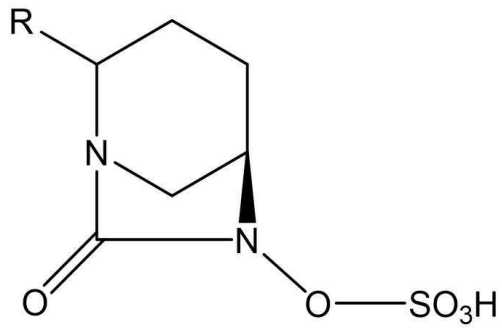
(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 다이아자바이사이클로옥타논(diazabicyclooctanone) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능 (뒷면에 계속)

대표도



한 염인 화합물에 관한 것이다:



[화학식 (I)]

상기 R은 본원에 정의된 것이다. 상기 화합물은 박테리아 감염의 치료에 유용하고, 특히 박테리아의 항생제에 대한 내성을 감소시키는 데 유용하다. 이는 또한 항생제와 조합하여 세린-β-락타마제 효소(serine-β-lactamase enzyme)를 발현하는 박테리아의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

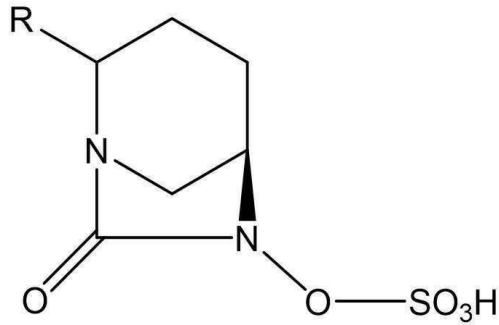
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)로 표시되는 다이아자바이사이클로옥타논(diazabicyclooctanone) 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

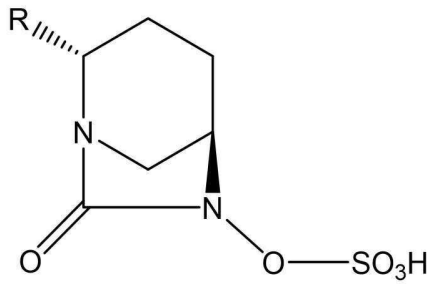


[화학식 (I)]

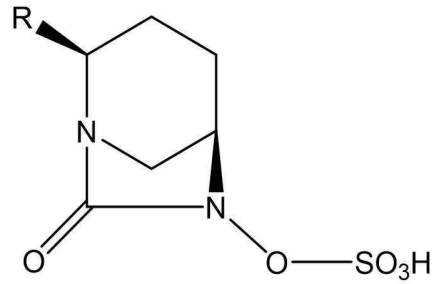
- o 상기 R은 할로젠, C₁₋₄ 알킬(alkyl) 및 L-X-R¹으로 이루어진 군으로부터 선택되고,
 - 상기 C₁₋₄ 알킬기(alkyl group)는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되거나, 또는
 - 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자 및 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 치환되고;
- o - 상기 R¹은 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이거나, 또는
 - 상기 R¹은 적어도 한 개의 할로젠 원자 및 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- o 각각의 R²는 독립적으로 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴기(heteroaryl group) 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³, 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시기로부터 선택되는 한 개, 두 개 또는 세 개의 치환기로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴기(heteroaryl group)이며;
- o 상기 R³는 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- o 상기 L은 결합(bond)이거나 또는 치환되지 않거나 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬렌(alkylene)기이며; 및
- o 상기 X는 0 또는 S(O)_z이고 상기 z는 0, 1 또는 2인 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)로 표시되는 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화학식 (III)으로 표시되는 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 (II)



화학식 (III)

상기 R은 할로젠인 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R은 플루오린 또는 염소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

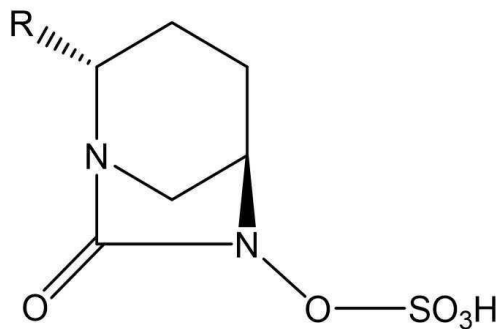
제1항에 있어서, 상기 화합물은

- (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);
- (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2S, 5R)-2-fluoro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl hydrogen sulphate);
- (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2R,5R)-2-chloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)로 표시되는 디아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

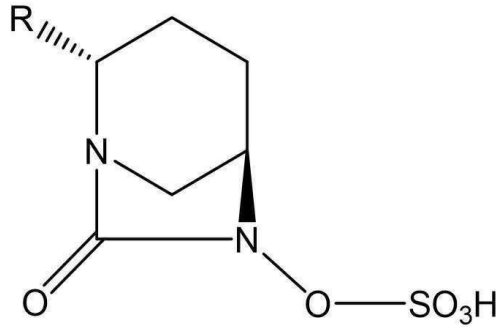


[화학식 (II)]

상기 R은 제1항에서 정의된 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)로 표시되는 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[화학식 (II)]

o 상기 R은 C₁₋₄ 알킬이고,

- 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되거나, 또는

- 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자 및 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 치환되며;

o 각각의 R²는 독립적으로 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴기 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되는 한 개, 두 개 또는 세 개의 치환기로 치환된 5-원 내지 6-원 헤테로아릴기이며; 및

o 상기 R³는 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬인 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

i) 상기 R은 C₁₋₄ 알킬이며,

- 상기 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되거나, 또는

- 상기 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자 및 한 개의 R² 치환기로 치환되거나;

또는

ii) 상기 R은 C₁₋₂ 알킬이며,

- 상기 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되거나, 또는

- 상기 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자 및 한 개의 R² 치환기로 치환되거나;

또는

iii) 상기 R¹은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 및 염소로부터 선택되는 적어도 두 개의 할로젠 원자

로 치환되거나;

또는

iv) 상기 화합물은 제5항에서 정의된 것이고 상기 R은 L-X-R¹이며,

- 상기 L은 결합이거나 또는 치환되지 않은 C₁ 알킬렌기이고;
- 상기 X는 O 또는 S이며; 및
- 상기 R¹은 1개, 2개 또는 3개의 할로젠기로 치환된 C₁ 알킬기이거나;

또는

v) 상기 화합물은 제5항에서 정의된 것이고 상기 R은 L-X-R¹이며,

- 상기 L은 결합이거나 또는 치환되지 않은 C₁ 알킬렌기이고;
- 상기 X는 O 또는 S이며; 및
- 상기 R은 -CH₂-O-CF₃ 및 -S-CF₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이거나;

또는

vi) 상기 R은 CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂-티아졸릴(CF₂-thiazolyl), 및 CH₂CF₃ 로 이루어진 군에서 선택되는 것이거나;

또는

vii) 상기 R은 CF₃, CHF₂ 및 CHCl₂ 로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 각각의 R²는 독립적으로 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴; 또는 치환되지 않은 티아졸릴(thiazolyl)인 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염 (sodium (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 박테리아 감염의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, (i) 항생제; (ii) 메탈로-β-락타마제 억제제(metallo-β-lactamase inhibitor); 또는 (iii) 항생제 및 메탈로-β-락타마제 억제제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

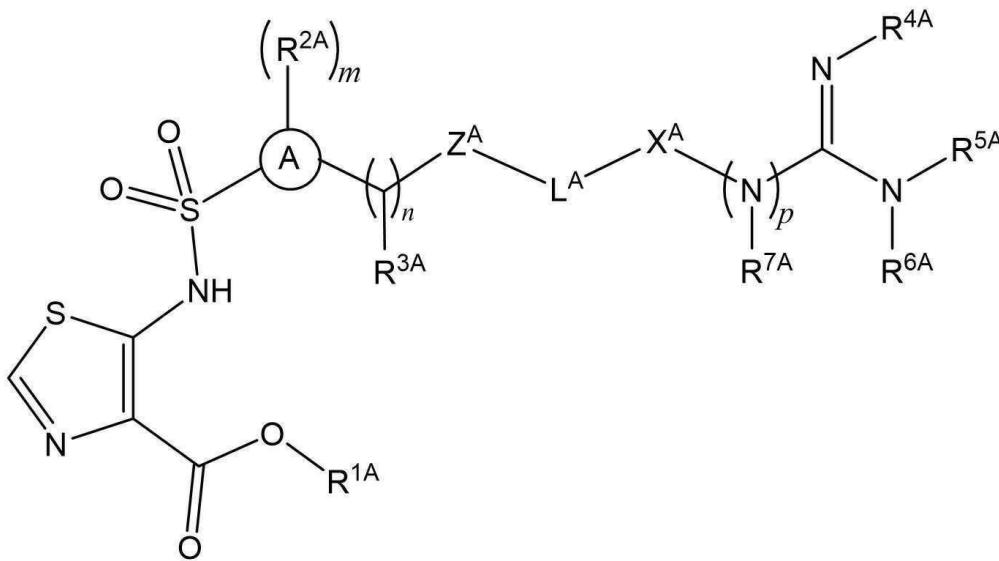
제12항에 있어서, 상기 항생제는 카바페넴(carbapenem) 항생제인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 항생제는 메로페넴(meropenem)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고,



[화학식 (A)]

o 상기 R^{1A}는 H, R^{1b} 및 -CH₂OC(O)R^{1b}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 R^{1b}는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₄ 알킬기 및 페닐(phenyl)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

o 상기 (A)는 C₆ 내지 C₁₀ 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 및 4-원 내지 10-원 카보사이클릭(carbocyclic) 및 헤테로사이클릭(heterocyclic)기로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이클릭기(cyclic group)이고;

o 각각의 R^{2A}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:

(i) 할로젠 또는 R⁸;

(ii) - 치환되지 않거나, 또는

- 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 치환기; 또는 1개의 R⁸ 치환기; 또는 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 치환기 및 1개의 R⁸ 치환기로 치환된,

C₁₋₃ 알킬, O(C₁₋₃ 알킬), S(C₁₋₃ 알킬), SO(C₁₋₃ 알킬) 또는 SO₂(C₁₋₃ 알킬); 및

(iii) 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고 각각의 R^c는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인, NR^aC(O)R^c, 및 NR^aC(O)NR^bR^c;

및

● 각각의 R⁸은 독립적으로 CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^{g--}, -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹², 및 -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 각각의 R^f 및 R^g는 독립적으로 H 또는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬이며;

o 상기 m은 0, 1, 2 또는 3이고;

o 상기 R^{3A}는 수소 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬기로부터 선택되며;

o 상기 n은 0 또는 1이고;

o 상기 Z^A는 결합이거나 또는 -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)NR¹¹-,

-NR¹⁰C(O)O-, -OC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(O)S-, -SC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(NR¹¹)-,

-C(NR¹⁰)NR¹¹-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)-, -C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-,

-NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹³-, -NR¹⁰C(NR¹¹)O-, -OC(NR¹⁰)NR¹¹,

-NR¹⁰C(N⁺R¹⁰R¹¹)O-, -OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(NR¹¹)S-, -SC(NR¹⁰)NR¹¹,

-NR¹⁰C(N⁺R¹⁰R¹¹)S-, -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -C(O)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(O)NR¹⁵-,

-OC(O)NR¹⁵, -SC(O)NR¹⁵, -C(NR¹⁰)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹⁵-,

-C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹⁵-, -OC(NR¹⁰)NR¹⁵,

-OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -SC(NR¹⁰)NR¹⁵, 및 -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

o 상기 L^A는 결합이거나 또는 C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌(alkenylene), C₂₋₄ 알키닐렌(alkynylene), C₁₋₃ 알킬렌-(C₃₋₆사이클로알킬렌)-C₁₋₃ 알킬렌, C₁₋₄ 알킬렌-(C₃₋₆사이클로알킬렌) 및 (C₃₋₆사이클로알킬렌)-C₁₋₄ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 L은 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나; 또는 상기 L은 -C(R¹⁰)=N-이고;

o 상기 X^A는 결합이거나 또는, 상기 L이 결합 또는 -C(R¹⁰)=N-이 아닌 경우, 상기 X는 결합이거나 또는 -NR¹⁰-, -O-, -NR¹⁰C(NR¹¹)-, 및 -C(NR¹⁰)-으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

o 상기 p는 0 또는 1이고;

o 상기 R^{4A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{4A}는 R^{5A}와 함께 연결되어 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{5A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{5A}는 R^{4A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이거나;

또는 상기 R^{5A}는 상기 R⁶와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{6A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{6A}는 R^{5A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이거나;

또는 상기 R^{6A}는 R^{7A}가 존재하는 경우 이와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{7A}가 존재하는 경우 이는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{7A}는 R^{6A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 각각의 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 및

o 각각의 R¹⁵는 독립적으로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 치환되지 않은 C₂ 내지 C₄ 알킬이고, 상기 R¹⁵가 치환된 알킬기인 경우 상기 알킬기는 할로젠, CN, OR¹⁰ 및 -NR^{10,11}으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 박테리아 감염의 치료 또는 예방용 의약 (medicine).

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 의약은 항생제; 또는 메탈로-β-락타마제 억제제; 또는 항생제 및 메탈로-β-락타마제 억제제와 함께 병용-투여(co-administration)에 의해 박테리아 감염의 치료 또는 예방용인, 의약.

청구항 18

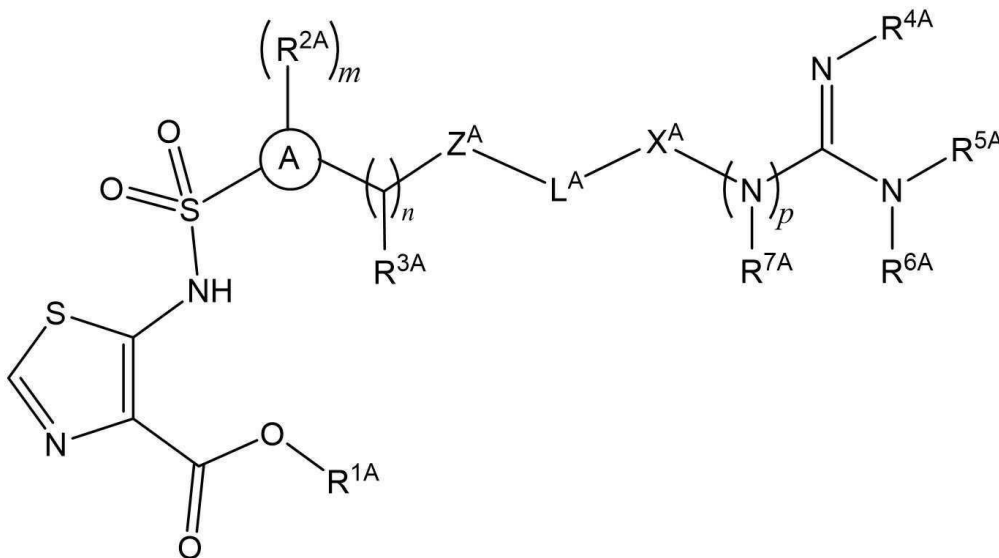
제17항에 있어서, 상기 항생제는 카바페넴(carbapenem) 항생제인 것인, 의약.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 항생제는 메로페넴(meropenem)인 것인, 의약.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고,



[화학식 (A)]

- 상기 R^{1A}는 H, R^{1b} 및 -CH₂OC(O)R^{1b}로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 R^{1b}는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₄ 알킬기 및 페닐(phenyl)로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- 상기 (A)는 C₆ 내지 C₁₀ 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 및 4-원 내지 10-원 카보사이클릭(carbocyclic) 및 헤테로사이클릭(heterocyclic)기로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이클릭기(cyclic group)이고;
- 각각의 R^{2A}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:
 - (i) 할로젠 또는 R⁸;

(ii) - 치환되지 않거나, 또는

- 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 치환기; 또는 1개의 R⁸ 치환기; 또는 1개, 2개 또는 3개의 할로젠 치환기 및 1개의 R⁸ 치환기로 치환된,

C₁₋₃ 알킬, O(C₁₋₃ 알킬), S(C₁₋₃ 알킬), SO(C₁₋₃ 알킬) 또는 SO₂(C₁₋₃ 알킬); 및

(iii) 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고 각각의 R^c는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인, NR^aC(O)R^c, 및 NR^aC(O)NR^bR^c;

및

- 각각의 R⁸은 독립적으로 CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^{g-}, -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹², 및 -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 각각의 R^f 및 R^g는 독립적으로 H 또는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬이며;

- 상기 m은 0, 1, 2 또는 3이고;

- 상기 R^{3A}는 수소 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬기로부터 선택되며;

- 상기 n은 0 또는 1이고;

- 상기 Z^A는 결합이거나 또는 -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)NR¹¹-,

- NR¹⁰C(O)O-, -OC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(O)S-, -SC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(NR¹¹)-,

- C(NR¹⁰)NR¹¹-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)-, -C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-,

- NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹³-, -NR¹⁰C(NR¹¹)O-, -OC(NR¹⁰)NR¹¹,

- NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)O-, -OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(NR¹¹)S-, -SC(NR¹⁰)NR¹¹,

- NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)S-, -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -C(O)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(O)NR¹⁵-,

- OC(O)NR¹⁵, -SC(O)NR¹⁵, -C(NR¹⁰)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹⁵-,

- C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹⁵-, -OC(NR¹⁰)NR¹⁵,

- OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -SC(NR¹⁰)NR¹⁵, 및 -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- 상기 L^A는 결합이거나 또는 C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌(alkenylene), C₂₋₄ 알키닐렌(alkynylene), C₁₋₃ 알킬렌-(C₃₋₆사이클로알킬렌)-C₁₋₃ 알킬렌, C₁₋₄ 알킬렌-(C₃₋₆사이클로알킬렌) 및 (C₃₋₆사이클로알킬렌)-C₁₋₄ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 L은 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나; 또는 상기 L은 -C(R¹⁰)=N-이고;

- 상기 X^A는 결합이거나 또는, 상기 L이 결합 또는 -C(R¹⁰)=N-이 아닌 경우, 상기 X는 결합이거나 또는 -NR¹⁰-, -O-, -NR¹⁰C(NR¹¹)-, 및 -C(NR¹⁰)-으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- 상기 p는 0 또는 1이고;

- 상기 R^{4A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된

1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{4A}는 R^{5A}와 함께 연결되어 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{5A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{5A}는 R^{4A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이거나;

또는 상기 R^{5A}는 상기 R⁶와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{6A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{6A}는 R^{5A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이거나;

또는 상기 R^{6A}는 R^{7A}가 존재하는 경우 이와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 상기 R^{7A}가 존재하는 경우 이는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 상기 R^{7A}는 R^{6A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 한 개의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

o 각각의 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 및

o 각각의 R¹⁵는 독립적으로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 치환되지 않은 C₂ 내지 C₄ 알킬이고, 상기 R¹⁵가 치환된 알킬기인 경우 상기 알킬기는 할로젠, CN, OR¹⁰ 및 -NR¹⁰R¹¹으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 것인, 의약.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae) 및 모락셀라시에(Moraxellaceae)로 이루어진 군으로부터 선택되는 박테리아에 유발된 것인, 의약.

청구항 22

제21항에 있어서, 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae) 및 모락셀라시에(Moraxellaceae)로 이루어진 군으로부터 선택되는 상기 박테리아는 *크렙시엘라 뉴모니아에(Klebsiella pneumoniae)*, *대장균(Escherichia coli)*, *엔테로박터 클로아케(Enterobacter Cloacae)*, *슈도모나스 아에루지노사(Pseudomonas aeruginosa)*, *버크홀데리아 세파시아(Burkholderia cepacia)* 및 *아시네토박터 바우마니(Acinetobacter baumannii)*으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 의약.

청구항 23

제16항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 카바페넴 저항성 엔테로박테리아시에(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae)에 의해 유발된 것인, 의약.

청구항 24

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 그람-음성균의 항생제 내성 제거 또는 감소용 제제.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 그람-음성균은 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae) 및 모락셀라시에(Moraxellaceae)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 제제.

청구항 26

제24항에 있어서,

(a) 엔테로박테리아시에, 슈도모나다시에 및 모락셀라시에로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 박테리아는 *크렙시엘라 뉴모니아에(Klebsiella pneumoniae)*, *대장균(Escherichia coli)*, *엔테로박터 클로아케(Enterobacter Cloacae)*, *슈도모나스 아에루지노사(Pseudomonas aeruginosa)*, *버크홀데리아 세파시아(Burkholderia cepacia)* 및 *아시네토박터 바우마니(Acinetobacter baumannii)*로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

(b) 상기 박테리아는 카바페넴 저항성 엔테로박테리아시에(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae)인 것인, 제제.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 세린 베타 락타마제 효소(serine beta lactamase enzyme)의 억제제인 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 상기 화합물은 박테리아 감염의 치료에 유용하다. 본 발명은 또한 박테리아 감염의 치료에 유용한 다른 활성제와 화합물의 조합에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 병원성 박테리아의 항생제 내성은 전 세계적으로 주요한 공중 보건의 위협이다. β-락타마제 효소에 의한 β-락탐 항생제의 가수 분해에 의해 유발되는 β-락탐 항생제에 대한 박테리아의 내성이 특히 우려된다. 효소는 β-락탐 고리의 가수 분해 절단에 영향을 주어, β-락탐 항생제를 비활성화시킨다. 베타-락타마제는 구조적으로나 기계적으로 관련이 없는 다음의 두 가지 효소 계열에 속한다: 활성 세린을 사용하여 공유결합 메커니즘에서 β-락탐을 절단하는 세린 β-락타마제(serine β-lactamase, SBL; 클래스 A, C 및 D) 및 금속 이온 촉매를 사용하여 공유결합 중간체의 형성없이 β-락탐을 직접 가수 분해하는 메탈로 β-락타마제(metallo β-lactamase, MBL; 클래스 B).

[0003] 새로운 내성의 위협에 대응하기 위해 1981년에 스트렙토마이세스 클라블리저러스(*Streptomyces clavuligerus*)의 천연물인 클라블란산(clavulanic acid, SBL 억제제: 아래 일반적인 합성 방법(General Synthetic Methodology) 부분의 반응식 1(Scheme 1) 참조)이 β-락탐 항생제 아목시실린(amoxicillin)과 함께 조합의 일부로 도입되었다 (오그멘틴(Augmentin)으로써)(De Koning, G.A. *et al*, 1981, J. Antimicrobial Chemotherapy 8, 81-82 참조). 보다 최근에는 ESBL(extended spectrum β-lactamase) 및 카바페넴아제(carbapenemase)와 같은 클라블란산에 의해 억제되지 않는 새로운 β-락타마제로부터의 위협에 대응하기 위해 β-락타마제 억제제 발견 분야에 대한 관심이 새로워졌다. 이는 세프타지딴(ceftazidime)과 함께 조합하여 임상적으로 사용되는 아비박탐(avibactam)에 의해 예시된 바와 같이, DBO(diazabicyclooctonane)와 같은 새로운 합성 부류의 억제제의 개발로 이어졌다 (Mawal, Y. *et al*, 2015, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 8, (6), 691-707).

[0004] 메로페넴(meropenem) 및 이미페넴(imipenem)과 같은 카바페넴(carbapenem)은 ESBL-생성 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae, 장내세균과) 및 *아시네토박터 바우마니(Acinetobacter baumannii)*에 의해 유발된 심각한 감염의 치료용으로 선택되는 약물로 널리 알려져 있다. 아비박탐은 카바페넴을 가수 분해하는 임상적으로-관련된 많은 SBL의 나노 몰농도의 좋은 억제제이지만, 이는 (i) 유럽과 중동에 가장 널리 퍼진 카바페넴아제 중 하나인 OXA 계열의 변이형; 및 구체적으로 (ii) OXA를 생산하는 *아시네토박터 바우마니*(세계 보건 기구에 의해 최우선 병원균으로 선언됨)에 대해서는 좋지 않다(Canton R *et al*, European Network on Carbapenemases, (2012), Rapid evolution and spread of carbapenemases between Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 18: 413-431; 및 Nordmann P *et al*, 2011, Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 17: 1791-1798).

[0005] 따라서 새로운 SBL 억제제, 특히 OXA 계열의 β-락타마제를 억제할 수 있는 억제제를 제공할 필요가 있다. 또한 ESBL(extended spectrum β-lactamase) 및 카바페넴아제를 포함하여 다양한 SBL을 억제할 수 있는 광범위한 스펙트럼의 억제제를 제공할 필요가 있다. 또한 *아시네토박터 바우마니*에 의해 생성된 SBL을 억제할 수 있는 억제제를 제공할 필요가 있다. 본 발명은 이러한 문제의 일부 또는 전부를 다루는 것을 목표로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] **발명의 요약**

[0007] 본 발명자들은 놀랍게도 DBO 분야의 신규한 유사체(analogue)가 OXA 변이형(variant)을 포함하는 SBL 효소에 대한 예상치 못한 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 이와 같이, 이들 화합물은 감염성 질환을 치료하는 데 카바페넴(carbapenem)의 보조(adjunct)로써 사용될 것으로 예상된다.

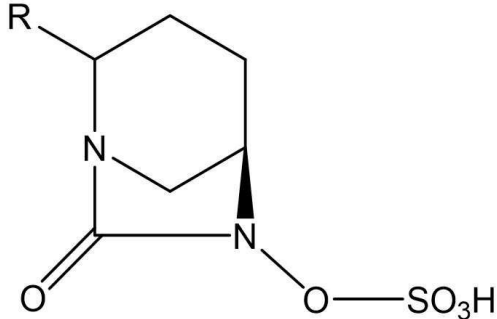
과제의 해결 수단

[0008] 따라서, 본 발명은 양태 [1]에 제시된 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 박테리아 감염의 치료에 유용하며, 특히 항생제에 대한 SBL-유래 박테리아 내성을 제거하거나 감소시키는 데 유용하다. 따라서 SBL-생성 박테리아에 의해 유발된 감염의 치료에 유용하다. 따라서, 박테리아의 치료 또는 예방은 전형적으로 항생제와 함께 조합하

여 본 발명의 화합물을 투여함으로써 수행된다. 상기 화합물은 또한 메탈로-β-락타마제(MBL) 억제제와 함께 조합으로 유용하며, 특히 박테리아 감염이 SBL 및 MBL-생성 박테리아 모두에 의해 유발되는 경우에 유용하다.

[0009] 본 발명은, 특히, 다음을 제공한다:

[0010] 1. 화학식 (I)의 다이아자바이사이클로옥타논(diazabicyclooctanone) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물:



[0011]

[0012] [화학식 (I)]

[0013] o 상기 R은 할로젠, C(O)R¹, C₁₋₄ 알킬(alkyl) 및 L-X-R¹으로부터 선택되고, 상기 C₁₋₄ 알킬기(alkyl group)는 적어도 하나의 할로젠 원자로 치환되며 선택적으로 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 추가로 치환되고;

[0014] o 상기 R¹은 적어도 하나의 할로젠 원자로 치환되며 선택적으로 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

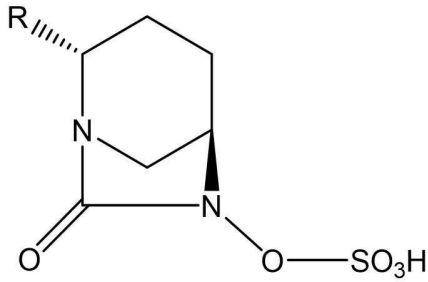
[0015] o 각각의 R²는 독립적으로 OH; 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알콕시(alkoxy); C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; 6-원(membered) 내지 10-원 아릴(aryl); 5-원 내지 6-원 헤테로아릴(heteroaryl); 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴(heterocyclyl)로부터 선택되고; 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 치환되지 않거나 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시기로부터 선택되는 한 개, 두 개 또는 세 개의 치환기로 치환되며;

[0016] o 상기 R³는 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

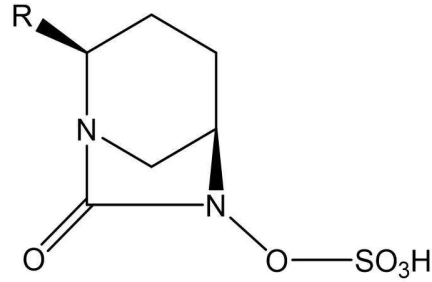
[0017] o 상기 L은 결합(bond)이거나 또는 치환되지 않거나 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬렌(alkylene)기며; 및

[0018] o 상기 X는 0 또는 S(O)_z이고 상기 z는 0, 1 또는 2인 것인, 화합물.

[0019] 2. 제 1 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)의 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화학식 (III) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



화학식 (II)



화학식 (III)

[0020]

[0021]

상기 R은 할로젠인 것인, 화합물.

[0022]

3. 제 1 양태 또는 제 2 양태에 있어서, 상기 R은 플루오린 또는 염소인 것인, 화합물.

[0023]

4. 제 1 양태 내지 제 3 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)의 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 상기 R은 플루오린 또는 염소인 것인, 화합물.

[0024]

5. 제 1 양태 내지 제 3 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (III)의 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 상기 R은 플루오린 또는 염소인 것인, 화합물.

[0025]

6. 제 1 양태 내지 제 3 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 화합물은

[0026]

- (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);

[0027]

- (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2S, 5R)-2-fluoro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl hydrogen sulphate);

[0028]

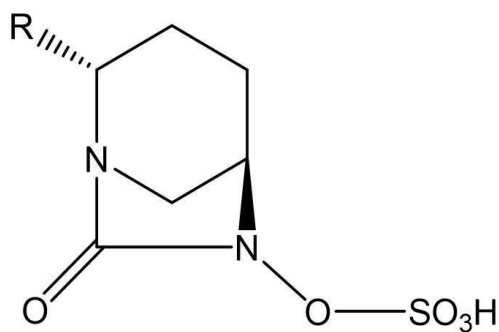
- (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염 ((2R,5R)-2-chloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);

[0029]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 화합물.

[0030]

7. 제 1 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)의 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



[0031]

[0032]

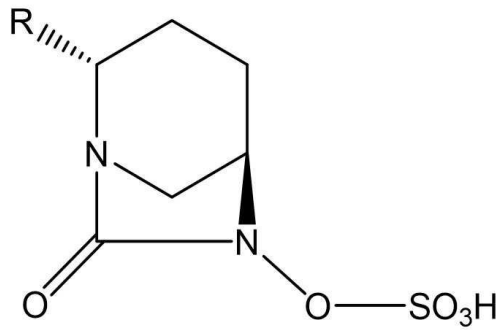
[화학식 (II)]

[0033]

상기 R은 제 1 양태에 정의된 것인, 화합물.

[0034]

8. 제 1 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II)의 다이아자바이사이클로옥타논 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



[0035]

[0036] [화학식 (II)]

[0037] o 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로겐 원자로 치환되고 선택적으로 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 추가로 치환되며;

[0038] o 상기 R¹은 적어도 한 개의 할로겐 원자로 치환되고 선택적으로 한 개 또는 두 개의 R² 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0039] o 각각의 R²는 독립적으로 OH; 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; 6-원 내지 10-원 아릴; 5-원 내지 6-원 헤테로아릴; 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 치환되지 않거나 또는 할로겐, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시기로부터 선택되는 한 개, 두 개 또는 세 개 치환기로 치환되며;

[0040] o 상기 R³은 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬인 것인, 화합물.

[0041] 9. 제 8 양태에 있어서, 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로겐 원자로 치환되고 선택적으로 한 개의 R² 치환기로 추가로 치환되는 것인, 화합물.

[0042] 10. 제 8 양태에 있어서, 상기 R¹은 적어도 한 개의 할로겐 원자로 치환되고 선택적으로 OH 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 한 개의 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬인 것인, 화합물.

[0043] 11. 제 8 양태 내지 제 10 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 R¹은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 및 염소로부터 선택된 적어도 두 개의 할로겐 원자로 치환된 것인, 화합물.

[0044] 12. 제 8 양태 내지 제 11 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 각각의 R²는 독립적으로 OH; 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₂ 알콕시; R³가 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인 C(O)OR³; 및 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 것인, 화합물.

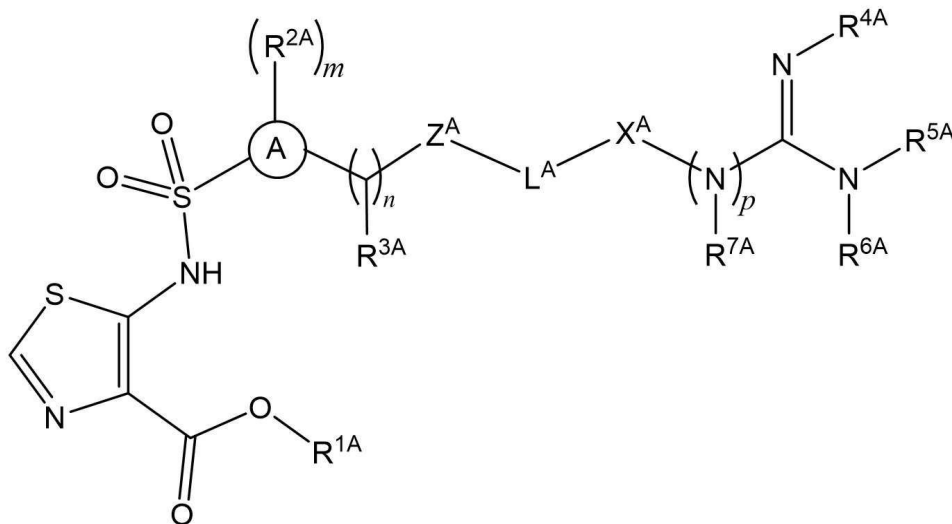
[0045] 13. 제 8 양태 내지 제 12 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 각각의 R²는 독립적으로 OH; OMe; C(O)OMe; 및 치환되지 않은 티아졸릴(thiazolyl)로부터 선택되는 것인, 화합물.

[0046] 14. 제 8 양태에 있어서,

[0047] - 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 한 개의 할로겐 원자로 치환되며 선택적으로 한 개의 R² 치환기로 추가로 치환되고;

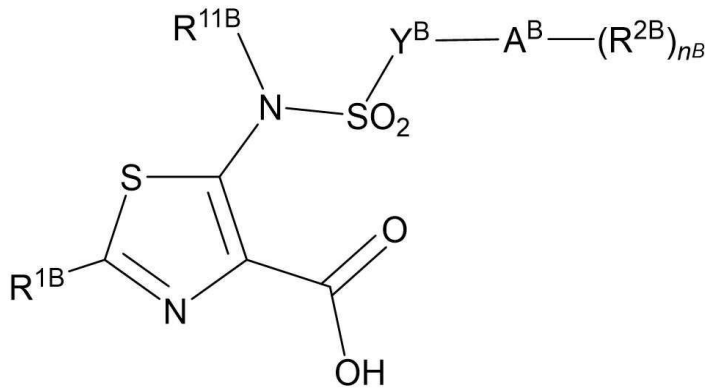
- [0048] - 상기 R¹은 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 OH 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 한 개의 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이며, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 것이며; 및
- [0049] - 상기 R²는 OH; 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알콕시; R³는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인 C(O)OR³; 및 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되는 것인, 화합물.
- [0050] 15. 제 8 양태에 있어서,
- [0051] - 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 바람직하게는 C₁₋₂ 알킬이며, 상기 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 한 개의 R² 치환기로 추가로 치환되며;
- [0052] - 상기 R¹은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 또는 염소로부터 선택되는 적어도 두 개의 할로젠 원자로 치환되며; 및
- [0053] - 상기 R²는 OH; OMe; C(O)OMe; 및 치환되지 않은 티아졸릴로부터 선택되는 것인, 화합물.
- [0054] 16. 제 8 양태 내지 제 15 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 R은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 적어도 한 개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 한 개의 R² 치환기로 추가로 치환되는 것인, 화합물.
- [0055] 17. 제 8 양태에 있어서, 상기 R은 CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂CH₂CO₂Me, COCF₃, CF₂-티아졸릴, CF₂CH₂OCH₃, CF₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CF₃, CH₂CF₃ 및 CF₂-옥세타닐(oxetanyl)로부터 선택되는 것인, 화합물.
- [0056] 18. 제 8 양태에 있어서, 상기 R은 CF₃, CHF₂ 및 CHCl₂로부터 선택되는 것인, 화합물.
- [0057] 19. 제 7 양태에 있어서, 상기 R은 -L-X-R¹이고,
- [0058] - 상기 L은 결합 또는 치환되지 않은 C₁ 알킬렌기이고;
- [0059] - 상기 X는 O 또는 S이며;
- [0060] - 상기 R¹은 1개, 2개 또는 3개의 할로젠기로 치환된 C₁ 알킬기이고;
- [0061] 바람직하게 R은 -CH₂-O-CF₃ 및 -S-CF₃로부터 선택되는 것인, 화합물.
- [0062] 20. 선행 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 소듐염(sodium salt)인, 화합물.
- [0063] 21. 제 2 양태 내지 제 20 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물의 소듐염이고, 바람직하게 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물의 소듐염인 것인, 화합물.
- [0064] 22. 선행 양태 중 어느 한 양태에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하고 선택적으로 (i) 항생제 및/또는 (ii) 메탈로-β-락타마제 억제제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0065] 23. 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태의 화합물 및 한 개 이상의 (i) 항생제 및 (ii) 메탈로-β-락타마제 억제제의 조합.
- [0066] 24. 항생제 및/또는 메탈로-β-락타마제 억제제와 함께 병용-투여(co-administration)에 의해 박테리아 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태의 화합물.
- [0067] 25. 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태에 따른 화합물, 및 선택적으로 메탈로-β-락타마제 억제제와 함께 병용-투여에 의해 박테리아 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항생제.
- [0068] 26. 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태에 따른 화합물, 및 선택적으로 항생제와 함께 병용-투여에 의해 박테리아 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 메탈로-β-락타마제 억제제.

- [0069] 27. 제 22 양태에 따른 조성물, 제 23 양태에 따른 조합 또는 제 24 양태 내지 제 26 양태 중 어느 한 양태에 따른 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제로서, 상기 항생제는 β-락탐 항생제이고, 바람직하게는 β-락탐 항생제는 카바페넴(carbapenem), 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin) 및 페넴(penem)으로부터 선택된 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제.
- [0070] 28. 제 27 양태에 있어서, 상기 항생제는 카바페넴 항생제이고, 바람직하게는 상기 항생제는 메로페넴(meropenem)인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제.
- [0071] 29. 그람-음성균의 항생제 내성의 제거 또는 감소에 사용하기 위한 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태의 화합물, 또는 제 22 양태, 제 23 양태, 제 27 양태 또는 제 28 양태 중 어느 한 양태의 조성물 또는 조합.
- [0072] 30. 박테리아 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 한 양태의 화합물, 또는 제 22 양태, 제 23 양태, 제 27 양태 또는 제 28 양태 중 어느 한 양태의 조성물 또는 조합.
- [0073] 31. 제 24 양태 내지 제 30 양태 중 어느 한 양태에 따른 화합물, 항생제, 메탈로-β-락타마제 억제제, 조성물 또는 조합에 있어서, 상기 그람-음성 박테리아는 엔테로박테리아시에(Enterobacteriaceae), 슈도모나다시에(Pseudomonadaceae) 및 모락셀라시에(Moraxellaceae)로부터 선택되거나, 또는 박테리아 감염은 엔테로박테리아시에, 슈도모나다시에 및 모락셀라시에로부터 선택된 박테리아에 의해 유발된 것인, 화합물, 항생제, 메탈로-β-락타마제 억제제, 조성물 또는 조합.
- [0074] 32. 제 31 양태에 있어서, 엔테로박테리아시에, 슈도모나다시에 및 모락셀라시에로부터 선택된 상기 박테리아는 *크렙시엘라 뉴모니아에* (*Klebsiella pneumoniae*), *대장균*(*Escherichia coli*), *엔테로박터 클로아케* (*Enterobacter Cloacae*), *슈도모나스 아에루지노사*(*Pseudomonas aeruginosa*), *버크홀데리아 세파시아* (*Burkholderia cepacia*) 및 *아시네토박터 바우마니*(*Acinetobacter baumannii*)로부터 선택된 것인, 화합물, 항생제, 메탈로-β-락타마제 억제제, 조성물 또는 조합.
- [0075] 33. 제 31 양태에 있어서, 상기 박테리아 감염은 카바페넴 저항성 엔테로박테리아시에(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae)에 의해 유발된 것인, 화합물, 항생제, 메탈로-β-락타마제 억제제, 조성물 또는 조합
- [0076] 34. 제 22 양태 내지 제 33 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A) 또는 화학식 (B) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 화합물인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제로서,



[0077]

[0078] [화학식 (A)]



[0079]

[0080] [화학식 (B)]

[0081] 상기 R^{1A}, \textcircled{A} , m, R^{2A}, n, R^{3A}, Z^A, L^A, X^A, p, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{1B}, R^{11B}, Y^B, A^B, R^{2B} 및 nB는 본원에 정의된 것이고;

[0082] 바람직하게 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 화합물인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제.

[0083] 35. 제 34 양태에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 화합물인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제로서,

[0084] o 상기 R^{1A}는 H, R^{1b} 및 -CH₂OC(O)R^{1b}로부터 선택되고, 상기 R^{1b}는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₄ 알킬기 및 페닐 (phenyl)로부터 선택되며;

[0085] o 상기 \textcircled{A} 는 C₆ 내지 C₁₀ 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 및 4-원 내지 10-원 카보사이클릭(carbocyclic) 및 헤테로사이클릭(heterocyclic)기로부터 선택되고;

[0086] o 각각의 R^{2A}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:

[0087] (i) 할로(halo) 또는 R⁸;

[0088] (ii) 1개, 2개 또는 3개의 할로 치환기 및/또는 1개의 R⁸ 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는, C₁₋₃ 알킬, O(C₁₋₃ 알킬), S(C₁₋₃ 알킬), SO(C₁₋₃ 알킬) 또는 SO₂(C₁₋₃ 알킬); 및

[0089] (iii) 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고 각각의 R^c는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인, NR^aC(O)R^c, 및 NR^aC(O)NR^bR^c;

[0090] 및

[0091] ● 각각의 R⁸은 독립적으로 CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^{g--},

[0092] -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹², 및 -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³으로부터 선택되고; 상기 각각의 R^f 및 R^g는 독립적으로 H 또는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬이며;

[0093] o 상기 m은 0, 1, 2 또는 3이고

[0094] o 상기 R^{3A}는 수소 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬기로부터 선택되며;

- [0095] o 상기 m 은 0 또는 1이고
- [0096] o 상기 Z^A 는 결합이거나 또는 $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$,
- [0097] $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$,
- [0098] $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})-$, $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$,
- [0099] $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$,
- [0100] $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-SC(NR^{10})NR^{11}$,
- [0101] $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}-$,
- [0102] $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$,
- [0103] $-C(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(N^+R^{11}R^{12})NR^{15}-$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$,
- [0104] $-OC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$, 및 $-SC(N^+R^{10}R^{11})NR^{15}-$ 로부터 선택되며.
- [0105] o 상기 L^A 는 결합이거나 또는 C_{1-4} 알킬렌, C_{2-4} 알케닐렌(alkenylene), C_{2-4} 알키닐렌(alkynylene),
- [0106] C_{1-3} 알킬렌-(C_{3-6} 사이클로알킬렌)- C_{1-3} 알킬렌, C_{1-4} 알킬렌-(C_{3-6} 사이클로알킬렌) 및 (C_{3-6} 사이클로알킬렌)- C_{1-4} 알
킬렌으로부터 선택되고, 상기 L 은 치환되지 않거나 또는 할로젠, $-OR^{10}$, 및 $-NR^{10}R^{11}$ 로부터 선택된 1개 또는 2개
의 치환기로 치환되거나; 또는 상기 L 은
- [0107] $-C(R^{10})=N-$ 이고;
- [0108] o 상기 X^A 는 결합이거나 또는, 상기 L 이 결합 또는 $-C(R^{10})=N-$ 이 아닌 경우, 상기 X 는 결합이거나 또는 $-NR^{10}-$,
 $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, 및 $-C(NR^{10})-$ 으로부터 선택되며;
- [0109] o 상기 p 는 0 또는 1이고;
- [0110] o 상기 R^{4A} 는 H, $-CN$ 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, $-OR^{10}$,
- [0111] $-NR^{10}R^{11}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1 내지 C_3 알킬로부터 선택되거나;
- [0112] 또는 상기 R^{4A} 는 R^{5A} 와 함께 연결되어(joined together), 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하
나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치
환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C_1 내지 C_2 알킬, 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택된 1개 또는
2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0113] o 상기 R^{5A} 는 H, $-CN$ 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, $-OR^{10}$,
- [0114] $-NR^{10}R^{11}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1 내지 C_3 알킬로부터 선택되며;
- [0115] 또는 R^{5A} 는 R^{4A} 와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를
포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환
되지 않은 C_1 내지 C_2 알킬, 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 $-CN$ 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것
이고;
- [0116] 또는 R^{5A} 는 R^6 와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를
포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환

되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

[0117] o 상기 R^{6A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되고;

[0118] 또는 상기 R^{6A}는 R^{5A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

[0119] 또는 상기 R^{6A}는 R^{7A}가 존재하는 경우 이와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

[0120] o 상기 R^{7A}가 존재하는 경우 이는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되며;

[0121] 또는 상기 R^{7A}는 R^{6A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

[0122] o 각각의 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴은 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0123] o 각각의 R¹⁵은 독립적으로 치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 치환되지 않은 C₂ 내지 C₄ 알킬이고, 상기 R¹⁵이 치환된 알킬기인 경우 상기 알킬기는 할로젠, CN, OR¹⁰ 및 -NR¹⁰R¹¹으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제.

[0124] 36. 제 35 양태에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 항생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제로서,

[0125] ● 상기 R^{1A}는 H이고;

[0126] ● 상기 **(A)**는 페닐, 사이클로헥산(cyclohexane), 피페리딘(piperidine), 피리다진(pyridazine), 피리딘(pyridine) 및 티아졸(thiazole)로부터 선택된 것이며;

[0127] ● 상기 m은 1 또는 2이고;

[0128] ● 각각의 R^{2A}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:

[0129] o 할로, CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^{g-}; 상기 각각의 R^f 및 R^g는 독립적으로 H 또는 메틸이고; 및

[0130] o 할로, CN, OH로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는, C₁₋₂ 알킬, O(C₁₋₂ 알킬), S(C₁₋₂ 알킬), SO(C₁₋₂ 알킬);

[0131] ● 상기 n은 0이고;

- [0132] ● 상기 Z^A는 -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, 및 -NR¹⁰C(O)NR¹¹-으로부터 선택되며;
- [0133] ● 상기 L^A는 결합이거나 C₁₋₃ 알킬렌 및 C₂₋₃ 알케닐렌으로부터 선택되고.
- [0134] ● 상기 X^A는 결합이며;
- [0135] ● 상기 p는 0이거나; 또는 상기 p는 1이며 상기 R^{7A}는 H이고;
- [0136] ● 상기 R^{4A}는 H이며;
- [0137] ● 상기 R^{5A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 1개, 2개 또는 3개의 할로 치환기 및/또는 1개의 -NR^{10,11} 치환기 H로 치환된 C₁ 내지 C₂ 알킬로부터 선택되고; 및
- [0138] ● 상기 R^{6A}는 H인 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 향생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제.
- [0139] 37. 제 34 양태 내지 제 36 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 상기 메탈로-β-락타마제 억제제는 다음으로부터 선택되는 것인, 조성물, 조합 또는 화합물, 향생제 또는 메탈로-β-락타마제 억제제:
- [0140] ● 5-[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-(트리플루오로메톡시)페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산
- [0141] (5-[[4-[(2-guanidinoacetyl)amino]-3-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonylamino] thiazole-4-carboxylic acid);
- [0142] ● 5-[[3-플루오로-4-[(2- 구아니디노아세틸)아미노]메틸]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0143] (5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]methyl]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0144] ● 5-[[3-플루오로-4-(구아니디노메틸)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0145] (5-[[3-fluoro-4-(guanidinomethyl)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0146] ● 5-[[3-플루오로-4-(2-구아니디노에틸설파닐카보닐아미노)페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산
- [0147] (5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoethylsulfonylcarbonylamino)phenyl]sulfonylamino] thiazole-4-carboxylic acid);
- [0148] ● 5-[[4-[2-[(2-아미노-2-이미노-에틸)아미노]-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐] 설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0149] (5-[[4-[2-[(2-amino-2-imino-ethyl)amino]-2-oxo-ethyl]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0150] ● 5-[[3-카바모일-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0151] (5-[[3-carbamoyl-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0152] ● 5-[[3-시아노-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0153] (5-[[3-cyano-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0154] ● 5-[[3-플루오로-4-(2-구아니디노에톡시카보닐아미노)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0155] (5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoethoxycarbonylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0156] ● 5-[(4-구아니디노페닐)설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0157] (5-[(4-guanidinophenyl)sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0158] ● 5-[[4-[2-(2-카르밤이미도일히드라지노)-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산

- [0159] (5-[[4-[2-(2-carbamimidoylhydrazino)-2-oxo-ethyl]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0160] ● 5-[[3-클로로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0161] (5-[[3-chloro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0162] ● 5-[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-메톡시-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0163] (5-[[4-[(2-guanidinoacetyl)amino]-3-methoxy-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0164] ● 5-[[4-[[2-(2-카르밤이미도일히드라지노)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0165] (5-[[4-[[2-(2-carbamimidoylhydrazino)acetyl]amino]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0166] ● 5-[[4-[[2-(2-카르밤이미도일히드라조노)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0167] (5-[[4-[[2-(2-(2E)-2-(carbamimidoylhydrazono)acetyl]amino)-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0168] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)아세틸]아미노]-3,5-다이플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0169] (5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)acetyl]amino]-3,5-difluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0170] ● 5-[[6-[(2-구아니디노아세틸)아미노]피리다진-3-일]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0171] (5-[[6-[(2-guanidinoacetyl)amino]pyridazin-3-yl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0172] ● 5-[[4-[(2-아미노-2-이미노-에틸)카바모일아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0173] (5-[[4-[(2-amino-2-imino-ethyl)carbamoylamino]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0174] ● 5-[[3,5-다이플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0175] (5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0176] ● 5-[[4-[(3-아미노-3-이미노-프로파노일)아미노]-3,5-다이플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0177] (5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3,5-difluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0178] ● 5-[[4-[[3-(다이메틸아미노)-3-이미노-프로파노일]아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0179] (5-[[4-[[3-(dimethylamino)-3-imino-propanoyl]amino]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0180] ● 5-[[3-플루오로-4-[(2-구아니디노옥시아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0181] (5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinooxyacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0182] ● 5-[[3-플루오로-4-[[3-이미노-3-(메틸아미노)프로파노일]아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0183] (5-[[3-fluoro-4-[[3-imino-3-(methylamino)propanoyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0184] ● 5-[[4-[[3-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)프로파노일]아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-

4-카복실산

- [0185] (5-[[4-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propanoylamino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0186] ● 5-[[2-[(2-구아니디노아세틸)아미노]티아졸-5-일]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0187] (5-[[2-[(2-guanidinoacetyl)amino]thiazol-5-yl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0188] ● 5-[[4-[[2-[(N-시아노카르바미도일)아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0189] (5-[[4-[[2-[(N-cyanocarbamimidoyl)amino]acetyl]amino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0190] ● 5-[[3-플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0191] (5-[[3-fluoro-4-(guanidinocarbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0192] ● 5-[[3-플루오로-4-[[2-(모르폴린-4-카르복스이미도일아미노)아세틸]아미노]페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0193] (5-[[3-fluoro-4-[[2-(morpholine-4-carboximidoylamino)acetyl]amino]phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0194] ● 5-[[4-[(3-아미노-3-이미노-2-메틸-프로파노일)아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0195] (5-[[4-[(3-amino-3-imino-2-methyl-propanoyl)amino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0196] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0197] (5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)acetyl]amino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0198] ● 5-[[4-(카르바미도일카바모일아미노)-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0199] (5-[[4-(carbamidoylcarbamoylamino)-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0200] ● 5-[[4-[[2-(2R)-2-구아니디노프로파노일]아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0201] (5-[[4-[[2-(2R)-2-guanidinopropanoyl]amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0202] ● 5-[[3,5-다이플루오로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0203] (5-[[3,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0204] ● 5-[[4-[(4-아미노-4-이미노-부타노일)아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0205] (5-[[4-[(4-amino-4-imino-butanoyl)amino]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0206] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)아미노]아세틸]아미노]-2,5-다이플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0207] (5-[[4-[[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)acetyl]amino]-2,5-difluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0208] ● 5-[[2,5-다이플루오로-4-[(2- 구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0209] (5-[[2,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);

- [0210] ● 5-[[[3-플루오로-4-[[2-[(N-메틸카르바미도일)아미노]아세틸]아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0211] (5-[[[3-fluoro-4-[[2-[(N-methylcarbamimidoyl)amino]acetyl]amino]phenyl]
- [0212] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0213] ● 5-[[[3-플루오로-4-[[2-(2-이미노이미다졸리딘-1-일)아세틸]아미노]페닐]설포닐아미노] 티아졸-4-카복실산
- [0214] (5-[[[3-fluoro-4-[[2-(2-iminoimidazolidin-1-yl)acetyl]amino]phenyl]sulfonylamino] thiazole-4-carboxylic acid);
- [0215] ● 5-[[[4-[[2-[[카르바미도일(메틸)아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0216] (5-[[[4-[[2-[[carbamimidoyl(methyl)amino]acetyl]amino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0217] ● 5-[[[4-[[2-[[N-(2-아미노에틸)카르바미도일]아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0218] (5-[[[4-[[2-[[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]amino]acetyl]amino]-3-fluoro-phenyl] sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0219] ● 5-[[[5-플루오로-6-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-피리딜]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0220] (5-[[[5-fluoro-6-[(2-guanidinoacetyl)amino]-3-pyridyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0221] ● 5-[[[3-플루오로-4-(3-구아니디노프로판노일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0222] (5-[[[3-fluoro-4-(3-guanidinopropanoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0223] ● 5-[[[4-[(3-아미노-3-이미노-프로판노일)아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0224] (5-[[[4-[(3-amino-3-imino-propanoyl)amino]-3-fluoro-phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0225] ● 5-[[[3,5-다이플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0226] (5-[[[3,5-difluoro-4-(guanidino-carbamoylamino)phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0227] ● 5-[[[3-플루오로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐알미노]티아졸-4-카복실산
- [0228] (5-[[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid); 및
- [0229] ● 5-[[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0230] (5-[[[4-[(2-guanidinoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0231] ● 5-벤젠설포나미도-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0232] (5-benzenesulfonamido-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0233] ● 5-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]설포나미도-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0234] (5-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0235] ● 5-(2,4,6-트리메틸페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0236] (5-(2,4,6-trimethylphenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0237] ● 5-[(3-(트리플루오로메틸)페닐]설포나미도-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0238] (5-[(3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0239] ● 5-(페닐메틸설포나미도)티아졸-4-카복실산

- [0240] (5-(phenylmethylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0241] ● 5-(3-메톡시페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0242] (5-(3-methoxyphenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0243] ● 5-(2-페닐에틸설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0244] (5-(2-phenylethylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0245] ● 5-(티오펜-2-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0246] (5-(thiophene-2-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0247] ● 5-(4,5-다이클로로티오펜-2-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0248] (5-(4,5-dichlorothiophene-2-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0249] ● 5-(2,5-다이클로로티오펜-3-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0250] (5-(2,5-dichlorothiophene-3-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0251] ● 5-(2-(트리플루오로메틸)페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0252] (5-(2-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0253] ● 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0254] (5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0255] ● 5-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0256] (5-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0257] ● 5-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0258] (5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0259] ● 5-({[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}설포나미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0260] (5-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0261] ● 5-({[2-(메틸페닐)메틸]설포나미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0262] (5-({[2-methylphenyl]methyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0263] ● 5-((2-나이트로페닐)메틸설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0264] (5-((2-nitrophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0265] ● 5-({[2-브로모페닐]메틸}설포나미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0266] (5-({[2-bromophenyl]methyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0267] ● 5-(5-클로로티오펜-2-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0268] (5-(5-chlorothiophene-2-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0269] ● 5-(5-페닐티오펜-2-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0270] (5-(5-phenylthiophene-2-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0271] ● 5-(티오펜-3-설포나미도)티아졸-4-카복실산
- [0272] (5-(thiophene-3-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);

- [0273] ● 5-(2,5-다이메틸티오펜-3-설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0274] (5-(2,5-dimethylthiophene-3-sulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0275] ● 5-([1,1'-바이페닐]-2-일설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0276] (5-([1,1'-biphenyl]-2-ylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0277] ● 5-((2-아미노페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0278] (5-((2-aminophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0279] ● 5-((2-아세트아미도페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0280] (5-((2-acetamidophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0281] ● 5-((2-벤즈아미도페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0282] (5-((2-benzamidophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0283] ● (E)-5-((2-스티릴페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0284] ((E)-5-((2-styrylphenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0285] ● (E)-5-((2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0286] ((E)-5-((2-(3-(dimethylamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0287] ● 5-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0288] (5-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0289] ● 5-((2-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0290] (5-((2-(trifluoromethoxy)phenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0291] ● 5-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0292] (5-((3-(trifluoromethyl)phenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0293] ● 5-((3-브로모페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0294] (5-((3-bromophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0295] ● 5-((3-시아노페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0296] (5-((3-cyanophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0297] ● 5-((2-클로로페닐)메틸설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0298] (5-((2-chlorophenyl)methylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0299] ● 5-(4-나이트로페닐설펜아미도)티아졸-4-카복실산
- [0300] (5-(4-nitrophenylsulfonamido)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0301] ● 5-({5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-일}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0302] (5-({5-[5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0303] ● 5-(1-벤조티오펜-2-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산

- [0304] (5-(1-benzothiophene-2-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0305] ● 5-[(5-메틸티오펜-2-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0306] (5-[(5-methylthiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0307] ● 5-[(5-브로모티오펜-2-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0308] (5-[(5-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0309] ● 5-(1-벤조티오펜-3-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0310] (5-(1-benzothiophene-3-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0311] ● 5-[(4-브로모-2,5-다이클로로티오펜-3-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0312] (5-[(4-bromo-2,5-dichlorothiophen-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0313] ● 5-[(2-클로로페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0314] (5-[(2-chlorophenyl)methyl]sulfamoyl)amino)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0315] ● 5-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0316] (5-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]sulfamoyl)amino)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0317] ● 5-[(3-브로모티오펜-2-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0318] (5-[(3-bromothiophen-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0319] ● 5-[(2-아이오도페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0320] (5-[(2-iodophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0321] ● 5-[(4-페닐-5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0322] (5-[(4-phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0323] ● 5-[(2,3-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0324] (5-[(2,3-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0325] ● 5-[(3,4-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0326] (5-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0327] ● 5-벤질설펜아미도-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0328] (5-benzylsulfonamido-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0329] ● 2-메틸-5-(퀴놀린-8-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0330] (2-methyl-5-(quinoline-8-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0331] ● 5-벤젠설펜아미도-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0332] (5-benzenesulfonamido-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0333] ● 5-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0334] (5-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0335] ● 5-[(2-클로로페닐)설펜아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0336] (5-[(2-chlorophenyl)sulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0337] ● 2-메틸-5-[(2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0338] (2-methyl-5-[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0339] ● 5-[(2,5-다이클로로티오펜-3-일)설포아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0340] (5-[(2,5-dichlorothiophen-3-yl)sulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0341] ● 5-[(2-브로모페닐)메틸]설포아미도}-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0342] (5-[(2-bromophenyl)methylsulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0343] ● 5-벤젠설포아미도-2-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0344] (5-benzenesulfonamido-2-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0345] ● 5-벤젠설포아미도-2-에틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0346] (5-benzenesulfonamido-2-ethyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0347] ● 5-[(1-페닐에틸)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0348] (5-[(1-phenylethyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0349] ● 5-[[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0350] (5-[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0351] ● 5-[(2-페녹시에틸)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0352] (5-[(2-phenoxyethyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0353] ● 5-[[2-(1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-2-일)에틸]설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0354] (5-[[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0355] ● 5-[[2-(2-클로로페닐)에틸]설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0356] (5-[[2-(2-chlorophenyl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0357] ● 5-([1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0358] (5-([1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0359] ● 5-[(2-클로로페닐)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0360] (5-[(2-chlorophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0361] ● 5-(피리딘-3-설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0362] (5-(pyridine-3-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0363] ● 5-[(2,6-다이클로로페닐)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0364] (5-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0365] ● 5-(사이클로헥실메틸)설포아미도-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0366] (5-(cyclohexylmethyl)sulfonamido-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0367] ● 5-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조옥사진-7-일)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0368] (5-[(4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0369] ● 5-[(1-페닐프로필)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0370] (5-[(1-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0371] ● 5-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0372] (5-[[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0373] ● 5-([2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0374] (5-([2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0375] ● 5-([2-(4-클로로페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0376] (5-([2-(4-chlorophenyl)ethyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0377] ● 5-[(피페리딘-1-설펜)아미노]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0378] (5-[(piperidine-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0379] ● 5-[(페닐설파모일)아미노]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0380] (5-[(phenylsulfamoyl)amino]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0381] ● 5-([벤질(메틸)설파모일]아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0382] (5-[[benzyl(methyl)sulfamoyl]amino]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0383] ● 5-[(4-아세트아미도페닐)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0384] (5-[(4-acetamidophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0385] ● 5-[(2-메톡시페닐)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0386] (5-[(2-methoxyphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0387] ● 5-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0388] (5-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0389] ● 5-[(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0390] (5-[(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0391] ● 5-(사이클로프로필메틸)설펜아미도-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0392] (5-(cyclopropylmethyl)sulfonamido-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0393] ● 5-[[2-(2-메톡시페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0394] (5-[[2-(2-methoxyphenyl)methyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0395] ● 5-[[2-(2-메톡시페닐)에틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0396] (5-[[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0397] ● 5-[[2-(3-메톡시페닐)에틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0398] (5-[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0399] ● 5-[[2-(3-클로로페닐)에틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0400] (5-[[2-(3-chlorophenyl)ethyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0401] ● 5-[(2-메탄설폰닐페닐)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0402] (5-[(2-methanesulfonylphenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0403] ● 5-[(메틸(페닐)설펜아미도)]아미노-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0404] (5-[[methyl(phenyl)sulfamoyl]amino]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0405] ● 5-[[4-(모르폴린-4-일)페닐]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0406] (5-[[4-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0407] ● 5-[(4-시아노페닐)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0408] (5-[(4-cyanophenyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0409] ● 5-(피리딘-2-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0410] (5-(pyridine-2-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0411] ● 5-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0412] (5-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0413] ● 5-[(6-메톡시피리딘-3-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0414] (5-[(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0415] ● 5-[[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0416] (5-[[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0417] ● 5-[(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0418] (5-[(1-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0419] ● 5-[[2-(2-클로로페닐)메틸]설펜아미도]-2-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0420] (5-[[2-(2-chlorophenyl)methyl]sulfonamido]-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0421] ● 5-[[2-(2-시아노페닐)메틸]설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0422] (5-[[2-(2-cyanophenyl)methyl]sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0423] ● 5-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0424] (5-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0425] ● 5-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0426] (5-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0427] ● 5-[(1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-4-일)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0428] (5-[(1-[(benzyloxy)carbonyl]piperidin-4-yl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0429] ● 5-[(3-페닐프로필)설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0430] (5-[(3-phenylpropyl)sulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0431] ● 5-[[2-(2-클로로페닐)메틸]설펜아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0432] (5-[[2-(2-chlorophenyl)methyl]sulfonamido]-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0433] ● 5-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0434] (5-(2,3-dihydro-1H-indene-1-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0435] ● 5-([4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0436] (5-([4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0437] ● 5-([2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일)에틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0438] (5-([2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)ethyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0439] ● 5-([2-(N-페닐아세트아미도)에틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0440] (5-([2-(N-phenylacetamido)ethyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0441] ● 5-([4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0442] (5-([4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0443] ● 5-([4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0444] (5-([4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0445] ● 5-([1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0446] (5-([1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0447] ● 5-([옥산-4-일메틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0448] (5-([oxan-4-ylmethyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0449] ● 5-([1-([벤질옥시]카보닐)피페리딘-4-일]메틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0450] (5-([1-([benzyloxy]carbonyl)piperidin-4-yl]methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0451] ● 5-([4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0452] (5-([4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0453] ● 5-([1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0454] (5-([1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0455] ● 5-([4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0456] (5-([4-(1,3-oxazol-5-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0457] ● 5-([4-(1H-피라졸-4-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0458] (5-([4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0459] ● 5-([1-페닐-1H-피라졸-4-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0460] (5-([1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0461] ● 5-([4-(피페리딘-4-일)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0462] (5-([4-(piperidin-4-yl)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0463] ● 5-([4-프로판아미도페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0464] (5-([4-propanamidophenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0465] ● 5-([4-(2-하이드록시아세트아미도)페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0466] (5-([4-(2-hydroxyacetamido)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0467] ● 5-({4-[(메틸카바모일)아미노]페닐}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0468] (5-({4-[(methylcarbamoyl)amino]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0469] ● 5-((2,4-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0470] (5-((2,4-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0471] ● 5-((2-플루오로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0472] (5-((2-fluorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0473] ● 5-((2,3-다이플루오로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0474] (5-((2,3-difluorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0475] ● 5-([4-(2-메톡시아세트아미도)페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0476] (5-([4-(2-methoxyacetamido)phenyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0477] ● 5-((2,5-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0478] (5-((2,5-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0479] ● 5-((2,6-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0480] (5-((2,6-dichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0481] ● 5-((2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0482] (5-((2-chloro-6-fluorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0483] ● 5-((2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0484] (5-((2-chloro-4-fluorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0485] ● 5-({2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐}메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0486] (5-({2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl}methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0487] ● 5-({4-[(다이메틸아미노)메틸]페닐}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0488] (5-({4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0489] ● 5-((2,3,5-트리클로로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0490] (5-((2,3,5-trichlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0491] ● 5-((2,3-다이클로로-6-플루오로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0492] (5-((2,3-dichloro-6-fluorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0493] ● 5-({[2,3-다이클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0494] (5-({[2,3-dichloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0495] ● 5-((4-브로모-2-클로로페닐)메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0496] (5-((4-bromo-2-chlorophenyl)methyl]sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0497] ● 5-({2-[메틸(페닐)아미노]에틸}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0498] (5-({2-[methyl(phenyl)amino]ethyl}sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0499] ● 5-{{(4-나이트로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0500] (5-{{(4-nitrophenyl)methyl}sulfonamido}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0501] ● 5-[6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0502] (5-[6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0503] ● 5-[6-(메틸아미노)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0504] (5-[6-(methylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0505] ● 5-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0506] (5-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0507] ● 5-(6-아세트아미도피리딘-3-일설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0508] (5-(6-acetamidopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid)
- [0509] ● 5-{4-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아미노]페닐설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0510] (5-{4-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)amino]phenylsulfonamido}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0511] ● 5-(6-아미노피리딘-3-일설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0512] (5-(6-aminopyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0513] ● 5-[(6-클로로-2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0514] (5-[(6-chloro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)methylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0515] ● 5-{{(2-클로로-6-나이트로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0516] (5-{{(2-chloro-6-nitrophenyl)methyl}sulfonamido}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0517] ● 5-(퀴놀린-6-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0518] (5-(quinoline-6-sulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0519] ● 5-[(2,3-다이하이드로인돌-1-설포닐)아미노]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0520] (5-[(2,3-dihydroindole-1-sulfonyl)amino]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0521] ● 5-(4-메탄설포닐페닐설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0522] (5-(4-methanesulfonylphenylsulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0523] ● 5-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0524] (5-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0525] ● 5-[3-(2H-피라졸-3-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0526] (5-[3-(2H-pyrazol-3-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0527] ● 5-[2-(피리딘-3-일)에틸설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0528] (5-[2-(pyridin-3-yl)ethylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0529] ● 5-[3-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0530] (5-[3-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0531] ● 5-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0532] (5-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0533] ● 5-[6-(피페리딘-4-일아미노)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0534] (5-[6-(piperidin-4-ylamino)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0535] ● 5-(6-{[2-(다이메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일설폰아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0536] (5-(6-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}pyridin-3-ylsulfonamido)-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0537] ● 5-[(4-아세트아미도페닐)메틸설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0538] (5-[(4-acetamidophenyl)methylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0539] ● 5-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0540] (5-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0541] ● 5-[6-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0542] (5-[6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0543] ● 5-[6-(3-아미노피롤리딘-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0544] (5-[6-(3-aminopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0545] ● 5-[6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0546] (5-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0547] ● 5-[6-(3-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0548] (5-[6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0549] ● 5-[6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0550] (5-[6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0551] ● 5-[4-(피롤리딘-3-일옥시)페닐설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0552] (5-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)phenylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0553] ● 5-[6-(3-아미노아제티딘-1-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0554] (5-[6-(3-aminoazetid-1-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0555] ● 5-[6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0556] (5-[6-(piperidin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0557] ● 5-[6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리딘-3-일설폰아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0558] (5-[6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)pyridin-3-ylsulfonamido]-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);
- [0559] ● 5-(6-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일설폰아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산
- [0560] (5-{6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-ylsulfonamido}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid);

- [0561] ● 5-[1-(2-클로로페닐)에틸설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0562] (5-[1-(2-chlorophenyl)ethylsulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0563] ● 5-[1-(2-클로로페닐)에틸설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0564] (5-[1-(2-chlorophenyl)ethylsulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0565] ● 5-(3-피리딜메틸설포닐아미노)티아졸-4-카복실산
- [0566] (5-(3-pyridylmethylsulfonylamino)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0567] ● 5-(이소인돌린-5-일메틸설포닐아미노)티아졸-4-카복실산
- [0568] (5-(isoindolin-5-ylmethylsulfonylamino)thiazole-4-carboxylic acid);
- [0569] ● R-5-[[4-[1-(2-아미노-2-페닐-아세틸)-4-피페리딜]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0570] (R-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-acetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0571] ● S-5-[[4-[1-(2-아미노-2-페닐-아세틸)-4-피페리딜]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0572] (S-5-[[4-[1-(2-amino-2-phenyl-acetyl)-4-piperidyl]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0573] ● 5-[[4-[(2-아미노아세틸)아미노]페닐설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0574] (5-[[4-[(2-aminoacetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0575] ● 5-[(4-아세트아미도-3-플루오로-페닐)설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0576] (5-[(4-acetamido-3-fluoro-phenyl)sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0577] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-2-메틸-프로파노일)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0578] (5-[[4-[(2-hydroxy-2-methyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0579] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-2-페닐-아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0580] (5-[[4-[(2-hydroxy-2-phenyl-acetyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0581] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-3-페닐-프로파노일)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0582] (5-[[4-[(2-hydroxy-3-phenyl-propanoyl)amino]phenyl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0583] ● 5-[[2-(2-하이드록시에틸아미노)피리미딘-5-일]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0584] (5-[[2-(2-hydroxyethylamino)pyrimidin-5-yl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0585] ● 5-[(2-메틸피리미딘-5-일)설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0586] (5-[(2-methylpyrimidin-5-yl)sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0587] ● 5-[[2-(4-피리딜)피리미딘-5-일]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0588] (5-[[2-(4-pyridyl)pyrimidin-5-yl]sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0589] ● 5-[(6-메틸-3-피리딜)설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0590] (5-[(6-methyl-3-pyridyl)sulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0591] ● 5-[(2-클로로-3-나이트로-페닐)메틸설포닐아미노]티아졸-4-카복실산
- [0592] (5-[(2-chloro-3-nitro-phenyl)methylsulfonylamino]thiazole-4-carboxylic acid);
- [0593] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

도면의 간단한 설명

[0594] 도 1은 메로페넴(meropenem), 세페핌(cefepime) 및 세프트라지딴(ceftazidime)과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 OXA 양성 엔테로박테리아시의 임상 균주의 두 패널(도 1a 및 1b)에 대한 다양한 억제제의 활성을 보여주는 MIC 데이터(실시예에 기재됨)를 나타낸다. 데이터는 (i) 메로페넴 단독("MEM"), (ii) 억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합("CEF/VNRX"); (iii) 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트라지딴의 임상적 조합("CAZ/AVI"); 및 (iv) 실시예 10의 화합물 및 항생제 메로페넴("MEM+실시예 10")을 나타낸다.

도 2는 메로페넴, 세페핌 및 세프트라지딴과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 KPC 양성 엔테로박테리아시의 임상 균주의 패널에 대한 다양한 억제제의 활성을 보여주는 MIC 데이터(실시예에 기재됨)를 나타낸다. 데이터는 (i) 메로페넴 단독("MEM"), (ii) 억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합("CEF/VNRX"); (iii) 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트라지딴의 임상적 조합("CAZ/AVI"); 및 (iv) 실시예 10의 화합물 및 항생제 메로페넴("MEM+실시예 10")을 나타낸다.

도 3은 *아시네토박터 바우마니*에 대한 다양한 억제제의 활성을 보여주는 MIC 데이터(실시예에 기재됨)를 나타낸다. 데이터는 (i) 메로페넴 단독("MEM"), (ii) 억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합("CEF/VNRX"); (iii) 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트라지딴의 임상적 조합("CAZ/AVI"); 및 (iv) 실시예 10의 화합물 및 항생제 메로페넴("MEM+실시예 10")을 나타낸다.

도 4는 (도 4a) KPC-양성 K. *뉴모니아에* NR-48977; (도 4b) OXA-양성 K. *뉴모니아에* AC00783; 또는 (도 4c) OXA-양성 A. *바우마니* AC00445로 감염된 후 마우스 허벅지 부하(burden)(cfu/g)를 보여주는 산포도(scattergram)를 나타내며; 각각 9 시간 동안; 및 x-축에 표시된 바와 같이, 메로페넴 단독 또는 실시예 10과 조합하여 처리하였다. 각 치료의 기하 평균 부하는 수평 막대로 표시되며, 허벅지 부하 감소(Log10에서) 대 (versus) 메로페넴 단독은 괄호안에 표시되어 있다. 통계적 유의성은 메로페넴 단독 치료와 비교하여 결정된다 (** P <0.01; *** P <0.001).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0595] **발명의 상세한 설명**

[0596] 정의

[0597] 본원에서 사용된 바와 같이, C₁ 내지 C₆ 알킬기는 1개 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 선형(linear) 또는 분지형(branched) 알킬기이다. C₁ 내지 C₄ 알킬기는 1개 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 알킬기이다. C₁ 내지 C₄ 알킬기는 종종 C₁ 내지 C₃ 알킬기 또는 C₁ 내지 C₂ 알킬기이다. C₁ 내지 C₄ 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다. C₁ 내지 C₂ 알킬기는 메틸 또는 에틸, 일반적으로 메틸이다. 의심의 여지를 없애기 위해, 2개의 알킬기가 존재하는 경우, 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0598] 본원에 사용된 바와 같이, C₁ 내지 C₂ 알킬렌기는 C₁ 내지 C₂ 알칸(alkane)에서 2 개의 수소 원자를 제거하여 얻은 치환되지 않은 또는 치환된 두자리 모이어티(bidentate moiety)이다. 수소 원자는 동일한 탄소 원자 또는 상이한 탄소 원자에서 제거될 수 있다. C₁ 내지 C₂ 알킬렌기는 메틸렌 또는 에틸렌, 일반적으로 메틸렌이다.

[0599] 본원에 사용된 바와 같이, C₁₋₄ 알콕시는 산소 원자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 C₁₋₄ 알킬기이다.

[0600] 본원에 사용된 바와 같이, C₂₋₄ 알케닐(alkenyl)기는 2개 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상, 예를 들어 1개 또는 2개, 일반적으로 1개의 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 알케닐기이다. 일반적으로 C₂₋₄ 알케닐기는 C₂₋₃ 알케닐기이다. C₂₋₄ 알케닐기의 예는 에테닐(ethenyl), 프로페닐(propenyl) 및 부테닐(butenyl)을 포함한다. C₂₋₄ 알케닐렌기는 C₂₋₄ 알칸에서 2개의 수소 원자를 제거하여 얻은 치환되지 않은 또는 치환된 두자리 모이어티이다. 일반적으로 C₂₋₄ 알케닐렌기는 C₂₋₃ 알케닐렌기, 예를 들어 에테닐렌, 프로페닐렌 또는 부테닐렌이다.

[0601] 본원에 사용된 바와 같이, C₂₋₄ 알키닐(alkynyl)기는 2개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상, 예를 들어

1개 또는 2개, 일반적으로 1개의 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 알키닐기이다. 일반적으로 C₂₋₄ 알케닐기는 C₂₋₃ 알케닐기, 예를 들어 에티닐(ethynyl), 프로피닐(propynyl) 또는 부티닐(butynyl)이다. C₂₋₄ 알키닐렌(alkynylene)기는 C₂₋₄ 알킨(alkyne)에서 2개의 수소 원자를 제거하여 얻은 치환되지 않은 또는 치환된 두자리 모이어티이다. 일반적으로 C₂₋₄ 알키닐렌기는 C₂₋₃ 알키닐렌기, 예를 들어 에티닐렌(ethynylene), 프로피닐렌(propynylene) 또는 부티닐렌(butynylene)이다.

[0602] 본원에서 사용되는 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알케닐, 알키닐 또는 알키닐렌기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 치환된 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐 또는 알키닐렌기는 일반적으로 1개 이상, 예를 들어 1개, 2개, 3개 또는 4개, 예컨대 1개, 2개 또는 3개, 예를 들어, 2개 또는 3개의 치환기를 보유한다. 바람직한 치환기는 할로겐 원자이다. 지시되는 경우, 알킬기는 또한 본원에 정의된 바와 같이 1개 또는 2개의 R²기로 치환될 수 있다. 치환된 알킬 또는 알콕시기상의 치환기는 달리 언급되지 않는 한 일반적으로 그 자체가 치환되어 있지 않다. 1개 이상의 치환기가 존재하는 경우 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0603] 본원에 사용된 바와 같이, 할로겐은 일반적으로 염소, 플루오린, 브로민 또는 아이오딘이고 바람직하게는 염소, 브로민 또는 플루오린, 특히 염소 또는 플루오린, 가장 특히 플루오린이다. 기(group) 또는 모이어티가 1개 이상의 할로겐 원자로 치환되는 경우, 바람직하게는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐 원자, 바람직하게는 2개 또는 3개의 할로겐 원자를 보유한다. 기(group) 또는 모이어티가 2개 이상의 할로겐 원자로 치환되는 경우, 할로겐 원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 일반적으로, 할로겐 원자는 동일하다.

[0604] 본원에 사용된 바와 같이 6-원 내지 10-원 아릴기는 고리 부분에 6개 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 또는 치환되지 않은, 모노사이클릭(monocyclic) 또는 접합(fused) 폴리사이클릭(polycyclic) 방향족기이다. 예에는 페닐과 같은 모노사이클릭기와 나프틸(naphthyl) 및 인덴일(indenyl)과 같은 접합 바이사이클릭(bicyclic)기를 포함한다. 페닐(벤젠)이 바람직하다.

[0605] 본원에 사용된 바와 같이, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴기는 일반적으로 0, S 및 N로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는, 고리 부분에 5개 내지 10개의 원자를 함유하는, 치환된 또는 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족기이고; 및 일반적으로 0, S 및 N로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는, 고리 부분에 5개 또는 6개의 원자를 함유하는, 치환되거나 또는 치환되지 않은 모노사이클릭 방향족기인, 일반적으로 5-원 내지 6-원 헤테로아릴기이다. 5-원 및 6-원 헤테로아릴기의 예는 피롤(pyrrole), 퓨란(furan), 티오펜(thiophene), 이미다졸(imidazole), 옥사졸(oxazole), 티아졸(thiazole), 피리딘(pyridine), 피리다진(pyridazine), 피리미딘(pyrimidine) 및 피라진(pyrazine)을 포함한다.

[0606] 본원에 사용된 바와 같이, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클릭기는 적어도 1개의 헤테로원자 및 일반적으로 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 고리에 C, O, N 및 S로부터 선택된 3개 내지 10개의 원자를 함유하는 사이클릭기(cyclic group)이고; 및 적어도 1개의 헤테로원자, 및 일반적으로 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 고리에 C, O, N 및 S로부터 선택된 4개 내지 6개의 원자를 함유하는 사이클릭기인, 일반적으로 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릭기, 일반적으로 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기이다. 헤테로원자 또는 헤테로원자들은 일반적으로 0, N 및 S로부터 선택된다. 헤테로사이클릭기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 4-원 내지 6-원 부분 불포화 헤테로사이클릭기는 고리에 C, O, N 및 S로부터 선택된 4개 내지 6개의 원자를 함유하고 1개 또는 2개, 예를 들어, 1개의 이중 결합을 함유하는 사이클릭기이다.

[0607] 3-원 내지 10-원 카보사이클릴(carbocyclyl)기는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 탄화수소이다. 카보사이클릴기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있지만, 일반적으로 포화된다. 3-원 내지 10-원 부분 불포화 카보사이클릴기는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고 1개 또는 2개, 예를 들어, 1개의 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소이다. 3-원 내지 10-원 카보사이클릴기는 일반적으로 4-원 내지 10-원 카보사이클릴기, 예를 들어 3-원 내지 8-원 카보사이클릴기 예컨대 3-원 내지 6-원, 4-원 내지 6-원 또는 5-원 내지 6-원 카보사이클릭(carbocyclic)기이다. 3-원 내지 6-원 포화 카보사이클릭기의 예는 사이클로프로필(cyclopropyl), 사이클로부틸(cyclobutyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl) 및 사이클로헥실(cyclohexyl)기를 포함한다.

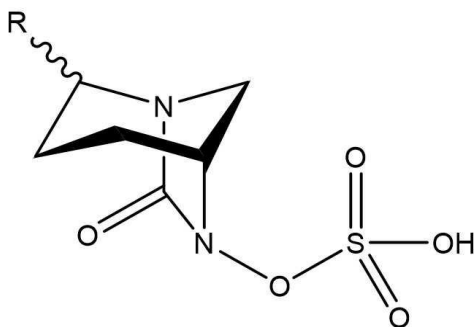
[0608] 4-원 내지 6-원 포화 헤테로사이클릭기의 예는 옥세탄(oxetane), 아제티딘(azetidine), 피페라진(piperazine), 피페리딘(piperidine), 모르폴린(morpholine), 피롤리딘(pyrrolidine), 이미다졸리딘(imidazolidine) 및 옥사

졸리딘(oxazolidine)을 포함한다. 4-원 내지 6-원 부분 불포화 헤테로사이클릭기의 예는 테트라하이드로피라진(tetrahydropyrazine), 테트라하이드로피리딘(tetrahydropyridine), 다이하이드로-1,4-옥사진(dihydro-1,4-oxazine), 테트라하이드로피리미딘(tetrahydropyrimidine), 다이하이드로-1,3-옥사진(dihydro-1,3-oxazine), 다이하이드로피롤(dihydropyrrole), 다이하이드로이미다졸(dihydroimidazole) 및 다이하이드로옥사졸(dihydrooxazole)을 포함한다.

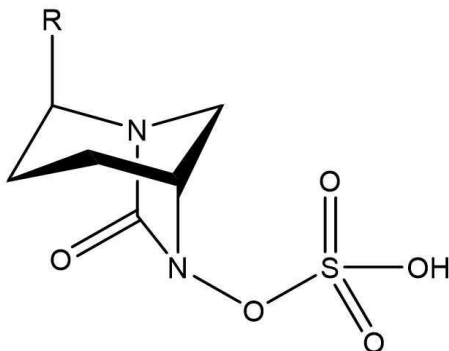
[0609] 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기는 본원에 기재된 바와 같이 치환되지 않거나 또는 치환될 수 있다. 예를 들어, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴기는 치환되지 않거나 1개, 2개 또는 3개, 일반적으로 1개 또는 2개, 예컨대 예를 들어 1개의 치환기로 치환될 수 있다. 적합한 치환기는 할로젠, OH, C(O)C₁₋₄ 알킬, C(O)OH, C(O)OC₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시를 포함하며, 상기 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시기 및 모이어티는 그 자체가 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된다.

[0610] 본원에 사용된 바와 같이, 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산(acid) 또는 염기(base)와의 염이다. 약제학적으로 허용 가능한 산은 염산, 황산, 인산, 이인산, 브로민화 수소산 또는 질산과 같은 무기산 및 옥살산, 구연산, 푸마르산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산 모두를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염기는 알칼리 금속(예, 소듐 또는 포타슘) 및 알칼리 토금속(예, 칼슘 또는 마그네슘) 수산화물 및 알킬아민, 아릴알킬(aralkyl) 아민 및 헤테로사이클릭 아민과 같은 유기 염기를 포함한다. 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 염기, 특히 4차 암모늄염, 예를 들어 테트라부틸암모늄염, 또는 알칼리 금속염, 예를 들어 소듐 또는 포타슘염, 가장 바람직하게는 소듐염과 함께 SO₃H기에서 형성된 염이다.

[0611] 화학식 (I)에서, 바이사이클릭 고리는 표시된 입체 화학을 채택한다. 따라서, 바이사이클릭 고리가 "의자"형(아래 참조)으로 표시되는 경우, R기는 축 방향(axial) "위쪽(up)" 위치 또는 적도 방향(equatorial) "아래쪽(down)" 위치에 있는 반면, OSO₃H 치환기를 보유하는 두 번째 고리는 축 방향 "아래쪽" 위치에 있다.

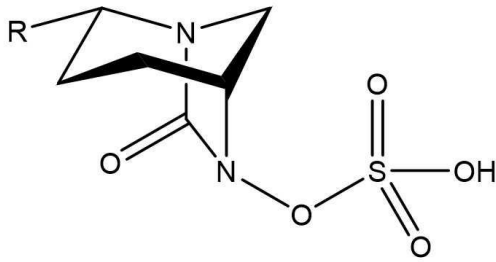


[0612] 화학식 (II)에서, 바이사이클릭 고리는 표시된 입체 화학을 채택한다. 따라서 바이사이클릭 고리가 "의자"형(아래 참조)으로 표시되는 경우, R기는 축 방향 "위쪽" 위치에 있는 반면, OSO₃H 치환기를 보유하는 두 번째 고리는 축 방향 "아래쪽" 위치에 있다.

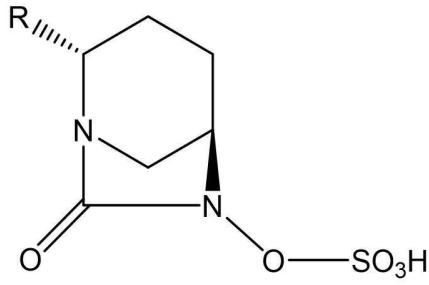


[0614] 화학식 (III)에서, 바이사이클릭 고리는 표시된 입체 화학을 채택한다. 따라서, 바이사이클릭 고리가 "의자"형

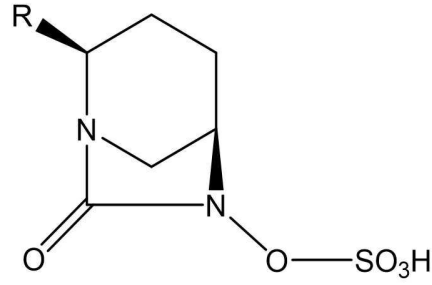
(아래 참조)으로 표시되는 경우, R기는 적도 방향 "아래쪽" 위치에 있는 반면, OSO₃H 치환기를 보유하는 두 번째 고리는 축 방향 "아래쪽" 위치에 있다.



- [0616]
- [0617] 일반적으로, 위에 표시된 바와 같이 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 바이사이클릭 고리에서(즉, 바이사이클릭 고리상의 2개의 카이랄 중심(chiral centre)에서) 입체 화학을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 75%, 90% 또는 95% 함유한다. 바람직하게는, 상기 화합물은 위에 표시된 2개의 카이랄 중심에서 실질적으로 부분입체이성질체적으로 순수하다.
- [0618] 일반적으로, 위에 표시된 바와 같이 본원에 기재된 화합물 또는 조성물이 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 경우, 상기 화합물의 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 75%, 90% 또는 95%가 바이사이클릭 고리에서(즉, 바이사이클릭 고리상의 2개의 카이랄 중심에서) 입체 화학을 갖는다. 바람직하게는, 상기 화합물은 위에 표시된 2개의 카이랄 중심에서 실질적으로 부분입체이성질체적으로 순수하다.
- [0619] 일반적으로, 위에 표시된 바와 같이 본원에 기재된 화합물 또는 조성물이 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 경우, 상기 화합물의 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 75%, 90% 또는 95%는 바이사이클릭 고리에서(즉, 바이사이클릭 고리상의 2개의 카이랄 중심에서) 입체 화학을 갖는다. 바람직하게는, 상기 화합물은 위에 표시된 2개의 카이랄 중심에서 실질적으로 부분입체이성질체적으로 순수하다.
- [0620] 화학식 (I), (II) 또는 (III)에서, 1개 이상의 추가 카이랄 중심이 R기에 존재할 수 있다. 이러한 카이랄 중심에서, 입체 화학은 제한되지 않으며 상기 화합물은 부분입체이성질체적으로 순수한 형태로 또는 이성질체의 혼합물로 사용될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 R기에서 카이랄 중심과 관련하여 부분입체이성질체적으로 순수한 화학식 (I), (II) 또는 (III)에 따른 화합물을 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 75%, 90% 또는 95% 함유한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 중량 기준으로 적어도 60%, 예컨대 적어도 75%, 90% 또는 95%의 단일 부분입체이성질체를 포함한다. 바람직하게는, 상기 화합물은 실질적으로 광학적으로 순수하다.
- [0621] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물이다.
- [0622] 또한, 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 화합물은 임의의 토토머 형태(tautomeric form)로 사용될 수 있다.
- [0623] 본원에 사용된 바와 같이, 항생제에 대한 "내성 제거 또는 감소", 또는 박테리아에서 "내성 제거 또는 감소"는 박테리아 내성 메커니즘, 예를 들어, SBL에 의한 항생제 화합물의 분해가 방지되거나 억제되는 것을 의미한다. 따라서 박테리아 내성의 영향(즉, 항생제의 효과 없음)이 제거되거나 감소된다. 즉, 본 발명의 화합물은 β-락탐 고리의 가수 분해를 억제 또는 예방하는 데, 즉 항생제 화합물의 가수 분해를 억제 또는 예방하는 데 유용하다. 따라서 SBL-생성 박테리아에 의해 유발된 감염을 치료하기 위해 사용하면 이들은 항생제의 효능을 향상시킨다.
- [0624] *발명의 화합물*
- [0625] 일부 바람직한 화학식 (I)의 화합물에서, R은 할로젠이다. 바람직하게는, R이 할로젠인 경우, R은 플루오린 또는 염소이다. 가장 바람직하게는, R이 할로젠인 경우, R은 플루오린이다.
- [0626] R이 할로젠인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.



화학식 (II)



화학식 (III)

- [0627]
- [0628] 상기 R은 할로젠이다.
- [0629] 바람직하게는, R이 할로젠인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0630] 따라서 바람직하게는, 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 R은 플루오린 또는 염소이다. 보다 바람직하게는, 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 R은 플루오린 또는 염소이다. 가장 바람직하게는, 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 R은 플루오린이다.
- [0631] 바람직하게는, 본 발명에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0632] 다른 바람직한 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고;
- [0633] o 상기 R은 $C(O)R^1$, C_{1-4} 알킬 및 $L-X-R^1$ 으로부터 선택되고, 상기 C_{1-4} 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^2 치환기로 추가로 치환되며;
- [0634] o 상기 R^1 은 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^2 치환기로 추가로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;
- [0635] o 각각의 R^2 는 독립적으로 OH; 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} 알콕시; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; 6-원 내지 10-원 아릴; 5-원 내지 6-원 헤테로아릴; 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되며; 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 치환되지 않거나 또는 할로젠, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고;
- [0636] o 상기 R^3 는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} 알킬이며;
- [0637] o 상기 L은 결합이거나 또는 치환되지 않거나 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-2} 알킬렌기이고; 및
- [0638] o 상기 X는 O 또는 $S(O)_z$ 상기 z는 0, 1 또는 2이다.
- [0639] R이 $L-X-R^1$ 인 경우, L은 바람직하게는 결합이거나 또는 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬렌기이다. 보다 바람직하게는, L은 결합이거나 또는 치환되지 않은 C_1 알킬렌(메틸렌)기이다. X는 O 및 $S(O)_z$ 로부터 선택되며, z는 0, 1 또는 2이고; 즉, X는 O, S, $S(O)$ 및 $S(O)_2$ 으로부터 선택된다. 바람직하게는 X는 O 및 S로부터 선택된다.

- [0640] 바람직한 L-X-R¹기는 -CH₂-O-R¹, -S-R¹, 및 -SO₂-R¹을 포함하며, 상기 R¹은 본원에 정의된 바와 같다. 보다 바람직한 L-X-R¹기는 -CH₂-O-R¹ 및 -S-R¹을 포함하며, 상기 R¹은 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 이러한 기 (group)에서 R¹은 바람직하게는 C₁ 또는 C₂ 알킬기, 바람직하게는 C₁ 알킬기이다. R¹ 기는 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 할로젠기, 예를 들어, 3개의 할로젠기에 의해 치환되고; 예를 들어 R¹기는 바람직하게는 CF₃이다. 따라서 가장 바람직한 L-C-R¹기는 -CH₂-O-CF₃ 및 -S-CF₃와 같은 -L-X-CF₃기를 포함한다.
- [0641] 다른 바람직한 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고;
- [0642] o 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R² 치환기로 추가로 치환되며;
- [0643] o 상기 R¹은 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R² 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0644] o 각각의 R²는 독립적으로 OH; 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; 6-원 내지 10-원 아릴; 5-원 내지 6-원 헤테로아릴; 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되며; 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 치환되지 않거나 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고;
- [0645] o 상기 R³는 치환되지 않거나 또는 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다.
- [0646] 바람직하게, R은 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 C₁₋₄ 알킬기에서 R은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0647] 일반적으로, 이러한 화합물에서, R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환된다. 바람직하게는, R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예를 들어, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환된다.
- [0648] 본 발명의 바람직한 일 양태에 따르면, 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고 R은 C₁₋₄ 알킬이며, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개, 예를 들어 1개의 R² 치환기로 추가로 치환된다. 바람직하게는, 상기 알킬기는 적어도 2개, 예를 들어, 2개 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된다. 상기 할로젠 원자는 바람직하게는 플루오린 및 염소로부터 선택된다. 바람직하게는, R은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 적어도 1개 이상의 할로젠 원자(예를 들어, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환된다. 보다 바람직하게는, R은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 및 염소로부터 선택된 적어도 2개의 할로젠 원자로 치환된다. 가장 바람직하게는 R은 플루오린 및 염소, 예를 들어, CF₃, CCl₃, CHF₂ 및 CHCl₂로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 메틸기이다.
- [0649] R이 C(O)R¹을 나타내는 경우, 일반적으로 R¹은 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고, 선택적으로 OH 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 바람직하게는, R¹은 적어도 1개, 보다 바람직하게는

적어도 2개(예를 들어, 2개 또는 3개)의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다. 상기 할로젠 원자는 바람직하게는 플루오린 및 염소로부터 선택된다. 보다 바람직하게는 R¹은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 및 염소로부터 선택된 적어도 2개 이상의 할로젠 원자로 치환된다. 가장 바람직하게는 R¹은 플루오린 및 염소로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 메틸기이고, 예를 들어 CF₃이다.

[0650] R²가 6-원 내지 10-원 아릴을 나타내는 경우, 일반적으로 페닐이다. R²가 5-원 내지 6-원 헤테로아릴을 나타내는 경우, 이는 일반적으로 티아졸릴(thiazolyl), 피롤릴(pyrrolylyl), 퓨라닐(furanyl), 티오펜릴(thiophenyl), 이미다졸릴(imidazolyl) 및 옥사졸릴(oxazolyl)로부터 선택된 5-원 헤테로아릴이고, 바람직하게는 티아졸릴이다. R²가 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴을 나타내는 경우, 이는 일반적으로 옥세타닐(oxetanyl), 아제티디닐(azetidinylyl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl) 및 테트라하이드로티오펜릴(tetrahydrothiophenyl)로부터 선택된 4-원 또는 5-원 헤테로사이클릴기이다. 바람직하게 이는 옥세타닐 및 아제티디닐로부터 선택된 4-원 헤테로사이클릴기이고, 가장 바람직하게는 옥세타닐이다.

[0651] R²가 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기를 나타내는 경우, 이는 치환되지 않거나 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개(예, 1개 또는 2개)의 치환기로 치환된다. 바람직한 치환기는 할로젠; OH; 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬 및 C₁₋₂ 알콕시이다. 보다 바람직한 치환기는 할로젠, OH, Me 및 OMe이다. 가장 바람직하게는 R²가 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기를 나타내는 경우, 이는 치환되지 않는다.

[0652] 각각의 R²는 일반적으로 독립적으로 OH; 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알콕시; R³는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인 C(O)OR³; 및 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다. 바람직하게는 각각의 R²는 독립적으로 OH; OMe; C(O)OMe; 및 치환되지 않은 티아졸릴로부터 선택된다.

[0653] R³는 일반적으로 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

[0654] 본 발명의 일부 바람직한 화합물에서, 상기 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 및

[0655] - 상기 R은 C₁₋₄ 알킬이고, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R² 치환기로 추가로 치환되며; 바람직하게 상기 R은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되며 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환되고;

[0656] - 각각의 R²는 독립적으로 OH; 치환되지 않거나 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; 6-원 내지 10-원 아릴; 5-원 내지 6-원 헤테로아릴; 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클릴로부터 선택되며; 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 치환되지 않거나 또는 할로젠, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ 및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되고; 바람직하게 상기 각각의 R²는 OH; 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₂ 알콕시; C(O)OR³ 및 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되며; 및

[0657] - 상기 R³는 치환되지 않거나 또는 한 개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고; 바람직하게는 R³는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬이다.

[0658] 본 발명의 추가 바람직한 화합물은 화합물이 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것이고:

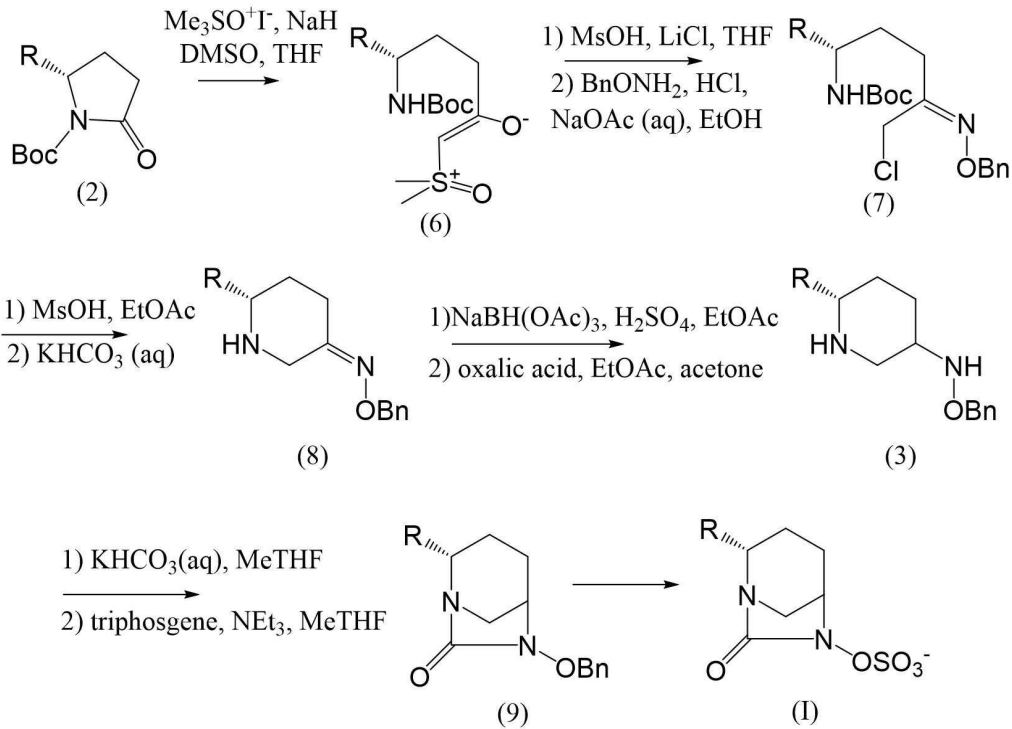
- [0659] - 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며, 상기 C₁₋₄ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환되며;
- [0660] - 상기 R¹은 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 OH및 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환된 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택된 1개의 치환기로 추가로 치환된 C₁₋₄ 알킬이며; 및
- [0661] - 상기 R²는 OH; 치환되지 않았거나 한 개 이상의 할로젠 원자 C₁₋₂ 알콕시; R³가 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인 C(O)OR³; 및 치환되지 않은 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다.
- [0662] 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 화합물이 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것이고:
- [0663] - 상기 R은 C(O)R¹ 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며, 특히 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되며 선택적으로 1개의 치환기 R²로 추가로 치환되고;
- [0664] - 상기 R¹은 C₁₋₂ 알킬이며, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 및 염소로부터 선택되는 적어도 2개의 할로젠 원자로 치환되고; 및
- [0665] - 상기 R²는 OH; OMe; C(O)OMe; 및 치환되지 않은 티아졸릴로부터 선택된다.
- [0666] 본 발명의 보다 더 바람직한 화합물은 화합물이 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 것이고, 상기 R은 COCF₃ 또는 C₁₋₂ 알킬이며, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 적어도 1개의 할로젠 원자(예, 플루오린 또는 염소)로 치환되고 선택적으로 1개의 R² 치환기로 추가로 치환되며, 상기 R²는 OH; OMe; C(O)OMe; 및 치환되지 않은 티아졸릴로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R은 C₁₋₂ 알킬이고, 상기 C₁₋₂ 알킬기는 플루오린 또는 염소로부터 선택된 적어도 2개의 할로젠 원자로 치환된다. 가장 바람직하게는 R은 플루오린 및 염소, 예를 들어, CF₃, CCl₃, CHF₂ 및 CHCl₂로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 메틸기이다.
- [0667] R기의 바람직한 예는 CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂CH₂CO₂Me, COCF₃, CF₂-티아졸릴, CF₂CH₂OCH₃, CF₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CF₃, CH₂CF₃, CF₂-옥세타닐, 특히 CF₃, CHF₂ 및 CHCl₂를 포함한다.
- [0668] 본 발명의 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:
- [0669] (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0670] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(trifluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0671] (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0672] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(difluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0673] (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0674] ((2S,5R)-2-(dichloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0675] (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리클로로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0676] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(trichloromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0677] (2S, 5R)-2-(플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0678] ((2S, 5R)-2-(fluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0679] (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리클로로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0680] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(trichloromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);

- [0681] (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0682] ((2S, 5R)-2-(1,1-difluoroethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0683] 메틸 3,3-다이플루오로-3-((2S, 5R)-7-옥소-6-(설포옥시)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로피온산염
- [0684] (Methyl 3,3-difluoro-3-((2S, 5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)propanoate);
- [0685] (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0686] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0687] (2S, 5R)-2-[다이플루오로(1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0688] ((2S, 5R)-2-[difluoro(1,3-thiazol-2-yl)methyl]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0689] (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로-2-메톡시에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0690] ((2S, 5R)-2-(1,1-difluoro-2-methoxyethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0691] (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0692] ((2S, 5R)-2-(1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0693] (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0694] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0695] (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0696] ((2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0697] (2S, 5R)-2-[다이플루오로(옥세탄-3-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0698] ((2S, 5R)-2-[difluoro(oxetan-3-yl)methyl]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0699] (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0700] ((2S, 5R)-2-(chloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0701] (2R, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메틸)설포닐]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0702] ((2R, 5R)-7-oxo-2-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0703] (2S, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0704] ((2S, 5R)-7-oxo-2-[(trifluoromethoxy)methyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate);
- [0705] (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0706] ((2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);
- [0707] (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0708] ((2S, 5R)-2-fluoro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl hydrogen sulphate);
- [0709] 빛
- [0710] (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염
- [0711] ((2R,5R)-2-chloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulphate);

- [0712] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0713] 이러한 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 SO₃H기의 염, 특히 4차 암모늄염, 예를 들어 테트라부틸암모늄염 및 알칼리 금속염, 예, 소듐 및 포타슘 염이다. 하기에 제시된 소듐염이 가장 바람직하다:
- [0714] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(trifluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0715] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(difluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0716] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이클로로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(dichloromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0717] 소듐 (2S, 5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(dichloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0718] 소듐 (2S, 5R)-2-(트리클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(trichloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0719] 소듐 (2S, 5R)-2-(플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(fluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0720] 소듐 (2S, 5R)-2-(트리클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(trichloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0721] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(1,1-difluoroethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0722] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(1,1-difluoroethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0723] 메틸 (2S, 5R)-3,3-다이플루오로-3-(7-옥소-6-{{(소디오옥시)설포닐}옥시}-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-일)프로피온산염
 (Methyl (2S, 5R)-3,3-difluoro-3-(7-oxo-6-{{(sodiooxy)sulfonyl}oxy}-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)propanoate);
- [0724] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1] 옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0725] 소듐 (2S, 5R)-2-[다이플루오로(1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-[difluoro(1,3-thiazol-2-yl)methyl]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0726] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로-2-메톡시에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(1,1-difluoro-2-methoxyethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0727] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-2-(1,1-difluoro-2-hydroxyethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0728] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로-1-하이드록시에틸)-1,6- 다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0729] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1] 옥탄-6-일 황산염
 (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);

- [0742] 소듐 (2S, 5R)-2-[다이플루오로(옥세탄-3-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0743] (Sodium (2S, 5R)-2-[difluoro(oxetan-3-yl)methyl]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0744] 소듐 (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0745] (Sodium (2S, 5R)-2-(chloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0746] 소듐 (2R, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메틸)설퍼닐]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0747] (Sodium (2R, 5R)-7-oxo-2-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0748] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0749] (Sodium (2S, 5R)-7-oxo-2-[(trifluoromethoxy)methyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate);
- [0750] 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0751] (Sodium (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphate);
- [0752] 소듐 (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0753] (Sodium (2S, 5R)-2-fluoro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphate);
- [0754] 및
- [0755] 소듐 (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염
- [0756] (Sodium (2R,5R)-2-chloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphate).
- [0757] 보다 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0758] (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0759] (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0760] (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0761] (2S, 5R)-2-(플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0762] (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0763] (2S, 5R)-2-[다이플루오로(1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0764] (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0765] (2R, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메틸)설퍼닐]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0766] (2S, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0767] (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0768] (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0769] 및
- [0770] (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0771] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0772] 이러한 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 SO₃H기의 염, 특히 4 차 암모늄염, 예를 들어 테트라부틸암모늄염 및 알칼리 금속염, 예를 들어, 소듐 및 포타슘 염이다. 하기에 제시된 소듐염이 가장 바람직하다:
- [0773] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0774] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0775] 소듐 (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;

- [0776] 소듐 (2S, 5R)-2-(플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0777] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0778] 소듐 (2S, 5R)-2-[다이플루오로(1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0779] 소듐 (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0780] 소듐 (2R, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메틸)설페닐]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0781] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0782] 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0783] 소듐 (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0784] 및
- [0785] 소듐 (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0786] R이 할로젠이 아닌 가장 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0787] (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0788] (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염; 및
- [0789] (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0790] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0791] 이러한 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 SO₃H 그룹의 염, 특히 4 차 암모늄 염, 예를 들어 테트라부틸암모늄염 및 알칼리 금속염, 예를 들어 소듐 및 포타슘 염이다. 하기에 제시된 소듐염이 가장 바람직하다:
- [0792] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0793] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염; 및
- [0794] 소듐 (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염.
- [0795] R이 할로젠인 가장 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- [0796] (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0797] (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0798] (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산수소염;
- [0799] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0800] 이러한 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 SO₃H 기의 염, 특히 4 차 암모늄염, 예를 들어 테트라부틸암모늄염 및 알칼리 금속염, 예를 들어, 소듐 및 포타슘 염이다. 하기에 제시된 소듐염이 가장 바람직하다:
- [0801] 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0802] 소듐 (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0803] 소듐 (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염;
- [0804] 합성
- [0805] 본 발명의 화합물(특히 R이 할로젠이 아닌 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물)은 다음의 반응식 A(Scheme A)에 따라 합성될 수 있다:

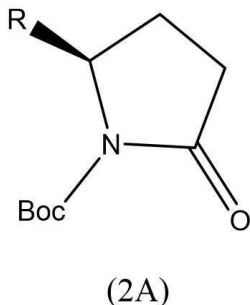


[0806]

[0807] 반응식 A

[0808] 상기 BOC-피롤리디논(BOC-pyrrolidinone)(2)은 설폭소늄 일라이드(sulfoxonium ylid) 시약과 반응하여 *in situ* 에서 신규한 고리-열린(ring-opened) 일라이드(6)를 생성할 수 있다. 양성자화(Protonation)는 염소 음이온에 의해 친핵성 공격을 받는 양으로 하전된 설폭소늄 종(species)을 생성하여, DMSO를 잃고 O-벤질 하이드록실아민과 축합하는 클로로메틸 케톤을 생성하여 옥심(oxime)을 생성한다(7). 이는 분리될 필요는 없지만 산을 처리하여 BOC 보호기를 제거할 수 있으며 염기화(basification)시 HCl의 형식 손실(formal loss)과 함께 자발적으로 고리화가 발생하여 고리가 확장된다(8). 다시 한번 이는 분리될 필요는 없지만 옥심 이중 결합의 입체선택적 환원에 이어 옥살산과 함께 염 형성은 피페리딘의 분리를 촉진시킨다(3). 트리포스젠(triphosgene)을 포스젠 공급원으로 사용하는 고리화는 바이사이클릭 요소(urea)(9)를 생성한 다음 탈벤질화 및 설포화하여 화학식 (I)의 화합물을 생성한다. 상기 R기는 필요에 따라 적절한 보호 수단을 사용하여 보호될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제공하기 위한, 합성 경로 및 대체 합성 반응식(scheme)에 관한 추가 세부 사항은 하기의 일반 합성 방법론 부분에 제시되어 있다.

[0809] 반응식 A는 본 발명의 화학식 (II)의 화합물에 대한 합성 경로를 나타낸다. 본 발명의 화학식 (III)의 화합물은 유사한 화학을 사용하여 제조될 수 있지만 (2)의 부분입체이성질체, 즉 (2A)로부터 시작된다:



[0810]

[0811] R이 할로젠인 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물은 하기 반응식 B에 따라 카르복실산 전구체로부터 합성될 수 있다(화학식 (II)의 화합물에 대해 나타냄):



[0812]

[0813] (i) AgF, Selectfluor

[0814] (ii) Pb(OAc)₄, LiCl

[0815] 반응식 B

[0816] 반응식 B의 출발 물질은 반응식 A의 화합물(9)에 해당하며 카르복실-관능화된 화합물(2)에서 시작하여 반응식 A에 따라 합성될 수 있다. 반응식 B에 나타난 할로-화합물은 상기 및 실시예에서 기재된 바와 같이 탈벤질화 및 설폰화를 통해 -OBn 형태에서 -OSO₃⁻ 형태로 전환될 수 있다. 화학식 (III)의 상응하는 화합물은 출발 물질의 입체이성질체로부터 출발하여 제조될 수 있다.

[0817] 본 발명자들은 본 발명의 할로-화합물을 제공하기 위해 반응식 B에 나타난 화학적 경로를 개발하였다. 아릴 또는 알킬 카르복실산의 상응하는 아릴 또는 알킬 할라이드로의 탈카르복실화 전환은 수년 동안 알려져 왔지만(예를 들어, Hunsdiecker and Hunsdiecker (1942, Chem. Ber., 75, 291) 참조), 카르복실산을 은염(silver salt) 및 브로민과 반응시키는 독창적인 개념이 개발된 것은 최근의 일이다. 예를 들어, Li 등(2012, JACS, 134, 10401)은 촉매 질산은(silver nitrate) 및 SelectfluorTM를 사용하여 알킬 산을 알킬 플루오라이드로 전환하는 매우 온화한 조건을 보고하였다. Li은 매우 드문 F-CH₂-N-CO 작용기의 한 가지 예를 포함하지만, 이는 단일 질소상에 두 개의 카르보닐기가 있는 특별한 상황에 있고, 카보닐기의 산소에 대한 광범위한 비편재화(delocalisation)를 통해 질소 고립 전자쌍을 효과적으로 제거한다. 질소상에 하나뿐인 카보닐기가 있는 이 작용기의 예는 거의 없고, 심지어는 글리코실화-유형 반응을 위한 반응성 중간체로 제한되어 있으며, 이미늄 형성을 통해 진행된 다음 알코올로 이미늄 이온을 퀸칭(quenching)한다(2016, Organic Letters, 18, 9890). 본 발명자들은 입체화학적 제어가 반응성에 대한 자연적인 경향을 극복할 수 있도록 작용기를 구성함으로써 분자가 단편화되고 분해되는 경향을 극복할 수 있음을 발견하였다. 본 발명의 화합물의 안정성의 경우, "다리목 이중 결합(bridgehead double bond)"을 통과하는 이미늄 종을 통한 분해 경로에 의해 안정화가 도입될 수 있다. 다리목 이중 결합을 형성할 수 없다는 것은 Brecht(1902, "Ueber isomere Dehydrocamphersauren, Lauronolsauren und Bihydro-lauro-Lactone", Ber. Deutsch. Chem. Ges., 35, 1286-1292)에 의해 처음 관찰되었으며 나중에는 이중 결합을 형성하기 위해서 p-오비탈의 좋은 공간적 중첩이 요구되는 분자 궤도 이론을 사용하여 합리적으로 설명되었다. 이러한 상황은 본 발명의 할로겐화된 화합물에 존재한다. 클로로 치환기는 테트라아세테이트 납과 염화 리튬의 표준 Kochi 반응 조건을 사용하여 탈카르복실화 할로겐화(decarboxylative halogenation)에 의해 유사하게 제조된다(J.K. Kochi, 1965, JACS, 87, 2500).

[0818] 조성물 및 조합

[0819] 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물로 제공될 수 있고, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또

는 희석제와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다. 일반적으로, 조성물은 본 발명의 화합물을 85 wt%까지 함유한다. 보다 일반적으로, 이는 본 발명의 화합물을 최대 50 wt%까지 함유한다. 바람직한 약제학적 조성물은 평균되고 발열원이 없다. 또한, 본 발명에 의해 제공되는 약제학적 조성물이 광학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 일반적으로 실질적으로 순수한 광학 이성질체이다.

[0820] 상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 특히, 이들은 SBL 효소의 억제제이므로 항생제에 대한 그람-음성균의 내성을 제거하거나 감소시키는 데 유용하다. 화합물은 단독으로 사용되거나 항생제의 작용을 향상시키기 위해 항생제와 병용 요법으로 사용될 수 있다. 화합물은 또한 MBL 억제제와 조합하여 사용될 수 있으며, 특히 감염을 유발하는 박테리아가 항생제 단독 치료에 내성이 있고 내성이 적어도 부분적으로 메탈로-β- 락타마제 효소에 의해 유발되거나 유발될 것으로 의심되는 경우에 사용될 수 있다.

[0821] 따라서 본 발명은 또한 (i) 본 발명의 화합물; 및 1개 이상의 (ii) 메탈로-β-락타마제(metallo-β-lactamase, MBL) 억제제; 및 (iii) 항생제의 조합을 제공한다. 상기 조합은 또한 원한다면 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

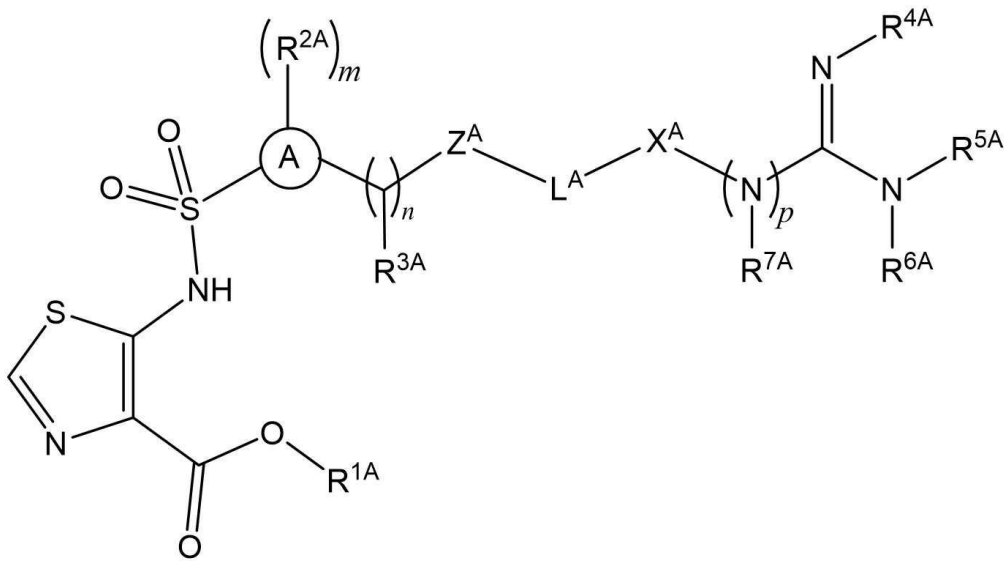
[0822] 본 발명의 조합에서, 활성제는 각각 단일 제형으로 제공될 수 있거나, 이들 중 하나 이상이 개별적으로 제형화될 수 있다. 별도로 제형화되는 경우, 2개 이상의 제제는 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 별도로 제형화되는 활성제는, 선택적으로 이들의 투여 설명서와 함께 키트의 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 키트는 (i) 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물; 및 (ii) 항생제를 포함하는 조성물 및 (iii) MBL 억제제를 포함하는 조성물 중 하나 또는 둘 모두, 선택적으로 이들의 사용 설명서를 함께 포함한다. 2개 이상의 활성제가 함께 제형화되는 경우, 2개 이상의 활성제가 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 따라서 약제학적 조성물은 (i) 본원에 기재된 본 발명의 화합물; (ii) 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제; 및 선택적으로 (iii) 항생제; 및 (iv) 메탈로-β-락타마제(MBL) 억제제 중 하나 또는 모두를 포함한다.

[0823] 따라서, 본 발명의 화합물 및 항생제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 및 MBL 억제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 세 가지 활성제가 모두 존재하는 경우, 본 발명의 화합물, MBL 억제제 및 항생제는 각각 단일 제형으로 제공될 수 있거나, 별도로 제형화될 수 있다. 대안으로, 성분 중 2개는 단일 제형으로 제공될 수 있고 나머지 성분은 별도로 제공될 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 MBL 억제제 및 항생제와 함께 제형화될 수 있거나; 또는 본 발명의 화합물은 MBL 억제제와 함께 제형화될 수 있는 반면 항생제는 별도로 제공되거나; 또는 본 발명의 화합물은 항생제와 함께 제형화될 수 있는 반면 MBL 억제제는 별도로 제공되거나; 또는 MBL 억제제는 항생제와 함께 제형화될 수 있는 반면 본 발명의 화합물은 별도로 제공되거나; 또는 본 발명의 화합물, MBL 억제제 및 항생제는 각각 별도로 제형화될 수 있다.

[0824] 바람직하게는, 본 발명의 화합물과 함께 투여되거나 본 발명의 조합 또는 조성물에 사용되는 항생제는 β-락탐 항생제이다. 보다 바람직하게는, 항생제는 카바페넴, 페니실린, 세팔로스포린 및 페넴으로부터 선택된 β-락탐 항생제이거나; 또는 항생제는 아즈트레오남(aztreonam)이다. 카바페넴 항생제의 예는 베나페넴(Benapenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem), 에르타페넴(Ertapenem), 도리페넴(Doripenem) 및 바이아페넴(Biapenem)을 포함한다. 페니실린의 예는 아목시실린(Amoxicillin), 암피실린(Ampicillin), 티카르실린(Ticarcillin), 피페라실린(Piperacillin) 및 클록사실린(Cloxacillin)을 포함한다. 세팔로스포린의 예는 세페핌(Cefepime), 세파졸린(Cefazolin), 세프트리아손(Ceftriaxone), 세프트타지딘(Ceftazidine) 및 세프트비프로롤(Ceftobiprole)을 포함한다. 페넴의 예는 파로페넴(Faropenem)을 포함한다. 다른 항생제는 토브라마이신(tobramycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 젠타미신(gentamycin), 타조박탐(tazobactam), 리팜피신(rifampicin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 아미카신(amikacin), 콜리스틴(colistin), 아즈트레오남(aztreonam) 및 레보플록사신(levofloxacin)을 포함한다. 바람직하게는, β-락탐 항생제는 아즈트레오남 또는 카바페넴 항생제이고, 보다 바람직하게는 바이아페넴, 이미페넴 또는 메로페넴이다. 일 양태에 따르면, 바이아페넴은 바람직한 카바페넴 항생제이다. 또 다른 양태에 따르면, 메로페넴은 바람직한 카바페넴 항생제이다. 바람직한 또 다른 양태에 따르면, β-락탐 항생제는 카바페넴 항생제이고, 보다 바람직하게는 이미페넴 또는 메로페넴이며, 가장 바람직하게는 메로페넴이다.

[0825] MBL 억제제가 본 발명의 조합 또는 조성물에 존재하거나 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 경우, MBL 억제제는 바람직하게는 WO 2014/198849, GB2533136, PCT/EP2018/069827(WO 2019/016393로 출판됨) 또는 EP18290056.3에 기재된 바와 같은 화합물이다.

[0826] 바람직하게는, MBL 억제제는 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고,



[0827]

[0828] [화학식 (A)]

[0829] o 상기 R^{1A}는 H, R^{1b} 및 -CH₂OC(O)R^{1b}로부터 선택되고, 상기 R^{1b}는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₄ 알킬기 및 페닐로부터 선택되며;

[0830] o 상기 (A)는 C₆ 내지 C₁₀ 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴, 및 4-원 내지 10-원 카복실릭 및 헤테로사이클릭 기로부터 선택되고;

[0831] o 각각의 R^{2A}는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:

[0832] (i) 할로 or R⁸;

[0833] (ii) 1개, 2개 또는 3개의 할로 치환기 및/또는 1개의 R⁸ 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는, C₁₋₃ 알킬, O(C₁₋₃ 알킬), S(C₁₋₃ 알킬), SO(C₁₋₃ 알킬) 또는 SO₂(C₁₋₃ 알킬); 및

[0834] (iii) 각각의 R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고 각각의 R^c는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬인, NR^aC(O)R^c, 및 NR^aC(O)NR^bR^c;

[0835] 및

[0836] ● 각각의 R⁸은 독립적으로 CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^{g--},

[0837] -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹², 및 -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³으로부터 선택되며; 상기 각각의 R^f 및 R^g는 독립적으로 H 또는 치환되지 않은 C₁₋₂ 알킬이고;

[0838] o 상기 m은 0, 1, 2 또는 3이며

[0839] o 상기 R^{3A}는 수소 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR¹⁰R¹¹으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬기로부터 선택되고;

[0840] o 상기 n은 0 또는 1이며

[0841] o 상기 Z^A는 결합이거나 또는 -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)NR¹¹-,

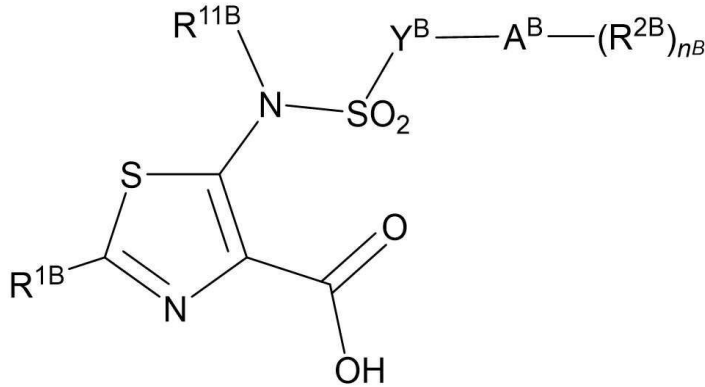
- [0842] $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$,
- [0843] $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$,
- [0844] $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$,
- [0845] $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}$,
- [0846] $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})\text{S}-$, $-\text{SC}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{12}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$,
- [0847] $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{15}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{15}-$,
- [0848] $-\text{C}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})\text{NR}^{15}-$, $-\text{OC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$,
- [0849] $-\text{OC}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$, $-\text{SC}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{15}$, 및 $-\text{SC}(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})\text{NR}^{15}-$ 로부터 선택되고.
- [0850] o 상기 L^A는 결합이거나 C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌, C₂₋₄ 알키닐렌,
- [0851] C₁₋₃ 알킬렌-(C₃₋₆사이클로알킬렌)-C₁₋₃ 알킬렌, C₁₋₄ 알킬렌-(C₃₋₆ 사이클로알킬렌) 및 (C₃₋₆ 사이클로알킬렌)-C₁₋₄ 알킬렌으로부터 선택되고, 상기 L은 치환되지 않거나 할로젠, -OR¹⁰, 및 -NR^{10,11}로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나; 또는 상기 L은
- [0852] $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$ 이고;
- [0853] o 상기 X^A는 결합이거나 또는, 상기 L이 결합 또는 $-\text{C}(\text{R}^{10})=\text{N}-$ 이 아닌 경우, 상기 X는 결합이거나 또는 $-\text{NR}^{10}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})-$, 및 $-\text{C}(\text{NR}^{10})-$ 으로부터 선택되며;
- [0854] o 상기 p는 0 또는 1이고;
- [0855] o 상기 R^{4A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN 으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되며;
- [0856] 또는 상기 R^{4A}는 R^{5A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭이기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0857] o 상기 R^{5A}는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, -OR¹⁰,
- [0858] -NR^{10,11}, 및 -CN으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₃ 알킬로부터 선택되며;
- [0859] 또는 상기 R^{5A}는 R^{4A}와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭이기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0860] 또는 상기 R^{5A}는 상기 R⁶와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭이기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₂ 알킬, 할로젠, -OR¹⁰, -NR^{10,11}, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;

- [0861] ○ 상기 R^{6A} 는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, $-OR^{10}$,
- [0862] $-NR^{10}R^{11}$, 및 -CN으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1 내지 C_3 알킬로부터 선택되고;
- [0863] 또는 상기 R^{6A} 는 R^{5A} 와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C_1 내지 C_2 알킬, 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0864] 또는 상기 R^{6A} 는 R^{7A} 가 존재하는 경우 이와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C_1 내지 C_2 알킬, 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0865] ○ 상기 R^{7A} 가 존재하는 경우 이는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 -CN으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1 내지 C_3 알킬로부터 선택되며;
- [0866] 또는 상기 R^{7A} 는 R^{6A} 와 함께 연결되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 고리에 적어도 하나의 포화된 탄소 원자를 포함하는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클릭기를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭기는 치환되지 않거나, 또는 치환되지 않은 C_1 내지 C_2 알킬, 할로젠, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, 및 -CN으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 것이고;
- [0867] ○ 각각의 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 은 독립적으로 H 또는 메틸이며;
- [0868] ○ 각각의 R^{15} 는 독립적으로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬 또는 치환되지 않은 C_2 내지 C_4 알킬이고, 상기 R^{15} 이 치환된 알킬기인 경우 상기 알킬기는 할로젠, CN, OR^{10} 및 $-NR^{10}R^{11}$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된다.
- [0869] 보다 바람직하게는, MBL 억제제는 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고:
- [0870] ● 상기 R^{1A} 는 H이고;
- [0871] ● 상기 \textcircled{A} 는 페닐, 사이클로헥산, 피페리딘, 피리다진, 피리딘 및 티아졸로부터 선택된 것이며;
- [0872] ● 상기 m 은 1 또는 2이고;
- [0873] ● 각각의 R^{2A} 는 독립적으로 다음으로부터 선택되며:
 - [0874] ○ 할로, CN, OH, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^{g-}$; 상기 각각의 R^f 및 R^g 는 독립적으로 H 또는 메틸이고; 및
 - [0875] ○ 할로, CN, OH로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는, C_{1-2} 알킬, $O(C_{1-2}$ 알킬), $S(C_{1-2}$ 알킬), $SO(C_{1-2}$ 알킬);
- [0876] ● 상기 n 은 0이고;
- [0877] ● 상기 Z^A 는 $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, 및 $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$ 으로부터 선택되며;
- [0878] ● 상기 L^A 는 결합이거나 C_{1-3} 알킬렌 및 C_{2-3} 알케닐렌으로부터 선택되고.

- [0879] ● 상기 X^A 는 결합이며;
- [0880] ● 상기 p 는 0이거나; 또는 상기 p 는 1이며 상기 R^{7A} 는 H이고;
- [0881] ● 상기 R^{4A} 는 H이며;
- [0882] ● 상기 R^{5A} 는 H, -CN 및 치환되지 않거나 또는 1개, 2개 또는 3개의 할로 치환기 및/또는 1개의 $-NR^{10}R^{11}$ 치환기 H로 치환된 C_1 내지 C_2 알킬로부터 선택되고; 및
- [0883] ● 상기 R^{6A} 는 H이다.
- [0884] 보다 더 바람직하게는, MBL 억제제는 다음으로부터 선택되는 화학식 A의 화합물이다:
- [0885] ● 5-[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-(트리플루오로메톡시)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0886] ● 5-[[3-플루오로-4-[(2- 구아니디노아세틸)아미노]메틸]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0887] ● 5-[[3-플루오로-4-(구아니디노메틸)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0888] ● 5-[[3-플루오로-4-(2-구아니디노에틸설파닐카보닐아미노)페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0889] ● 5-[[4-[2-[(2-아미노-2-이미노-에틸)아미노]-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0890] ● 5-[[3-카바모일-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0891] ● 5-[[3-시아노-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0892] ● 5-[[3-플루오로-4-(2-구아니디노에톡시카보닐아미노)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0893] ● 5-[[4-구아니디노페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0894] ● 5-[[4-2-(2-카르밤이미도일히드라지노)-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0895] ● 5-[[3-클로로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0896] ● 5-[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-메톡시-페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0897] ● 5-[[4-[[2-(2-카르밤이미도일히드라지노)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0898] ● 5-[[4-[[2E]-2-(카르밤이미도일히드라조노)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0899] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)아세틸]아미노]-3,5-다이플루오로-페닐] 설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0900] ● 5-[[6-[(2-구아니디노아세틸)아미노]피리다진-3-일]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0901] ● 5-[[4-[(2-아미노-2-이미노-에틸)카바모일아미노]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0902] ● 5-[[3,5-다이플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0903] ● 5-[[4-[(3-아미노-3-이미노-프로파노일)아미노]-3,5-다이플루오로-페닐]설폰닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0904] ● 5-[[4-[[3-(다이메틸아미노)-3-이미노-프로파노일]아미노]-3-플루오로-페닐]설폰닐아미노]티아졸-4-카복실산;

- [0905] ● 5-[[3-플루오로-4-[(2-구아니디노옥시아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0906] ● 5-[[3-플루오로-4-[[3-이미노-3-(메틸아미노)프로파노일]아미노]페닐]설포닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0907] ● 5-[[4-[[3-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)프로파노일아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0908] ● 5-[[2-[(2-구아니디노아세틸)아미노]티아졸-5-일]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0909] ● 5-[[4-[[2-[(N-시아노카르밤이미도일)아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0910] ● 5-[[3-플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0911] ● 5-[[3-플루오로-4-[[2-(모르폴린-4-카르복스이미도일아미노)아세틸]아미노]페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0912] ● 5-[[4-[(3-아미노-3-이미노-2-메틸-프로파노일)아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0913] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일)아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0914] ● 5-[[4-(카르밤이미도카바모일아미노)-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸 -4-카복실산;
- [0915] ● 5-[[4-[[2R)-2-구아니디노프로파노일]아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0916] ● 5-[[3,5-다이플루오로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0917] ● 5-[[4-[(4-아미노-4-이미노-부타노일)아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0918] ● 5-[[4-[[2-(4,5-다이하이드로-1H-이미다졸-2-일아미노)아세틸]아미노]-2,5-다이플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0919] ● 5-[[2,5-다이플루오로-4-[(2- 구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0920] ● 5-[[3-플루오로-4-[[2-[(N-메틸카르밤이미도일)아미노]아세틸]아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0921] ● 5-[[3-플루오로-4-[[2-(2-이미노이미다졸리딘-1-일)아세틸]아미노]페닐]설포닐아미노] 티아졸-4-카복실산;
- [0922] ● 5-[[4-[[2-카르밤이미도일(메틸)아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0923] ● 5-[[4-[[2-[[N-(2-아미노에틸)카르밤이미도일]아미노]아세틸]아미노]-3-플루오로-페닐] 설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0924] ● 5-[[5-플루오로-6-[(2-구아니디노아세틸)아미노]-3-피리딜]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0925] ● 5-[[3-플루오로-4-(3-구아니디노프로파노일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0926] ● 5-[[4-[(3-아미노-3-이미노-프로파노일)아미노]-3-플루오로-페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0927] ● 5-[[3,5-다이플루오로-4-(구아니디노카바모일아미노)페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0928] ● 5-[[3-플루오로-4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐알미노]티아졸-4-카복실산; 및
- [0929] ● 5-[[4-[(2-구아니디노아세틸)아미노]페닐]설포닐아미노]티아졸-4-카복실산;
- [0930] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0931] 화학식 (A)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 WO 2019/016393에 기재되어 있다.

[0932] 대안적으로, MBL 억제제는 바람직하게는 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있고,



[0933]

[0934] [화학식 (B)]

[0935] ● 상기 R^{1B}는 수소, 할로, CN, R^{12B}, OR^{12B}, SR^{12B} 또는 NR^{12B}R^{13B}이고;

[0936] ○ 상기 R^{12B}는 선택적으로 1개 이상의 R^{ab} 치환기로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나; 페닐 또는 5-원 내지 6-원 헥테아릴, 둘 중 하나는 선택적으로 1개 이상의 R^{bb} 치환기로 치환될 수 있거나; 또는 3-원 내지 6-원 사이클로 알킬 또는 3-원 내지 6-원 헥테로사이클릴, 둘 중 하나는 선택적으로 1개 이상의 R^{cb} 치환기로 치환되고;

[0937] ■ 각각의 R^{ab}는 독립적으로 할로, CN, OH 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 OC₁₋₄ 알킬이며;

[0938] ■ 각각의 R^{bb}는 독립적으로 할로, CN, OH 또는 둘 중 하나는 선택적으로 할로 및 OH 로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬이고;

[0939] ■ 각각의 R^{cb}는 독립적으로 할로, CN, OH, 옥소(oxo) 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬이며;

[0940] ○ 상기 R^{13B}는 수소 또는 선택적으로 1개 이상의 위에서 정의된 바와 같은 R^a 치환기로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0941] ● 상기 Y^B는 단일 결합, 둘 중 하나는 R^{17B} 기로 치환될 수 있는 -C₁₋₄ 알킬렌- 또는 -C₂₋₄ 알케닐렌-이거나, 또는

[0942] -C₁₋₄ 알킬렌-O-; -C₁₋₄ 알킬렌-N(R^{8B})-; -N(R^{8B})-; -C₁₋₄ 알킬렌-C(O)N(R^{8B})-;

[0943] -C₁₋₄ 알킬렌-N(R^{8B})C(O)- 또는 -N(R^{8B})C₁₋₄ 알킬렌-;

[0944] ○ 상기 R^{17B}는 OR^{1B}, NR^{1B}R^{mb}, NR^{1B}C(O)R^{mb}, C(O)NR^{1B}R^{mb}, C(O)OR^{mb}이고;

[0945] ○ 각각의 R^{1B} 및 R^{mb}는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며; 및

[0946] ○ 상기 R^{8B}는 수소 또는 둘 중 하나는 선택적으로 1개 이상의 R^{db} 치환기로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -C(O)C₁₋₆ 알킬이고; 및

- [0947] o C₁₋₄ 알킬렌 사슬은 선택적으로 1개 이상의 R^{6B} 치환기로 치환되며;
- [0948] o 각각의 R^{4B} 및 R^{6B}는 독립적으로 할로, CN, OH 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된 OC₁₋₄ 알킬이고;
- [0949] ● 상기 A^B는 6-원 내지 10-원 아릴, 5-원 내지 10-원 헤테로아릴 또는 3-원 내지 10-원 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기로부터 선택된 사이클릭기로 나타내며;
- [0950] ● 상기 nB는 0 내지 4이고;
- [0951] ● 각각의 R^{2B}는 독립적으로 R^{3B}; 또는 1개 이상의 R^{3B} 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, O(C₁₋₄ 알킬), S(C₁₋₄ 알킬), SO(C₁₋₄ 알킬) 또는 SO₂(C₁₋₄ 알킬); 또는
- [0952] C(O)OR^{6B}; C(O)R^{6B}; OR^{5B}, NR^{4B}R^{5B}; NR^{4B}C(O)R^{6B}, NR^{4B}C(O)NR^{5B}R^{6B} 또는 SO₂NR^{21B}R^{22B}로부터 선택되거나;
- [0953] 또는 상기 A^B가 포화되거나 또는 부분적으로 포화된 경우, 상기 R^{2B}는 또한 옥소일 수 있고;
- [0954] ● 각각의 R^{3B}는 독립적으로 할로, 나이트로, CN, OH이거나; 또는
- [0955] -C(O)OR^{14B}, -C(O)NR^{14B}R^{15B} 또는 -NR^{14B}R^{15B}이거나; 또는
- [0956] 선택적으로 1개 이상의 R^{7B} 치환기로 치환된 페닐이거나; 또는
- [0957] 선택적으로 1개 이상의 R^{7B} 치환기로 치환된 나프틸이거나; 또는
- [0958] 선택적으로 1개 이상의 R^{7B} 치환기로 치환된 5-원 내지 10-원 헤테로아릴이거나; 또는
- [0959] 선택적으로 1개 이상의 R^{7B} 치환기로 치환된 3-원 내지 8-원 카보사이클릴이거나; 또는
- [0960] 선택적으로 1개 이상의 옥소 및 R^{7B}로부터 선택된 치환기로 치환된 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴이고;
- [0961] o 각각의 R^{14B} 및 R^{15B}는 독립적으로 H, 또는 선택적으로 1개 이상의 할로 및 OH로부터 선택된 치환기로 치환된 C₁₋₆ 알킬이며;
- [0962] o 각각의 R^{7B}는 독립적으로 할로, CN, OH; 또는 둘 중 하나는 선택적으로 1개 이상의 할로 및 OH로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬; 또는 각각의 R^{jB} 및 R^{kB}는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬인 NR^{jB}R^{kB}이고;
- [0963] o 각각의 R^{21B} 및 R^{22B}는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이거나 또는 R^{21B} 및 R^{22B}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5-원 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며, 이는 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 함유하고 선택적으로 C₁₋₄ 알킬 또는 할로로 치환되고;
- [0964] ● 상기 R^{4B}는 수소 또는 선택적으로 할로, CN, OH, NR^{jB}R^{kB}로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 OC₁₋₄ 알킬이고; 상기 각각의 R^{jB} 및 R^{kB}는 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이며
- [0965] ● 상기 R^{5B}는 수소, 페닐, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴, 3-원 내지 8-원 카보사이클릴 또는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클릴이거나; 또는
- [0966] 선택적으로 페닐, 5-원 내지 6-원 헤테로아릴, 3-원 내지 8-원 카보사이클릴 또는 3-원 내지 8-원 헤테로사이클

릴로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

- [0967] 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 선택적으로 1개 이상의 R^{fb} 치환기로 치환되고 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴기는 선택적으로 1개 이상의 R^{gb} 치환기로 치환되며;
 - [0968] o 각각의 상기 R^{fb}는 독립적으로 할로, CN, OH 또는 둘 중 하나는 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬이고;
 - [0969] o 각각의 상기 R^{gb}는 독립적으로 할로, CN, OH, 옥소 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬이며;
- [0970] ● 상기 R^{6B}는 선택적으로 1개 이상의 R^{hb}로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 둘 중 하나는 선택적으로 1개 이상의 R^{ib} 치환기로 치환된 페닐 또는 5-원 내지 6-원 헤테로아릴이고;
 - [0971] o 각각의 R^{hb}는 독립적으로 할로, CN, OH, NH₂, 페닐, 피리딜, COOH 또는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 OC₁₋₄ 알킬이며;
 - [0972] o 각각의 R^{ib}는 독립적으로 할로, CN, OH, NH₂ 또는 둘 중 하나는 선택적으로 할로 및 OH로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬 또는 OC₁₋₄ 알킬이고;
- [0973] ● 상기 R^{11B}는 수소, 선택적으로 할로로 치환된 C₁₋₄ 알킬 또는 선택적으로 할로로 치환된 벤질이다.
- [0974] 보다 바람직하게는, MBL 억제제가 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 경우
 - [0975] ● 상기 R^{1B}는 수소이고;
 - [0976] ● 상기 Y^B는 단일 결합 또는 -C₁₋₄ 알킬렌-이며;
 - [0977] ● 상기 A^B는 페닐, 피리딜, 피라졸릴(pyrazolyl), 티오펜일 또는 벤조티오펜일(benzothiophenyl)로부터 선택된 사이클릭기를 나타내고;
 - [0978] ● 상기 nB는 0 내지 3이며;
 - [0979] ● 각각의 R^{2B}는 독립적으로 다음으로부터 선택되고
 - [0980] o 할로, 또는 A가 포화되거나 또는 부분적으로 포화된 경우, 옥소; 또는
 - [0981] o C₁₋₄ 알킬; 또는
 - [0982] o R^{4B}는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고 R^{5B}는 수소인 NR^{4B, 5B}; 또는
 - [0983] o R^{4B}는 수소 또는 메틸이고, R^{6B}는 선택적으로 OH, NH₂ 및 OC₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₄ 알킬 인 NR^{4B}C(O)R^{6B}; 및
 - [0984] ● 상기 R^{11B}는 수소이다.
- [0985] MBL 억제제가 화학식 (B)의 화합물인 경우, MBL 억제제는 바람직하게는
 - [0986] ● 5-벤젠설포아미도-1,3-티아졸-4-카복실산;
 - [0987] ● 5-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]설포아미도-1,3-티아졸-4-카복실산;

- [0988] ● 5-(2,4,6-트리메틸페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0989] ● 5-([3-(트리플루오로메틸)페닐]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [0990] ● 5-(페닐메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0991] ● 5-(3-메톡시페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0992] ● 5-(2-페닐에틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0993] ● 5-(티오펜-2-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0994] ● 5-(4,5-다이클로로티오펜-2-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0995] ● 5-(2,5-다이클로로티오펜-3-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0996] ● 5-(2-(트리플루오로메틸)페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0997] ● 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0998] ● 5-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [0999] ● 5-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1000] ● 5-([2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸)설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1001] ● 5-([2-메틸페닐]메틸)설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1002] ● 5-((2-나이트로페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1003] ● 5-([2-브로모페닐]메틸)설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1004] ● 5-(5-클로로티오펜-2-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1005] ● 5-(5-페닐티오펜-2-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1006] ● 5-(티오펜-3-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1007] ● 5-(2,5-다이메틸티오펜-3-설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1008] ● 5-([1,1'-바이페닐]-2-일설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1009] ● 5-((2-아미노페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1010] ● 5-((2-아세트아미도페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1011] ● 5-((2-벤즈아미도페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1012] ● (E)-5-((2-스티릴페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1013] ● (E)-5-((2-(3-(다이메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1014] ● 5-([1,1'-바이페닐]-2-일메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1015] ● 5-((2-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1016] ● 5-((3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1017] ● 5-((3-브로모페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;

- [1018] ● 5-((3-시아노페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1019] ● 5-((2-클로로페닐)메틸설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1020] ● 5-(4-나이트로페닐설포아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1021] ● 5-({5-[5-(트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸-3-일]티오펜-2-일}설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1022] ● 5-(1-벤조티오펜-2-설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1023] ● 5-[(5-메틸티오펜-2-일)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1024] ● 5-[(5-브로모티오펜-2-일)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1025] ● 5-(1-벤조티오펜-3-설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1026] ● 5-[(4-브로모-2,5-다이클로로티오펜-3-일)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1027] ● 5-({(2-클로로페닐)메틸}설포아미도)아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1028] ● 5-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}설포아미도)아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1029] ● 5-[(3-브로모티오펜-2-일)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1030] ● 5-[(2-아이오도페닐)메틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1031] ● 5-[(4-페닐-5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1032] ● 5-[(2,3-다이클로로페닐)메틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1033] ● 5-[(3,4-다이클로로페닐)메틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1034] ● 5-벤질설포아미도-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1035] ● 2-메틸-5-(퀴놀린-8-설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1036] ● 5-벤젠설포아미도-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1037] ● 5-[(3,5-다이클로로페닐)메틸]설포아미도)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1038] ● 5-[(2-클로로페닐)설포아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1039] ● 2-메틸-5-[(2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1040] ● 5-[(2,5-다이클로로티오펜-3-일)설포아미도]-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1041] ● 5-[(2-브로모페닐)메틸]설포아미도)-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1042] ● 5-벤젠설포아미도-2-페닐-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1043] ● 5-벤젠설포아미도-2-에틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1044] ● 5-[(1-페닐에틸)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1045] ● 5-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1046] ● 5-[(2-페녹시에틸)설포아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1047] ● 5-[(2-(1,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-이소인돌-2-일)에틸]설포아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;

- [1048] ● 5-([2-(2-클로로페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1049] ● 5-([1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1050] ● 5-([2-클로로페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1051] ● 5-(피리딘-3-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1052] ● 5-([2,6-다이클로로페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1053] ● 5-(사이클로헥실메틸)설펜아미도-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1054] ● 5-([4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조옥사진-7-일]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1055] ● 5-([1-페닐프로필]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1056] ● 5-([2-(4-메톡시페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1057] ● 5-([2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1058] ● 5-([2-(4-클로로페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1059] ● 5-([피페리딘-1-설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산);
- [1060] ● 5-([페닐설파모일]아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1061] ● 5-([벤질(메틸)설파모일]아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1062] ● 5-([4-아세트아미도페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1063] ● 5-([2-메톡시페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1064] ● 5-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1065] ● 5-([5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1066] ● 5-(사이클로프로필메틸)설펜아미도-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1067] ● 5-([2-메톡시페닐]메틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1068] ● 5-([2-(2-메톡시페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1069] ● 5-([2-(3-메톡시페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1070] ● 5-([2-(3-클로로페닐)에틸]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1071] ● 5-([2-메탄설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산);
- [1072] ● 5-([메틸(페닐)설파모일]아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1073] ● 5-([4-(모르폴린-4-일)페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1074] ● 5-([4-시아노페닐]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1075] ● 5-(피리딘-2-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1076] ● 5-([1-메틸-1H-이미다졸-2-일]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1077] ● 5-([6-메톡시피리딘-3-일]설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;

- [1078] ● 5-{[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1079] ● 5-[(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1080] ● 5-[[2-클로로페닐]메틸]설피아미도}-2-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1081] ● 5-[[2-시아노페닐]메틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1082] ● 5-[(1-메틸-1H-피라졸-3-일)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1083] ● 5-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1084] ● 5-({1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-4-일}설피아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1085] ● 5-[(3-페닐프로필)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1086] ● 5-[[2-클로로페닐]메틸]설피아미도}-2-메틸-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1087] ● 5-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-설피아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1088] ● 5-[[4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐]설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1089] ● 5-[[2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일)에틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1090] ● 5-[[2-(N-페닐아세트아미도)에틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1091] ● 5-[[4-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1092] ● 5-[[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1093] ● 5-[(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-일)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1094] ● 5-[(옥산-4-일메틸)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1095] ● 5-({1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-4-일}메틸)설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1096] ● 5-[[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1097] ● 5-({1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}설피아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1098] ● 5-[[4-(1,3-옥사졸-5-일)페닐]설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1099] ● 5-[[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1100] ● 5-[(1-페닐-1H-피라졸-4-일)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1101] ● 5-[[4-(피페리딘-4-일)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1102] ● 5-[(4-프로판아미도페닐)설피아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1103] ● 5-[[4-(2-하이드록시아세트아미도)페닐]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1104] ● 5-({4-[(메틸카바모일)아미노]페닐}설피아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1105] ● 5-[[2,4-다이클로로페닐]메틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1106] ● 5-[[2-플루오로페닐]메틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1107] ● 5-[[2,3-다이플루오로페닐]메틸]설피아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;

- [1108] ● 5-{[4-(2-메톡시아세트아미도)페닐]설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1109] ● 5-{[(2,5-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1110] ● 5-{[(2,6-다이클로로페닐)메틸]설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1111] ● 5-{[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1112] ● 5-{[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1113] ● 5-({[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1114] ● 5-({4-[(다이메틸아미노)메틸]페닐}설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1115] ● 5-{{(2,3,5-트리클로로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1116] ● 5-{{(2,3-다이클로로-6-플루오로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1117] ● 5-{{[2,3-다이클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1118] ● 5-{{(4-브로모-2-클로로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1119] ● 5-{{2-[메틸(페닐)아미노]에틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1120] ● 5-{{(4-나이트로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1121] ● 5-[6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1122] ● 5-[6-(메틸아미노)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1123] ● 5-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1124] ● 5-(6-아세트아미도피리딘-3-일설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1125] ● 5-{4-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아미노]페닐설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1126] ● 5-(6-아미노피리딘-3-일설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1127] ● 5-[(6-클로로-2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)메틸설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1128] ● 5-{{(2-클로로-6-나이트로페닐)메틸}설펜아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1129] ● 5-(퀴놀린-6-설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1130] ● 5-[(2,3-다이하이드로인돌-1-설포닐)아미노]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1131] ● 5-(4-메탄설포닐페닐설펜아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1132] ● 5-[3-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1133] ● 5-[3-(2H-피라졸-3-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1134] ● 5-[2-(피리딘-3-일)에틸설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1135] ● 5-[3-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1136] ● 5-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1137] ● 5-[6-(피페리딘-4-일아미노)피리딘-3-일설펜아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;

- [1138] ● 5-(6-{[2-(다이메틸아미노)에틸]아미노}피리딘-3-일설피논아미도)-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1139] ● 5-[(4-아세트아미도페닐)메틸설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1140] ● 5-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1141] ● 5-[6-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1142] ● 5-[6-(3-아미노피롤리딘-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1143] ● 5-[6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1144] ● 5-[6-(3-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1145] ● 5-[6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1146] ● 5-[4-(피롤리딘-3-일옥시)페닐설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1147] ● 5-[6-(3-아미노아제티딘-1-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1148] ● 5-[6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1149] ● 5-[6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리딘-3-일설피논아미도]-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1150] ● 5-{6-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일설피논아미도}-1,3-티아졸-4-카복실산;
- [1151] ● 5-[1-(2-클로로페닐)에틸설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1152] ● 5-[1-(2-클로로페닐)에틸설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1153] ● 5-(3-피리딜메틸설피논아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1154] ● 5-(이소인돌린-5-일메틸설피논아미도)티아졸-4-카복실산;
- [1155] ● R-5-[[4-[1-(2-아미노-2-페닐-아세틸)-4-피페리딜]페닐]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1156] ● S-5-[[4-[1-(2-아미노-2-페닐-아세틸)-4-피페리딜]페닐]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1157] ● 5-[[4-[(2-아미노아세틸)아미노]페닐설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1158] ● 5-[(4-아세트아미도-3-플루오로-페닐)설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1159] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-2-메틸-프로파노일)아미노]페닐]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1160] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-2-페닐-아세틸)아미노]페닐]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1161] ● 5-[[4-[(2-하이드록시-3-페닐-프로파노일)아미노]페닐]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1162] ● 5-[[2-(2-하이드록시에틸아미노)피리미딘-5-일]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1163] ● 5-[(2-메틸피리미딘-5-일)설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1164] ● 5-[[2-(4-피리딜)피리미딘-5-일]설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1165] ● 5-[(6-메틸-3-피리딜)설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1166] ● 5-[(2-클로로-3-나이트로-페닐)메틸설피논아미도]티아졸-4-카복실산;
- [1167] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

- [1168] 화학식 (B)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 WO 2014/198849에 기재되어 있다.
- [1169] 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 예를 들어 R이 본원에서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 R이 할로겐인, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물, 및 MBL 억제제는 바람직하게는 화학식 (A)인, 본원에서 정의된 화학식 (A) 또는 화학식 (B)의 MBL 억제제의 조합을 제공한다. 조합은 본원에 기재된 항생제를 추가로 포함할 수 있다. 조합은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물의 제형일 수 있다.
- [1170] 본원에 기재된 화합물, 조성물 또는 조합은 다양한 투여 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 이들은 예를 들어 정제, 트로키제(troches), 로젠지(lozenge), 수성(aqueous) 또는 유성(oily) 현탁액, 분산성 분말 또는 과립으로서 경구 투여될 수 있다. 또한 피하, 정맥 내, 근육 내, 흉골 내, 경피 또는 주입 기술에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 화합물, 조성물 또는 조합은 또한 좌제(suppository)로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화합물, 조성물 또는 조합은 비경구 투여, 특히 정맥 내 투여를 통해 투여된다.
- [1171] 본원에 기재된 화합물, 조성물 또는 조합은 일반적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여하기 위해 제형화된다. 예를 들어, 고체 경구 제형은 활성 화합물과 함께 희석제, 예를 들어 락토오스(lactose), 덱스트로오스(dextrose), 사카로오스(saccharose), 셀룰로오스(cellulose), 옥수수 전분 또는 감자 전분; 윤활제, 예를 들어 실리카(silica), 탈크(talc), 스테아르산(stearic acid), 마그네슘 또는 칼슘 스테아르산염(stearate) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol); 결합제; 예를 들어 전분(starches), 아라비아 검(arabic gum), 젤라틴(gelatin), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose) 또는 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone); 탈응집제(disaggregating agents), 예를 들어 전분, 알긴산(alginic acid), 알긴산염(alginates) 또는 전분 글리콜산 소듐(sodium starch glycolate); 포화제(effervescent mixtures); 착색제(dyestuffs); 감미제(sweeteners); 레시틴(lecithin), 폴리소르베이트(polysorbates), 라우릴설페이트(laurylsulphates)와 같은 습윤제(wetting agents); 및 일반적으로 약제학적 제형에 사용되는 비독성 및 약리학적 비활성 물질을 함유할 수 있다. 이러한 약제학적 제제는 예를 들어 혼합, 과립화(granulating), 정제화(tableting), 당 코팅(sugar coating) 또는 필름 코팅(film coating) 공정에 의해 공지된 방법으로 제조될 수 있다.
- [1172] 경구 투여용 액체 분산액은 시럽(syrups), 유제(emulsions) 및 현탁액(suspensions)일 수 있다. 시럽은 담체로서, 예를 들어 사카로오스(saccharose) 또는 글리세린(glycerine) 및/또는 만니톨(mannitol) 및/또는 소르비톨(sorbitol)과 함께 사카로오스(saccharose)를 함유할 수 있다.
- [1173] 현탁액 및 유제는 담체로서, 예를 들어 천연 검(natural gum), 한천(agar), 알긴산 소듐(sodium alginate), 펙틴(pectin), 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐 알코올을 함유할 수 있다. 근육 내 주사를 위한 현탁액 또는 용액은 활성 화합물과 함께 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어 멸균수, 올리브 오일, 에틸 올레이트(ethyl oleate), 글리콜(glycols), 예를 들어 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 및 원하는 경우, 적절한 양의 리도카인 염산염(lidocaine hydrochloride)을 함유할 수 있다.
- [1174] 주사용 용액은 담체로서, 예를 들어 멸균수를 함유할 수 있거나 바람직하게는 이는 멸균, 수성, 등장성 식염수의 제형일 수 있다. 주사용 조성물(예, i.v. 투여)은 성분 화합물(예, 본 발명의 화합물)의 용해도를 증가시키기 위한 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 부형제는 캡티솔(captisol)과 같은 사이클로덱스트린(cyclodextrins)을 함유한다. 바늘없는(needleless) 주사, 예를 들어 경피로(transdermally) 전달하기에 적합한 약제학적 조성물이 또한 사용될 수 있다.
- [1175] 치료 효능
- [1176] 본 발명의 화합물은 치료적으로 유용하다. 따라서, 본 발명은 의학에서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 조합을 제공한다. 본 발명은 인간 또는 동물 신체를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명의 화합물은 용매화물(solvate)의 제형으로 투여될 수 있다.
- [1177] 본 발명의 화합물, 조성물 및 조합은 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명은 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합을 제공한다. 본 발명은 또한 박테리아 감염의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합의 용도(use)를 제공한다. 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 대상(subject)에서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상에게 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 화합물, 조성물

또는 조합을 투여하는 단계를 포함한다.

- [1178] 본 발명의 화합물은 독립형(standalone) 치료제로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 항박테리아 요법, 예를 들어 화학요법 치료법에서 독립형 보조제로 사용될 수 있다. 대안적으로, 이들은 항생제의 작용을 향상시키기 위해 항생제 및 선택적으로 MBL 억제제와 함께 조합으로 사용될 수 있다.
- [1179] 항생제가 단독으로 투여되는 경우, 특히 내성이 SBL 효소의 존재에 의해 유발되는 경우, 항생제 치료에 내성이 있는 박테리아에 의해 유발된 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 특별한 용도(use)를 본 발명의 화합물에서 찾을 수 있다. β -락탐 항생제 단독으로 이러한 감염의 치료 또는 예방은 성공적이지 않을 수 있다. 따라서 화합물은 특히 그람-음성균에서 항생제 내성의 제거 또는 감소에 유용하다. 특히, 화합물은 SBL 효소에 의해 유발되는 저항성을 제거하거나 감소시키는 데 유용하다.
- [1180] 본 발명은 또한 (i) 항생제 및/또는 (ii) MBL 억제제와의 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 또한 (i) 본 발명의 화합물 및 선택적으로 (ii) MBL 억제제와의 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 항생제가 제공된다. 또한 (i) 본 발명의 화합물 및 선택적으로 (ii) 항생제와의 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 MBL 억제제가 제공된다.
- [1181] 또한, (i) 항생제 및/또는 (ii) MBL 억제제와 함께 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도(use)가 제공된다. 또한 (i) 본 발명의 화합물 및 선택적으로 (ii) MBL 억제제와 함께 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 항생제의 용도가 제공된다. 또한 (i) 본 발명의 화합물 및 선택적으로 (ii) 항생제와 함께 병용-투여에 의해 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 MBL 억제제의 용도가 제공된다.
- [1182] 또한 이를 필요로 하는 대상에서 박테리아 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 본 발명의 화합물을 (i) 및 항생제 및/또는 (ii) MBL 억제제와 함께 병용-투여하는 단계를 포함한다.
- [1183] 일 양태에 따르면, 치료될 대상(subject)은 포유 동물, 특히 인간이다. 그러나 비-인간일 수 있다. 바람직한 비-인간 동물에는 마모셋 또는 원숭이와 같은 영장류, 말, 소, 양 또는 돼지와 같은 상업적으로 사육된 동물 및 개, 고양이, 마우스, 랫(rat), 기니피그, 페럿(ferrets), 저빌(gerbils) 또는 햄스터와 같은 애완 동물이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 대상은 박테리아에 감염될 수 있는 임의의 동물일 수 있다.
- [1184] 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 조합은 항생제 치료 다음 재발 후에 발생하는 박테리아 감염의 치료에 유용하다. 따라서 화합물, 조성물 및 조합은 이전에 박테리아 감염(동일한 에피소드)에 대한 항생제 치료를 받은 환자의 치료에 사용될 수 있다.
- [1185] 감염을 유발하는 박테리아는 SBL 효소 또는 이의 유사체를 발현하는 임의의 박테리아일 수 있다. 일반적으로 감염을 유발하는 박테리아는 SBL 효소를 발현한다. 이 박테리아는 일반적으로 그람-음성이다. 박테리아는 특히 병원성 박테리아일 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 박테리아 감염은 통상적인 항생제가 단독으로 또는 다른 파트너와 조합하여 사용될 때 통상적인 항생제로의 치료에 내성이 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 박테리아 감염은 통상적인 항생제가 오직 MBL 억제제와 함께 조합하여 사용되는 경우 치료에 내성일 수 있다.
- [1186] 일반적인 화학식 (I)의 화합물을 이용하여 항생제 내성을 제거할 수 있는 그람-음성균은 세린- β -락타마제를 생산하는 박테리아로, 서브클래스 A, C 또는 D의 세린- β -락타마제일 수 있다. 특히, 박테리아는 ESBL(extended spectrum β -lactamases) 및/또는 카바페넴아제, 특히 카바페넴아제의 OXA 및/또는 KPC 클래스, 바람직하게는 카바페넴아제의 OXA 클래스를 생성하는 것일 수 있다.
- [1187] 박테리아 감염은 엔테로박테리아시에, 슈도모나다시에 및/또는 모락셀라시에 과(families)의 박테리아에 의해 유발될 수 있으며, 보다 일반적으로 박테리아 감염은 엔테로박테리아시에 및/또는 슈도모나다시에 과의 박테리아에 의해 유발되며, 가장 일반적으로 박테리아 감염은 엔테로박테리아시에 과의 박테리아에 의해 유발된다. 박테리아 감염은 슈도모나스(*Pseudomonas*)(예, 슈도모나스 아에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 슈도모나스 오리지하비탄스(*Pseudomonas oryzihabitans*), 또는 슈도모나스 플리코글로시사(*Pseudomonas plecoglossicida*)), 크렙셀라(*Klebsiella*), 에스케리키아(*Escherichia*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 아시네토박터(*Acinetobacter*) 또는 버크홀데리아(*Burkholderia*)에 의해 유발될 수 있다. 바람직하게는 박테리아 감염은 슈도모나스(예, 슈도모나스 아에루지노사, 슈도모나스 오리지하비탄스, 또는 슈도모나스 플리코글로시사),

크렙시엘라, 에스케리키아, 엔테로박터, 또는 아시네토박터에 의해 유발될 수 있다. 보다 바람직하게는, 박테리아 감염은 아시네토박터 또는 크렙시엘라, 가장 바람직하게는 아시네토박터에 의해 유발된다. 예를 들어, 박테리아 감염은 크렙시엘라 뉴모니아에, 에스케리키아 콜라이(대장균), 엔테로박터 클로아케, 슈도모나스 아에루지노사, 버크홀데리아 세파시아 또는 아시네토박터 바우마니에 의해 유발될 수 있다. 바람직하게는, 박테리아 감염은 크렙시엘라 뉴모니아에, 에스케리키아 콜라이(대장균), 엔테로박터 클로아케, 슈도모나스 아에루지노사, 또는 아시네토박터 바우마니에 의해 유발될 수 있다. 보다 바람직하게는, 박테리아 감염은 아시네토박터 바우마니 또는 크렙시엘라 뉴모니아에, 가장 바람직하게는 아시네토박터 바우마니에 의해 유발된다. 박테리아는 기회감염병원체(opportunistic pathogen)일 수 있다.

[1188] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합은 상기 언급된 박테리아 중 임의의 하나 또는 조합에 의해 유발되는 감염 및 상태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합은 폐렴의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 상기 화합물, 조성물 또는 조합은 또한 패혈성 쇼크, 요로 감염 및 위장관, 피부 또는 연조직의 감염 치료에 사용될 수 있다.

[1189] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합은 CRE(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae, 카바페넴 저항성 엔테로박테리아시예) 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. CRE는 지역 사회 또는 병원 및 장기 환자와 일반적으로 관련이 있는 기타 기관 및 중환자실(ICU, Intensive Care Units)에서 일반적으로 돌보는 것과 같은 중요한 의료 개입을 받고 있는 기관에서 찾을 수 있다.

[1190] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합은 박테리아 감염의 1개 이상의 증상의 발병 또는 재발을 방지하기 위해 대상에게 투여될 수 있다. 이는 예방이다. 이 구현예에 있어서, 대상은 무증상일 수 있다. 대상은 일반적으로 박테리아에 노출된 대상이다. 예방적 유효량의 제제 또는 제형이 이러한 대상에게 투여된다. 예방적 유효량은 박테리아 감염의 1개 이상의 증상의 발병을 예방하는 양이다.

[1191] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합은 박테리아 감염의 1개 이상의 증상을 치료하기 위해 대상에게 투여될 수 있다. 이 구현예에 있어서, 대상은 일반적으로 증상이 있다. 치료적 유효량의 제제 또는 제형이 이러한 대상에게 투여된다. 치료적 유효량은 장애의 1개 이상의 증상을 개선하는 데 효과적인 양이다.

[1192] 본 발명의 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량은 대상에게 투여된다. 용량은 다양한 매개 변수, 특히 사용된 화합물; 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태; 투여 경로; 및 필요한 요법에 따라 결정될 수 있다. 의사는 임의의 특정 대상에게 필요한 투여 경로와 용량을 결정할 수 있다. 일반적인 일일 용량은 특정 억제제의 활성, 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태, 질병의 유형 및 중증도, 투여 빈도 및 경로에 따라, 체중의 약 kg 당 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 바람직하게는, 일일 용량은 70 mg 내지 3.5 g이다. 때때로, 특정 억제제의 활성, 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태, 질병의 유형 및 중증도 및 투여 빈도 및 경로에 따라, 체중의 약 kg 당 0.01 mg 내지 약 250 mg, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg과 같은 더 높은 용량이 요구된다. 이러한 바람직한 일일 용량 수준은 예를 들어 70 mg 내지 8 g일 수 있다. 본 발명의 화합물이 하루에 여러 번, 예컨대 1일 2회, 3회 또는 4회, 예를 들어 매일 4회에 투여되는 경우 더 높은 용량이 특히 적합할 수 있다. 적합한 일일 용량은 2개, 3개 또는 4개의 개별 용량으로 투여되는 1일 당 70 mg 내지 8 g일 수 있다.

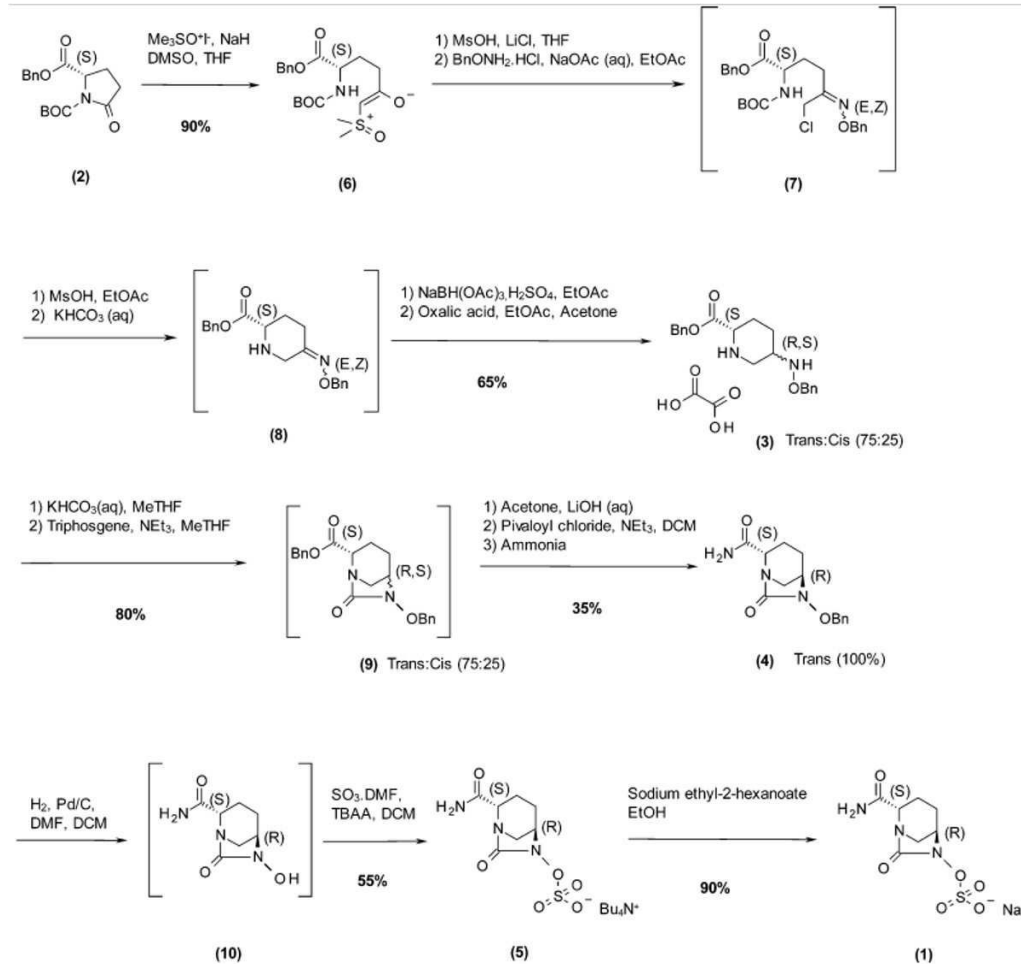
[1193] 본 발명의 화합물이 또 다른 활성제(예를 들어 항생제 및 선택적으로 MBL 억제제를 포함하는 억제학적 조합의 제형으로)와 함께 조합하여 대상에게 투여되는 경우, 다른 활성제(예, MBL 억제제 및/또는 항생제)의 용량은 상기 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 용량은 다양한 매개 변수에 따라, 특히 사용되는 제제; 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태; 투여 경로; 및 필요한 요법에 따라 결정될 수 있다. 다시, 의사는 임의의 특정한 대상에게 필요한 투여 경로와 용량을 결정할 수 있다. 일반적인 일일 용량은 특정 억제제의 활성, 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태, 질병의 유형 및 중증도, 및 투여 빈도 및 경로에 따라, 체중의 약 kg 당 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 바람직하게는, 일일 용량 수준은 70 mg 내지 3.5 g이다. 때때로, 특정 억제제의 활성, 치료할 대상의 연령, 체중 및 상태, 질병의 유형 및 중증도 및 투여 빈도 및 경로에 따라, 체중의 약 kg 당 0.01 mg 내지 약 250 mg, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg과 같은 더 높은 용량이 요구된다. 이러한 바람직한 일일 용량 수준은 예를 들어 70 mg 내지 8 g일 수 있다. 본 발명의 조합 또는 조성물이 대상에게 하루에 여러 번, 예컨대 1일 2회, 3회 또는 4회, 예를 들어 매일 4회 투여되는 경우 더 높은 용량이 특히 적합할 수 있다. 적합한 일일 용량은 2개, 3개 또는 4개의 개별 용량으로 투여되는 1일 당 70 mg 내지 8 g일 수 있다.

[1194] 다음의 실시예는 본 발명을 설명한다. 그러나 이는 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하지 않는다. 이와

관련하여, 실시예 부분에서 사용된 특정 분석은 생물학적 활성의 지표를 제공하기 위해서만 설계되었음을 이해하는 것이 중요하다. 생물학적 활성을 결정하는 데 사용할 수 있는 많은 분석이 있으며, 따라서 임의의 한 특정 분석에서의 음성 결과는 결정적이지 않다.

[1195] 실험 세부 사항

[1196] 일반적인 합성 방법(General synthetic methodology)

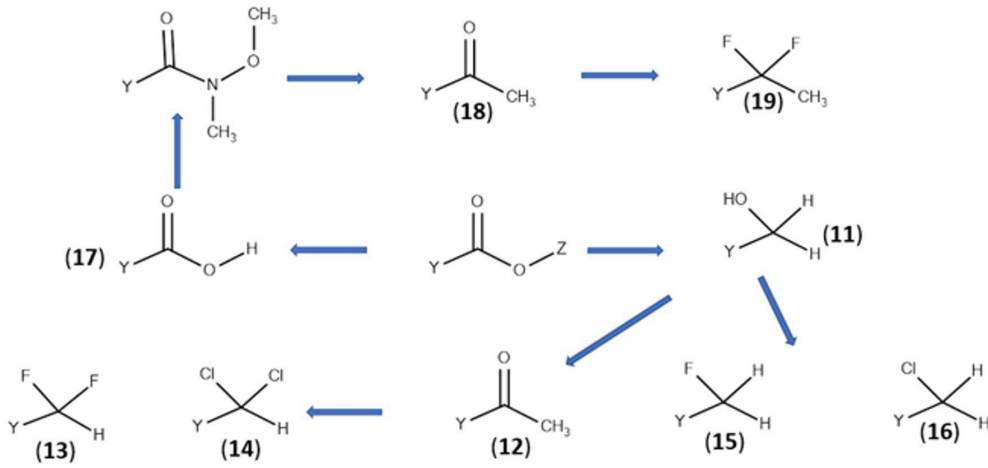


[1197]

[1198] 반응식 1

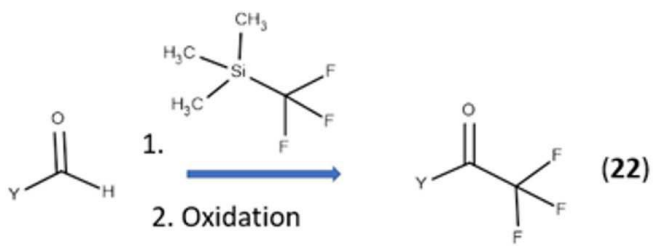
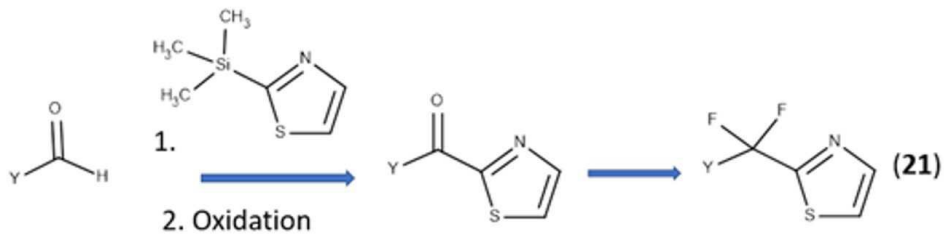
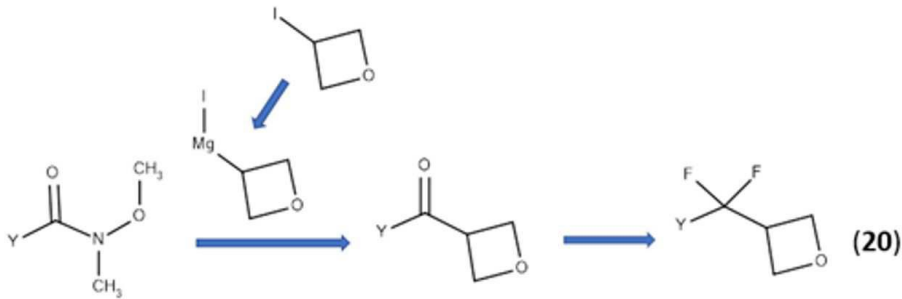
[1199] 아비박탐(1)의 합성에는 많은 접근 방법이 있다. 주요 경로 중 하나는 Ball, M. *et al.*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799으로부터 재현한 반응식 1에 나와 있다. BOC-피롤리딘(2)은 설폭소늄 일라이드 시약과 반응하여 *in situ*에서 신규한 고리-열린 일라이드(6)를 생성한다. 양성자화는 염소 음이온에 의해 친핵성 공격을 받는 양으로 하전된 설폭소늄 중을 생성하여, DMSO를 잃고 O-벤질 하이드록실아민과 축합하는 클로로메틸 케톤을 생성하여 옥심을 생성한다(7). 다시, 이는 분리되지 않지만 산을 처리하여 BOC 보호기를 제거하며 염기화 시 HCl의 형식 손실과 함께 자발적으로 고리화가 발생하여 고리가 확장된다(8). 다시 한번 이는 분리되지 않지만 옥심 이중 결합의 입체선택적 환원에 이어 옥살산과 함께 염 형성은 피페리딘의 분리를 촉진시킨다(3). 트리포스젠을 포스젠 공급원으로 사용하는 고리화는 바이사이클릭 요소(9)를 생성한 다음 에스테르(ester) 가수분해 및 아마이드 형성은 (4)에서와 같이 아비박탐의 1차 카복사아마이드(carboxamide e)를 생성한다. 마지막으로 탈벤질화 및 설포화는 아비박탐(1)을 생성한다.

[1200] 출발 피롤리딘(2)에 에스테르 이외의 치환기를 사용하면 아비박탐의 대체 유사체에 접근할 수 있다. 또한 중간체(3)는 현재 상업적으로 이용 가능해서(예, Shanghai Habo Chemical Technology Company 또는 Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>), 다양한 치환기는 이후 단계 중간체로부터 접근될 수 있다. 아래의 반응식 2a 및 b에 예가 나와 있다.



[1201]

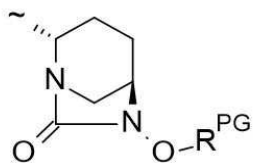
[1202] 반응식 2a



[1203]

[1204] 반응식 2b

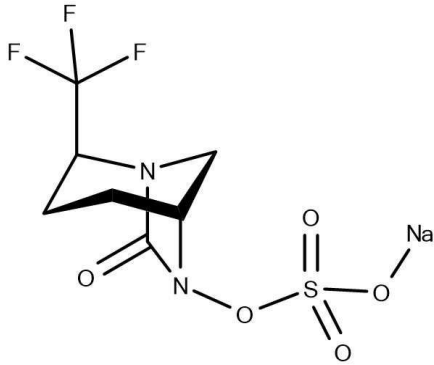
[1205] 반응식 2a 및 2b에서, Z는 반응식 1의 (9)에서 벤질기와 같은 적합한 에스테르 치환기를 나타낸다. Y는 다음의 기(group)를 나타낸다:



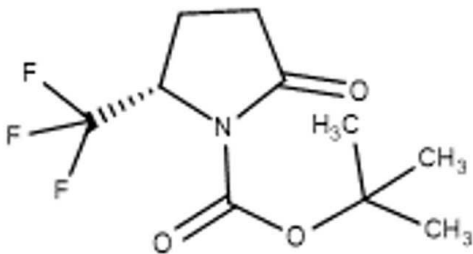
[1206]

- [1207] 상기 R^{FG}는 보호기를 나타내고, 예를 들어 벤질 또는 -CH₂CH=CH₂기이다. 이 보호기는 상기 반응식 1에 나타난 것과 유사한 방식으로 화합물의 나머지 및 제공된 SO₃H 또는 SO₃⁻기의 합성 후에 제거될 수 있다.
- [1208] 반응식 2a에 나타난 바와 같이, 반응식 1에서 (9)와 같은 에스테르 작용기는 알코올(11)로 환원되어 알데히드(12)로 산화될 수 있다. 상기 알데히드는 DAST(diethylaminosulfur trifluoride, Xu, Y., Prestwich, GD, Journal of Organic Chemistry, 2002, **67**, 20, 7158 - 7161 참조) 또는 PC15(Gauthier, J. *et al*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, **18**, 923 - 928) 또는 유사한 시약, 당업자에게 잘 공지된 화학을 사용하여 디플루오로메틸 치환기(13) 또는 디클로로메틸 치환기(14)로 변환될 수 있다. 마찬가지로 알코올은 DAST(Liu, Y. *et al*, Organic Letters, 2004, **6**, 209 - 212)와 함께 플루오로메틸(15)로, 및 염화 티오닐(thionyl chloride)(Gudipati, V. *et al*, Journal of 유기 화학, 2006, **71**, 3599 - 3607)과 함께 클로로메틸(16)로 전환될 수 있다. 또한 산(17)은 표준 바인랩(Weinreb) 아마이드 화학을 사용하여 메틸 케톤(18)으로 전환될 수 있으며 유사하게 DAST와 함께 다이플루오로메틸 치환기(19)로 전환될 수 있다.
- [1209] 광범위한 치환기는 반응식 2b에 나타난 바와 같이 바인랩(Weinreb) 아마이드 화학을 사용하여 접근될 수 있다. 예를 들어, 3-아이오도옥세탄(3-iodooxetane)(Sigma Aldrich에서 시판)에서 유래된 그리냐드(Grignard)는 원칙적으로 앞서 언급한 와인랩(Weinreb) 시약과 반응하여 일반적인 DAST 시약을 사용하여 다이플루오로 유사체(20)로 전환될 수 있는 유사한 케톤을 생성할 수 있다. 이 화학은 또한 아틸다이플루오로메틸렌 치환기뿐만 아니라 더 긴 사슬 알킬다이플루오로메틸렌 치환기에 적용될 수 있다.
- [1210] 특정한 구체적인 헤테로사이클의 경우, 대체 화학이 사용될 수 있다. 예를 들어 2-트리메틸티아졸은 알데히드와 반응한 다음 TMS 에테르 절단 및 알코올의 산화로 2-티아졸릴 케톤(21)(이 화학의 예는 Dondoni, A. *et al*, JOC2004, **69**, 5023 참조)을 생성하여 DAST 시약을 사용하여 다이플루오로메틸렌으로 변환될 수 있다. (트리플루오로메틸)트리메틸실란이 알데히드와 반응하여 상응하는 카비놀(carbinol)을 생산할 수 있기 때문에(Cheng, H., *et al Tet. Lett.*, 2013, **54**, 4483), 관련 실리콘 화학을 사용하여 예를 들어 트리플루오로메틸 케톤 치환기를 생성할 수 있다. 표준 산화는 그 다음 트리플루오로메틸 케톤(22)에 접근한다.
- [1211] **실시예**
- [1212] **일반 기술**
- [1213] ¹H NMR 스펙트럼은 클로로포름을 레퍼런스 표준(7.25 ppm)으로 사용하여 DMSO-d₆ 용액(ppm의 δ)에서 300 또는 400 MHz로 보고된다. 피크 다중도(peak multiplicities)가 보고되는 경우, 다음의 약어가 사용된다: s (단일선, singlet), d (이중선, doublet), t (삼중선, triplet), m (다중선, multiplet), bs (확장된 단일선, broadened singlet), dd (이중선의 이중선, doublet of doublets), dt (삼중선의 이중선, doublet of triplets), q (사중선, quartet). 커플링 상수는 주어진 경우 헤르츠(Hz)로 보고된다.
- [1214] 모든 반응은 규정이 없는 한 질소 또는 아르곤의 불활성 대기(atmosphere)하에서 수행되었다(예, 수소화 반응).
- [1215] **약어**
- [1216] ACN 아세토나이트릴(acetonitrile)
- [1217] DAST 다이에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(diethylaminosulfur trifluoride)
- [1218] DCM 다이클로로메탄(dichloromethane)
- [1219] DIPEA N,N-다이이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)
- [1220] DMAP 4-다이메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine)
- [1221] DMSO 다이메틸설퍼사이드(dimethylsulfoxide)
- [1222] h 시간(hours)
- [1223] HMBC 이중핵 다중 결합 상관관계(heteronuclear multiple bond correlation)
- [1224] p.s.i 제곱 인치 당 파운드(pounds per square inch)
- [1225] SO₃:pyr 피리딘-삼산화황 콤플렉스(pyridine-sulfur trioxide complex)

- [1226] TEA 트리에틸아민(triethylamine)
- [1227] TEMPO (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl)
- [1228] THF 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)
- [1229] **실시예 1**
- [1230] **소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염**

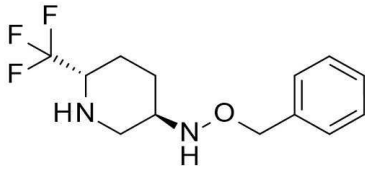


- [1231]
- [1232] 이는 (5S)-5-(트리플루오로메틸)-2-피롤리디논에서 시작하는 것을 제외하고는 아비박탐(Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799)에 대해 보고된 것과 본질적으로 동일한 방법론을 사용하여 제조되었다.
- [1233] **a. tert-부틸 (5S)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트**
- [1234] **(tert-Butyl (5S)-2-oxo-5-(trifluoromethyl)pyrrolidine-1-carboxylate)**



- [1235]
- [1236] DCM(60 mL)에 녹인 (5S)-5-(트리플루오로메틸)-2-피롤리디논((5S)-5-(trifluoromethyl)-2-pyrrolidinone, Manchester Organics에서 시판)(5 g, 32.7 mmol)의 용액을 0℃에서 트리에틸아민(5.5 mL, 4.0 g, 39.2 mmol) 및 DMAP(0.4 g, 0.1 mmol)으로 처리한 후 DCM(20 mL)에 녹인 다이-ter 부틸 다이카보네이트(di-tert butyl dicarbonate, 8.6 g, 39.2 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 한 방울씩(dropwise) 첨가하였다. 0.5시간 후 혼합물을 DCM과 10% 수성 시트르산 사이에 분배하고 유기 추출물을 물로 세척하고 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켜 오일(9.4 g)을 수득하고 이를 실리카상에서 크로마토그래피를 하고 톨루엔에 녹인 0-25% 에틸 아세테이트로 용출(eluting)하여 오일(7.9 g, 96%)을 수득하였다.
- [1237] M/z 276 (M+Na)⁺.
- [1238] **b. (3R,6S)-N-(벤질옥시)-6-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민**

[1239] ((3R,6S)-N-(Benzyloxy)-6-(trifluoromethyl)piperidin-3-amine)



[1240]

[1241] 이 반응 순서에 대한 자세한 설명은 (Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799)을 참조할 수 있다.

[1242] DMSO(10 mL)를 THF(7 mL)에 녹인 트리메틸설폭소늄 아이오딘화물(trimethylsulfoxonium iodide, 1.6 g, 7.3 mmol) 및 포타슘 t-부톡사이드(potassium t-butoxide, 0.72 g, 6.4 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 -12°C(내부 온도)로 냉각시켰다. THF(4 mL)에 녹인 tert-부틸 (5S)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 5.8 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 -12°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20% 수성 염화 암모늄(13 mL)으로 처리하고 교반된 혼합물을 실온으로 가온한 다음 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 10% 수성 소듐 클로라이드(sodium chloride) 용액으로 세척한 다음 약 20 mL 용액으로 농축하여 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1243] (용액의 질량 분광학은 (1Z, 5S)-5-[[tert-부톡시]카보닐]아미노}-1-[다이메틸(옥소)-람다-6-설파닐유일]-6,6,6-트리플루오로헥스 -1-엔-2-올레이트 ((1Z,5S)-5-[[tert-butoxy]carbonyl]amino}-1-[dimethyl(oxo)-lambda-6-sulfanyliumyl]-6,6,6-trifluorohex-1-en-2-olate)의 형성과 일치하였다).

[1244] 상기 에틸 아세테이트 용액(20 mL)을 0-벤질하이드록실아민 염산염으로 처리하고 혼합물을 60°C에서 2.75시간 동안 가열한 다음 10% 수성 소듐클로라이드 용액으로 세척하기 전에 실온으로 냉각시켰다. 이 용액은 부피가 약 10 mL로 감소되었고 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1245] (용액의 질량 분광학은 tert-부틸 N-[(2S, 5E/Z)-5-[(벤질옥시)이미노]-6-클로로-1,1,1-트리플루오로헥산-2-일]카바메이트 (tert-butyl N-[(2S,5E/Z)-5-[(benzyloxy)imino]-6-chloro-1,1,1-trifluorohexan-2-yl]carbamate)의 형성과 일치하였다).

[1246] 상기 에틸 아세테이트 용액(10 mL)을 메탄설포산(methanesulfonic acid, 1.1 mL, 1.7 g, 17.4 mmol)으로 처리하고 혼합물을 1시간 동안 45°C에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이를 물(10 mL)에 녹인 탄산수소포타슘(potassium bicarbonate, 2.9 g, 29 mmol)의 용액에 첨가하고 45°C에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각 후 상을 분리하고 에틸 아세테이트 상을 10% 소듐클로라이드 용액으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 용액은 다음 단계에서 그대로 사용되었다.

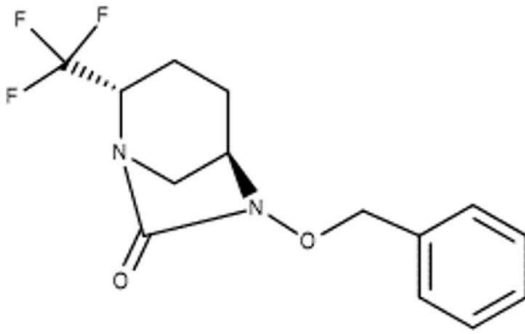
[1247] (용액의 질량 분광학은 (3E/Z,6S)-N-(벤질옥시)-6-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-이민 ((3E/Z,6S)-N-(benzyloxy)-6-(trifluoromethyl)piperidin-3-imine)의 형성과 일치하였다).

[1248] 상기 에틸 아세테이트 용액을 -15°C로 냉각시키고 진한 황산(0.6 g, 0.3 mL, 6 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(triacetoxyborohydride, 0.5 g, 2.4 mmol)를 부분씩(portion wise) 첨가하여, 온도가 1 시간에 걸쳐 -15°C에서 -5°C로 상승하도록 하였다. 물을 첨가한 다음 농축된 수성 암모니아(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 추출물을 브라인(brine)으로 세척하고 건조 및 증발시켜 오일을 수득하고 이를 실리카상에서 크로마토그래피하고 DCM에 녹인 15-40% 에틸 아세테이트로 용출하여 오일로서 (3R, 6S)-N-(벤질옥시)-6-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민(184 mg, 4단계에 걸쳐 12%)을 수득하였다.

[1249] M/z 275 (M+H)⁺.

[1250] c. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1251] ((2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(trifluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



[1252]

[1253] DCM(20 mL)에 녹인 (3R, 6S)-N-(벤질옥시)-6-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민(0.18 g, 0.67 mmol) 및 포타슘 카보네이트(potassium carbonate, 0.53 g, 3.82 mmol)의 혼합물을 -10℃에서 트리포스겐(triphosgene, 0.2 g, 0.67 mmol)으로 처리하였다. 30분 후 DMAP(3 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새(overnight) 교반한 다음 물로 세척하고 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피하고 에틸 아세테이트-DCM 구배로 용출하여 무색 고체(0.16 g, 81%)를 얻었다.

[1254] M/z 301.4 (M+H)⁺.

[1255] d. 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1256] 이소-프로판올(5 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-2-(트리플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(163 mg, 0.54 mmol)의 용액을 삼산화황 트리메틸아민 콤플렉스(sulfur trioxide trimethylamine complex, 85 mg, 0.61 mmol), 트리에틸아민(triethylamine, 11 mg, 0.11 mmol), 목탄(charcoal)상의 10% 팔라듐(10 mg) 및 물(0.6 mL)로 처리하였다. 혼합물을 풍선 압력(balloon pressure) 하에서 4.5시간 동안 수소화한 다음, 삼산화황 트리메틸아민 콤플렉스(82 mg, 0.3 mmol)를 더 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 2시간 동안 교반한 다음 여과하고 약 1.5 mL로 농축시켰다. 이를 물로 희석하고 포화된 수성 탄산수소소듐(sodium bicarbonate) 용액(3 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 역상 C18 카트리지(10 g 크기)에 로딩하고 물에 0-40% ACN 으로 용출시켰다. 생성물-함유 분획을 증발시켜 백색 고체를 얻었으며, 이는 물에 재용해되고 동일한 크로마토그래피 조건을 사용하여 재크로마토그래피되었다. 생성물-함유 분획의 증발은 물에 재용해되고 THF가 ACN 대신에 사용된 것을 제외하고는 유사한 크로마토그래피 조건을 사용하여 재크로마토그래피된 백색 고체를 생산하였다. 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체(86 mg, 51%)로 얻었다.

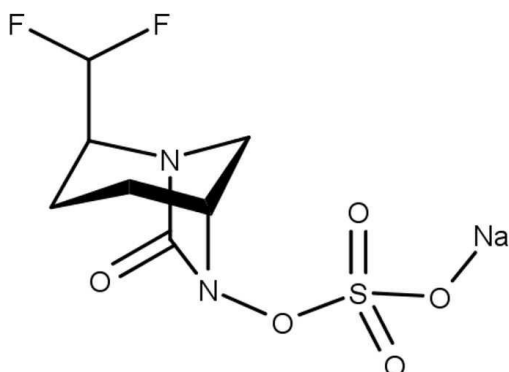
[1257] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 4.09-4.06 (1H, m), 3.89-3.78 (1H, m), 3.24 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.13-3.08 (1H, m), 1.92-1.74 (4H, m).

[1258] ¹⁹F NMR (376.4 MHz, d₆-DMSO) δ -74.7

[1259] LCMS (ESI [M-Na]⁻) 289.1, (97.2%).

[1260] 실시예 2

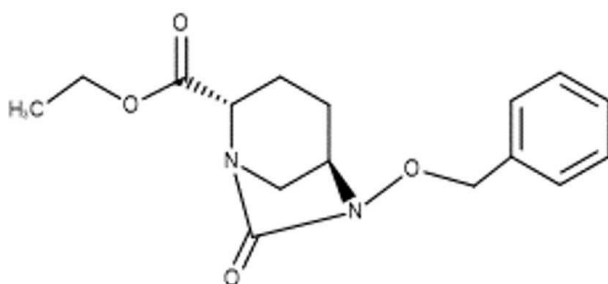
[1261] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1262]

[1263] a. 에틸 (2S,5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실레이트

[1264] (Ethyl (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate)



[1265]

[1266] THF(150 mL)에 녹인 에틸 (2S, 5R)-5-[(벤질옥시)아미노]피페리딘-2-카복실레이트 옥살레이트염(ethyl (2S,5R)-5-[(benzyloxy)amino]piperidine-2-carboxylate oxalate salt, 15.0g, 40.7 mmol; Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>로부터 구매)의 현탁액을 0℃에서 물(150 mL)에 녹인 탄산수소소포타슘(potassium hydrogen carbonate, 16.3 g, 163 mmol)의 용액으로 처리하였다. 1시간 후 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 결합된 추출물을 물에 이어 브라인으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켜 에틸 (2S, 5R)-5-[(벤질옥시)아미노]피페리딘-2-카복실레이트를 갈색 오일(10.0 g, 88 %)로 얻었다.

[1267]

DCM(100 mL)에 녹인 에틸 (2S, 5R)-5-[(벤질옥시)아미노]피페리딘-2-카복실레이트(5.0 g, 18 mmol)의 용액을 0℃에서 DIPEA(12.5 mL, 72 mmol)로 처리한 다음 DCM(10 mL)에 녹인 트리포스겐(2.6 g, 9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 주위(ambient) 온도에서 16시간 동안 교반한 다음 포화된 수성 탄산수소 포타슘 용액(100 mL)을 첨가하였다. 1시간 후 상이 분리되었고 DCM 상을 물에 이어 브라인으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켜 에틸 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실레이트와 일치하는 분광 데이터를 갖는 갈색 오일(5.0 g, 92 %)을 얻었고 이는 정제없이 직접 사용되었다.

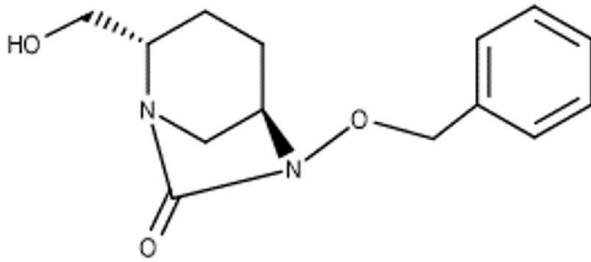
[1268]

M/z 305.4 (M+H)⁺.

[1269]

b. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1270] ((2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



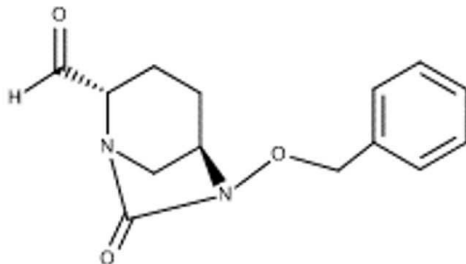
[1271]

[1272] THF(75 mL) 및 에탄올(75 mL)에 녹인 크루드(crude) 에틸 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실레이트(5.0 g, 16.4 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(4M; 24mL, 96mmol)에 녹인 수소화붕소리튬(lithium borohydride)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 혼합물을 0°C에서 재냉각하고 THF(4M; 12 mL, 48 mmol)에 녹인 수소화붕소리튬의 용액의 추가 부분을 첨가하였다. 실온에서 추가 16시간 후 혼합물을 포화된 수성 모노포타슘 포스페이트(monopotassium phosphate, 200 mL)로 처리하고 혼합물을 DCM으로 여러 번 추출하였다. 결합된 DCM 추출물을 물에 이어 브라인으로 세척하고 건조(Na₂SO₄)하고 증발시켜 갈색 오일(5 g)을 얻었다. 이를 실리카상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 0-100% 에틸 아세테이트로 용출하여 무색 오일(2.2 g, 2단계에 걸쳐 47 %)을 얻었다.

[1273] M/z 263.3 (M+H)⁺.

[1274] c. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카르발데히드

[1275] ((2S,5R)-6-(Benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carbaldehyde)



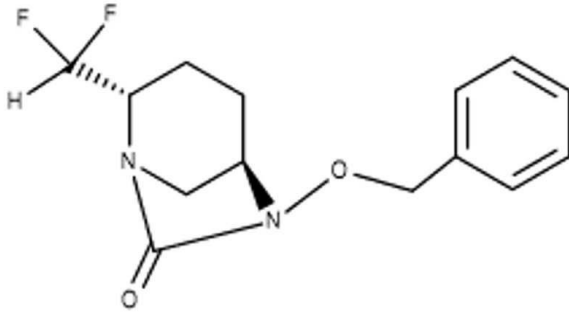
[1276]

[1277] DCM(50 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(1.5 g, 5.7 mmol)의 용액을 0°C에서 트리클로 로이소시아누르산(trichloroisocyanuric acid, 1.9 g, 8.6 mmol) 및 TEMPO(90 mg, 0.6 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음 셀라이트(celite)를 통해 여과하고 DCM으로 세척하였다. 결합된 DCM 여과물을 포화된 수성 탄산수소 소듐 용액, 브라인으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켜 오일(1.5 g, 100%)을 수득하고 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1278] M/z 261.4 (M+H)⁺.

[1279] d. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1280] ((2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(difluoromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



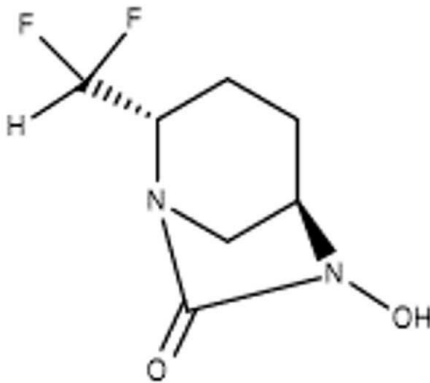
[1281]

[1282] DCM(30 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카르발데히드(1.5 g, 5.7 mmol)의 용액을 0℃에서 DAST(1.5 mL, 12 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음 질소로 퍼징(purging)하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 차가운(ice-cold) 물에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 포화된 수성 탄산수소소듐 용액, 브라인으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄) 및 증발시켜 오일을 얻었다. 이를 실리카상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 20% 에틸 아세테이트로 용출하여 황색 오일(0.7 g, 2 단계에 걸쳐 44%)을 얻었다.

[1283] M/z 283.3 (M+H)⁺.

[1284] e. (2S,5R)-2-(다이플루오로메틸)-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1285] ((2S,5R)-2-(Difluoromethyl)-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



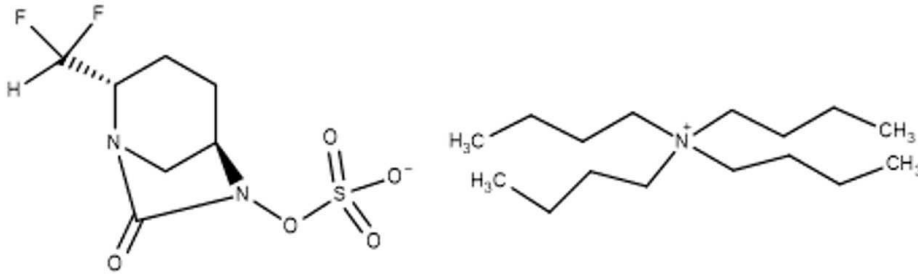
[1286]

[1287] 메탄올(15 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(0.60 g, 2.1 mmol)의 용액을 100 p.s.i.에서 목탄(0.60 g)상에 10% 팔라듐을 통해 강철 폭탄에서 수소화시켰다. 4시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고 결합된 여과물을 증발시켜 백색 고체(0.4 g, 100%)를 얻었고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1288] M/z 193.3 (M+H)⁺.

[1289] f. 테트라부틸암모늄 (2S,5R)-2-(다이플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1290] (Tetrabutylammonium (2S,5R)-2-(difluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate)



[1291]

[1292] DCM(30 mL)에 녹인 (2S, 5R)-2-(다이플루오로메틸)-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온 (0.40 g, 2.1 mmol)의 용액을 0°C에서 TEA(1.1 mL, 8.3 mmol)로 처리한 다음 삼산화황 피리딘 콤플렉스(0.67 g, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간 후 물(20 mL)에 n-테트라부틸암모늄 아세테이트(0.94 g, 3.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후 추가 DCM을 첨가하고 상을 분리하였다. DCM 상을 물로 세척하고 건조 (Na₂SO₄) 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피하여 헥산에 녹인 0-100% 에틸 아세테이트에 이어 DCM에 녹인 4% 메탄올로 용출한 다음 무색 오일(0.45 g, 2단계에 걸쳐 42%)을 얻었다.

[1293] M/z 271.4 (M)⁻.

[1294] **g. 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-(다이플루오로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염**

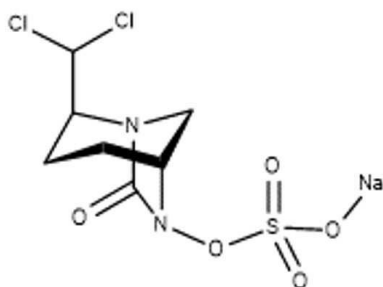
[1295] 물(10 mL)에 녹인 테트라부틸암모늄 (2S, 5R)-2-(다이플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(tetrabutylammonium (2S,5R)-2-(difluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate, 0.45 g, 0.88 mmol)의 용액을 DowexTM Na 레진(1 g)으로 처리하였다. 1시간 후 혼합물을 DowexTM Na 레진의 층(bed)을 통해 여과하였다. 결합된 여과물을 DowexTM Na 레진의 두 번째 층에 통과시키고 물(5 mL)로 세척한 다음 결합된 여과물을 동결-건조하여 표제 화합물을 백색 고체(202 mg, 78%)로 얻었다.

[1296] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6.24 (1H, t, J = 4.4 Hz, CHF₂), 4.06 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.05 (1H, m), 1.95-1.75 (4H, m).

[1297] LCMS (ESI [M-Na]⁻) 271.1.

[1298] 실시예 3

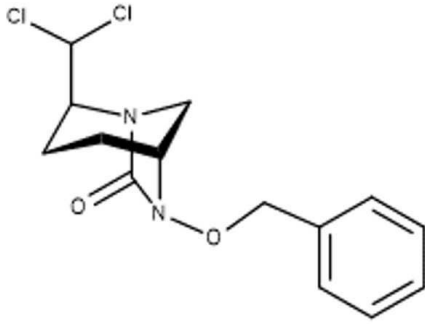
[1299] **소듐 (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염**



[1300]

[1301] **a. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-(다이클로로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온**

[1302] ((2S,5R)-6-(Benzyloxy)-2-(dichloromethyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



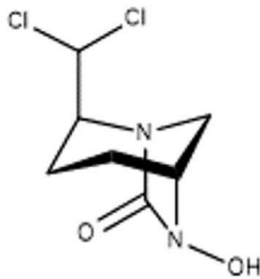
[1303]

[1304] DCM(100 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카르발데히드(2.2 g, 8.4 mmol)의 용액을 오염화인(phosphorus pentachloride, 3.5 g, 16.9 mmol)으로 처리하였다. 16시간 후 혼합물을 DCM으로 희석하고 차가운(ice-cold) 물, 브라인으로 세척하고 건조(Na_2SO_4) 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피하고 0-20% 에틸 아세테이트로 용출하여 3개의 별도의 분획을 얻었다. 분획 1 및 3은 원하는 화합물을 포함하지 않았지만, 흰색 고체(130 mg, 5%)인 분획 2(TLC; 20% 에틸 아세테이트/헥산에서 R_f 0.4)는 원하는 화합물과 일치하는 분광 데이터를 나타내었다. 특히, HMBC NMR 연구는 카보닐 탄소와 C2-H 양성자 사이의 공간적 근접성을 나타냄으로써, 도식에서와 같이 -CCl₂H 치환기를 축(axial)으로 정의하고 C2-카이랄성을 S로 정의하였다.

[1305] M/z 315.4, 317.3 (M+H)⁺.

[1306] b. (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1307] ((2S,5R)-2-(Dichloromethyl)-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



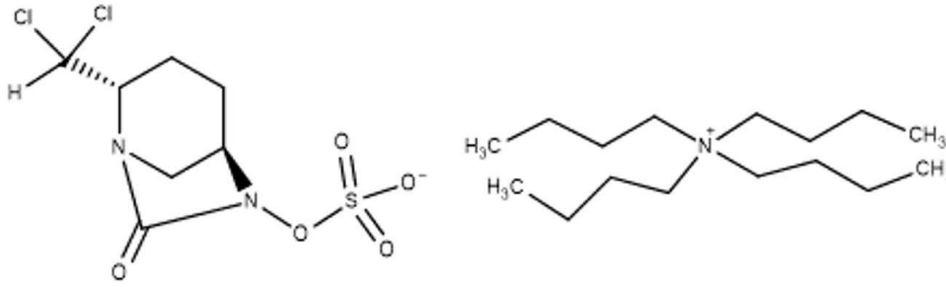
[1308]

[1309] 메탄올(10 mL)에 녹인 6-(벤질옥시)-2-(다이클로로메틸)-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(130 mg, 0.4 mmol)의 용액을 목탄(130 mg) 상의 10% 팔라듐 및 수소화(풍선 압력)로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 결합된 여과물을 증발시켜 희백색(off-white) 고체(85 mg, 92%)를 얻었으며, 이는 다음 단계에서 즉시 사용되었다.

[1310] M/z 225.4; 227.3 (M+H)⁺.

[1311] c. 테트라부틸암모늄 (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1312] (Tetrabutylammonium (2S,5R)-2-(dichloromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate)



[1313]

[1314] DCM(10 mL)에 녹인 2-(다이클로로메틸)-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(85 mg, 0.37 mmol)의 용액을 0°C에서 TEA(0.2 mL, 0.8mmol) 및 삼산화황 피리딘 콤플렉스(0.12 g, 0.76 mmol))로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 DMF(2 mL)에 재용해시키고 TEA(0.4 mL, 1.6 mmol) 및 더 많은 삼산화황 피리딘 콤플렉스(0.12 g, 0.76 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 물(10 mL)에 녹인 n-테트라부틸암모늄 아세테이트(0.28 g, 0.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고 유기 추출물을 물에 이어 브라인으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)한 다음 증발시켜 오일을 얻었다. 이를 실리카상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 0-100% 에틸 아세테이트에 이어 DCM에 녹인 6% 메탄올로 용출하여 무색 오일(68 mg, 33%)을 얻었다.

[1315] M/z 304.4, 306.3 (M)⁻.

[1316] d. 소듐 (2S,5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1317] 물(2 mL) 및 ACN(2 mL)에 녹인 테트라부틸암모늄 (2S, 5R)-2-(다이클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(68 mg, 0.12 mmol)의 용액을 DowexTM Na 레진(0.5 g)으로 처리하였다. 1시간 후 혼합물을 DowexTM Na 레진의 층을 통해 여과시켰다. 결합된 여과물을 DowexTM Na 레진의 두 번째 층을 통해 통과시키고, 물-ACN(1 mL; 1 mL)으로 세척하였다. 여과물을 DowexTM Na 레진의 두 번째 층에 통과시킨 다음 결합된 여과물을 동결-건조하여 표제 화합물을 흰색 고체(36 mg, 88%)로 얻었다.

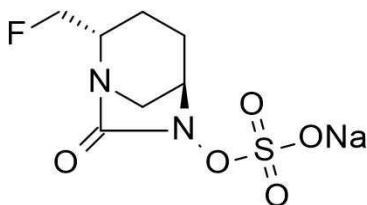
[1318] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6.25 (1H, d, J = 0.8 Hz, CHC12), 4.02 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.22 (1H, d), 2.95 (1H, m), 1.95-1.75 (4H, m).

[1319] LCMS (ESI [M-Na]⁻) 303.4, 305.4.

[1320] 실시예 4

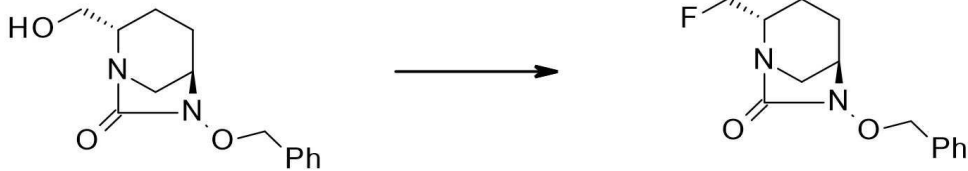
[1321] 소듐 (2S, 5R)-2-(플루오로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1322] (Sodium (2S, 5R)-2-(fluoromethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphate)



[1323]

[1324] 실시예 4는 표준 DAST 처리를 사용하여 플루오로메틸 치환기로 전환함으로써 주요 중간체 알코올로부터 제조되었다(예를 들어 Collet, C. *et al*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, 25, 5603 참조).



[1325]

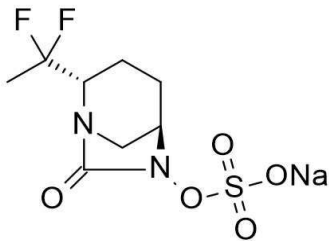
[1326] 나머지 합성(탈벤질화, 설펜화 및 소듐염 형성)은 위에서 제시한 절차를 따랐다.

[1327] $M/z = 253.0 (M-Na)^-$.

[1328] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4.71-4.48 (2H, m, CH₂F₂), 3.98 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.92 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.78-1.66 (2H, m), 1.51 (1H, m).

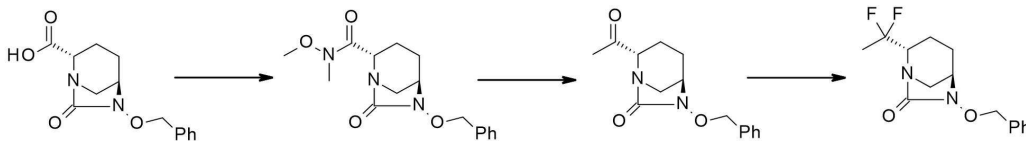
[1329] 실시예 5

[1330] 소듐 (2S, 5R)-2-(1,1-다이플루오로에틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1331]

[1332] 실시예 5는 산을 바인렙(Weinreb) 아마이드로 전환하고, 메틸 마그네슘 브로마이드(methyl magnesium bromide)를 사용하여 메틸 케톤을 형성한 다음 DAST를 사용하여 메틸 케톤을 다이플루오로에틸 치환기로 전환하여 제조하였다(Wityak, J., *et al*, J. Medicinal Chemistry, 2015, **58**, 2967).



[1333]

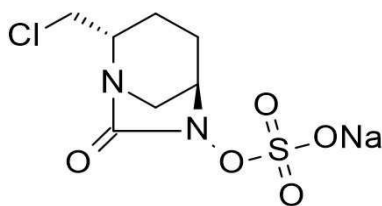
[1334] 나머지 합성(탈벤질화, 설펜화 및 소듐염 형성)은 위에서 제시한 절차를 따랐다.

[1335] $M/z = 285.0 (M-Na)^-$.

[1336] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4.02 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.02 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 1.78-1.65 (2H, m), 1.72 (3H, m), 1.51 (1H, m).

[1337] 실시예 6

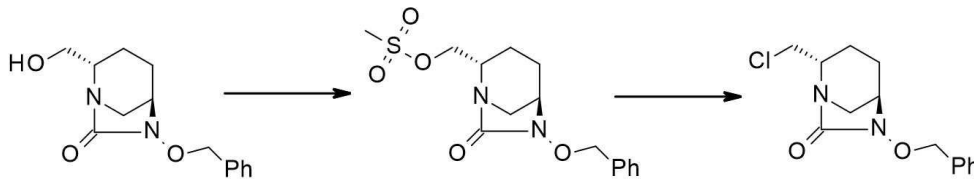
[1338] 소듐 (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1339]

[1340] 실시예 6은 트리에틸아민의 존재하에서 알코올을 메탄 설포닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 메실레이트를 생

성한 다음 테트라-*n*-부틸 암모늄 클로라이드를 사용하여 치환하고 코로메틸(choromethyl) 중간체를 얻음으로써 제조되었다.



[1341]

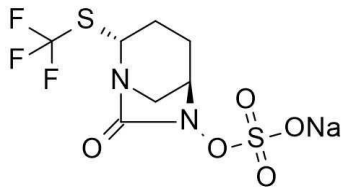
[1342] 나머지 합성(탈벤질화, 설펜화 및 소듐염 형성)은 위에서 제시한 절차를 따랐다.

[1343] $M/z = 268.8 (M-Na)^-$.

[1344] 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.99 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.89 (1H, m), 1.83-1.69 (3H, m), 1.52 (1H, m).

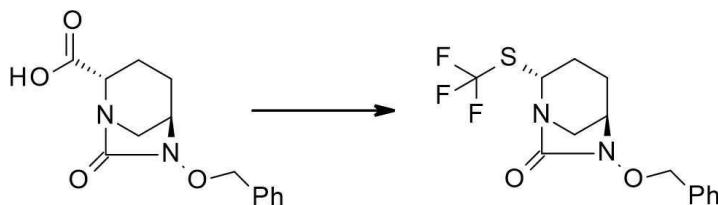
[1345] 실시예 7

[1346] 소듐 (2*R*, 5*R*)-7-옥소-2-[(트리플루오로메틸)설파닐]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1347]

[1348] 실시예 7은 할로젠을 도입하는 것과 관련된 방법론을 사용하지만 Liu, C. 등(RSC Advances, 2017, 7, 880)에 의해 기재된 조건에 따라 은(I) 트리플루오로메탄티올레이트(silver(I) trifluoromethanethiolate)를 사용하는 탈카복실화 방법에 의해 제조되었다.



[1349]

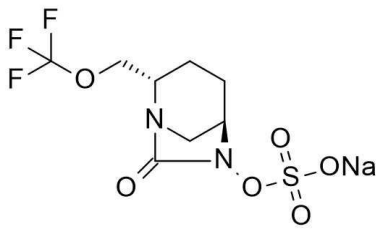
[1350] 나머지 합성(탈벤질화, 설펜화 및 소듐염 형성)은 수소화가 성공적이지 않았기 때문에 사염화티타늄(titanium tetrachloride)을 사용하여 벤질기가 제거된 변형으로 위에 제시한 절차를 따랐다.

[1351] $M/z = 320.9 (M-Na)^-$.

[1352] 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 5.04 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, CHSCF₃), 4.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.23 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.89-1.72 (2H, m).

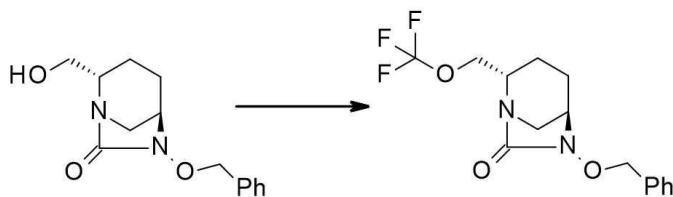
[1353] 실시예 8

[1354] 소듐 (2S, 5R)-7-옥소-2-[(트리플루오로메톡시)메틸]-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1355]

[1356] 실시예 8은 Liu, J.-B. 등(Organic Letters, 2017, 17, 5048)의 조건에 따라 은(I)트리플레이트 (silver(I)triflate) 및 Selectfluor를 사용하는 트리플루오로메틸트리메틸실란 (trifluoromethyltrimethylsilane, TMSCF₃)을 사용한 알코올의 트리플루오로메틸화(trifluoromethylation)에 의해 제조되었다.



[1357]

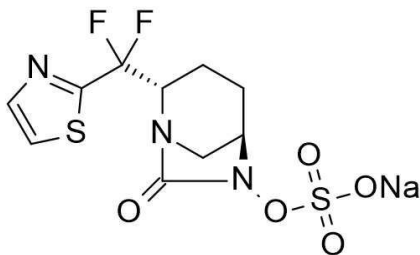
[1358] 나머지 합성(탈벤질화, 설폰화 및 소듐염 형성)은 위에서 제시한 절차를 따랐다.

[1359] $M/z = 318.9 (M-Na)^+$.

[1360] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4.32 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 9.5 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 10.5 Hz, J = 5.5 Hz), 3.98 (1H, d, J = 3 Hz), 3.45 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.91 (1H, m), 1.85-1.69 (3H, m), 1.48 (1H, m).

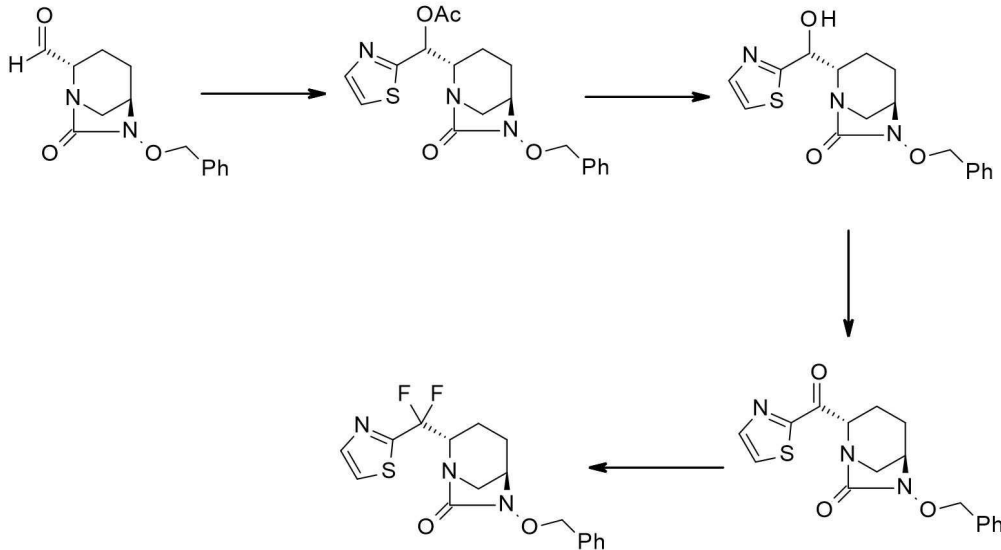
[1361] 실시예 9

[1362] 소듐 (2S, 5R)-2-[다이플루오로(1,3-티아졸-2-일)메틸]-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1363]

[1364] 실시예 9는 Dondoni, A. 등(2004, Journal of Organic Chemistry, 69, 5023)에 의해 기술된 방법론에 따라, 즉 티아졸 음이온의 *in situ* 생성 및 알데히드와의 반응; 아세트산 무수물로 포획(trapping)하여 아세테이트의 생성; 아세테이트의 가수 분해에 이은 스웬-유사 산화(Swern-like oxidation)에 의한 케톤 생성으로 알데히드로부터 티아졸릴 케톤으로 변환하여 제조되었다. 이는 일반적인 방법으로 DAST와 반응하여 제미날 다이플루오라이드(geminal difluoride)를 생성한다.



[1365]

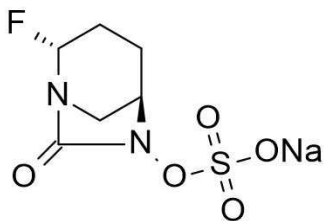
[1366] 나머지 합성(탈벤질화, 설펜화 및 소듐염 형성)은 수소화가 성공적이지 않았기 때문에 사염화티타늄을 사용하여 벤질기가 제거된 변형으로 위에서 제시한 절차를 따랐다.

[1367] $M/z = 353.9 (M-Na)^-$.

[1368] 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.04 (2H, s), 4.05-3.97 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.03-1.98 (1H, m), 1.88-1.77 (3H, m).

[1369] 실시예 10

[1370] 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1371]

[1372] a. (2S,5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실산

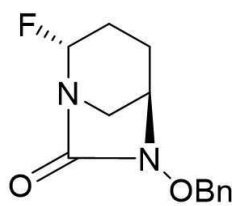
[1373] ((2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid)

[1374] 아세톤:물(1:1, 120 mL)에 녹인 시판되는 에틸 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실레이트(7.0 g, 23.0 mmol)의 용액을 0°C에서 LiOH·H₂O(0.97 g, 23.0 mmol)에 첨가하였다. 결과 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2x100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl(pH ~3까지)로 산성화한 다음 EtOAc(2x100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기상을 물, 브라인으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실산((2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid)(5 g, 79%)을 백색 고체로 얻었고 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

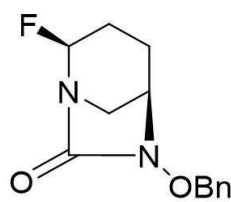
[1375] $M/z = 277.1 (M+H)^+$.

[1376] b. (2R,5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온 ((2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one) (A) 및 (2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이

클로[3.2.1]옥탄-7-온((2S,5R)-6-(benzyloxy)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one) (B)



(A)



(B)

[1377]

[1378]

아세트론:물(4:1, 100 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실산((2S, 5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octane-2-carboxylic acid)(2.5 g, 9.04 mmol)의 교반된 용액을 실온에서 Selectfluor™(6.4 g, 18.0 mmol) 및 AgNO₃(153 mg, 0.90 mmol)에 첨가하였다. 결과 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한 다음 증발시켰다. 결과 잔유물을 EtOAc(100 mL)로 처리하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 NaHCO₃ 용액(50 mL), 물(50 mL) 및 브라인(50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 농축하여 오일을 얻었다. 이를 실리카겔상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 10% EtOAc로 용출하여 용출액(eluent)으로 (2R, 5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(A)(550 mg, 24%)을 얻은 노란색의 점성 오일로 수득하였다. 헥산에 녹인 50-60% EtOAc로 추가 용출하여 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(B)(300 mg, 13%)을 얻은 노란색의 고체로 수득하였다.

[1379]

(2R,5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(A)

[1380]

M/z = 251.1 (M+H)⁺.

[1381]

NMR 실험은 45.0 Hz(F에 커플링) 및 4.5 Hz(인접 탄소상의 축 양성자에 커플링)의 F 원자와 동일한 탄소상에서 H 원자에 대한 결합 상수(coupling constant)를 나타내어, 이 H 원자가 적도 배열(equatorial disposition)을 가지며 분자는 나타낸 바와 같은 입체 화학을 가지고 있음을 확인하였다.

[1382]

(2S,5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(B)

[1383]

M/z = 251.1 (M+H)⁺.

[1384]

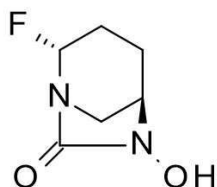
NMR 실험은 44.0 Hz(F에 커플링) 및 10.5 Hz(인접 탄소상의 축 양성자에 커플링)의 F 원자와 동일한 탄소상에서 H 원자에 대한 결합 상수를 나타내어, 이 H 원자가 축 배열(axial disposition)을 가지며 분자는 나타낸 바와 같은 입체 화학을 가지고 있음을 확인하였다.

[1385]

c. (2R,5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1386]

((2R,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



[1387]

[1388]

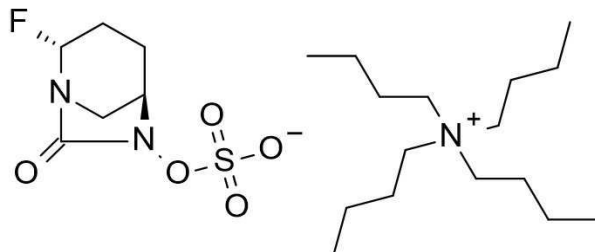
메탄올(30 mL)에 녹인 (2R, 5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(300 mg, 1.19 mmol)의 용액에 10% Pd/C(300 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 압력을 사용하여 실온에서 1시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 메탄올(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 (2R, 5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(180 mg, 94%)을 회백색

고체로 수득하였고, 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용되었다.

[1389] $M/z = 161.0 (M+H)^+$.

[1390] d. 테트라부틸암모늄 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1391] (Tetrabutylammonium (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulphate)



[1392]

[1393] DCM(20 mL)에 녹인 (2R, 5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(180 mg, 1.12 mmol)의 용액에 0°C에서 TEA(1.5 mL, 11.2 mmol)에 이어 SO₃:Py 콤플렉스(1.07 g, 6.74 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 다음 물(20 mL)에 녹인 n-테트라부틸암모늄 아세테이트(2.7 g, 8.99 mmol) 용액을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 유기층을 분리하였다. 유기층을 물(5x25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 결과 잔유물을 실리카상에서 크로마토 그래피하여 헥산에 녹인 0-100% 에틸 아세테이트에 이어 DCM에 녹인 5% 메탄올로 용출하고 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(220 mg, 2단계에 걸쳐 40%)을 무색 오일로 얻었다.

[1394] $M/z = 239.0 (M-nBu_4)^-$.

[1395] (a) 소듐 (2R,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1396] 물(10 mL)에 녹인 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(220 mg, 0.45 mmol)의 교반한 용액을 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 처리하였다. 1시간 후 혼합물을 Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고, H₂O(5 mL)로 세척하였다. 결합된 여과물을 다시 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 1시간 동안 처리하고, Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고, H₂O(5 mL)로 세척하였다. 이 과정을 3회 더 반복하였다. 결합된 여과물을 동결-건조하여 표제 화합물(90 mg, 75%)을 희백색 고체로 얻었다.

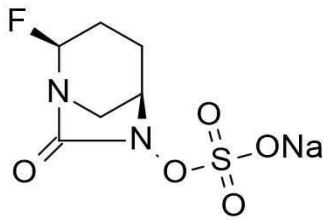
[1397] $M/z = 239.0 (M-Na)^-$.

[1398] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5.35 (1H, ddd, J = 46 Hz, 5 Hz, 2.5 Hz, CHF), 4.08-4.06 (1H, m), 3.26-3.24 (1H, m), 3.06-3.04 (1H, m), 1.99-1.68 (4H, m).

[1399] 실시예 11

[1400] 소듐 (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

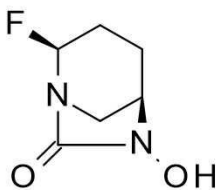
[1401] (Sodium (2S, 5R)-2-fluoro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl sulfate)



[1402]

[1403] a. (2S,5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1404] ((2S,5R)-2-fluoro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



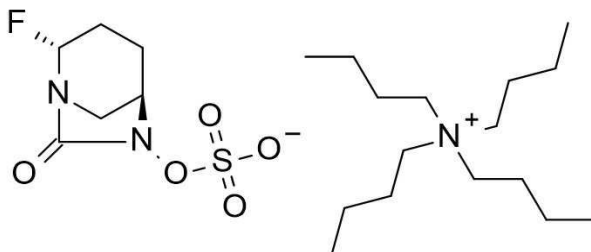
[1405]

[1406] 메탄올(10 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-2-플루오로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(250 mg, 0.99 mmol)(실시예 10의 (B) 참조)의 용액을 10% Pd/C(250 mg)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 압력을 사용하여 실온에서 1시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 패드를 메탄올(5 mL)로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 (2S, 5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(130 mg, 81%)을 회백색 고체로 수득하였고, 이는 정제하지 않고 다음 단계에서 사용되었다.

[1407] $M/z = 161.1 (M+H)^+$.

[1408] b. 테트라부틸암모늄 (2S,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1409] (Tetrabutylammonium (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate)



[1410]

[1411] DCM(30 mL)에 녹인 (2S, 5R)-2-플루오로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(130 mg, 0.81mmol)의 용액에 0°C에서 TEA(1.14 mL, 8.11 mmol)에 이어 SO₃.Py 콤플렉스(775 mg, 4.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물(30 mL)에 녹인 n-테트라부틸암모늄 아세테이트(1.9 g, 6.49 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 유기층을 분리하였다. DCM 층을 물(5x25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 결과 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 0-100% EtOAc에 이어 DCM에 녹인 5% 메탄올로 용출하여 테트라부틸암모늄 (2S, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(60 mg, 2단계에 걸쳐 15%)을 무색 오일로 얻었다.

[1412] $M/z = 239.1 (M-nBu_4)^-$.

[1413] c. 소듐 (2S,5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1414] (Sodium (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate)

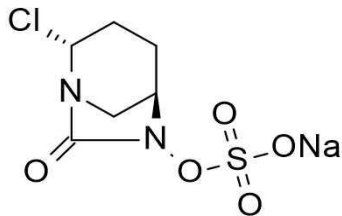
[1415] CH₃CN:H₂O(1:1, 4 mL)에 녹인 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-플루오로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(60 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액을 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 처리하였다. 1시간 후 혼합물을 Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고 CH₃CN:H₂O(1:1, 2 mL)로 세척하였다. 결합된 여과물을 다시 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 30분 동안 처리하고, Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고 CH₃CN:H₂O(1:1, 2 mL)로 세척하였다. 이 과정을 3회 더 반복하였다. 조합된 여과물을 동결-건조하여 표제 화합물을 희백색 고체로 얻었다.

[1416] M/z = 238.9 (M-Na)⁻.

[1417] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5.27 (1H, ddd, J = 44 Hz, J = 10.5 Hz, J = 4.5 Hz, CHF), 3.96-3.94 (1H, m), 3.24 -3.21 (1H, m), 3.01 (1H, J = 12 Hz), 2.06-2.01 (2H, m), 1.73-1.67 (1H, m), 1.61-1.57 (1H, m).

[1418] 실시예 12

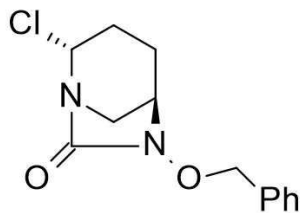
[1419] 소듐 (2R,5R)-2-클로로-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염



[1420]

[1421] a. (2R,5R)-6-(벤질옥시)-2-클로로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1422] ((2R,5R)-6-(benzyloxy)-2-chloro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



[1423]

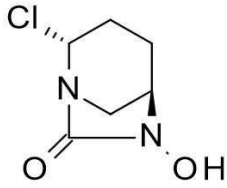
[1424] DMF(20 mL) 및 AcOH(4 mL)에 녹인 (2S, 5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-카복실산(1 g, 3.62 mmol)의 용액에 실온에서 N-클로로숙신이미드(N-chlorosuccinimide, 4.83 g, 36.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 가스로 5분 동안 퍼징하였다. 그런 다음 Pb(OAc)₄(2.4 g, 5.43 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소 가스로 추가 5분 동안 퍼징하였다. 반응을 60°C에서 4시간 동안 가열한 다음 실온에서 포화된 K₂CO₃로 처리하였다. 혼합물을 다이에틸 에테르(2x50 mL)로 추출하고, 결합된 유기층을 브라인(20 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 농축하여 크루드 생성물을 얻었다. 이를 실리카상에서 크로마토그래피하여 헥산에 녹인 10% EtOAc로 용출하여 용출액으로서 (2R, 5R)-6-(벤질옥시)-2-클로로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(270 mg, 28%)을 옅은 노란색 오일로 얻었다.

[1425] M/z = 267.0 (M+H)⁺.

[1426] NMR 실험은 5.5 Hz(인접한 탄소상의 축 양성자에 커플링)의 Cl과 동일한 탄소상에서 H 원자에 대한 결합 상수를 나타내어, 이 H 원자가 적도 배열을 가지며 분자가 나타낸 바와 같은 입체 화학을 가지고 있음을 확인하였다.

[1427] b. (2R,5R)-2-클로로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온

[1428] ((2R,5R)-2-chloro-6-hydroxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-one)



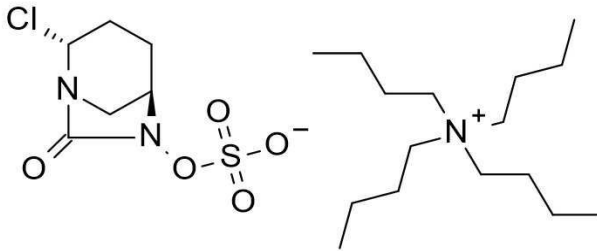
[1429]

[1430] 메탄올(20 mL)에 녹인 (2R, 5R)-6-(벤질옥시)-2-클로로-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(220 mg, 0.824 mmol)의 용액에 10% Pd/C(220 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 압력을 사용하여 실온에서 1시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 패드를 메탄올(10 mL)로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 (2R, 5R)-2-클로로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(150 mg)을 회백색 고체로 수득하고 이는 정제하지 않고 사용되었다.

[1431] $M/z = 177.0 (M+H)^+$

[1432] c. 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-클로로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1] 옥탄-6-일 황산염

[1433] (Tetrabutylammonium (2R, 5R)-2-chloro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphate)



[1434]

[1435] DCM(20 mL)에 녹인 (2R, 5R)-2-클로로-6-하이드록시-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온(150 mg, 0.849 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 TEA(1.8 mL, 12.7 mmol)에 이어 SO₃:Py 콤플렉스(1.35 g, 8.49 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 물(20 mL)에 테트라(n-부틸)암모늄 아세테이트(2.56 g, 8.49 mmol)의 용액을 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 상을 분리하였다. 유기 추출물을 물(5 x 25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카상에서 크로마토그래피하고 헥산에 녹인 0-100% 에틸 아세테이트에 이어 DCM에 녹인 5% 메탄올로 용출하여 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-클로로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(130 mg, 2단계에 걸쳐 30%)을 무색 오일로 얻었다.

[1436] $M/z = 254.9 (M-nBu_4)^-$

[1437] d. 소듐 (2R, 5R)-2-클로로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염

[1438] (Sodium (2R, 5R)-2-chloro-7-oxo-1, 6-diazabicyclo [3.2.1] octan-6-yl sulphate)

[1439] CH₃CN:H₂O(1:1, 3 mL)에 녹인 테트라부틸암모늄 (2R, 5R)-2-클로로-7-옥소-1, 6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일 황산염(130 mg, 0.26 mmol)의 용액을 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 처리하였다. 30분 후, 혼합물을 Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고 CH₃CN:H₂O(1:1, 1 mL)로 세척하였다. 결합된 여과물을 다시 Dowex™ Na 레진(1 g)으로 30분 동안 처리하고, Dowex™ Na 레진의 층을 통해 여과하고 CH₃CN:H₂O(1:1, 1 mL)로 세척하였다. 이 과정을 3회 더 반복하였다. 결합된 여과물을 동결-건조시키고 결과 화합물을 분취용(preparative) HPLC[X-SELECT-

C18 (150*19), 5 u, 이동상: H₂O: MeCN]로 정제하였다. 수집된 분획을 동결-건조하여 표제 화합물 (5.0 mg, 7 %)을 희백색 고체로 얻었다.

[1440] M/z = 255.0 (M-Na)⁻.

[1441] ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5.51 (1H, dd, J = 6.0 Hz, J = 2.0 Hz, CHCl), 4.10 (1H, J = 3.0 Hz), 3.51-3.49 (1H, m), 3.07-3.05 (1H, m), 2.26-2.18 (1H, m), 1.94-1.80 (3H, m).

[1442] **생물학적 활성**

[1443] 다음을 결정하기 위해 실험이 수행되었다:

[1444] (1) 상이한 클래스로부터의 세린 β-락타마제 효소에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성;

[1445] (2) SBL 효소를 발현하는 균주에 대한 화합물에 의한 β- 락탐 강화

[1446] 각 실험 세트에 사용되는 프로토콜에 대한 자세한 내용은 다음에 제시되어 있다:

[1447] **효소 억제**

[1448] *In vitro* 효소 억제 분석

[1449] 효소 억제 분석은 96-웰 마이크로타이터(microtiter) 플레이트에서 10 mM HEPES 버퍼 pH 7.5에 *엔테로박터 클로 아케* (예컨대, TEM-1; AmpC; CTX-M15; KPC-2; OXA-48)로부터 정제된 SBL 효소를 사용하여 수행되었다. 니트로 세핀(Nitrocefin)(TEM-1, AmpC, KPC-2, OXA-48의 경우 100 μM; CTX-M15의 경우 50 μM)을 기질로 사용하였다. Perkin Elmer Envision UV 형광 플레이트 판독기를 사용하여 30 초마다 12 mn 동안 482 nm에서 30℃에 초기 10 분 배양한 후 이의 가수 분해를 수행하였다. 다양한 억제제 존재 하의 가수 분해 속도 데이터를 분석하고 Dotmatics 데이터베이스 소프트웨어를 사용하여 각 화합물에 대해 IC₅₀을 결정하였다.

[1450] 화합물 희석은 DMSO에서 수행되었다.

[1451] SBL 효소의 선택된 패널의 효소 억제에 대한 평균 IC₅₀ 결과는 아래에 나타나 있다. 데이터는 다음과 같은 방식으로 함께 묶인다:-

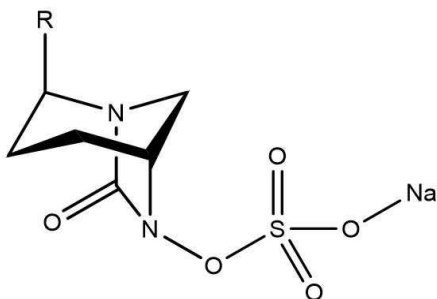
[1452] TEM-1: IC₅₀ < 3 nM (A); 3 - 10 nM (B); > 10 nM (C).

[1453] KPC-2: IC₅₀ < 10 nM (A); > 10 nM (B).

[1454] AmpC: IC₅₀ < 10 nM (A); 10 - 40 nM (B); 40 - 60 nM (C); > 60 nM (D).

[1455] OXA-48: IC₅₀ < 20 nM (A); 20 -100 nM (B); 100 - 200 nM (C); 200 - 300 nM (D); >300 nM (E).

[1456] CTX-M15: IC₅₀ < 5 nM (A); 5 - 20 nM (B); 20 - 100 nM (C); 100 - 200 nM (D).



[1457]

화합물	R 치환기	KPC-2	Amp-C	OXA-48	CTX-M15
아비박탐	CONH ₂	7.8 (A)	8.0 (A)	296.6 (D)	1.4 (A)
실시예 1	CF ₃	(A)	(A)	(A)	(B)
실시예 2	CHF ₂	(A)	(B)	(B)	(B)
실시예 3	CHCl ₂	(A)	(C)	(C)	(C)
실시예 4	CH ₂ F	(B)	(A)	(D)	(B)
실시예 5	CF ₂ CH ₃	(B)	(C)	(B)	(B)
실시예 6	CH ₂ Cl	(B)	(B)	(D)	N/D
실시예 7	CF ₃ S	(B)	(C)	(D)	N/D
실시예 8	CH ₂ OCF ₃	(A)	(C)	(D)	(D)
실시예 9	CF ₂ -2-티아졸릴	(A)	(A)	(D)	(C)
실시예 10	F (R)	(B)	(B)	(D)	N/D
실시예 11	F (S)	(B)	(D)	(E)	N/D
실시예 12	Cl	(B)	(A)	(E)	N/D

[1458]

[1459] N/D = 결정되지 않음(not determined)

화합물	R 치환기	TEM-1
아비박탐	CONH ₂	4.7 (B)
실시예 10	F (R)	(A)
실시예 11	F (S)	(C)
실시예 12	Cl	(A)

[1460]

[1461] **항균 감수성 검사**

[1462] 본 발명의 화합물의 존재하에 SBL/ESBL을 발현하는 박테리아에 대한 β-락탐 항생제의 항생제 활성

[1463] 실험은 CLSI(Clinical Laboratory Standards Institute)에 의해 확립된 프로토콜 M07-A8에 따라 'broth micro-dilution method'를 사용하여 수행되었다. β-락탐 항생제 메로페넴(Meropenem)의 연속 희석액은 양이온-조정된 CAMHB(cation-adjusted Mueller-Hinton broth)의 96-웰 플레이트에서 제조되었고; 농도 범위는 0.03 mg/L 내지 512 mg/L로 정의되었다. 각 균주(임상적 분리체)의 박테리아 접종물을 생리학적 혈청(0.9 % NaCl)에서 0.5 McFarland 탁도 표준으로 조정된 다음, CAMHB에서 1:100으로 희석하고 각 웰에 첨가하여 5x10⁵ CFU/웰의 최종 박테리아 세포 수를 얻었다. 37°C의 가열 챔버에서 18-20 시간 동안 배양한 후, 임의의 박테리아 발생의 부재로 성장 억제를 평가하였다.

[1464] 최소 억제 농도(Minimal inhibitory concentrations, MIC)는 시험 유기체가 눈에 띄는 성장을 보이지 않는 가장 낮은 항생제 농도로 간주되고; 결과는 분광 광도계로 600 nm에서 광학 밀도(optical density, OD)를 측정하여 확인되었다.

[1465] 본 발명의 화합물은 4 μg/mL 농도에서 시험되었다. 이러한 메로페넴 강화 실험(Meropenem potentiation experiment)에 사용된 임상 균주는 NTBC091.1(KPC-2, TEM-1을 발현하는 *E. coli* 균주); NTBC093(KPC-2, TEM-1을 발현하는 *E. cloacae* 균주); NTBC096.1(OXA-181 및 SHV-11을 발현하는 *K. pneumoniae* 균주); NTBC099(KPC-3, SHV-11 및 TEM-1을 발현하는 *K. pneumoniae* 균주); NTBC189(TEM-OSBL(b), CTX-M-14, OXA-48(c)을 발현하는 *K. pneumoniae* 균주)이었다.

균주 번호	β - 락타마제 효소(들)	분류	MIC mero, $\mu\text{g/mL}$, 억제제 없음	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ 실시예 1	MIC mero + 4 $\mu\text{g/mL}$ 실시예 2
NTBC091.1	KPC-2 +TEM-1	<i>E. coli</i>	4	0.03	0.03
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	<i>E. cloacae</i>	8	0.06	0.06
NTBC096.1	OXA-181 +SHV-11	<i>K. pneumo</i>	32	4	4
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	<i>K. pneumo</i>	256	2	1
NTBC189	TEM- OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	<i>K. pneumo</i>	32	2	2

[1466]

[1467]

본 발명에 따른 추가 화합물에 대한 데이터는 하기 표에 나타나 있다. 이 표에서 데이터는 다음과 같이 묶인다 (실시예 1 및 2에 대한 데이터는 참조의 편의를 위해 제공됨):

[1468]

MIC < 1 $\mu\text{g/mL}$ (A); MIC = 1 or 2 $\mu\text{g/mL}$ (B); MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ (C); MIC = 8 $\mu\text{g/mL}$ (D); MIC > 8 $\mu\text{g/mL}$ (E).

균주 번호	β-락타마제 효소(들)	MIC mero, µg/mL, 억제제 없음	MIC mero + 4 µg/mL 아비박탐	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 1	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 2	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 3	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 4	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 5
NTBC091.1	KPC-2 +TEM-1	4	0.06 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	8	0.03 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC096.1	OXA-181 +SHV-11	32	1 (B)	(C)	(C)	(E)	(B)	(E)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	256	0.25 (A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(B)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	32	0.25 (A)	(B)	(B)	N/D	N/D	N/D

균주 번호	β-락타마제 효소(들)	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 6	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 7	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 8	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 9	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 10	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 11	MIC mero + 4 µg/mL 실시예 12
NTBC091.1	KPC-2 +TEM-1	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	(A)	(B)	(A)	(A)	(A)	(B)	(A)
NTBC096.1	OXA-181 +SHV-11	(E)	(E)	(E)	(E)	(A)	(D)	(D)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	(B)	(E)	(E)	(D)	(B)	(E)	(E)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	N/D	N/D	N/D	N/D	(A)	(C)	(C)

[1469]

[1470]

본 발명의 화합물은 높은 활성이 있다. 예를 들어, 메로페넴 및 실시예 1의 화합물의 조합은 균주 NTBC091.1에 대한 메로페넴 및 아비박탐의 조합보다 낮은 MIC를 갖는다. 메로페넴 및 실시예 2의 화합물의 조합은 균주 NTBC091.1에 대한 메로페넴의 조합 및 메로페넴과 아비박탐의 조합보다 낮은 MIC를 갖는다. 메로페넴 및 실시예 10의 화합물의 조합은 균주 NTBC091.1, NTBC096.1 및 NTBC189에 대한 메로페넴 및 아비박탐의 조합보다 낮은 MIC를 갖고 균주 NTBC093에 대한 메로페넴 및 아비박탐의 조합과 유사한 MIC를 갖는다. 메로페넴 및 실시예 12의 화합물의 조합은 균주 NTBC091.1에 대한 메로페넴 및 아비박탐의 조합보다 낮은 MIC를 갖는다.

[1471]

추가 MIC 데이터

[1472]

실시예 10의 화합물은 이들이 SBL 효소의 OXA 또는 KPC 변이형을 생산하기 때문에 메로페넴, 세페핌 및 세프타지딤과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 엔테로박테리아시에의 임상 균주의 더 큰 패널에 대해 추가로 조사되었다.

[1473]

도 1은 메로페넴, 세페핌 및 세프타지딤과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 OXA 양성 엔테로박테리아시에의

임상 균주의 두 패널에 대한 화합물 10의 효과를 나타내는 데이터를 보여준다. 데이터는 표준 누적 MIC 방식으로 도 1에 나타나 있다.

[1474] 도 1a는 예를 들어 균주의 0%가 1 µg/mL의 MIC에서 메로페넴 단독("MEM")에 감수성이 있다는 것을 나타낸다. 그러나, 1 µg/mL에서 다양한 항생제에 감수성이 있는 균주의 비율은 약 33%(억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합, "CEF/VNRX"); 63%(억제제 아비락탐 및 항생제 세프트리지딴의 임상적 조합, "CAZ/AVI"); 90% 이상(억제제 실시예 10 및 항생제 메로페넴의 조합)으로 증가한다.

[1475] 유사하게, 메로페넴, 세페핌 및 세프트리지딴과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 OXA 양성 엔테로박테리아시에의 임상 균주의 더 큰 패널과 관련된 도 1b는 메로페넴의 활성이 좋지 않음을 확인하였다(MIC₅₀ = 32 µg/mL; MIC₉₀ > 32 µg/mL). 4 µg/mL의 실시예 10을 첨가하면 메로페넴에 대한 민감성이 회복된다(MIC₅₀ = 0.12 µg/mL; MIC₉₀ = 0.5 µg/mL). 비교하자면, 임상적 조합 "CEF/VNRX"는 각각 1 µg/mL 및 2 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값을 갖는다. 임상적 조합 "CAZ/AVI"는 각각 2 µg/mL 및 8 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값을 갖는다.

[1476] 도 2는 메로페넴, 세페핌 및 세프트리지딴과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 KPC 양성 엔테로박테리아시에의 임상 균주 패널에 대한 화합물 10의 효과를 보여주는 데이터를 나타낸다. 데이터는 표준 누적 MIC 방법으로 표시된다. 도 2는 KPC 양성 엔테로박테리아시에에 대해 메로페넴 또한 활성이 좋지 않음을 나타낸다(MIC₅₀ > 32 µg/mL 및 MIC₉₀ > 32 µg/mL). 4 µg/mL의 실시예 10을 첨가하면 메로페넴에 대한 민감성이 회복된다(MIC₅₀ = 0.12 µg/mL; MIC₉₀ = 2 µg/mL). 비교하자면, 임상적 조합 "CEF/VNRX"(억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌)는 각각 1 µg/mL 및 2 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값을 갖는다. 임상적 조합 "CAZ/AVI"(억제제 아비락탐 및 항생제 세프트리지딴)는 각각 1 µg/mL 및 4 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값을 갖는다.

[1477] 실시예 10의 화합물은 또한 이들이 SBL 효소의 OXA 변이형을 생성하기 때문에 메로페넴, 세페핌 및 세프트리지딴과 같은 베타락탐 항생제에 내성이 있는 48 *A. baumannii* 균주의 패널에 대해 조사되었다. 데이터는 표준 누적 MIC 방법으로 도 3에 나와 있다. 예를 들어, 각 억제제 2 µg/mL의 존재하에, 균주의 0%가 (i) 메로페넴 단독("MEM"), (ii) 억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합, "CEF/VNRX"; 또는 (iii) 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트리지딴의 임상적 조합, "CAZ/AVI"에 감수성이 있다. 대조적으로, 약 50%는 항생제 메로페넴과 조합하여 실시예 10의 화합물에 감수성이 있다. 유사하게, 각 억제제의 16 µg/mL의 존재하에, 균주의 10% 미만이 (i) 메로페넴 단독("MEM"), (ii) 억제제 VNRX-5133 및 항생제 세페핌의 임상적 조합, "CEF/VNRX"; 또는 (iii) 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트리지딴의 임상적 조합, "CAZ/AVI"에 감수성이 있다. 대조적으로, 거의 100%의 균주는 이러한 조건 하에서 항생제 메로페넴과 조합하여 실시예 10의 화합물에 감수성이 있다. MIC 값을 참조하면, 이 패널에 대해 메로페넴의 활성이 좋지 않은 것으로 나타났다(MIC₅₀ 64 µg/mL 및 MIC₉₀ > 64 µg/mL). 4 µg/mL의 실시예 10을 첨가하면 메로페넴에 대한 민감성이 회복된다(MIC₅₀ 2 µg/mL 및 MIC₉₀ 8 µg/mL). 비교하자면, 임상적 조합 "CEF/VNRX"는 이러한 OXA 양성 *아시네토박터 바우마니* 임상적 분리체에 대해 각각 64 µg/mL 및 > 64 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값으로 좋지 않은 활성을 나타낸다. 유사하게, 임상적 조합 "CAZ/AVI"도 마찬가지로 이러한 OXA 양성 *아시네토박터 바우마니* 임상적 분리체에 대해 좋지 않은 활성을 나타내며, 억제제 아비락탐 및 항생제 세프트리지딴과 함께 각각 64 µg/mL 및 > 64 µg/mL의 MIC₅₀/MIC₉₀ 값을 갖는다.

[1478] **본 발명의 화합물의 *In vivo* 효능**

[1479] 본 발명의 화합물은 동물 효능 모델에서 추가로 조사되었다. 마우스는 다음으로 허벅지에 감염되었다:

[1480] (A) *크렙시엘라 뉴모니아에*(NR-48977)의 KPC-발현 임상 균주[MIC (메로페넴 단독) = 64 µg/mL; MIC (메로페넴 + 실시예 10, 4 µg/mL) = 1 µg/mL]; 또는

[1481] (B) *크렙시엘라 뉴모니아에*(AC00783)의 OXA-발현 임상 균주[MIC (메로페넴 단독) = 32 µg/mL; MIC (메로페넴 + 실시예 10, 4 µg/mL) = 0.25 µg/mL]; 또는

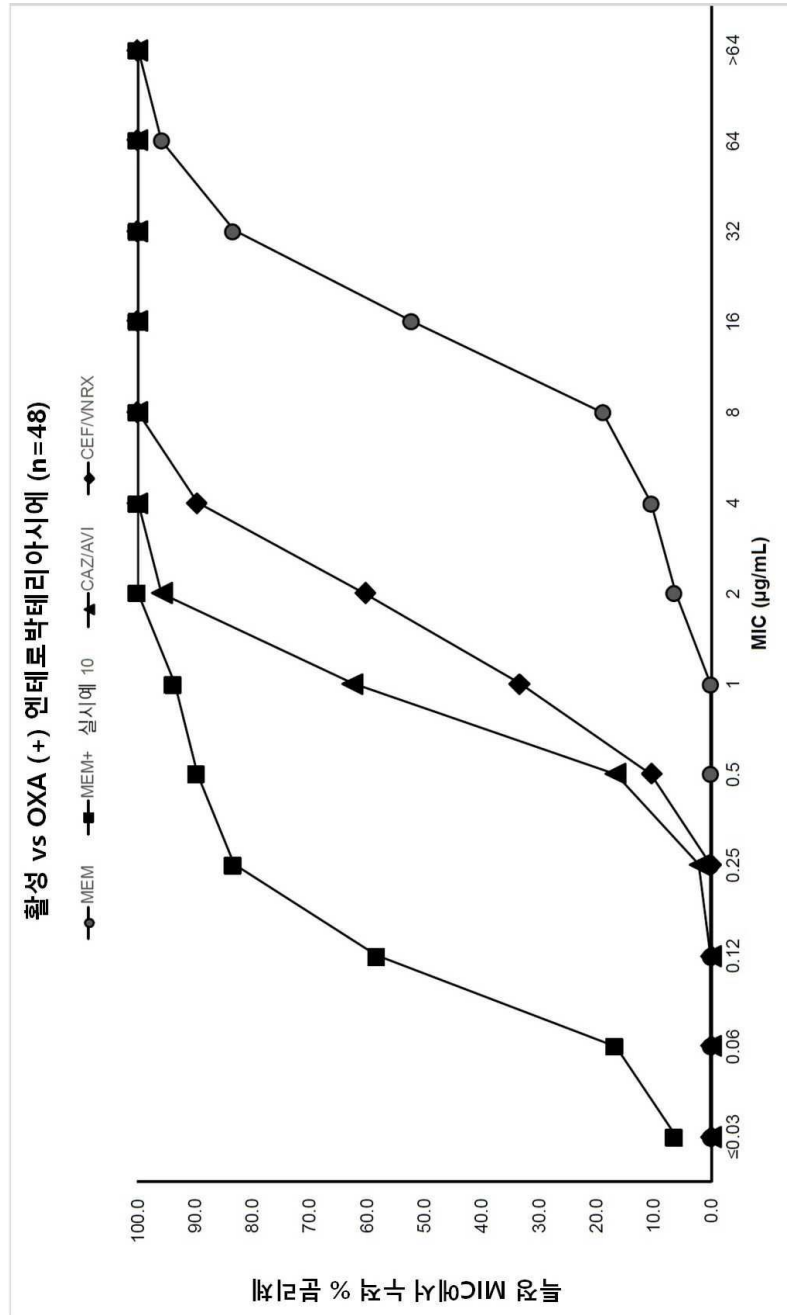
[1482] (C) *아시네토박터 바우마니*(AC00445)의 OXA-발현 임상 균주[MIC (메로페넴 단독) = 64 µg/mL; MIC (메로페넴 + 실시예 10, 4 µg/mL) = 4 µg/mL].

[1483] 비히클, 메로페넴 단독 또는 메로페넴 및 본 발명의 화합물(실시예 10)을 감염 후 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 IV로 투여하였다. 감염 후 9시간에 동물을 희생시키고 박테리아 부하를 정량화하기 위해 콜로니 형성 단위

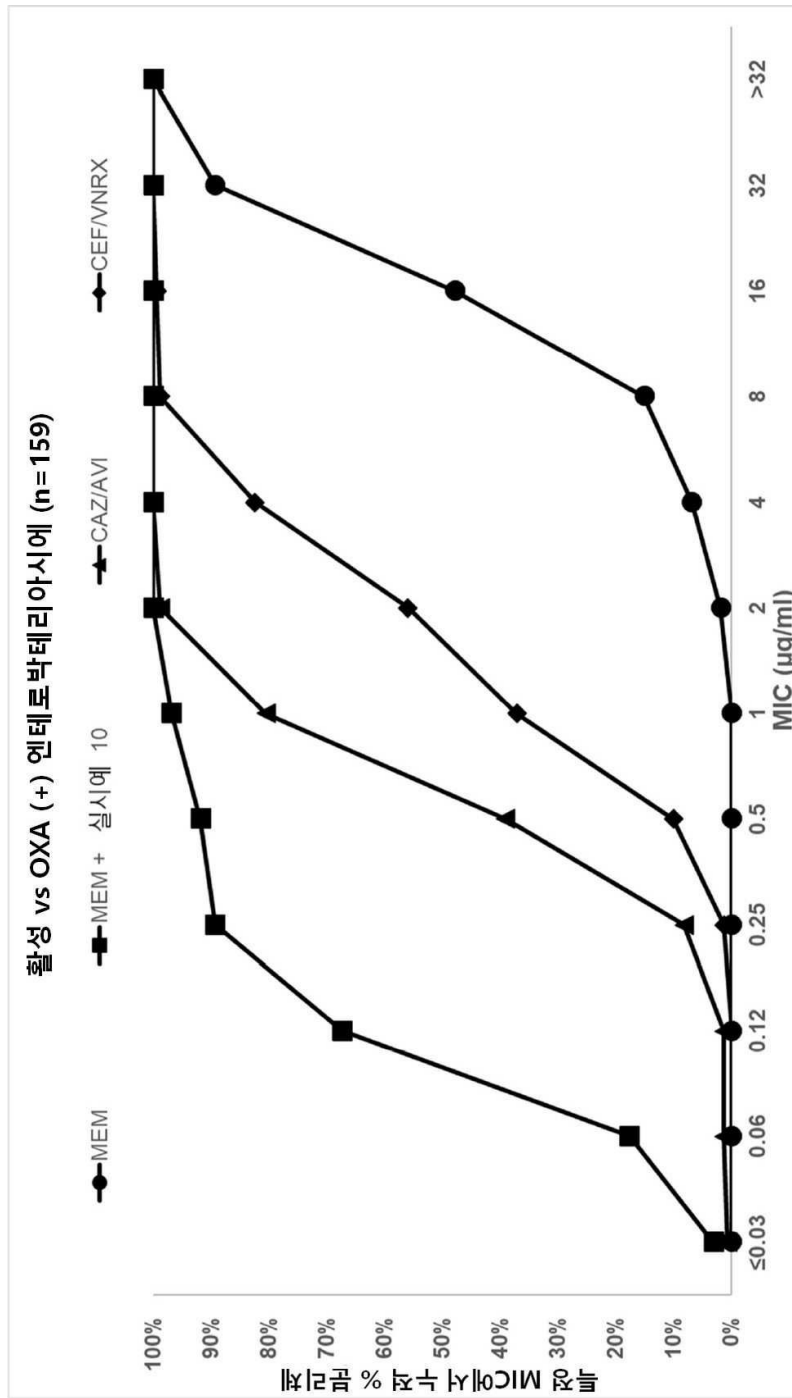
(colony forming unit, CFU)의 수를 측정하였다(허벅지 조직 그램 당 콜로니 형성 단위, CFU/g). 적절한 대조군과 통계적 분석으로 수행된 이러한 실험의 결과는 도 4에 나와 있다. 테스트된 세 가지 박테리아 균주 모두에 대해, 박테리아 부하와 관련하여 용량 반응을 볼 수 있는데, 메로페넴은 일정한 용량으로 투여하면서, 실시예 10의 용량이 증가됨에 따라 더 적은 수의 콜로니 형성 단위(CFU)가 발생하였다.

도면

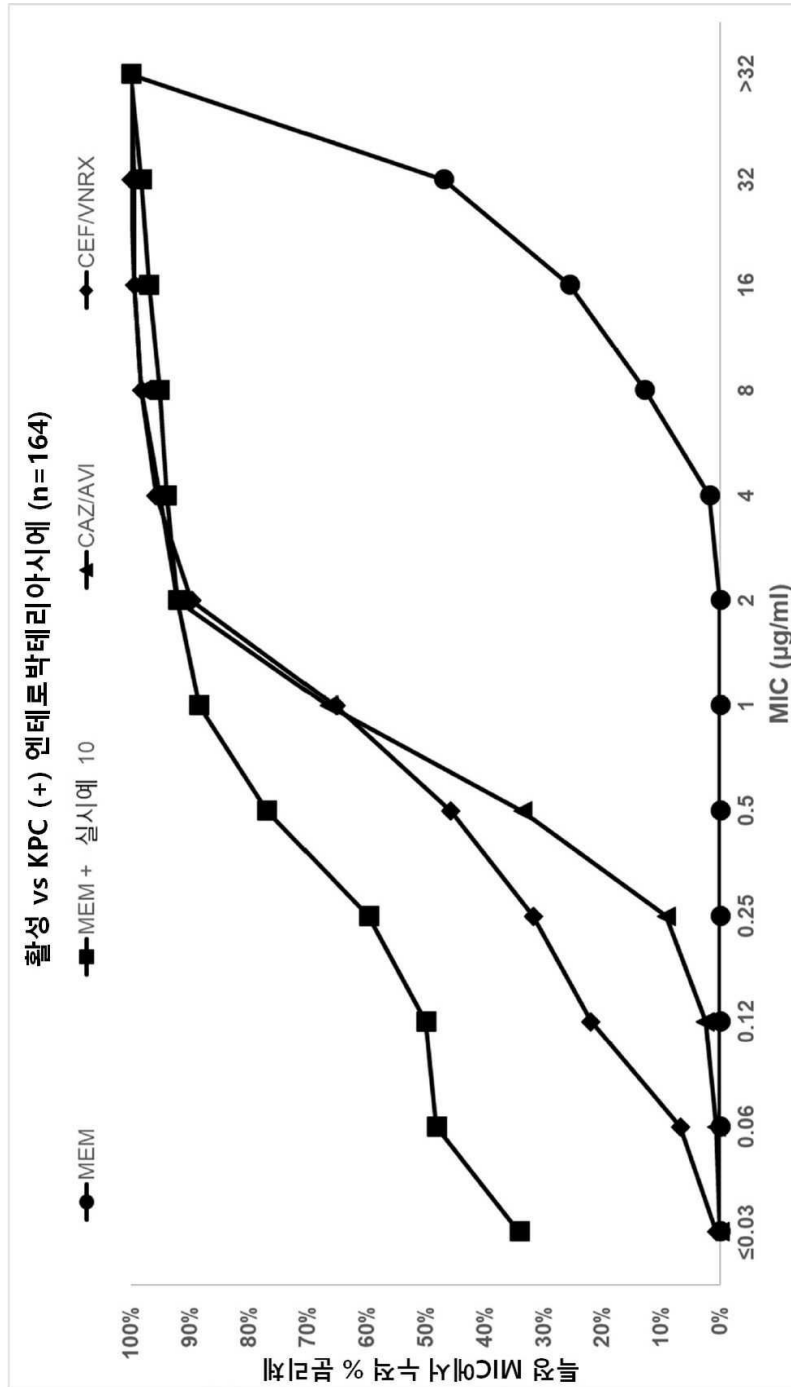
도면1a



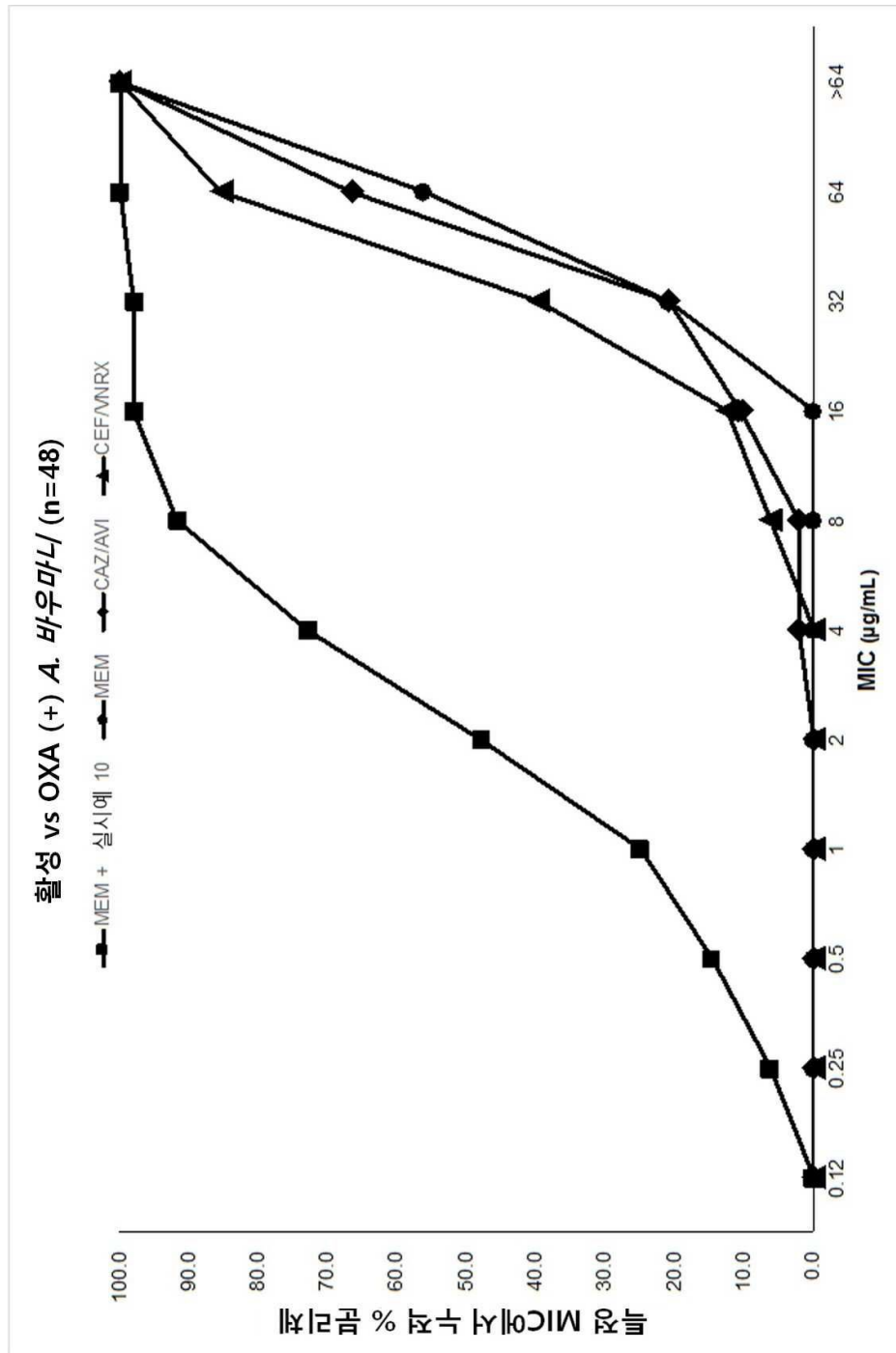
도면1b



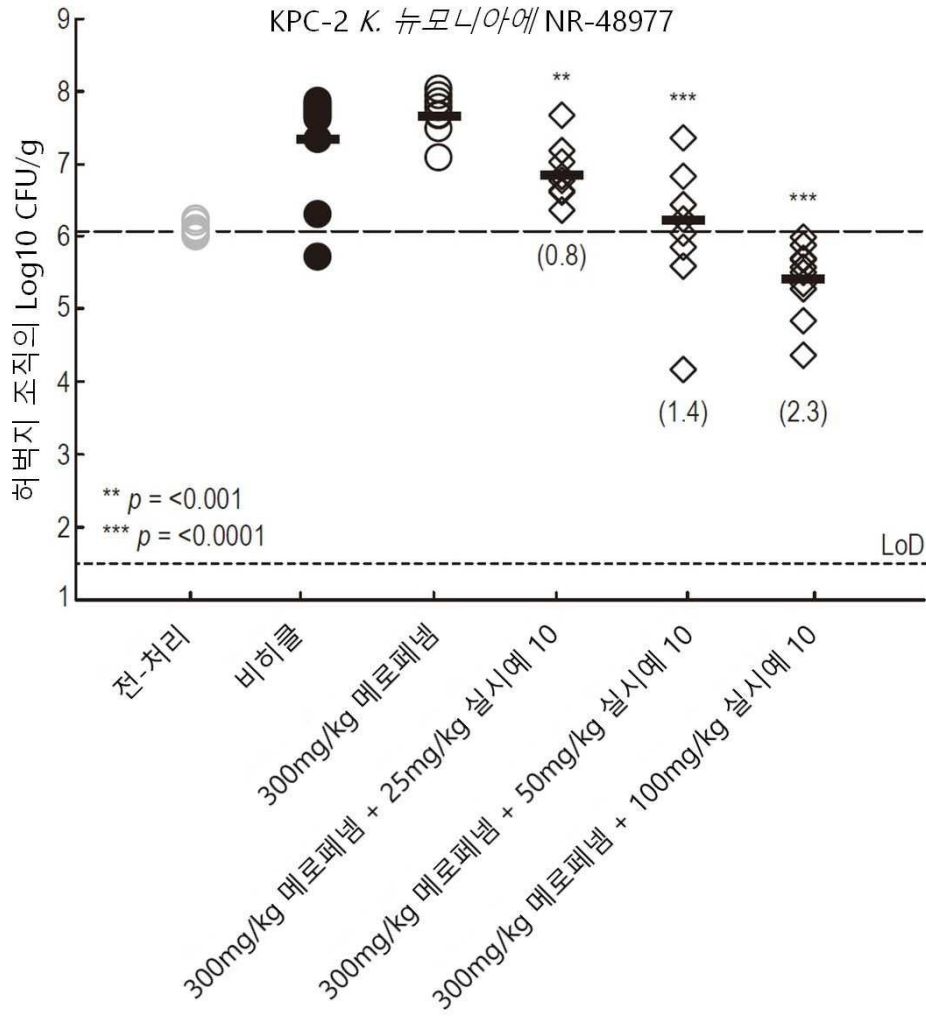
도면2



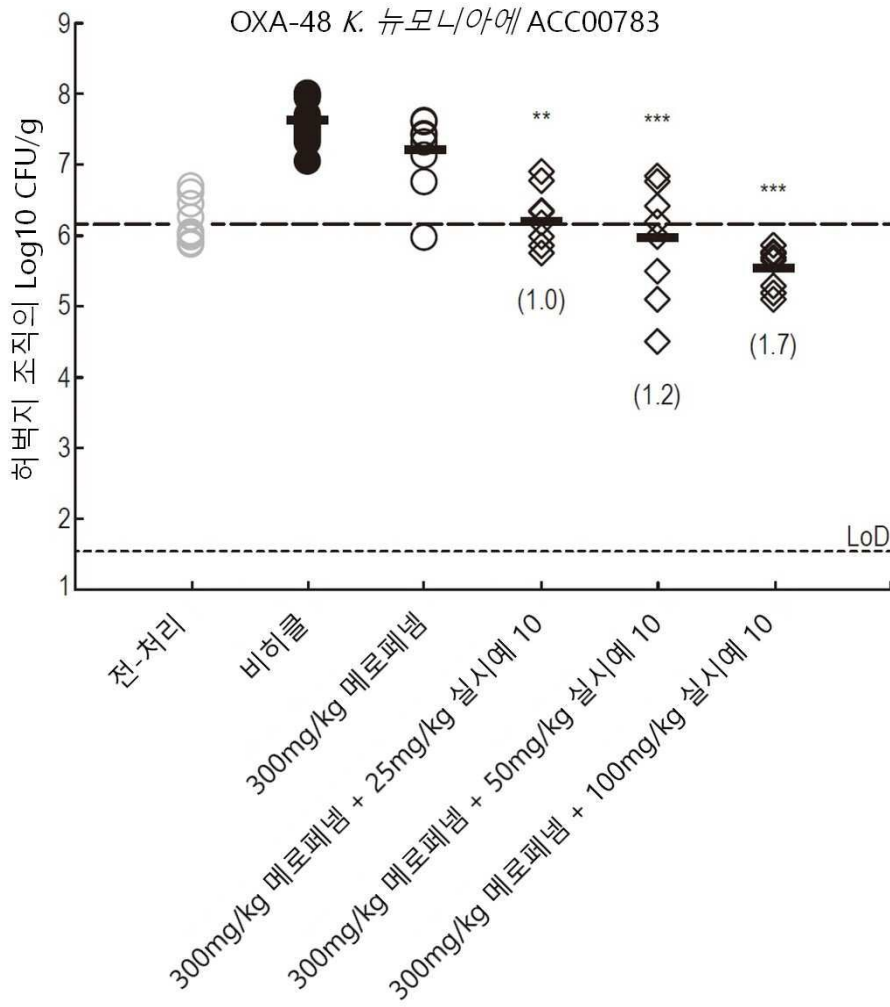
도면3



도면4a



도면4b



도면4c

