

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 499/00
C07D 499/48

(11) 공개번호 10-2005-0037583
(43) 공개일자 2005년04월22일

(21) 출원번호 10-2005-7002983
(22) 출원일자 2005년02월22일
번역문 제출일자 2005년02월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/003582
국제출원출원일자 2003년08월11일

(87) 국제공개번호 WO 2004/018484
국제공개일자

(30) 우선권주장 60/405,640 2002년08월23일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자 마켓 안토니
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서
치 앤드 디벨롭먼트
맥레오드 데일 고든
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서
치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 김창세

심사청구 : 있음

(54) 베타-락타마제 억제제 전구약물

명세서

배경기술

베타-락탐 항생물질, 일반적으로 페니실린 및 세팔로스포린은 인간과 같은 포유동물에서 감염, 주로 세균 감염의 치료에 널리 사용되어 왔다. 특정 미생물은 항생물질의 베타-락탐 고리를 공격하여 약물을 무력하게 만드는 다양한 베타-락타마제 효소를 생성하기 때문에 상기 항생물질에 내성인 것으로 생각된다.

미국 특허 제 4,287,181 호에서, 켈로그(Kellogg)는 본 발명에 사용된 베타-락타마제 억제제인 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰을 포함하여 다양한 6-β-하이드록시알킬페니실란산이 유효한 베타-락타마제 억제제임을 개시하였다. 메츠거(Metzger) 등의 영국 특허출원 GB 2053220A 호 및 슈나이더(Schneider) 등의 영국 특허출원 GB 2076812 호는 유사하게 6-β-하이드록시메틸-페니실란산 설폰이 베타-락타마제 억제제임을 개시하였다. 그러나, 베타-락타마제 억제제 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰은 전임상(preclinical) 연구시에 경구 투여시 설치류에서 생체내 흡수가 매우 불충분하다.

켈로그, 메츠거 등 및 슈나이더 등은 또한 전임상 연구시에 생체내에서 쉽게 가수분해되고 설치류에서 유리산보다 우수한 흡수를 나타낸 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰의 에스터 전구약물을 개시하였다.

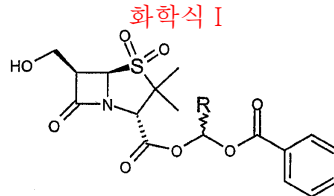
그러나, 대부분의 상기 에스터 전구약물들이 타정, 분쇄 또는 정제에 적합한 용점을 갖는 고체 전구약물보다 약학 제형에서의 유용성이 더 제한받는 낮은 용점을 갖는 오일 또는 고체로서만 합성될 수 있었다.

더욱이, 이들 에스터 전구약물은 전형적으로 경구 투여시 충분히 흡수되지 않았다. 따라서, 경구 투여하여 베타-락타마제 억제제 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰의 치료 효과적인 혈장 수준을 얻기 위해서, 보다 충분히 흡수되는 전구약물에 필요한 것보다 높은 약물 투여량이 필요할 것이었다. 또한, 흡수가 덜되는 전구약물의 경구 투여는, 흡수되지 않은 전구약물이 위장관에서 가수분해되어 활성 약물을 형성하고 임의의 아목시실린이 잔류하는 경우 선택적으로 정상적인 미생물군의 필수 성분들을 죽일 수 있기 때문에, 수용체에 의해 경험된 설사의 발병률 및 중증도를 증가시킬 수 있다. 또한, 바람직한 전구약물을 생성하는 방법은 비교적 저렴한 것이 바람직하다.

그러므로, 높은 경구적 생체이용률을 가지며 보다 바람직하게는 적절한 용점을 갖는 결정인 베타-락탐마제 억제제 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰의 결정성 전구약물에 대한 요구가 존재한다.

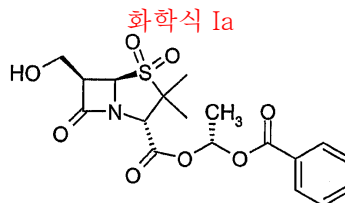
발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰(4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)로도 또한 명명됨)의 전구약물 및 그의 용매화물에 관한 것이다:



상기 식에서, R은 H 또는 메틸이다.

본 발명의 전구약물로는 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)-메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R); 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)-에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R); 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R); 및 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1S)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 이 포함된다. 본 발명의 바람직한 전구약물은 하기 화학식 Ia를 갖는 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물이다:



본 발명은 또한 본 발명의 전구약물 또는 그의 용매화물, 임의의 베타-락탐 항생물질 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 베타-락탐 항생물질은 아목시실린이다. 약학 조성물에 사용되는 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 것이 또한 바람직하다. 약학 조성물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물, 아목시실린 및 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 것이 보다 바람직하다.

본 발명은 또한 포유동물에게 효과량의 베타-락탐 항생물질 및 효과-증대량의 본 발명의 전구약물 또는 그의 용매화물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 베타-락탐 항생물질의 치료 효과를 증대시키기 위한 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 베타-락탐 항생물질은 아목시실린이다. 사용되는 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 것이 또한 바람직하다. 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물이고, 베타-락탐 항생물질은 아목시실린인 것이 보다 바람직하다. 포유동물이 인간인 것이 더욱 바람직하다.

본 발명은 또한 세균 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 효과량의 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써 상기 포유동물에서 세균 감염을 치료하는 것에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 베타-락탐 항생물질을 또한 포함한다. 바람직하게는, 베타-락탐 항생물질은 아목시실린이다. 사용되는 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 것이 또한 바람직하다. 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시) 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물이고, 베타-락탐 항생물질은 아목시실린인 것이 보다 바람직하다. 포유동물이 인간인 것이 더욱 바람직하다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 설명하기 위해 사용된 용어들은 본원에서 하기의 의미들을 갖는다.

"효과량"이란 용어는 단독으로 또는 본 발명의 전구약물과 함께 투여시 포유동물에서 세균 감염의 발병을 예방하거나 상기 감염의 증상을 완화시키거나 감염의 진행을 중단시키거나 상기 감염을 제거하는 베타-락탐 항생물질의 양을 의미한다.

"효과-증대량"이란 용어는 포유동물에게 투여시 이어서 생체내에서 가수분해되어 본 발명의 베타-락타마제 억제제를 생성하는 전구약물의 양이 동시-투여된 베타-락탐 항생물질의 치료 효과를 증대시키는 것을 의미한다.

"포유동물"이란 용어는 분류학상 포유동물류의 일원인 개개의 동물이다. 포유동물류에는, 예를 들면, 인간, 원숭이, 침팬지, 고릴라, 소, 돼지, 말, 양, 개, 고양이, 마우스 및 래트가 포함된다.

본 발명에서, 바람직한 포유동물은 인간이다.

"약학적으로 허용되는"이란 용어는 담체, 희석제 및 부형제가 조성물의 다른 성분들과 상용성이어야 하며 그 수용체에 해롭지 않아야 함을 의미한다. 본 발명의 약학 조성물은 공지되어 있으며 용이하게 이용가능한 성분들을 사용하여 당해 분야에 공지된 절차에 의해 제조한다.

본 발명의 전구약물로는 실시예 3에 기술되어 있는 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R), 및 실시예 4에 기술되어 있는 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R)이 포함된다.

본 발명의 전구약물은 실시예 7에 더 기술되어 있는 바와 같이, 상부 위장관에서 안정하나, 흡수된 후 생체내에서 쉽게 가수분해되어 베타-락타마제 생성 세균에 대한 베타-락탐 항생물질의 효과를 증대시키는 베타-락타마제 억제제인 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설펜(이하에서, "6-β-HMPAS"로 나타냄)을 생성한다. 상기 베타-락타마제 억제제는 동시-투여된 베타-락탐 항생물질의 베타-락타마제 (+) 균주에 대한 항균 효능을 유지시킨다.

본 발명의 전구약물은 생체내에서 가수분해되어 유리산 베타-락타마제 억제제 6-β-HMPAS를 생성하기 때문에, 상기 전구약물은 포유동물에 투여시 베타-락타마제 생성 세균에 대한 동시-투여된 베타-락탐 항생물질의 효과가 증대될 것이라는 점에서 유용하다.

본 발명의 전구약물은 인간에서, 예를 들면, 기도, 요로 및 연조직의 감염을 치료하기 위해 베타-락탐 항생물질과의 복합 치료법에 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 소의 유선염과 같이 다른 포유동물의 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

본 발명의 전구약물, 약학 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 세균 감염으로는 항생물질 내성 분리균을 포함하여 *해모필러스 인플루엔자*(*Haemophilus influenzae*) 및 *모라셀라 카타르할리스*(*Moraxella catarrhalis*)와 같은 호흡기 병원균에 의해 야기된 지역사회 획득성 폐렴(community acquired pneumoniae, CAP), 만성 기관지염의 급성 악화(AECB) 및 급성 세균성 부비동염(ABS)을 포함한 상부 호흡기 질환이 포함된다.

또한, 항생물질을 함유하는 본 발명의 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 세균 감염으로는, 특히, 페니실린 내성 *스트렙토코커스 뉴모니아*(*Streptococcus pneumoniae*)와 같은 약물 내성 *스트렙토코커스 뉴모니아*(DRSP)를 포함하여 *해모필러스 인플루엔자* 또는 *스트렙토코커스 뉴모니아*에 의해 야기된 소아 중이염, 부비동염, 폐렴 및 성인에서의 기관지염의 급성 악화가 포함된다.

항생물질을 함유하는 본 발명의 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 또 다른 세균 감염으로는 *이. 콜라이*(*E. coli*), *클렙시엘라 뉴모니아*(*Klebsiella pneumoniae*), *엔테로박터속*(*Enterobacter* spp.) 및 장내세균(*Enterobacteriaceae*)과의 모든 다른 구성원들에 의해 야기된 연조직 감염이 포함된다.

항생물질을 함유하는 본 발명의 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 다른 감염으로는 베타-락타마제 생성 메티실린 민감성 포도상구균 및 베타-락타마제 생성 혐기성세균에 의해 야기된 감염들이 포함된다.

본 발명의 전구약물은 하나보다 많은 키랄 중심을 함유하므로, 이들은 상이한 광학 활성 부분입체이성체 형태로 존재한다. 보다 특히, 본 발명의 바람직한 전구약물은 1-에틸 위치에 키랄 중심을 함유한다. 본 발명은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)의 1R 및 1S 부분입체이성체를 둘 다 포함하며, 또한 상기 부분입체이성체들의 혼합물, 예를 들면, 라세미 혼합물들을 포함한다. 이들 부분입체이성체 형태, 그의 혼합물 및 그의 각각의 합성은 본원에서 하기의 실시예 4 내지 6에서 더 기술한다.

훨씬 더 바람직하게는, 본 발명의 전구약물은 실시예 5에 기술된 바와 같은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)의 1R 부분입체이성체를 포함한다.

본 발명의 전구약물은 다형성을 나타낼 수 있다. 전구약물의 다형체는 본 발명의 일부를 이루며, 상이한 조건하에서 본 발명의 전구약물의 결정화에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 재결정화에 상이한 용매 또는 상이한 용매 혼합물을 사용하거나; 상이한 온도에서 결정화하거나; 결정화시 매우 빠르거나 매우 느린 냉각 범위의 다양한 냉각 방식을 이용한다. 다형체는 또한 전구약물을 가열 또는 용융시킨 후 점진적으로 또는 신속하게 냉각시켜 수득할 수 있다. 다형체의 존재는 고체 탐침 NMR 분광학, IR 분광학, 시차 주사 열량계, 분말 X-선 회절 또는 기타 상기 기술에 의해 측정할 수 있다.

본 발명의 전구약물은 또한 용매화물, 예를 들면, 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 각각의 용매화물 및 그의 혼합물을 포함한다.

전구약물의 경우, 투여되는 전구약물의 최소량은 동시-투여되는 베타-락탐 항생물질의 효과를 증대시키는 양이다. 투여되는 전구약물의 최대량은 단독으로 또는 베타-락탐 항생물질과 함께 독물학적으로 허용되는 양이다.

전형적으로, 40 kg 이상의 체중을 갖는 성인 및 아동에 있어, 전구약물의 일일 투여량은 약 200 mg 내지 약 1 g 이상이다. 40 kg 미만의 체중을 갖는 아동의 경우, 전구약물의 일일 투여량은 약 7 내지 약 20 mg/kg/일 이상이다. 그러나, 상기 숫자들은 단지 예시적인 것이며, 몇몇 경우에서 상기 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다.

본 발명의 전구약물의 일일 투여량은 매일 1 내지 4회 동일 용량으로 투여될 수 있다.

세균 감염의 치료에 있어, 본 발명의 전구약물은 베타-락탐 항생물질과 동시투여된다. 전구약물 및 베타-락탐 항생물질은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 전구약물 및 항생물질은 별도의 약학 조성물에 함유되거나 또는 단일 약학 조성물에 함유될 수 있다.

본 발명의 전구약물과 동시-투여되는 전형적인 베타-락탐 항생물질은 다양한 베타-락타마제 효소에 의한 효소적 분해 및 불활성화에 민감한 베타-락탐 항생물질이다. 상기 베타-락타마제 민감성 항생물질의 예로는 페니실린, 예를 들면, 천연 페니실린, 아목시실린 및 암피실린; 세팔로스포린, 예를 들면, 세파드록실, 세파줄린, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세파클로르, 세파만돌, 세포이시드, 세포라나이드, 세프로질, 세퓨록심, 세프디니르, 세포페라존, 세포탁심, 세포독심, 세프타지딘, 세프티부텐, 세프티즈옥심, 세프트리악손 및 세페픽; 및 모노박탐, 예를 들면, 아즈트레오남이 포함되나, 이로 한정되지는 않는다.

전형적으로, 약학 조성물에 함께 함유되는 경우, 베타-락탐 항생물질 대 전구약물의 중량비는 약 15:1 내지 약 1:1이다.

바람직하게는, 본 발명의 전구약물은 아목시실린과 동시-투여된다. 보다 바람직하게는, 아목시실린은 전구약물 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]-헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4,-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)과 동시-투여된다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아목시실린"이란 용어는 아목시실린 또는 알칼리염 또는 그의 수화물, 예를 들면, 특히 아목시실린 삼수화물 또는 (결정화된) 나트륨 아목시실린을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, 아목시실린의 중량은 상응하는 유리산의 등가 중량을 말한다. 또한, 사실상 배합물에 혼입될 아목시실린의 중량은 아목시실린의 효능을 고려하여 통상적인 관행에 따라 더 조정될 것임을 인지할 것이다.

전형적으로, 40 kg 이상의 체중을 갖는 성인 및 아동의 경우, 아목시실린의 효과량은 약 250 mg 내지 약 5 g의 일일 투여 수준이다. 40 kg 미만의 체중을 갖는 아동의 경우, 아목시실린의 효과-증대량은 약 20 내지 약 150 mg/kg/일의 일일 투여 수준이다. 그러나, 상기 숫자는 단지 예시적인 것이며, 몇몇 경우에는 상기 범위 밖의 투여량을 사용할 필요가 있을 수 있다.

아목시실린의 일일 투여량은 속방형, 변형 방출 또는 지연 방출(또는 서방형) 조성물의 형태로 매일 1 내지 4회 동일 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 적합한, 아목시실린을 함유하는 속방형, 변형 방출 및 지연 방출(서방형) 약학 조성물의 제형 및 그의 제조는 루크(Rooke) 등에게 허여된 미국 특허 제 4,537,887 호, 콘레이(Conley) 등에게 허여된 미국 특허 제 6,051,255 호, 콜(Cole) 등에게 허여된 미국 특허 제 6,218,380 호; 콘레이 등의 영국 특허출원 제 09/911,905 호; 및 콘레이 등의 국제 출원번호 PCT/IB01/01899 호에 기술되어 있다. 미국 특허 제 4,537,887, 6,051,255, 6,218,380, USSN 09/911,905 호 및 국제 출원번호 PCT/IB01/01899 호는 본원에 그대로 참고로 인용된다.

상기 조성물에서, 전구약물 및 아목시실린의 정확한 양은 어느정도 치료되는 미생물에 따라 달라질 것이다.

당해 분야에 숙련된 자에 의해 인지되듯이, 베타-락탐 화합물의 일부는 경구적 또는 비경구적으로 투여될 때 효과적인 반면, 다른 것들은 비경구로 투여될 때만 효과적이다. 본 발명의 전구약물이 비경구 투여시만 효과적인, 약학적으로 적합한 비경구 투여되는 베타-락탐 항생물질과 혼합되는 경우, 비경구 용도에 적합한 혼합 제형이 사용될 것이다. 전구약물이 경구적 또는 비경구적으로 효과적인 베타-락탐 항생물질과 혼합되는 경우, 경구 또는 비경구 투여에 적합한 혼합 제형을 제조할 수 있다. 또한, 또 다른 베타-락탐 항생물질을 비경구로 투여하는 동시에 전구약물 제제를 경구로 투여하는 것이 가능하며; 또 다른 베타-락탐 항생물질을 경구로 투여하는 동시에 전구약물 제제를 비경구로 투여하는 것도 또한 가능하다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함한다.

임의로, 약학 조성물은 또한 베타-락탐 항생물질을 포함한다. 항생물질은 아목시실린인 것이 바람직하다. 전구약물은 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥

시)에틸 에스터, 4,4,-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)인 것이 또한 바람직하다. 약학 조성물은 4-티아-1-아자바이사이클로 [3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R), 아목시실린 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것이 보다 바람직하다.

상기 약학 조성물에 적합한 부형제, 희석제 및 담체의 예로는 충전제 및 증량제, 예를 들면, 전분, 당, 만니톨 및 실리크산 유도체; 결합제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 알기네이트, 젤라틴 및 폴리비닐 피롤리돈; 보습제, 예를 들면, 글리세롤; 붕해제, 예를 들면, 아가, 탄산칼슘 및 중탄산나트륨; 용해를 지연시키는 약제, 예를 들면, 과라 판; 재흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; 표면 활성제, 예를 들면, 세틸 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트; 흡착 담체, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트; 및 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고체 폴리에틸렌 글라이콜이 포함된다. 제형은 또한 윤활제, 예를 들면, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 방부제, 예를 들면, 메틸- 및 프로필하이드록시벤조에이트; 감미제 및 향미제를 포함할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물을 제조하는데 있어, 전구약물 및 임의의 베타-락탐 항생물질은 통상적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나, 또는 캡슐, 사세제(sachet) 또는 기타 용기 형태일 수 있는 담체내에 봉입된다. 부형제가 희석제로 작용하는 경우, 부형제는 활성 성분내 대한 비히클, 담체 또는 매질로 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다.

약학 조성물은 경구적으로 또는 비경구적으로, 즉, 근육내, 피하, 정맥내 또는 복강내로 투여될 수 있다. 담체, 부형제 또는 희석제는 의도한 투여 방식을 기준으로 선택된다. 예를 들면, 경구 투여 방식을 고려하는 경우, 본 발명의 약학 조성물은 표준 약학 관행에 따라 주입정을 포함한 정제, 캡슐, 로젠지, 트로키제, 분말, 시럽, 엘릭시르제, 수용액 및 현탁액 등의 형태로 사용될 수 있다. 활성 성분 내 담체의 비례율은 자연적으로 활성 성분의 화학성질, 용해도 및 안정성 뿐 아니라 고려한 투여량에 따라 달라질 것이다. 그러나, 베타-락탐 항생물질 및 본 발명의 전구약물을 함유하는 약학 조성물은 바람직하게는 약 20 내지 약 95%의 활성 성분을 함유할 것이다. 경구 사용하기 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스, 시트르산 나트륨 및 인산 염을 포함한다. 전분과 같은 다양한 붕해제 및 마그네슘 스테아레이트, 황산 라우릴 나트륨 및 활석과 같은 윤활제도 정제에 통상적으로 사용된다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 고분 자량 폴리에틸렌 글라이콜이다. 경구 사용하기 위해 수용액 또는 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 혼합할 수 있다. 경우에 따라, 특정 감미제 및/또는 향미제를 첨가할 수 있다. 비경구 투여하는 경우, 통상적으로 활성 성분의 멸균액을 제조하며 용액의 pH는 적절히 조정하고 완충한다. 정맥내 사용하는 경우, 용질의 총 농도는 제제를 등장성으로 만들도록 조절되어야 한다.

본 발명의 제형은 약학 기술 분야에 통상적인 방법에 의해 경구 투여하기 위한 고체 투여형, 예를 들면, 정제, 또는 현탁액 또는 용액으로 복원되기 위한 분말 또는 과립 제품으로 제조될 수 있다.

상기 정제를 제조하기에 적절한 성분 및 적절한 방법은, 예를 들면, 본원에 그대로 참고로 인용된 국제 출원공개 WO 92/19227 호 및 WO 95/28927 호에 개시되어 있다. 분말 또는 과립 제형, 예를 들어, 소아용 현탁액 제형은 일반적으로 약학 제형 제조 분야 및 상기 현탁액으로 복원되기 위한 건조 제형 제조 분야에서 통상적인 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 적절한 기술은 적당한 용기에 충전하기 위해 건조 분말화되거나 과립화된 성분들을 혼합하는 것이다.

소아에게 투여하는 경우, 본 발명의 제형은 바람직하게는 적절한 중량의 아목시실린 및 전구약물을 단위 용량 부피, 예를 들면, 바람직하게는 시럽으로서 5 ml 또는 2.5 ml 함유하는, 일반적으로 통상적인 배합(그의 신규 아목시실린:전구약물 비 및 목적 용도는 제외하고)의 달콤한 향이나는 수성 시럽 제형으로 제조된다. 그러므로, 소아용 제형은 상당량의 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 시럽, 또는 상기 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있는 과립 또는 분말을 상기 부피의 용량을 함유하는 용액 또는 현탁액의 농도로 포함할 수 있다. 적합한 상기 제형들은 국제 출원 번호 PCT EP96/01881 호(스미스클라인 비캠(SmithKline Beecham))에 기술되어 있다. 본 발명의 제형은 통상적으로, 그 활성 물질인 아목시실린 및 전구약물 이외에, 경구 투여용 제형 분야에서 표준이고 일반적으로 표준 비율 및 일반적으로 표준 입자 크기 및 등급 등으로 사용되는 부형제를 또한 포함할 것이다.

소아 경구용 현탁액의 경우, 상기 부형제들은 현탁 보조제, 활택제(충전을 용이하게 하기 위한), 희석제, 증량제, 향료, 감미제 및 안정화제를 포함할 수 있다.

사용하기에 적합한 부형제로는 잔탄 고무(현탁 보조제), 콜로이드성 실리카(활택제), 석신산(안정화제), 아스파탐(감미제), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(현탁 보조제) 및 이산화규소(전구약물용 희석제 및 증량제)가 포함된다. 향료는 풍선껌, 오렌지, 바나나, 라즈베리, 포도 및 꿀든 시럽, 또는 그의 혼합물과 같은 일반적인 향료를 지역적 필요에 적합하도록 포함할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은, 예를 들면, 상기 일일 용량의 투여에 적합한 양을 포함하는 고체 단위 투여형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 단위 투여형은 정제, 또는 복원용 과립 또는 분말을 함유하는 사세제일 수 있으며, 이들 중 하나 또는 두가지는 매일 1 내지 4회 섭취된다. 또는, 단위 용량은, 적당한 단위 투여량의 제형의 투여를 촉진하기 위해 공지된 유형의 적절한 측량 장치와 함께 상당량의 고체 또는 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 소아 투여용 시럽으로 제공될 수 있다. 적당한 단위 투여량은 전술한 일일 투여량을 1 내지 4회 용량으로 분할하여 투여할 수 있는 양이다.

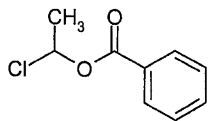
본 발명의 또 다른 태양은 (1) 본 발명의 전구약물 및 임의로 베타-락탐 항생물질을 포함하는 약학 조성물, 및 (2) 약학 조성물을 목적하는 치료 효과를 달성하는 방식으로 투여하기 위한 지시서를 포함하는, 포유동물에서 항균 치료 효과를 달성하기 위한 키트이다.

본 발명은 하기의 실시예에 의해 더 예시될 것이다. 그러나, 본 발명은 실시예에 기술된 세부 사항으로 제한되지 않음을 주지해야 한다.

실시예

실시예 1

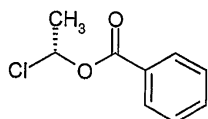
(R/S) 벤조산 1-클로로-에틸 에스터의 제조 및 거울상이성체 분리



상기에 나타낸 (R/S)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터는 다음과 같이 제조하였다.

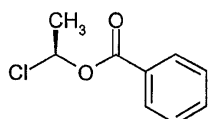
3-목 환저 플라스크에서 질소 대기하에 122 g(862 밀리몰)의 벤조일 클로라이드(엘드리치(Aldrich))의 교반 용액에 2.35 g(17.2 밀리몰)의 무수 염화 아연(엘드리치)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분간 교반한 다음 에틸렌 글라이콜/CO₂ 욕조를 사용하여 -15 °C로 냉각시켰다. 내부 온도를 0 °C 미만으로 유지하면서 상기 혼합물에 37.9 g(862 밀리몰)의 아세트알데하이드(엘드리치)를 서서히 가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 400 ml의 물 및 400 ml의 CH₂Cl₂를 가한 다음 층을 분리하였다. 유기층을 분리하고 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 진공하에 농축하였다. 1.75% 에틸 아세테이트/98.25% 헥세인으로 용출시키면서 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 55.4 g의 황색 오일을 수득하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.08(d, 2H, J=7.5Hz), 7.61(t, 1H, J=7.5Hz), 7.47(t, 2H, J=7.5Hz), 6.80(q, 1H, J=6Hz), 1.93(d, 3H, J=6Hz).

250 ml/분의 유량으로 헵테인/IPA(98/2)로 용출시키면서 10 cm x 50 cm 키랄셀(Chiralcel) OJ 컬럼을 사용하여 (+/-)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터의 키랄 분리에 의해 하기에 나타낸 (R)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터를 분리하였다. 수거된 거울상이성체는 7.123 분의 분석 온도 체류 시간하에 두 번째로 용출되었다.



¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.08(d, 2H, J=7.5Hz), 7.61(t, 1H, J=7.5Hz), 7.47(t, 2H, J=7.5Hz), 6.80(q, 1H, J=6Hz), 1.93(d, 3H, J=6Hz). [α_D]=-140°(C+0.0315, CHCl₃).

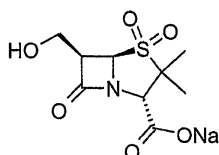
250 ml/분의 유량으로 헵테인/IPA(98/2)로 용출시키면서 10 cm x 50 cm 키랄셀 OJ 컬럼을 사용하여 (+/-)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터의 키랄 분리에 의해 하기에 나타낸 (S)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터를 분리하였다. 수거된 거울상이성체는 5.807 분의 분석 온도 체류 시간하에 첫 번째로 용출되었다.



¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.08(d, 2H, J=7.5Hz), 7.61(t, 1H, J=7.5Hz), 7.47(t, 2H, J=7.5Hz), 6.80(q, 1H, J=6Hz), 1.93(d, 3H, J=6Hz). [α_D]=+130°(C+0.0345, CHCl₃).

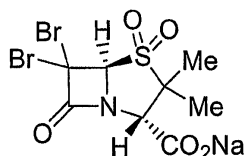
실시예 2

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)의 제조



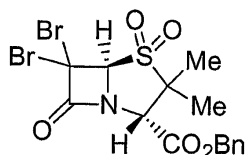
상기에 나타낸 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)(이하에서, "Na-HMPAS")을 하기의 4-단계 방법으로 제조하였다.

단계 1: 나트륨 6,6-다이브로모페니실라네이트 설펜의 제조



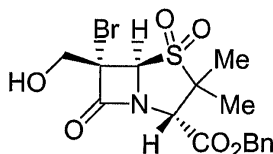
에틸 아세테이트(15.8 l)를 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰(2500 g)에 가하고 50 °C로 가열하였다. 나트륨 에틸 헥사노에이트(1044 g) 및 에틸 아세테이트(5.0 l)를 교반하여 용액을 생성한 다음 60 분에 걸쳐 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 생성된 고체를 1 시간동안 과립화하였다. 생성물을 여과시켜 수거하고 에틸 아세테이트로 세척하여 2197 g(83%)의 나트륨 6,6-다이브로모-페니실라네이트 설폰을 수득하였다. 융점. 186 내지 187 °C. ¹HNMR(D₂O) δ 1.30(s, 3H), 1.45(s, 3H), 4.29(s, 1H), 5.54(s, 1H).

단계 2: 벤질 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰의 제조



다이메틸폼아미드(5.7 l) 및 나트륨 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰(3820 g)을 합하고 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 수분간 교반하였다. 상기 혼합물에 벤질 브로마이드(1400 g)를 1 시간동안 가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 물(4.5 l) 및 에틸 아세테이트(15.0 l)를 가하여 반응을 급냉시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(2 x 600 ml)로 세척하고 유기상을 합하여 포화 중탄산 나트륨 수용액(2 x 1 l) 및 염화 나트륨 수용액(2 x 1 l)으로 연속하여 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축하여 3566 g(90%)의 목적하는 벤질 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰을 결정으로 수득하였다. 융점 146 내지 147 °C. ¹HNMR(CDCl₃) δ 1.2(s, 3H), 1.5(s, 3H), 4.5(s, 1H), 4.9(s, 1H), 5.16(d, 1H, J=12 Hz), 5.29(d, 1H, J=12 Hz), 7.35-7.40(m, 5H).

단계 3: 벤질 6-β-하이드록시메틸-6-α-브로모페니실라네이트 설폰의 제조



환저 플라스크에서, 파라폼알데하이드를 질소 스위프하에 160 내지 180 °C로 가열하여 과량의 물을 압출시킨다. 별도의 환저 플라스크에서 테트라하이드로퓨란(8.0 l) 및 벤질 6,6-다이브로모페니실라네이트 설폰(1000 g)을 합하고 고체가 모두 용해될 때까지 교반하였다. 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 온도를 -70 °C 미만으로 유지하면서 THF(720 ml) 중의 3M 메틸마그네슘 클로라이드를 상기 용액에 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간동안 교반하였다. 이때, 첫 번째 환저 플라스크로부터 압출된 폼알데하이드 기체가 질소 스트림을 사용하여 냉각시킨 반응물 표면위로 배출되었다. 상기 폼알데하이드 기체는 냉각 반응 플라스크의 냉각 및 격렬한 교반을 유지하면서 약 6 시간동안 반응 혼합물 위로 압출되었다. TLC(80:20 헥세인:에틸 아세테이트)로 반응 완료가 측정되면, THF(400 ml) 중의 아세트산(132 ml)의 용액으로 반응을 -78 °C에서 급냉시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시킨 후 반응 혼합물을 슈퍼셀(Supercel)을 통해 여과시켰다. 여액을 오일(약 1000 g)로 농축시켰다. 이어서, 오일을 거대 반응 용기로 옮기고 에틸 아세테이트(5.0 l)/물(2.5 l)을 가하였다. 혼합물을 교반한 후 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 500 ml)로 세척하였다. 유기층을 합하여 1N 염산(3.0 l), 물(3 x 3.0 l) 및 포화 염화 나트륨 수용액(3 x 3.0 l)으로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고 슈퍼셀을 통해 여과시키고 농축하고 냉장고에 저장하였다. 생성된 오일을 실리카겔(생성 오일 500 g 당 1 kg)을 통해 크로마토그래피하고, 9:1 헥세인/에틸 아세테이트(20.0 l)로 용출시켜 불순물을 제거한 후 벤질 6-β-하이드록시메틸-6-α-브로모-페니실라네이트 설폰이 제거될 때까지 4:1 헥세인/에틸 아세테이트(4.0 내지 8.0 l) 및 최종적으로 3:2 헥세인/에틸 아세테이트(필요에 따라)로 용출시켰다. 수율 205.5 g(23%). 융점 120 내지 121 °C. ¹HNMR(CDCl₃) δ 1.28(s, 3H), 1.57(s, 3H), 4.09(d, 1H, J = 16 Hz), 4.54(s, 1H), 4.62(d, 1H, J = 16 Hz), 4.82(s, 1H), 5.18(d, 1H, J = 16 Hz), 5.32(d, 1H, J = 16 Hz), 7.36-7.42(m, 5H).

단계 4: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)의 제조

물(163 ml), 에틸 아세테이트(2000 ml), 벤질 6-β-하이드록시메틸-6-α-브로모페니실라네이트 설폰(180 g), 트라이에틸 아민(90.0 g) 및 탄소상 5% 팔라듐(45 g)을 합하고 주위 온도에서 50 psi에서 약 2 시간동안 수소화시켰다. 반응 혼합물의 TLC 결과 반응이 완료되지 않은 것으로 나타나 추가의 촉매(15 g)를 가하고 혼합물을 1 시간동안 수소화시켰다. 일단 반응이 완료되면, 황산(112.5 g)과 물(270 ml)의 혼합물로 반응을 급냉시켰다. 반응 혼합물을 여과시켜 촉매를 제거하고 EtOAc(450 ml)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 750 ml)로 세척하였다. 유기상을 합하고 염화 칼슘으로 1% 미만의 물 농도로 건조시켰다. 이어서, 염화 칼슘을 여과시키고 에틸 아세테이트를 그 부피의 절반으로 감소시켰다. 그 다음, 새로운 에틸 아세테이트를 다시 용액에 가하면 용액의 물 농도는 그때 0.09%가 되었다. 나트륨 에틸 헥사노에이트(59 g) 및 EtOAc(450 ml)를 합하고 주위 온도에서 유기상에 서서히 가하였다. 그 다음, 혼합물을 30 내지 45 분간 과립화시켰다. 생

성된 고체를 여과시키고 EtOAc(500 ml)로 세척하고 건조시켜 79.0 g(66%)의 나트륨 6-β-하이드록시메틸페니실라네이트 설폰을 수득하였다. 고체를 2-프로판올/물로부터 재결정화시켜 더 정제하였다. 융점 245 내지 246 °C. ¹HNMR(D₂O) δ 1.23(s, 3H), 1.39(s, 3H), 3.82-3.89(m, 1H), 3.97-4.10(m, 3H), 4.85(s, 1H).

대안적 단계 4: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)의 제조

벤질 6-β-하이드록시메틸-6-α-브로모페니실라네이트 설폰(1143 g)을 거대 반응 용기에 넣었다. 벤젠(6.2 l) 및 트라이뷰틸주석 하이드라이드(770 ml)를 가하고 반응 혼합물을 2 내지 3 시간동안 환류 온도로 가열하였다. 반응을 TLC(용매 = 1:1 헥세인/에틸 아세테이트)로 모니터하였다.

반응 완료시 혼합물을 오일로 농축하여 벤젠을 제거하였다. 잔류하는 주석 부산물이 모두 제거될 때까지 오일을 주위 온도에서 헥세인으로 세척하였다. 상기 물질을 환류온도로 재가열하고; 에틸 아세테이트(EtOAc)를 가하여 물질을 단일목 플라스크로 옮기고 농축하였다. 물질을 헥세인(3 x)으로 세척하고 생성물 층을 감압하에 건조시켰다.

오일의 절반(549 g)을 실리카겔(1 kg) 상에서, 오일이 용액으로 되기에 충분한 메틸렌 클로라이드를 사용하여, 7:3 헥세인/EtOAc에서 3:2 헥세인/EtOAc로 용출시키면서 크로마토그래피하였다. 생성물 분획을 합하고 농축하였다.

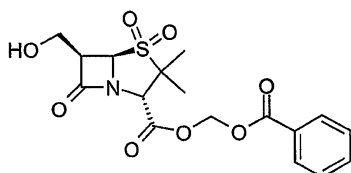
오일(약 540 g)을 오토클레이브에 넣었다. 테트라하이드로퓨란(1.9 l), 탄소상 10% 팔라듐 및 물(300 ml)을 가하고 반응 혼합물을 50 psi에서 30 °C의 온도에서 약 1 시간동안 수소화시켰다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 촉매를 제거하였다.

여액을 농축하고 EtOAc(3.0 l)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc(1.0 l)로 세척하였다. 유기층을 합하여 염화 칼슘으로 건조하고 절반의 부피까지 농축하였다. EtOAc(2.5 l)를 가한 후 나트륨 에틸 헥사노에이트(SEH, 250 g) 및 EtOAc(1.05 l)의 용액을 적가하였다. 생성된 고체를 여과시켜 제거하고 진공 오븐에서 건조시켰다.

생성된 고체에, 물(600 내지 800 ml)을 가하고 pH를 4M 황산으로 0.5 내지 1.0으로 조정하였다. 생성물을 EtOAc(5 x 1.0 l)로 추출하였다. 유기상을 합하여 염화 칼슘으로 건조시키고 불꽃 필터를 통해 여과시켰다. 여액을 절반의 부피까지 감소시키고 SEH(115.3 g) 및 EtOAc(500 ml)의 용액을 가하였다. 혼합물을 과립화시켰다. 생성된 고체를 여과시키고 EtOAc로 세척하여 목적 생성물을 수득하였다.

실시예 3

전구약물 1: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (벤조일옥시)메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

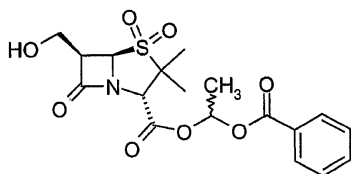


상기에 나타낸 전구약물 1을 다음과 같이 제조하였다.

200 ml 아세톤 중의 3.13 g(18.4 밀리몰)의 클로로메틸 벤조에이트(나캠(Narchem))의 교반 용액에 13.8 g(92.1 밀리몰)의 요오드화 나트륨(앨드리치)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액에 3.5 g(12.3 밀리몰)의 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 연속하여, 200 ml의 물 및 200 ml의 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과시키고 진공하에 농축하였다. 1:1 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 8.62 g의 오일을 수득하였다. 이어서, 상기 오일을 에틸 아세테이트/헥세인으로부터 재결정화시켜 5.5 g의 결정성 고체를 수득하였다. 모액은 여전히 목적 화합물을 함유하였다. 융점 102 °C. ¹H-NMR(DMSO): 7.97(d, 2H, J=7.5Hz), 7.70(t, 1H, J=7.5Hz), 7.56(t, 2H, J=7.5Hz), 6.12(d, 1H, J=6Hz), 5.99(d, 1H, J=6Hz), 5.19(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.62(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.73(m, 1H), 1.41(s, 3H), 1.28(s, 3H).

실시예 4

전구약물 2: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

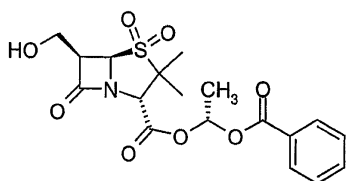


상기에 나타난 전구약물 2를 다음과 같이 제조하였다.

20 ml DMF 중의 2.5 g(8.77 밀리몰)의 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)의 교반 용액에 2.1 g(11.4 밀리몰)의 (+/-)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터를 가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 35 °C로 3일간 가열하였다. 40 ml의 물 및 100 ml의 에틸 아세테이트를 가하고 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과시키고 진공하에 농축하였다. 1 l의 20% 에틸 아세테이트/80% 헥세인에 이어 1 l의 1:1 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1.2 g의 오일을 수득하고, 이것을 에틸 아세테이트/헥세인을 사용하여 재결정화시킴으로써 1 g의 백색 결정성 고체(두 부분입체이성체의 혼합물)를 수득하였다. 융점 133 내지 135 °C. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.96(d, 2H, J=7.5Hz), 7.71(t, 1H, J=7.5Hz), 7.55(t, 2H, J=7.5Hz), 7.07(q, 0.5H, J=5.4Hz), 7.03(q, 0.5H, J=5.4Hz), 5.19(d, 1H, J=5Hz), 5.15(m, OH), 4.54(s, 0.5H), 4.53(s, 0.5H), 4.19(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.73(m, 1H), 1.62(d, 1.5H, J=5.4Hz), 1.61(d, 1.5H, J=5.4Hz), 1.44(s, 1.5H), 1.38(m, 4.5H).

실시예 5

전구약물 3: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

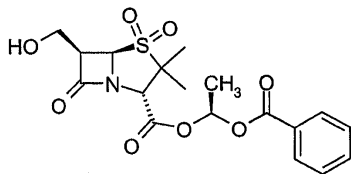


(S)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터로 대체하고 단지 30 °C로 가열함으로써 실시예 4의 방법에 의해 상기에 나타난 전구약물 3을 제조하였다. 융점 154 °C. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.96(d, J=7.5Hz, 2H), 7.71(t, J=7.5Hz, 1H), 7.55(t, J=7.5Hz, 2H), 7.03(q, J=5.4Hz, 1H), 5.19(d, J=5Hz, 1H), 5.15(m, OH), 4.53(s, 1H), 4.18(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.72(m, 1H), 1.61(d, J=5.4Hz, 3H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 3H). [α]_D = +119(c = 0.0121, CHCl₃).

전구약물 3을 또한 하기의 대체 경로로 제조하였다. 52.03 g(182.4 밀리몰)의 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R), 61.50 g(181.1 밀리몰)의 황산 수소 테트라뷰틸암모늄 및 15.44 g(183.2 밀리몰)의 탄산 수소 나트륨을 20 °C에서 합하였다. 여기에 20 °C의 온도를 유지하면서 400 ml의 다이클로로메테인을 가하였다. 이어서, 100 ml의 물을 가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 30 분간 교반하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨 상에서 건조하고 여과시키고 진공하에 농축하였다. 생성된 잔사에 169.4 g(917.6 밀리몰)의 (S)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터를 첨가한 후 160 ml의 아세톤을 가하였다. 이어서, 생성된 용액을 실온에서 3일간 교반하였다. 반응물을 진공하에 농축하고 용출제로 40 내지 50% 에틸 아세테이트/헥세인을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하였다. 생성된 생성물을 에탄올로부터 결정화시킨 후 에틸 아세테이트/헥세인으로부터 재결정화시켰다. 여과시키고 진공하에 건조시켜 85.9 g의 백색 결정성 생성물을 수득하였다.

실시예 6

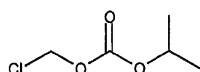
전구약물 4: 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1S)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)



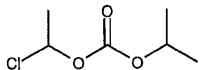
(R)-벤조산 1-클로로-에틸 에스터로 대체하고 단지 30 °C로 가열함으로써 실시예 4의 방법에 의해 상기에 나타난 전구약물 4를 제조하였다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.96(d, 2H, J=7.5Hz), 7.71(t, 1H, J=7.5Hz), 7.55(t, 2H, J=7.5Hz), 7.07(q, 1H, J=5.4Hz), 5.19(d, 1H, J=5Hz), 5.15(m, OH), 4.54(s, 1H), 4.18(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.72(m, 1H), 1.62(d, 3H, J=5.4Hz), 1.44(s, 3H), 1.35(s, 3H). MS(m/z): 410(M⁻-1, 100).

실시예 7

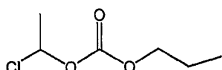
4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)의 비교용 전구약물 합성을 위한 탄산의 제조



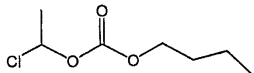
상기에 나타낸 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터를 다음과 같이 제조하였다. 0 °C에서 100 ml 다이클로로메테인 중의 10 g(75.2 밀리몰)의 클로로메틸 클로로포메이트(플루카(Fluka))의 교반 용액에 5.8 ml(76 밀리몰)의 아이소프로필 알코올을 첨가한 후 11.93 g(97.8 밀리몰)의 다이메틸 아미노 피리딘(플루카)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 그런 다음, 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 6 g의 투명 오일을 수득하였다. 이어서, 상기 오일을 그대로 진행시켰다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 5.72(s, 2H), 4.95(m, 1H, J=6.2Hz), 1.33(d, 6H, J=6.2Hz). 주: 단지 1.05 당량의 다이메틸 아미노 피리딘을 사용한 경우 더 우수한 수율이 달성된다.



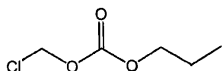
클로로에틸 클로로포메이트(플루카)로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 (+/-)-탄산 1-클로로-에틸 에스터 아이소프로필 에스터를 제조하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 6.41(q, 1H, J=5.8), 4.94(m, 1H, J=6.2Hz), 1.81(d, 3H, J=5.8), 1.32(m, 6H).



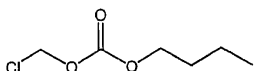
프로판올(엘드리치)로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 (+/-)-탄산 1-클로로-에틸 에스터 프로필 에스터를 제조하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 6.41(q, 1H, J=5.8), 4.17(m, 2H), 1.81(d, 3H, J=5.8), 1.71(m, 2H), 0.96(m, 3H).



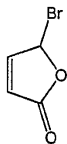
n-부탄올(엘드리치)로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 (+/-)-탄산 부틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터를 제조하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 6.41(q, 1H, J=5.8), 4.20(m, 2H), 1.81(d, 3H, J=5.8), 1.67(m, 2H), 1.41(m, 2H), 0.93(m, 3H).



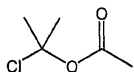
프로판올(엘드리치)로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 탄산 클로로메틸 에스터 프로필 에스터를 제조하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 5.72(s, 2H), 4.18(t, 2H, J=6.6Hz), 1.71(m, 2H), 0.97(t, 3H, J=7.5Hz).



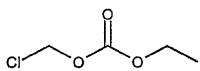
n-부탄올(엘드리치)로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 탄산 부틸 에스터 클로로메틸 에스터를 제조하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 5.72(s, 2H), 4.23(t, 2H, J=6.6Hz), 1.70(m, 2H), 1.41(m, 2H), 0.94(t, 3H, J=7.5Hz).



문헌 [Tett. Lett., **22**, 34, 3269-3272, 1981]에 유사하게 (+/-)-5-브로모-5H-퓨란-2-온을 제조하였다.



문헌 [Neuenschwander et al., Helvetica Chimica, **61**, 2047-2058, 1978]에서와 같이 아세트산-1-클로로-1-메틸 에틸 에스터를 제조하였다.



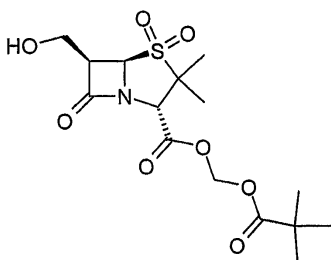
에탄올로 대체함으로써 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터에 유사하게 탄산 클로로메틸 에스터 에틸 에스터를 제조하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 5.72(s, 2H), 4.28(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.34(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$).

실시예 8

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)의 비교 전구약물의 제조

본 발명 전구약물의 예기치 않게 개선된 생체이용률 및 물리적 성질을 입증하기 위해 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)의 전구약물을 제조하였다. 이들 비교 전구약물들 중에서, 비교 전구약물 1은 미국 특허 제 4,287,181 호의 실시예 25에 기술되어 있다. 비교 전구약물 2 내지 15는 신규 화합물이지만 미국 특허 제 4,287,181 호에 개시된 부류의 범위내에 속한다.

비교 전구약물 1:

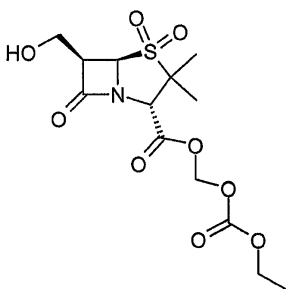


4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (2,2-다이메틸-1-옥소프로폭시) 메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

20 ml DMF 중의 2.5 g(8.77 밀리몰)의 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)의 교반 용액에 (11.4 밀리몰)의 클로로메틸 피발레이트(앨드리치)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 3 일간 35°C 로 가열하였다. 40 ml의 물 및 100 ml의 에틸 아세테이트를 가하고 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과시키고 진공하에 농축하였다. 1 l의 20% 에틸 아세테이트/80% 헥세인에 이어 1 l의 1:1 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 오일을 수득하였다. 헥세인(15 ml)을 오일에 가하고 샘플을 4 일간 냉장고에 넣어 두면 이 시점에서 고체가 침전되었다. 이것을 이어서 진공하에 농축하여 110 mg의 백색 무정형 고체를 수득하였다. 융점 70°C 내지 73°C . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 5.94(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 5.70(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 4.69(d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 4.48(s, 1H), 4.30(m, 1H), 4.15(m, 2H), 1.55(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.21(s, 9H).

또는, 피발로일옥시메틸 6- β -하이드록시메틸페니실리네이트 설펜으로도 알려져 있는 상기 화합물은 미국 특허 제 4,287,181 호의 실시예 25에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

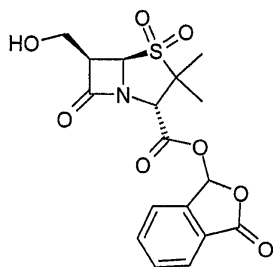
비교 전구약물 2:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, [(에톡시카보닐)옥시]메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 탄산 클로로메틸 에스터 에틸 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 1을 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 융점(무정형 고체) = 103°C - 105°C . $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD}, 400\text{MHz})$: 5.91(d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 5.76(d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 4.96(d, 1H, $J=4.6\text{H}$), 4.55(s, 1H), 4.15-4.25(m, 4H), 3.95(m, 1H), 1.53(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.29(t, 3H, $J=7.1$).

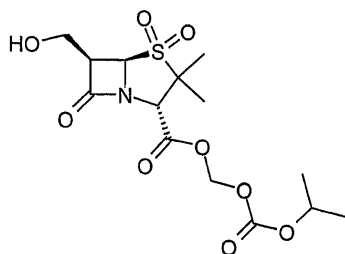
비교 전구약물 3:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1,3-다이하이드로-3-옥소-1-아이소벤조퓨라닐 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 3-브로모 프탈라이드(앨드리치)로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 1을 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. DMF를 물로 희석하면 목적하는 생성물이 무정형 고체로 침전되어 여과하고 진공하에 건조시켰다. MS(m/z): 394(M⁺) NMR은 부분입체이성체의 혼합물을 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.8-8.0(m, 4H), 7.60(s, 0.5H), 7.59(s, 0.5H), 5.23(m, 1H), 5.16(OH), 4.71(s, 0.5H), 4.67(s, 0.5H), 4.20(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.47(s, 1.5H), 1.37(s, 1.5H), 1.36(s, 1.5H), 1.31(s, 1.5H).

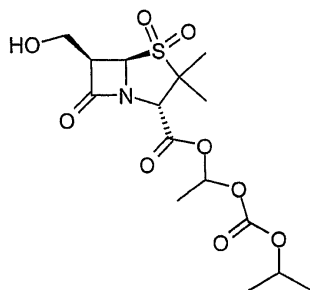
비교 전구약물 4:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, [(1-메틸에톡시)카보닐]옥시 메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

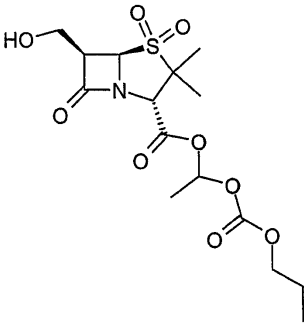
200 ml 아세톤 중의 (18.4 밀리몰)의 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터의 교반 용액에 13.8 g(92.1 밀리몰)의 요오드화 나트륨(앨드리치)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액에 3.5 g(12.3 밀리몰)의 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 4,4-다이옥사이드, 모노나트륨염, (2S, 5R, 6R)(US 4,287,181 호)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 200 ml의 물 및 200 ml의 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과시키고 진공하에 농축하였다. 1:1 에틸 아세테이트/헥세인으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 최종 생성물은 적색을 띠는 오일이었다. MS(m/z): 378(M⁺). ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 5.86(d, 1H, J=5.8Hz), 5.74(d, 1H, J=5.8Hz), 5.20(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.82(m, 1H), 4.60(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.42(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.22(d, 6H, J=6.2 Hz).

비교 전구약물 5:



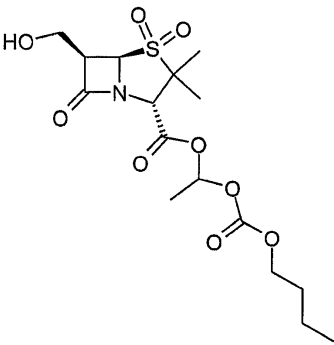
4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1-[(1-메틸에톡시)카보닐]옥시 에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터를 탄산 1-클로로-에틸 에스터 아이소프로필 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. MS(m/z): 392(M⁺). NMR은 두 부분입체이성체의 혼합물인 적색을 띠는 오일을 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 6.71(q, 0.5H, J=5.4Hz), 6.67(q, 0.5H, J=5.4Hz), 5.20(d, 1H, J=5Hz), 4.79(m, 1H), 4.51(s, 0.5H), 4.49(s, 0.5H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.48(m, 3H), 1.43(s, 1.5H), 1.39(s, 1.5H), 1.33(m, 3H), 1.22(m, 6H).

비교 전구약물 6:

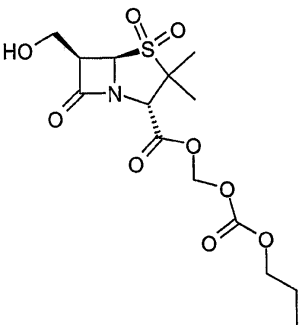
4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1-[(프로폭시카보닐)옥시]에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터를 탄산 1-클로로-에틸 에스터 프로필 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. MS(m/z): 392(M⁺). NMR은 두 부분입체 이성체의 혼합물인 황적색을 띠는 오일을 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 6.72(q, 0.5H, J=5.4Hz), 6.68(q, 0.5H, J=5.4Hz), 5.20(m, 1H), 4.51(s, 0.5H), 4.49(s, 0.5H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 3H), 3.74(m, 1H), 1.59(m, 2H), 1.48(m, 3H), 1.39(s, 1.5H), 1.34(s, 1.5H), 1.22(m, 3H), 0.86(m, 3H).

비교 전구약물 7:

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1-[(부톡시카보닐)옥시]에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

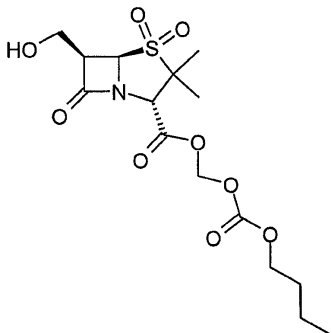
상기 전구약물은 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터를 탄산 부틸 에스터 1-클로로-에틸 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. MS(m/z): 406(M⁺). NMR은 두 부분입체 이성체의 혼합물인 황적색을 띠는 오일을 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 6.72(q, 0.5H, J=5.4Hz), 6.68(q, 0.5H, J=5.4Hz), 5.20(m, 1H), 4.51(s, 0.5H), 4.49(s, 0.5H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 3H), 3.74(m, 1H), 1.59(m, 2H), 1.15-1.55(m, 11H), 0.86(m, 3H).

비교 전구약물 8:

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, [(프로폭시카보닐)옥시]메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 아이소프로필 에스터를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 최종 생성물은 무정형 백색 고체 이었다. MS(m/z): 378(M⁺). ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 5.86(d, 1H, J=6.2Hz), 5.74(d, 1H, J=6.2Hz), 5.20(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.60(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.86(t, 3H, J=7.5Hz).

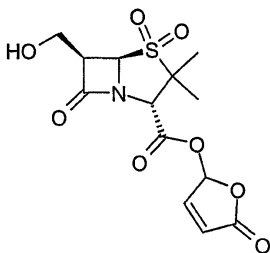
비교 전구약물 9:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, [(부톡시카보닐)옥시]메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 탄산 클로로메틸 에스터 아이소프로필 에스터를 탄산 부틸 에스터 클로로메틸 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 최종 생성물은 무정형 백색 고체 이었다. MS(m/z): 392(M⁺). ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 5.86(d, 1H, J=6.2Hz), 5.74(d, 1H, J=6.2Hz), 5.20(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.60(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.30(m, 2H), 1.30(s, 3H), 0.86(t, 3H, J=7.5Hz).

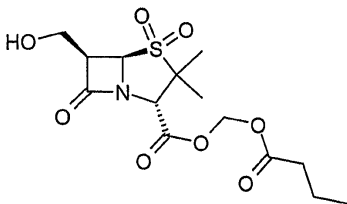
비교 전구약물 10:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 2,5-다이하이드로-5-옥소-2-퓨라닐 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 5-브로모-5H-퓨란-2-온으로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. MS(m/z): 344(M⁺). NMR은 두 부분입체이성체의 혼합물을 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.81(m, 0.5H), 7.73(m, 0.5H), 7.14(m, 0.5H), 7.10(m, 0.5H), 6.61(m, 1H), 5.21(m, 1H), 5.17(m, OH), 4.67(s, 0.5H), 4.63(s, 0.5H), 4.20(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.42(s, 1.5H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 1.5H).

비교 전구약물 11:

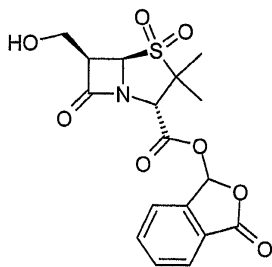


4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1-옥소부톡시)메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 클로로메틸 부티레이트(에크로스 오가닉스(Acros organics))로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 4를 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 생성물은 투명 오일이었다. MS(m/z):

362(M⁻). ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 5.86(d, 1H, J=5.8Hz), 5.74(d, 1H, J=5.8Hz), 5.20(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.55(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.74(m, 1H), 2.35(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.86(m, 3H).

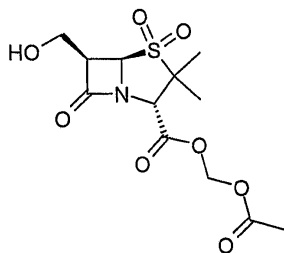
비교 전구약물 12:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1,3-다이하이드로-3-옥소-1-아이소벤조퓨라닐 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

5% 아이소프로필 알콜/95% 메틸렌 클로라이드를 사용하여 275 mg의 비교 전구약물 3을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 200 mg의 부분입체이성체 혼합물을 수득한 후 70 mg의 단일 (보다 극성인) 부분입체이성체를 수득하였다. 생성물은 무정형 고체이었다. MS(m/z): 394(M⁻). NMR은 보다 극성인 부분입체이성체를 나타낸다. ¹H-NMR(d-DMSO, 400MHz): 7.95(d, 1H, J=7.5Hz), 7.90(m, 1H), 7.81(d, 1H, J=7.5Hz), 7.77(m, 1H), 7.60(s, 1H), 5.23(d, 1H, J=5Hz), 5.16(OH), 4.71(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.74(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.37(s, 3H).

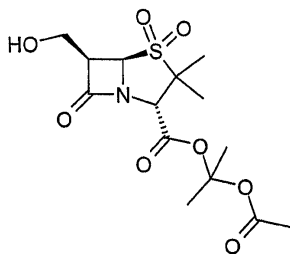
비교 전구약물 13:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (아세틸옥시)메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 브로모메틸 아세테이트(엘드리치)로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 1을 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 최종 생성물은 점성 오일이었다. MS(m/z): 334(M⁻). ¹H-NMR (d-DMSO, 400MHz): 5.82(d, 1H, J=6.2Hz), 5.72(d, 1H, J=6.2Hz), 5.19(d, 1H, J=5Hz), 5.17(m, OH), 4.55(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.74(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.30(s, 3H).

비교 전구약물 14:



4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, 1-(아세틸옥시)-1-메틸에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S, 5R, 6R)

상기 전구약물은 클로로메틸 피발레이트를 아세트산-1-클로로-1-메틸 에틸 에스터로 대체한 것을 제외하고 비교 전구약물 1을 제조하기 위해 사용된 방법에 따라 제조하였다. 생성물은 무정형 고체이었다. MS(m/z): 362(M⁻). ¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz): 4.68(d, 1H, J=5.0Hz), 4.40(s, 1H), 4.31(m, 1H), 4.15(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.47(s, 3H).

실시예 9

화학(pH) 안정성, 현탁액 안정성 및 혈장 안정성

(1) 다양한 pH의 용액중에서의 화학 안정성, (2) 현탁액에서 유지되는 능력, 및 (3) 다양한 포유동물로부터의 혈장에서의 화학 안정성에 관하여 전구약물 3의 안정성을 평가하여 흡수전의 가수분해에 견딘 다음 흡수 후에 신속히 가수분해되어 6-β-HMPAS를 생성하는 전구약물 3의 능력을 평가하였다.

용액 중에서의 6-β-HMPAS의 나트륨염(이하 "Na HMPAS") 및 리튬 클라불라네이트(clavulanate)와 비교하여 용액중에서의 전구약물 3의 화학 안정성을 pH 1, 2, 2.5, 4.0, 5.0, 6.5 및 7.4에서 평가하였다. 각 배양의 목적하는 pH를 달성하기 위해 완충액을 적절히 배합하였다. 배양은 990 μl의 적절한 pH 완충액으로 이루어졌으며, 100% 메탄올 중의 10mM 원료 화합물 10 μl를 첨가하는 것으로 개시되었다(최종 농도 = 100 μM). 자동 주입기에 의해 0, 10, 20, 40, 60, 120 및 240 분에 일련의 샘플(200 μl)을 취하고, 분석물 검출에 이용된 LC/MS 단일 사중극자 질량 분석계 시스템과 인라인으로 HPLC 상에 직접 주입하였다. 배양 온도는 96-웰 가열 블록으로 조절하였다. 배양은 25 °C 및 37 °C에서 수행하였다. LC/MS 시스템은 음이온 방식으로 수행하였다. 각 시점에서 잔류 화합물의 검출 및 정량화를 위해 각 분석물에 적절한 [M-H]⁻의 선택적인 이온 모니터링을 이용하였다. 각 시점에서의 피크 반응은 제로(0) 시간에 수득된 반응의 백분율로서 나타내었다. 분해율 상수(k_d)는 상기 0분으로부터 240 분까지의 상기 백분율의 회귀에 의해 수득하였다. 그런 다음, 겔보기 1차 반감기는 ln 2/k_d로서 산정할 수 있었다. 상기 측정은 2중으로 수행하였으며 평균을 기록하였다.

하기 표에서 나타나듯이, 전구약물 3은 탁월한 산 안정성 및 흡수에 대해 중성 pH 부근의 적절한 안정성을 나타내었다. 또한, Na-HMPAS는 특히 낮은 pH에서 클라불라네이트에 비해 우수한 용액 안정성을 나타내었다.

효능에 대한 현탁액중에서의 시간의 영향을 측정하기 위해 현탁액(25 °C에서 0.5% 메틸셀룰로스 중에 비-완충된) 중에서의 전구약물 3의 안정성도 또한 평가하였다. 하기에서 보여지듯이, 전구약물 3은 실온에서 10 일간 저장한 후 그 효능을 90% 이상 유지하였다. 대조적으로, 실온에서 동일한 시간 기간동안 방치하는 경우 오그멘틴(Augmentin) 현탁액 중에서의 클라불라네이트에 의해서는 단지 효능의 40%만이 보유된다(문헌 [Mehta, A.C., S. Hart-Davies, J. Payne and R.W. Lacey, Stability of amoxicillin and potassium clavulanate in a co-amoxicillin-clavulanate oral suspension, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **19**:313-315, 1994]을 참조하시오).

용액 안정성(100 μM)	pH					
	7.4	6.5	5.0	4.0	2.5	1.2
반감기(시간)						
전구약물 3(25 °C)	2.7	>24	>24	>24	>24	>24
전구약물 3(37 °C)	0.6	4.5	>24	>24	>24	>24
Na-HMPAS(25 °C)	>24	>24	>24	>24	>24	>24
Na-HMPAS(37 °C)	>24	>24	>24	>24	>24	>24
클라불라네이트(25 °C)	>24	>24	>24	>24	1.2	0.6
클라불라네이트(37 °C)	>24	>24	>24	>24	0.9	ND
전구약물 3 현탁액 안정성	제 1일	제 3일	제 5일	제 7일	제 10일	
효능(%)*						
1.51 mg/ml** (10 mg/kg 래트 용량 제제)	ND	103	98	104	91***	
* 가용화시킨 표준물의 LC/MS에 의해 분석할 때 목표 농도의 백분율로서 평가된 효능. 값은 이중 측정의 평균을 나타낸다. ND = 측정되지 않음. ** 초기 현탁액의 pH는 약 6.8이고 10 일까지 4.7로 떨어졌다. *** 부분입체 이성체 혼합물은 본질적으로 변화되지 않고 약 95:5이다.						

제조하여 사용전에 1회의 냉동/해동 주기에 적용시킨 혈장을 사용하여, 마우스, 래트, 개, 원숭이 및 인간 혈장에서 전구약물 3, Na-HMPAS 및 리튬 클라불라네이트의 혈장 안정성을 측정하였다. 배양은 96-웰 가열 블록에서 37 °C에서 5 분간 예비배양한 990 μl의 혈장으로 이루어졌다. 100% 메탄올 중의 10mM 원료 화합물 10 μl를 첨가하여 배양을 개시하였다. 0, 1, 2, 5, 10, 20, 30 및 60 분에 일련의 분취량(100 μl)을 취하고 200 μl의 75/25 아세트나이트릴/3% 과염소산으로 옮겼다. 샘플을 원심분리하고, 상등액을 주입 바이알로 옮기고, LC/MS 단일 사중극자 질량 분석계와 인라인으로 HPLC 상에 20 μl를 주입하였다. LC/MS 시스템은 음이온 방식으로 시행된다. 각 시점에서 잔류 화합물의 검출 및 정량화를 위해 각 분석물에 적절한 [M-H]⁻의 선택적인 이온 모니터링을 이용하였다. 각 시점에서의 피크 반응은 제로(0) 시간에 수득된 반응의 백분율로서 나타내었다. 분해율 상수(k_d)는 0분으로부터 240 분까지의 상기 백분율의 회귀에 의해 수득하였다. 그런 다음, 겔보기 1차 반감기는 ln 2/k_d로서 산정할 수 있었다. 상기 측정은 2중으로 수행하였으며 하기에 나타난 바와 같이 평균을 기록하였다.

혈장 안정성(100 μM)	마우스	래트	개	원숭이	인간
반감기					
전구약물 3(37 °C)	2.8 분	<2.0 분	2.8 분	3.6 분	<2.0 분
Na-HMPAS(37 °C)	3.9 시간	3.4 시간	>4 시간	>4 시간	>4 시간
클라불라네이트(37 °C)	>4 시간	3.3 시간	2.8 시간	3.6 시간	2.6 시간

전구약물 3은 탁월한 산 안정성 및 흡수에 대해 중성 pH 부근의 적절한 안정성을 나타내었다. 시험한 모든 종의 혈장에서 전구약물 3의 가수분해율은 흡수시 6-β-HMPAS를 수득하기에 효과적인 효소적 가수분해를 나타낸다. Na-HMPAS는 특히 낮은 pH에서 클라불라네이트에 비해 우수한 용액 안정성을 나타내었다. 두 화합물 모두 혈장에서 불안정하지만, Na-HMPAS는 개선된 인간 혈장 안정성을 나타낸다.

실시예 10

장 pH 값에서의 전구약물 3의 억제 활성

클라불라네이트는 잔류 아목시실린과 결합하여 정상 균의 필수 성분들을 선택적으로 죽이기 때문에 인간의 위장관에서 설사를 유발하는 것으로 생각된다. 클라불라네이트는 전구약물이 아니므로, 장으로부터 흡수되지 않고 남아 있는 40%는 흡수되어 순환되는 60%와 동일한 활성 분자이다. 위 및 인접 소장의 pH는 산성이지만, 베리 브이(Berry, V.) 등의 연구 [Efficacy of a pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate against experimental respiratory tract infection in rats caused by *Streptococcus pneumoniae*, Abstract B988, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16-19th, 2001, Chicago, IL.]에서, 설사가 있는 대상자들로부터 수거한 24 시간 변 샘플의 평균 pH가 6.4(5.4 내지 7.8의 범위)인 것으로 밝혀졌다.

실시예 7에 나타난 바와 같이, 전구약물 3은 매우 안정하며 6.5 미만의 pH에서 6-β-HMPAS로 쉽게 전환되지 않는다. 인간의 대장에서 발견된 pH 조건하에서 전구약물 3과 Na-HMPAS의 베타-락타마제 억제 활성을 비교하기 위해, pH 6.0 및 7.0에서 TEM-1 베타-락타마제에 대한 두 화합물의 IC₅₀을 측정하였다. 데이터는 전구약물이 억제제의 활성 형태로 전환되지 않아야 하는 pH 6.0에서 전구약물 3이 TEM-1 베타-락타마제에 대해 불활성임을 나타낸다(IC₅₀>100 μM). 대조적으로, 전구약물이 33 분의 반감기하에 활성 억제제로 전환되는 pH 7.0에서는, 생성된 6-β-HMPAS가 pH 6.0에서 관찰된 것보다 훨씬 더 큰 수준으로 상기 베타-락타마제를 억제한다.

	IC ₅₀ (μM)	
	전구약물 3	6-β-HMPAS
이. 콜라이 TEM-1 pH 6.0	>100	0.37
이. 콜라이 TEM-1 pH 7.0	2.2	0.12

실시예 11

흡수(경구적 생체내 생체이용률)

전구약물 3이 중성 pH에서 30 분의 용액 반감기를 가지며, 에스테라제의 존재하에 상기 전구약물은 수분내에 가수분해되기 때문에, 인간 카코(Caco)-2 세포계를 이용한 시험관내 평가는 전구약물 흡수를 측정하는데 부적절한 것으로 결정되었다. 대신, 흡수에 대한 생체내 모델이 본 발명의 전구약물의 흡수를 평가하는데 보다 적절한 것으로 밝혀졌다. 또한, 인간에서 흡수된 분획에 대한 래트에서 흡수된 분획의 상관관계가 여러 시판 약제들에서 연구되었으며, 상기 상관관계는 매우 양호한 것으로 나타났다(상관도 = 0.971)(문헌 [W.L. and A. Barve, Linear correlation of the fraction of oral dose absorbed of 64 drugs between humans and rats, *Pharm. Res.*, 15:1792-1795, 1998]을 참조하시오). 상기 상관관계를 근거로, 인간에서의 흡수를 예상하는데 래트를 사용하였다. 또한, 6-β-HMPAS는 래트 및 인간 간세포에 의해 제시된 바와 같은 최소 간 침출을 나타내었음을 인지해야 한다. 따라서, 래트에서의 경구 생체이용률 평가는 인간에서 흡수된 분획과 적절히 상관되어야 한다.

경구 생체이용률의 평가는 Na-HMPAS, 전구약물 1, 2, 3 및 4, 및 실시예 8의 14개 비교 전구약물에 대해, 각각 외과적으로 이식된 경정맥 카테터가 장착된 3마리의 스프래그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(200 내지 225 g) 그룹을 이용하여 수행하였다. 경구 연구를 위한 투여 비히클의 선택은 시험되는 화합물의 물리적 상태에 따라 달라진다. 전구약물 1을 제외하고 경구 투여되는 모든 화합물은 오일 또는 무정형 고체의 형태이었다. 따라서, 상기 화합물들은 70/20/10 물/크레모포어(Chremophore)/에탄올 비히클을 이용하여 용액(PO) 투여형으로 투여하였다.

경구용 전구약물 용량은 10 ml/kg의 투여 부피에서 10 mg/kg 등가 용량의 6-β-HMPAS를 전달하도록 조정하였다. Na-HMPAS는 생체이용률 평가를 확인하기 위해 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하였다(6-β-HMPAS 등가량).

투여한지 0, 15, 30 분, 1, 2, 3 및 5 시간 후에 혈액 샘플을 취하였다. 이어서, 샘플을 처리하여 혈장을 취하여 분석하기 전에 -20 °C에서 저장하였다. 샘플을 하기에서 설명하는 바와 같이 6-β-HMPAS에 대해 분석한 다음, 경구 및 정맥내 투여에 대해 평균 농도 대 시간 프로필을 측정하였다. 혈장 농도 대 시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-tlast})을 제로(0) 시간부터 최종 정량가능한 시점까지 1차 사다리꼴 근사법을 이용하여 계산하였다. 말단 제거율 상수(K_{el})는 제거 단계의 명백한 시작부터 최종 샘플 시점까지의 혈장 농도 데이터의 회귀에 의해 산정하였다. 제거 반감기는 ln 2/K_{el}로 산정하였다. 최종 시점(tlast)부터 무한대까지의 면적(AUC_{tlast-∞})을 Cest_{tlast}/K_{el}로 산정하였는데, 여기서 Cest_{tlast}는 회귀 분석을 기준으로 약물을 정량화하는 최종 시점에서 산정된 농도를 나타낸다. 곡선 아래 총면적(AUC_{0-∞})은 AUC_{0-tlast}와 AUC_{tlast-∞}의 합으로 산정하였다. 생체이용률(F)은 AUC_{(0-∞)po} x 용량_{iv}/AUC_{(0-∞)iv} x 용량_{po}로 나타내었다.

밝혀진 평균 생체이용률은 하기에 나타난 바와 같았다.

화합물	평균 생체이용률	표준 편차
Na-HMPAS	6.0	1.6
전구약물 1	113.1	10.7
전구약물 2	102.0	11.1
전구약물 3	92.4	6.0
전구약물 4	111.1	8.8
비교 전구약물 1	55.4	4.7
비교 전구약물 2	6.2	1.0
비교 전구약물 3	27.2	2.6
비교 전구약물 4	6.8	0.9
비교 전구약물 5	46.5	1.4
비교 전구약물 6	60.9	6.1
비교 전구약물 7	40.3	10.8
비교 전구약물 8	7.9	1.5
비교 전구약물 9	12.3	2.0
비교 전구약물 10	10.9	1.7
비교 전구약물 11	33.1	5.4
비교 전구약물 12	20.4	1.0
비교 전구약물 13	37.6	3.7
비교 전구약물 14	15.4	3.9

상기에서 나타나듯이, 본 발명의 전구약물은 6- β -HMPAS, 이전에 공지된 비교 전구약물 1 또는 일반적으로 이전에 개시된 전구약물들(비교 전구약물 2 내지 14)보다 훨씬 더 우수한 생체이용률을 갖는다.

분석 설명:

본 분석에서는, 해당 분석물을 수성상으로 역 추출한 후 아세트나이트릴로 침전시키고 클로로폼으로 처리하였다. 이로써 증발 및 복원 단계를 갖지 않고 대략 2배 농축율이 제공되었다.

음이온 공정으로 LC/MS/MS를 이용하여 검출하였다. 단일 사중극자 공정은 분석물의 선택적 검출에는 부적절하였다.

충전 용매(95:5 20mM 암모늄 포메이트/아세트나이트릴; 용매 A)의 pH는 약 5.0이었다.

분석 컬럼은 페네오메넥스 아쿠아(Phenomenex AQUA) C18 4.6 x 50 mm이었다.

모든 샘플 준비는 96-웰 1.2 ml 마쉬(MARSH)-튜브에서 수행하였다. 샘플은 다음과 같이 준비하였다. 내부 표준물질로서 5 μ g/ml 설박탐을 함유하는 400 μ l의 95:5 아세트나이트릴:20mM 암모늄 포메이트에 혈장 샘플(200 μ l)을 가하였다. 샘플을 탁상용 원심분리기에서 10 분간 3000 rpm으로 원심분리하였다. 이어서, 상등액(400 μ l)을 깨끗한 1.2 ml 마쉬(등록상표) 튜브로 옮겼다. 클로로폼(600 μ l)을 샘플에 가한 다음, 샘플을 혼합하고 연속하여 3000 rpm으로 10 분간 원심분리하였다. 이어서, 옮겨진 수성상을 상부에서 취한(약 100 μ l) 다음 분석하였다.

질량 분석법 조건:

질량 분석계: 터보(Turbo) 스프레이(전기스프레이)를 이용하여 음이온 방식으로 운전되는 API-3000.

이온화 전압: -3000 V.

오리피스 전압: -25 eV.

충돌 에너지: 30 eV.

분무 및 가열 기체는 필요에 따라 조정한다.

반응 모니터링:

6- β -HMPAS: 262 $\Rightarrow$ 218.

설박탐(IS): 232 $\Rightarrow$ 140.

아목시실린: 364 ⇒ 223.

클라불란산: 198 ⇒ 136.

실행 시간: 3 분.

RT: 모든 분석물에 대해 약 2 분.

주입 부피: 20 μ l.

HPLC 조건:

용매 A: 95:5 20mM 암모늄 포메이트:아세트나이트릴.

용매 B: 95:5 아세트나이트릴:20mM 암모늄 포메이트.

분석 유량: 1 ml/분

질량 분석계로의 유량: 약 100 μ l/분.

탄동 구매 스케줄:

0 내지 0.5 분간 100% A; 0.5 내지 1 분간 100% A에서 100% B; 1 내지 1.5 분간 100% B; 1.5 내지 2.0 분간 100% B에서 100% A.

LLOQ = 6- β -HMPAS 및 아목시실린에 대해 0.1 μ g/ml, 클라불란산에 대해 0.5 μ g/ml.

ULOQ = 50 μ g/ml(전체).

회귀 = 선형 1/x 가중.

컬럼 수명: 약 300 내지 400 회 주입.

랫트에서의 문맥 연구: 100 mg/kg의 용량으로 전구약물을 경구 투여한 후 문맥에 캐놀러 삽입된 랫트에서 전구약물 3의 전신 노출을 또한 평가하였다. 전체 혈액 분취량을 투여후 5, 15 및 30 분에 샘플링한 즉시 얼음 냉각시킨 산에서 안정화시켰다. 어떤 샘플에서도 전구약물 3이 검출되지 않았다(100 ng/ml의 분석 LLOQ). 상기 결과는 흡수시 전구약물 3은 간에 노출되고 신체 전체에 순환되기 전에 신속히 가수분해되어 6- β -HMPAS를 생성함을 시사한다.

실시예 12

시험관내 선별

원의 호흡기 병원균으로부터 β -락타마제에 대한 생화학 활성: 3개의 베타-락타마제 억제제 분자만이 시중에 존재한다: 설박탐, 클라불라네이트 및 타조박탐. 세가지가 모두 광범위한 세균에서 발견된 A형 페니실리나제를 억제한다. 이들 중에서, 클라불라네이트만이 원의 호흡기 감염의 경구 치료에 지향된다. Na-HMPAS는 암피실린에 내성인 *해모필루스 인플루엔자* 및 *모라셀라 카타르할리스*에서 일반적으로 발견되는 무세포 페니실라나제 수집물에 대해 시험하였다. 하기 표의 데이터는 Na-HMPAS가 *해모필루스 인플루엔자*로부터의 ROB-1 및 TEM-1 효소에 대해 리튬 클라불라네이트와 동등함을 나타낸다. 세가지 베타-락타마제 억제제는 모두 *모라셀라 카타르할리스*에서 발견된 BRO-1 및 BRO-2 페니실라나제에 대해 매우 효능 있으며, 설박탐이 가장 활성이다(표 1). *모라셀라 카타르할리스*의 최근의 30개 임상 분리균으로부터 β -락타마제의 보다 광범위한 분석 결과 Na-HMPAS가 0.19 μ M의 평균 IC₅₀ 하에 상기 균주들 모두로부터 BRO-1 및 BRO-2 효소를 억제하는데 효과적인 것으로 나타났다.

세포 추출물중의 β -락타마제에 대한 β -락타마제 억제제의 IC ₅₀				
균주	β -락타마제	IC ₅₀ (μ M)*		
	유형	설박탐	6- β -HMPAS	클라불라네이트
<i>해모필루스 인플루엔자</i> ATCC43334	ROB-1	3.40	0.01	0.04
<i>해모필루스 인플루엔자</i> 54A1173	TEM-1	4.78	0.03	0.02
<i>모라셀라 카타르할리스</i> 87A1178 ATCC43617	BRO-2	0.03	0.32	0.11
<i>모라셀라 카타르할리스</i> 87A1115	BRO-1	0.011	0.143	0.14

* 모든 억제 값은 측색 분석법으로 색원체 세팔로스포린에 대해 측정된 것이다.

피부 감염과 관련된 병원균을 포함하여 다른 병원균들로부터의 β -락타마제에 대한 생화학 활성: Na-HMPAS는 매우 다양한 TEM 확장 스펙트럼 베타-락타마제(ESBL)에 대해 그 억제 효능의 견지에서 클라불라네이트에 필적하는 한편, Na-HMPAS 및 클라불라네이트는 통상적으로 ESBL에 대한 효능에서 필적하였다.

선택된 확장 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)의 억제(IC ₅₀ , μ M)				
균주	β -락타마제 유형	설파탐	억제제, IC ₅₀ (μ M)*	
			6- β -HMPAS	클라불라네이트
이. 콜라이 ATCC35218	TEM-1	6.85	0.14	0.05
이. 콜라이 51A1101	TEM-1	4.76	0.07	0.02
클렙시엘라 뉴모니아 CF104	TEM-3	0.55	<0.003	<0.003
클렙시엘라 뉴모니아 CF504	TEM-5	4.68	0.08	<0.003
클렙시엘라 뉴모니아 B L-1	TEM-10	23.19	0.39	>100
클렙시엘라 뉴모니아 MCV37	TEM-12	5.86	0.27	<0.003
클렙시엘라 뉴모니아 CF1304	TEM-16	5.80	0.09	0.06
클렙시엘라 뉴모니아 E264	TEM-17	10.36	0.66	0.004
클렙시엘라 뉴모니아 CF1104	TEM-24	10.48	7.13	0.01
이. 콜라이 CF1609	TEM-25	2.58	0.04	0.02
클렙시엘라 뉴모니아 5657	TEM-26	0.56	0.08	0.02
세라티아 S6	Sme-I	15.65	0.68	19.55

* 모든 억제 값은 측정 분석법으로 색원체 세팔로스포린에 대해 측정된 것이다.

일반적으로, Na-HMPAS가 리튬 클라불라네이트에 필적하는 것으로 결론지을 수 있다.

β -락타마제 생성 중 헤모필러스 인플루엔자 및 모라셀라 카타르할리스에 대한 감수성 분석: β -락타마제를 생성하는 헤모필러스 인플루엔자 및 모라셀라 카타르할리스의 임상 분리균을 이용하여 다양한 비율의 6- β -HMPAS 및 아목시실린의 시험관내 활성을 평가하였다. NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서 공인된 오그멘틴(Augmentin)에 대한 감수성 방법은 고정된 2:1 비율의 아목시실린/클라불라네이트를 사용한다. 결과는 헤모필러스 인플루엔자의 46개 베타-락타마제(+) 균주에 대해, 아목시실린/클라불라네이트 및 아목시실린/6- β -HMPAS 둘 다에 대한 아목시실린 MIC₅₀ 및 MIC₉₀ 값(즉, 시험된 분리균의 50% 또는 90%의 성장을 방해하는데 필요한 최소 억제 농도)은 각각 1 및 2 μ g/ml인 반면, 2:1 아목시실린/설파탐에 대한 값은 4 및 8 μ g/ml인 것으로 나타났다. 숫자는 혼합물 중 아목시실린 농도를 말함을 유의하시오.

모라셀라 카타르할리스의 48개 분리균의 경우, 아목시실린/클라불라네이트에 대한 MIC₅₀ 및 MIC₉₀ 값은 각각 0.125 μ g/ml 이상 및 0.25 μ g/ml이고, 아목시실린/6- β -HMPAS에 대한 값은 각각 0.5 및 1.0 μ g/ml이었다. 아목시실린/설파탐(2:1)에 대한 값은 0.25 및 1.0 μ g/ml이었다. 따라서, 설파탐이 모라셀라 카타르할리스에서 발견된 BRO-1/2 효소에 대해 일관되게 더 효능이 있었기 때문에, 전체 세포에 의해 수득된 MIC가 무세포 베타-락타마제에 대한 억제제 효능과 항상 적절히 상관되는 것은 아니다.

비- β -락타마제 생성 중 스트렙토코커스 뉴모니아에 대한 감수성 분석: 페니실린-감수성, -중간내성 및 -내성으로 분류된 스트렙토코커스 뉴모니아의 임상 분리균에 대해 혼합물의 시험관내 활성을 아목시실린 단독에 의해 관찰된 활성과 비교하였다. 이들 균주들 중 일부는 4 내지 8 μ g/ml 범위의 MIC를 나타내면서 페니실린과 아목시실린에 대해 높은 수준의 내성을 나타내었다. PBP-기존 내성을 갖는 병원균에 대해 예상된 바와 같이, 스트렙토코커스 뉴모니아의 분리균들에 대한 결과로부터 억제제의 존재가 아목시실린 MIC에는 영향을 미치지 않았음을 확인하였다.

21개의 페니실린-내성 균주(1 내지 8 μ g/ml의 페니실린 MIC)에 대한 아목시실린 MIC₅₀ 및 MIC₉₀은 아목시실린 단독 및 2:1, 7:1 및 14:1의 아목시실린/억제제 비율로 시험된 모든 베타-락타마제 억제제 혼합물에 대해 2 및 4 μ g/ml이었다. 마지막으로, 모든 혼합물을 일군의 21개 페니실린-중간내성 스트렙토코커스 뉴모니아 및 12개의 페니실린-감수성 분리균에 대해 시험하였다. 또한, 두 군 모두에서 MIC는 모두 혼합물의 아목시실린 성분을 반영하였다. 중간내성 군에 대한 아목시실린 MIC는 0.03 내지 1 μ g/ml의 범위였고, 감수성 군에 대한 MIC는 0.0156 이상 내지 0.06 μ g/ml이었다.

분석 방법: 분석은 [NCCLS 도큐먼트(Document) M7-A4(1997, December) 및 M100-S12(2002), 호기성으로 성장하는 세균에 대한 희석 항균 감수성 시험 방법-공인 기준(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically- Approved Standard)]에 기술된 방법에 따라 수행하였다.

냉동 종균의 제조: 헤모필러스 인플루엔자를 초콜릿 아가 플레이트에서 성장시킨다. 1N NaOH로 pH를 7.4로 조정하고 필터 멸균시킨 헤모필러스 시험 배지(HTM, 레멜 다이아그노스틱스(Remel Diagnostics))에 콜로니를 현탁시킨다. 이것을 50% 글리세롤과 혼합하여 20% 글리세롤의 최종 농도로 만든다. 스트렙토코커스 뉴모니아와 모라셀라 카타르할리스의 성장물을 양 혈액 아가 플레이트에서 클러너 플러 힌튼(Mueller Hinton) 배양액 및 5% 용균된 양 혈액에 넣는다. 냉동을 위해, 50% 글리세롤을 20%의 최종 농도가 되도록 첨가한다. 모두 -70 °C에서 냉동시킨다.

약물 플레이트의 제조: 96-웰 마이크로 플레이트(96-well microtiter plate)를 약물 희석에 사용한다. 모든 약물을 4배 작업 원료액을 제조하기에 충분한 양으로 계량한다. 약물을 DMSO 또는 다른 적절한 용매에 가용화시키고, 시험 배지에 부피대로 용해시키고, 각각 100 μ l의 초기 부피의 배지를 함유하는 일련의 10개 약물 웰(컬럼 1 내지 10) 및 접종원이 없는 1개의 약물 웰(컬럼 11)을 통해 100 μ l를 순차적으로 2배로 희석한다. 컬럼 12는 약물을 함유하지 않는 세균 접종원 대조용 웰이다. 각 웰에서의 최종 부피는 100 μ l이다.

*헤모필러스 인플루엔자*에 대한 약물 플레이트를 1N NaOH로 pH를 7.4로 조정하고 필터 멸균시킨 HTM에 순차적으로 희석한다. 다른 두가지 종류를 물러 힌트 배양액 및 5% 용균된 말 혈액에 희석한다. 대조 화합물을 각 분석에 시행한다. 약물 플레이트를 -70 °C에서 냉동하고 사용하는 날 해동한다.

접종원의 성장: 5% CO₂ 배양기에서 37 °C에서 1% 헤모글로빈 및 1% GCHI를 함유하는 물러 힌트 아가 플레이트(초콜릿 아가 플레이트) 상에서 *헤모필러스 인플루엔자*를 밤새 성장시킨다. *스트렙토코커스 뉴모니아* 및 *모라셀라 카타르할리스*를 동일한 조건하에서 5% 양 혈액을 함유하는 물러 힌트 아가 상에서 성장시킨다.

접종원의 제조: 아가 플레이트로부터 밤새 성장시킨 성장물을 취하여 적절한 시험 배지에 재현탁한다. *헤모필러스 인플루엔자*의 경우 헤모필러스 시험 배지(HTM) 배양액 또는 양이온 보충된 물러 힌트 배양액 및 5% 용균 말 혈액(*스트렙토코커스 뉴모니아* 및 *모라셀라 카타르할리스*에 대해)을 사용하여 0.5 맥팔랜드(McFarland) 표준 현탁액에 상응하는 혼탁도(약 1 내지 2 x 10⁸ CFU/ml)로 사용하여, 분석하는 날 모든 현탁액을 분광광도법으로 표준 OD로 조정한다. 상기 현탁액은 0.14의 OD₆₂₅를 갖는다. 웰에서 2 내지 7 x 10⁵ cfu/ml의 최종 접종원을 수득하기 위해(200 μ l의 최종 부피), 맥팔랜드 표준으로부터 다음의 희석물을 제조하였다:

모든 *헤모필러스 인플루엔자* 균주는 HTM에서 1/100으로 희석하였다.

모든 *스트렙토코커스 뉴모니아* 및 *모라셀라 카타르할리스*는 5% 용균 말 혈액을 함유하는 양이온 보충된 물러 힌트 배양액에 1:100으로 희석하였다.

플레이트의 접종: 100 μ l의 희석된 접종원을 멸균 시험 플레이트의 각 100 μ l의 희석 약물에 첨가한다. 시험에 대한 총 부피는 웰 당 200 μ l이다. 마이크로플레이트 웰에 적절히 희석된(상기 참조) 균주는 2 내지 7 x 10⁵ CFU/ml의 최종 접종원을 갖는다. 제로(0) 시간에 웰의 생존도를 계수하여 무작위 플레이트상에서 상기 세포 접종물을 확인한다. 상기 절차는 웰로부터 10 μ l를 취하여 10 ml의 멸균 생리 식염수에 희석(1:1000 희석)함으로써 용이하게 수행된다. 진탕시킨 후, 100 μ l의 희석 현탁액을 *헤모필러스 인플루엔자*의 경우 혈액 아가 플레이트 또는 초콜릿 아가 플레이트에 도말한다. 배양후, 50 개 콜로니의 존재가 5 x 10⁵ CFU/ml의 접종원 밀도를 나타낸다. 마이크로플레이트 트레이중의 접종원에 사용된 배양물을 단일 콜로니에 대해 스트리킹하고 전형적인 콜로니 형태에 대해 관찰한다.

마이크로 플레이트의 접종: 플레이트 위에 플라스틱 뚜껑을 덮은 다음, 마이크로 플레이트를 웰로부터의 증발을 방지하기 위해 습도 조절 배양기에서 플라스틱 상자에서 배양한다. 플레이트는 4개 이상 높게 쌓지 않는다. 모든 마이크로 플레이트를 35 °C에서 24 시간동안 호기성으로 배양한다.

모든 플레이트를 배양하고 24 시간후에 관독하여 NCCLS 유형 균주 *헤모필러스 인플루엔자* ATCC 49766 및 *스트렙토코커스 뉴모니아* ATCC 49619에 대한 대조용 약물이 공개된 범위[NCCLS, M100-S12, 2002] 이내인 경우에만 결과를 기록한다.

실시예 13

생체내 효율

6- β -HMPAS의 생체내 β -락타마제 억제 활성을 본 출원인의 전임상 감염 모델에서 확인된 β -락타마제 (+) 병원균에 대해 측정하였다. 이들 선별된 분리균에 대한 데이터로부터 6- β -HMPAS가 일반적으로 호흡기 병원균 *헤모필러스 인플루엔자* 및 *모라셀라 카타르할리스*로부터 β -락타마제에 대해 클라불라네이트와 동등한 것으로 나타났다.

게르빌루스 쥐 중이염 모델: 본 모델에서는, 몽고 게르빌루스 쥐(Mongolian gerbil)를 *스트렙토코커스 뉴모니아* 또는 *헤모필러스 인플루엔자*로 감염시켰다. 암컷 몽고 게르빌루스 쥐(50 내지 60 g)를 50 μ l의 부피로 왼쪽 고막낭에 전달시킨 log 5 내지 6 CFU의 *헤모필러스 인플루엔자* 또는 *스트렙토코커스 뉴모니아*로 감염시켰다. 감염후 18 시간제에, 500 μ l 부피의 0.5% 메틸셀룰로스 비히클중에 투여량을 전달하는 아목시실린과 전구약물 3의 혼합물(7:1)을 사용하여 용량-반응 치료법을 개시하였다(2 일간 하루에 3회). 감염후 4 일째에 세균 제거율 데이터로부터 ED₅₀을 계산하였다.

아목시실린/전구약물 3 및 오그멘틴 혼합물은 6 내지 10 mg/kg의 ED₅₀ 하에 상기 병원균을 제거하는데 동등하게 효과적이며, 7:1 및 14:1 혼합물에 대한 결과도 동등하였다. 단일 약제로서 아목시실린은 상기 병원균을 제거하지 못했다.

쥐(murine)의 전신 감염 모델: 본 모델에서는, 암컷 CF-1 또는 DBA/2 마우스(18 내지 20 g)를 배양액, 10% 뮤신 또는 3% 브류어스(Brewers) 효모 각각에 현탁시키고 500 μ l 부피로 전달되는 로그 2 내지 6 CFU의 *스트렙토코커스 뉴모니아*, *스트렙토코커스 오레우스* 또는 *모라셀라 카타르할리스*로 복강내 감염시켰다. 감염후 1 시간제에, 200 μ l 부피의 0.5% 메틸셀룰로스 비히클중에 투여량을 전달하는 아목시실린/전구약물 3의 혼합물(7:1)을 사용하여 용량-반응 치료법을 개시하였다(2 일간 하루에 2회). 감염후 4 일째에 생존율 데이터로부터 ED₅₀을 계산하였다.

아목시실린/전구약물 3의 혼합물은 상기 β -락타마제 (+) 균주들 모두의 치사로부터 마우스를 보호하는데 효과적이었다. 일반적으로, 아목시실린/전구약물 3 혼합물의 활성은 오그멘틴의 활성에 필적하였다(즉, *헤모필리스 인플루엔자*에 대해 동등하고 *모라셀라 카타르할리스*에 대해 약간 낮음). 7:1 혼합물은 일반적으로 14:1 혼합물보다 더 효과적이었다. 피부 및 피부 조직 병원균 *스테필로코커스 오레우스*, *클렙시엘라 뉴모니아* 및 *이. 콜라이*에 대한 데이터도 또한 하기 표에 포함되어 있다.

쥐의 폐렴 모델: 본 모델에서는, 암컷 CF-1(18 내지 20 g)을 40 μ l 부피로 전달되는 로그 5 내지 6 CFU의 *스트렙토코커스 뉴모니아*로 복강내 감염시키고, 감염후 18 시간째에, 200 μ l 부피의 0.5% 메틸셀룰로스 비히클중에 투여량을 전달하는 아목시실린/전구약물 3의 혼합물(7:1)을 사용하여 용량-반응 치료법을 개시하였다(2일간 하루에 2회). 감염후 10 일째에 생존율 데이터로부터 ED₅₀을 계산하였다.

아목시실린, 아목시실린/전구약물 3 및 오그멘틴은 페니실린-내성(22 내지 25 mg/kg의 PD₅₀) 및 페니실린-감수성 폐렴쌍구균 균주(2.7 내지 3.3 mg/kg의 PD₅₀)에 대해 동등하게 효과적이었다. 폐렴쌍구균의 페니실린-내성 균주는 β -락타마제를 함유하지 않기 때문에, 아목시실린의 활성은 6- β -HMPAS 또는 클라불라네이트의 존재에 의해 개선되지 않는다(길항 작용도 하지 않는다). 페니실린-감수성 균주에 비해 페니실린-내성 균주에서 주목된 보다 높은 PD₅₀은 보다 높은 MIC와 일치한다.

요약하면, 아목시실린/전구약물 3의 혼합물(7:1 및 14:1)에 대한 생체내 경구 활성을 게르빌루스 쥐의 중이염 모델 및 마우스의 복막염 및 폐렴 모델에서 두부-대-두부 방식으로 오그멘틴과 비교하였다. 아목시실린/전구약물 3 혼합물은 상기 모델들에서 기도 병원균(*헤모필리스 인플루엔자*, *모라셀라 카타르할리스* 및 *스트렙토코커스 뉴모니아*) 및 피부 및 연조직 병원균(*스테필로코커스 오레우스*, *이. 콜라이* 및 *클렙시엘라 뉴모니아*)에 대한 오그멘틴의 활성에 필적하는 생체내 활성을 나타내었다. 아목시실린/전구약물 3의 생체내 효능은 MIC 분석에서 2:1 비율로 분석시 상기 혼합물의 시험관내 활성과 일치하였다.

기도 및 피부 및 피부 조직 병원균에 대한 생체내 항균 활성(경구) (ED ₅₀ , mg/kg)				
병원균	아목시실린	전구약물 3	아목시실린/ 전구약물 3(7/1비)	오그멘틴 (7/1비)
게르빌루스 쥐 중이염 모델				
<i>헤모필리스 인플루엔자</i> (54A1218) ²	>50	>25	8.9/1.3 ¹	9.9/1.4
쥐의 전신 모델				
<i>헤모필리스 인플루엔자</i> (54A1218)	>100	>25	9.8/1.4	13.4/1.9
<i>모라셀라 카타르할리스</i> (87A1115)	>100	>100	37.6/5.4	12.6/1.8
<i>스테필로코커스 오레우스</i> (01A0400)	>100	>12.5	30.6/4.4	17.8/2.5
<i>클렙시엘라 뉴모니아</i> (53A0031)	>200	>25	20.2/2.9	13.0/1.8
<i>에스케리키아 콜라이</i> (51A0257)	>200	>100	62.2/8.9	146/20.8
마우스 폐렴 모델				
<i>스트렙토코커스 뉴모니아</i> (02J1095)	25	>25	21.8/3.1	21.8/3.1
<i>스트렙토코커스 뉴모니아</i> (02J1016)	3.3	>25	2.66/0.38	2.66/0.38

¹첫번째 값은 아목시실린 농도를 나타내고 두 번째 값은 베타-락타마제 억제제이다.

²괄호안의 숫자는 화이자(Pfizer) 균주 식별 번호를 나타낸다.

기도 및 피부 및 피부 조직 병원균에 대한 생체내 항균 활성(경구) (ED ₅₀ , mg/kg)				
병원균	아목시실린	전구약물 3	아목시실린/ 전구약물 3(14/1비)	오그멘틴 (14/1비)
게르빌루스 쥐 중이염 모델				
헤모필루스 인플루엔자 (54A1218) ²	>50	>25	10.5/7.3 ¹	5.8/0.4
쥐의 전신 모델				
헤모필루스 인플루엔자 (54A1218)	>100	>25	12.3/0.88	37.9/2.7
모라셀라 카타르할리스 (87A1115)	>100	>100	42.5/3.0	23.6/1.7
스테필로코커스 오레우스 (01A0400)	>100	>12.5	94.2/6.7	24.4/1.7
클렙시엘라 뉴모니아 (53A0031)	>200	>25	23.4/1.7	23.4/1.7
에스케리키아 콜라이 (51A0257)	>200	>100	134/9.6	196/14
마우스 폐렴 모델				
스트렙토코커스 뉴모니아 (02J1095)	25	>25	23.6/1.7	17.8/1.3
스트렙토코커스 뉴모니아 (02J1016)	3.3	>25	1.6/0.11	1.8/0.12

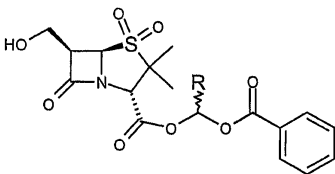
¹첫번째 값은 아목시실린 농도를 나타내고 두 번째 값은 베타-락타마제 억제제이다.
²괄호안의 숫자는 화이자(Pfizer) 균주 식별 번호를 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 구조를 갖는 전구약물 또는 그의 용매화물:

화학식 I



상기 식에서,

R은 H 또는 메틸이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)-메틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R);

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, -1-(벤조일옥시)-에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R);

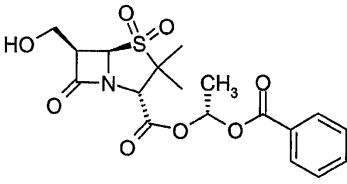
4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R); 및

4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1S)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R)로 이루어진 군에서 선택된 전구약물.

청구항 3.

하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 전구약물 또는 그의 용매화물:

화학식 Ia



청구항 4.

(a) 제 1 항의 전구약물 또는 그의 용매화물; 및 (b) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

베타-락탐 항생물질을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

베타-락탐 항생물질이 아목시실린인 약학 조성물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

전구약물이 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 약학 조성물.

청구항 8.

(a) 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물; (b) 아목시실린; 및 (c) 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9.

포유동물에게 효과량의 베타-락탐 항생물질 및 효과-증대량의 제 1 항의 전구약물 또는 그의 용매화물을 투여함을 포함하는, 포유동물에서 베타-락탐 항생물질의 치료 효과를 증대시키는 방법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

베타-락탐 항생물질이 아목시실린인 방법.

청구항 11.

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,

전구약물이 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 방법.

청구항 12.

포유동물에게 효과량의 베타-락탐 항생물질 및 효과-증대량의 제 1 항의 전구약물 또는 그의 용매화물을 투여함으로써 포유동물에서 세균 감염을 치료하는 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

베타-락탐 항생물질이 아목시실린인 방법.

청구항 14.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

전구약물이 4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵테인-2-카복실산, 6-(하이드록시메틸)-3,3-다이메틸-7-옥소-, (1R)-1-(벤조일옥시)에틸 에스터, 4,4-다이옥사이드 (2S,5R,6R) 또는 그의 용매화물인 방법.

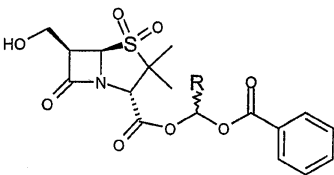
청구항 15.

세균 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 효과량의 제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 투여함으로써, 포유동물에서 세균 감염을 치료하는 방법.

요약

하기 화학식 I의 구조를 갖는 6-β-하이드록시메틸페니실란산 설폰의 전구약물 및 그의 용매화물이 개시되어 있다:

화학식 I



상기 식에서,

R은 H 또는 메틸이다.

본 발명의 전구약물 또는 그의 용매화물, 임의의 베타-락탐 항생물질 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물도 또한 개시되어 있다. 효과량의 베타-락탐 항생물질 및 효과-증대량의 본 발명의 전구약물 또는 그의 용매화물을 투여함으로써 포유동물에서 베타-락탐 항생물질의 치료 효과를 증대시키기 위한 방법도 또한 개시되어 있다. 세균 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 효과량의 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써 상기 포유동물에서 세균 감염을 치료하는 방법도 또한 개시되어 있다.