



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월17일

(11) 등록번호 10-1512738

(24) 등록일자 2015년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7034052

(22) 출원일자(국제) 2012년08월24일

심사청구일자 2014년01월06일

(85) 번역문제출일자 2013년12월20일

(65) 공개번호 10-2014-0025525

(43) 공개일자 2014년03월04일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/054290

(87) 국제공개번호 WO 2013/030733

국제공개일자 2013년03월07일

(30) 우선권주장

2412/MUM/2011 2011년08월27일 인도(IN)

(56) 선행기술조사문헌

WO2009091856 A2

US20100093784 A1

(73) 특허권자

옥크하르트 리미티드

인도 마하라스트라 오우랑가바드 431210 키칼타나
엠아이디씨 에어리어 디-4

(72) 발명자

파텔 메쉬 비탈바이

인도 431003 아우랑가바드 시드코 엔-3 오피피.
세인트 미라 스쿨 플롯 노. 157

데쉬판드 프라사드 케샤브

인도 431003 아우랑가바드 아우랑푸라 사라스와티
부반 콜로니(더블유) 비-3

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희

전체 청구항 수 : 총 31 항

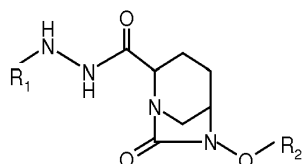
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 1,6-디아자-비시클로[3,2,1]옥탄-7-온 유도체 및 세균 감염 치료에서의 그 유도체의 용도

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 제법 및 세균 감염의 예방 또는 치료에서의 그 화합물의 용도가 개시된다.

[화학식 I]



(72) 발명자

바우사르 사티쉬

인도 431005 아우랑가바드 시드코 섹터-비 엔-1 플롯 노. 225 플랫 노. 101 "스밋 레지던시"

바그와트 사킨

인도 아우랑가바드 울카나가리 비하인드 라마야나 컬처럴 홀 키반사라 파크(이) "닐기리스" 로 하우스 노. 씨-2

자프리 모하메드 알람

인도 431001 아우랑가바드 가티 로드 아리프 콜로니 플롯 노. 180

미쉬라 아미트

인도 226010 루크노우 우타르 프라데쉬 루크노우 고르티 나가르 비베크 칸드-4 하우스 노. 4/186

파바세 락스미칸트

인도 414005 아메드나가르 포스트 케드가온 부산나가르 다타 코우크 알.노.09 오거스트 콜로니 15

구프타 서닐

인도 324002 코타 코타 빔-만디 쉬바지 나가르 오피. 신디 다름살라 에스/오 브이.비. 구프타

케일 라지예쉬

인도 444606 암라바티 라자 페트 프라모드 콜로니 25

조쉬 산지예브

인도 아우랑가바드 울카나가리 키반사라 로운스 비하인드 산트 엑나트 호스비탈 카슬리왈 비샤와 로 하우스 노. 에이치-5

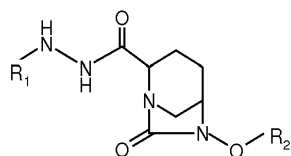
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식 중에서,

R₁은

- (a) 수소,
- (b) (CO)_n-R₃,
- (c) COOR₄, 또는
- (d) COCH₂COR₃이고,

n은 0, 1 또는 2이며;

R₂은

- (a) SO₃M,
- (b) SO₂NH₂,
- (c) PO₃M,
- (d) CH₂COOM,
- (e) CF₂COOM,
- (f) CHF₂COOM, 또는
- (g) CF₃이며;

M은 수소 또는 양이온이고;

R₃은

- (a) 수소,
- (b) 할로젠, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, NR₅CONR₆R₇, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₃-C₇ 시클로알킬 또는 C₆-C₁₄ 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- (c) CN,
- (d) NR₆R₇,
- (e) CONR₆R₇,

(f) $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,

(g) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴,

(h) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{NHC(NH)NR}_6\text{R}_7$, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴,

(i) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴,

(j) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬,

(k) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬로서, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬은 OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, 또는 CONR_6R_7 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환되고, 또는

(l) OR_8 이며;

R_4 은

(a) 수소,

(b) 할로젠, OR_5 , CN, COOR_5 , CONR_6R_7 , NR_6R_7 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,

(c) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴,

(d) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴,

(e) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 또는

(f) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{SO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, $\text{OSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{OSO}_2\text{-C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬이고;

R_5 및 R_8 는 각기 독립적으로

(a) 수소, 또는

(b) 할로젠, CN, CONR_6R_7 , NR_6R_7 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이며;

R_6 및 R_7 는 각기 독립적으로

(a) 수소,

(b) 할로젠, OR_5 , CN, COOR_5 , CONR_5R_8 , NR_5R_8 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,

(c) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₅R₈, 할로젠, CN, CONR₅R₈, SO₂-C₁-C₆ 알킬, SO₂-C₆-C₁₄ 아릴, OSO₂-C₁-C₆ 알킬, OSO₂-C₆-C₁₄ 아릴, 또는 NHCONR₅R₈로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴,

(d) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₅R₈, 할로젠, CN, CONR₅R₈, SO₂-C₁-C₆ 알킬, SO₂-C₆-C₁₄ 아릴, OSO₂-C₁-C₆ 알킬, OSO₂-C₆-C₁₄ 아릴, 또는 NHCONR₅R₈로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로시클릴,

(e) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₅R₈, 할로젠, CN, CONR₅R₈, SO₂-C₁-C₆ 알킬, SO₂-C₆-C₁₄ 아릴, OSO₂-C₁-C₆ 알킬, OSO₂-C₆-C₁₄ 아릴, 또는 NHCONR₅R₈로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴,

(f) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₅R₈, 할로젠, CN, CONR₅R₈, SO₂-C₁-C₆ 알킬, SO₂-C₆-C₁₄ 아릴, OSO₂-C₁-C₆ 알킬, OSO₂-C₆-C₁₄ 아릴, 또는 NHCONR₅R₈로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬이거나,

(g) R₆ 및 R₇는 함께 조합되어 4원 내지 7원 환을 형성하고,

상기 헤테로시클릴은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 이중 원자를 함유하는 4원 내지 7원의 시클로알킬 기이고,

상기 헤테로아릴은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 이중 원자를 함유하는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(S)-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-{7-옥소-2-[N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐]-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일옥시}-아세트산;

트랜스-디플루오로-{7-옥소-2-[N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐]-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일옥시}-아세트산;

트랜스-황산 모노-[2-히드라지노카르보닐-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(아미노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-아미노-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(4-아미노-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2S)-2-아미노-3-히드록시-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2S,4S)-4-플루오로-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2S,4R)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(피페리딘-4-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((R)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(피페라진-4-일-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-1-아미노-1-페닐-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-3-아미노-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-아미노-2,2-디메틸-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(1-아미노메틸-시클로프로판-1-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2-아미노-4-카르복사미도-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(5-아미노-펜타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((2S)-2,6-디아미노-헥사노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((2-아미노에톡시)-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[아제티딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[피롤리딘-1-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-3-피롤리딘-2-일]-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(RS)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4R)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-4-아미노-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-4-구아디니노-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(RS)-3-피페리딘-2-일-프로피오닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페라진-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-모르폴린-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-옥소-3-피페라진-1-일-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-1-아미노-1-피리딘-2-일-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2-아미노-티아졸-4-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르; 또는

이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염

으로부터 선택된 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-N'-(7-옥소-6-술폭시-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산)-히드라진카르복실산 tert-부틸 에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(모르폴린-4-일-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(6-카르복사미도-피리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(모르폴린-4-옥소-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-1-카르바모일-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-1-카르바모일-4-플루오로-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-1-메탄술폰닐-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-디메틸-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;

트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-5-옥소-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로

[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염; 또는

이의 입체이성질체

로부터 선택된 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 대상에서의 세균 감염(bacterial infection)을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소(beta-lactamase enzyme)를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산(clavulanic acid), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

대상에서의 항세균제의 항세균 유효성을 증가시키기 위한 약학 조성물로서,

항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염과 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서, 항세균제는 아미노글리코시드, 안사마이신, 카르바세뎀, 세팔로스포린, 세파마이신, 린코사미드, 리포펩티드, 마크롤리드, 모노박탐, 니트로푸란, 페니실린, 폴리펩티드, 퀴놀론, 숄폰아미드, 테트라사이클린 또는 옥사졸리디논 항세균제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제7항에 있어서, 항세균제는 베타-락탐 항세균제인 것인 약학 조성물.

청구항 18

제7항에 있어서, 항세균제는 페니실린, 페넴, 카르바페넴, 세팔로스포린, 및 모노박탐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제7항에 있어서, 항세균제는 세팔로틴, 세팔로리딘, 세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파줄린, 세팔렉신, 세프라딘, 세프티죽심, 세폭시딘, 세파세트릴, 세포티암, 세포탁심, 세프술로딘, 세포페라존, 세프티죽심, 세프메녹심, 세프메타줄, 세팔로글리신, 세포니시드, 세포디짐, 세프피롬, 세프타지딤, 세이프리아손, 세프피라미드, 세프부페라존, 세포조프란, 세페핌, 세포셀리스, 세플루프레남, 세푸조남, 세프피미줄, 세프클리딘, 세픽심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프포독심 약세틸, 세프포독심 프록세틸, 세프테람 피복실, 세페타메트 피복실, 세프카펜 피복실 또는 세프디토렌 피복실, 세푸록심, 세푸록심 약세틸, 로라카르바세프, 세프타롤린 및 라타모세프로 이루어진 군으로부터 선택되는 세팔로스포린 항생제인 것인 약학 조성물.

청구항 20

제7항에 있어서, 항세균제는 세프타지딤, 세페핌, 세프피롬, 피페라실린, 도리페넴, 메로페넴, 이미페넴, 세프타롤린 및 세프톨로잔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 21

제6항에 있어서, (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 24

제6항에 있어서, (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 26

대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물로서,

(a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항세균제는 아미노글리코시드, 안사마이신, 카르바세렘, 세팔로스포린, 세파마이신, 린코사미드, 리포펩티드, 마크롤리드, 모노박탐, 니트로푸란, 페니실린, 폴리펩티드, 퀴놀론, 숯폰아미드, 테트라사이클린 또는 옥사졸리디논 항세균제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 28

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항세균제는 베타-락탐 항세균제인 것인 약학 조성물.

청구항 29

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항세균제는 페니실린, 페넴, 카르바페넴, 세팔로스포린, 및 모노박탐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 30

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항세균제는 세팔로틴, 세팔로리딘, 세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파줄린, 세팔렉신, 세프라딘, 세프티죽심, 세폭시틴, 세파세트릴, 세포티암, 세포타심, 세프솔로딘, 세

포페라존, 세프티죽심, 세프메녹심, 세프메타졸, 세팔로글리신, 세포니시드, 세포디짐, 세프피롬, 세프타지딤, 세이프리악손, 세프피라미드, 세프부페라존, 세포조프란, 세페핌, 세포셀리스, 세플루프레남, 세푸조남, 세프피미줄, 세프클리딘, 세픽심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프포독심 약세틸, 세프포독심 프록세틸, 세프테람 피복실, 세페타메트 피복실, 세프카펜 피복실 또는 세프디토렌 피복실, 세푸록심, 세푸록심 약세틸, 로라카르바세프, 세프타롤린 및 라타모세프로 이루어진 군으로부터 선택되는 세팔로스포린 항생제인 것인 약학 조성물.

청구항 31

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항세균제는 세프타지딤, 세페핌, 세프피롬, 피페라실린, 도리페넴, 메로페넴, 이미페넴, 세프타롤린 및 세프트로잔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 특허 출원

[0002] 본원은 개시내용이 전부 본원에 그대로 다시 기재된 것과 같이 본원에 참조 인용되고 있는, 2011년 8월 27일에 출원된 인도 가특허출원 제2412/MUM/2011호의 이익을 청구한다. 명세서에 인용되는 특허, 특허출원 및 문헌을 비롯한 모든 참조문헌은 명료하게 전문이 본원에 참조 인용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 질소 함유 화합물, 이의 제법, 및 세균 감염 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 그 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 공지된 항세균제에 대한 세균 내성의 출현은 세균 감염 치료에 있어 주된 도전 문제가 되고 있다. 세균 감염, 특히 내성 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 치료하기 위한 한 치료법은 세균 내성을 극복할 수 있는 보다 새로운 항세균제를 개발하는 것이다. Coates 등(문헌[Br. J. Pharmacol. 2007; 152(8), 1147-1154])은 새로운 항생제를 개발하는 신규 접근법을 검토하였다. 그러나, 새로운 항세균제의 개발은 도전 과제이다. 예를 들어, Gwynn 등(문헌[Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1213: 5-19])은 항세균제의 발견에 있어 상기 도전 문제를 검토하였다.

[0006] 수가지 항세균제들이 종래 기술에 기재되었다(예를 들어, PCT 국제특허출원 공보 제PCT/US2010/060923호, 제PCT/EP2010/067647호, 제PCT/US2010/052109호, 제PCT/US2010/048109호, 제PCT/GB2009/050609호, 제PCT/EP2009/056178호 및 제PCT/US2009/041200호 참조). 그러나, 공지된 항세균제에 내성이 있는 세균에 의해 유발되는 것들을 비롯한, 세균 감염 치료 및/또는 예방을 위한 강력한 항세균제에 대한 필요가 여전히 존재한다.

[0007] 본 발명자들은 놀랍게도 항세균 성질을 가지는 질소 함유 화합물을 발견하였다.

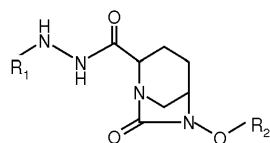
발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 따라서, 질소 함유 화합물, 이 화합물의 제조 방법, 이 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 이 화합물을 이용하는, 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0010] 한 일반적 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 상기 식 중에서,

[0014] R₁은

[0015] (a) 수소,

[0016] (b) (CO)_n-R₃,

[0017] (c) COOR₄, 또는

[0018] (d) COCH₂COR₃이고,

[0019] n은 0, 1 또는 2이며;

[0020] R₂은

[0021] (a) SO₃M,

[0022] (b) SO₂NH₂,

[0023] (c) PO₃M,

[0024] (d) CH₂COOM,

[0025] (e) CF₂COOM,

[0026] (f) CHF₂COOM, 또는

[0027] (g) CF₃이며;

[0028] M은 수소 또는 양이온이고;

[0029] R₃은

[0030] (a) 수소,

[0031] (b) 할로젠, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, NR₅CONR₆R₇, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬,

[0032] (c) CN,

[0033] (d) NR₆R₇,

[0034] (e) CONR₆R₇,

[0035] (f) NHCONR₆R₇,

[0036] (g) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₆R₇, 할로젠, CN, CONR₆R₇, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴, 또는 NHCONR₆R₇로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,

[0037] (h) C₁-C₆ 알킬, OR₅, NR₆R₇, 할로젠, CN, CONR₆R₇, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴, NHC(NH)NR₆R₇, 또는 NHCONR₆R₇로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,

- [0038] (i) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴,
- [0039] (j) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬,
- [0040] (k) C_1-C_6 알킬로 치환된 시클로알킬(여기서, C_1-C_6 알킬은 OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, 또는 $CONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환됨), 또는
- [0041] (l) OR_8 이고;
- [0042] R_4 은
- [0043] (a) 수소,
- [0044] (b) 할로젠, OR_5 , CN, $COOR_5$, $CONR_6R_7$, NR_6R_7 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0045] (c) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,
- [0046] (d) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,
- [0047] (e) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 또는
- [0048] (f) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬이고;
- [0049] R_5 및 R_8 는 각기 독립적으로
- [0050] (a) 수소, 또는
- [0051] (b) 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, NR_6R_7 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이며;
- [0052] R_6 및 R_7 는 각기 독립적으로
- [0053] (a) 수소,
- [0054] (b) 할로젠, OR_5 , CN, $COOR_5$, $CONR_5R_8$, NR_5R_8 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0055] (c) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,
- [0056] (d) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,
- [0057] (e) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴,
- [0058] (f) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬이거나,
- [0059] (g) R_6 및 R_7 는 함께 조합되어 4원 내지 7원 환을 형성한다.

- [0060] 또 다른 일반적 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0061] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0062] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0063] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0064] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0065] 또 다른 일반적 측면에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0066] 또 다른 일반적 측면에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0067] 또 다른 일반적 측면에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0068] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0069] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0070] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0071] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0072] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0073] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한

능한 염, (b) 숯박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0074] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0075] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0076] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0077] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0078] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숯박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0079] 또 다른 일반적 측면에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숯박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0080] 또 다른 일반적 측면에서, 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염과 함께 공동 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서의 상기 항세균제의 항세균 유효성을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0081] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 상세 내용이 이하 설명에 나와 있다. 본 발명의 다른 특성, 목적 및 이점이 청구범위를 비롯한 하기 설명으로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] **발명의 상세한 설명**

[0083] 이제 예시적 실시양태를 참조하며, 여기서 구체적 언어를 사용하여 실시양태를 설명한다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 범주를 제한하고자 의도된 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 개시내용을 숙지하는 당업계의 숙련가에게 허용되는, 본 발명의 특성에 대한 변경 및 추가 변형, 및 본원에 설명된 바와 같은 본 발명의 원칙의 부가적 적용은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용되는, 단수형 (영문 관사 "a," "an" 및 "the"에 해당)은 그 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 복수 대상도 포함한다는 것을 주목해야 한다. 본 명세서 내에 인용된 특허, 특허 출원 및 문헌을 비롯한 모든 참조문헌들은 명백히 전문이 본원에 참조 인용된다.

[0084] 본 발명자들은 놀랍게도 항세균 성질을 가지는 신규 질소 함유 화합물을 발견하였다.

[0085] 본원에 사용되는 " C_1 - C_6 알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 분지형 또는 비분지형의 비고리형 탄화수소 라디

칼을 지칭한다. "C₁-C₆ 알킬"의 통상적인 비제한적 예에는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, *iso*-펜틸, *n*-헥실 등이 포함된다. "C₁-C₆ 알킬"은 치환되지 않거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그러한 치환기의 통상적인 비제한적 예에는 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, -NH₂, -NHC(=O)CH₃, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴 등이 포함된다.

[0086] 본원에 사용되는 "시클로알킬"이라는 용어는 3 내지 7원의 고리형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬 기는 임의적으로 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합, 또는 이중 결합 및 삼중 결합의 조합을 내포하나, 이는 방향족이 아니다. 시클로알킬 기의 통상적인 비제한적 예에는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 및 시클로헵탄이 포함된다. 시클로알킬은 치환되지 않거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그러한 치환기의 통상적인 비제한적 예에는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, -OSO₂-아릴 등이 포함된다.

[0087] 본원에 사용되는 "헤테로시클릴"이라는 용어는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 이중 원자를 함유하는 4 내지 7원의 시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기 임의적으로 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합, 또는 이중 결합 및 삼중 결합의 조합을 내포하나, 이는 방향족이 아니다. 헤테로시클로알킬 기의 통상적인 비제한적 예에는 아제티딘, 피롤리딘, 2-옥소-피롤리딘, 이미다졸리딘-2-온, 피페리딘, 옥사진, 티아진, 피페라진, 피페라진-2,3-디온, 모르폴린, 티아모르폴린, 아제판 등이 포함된다. 헤테로시클로알킬은 치환되지 않거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그러한 치환기의 통상적인 비제한적 예에는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 등이 포함된다.

[0088] 본원에 사용되는 "아릴"이라는 용어는 단환성 또는 다환성 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 기의 통상적인 비제한적 예에는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 페난트레닐 등이 포함된다. 아릴 기는 치환되지 않거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그러한 치환기의 통상적인 비제한적 예에는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 등이 포함된다.

[0089] 본원에 사용되는 "헤테로아릴"이라는 용어는 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 이중 원자로 치환된 단환성 또는 다환성 방향족 탄화수소를 지칭한다. 헤테로아릴 기가 하나 초과인 이중 원자를 함유하는 경우, 이중 원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴 기의 통상적인 비제한적 예에는 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3,4-테트라졸, 1,3-옥사졸, 1,3-티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 푸란, 피롤, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈사졸, 벤조티아졸, 티아졸 등이 포함된다. 헤테로아릴 기는 치환되지 않거나, 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 그러한 치환기의 통상적인 비제한적 예에는 C₁-C₆ 알킬, 할로젠, 알콕시, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHC(=O)CH₃, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, OSO₂-알킬, OSO₂-아릴 등이 포함된다.

[0090] 본원에 사용되는 "입체이성질체"라는 용어는 동일한 화학적 구성을 가지나, 공간 내 그것의 원자 또는 기의 배치와 관련하여서는 상이한 화합물을 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 상이한 입체이성질 형태로 존재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 화학식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질 형태 및 이들의 라세믹 혼합물을 비롯한 혼합물도 본 발명의 부분을 이루는 것으로 의도된다. 또한, 모든 기하학적 이성질체 및 위치 이성질체(시스형 및 트랜스형 포함) 및 이들의 혼합물도 또한 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 일반적으로, 화합물이란 그것의 입체이성질체 및 각종 입체이성질체들의 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0091] 본원에 사용되는 "임의적으로 치환된"이란 치환이 임의적인 것임을 의미하고, 이에 따라 그것에는 비치환 및 치환 원자와 부분구조가 포함된다. "치환된" 원자 또는 부분구조는, 표시된 원자 또는 부분구조 상의 임의의 수소는 표시된 치환기로부터의 선택으로 치환될 수 있음을 가리키고, 단 표시된 원자 또는 부분구조의 정상적 원자가는 초과되지 않고, 치환은 안정한 화합물을 초래한다.

[0092] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 유리 화합물의 소정의 약리학적 활성을 보유하고, 생물학적으로도 또한 다른 측면에서도 바람직하지 않은 것이 아닌, 소정의 화합물의 하나 이상의 염을 지칭한다.

일반적으로, "약학적으로 허용가능한 염"이란 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없으면서 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적당하고, 합당한 유익성/위험성 비율에 적합한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 전문이 참조 인용되는 S. M. Berge 등(문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)])은 각종 약학적으로 허용가능한 염들을 상세히 기술하고 있다.

[0093] 일반적으로, 본 발명에 따른 화합물은 염기성 부분구조(예를 들어, 질소 원자) 및 산 부분구조(예를 들어, M이 수소인 화학식 (I)의 화합물)를 함유한다. 당업계의 숙련가라면 상기 화합물이 이에 따라 산성 염(무기 및/또는 유기 산으로 형성됨) 및 염기성 염(무기 및/또는 유기 염기로 형성됨)을 형성할 수 있음을 인지할 것이다. 그러한 염은 당업계에 기술되는 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 염기성 부분구조는 화합물을 적당량의 산으로 처리함으로써 그것의 염으로 전환될 수 있다. 그러한 적당한 산의 통상적인 비제한적 예에는 염산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 등이 포함된다. 대안적으로, 산 부분구조는 적당한 염기로 처리함으로써 그것의 염으로 전환될 수 있다. 그러한 염기의 통상적인 비제한적 예에는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨 등이 포함된다. 염으로 전환될 수 있는 하나 초과와 작용기를 함유하는 화합물의 경우, 각각의 그러한 작용기는 독립적으로 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 2개의 염기성 질소 원자를 함유하는 화합물의 경우, 하나의 염기성 질소는 하나의 산과 염을 형성할 수 있고, 한편 다른 하나의 염기성 질소는 또 다른 산과 염을 형성할 수 있다. 본 발명에 따른 몇몇 화합물은 산성 부분구조 및 염기성 부분구조를 모두 함유하고, 이에 따라 내부 염 또는 이에 상응하는 쌍비티이온을 형성할 수 있다. 일반적으로, 산 부가 염, 염기 부가 염, 쌍비티이온 등을 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 모든 약학적으로 허용가능한 염 형태는 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 구상되고, 총체적으로 약학적으로 허용가능한 염으로 칭해진다.

[0094] 본원에 사용되는 "할로젠" 또는 "할로"라는 용어는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 지칭한다.

[0095] 본원에 사용되는 "감염" 또는 "세균 감염"라는 용어는 대상 내 또는 대상 상에 세균이 존재하는 것을 포함하고, 이 때 그 세균의 성장이 억제되는 경우, 대상에 대한 이익이 초래된다. 이에 따라서, 세균의 존재를 지칭하는 것에 부가하여, "감염"이라는 용어는 또한 바람직하지 않은 일반 식물상을 지칭한다. "감염"이라는 용어는 세균에 의해 유발되는 감염을 포함한다.

[0096] 본원에 사용되는 "처치(치료)하다", "처치(치료)하는 것(단계)" 또는 "처치(치료)"라는 용어는 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해, 약학 조성물, 또는 하나 이상의 약학적으로 활성인 성분을 포함한 의약을 투여하는 것을 지칭한다. "예방적 처치(치료)"라는 용어는 아직 감염되지 않았으나 감염되기 쉬운 대상, 혹은 감염의 위험에 처한 대상을 처치(치료)하는 것(단계)(세균 감염을 예방하는 것(단계))을 지칭한다. "치료적 처치(치료)"라는 용어는 감염을 이미 앓고 있는 대상에게 치료를 투입하는 것을 지칭한다. 본원에 사용되는 "처치(치료)하다", "처치(치료)하는 것(단계)" 또는 "처치(치료)"라는 용어는 또한 (i) 세균 감염 또는 세균 감염의 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하기 위해, 또는 (ii) 세균 감염 또는 세균 감염의 하나 이상의 증상의 진행을 지연시키기 위해, 또는 (iii) 세균 감염 또는 세균 감염의 하나 이상의 심각도를 감소시키기 위해, 또는 (iv) 세균 감염의 임상적 표지를 억제하기 위해, 또는 (v) 세균 감염의 좋지 않은 증상의 발현을 억제하기 위해, 본원에 논의된 약학적으로 활성인 성분들의 조성물 또는 그 성분들 중 하나 이상을 부가적 약학적으로 활성이거나 비활성인 성분의 존재 또는 부재 하에 투여하는 것을 지칭한다.

[0097] 본원에 사용되는 "약학적 유효량" 또는 "치료적 유효량" 또는 "유효량"이라는 용어는 치료 효과를 가지거나 대상에 있어 치료 효과를 발생시키기 위해 필요한 양을 지칭한다. 예를 들어, 항세균제 또는 약학 조성물의 치료적 또는 약학적 유효량은 임상적 시험 결과, 모델 동물 감염 연구 및/또는 시험관 내 연구(예를 들어, 아가 또는 브로쓰 배지 내)에 의해 판단될 수 있는, 요망되는 치료 효과를 발생시키기 위해 필요한 항세균제 또는 약학 조성물의 양이다. 약학적 유효량은 관련 미생물(예를 들어, 세균), 대상의 특성(예를 들어, 키, 체중, 성별, 연령 및 병력), 감염의 심각도 및 사용한 항세균제의 특정 유형을 포함하나 이들에 국한되지 않는 수가지 인자들에 의존한다. 예방적 처치의 경우, 치료적 또는 예방적 유효량은 미생물(예를 들어, 세균) 감염을 예방하는 데 효과적인 양이다.

[0098] "투여" 또는 "투여하는 것(단계)"이라는 용어는 조성물 또는 하나 이상의 약학적으로 활성인 성분을, 예를 들어, 조성물 또는 이의 활성 성분 또는 기타 약학적으로 활성인 성분을 감염 부위에 전달하는 작용을 하는 적절한 방법에 의해 대상에게 전달하는 것을 포함한다. 투여 방법은 예를 들어, 약학 조성물의 성분 또는 약학적으로 활성이거나 비활성인 성분의 성질, 잠재적 또는 실제 감염 부위, 관련 미생물, 감염의 심각도, 대상의 연령 및 신체적 상태 등과 같은 각종 인자들에 따라 변동될 수 있다. 본 발명에 따라 대상에게 조성물 또는 약학적으로 활성인 성분을 투여하는 방법의 몇몇 비제한적 예에는 경구, 정맥내, 국소, 호흡기내, 복강내, 근육내,

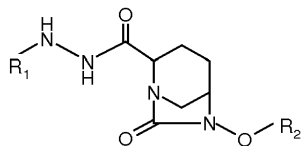
비경구, 설하, 경피, 비내, 에어로졸, 안내, 기관지내, 직장내, 질, 유전자 총, 피부 패치, 점안제, 귀 물약 또는 마우스워시가 포함된다. (활성 또는 불활성) 하나 초과와 성분을 포함하는 약학 조성물의 경우, 그러한 조성물을 투여하는 한 방식은 (예를 들어, 적당한 단위 투약형, 예컨대 정제, 캡슐, 용액, 분말 등의 형태의) 성분들을 혼합한 후, 그 투약형을 투여함에 의한 것이다. 대안적으로, 성분들은 또한 이 성분들이 조성물이 전체적으로 상승효과적 및/또는 요망되는 효과를 제공하도록 하는 유익한 치료 수준에 도달하는 한, 분리하여 (동시에 또는 차례로) 투여될 수 있다.

- [0099] 본원에 사용되는 "성장"이라는 용어는 하나 이상의 미생물의 성장을 지칭하고, 이에는 미생물(예를 들어, 세균)의 재생성 또는 집단 확대가 포함된다. 그 용어에는 또한 미생물이 생존하도록 유지하는 공정을 비롯한, 미생물의 진행 대사 공정의 유지가 포함된다.
- [0100] 본원에 사용되는 "유효성"이라는 용어는 대상에 있어 요망되는 생물학적 효과를 발생하는, 처치나 조성물 또는 하나 이상의 약학적으로 활성인 성분의 성능을 지칭한다. 예를 들어, 조성물 또는 항세균제의 "항세균 유효성"이라는 용어는 대상에서의 미생물(예를 들어, 세균) 감염을 예방 또는 치료하는 조성물 또는 항세균제의 성능을 지칭한다.
- [0101] 본원에 사용되는 "상승효과적" 또는 "상승효과"라는 용어는 그것의 병용 효과가 그것의 개별 효과보다 크게 되도록 하는 2개 이상의 제제의 상호작용을 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용되는 "항세균제"라는 용어는 (i) 세균의 성장을 억제, 감소 또는 방지할 수 있거나; (ii) 대상에서의 감염을 생성시키는 세균이 성능을 억제 또는 감소시키거나; 또는 (iii) 환경 내에 감염성을 증폭시키거나 유지시키는 세균의 성능을 억제 또는 감소시킬 수 있는, 임의의 물질, 화합물, 물질들의 조합 또는 화합물들의 조합을 지칭한다. "항세균제"라는 용어는 또한 세균의 감염성 또는 병독성을 감소시킬 수 있는 화합물을 지칭한다.
- [0103] 본원에 사용되는 "베타-락탐 항세균제"라는 용어는 항세균 성질을 가지고 자체의 분자 구조 내에 베타-락탐 핵을 함유하는 화합물을 지칭한다.
- [0104] 본원에 사용되는 "베타-락타마제"라는 용어는 베타-락탐 환을 해체시키는 임의의 효소 또는 단백질 또는 임의의 기타 물질을 지칭한다. "베타-락타마제"라는 용어에는 세균에 의해 생성되고 부분적으로 또는 완전히 베타-락탐 화합물 내의 베타-락탐 환을 가수분해하는 성능을 가지는 효소가 포함된다.
- [0105] 본원에 사용되는 "베타-락타마제 억제제"라는 용어는 부분적으로 또는 완전히 1종 이상의 베타-락타마제 효소의 활성을 억제할 수 있는 화합물을 지칭한다.
- [0106] "약학적으로 비활성인 성분" 또는 "담체" 또는 "부형제"라는 용어는 예를 들어 화합물의 용해도를 증가시키는 것을 포함한 화합물의 투여를 용이하게 하기 위해 사용되는 화합물 또는 물질을 지칭한다. 고체 담체의 통상적인 비제한적 예에는 전분, 락토스, 인산이칼슘, 수크로스, 카올린 등이 포함된다. 액체 담체의 통상적인 비제한적 예에는 무균수, 염수, 완충액, 비이온성 계면활성제, 및 식용 오일, 예컨대 오일, 땅콩유 및 참깨유 등이 포함된다. 또한, 당업계에 통상 사용되는 각종 보조제들이 포함될 수 있다. 이 화합물 및 기타 그러한 화합물이 문헌, 예를 들어 머크 인덱스(Merck Index)(머크 앤드 컴퍼니(Merck & Company; 미국 뉴저지주 러웨이 소재))에 기재되어 있다. 약학 조성물 내의 각종 성분들의 혼입에 대한 고려가, 예를 들어 문헌[Gilman et al. (Eds.) (1990)]; 문헌[Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.]에 기재되어 있고, 이는 전문이 본원에 참조 인용된다.
- [0107] 본원에 사용되는 "대상"이라는 용어는 포유동물을 비롯한 척추동물 또는 비척추동물을 지칭한다. "대상"이라는 용어에는 인간, 동물, 조류, 어류 또는 양서류가 포함된다. "대상"의 통상적인 비제한적 예에는 인간, 고양이, 개, 말, 양, 송아지, 돼지, 새끼양, 마우스 및 기니아피그가 포함된다.
- [0108] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 유도체"라는 용어는 본원에 기재된 화합물의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 대사물, 에스테르, 에테르, 수화물, 다형, 용매화물, 착물, 거울이성질체 또는 부가물을 지칭하고 이들을 포함하며, 이는 대상에게 투여 시에 모 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 예를 들어, 용어 "항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체"에는 항세균제의 모든 유도체들(예컨대, 염, 프로드러그, 대사물, 에스테르, 에테르, 수화물, 다형, 용매화물, 착물, 거울이성질체 또는 부가물)이 포함되고, 이는 대상에게 투여 시에 항세균 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있다.

[0109] 일반적으로, "양이온"이라는 용어에는 Na, K, Mg, Ca, NH_4^+ , $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ 등이 포함된다.

[0110] 한 일반적 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0111] [화학식 I]



[0112]

[0113] 상기 식 중에서,

[0114] R_1 은

[0115] (a) 수소,

[0116] (b) $(\text{CO})_n-\text{R}_3$,

[0117] (c) COOR_4 , 또는

[0118] (d) $\text{COCH}_2\text{COR}_3$ 이고,

[0119] n 은 0, 1 또는 2이며;

[0120] R_2 은

[0121] (a) SO_3M ,

[0122] (b) SO_2NH_2 ,

[0123] (c) PO_3M ,

[0124] (d) CH_2COOM ,

[0125] (e) CF_2COOM ,

[0126] (f) CHFCOOM , 또는

[0127] (g) CF_3 이고;

[0128] M 은 수소 또는 양이온이며;

[0129] R_3 은

[0130] (a) 수소,

[0131] (b) 할로젠, OR_5 , CN , COOR_5 , CONR_6R_7 , NR_6R_7 , NR_5COR_8 , $\text{NR}_5\text{CONR}_6\text{R}_7$, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,

[0132] (c) CN ,

[0133] (d) NR_6R_7 ,

[0134] (e) CONR_6R_7 ,

[0135] (f) $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,

[0136] (g) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN , CONR_6R_7 , SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$ 로

부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,

[0137] (h) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, $NHC(NH)NR_6R_7$, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,

[0138] (i) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴,

[0139] (j) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬,

[0140] (k) C_1-C_6 알킬로 치환된 시클로알킬(여기서, C_1-C_6 알킬은 OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, 또는 $CONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 추가로 치환됨), 또는

[0141] (l) OR_8 이고;

[0142] R_4 은

[0143] (a) 수소,

[0144] (b) 할로젠, OR_5 , CN, $COOR_5$, $CONR_6R_7$, NR_6R_7 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,

[0145] (c) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,

[0146] (d) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,

[0147] (e) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 또는

[0148] (f) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_6R_7 , 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_6R_7$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬이며;

[0149] R_5 및 R_8 는 각기 독립적으로

[0150] (a) 수소, 또는

[0151] (b) 할로젠, CN, $CONR_6R_7$, NR_6R_7 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0152] R_6 및 R_7 는 각기 독립적으로

[0153] (a) 수소,

[0154] (b) 할로젠, OR_5 , CN, $COOR_5$, $CONR_5R_8$, NR_5R_8 , NR_5COR_8 , 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬,

[0155] (c) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 아릴,

[0156] (d) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로시클릴,

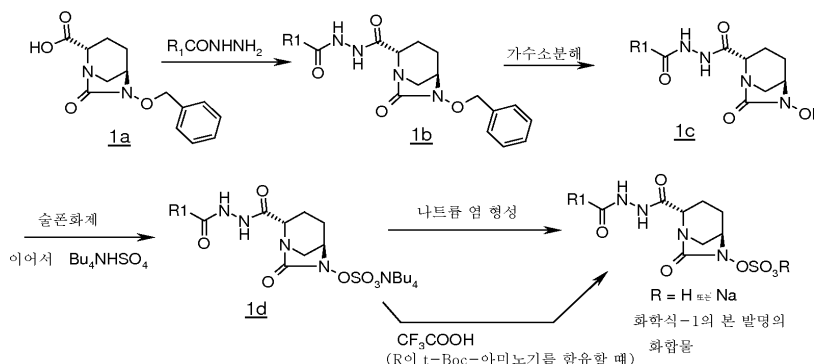
[0157] (e) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴,

- [0158] (f) C_1-C_6 알킬, OR_5 , NR_5R_8 , 할로젠, CN, $CONR_5R_8$, SO_2 -알킬, SO_2 -아릴, OSO_2 -알킬, OSO_2 -아릴, 또는 $NHCONR_5R_8$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된 시클로알킬이거나,
- [0159] (g) R_6 및 R_7 는 함께 조합되어 4원 내지 7원 환을 형성한다.
- [0160] 본 발명에 따른 화합물의 통상적인 비제한적 예에는 하기의 것들이 포함된다:
- [0161] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(S)-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0162] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0163] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0164] 트랜스-{7-옥소-2-[N'-((R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일옥시}-아세트산;
- [0165] 트랜스-디플루오로-{7-옥소-2-[N'-((R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일옥시}-아세트산;
- [0166] 트랜스-황산 모노-[2-히드라지노카르보닐-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0167] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(아미노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0168] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-아미노-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0169] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(4-아미노-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0170] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((2S)-2-아미노-3-히드록시-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0171] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-4-플루오로-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0172] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4R)-4-메톡시-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0173] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(피페리딘-4-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0174] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0175] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0176] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0177] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0178] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((R)-피페리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0179] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(피페라진-4-일-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

- [0180] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-1-아미노-1-페닐-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0181] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-3-아미노-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0182] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-아미노-2,2-디메틸-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0183] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(1-아미노메틸-시클로프로판-1-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0184] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2-아미노-4-카르복사미도-부타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0185] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(5-아미노-펜타노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0186] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((2S)-2,6-디아미노-헥사노일)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0187] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((2-아미노에톡시)-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0188] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[아제티딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0189] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[피롤리딘-1-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0190] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0191] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[((S)-3-피롤리딘-2-일)-프로피오닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0192] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(RS)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0193] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0194] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4R)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0195] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-4-아미노-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0196] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-4-구아디니노-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0197] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(RS)-3-피페리딘-2-일-프로피오닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0198] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((RS)-피페라진-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0199] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-((S)-모르폴린-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0200] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(3-옥소-3-피페라진-1-일-프로피오닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;

- [0201] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(RS)-1-아미노-1-피리딘-2-일-아세틸)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0202] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2-아미노-티아졸-4-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르;
- [0203] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0204] 트랜스-N'-(7-옥소-6-술폭시-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산)-히드라진카르복실산 tert-부틸 에스테르의 나트륨 염;
- [0205] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(모르폴린-4-일-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0206] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(6-카르복사미도-피리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0207] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(모르폴린-4-옥소-카르보닐)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0208] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-1-카르바모일-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0209] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(2S,4S)-1-카르바모일-4-플루오로-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0210] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-1-메탄술폰닐-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0211] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-디메틸-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0212] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(S)-5-옥소-피롤리딘-2-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염;
- [0213] 또는 이들의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [0214] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 절차(반응식 1)에 따라 제조될 수 있다. 당업계의 숙련가는 요망되는 관련 화합물을 제공하도록 상기 기재된 방법을 변화시키거나 최적화할 수 있음을 인지할 것이다. 하기 절차에서, 모든 변수들은 상기 정의된 바와 같다.
- [0215] 반응식-1에 기재된 바와 같이, PCT 국제특허출원 공보 제WO 2009/091856호에 기재되어 있는 트랜스-6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산(1a)을, 약 1 내지 24시간 동안 -15℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 용매, 예컨대 N,N-디메틸 포름아미드; N,N-디메틸 아세트아미드; 1,4-디옥산; 클로로포름; 디클로로메탄; 또는 디클로로에탄 중에서 적당한 커플링제, 예컨대 EDC 염산염, 또는 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)의 존재 하에 상응하는 산 히드라지드와 반응시켜, 중간체 화합물(1b)을 수득하였다.
- [0216] 중간 화합물(1b)을, 약 1 내지 14시간 동안 약 25℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 적당한 용매(예컨대, 메탄올, 에탄올, 메탄올-디클로로메탄 혼합물, 또는 N,N-디메틸 포름아미드-디클로로메탄 혼합물) 중에서 적당한 수소원(예컨대, 수소 기체, 포름산암모늄, 시클로헥센)의 존재 하에, 적당한 촉매(예를 들어, 5% 또는 10% 팔라듐/탄소, 또는 20% 수산화팔라듐/탄소)의 존재 하에 가수분해하여, 중간체 화합물(1c)을 수득하였다.

[0217] [반응식 1]



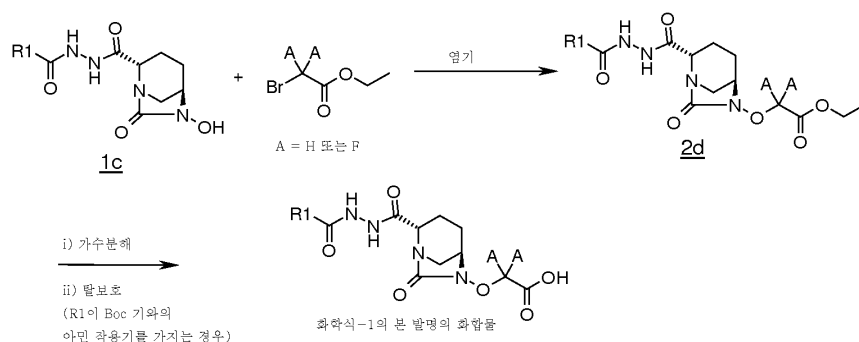
[0218]

[0219] 중간 화합물(1c)을, 그것을 약 1 내지 24시간 동안 약 25℃ 내지 90℃ 범위의 온도에서 적당한 용매(예컨대, 피리딘, N,N-디메틸 포름아미드) 중에서 술폰화 시약(예컨대, 삼산화황-피리딘 착물, 또는 삼산화황-N,N-디메틸 포름아미드 착물)과 반응시킴으로써 술폰화하여 술폰산염의 피리딘 염을 수득하였고, 이를 황산테트라부틸암모늄으로 처리 시에, 중간체 화합물(1d)로서 술폰산의 테트라부틸암모늄 염을 제공하였다.

[0220] 본 발명에 따른 몇몇 화합물은, 특히 중간체 화합물(1d) 내의 R이 tert-부톡시카르보닐 보호 아민 작용기를 포함할 때, 중간체 화합물(1d)을, 약 1 내지 14시간 동안 약 -10℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서, 적당한 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 또는 아세토니트릴) 중에서 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써, 찌비티이온으로서 분리되었다.

[0221] 본 발명에 따른 몇몇 다른 화합물은, 중간체 화합물(1d)을 테트라히드로푸란-물 혼합물 중의 아버라이트(Aberlite) 200C 수지의 나트륨 형태에 통과시킨 후, 용매를 진공 하에 증발시킴으로써, 상응하는 나트륨으로서 분리되었다.

[0222] [반응식 2]



[0223]

[0224] 반응식-2에 기재된 바와 같이, 반응식-1에 따라 수득된 히드록실 중간체 (1c)를, 적당한 용매(예컨대, N,N-디메틸 포름아미드, N,N-디메틸 아세트아미드 또는 N-메틸 피롤리딘) 중에서 염기(예컨대, 탄산칼륨, 디이소프로필 에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 알킬화제(예컨대, 에틸-브로모아세테이트, 에틸-플루오로아세테이트 또는 에틸-디플루오로아세테이트)를 이용한 알킬화에 적용하여, O-알킬화 화합물(2d)을 제공하였다.

[0225] 화합물(2d)을 적당한 용매(예컨대, 수성 테트라히드로푸란, 수성 디옥산) 중에서 염기(예컨대, 수산화리튬 또는 수산화칼륨)의 존재 하에 가수분해하여, pH 조정 후에 화학식 (I)의 화합물을 제공하였다.

[0226] 임의적으로, R1가 Boc 기로 보호된 아민 작용기를 가지는 경우, 이를 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 아세토니트릴) 중에서 적당한 탈보호제(예컨대, 트리플루오로아세트산 또는 HF 피리딘)를 이용함으로써 부가적 탈보호 단계에서 제거하여, 화학식 (I)의 화합물을 제공하였다.

[0227] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

- [0228] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0229] 몇몇 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0230] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0231] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0232] 몇몇 실시양태에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0233] 몇몇 다른 실시양태에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0234] 몇몇 다른 실시양태에서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0235] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0236] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0237] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0238] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0239] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0240] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 술파탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타

몇몇 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

- [0241] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0242] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0243] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0244] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0245] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0246] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, (b) 숄박탐, 타조박탐, 클라불란산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체로부터 선택되는 1종 이상의 베타-락타마제 억제제, 및 (c) 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0247] 몇몇 실시양태에서, (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0248] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의: (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0249] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의: (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0250] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0251] 몇몇 실시양태에서, 대상에게 (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숄박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

- [0252] 몇몇 실시양태에서, (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0253] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의: (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0254] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 약학적 유효량의: (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0255] 몇몇 다른 실시양태에서, 대상에게 (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0256] 몇몇 실시양태에서, 대상에게 (a) 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 숯박탐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의, 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [0257] 몇몇 실시양태에서, 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염과 함께 공동 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서의 항세균제의 항세균 유효성을 증가시키는 방법이 제공된다.
- [0258] 몇몇 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물 및 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체와 조합하여 이용한다. 매우 다양한 항세균제들이 사용될 수 있다. 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 아미노글리코사이드, 안사마이신(Ansamycin), 카르바세렘(Carbacephem), 세팔로스포린(Cephalosporin), 세파마이신(Cephamecin), 린코사미드(Lincosamide), 리포펩티드(Lipo peptide), 마크로리드(Macrolide), 모노박탐(Monobactam), 니트로푸란(Nitrofur), 페니실린(Penicillin), 폴리펩티드(Polypeptide), 퀴놀론(Quinolone), 숯박탐(Sulfonamide), 테트라사이클린(Tetracycline), 옥사졸리디논(Oxazolidinone) 등으로 일반적으로 분류되는 항세균 화합물들 중 하나 이상이 포함된다.
- [0259] 아미노글리코사이드 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 아미카신(Amikacin), 겐타미신(Gentamicin), 카나마이신(Kanamycin), 네오마이신(Neomycin), 네틸미신(Netilmicin), 토브라마이신(Tobramycin), 파로모마이신(Paromomycin), 아르베카신(Arbekacin), 스트렙토마이신(Streptomycin), 아프라마이신(Apramycin) 등이 포함된다.
- [0260] 안사마이신 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 겔다나마이신(Geldanamycin), 헤르비마이신(Herbimycin) 등이 포함된다.
- [0261] 카르바세렘 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 로라카르베프(Loracarbef) 등이 포함된다.
- [0262] 카르바페넴 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 에르타페넴(Ertapenem), 도리페넴(Doripenem), 이미페넴(Imipenem), 메로페넴(Meropenem) 등이 포함된다.
- [0263] 세팔로스포린 및 세파마이신 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 세파졸린(Cefazolin), 세파세트릴(Cefacetile), 세파드록실(Cefadroxil), 세팔렉신(Cefalexin), 세팔로글리신(Cefaloglycin), 세팔로늄(Cefalonium), 세팔로리딘(Cefaloridine), 세팔로틴(Cefalotin), 세파피린(Cefapirin), 세파트리진(Cefatrizine), 세파제돈(Cefazedone), 세파자플루르(Cefazafur), 세프라딘(Cefradine), 세프록사딘(Cefroxadine), 세프테졸(Ceftezole), 세파클로르(Cefaclor), 세파만돌(Cefamandole), 세프미녹스(Cefminox),

세포니시드(Cefonicid), 세포라니드(Ceforanide), 세포티암(Cefotiam), 세프프로질(Cefprozil), 세프부페라존(Cefbuperazone), 세푸록심(Cefuroxime), 세푸조남(Cefuzonam), 세파마이신(Cephamicin), 세픽시틴(Cefoxitin), 세포테탄(Cefotetan), 세프메타졸(Cefmetazole), 카르바세렘(Carbacephem), 세픽심(Cefixime), 세프타지딤(Ceftazidime), 세프트리아손(Ceftriaxone), 세프카펜(Cefcapene), 세프달록심(Cefdaloxime), 세프디니르(Cefdinir), 세프디토렌(Cefditoren), 세페타메트(Cefetamet), 세프메녹심(Cefmenoxime), 세포디짐(Cefodizime), 세포페라존(Cefoperazone), 세포탁심(Cefotaxime), 세프피미졸(Cefpimizole), 세프피라미드(Cefpiramide), 세프포독심(Cefpodoxime), 세프술로딘(Cefsulodin), 세프테람(Cefteram), 세프티부텐(Ceftibuten), 세프티올렌(Ceftiolene), 세프티족심(Ceftizoxime), 옥사세렘(Oxacephem), 세페핌(Cefepime), 세포조프란(Cefozopran), 세프피롬(Cefpirome), 세프퀴놈(Cefquinome), 세프트로비프로(Ceftobiprole), 세프티오푸르(Ceftiofur), 세프퀴놈(Cefquinome), 세포베신(Cefovecin), CXA-101, 세프타롤린(Ceftaroline), 세프트로비프로(Ceftobiprole) 등이 포함된다.

[0264] 린코사미드 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 클린다마이신(Clindamycin), 린코마이신(Lincomycin) 등이 포함된다.

[0265] 마크로리드 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 아지트로마이신(Azithromycin), 클라리트로마이신(Clarithromycin), 디리트로마이신(Dirithromycin), 에리트로마이신(Erythromycin), 록시트로마이신(Roxithromycin), 트롤안도마이신(Troleandomycin), 텔리트로마이신(Telithromycin), 스펙티노마이신(Spectinomycin), 솔리트로마이신(Solithromycin) 등이 포함된다.

[0266] 모노박탐 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 아스트레오남 등이 포함된다.

[0267] 니트로푸란 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 푸라졸리돈(Furazolidone), 니트로푸란토인(Nitrofurantoin) 등이 포함된다.

[0268] 페니실린 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 아목실린(Amoxicillin), 암피실린(Ampicillin), 아즐로실린(Azlocillin), 카르베니실린(Carbenicillin), 클록사실린(Cloxacillin), 디클록사실린(Dicloxacillin), 플루클록사실린(Flucloxacillin), 메즐로실린(Mezlocillin), 메티실린(Methicillin), 나프실린(Nafcillin), 옥사실린(Oxacillin), 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린(Piperacillin), 테모실린(Temocillin), 티카르실린(Ticarcillin) 등이 포함된다.

[0269] 폴리펩티드 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 바시트라신(Bacitracin), 콜리스틴(Colistin), 폴리마익신(Polymyxin) B 등이 포함된다.

[0270] 퀴놀론 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 에녹사신(Enoxacin), 가티플록사신(Gatifloxacin), 레보플록사신(Levofloxacin), 로메플록사신(Lomefloxacin), 모시플록사신(Moxifloxacin), 날리딕식산(Nalidixic acid), 레보나디플록사신(Levonadifloxacin), 노르플록사신(Norfloxacin), 오픈플록사신(Ofloxacin), 트로바플록사신(Trovafloxacin), 그레파플록사신(Grepafloxacin), 스파르플록사신(Sparfloxacin), 테마플록사신(Temafloxacin) 등이 포함된다.

[0271] 술폰아미드 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 마페니드(Mafenide), 술폰아미도크리소이딘(Sulfonamidochrysoidine), 술파세타미드(Sulfacetamide), 술파디아진(Sulfadiazine), 술파메티졸(Sulfamethizole), 술파메톡사졸(Sulfamethoxazole), 술파살라진(Sulfasalazine), 술파속사졸(Sulfisoxazole), 트리메토프림(Trimethoprim) 등이 포함된다.

[0272] 테트라사이클린 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 데메클로사이클린(Demeclocycline), 독시사이클린(Doxycycline), 미노사이클린(Minocycline), 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline), 테트라사이클린(Tetracycline), 티게사이클린(Tigecycline) 등이 포함된다.

[0273] 옥사졸리디논 항세균제의 통상적인 비제한적 예에는 테디졸리드(Tedizolid), 리네졸리드(Linezolid), 란베졸리드(Ranbezolid), 토레졸리드(Torezolid), 라데졸리드(Radezolid) 등이 포함된다.

[0274] 본 발명에 따른 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 그러한 담체 또는 부형제의 통상적인 비제한적 예에는 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 삭카린, 탈컴, 셀룰로스, 나트륨 크로스카르멜로스, 글루코스, 젤라틴, 수크로스, 탄산마그네슘, 습윤제, 유화제, 가용화제, pH 완충제, 활택제, 안정화제, 결합제 등이 포함된다.

[0275] 본 발명에 따른 약학 조성물은 각종 형태들로 존재할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 분말 또는 용

액의 형태의 것이다. 몇몇 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 비경구 투여 전에 상용가능한 재구성 회석제의 첨가에 의해 재구성될 수 있는 분말의 형태의 것이다. 그러한 상용적 재구성 회석제의 비제한적 예에는 물이 포함된다.

[0276] 몇몇 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 비경구 투여 전에 상용적 회석제로 회석될 수 있는 냉동된 조성물의 형태의 것이다.

[0277] 몇몇 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 비경구 투여를 위해 바로 사용되는 형태의 것이다.

[0278] 본 발명에 따른 방법에 있어, 본원에 개시된 약학 조성물 및/또는 기타 약학적으로 활성인 성분은 조성물 또는 이의 구성성분 또는 활성 성분을 목적 부위로 전달하는 작용을 하는 임의의 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 약학 조성물의 성분 및 활성 성분의 성질, 감정적 또는 실제 감염 부위, 관련 미생물(예를 들어, 세균), 감염의 심각도, 대상의 연령 및 신체 상태와 같은 각종 인자들에 따라 변화할 수 있다. 본 발명에 따른 대상에의 조성물 투여의 몇몇 비제한적 예에는 경구, 정맥내, 국소, 호흡기내, 복강내, 근육내, 비경구, 설하, 경피, 비내, 에어로졸, 안내, 기관지내, 직장내, 질, 유전자 총, 피부 패치, 안과용 물약, 귀 물약 또는 마우스워시가 포함된다.

[0279] 본 발명에 따른 조성물은 활성 성분 및/또는 부형제가 함께 존재하거나(예를 들어, 혼합물로서) 또는 별도로 성분으로 존재할 수 있는 각종 투약형으로 제형될 수 있다. 조성물 내의 각종 성분들이 혼합물로서 제형될 때, 그러한 조성물은 그러한 혼합물을 투여함으로써 전달될 수 있다. 성분들이 혼합물로서 나오지 않고 별도 성분으로 나오는 조성물 또는 투약형의 경우, 그러한 조성물/투약형은 수가지 방식으로 투여될 수 있다. 한 가능한 방식에서, 성분들은 원하는 분율로 혼합한 후, 혼합물을 필요에 따라 투여한다. 대안적으로, 요소 또는 성분(활성 또는 비활성)을 적절한 분율로 (동시에 또는 차례로) 분리하여 투여하여, 동등한 혼합물의 투여에 의해 달성되어지는 바와 동일하거나 동등한 치료 수준 또는 효과를 달성할 수 있다.

[0280] 유사하게, 본 발명에 따른 방법에서, 본원에 개시된 활성 성분은 요건에 따라 수가지 방식으로 대상에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 활성 성분들은 적절한 양으로 혼합된 후, 그 혼합물이 대상에게 투여된다. 몇몇 다른 실시양태에서, 활성 성분들은 분리하여 투여된다. 본 발명이 활성 성분 제제가 분리하여 투여될 수 있음을 고려하기 때문에, 본 발명은 분리된 약학 조성물을 키트 형태에 조합하는 것도 추가로 제공한다. 키트는 각기 하나 이상의 활성 성분을 포함하는, 하나 이상의 분리된 약학 조성물을 포함할 수 있다. 그러한 분리된 조성물은 각기 분리된 용기, 예컨대 병, 바이알, 주사기, 박스, 백 등 내에 존재할 수 있다. 전형적으로, 키트는 분리된 성분들의 투여를 위한 사용설명서를 포함한다. 키트 형태는 특히, 분리된 성분들이 상이한 투약형(예를 들어, 경구 및 비경구)으로 투여되거나, 혹은 상이한 투약 간격으로 투여되는 것이 바람직하다. 활성 성분들이 분리하여 투여될 때, 이들은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0281] 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 활성 성분은 각종 투약형들로 제형될 수 있다. 투약형의 통상적인 비제한적 예에는 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 투약형; 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 좌제, 에어로졸, 파립, 유화액, 시럽, 엘릭시르 등이 포함된다.

[0282] 일반적으로, 본원에 개시된 약학 조성물 및 방법은 세균 감염을 예방 또는 치료하는 데 유용하다. 유사하게, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 또한 공지된 항세균제 또는 이들의 공지된 조성물 중 하나 이상에 덜 민감하거나 민감하지 않는 것으로 간주되는 세균에 의해 유발되는 감염을 예방 또는 치료하는 데 효과적이다. 각종 항세균제들에 대한 내성을 발현하는 것으로 알려진 상기 세균의 몇몇 비제한적 예에는 아시네토박터(*Acinetobacter*), *E. 콜라이*, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 시트로박터(*Citrobacter*) 등이 포함된다. 본 발명의 조성물 및/또는 방법을 이용하여 예방 또는 치료될 수 있는 감염의 다른 비제한적 예에는 피부 및 연조직 감염, 발열성 호중구 감소증, 요로 감염, 복강내 감염, 호흡기관 감염, 폐렴(원내 감염), 뇌수막염, 수술 감염 등이 포함된다.

[0283] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물, 조성물 및 방법은 또한 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 예방 또는 치료하는 데 효과적이다. 본 발명에 따른 조성물 및 방법의 전형적 베타-락탐 항생제를 이용한 상기 내성 세균의 치료능은 당업계의 유의적 향상을 나타낸다.

[0284] 일반적으로, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염은 또한 대상에서의 항세균 유효성을 증가시키는 데 유용하다. 하나 이상의 항세균제의 항세균 유효성은 본 발명에 따라 상기 항세균제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이

의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염과 함께 공동 투여함으로써 증가될 수 있다.

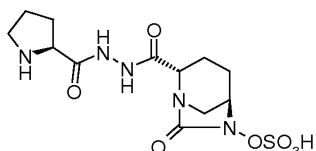
[0285] 본 발명의 범주 및 취지를 벗어나지 않는 한 각종 치환 및 변형이 본원에 개시된 발명에 가해질 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 당업자라면 본 발명이 기술된 총체적 설명 내에서 각종 상이한 화합물들을 이용하여 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0286] **실시예**

[0287] 하기 실시예는 현재 가장 잘 공지된 본 발명의 실시양태들을 설명한다. 그러나, 하기 설명은 단지 본 발명의 원칙 적용을 예시하거나 설명하는 것에 지나지 않음을 이해하도록 한다. 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 다수의 변형 및 대안적 조성물, 방법 및 시스템이 고안될 수 있다. 첨부된 특허청구범위는 그러한 변형 및 정렬을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명이 구체적으로 상기 기재되었으나, 하기 실시예는 본 발명의 현재 가장 실용적이고 바람직한 실시양태인 것으로 간주되는 것과 연관시켜 추가 상세 내용을 제공한다.

[0288] **실시예-1**

[0289] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(S)-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르



[0290]

[0291] **단계-1:** 트랜스-2-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0292] N,N-디메틸 포름아미드(150 ml) 중의 트랜스-6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산(15 gm, 0.054 mol)의 투명 용액에 교반 하에 약 25℃ 내지 35℃에서 EDC 염산염(15.57 gm, 0.082 mol)을 첨가한 후, HOBt(11.0 gm, 0.082 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였고, N,N-디메틸 포름아미드(75 ml)에 용해된 (S)-N-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르복실산 히드라지드(14.93 gm, 0.065 mol)의 용액을 첨가한 후, N,N-디-이소프로필 에틸아민(28.4 ml, 0.163 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 25℃ 내지 35℃의 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 시트르산 수용액(2250 ml)에 교반 하에 주입하였다. 생성되는 혼합물을 디에틸 에테르(1000 ml×3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(1000 ml)로 세정한 후, 염수 용액(500 ml)으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축하여, 조질의 잔류물을 13 gm 양으로 제공하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, 생성물(트랜스-2-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르)를 백색 분말로서 6.3 gm 양으로 제공하였다.

[0293] 분석: MS (ES+) C₂₄H₃₃N₅O₆ = 488.1 (M+1);

[0294] ¹H NMR (DMSO-d₆) = 9.86 (br d, 1H), 9.75 (br d, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 4.92 (dd, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.68 (br d, 1H), 3.20-3.25 (m, 3H), 2.87 (br d, 1H), 1.62-2.10 (m, 8H), 1.34 (s, 9H).

[0295] **단계-2:** 트랜스-2-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0296] 메탄올(30 ml) 중의 단계-1 생성물(3.0 gm, 6.15 mmol)의 투명 용액에 10% 팔라듐/탄소(300 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 약 30℃의 온도에서 2시간 동안 대기 수소압 하에 교반하였다. 촉매를 셀라이트 층 상에 여과하였고, 촉매 함유 층을 부가적 메탄올(10 ml) 및 디클로로메탄(10 ml)으로 세정하였다. 여액을 진공 농축하여, 백색 분말을 제공하였고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄(trituate)하여, 트랜스-2-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색 분말로서 2.00 gm 양 및 82% 수율로 제공하였다.

[0297] 분석: MS (ES+) C₁₇H₂₇N₅O₆ = 398.0 (M+1);

[0298] ^1H NMR (DMSO- d_6) = 9.82 (d, 1H), 9.70-9.80 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.4.0-3.78 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.17-3.40 (m, 3H), 2.97 (br d, 1H), 1.55-2.15 (m, 8H), 1.35 (s, 9H).

[0299] **단계-3** 트랜스-2-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 테트라부틸암모늄 염의 제조:

[0300] 단계-2에서 수득된 생성물(2.00 gm, 5.03 mmol)을 피리딘(40 ml)에 용해시키고, 투명 용액에 피리딘-삼산화황 착물(4.03 gm, 25.18 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 25℃ 내지 35℃의 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였고, 고체를 디클로로메탄(25 ml×2)으로 세정하였다. 여액을 진공 하에 증발시켰고, 잔류물을 0.5 시간 동안 0.5 N 인산이수소칼륨 수용액(200 ml) 중에 교반하였다. 용액을 아세트산에틸(100 ml×4)로 세정하였고, 층을 분리하였다. 수성층에 황산테트라부틸암모늄(1.71 gm, 5.03 mmol)을 첨가하고, 약 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(100 ml×2)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 증발시켜, 고체를 제공하였고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하고, 여과하여, 백색 분말을 단계-3 생성물(트랜스-2-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(S)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 테트라부틸암모늄 염)으로서 3.0 gm 양(83% 수율)으로 제공하였다.

[0301] 분석: MS (ES-) $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_9\text{S} \cdot \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4$ 염 형태 = 476.0 (M-1) 유리 술폰산 형태;

[0302] ^1H NMR (CDCl_3) = 9.13 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.24-3.50 (m, 10H), 3.13 (br d, 1H), 2.35 (dd, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.91-2.01 (m, 4H), 1.61-1.70 (m, 10H), 1.40-1.48 (m, 17H), 0.98-1.02 (m, 12H).

[0303] **단계-4:** 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(S)-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르:

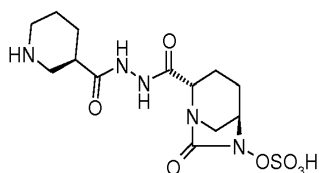
[0304] 단계-3에서 수득된 분말(3.0 gm, 4.17 mmol)에 디클로로메탄(7 ml) 중의 트리플루오로아세트산(7 ml)의 용액을 5분간에 걸쳐 -5℃에서 주사기를 이용하여 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반 하에 유지시켰다. 용매를 진공 하에 40℃ 미만에서 제거하여, 잔류물을 제공하였고, 이를 디에틸 에테르(50 ml×5)로 마쇄하고, 매번 디에틸 에테르를 데칸테이션하였다. 수득된 백색 고체를 아세트니트릴(100 ml×2)로 추가 마쇄하였다. 생성되는 고체를 디클로로메탄(100 ml) 중에서 교반하였고, 현탁액을 여과하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜, 본 발명의 표제 화합물(트랜스-황산 모노-[2-(N'-(S)-피롤리딘-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르)을 1.2 gm 양(59% 수율)으로 제공하였다.

[0305] 분석: MS (ES-) $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ = 376.2 (M-1) 유리 술폰산 형태;

[0306] ^1H NMR (DMSO- d_6) = 10.39 (br s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 4.19 (t, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.16-3.25 (m, 3H), 3.02 (br d, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.92-2.23 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 4H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H).

[0307] **실시예-2**

[0308] 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르



[0309]

[0310] **단계-1:** 트랜스-3-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0311] 상기 실시예-1의 단계-1에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로

[3.2.1]옥탄-2-카르복실산(25 gm, 0.084 mol), N,N-디메틸 포름아미드(625 ml), EDC 염산염(24 gm, 0.126 mol), HOBT(16.96 gm, 0.126 mol), (R)-N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-3-카르복실산 히드라지드(21.40 gm, 0.088 mol)를 사용함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 17.0 gm 양 및 41% 수율로 제공하였다.

분석: MS (ES+) $C_{25}H_{35}N_5O_6 = 502.1$ (M+1);

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} = 8.40 \text{ (br s, 1H)}, 7.34\text{--}7.44 \text{ (m, 5H)}, 5.05 \text{ (d, 1H)}, 4.90 \text{ (d, 1H)}, 4.00 \text{ (br d, 1H)}, 3.82 \text{ (br s, 1H)}, 3.30 \text{ (br s, 1H)}, 3.16\text{--}3.21 \text{ (m, 1H)}, 3.06 \text{ (br d, 1H)}, 2.42 \text{ (br s, 1H)}, 2.29\text{--}2.34 \text{ (m, 1H)}, 1.18\text{--}2.02 \text{ (m, 4H)}, 1.60\text{--}1.75 \text{ (m, 4H)}, 1.45\text{--}1.55 \text{ (m, 2H)}, 1.44 \text{ (s, 9H)}.$$

단계-2: 트랜스-3-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

상기 실시예-1의 단계-2에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(16.5 gm, 0.033 mol), 메탄올(170 ml) 및 10% 팔라듐/탄소(3.5 gm)를 사용함으로써, 표제 화합물을 얻은 분홍색의 고체로서 13.5 gm 양으로 제공하였고, 그것을 즉시 다음 반응에 사용하였다.

분석: MS(ES+) $C_{18}H_{29}N_5O_6 = 411.1(M+1)$;

단계-3: 트랜스-3-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 테트라부틸암모늄 염의 제조:

상기 실시예-1의 단계-3에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(13.5 gm, 0.033 mol), 피리딘(70 ml) 및 피리딘-삼산화황 착물(26.11 gm, 0.164 mol), 0.5 N 인산이수소칼륨 수용액(400 ml) 및 황산테트라부틸암모늄(9.74 gm, 0.033 mol)를 사용함으로써, 표제 화합물을 황색빛 고체로서 25 gm 양 및 정량적 수율로 제공하였다.

분석: MS (ES-) $C_{18}H_{28}N_5O_9S \cdot N(C_4H_9)_4$ 염 형태 = 490.0 (M-1) 유리 술폰산 형태;

단계-4: 트랜스-환상 모노-12-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로 [3.2.1]옥트-6-일)에스테르:

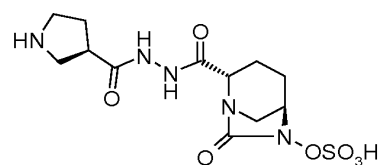
상기 실시예-1의 단계-4에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 테트라부틸암모늄 염(24 gm, 0.032 mmol), 디클로로메탄(60 ml) 및 트리플루오로아세트산(60 ml)을 사용함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 10 gm 양 및 79% 수율로 제공하였다.

분석: MS (ES-) = $C_{13}H_{21}N_5O_7S$ = 390.2 (M-1) 유리 술폰산 형태;

$$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} = 9.97 \text{ (d, 2H)}, 8.32 \text{ (br s, 2H)}, 4.00 \text{ (br s, 1H)}, 3.81 \text{ (d, 1H)}, 3.10\text{--}3.22 \text{ (m, 3H)}, 2.97\text{--}3.02 \text{ (m, 2H)}, 2.86\text{--}2.91 \text{ (m, 1H)}, 2.65\text{--}2.66 \text{ (m, 1H)}, 1.97\text{--}2.03 \text{ (m, 1H)}, 1.57\text{--}1.88 \text{ (m, 7H)}.$$
$$[\alpha]_D^{25} = -32.6^\circ, \quad (c\ 0.5, \text{물}).$$

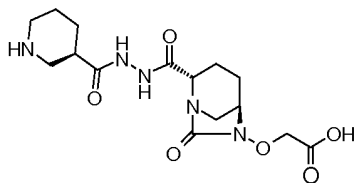
실시예-3

트랜스-환상 모노-[2-(N'-[(R)-피롤리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르



- [0328] **단계-1:** 트랜스-3-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:
- [0329] 상기 실시예-1의 단계-1에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산(15.7 gm, 0.057mol), N,N-디메틸 포름아미드(390 ml), EDC 염산염(16.24 gm, 0.085 mol), HOBT(11.48 gm, 0.085 mol), (R)-N-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-3-카르복실산 히드라지드(13.7 gm, 0.06 mol)를 사용함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 11.94 gm 양 및 43% 수율로 제공하였다.
- [0330] 분석: MS (ES+) $C_{24}H_{33}N_5O_6 = 488.2$ (M+1);
- [0331] 1H NMR (CDCl₃), D₂O 교환 = 7.30-7.39 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.39-3.41 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 3H), 3.01 (d, 1H), 2.90-2.92 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.55-1.57 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).
- [0332] **단계-2:** 트랜스-3-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:
- [0333] 상기 실시예-1의 단계-2에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-벤질옥시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(11.5 gm, 0.024 mol), 메탄올(115 ml) 및 10% 팔라듐/탄소(3.0 gm)를 사용함으로써, 표제 화합물을 담갈색 고체로서 9.5 gm 양으로 제공하였고, 그것을 즉시 다음 반응에 사용하였다.
- [0334] 분석: MS (ES+) $C_{17}H_{27}N_5O_6 = 398.2$ (M+1);
- [0335] **단계-3:** 트랜스-3-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 테트라부틸암모늄 염의 제조:
- [0336] 상기 실시예-1의 단계-3에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(9.5 gm, 0.024 mol), 피리딘(95 ml) 및 피리딘-삼산화황 착물(19.08 gm, 0.12 mol), 0.5 N 인산이수소칼륨 수용액(300 ml) 및 황산테트라부틸암모늄(8.15 gm, 0.024 mol)을 사용함으로써, 표제 화합물을 황색빛 고체로서 15.3 gm 양 및 87% 수율로 제공하였다.
- [0337] 분석: MS (ES-) $C_{17}H_{26}N_5O_9S \cdot N(C_4H_9)_4$ 염 형태 = 476.1 (M-1) 유리 술폰산 형태;
- [0338] 1H NMR (DMSO-d₆) = 9.82 (d, 2H), 3.97 (br s, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.42-3.44 (m, 1H), 3.00-3.18 (m, 10H), 2.65-2.97 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.38-1.55 (m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.24-1.28 (m, 8H), 0.91-0.99 (m, 12H).
- [0339] **단계-4:** 트랜스-황산 모노-[2-(N'-(R)-피롤리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르:
- [0340] 상기 실시예-1의 단계-4에 기재된 절차를 이용함으로써, 또한 트랜스-3-[N'-(6-술폭시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-(R)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(15 gm, 0.021 mmol), 디클로로메탄(37 ml) 및 트리플루오로아세트산(37 ml)의 테트라부틸암모늄 염을 사용함으로써, 표제 화합물을 백색 고체로서 7.7 gm 양으로 제공하였다.
- [0341] 분석: MS (ES-) = $C_{12}H_{19}N_5O_7S = 376.1$ (M-1) 유리 술폰산 형태;
- [0342] 1H NMR (DMSO-d₆) = 10.04 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.18-3.32 (m, 4H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.00 (br d, 1H), 2.05-2.29 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H)..
- [0343] $[\alpha]_D^{25} = -44.2^\circ$, (c 0.5, 물).
- [0344] **실시예-4**

[0345] 트랜스-{7-옥소-2-[N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐}-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]-옥트-6-일옥시}-아세트산



[0346]

[0347] **단계-1:** 트랜스-3-{N'-(6-에톡시카르보닐메톡시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐}-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0348] 실시예-2의 단계-2에서 수득된 중간 화합물 트랜스-3-[N'-(6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐}-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(4.0 gm, 9.73 mmol)를 DMF(12 ml)에 용해시켰고, 투명 용액에 탄산칼륨(1.61 gm, 11.6 mmol)을 첨가한 후, 브로모아세트산에틸(1.2 ml, 10.0 mmol)을 교반 하에 첨가하였고, 현탁액을 약 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. DMF를 진공 하에 증발시켜, 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 단계-1 중간체 화합물을 고체로서 2.6 gm 양 및 53.7% 수율로 제공하였다.

[0349] 분석: MS (+)= C₂₂H₃₅N₅O₈ = 498.1 (M+1);

[0350] ¹H NMR (CDCl₃) = 8.45 (br s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.19-4.27 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 3.25 (br d, 1H), 3.15 (br d, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.79-2.02 (m, 4H), 1.67-1.77 (m, 4H), 1.44-1.51 (m, 11H), 1.28 (t, 3H).

[0351] **단계-2:** 트랜스-3-{N'-(6-카르복시메톡시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐}-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조:

[0352] 테트라히드로푸란(32 ml) 및 물(12 ml) 중의 트랜스-3-{N'-(6-에톡시카르보닐메톡시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐}-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(600 mg, 1.20 mmol)의 투명 용액에 0℃에서 수산화리튬(43.2 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 1 N 황산수소칼륨 수용액을 첨가하여 pH 6으로 중화하였다. 이를 아세트산에틸(3×25 ml)로 추출하였다. 층을 분리하였고, 수성층을 1 N 황산수소칼륨으로 pH 1로 산성화하고, 아세트산에틸(3×25 ml)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 증발 건조시켜, 160 mg의 고체로서 표제 중간체를 27% 수율로 제공하였다.

[0353] 분석: MS (ES+)= C₂₀H₃₁N₅O₈ = 470.1 (M+1)

[0354] ¹H NMR (CDCl₃) = 8.40 (br s, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.07-4.14 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.43 (br d, 1H), 3.19 (br d, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.09-2.13 (m, 2H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 11H).

[0355] **단계-3:** 트랜스-{7-옥소-2-[N'-(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐}-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]-옥트-6-일옥시}-아세트산:

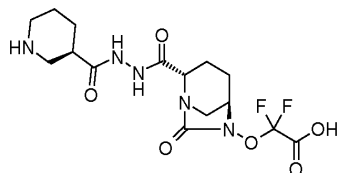
[0356] 디클로로메탄(2 ml) 중의 트랜스-3-{N'-(6-카르복시메톡시-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르보닐)-히드라지노카르보닐}-(R)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(150 mg, 0.32 mmol)의 투명 용액에 -10℃에서 교반 하에 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 약 1시간 동안 교반하였고, 용매를 진공 하에 증발시켜, 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(25 ml) 및 아세토니트릴(25 ml)로 연속 마쇄하였고, 용매를 데칸테이션하여, 고체를 제공하였고, 이를 진공 하에 건조시켜, 59 mg의 표제 화합물을 50% 수율로 제공하였다.

[0357] 분석: MS (ES-)= C₁₅H₂₃N₅O₆ = 368.0 (M-1)

[0358] ^1H NMR (DMSO- d_6) = 9.97 (br s, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.36 (q, 1H), 3.11-3.21 (m, 4H), 2.84-3.01 (m, 3H), 2.66 (br s, 1H), 1.90-2.05 (m, 3H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 3H).

[0359] **실시예-5**

[0360] 트랜스-디플루오로-{7-옥소-2-[N'-((R)-피페리딘-3-카르보닐)-히드라지노카르보닐]-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]-옥트-6-일옥시}-아세트산



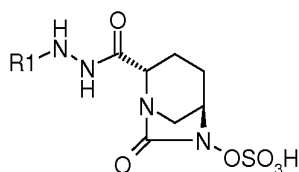
[0361]

[0362] 실시예 4에 기재된 절차를 이용하여, 또한 브로모아세트산에틸 대신에 에틸-브로모디플루오로아세테이트(2.0 gm, 10.0 mmol)를 사용함으로써, 표제 화합물을 고체로서 30 mg 양으로 제조하였다.

[0363] 분석: MS (ES+)= $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ = 406.2 (M+1)

[0364] ^1H NMR (DMSO- d_6) = 10.99 (d, 2H), 8.59 (br s, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.13-3.31 (m, 4H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 3H).





[0365] 실시예-1에 기재된 절차를 사용하여, 또한 (S)-N-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르복실산 히드라지드 대신에 상응하는 $\text{R}_1\text{CONHNH}_2$ 를 사용하여, 화합물 6 내지 42(표 1)를 제조하였다.









[0366]

표 1.				
실시예 No.	산 히드라지드 ($\text{R}_1\text{CONHNH}_2$)	R_1	^1H NMR (DMSO- d_6)	질량 (ES-1) 유리산 형태 (MF)
6.	t-Boc-NHNH $_2$	H	11.05 (br s, 1H), 9.39 (br s, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.04 (br d, 1H), 2.48 (d, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 2H).	279.1 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8$)
7.	t-Boc-HNCH $_2$ -CO NHNH $_2$	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-CO-}$	10.20 (bs, 1H), 8.20 (br s, 3H), 4.01 (br s, 1H), 3.86 (br d, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (d, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H).	336.2 ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$)
8.	t-Boc-HNCH $_2$ CH $_2$ -	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-CO-}$	9.34 (d, 2H), 7.66 (br s, 2H), 4.00	350.2







[0367]

	<chem>CONHNH2</chem>		{br d, 1H}, 3.84 {d, 1H}, 3.16 {d, 1H}, 2.92-3.00 {m, 3H}, 2.43-2.53 {m, 2H}, 1.85-2.05 {m, 1H}, 1.74-1.75 {m, 1H}, 1.51-1.73 {m, 2H}.	{C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ S}
9.	<chem>t-Boc-HN-(CH2)3-CONHNH2</chem>	<chem>H2N(CH2)3-CO-</chem>	9.87 {s, 1H}, 9.77 {s, 1H}, 7.63 {br s, 3H}, 4.00 {br s, 1H}, 3.86 {d, 1H}, 3.16 {d, 1H}, 2.76-2.73 {m, 2H}, 2.20 {t, 2H}, 1.97-2.01 {m, 1H}, 1.51-1.84 {m, 6H}.	363.9 {C ₁₁ H ₁₈ N ₅ O ₇ S}
10.			10.33 {s, 1H}, 10.09 {s, 1H}, 8.19 {br s, 3H}, 5.48 {br s, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.86 {d, 1H}, 3.79 {d, 1H}, 3.64-3.68 {m, 1H}, 3.21 {d, 1H}, 3.02 {d, 1H}, 1.98-2.05 {m, 1H}, 1.82-1.88 {m, 1H}, 1.68-1.75 {m, 1H}, 1.54-1.62 {m, 1H}.	366.2 {C ₁₀ H ₁₇ N ₅ O ₈ S}
11.			10.46 {s, 1H}, 10.20 {s, 1H}, 9.73 {br s, 1H}, 9.15 {br s, 1H}, 5.44 {br s, 1H}, 5.31-4.45 {d, 1H}, 3.99 {s, 1H}, 3.87 {d, 1H}, 3.61 {dd, 2H},	393.9 {C ₁₂ H ₁₈ N ₅ FO ₇ S}

[0368]

			3.28-3.42 {m, 1H}, 3.02-3.12 {m, 2H}, 2.60-2.82 {m, 1H}, 2.30-2.42 {m, 1H}, 1.99-2.04 {m, 1H}, 1.80-1.90 {m, 1H}, 1.58-1.74 {m, 2H}.	
12.			10.41 {s, 1H}, 10.19 {s, 1H}, 9.59 {br s, 1H}, 8.97 {br s, 1H}, 4.19-4.24 {m, 1H}, 4.13 {br s, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.87 {d, 1H}, 3.38 {s, 3H}, 3.16-3.33 {m, 3H}, 3.02 {br d, 1H}, 1.57-2.05 {m, 6 H}.	406.2 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₈ S}
13.			9.82 {d, 1H}, 8.41 {br d, 1H}, 8.19 {br d, 1H}, 3.99 {br s, 1H}, 3.80 {d, 1H}, 3.18-3.39 {m, 5H}, 2.90-3.00 {m, 3H}, 1.97-2.03 {m, 1H}, 1.75-1.84 {m, 2H}, 1.67-1.71 {m, 3H}, 1.57-1.62 {m, 2H}.	390.3 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S}
14.			9.99 {d, 2H}, 8.40 {br s, 2H}, 4.00 {br s, 1H}, 3.81 {d, 1H}, 3.10-3.21 {m, 4H}, 2.91-3.01 {m, 3H}, 2.65-2.66 {m, 1H}, 1.97-2.05 {m, 1H}, 1.54-1.88 {m, 7H}.	389.9 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S}

[0369]

15.			9.96 {d, 2H}, 8.39 {br s, 2H}, 4.00 {br s, 1H}, 3.81 {d, 1H}, 3.09-3.17 {m, 3H}, 2.97-3.02 {m, 1H}, 2.87-2.92 {m, 1H}, 2.60-2.65 {m, 1H}, 1.97-2.02 {m, 1H}, 1.58-1.84 {m, 8H}.	390.2 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S}
16.			10.29 {d, 1H}, 10.16 {d, 1H}, 8.90-9.03 {m, 1H}, 8.70-8.78 {m, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.82-3.87 {m, 2H}, 3.12-3.22 {m, 2H}, 2.93-3.03 {m, 2H}, 1.86-2.10 {m, 2H}, 1.24-1.72 {m, 8H}.	390.2 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S}
17.			10.30 {s, 1H}, 10.14 {s, 1H}, 9.00 {br d, 1H}, 8.70-8.75 {m, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.81-3.87 {m, 2H}, 3.17-3.21 {m, 2H}, 2.93-3.03 {m, 2H}, 2.10 {br d, 1H}, 1.98-2.05 {m, 1H}, 1.85-1.92 {m, 1H}, 1.69-1.77 {m, 3H}, 1.46-1.66 {m, 4H}.	390.3 {C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₇ S}
18.			10.27 {s, 1H}, 10.17 {s, 1H}, 8.93	390.3

[0370]

			{br d, 1H}, 8.76-8.78 {m, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.79-3.86 {m, 2H}, 3.18-3.23 {m, 2H}, 2.93-3.02 {m, 2H}, 2.14 {br d, 1H}, 1.97-2.05 {m, 1H}, 1.83-1.93 {m, 1H}, 1.46-1.77 {m, 7H}.	{C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S}
19.			10.00 {d, 1H}, 9.68 {br s, 1H}, 4.01 {br s, 1H}, 3.83 {d, 1H}, 3.42 {s, 1H}, 3.12-3.21 {m, 6H}, 2.93-3.02 {m, 4H}, 1.98-2.05 {m, 1H}, 1.84-1.92 {m, 1H}, 1.68-1.72 {m, 1H}, 1.54-1.62 {m, 1H}.	404.9 {C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S}
20.			10.44 {d, 1H}, 10.18 {d, 1H}, 8.67 {br d, 3H}, 7.43-7.55 {m, 5H}, 4.98 {br s, 1H}, 4.01 {s, 1H}, 3.83 {br d, 1H}, 3.19 {d, 1H}, 3.00 {br d, 1H}, 1.85-2.05 {m, 2H}, 1.59-1.72 {m, 2H}.	411.9 {C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S}
21.	{RS}-t-Boc-HNCH(CH ₃)CH ₂ -CONHNH ₂	{RS}-H ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ -CO-	10.00 {s, 1H}, 9.95 {d, 1H}, 7.74 {br s, 3H}, 4.01 {br s, 1H}, 3.83 {d, 1H}, 3.53-3.48 {m, 1H}, 3.12-3.19 {m, 1H}, 3.00 {br d, 1H}, 2.36-2.42 {m,	364.1 {C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S}

[0371]

			1H), 1.98-2.06 {m, 1H}, 1.78-1.87 {m, 1H}, 1.66-1.76 {m, 1H}, 1.54-1.62 {m, 2H}, 1.19 {d, 3H}	
22.			9.92 {s, 1H}, 9.82 {s, 1H}, 7.71 {br s, 3H}, 4.01 {br s, 1H}, 3.84 {d, 1H}, 3.21 {d, 1H}, 3.01 {br d, 1H}, 2.85-2.92 {m, 2H}, 1.98-2.04 {m, 1H}, 1.85-1.87 {m, 1H}, 1.69-1.73 {m, 1H}, 1.57-1.60 {m, 1H}, 1.22 {d, 6 H}.	378.2 {C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ S}
23.			9.82 {s, 1H}, 7.76 {br s, 3H}, 4.00 {br s, 1H}, 3.81 {d, 1H}, 3.22 {d, 1H}, 2.00 {d, 2H}, 2.88 {d, 1H}, 1.97-2.05 {m, 1H}, 1.74-1.85 {m, 1H}, 1.16-1.73 {m, 1H}, 1.54-1.61 {m, 1H}, 1.27 {t, 2H} 1.01-1.08 {m, 2H}.	376.2 {C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S}
24.			10.37 {s, 1H}, 10.16 {s, 1H}, 8.24 {br s, 3H}, 7.39 {br s, 1H}, 6.95 {br s, 1H}, 4.02 {br s, 1H}, 3.86 {d, 1H}, 3.19 {d, 1H}, 3.02 {br d, 1H}, 2.20-2.34 {m, 2H}, 1.92-2.05 {m, 4H},	407.2 {C ₁₂ H ₂₀ N ₃ O ₂ S}

[0372]





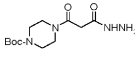
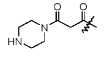
			1.67-1.79 {m, 1H}, 1.55-1.63 {m, 1H}.	
25.	t-Boc-HN-(CH ₂) ₄ -CONHNH ₂	H ₂ N(CH ₂) ₄ -CO-	9.18 {s, 1H}, 9.70 {s, 1H}, 7.58 {br s, 3H}, 3.99 {br s, 1H}, 3.80 {d, 1H}, 3.21 {d, 1H}, 3.99 {br d, 1H}, 2.76-{br s, 2H}, 2.15-2.20 {m, 1H}, 1.97-2.01 {m, 1H}, 1.82-1.85 {m, 1H}, 1.67-1.73 {m, 1H}, 1.55-1.62 {m, 6H}.	378.2 {C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₂ S}
26.			10.16 {s, 1H}, 7.86 {br s, 6H}, 4.03 {br s, 1H}, 3.88 {d, 1H}, 3.77 {t, 1H}, 3.16 {d, 1H}, 3.02 {br d, 1H}, 2.73 {t, 2H}, 1.99-2.05 {m, 1H}, 1.72-1.76 {m, 1H}, 1.62-1.71 {m, 3H}, 1.13-1.60 {m, 6H}.	407.3 {C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₂ S.CF ₃ COOH}
27.			9.97 {s, 1H}, 9.71 {s, 1H}, 7.74 {br s, 3H}, 4.04 {s, 2H}, 4.01 {br s, 1H}, 3.83 {d, 1H}, 3.64 {t, 2H}, 3.20 {d, 1H}, 3.00-3.05 {m, 3H}, 1.98-2.05 {m, 1H}, 1.82-1.86 {m, 1H}, 1.68-1.73 {m, 1H}, 1.58-1.63 {m, 1H}.	380.2 {C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S}

[0373]

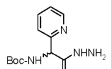

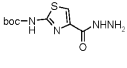

28.			10.03 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 4H), 3.84 (d, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.21 (d, 1H), 3.01 (br d, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H).	362.2 (C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₇ S)
29.			9.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.35 (d, 2H), 3.20-3.25 (m, 4H), 2.96 (br d, 1H), 1.86-2.06 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 7H).	376.1 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₇ S)
30.			10.35 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 4.18 (t, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.17-3.25 (m, 3H), 3.01 (br d, 1H), 2.31-2.35 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H).	376.2 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₇ S)
31.			9.88 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 4H), 2.63 (br d, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.69-2.06 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 3H).	404.2 (C ₁₄ H ₂₂ N ₅ O ₇ S)

			1H), 3.81 (d, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 4H), 2.63 (br d, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.69-2.06 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 3H).	
32.			10.02 (d, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.08-3.17 (m, 6H), 3.00 (br d, 1H), 2.06-2.21 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H).	376.2 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₇ S)
33.			10.03 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.26-3.37 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.00 (br d, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 1H).	376.1 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₇ S)
34.			10.44 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 4H), 2.63 (br d, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.69-2.06 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 3H).	392.3 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₈ S)

			4.01 (s, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H).	
35.			10.28 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.05 (br s, 2H), 4.29 (t, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.04-3.24 (m, 3H), 3.02 (br d, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H).	391.2 (C ₁₀ H ₂₀ N ₆ O ₇ S)
36.			10.48 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.32 (br s, 4H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.01-3.17 (m, 3H), 2.74-2.86 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.55-1.86 (m, 5H).	433.2 (C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O ₇ S)
37.			D ₂ O 교환: 3.98 (br s, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.17 (br d, 1H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.63 (br d, 1H), 2.08-2.24 (m, 2H), 1.69-2.06 (m, 6H), 1.47-1.61 (m, 3H).	418.0 (C ₁₅ H ₂₈ N ₆ O ₇ S)

			2.25-2.28 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 3H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.23-1.47 (m, 4H).	
38.			10.54 (br s, 1H), 10.22 (d, 1H), 8.96 (br s, 2H), 4.09 (d, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.38 (t, 3H), 3.01-3.17 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H).	391.3 (C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₇ S·CF ₃ COOH)
39.			10.46 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.37 (br d, 2H), 4.13 (br d, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.86 (br d, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.17 (br d, 3H), 3.02 (br d, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H).	392.2 (C ₁₂ H ₁₈ N ₅ O ₆ S)
40.			D ₂ O 교환: 3.97 (br s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.59-3.68 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.03-3.06 (m, 6H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H).	433.3 (C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O ₈ S)

[0377]

			1.57-1.61 (m, 1H).	
41.			10.62 (s, 1H), 10.23 (d, 1H), 8.72 (br s, 3H), 8.62 (br s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 5.09-5.10 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.84 (br d, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.99 (br d, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H).	413.2 (C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₇ S·CF ₃ COOH)
42.			D ₂ O 교환: 7.33 (s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.00 (br d, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H).	405.1 (C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₇ S ₂)

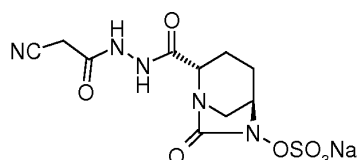
[0378]

[0379]

[0380]

실시예- 43

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염



[0381]

[0382]

트랜스-황산 모노-[2-(N'-(시아노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르(600 mg, ((S)-N-tert-부톡시카르보닐-피롤리딘-2-카르복실산 히드라지드 대신에 시아노 아세트산 히드라지드를 사용하여) 실시예 1의 단계-1 내지 단계-3에 기재된 절차를 이용하여 수득됨)의 테트라부틸암모늄 염을 테트라히드로푸란 및 물 1:9 혼합물(10 ml)에 로딩하고, 나트륨 형태의 새로 활성화된 앰버라이트(Amberlite) 200C 수지(100 gm)에 천천히 통과시켰다. 칼럼을 물 혼합물 중의 10% 테트라히드로푸란으로 용리하였다. 분획을 TLC 상에서 분석하였고, 40℃ 미만에서 진공 하에 요망되는 분획을 증발시켜, 휘발성 용매를 제거하였다. 이어서, 수성층을 디클로로메탄(25 ml×2)으로 세정하였고, 층을 분리하였다. 수성층을 40℃ 미만에서 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 제공하였고, 이를 아세톤으로 공비하고, 디에틸 에테르로 마쇄하여, 현탁액을 제공하였다. 현탁액을 여과하여, 표제 화합물(트랜스-황산 모노-[2-(N'-(2-시아노-아세틸)-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르의 나트륨 염)을 300 mg 양 및 81% 수율로 제공하였다.

[0383]

분석: MS (ES-) C₁₀H₁₂N₅O₇SNa, 346.2 (M-1) 유리 술포산 형태;

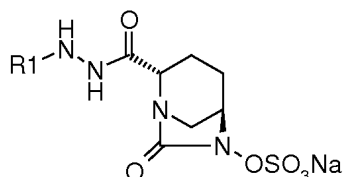
[0384]

¹H NMR (DMSO-d₆) = 10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.36 (s, 1H),

3.14 (br d, 1H), 2.99 (d, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 2H).

[0385]

실시예-16에 기재된 절차를 이용하고, 시아노 아세트산 히드라지드를 대신하여 상응하는 $R_1\text{CONHNH}_2$ 를 사용하여, 화합물 44 내지 52(표 2)을 제공하였다.



[0386]

표 2				
실시예 No.	산 히드라지드 ($R_1\text{CONHNH}_2$)	R_1	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6)	질량 (2S-1) 유리산 형태 (1H)
44.		$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{-O-CO-}$	9.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.97 (br d, 1H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.55-2.72 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).	379.3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$)
45.			10.02 (br s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.66-2.70 (m, 4H), 3.27 (br s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.76 (br s, 4H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 2H).	406.3 ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$)
46.			11.00 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.06 (br d, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.61-1.77 (m, 2H).	426.9 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$)

[0387]

47.			10.45 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.81 (br d, 1H), 3.56-3.88 (m, 4H), 3.41-3.81 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 2H), 2.06 (br s, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 2.82-1.83 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 2H).	419.9 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$)
48.			9.81 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 2.96 (br d, 1H), 1.78-1.98 (m, 6H), 1.58-1.72 (m, 2H).	419.2 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$)
49.			9.77 (br s, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.32 (s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.98 (dd, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.35-3.59 (m, 2H), 2.97-3.25 (m, 1H), 2.96 (br d, 1H), 1.99-2.39 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 2H).	437.2 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$)
50.			9.83 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 4H), 1.56-2.12 (m, 8H).	454.2 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$)
51.			D_2O 교환: 3.95-4.05 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 1.69-1.98 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).	374.2 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$)

[0388]

52.			9.95 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.98 (br d, 1H), 2.28-2.48 (m, 1H), 1.84-2.25 (m, 5H), 1.56-1.75 (m, 2H).	
-----	--	--	---	--

[0389]

[0390]

(S)-피로글루탐산을 출발 화합물로서 사용하여 실시예 1 내지 52로부터의 본 발명의 화합물을 제조하였다. 그러므로, 절대 입체화학은 (2S,5R) 7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 환이다. 따라서, 실시예-2의 화합물인 트랜스-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르는 (2S,5R)-황산 모노-[2-(N'-[(R)-피페리딘-3-카르보닐]-히드라지노카르보닐)-7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-6-일]에스테르로서의 절대 입체화학을 가진다. 대안적으로, 사용된 출발 화합물이 (R)-피로글루탐산인 경우, 생성되는 화합물은 7-옥소-1,6-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄 환 내에 (2R,5S) 입

체화학을 가질 것이다. 본 발명에 따른 화합물이라는 언급은 또한 (2S,5R) 및 (2R,5S) 입체화학을 가지는 상응하는 화합물도 포함한다.

생물학적 활성

각종 세균 균주들에 대한 본 발명에 따른 대표적 화합물의 생물학적 활성을 검토하였다. 한 전형적 연구에서, 하룻밤 성장한 세균 배양액을 적절히 희석하고, 시험 화합물의 2배 희석액을 포함하는 아가 배지에 접종하였다. 주변 공기 중에서 35 ± 2℃에서 16 내지 20시간 동안 항온배양한 후, 성장 또는 비성장 관찰을 수행하였다. 임상 및 실험실 표준 위원회(CLSI) 추천내용(임상 및 실험실 표준 위원회(CLSI), 항미생물 민감성 시험에 대한 성능 표준, 제20회 정보 주록, M 100-S20, 제30권, 제1호, 2010)에 따라 전체 절차를 수행하였다. 이 연구의 결과는 표 3 내지 8에 요약되어 있다.

표 3은 ESBL(연장 스펙트럼 베타 락타마제)를 발현하는 각종 E. 콜라이 균주(NCTC 13351, M 50 및 7 MP)에 대한 본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성을 상세히 나타낸다.

표 3

본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성(mcg/ml로 표시되는 MIC)				
Sr.	실시에 번호의 화합물	세균 균주		
		E. 콜라이 NCTC 13351	E. 콜라이 M 50	E. 콜라이 7 MP
1.	1	0.025	0.25	0.25
2.	2	0.25	0.25	1
3.	3	0.25	0.25	1
4.	4	8	8	16
5.	5	0.25	0.25	0.5
6.	6	32	64	128
7.	7	2	2	4
8.	8	1	1	2
9.	9	1	2	4
10.	10	1	8	32
11.	11	2	1	4
12.	12	1	8	32
13.	13	1	1	2
14.	14	0.5	0.25	2
15.	15	8	4	16
16.	16	1	1	2
17.	17	0.5	0.5	2
18.	18	8	4	32
19.	19	1	1	2
20.	20	2	2	8
21.	21	1	1	4
22.	22	4	4	8
23.	23	4	4	8
24.	24	1	1	4
25.	25	1	1	4
26.	26	1	1	2
27.	27	4	2	8
28.	28	1	1	4
29.	29	32	16	128
30.	30	16	8	32
31.	31	1	1	4
32.	32	0.5	0.5	1
33.	33	1	0.5	2
34.	34	2	2	8
35.	35	1	1	4
36.	36	1	1	2

37.	37	2	2	4
38.	38	4	2	8
39.	39	4	2	8
40.	40	1	1	4
41.	41	4	4	16
42.	42	32	32	64
43.	43	1	2	8
44.	44	32	32	64
45.	45	4	8	8
46.	46	32	64	128
47.	47	32	64	128
48.	48	16	8	32
49.	49	32	16	16
50.	50	16	16	32
51.	51	16	16	32
52.	52	0.5	0.5	2

[0395] 표 4 및 5는 각종 ESBL를 발현하는 각종 다중 약물 내성(MDR) 그람-음성 세균 균주에 대한 본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성을 제공한다. 활성은 MIC(mcg/ml)로 표시된다. 비교 상, 수가지 공지된 항세균제(예를 들어, 세프트라지딤, 아스트레오남, 이미페넴, 시프로플록사신 및 티게사이클린)의 활성도 포함된다. 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 대표적 화합물은 각종 MDR 균주들에 대해 항세균 활성을 나타낸다. 표 4 및 5 내의 데이터는 또한 본 발명에 따른 화합물이 매우 다양한 세균들에 대해, 특히 상이한 유형의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균들에 대해 강한 활성을 나타낸다는 것을 가리킨다. 일반적으로, 각종 베타-락타마제 생산 세균 균주에 대한 본 발명에 따른 화합물의 활성은 상기와 같은 감염을 치료하기 위해 임상 수행에 현재 이용되는 다른 항세균제들보다 더욱 더 양호하다.

[0396] 본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성을 또한 상기 연구 프로토콜을 이용하여 하나 이상의 항세균제와 함께 검토하였고, 그 결과가 표 6에 나와 있다. 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 사용은 항세균제(예를 들어, 이 경우에는 세프트라지딤)의 MIC 값을 상당히 저하시켰다. 결과는 또한 본 발명에 따른 화합물이 상기 항세균제를 약학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염과 함께 공동 투여할 때, 항세균제의 항세균 유효성을 증가시킨다는 것을 시사한다.

[0397] 본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성을 또한 상기 연구 프로토콜을 이용하여 1종 이상의 베타-락타마제 억제제와 함께 검토하였고, 그 결과가 표 7에 나와 있다. 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 베타-락탐 억제제와 병용 시에 각종 세균 균주들에 대해 우수한 항세균 활성들을 나타냈다. 예를 들어, 본 발명에 따른 실시예 2(및 실시예 3)의 화합물을 포함하는 조합은 숄박탐과 병용 시에 그것들을 단독 사용 시보다 더욱 더 우수한 MIC 값을 나타냈다. 결과는 또한 본 발명에 따른 화합물이 베타-락탐 억제제와 병용 시에 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 비롯한, 대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0398] 본 발명에 따른 대표적 화합물의 항세균 활성을 또한 상기 연구 프로토콜을 이용하여 베타-락타마제 억제제 및 항세균제와 함께 검토하였고, 그 결과가 표 8에 나와 있다. 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 베타-락탐 억제제 및 하나 이상의 항세균제와 병용 시에 각종 세균 균주들에 대해 우수한 항세균 활성들을 나타냈다. 예를 들어, 본 발명에 따른 실시예 2(및 실시예 3)의 화합물을 포함하는 조합은 숄박탐 및 세페픽과 병용 시에 그것들을 단독 사용 시보다 더욱 더 우수한 MIC 값을 나타냈다. 결과는 또한 본 발명에 따른 화합물이 하나 이상의 베타-락탐 억제제 및 하나 이상의 항세균제와 병용 시에 1종 이상의 베타-락타마제 효소를 생산하는 세균에 의해 유발되는 세균 감염을 비롯한, 대상에서의 세균 감염을 예방 또는 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

표 4. 각종 다중 약물 내성 (MDR) 그람 음성 균주에 대한 본 발명에 따른 대표적 화합물의 비교 항생균 활성(MIC(mcg/ml)로 표시됨).										
Sr.	화합물	계열 A ESB								
		E. 콜라이 W 13353	E. 콜라이 W 13351	E. 콜라이 W 13352	E. 콜라이 M 50	E. 콜라이 H 484	E. 콜라이 B 80	K 뉴모니아에 (pneumoniae) H 521	K 뉴모니아에 H 523	K 뉴모니아에 H 525
1.	세프트라지덤	32	32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
2.	아즈트레오남	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
3.	이미페넬	0.25	0.25	0.25	0.5	4	0.5	16	16	16
4.	시프로플록사신	> 32	0.5	0.12	> 32	> 32	> 32	32	8	32
5.	티게사이클린	1	1	0.25	0.5	0.25	0.5	2	8	2
6.	실시예 1	0.25	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.5
7.	실시예 2	0.12	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25	0.5	1	0.5
8.	실시예 3	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
9.	실시예 5	0.5	0.25	0.5	1	1	0.5	1	1	2
10.	실시예 7	0.5	2	1	2	4	4	2	1	2
11.	실시예 8	1	1	1	1	2	1	1	0.5	1
12.	실시예 9	1	1	1	1	2	1	1	0.5	0.5
13.	실시예 11	2	2	2	2	16	2	4	2	2
14.	실시예 13	1	1	2	1	4	1	1	0.5	1
15.	실시예 14	0.5	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.25
16.	실시예 17	0.25	0.5	0.5	0.5	4	0.5	0.5	0.5	0.5
17.	실시예 19	2	2	2	2	4	1	1	1	1
18.	실시예 30	8	16	16	8	8	8	8	8	> 32
19.	실시예 35	1	1	1	1	1	1	2	1	1
20.	실시예 38	2	4	4	2	8	2	2	2	2
21.	실시예 43	1	1	1	1	8	1	2	1	1

[0399]

표 5. 각종 다중 약물 내성 (MDR) 그람 음성 균주에 대한 본 발명에 따른 대표적 화합물의 비교 항생균 활성(MIC(mcg/ml)로 표시됨).						
Sr.	화합물	계열 B ESB			P. 아에루기노사(aeruginosa)	
		K. 뉴모니아에 S 48	E. 콜라이 M 3	E. 콜라이 M 44	ATCC 27853	Ps
1.	세프트라지덤	> 32	> 32	> 32	1	> 32
2.	아즈트레오남	> 32	> 32	> 32	2	8
3.	이미페넬	16	8	32	4	> 32
4.	시프로플록사신	> 32	> 32	> 32	0.5	32
5.	티게사이클린 (Tigecyclin)	1	4	0.25	16	16
6.	실시예 1	2	1	0.25	16	16
7.	실시예 2	0.5	2	0.5	8	8
8.	실시예 3	0.5	0.5	0.12	2	4
9.	실시예 5	2	1	0.5	> 32	> 32
10.	실시예 7	4	4	2	> 32	> 32
11.	실시예 8	1	4	0.5	8	16
12.	실시예 9	1	2	0.5	8	8
13.	실시예 11	2	8	1	> 32	> 32
14.	실시예 13	1	1	1	32	32
15.	실시예 14	4	0.5	0.25	8	16
16.	실시예 17	0.5	0.5	0.5	> 32	> 32
17.	실시예 19	4	1	1	32	> 32
18.	실시예 30	> 32	8	16	> 32	> 32
19.	실시예 35	2	1	2	> 32	> 32
20.	실시예 38	4	1	4	> 32	> 32
21.	실시예 43	1	4	0.5	> 32	> 32

[0400]

표 6. 각종 다중 약물 내성 (MDR) 그람 음성 균주에 대한 본 발명의 대표적 화합물의 존재 하에서의 세프트라지덤의 항생균 활성			
Sr.	조성물	세프트라지덤 MIC (mcg/ml로 표시됨)	
		K. 뉴모니아에 ATCC 700603 (ESBL 형: 계열 A)	P. 불가리스 (vulgaris) S-137B (ESBL 형: 계열 C)
1.	세프트라지덤 단독	> 32	> 32
2.	세프트라지덤 + 실시예 1의 화합물 (4 mcg/ml)	0.06	1
3.	세프트라지덤 + 실시예 2의 화합물 (4 mcg/ml)	0.06	1
4.	세프트라지덤 + 실시예 3의 화합물 (4 mcg/ml)	0.06	1
5.	세프트라지덤 + 실시예 5의 화합물 (4 mcg/ml)	0.25	4
6.	세프트라지덤 + 실시예 8의 화합물 (4 mcg/ml)	0.06	0.5
7.	세프트라지덤 + 실시예 9의 화합물 (4 mcg/ml)	0.12	1
8.	세프트라지덤 + 실시예 14의 화합물 (4 mcg/ml)	0.03	0.5

주: 단독 (세프트라지덤의 부재 하) 사용 시의 실시예 1, 2, 3, 5, 8, 9 및 14의 각 화합물의 MIC는 >32 mcg/ml이다.

[0401]

표 7. 본 발명에 따른 화합물과 병용 시의 술락탐의 항생균 활성				
Sr.	조성물	술락탐의 MIC (mcg/ml로 표시됨)		
		A. 바우만니이 (baumannii) J-143	A. 바우만니이 3-334	A. 바우만니이 G-165
1.	술락탐 단독	32	32	32
3.	술락탐 + 실시예 2의 화합물 (4 mcg/ml)	4	4	2
3.	술락탐 + 실시예 2의 화합물 (8 mcg/ml)	4	4	2
4.	술락탐 + 실시예 3의 화합물 (4 mcg/ml)	8	4	2
6.	술락탐 + 실시예 3의 화합물 (8 mcg/ml)	1	2	2

각 균주에 대한 실시예 2 및 실시예 3의 화합물의 독립형 MIC는 >32 mcg/ml였다.

[0402]

표 8. 숴박탐 및 본 발명에 따른 화합물과 병용 시의 항생균제의 항생균 활성.					
Sr.	조성물	세페킴의 MIC (mcg/ml로 표시함)			
		A. 바우만니이 J-143	A. 바우만니이 1460648	A. 바우만니이 S-334	A. 바우만니이 G-165
1.	세페킴 단독	> 32	> 32	32	> 32
2.	세페킴 + 실시예 2의 화합물 (4 mcg/ml)	> 32	32	32	> 32
3.	세페킴 + 실시예 2의 화합물 (8 mcg/ml)	32	32	32	32
4.	세페킴 + 숴박탐 (4 mcg/ml)	16	32	16	16
5.	세페킴 + 숴박탐 (8 mcg/ml)	16	16	8	8
6.	세페킴 + 숴박탐 (8 mcg/ml) + 실시예 2의 화합물 (4 mcg/ml)	0.25	0.25	0.25	0.25
7.	세페킴 + 숴박탐 (8 mcg/ml) + 실시예 2의 화합물 (8 mcg/ml)	0.25	0.25	0.25	0.25
8.	세페킴 + 실시예 3의 화합물 (4 mcg/ml)	> 32	32	32	> 32
9.	세페킴 + 실시예 3의 화합물 (8 mcg/ml)	32	32	32	32
10.	세페킴 + 숴박탐 (8 mcg/ml) + 실시예 3의 화합물 (4 mcg/ml)	0.12	0.12	0.12	0.12
11.	세페킴 + 숴박탐 (8 mcg/ml) + 실시예 3의 화합물 (8 mcg/ml)	0.06	0.06	0.06	0.06
과 균주에 대한 숴박탐의 독립형 MIC는 >32 mcg/ml였다.					
과 균주에 대한 실시예 2의 화합물 및 실시예 3의 화합물의 독립형 MIC는 >32 mcg/ml였다.					

[0403]