(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 477/20

(11) 공개번호 특2001-0086351
(43) 공개일자 2001년09월10일

(21) 출원번호 10-2001-7001122
(22) 출원일자 2001년01월26일
번역문 제출일자 2001년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/05295
(86) 국제출원출원일자 1999년07월23일
(87) 국제공개번호 WO 2000/06574
(87) 국제공개일자 2000년02월10일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 인도, 크로아티아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 98114067.6 1998년07월28일 EP(EP)

(71) 출원인 파엔들러, 한스 루돌프
독일 데-82131 스톡도르프 슐러 슈트라쎄 26

(72) 발명자 파엔들러, 한스 루돌프
독일 데-82131 스톡도르프 슐러 슈트라쎄 26

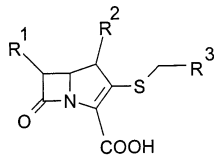
(74) 대리인 김승호
김진회
김태홍

심사청구 : 없음

(54) 카바페넴-3-카복실산의 신규한 C-2 S/O- 및 S/N포름알데히드 아세탈 유도체 및 이것의 항생 물질과β-락타마아제 억제제로서의 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 및 아미드 유도체에 관한 것이며, 이 화합물은 광범위한 항생 물질 및 β-락타마아제 억제제이다:



(I)

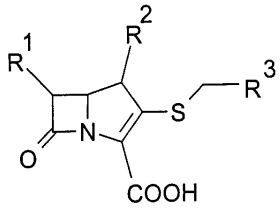
상기 식 중, R^1은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시메틸을 나타내고, R^2는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3는 산소-탄소 단일 결합 또는 질소-탄소 단일 결합에 의해 분자의 잔류 부분에 결합되는 약학적으로 허용 가능한 기를 나타낸다.

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 (I)의 카바페넴-3-카복실산의 신규한 2-S/O- 및 S/N 포름알데히드 아세탈 유도체에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식 중, R^1은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3는 산소-탄소 단일 결합 또는 질소-탄소 단일 결합에 의해 분자의 잔류 부분에 결합되고, 치환 또는 비치환된 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알콕시, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴카보닐옥시, 헤테로시클릴티오카보닐옥시, 아실옥시, 티오아실옥시, 알콕시카보닐옥시, 카바모일옥시, 티오카바모일옥시, 헤테로시클릴옥시카보닐옥시, 헤테로시클릴옥시티오카보닐옥시, N-헤테로시클릴카바모일옥시, N-헤테로시클릴티오카바모일옥시, 헤테로시클릴카보닐아미노, 헤테로시클릴티오카보닐아미노, 헤테로시클릴옥시카보닐아미노, 아실아미노, 알콕시카보닐아미노, 알콕시티오카보닐아미노, 티오아실아미노, N-헤테로시클릴카바모일아미노, N-헤테로시클릴티오카바모일아미노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 이미도일아미노, 구아니디노, N-헤테로시클릴-알콕시카보닐아미노, N-헤테로시클릴-알킬티오카보닐아미노 및 N-설포닐아미노(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 티오아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이며, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 포함하는 기에서 선택되는 약학적으로 허용 가능한 기를 나타내며, 상기 R^3기의 치환체는 알킬, 아실, 티오아실, 헤테로시클릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시알콕시, 아미노알콕시, 아미디노알콕시, 구아니디노알콕시, 아실옥시, 헤테로시클릴옥시, 알킬헤테로시클릴옥시, 히드록시알킬헤테로시클릴옥시, 아미노알킬헤테로시클릴옥시, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 카바모일옥시, 알킬카바모일옥시, 디알킬카바모일옥시, 티오카바모일, 알킬티오카바모일, 디알킬티오카바모일, 티오카바모일옥시, 알킬티오카바모일옥시, 디알킬티오카바모일옥시, 머캡토, 알킬티오, 히드록시알킬티오, 아미노알킬티오, 모노알킬아미노알킬티오, 디알킬아미노알킬티오, 아미디노알킬티오, 아실티오, 헤테로시클릴티오, 알킬헤테로시클릴티오, 히드록시알킬헤테로시클릴티오, 아미노알킬헤테로시클릴티오, 카바모일티오, 모노알킬카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 티오카바모일티오, 알킬티오카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 아미노, 모노알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소, 옥시미노, 또는 알킬이미노, 이미도일아미노, 알킬이미도일아미노, 디알킬이미도일아미노, 테트라알킬암모늄, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 알킬헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴카보닐아미노, 알킬헤테로시클릴카보닐아미노, 아실아미노, 아미디노, 모노알킬아미디노, 디알킬아미디노, 구아니디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬티오카바모일아미노, 니트로, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 아지도, 시아노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 설폰아미도, 설파모일옥시, 알킬설파모일옥시, 알킬설포닐옥시 또는 설포, 설폭시, 카복스아미도, N-모노알킬카복스아미도, N,N-디알킬카복스아미도 또는 카복시일 수 있으며(여기서, 치환체는 서로 독립적으로 1회 또는 수회 존재하고, 이들의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며, 헤테로시클릭 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이고, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다), 이러한 화합물 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 및 아미드 유도체는 항생 물질과 β-락타마아제 억제제로서 유용하다.

산소-탄소 단일 결합 또는 질소-탄소 단일 결합에 의해 결합되어 있는 약학적으로 허용 가능한 R^3기는, 예컨대 β-락탐 항생 물질 또는 β-락타마아제 억제제 분야의 통상적인 기이다. 이러한 기는, 예를 들면 문헌〔M.S. Sassiver, A. Lewis, Advances in Applied Microbiology, Ed. D. Perlman, 아카데믹 프레스 뉴욕(1970)〕 또는 미국 특허 제 5,096,899호와 같은 많은 특허에서 찾아볼 수 있다.

본 명세서 및 청구 범위에서 사용되는 " 약학적으로 허용 가능한 염" 이란 비독성 산성염과 염기성염, 그리고 양성 이온 종의 염을 포함한다. 염기성염은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 암모늄과 같은 무기염, 트리알킬아민, 알카놀아민, 아르기닌과 같은 비독성 아민, 또는 피페라진, 프로카인과 같은 시클릭 아민 및 기타 아민을 갖는 염을 포함하는데, 이들은 카복실산염을 제조하는 데 사용되어 왔다. 산성염은 히드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 등과 같은 무기 산성염, 아세테이트, 말레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 아스코르베이트, 락테이트, 푸마레이트, 타르트레이트 및 옥살레이트와 같은 유기 산성염, 그리고 아민과 함께 염을 형성하는데 사용되어온 기타 유기염을 포함한다.

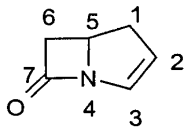
본 발명에서 사용되는 약학적으로 허용 가능한 에스테르 및 아미드 유도체는 체내에서 가수분해됨으로써 그 자체가 항생 효과를 나타내는 프로드러그로서 작용한다. 가수분해는 소화 효소의 영향하에서 주로 일어나기 때문에, 이것들을 경구 투여하는 것이 바람직하다. 가수분해가 혈액에서 일어나는 일부 경우에는 비경구 투여법을 이용할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 에스테르 및 아미드 유도체의 예로는 문헌 〔Advances in Drug Res. 17, 197(1988)〕 등과 같은

페니실린 및 세파로스포린 분야에 공지되어 사용되는 생리적으로 가수분해될 수 있는 에스테르 및 아미드가 있다. 이러한 에스테르 및 아미드 유도체는 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 기술을 통해 제조된다.

본 발명에 따른 화합물은 몇개의 비대칭 중심을 갖기 때문에, 몇가지 입체화학적 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 이성체 혼합물과 개개의 입체 이성체를 포함한다. 화학식 (I)의 가장 바람직한 화합물은 치환된 카바페넴 핵의 1R, 5S 및 6S 구성과 6-(1-히드록시에틸) 측쇄의 1'R 또는 1'S 구성을 갖는다. 또한, 비대칭 탄소 원자도 치환체 R^3에 포함될 수 있다. 본 발명은 치환체 R^3의 R 및 S 구성을 갖는 화합물을 포함한다.

본 발명은 또한 화합물 (I)의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 항생 효과를 나타내는 화합물과 조성물의 투여를 포함하는 치료법에 관한 것이다.

이러한 종류의 화합물의 용어는 간단한 속칭 명명법(일반적 기술 방법)을 이용한 근원명 " 카바페넴" 을 기초로 할 수 있다. 대안으로, 이러한 종류의 개개의 화합물을 기술하기에 더욱 적합한 케미칼 앱스트랙트 (Chemical Abstract) 방식(바이시클로 명명법)에 따른 명명법으로 기술할 수도 있다. 따라서, 실시예 부분에서는 케미칼 앱스트랙트 명명법을 사용한다.



카바페넴-명명법

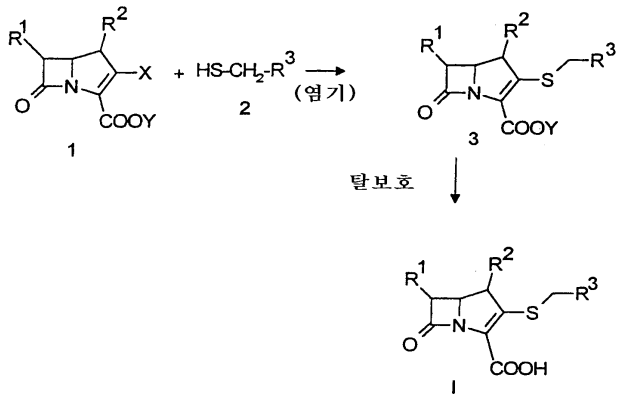
페니실린 또는 세파로스포린과 같은 전형적인 β-락탐 항생 물질은 박테리아 내성 때문에 전염병의 치료에 부분적으로 비효과적이었다. 일부 박테리아의 자연적 내성 뿐만아니라, 많은 종류의 병원성 미생물이 다량의 항생 물질의 지속적 사용을 통해 내성을 획득하게 되었다. 따라서, 스태필로코커스 오리어스(Staphylococcus aureus)의 대부분의 종은 페니실린에 대해 내성을 지니게 되었으며, 엔테로박터 클로아키(Enterobacter cloacae), 슈도모나스 에어루기노사(Pseudomonas aeruginosa) 또는 에쉐리키아 콜리(Escherichia coli)와 같은 많은 그램 음성 박테리아는 세파로스포린에 대한 내성을 획득하게 되었다.

결과적으로, 신규한 항생 물질이 지속적으로 요구되고 있다. 이러한 연구는 광범위한 활성을 갖거나 구강 활성을 갖는 항생 물질에 대해 특히 시급하다.

β-락탐에서는, 카바페넴이 가장 효과적인 종류의 화합물을 대표한다. 이것은 대부분의 페니실린 및 세파로스포린 내성 균주에 대해서도 활성을 나타낸다. 그러나, 현재 사용되는 카바페넴은 충분한 구강 활성을 지니고 있지 않기 때문에 비경구 투여한다. 구강 활성의 부족은 당해 기술 분야에 공지된 사실이며, 문헌 〔Infection 14(1986), suppl. 2, S 115〕 등에 기술되어 있다.

본 발명의 목적은 매우 광범위한 항생 효과를 지니고 구강 활성을 나타내는 신규한 종류의 카바페넴 항생 물질을 제공하는 것이다.

상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 식에 따라 편리하게 제조된다.



이와 같이, 중간 물질 3은 바람직하게는 염기의 존재하에 이탈기 X를 포함하는 출발 물질 1(상기 식 중, R^1 및 R^2는 전술한대로 정의된다)과 HS/O- 또는 HS/N-포름알데히드 아세탈 $HS-CH_2-R^3$와의 반응을 통해 제조된다(상기 식 중, R^3는 전술한대로 정의된다).

특히 염기 존재하에서는 HS/O- 또는 HS/N-포름알데히드 아세탈이 매우 반응성이 크기 때문에, 이탈기 X는 그다지 중요하지 않다. 사실상, 매우 다양한 이탈기 X를 이용하여 반응을 수행할 수 있다. 이러한 이탈기 X의 예로는 메톡시와 같은 알콕시기, 또는 메틸설포닐옥시, 트리플루오르메틸설포닐옥시 및 p-톨루엔설포닐옥시와 같은 알킬설포닐옥시기나 아릴설포닐옥시기, 또는 디메톡시포스피노일옥시나 바람직하게는 디페녹실포스피노일옥시와 같은 디알콕시포스피노일옥시기나 디아릴옥시포스피노일옥시기가 있다.

출발 물질 1의 제조예는 문헌〔Heterocycles 1984, 21, 29-40〕또는 문헌 〔Tetrahedron Lett. 1980, 21, 4221-4224〕에 기술되어 있다. 공정 1→3에서는 무기 염기 또는 유기 염기를 사용할 수 있는데, 예를 들면 칼륨 카보네이트나 캐슘 카보네이트, 또는 트리에틸아민 및 피리딘과 같은 3차 아민, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민 및 2,6-디메틸피리딘과 같은 방해 염기를 사용할 수 있다.

전술한 HS/O- 또는 HS/N-포름알데히드 아세탈의 고반응성 때문에, 반응 온도를 넓은 범위내에서 변화시킬 수 있다. 공정 1→3은 -70℃ 내지 실온 사이에서 수행하는 것이 바람직하다. 메틸렌 클로라이드나 아세토니트릴, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 비극성 또는 극성 용매가 적합하다. 공정 1→3은 상 전이 조건을 이용하여 수행할 수도 있는데, 예컨대 물, 탄소 테트라클로라이드 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 비극성 용매 및 테트라부틸암모늄 브로마이드와 같은 상 전이 촉매를 사용하는 것이다.

공정 1→3은 또한 미리 형성된 염, 바람직하게는 HS/O- 또는 HS/N-포름알데히드 아세탈 2의 알칼리염, 토알칼리염 또는 테트라알킬암모늄염을 사용하여 수행할 수 있다. 무기염을 사용할 경우, 공정 1→3을 N,N-디메틸포름아미드와 같은 극성 용매에서 염기를 추가하지 않고 수행하는 것이 바람직하다. 가용성이 더욱 큰 테트라알킬암모늄염을 사용할 경우에는, 테트라히드로푸란과 같은 극성이 더 적은 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

출발 물질 1 및 중간 물질 3의 보호기 Y는 그 자체가 유기 합성의 목적을 위해 일반적으로 사용된다고 알려진 쉽게 제거될 수 있는 라디칼이다. 이러한 종류의 보호기는 문헌〔Gunda I. Georg, " The Organic Chemistry of β-Lactams" , VCH 퍼블리셔즈 영국, 캠브리지, 1993, pp. 23-29〕등에서 찾을 수 있다.

탈보호 공정 3→1에서는, 유리 카복실산 또는 이에 대응하는 무기염이 생성된다. 특수한 경우, 공정 3→1 동안에 선택된 치환체 R^3가 동시에 변경될 수 있다. 이러한 특수한 공정의 예로는 3(Y=p-니트로벤질)의 탈보호 동안의 촉매적 가수소분해에 의한 2-아지도에톡시기 R^3의 2-아미노에톡시기로의 동시 환원을 들 수 있다.

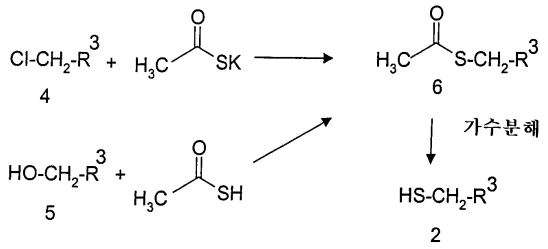
화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 필수 조건은 대응하는 HS/O- 및 HS/N-포름알데히드 아세탈 2의 유용성이다. 본 발명자들은 간단한 종류의 HS/O 포름알데히드 아세탈(R^3=비치환된 알콕시) 및 HS/N-포름알데히드 아세탈(R^3=비치환된 아실아미노)은 선행 기술에 의해 공지되어 있지 않다는 것을 알게 되었다. 따라서, 적합한 신규 포름알데히드 유도체 2를 제조하는 것 또한 본 발명의 목적이다.

2-알콕시알킬티오카바페넴은 유럽 특허 제0 010 317호에 보고되어 있다. 이것은 공지된 비치환된 2-알콕시알칸티올을 반응 물질로 하여 제조하였다. 그러나, 필요한 반응 물질인 알콕시 분자 부분에 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 HS/O 포름알데히드 아세탈(2, R^3=비치환된 알콕시)이 선행 기술에 의해 알려지지 않은 종류의 화합물이기 때문에, 이러한 방법을 통해 2-알콕시메틸티오카바페넴을 제조할 수 없었다. 이러한 종류의 반응 물질은 너무 불안정하여 실용적 가치가 없는 것으로 간주되었다(Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie., Vol. E 14a/1, G. Thieme ed., Stuttgart, 뉴욕 1991, p. 793). 이 보고서는 상기 2-알콕시메탄티올 및 2-알콕시메틸티오카바페넴-3-카복실산에 이르는 독창적인 해결에 대한 선입견으로 이루어져 있다.

초기 문헌〔Chem. Zentralbl. 1912, 1192〕에서 끓는점이 52℃/15 mm인 화합물이 메톡시메탄티올로 잘못 보고되었지만, 본 발명자들은 문헌〔Chem. Abst.〕의 이 반응 물질의 사용에 대한 더 이상의 후속 보고가 없다는 것을 알게 되었다. 메톡시메탄티올을 보고된 절차를 이용하여 제조할 수 없었으며, 완전히 다른 (4 →6 →2 또는 5 →6 →2) 순서에 따라 제조해야만 했다. 사실상, 실제의 메톡시메탄티올은 보고된 화합물보다 훨씬 더 휘발성이 크고, 대기압에서 끓는점이 51℃이다. 대응하는 HS/O 포름알데히드 아세탈을 얻을 수 없었기 때문에, 2-알콕시메틸티오카바페넴 1(R^3=메톡시)을 제조할 수 없었으며, 따라서 문헌〔Chem. Abstr.〕에도 기술되어 있지 않았다.

유사하게, 비치환된 HS/N 포름알데히드 아세탈 2(R^3=비치환된 아실아미노)는 알려지지 않은 종류의 화합물이었다. 반응 물질 2(R^3=아실아미노)가 아실아미노메틸티오카바페넴 1(R^3=아실아미노)의 제조에 필요하기 때문에, 이것 역시 선행 기술을 통해 제조할 수 없었다. 따라서, 2-아실아미노메틸티오카바페넴은 문헌 〔Chem. Abstr.〕에 기술되어 있지 않았다.

신규한 HS/O- 또는 HS/N-포름알데히드 아세탈 2는 하기 순서에 따라 편리하게 제조된다.



상기 식 중, R^3는 전술한 바와 같다. 출발 화합물 4 및 5는 공지된 것으로 공지된 절차에 따라 제조할 수 있거나, 클로로메틸 메틸 에테르(4, R^3=OCH_3) 또는 N-히드록시메틸아세트아미드(5, R^3=HN-CO-CH_3) 등의 경우에는 시판되는 것을 이용할 수 있다. 공정 4 →6은 아세토니트릴, 에테르 또는 클로로포름과 같은 극성 또는 비극성 용매에서 -70℃ 내지 실온에서 수행하는 것이 바람직하고, 공정 5 →6 역시 용매내에서 수행 가능하지만, 용매 없이(과량의 티오아세트산 사용) -30℃ 내지 +60℃에서 수행하는 것이 바람직하다. 대안으로, 시판되는 칼륨 티오아세테이트 대신에 다른 알칼리 티오아세테이트 또는 토알칼리 티오아세테이트를 사용할 수 있다.

가수분해 공정 6 →2는 염기성 또는 산성 조건을 이용하여 수행할 수 있는데, 예를 들면 물, 아세토니트릴 또는 메틸 알코올과 같은 극성 용매 중의 알칼리 히드록시드나 토알칼리 히드록시드, 또는 알칼리 알콕시드나 토알칼리 알콕시드, 바람직하게는 나트륨 히드록시드 또는 나트륨 메톡시드를 이용할 수 있다. 공정 6 →2에 적합한 산성 조건은 물 또는 메틸 알코올과 같은 극성 용매 중의 강산, 바람직하게는 염산을 사용하는 것이다. 가수분해는 -30℃ 내지 실온에서 수행하는 것이 바람직하다. HS/O- 또는 HS/N 포름알데히드 아세탈 2는 유리 상태로, 또는 알칼리염, 토알칼리염이나 테트라알킬암모늄염으로서 분리될 수 있다.

전술한 바와 같이, 현재 사용되는 카바페넴은 충분한 구강 활성을 지니지 못한다. 본 발명에 따르면, 화합물 (I)의 구강 활성은 신규한 S/O 또는 S/N 포름알데히드 아세탈기로부터 유래한다. 포름알데히드의 유사한 유도체, 즉 O/O 포름알데히드 아세탈을 페니실린, 예를 들면 머크 인덱스(11판 7484, p. 1193)에 기술되어 있는 페니실린의 피발로일옥시메틸 에스테르와 함께 사용하면 구강 흡수성을 증가시켰다. 치환체의 스페이서(spacer) 길이가 미치는 큰 영향은 세파로스포린 분야〔Journ. Antibiot. 1993, 46, 177〕에 보고되어 있으며, 여기서 구강 생체 이용률이 집중적인 연구의 표적이 되었다. 이러한 문헌 보고에서, S/S 포름알데히드 아세탈 유도체는 다른 14종의 화합물보다 우수한 것으로 밝혀졌다. 불행히도, S/S 아세탈 부분의 비극성 때문에, 아미노티아졸 세파로스포린류 고유의 슈도모나스 에어루기노사에 대한 활성은 대체로 감소되었다.

카바페넴 분야에서, 2-S/S 포름알데히드 아세탈 유도체의 구강 활성 또한 유럽 특허 제0 481 511 A2호에 보고 되었으며, 여기서는 이러한 종류의 항생 물질의 구강 활성을 제공하기 위해서는 메틸렌기가 2개의 황 원자간의 스페이서로서 적합하다는 것을 설명하고 있다.

그러나, S/O- 또는 N/O 포름알데히드 아세탈에 대한 어떠한 보고도 없었으며, 이들의 구강 생체 이용률 또는 이들의 항생 활성에 대한 어떠한 데이타도 알려져 있지 않았다. 전술한 보고된 2-S/S-포름알데히드 아세탈과 비교할 때, 본 발명에 따른, 화합물 (I)은 극성이 더 크기 때문에 임상적으로 중요한 병원균인 슈도모나스 에어루기노사에 대해서도 활성을 나타낸다.

알킬렌 부분의 스페이서 길이가 더 긴 기타 보고된 2-알콕시알킬티오카바페넴, 또는 2-아실아미노알킬티오카바페넴과 비교할 때, 화합물 (I)은 구강 흡수성 때문에 매우 바람직하다.

본 발명의 일반적인 기술에서, R^1 기는 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3 는 산소-탄소 단일 결합 또는 질소-탄소 단일 결합에 의해 분자의 잔류 부분에 결합되고, 치환 또는 비치환된 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알콕시, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴카보닐옥시, 헤테로시클릴티오카보닐옥시, 아실옥시, 티오아실옥시, 알콕시카보일옥시, 카바모일옥시, 티오카바모일옥시, 헤테로시클릴옥시카보닐옥시, 헤테로시클릴옥시티오카보닐옥시, N-헤테로시클릴카바모일옥시, N-헤테로시클릴티오카바모일옥시, 헤테로시클릴카보닐아미노, 헤테로시클릴티오카보닐아미노, 헤테로시클릴옥시카보닐아미노, 아실아미노, 알콕시카보닐아미노, 알콕시티오카보닐아미노, 티오아실아미노, N-헤테로시클릴카바모일아미노, N-헤테로시클릴티오카바모일아미노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 이미도일아미노, 구아니디노, N-헤테로시클릴-알콕시카보닐아미노, N-헤테로시클릴-알킬티오카보닐아미노 및 N-설포닐아미노(여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 티오아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이며, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 포함하는 기에서 선택된 약학적으로 허용 가능한 기를 나타내며, 상기 R^3 기의 치환체는 알킬, 아실, 티오아실, 헤테로시클릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시알콕시, 아미노알콕시, 아미디노알콕시, 구아니디노알콕시, 아실옥시, 헤테로시클릴옥시, 알킬헤테로시클릴옥시, 히드록시알킬헤테로시클릴옥시, 아미노알킬헤테로시클릴옥시, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 카바모일옥시, 알킬카바모일옥시, 디알킬카바모일옥시, 티오카바모일, 알킬티오카바모일, 디알킬티오카바모일, 티오카바모일옥시, 알킬티오카바모일옥시, 디알킬티오카바모일옥시, 머캡토, 알킬티오, 히드록시알킬티오, 아미노알킬티오, 모노알킬아미노알킬티오, 디알킬아미노알킬티오, 아미디노알킬티오, 아실티오, 헤테로시클릴티오, 알킬헤테로시클릴티오, 히드록시알킬헤테로시클릴티오, 아미노알킬헤테로시클릴티오, 카바모일티오, 모노알킬카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 티오카바모일티오, 알킬티오카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 아미노, 모노알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소, 옥시미노, 또는 알킬이미노, 이미도일아미노, 알킬이미도일아미노, 디알킬이미도일아미노, 테트라알킬암모늄, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 알킬헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴카보닐아미노, 알킬헤테로시클릴카보닐아미노, 아실아미노, 아미디노, 모노알킬아미디노, 디알킬아미디노, 구아니디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬티오카바모일아미노, 니트로, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 아지드, 시아노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 설폰아미도, 설파모일옥시, 알킬설파모일옥시, 알킬설포닐옥시 또는 설포, 설폭시, 카복스아미도, N-모노알킬카복스아미도, N,N-디알킬카복스아미도 또는 카복시일 수 있다(여기서, 치환체는 서로 독립적으로 1회 또는 수회 존재하며, 이들의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릭 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이고, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다).

바람직한 종류의 화합물 (I)의 경우, R^1 은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3 는 치환 또는 비치환된 알콕시, 헤테로시클릴옥시, 아실옥시, 카바모일옥시, N-헤테로시클릴, 아실아미노, 카바모일아미노, 이미도일아미노(여기서, 상기 알킬, 아실, 티오아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 부분은 모노시클릭이며, 3 내지 6 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 나타내며, 상기 R^3 기의 치환체는 알킬, 아실, 티오아실, 헤테로시클릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시알콕시, 아미노알콕시, 아미디노알콕시, 구아니디노알콕시, 아실옥시, 헤테로시클릴옥시, 알킬헤테로시클릴옥시, 히드록시알킬헤테로시클릴옥시, 아미노알킬헤테로시클릴옥시, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 카바모일옥시, 알킬카바모일옥시, 디알킬카바모일옥시, 티오카바모일, 알킬티오카바모일, 디알킬티오카바모일, 티오카바모일옥시, 알킬티오카바모일옥시, 디알킬티오카바모일옥시, 머캡토, 알킬티오, 히드록시알킬티오, 아미노알킬티오, 모노알킬아미노알킬티오, 디알킬아미노알킬티오, 아미디노알킬티오, 아실티오, 헤테로시클릴티오, 알킬헤테로시클릴티오, 히드록시알킬헤테로시클릴티오, 아미노알킬헤테로시클릴티오, 카바모일티오, 모노알킬카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 티오카바모일티오, 알킬티오카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 아미노, 모노알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소, 옥시미노, 또는 알킬이미노, 이미도일아미노, 알킬이미도일아미노, 디알킬이미도일아미노, 테트라알킬암모늄, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 알킬헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴카보닐아미노, 알킬헤테로시클릴카보닐아미노, 아실아미노, 아미디노, 모노알킬아미디노, 디알킬아미디노, 구아니디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬티오카바모일아미노, 니트로, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 아지도, 시아노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 설폰아미도, 설파모일옥시, 알킬설파모일옥시, 알킬설포닐옥시 또는 설포, 설폭시, 카복스아미도, N-모노알킬카복스아미도, N,N-디알킬카복스아미도 또는 카복시일 수 있다(여기서, 치환체는 서로 독립적으로 1회 또는 수회 존재하며, 이들의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릭 부분은 모노시클릭이고, 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다).

본 발명에 따른 특히 바람직한 종류의 화합물 (I)의 경우, R^1은 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2는 메틸을 나타내고, R^3는 치환된 알콕시, 아실아미노, 알킬카바모일아미노, 알콕시카바모일아미노, N-헤테로시클릴 및 이미도일아미노(여기서, 상기 알킬, 아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로 시클릴 부분은 모노시클릭이며, 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)을 나타내고, 상기 R^3기의 치환체는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 이미도일, 아미도노 및 구아니디노와 같은 염기성 기이다. 이러한 경우, 본 발명에 따른 화합물 (I)은 매우 극성이며, 양성 이온의 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 슈도모나스 에어루기노사를 포함하는 그램 음성 박테리아에 대해 특히 활성을 나타낸다.

본 발명에 따른 화합물 (I)의 선택하여 10 mg을 적용한 후 원형 감수성 테스트를 수행한 결과 하기 억제 직경을 갖는 높은 항균 활성을 나타내었다: 스태필로 코커스 오리어스(9-39 mm), 이. 콜리(27-34 mm), 이. 클로아키(23-27 mm) 및 Ps. 에어루기노사(13-26 mm). 이러한 데이타는 문헌〔Journ. Antimicrob. Chemotherapy 24, (1989), Suppl. A, 253〕에 기술된 바와 같은 임상적으로 유용한 주사 가능한 카바페넴의 데이타와 일치한다.

따라서, 이러한 신규한 항생 물질은 대표적으로 스태필로코커스 오리어스, 에쉐리키아 콜리, 엔테로박터 클로아키, 엔테로코커스(Enterococcus) 및 슈도모나스 에어루기노사와 같은 그램 양성 및 그램 음성 박테리아를 포함하는 박테리아 병원균에 대해 활성을 나타낸다.

놀랍게도, 본 발명자들은 본 발명에 따른 화합물이 엔테로박터 클로아키 및 에쉐리키아 콜리로부터 분리한 박테리아성 β-락타마아제를 강력하게 억제한다는 것을 알게 되었다. 뿐만아니라, 테스트한 모든 세프트아지딤 내성 그램 음성 병원균은 세프트아지딤과 본 발명에 따른 화합물의 배합물에 대해 감수성이 되었다. 따라서, 이러한 화합물 역시 매우 강력한 β-락타마아제 억제제이다. 니트로세핀 테스트에서, 분리된 박테리아성 효소에 대해서도 본 발명에 따른 화합물 (I)의 β-락타마아제로서의 고활성이 관찰되었다(R. Reimer, Methodicum Chimicum: Antibiotics, Vitamins and Hormones; F. Korte, M. Goto, eds., Thieme, Stuttgart, 1977, p. 11, E. Wasielewski, Arzneimittel, Vol. 4; Chemotherapeutica, Part 1, Verlag Chemie, Weinheim 1972).

본 발명에 따른 대표적인 화합물 (I)을 25 mg/kg(체중)으로 마우스에게 경구 투여한 후 높은 혈중 레벨을 관찰하였으며, 이는 구강 흡수성을 보여준다.

따라서, 본 발명은 가축과 인간의 치료 및 무생물계에 중요한 신규한 종류의 카바페넴 항생 물질 및 β-락타마아제 억제제를 제공하는 목적을 갖는다. 본 발명에 따른 화합물의 높고 광범위한 항생 물질 활성 및 β-락타마아제 억제 효능은 구강 활성과 더불어 선행 기술에서는 기대할 수 없었던 수준이었다.

본 발명에 따른 신규한 화합물은 대부분의 페니실린 및 세파로스포린 내성 박테리아와 혐기성 박테리아를 포함하는 대부분의 그램 양성 및 그램 음성 병원균에 대해 활성을 나타내는 중요한 항균 물질이다. 유리산 및 특히 알칼리염과 토금속염 또는 양성 이온종은 유용한 살균제이며, 치과 장비와 의료 장비로부터의 병원균 제거용 및 사람과 동물의 치료용으로 사용할 수 있다. 사람과 동물의 치료용으로는 그 자체가 공지되어 있고 페니실린 및 세파로스포린의 투여에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 염이 사용된다. 이러한 염들을 약학적으로 허용 가능한 액체 및 고체 부형제와 함께 알약, 정제, 캡슐, 좌약, 시럽, 엘릭서제 등과 같은 적절한 투약 단위 형태로 만들어 사용할 수 있으며, 이것들은 공지된 방법을 통해 제조할 수 있다.

신규한 화합물은 대부분의 병원성 박테리아에 대한 유용한 항생 물질이기 때문에, 사람 및 가축의 약제로 사용된다. 이것은 스태필로코커스 오리어스, 에쉐리키아 콜리, 클렙실라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae), 바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis), 살모넬라 티포사(Salmonella typhosa), 엔테로박터 클로아키, 엔테로코커스, 슈도모나스 에어루기노사 및 박테리아 프로티어스(Bacterium proteus)와 같은 그램 양성 및 그램 음성 박테리아에 의해 유발되는 전염병을 치료하는 항균 약제로서 사용할 수 있다.

항균제는 또한 동물 사료용 첨가제, 식료품이나 사료 보존용 첨가제 및 살균제로서 사용할 수 있다. 예를 들면, 의료 장비의 유해 박테리아 성장 구제 및 억제용으로 이것을 수성 제제 형태(농도 범위: 항생제 0.1 내지 100 부/용액 백만부)로 사용할 수 있고, 산업적 용도의 살균제, 예를 들면 제지 공장의 수성 페인트 및 연수의 유해 박테리아 성장 억제용으로 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 생성물은 단독으로 또는 많은 약학 제제의 다른 활성 성분과 함께 사용할 수 있다. 이러한 제제를 캡슐 형태, 또는 정제, 분말이나 액체 용액, 또는 현탁액이나 엘릭서제의 형태로 사용할 수 있다. 이것들은 경구, 정맥내 또는 근육내 투여가 가능하다.

이 제제는 위장계를 통해 흡수되기에 적합한 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 경구 투여용 정제 및 캡슐이 투약 단위 형태일 수 있으며, 시럽, 아라비아 검, 젤라틴, 솔비톨 또는 폴리비닐피롤리딘 등의 교결제, 유당, 설탕, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트, 솔비톨 또는 글리신 등의 충전재, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카 등의 윤활제, 감자 전분과 같은 정제 분해 물질, 또는 나트륨 라우릴 설페이트 등의 허용 가능한 습윤제와 같은 통상적인 약제 부형제를 포함할 수 있다. 정제는 공지된 방법을 통해 코팅할 수 있다. 경구 액체 제제는 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유화액, 시럽, 일릭서제 등의 형태일 수 있거나, 물 또는 기타 적절한 부형제를 사용하기 전의 재조성(reconstitution)용과 같은 건조 생성물로서 존재할 수 있다. 이러한 종류의 액체 제제는 공지된 첨가제를 포함할 수 있는데, 예를 들면 솔비톨 시럽, 메틸셀룰로오스, 포도당/설탕 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 알루미늄 스테아레이트 겔 등의 현탁화제, 또는 아몬드 오일, 분류된 코코넛 오일, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올 등의 수소화된 식이성 오일, 또는 메틸 p-히드록시벤조에이트 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 솔빅산 등의 방부제를 들 수 있다. 좌약류는 코코아 버터나 기타 글리세리드 등의 공지된 좌약 주약을 포함한다.

주사용 제제는 첨가 방부제와 함께 몇회의 투여량을 포함하는 앰풀 또는 용기내의 투약 단위 형태일 수 있다. 이 제제는 유성 또는 수성 부형제내의 현탁액, 용액 또는 유화액의 형태일 수 있으며, 현탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제제화용 시약을 포함할 수 있다. 선택적으로, 활성 성분은 적절한 부형제, 예를 들면 멸균된, 발열원이 없는 물 등을 사용하기 전의 환원용 분말 형태일 수 있다.

이 제제는 또한 코 점막, 인후 점막 또는 기관지 점막을 통해 흡수되기에 적합한 형태일 수 있으며, 분말, 액체 연무질, 흡입제, 사탕, 인후 페인트 등의 형태일 수 있다. 눈과 귀의 약제용의 경우, 이 제제를 액체 또는 반고체 형태로 개개의 캡슐에 넣어 사용하거나 소적 등의 형태로 사용할 수 있다. 국소적 용도의 경우, 연고, 크림, 로션, 페인트, 분말 등과 같은 소수성 부형제내로 조제할 수 있다.

본 발명에 따른 제제는 부형제 외에도 안정제, 교결제, 항산화제, 방부제, 윤활제, 현탁제, 점도 조절제 또는 감미제 등과 같은 다른 성분들을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 제제는 부형제 외에도, 치료 효과를 증대시키기 위해 실라스타틴(머크 인덱스, 11판 2275)과 같은 효소 억제제도 포함할 수 있다.

더욱 광범위한 항생 효과를 얻기 위해서, 이 제제는 또한 1종 이상의 활성 항균 성분을 포함할 수 있다. 이러한 기타 활성 성분의 예로는 항생 물질, 바람직하게는 β-락탐 항생 물질을 들 수 있으며, 예를 들면 암피실린이나 암옥시실린과 같은 페니실린, 또는 세팔렉신, 세파클로르나 세프트아지딤과 같은 세파로스포린이 있다. 이렇게 첨가된 통상적인 β-락탐 항생 물질과 함께, 본 발명에 따른 활성 성분은 항균제 및 박테리아성 β-락타마아제의 억제제로서 작용한다.

수의약의 경우, 이 제제를 예를 들면 장기 작용성 또는 급속 방출성 부형제내의 유중(intramammary) 제제로 조제할 수 있다. 투여량은 피검체의 상태 및 숙주의 체중, 그리고 투여 방법 및 빈도에 상당히 의존적이다. 일반적으로, 매일 1회 이상 투여할 경우, 1일 경구 투여량은 피검체 체중(kg)당 약 10 내지 약 200 mg의 활성 성분을 포함한다. 성인의 바람직한 1일 투여량은 체중(kg)당 약 20 내지 120 mg의 활성 성분이다.

본 발명에 따른 제제는 다양한 단위 투약 형태로 투여할 수 있는데, 예를 들면 경구 섭취가 가능한 고체나 액체 투약 형태가 있다. 이 제제는 단위 투여량당 0.1 내지 99%의 활성 물질을 고체나 액체 형태로 포함할 수 있다. 바람직한 범위는 약 10 내지 60%이다. 이 제제는 통상 15 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 포함하지만, 일반적으로 약 250 내지 1000 mg 범위의 투여량을 사용하는 것이 바람직하다. 비경구 투여의 경우, 단위 투약은 보통 멸균 수용액내의 순수한 화합물이나 용해될 수 있는 가용성 분말 형태이다.

하기 실시예는 본 발명에 따른 생성물, 방법, 제제 및 치료 방법을 설명한다.

실시예

실시예 1

메톡시메탄티올

0℃에서, 5.2 N의 수산화나트륨 수용액(7.7 ml, 40 mmol)에 메톡시메틸 티오아세테이트(2.40 g, 20 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 30분 후, 이렇게 얻은 황색 용액에 5 N의 수성 염화수소(4.0 ml, 20 mmol)를 첨가하였는데, 이 때 유성층이 분리되었다. 0℃에서 염화나트륨으로 수성층을 포화시킨 후, 유성층을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음, 여과물을 대기압에서 증류시켜서 끓는점 51℃의 무색 액체를 얻었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 2.0(t, 1H, J=12 Hz), 3.4(s, 3H), 4.8(d, 2H, J=12 Hz) ppm.

대안으로, 두층의 혼합물을 중수소 클로로포름으로 추출하였다. 이렇게 한 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음, 냉장고에 보관하였다. 이것은 순수한 표제 화합물(1.17 g, 80%)을 포함하였다. 이 용액을 2 N 수산화나트륨 수용액(7.5 ml, 15 mmol)으로 추출하고, 이 추출물을 즉시 고진공하에서 동결 건조시켜서 무색의 고체 형태로 나트륨 메톡시메틸티올레이트를 얻었다.

실시예 2

2-(아지도에틸옥시)메탄티올

-10℃에서, 2-아지도에탄올(2.0 g, 23 mmol)과 트리옥산(0.74 g, 8.2 mmol)의 혼합물에 무수 염화수소를 주입하였다. 1.5 시간 후, 고체가 액화되었다. 장치에 질소를 유입하자, 이 혼합물은 (2-아지도에틸) 클로로메틸 에테르가 되었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 3.5(m, 2H), 3.9(m, 2H), 5.5(s, 2H) ppm.

0℃에서, 무수 에테르(7.5 ml) 중의 교반된 칼륨 티올아세테이트 현탁액(2.63 g, 23 mmol)에 (2-아지도에틸) 클로로메틸 에테르(미정제 생성물, 23 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 여과를 통해 불용성 물질을 제거한 다음, 여과물을 진공하에서 증발시켜서 오렌지색 액체를 얻었다. 이것을 단로(short path) 증류 장치와 안전막을 이용하여 고진공(0.002 mm)에서 증류시켰다. 끓는점이 80 내지 90℃/0.002 mm인 순수한 (2-아지도에톡시)메틸 티올아세테이트를 65% 수율로 연황색의 액체 형태로 얻었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 2.38(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.61(m, 2H), 5.10(s, 2H) ppm.

0℃에서, 0.20 N NaOH 수용액(121 ml, 24.2 mmol)에 테트라히드로푸란(5 ml) 중의 (2-아지도에톡시)메틸 티올아세테이트 용액(848 mg, 4.84 mmol)을 교반하면서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이렇게 한 용액을 에테르(100 ml)로 세정한 다음, 0℃에서 1.0 N HCl 수용액(19.4 ml)으로 pH 6까지 산성화시켰다. 그 후, 이 수용액을 에테르 분획(50 ml)으로 2회 추출하였다. 합한 에테르 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하(13 mm)에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻은 미정제 생성물을 헥산-에테르(9:1)를 이용하여 실리카 겔(200-63 ㎛, 23 g)상에서 크로마토그래피하고 13 mm에서 건조시킨 후 무색의 표제 화합물을 47%의 수율로 얻었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 2.0(t, 2H, =10 Hz), 3.4(t, 2H, J=6 Hz), 3.7(t, 2H, J=6 Hz), 4.8(d, 2H, J=10 Hz) ppm.

실시예 3

(2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메탄티올

0℃에서, 무수 테트라히드로푸란(5 ml) 중의 교반된 나트륨 하이드라이드 현탁액(310 mg, 13 mmol)에 무수 THF(2 ml) 중의 1-아지도-2-메틸-2-프로판올 용액(1.15 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 수소 증발이 멈추면, 0℃에서 연황색 용액에 무수 헥사메틸포스포러스 트리아미드(3 ml)와 클로로메틸 메틸 에테르(1.14 ml, 15 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10% NaCl 수용액(40 ml)에 붓고, 에테르 2분획(150 ml, 50 ml)으로 2회 추출하였다. 합한 에테르 층을 10% NaCl(50 ml)과 포화 NaCl(50 ml)로 2회 세정하였다. 에테르 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공(13 mm)하에서 용매를 제거하여 포름알데히드(2-아지도-1,1-디메틸에틸)메틸 아세탈을 얻었다(1.41 g, 89%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.28(s, 6H), 3.22(s, 2H), 3.39(s, 3H), 4,74(s, 2H) ppm.

0℃에서, 무수 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 포름알데히드 (2-아지도-1,1-디메틸에틸) 메틸 아세탈(1.35 g, 8.47 mmol)의 교반 용액에 1 M 보론 트리클로라이드 용액(3.64 ml, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여 (2-아지도-1,1-디메틸에틸) 클로로메틸 에테르 용액을 얻었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.36(s, 6H), 3.24(ABq, 2H), 5.60(s, 2H) ppm.

0℃에서, 무수 메틸렌 클로라이드(8 ml) 중의 분말화된 고체 칼륨 티오아세테이트 현탁액(1.28 g, 11.3 mmol)에 (2-아지도-1,1-디메틸에틸) 클로로메틸 에테르(1.23 g, 7.53 mmol)를 함유하는 상기 용액(8.0 ml) 교반하면서 첨가하고, 이렇게 하여 얻은 현탁액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이렇게 얻은 혼합물을 메틸렌 클로라이드(80 ml)로 희석시키고 물 분획(각 30 ml)으로 3회, 포화 NaCl(30 ml)로 1회 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공(13 mm)하에서 용매를 제거하여 미정제 (2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메틸 티오아세테이트(1.30 g, 85%)를 얻었다. 이것을 헥산-에테르(4:1)를 이용하여 실리카 겔(40-60 ㎛)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 순수한 (2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메틸 티오아세테이트(0.81 g, 53%)를 무색의 액체 형태로 얻었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.28(s, 6H), 2.37(s, 3H), 3.21(s, 2H), 5.02(s, 2H).

0℃에서, 교반된 0.1 N 수산화나트륨 용액(25 ml, 2.5 mmol)에 THF(0.5 ml)에 용해된 (2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메틸 티오아세테이트(102 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 이 용액을 에테르(15 ml)로 세정한 다음, 0℃에서 1N HCl(1.8 ml, 1.8 mmol)로 pH 6 내지 7까지 산성화시켰다. 이 용액을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 분리용 깔대기로 옮겼다. 3분 동안 진탕시킨 후, 유기층을 모으고, 수성층을 에테르 분획(8 ml)으로 2회 재추출하였다. 합한 에테르층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공(13 mm)하에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 연황색 액체 형태로 얻었다(67 mg, 83%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.28(s, 6H), 2.18(t, 1H, J=10 Hz), 3.23(s, 2H), 4.73(d, 2H, J=10 Hz) ppm.

실시예 4

N-(머캡토메틸)-아세트아미드

N-(히드록시메틸)-아세트아미드(13.4 g, 0.15 mol) 및 티오아세트산(14.3 g, 0.188 mol)을 40℃에서 3일 동안 가열하였다. 이렇게 한 혼합물을 톨루엔-에틸 아세테이트(4:1 및 1:1)로 실리카 겔(63-200 ㎛, 700 g)상에서 크로마토그래피하여 녹는점이 93 내지 94℃인 순수한 결정체의 아세트아미도메틸 티올아세테이트(14.2 g, 64%)를 얻었다.

아세트아미도메틸 티올아세테이트(1.47 g, 10 mmol)을 무수 메탄올(1.8 ml) 중의 2.0 N 염화수소에 용해시킨 용액을 실온에서 3.5 시간 동안 방치하였다. 이것을 무수 메탄올(1.8 ml) 중의 2 N 나트륨 메톡시드 용액으로 중성화(pH=7)시켰다. 침전된 염화나트륨을 여과를 통해 제거하고 여과물을 진공하에서 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔(63-200 ㎛, 30 g)상에서 크로마토그래피하여 순수한 표제 화합물(0.70 g, 67%)을 얻었다. 이것을 아르곤하의 -30℃에 두었다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.95(s, 3H), 2.38(t, 1H, J=9 Hz), 4.28(dd, 2H, J=9 Hz), 6.81(광폭 시그날, 1H) ppm.

실시예 5

2-아지도-N-(머캡토메틸)-아세트아미드

0℃에서, 2-아지도-아세테이트(1.40 g, 14 mmol), 30% 수성(메탄올 없음) 포름알데히드(1.40 g, 14 mmol) 및 1.0 N 수성 KOH(0.28 ml, 0.28 mmol)의 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1.0 N 수성 HCl을 첨가한 다음(pH=7), 이 혼합물을 진공하에서 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(50 ml)에 현탁시키고, 용액을 황산마그네슘으로 건조시켜서 여과한 다음, 여과물을 농축시켜서 부피가 5 ml이 되게 하였다. 에틸 아세테이트로 실리카 겔(63-200 ㎛, 18 g)상에서 크로마토그래피하여 2-아지도-N-(히드록시메틸)-아세트아미드를 무색의 오일 형태로 얻었으며, 수율은 90%였다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 3.6(광폭 시그날, 1H), 4.0(s, 2H), 4.8(d, 2H, J=6 Hz), 7.3(광폭 시그날 1H) ppm.

-10℃에서, 2-아지도-N-(히드록시메틸)-아세트아미드(650 mg, 5 mmol)에 옥살릴 클로라이드(635 mg, 5 mmol)를 첨가하였다. 10분 후 기체 증발이 멈추었다. 이 혼합물을 $CDCl_3$로 희석시켰다. NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 4.1(s, 2H), 5.2(d, 2H, J=10 Hz), 7.3(광폭 시그날, 1H) ppm. NMR은 2-아지도-N-(클로로메틸)-아세트아미드와 일치한다(수율 75%).

0℃에서, $CDCl_3$ (4 ml) 중의 미정제 2-아지도-N-(클로로메틸)-아세트아미드(715 mg) 용액에 칼륨 티오아세테이트(520 mg, 4.6 mmol)를 첨가하고, 이 현탁액을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 클로로포름(50 ml)으로 희석시킨 다음, 이 용액을 물 분획(15 ml), 염수(10 ml)로 2회 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에서 용매를 증발시켜서 비결정 고체(530 mg)를 얻었다. 이것을 톨루엔-에틸 아세테이트(2:1)를 이용하여 실리카 겔(63-200 ㎛)상에서 크로마토그래피하여 순수한 (2-아지도아세트아미도)메틸 티올아세테이트 400 mg을 얻었다(수율 56%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 2.4(s, 3H), 4.0(s, 2H), 4.7(d, 2H, J=7 Hz), 7.2(광폭 시그날, 1H) ppm.

순수한 (2-아지도아세트아미도)메틸 티올아세테이트(56 mg, 0.28 mmol)를 무수 메탄올(0.6 ml, 1.1 mmol) 중의 1.8 N HCl에 용해시키고, 이 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이것을 무수 메탄올(0.46 ml, 1.03 mmol) 중의 2.2 N 나트륨 메톡시드로 중성화시켰다(pH=6). 침전된 염화나트륨을 여과를 통해 제거하고 여과물을 DMF-d_6 (0.7 ml)로 희석시킨 다음, 진공(15 mm) 및 마지막에는 고진공(0.001 mm)하에서 메탄올을 제거하였다. DMF-d_6 용액을 -80℃에 두었다. NMR 스펙트럼 분석은 표제 화합물임을 보여주었다(수율 56%, 내부 표준으로서 벤젠 10 μℓ을 이용하여측정함). NMR 스펙트럼(DMF-d_6): 2.9(광폭 시그날, 1H), 3.95(s, 2H), 4.38(dd, 2H), 8.9(광폭 시그날, 1H) ppm.

실시예 6

1-에틸-4-(머캡토메틸)-피페라진-2,3-디온

30% 수성(메탄올 없음) 포름알데히드(15 mmol) 중의 1-에틸피페라진-2,3-디온 용액(2.13 g, 15 mmol)에 칼륨 히드록시드(150 mg, 2.7 mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 50℃에서 7일 동안 교반하였다. 이것을 5 N 염산 수용액(50 μℓ)으로 pH가 7이 되도록 중성화시켰다. 이 혼합물을 15 mm에서 증발시킨 다음, 고진공(0.001 mm)하에서 건조시켜서 1-에틸-4-(히드록시메틸)-피페라진-2,3-디온을 무색의 고체 형태로 얻었다(수율 100%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.15(광폭 시그날, 1H), 1.15(t, 3H, J=7 Hz), 3.47(q, 2H, J=7 Hz), 3.54(m, 2H), 3.68(m, 2H), 4,88(s, 2H) ppm.

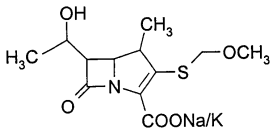
-10℃에서 1-에틸-4-(히드록시메틸)-피페라진-2,3-디온(156 mg, 0.906 mmol)에 옥살릴 클로라이드(78 μℓ, 0.906 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 -10℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 기체 증발은 30분 후에 멈추었다. 이 반응 혼합물을 고진공하에서 건조시켜서 1-(클로로메틸)-4-에틸-피페라진-2,3-디온을 얻었다(수율 100%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.15(t, 3H, J=7 Hz), 3.42(q, 2H, J=7 Hz), 3.65(광폭 시그날, 4H), 5.30(s, 2H) ppm.

0℃에서, $CDCl_3$ (1 ml) 중의 미정제 1-(클로로메틸)-4-에틸-피페라진-2,3-디온 용액(170 mg, 0.9 mmol)에 고체 칼륨 티오아세테이트(123 mg, 1.08 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 이 혼합물을 원심 분리하여 상청액을 모았다. 잔사 고체(KCl)를 $CDCl_3$ (2 ml)로 세정한 다음, 유기 용액을 합하고 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔사를 클로로포름-메탄올(19:1)을 이용하여 실리카 겔(6 g, 63-200 ㎛)상에서 크로마토그래피하여 백색의 고체 형태로 1-(아세틸티올메틸)-4-에틸-피페라진-2,3-디온을 얻었다(총 수율 44%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.22(t, 3H, J=7 Hz), 2.44(s, 3H), 3.48(q, 2H, J=7 Hz), 3.4-3.7(m, 4H), 4.95(s, 2H) ppm.

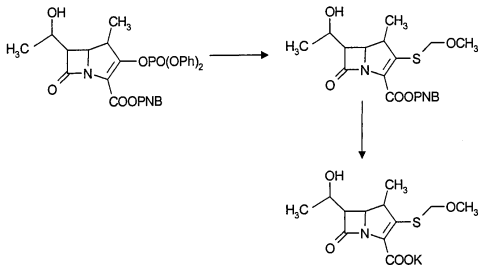
1-(아세틸티오메틸)-4-에틸-피페라진-2,4-디온(74 mg, 0.32 mmol)을 메탄올 (0.56 ml, 1.2 mmol) 중의 1.95 N HCl에 용해시킨 다음, 이 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 무수 메탄올(0.54 ml, 1.2 mmol) 중의 2.24 N 나트륨 메톡시드로 중화시켜서 pH가 6이 되게 하였다. 침전된 염화나트륨을 여과를 통해 제거하고 여과물을 진공에서 증발시킨 다음, 잔사를 0.001 mm에서 건조시켰다. 이것을 클로로포름-메탄올(19:1)을 이용하여 실리카 겔(2.0 g, 63-200 ㎛)상에서 크로마토그래피하여 무색의 고체 형태로 표제 화합물을 얻었다(수율 80%). NMR 스펙트럼($CDCl_3$): 1.23(t, 3H, J=7 Hz), 2.43(광폭 시그날, 1H), 3.55(q, 2H, J=7 Hz), 3.67(광폭 시그날, 4H), 4.60(광폭 시그날, 2H) ppm.

실시예 7

나트륨 또는 칼륨 (4R,5S,6S)-6-((1'R)-히드록시에틸)-3-(메톡시메틸티오)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕 헵트-2-엔-카복실레이트(1a)



p-니트로벤질(4R,5S,6S)-6-((1'R)-히드록시에틸)-3-(메톡시메틸티오)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-카복실레이트



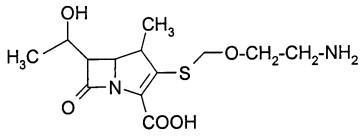
-50℃에서, 무수 디메틸 포름아미드(15 ml) 중의 p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-(디페닐옥시포스피노일옥시)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-카복실레이트(892 mg, 1.5 mmol) 용액에 $CDCl_3$ (3 ml) 중의 메톡시메탄티올 용액(152 mg, 1.95 mmol)을 첨가한 다음, 디이소프로필에틸아민(334 ㎕, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 0℃에 도달하게 하였다. 0℃에서 2 시간이 경과하면, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300 ml)로 희석시키고, 이 용액을 실온에서 5분 동안 방치하였다. 이어서, 이 용액을 10% K_2CO_3 수용액(125 ml), 3 분획의 물(각 100 ml) 및 염수(100 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에서 용매를 제거하였다. 톨루엔 에틸 아세테이트(2:1 및 1:1)를 이용하여 잔사를 실리카 겔(50 g, 63-200 ㎛)상에서 크로마토그래피하여 연황색 비결정 고체 형태로 표제 화합물을 얻었다(수율 78%). IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600, 3050, 2900, 1770, 1710, 1605, 1520, 1345, 1210, 1135, 1080 cm^{-1}.

칼륨 (4R,5S,6S)-6-((1'R)-히드록시에틸)-3-(메톡시메틸티오)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

0℃에서, 에틸 아세테이트(30 ml)와 물(12 ml) 중의 $KHCO_3$ (85 mg, 0.85 mmol)의 두층 혼합물에서 미리 수소화시킨 탄소상의 10% 팔라듐(750 mg)에 에틸 아세테이트(10 ml) 중의 p-니트로벤질(4R,5S,6S)-6-((1'R)-히드록시에틸)-3-(메톡시메틸티오)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트 용액(479 mg, 1.13 mmol)을 주사기를 이용하여 첨가하였다. 그 후, 이 혼합물을 대기압, 0℃에서 수소화시켰다. 70분 후, 수소(70 ml)의 소모는 매우 느려졌다. 촉매를 추가로 첨가하고(150 mg), 100분 동안 더 수소화시켰다. 수소(50 ml)가 더 소모되었다. 촉매를 여과를 통해 제거하고, 에틸 아세테이트(5 ml)와 물(2 ml)로 세정한 다음, 여과물을 분리용 깔대기에 옮겼다. 수성층을 모으고, 유기층을 물(3 ml) 중의 $KHCO_3$ 용액(28 mg, 0.28 mmol)으로 추출하였다. 잔류 에틸 아세테이트를 제거하기 위해 합한 수용액을 분리한 다음, 고진공(0.001 mm)하 -30℃에서 동결 건조시켜서 순수한 표제 화합물을 백색의 분말 형태로 얻었다(수율 50%). UV 스펙트럼(물): λ_{max} =292 nm(ε=8000). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준 $Me_3SiCD_2CD_2COONa$): 1.21(d, 3H, J=7 Hz), 1.31(d, 3H, J=6 Hz), 3.43(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.52(m, 1H), 4.2-4.3(m, 2H), 4.76 및 5.03(ABq, J=8 Hz, S-CH_2-O) ppm.

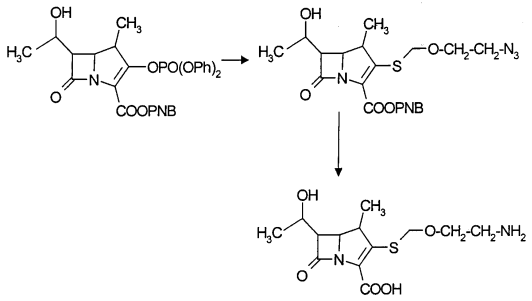
실시예 8

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b)



p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2-아지도에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-카복실레이트

실시예 7에 기술된 절차에 따라, (2-아지도에톡시)메탄티올을 사용하여 톨루엔-에틸 아세테이트(1:1)로 크로마토그래피한 후, 표제 화합물 p-니트로벤질 에스테르를 연황색의 비결정 고체 형태로 80%의 수율로 얻었다. IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600, 3050, 2900, 2100(N3), 1770, 1710, 1610, 1520, 1350, 1210, 1140, 1085 cm^{-1}.



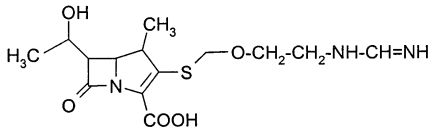
(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(양성 이온 형태)

0℃에서, 탄소상의 10% 팔라듐(700 mg)을 에틸 아세테이트(30 ml)와 물(15 ml)의 두층 혼합물에서 미리 수소화시키고, 0℃에서 에틸 아세테이트(10 ml) 중의 p-니트로벤질 (4R,5S,6S)-3-((2-아지도에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트 용액(422 mg, 0.884 mmol)을 주사기를 통해 첨가하였다.

0℃, 대기압에서 가수소분해한 지 65분이 경과하자, 수소(70 ml)의 소모가 느려졌다. 촉매(100 mg)를 추가로 첨가하고, 0℃에서 75분 동안 더 수소화시켰다. 수소(35 ml)가 더 흡수되었다. 촉매를 여과를 통해 제거하고, 에틸 아세테이트(5 ml)과 물(3 ml)로 세정한 다음, 여과물을 분리용 깔대기에 옮겼다. 수성층을 모으고, 유기층을 냉수(3 ml)로 추출하였다. 잔류 에틸 아세테이트를 제거하기 위해 합한 수용액을 분리한 다음, 고진공(0.001 mm)하 -30℃에서 동결 건조시켜서 표제 화합물을 백색의 분말 형태로 얻었으며, 수율 68%였다. UV 스펙트럼(물): λ_{max} =292 nm(ε = 8000). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준 $Me_3SiCD_2CD_2COONa$): 1.21(d, 3H, J=7 Hz), 1.30(d, 3H, J=6 Hz), 3.23(m, 2H), 3.48(dd, 1H), 3.55(m, 1H), 3.70 및 3.93(2m, 2H), 4.26(복합 시그날, 2H), 4.78 및 5.17(ABq, 2H, J=11 Hz, S-CH_2-O) ppm.

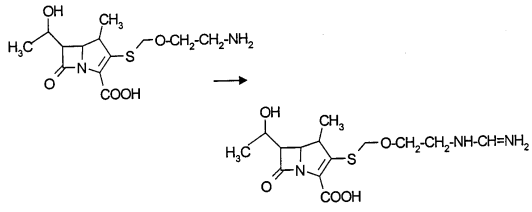
실시예 9

(4R,5S,6S)-3-((2-포름이미도일아미노)에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1c)(양성 이온 형태)



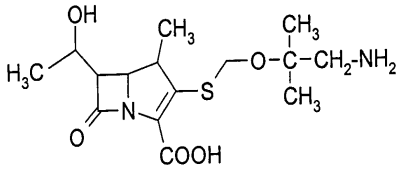
0℃에서, 물(0.18 ml) 중의 (4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산 용액(4.7 mg, 13.8 μmol)에 0.5 N $KHCO_3$ (83 μℓ, 41 μmol)를 첨가한 다음, 고체 에틸 포름이미데이트 히드로클로라이드(4.5 mg, 41 μmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30분 후, 추가의 0.5 N $KHCO_3$ (55 μℓ, 28 μmol)과 에틸 포름이미데이트 히드로클로라이드(3.0 mg, 28 μmol)를 첨가하고(pH=8), 이 반응 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 마지막으로, 0.5 M 칼륨 카보네이트 용액(9 μℓ, 45 μmol)을 첨가한 다음, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다.

0℃에서, 물을 용리액으로 사용하여 도우웩스 50W x 4(0.5 g, Na^+-사이클)를 포함하는 이온 교환 컬럼에 이 용액을 천천히 통과시켜서 정제하였다. 12개의 분획(0.5 ml)을 취해서 TLC(역상 실리카 겔 RP-18, 물-아세토니트릴(3:1))로 분석하였다. 이 분획들을 포함하는 생성물을 합한 후, 고진공하에서 증발시켜서 아세토니트릴을 제거하였다. 이렇게 얻은 수용액을 0.001 mm에서 동결 건조하여 표제 화합물을 무색의 비결정질 고체 형태로 얻었으며, 수율은 31%였다. UV 스펙트럼(물): λ_{max} =292 nm(ε =8000). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준: $Me_3SiCD_2CD_2COONa$): 1.21(d, 3H, J=7 Hz), 1.30(d, 3H, J=6 Hz), 3.4-4.0(m, 6H), 4.2-4.3(m, 2H), 4.71 및 5.71(ABq, 2H, J=7 Hz), 7.8(d, 1H, J=3 Hz).



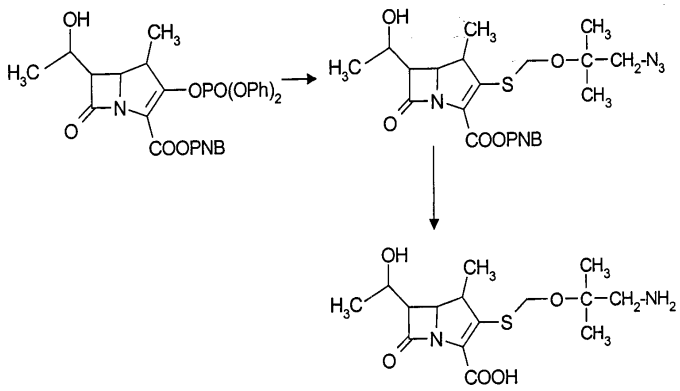
실시예 10

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노-1,1-디메틸에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1d)



p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕-헵트-2-엔-2-카복실레이트

실시예 7에 기술된 절차에 따라, (2-아지도-1,1-디메틸에톡시)메탄티올을 사용하여 톨루엔-에틸 아세테이트(2:1)로 크로마토그래피한 후 연황색의 비결정질 고체 형태로 표제 화합물 p-니트로벤질 에스테르를 제조하였고, 수율은 72%였다. IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600, 3025, 2990, 2105(N_3), 1775, 1710, 1610, 1525, 1350, 1210, 1135, 1055 cm^{-1}.

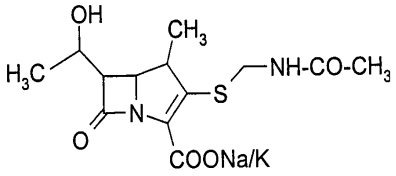


(4R,5S,6S)-3-((2-아미노-1,1-디메틸에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(양성 이온 형태)

실시예 8에 기술된 절차에 따라, p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2-아지도-1,1-디메틸-에톡시)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕-헵트-2-엔-2-카복실레이트의 가수소분해를 통해 무색의 동결 건조된 분말로서 25%의 수율로 표제 화합물을 제조하였다. UV 스펙트럼(물): λ_{max} =292 nm(ε=8000).

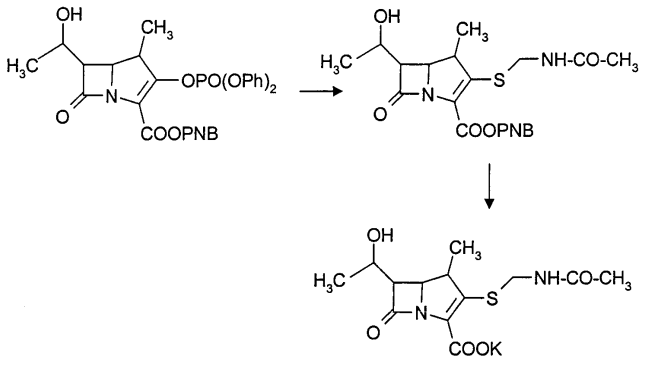
실시예 11

나트륨 또는 칼륨 (4R,5S,6S)-3-(아세트아미도메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트(1e)



p-니트로벤질 (4R,5S,6S)-3-(아세트아미도메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

실시예 7에 기술된 절차에 따라, N-(머캡토메틸)-아세트아미드를 사용하여 에틸 아세테이트로 크로마토그래피한 후 연황색의 비결정질 고체 형태로 36% 수율로 표제 화합물 p-니트로벤질 에스테르를 제조하였다. IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600(OH), 3430(NH), 3050, 2950, 1770(β-lact C=O), 1705(에스테르 C=O), 1675(아미드 I), 1605, 1525(NO_2), 1505(아미드 II), 1350(NO_2), 1210, 1135 cm^{-1}.

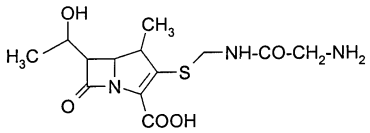


칼륨 (4R,5S,6S)-3-(아세트아미도메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

실시예 7에 기술된 절차에 따라, p-니트로벤질 에스테르를 가수소분해하고 동결 건조시켜서 백색 분말 형태로 54% 수율로 표제 화합물을 얻었다. UV 스펙트럼(물): λ_{max} =294 nm(ε=8000). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준: $Me_3CD_2CD_2COONa$): 1.31(d, 3H, J=7 Hz), 1.30(d, 3H, J=6 Hz), 2.01(s, 3H), 3.42-3.48(2m, 2H), 4.20-4.25(2m, 2H), 4.36 및 4.66(ABq, 2H, J=14 Hz, S-CH_2-N) ppm.

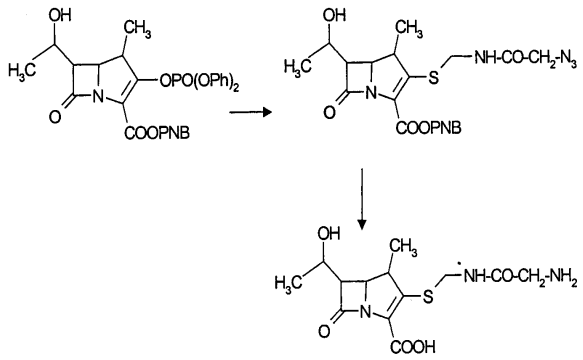
실시예 12

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노아세트아미도)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1f)



p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2-아지도아세트아미도)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

실시예 7에 기술된 절차에 따라, 2-아지도-N-(머캡토메틸)-아세트아미드를 사용하여 톨루엔-에틸 아세테이트(1:1) 및 에틸 아세테이트로 크로마토그래피한 후 연황색의 비결정질 고체 형태로 63% 수율로 표제 화합물 p-니트로벤질 에스테르를 제조하였다. IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600(OH), 2900(NH), 2100(N_3), 1770(β-락탐 C=O), 1705 및 1695(에스테르 및 아미드 I), 1600(C=C), 1520(NO_2 및 아미드 II), 1350(NO_2), 1205, 1130 cm^{-1}.

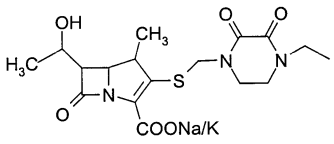


(4R,5S,6S)-3-((2-아세트아미도)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(양성 이온 형태)

실시예 8에 기술된 절차에 따라, p-니트로벤질 에스테르를 가수소분해하고 동결 건조시켜서 백색 분말 형태로 53% 수율로 표제 화합물을 얻었다. UV 스펙트럼(물): λ_{max} =292 nm(ε=8000). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준: $Me_3CD_2CD_2COONa$): 1.21(d, 3H, J=7 Hz), 1.30(d, 3H, J=6 Hz), 3.5(복합 시그날, 2H), 3.77(s, 2H), 4.25(복합 시그날, 2H), 4.41 및 4.72(ABq, 2H, J=14 Hz, S-CH_2-N) ppm.

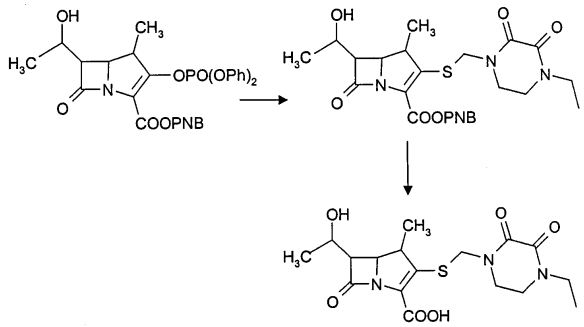
실시예 13

나트륨 또는 칼륨(4R,5S,6S)-3-((2,3-디옥소-4-에틸-피페라지닐)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트(1g)



p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2,3-디옥소-4-에틸-피페라지닐)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

-50℃에서, 무수 디메틸 포름아미드(1.5 ml) 중의 p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-(디페닐옥시포스피노일옥시)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트 용액(118 mg, 0.2 mmol)에 $CDCl_3$ (1.2 ml) 중의 1-에틸-4-(머캡토메틸)-피페라진-2,3-디온 용액(49 mg, 0.26 mmol)과 디이소프로필에틸아민(44 μℓ, 0.26 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에 도달하게 하였다. 0℃에서 3 시간이 경과한 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석시키고 이 용액을 실온에서 5분 동안 방치하였다. 그 후, 이 용액을 10% K_2CO_3 수용액(20 ml)과 염수(20 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에서 용매를 제거하였다. 클로로포름-메탄올(9:1)을 이용하여 실리카 겔(4 g, 63-200 ㎛)상에서 잔사를 크로마토그래피하여 연황색 비결정질 고체 형태로 표제 화합물 p-니트로벤질 에스테르를 얻었다(수율: 89%). IR 스펙트럼(CH_2Cl_2): 3600, 3050, 2900, 1770, 1710(shoulder), 1685, 1605, 1520, 1345, 1200, 1135 cm^{-1}.



칼륨(4R,5S,6S)-3-((2,3-디옥소-4-에틸-피페라지닐)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트

0℃에서, 에틸 아세테이트(4 ml)와 물(3 ml) 중의 $KHCO_3$(10.6 mg, 0.106 mmol)의 두층 혼합물에서 미리 수소화시킨 탄소상의 10% 팔라듐(90 mg)에 에틸 아세테이트(4 ml) 중의 p-니트로벤질(4R,5S,6S)-3-((2,3-디옥소-4-에틸-피페라지닐)메틸티오)-6-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실레이트 용액(76 mg, 0.14 mmol)을 주사기를 이용하여 첨가하였다. 그 후, 이 혼합물을 대기압, 0℃에서 수소화시켰다. 70분 후, 수소(10.8 ml)의 소모는 매우 느려졌다. 촉매(30 mg)를 추가로 첨가하고, 45분 동안 더 수소화시켰다. 수소(6.6 ml)가 더 소모되었다. 촉매를 여과를 통해 제거하고, 에틸 아세테이트(2 ml)과 물(1 ml)로 세정한 다음, 여과물을 분리용 깔대기에 옮겼다. 수성층을 모으고, 유기층을 물(1 ml) 중의 $KHCO_3$ 용액(3.6 mg, 0.036 mmol)으로 추출하였다. 잔류 에틸 아세테이트를 제거하기 위해 합한 수용액을 분리한 다음, 고진공(0.001 mm)하-30℃에서 동결 건조시켜서 순수한 표제 화합물을 백색의 분말 형태로 얻었다(수율 65%). UV 스펙트럼(물): λ_{max} = 292 nm(ε =8000), 222 nm(ε =11200). NMR 스펙트럼(D_2O)(내부 표준 $Me_3CD_2CD_2COONa$): 1.1-1.3(m, 6 H), 1.30(d, 3H, J=6 Hz), 3.50(m, 6H), 3.4-3.8(m, 8H), 4.18(m, 1H), 4.25(m, 1H), 4.30 및 5.30(ABq, 2H, J=14 Hz, N-CH_2-S) ppm.

실시예 14

생물학적 활성

1. 시험관내 항균 활성

표 1은 대표적인 항생 물질 10 μg을 조사한 후의 억제 직경(mm)을 나타낸다(플레이트 테스트 결과). 이 테스트는 10 ml의 딥코 영양 아가를 함유하는 멸균 폴리프로필렌 접시(직경: 8.5 cm)에서 수행하였다. 37℃에서 18 시간 후 억제 효과를 기록하였다(접종물: 약 10^{-5} 세포).

[표 1]

	1b	1c	1e	1f
스태필로코커스 오리어스 DSM 1104	39	39	36	33
스태필로코커스 오리어스 내성	35	35	32	30
스태필로코커스 오리어스 25768	28	26	27	25
스태필로코커스 오리어스 인스브릭	9	8	-	12
에쉐리키아 콜리DSM 1103	30	30	32	27
에쉐리키아 콜리 TEM 1	33	33	34	33
엔테로박터 클로아키 DSM 30054	26	25	27	23
엔테로코커스	21	21	18	20
슈도모나스 에어루기노사 DSM 1117	27	25	16	18
슈도모나스 에어루기노사 내성	17	13	-	14

2. 분리된(세포 유리) 효소에 대한 β-락타마아제 억제 활성

표 2는 니트로세핀 방법을 통해 측정한 본 발명에 따른 대표적인 화합물의 β-락타마아제 억제 활성(몰/리터)을 나타낸다. 효소와 억제제를 15분 간 미리 항온처리한 후, 37℃에서 1 cm UV 셀을 이용하여 IC_{50} 값을 측정하였다.

[표 2]

IC50(몰/리터)

화합물	E. 콜리 TEM 1 유래의페니실리나아제	엔테로박터 클로아키 유래의β-락타마아제
1a	2×10^{-7}	4×10^{-9}
1b	5.5×10^{-7}	8.5×10^{-9}
1e	3×10^{-7}	6×10^{-9}

3. 내성 박테리아에 대한 β-락타마아제 억제 활성

표 3은 대표 화합물 1a(칼륨염)이 있는 경우와 없는 경우의 세프트아지딤(CAZ)의 항균 활성(MIC, μg/ml)을 나타낸다.

[표 3]

박테리아 균주	효소	CAZ(μg/ml)	CAZ+1a(μg/ml)
E. 클로아키 EB 131	유형 1 세파제	> 64	2+1
K. 뉴모니아 KL 140	CAZ-아제	> 64	2+1
K. 뉴모니아 KL 141	CAZ-아제	> 64	64+0.12
E. 콜리 EC 227	CAZ-아제	> 64	0.25+0.5
E. 콜리 EC 228	CAZ-아제	16	1+0.5
E. 콜리 EC 225	TEM-5	64	2+0.5

4. 포스페이트 완충액에서의 안정성

표 4는 UV 방법을 통해 측정한 생리적 포스페이트 완충액(pH 7.4, 37℃)에서의 대표 화합물의 가수분해의 반감기(시간)를 나타낸다.

[표 4]

화합물	반감기(시간)
1a	50
1b	50
1c	35
1d	50
1e	40
1f	16
1g	42

5. 구강 활성

표 5는 본 발명에 따른 화합물 1a(칼륨염)를 마우스에게 경구 투여(투여량: 25 mg/kg)한 후의 마우스의 혈장 레벨 및 반감기를 나타낸다.

[표 5]

화합물	투여 10분 후의 혈장 레벨(μg/ml)	혈청 반감기(분) 근사치
1a	5.6	25

6. 세포 독성

표 6은 아가 확산법을 통해 측정한 대표 화합물(1.0 mg)의 사카로마이세스 세레비지이내에서의 세포 독성을 나타낸다. 10 ml의 효모와 주형 아가를 함유하는 8.5 cm의 멸균 폴리프로필렌 접시를 사용하였다. 30℃에서 16 시간 동안 항온 처리한 후 세포 독성을 기록하였다(접종물: 약 10^5 세포)

[표 6]

화합물	억제 직경(mm)
1b	0
1e	0
1f	0

실시예 15

약학 제제의 제조

60 mg의 (4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b)을 20 mg의 유당및 5 mg의 마그네슘 스테아레이트와 혼합함으로써 단위 투약 형태를 제조한 다음, 이 혼합물 85 mg을 No.3 젤라틴 캡슐에 첨가하였다. 이와 유사하게, 더 많은 활성 성분과 더 적은 유당을 사용할 경우, 다른 투약 형태를 제조하여 No.3 젤라틴 캡슐내로 채워 넣었다. 유사하게, 더 큰 젤라틴 캡슐 및 압축 정제나 알약도 제조할 수 있다. 하기 실시예는 약학 제제의 제조를 기술한다.

정제(경구 투여용)

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b)120 mg

옥수수 전분 6 mg

마그네슘 스테아레이트232 mg

디칼슘 포스페이트192 mg

유당250 mg

활성 성분을 디칼슘 포스페이트, 유당 및 옥수수 전분 약 1/2과 혼합한 다음, 거친 체로 거른다. 이것을 고진공하에서 건조시키고, 메쉬 너비가 1.00 mm(No. 16 스크린)인 체로 다시 거른다. 나머지 옥수수 전분과 마그네슘 스테아레이트를 첨가한 다음, 이 혼합물을 압축하여 개별 중량이 800 mg이고 직경이 약 1.27 cm(0.5 인치)인 정제를 제조한다.

비경구 용액

앰풀

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b)250 mg

멸균수(사용하기 바로 직전에 주사기를 이용하여 별개의 앰풀에서 취해 첨가한다) 4 ml

안과용 용액

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b) 50 mg

히드록시프로필메틸셀룰로오스 5 mg

멸균수(사용하기 바로 직전에 주사기를 이용하여 별개의 앰풀에서 취해 첨가한다) 1 ml

귀 용액

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b) 50 mg

벤즈알코늄 클로라이드0.1 mg

멸균수(사용하기 바로 직전에 주사기를 이용하여 별개의 앰풀에서 취해 첨가한다) 1 ml

국소 크림 또는 연고

(4R,5S,6S)-3-((2-아미노에톡시)메틸티오)-((1'R)-히드록시에틸)-4-메틸-7-옥소-1-아자바이시클로〔3.2.0〕헵트-2-엔-2-카복실산(1b)100 mg

폴리에틸렌 글리콜 4000400 mg

폴리에틸렌 글리콜 400 1.0 g

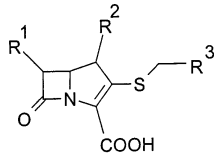
상기 제제의 활성 성분은 단독으로 또는 다른 생물학적 활성 성분, 예를 들면 페니실린이나 세파로스포린과 같은 다른 항균제, 또는 프로베니시드와 같은 다른 치료제와 함께 혼합하여 사용할 수 있다.

명세서와 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명을 한정하는 것은 아니며, 당업자라면 본 발명의 사상 및 범위내에 속하는 다른 양태들을 생각할 수 있음이 분명하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 및 아미드 유도체:



(I)

상기 식 중, R^1은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3는 산소-탄소 단일 결합 또는 질소-탄소 단일 결합에 의해 분자의 잔류 부분에 결합되고, 치환 또는 비치환된 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알콕시, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴옥시, 헤테로시클릴카보닐옥시, 헤테로시클릴티오카보닐옥시, 아실옥시, 티오아실옥시, 알콕시카보닐옥시, 카바모일옥시, 티오카바모일옥시, 헤테로시클릴옥시카보닐옥시, 헤테로시클릴옥시티오카보닐옥시, N-헤테로시클릴카바모일옥시, N-헤테로시클릴티오카바모일옥시, 헤테로시클릴카보닐아미노, 헤테로시클릴티오카보닐아미노, 헤테로시클릴옥시카보닐아미노, 아실아미노, 알콕시카보닐아미노, 알콕시티오카보닐아미노, 티오아실아미노, N-헤테로시클릴카바모일아미노, N-헤테로시클릴티오카바모일아미노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 이미도일아미노, 구아니디노, N-헤테로시클릴-알콕시카보닐아미노, N-헤테로시클릴-알킬티오카보닐아미노 및 N-설포닐아미노(여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 티오아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이며, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 포함하는 기에서 선택되는 약학적으로 허용 가능한 기를 나타내며, 상기 R^3기의 치환체는 알킬, 아실, 티오아실, 헤테로시클릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시알콕시, 아미노알콕시, 아미디노알콕시, 구아니디노알콕시, 아실옥시, 헤테로시클릴옥시, 알킬헤테로시클릴옥시, 히드록시알킬헤테로시클릴옥시, 아미노알킬헤테로시클릴옥시, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 카바모일옥시, 알킬카바모일옥시, 디알킬카바모일옥시, 티오카바모일, 알킬티오카바모일, 디알킬티오카바모일, 티오카바모일옥시, 알킬티오카바모일옥시, 디알킬티오카바모일옥시, 머캡토, 알킬티오, 히드록시알킬티오, 아미노알킬티오, 모노알킬아미노알킬티오, 디알킬아미노알킬티오, 아미디노알킬티오, 아실티오, 헤테로시클릴티오, 알킬헤테로시클릴티오, 히드록시알킬헤테로시클릴티오, 아미노알킬헤테로시클릴티오, 카바모일티오, 모노알킬카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 티오카바모일티오, 알킬티오카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 아미노, 모노알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소, 옥시미노, 또는 알킬이미노, 이미도일아미노, 알킬이미도일아미노, 디알킬이미도일아미노, 테트라알킬암모늄, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 알킬헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴카보닐아미노, 알킬헤테로시클릴카보닐아미노, 아실아미노, 아미디노, 모노알킬아미디노, 디알킬아미디노, 구아니디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬티오카바모일아미노, 니트로, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 아지도, 시아노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 설폰아미도, 설파모일옥시, 알킬설파모일옥시, 알킬설포닐옥시 또는 설포, 설폭시, 카복스아미도, N-모노알킬카복스아미도, N,N-디알킬카복스아미도 또는 카복시일 수 있으며, 여기서 치환체는 서로 독립적으로 1회 또는 수회 존재하고, 이들의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며, 헤테로시클릭 부분은 모노시클릭 또는 바이시클릭이고, 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다.

청구항 2.

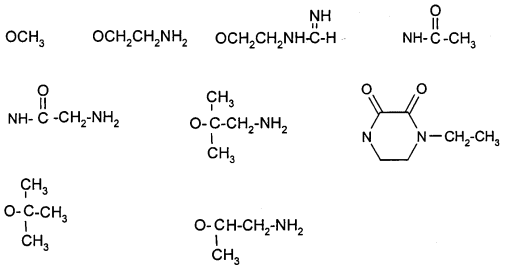
제1항에 있어서, R^1은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3는 치환 또는 비치환된 알콕시, 헤테로시클릴옥시, 아실옥시, 카바모일옥시, N-헤테로시클릴, 아실아미노, 카바모일아미노, 이미도일아미노(여기서, 상기 알킬, 아실, 티오아실, 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 부분은 모노시클릭이며, 3 내지 6 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 포함하는 기에서 선택되며, 상기 R^3기의 치환체는 알킬, 아실, 티오아실, 헤테로시클릴, 히드록실, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시알콕시, 아미노알콕시, 아미디노알콕시, 구아니디노알콕시, 아실옥시, 헤테로시클릴옥시, 알킬헤테로시클릴옥시, 히드록시알킬헤테로시클릴옥시, 아미노알킬헤테로시클릴옥시, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 카바모일옥시, 알킬카바모일옥시, 디알킬카바모일옥시, 티오카바모일, 알킬티오카바모일, 디알킬티오카바모일, 티오카바모일옥시, 알킬티오카바모일옥시, 디알킬티오카바모일옥시, 머캡토, 알킬티오, 히드록시알킬티오, 아미노알킬티오, 모노알킬아미노알킬티오, 디알킬아미노알킬티오, 아미디노알킬티오, 아실티오, 헤테로시클릴티오, 알킬헤테로시클릴티오, 히드록시알킬헤테로시클릴티오, 아미노알킬헤테로시클릴티오, 카바모일티오, 모노알킬카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 티오카바모일티오, 알킬티오카바모일티오, 디알킬카바모일티오, 아미노, 모노알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소, 옥시미노, 또는 알킬이미노, 이미도일아미노, 알킬이미도일아미노, 디알킬이미도일아미노, 테트라알킬암모늄, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 알킬헤테로시클릴아미노, 헤테로시클릴카보닐아미노, 알킬헤테로시클릴카보닐아미노, 아실아미노, 아미디노, 모노알킬아미디노, 디알킬아미디노, 구아니디노, 알킬구아니디노, 디알킬구아니디노, 카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬카바모일아미노, 티오카바모일아미노, 알킬티오카바모일아미노, 니트로, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 아지도, 시아노, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 설폰아미도, 설파모일옥시, 알킬설파모일옥시, 알킬설포닐옥시 또는 설포, 설폭시, 카복스아미도, N-모노알킬카복스아미도, N,N-디알킬카복스아미도 또는 카복시(여기서, 치환체는 서로 독립적으로 1회 또는 수회 존재하며, 이들의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릭 부분은 모노시클릭이고, 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)일 수 있는 것이 특징인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^1은 수소, 히드록시메틸 또는 1-히드록시메틸을 나타내고, R^2는 수소 또는 메틸을 나타내고, R^3는 치환된 알콕시, 아실아미노, 알킬카바모일아미노, 알콕시카바모일아미노, N-헤테로시클릴 및 이미도일아미노(여기서, 상기 알킬, 아실 또는 이미도일 분자 부분은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로 시클릴 부분은 모노시클릭이며, 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는데, 이 원자들 중에서 1개 이상은 산소, 황 및 질소를 포함하는 일련의 것에서 선택된다)를 포함하는 기에서 선택되고, 상기 R^3기는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 이미도일, 아미디노 및 구아니디노와 같은 염기성 기이고, 여기서 알킬, 아미디노 및 이미도일 부분은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 것이 특징인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R^1은 1-히드록시에틸을 나타내고, R^2는 메틸을 나타내고, R^3는 하기 화학식의 화합물을 포함하는 기에서 선택되는 것이 특징인 화합물:



청구항 5.

항균 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 6.

항균 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물을약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 혼합하는 것을 포함하는 제5항의 조성물을 제조하는 방법.

청구항 7.

처치를 요하는 환자에게 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물 유효량을 투여하는 것을 포함하는 환자내 박테리아의 억제 방법.

청구항 8.

β-락타마아제 억제 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물, 통상적인 β-락탐 항생 물질 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9.

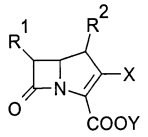
제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물 유효량과 통상적인 β-락탐 항생 물질을 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 혼합하는 것을 포함하는 제8항의 조성물을 제조하는 방법.

청구항 10.

처치를 요하는 환자에게 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 1종 이상의 화합물 유효량과 통상적인 β-락탐 항생 물질을 투여하는 것을 포함하는 환자내 β-락타마아제의 억제 방법.

청구항 11.

하기 화학식 (1)의 화합물을 하기 화학식 (2)의 티올, 또는 이것의 유기염 또는 무기염과 반응시키는 것을 포함하는 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 화합물을 제조하는 방법:

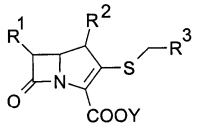


$HS-CH_2-R^3$ (2)

상기 식 중, R^1, R^2 및 R^3는 제1항에서 정의하는 바와 같고, X는 이탈기이며, Y는 통상적인 카복시 보호기이다.

청구항 12.

하기 화학식 (3)의 화합물을 탈보호제와 반응시키는 것을 포함하는 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항의 화합물을 제조하는 방법:



(3)

상기 식 중, R^1, R^2 및 R^3는 제1항에서 정의하는 바와 같고, Y는 통상적인 카복시 보호기이다.