

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07D 419/14

C07D 409/14

(11) 공개번호 10-2001-0020181

(43) 공개일자 2001년03월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7009755	(87) 국제공개번호	WO 98/47895
(22) 출원일자	1999년 10월 21일	(87) 국제공개일자	1998년 10월 29일
번역문제출일자	1999년 10월 21일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB 99/00622		
(86) 국제출원출원일자	1998년 04월 23일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 사이프러스  국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 북한 대한민국 노르웨 이		

(30) 우선권 주장	08/840,608 1997년 04월 24일 미국(US)
(71) 출원인	나에자 파마슈티칼 인코포레이티드  캐나다 티6이 5브이2 엘버타 에드먼턴 4290-91에이 스트리트 2  타이호 파마슈티칼 인코포레이티드  일본 357 사이타마 한노 미수기달 1-27
(72) 발명자	마이티사마렌드라엔  캐나다티6케이1티8엘버타에드먼턴에브뉴6756-39  세티에두아르도엘  미국뉴저지07110누틀리하이스트리트202  필립스올루도툰에이  캐나다티6엘3피8엘버타에드먼턴에브뉴4733-35  레디안드헤브이나렌더  캐나다티6제이5티2엘버타에드먼턴스트리트1503-104  미세티크로날드지  캐나다티8에이3브이6엘버타셔우드파크브레사이드테라스12  싱라제슈와르  캐나다티6케이1제트2엘버타에드먼턴에브뉴7927-22  히가시타니후사히로  일본토쿠시마이타노군카미요시노초3-22-9  쿠누기타치에코  일본토쿠시마이타노군키타지마초나카무라요우진시타45-11  니시다코이치     일본토쿠시마이타노군아추미초쇼우즈이코지마47-5  우지타츠야  일본토쿠시마키타야소초2-31-1-208
(74) 대리인	박래봉

심사청구 : 없음(54) 강력한 β-락타마아제 억제제인 2-옥소-1-아제티딘 술폰산**요약**

본 발명은 β-락타마아제 생성 박테리아에 의한 전염병에 대한 효능을 높이기 위하여 β-락탐 항생물질과 복합적으로 사용되는 신규의 2-옥소-1-아제티딘 술폰산 유도체에 관한 것이다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은  $\beta$ -락타마아제 생성 박테리아에 의한 전염병에 대한 효능을 높이기 위하여  $\beta$ -락탐 항생물질과 복합적으로 사용되는 신규의 2-옥소-1-아제티딘 술폰산 유도체에 관한 것이다.

### 배경기술

상용  $\beta$ -락탐 항생물질 중에서 페니실린과 세팔로스포린이 가장 많이 알려져 있으며 널리 사용되고 있다. 유용한 화학치료제로서 널리 이용되지만,  $\beta$ -락탐 항생제의 효소 비활성화는  $\beta$ -락탐 항생제의 사용중 전염병의 치료에 걸림돌이 되었다. 항생제로서 페니실린과 세팔로스포린을 함유하는  $\beta$ -락탐을 분해하는 효소의 생성은 박테리아 저항의 중요한 기작이므로 항생물질의 활동을 잃게 한다. 이와 같은 박테리아 효소를 억제하기 위한 발명의 접근은  $\beta$ -락탐 항생제를 효소 억제제와 함께 투약하는 것이다.  $\beta$ -락타마아제 억제제를  $\beta$ -락탐 항생물질과 복합으로 사용하면 특정 미생물에 대한 항생제의 세균성 효능을 증가 또는 향상시킬 수 있다.

본 발명은 특히 C급  $\beta$ -락타마아제(세팔로스포리나아제)에 대한 세균성  $\beta$ -락타마아제의 강력한 억제제인 신규의 2-옥소-1-아제티딘 술폰산 유도체를 제공한다. 아스트레오남(미국 특허 4,755,670)은 공지된 모노락탐 항생물질이다. 몇 가지 공고에서 아스트레오남이  $\beta$ -락타마아제 억제 특성을 갖는다고 설명하고 있다(예: Antimicrobial Agents of Chemotherapy, vol.22, pp.414-420, 1982; Chemotherapy, vol.30, pp.398-407, 1984; J. Antibiotics, vol.36, No.5, pp.589-593, 1982; J. Antibiotics, vol.43, No.4, pp.403-410, 1990).

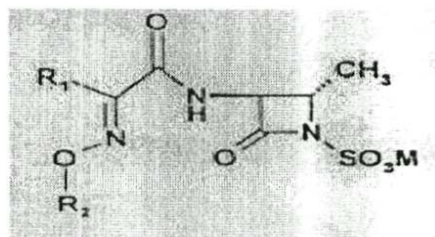
### 발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 특히 C급  $\beta$ -락타마아제(세팔로스포리나아제)에 대한 세균성  $\beta$ -락타마아제 억제제인 신규의 2-옥소-1-아제티딘 술폰산 유도체를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은  $\beta$ -락탐 항생물질과 제약학적으로 허용되는 캐리어 또는 희석제와 복합으로 본 발명의  $\beta$ -락타마아제 억제제를 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 포유류 특히 사람에서 박테리아를 생성하는 C급  $\beta$ -락타마아제(세팔로스포리나아제)에 의한 세균성 전염병을 치료하기 위한 개선 방법을 제공하는 것이다.

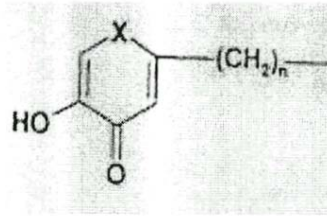
따라서, 본 발명은 다음 화학식(1)을 갖는 신규의 2-옥소-1-아제티딘술폰산 유도체와 그의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



상기 화학식에서 R<sub>1</sub>이 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 이종 원자를 포함하는 5각 헤테로 고리이고;

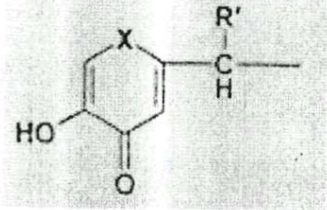
$R_2$ 가 다음의 작용기 (a) 내지 (g) 중에서 선택되고,

(a)



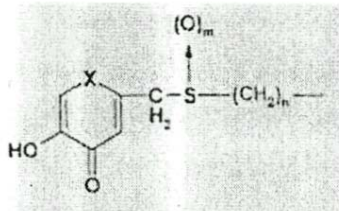
여기서,  $n$ 이 1 또는 2이고,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다:

(b)



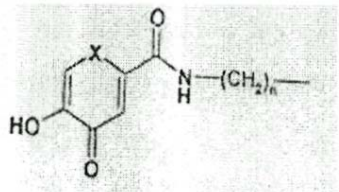
여기서,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $R'$ 이  $C_{1-6}$  알킬, 알릴, (치환 또는 비치환) 페닐이다:

(c)

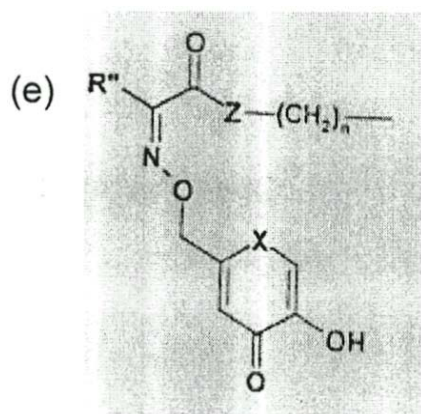


여기서,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $m$ 이 0 또는 1이고  $n$ 이 2 또는 3이다:

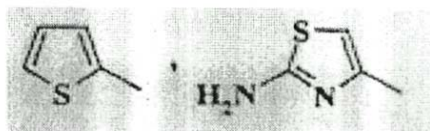
(d)



여기서,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $n$ 이 2 또는 3이다.

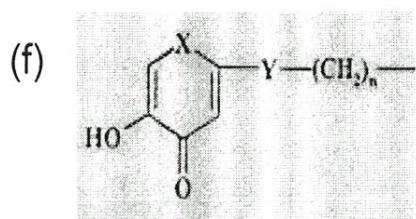


여기서, R<sup>~</sup>가 CH<sub>3</sub>.



이고, n은 2 또는 3이고; 가 NH 또는 O이

고, X가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다;

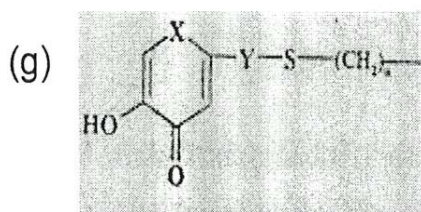


여기서, X가 NH이고 Y가 O, S 및 N 중에

서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 이

종 원자를 갖는 5각 헤테로 고리이고, n이

1, 2, 3 또는 4이다;



여기서, X가 NH이고, Y가 O, S 및 N 중에서

독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의

이종 원자를 갖는 5 각 헤테로 고리이고, n

이 1, 2, 3 또는 4이다;

M이 수소이거나, 양이온을 형성하는 제약학적으로 허용되는 염이다.

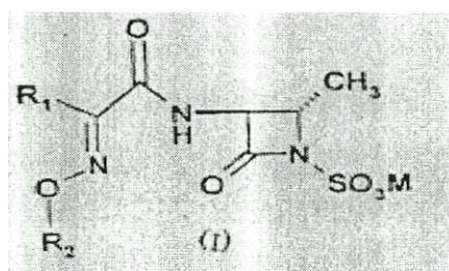
본 발명에 따르면, 화학식 (1)에서 "안티" 방향에 위치하는 옥시이미노 부분(= N-OR<sub>2</sub>)은 C급 β-락타마아제(세팔로스포리나아제) 생성 미생물에 대한 β-락탐 항생 물질의 항상 기능을 향상시킨다. 특히, 슈도모나스 에어루지노사에 대한 세팔로스포린(예: 세프트지딘)과 복합적으로 사용하였을 때 매우 우수한 시너지 효과를 기대할 수 있다.

본 발명은 또한 β-락타마아제(예: P 에어루지노사 46012에서 얻은 세팔로스포리나아제)에 대한 억제 기능과 β-락탐 항생 물질과의 시너지 효과는 R<sub>1</sub>로 나타낸 헤테로 고리의 성질과 R<sub>2</sub>로 나타낸 옥심 부분에서 치환체의 성질에 의해 크게 달라진다.

그러므로, 티오펜이 R<sub>1</sub>로서 바람직한 5각 헤테로 고리이고, N-히드록시피리돈을 포함하는 히드록시피리돈이 R<sub>2</sub>로 나타낸 성분 중의 하나로서 [항생 물질 (a) 내지 (g)에서 산소 원자에 스페이서를 통하여 부착된] 바람직한 6각 헤테로 고리이다.

**실시예**

본 발명의  $\beta$ -락타마아제 억제제는 화학식 (I)을 갖는 화합물이다:

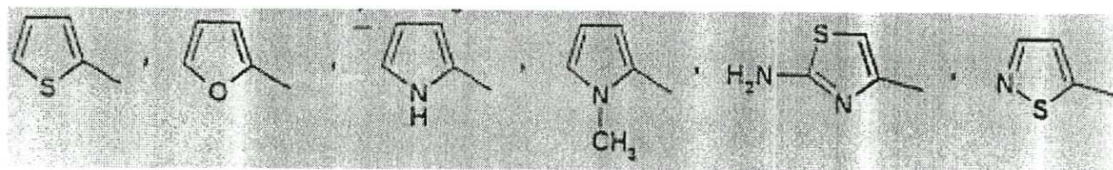


본 발명의  $\beta$ -락타마아제 억제제는  $\beta$ -락타마아제 생성 미생물에 의한 세균성 전염병에 걸린 포유류 환자의 치료에 복합으로 사용하였을 때  $\beta$ -락탐 항생물질의 기능을 향상시키는 데에 효과적이다. 본 발명에 의한 화합물과 복합적으로 사용할 수 있는 항생물질의 예를 들면, 아목시실린, 암피실린, 아줄로실린, 메즐로실린, 아팔실린, 헤타실린, 바캄피실린, 카르베니실린, 숄베니실린, 티카르실린, 피페라실린, 메실리남, 피브메실리남, 메티실린, 시클라실린, 탈라피실린, 아스폭시실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 나프실린, 피브암피실린과 같은 상용 페니실린과; 세팔로틴, 세팔로리딘, 세파글로, 세파디록실, 세파만돌, 세파졸린, 세팔렉신, 세프라딘, 세푸록심, 세폭시틴, 세파세트릴, 세포티암, 세포탁심, 세프술로딘, 세포페라존, 세프티죽심, 세프메녹심, 세프메타졸, 세팔로글리신, 세포니시드, 세포디짐, 세프피롬, 세프타지딤, 세프트리악손, 세프피라미드, 세프부페라존, 세프피미졸, 세포조프란, 세페핑, 세포셀리스, 세플루프레남, 세푸조남, 세프클리딘, 세픽심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프폭심 프록세틸, 세프테람 피복실, 세페타엣 피복실, 세프카펜 피복실, 세프디토렌 피복실과 같은 상용 세팔로스포린과; 이미페넴, 메르오페넴, 비아페넴, 파니페넴 등과 같은 상용 카르바페넴 항생물질과; 아스트레오남과 카루모남과 같은 상용 모노박탐과 이들의 염이 있다.

또한, 본 발명의  $\beta$ -락타마아제 억제제를 다른  $\beta$ -락타마아제 억제제와 복합적으로 사용하여 상기  $\beta$ -락탐 항생물질의 항생 기능을 향상시킬 수 있다. 가령, 본 발명의 억제제를 피페라실린/타조박탐 복합제/암피실린/숄박탐 복합제; 아목시실린/클라불란산 복합제; 티카르실린/클라불란산 복합제; 세포페라존/숄박탐 복합제 등과 함께 사용할 수 있다.

화학식 (I)에서  $R_1$ 은 각자 독립적으로 O, S, N 중에서 선택되는 1개 내지 4개의 이종 원자를 갖는 5각 헤테로 고리이다.

바람직한 헤테로 고리는 다음과 같다:

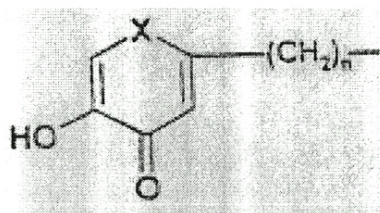


바람직하게는, 화학식 (I)에서  $R_1$ 은 티오펜과 2-아미노티아졸이고; 보다 바람직하게는 티오펜이다.



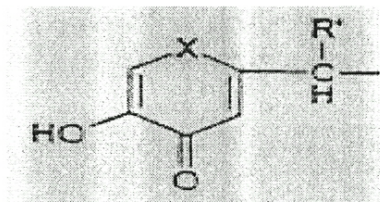
화학식( I )에서  $R_2$ 는 다음의 작용기 중에서 선택된다:

(a)



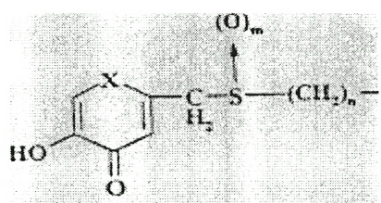
여기서,  $n$ 은 2 또는 3이고,  $X$ 는 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다:

(b)



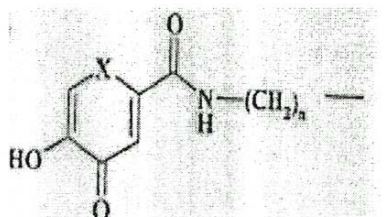
여기서,  $X$ 는 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $R'$ 은  $C_{1-6}$  알킬, 알릴, (치환 또는 비치환) 페닐이다:

(c)



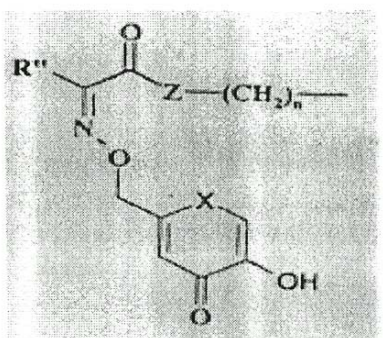
여기서,  $X$ 는 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $m$ 은 0 또는 1이고  $n$ 은 2 또는 3이다:

(d)

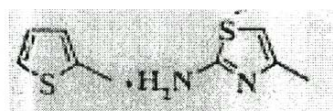


여기서,  $X$ 는 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $n$ 은 2 또는 3이다.

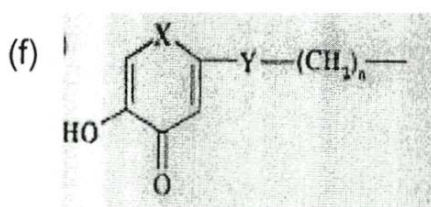
(e)



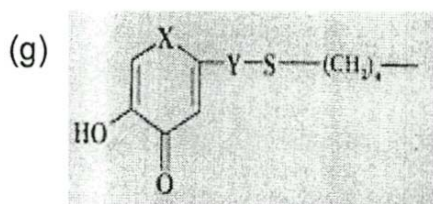
여기서,  $R''$ 는  $CH_3$ ,



이고,  $n$ 은 2 또는 3이고;  $Z$ 는 NH 또는 O이고,  $X$ 는 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다:



여기서, X는 NH이고; Y는 옥사디아졸, 티아디아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸 및 티아졸과 같은 5각 헤테로 고리 중에서 선택되고, n은 1, 2, 3 또는 4이다;



여기서, X는 NH이고; Y는 옥사졸, 티아디아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸 및 티아졸과 같은 5각 헤테로 고리 중에서 선택되고, n은 1, 2, 3 또는 4이다.

Y로 나타내는 5각 헤테로 고리의 예로는 옥사디아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸, 티아졸 및 티아디아졸을 포함한다.

화학식 (I)에서 M으로 나타내는 제약학적으로 허용되는 염을 형성하기 위한 기의 예로는 무기 염기의 염, 암모늄염, 유기 염기의 염, 염기성 암모니아산 염을 포함한다. 무기 염기의 염을 형성할 수 있는 무기 염기는 알칼리 금속(예: 나트륨, 칼륨, 리튬)과 알칼리성 토금속(예: 칼슘, 마그네슘)을 포함하고; 유기 염기의 염을 형성할 수 있는 유기 염기는 시클로헥실아민, 벤질아민, 옥틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 프로카인, 몰포린, 피롤리딘, 피페리딘, N-에틸피페리딘, N-메틸몰포린을 포함하고; 염기성 아미노산 염을 형성할 수 있는 염기성 아미노산은 리신, 아르지닌, 오르니틴 및 히스티딘을 포함한다.

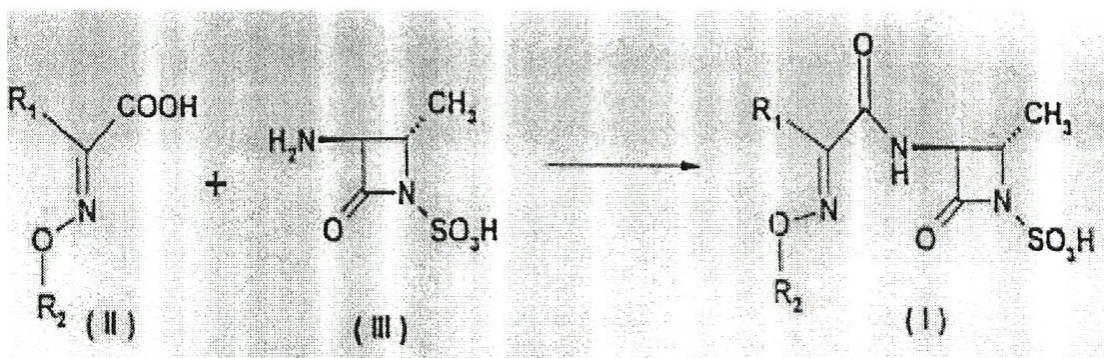
해당 분야에서 알려진 바와 같이, N-1 위치에 SO<sub>3</sub>H기를 제외한 산성 수소 원자를 갖는 화학식 (I)의 화합물은 앞서 언급한 염기성 기를 갖는 염을 형성할 수 있다. 이와 같이 제약학적으로 허용되는 염기를 갖는 염은 본 발명에 포함된다.

또한, 상기 화학식 (I)에서 M이 수소이면, 화학식 (I)의 분자 내에 존재하는 염기성 질소 원자와 작용하여 쯔비터 이온을 형성할 수 있다.

상기 (a) 내지 (g)에 존재하는 애기를 보호하기 위하여 종래에 β-락탐 분야에 사용되었던 여러 가지 보호기들을 사용할 수도 있다. 어떤 히드록시 보호기를 사용해야 하는지 결정하기 어렵지만, 중요한 필요 조건으로는 β-락탐 고리를 끊지 않고 제거할 수 있어야 한다는 것과, 보호기가 화학식 (I)의 화합물에 쉽게 접근할 수 있도록 하는 반응 조건에서 충분히 안정해야 한다는 것이다. 가장 일반적으로 사용되는 히드록시 보호기의 예를 들면 디페닐메틸, 4-메톡시벤질, 알릴 등이 있다.

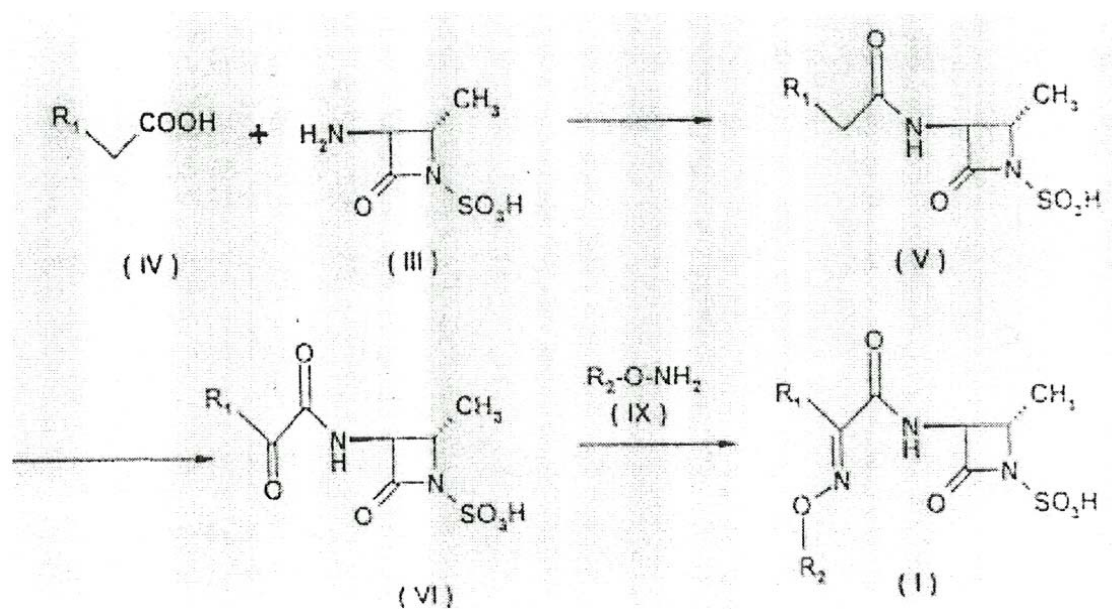
화학식 (I)을 갖는 본 발명의 화합물은 다음과 같은 여러 가지 공지 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

절차 A:

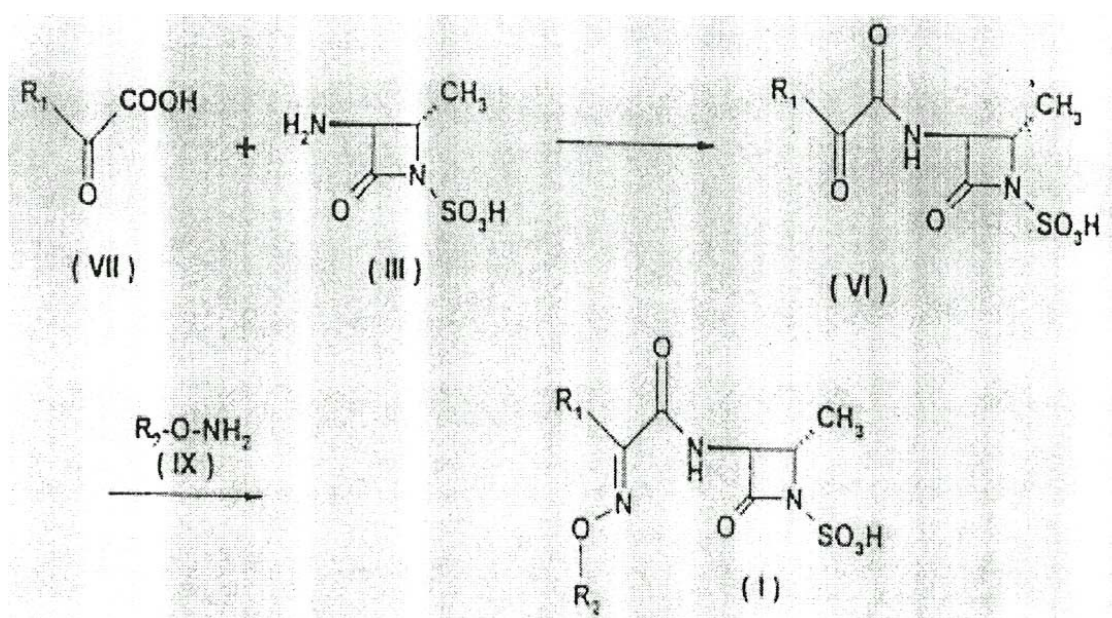




절차 B:

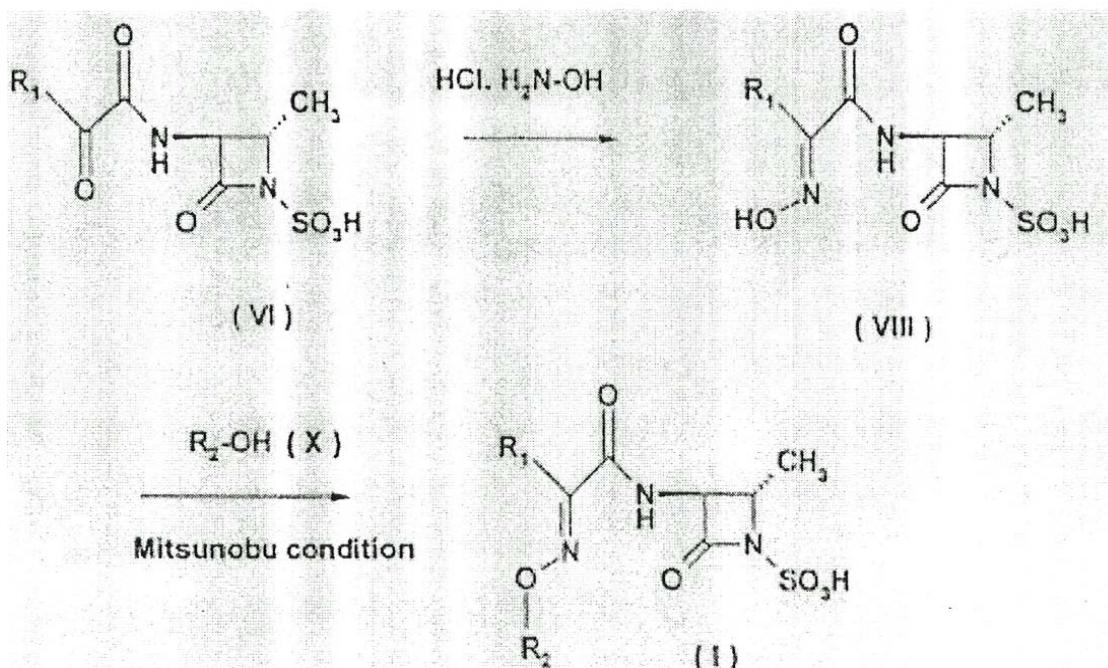


절차 C:

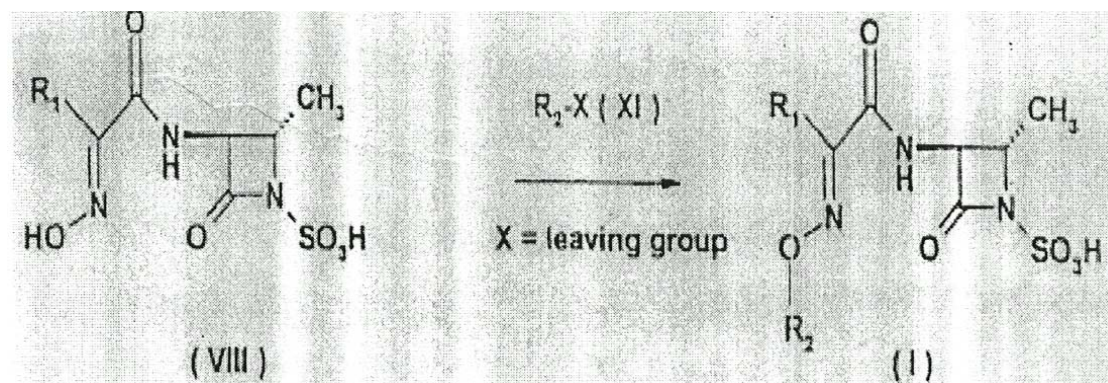




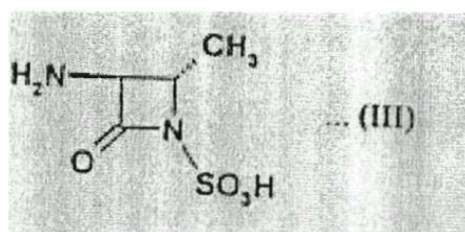
절차 D:



절차 E:

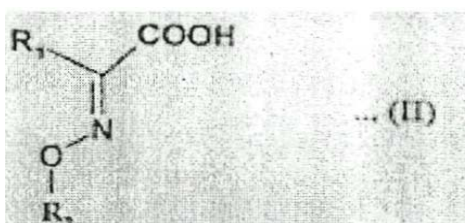


각각의 과정에서 화학식(III)을 갖는 아제티딘을 출발 물질로 사용한다.



화학식(III)의 아제티딘은 문헌에 많이 나와 있다(참고: 1981년 9월 23일에 출원된 영국 특허 출원 번호 2,071,640; J. Org. 초드., vol.47, pp.5160-5167. 1982).

바람직한 제조예에서, 결합체의 존재하에 화학식(III)의 아제티딘을 다음과 같은 화학식(II)의 화합물과 반응시켜서 화학식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.



$\text{R}_1$ 과  $\text{R}_2$ 는 앞서 설명한 바와 같이 동일한 의미를 나타낸다. 먼저, 화학식(III)의 화합물을 1당량의 염기(예: 트리부틸아민, 트리옥틸아민, 또는 이탄산나트륨)와 반응시키는 것이 바람직하다.

바람직하게는, 반응을 N-히드록시벤조트리아졸과 같이 반응성 중간 물질을 형성할 수 있는 물질과 디메틸아민피리딘과 같은 촉매의 존재하에 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 결합제를 사용하여 반응을 진행시킨다. 반응에 사용되는 용매는 디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 또는 이들의 혼합물이다.

화학식(II)을 갖는 산 또는 그의 염과 화학식(III)을 갖는 (3S)-3-아미노-2-옥소-1-아제티딘술폰산 염의 반응은 화학식(II)의 산이 활성화된 상태일 때에 가장 쉽게 이루어진다. 카르복실산의 활성화 형태는 해당 기술 분야에 잘 알려진 것으로서, 산할로겐화물, 산무수물(혼합된 산무수물 포함), 활성화 산아미드물 및 활성화 산에스테르물을 포함한다.

보다 구체적으로 설명하면, 이와 같은 반응성 유도체들은 다음과 같다:

(a) 산무수물:

산무수물은 염산, 브롬화수소산 등과 같은 할로겐화수소산과의 혼합 무수물; 모노알킬 탄산과의 혼합 무수물; 아세트산, 피발산, 발레르산, 이소펜탄산, 트리클로로아세트산과 같은 지방성 카르복실산과의 혼합 무수물; 벤조산과 같은 방향성 카르복실산과의 혼합 무수물; 디알콕시인산, 디벤질콕시인산, 디페닐콕시인산과 같은 치환성 인산과의 혼합 무수물; 디페닐포스핀산, 디알킬포스핀산과 같은 치환성 포스핀산과의 혼합 무수물; 아황산, 티오황산, 황산, 그리고 대칭성 산무수물과의 혼합 무수물을 포함한다.

(b) 활성화 아미드:

활성화 아미드는 피라졸, 이미다졸, 4-치환 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 테트라졸 등을 갖는 아미드를 포함한다.

(c) 활성화 에스테르:

활성화 에스테르는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 프로파길, 4-니트로페닐, 2,4-디니트로페닐, 트리클로로페닐, 펜타클로로페닐, 메실페닐, 피라닐, 피리딜, 피페리딜 및 8-퀴놀리티오 에스테르와 같은 에스테르를 포함한다. 그 밖의 활성화 에스테르는 N,N-디메틸히드록실아민, 1-히드록시-2(1H)피리돈, N-히드록시 숙신아미드, N-히드록시프티알아미드, 1-히드록시-1H-벤조트리아졸, 1-히드록시-6-클로로-1H-벤조트리아졸, 1,1'-비스[6-트리프로메틸]벤조트리아졸일]옥스레이트 (BTBO), N-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디히드록퀴놀린 등과 같은 N-히드록시 화합물을 갖는 에스테르이다.

유기 카르복실산의 적당한 반응성 유도체는 사용된 산의 종류에 따라 앞서 언급한 것들 중에서 선택한다. 아실화제로서 유리산이 사용되는 경우, 반응은 촉매제의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 촉매제의 예로는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N-시클로헥시-N'-몰포리노에틸카르보디이미드, N-시클로헥실-N'-(4-디에틸아미노시클로헥실) 카르보디이미드 그리고 N-에틸-N'-(3'디메틸아미노프로필) 카르보디이미드가 있다.

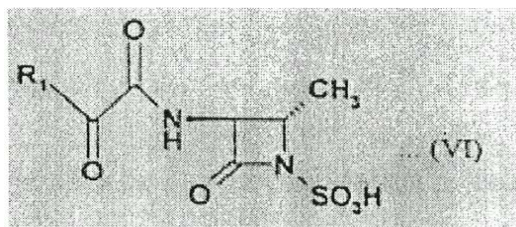
아실화 반응은 일반적으로 용매 내에서 수행한다. 용매로는 물, 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 디메틸포라미드, 피리딘 및 그 밖에 반응에 안정한 보통 유기 용매가 사용된다.

아실화 반응은 일반적으로 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산수소나트륨과 같은 무기 염기나, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸몰포린, N-메틸피페리딘, N,N-디알킬아닐린, N,N-디알킬벤질아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 1,5-디아자바이지클로[4,3,0]논-5엔, 1,4-디아자바이지클로[2,2,2]옥탄, 1,9-디아자바이지클로[5,4,4]운데센-7, 수산화 테트라-n-부틸암모늄과 같은 유기 염기의 존재 하에 수행된다. 반응은 냉각 또는 실온에서 수행한다.

화학식(IV)을 갖는 산(또는 그의 염)과 화학식(III)을 갖는 (3S)-3-아미노-2-옥소-1-아제티딘술폰산염을 커플링시켜 얻은 화학식(V)의 아미드를 화학식(VI)을 갖는 해당 케토아미드로 산화시킬 수 있다(반응 B). 여러 가지 산화 방법을 적용시킬 수 있다. 가령, 물(또는 혼합 수용성 용매)에 녹인 트로소디술폰산 칼륨이나 디옥산에 녹인 이산화셀레늄을 사용하거나; 적당한 공산화제의 존재하에 금속 촉매를 이용하는 것이다.

또는, 케토산(VII)을 화학식(III)을 갖는 (3S)-3-아미노-2-옥소-1-아제티딘술폰산(또는 그의 염)과 커플링시켜서 케토아미드(VI)를 제조할 수 있다(반응 C).

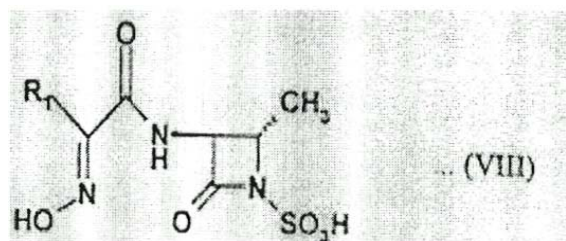
화학식(I)을 갖는 본 발명의 화합물은 또한 화학식(VI)을 갖는 케토아미드를 화학식(IX)의 히드록실아민 유도체(또는 그의 염)와 반응시켜서 얻을 수 있다:



여기서, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 앞서 설명한 바와 같이 동일한 의미를 나타낸다.

또는, 케토아미드(VI)를 히드록실아민 염화수소와 반응시켜 히드록시이미노 유도체(VIII)를 얻는다(반응

D). 미추노부 조건( $\text{PPh}_3/\text{DEAD}/\text{THF}$ ) 하에 화학식(VIII)을 갖는 히드록시이미노 유도체를 알콜( $\text{R}_2\text{-OH}$ , X)과 커플링시키면 화학식(I)의 화합물을 생성한다.  $\text{R}_2$ 는 앞서 설명한 의미를 나타낸다.



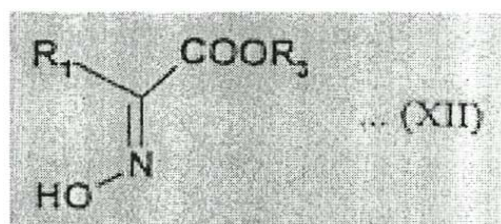
또는, 히드록시이미노 유도체(VIII)를 화학식  $\text{R}_2\text{-X(XI)}$ 를 갖는 화합물과 반응시켜서(반응 E) 화학식(I)의 화합물을 얻을 수 있다. 여기서, X는 할로겐, 트리플루오로아세테이트, 알킬술포네이트, 아릴술포네이트 또는 그 밖의 알콜의 활성화 에스테르와 같은 이탈기이다.

$\text{R}_2$ 는 앞서 정의한 바와 같다.

N-1 위치에 술포기( $\text{SO}_3\text{H}$ )를 갖는 화학식(I)의 화합물은 보통 염기와 반응하여 그의 염을 만든다. 그러므로, 화합물(I)을 염의 형태로 바꾸고, 이 염을 유리형태나 다른 염으로 바꿀 수 있다. 그리고, 유리 형태로 얻은 화합물(I)을 염으로 바꿀 수 있다.

본 발명은 또한 제약학적으로 허용되는 염의 형태인 화합물(I)도 포함한다. 염의 형태로 얻은 화합물을 유리 형태로 바꾸기 위해서, 산을 이용하는 방법을 쓸 수 있다. 사용되는 산은 보호기의 종류와 다른 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를들면, 산은 염산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술포산을 포함한다. 산성 이온 교환 수지도 이용할 수 있다. 사용되는 용매는 아세톤, 테트라히드로퓨란, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술포사이드와 같은 친수성 유기 용매와, 물 그리고 이들의 혼합 용매를 포함한다.

화학식(II)의 화합물은 신규 화합물로서 본 발명의 핵심이다. 화학식(II)의 화합물은 아래의 화학식(XI)를 갖는 중간 물질을 표준 미추노부 조건( $\text{PPh}_3/\text{DEAD}/\text{THF}$ ; D.L. Hughes, The Mitsunobu Reactions in Organic Reactions: P.Beak et al., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.; New York, Vol.42, pp.335-656, 1992) 하에 알콜  $\text{R}_2\text{-OH(X)}$ 과 반응시켜서 제조한다.



$\text{R}_1$ 은 앞서 정의한 바와 같다.  $\text{R}_3$ 은 카르복실기의 보호기이다. 카르복실기의 보호기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 알릴, t-부틸, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, 벤즈히드릴, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸, 트리틸, 2,2,2-트리클로로에틸,  $\beta$ -아이오도에틸, t-부틸디메틸실릴, 디메틸실릴, 아세틸메틸과 같이  $\beta$ -락탐 화합물과 유기 화학의 분야에서 카르복실 보호기로서 보통 사용되고 있는 모든 기들을 포함한다.

상기 보호기는 상기 설명한 반응 서열의 마지막에서 분자의 나머지 부분은 변화시키지 않는 조건으로 카르복실기로부터 끊어지도록 선택한다.

산을 이용하는 방법, 염기를 이용하는 방법, 팔라듐 테트라키스를 이용하는 방법과 같이 공지의 방법을 선택적으로 적용하여 보호기  $\text{R}_3$ 을 제거할 수 있다. 산을 이용하는 방법에서는 보호기의 종류와 기타 조건에 따라서 염산, 인산과 같은 무기산이나; 포름산, 트리플루오로아세트산과 같은 유기산이나; 산성 이온 교환 수지 등을 이용한다. 염기를 이용한 방법에서는 보호기의 종류와 기타 조건에 따라 알칼리 금속(예: 나트륨, 칼륨 등)이나 알칼리 토금속(예: 칼슘, 마그네슘 등)의 수산화물이나 탄산물과 같은 무기 염기나, 금속 알콕사이드, 유기 아민, 사차 암모늄염과 같은 유기 염기나, 염기성 이온 교환 수지 등을 사용한다.

반응 온도는 약  $0^\circ\text{C}$  내지  $80^\circ\text{C}$ , 보다 바람직하게는 약  $10^\circ\text{C}$  내지  $40^\circ\text{C}$ 이다. 반응은 용매 내에서 수행되는 것이 보통이다. 용매로서, 에테르(예: 디옥산, 테트라하이드로퓨란, 디에틸 에테르), 에스테르(예: 에틸 아세테이트, 에틸 포르메이트), 할로겐화 탄화수소(예: 클로로포름, 염화메틸렌), 탄화수소(예: 벤젠, 톨루엔), 아마이드(예: 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드), 그리고 이들의 혼합물이 사용된다.

또는, 화학식(XII)의 화합물을 화학식  $\text{R}_2\text{-X(XI)}$ 의 화합물과 반응시켜 화학식(II)의 중간 물질을 얻을 수 있다(여기서, X는 할로겐, 트리플루오로아세테이트, 알킬술포네이트, 아릴술포네이트 또는 그 밖에 알콜의 활성화 에스테르와 같은 이탈기이다).

$\text{R}_2$ 는 앞서 정의한 바와 같다.

다른 접근법에 있어서, 종래의 방법을 이용하여 화학식(VII)의 케토산 화합물을 화학식  $\text{R}_2\text{-O-NH}_2\text{(IX)}$ 의 히드록실아민 유도체(또는 그의 염)와 반응시켜서 중간 물질(II)을 얻을 수 있다(참조: EP 0251,299



(Kaken); Tokkai Hei 6-263766 (Kyorin, Sept. 20, 1994)).

화학식(1)의 화합물을 제조하는 마지막 단계에서 (a) 내지 (g)에 존재하는 히드록시 보호기를 제거하는 데에 사용되는 산은 포름산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 트리플루오로메탄술폰산 등이다. 산을 액체 상태에서 사용하면 산이 용매로서 역할을 하거나, 유기 용매를 공용매로서 사용할 수 있다. 사용 가능한 산으로는 반응에 악영향을 미치지 않는 한 특별한 제한이 없다. 사용가능한 용매의 예로는 아니솔, 트리플루오로에탄올, 디클로로메탄 등과 같은 용매이다.

MOI 수소인 화학식(1)을 갖는 본 발명에 따른 2-옥소-1-아제티딘술폰산 유도체는 결정화와 실리카겔이나 HP-20 칼럼 상에서의 크로마토그래피 등과 같이 해당 기술 분야에서 잘 알려진 표준 방법을 이용하여 정제할 수 있다.

본 발명은 라세믹 또는 광학 활성 혼합물들 뿐만 아니라 모든 가능한 입체 이성질체들을 포함한다.

화학식(1)을 갖는 화합물의 전형적인 용매 화합물은 정제수로서 물과, 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 물에 녹는 용매들을 포함한다. 물을 함유하는 용매로부터 동결 건조나 결정화와 같은 방법에 의해 생성된 가변량의 물을 함유하는 화합물도 본 발명의 범위에 포함된다.

화학식(1)을 갖는 본 발명의  $\beta$ -락타마아제는 산성이고 염기와 반응하여 염을 생성한다. 제약학적으로 허용되는 무독성 염을 이용해야 한다. 그러나, MOI 수소이고 N-OH와 같이  $R_2$  잔여기에 산성 수소가 존재하지 않으면, 화학식(1)의 화합물은 이가 산이고 이가 염을 형성할 수 있다. 후자의 경우, 두 개의 양이온은 서로 같거나 다를 수 있다. 화학식(1)을 갖는 화합물의 염은  $\beta$ -락탐 문헌에 나와 있는 공지된 표준 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 적당히 수용성, 비수용성 또는 부분적으로 수용성인 안정한 용매계에서 적당한 화학량론적인 비율로 산성 성분과 염기성 성분을 반응시켜서 얻는다.

화학식(1)을 갖는 화합물의 제약학적으로 허용되는 염은 나트륨, 칼륨 및 칼슘이다.

제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명의 화합물은 특히 세팔로스포리나아제의 세균성  $\beta$ -락타마아제의 억제제로서,  $\beta$ -락타마아제에 민감한  $\beta$ -락탐 항생 물질의 항생 효과를 높인다. 즉, 슈도모나스 에어루지노사와 같은  $\beta$ -락타마아제(세팔로스포리나아제) 생성 미생물에 의해 발생하는 전염병에 대한 항생 물질의 효능을 증가시킨다. 그러므로, 화학식(1)의 화합물과 제약학적으로 허용되는 염을 특히 사람과 같은 포유류의 세균성 질병 치료에  $\beta$ -락탐 항생 물질과 복합적으로 사용할 수 있다. 세균성 질병의 치료에서, 화학식(1)의 화합물 또는 염을  $\beta$ -락탐 항생 물질과 함께 혼합할 수 있으므로 두 가지 약제를 함께 투약할 수 있다. 또는, 화학식(1)의 화합물 또는 염을 항생 물질을 이용한 치료 과정 중에 별도의 약제로서 투약할 수 있다.

본 발명의 화합물은 보통의 경로를 통하여 투약할 수 있다. 가령, 정맥 주사 또는 주입, 근육내 투여, 피하 투여, 복막내 투여와 같은 비경구적인 투여 방법을 이용한다. 그 중에서도, 정맥 주사나 주입이 바람직하다. 투여량은 환자의 연령, 체중 및 건강 상태와 투여 경로에 따라 다를 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 제약학적으로 허용되는 한 가지 이상의 보형제 및/또는 캐리어와 함께 활성 성분으로  $\beta$ -락탐 항생 물질과 혼합한 화학식(1)의 화합물과 그의 제약학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다.

또는, 본 발명의 제약 조성물은 적당한 비율로  $\text{NaHCO}_3$ 나  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 과 같이 염을 형성할 수 있는 염기와 함께  $\beta$ -락탐 항생 물질과 혼합된 화학식(1)의 화합물을 함유할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 종래의 방법에 따라 제조되어 제약학적으로 적당한 형태로 투약된다. 예를 들면, 정맥 주사액이나 주입액은 살균수와 같은 캐리어를 포함하거나, 바람직하게는 살균한 수용성 살린 등장액의 형태일 수 있다.

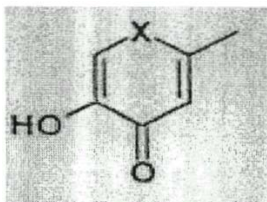
정맥 주사 또는 주입을 위한 서스펜션 또는 용액은 활성 화합물 및 항생 물질과 함께 살균수, 올리브유, 에틸 올레산, 그리고 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜을 포함하는 제약학적으로 허용되는 캐리어를 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물을 경구 투여할 때에는 일반적인 제약 관행에 따라 정제, 캡슐, 과립, 분말, 마름모꼴 드롭스, 구내정, 시럽, 엘릭서제, 서스펜션 등의 형태로 사용된다. 경구 투약의 형태는 본 발명의 활성 화합물 및  $\beta$ -락탐 항생 물질과 함께 락토오스, 덱스트로오스, 사카로오스, 셀룰로오스, 옥수수녹말 및 감자 녹말과 같은 희석제와; 실리카, 주석, 스테아린산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아린산 및/또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제와; 녹말, 아라빈검, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스와 같은 결합제와; 녹말, 알긴산, 알기네이트, 나트륨녹말 글리콜레이트, 발포제와 같은 분해제와; 염료와; 감미료와; 레시틴, 폴리소르베이트, 라우릴설페이트와 같은 습윤제와; 제약 공식에 사용되는 약리학적으로 비활성인 물질을 함유한다.

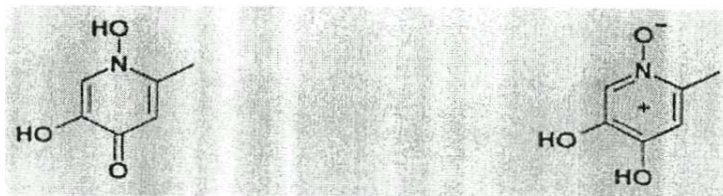
앞서 언급한 바와 같이, "안티" 방향으로 화학식(1)에서 옥시이미노 부분 즉,  $=\text{N}-\text{OR}_2$ 는 C급  $\beta$ -락타마아제(세팔로스포리나아제) 생성 미생물, 특히 P. 에어루지노사에 대한  $\beta$ -락탐 항생 물질과의 우수한 시너지 효과를 낸다. 그러므로, 본 발명은 옥시이미노기( $=\text{N}-\text{OR}_2$ )가 화학식(1)에 나타난 바와 같이 "안티" 방향으로 하는 화학식(1)을 갖는 화합물만을 포함한다. 또한, 분리한  $\beta$ -락타마아제(예: P. 에어루지노사 46012에서 얻은 세팔로스포리나아제)에 대한 억제 기능과  $\beta$ -락탐 항생 물질과의 시너지 효과는  $R_1$ 로 나타낸 헤테로 고리의 성질과  $R_2$ 로 나타낸 옥심 부분에서 치환체의 성질에 의해 크게 달라진다.

따라서, 티오펜과 2-아미노티아졸이  $R_1$ 로서 바람직한 5각 헤테로 고리이다. 그리고, 다음의 화학식을 갖는 N-히드록시피리돈을 포함하는 히드록시피리돈이  $R_2$ 로 나타낸 성분 중의 하나로서 바람직한 6각 헤테로 고리이다:





또한, 상기 화학식에서 X가 N-OH이면, 화학식(1)의 화합물은 다음과 같은 케토 및 엔올 토오토메리 이성질체를 갖는다:



케토형

엔올형

여기서, 케토형이 바람직하다.

대부분의 경우, 화학식(1)을 갖는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 유효  $\beta$ -락타마아제 억제량은 경구 투여의 경우에는 하루에 약 1 내지 500 mg/kg(체중)이고, 비경구 투여의 경우에는 하루에 약 1 내지 500 mg/kg(체중)이다. 그러나, 이와 같은 범위에서 벗어나게 복용하는 경우도 있다. 본 발명에 따른  $\beta$ -락타마아제 억제제와 이와 함께 투여되는  $\beta$ -락탐 항생 물질의 무게비는 보통 1:20 내지 20:1이다.

항균 기능 시험 :

세프타지딤과 복합적으로 사용되는 본 발명의 화합물을 하기에 설명한 미량 천칭 희석법에 따라 표 3에 열거한 박테리아에 대한 최소 억제 농도(MIC)를 시험하였다. 항생 물질(세프타지딤) 단독의 MIC와, 기준 화합물, 특히 아스트레오남(ref. compd. 1)과 복합된 세프타지딤의 MIC와 세프타지딤과 복합된 본 발명에 따른  $\beta$ -락타마아제 억제제(10  $\mu$ g/ml)의 MIC를 동일한  $\beta$ -락타마아제 생성 박테리아를 가지고 결정하였다. 37°C에서 18시간 동안 Mueller-Hinton 배지(Difco)에서 배양한 후, 박테리아 현탁액을 희석하고 96 웰 플레이트의 각 웰에 약제를 함유하는 Mueller-Hinton 배지에 약  $10^5$  CFU/ml를 가하였다. 박테리아의 성장이 눈에 띄게 억제되는 약제의 최소 농도에서 37 °C에서 18시간 동안 배양한 후에 MIC를 기록하였다.

$\beta$ -락타마아제 억제 기능 시험

세팔로스포리나아제에 대한 본 발명에 따른 화합물( $\beta$ -락타마아제 억제제)의 억제 기능을 490 nM와 기질로서 니트로세핀을 이용하는 분광도 비율 분석으로 측정하였다(J. Antimicrob. chemother., vol.28, pp 775-776, 1991). 표 1은 그 결과를 나타낸다.

표 1

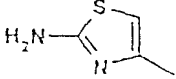

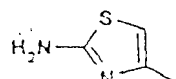

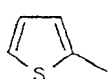
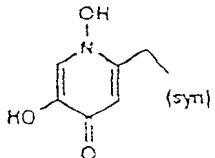
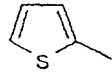
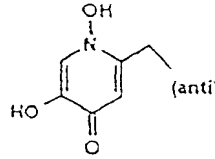
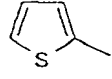
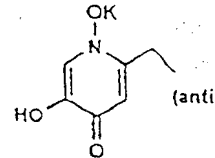
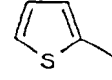
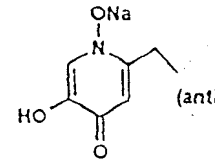
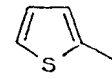
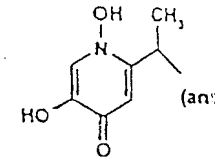
화합물	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> /OR <sub>2</sub> 의 Orientation	M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M
기준화합물I (아스트레오남)		 (syn)	H	0.13
기준화합물II		 (anti)	H	2.0
기준화합물III		 (syn)	K	0.04
1		 (anti)	H	0.06
2		 (anti)	K	0.04
3		 (anti)	Na	0.01
4		 (anti)	H	0.06

표 1 (계속)

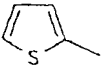
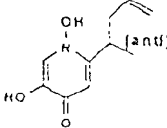
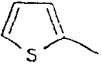
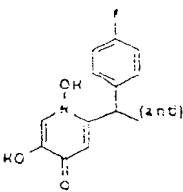
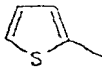
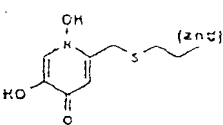
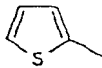
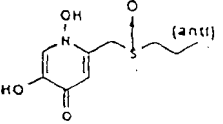
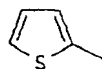
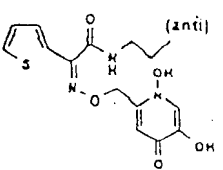
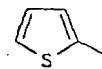
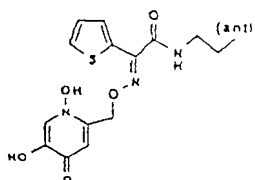
화합물	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> /OR <sub>2</sub> 의 Orientation	M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M
5			Na	0.05
6			Na	0.1
7			H	0.06
8			Na	-
9			K	0.006
10			K	0.001

표 1 (계속)

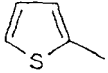
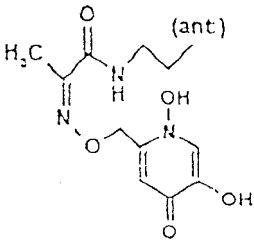
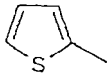
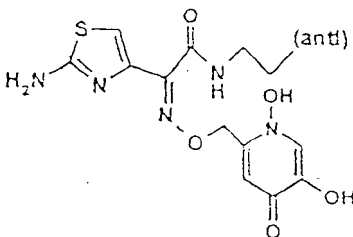
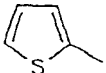
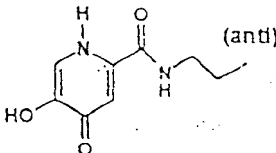
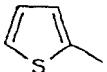
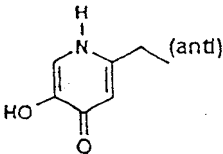
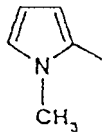
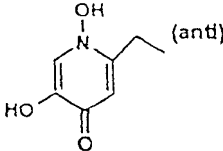
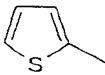
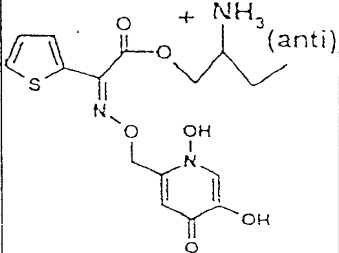
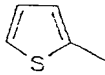
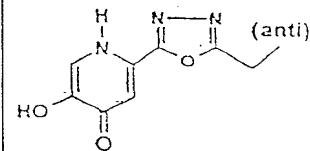
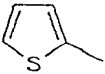
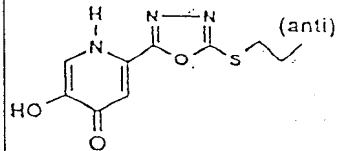
화합물	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> /OR <sub>2</sub> 의 Orientation	M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M
11			K	0.05
12			K	0.006
13			K	0.01
14			K	0.04
15			K	0.9



표 1 (계속)

화합물	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> /OR <sub>2</sub> 의 Orientation	M	IC <sub>50</sub> , $\mu$ M
16			-	0.0045
17			H	-
18			H	-

다음의 실시예들은 본 발명의 이용 가능성을 증명하기 위한 것이다. 화합물들의 구조를 합성 방법과 고전적 핵자기 공명 분광법을 이용하여 입증하였다.

실시예 1 : 화합물 1의 제조

단계 1

에틸 (E)-2-(2-티에닐)-2-(히드록시이미노) 아세테이트

에탄올(350 ml)에 녹인 에틸 2-옥소-2-(2-티에닐) 아세테이트(41 mg, 0.223 몰)의 용액에 히드록실아민 탄화수소(23.2 mg, 0.334 몰)를 첨가한 후, 피리딘(21.6 ml, 0.267 몰)을 첨가하고, 혼합물을 40-45 °C에서 밤새도록 가열시킨다. 감압하에 제거한다. 에틸 아세테이트(120 ml)를 첨가하고 혼합물을 0 °C로 냉각시키고; 침전된 고체를 여과(10 mg)하여 회수한다. 감압하에 모액을 농축시키고, 잔여물을 에테르(400 ml)에 넣는다. 용액을 통과시키면서 35분 동안 염화수소 기체의 증기를 기포 발생시키고 0.5 시간 동안 실온에서 교반시킨다. 용매를 제거한 후, 침전된 고체를 여과하여 회수하고 에테르로 완전히 세척하여 부가량의 생성물을 얻는다. 이렇게 해서 회색의 결정성 고체로서 에틸 (E)-2-(2-티에닐)-2-(히드록시이미노) 아세테이트를 얻는다(38 mg, 수득률 92%).

단계 2

에틸 (E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드릴옥시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노] 아세테이트

디메틸포름아미드(200 ml)에 녹인 1,5-디벤즈히드릴옥시-2-히드록시메틸-4-피리돈(EP 0251 299)(46.7 mg)의 용액을 용액이 맑아질 때까지 천천히 가열한다. 용액을 실온으로 냉각한 후, 에틸 (E)-2-(2-티에닐)-2-(히드록시이미노) 아세테이트 19.0 mg과 트리페닐 포스핀 25.0 mg을 첨가한다. 이 혼합물에 디에틸 아조디카복실레이트(15 ml)를 적가하고 혼합물을 교반시키면서 2시간 동안 실온에서 반응시킨다. DMF를 감압하에 제거하고 잔여물을 에틸 아세테이트(300 ml)에 넣고 물과 염수로 세척한 후 건조시켜 목적 화합물 40 mg 얻는다.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.30 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.00 (br, s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.35 및 6.40 (2s, 2H), 7.20-7.45 (m, 11H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98 (d, 1H)

단계 3

(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드릴옥시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노] 아세트산

메탄올(350 ml)에 녹인 에틸 (E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]아세테이트(단계 2, 17.74 mg)와 THF(75 ml)의 혼합물을 반응 혼합물이 맑아질 때까지 실온에서 교반시킨다. 이 혼합물에 NaOH(물 100 ml에 녹인 1.58 mg)의 수용액을 20분에 걸쳐 적가하고 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면, 용매를 감압하에 제거한다. 잔여물을 물(350 ml)로 희석시키고 냉각조에서 냉각시킨 후, 세게 교반시키면서 희석 염산(물 15 ml에 농축 HCl 3.5 ml를 녹임)을 적가하여 조심스럽게 산성화시킨다. pH 2-3에서, 고운 희색의 고체가 침전되기 시작한다. 혼합물에 클로로포름(500 ml)을 첨가하고 상분리시킨다. 수용액층을 제거한 후,  $\text{CHCl}_3$  (2 x 200 ml)으로 재추출한다. 유기물 층은 농축시켜 건조한 고체를 얻는다. 이렇게 해서 얻은 고체를 에테르(100 ml)에 현탁시키고 30분간 교반시킨 후, 여과하여 에테르(2 x 30 ml)로 완전히 세척한다. 고체를 진공하에  $\text{P}_2\text{O}_5$  상에서 건조시켜 목적 생성물 17.5 mg을 얻는다.

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.96 (br, s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.37 및 6.40 (2s, 2H), 7.20-7.50 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H).

#### 단계 4

(3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산 칼륨염

(3S)-트랜스-3-아미노-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산[1.37 mg, J. Org. Chem, 47, 5160, (1982)], (E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]아세트산(단계 3, 4.89 mg), DCC(1.73 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸(1.13 mg)/DMF(50 ml)의 혼합물을 30분간 실온에서  $\text{N}_2$  분위기 하에 교반시키고,  $\text{KHCO}_3$  (0.762 mg)을 일부 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 고체를 여과하고 여과물을 감압하에 증발시켜 DMF를 제거한다. 이렇게 해서 얻은 생성물을 THF(50 ml)에 넣고  $-30^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨다. 잔여물(7.5 mg)을 메탄올 10 ml에 녹이고 실온에서 교반시키면서 에테르로 희석한다. 분리한 미세 고체를 여과하여 회수한다. 여과물을 다시 농축하여 거품을 내고, 이 것을 최소량의 메탄올에 녹이고 에테르로 희석한다. 분리한 고체를 여과하여 회수하고 온풍 건조시킨다. 생성물의 전체 무게는 6.0 mg으로서 다음 단계에 사용된다.

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.30 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.00 (br, s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.35 및 6.40 (2s, 2H), 7.20-7.45 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98 (d, 1H).

#### 단계 5

(3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산

(3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산의 칼륨염(단계 4) 25.0 mg을 건조한 염화메틸렌과 아니솔 혼합물(1:1) 40 ml에 넣고  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각한다. 그리고, 트리플루오로아세트산(46 ml)을 10분에 걸쳐 적가하고, 염화메틸렌의 부가량(20 ml)을 첨가하고, 혼합물을  $-10^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반시킨다. 감압하에 휘발성 용매가 모두 제거된 잔여물을 에테르에 넣어서 용매를 따라낸다. 잔여물을 에틸아세테이트에 넣고 침전된 흰색의 고체를 여과하여 회수한다. 이렇게 해서 얻은 고체를 메탄올-물로 결정화시켜 흰색 분말의 목적 화합물(m.p.  $170^\circ\text{C}$ ) 8.0 mg을 얻는다.

C, H 분석: Calcd, C, 40.67; H, 3.41; N, 11.86

검출, C, 40.14; H, 3.46; N, 11.44

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.41 (d, 3H,  $J=6.15\text{ Hz}$ ), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H,  $J=2.68\text{ Hz}$  및  $8.25\text{ Hz}$ ), 5.58 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H,  $J=4.0\text{ Hz}$  및  $5.0\text{ Hz}$ ), 7.82 (dd, 1H,  $J=1.0\text{ Hz}$  및  $4.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (dd, 1H,  $J=1.0\text{ Hz}$  및  $5.0\text{ Hz}$ ), 8.28 (s, 1H), 9.40 (d,  $J=8.25\text{ Hz}$ ).

실시에 2 : 화합물 14의 제조

#### 단계 1

알릴 (E)-2-(2-티에닐)-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세테이트

질소 분위기 하에 건조한 THF(30 ml)에 녹인 알릴 (E)-2-(2-티에닐)-2-(히드록시이미노)아세테이트(1.0 mg, 4.734 mmol)와, 5-벤즈히드록시-2-(히드록시메틸)피라논-4-온(1.46 mg, 4.734 mmol)과 트리페닐포스핀(1.24 mg, 4.734 mmol)의 냉각 용액에 디에틸 아조디카복실레이트(820  $\mu\text{l}$ , 5.208 mmol)를 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 감압하에 농축하여 노란색의 침전물(4.93 mg)을 얻는다. 생성물을 용출액으로서 헥산-에틸 아세테이트(2:1)를 이용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 점착성 거품으로 목적 화합물을 47% 수득률(1.11 mg)로 얻는다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H,  $J=0.85\text{ Hz}$  및  $5.0\text{ Hz}$ ); 7.76 (dd, 1H,  $J=1.0\text{ Hz}$  및  $4.0\text{ Hz}$ ); 7.23-7.46 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.91-6.11 (m, 1H); 5.28-5.43 (m, 2H); 5.25 (s, 2H); 4.84 (d, 2H,  $J=5.51\text{ Hz}$ ).

#### 단계 2

나트륨 (E)-2-(2-티에닐)-2-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세테이트

염화메틸렌과 에틸아세테이트(25 ml : 55 ml)의 혼합물에서 알릴 (E)-2-(2-티에닐)-2-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세테이트(실시에 2의 단계 1, 2.09 mg, 4.17 mmol)를 나트륨 2-에틸헥사

노에이트(693 mg, 4.17 mmol), 트리페닐포스핀(109 mg, 0.417 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (193 mg, 0.167 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 그 결과 생성된 침전물을 여과하고, 에테르-에틸아세테이트(1:1) 혼합물로 세척하고 건조시켜 흰색의 고체(2.0 mg, 수득률: 99%)를 얻는다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.10 (s, 1H); 7.72 (dd, 1H,  $J=0.9$  Hz 및 5.0 Hz); 7.61 (dd, 1H,  $J=1.0$  Hz 및 4.0 Hz); 7.24–7.45 (m, 10H); 7.10 (dd, 1H,  $J=4.0$  Hz 및 5.0 Hz); 6.47 (s, 1H); 6.34 (s, 1H); 4.96 (s, 2H).

#### 단계 3

(E)-2-(2-티에닐)-2-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세트산

강철봄에서 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ (25 ml)에 녹인 나트륨 (E)-2-(2-티에닐)-2-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세테이트(실시에 2의 단계 2, 1.07 mg, 2.07 mmol)를 1시간 동안 90 °C에서 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후,  $\text{N}_2$  기체를 통과시켜 기포를 생성하고 갈색의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 50% HCl을 이용하여 pH를 -2.0으로 조절한다. 침전된 고체를 여과하여 물, 에틸아세테이트, 헥산으로 세척하고 연속해서 건조시켜 베이지색의 고체를 얻는다(수득률 60%, 610 mg).

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.89 (dd, 1H,  $J=0.8$  Hz 및 5.0 Hz); 7.76 (dd, 1H,  $J=1.0$  Hz 및 4.0 Hz); 7.69 (s, 1H); 7.16–7.61 (m, 11H); 6.61 (s, 1H); 6.58 (s, 1H); 5.16 (s, 2H).

#### 단계 4

(3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(5-벤즈히드록시-4-피라논-2-일 메톡시)이미노]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산 칼륨염

(3S)-트랜스-3-아미도-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산의 칼륨염[373 mg, 1.71 mmol, J. Org. Chem, 47, 5160, (1982)], (E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일메톡시)이미노]아세트산(실시에 2의 단계 3, 2.656 mg, 1.425 mmol), DCC(294 mg, 1.425 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(193 mg, 1.425 mmol)/건조 DMF(40 ml)의 혼합물을 20시간 동안 실온에서  $\text{N}_2$  분위기 하에 교반시키고 여과한 후, 여과물을 농축시켜 감압하에 건조시켜서 점착성 물질을 얻는다. 이렇게 해서 얻은 점착성 물질을 아세토니트릴-물(7:3)의 혼합물에 녹이고 냉동 건조시켜 갈색의 보푸란 고체 물질(1.21 mg)을 얻는다. 생성물을 용출액으로서 아세토니트릴-물을 이용하는 HP-20 칼럼 상에서 정제한다. 적당한 분량을 취하여 냉동 건조시켜 63%의 수득률(590 mg)로 밝은 갈색의 보푸라기를 목적 화합물로 얻는다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.34 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz); 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H,  $J=1.0$  Hz 및 5.0 Hz); 7.75 (dd, 1H,  $J=1.0$  Hz 및 3.8 Hz); 7.21–7.52 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.76 (s, 1H); 5.37 (s, 2H); 4.47 (dd, 1H,  $J=2.7$  Hz 및 8.3 Hz); 3.76–3.81 (m, 1H); 1.40 (d, 3H,  $J=6.14$  Hz).

#### 단계 5

(3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산 칼륨염

-10 °C에서 건조한 아니솔(1 ml)에 녹인 (3S)-트랜스-3-[(E)-2-(2-티에닐)-2-[(1,5-디벤즈히드록시-4-피리돈-2-일 메톡시)이미노]아세트아미도]-4-메틸-2-옥소아제티딘-1-술폰산의 칼륨염(실시에 2의 단계 4, 570 mg, 0.863 mmol)을 트리플루오로아세트산(1.33 ml)으로 처리하고 2시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 점착성 물질을 얻는다. 이 물질을 디에틸에테르로 저장시킨 후 에틸아세테이트-에테르(5:1)의 혼합물로 처리하여 밝은 갈색의 고체(440 mg)를 얻는다. 이 생성물을 용출액으로서 아세톤-물(1:10)을 이용하는 HP-20 칼럼 상에서 정제하고 적당한 분량을 취하여 냉동 건조시켜 53%의 수득률(226 mg)로 옅은 노란색의 보푸라기를 목적 화합물로 얻는다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.36 (br, s, 1H); 7.93 (dd, 1H,  $J=0.9$  Hz 내지 5.0 Hz); 7.77 (dd, 1H,  $J=0.9$  Hz 및 4.0 Hz); 7.53 (br, s, 1H); 7.21 (dd, 1H,  $J=4.0$  Hz 및 5.0 Hz); 6.46 (br, s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.49 (s, 1H); 3.81–3.86 (m, 1H); 1.41 (d, 3H,  $J=6.2$  Hz).

표 2. 대표적인 화합물들의  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼

화합물 번호	용 매	$\delta$ (ppm)
3	$\text{D}_2\text{O}$	7.71-7.79 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.60 (s, 1H); 5.37 (s, 2H); 4.54 (d, 1H); 4.23-4.34 (m, 1H); 1.53 (d, 3H, $J=6.0$ Hz)
4	$\text{DMSO-d}_6$	9.32 (d, 1H, $J=8.3$ Hz); 8.18 (s, 1H); 8.02 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 7.70-7.80 (m, 1H); 7.26 (t, 1H, $J=5.0$ Hz); 6.95 (s, 1H); 5.83 (q, 1H, $J=7.0$ Hz); 4.40-4.48 (m, 1H); 3.70-3.80 (br, m, 1H); 1.66 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.38 (d, 3H, $J=5.9$ Hz)
5	$\text{DMSO-d}_6$	9.33 (br, s, 1H); 7.95 (d, 1H, $J=4.7$ Hz); 7.78 (t, 1H, $J=3.2$ Hz); 7.50 (s, 1H); 7.22 (t, 1H, $J=4.5$ Hz); 6.36 (d, 1H, $J=2.0$ Hz); 5.75-5.96 (m, 2H); 5.03-5.15 (m, 2H); 4.41 (br, s, 1H); 3.75-3.83 (m, 1H); 2.55-2.85 (m, 2H); 1.37 (d, 3H, $J=5.95$ Hz)
6	$\text{DMSO-d}_6$	9.41 (br, s, 1H); 7.92-7.98 (m, 1H); 7.73-7.80 (m, 1H); 7.40-7.58 (m, 2H); 7.10-7.30 (m, 4H); 6.93 (s, 1H); 6.31 (s, 1H); 4.40-4.48 (m, 1H); 3.75-3.90 (m, 1H); 1.39 (d, 3H, $J=6.1$ Hz)
7	$\text{DMSO-d}_6$	9.35 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.97 (s, 1H); 7.38 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz 및 5.0 Hz); 7.80 (dd, 1H, $J=1.0$ Hz 및 4.0 Hz); 7.20 (dd, 1H, $J=4.0$ Hz 및 5.0 Hz); 7.05 (s, 1H); 4.50 (dd, 1H, $J=2.6$ Hz 및 8.2 Hz); 4.46 (t, 2H, $J=6.0$ Hz); 3.94 (s, 2H); 3.83 (m, 1H); 3.00 (t, 2H, $J=6.0$ Hz); 1.41 (d, 3H, $J=6.0$ Hz)
8	$\text{DMSO-d}_6$	9.35-9.45 (m, 1H); 7.50-7.95 (m, 3H); 7.12-7.20 (m, 1H); 6.81 (s, 1H); 4.35-4.70 (m, 4H); 4.08-4.20 (m, 1H); 3.79-3.89 (m, 1H); 2.98-3.55 (m, 2H); 1.42 (d, 3H, $J=6.1$ Hz)
9	$\text{DMSO-d}_6$	9.15 (br, s, 1H); 7.79-7.84 (m, 2H); 7.56-7.66 (m, 3H); 7.10-7.15 (m, 2H); 6.96-7.05 (br, m, 2H); 1.40 (d, 3H, $J=6.2$ Hz)
10	$\text{DMSO-d}_6$	8.75 (br, s, 1H); 7.75-7.90 (m, 5H); 7.58 (s, 1H); 7.10-7.18 (m, 2H); 6.52 (s, 1H); 5.33 (s, 2H); 4.36-4.50 (m, 3H); 3.53-3.85 (m, 3H); 1.40 (d, 3H, $J=6.0$ Hz)
11	$\text{DMSO-d}_6$	8.10 (br, s, 1H); 7.96 (d, 1H, $J=5.0$ Hz); 7.90 (br, s, 1H); 7.74 (d, 1H, $J=3.2$ Hz); 7.24 (s, 1H); 7.16 (t, 1H, $J=5.0$ Hz); 6.04 (s, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.28-4.52 (m, 3H); 3.89-3.98 (m, 1H); 3.56 (br, s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.41 (d, 3H, $J=6.1$ Hz)



표 2 (계속)

화합물 번호	용 매	$\delta$ (ppm)
12	DMSO-d <sub>6</sub>	9.30 (br,s,1H); 8.89 (br,t,1H); 7.34-7.90 (m,2H); 7.68 (s,1H); 7.05-7.30 (m,3H); 6.70 (s,1H); 6.65 (s,1H); 5.08 (s,2H); 4.40-4.50 (m,3H); 3.80-3.90 (m,1H); 3.58-3.70 (m,2H); 1.41 (d,3H, J=6.2 Hz)
13	DMSO-d <sub>6</sub>	9.30 (br,s,1H); 8.58 (br,s,1H); 7.83-7.88 (m,2H); 7.76 (dd,1H, J=1.0 Hz 및 4.0 Hz); 7.38 (s,1H); 7.15 (dd,1H, J=4.0 Hz 및 5.0 Hz); 4.47 (br,s,1H); 4.39 (t,2H, J=5.3 Hz); 3.80-3.84 (m,1H); 3.55-3.67 (m,2H); 1.40 (d,3H, J=6.2 Hz)
15	DMSO-d <sub>6</sub>	9.28 (br,d,1H); 7.68 (s,1H); 6.90 (s,1H); 6.59-6.66 (m,2H); 6.10 (dd,1H, J=1.0 Hz 및 2.0 Hz); 5.19 (s,2H); 4.42 (br,s,1H); 3.80-3.85 (m,1H); 3.50 (s,3H); 1.39 (d,3H, J=6.0 Hz)
16	DMSO-d <sub>6</sub>	9.35 (d,1H, J=8.0 Hz); 7.80-7.93 (m,4H); 7.16-7.40 (m,3H); 6.89 (s,1H); 5.21 (s,2H); 4.48-4.65 (m,4H); 4.05-4.12 (m,1H); 3.74-3.82 (m,1H); 3.50-3.70 (m,1H); 1.27 (d,3H, J=6.1 Hz)

표 3. 화합물( $\beta$ -락타마아제 억제제)과 복합된 세프트라지딤의 항균 기능

미생물	세프트라지딤의 MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )						
	단독	A	B	C	D	E	F
E. 클로아케 40054	> 32	> 32	32	1.0	1.0	1.0	1.0
E. 클로아케 MNH-2	> 32	> 32	> 32	> 32	2.0	4.0	2.0
E. 클로아케 P99	> 32	> 32	16	> 32	> 32	> 32	32
E. 에어로진 S-95	> 32	32	8.0	4.0	1.0	4.0	0.5
E. 에어로진 41006	> 32	> 32	> 32	> 32	-	> 32	> 32
M. 모르가니 36014	32	-	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25
M. 모르가니 36030	> 32	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25	< 0.25
P. 에어루지노사 L46004	> 32	> 32	> 32	> 32	16	32	32
P. 에어루지노사 46012(R)	> 32	> 32	> 32	32	4.0	16	8.0
P. 에어루지노사 46017	> 32	> 32	> 32	32	4.0	16	4.0
P. 에어루지노사 46220 DR-2	32	8.0	16	< 0.25	< 0.25	< 0.25	1.0
P. 에어루지노사 46220 DR-2-1	> 32	> 32	> 32	16	< 0.25	1.0	2.0
P. 에어루지노사 CT-122	32	16	16	8.0	4.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 CT-137	16	16	32	4.0	2.0	4.0	4.0
P. 에어루지노사 CT-144	> 32	> 32	> 32	8.0	1.0	2.0	4.0
P. 에어루지노사 PAO 303 카브-4	32	32	32	4.0	2.0	4.0	4.0
P. 에어루지노사 sp 2439 Wt	> 32	> 32	> 32	32	4.0	8.0	4.0
P. 에어루지노사 sp 5953	> 32	> 32	> 32	> 32	4.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 M 1405	> 32	> 32	> 32	32	2.0	8.0	32
P. 에어루지노사 M 2297	> 32	> 32	> 32	32	32	16	32
P. 에어루지노사 AU-1	> 32	> 32	-	16	4.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 AU-5	> 32	< 0.25	-	8.0	2.0	2.0	8.0
P. 에어루지노사 AU-7	> 32	> 32	-	16	4.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 AU-8	> 32	> 32	-	-	8.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 AU-10	32	16	-	8.0	4.0	4.0	4.0

표 3 (계속)

미생물	세프타지딴의 MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	단독	G	H	I	J	K
E. 클로아케 40054	> 32	> 32	< 0.25	0.5	1.0	< 0.25
E. 클로아케 MNH-2	> 32	> 32	> 32	> 32	8.0	8.0
E. 클로아케 P99	> 32	> 32	32	> 32	> 32	> 32
E. 에어로진 S-95	> 32	32	1.0	0.5	1.0	1.0
E. 에어로진 41006	> 32	> 32	32	> 32	-	-
M. 모르가니 36014	32	-	-	-	-	-
M. 모르가니 36030	> 32	< 0.25	< 0.25	2.0	2.0	< 0.25
P. 에어루지노사 L46004	> 32	> 32	8.0	16	8.0	32
P. 에어루지노사 46012(R)	> 32	> 32	8.0	32	1.0	1.0
P. 에어루지노사 46017	> 32	> 32	8.0	32	1.0	0.5
P. 에어루지노사 46220 DR-2	32	8.0	1.0	1.0	0.5	0.5
P. 에어루지노사 46220 DR-2-1	> 32	> 32	0.5	2.0	< 0.25	< 0.25
P. 에어루지노사 CT-122	32	16	4.0	8.0	2.0	2.0
P. 에어루지노사 CT-137	16	16	2.0	2.0	1.0	1.0
P. 에어루지노사 CT-144	> 32	> 32	2.0	8.0	0.5	1.0
P. 에어루지노사 PAO 303 카브-4	32	32	2.0	-	2.0	2.0
P. 에어루지노사 sp 2439 Wt	> 32	> 32	2.0	8.0	2.0	4.0
P. 에어루지노사 sp 5953	> 32	> 32	8.0	8.0	1.0	1.0
P. 에어루지노사 M 1405	> 32	> 32	8.0	16	0.5	1.0
P. 에어루지노사 M 2297	> 32	> 32	8.0	32	32	32
P. 에어루지노사 AU-1	> 32	> 32	8.0	8.0	2.0	4.0
P. 에어루지노사 AU-5	> 32	< 0.25	-	-	1.0	2.0
P. 에어루지노사 AU-7	> 32	> 32	8.0	8.0	2.0	4.0
P. 에어루지노사 AU-8	> 32	> 32	8.0	8.0	8.0	8.0
P. 에어루지노사 AU-10	32	16	8.0	8.0	2.0	2.0

Note: A - 기준 화합물 I (아즈트레오남)

B - 기준 화합물 II

C - 기준 화합물 III

D - 화합물 1

E - 화합물 2

F - 화합물 3

G - 기준 화합물 I (아즈트레오남)

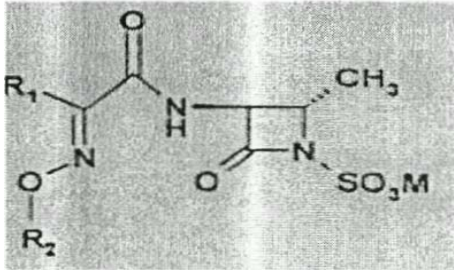
H - 화합물 7

I - 화합물 8

J - 화합물 9

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

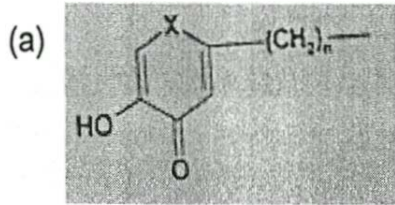
다음과 같은 화학식( I )을 갖는 화합물.



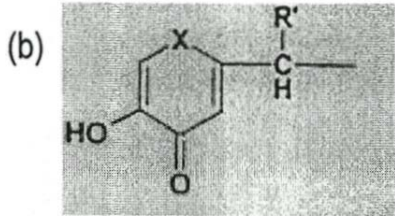
상기 화학식에서  $R_1$ 이 O, S 및 N 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 이종 원자를 포함하는 5각 헤테로 고리이고;

$R_2$ 가 다음의 작용기 (a) 내지 (g) 중에서 선택되고,

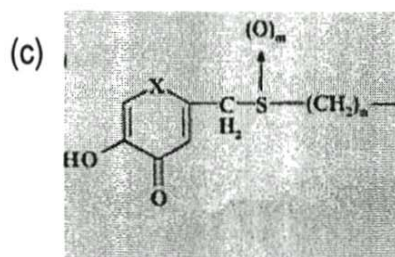




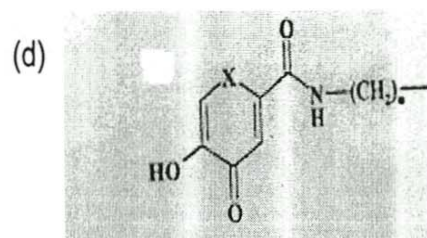
여기서,  $n$ 이 또는 2이고,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다;



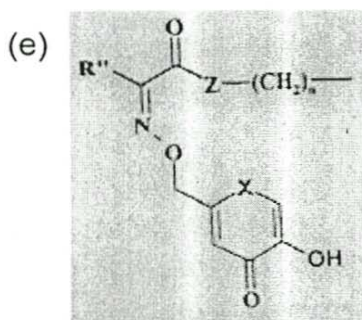
여기서,  $X$ 가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이고;  $R'$ 이  $C_{1-6}$  알킬, 알릴, (치환 또는 비치환) 페닐이다;



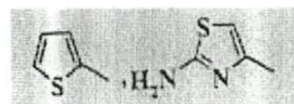
여기서, X가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학  
적으로 허용되는 염이고: m이 0 또는 1이고  
n이 2 또는 3이다:



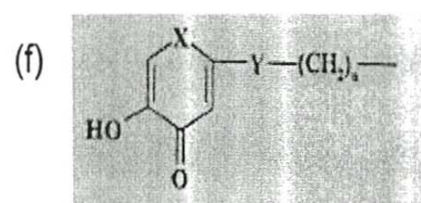
여기서, X가 NH, N-OH 또는 이들의 제약학  
적으로 허용되는 염이고: n이 2 또는 3이  
다.



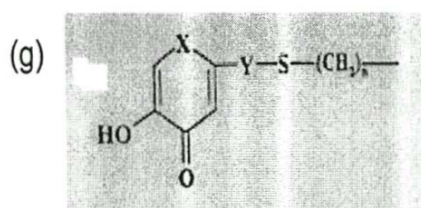
여기서, R''가 CH<sub>3</sub>.



이고, n은 2 또는 3이이고: Z가 NH 또는 O  
이고, X가 NH, N-OH 또는 들의 제약학적으  
로 허용되는 염이다:



여기서, X가 NH이고, Y가 O, S 및 N 중에서  
독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 이중  
원자를 갖는 5각 헤테로 고리이고, n이 1,  
2, 3 또는 4이다:



여기서, X가 NH이고, Y가 O, S 및 N 중에서  
독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 이중  
원자를 갖는 5각 헤테로 고리이고, n이 1,  
2, 3 또는 4이다:

M이 수소이거나, 무독성 양이온을 형성하는 제약학적으로 허용되는 염이고; 상기 화학식(I)에서 옥시이

미노 부분(= N-OR<sub>2</sub>)이 "안티" 방향에 위치함.

#### 청구항 2

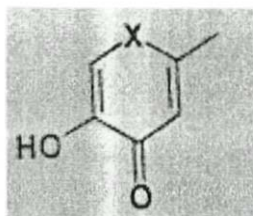
제 1 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 티오펜과 2-아미노티아졸 중에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 티오펜인 화합물.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 히드록시피리돈과 다음 화학식으로 나타내는 히드록시피리돈의 유도체인 화합물.

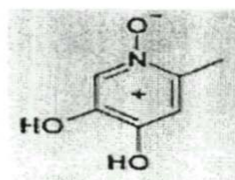
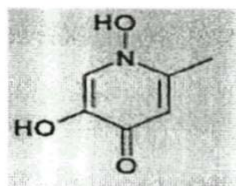


상기 화학식에서, X가 NH, N-OH 또는 제약

학적으로 허용되는 그의 염임.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, X가 N-OH이고 R<sub>2</sub>가 다음 화학식을 갖는 케토형 또는 에놀형의 토오토메리 이성질체인 화합물,



케토형 이성질체

에놀형 이성질체

#### 청구항 6

제 5 항에 있어서, R<sub>2</sub>가 케토형 토오토메리 이성질체인 화합물.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서, Y가 옥사디아졸, 티아에디아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸 및 티아졸 중에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 가변량의 물을 함유하는 화합물.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 가변량의 물이 동결 건조나 결정화나 칼럼 정제의 결과로 생성되는 화합물.

#### 청구항 10

제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 캐리어를 포함하는 포유류의 세균성 전염병을 치료하는 데에 적당한 제약 조성물.

#### 청구항 11

제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염, β-락탐 항생 물질 그리고 제약학적으로 허용되는 캐리어를 포함하는 세균성 전염병의 치료에 적당한 제약 조성물.

#### 청구항 12

활성 성분으로서 제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는, β-락탐 항생 물질을 함유하는 항생제용 β-락타마아제 억제제.

#### 청구항 13

제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염 그리고 β-락탐 항생 물질을 포함하는 항생제.

**청구항 14**

제 11 항에 있어서,  $\beta$ -락탐 항생 물질이 페니실린, 세팔로스포린, 카르바페넴 및 모노박탐 중에서 선택되는 제약 조성물.

**청구항 15**

제 14 항에 있어서, 페니실린이 아목시실린, 암피실린, 아졸실린, 메즐로실린, 아팔실린, 헤타실린, 바캄피실린, 카르베니실린, 술크베니실린, 티카르실린, 피페라실린, 메실리남, 피브메실리남, 메티실린, 시클라실린, 탈람피실린, 아스폭시실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 나프실린 및 피브람피실린 중에서 선택되는 제약 조성물.

**청구항 16**

제 14 항에 있어서, 세팔로스포린이 세팔로틴, 세팔로리딘, 세파클로, 세파디록실, 세파만돌, 세파졸린, 세팔렉신, 세프라딘, 세푸록심, 세폭시딘, 세파세트랄, 세포티암, 세포탁심, 세프술로딘, 세포페라존, 세프티죽심, 세프메녹심, 세프메타졸, 세팔로글리신, 세포니시드, 세포디징, 세프피롬, 세프타지덤, 세프트리악손, 세프피라미드, 세프부페라존, 세푸조남, 세프피미졸, 세포조프란, 세페핑, 세포셀리스, 세플루프레남, 세프클리딘, 세픽심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프폭심프록세틸, 세프테람 피복실, 세페타멧 피복실, 세프카펜 피복실 및 세프디토렌 피복실 중에서 선택되는 제약 조성물.

**청구항 17**

제 14 항에 있어서, 카르바페넴이 이미페넴, 메르오페넴, 비아페넴 및 파니페넴 중에서 선택되고, 모노박탐이 아즈트레오남과 카루모남 중에서 선택되는 제약 조성물.

**청구항 18**

제 14 항에 있어서, 상기 화합물과  $\beta$ -락탐 항생 물질이 1:20 내지 20:1의 질량비로 포함되는 제약 조성물.

**청구항 19**

제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는,  $\beta$ -락탐 항생 물질을 함유하는 항생제의  $\beta$ -락타마아제 비활성화를 억제하기 위한 방법.

**청구항 20**

제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염의 유효량을 세균성 전염병의 치료를 요하는 대상에 투여하는 것을 포함하는 세균성 전염병의 치료방법.

**청구항 21**

제 20 항에 있어서,  $\beta$ -락탐 항생 물질과 상기 화합물이 동시에 투여되는 방법.

**청구항 22**

제 20 항에 있어서,  $\beta$ -락탐 항생 물질과 상기 화합물이 서로 별도로 투여되는 방법.

**청구항 23**

$\beta$ -락타마아제 억제제와  $\beta$ -락탐 항생 물질의 혼합물과 복합적으로 제 1 항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 24**

제 23 항에 있어서, 상기 혼합물이 피페라실린/타조박탐, 암피실린/술박탐, 아목시실린/클라불란산, 티카르실린/클라불란산 및 세포페라존/술박탐 중에서 선택되는 제약 조성물.

**청구항 25**

세균성 전염병의 치료를 요하는 환자에게  $\beta$ -락타마아제 억제제와  $\beta$ -락탐 항생 물질의 혼합물과 복합적으로 제 1 항에 따른 화합물이나 그의 제약학적으로 허용되는 염의 항균성 유효량을 투여하는 것을 포함하는 세균성 전염병의 치료 방법.

**청구항 26**

제 25 항에 있어서, 상기 혼합물이 피페라실린/타조박탐, 암피실린/술박탐, 아목시실린/클라불란산, 티카르실린/클라불란산 및 세포페라존/술박탐 중에서 선택되는 제약 조성물.