



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0132301
(43) 공개일자 2017년12월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7031505
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년10월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/056847
- (87) 국제공개번호 WO 2016/156348
국제공개일자 2016년10월06일
- (30) 우선권주장
15305473.9 2015년03월31일
유럽특허청(EPO)(EP)
16305073.5 2016년01월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
무타빌리스
프랑스 75007 파리 튀 드 그레넬 84
- (72) 발명자
카라바노, 오드리
프랑스 95880 양갱 레 뱅 7 튀 윌텍 루소
샤쎬, 소피
프랑스 77176 녕디 튀 다퀘이에 28
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 헤테로사이클릭 화합물들 및 세균성 감염의 예방 또는 치료에서 그들의 용도**

(57) 요약

본 발명은 다른 항균제 및/또는 베타-락탐 화합물을 선택적으로 조합하여, 세균성 감염의 예방 또는 치료를 위한, 헤테로사이클릭 화합물, 그들의 제조방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 β-락탐아제 억제제 및/또는 항균제로서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/546 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

슈브레이유, 프란시스

프랑스 60500 샹티 2 뒤편 데스 종퀴에

파브레, 파비앙

프랑스 93700 드랑시 12 뒤편 슈발리에 드 라 바르

르콩테, 니콜라스

프랑스 75018 파리 뒤편 파졸 27

르두살, 베노아

프랑스 22450 폼메리트 주디 리에우-디 케르맹귀

르 스트라트, 프레데릭

프랑스 77380 콩라빌 8 팔라세 뉴튼

리샤, 세바스티앙

프랑스 75020 파리 뒤편 생 파르조 69

시몬, 크리스토프

프랑스 94550 세빌리 라르 에비뉴 프랭클린 루즈벨트 71

봄셰이, 소피

프랑스 75014 파리 33 뒤편 드 쿨미에르

브리야, 줄리

프랑스 75013 파리 26 비 뒤편 다메슴

마비온, 줄리앙

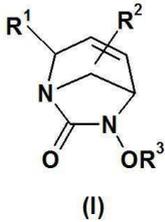
프랑스 95110 사누아 6 폼나드 데 듀 뒤편

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 상응하는 양성이온(zwitterion), 또는 이들의 광학 이성질체(optical isomers), 라세미체(racemates), 부분입체 이성질체(diastereoisomers), 거울상 이성질체(enantiomers) 또는 토토머(tautomers).



여기서

R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원(membered) 헤테로사이클, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환됨;

R²는 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 나타내며;

R³는 -SO₃H, -CF₃COOH 또는 -CF₂COOH을 나타내며;

T¹은 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 플루오르 원자, (C₁-C₃)-알킬, (C₁-C₃)-플루오로알킬, O-(C₁-C₃)-플루오로알킬, -(CH₂)_n-헤테로사이클, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클임, -(CH₂)_nOQ¹, -(CH₂)_n-C(O)ONHQ¹, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-OC(O)Q¹, -(CH₂)_n-C(O)OQ¹, -(CH₂)_n-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_n-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_n-OC(O)NHQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NHQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NHOQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NH-NHQ¹, -(CH₂)_n-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_n-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_n-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_n-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_n-NHQ³, -(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_n-NH-CH=NQ³, (CH₂)_n-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 알킬, 플루오로알킬, O-플루오로알킬, 및 -(CH₂)_n-헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환됨;

Q¹ 및 Q²는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₃)-알킬, -(CH₂)_q-NHQ³, -(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_q-NH-CH=NQ³, (CH₂)_r-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_q-OQ³, -(CH₂)_r-CONHQ³, -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 여기서 상기 알킬 및 -(CH₂)_n-헤테로사이클은 독립적

으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환됨; 또는

Q¹ 및 Q² 및 그들이 결합되어 함께 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환된, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하는 질소 원자;

Q³ 및 Q⁴는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소 원자 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내며;

T²는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 플루오르 원자, (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)플루오로알킬, 0-(C₁-C₃)플루오로알킬, (X)_p-(CH₂)_n-(C₃-C₆)사이클로알킬, (X)_p-(CH₂)_n-(C₃-C₆)사이클로플루오로알킬, -(X)_p-(CH₂)_n-헤테로사이클, 여기서 상기 헤테로사이클은 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클임, -(X)_p(CH₂)_tOQ⁵, (X)_p-(CH₂)_u-CN, -(X)_p-(CH₂)_t-OC(O)Q⁵, (X)_p-(CH₂)_u-C(O)OQ⁵, (X)_p-(CH₂)_t-OC(O)OQ⁵, (X)_p-(CH₂)_t-OC(O)NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_u-C(O)NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_u-C(O)ONQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_u-C(O)NQ⁵OQ⁶, (X)_p-(CH₂)_u-C(O)NQ⁵-NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵C(O)Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵S(O)₂NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵S(O)₂Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵C(O)OQ⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵C(O)NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NQ⁵Q⁶, (X)_p-(CH₂)_t-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (X)_p-(CH₂)_t-NH-CH=NQ³, (X)_p-(CH₂)_u-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 알킬, 플루오로알킬, 0-플루오로알킬, (X)_p-(CH₂)_n-사이클로알킬, (X)_p-(CH₂)_n-사이클로플루오로알킬, -(X)_p-(CH₂)_n-헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환됨;

Q⁵ 및 Q⁶는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₃)알킬, -(CH₂)_q-NHQ³, -(CH₂)_q-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_q-NH-CH=NQ³, (CH₂)_r-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_q-OQ³, -(CH₂)_r-CONHQ³ -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 여기서 상기 알킬 및 -(CH₂)_n-헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환됨; 또는

Q⁵ 및 Q⁶ 및 그들이 결합된 질소 원자는 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환된, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 4- 내지 6-원 헤테로사이클을 함께 형성하며;

T³는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 -OH, -NH₂, -CONH₂을 나타내며;

m은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 1 또는 2을 나타내며;

n은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

t는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

u는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

q는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 2 또는 3을 나타내며;

r은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 1, 2 또는 3을 나타내며;

p는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0 또는 1을 나타내며, 그리고 p가 0인 경우 t는 동일하거나 또는 상이하며, 0, 1, 2 또는 3이고, 및 u는 동일하거나 또는 상이하며, 0, 1, 2 또는 3임. 그리고 p가 1인 경우 t는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 2 또는 3을 나타내며, 및 u는 동일하거나 또는 상이하며, 1, 2 또는 3을 나타냄;

X는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, S, S(O), S(O)₂ 또는 N(Q³)을 나타내며;

여기서

- 알킬; 사이클로알킬; 플루오로알킬; 사이클로플루오로알킬; 헤테로사이클로부터 선택된 기(group) 내 존재하는 임의의 탄소 원자는 C(O) 기를 형성하도록 산화될 수 있으며;
- 헤테로사이클 내 존재하는 임의의 황 원자는 S(O) 기 또는 S(O)₂ 기를 형성하도록 산화될 수 있으며;
- 삼치환된(따라서 삼차 아민을 형성하는) 기 또는 헤테로사이클 내 존재하는 임의의 질소 원자는 메틸기에 의해 더 사차화(quaternized)될 수 있음.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기

- R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹, Q² 및 T¹은 제1항에 정의된 바와 같은;

또는

- R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m, Q³ 및 Q⁴는 제1항에 정의된 바와 같은,

화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기

- R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, CN, -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹ 또는 -(CH₂)_mOQ¹을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹ 및 T¹은 제1항에 정의된 바와 같은; 또는

- R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m은 상기에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 m은 1이고, Q³ 및 Q⁴는 제1항에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 H, 바람직하게는 -(CH₂)NHQ³; -(CH₂)NH-C(NHQ³)=NQ⁴를 나타내는,

화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R¹은 -CN, -C(O)OQ¹, -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, 바람직하게는 -CN; C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹을 나타내며, 상기 Q¹은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R¹은 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 바람직하게는 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹ 또는 -(CH₂)_m-

NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 더 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 상기 Q¹ 및 Q²는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 그리고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R¹은 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $-CN$, $-C(O)NHQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$, $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 그리고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것이며, 상기 T¹, m, Q¹ 및 Q²은 본 발명에 정의된 바와 같으며, 그리고 Q³ 및 Q⁴는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q³ 및 Q⁴는 H 또는 메틸, 바람직하게는 H인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R²는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 및 O, S, S(O), S(O)₂ 또는 N 중에서 선택된 적어도 또다른 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 제1항에 정의된 바와 같은 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된 것인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기

- R²는 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭(monocyclic) 또는 바이사이클릭(bicyclic) 4- 내지 10-원 헤테로사이클이며; 및

- R¹은 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 을 나타내며, 상기 m은 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 m은 1임 또는

- R¹은 $-CN$; $C(O)NHQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$ 을 나타내며; 또는

- R¹은 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 또는 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 더 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며; 또는

- R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 그리고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테

로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클이며; 또는

- R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것이며, 상기 T¹, m은 본 발명에 정의된 바와 같음; 및

- Q¹ 및 Q²는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 H, 메틸, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH, -CH₂-CH₂-NH-CH=NH, -CH₂-C(NH₂)=NH, CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CONH₂, -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 여기서 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T³는 상기에 정의된 것과 같음; 및

- Q³ 및 Q⁴는 H를 나타내는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기

- R²는 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭(monocyclic) 또는 바이사이클릭(bicyclic) 4- 내지 10-원 헤테로사이클이며; 및

- R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m은 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 m은 1이며, 또는

- R¹은 -CN; C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹을 나타내며; 또는

- R¹은 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹ 또는 -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 더 바람직하게는 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹을 나타내며; 더 바람직하게는 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹을 나타내며; 또는

- R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클이며; 또는

- R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 그리고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중

에서 선택되는 것이며, 상기 T^1 , m은 본 발명에 정의된 바와 같고; 및

- Q^1 및 Q^2 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 H, 메틸, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CNH}_2=\text{NH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{NH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ -헤테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 여기서 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T^3 는 상기에 정의된 바와 같고; 및

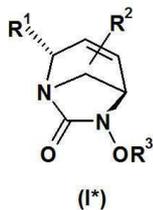
- Q^3 및 Q^4 는 H를 나타내며; 및

- R^3 는 SO_3H 또는 CF_2COOH 을 나타내는,

화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I*)를 가지는 화합물.



여기서 R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항 내지 제8항에 정의된 바와 같음.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 부형제(excipient)와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 적어도 하나 이상의 항균제(들)를 더 포함하는, 바람직하게는 아미노글리코시드(aminoglycosides)계, 베타-락탐(beta-lactams)계, 글리실사이클린(glycylcyclines)계, 테트라사이클린(tetracyclines)계, 퀴놀론(quinolones)계, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones)계, 글리코펩티드(glycopeptides)계, 리포펩티드(lipopeptides)계, 마크롤라이드(macrolides)계, 케톨라이드(ketolides)계, 린코사미드(lincosamides)계, 스트렙토그라민(streptogramins)계, 옥사졸리디논(oxazolidinones)계 및 폴리믹신(polymyxins)계 단독 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된, 바람직하게는 상기 항균제 중 적어도 하나는 베타-락탐(beta-lactam)인, 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 더 포함하는 항균제는 베타-락탐계 중에서 선택되며, 더 바람직하게는 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporins), 페넴(penems), 카바페넴(carbapenems) 및 모노락탐(monobactam) 단독 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는, 약학 조성물.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 제1항 내지 제9항에 따른 적어도 한 화합물 및 세프트아지딴(ceftazidime)을 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제12항에 따른 약학 조성물; 및

적어도 하나 이상의 항균제(들)을 포함하고, 바람직하게는 상기 항균제 중 적어도 하나는 베타-락탐인 또다른 조성물;

을 포함하는 키트(kit).

청구항 17

제16항에 있어서,

* 제1항 내지 제11항에 따른 적어도 한 화합물을 포함하는 약학 조성물; 및

* 세프타지딴(ceftazidime)을 포함하는 약학 조성물

을 포함하는 키트.

청구항 18

약(medicine)으로서 사용을 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제12항 내지 제15항에 따른 조성물.

청구항 19

항균제 및/또는 베타-락탐아제(beta-lactamase) 억제제로서의 사용을 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 20

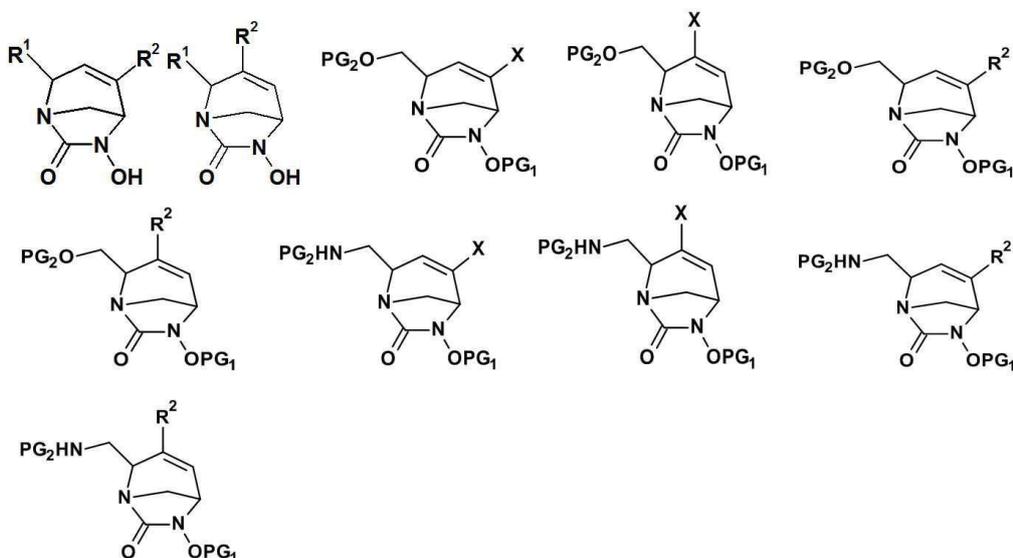
하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기되는 세균성 감염과 같은, 세균성 감염의 치료 또는 예방용으로 사용을 위한, 바람직하게는 상기 세균은 그람-양성균(gram-positive bacteria) 또는 그람-음성균(gram-negative bacteria) 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균인, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제12항 내지 제15항에 따른 조성물.

청구항 21

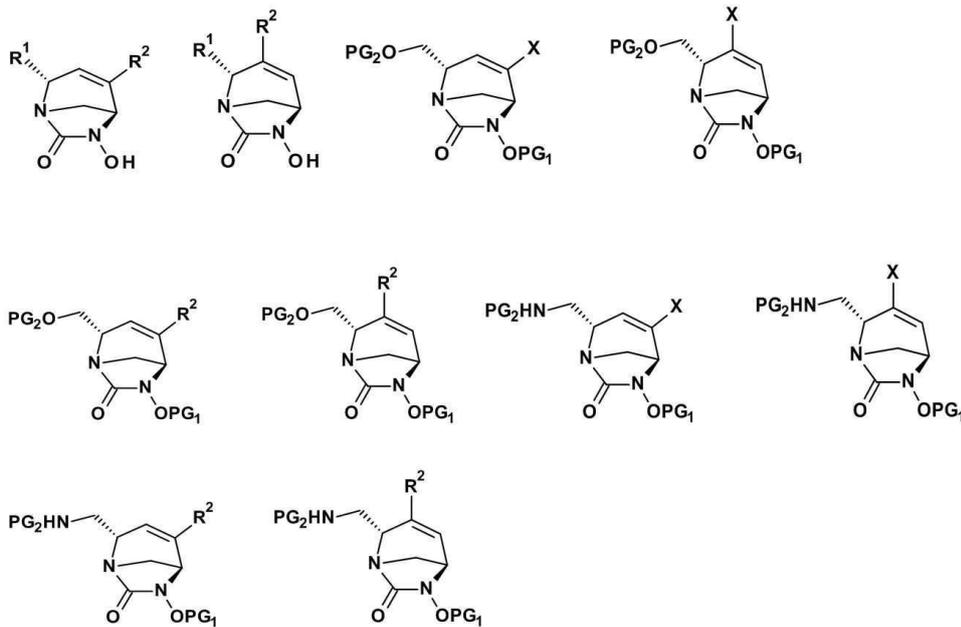
세균성 감염의 치료 또는 예방을 위해 이의 필요가 있는 환자에 동시의(simultaneous), 분리된(separated) 또는 순차적인(sequential) 투여를 위한 제17항 또는 제18항에 따른 키트.

청구항 22

하기 화학식을 가지는



바람직하게는 하기 화학식을 가지는 화합물들.



여기서

R^1 및 R^2 는 제1항 내지 제11항에 정의된 바와 같으며;

X는 할로젠, $B(OR)_2$; $-OTf$; $-SnR_3$ 이며, 상기 R은 알킬이며 또는 상기 OR은 함께 예를 들어 5원(5 member s)을 포함하는 사이클을 형성하도록 B와 연결되며;

PG_1 및 PG_2 는 상이하며, 예를 들어 알릴, 벤질, 터트부틸디메틸실릴 (TBDMS), 터트-부톡시카보닐 (Boc) 중에서 선택된, 보호기임.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다른 항균제 및/또는 베타-락탐(beta-lactams)을 선택적으로 조합하여, 세균성 감염의 예방 또는 치료를 위한, 헤테로사이클릭 화합물, 그들의 제조방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 β -락탐아제 억제제(beta-lactamase inhibitors) 및/또는 항균제로서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 공지된 항균성 화합물이 효과 없는 세균주(bacterial strains)를 초래할 수 있는 항균성 내성의 지속적인 진화가 있음이 설명되어 온다.

[0003] 따라서 세균의 항균성 내성을 극복할 수 있는 신규한 화합물 및 조성물을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 목적은 항균제 및/또는 베타-락탐아제 억제제로 사용될 수 있는 신규한 헤테로사이클릭 화합물을 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 목적은 또한 세균성 감염의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있는 신규한 헤테로사이클릭 화합물을 제공하는 것이다.

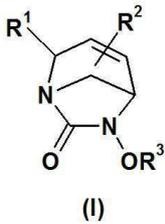
[0006] 본 발명의 또다른 목적은 세균의 항균성 내성을 극복할 수 있는 그러한 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 목적은 또한 세균성 감염의 예방 또는 치료를 위해 그리고 세균의 항균성 내성을 극복할 수 있는, 선택적으로 하나 이상의 다른 항균제와 조합하여, 상기 신규한 헤테로사이클릭 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 다른 목적들은 본 발명의 하기 설명을 통틀어 나타날 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 화학식 (I)를 가지는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 상응하는 양성이온(zwitterion), 또는 이들의 광학 이성질체(optical isomers), 라세미체(racemates), 부분입체 이성질체(diastereoisomers), 거울상 이성질체(enantiomers) 또는 토토머(tautomers)에 관한 것이다.



[0010]

[0011] 여기서

[0012] R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 선택적으로 하나 이상의 T¹으로 치환됨;

[0013] R²는 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4- 내지 10-원 헤테로사이클을 나타내며;

[0014] R³는 -SO₃H, -CFHCOOH 또는 -CF₂COOH를 나타내며;

[0015] T¹은 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 플루오르 원자, (C₁-C₃)-알킬, (C₁-C₃)-플루오로알킬, O-(C₁-C₃)-플루오로알킬, -(CH₂)_n-헤테로사이클, 여기서 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클임, -(CH₂)_nOQ¹, -(CH₂)_n-C(O)ONHQ¹, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-OC(O)Q¹, -(CH₂)_n-C(O)OQ¹, -(CH₂)_n-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_n-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_n-OC(O)NHQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NHQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NHOQ¹, -(CH₂)_n-C(O)NH-NHQ¹, -(CH₂)_n-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_n-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_n-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_n-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_n-NHQ³, -(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_n-NH-CH=NQ³, (CH₂)_n-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 알킬, 플루오로알킬, O-플루오로알킬, 및 -(CH₂)_n-헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³으로 선택적으로 치환됨;

[0016] Q¹ 및 Q², 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₃)-알킬, -(CH₂)_q-NHQ³, -(CH₂)_q-NHC(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_q-NH-CH=NQ³, (CH₂)_r-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_q-OQ³, -(CH₂)_r-CONHQ³, -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내

며, 상기 헤테로사이클은 적어도 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 상기 알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환됨; 또는

[0017] Q^1 및 Q^2 및 그들이 결합되어 함께 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환된, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하는 질소 원자;

[0018] Q^3 및 Q^4 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내며;

[0019] T^2 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 플루오르 원자, (C_1-C_3) 알킬, (C_1-C_3) 플루오로알킬, $O-(C_1-C_3)$ 플루오로알킬, $(X)_p-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬, $(X)_p-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ 사이클로플루오로알킬, $-(X)_p-(CH_2)_n$ -헤테로사이클, $-(X)_p(CH_2)_tOQ^5$, $(X)_p-(CH_2)_u-CN$, $-(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)Q^5$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)OQ^5$, $(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)OQ^5$, $(X)_p-(CH_2)_t-OC(O)NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)ONQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5OQ^6$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(O)NQ^5-NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5S(O)_2NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5S(O)_2Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)OQ^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5C(O)NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NQ^5Q^6$, $(X)_p-(CH_2)_t-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $(X)_p-(CH_2)_t-NH-CH=NQ^3$, $(X)_p-(CH_2)_u-C(NHQ^3)=NQ^4$ 을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이고, 상기 알킬, 플루오로알킬, O -플루오로알킬, $(X)_p-(CH_2)_n$ -사이클로알킬, $(X)_p-(CH_2)_n$ -사이클로플루오로알킬, $-(X)_p-(CH_2)_n$ -헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환됨;

[0020] Q^5 및 Q^6 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소 원자, (C_1-C_3) 알킬, $-(CH_2)_q-NHQ^3$, $-(CH_2)_q-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $(CH_2)_q-NH-CH=NQ^3$, $(CH_2)_r-C(NHQ^3)=NQ^4$, $-(CH_2)_q-OQ^3$, $-(CH_2)_r-CONHQ^3$ $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 상기 알킬 및 $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환됨; 또는

[0021] Q^5 및 Q^6 및 그들이 결합된 질소 원자는 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환된, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 함께 형성하며;

[0022] T^3 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 $-OH$, $-NH_2$, $-CONH_2$ 를 나타내며;

[0023] m 은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 1 또는 2를 나타내며;

[0024] n 은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

[0025] t 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

[0026] u 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, 1, 2 또는 3을 나타내며;

[0027] q 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 2 또는 3을 나타내며;

[0028] r 은 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 1, 2 또는 3을 나타내며;

[0029] p 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0 또는 1을 나타내며 그리고 p 가 0인 경우 t 는 동일하거나 또는 상이하며, 0, 1, 2 또는 3이며 그리고 u 는 동일하거나 또는 상이하며 0, 1, 2 또는 3이고, 그리고 p 가 1인 경우 t 는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 2 또는 3을 나타내며 그리고 u 는 동일하거나 또는 상이하며 1, 2 또는 3을 나타냄;

[0030] X 는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 0, S, $S(O)$, $S(O)_2$ 또는 $N(Q^3)$ 을 나타내며;

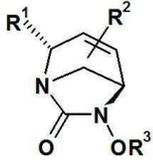
[0031] 상기

[0032] ● 알킬; 사이클로알킬; 플루오로알킬; 사이클로플루오로알킬; 헤테로사이클로부터 선택된 기(group) 내에 존재하는 임의의 탄소 원자는 C(O) 기를 형성하도록 산화될 수 있으며;

[0033] ● 헤테로사이클 내 존재하는 임의의 황 원자는 S(O) 기 또는 S(O)₂ 기를 형성하도록 산화될 수 있으며;

[0034] ● 삼치환된(따라서 삼차 아민을 형성하는) 기 또는 헤테로사이클 내 존재하는 임의의 질소 원자는 메틸기에 의해 더 사차화(quaternized)될 수 있음.

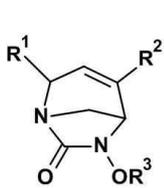
[0035] 바람직하게는, 화학식 (I)을 가지는 화합물은 화학식 (I*)를 가지는 화합물 중에서 선택되며,



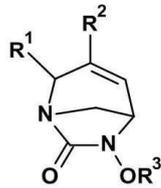
(I*)

[0036] 상기 R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)을 가지는 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0038] 바람직하게는, 화학식 (I)을 가지는 화합물은 화학식 (A) 또는 (B)를 가지는 화합물 중에서 선택되며,



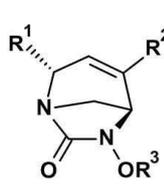
(A)



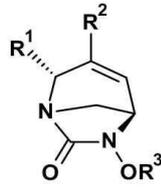
(B)

[0039] 상기 R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)을 가지는 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0041] 바람직하게는, 화학식 (I)을 가지는 화합물은 화학식 (A*) 또는 (B*)를 가지는 화합물 중에서 선택되며,



(A*)



(B*)

[0042] 상기 R¹, R² 및 R³는 화학식 (I)을 가지는 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0044] 본 발명의 일 실시예에서, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)을 가지는 화합물에서, R¹은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -CN, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q², -C(O)NHQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q₂, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹, Q² 및 T¹은 상기에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 R¹은 적어도 하나의 질소 원자, CN, -C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹ 또는 -(CH₂)_mOQ¹을 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹ 및 T¹은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0045] 본 발명의 또다른 실시예에서, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)을 가지는 화합물에서, R¹은 바람직하

계는 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-CH}=\text{NQ}^3$, $-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 을 나타내며, 상기 m , Q^3 및 Q^4 는 상기 에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 R^1 은 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 을 나타내며, 여기서 m , Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸이며, 바람직하게는 H이고, 및 m 은 바람직하게는 1이며; 바람직하게는 R^1 은 $-(\text{CH}_2)\text{NHQ}^3$; $-(\text{CH}_2)\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 를 나타내며, Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸이며, 바람직하게는 H이다.

[0046] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^1 은 바람직하게는 $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-NHQ}^1$ 을 나타내며, 바람직하게는 $-\text{CN}$; $\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$ 을 나타내고, 상기 Q^1 은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0047] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^1 은 바람직하게는 $-(\text{CH}_2)_m\text{-OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHS}(\text{O})_2\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 을 나타내며, 바람직하게는 $-(\text{CH}_2)_m\text{-OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHS}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$ 또는 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 을 나타내며, 더 바람직하게는 $-(\text{CH}_2)_m\text{-OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 을 나타내고, 상기 Q^1 및 Q^2 는 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0048] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^1 은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환되는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클이다.

[0049] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^1 은 바람직하게는 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOQ}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH-NHQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{Q}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 중에서 선택되는 것이며, 상기 T^1 , m , Q^1 및 Q^2 는 본 발명에 정의된 바와 같고, Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸이며, 바람직하게는 H이다.

[0050] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^1 은 바람직하게는 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHQ}^3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{OQ}^1$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NHC}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-NHCOQ}^1$, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 중에서 선택되는 것이며, 상기 T^1 , m , Q^1 및 Q^2 는 본 발명에 정의된 바와 같고, Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직

하계는 Q³ 및 Q⁴는 H 또는 메틸이며, 바람직하게는 H이다.

[0051] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹은 바람직하게는 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것이며, 상기 T¹, m, Q¹ 및 Q²은 본 발명에 정의된 바와 같으며, Q³ 및 Q⁴는 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 Q³ 및 Q⁴는 H 또는 메틸이며, 바람직하게는 H이다.

[0052] 본 발명의 또다른 실시예에 따르면, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -(CH₂)_mOC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³ 또는 -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 여기서 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹, Q², Q³, Q⁴ 및 T¹은 상기에 정의된 바와 같다.

[0053] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹은 바람직하게는 -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, (CH₂)_m-NH-CH=NQ³, -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m, Q³ 및 Q⁴는 상기에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 R¹은 -C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m, Q³ 및 Q⁴는 상기에 정의된 바와 같다.

[0054] 본 발명의 또다른 실시예에 따르면, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -(CH₂)_mOC(O)Q¹, -C(O)OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹, -C(O)O-NHQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹, Q² 및 T¹은 상기에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클, -C(O)NHOQ¹ 또는 -C(O)NH-NHQ¹을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 하나 이상의 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환되며, 상기 m, Q¹ 및 T¹은 상기에 정의된 바와 같다.

[0055] 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹이 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클인 경우, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클이다.

[0056] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로

로 불포화된 또는 방향족인 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클; $-C(O)NHQ^1$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 또는 $-(CH_2)_mNHQ^3$ 을 나타내며, 상기 Q^1 , Q^3 , Q^4 , T^1 및 m 은 상기에 정의된 바와 같다.

[0057] 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, 바람직하게는 R^2 는 하나 이상의 T^2 로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 4- 내지 10-원 헤테로사이클이다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하며, 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 $S(O)_2$ 중에서 선택되는 것이다.

[0058] 바람직하게는, R^2 는 하나 이상의 T^2 로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하며, 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 $S(O)_2$ 중에서 선택되는 것이다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클은 탄소-연결된 헤테로사이클이다.

[0059] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^2 는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, O, S, S(O), $S(O)_2$ 또는 N 중에서 선택된 또다른 헤테로원자를 선택적으로 포함하는, 하나 이상의 T^2 로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타낸다.

[0060] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, R^3 는 SO_3H 또는 CF_2COOH 를 나타낸다.

[0061] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, Q^3 및 Q^4 는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 H 또는 메틸기를 나타내며, 바람직하게는 H를 나타낸다.

[0062] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, Q^1 및 Q^2 는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 H, 메틸, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-NH-CNH_2=NH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH=NH$, $-CH_2-C(NH_2)=NH$, CH_2-CH_2-OH , $-CH_2-CONH_2$, $-(CH_2)_n$ -헤테로사이클을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T^3 는 상기에 정의된 바와 같다.

[0063] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서, Q^1 및 Q^2 는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 H, 메틸, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-NH-CNH_2=NH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH=NH$, $-CH_2-C(NH_2)=NH$, CH_2-CH_2-OH , $-CH_2-CONH_2$, 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된 4-원 헤테로사이클, 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된 5-원 헤테로사이클, 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된 6-원 헤테로사이클을 나타내며; 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T^3 로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T^3 는 상기에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 치환되지 않는다.

[0064] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서,

[0065] $-R^2$ 는 하나 이상의 T^2 로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 4- 내지 10-원 헤테로사이클릭이며; 및

[0066] $-R^1$ 은 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$, $-C(NHQ^3)=NQ^4$ 을 나타내며, 상기 m , Q^3 및 Q^4 는 상

기에 정의된 바와 같다. 바람직하게는 R^1 은 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 를 나타내며, 상기 m , Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸기이며, 바람직하게는 H이고, m 은 바람직하게는 1이며; 바람직하게는 R^1 은 $-(CH_2)NHQ^3$; $-(CH_2)NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 을 나타내며, Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸기이며, 바람직하게는 H임; 또는

[0067] - R^1 은 바람직하게는 $-CN$, $-C(O)OQ^1$, $-C(O)NHQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$, $-C(O)O-NHQ^1$ 을 나타내며, 바람직하게는 $-CN$; $C(O)NHQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$ 을 나타내며, 상기 Q^1 은 본 발명에 정의된 바와 같거나; 또는

[0068] - R^1 은 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 또는 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 더 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 상기 Q^1 및 Q^2 는 본 발명에 정의된 바와 같거나; 또는

[0069] - R^1 은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클임; 또는

[0070] - R^1 은 바람직하게는 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$, $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$, 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임, 상기 T^1 , m , Q^1 및 Q^2 는 본 발명에 정의된 바와 같고, Q^3 및 Q^4 는 본 발명에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 Q^3 및 Q^4 는 H 또는 메틸기이며, 바람직하게는 H이다.

[0071] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서,

[0072] - R^2 는 하나 이상의 T^2 로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 4- 내지 10-원 헤테로사이클이며; 및

[0073] - R^1 은 $-(CH_2)_mNHQ^3$, $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 을 나타내며, 상기 m 은 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 m 은 1이거나 또는

[0074] - R^1 은 $-CN$; $C(O)NHQ^1$, $-C(O)NHOQ^1$, $-C(O)NH-NHQ^1$ 을 나타내거나; 또는

[0075] - R^1 은 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHS(O)_2NQ^1Q^2$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$ 또는 $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내며, 더 바람직하게는 $-(CH_2)_m-OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)Q^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)OQ^1$, $-(CH_2)_m-NHC(O)NQ^1Q^2$ 을 나타내거나; 또는

[0076] - R^1 은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T^1 으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자

들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이는 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클이거나; 또는

[0077] - R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임, 상기 T¹, m은 본 발명에 정의된 바와 같고; 및

[0078] - Q¹ 및 Q²는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 H, 메틸, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH, -CH₂-CH₂-NH-CH=NH, -CH₂-C(NH₂)=NH, CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CONH₂, -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³으로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T³은 상기에 정의된 바와 같고; 및

[0079] - Q³ 및 Q⁴는 H를 나타낸다.

[0080] 바람직하게는, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물에 있어서,

[0081] - R²는 하나 이상의 T²로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 4- 내지 10-원 헤테로사이클이며; 및

[0082] - R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴을 나타내며, 상기 m은 본 발명에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 m은 1이거나, 또는

[0083] - R¹은 -CN ; C(O)NHQ¹, -C(O)NHOQ¹, -C(O)NH-NHQ¹을 나타내며; 또는

[0084] - R¹은 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-OC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHS(O)₂NQ¹Q², -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹ 또는 -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q²을 나타내며, 더 바람직하게는 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹을 나타내며; 더 바람직하게는 -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹을 나타내거나; 또는

[0085] - R¹은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임. 이것은 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로사이클임; 또는

[0086] - R¹은 -(CH₂)_mNHQ³, -(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, -(CH₂)_m-OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)Q¹, -(CH₂)_m-NHC(O)OQ¹, -(CH₂)_m-NHC(O)NQ¹Q², 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고 하나 이상의 T¹으로 선택적으로 치환된, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인, 탄소-연결된 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 나타내며, 이것은 다른 헤테로원자들, 예를 들어 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자들, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 추가적인 헤테로원자들을 포함할 수 있으며, 상기 추가적인 헤테로원자는 바람직하게는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂ 중에서 선택되는 것임, 상기 T¹, m은 본 발명에 정의된 것과 같고; 및

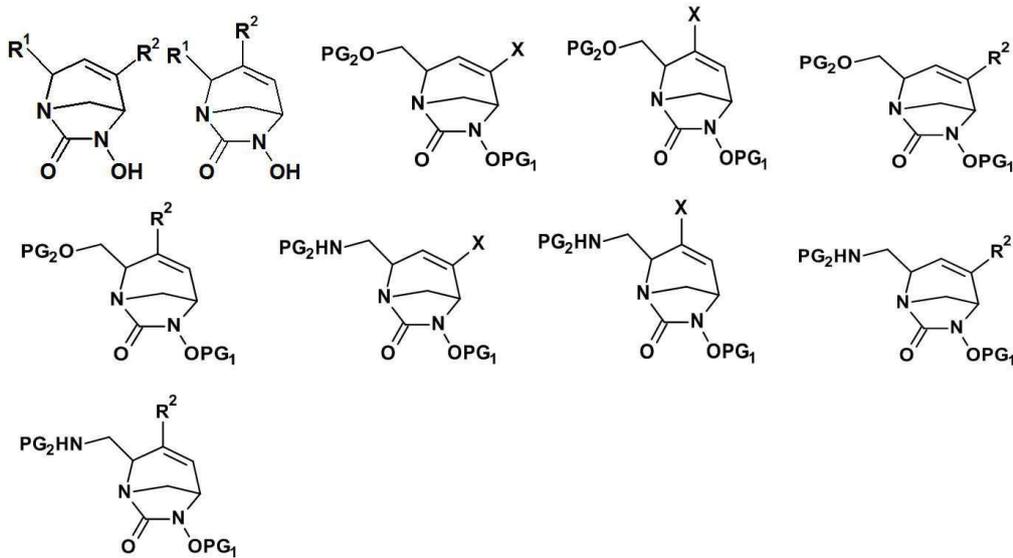
[0087] - Q¹ 및 Q²는 동일하거나 또는 상이하며 독립적으로 H, 메틸, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH-CN₂=NH, -CH₂-CH₂-NH-CH=NH, -CH₂-C(NH₂)=NH, CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CONH₂, -(CH₂)_n-헤테로사이클을 나타내며, 상기 헤테로사이클은 적어도

하나의 질소 원자를 포함하는, 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클이며; 상기 헤테로사이클은 독립적으로 하나 이상의 T³로 선택적으로 치환되며, 상기 n 및 T³는 상기에 정의된 바와 같고; 및

[0088] - Q³ 및 Q⁴는 H를 나타내며; 및

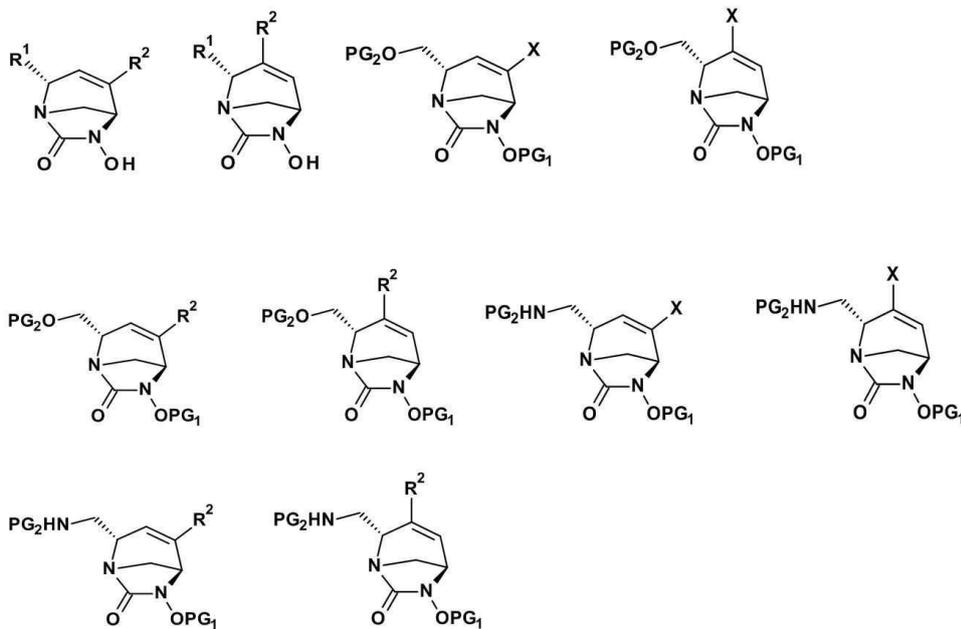
[0089] - R³는 SO₃H 또는 CF₂COOH를 나타냄.

[0090] 본 발명은 또한 하기 화학식을 가지는 화합물에 관한 것이며,



[0091]

[0092] 바람직하게는 하기 화학식을 가지며



[0093]

[0094] 상기

[0095] R¹ 및 R²는 상기에 정의된 것과 같고;

[0096] X는 할로젠, B(OR)₂; -OTf ; -SnR₃이며, 상기 R은 알킬이거나 또는 상기 OR은 함께 예를 들어 5원(5 members)을 포함하는 사이클을 형성하도록 B와 연결되며;

- [0097] PG₁ 및 PG₂는 상이하며, 예를 들어 알릴, 벤질, 터트뷰틸디메틸실릴 (TBDMS), 터트-부톡시카보닐 (Boc), 등 중에서 선택된, 보호기이다.
- [0098] 상기 화합물은 특허 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)을 가지는 화합물의 제조를 위한 중간체 화합물이다.
- [0099] 본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄형(straight) 또는 분지형(branched)일 수 있는 지방족-탄화수소기를 의미하며, 달리 특정되지 않는 한 사슬 내 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 바람직한 알킬기는 사슬 내 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬기의 특정 실시예들은 이에 제한되는 것은 아니나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소 프로필을 포함한다. 바람직하게는, 상기 알킬기는 메틸 또는 에틸이다.
- [0100] 본 명세서에 사용되는 용어 "플루오로알킬"은 적어도 하나의 플루오르 원자로 치환된 알킬기를 의미한다. 상기 용어 "알킬"은 상기에 정의된 바와 같다. 플루오로알킬기의 특정 실시예들은 이에 제한되는 것은 아니나, 트리플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸을 포함한다.
- [0101] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 비-방향족 탄화수소를 의미하며, 이것은 하나 이상의 불포화(unsaturation)를 가질 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬기의 특정 실시예들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실을 포함한다. 바람직하게는, 상기 사이클로알킬기는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸이다.
- [0102] 용어 "플루오로사이클로알킬"은 적어도 하나의 플루오르 원자로 치환된 사이클로알킬기를 의미한다. 상기 용어 "사이클로알킬"은 상기에 정의된 바와 같다. 플루오로사이클로알킬기의 특정 실시예들은 플루오로사이클로프로필, 다이플루오로사이클로프로필, 플루오로사이클로부틸, 다이플루오로사이클로부틸을 포함한다.
- [0103] 본 명세서에 사용되고 특별히 언급되는 다른 정의가 없는, 용어 "헤테로사이클"은 단독 또는 또다른 라디칼과 조합하여, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭의 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 탄화수소 라디칼(radical)을 의미하며, 바람직하게는 4 내지 10-원이며, 이는 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂와 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클은 모노사이클릭의 포화된, 부분적으로 또는 전체적으로 불포화된 또는 방향족인 탄화수소 라디칼이며, 바람직하게는 4, 5- 또는 6-원이며, 이는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하며, 그리고 N, O, S, S(O) 또는 S(O)₂와 같은 적어도 하나의 추가적인 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 상기 헤테로사이클의 탄소 원자는 또한 C(O)로 산화될 수 있다. 적절한 헤테로사이클은 또한 Handbook of Chemistry 및 Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, 페이지 2 25 내지 2-26에 개시된다. 시범적인 헤테로사이클기는 이에 제한되는 것은 아니나, 아제티디닐(azetidynyl), 옥세타닐(oxetanyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 피롤릴(pyrrolyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 피리딜(pyridyl), 테트라하이드로피리디닐(tetrahydropyridinyl), 피페리디닐(piperidinyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 티에닐(thienyl), 티아졸릴(thiazolyl), 푸라닐(furanyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 2-피롤리디노닐(2-pyrrolidinonyl), 이미다졸-2,4-디온(imidazol-2,4-dione), 1,2,4-옥사디아졸릴-5-온(1,2,4-oxadiazolyl-5-one), 1,5-디하이드로피롤릴-2-온(1,5-dihydropyrrolyl-2-one), 피라지논(pyrazinone), 피리다지논(pyridazinone), 피리돈(pyridone), 피리미돈(pyrimidone), 디옥사닐(dioxanyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 피라닐(pyranyl), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 디옥솔라닐(dioxolanyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl)을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물에서, 상기 헤테로사이클은 상기 헤테로사이클 (또한 상기 탄소-연결된 헤테로원자)의 탄소 원자에 의해 화합물 구조에 연결된다.
- [0104] 또한 본 발명에 따른 일부 화합물은 염기성 아미노기(basic amino group)를 함유할 수 있고 따라서 산성기(R³-OSO₃H, -OCFHC₂H 또는 -OCF₂CO₂H와 함께 내 양성이온 염(inner zwitterionic salt) (또는 양성이온(zwitterion))을 형성할 수 있으며, 그러한 내 양성이온 염 또한 본 발명에 포함된다.
- [0105] 상기 용어 "선택적으로 치환된"은 "비-치환된 또는 치환된"을 의미한다.
- [0106] 상기 용어 "라세미체(racemate)"는 동등한 함량의 두 개의 특정 거울상 이성질체를 의미하도록 본 명세서에 사용된다.

- [0107] 상기 용어 "거울상 이성질체(enantiomer)"는 다른 하나와 겹쳐지지 않는 거울상이지만 반사에 의해 다른 하나와 관계된, 두 개의 특정 입체 이성질체 중 하나를 의미하도록 본 명세서에 사용된다.
- [0108] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있고 따라서 이의 라세믹 또는 비-라세믹 혼합물의 형태뿐만 아니라 광학 이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 단일의 이성질체로서 또는 입체화학적 이성질체 형태의 혼합물로서 본 발명에 사용될 수 있다. 부분입체 이성질체(diastereoisomers), 즉, 겹쳐질 수 없는 입체화학적 이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화와 같은 통상적인 수단에 의해 분리될 수 있다. 광학 이성질체 (거울상 이성질체)는 광학적으로 활성인 시약 물질을 사용함으로써, 통상적인 방법에 따라 라세믹 혼합물을 분리함으로써, 예를 들어 광학적으로 활성인 산 또는 염기로 처리하여 부분입체 이성질체 염을 형성함으로써 또는 키랄 크로마토그래피 칼럼(chiral chromatography column)을 사용함으로써 수득할 수 있다.
- [0109] 표현 "약학적으로 허용 가능한"은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서, 인간 및 동물의 조직에 접촉하였을 때 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는, 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 의미하도록 본 명세서에 사용된다.
- [0110] 본 명세서에 사용되는, 표현 "약학적으로 허용 가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체(derivatives)를 의미하며, 상기 모 화합물(parent compound)은 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형(modified)된다. 약학적으로 허용 가능한 염의 실시예는 이에 제한되는 것은 아니나, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기(mineral) 또는 유기 산 염; 카르복시 산과 같은 산성 잔기의 알칼리(alkali) 또는 유기 염; 및 기타를 포함한다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이티티(moiety)를 포함하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 또한, 상기 표현 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명 화합물의 상대적으로 비-독성, 무기(inorganic) 및 유기 산 또는 염기 부가 염을 의미한다. 이러한 염은 상기 화합물의 최종 분리(isolation) 및 정제(purification) 동안 제자리(in situ)에서 제조될 수 있다. 특히, 상기 산 부가 염은 정제된 형태에 있는 정제된 화합물을 유기 또는 무기(inorganic) 산으로 각각 반응함으로써 그리고 그에 따라 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 산 부가 염의 실시예로 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드로아이오다이드(hydroiodide), 설파메이트(sulfamate), 설파이트(sulfate), 바이설파이트(bisulfate), 포스페이트(phosphate), 나이트레이트(nitrate), 아세테이트(acetate), 프로피오네이트(propionate), 석시네이트(succinate), 옥살레이트(oxalate), 발레레이트(valerate), 올리에이트(oleate), 팔미테이트(palmitate), 스테아레이트(stearate), 리우레이트(laurate), 보레이트(borate), 벤조에이트(benzoate), 락테이트(lactate), 토실레이트(tosylate), 시트레이트(citrate), 말리에이트(maleate), 푸마레이트(fumarate), 타르트레이트(tartrate), 나프틸레이트(naphthylate), 메실레이트(mesylate), 글루코헵타네이트(glucoheptanate), 글루코로네이트(glucuronate), 글루타메이트(glutamate), 락토비오네이트(lactobionate), 말로네이트(malonate), 살리실레이트(salicylate), 메틸렌비스-b-하이드록시나프토에이트(methylenebis-b-hydroxynaphthoate), 겐티신 산(gentisic acid), 이세티오네이트(isethionate), 다이-p-톨루오일타르트레이트(di-p-toluoyltartrate), 에테인설포네이트(ethanesulfonate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), 사이클로헥실 설파메이트(cyclohexyl sulfamate), 퀴나테스라우릴설포네이트 염(quinateslaurylsulfonate salts), 및 기타가 있다. 염기 부가 염의 실시예는 트로메타민(tromethamine), 메글루민(meglumine), 에폴아민(epolamine) 등과 같은 암모늄 염, 디사이클로헥실아민 염(dicyclohexylamine salts), N-메틸-D-글루카민(N-methyl-D-glucamine)과 같은 유기 염기를 갖는 소듐(sodium), 리튬(lithium), 포타슘(potassium), 칼슘(calcium), 징크(zinc) 또는 마그네슘(magnesium) 염과 같은 금속 염을 포함한다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, H및book of Pharmaceutical salts - Properties, Selection 및 Use, Wiley-VCH, 2002 및 S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci, 66: p.1-19 (1977)에서 확인할 수 있다.
- [0111] 본 발명에 따른 화합물은 또한 동위원소로-표지된 화합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 발견되는 통상적인 원자 질량 또는 질량 번호와 다른 원자 질량 또는 질량 번호를 갖는 원자로 대체된다. 상기에 개시된 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁹F, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹³N, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁷O 또는 ¹⁸O에 제한되지 않는다. 일 실시예에서, 동위원소로-표지된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용된다. 또다른 실시예에서, 중수소(²H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 우수한 대사적 안정성 (예를 들어 증가된 인 비보 반감기 또는 감소된 투여 요구)을 제공한다. 동위원소로-표지된 화합물은 달리 사용된 비-표지된 시약의 위치에 적절한 동위원소로-표지된 시약을 사용하는 방법

에 의해 또는 임의의 적합한 방법으로 제조된다.

- [0112] 본 발명은 또한 상기에 정의된 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 적어도 하나의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 부형제(excipient)와 함께 포함하는, 조성물, 바람직하게는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명에 따른 조성물은 적어도 하나 이상의 항균제(들)을 더 포함할 수 있으며, 바람직하게는 이러한 항균제 중 적어도 하나는 베타-락탐(beta-lactam)이다.
- [0114] 상기 용어 "베타-락탐(beta-lactam)" 또는 " β -락탐(β -lactam)"은 β -락탐 단위, 즉, 기(group)를 포함하는 항균성 화합물을 의미한다.
- [0115] 상기 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 인간 또는 동물에서 2차 반응, 예를 들어 알러지성 반응을 일으키지 않는, 보존 또는 항산화제, 충전제, 결합제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 용매, 분산매, 코팅제, 항균제, 등장제(isotonic) 및 흡수 지연제 및 기타와 같은 임의의 부형제, 용매, 분산 배지, 흡수 지연제, 희석제 또는 보조제 등을 위해 본 명세서에 사용된다. 부형제의 통상적인, 비-제한적 예는 만니톨, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카라이드, 활석, 셀룰로오스, 소듐 크로스카멜로스(sodium croscarmellose), 글루코오스, 젤라틴, 전분, 락토오스, 디칼슘 포스페이트, 수크로오스, 카올린, 마그네슘 카보네이트, 습윤제, 유화제, 용해제, 멸균수, 식염수, pH 완충제, 비-이온성 계면활성제, 윤활제, 안정화제, 결합제 및 피넛 오일, 참깨 오일과 같은 식용유 및 기타를 포함한다. 또한, 당업계에 통상적으로 사용되는 다양한 부형제가 포함될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985), Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.), Gilman et al (Eds. The pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., pergamon press., 1990)에 개시된 것들을 포함한다. 본 발명에 따른 유효 성분과 양립할 수 없는 임의의 통상적인 매개(media) 또는 첨가제(adjutant)를 제외하고는, 치료적 조성물에서 이들의 사용이 고려된다.
- [0116] 본 명세서에 사용되는 표현 "항균제(antibacterial agent)"는 세균의 성장을 억제, 감소 또는 예방할 수 있거나, 개체(subject)에서 감염을 발생시키는 세균의 능력을 억제 또는 감소시킬 수 있거나, 또는 환경에서 증식하거나 또는 감염성이 있는 세균의 능력을 억제 또는 감소시킬 수 있거나, 또는 세균의 감염성 또는 병독성(virulence)을 감소시킬 수 있는 임의의 물질, 화합물 또는 그들의 조합을 의미한다.
- [0117] 항균제는 아미노글리코사이드(aminoglycosides)계, 베타-락탐(beta-lactams)계, 글리실사이클린(glycylcyclines)계, 테트라사이클린(tetracyclines)계, 퀴놀론(quinolones)계, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones)계, 글리코펩티드(glycopeptides)계, 리포펩티드(lipopeptides)계, 마크롤라이드(macrolides)계, 케톨라이드(ketolides)계, 린코사미드(lincosamides)계, 스트렙토그라민(streptogramins)계, 옥사졸리디논(oxazolidinones)계 및 폴리믹신(polymyxins)계 단독 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다.
- [0118] 바람직하게는, 추가적인 항균제는 베타-락탐계, 및 더 바람직하게는 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporins), 페넴(penems), 카바페넴(carbapenems) 및 모노박탐(monobactam) 단독 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다.
- [0119] 페니실린 중에서, 상기 항균제는 바람직하게는 아목시실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 아즐로실린(azlocillin), 메조실린(mezocillin), 아팔실린(apalcillin), 헤타실린(hetacillin), 바캄피실린(bacampicillin), 카메니실린(carbenicillin), 숄베니실린(sulbenicillin), 테모실린(temocillin), 티카실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 메실리남(mecillinam), 피브메실리남(pivmecillinam), 메티실린(methicillin), 시클라실린(ciclacillin), 탈람파실린(talampacillin), 아스폭시실린(aspoxicillin), 옥사실린(oxacillin), 클록사실린(cloxacillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 나프실린(nafcillin), 및 피팜피실린(pivampicillin), 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0120] 세팔로스포린 중에서, 상기 항균제는 바람직하게는 세파트리아진(ceftriaxine), 세파졸린(cefazolin), 세폭시틴(cefodoxitin), 세팔렉신(cephalexin), 세프라딘(cephradine), 세프티족심(ceftizoxime), 세파세트릴(cephacetrile), 세프부페라존(cefbuperozone), 세프프로질(cefprozil), 세프트비프롤(ceftobiprole), 세프트비프롤 메도카릴(ceftobiprole medocaryl), 세프타롤린(ceftaroline), 세프타롤린 포사미닐(ceftaroline fosaminy), 세팔로늄(cefalonium), 세프미녹스(cefminox), 세포라나이드(ceforanide), 세포테탄(cefotetan), 세프티부텐(ceftibuten), 세프카펜 피복실(cefcapene pivoxil), 세트디토렌 피복실(cefditoren pivoxil), 세프달옥심 세프록사딘(cefdaloxime cefroxadine), 세프트로잔(ceftolozane) 및 S-649266, 세팔로친(cephalothin),

세폴로리딘(cephaloridine), 세파클로르(cefaclor), 세파드록실(cefadroxil), 세파만돌(cefamandole), 세파졸린(cefazolin), 세팔렉신(cephalexin), 세프라딘(cephradine), 세프티조옥심(ceftizoxime), 세파세트릴(cephacetrile), 세포티암(cefotiam), 세포타심(cefotaxime), 세프설로딘(cefsulodin), 세포페라존(cefoperazone), 세프메녹심(cefmenoxime), 세프메타졸(cefmetazole), 세팔로글리신(cephaloglycin), 세포니시드(cefonicid), 세포디자임(cefodizime), 세프피롬(cefpirome), 세프타지딤(ceftazidime), 세프트리아손(ceftriaxone), 세프피라미드(cefpiramide), 세프부페라존(cefbuperozone), 세포조프란(cefprozopran), 세페파임(cefepime), 세포셀리스(cefoselis), 세플루프레남(cefluprenam), 세푸조남(cefuzonam), 세프피미졸(cefepimizole), 세프클리딘(cefclidine), 세픽심(cefixime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프디니르(cefdinir), 세프포독심 약세틸(cefpodoxime axetil), 세프포독심 프록세틸(cefpodoxime proxetil), 세프테람 피복실(cefteram pivoxil), 세페타메트 피복실(cefetamet pivoxil), 세프카펜 피복실(cefcapene pivoxil), 세프디토렌 피복실(cefditoren pivoxil), 세푸록심(cefuroxime), 세푸록심 약세틸(cefuroxime axetil), 로라카베프(loracarbef), 및 라타모세프(latamoxef), 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0121] 카바페넴 중에서, 상기 항균제는 바람직하게는 이미페넴(imipenem), 도리페넴(doripenem), 메로페넴(meropenem), 비아페넴(biapenem), 에르타페넴(ertapenem) 및 파니페넴(panipenem) 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0122] 모노박탐 중에서, 상기 항균제는 바람직하게는 아스트레오남(aztreonam), 티게모남(tigemonam), 카루모남(carumonam), BAL30072 및 노카르디신 A(nocardicin A), 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0123] 바람직하게는, 상기 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0124] ● 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)을 가지는 단일의 화합물;
- [0125] ● 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물 및 하나 이상의 항균성 화합물;
- [0126] ● 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물 및 하나 이상의 β-락탐 화합물;
- [0127] ● 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물, 하나 이상의 항균성 화합물 및 하나 이상의 β-락탐 화합물.
- [0128] 본 발명은 또한 적어도 본 발명에 따른 화학식 (I), (A), (B), (I*), (A*), (B*)를 가지는 한 화합물 및 세프타지딤(ceftazidime)을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0129] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0130] - 본 발명에 따른 약학 조성물, 및
- [0131] - 하나 이상의 항균제(들)을 포함하는 적어도 하나의 다른 조성물, 바람직하게는 상기 항균제(들) 중 적어도 하나는 베타-락탐임.
- [0132] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0133] * 본 발명에 따른 화학식 (I), (A), (B), (I*), (A*), (B*), (A1*), (A2*), (B1*) 및 (B2*)을 가지는 적어도 한 화합물을 포함하는 약학 조성물; 및
- [0134] * 세프타지딤(ceftazidime)을 포함하는 약학 조성물.
- [0135] 상기 두 조성물은 각각 하나의 특정한 약학적으로 허용 가능한 담체로 별도로 제조될 수 있으며, 특별히 즉시 혼합될 수 있다.
- [0136] 본 발명은 또한 약(medicine)으로서 사용을 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)을 가지는 화합물에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명은 또한 약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)을 가지는 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0138] 본 발명은 또한 세균의 통제에 대한 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물들의 용도를 제공한다. 본 발명에 따른 화합물은 통상적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 사용된다.
- [0139] 본 발명은 또한 항균제로서의 사용을 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가

지는 화합물에 관한 것이다.

- [0140] 본 발명은 또한 항균제 약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0141] 본 발명은 또한 베타-락탐아제 억제제 약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0142] 본 발명은 또한 항균제 및 베타-락탐아제 억제제 약의 제조를 위한 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0143] 본 발명은 또한 세균 감염의 치료 또는 예방에 사용을 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 화합물 또는 조성물 또는 본 발명에 따른 키트에 관한 것이다.
- [0144] 본 발명은 또한 세균 감염의 치료 또는 예방을 위한 약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0145] 본 명세서에 사용되는 용어 "예방", "예방하다" 및 "예방하는"은 세균에 의한 감염을 예방하기 위해 또는 관련된 감염 및/또는 질병의 발병을 예방하기 위해 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 의미하도록 사용되었다. 상기 용어 "예방", "예방하다" 및 "예방하는"은 또한 감염되기 쉬운 환자, 또는 상기 세균에 의한 감염의 위험에 있는 환자에 투여함으로써, 적어도 하나의 세균성 감염을 예방하기 위해 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0146] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 특히 이미 감염을 겪고 있는 환자에 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 포함하는 처방을 투여하는 것을 의미하도록 사용되었다. 본 명세서에 사용되는 상기 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 또한 하기의 목적을 가지고, 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 선택적으로 하나 이상의 항균제와 함께 투여하는 것에 관한 것이다.
- [0147] - 세균성 감염 또는 세균성 감염과 관련된 하나 이상의 증상을 감소 또는 제거하기 위해, 또는
- [0148] - 세균성 감염 또는 세균성 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 진전을 지연시키기 위해, 또는
- [0149] - 세균성 감염 또는 세균성 감염과 관련된 하나 이상의 증상의 심각성을 감소하기 위해, 또는
- [0150] - 세균성 감염의 임상증상(clinical manifestation)을 진압하기 제압하기 위해, 또는
- [0151] - 상기 세균성 감염의 유해 증상(adverse symptoms)의 증상(manifestation)을 제압하기 위해.
- [0152] 본 명세서에 사용된 표현 "감염" 또는 "세균성 감염"은 대상 내 또는 대상에, 이의 성장이 억제된다면 대상에 이익이 되는 세균의 존재를 포함한다. 그런 의미로, 상기 용어 "감염" 또는 "세균성 감염"은 박테리아의 존재를 의미하는 것에 추가하여, 바람직하지 않은 정상균 무리(normal flora)도 의미한다. 상기 용어 "감염"은 세균에 의해 야기되는 감염을 포함한다. 그러한 세균성 감염의 예로는 요로 감염, (urinary tract infection, UTI), 신장 감염 (신우신염, pyelonephritis), 부인과(gynecological) 및 산과(obstetrical) 감염, 기도 감염 (respiratory tract infection, RTI), 만성기관지염의 급성 악화 (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB), 지역사회 획득 폐렴(Community-acquired pneumonia, CAP), 원내 폐렴(hospital-acquired pneumonia, HAP), 인공호흡기 관련 폐렴 (ventilator associated pneumonia, VAP), 복내 폐렴 (intra-abdominal pneumonia, IAI), 급성 중이염(acute otitis media), 급성 부비동염(acute sinusitis), 패혈증(sepsis), 카테터-관련 패혈증(catheter-related sepsis), 무름 궤양(chancroid), 클라미디아(chlamydia), 피부 감염, 균혈증(bacteremia)을 들 수 있다.
- [0153] 본 명세서에 사용된 용어 "성장(growth)"은 하나 이상의 미생물의 성장에 관한 것이며, 세균과 같은, 상기 미생물의 번식(reproduction) 또는 인구 팽창(population expansion)을 포함한다. 상기 용어는 또한 미생물을 살아 있게 유지하는 과정을 포함하는, 미생물의 지속적인 대사 과정의 유지를 포함한다.
- [0154] 상기 세균은 그람-양성균(gram-positive bacteria) 또는 그람-음성균(gram-negative bacteria) 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균이다.
- [0155] 상기 세균은 또한 "베타-락탐아제(beta-lactamase)" 또는 " β -락탐아제(β -lactamase)"를 생산하는 세균 중에서 선택될 수 있다. 상기 세균은 통상의 기술자에 공지된 것이다.
- [0156] 본 명세서에 사용된 용어 "베타-락탐아제" 또는 " β -락탐아제"는 베타-락탐 고리를 분해할 수 있는 임의의 효소

또는 단백질 또는 임의의 다른 물질을 의미한다. 상기 용어 "베타-락탐아제" 또는 " β -락탐아제"는 세균에 의해 생성되고 항균제와 같은 화합물에 존재하는 베타-락탐 고리를 부분적으로 또는 완전히 가수분해하는 능력을 갖는 효소를 포함한다.

- [0157] 상기 그람-양성균 중에서, 본 발명에 따른 세균은 바람직하게는 포도구균속(*Staphylococcus*), 연쇄구균속(*Streptococcus*), (황색포도구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*))을 포함하는 포도구균속 중, (폐렴연쇄구균(*Streptococcus pneumonia*), B군 연쇄구균(*Streptococcus agalactiae*))을 포함하는 연쇄구균속 중, (엔테로코쿠스 파이칼리스균(*Enterococcus faecalis*) 및 엔테로코쿠스 패시움(*Enterococcus faecium*))을 포함하는 엔테로코쿠스속 중(*Enterococcus species*) 중에서 선택된다.
- [0158] 상기 그람-음성균 중에서, 본 발명에 따른 세균은 바람직하게는 (아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*))를 포함하는 아시네토박터속 중, 시트로박터(*Citrobacter*) 중, (대장균(*Escherichia coli*))을 포함하는 대장균속 중, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 모르가넬라모르가니균(*Morganelle morganii*), (폐렴막대균(*Klebsiella pneumonia*))을 포함하는 클렙시엘라균(*Klebsiella*) 중, (엔테로박터 클로아카에(*Enterobacter cloacae*))를 포함하는 엔테로박터(*Enterobacter*) 중, 임균(*Neisseria gonorrhoeae*), (버크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*))를 포함하는 버크홀데리아속 중, (프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*))를 포함하는 프로테우스속(*Proteus*) 중, (세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*))를 포함하는 세라티아속(*Serratia*) 중, 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 중에서 선택된다.
- [0159] 본 발명은 따라서 바람직하게는 세균성 감염, 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된 세균성 감염의 치료 또는 예방에 사용을 위한 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)을 가지는 화합물 또는 조성물 또는 본 발명에 따른 키트에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다.
- [0160] 본 발명은 또한 세균성 감염, 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된, 세균성 감염의 치료 또는 예방을 위한 약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)을 가지는 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다.
- [0161] 본 발명은 또한 세균성 감염, 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된, 세균성 감염의 치료 또는 예방에 사용을 위해, 이의 필요가 있는 환자에 동시에, 따로 또는 순차적으로 투여를 위한, 상기에 정의된 키트에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다.
- [0162] 본 발명은 또한 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된, 세균성 감염의 치료 또는 예방을 위해, 하나 이상의 추가적인 항균제와 조합하여 사용을 위한, 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 갖는 화합물에 관한 것이며, 바람직하게는 상기 추가적인 항균제 중 적어도 하나는 베타 락탐이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다. 여기서 상기 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 갖는 화합물 및 상기 추가적인 항균제는 동시에, 각각 따로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0163] 본 발명은 또한 바람직하게는 세균성 감염, 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된, 세균성 감염의 예방 또는 치료를 위한, 본 발명에 따른 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 갖는 화합물 또는 조성물 또는 본 발명에 따른 키트의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다.
- [0164] 본 발명은 또한 치료적으로 유효한 양의 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 갖는 화합물, 본 발명에 따른 조성물 또는 본 발명에 따른 키트를 이것이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 바람직하게는 하나 이상의 베타-락탐아제(들)을 생산하는 세균에 의해 야기된, 세균성 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 세균은 그람-양성균 또는 그람-음성균 중에서 선택되며, 바람직하게는 그람-음성균 중에서 선택된다.
- [0165] 상기 용어 "환자"는 세균에 의해 감염될 위험이 있는 사람 또는 동물을 의미하거나 또는 세균에 의해 감염되는 사람 또는 동물을 의미하며, 여기서 감염은 바람직하게는 그람-양성균 및/또는 그람-음성균에 의한 것이다. 본 명세서에 사용되는 상기 용어 "환자"는 포유동물과 같은 온혈 동물, 바람직하게는 인간 또는 유아를 의미하며, 이들은 여기서 개시된 하나 이상의 감염 및 질환(conditions)으로 고통받거나, 또는 고통받을 가능성을 가진 이들

이다. 여기에 개시된 질병 및 질환의 치료가 필요한 상기 대상들의 식별은 당업계 통상의 기술자의 능력과 지식 내이다. 당업계의 숙련된 의사 또는 의사는 임상 시험, 신체 검사, 의료/가족력 또는 생물학적 및 진단 시험을 이용하여 그러한 치료가 필요한 대상들을 손쉽게 식별할 수 있다.

- [0166] 본 명세서에 사용된 표현 "치료적으로 유효한 함량" 또는 "약학적으로 유효한 함량"은 이것이 필요한 환자에 투여되는 때, 화합물이 효용을 갖는 질병-상태, 질환, 또는 장애의 치료에 영향을 주기에 충분한, 본 발명에 따른 화합물의 함량(amount)을 의미한다. 그러한 함량은 연구자 또는 임상으로부터 발견되는 조직계 또는 환자의 생물학적 또는 의학적 반응을 끌어내기에 충분할 것이다. "치료적으로 유효한 함량"을 구성하는 본 발명에 따른 화합물의 함량은 특히 화합물 자체 및 이의 생물학적 활성, 투여에 사용된 조성물, 투여 시간, 투여 경로, 화합물의 분비 속도, 치료의 지속기간, 치료되는 질병-상태 또는 장애의 유형 및 이의 심각성, 본 발명의 화합물과 함께 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물, 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이상태에 따라 다양할 것이다. 그러한 "치료적으로 유효한 함량"은 통상의 기술자의 지식과 본 개시에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물은 1일 0.1 내지 30g에 포함되는 함량으로 투여된다.
- [0167] 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여를 위해 수성 생리 완충액에 제공될 수 있다.
- [0168] 본 발명에 따른 화합물은 또한 단위 용량 형태로 투여될 수 있으며, 상기 표현 "단위 용량(unit dose)"은 환자에 투여될 수 있고, 손쉽게 다루질 수 있고 포장될 수 있는 단일 용량을 의미한다. 이것은 활성 화합물 스스로 또는 후술하는 바와 같이 약학적으로 허용 가능한 조성물로서의 활성 화합물을 포함하는, 물리적으로 및 화학적으로 안정한 단위 용량으로 존재한다. 본 발명에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합함으로써 약학적으로 허용 가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 그러한 단위 용량 조성물은 경구 투여에 의한 사용을 위해 제조될 수 있으며, 이들은 특히 정제, 단순 캡슐 또는 연결 겔 캡슐의 형태일 수 있으며; 또는 비강내 투여에 의한 사용을 위해 제조될 수 있으며, 이들은 특히 파우더, 점비액(nasal drops), 또는 에어로졸의 형태일 수 있으며; 또는 피부를 통한 사용을 위해 제조될 수 있으며, 예를 들어 연구, 크림, 로션, 겔 또는 스프레이로 국소적으로, 또는 경피(trans-dermal) 패치를 통해서일 수 있다.
- [0169] 상기 조성물은 단위 용량 형태로 간편하게 투여될 수 있으며, 제약업계에 잘 알려진 임의의 방법, 예를 들어 *Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0170] 바람직한 제제는 본 발명의 화합물이 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화된 약학 조성물을 포함한다.
- [0171] 경구 투여를 위해, 정제, 알약, 파우더, 캡슐, 트로키(troches) 및 기타는 미세결정성 셀룰로오스, 또는 검 트래거캔스(gum tragacanth)와 같은 결합제; 녹말 또는 락토스와 같은 희석제; 녹말 및 셀룰로오스 유도체(derivatives)와 같은 붕괴제(disintegrant); 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제; 콜로이드성 실리콘 다이옥사이드와 같은 윤활제(glidant); 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 또는 메틸 살리실레이트와 같은 향미제 성분들 중 어느 하나 이상, 또는 이들과 유사한 속성을 갖는 화합물을 함유할 수 있다. 캡슐은 녹말 캡슐뿐만 아니라, 경질 캡슐 또는 연결 캡슐의 형태일 수 있으며, 이들은 일반적으로 가소제와 선택적으로 혼합되는 젤라틴 혼합물로부터 제조된다. 또한, 용량 단위 형태(dosage unit forms)는 상기 용량 단위의 물리적 형태를 변경하는 다양한 다른 물질들, 예를 들어 당 코팅, 셀락, 또는 장제(enteric agents)을 함유할 수 있다. 다른 경구 용량 형태들 시럽 또는 엘릭시르(elixir)는 감미제, 보존제, 염료, 색소, 및 향미제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 활성 화합물은 속용해, 변형-방출 또는 지연-방출 제조 및 제제로 포함될 수 있으며, 여기서 그러한 지연-방출 제제는 바람직하게는 이-정점(bi-modal)이다. 바람직한 정제는 임의의 조합으로 락토오스, 옥수수전분, 마그네슘 실리케이트, 그로스카멜로오스 소듐, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 또는 탈크를 함유한다.
- [0172] 비경구 투여를 위한 액체 제제는 멸균수(sterile aqueous) 또는 비-수성 용액(non-aqueous solutions), 현탁액(suspensions), 및 유화액(emulsions)을 포함한다. 상기 액체 조성물은 또한 결합제, 완충액, 보존제, 킬레이팅제, 감미제, 향미제 및 색소제, 및 기타를 포함한다. 비-수성 용매는 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올리에이트와 같은 유기 에스터를 포함한다. 수성 담체는 알코올 및 물의 혼합물, 완충된 배지, 및 생리식염수를 포함한다. 특히, 생체 적합한, 생분해성의 락티드 중합체(lactide polymer), 락티드/글리콜리드 공중합체(lactide/glycolide copolymer), 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers)는 상기 활성 화합물의 방출을 통제하기 위한 유용한 부형제일 수 있다. 정맥 주사 담체는 링거의 텍스트로스(Ringer's dextrose)에 기반한 것들과 같이 유동액(fluid) 및 영양 보충제(nutrient replenishers), 전해 보충제(electrolyte replenishers) 및 기타를 포

함할 수 있다. 상기 활성 화합물들을 위한 다른 잠재적인 유용한 비경구 운반체는 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 삽입 주입계(implantable infusion systems), 및 리포솜을 포함한다.

[0173] 투여의 대안적인 방법은 건조분말, 에어로졸, 또는 점적약제(drops)와 같은 수단을 포함하는 흡입(inhalation)을 위한 제제를 포함한다. 그것들은 예를 들어 점비액의 형태, 또는 비강내로 적용되는 겔로서 투여를 위한 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터(polyoxyethylene-9-lauryl ether), 글리코콜레이트(glycocholate) 및 디옥시콜레이트(deoxycholate), 또는 오일성 용액을 함유하는 수성 용액일 수 있다. 구강 투여(buccal administration)를 위한 제제는 예를 들어 로젠지(lozenges) 또는 파스틸지(pastilles)를 포함하며, 또한 수크로오스 또는 아카시아와 같은 향미 베이스, 및 글리코콜레이트와 같은 다른 부형제를 포함한다. 곧창자좌약식 투여(rectal administration)에 적합한 제제는 바람직하게는 고체 기반의 담체와 함께 단위-용량 좌약(suppositories)으로 나타나며, 살리실레이트(salicylate)를 포함할 수 있다. 피부에의 국소 적용을 위한 제제는 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일의 형태를 취한다. 이용될 수 있는 담체는 바셀린(petroleum jelly), 라놀린(lanolin), 폴리에틸렌 글리콜, 알코올, 또는 이들의 조합을 포함한다. 경피투여(transdermal administration)에 적합한 제제는 분리 패치(discrete patches)로 나타날 수 있으며, 중합체(polymer) 또는 접착제(adhesive)에 용해된 및/또는 분산된, 친지질성 에멀전 또는 완충된, 수성 용액일 수 있다.

[0174] 본 발명은 또한 상기에 개시된 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 및 (B*)를 가지는 화합물의 제조를 위한 방법에 관한 것이다.

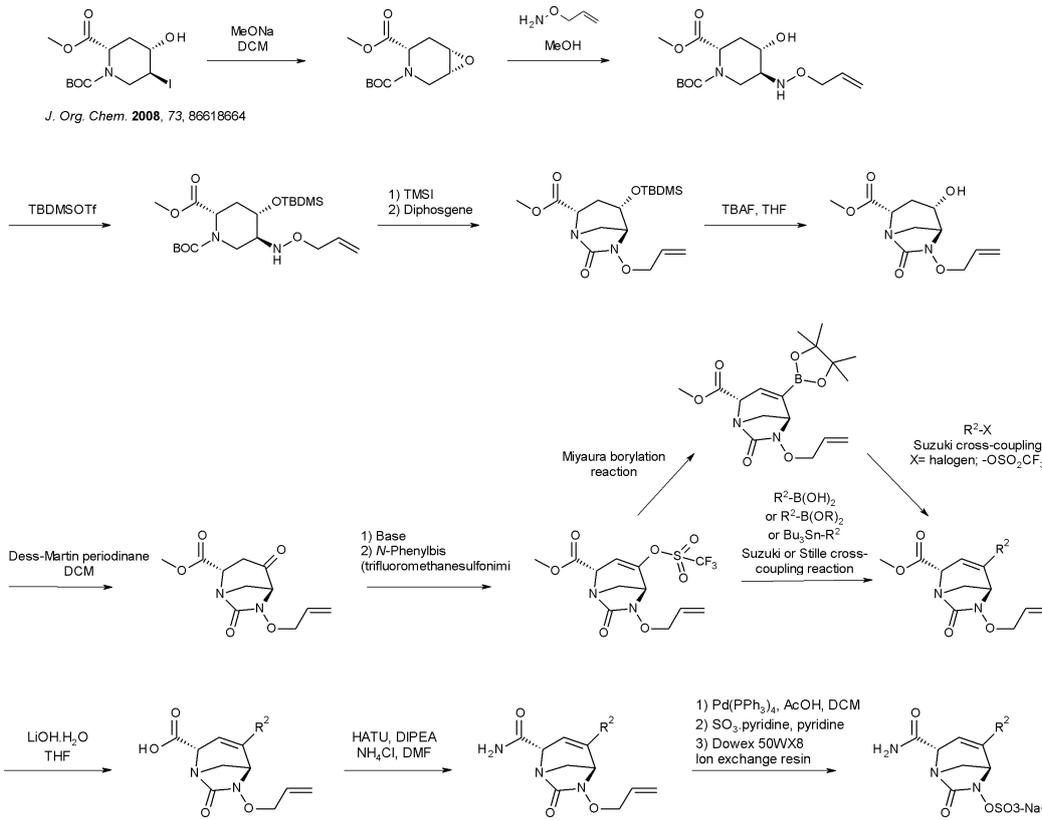
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0175] 화합물의 제조 및 생물학적 활성: 본 명세서에 사용된 약어 또는 기호는 다음을 포함함.
- [0176] ACHN: 1,1'-아조비스(사이클로헥산카보나이트릴) (1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile))
- [0177] ACN: 아세토나이트릴(acetonitrile)
- [0178] AcOH: 아세트산(acetic acid)
- [0179] Bn: 벤질(benzyl)
- [0180] Boc: 터트-부톡시카보닐(tert-butoxycarbonyl)
- [0181] Boc2O: 터트-부톡시카보닐 무수물(tert-butoxycarbonyl anhydride)
- [0182] BocON: [2-(터트-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토나이트릴] ([2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetoneitrile])
- [0183] Bromodan: 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인 (1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin)
- [0184] bs: 넓은 싱글렛 (broad singlet)
- [0185] Burgess reagent: 메틸 N-(트리에틸암모니오설포닐)카바메이트 (methyl N-(triethylammoniosulfonyl)carbamate)
- [0186] CFU: 세포군 수 (colony-forming units)
- [0187] CLSI: 임상 검사 표준 연구원 (clinical laboratory standards institute)
- [0188] d: 더블렛 (doublet)
- [0189] DBU: 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
- [0190] DCM: 다이클로로메테인 (dichloromethane)
- [0191] dd: 더블렛 오브 더블렛 (doublet of doublet)
- [0192] ddd : 더블렛 오브 더블렛 더블렛 (doublet of doublet doublet)
- [0193] dq: 더블렛 오브 쿼드러플렛 (doublet of quadruplet)
- [0194] dt : 더블렛 오브 트리플렛 (doublet of triplet)

- [0195] DTA: 다이-tert-부틸아조다이카복실레이트 (di-*tert*-butylazodicarboxylate)
- [0196] DEAD: 디에틸 아조다이카복실레이트 (diethyl azodicarboxylate)
- [0197] DIAD: 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (diisopropyl azodicarboxylate)
- [0198] DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민 (diisopropylethylamine)
- [0199] DMF: *N,N*-다이메틸포름아마이드 (*N,N*-dimethylformamide)
- [0200] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘 (4-dimethylaminopyridine)
- [0201] DMSO: 다이메틸설폭사이드 (dimethylsulfoxide)
- [0202] EDCI: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보디이미드 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)
- [0203] EtOAc: 에틸 아세테이트 (ethyl acetate)
- [0204] Et₂O: 디에틸 에터 (diethyl ether)
- [0205] h: 시간 (hours)
- [0206] HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)
- [0207] HOBt: *N*-하이드록시벤조트리아졸 (*N*-hydroxybenzotriazole)
- [0208] IC₅₀: 50% 억제를 위한 억제제 농도(concentration of inhibitor responsible for 50% of inhibition)
- [0209] *i*PrOH: 이소프로판올 (isopropanol)
- [0210] KOAc: 포타슘 아세테이트 (potassium acetate)
- [0211] m : 마시프 (massif)
- [0212] min: 분 (minutes)
- [0213] MeOH: 메탄올 (methanol)
- [0214] MeONa: 소듐 메톡사이드 (sodium methoxide)
- [0215] MIC: 최소 억제 농도 (minimum inhibitory concentration)
- [0216] MS: 질량 분광 분석법 (mass spectrometry)
- [0217] MsCl: 메탄설포닐 클로라이드 (methanesulfonyl chloride)
- [0218] MTBE: 메틸 tert-부틸 에터 (methyl *tert*-butyl ether)
- [0219] NBS: *N*-브로모석신이미드 (*N*-bromosuccinimide)
- [0220] Ni(COD)₂: 비스(1,5-사이클로옥타디엔)니켈(0) (Bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0))
- [0221] NMR: 핵자기 공명 분광학 (nuclear magnetic resonance spectroscopy)
- [0222] Ns: 노실 (nosyl), 니트로벤젠설포닐 (nitrobenzenesulfonyl)
- [0223] Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 ([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium)
- [0224] Pd(PPh₃)₄: 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))
- [0225] PEPPSI: [1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드 ([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride)
- [0226] PG: 보호기 (protective group)

- [0227] PMe₃:트리메틸포스핀 (trimethylphosphine)
- [0228] PPh₃:트리페닐포스핀 (triphenylphosphine)
- [0229] Ppm: 백만분율 (parts per million)
- [0230] q: 쿼드러플렛 (quadruplet)
- [0231] qd: 더블렛 오브 쿼드러플렛 (doublet of quadruplet)
- [0232] rt: 실온 (room temperature)
- [0233] s: 싱글렛 (singlet)
- [0234] SEM: 2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 아세탈 (2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl acetal)
- [0235] t: 트리플렛 (triplet)
- [0236] TBAF: 테트라부틸암모늄 플로라이드 (tetrabutylammonium fluoride)
- [0237] TBDMS: 터트-부틸디메틸실릴 (tert-butyldimethylsilyl)
- [0238] TBDMSOTf: 터트-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)
- [0239] TBS: 터트-부틸실릴 (tert-butylysilyl)
- [0240] TEA: 트리메틸아민 (trimethylamine)
- [0241] Tf: 트리플루오로메탄설포닐 (trifluoromethanesulfonyl)
- [0242] TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy), 자유 라디칼(free radical), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 (2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl)
- [0243] TFA: 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid)
- [0244] THF: 테트라하이드로푸란 (tetrahydrofuran)
- [0245] THP: 테트라하이드로피라닐 아세탈 (tetrahydropyranyl acetal)
- [0246] TLC: 박층 크로마토그래피 (thin layer chromatography)
- [0247] TMSI: 아이오도트리메틸실란 (iodotrimethylsilane)
- [0248] Tr: 트리틸 (trityl)
- [0249] 화학식 (I), (I*), (A), (A*), (B) 또는 (B*)를 가지는 본 발명의 화합물은 R¹에 따라 하기의 반응 도식 1 내지 10에 의해 각각 제조될 수 있다.
- [0250] 도식 1 내지 9의 방법은 본 발명에 따라 추가적인 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있음은 이해되어야 한다. 본 발명에 따른 화합물의 제조를 위한 추가적인 방법이 도식 1 내지 11의 방법으로부터 유도될 수 있다.

[0251] 도식 1 - R1 = -CONH₂인 경우

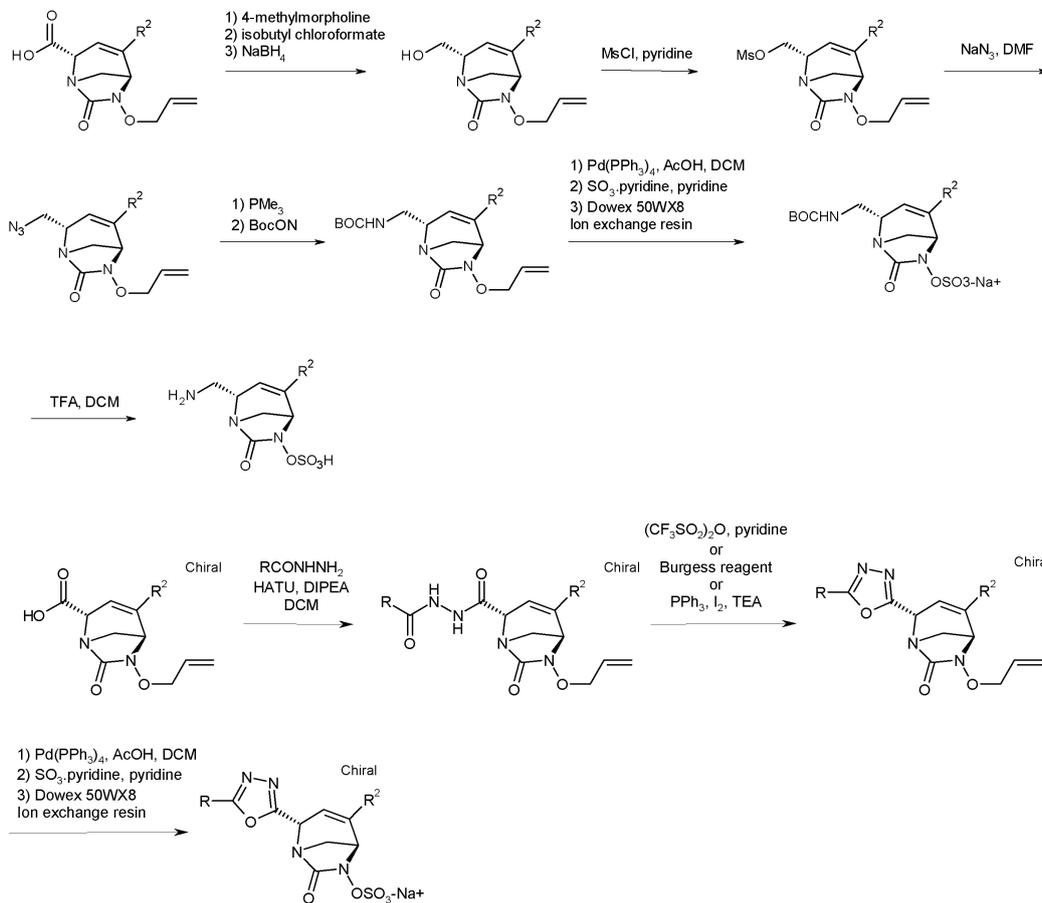


[0252]

[0253]

[0254]

도식 2 - R1 = -CH₂NH₂인 경우

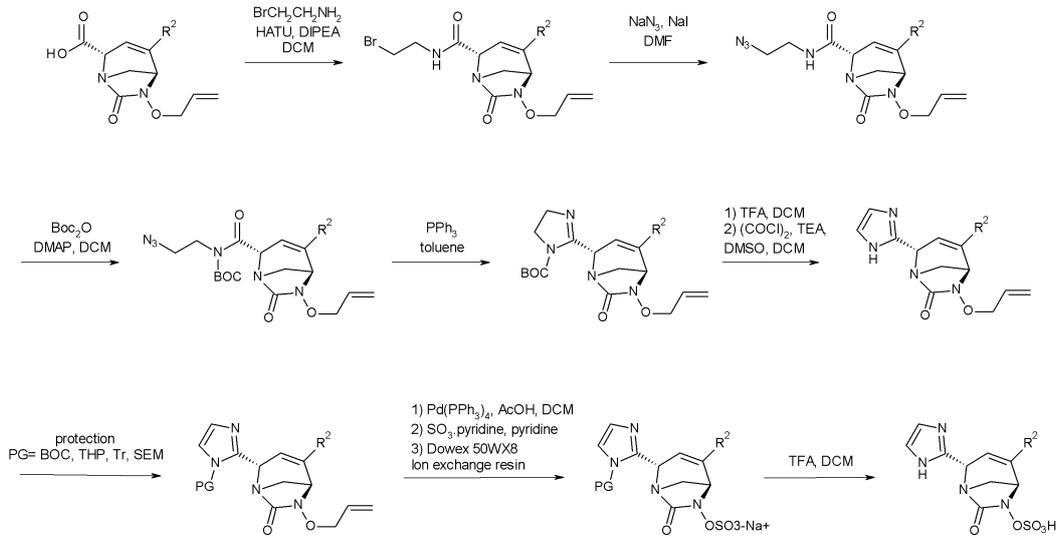


[0255]

[0256]

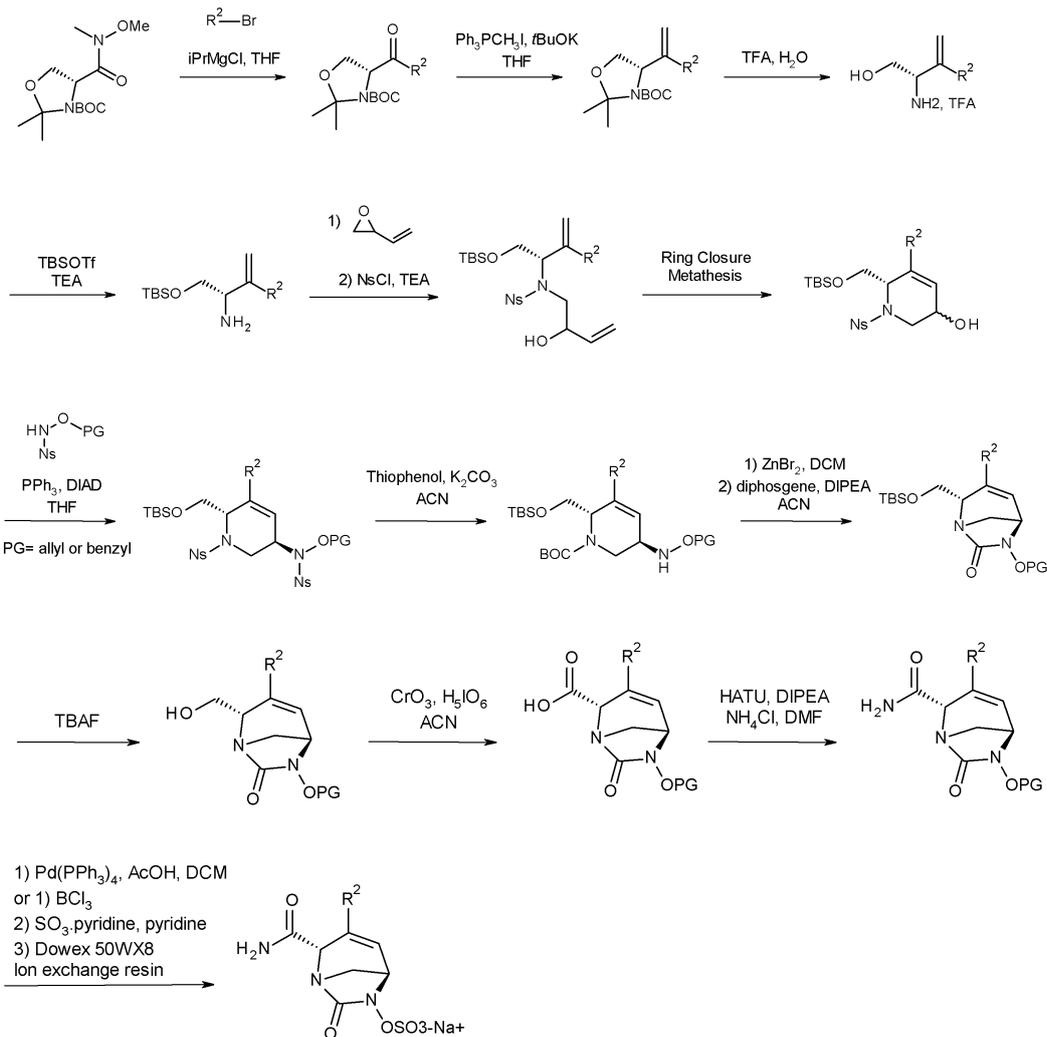
[0257] 도식 3 - R1= 헤테로사이클인 경우

[0258] 도식 4 - R1= 헤테로사이클인 경우



[0259]

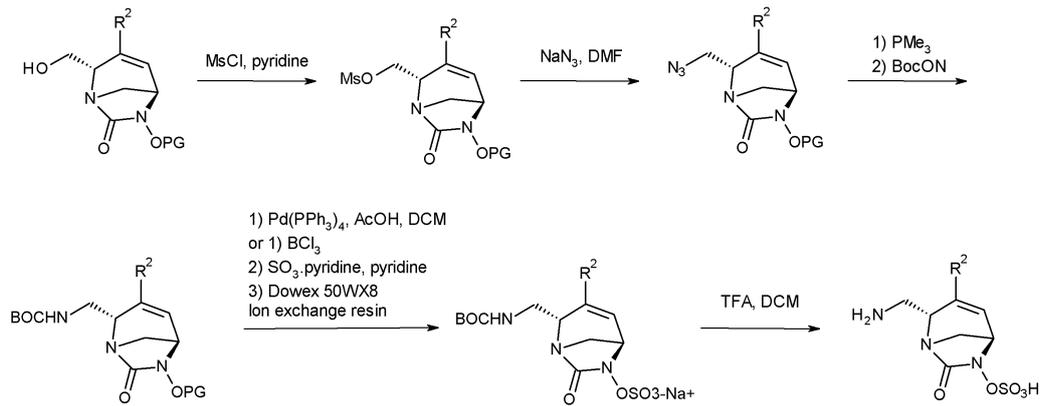
[0260] 도식 5 - R1= -CONH₂인 경우



[0261]

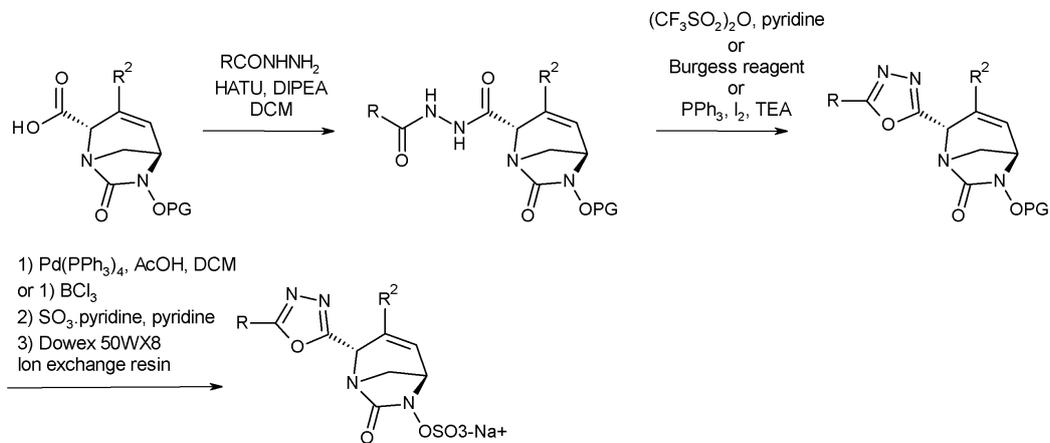
[0262]

[0263] 도식 6 - R1= -CH₂NH₂인 경우



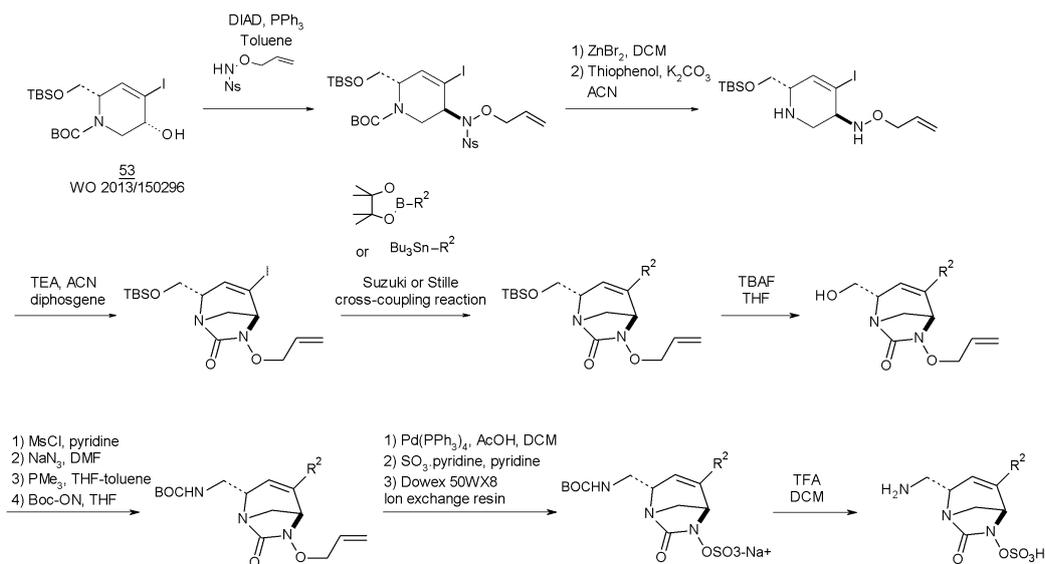
[0264]

[0265] 도식 7 - R1= 헤테로사이클인 경우



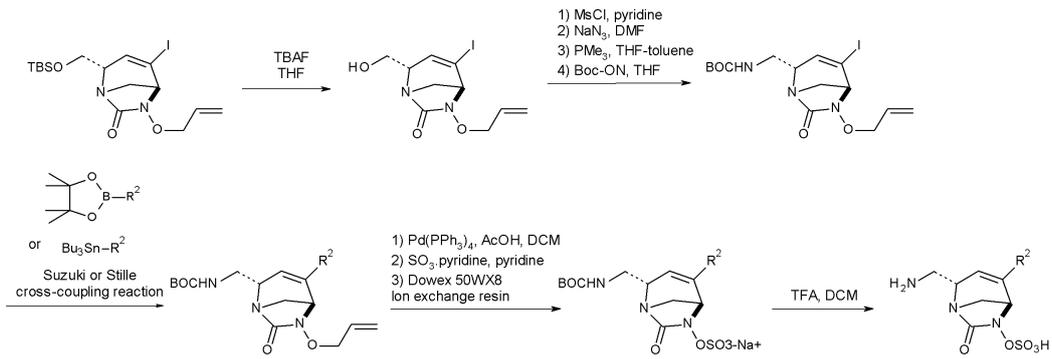
[0266]

[0267] 도식 8a - R1= -CH₂NH₂인 경우



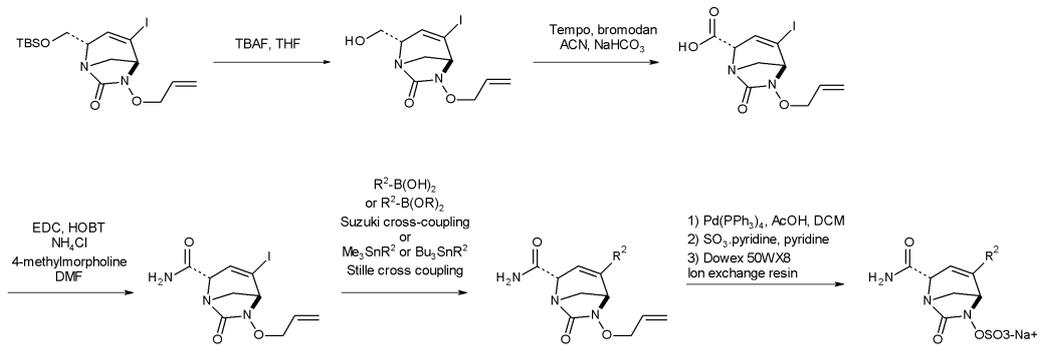
[0268]

[0269] 도식 8b - R1= -CH₂NH₂인 경우



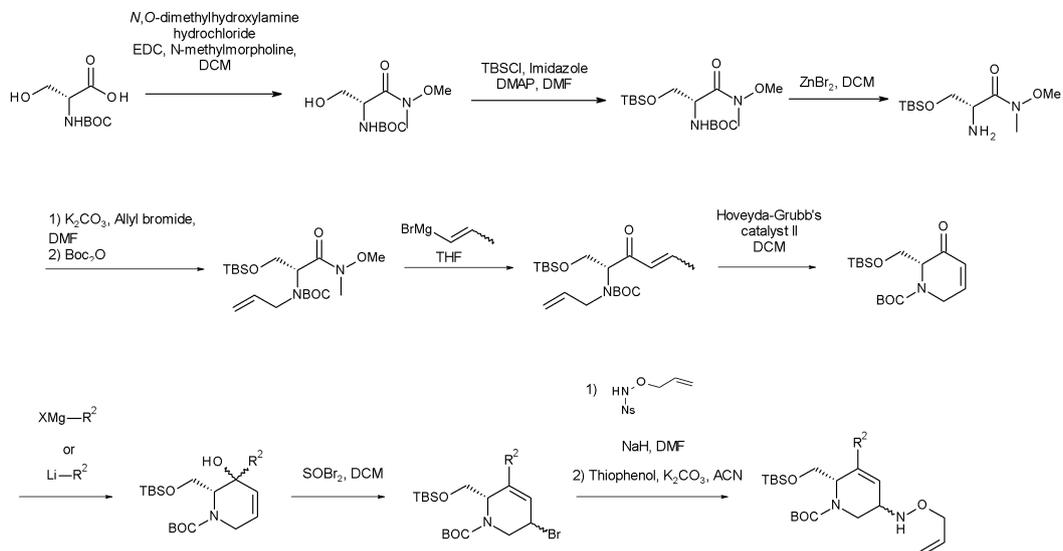
[0270]

[0271] 도식 9 - R1= -CONH₂인 경우

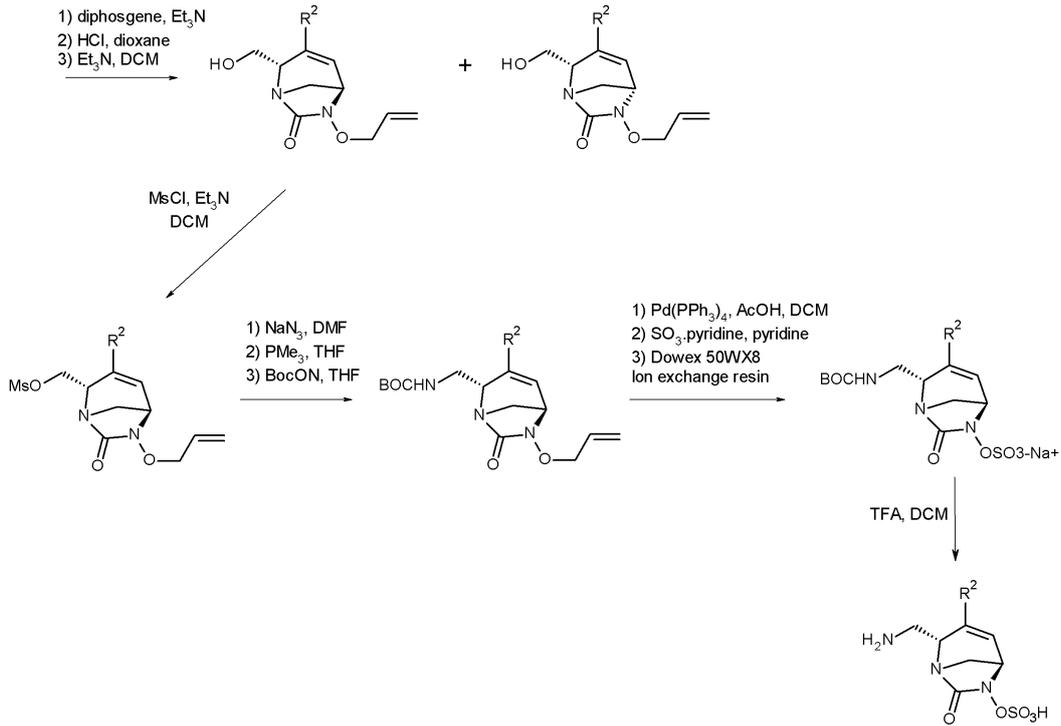


[0272]

[0273] 도식 10a - R1= -CH₂NH₂인 경우



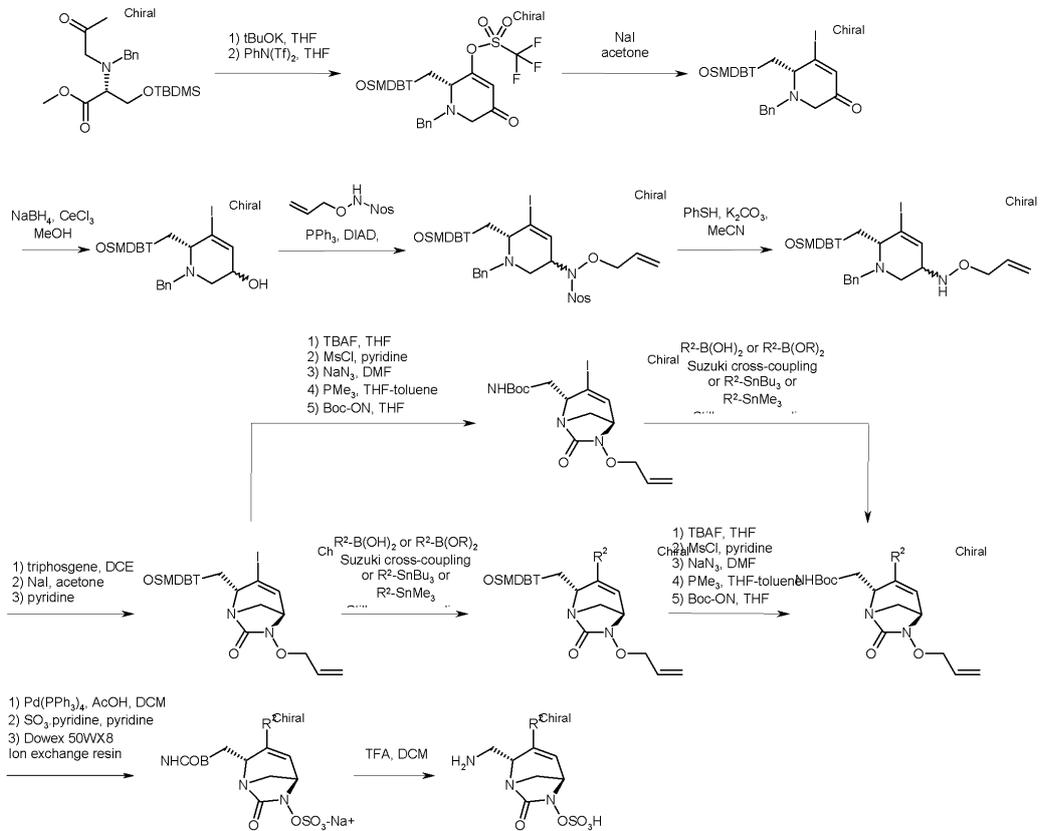
[0274]



[0275]

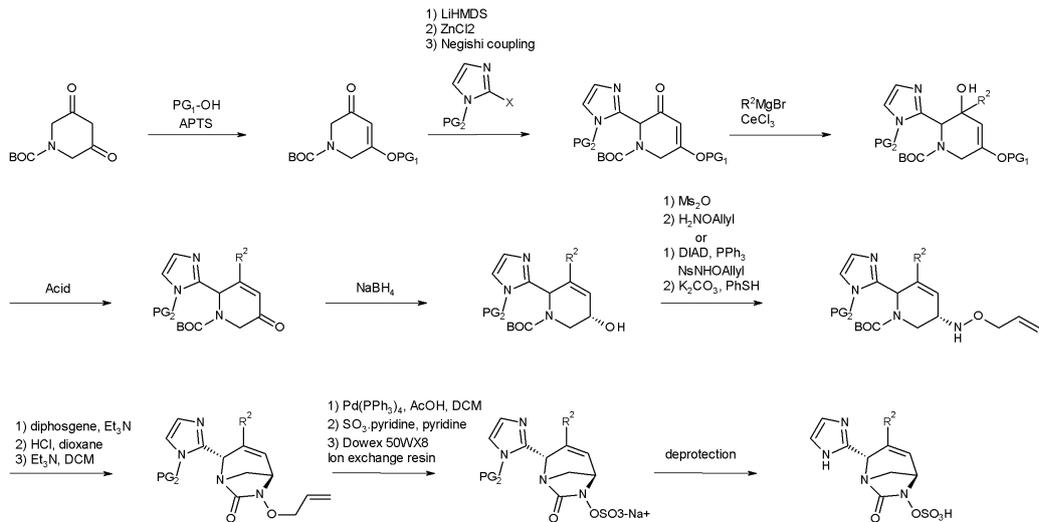
[0276]

도식 10b - R1 = -CH₂NH₂인 경우



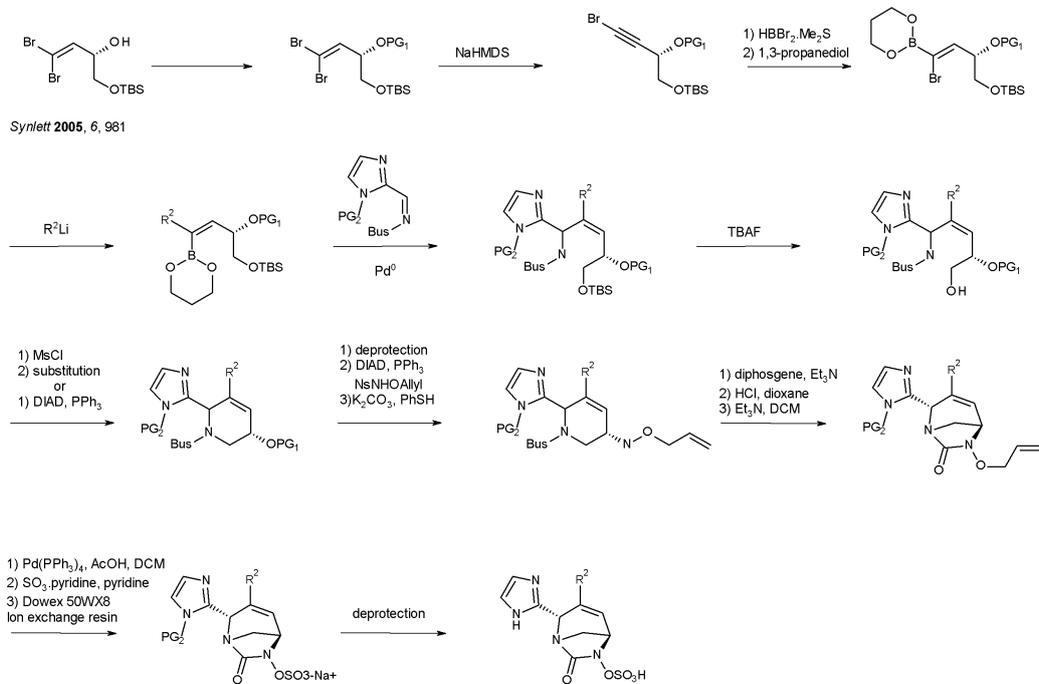
[0277]

[0278] 도식 11a - R1= 헤테로사이클린 경우



[0279]

[0280] 도식 11b - R1= 헤테로사이클린 경우



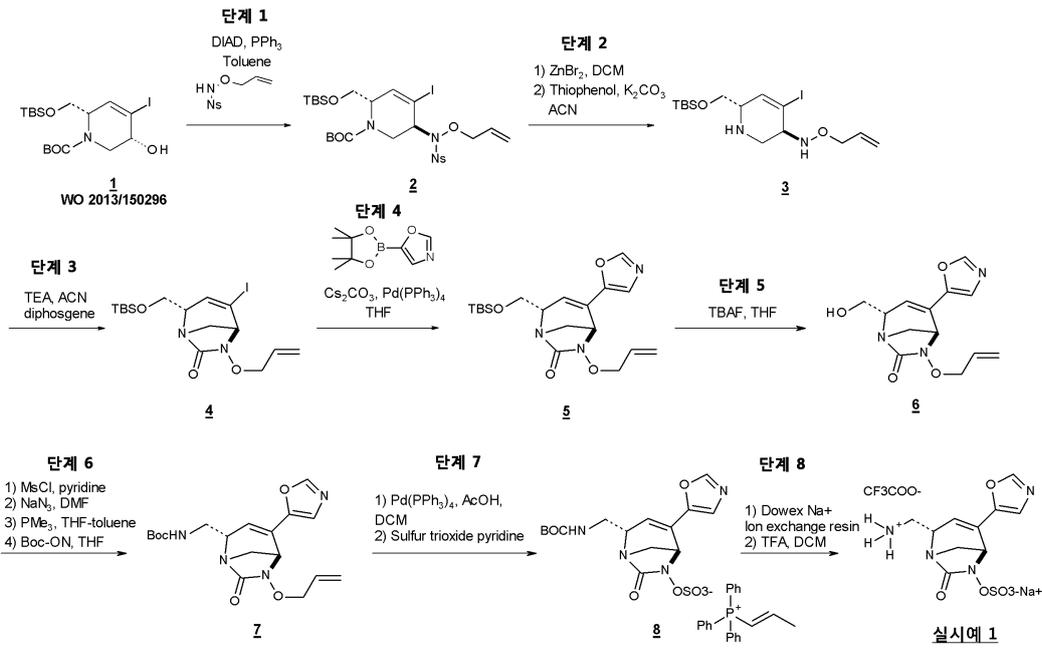
[0281]

[0282] 실시예

[0283] 하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위해 제공되며, 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0284] 첫 번째 부분은 화합물 (중간체 및 최종 화합물)의 제조를 나타내는 반면 두 번째 부분은 본 발명에 따른 화합물의 항균 활성 평가를 설명한다.

[0285] 실시예 1: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [트랜스-2-(아자니움일메틸)-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트의 합성



[0286]

[0287]

1 단계: 중간체 *tert*-부틸 트랜스-3-[알릴옥시-(2-니트로페닐)설포닐-아미노]-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트 (2)의 제조

[0288]

실온(rt)에서 톨루엔 (170 mL)에 *tert*-부틸 시스-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-4-아이오도-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트 (WO 2013/150296에 따라 제조된, 1) (12.05 g, 25.67 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (8.08 g, 30.80 mmol), *N*-(알릴옥시)-2-니트로벤젠설포나미드 (6.63 g, 25.67 mmol) 및 DIAD (6.06 mL, 30.80 mmol)가 추가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 밤사이에 교반되었으며 진공에서 농축되었다. 상기 조생성물(crude)은 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 100/0 내지 85/15)로 정제되어 *tert*-부틸 트랜스-3-[알릴옥시-(2-니트로페닐)설포닐-아미노]-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트 (2) (17.0 g, 23.95 mmol, 93%)를 수득하였다.

[0289]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): *d* (ppm) 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 3.16-3.75 (m, 3H), 3.93-4.78 (m, 5H), 5.12-5.38 (m, 2H), 5.68-5.89 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.69-7.84 (m, 2H), 8.06-8.19 (m, 1H).

[0290]

2 단계: 중간체 트랜스-*N*-알릴옥시-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-3-아민 (3)의 제조

[0291]

DCM (177 mL)에서 *tert*-부틸 트랜스-3-[알릴옥시-(2-니트로페닐)설포닐-아미노]-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트 (2) (17.0 g, 23.95 mmol)의 용액에 ZnBr₂ (16.2 g, 71.86 mmol)가 추가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 밤사이에 교반되었고 그 다음 DCM으로 희석되었으며, 잇따라 포화액 및 염수(brine)로 세척되었다. 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고 진공에서 농축되었다. 상기 조생성물은 ACN (177 mL)으로 희석되었다. K₂CO₃ (16.6 g, 119.77 mmol)가 추가되었으며, 그 다음 티오펜올 (12.3 mL, 119.77 mmol)이 뒤따랐다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었으며 진공에서 농축되었다. DCM이 추가되었으며, 결과하는 고체는 여과에 의해 제거되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다. 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH 100/0 내지 90/10)로 정제되어 트랜스-*N*-알릴옥시-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-3-아민 (3) (7.99 g, 18.83 mmol, 78%)을 수득하였다.

[0292]

MS *m/z* ([M+H]⁺) 425.

[0293]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.82 (bs, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 4.22 (dq, *J* = 6.0, 1.2

Hz, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.88-5.35 (m, 2H), 6.53-6.56 (m, 1H).

[0294] 3 단계: 중간체 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (4)의 제조

[0295] 불활성 분위기 하에서 0° C에서 무수 ACN (980 mL) 내 트랜스-*N*-알릴옥시-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-3-아민 (3) (7.99 g, 18.83 mmol)의 용액에 TEA (10.56 mL, 75.31 mmol)가 추가되었다. 무수 ACN (20 mL) 내 디포스진(diphosgene) (1.14 mL, 9.41 mmol)의 용액에 5시간에 걸쳐 한 방울씩 추가되었다. 상기 첨가가 끝나면, 상기 반응 혼합물은 실온으로 도달하도록 3일 동안 교반된다. H₂O가 추가되었으며 상기 반응 혼합물은 EtOAc로 추출되었다. 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고, 진공에서 증발되었다. 상기 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 100/0 내지 80/20)로 정제되어 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (4) (7.25 g, 16.10 mmol, 85%)을 수득하였다.

[0296] MS *m/z* ([M+H]⁺) 451.

[0297] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.19 (dd, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H), 5.28-5.34 (m, 1H), 5.34-5.43 (m, 1H), 5.97-6.12 (m, 1H), 6.37-6.41 (m, 1H).

[0298] 4 단계: 중간체 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (5)의 제조

[0299] 봉인된 플라스크에서, 무수 THF (100 mL) 내 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-아이오도-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (4) (5.20 g, 11.55 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,2,3-다이옥사보로란-2-일)옥사졸 (2.70 g, 13.86 mmol) 및 CsCO₃ (7.52 g, 23.09 mmol)의 혼합물이 5분 동안 아르곤 하에서 진공으로 되었으며 Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0.35 mmol)가 추가되었다. 상기 혼합물은 밤사이 60° C에서 가열되었다. H₂O가 추가되었으며 상기 혼합물은 EtOAc로 추출되었다. 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고 진공에서 농축되었다. 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 100/0 내지 70/30)로 정제되었으며, 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (5) (3.64 g, 9.30 mmol, 80%)을 수득하였다.

[0300] MS *m/z* ([M+H]⁺) 392.

[0301] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 0.07 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.37 (dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.87-4.06 (m, 3H), 4.11-4.14 (m, 1H), 4.33-4.50 (m, 2H), 5.27-5.40 (m, 2H), 5.92-6.08 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

[0302] 5 단계: 중간체 트랜스-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (6)의 제조

[0303] 0° C에서 THF (45 mL) 내 트랜스-6-알릴옥시-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (5) (3.64 g, 9.30 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플로라이드 (테트라하이드로푸란 내 1M) (13.9 mL, 13.94 mmol)이 추가되었다. 상기 반응 혼합물은 1시간 동안 0° C에서 교반되었으며 진공에서 농축되었다. 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (EtOAc 100%)로 정제되었으며, 트랜스-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (6) (1.53 g, 5.52 mmol, 57%)을 수득하였다.

[0304] MS *m/z* ([M+H]⁺) 278.

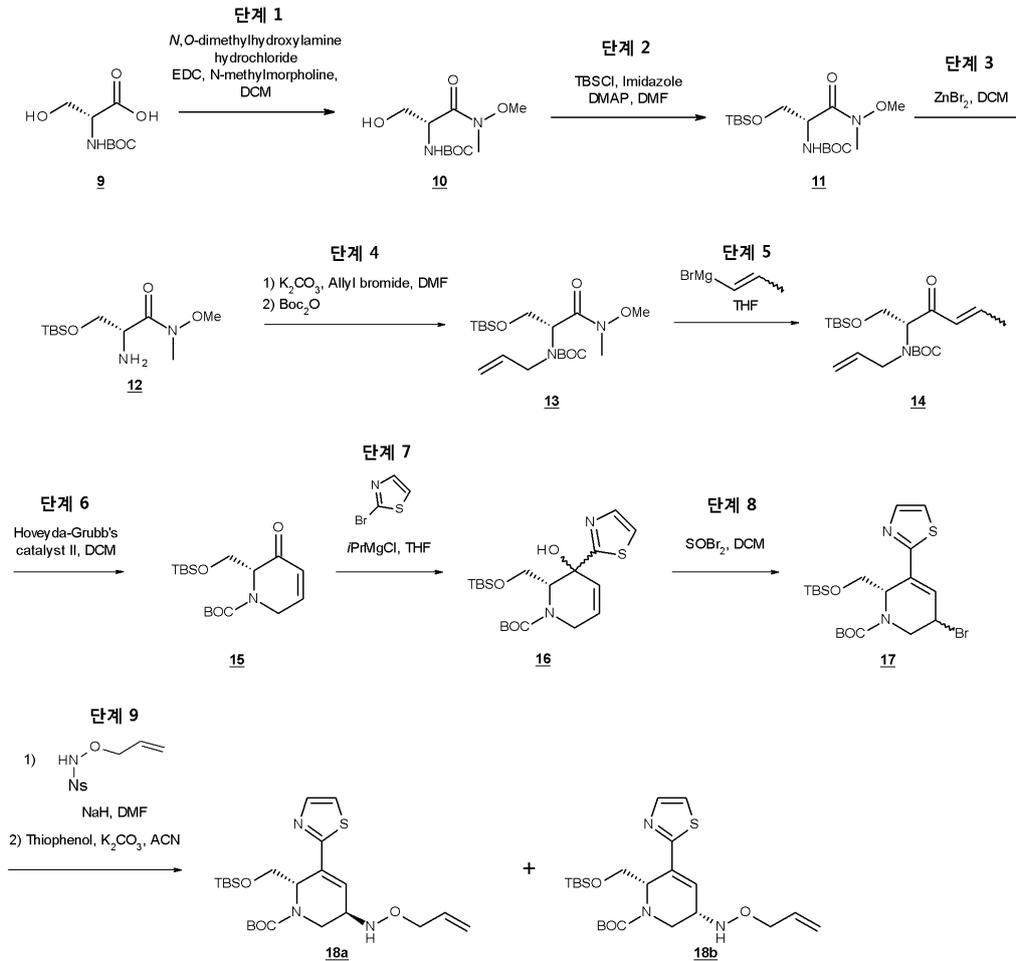
[0305] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 3.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.69-3.87 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.36-4.50 (m, 2H), 5.28-5.39 (m, 3H), 5.94-6.06 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

- [0306] 6 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (7)의 제조
- [0307] 피리딘 (17 mL) 내 (*트랜스*-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (6) (1.53 g, 5.52 mmol)의 용액이 0° C까지 냉각되었다. 메탄설포닐클로라이드 (0.67 mL, 8.61 mmol)가 추가되었으며, 상기 반응 혼합물이 2시간 동안 동일 온도에서 교반되었다. 진공에서 농축된 후에, 조생성물은 DCM에서 용해되었으며, 잇따라 1 N HCl 용액 및 염수로 세척되었다. 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고 진공에서 증발되었다. 조생성물은 DMF (29 mL)에 용해되었으며 그리고 NaN₃ (1.79 g, 27.59 mmol)가 추가되었다. 상기 반응 혼합물은 밤사이 65° C로 가열되었으며 진공에서 농축되었다. H₂O이 상기 조생성물에 추가되었으며, 이는 EtOAc로 추출되었다. 유기층은 염수로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었으며 진공에서 농축되었다. 조생성물은 THF 및 톨루엔 (16.7 mL/16.7 mL)의 혼합물에 용해되었으며, 트리메틸포스핀 (테트라하이드로푸란 내 1M) (8.28 mL, 8.28 mmol)가 0° C에서 추가되었다. 실온에서 1시간 교반 후, 상기 혼합물은 0° C까지 냉각되었고 THF (11 mL) 내 2-(Boc-옥시이미노)-2-페닐아세트나이트릴 (2.04 g, 8.28 mmol)의 용액이 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었으며 진공에서 농축되었다. 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 95/5 내지 0/100)로 정제되었으며, *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (7) (440 mg, 1.17 mmol, 21%)를 수득하였다.
- [0308] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 1.45 (s, 9H), 3.11-3.30 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.33-4.50 (m, 2H), 4.99-5.12 (m, 1H), 5.28-5.41 (m, 2H), 5.92-6.07 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).
- [0309] MS *m/z* ([M+H]⁺) 377.
- [0310] 7 단계: 중간체 트리페닐-[(*E*)-프로프-1-에닐]포스포늄 [[*트랜스*-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (8)의 제조
- [0311] 무수 DCM (13 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (7) (440 mg, 1.17 mmol) 및 빙초산 (134 μL, 2.34 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (675 mg, 0.58 mmol)가 한 번에 추가되었다. 2시간 교반 후, 건조 피리딘 (15 mL) 내 설페 트리옥사이드 피리딘 복합체 (753 mg, 4.73 mmol)의 용액에 추가되었고, 결과하는 혼합물은 밤사이 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축되었고, DCM으로 희석되었으며 그리고 여과되었다. 그 여과물은 진공에서 농축되었다. 조생성물 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤 97/3 내지 20/80)로 정제되었으며 트리페닐-[(*E*)-프로프-1-에닐]포스포늄 [[*트랜스*-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (8) (560 mg, 0.78 mmol, 67%)를 수득하였다.
- [0312] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 1.45 (s, 9H), 2.23-2.28 (m, 3H), 3.07-3.31 (m, 2H), 3.46-3.67 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.77 (bs, 1H), 5.10-5.27 (m, 1H), 5.85 (bs, 1H), 6.52-6.70 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 7.60-7.82 (m, 1H).
- [0313] 8 단계: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 [[*트랜스*-2-(아자늄일메틸)-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 1)의 제조
- [0314] H₂O/THF 7/3 (1 mL)의 혼합물에 용해된 트리페닐-[(*E*)-프로프-1-에닐]포스포늄 [[*트랜스*-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (8) (560 mg, 0.78 mmol)의 용액이 Dowex 소듐 형(form) 칼럼 (2N NaOH의 수용액으로 저장되고 중성 pH까지 H₂O로 세척된 하이드로젠 형(form) Dowex® 50WX8) 상에 적용되었다. 목적하는 화합물을 함유하는 분획이 결합되었고 진공에서 농축되었다. 상기 생성물은 ACN에 용해되었고, 잔류하는 침전물은 여과되어 제거되었다. 그 여과물은 진공에서 농축되었다. 조생성물은 DCM (28 mL)에 용해되었으며, 0° C로 냉각되었고, 트리플루오로아세트산 (18.5 mL)이 한 방울씩 추가되었다. 동일 온도에서 1시간 교반 후, 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축되었고, 최소량의 H₂O에 용해되었으며, 냉각되었으며 동결건조되어 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 [[*트랜스*-2-(아자늄일메틸)-4-

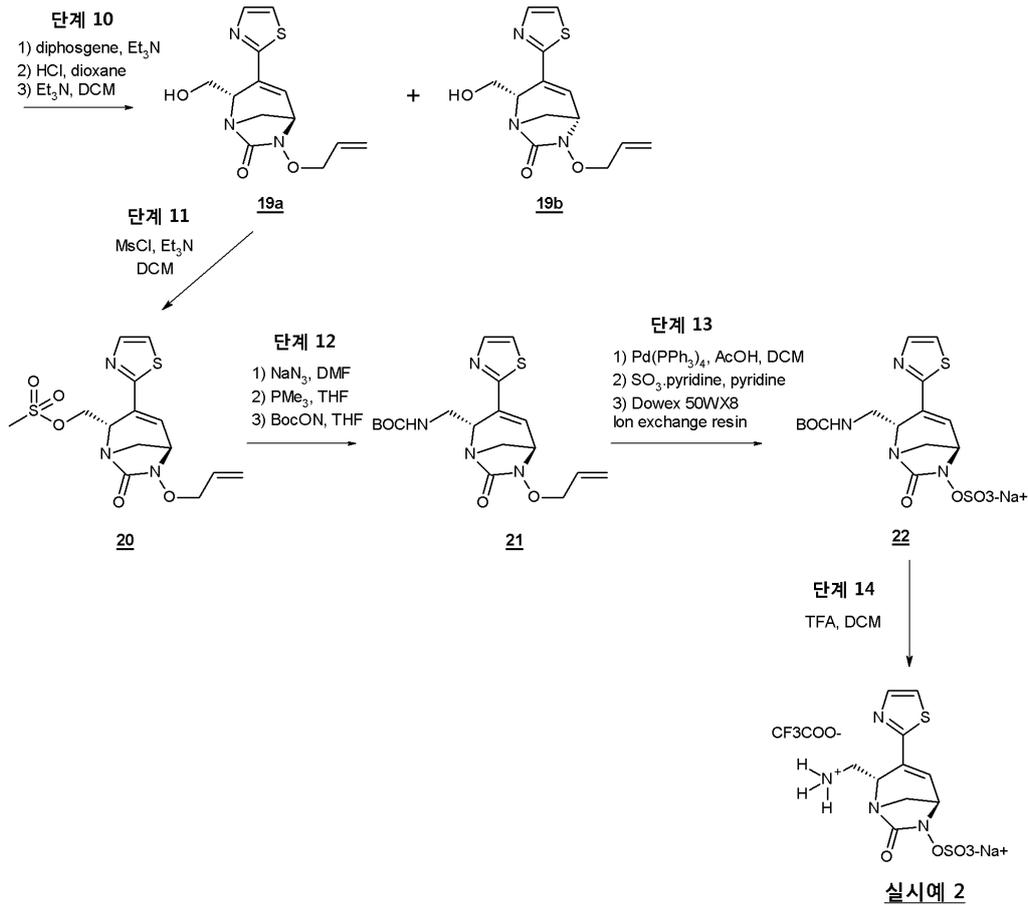
옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 1) (350 mg, 0.77 mmol, 99%)를 수득하였다.

[0315] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : d (ppm) 3.10-3.26 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.09 (bs, 3H), 8.42 (s, 1H).

[0316] 실시예 2: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [(2S,5R)-2-(아자늄일메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트의 합성



[0317]



[0318]

[0319] 1 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-(하이드록시메틸)-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (10)의 제조

[0320] 15° C에서 무수 DCM (100 mL) 내 Boc-D-Ser-OH (9) (5 g, 24.37 mmol)의 용액에 *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.54 g, 26.07 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (2.87 mL, 26.07 mmol)이 추가되었다. *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (5.00 g, 26.07 mmol)가 그 다음 20분 동안 소량 (5번 (portion)) 추가되었다. 상기 혼합물은 -15° C에서 40 min 동안 교반되었다. 1M HCl 용액 (50 mL)이 추가되었다. 상기 혼합물은 DCM (2 x 25 mL)로 추출되었다. 유기층은 NaHCO₃ (50 mL)의 포화 용액, H₂O (50 mL)로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되어 흰색 고체로서 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-(하이드록시메틸)-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (10) (5.42 g, 21.83 mmol, 89%)를 수득하였다.

[0321] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *d* 1.44 (s, 9H), 2.65 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.62-3.97 (m, 5H), 4.79 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

[0322] 2 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (11)의 제조

[0323] 실온에서 무수 DMF (17 mL) 내 화합물 (10) (5.42 g, 21.8 mmol), 이미다졸 (4.46 g, 65.5 mmol) 및 DMAP (133 mg, 1.1 mmol)의 용액에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (3.95 g, 26.2 mmol)가 한 번에 추가되었다. 상기 혼합물은 2시간 동안 교반되었으며 그 다음 H₂O (50 mL)에 부어졌다. 수성층은 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출되었다. 유기층은 1 M HCl (50 mL), 염수 (40 mL)로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 100/0 내지 50/50)로 정제되어 무색의 오일로서 *tert*-부틸 *N*-[(1*R*)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (11) (7.09 g, 19.5 mmol, 89%)를 수득하였다.

- [0324] MS m/z ($[M+Na]^+$) 385, ($[M+H]^+$) 363.
- [0325] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.64-3.94 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).
- [0326] 3 단계: 중간체 (2R)-2-아미노-3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-N-메톡시-N-메틸-프로판아미드 (12)의 제조
- [0327] DCM (37 mL) 내 화합물 (11) (4.60 g, 12.69 mmol) 및 $ZnBr_2$ (5.71 g, 25.38 mmol)의 용액이 실온에서 2시간 30분 동안 교반되었다. 2M NaOH 용액 (25 mL)이 추가되었으며, 그 다음 H_2O (25 mL)가 추가되었다. 상기 현탁액은 여과되었다. 상기 고체는 H_2O 및 DCM으로 세척되었다. 상기 여과물은 DCM으로 추출되었다. 유기층은 염수로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되어 무색의 오일로서 (2R)-2-아미노-3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-N-메톡시-N-메틸-프로판아미드 (12) (3.17 g, 12.08 mmol, 96%)를 수득하였다.
- [0328] MS m/z ($[2M+H]^+$) 525, ($[M+H]^+$) 263.
- [0329] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.71 (bs, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H).
- [0330] 4 단계: 중간체 *tert*-부틸 N-알릴-N-[(1R)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (13)의 제조
- [0331] 0° C 에서 무수 DMF (24 mL) 내 화합물 (12) (3.17 g, 12.08 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.34 g, 24.16 mmol)가 추가되었다. 상기 혼합물은 알릴 브로마이드 (1.15 mL, 13.29 mmol)를 추가하기 전에 20분 동안 상기 온도에서 교반되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 1시간 동안 교반되었으며, 그 다음 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트 (3.95 g, 18.12 mmol)가 추가되었으며, 그 혼합물은 밤 사이 실온으로 유지되었다. H_2O (50 mL)가 추가되었다. 상기 혼합물은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 상기 유기층은 염수 (40 mL)로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc : 90/10)로 정제되었으며 무색 오일로서 *tert*-부틸 N-알릴-N-[(1R)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-[메톡시(메틸)아미노]-2-옥소-에틸]카바메이트 (13) (2.06 g, 5.11 mmol, 42%)를 수득하였다.
- [0332] MS m/z ($[M+Na]^+$) 425, ($[M+H]^+$) 403.
- [0333] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.38-1.60 (m, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78-4.07 (m, 4H), 4.87-5.40 (m, 3H), 5.68-5.96 (m, 1H).
- [0334] 5 단계: 중간체 *tert*-부틸 N-알릴-N-[(1R)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-옥소-펜트-3-에닐]카바메이트 (14)의 제조
- [0335] 무수 THF (5 mL) 내 화합물 (13) (1.84 g, 4.57 mmol)의 용액이 질소 분위기 하에서 0° C에서 THF (18.3 mL, 9.14 mmol) 내 프로펜-1-일마그네슘 브로마이드 용액 0.5M에 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 20분 동안 0° C에서 교반되었다. H_2O (15 mL) 및 NH_4Cl (15 mL)의 포화 용액이 추가되었다. 상기 혼합물은 *tert*-부틸 메틸 에터 (2 x 20 mL)로 추출되었다. 그 유기층은 1M HCl (20 mL)로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되어 추가적인 정제 없이 사용되는, *tert*-부틸 N-알릴-N-[(1R)-1-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-2-옥소-펜트-3-에닐]카바메이트 (14) (1.70 g, 4.43 mmol, 97%)를 수득하였다.
- [0336] MS m/z ($[M+Na]^+$) 406.
- [0337] 6 단계: 중간체 *tert*-부틸 (2R)-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-옥소-2,6-디하이드로피리딘-1-카복실레이트 (15)의 제조
- [0338] DCM 내 화합물 (14) (2.48 g, 6.47 mmol) 및 (1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리텐)디클로로

(*o*-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄 (203 mg, 0.32 mmol) 용액이 1시간 동안 환류되었다. 상기 혼합물은 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc: 100/0 내지 95/5)로 정제되었으며 녹색 고체로서 *tert*-부틸 (2*R*)-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-옥소-2,6-디하이드로피리딘-1-카복실레이트 (15) (2.07 g, 6.06 mmol, 93%)을 수득하였다.

[0339] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.47 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 3.70-4.19 (m, 3H), 4.38-4.75 (m, 2H), 6.18 (d, $J = 10.3$, 1H), 6.82-7.08 (m, 1H).

[0340] 7 단계: 중간체 *tert*-부틸 (2*R*)-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-3-티아졸-2-일-2,6-디하이드로피리딘-1-카복실레이트 (16)의 제조

[0341] 0° C에서 질소 분위기 하에서 무수 THF (12 mL) 내 2-브로모티아졸 (1.09 mL, 12.12 mmol) 용액에 THF (6.06 mL, 12.12 mmol) 내 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액 2.0 M이 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 20분 동안 0° C에서 교반되었으며 그 다음 무수 THF (6 mL) 내 화합물 (15) (2.07 g, 6.06 mmol) 용액이 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 45분 동안 실온에서 교반되었다. H_2O (15 mL) 및 NH_4Cl (15 mL)의 포화 용액이 추가되었다. 상기 층들이 분리되었다. 수성층은 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출되었다. 결합된 유기층은 염수(20 mL)로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc: 80/20 내지 40/60)로 정제되었으며, 갈색 오일로서 *tert*-부틸 (2*R*)-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-3-티아졸-2-일-2,6-디하이드로피리딘-1-카복실레이트 (16) (1.77 g, 4.15 mmol, 68%)을 수득하였다.

[0342] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 427.

[0343] 8 단계: 중간체 *tert*-부틸 (6*S*)-3-브로모-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-2*H*피리딘-1-카복실레이트 (17)의 제조

[0344] 티오닐 브로마이드 (0.36 mL, 4.56 mmol)가 한 방울씩 TEA (0.64 mL, 4.56 mmol) 및 무수 DCM (18 mL)내 화합물 (16) (1.77 g, 4.15 mmol)의 용액에 0° C에서 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 20분 동안 교반되었고 그 다음 얼음 및 H_2O (50 mL)의 혼합물에 부어졌다. 층이 분리되었다. 그 수성층은 DCM (2 x 20 mL)으로 추출되었다. 결합된 유기 층은 염수 (20 mL)로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되어 추가적인 정제 없이 사용되는, 갈색 오일로서 *tert*-부틸 (6*S*)-3-브로모-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-2*H*피리딘-1-카복실레이트 (17) (1.98 g, 4.04 mmol, 97%)을 수득하였다.

[0345] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -0.26 - -0.05 (m, 6H), 0.63-0.89 (m, 9H), 1.47-1.53 (m, 9H), 3.78-4.19 (m, 3H), 4.38-4.90 (m, 2H), 5.15-5.56 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H).

[0346] 9 단계: 중간체 *tert*-부틸 (3*R*, 6*S*)-3-(알릴옥시아미노)-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-2*H*피리딘-1-카복실레이트 (18a) 및 *tert*-부틸 (3*S*, 6*S*)-3-(알릴옥시아미노)-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-티아졸-2-일-3,6-디하이드로-2*H*피리딘-1-카복실레이트 (18b)의 제조

[0347] 질소 분위기 하에서 0° C에서 무수 DMF (6 mL) 중 오일 내 (202 mg, 5.06 mmol) NaH 60%의 현탁액에 *N*-알릴옥시-2-니트로-벤젠설포아미드(1.31 g, 5.07 mmol)가 한 번에 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 15분 동안 교반되었으며, 그 다음 무수 DMF (6 mL) 내 화합물 (17) (1.98 g, 4.04 mmol)의 용액이 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 90분 동안 교반되었으며, 그 다음 H_2O (20 mL)이 추가되었다. 상기 혼합물은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었다. 유기층은 염수 (20 mL)로 세척되었으며, Na_2SO_4 로 건조되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (디클로로메테인)로 정제되었다. 노실화된(nosylated) 중간체를 함유하는 분획이 결합되었으며, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 ACN (30 mL)에 용해되었으며, 그리고 K_2CO_3 (2.92 g, 21.14 mmol) 및 티오페놀 (2.17 mL, 21.14 mmol)이 추가되었다. 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었으며, 그 다음 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (20 mL)에 용해되었으며, NaOH 2.0 M 용액 (20 mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었으며, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (디클로로메테인/EtOAc: 100/0 내지 80/20)로 정제되었으며 화합물 (18b) (713 mg, 1.48 mmol) 및 (18b) / (18a)의 혼합물 (30/70) (868 mg, 1.80 mmol) (수율 : 81%)을 수득하였다.

- [0348] MS m/z ($[M+H]^+$) 482.
- [0349] (18a) (3*R*, 6*S*):
- [0350] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.30 - -0.03 (m, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.44 및 3.52 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 2H), 4.18-4.34 (m, 2H), 4.47 및 4.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.10-5.43 (m, 3H), 5.89-6.01 (m, 1H), 6.53 및 6.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 및 7.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 및 7.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H).
- [0351] (18b) (3*S*, 6*S*):
- [0352] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.18- -0.08 (m, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.17 및 3.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.77-4.07 (m, 3H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.30 및 4.51 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 5.15-5.51 (m, 4H), 5.89-6.02 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).
- [0353] 10 단계: 중간체 (2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (19a) 및 (2*S*,5*S*)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (19b)의 제조
- [0354] 질소 하 0° C에서 무수 DCM (9 mL) 내 화합물 (18b/18a) (868 mg, 1.80 mmol)의 시스/트랜스 혼합물 (30/70)의 용액에 TEA (0.50 mL, 3.60 mmol) 및 디포스젠 (0.283 mL, 2.34 mmol)이 추가되었다. 상기 혼합물은 30분 동안 0° C에서 교반되었으며, DCM (10 mL)로 희석되었고 염수 (10 mL)로 세척되었다. 상기 유기층은 Na_2SO_4 로 건조되었고 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 무수 디옥세인 (2 mL)에 용해되었으며, 그리고 디옥세인 (9 mL) 내 4 M HCl 용액에 한 방울씩 추가되었다. 그 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었으며 진공에서 농축되었다. 잔류물은 0° C 에서 냉각된 무수 디클로로메테인 (18 mL)에 용해되었으며 트리에틸아민 (1.0 mL, 7.21 mmol)이 추가되었다. 그 혼합물은 15분 동안 실온에서 교반되었으며, 그 다음 염수 (10 mL)로 세척되었다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조되었으며 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc: 80/20 내지 40/60)로 정제되었으며 (2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (19a) (290 mg, 0.99 mmol) 및 (2*S*,5*S*)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (19b) (115 mg, 0.39 mmol) (수율 : 76%)을 수득하였다.
- [0355] MS m/z ($[M+H]^+$) 294.
- [0356] (19a) (3*R*, 6*S*):
- [0357] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23-3.43 (m, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 5.29 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.85-6.10 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3, 1H).
- [0358] (19b) (3*S*, 6*S*):
- [0359] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 4.00 - 4.17 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.86-5.03 (m, 2H), 5.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.84-6.03 (m, 1H), 6.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H).
- [0360] 11 단계: 중간체 [(2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸 메탄설포네이트 (20)의 제조
- [0361] 질소 분위기 하 0° C에서 무수 DCM (3 mL) 내 화합물 (19a) (290 mg, 0.989 mmol)의 용액에 TEA (0.200 mL, 1.43 mmol) 및 MsCl (92 μL , 1.18 mmol)이 연속적으로 추가되었다. 그 혼합물은 0° C에서 교반되었다. H_2O (5 mL)가 추가되었다. 층이 분리되었다. 수성층은 DCM (2 x 5 mL)으로 추출되었다. 결합된 유기층은 NaHCO_3 (10

mL)의 포화 용액으로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고, 진공에서 농축되어 흰색 고체로서 [(2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸 메탄설포네이트 (20) (337 mg, 0.907 mmol, 92%)을 수득하였다.

[0362] MS *m/z* ([M+H]⁺) 372.

[0363] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) *d* 3.00 (s, 3H), 3.40 (ddd, *J* = 11.4, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.4, 0.8 Hz, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.34-4.52 (m, 2H), 4.85 (s, 3H), 5.27-5.41 (m, 2H), 5.93-6.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

[0364] 12 단계: 중간체 *터트*-부틸 *N*-[[*(2S,5R)*-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (21)의 제조

[0365] 무수 DMF (3.4 mL) 내 화합물 (20) (337 mg, 0.907 mmol) 및 NaN₃ (295 mg, 4.54 mmol)의 혼합물이 20 시간 동안 65° C에서 교반되었다. 그 혼합물은 H₂O (10 mL)에 부어졌으며 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출되었다. 유기층은 염수 (10 mL)로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고, 진공에서 농축되었다. 잔류물은 무수 THF (3 mL) 및 무수 톨루엔 (3mL)에 용해되었고, 질소 분위기 하 0° C에서 냉각되었다. THF (1.36 mL, 1.36 mmol) 내 트리메틸포스파인 용액 1M이 한 방울씩 추가되었으며, 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 그 혼합물은 0° C로 냉각되었으며 무수 THF (2 mL) 내 2-(Boc-옥시이미노)-2-페닐아세트나이트릴 (335 mg, 1.36 mmol)의 용액이 추가되었다. 그 혼합물은 3시간 동안 실온에서 교반되었다. H₂O (10 mL)가 추가되었으며, 층이 분리되었다. 수성층은 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 결합된 유기층은 염수 (10 mL)로 세척되었으며, Na₂SO₄로 건조되었고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc: 70/30 내지 0/100)로 정제되었으며, 그 다음 분취 TLC (사이클로헥산/EtOAc : 50/50)로 정제되어 흰색 고체로서 *터트*-부틸 *N*-[[*(2S,5R)*-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (21) (115 mg, 0.292 mmol, 32%)을 수득하였다.

[0366] MS *m/z* ([M+H]⁺) 393.

[0367] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) *d* 1.44 (s, 9H), 3.18-3.42 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.33-4.51 (m, 2H), 4.61 (ddd, *J* = 11.0, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.25-5.42 (m, 2H), 5.92-6.11 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H).

[0368] 13 단계: 중간체 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[(*터트*-부톡시카보닐아미노)메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (22)의 제조

[0369] 질소 분위기 하에서 무수 DCM (1 mL) 내 화합물 (21) (115 mg, 0.293 mmol)의 AcOH (34 μL, 0.586 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (169 mg, 0.146 mmol)이 연속적으로 추가되었다. 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었으며, 그 다음 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤: 100/0 내지 0/100)로 정제되어 기대된 중간체 및 트리페닐포스파인 옥사이드의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물은 피리딘 (2 mL)에 용해되었으며, 설페이트 트리옥사이드 트리메틸아민 복합체 (417 mg, 3.00 mmol)가 추가되었다. 혼합물은 밤사이에 실온에서 교반되었으며, 그 다음 진공에서 농축되었다. DCM (5 mL)이 잔류물에 추가되었으며, 침전물이 여과되었다. 상기 여과물은 농축되었고, 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤: 60/40 내지 0/100)로 정제되었다. 상기 기대된 중간체를 함유하는 분획이 결합되었으며, 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 H₂O (1 mL) 내에 용해되었고 이온 교환 (Dowex 소듐 형성 칼럼) 후에 흰색 고체로서 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[(*터트*-부톡시카보닐아미노)메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (22) (38 mg, 0.083 mmol, 29%)로 전환되었다.

[0370] MS *m/z* ([M+H]⁺) 433.

[0371] MS *m/z* ([M-H]⁻) 431.

[0372] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.39 (s, 9H), 3.34-3.68 (m, 5H), 4.43-4.54 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H).

[0373] 14 단계: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 [(2*S*,5*R*)-2-(아자늄일메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 2)의 제조

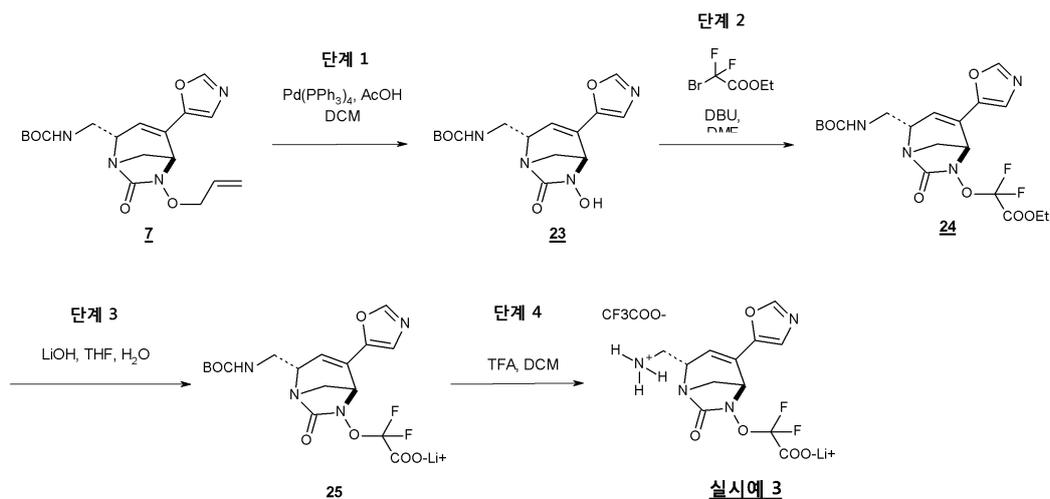
[0374] 무수 DCM (0.67 mL) 내 화합물 (22) (38 mg, 0.083 mmol)의 용액이 DCM (1 mL) 및 TFA (1 mL)의 혼합물에 0° C에서 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 30분 동안 교반되었으며 그 다음 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 DCM (3 mL)으로 세 번 공동-증발(co-evaporated)되었다. 잔류물은 H_2O (2 mL)에 용해되었으며 감압 동결 건조되어 흰색 고체로서 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 이중염(disalt)의 [(2*S*,5*R*)-2-(아자늄일메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 2) (35 mg, 0.074 mmol, 89%)를 수득하였다.

[0375] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 333.

[0376] MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 331.

[0377] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.36 (dd, $J = 13.8, 11.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 11.4, 3.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

[0378] 실시예 3: 리튬 및 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 [트랜스-2-(아자늄일메틸)-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세트레이트의 합성



[0379]

[0380] 1 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[트랜스-6-하이드록시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (23)의 제조

[0381] 무수 DCM (5.3 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-[[트랜스-6-알릴옥시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (7) (200 mg, 0.53 mmol) 및 빙초산 (49 μL , 0.85 mmol)의 용액에 소량의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (307 mg, 0.27 mmol)가 추가되었다. 상기 혼합물은 30분 동안 실온에서 교반되었으며 아르곤 흐름 하에서 농축되었다. 그 조성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (석유 에터/아세톤 100/0 내지 40/60)로 정제되어 *tert*-부틸 *N*-[트랜스-6-하이드록시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (23) (176 mg, 0.52 mmol, 90.5%)을 수득하였다.

[0382] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 337.

[0383] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.2/ 2.6$ Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.15-4.16 (m, 1H), 5.10-5.11 (m,

1H), 5.97-5.98 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

[0384] 2 단계: 중간체 에틸 2-[트랜스-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (24)의 제조

[0385] *tert*-부틸
N-[트랜스-6-하이드록시-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (23) (161.5 mg, 0.48 mmol)가 -20 ° C에서 DBU (80 μL, 0.53 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (308 μL, 2.40 mmol)와 함께 DMF (5.30 mL) 내 가용화되었다. 상기 반응은 -20° C에서 1시간 15 동안 교반되었다. 물이 추가되었으며, 상기 혼합물은 EtOAc로 두 번 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (석유 에터 / 아세톤 100/0 내지 60/40)로 정제되어 에틸 2-[트랜스-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트를 수득하였다.

[0386] (24) (179 mg, 0.39 mmol, 81%).

[0387] MS *m/z* ([M+H]⁺) 459.

[0388] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): *d* (ppm) 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H), 5.0-5.01 (bs, 1H), 6.05-6.06 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

[0389] 3 단계: 중간체 트랜스-2-[2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (25)의 리튬 염의 제조

[0390] 에틸 2-[트랜스-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (24) (79 mg, 0.17 mmol)가 THF (1 mL) 및 물 (0.31 mL) 내 0 ° C에서 가용화되었다. 1N LiOH (215 μL, 0.21 mmol)의 용액이 그 다음 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 0 ° C에서 30분 동안 교반되었다. 그 반응 혼합물은 0.1N HCl (~ 50 μL)로 산성화되었으며, THF를 제거하기 위해 농축되었다. 그 결과하는 수성층은 동결되었으며, 동결 건조되었다. 결과하는 염은 Et₂O로 습제 정제되었으며 흰색 고체로서 리튬 트랜스-2-[2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (25) (60 mg, 0.14 mmol, 80%)를 수득하였다.

[0391] MS *m/z* ([M+H]⁺) 431.

[0392] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): *d* (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 1H), 6.0-6.01 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

[0393] 4 단계: 리튬 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [트랜스-2-(아자늄일메틸)-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (실시예 3)의 제조

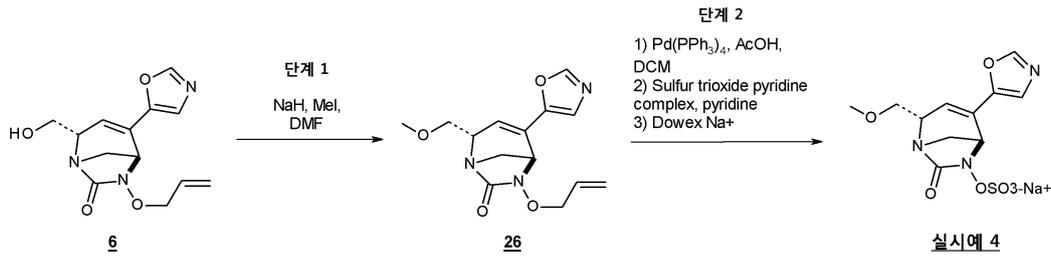
[0394] 0° C에서 TFA (6.6 μL)가 천천히 무수 DCM (1 mL) 내 화합물 (25) (25 mg, 0.057 mmol)의 용액에 추가되었다. 2시간 후에 0° C에서 과량의 TFA (600 μL)가 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 1시간 이상 교반되었고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 H₂O (100 μL)에 용해되었고 동결 건조되어 리튬 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [트랜스-2-(아자늄일메틸)-4-옥사졸-5-일-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일]옥시]-2,2-디플루오로-아세테이트 (실시예 3) (26 mg, 0.057 mmol, 100%)을 수득하였다.

[0395] MS *m/z* ([M+H]⁺) 331.

[0396] MS *m/z* ([M-H]⁻) 329.

[0397] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) *d* 3.22-3.63 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 6.11-6.12 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.06 (bs, 3H), 8.44 (s, 1H).

[0398] 실시예 4: 소듐 [트랜스-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온] 설페이트의 합성



[0399]

[0400] 1 단계: 중간체 트랜스-6-알릴옥시-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (26)의 제조

[0401] 무수 DMF (1.5 mL) 내 트랜스-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (6) (140 mg, 0.50 mmol)의 용액이 0° C까지 냉각되었다. 오일 (24 mg, 0.61 mmol)내 60% NaH가 뒤따르는 아이오도메탄 (94 μL, 1.51 mmol)이 추가되었고, 그 반응 혼합물은 0° C에서 15분 동안 교반되었다. 물 (2 mL)가 조심스럽게 추가되었고, 그 혼합물은 EtOAc (2 x 3 mL)로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조되었으며, 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 100/0 내지 20/80)로 정제되어 트랜스-6-알릴옥시-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (26) (60 mg, 0.21 mmol, 41%)을 수득하였다.

[0402] MS *m/z* ([M+H]⁺) 292.

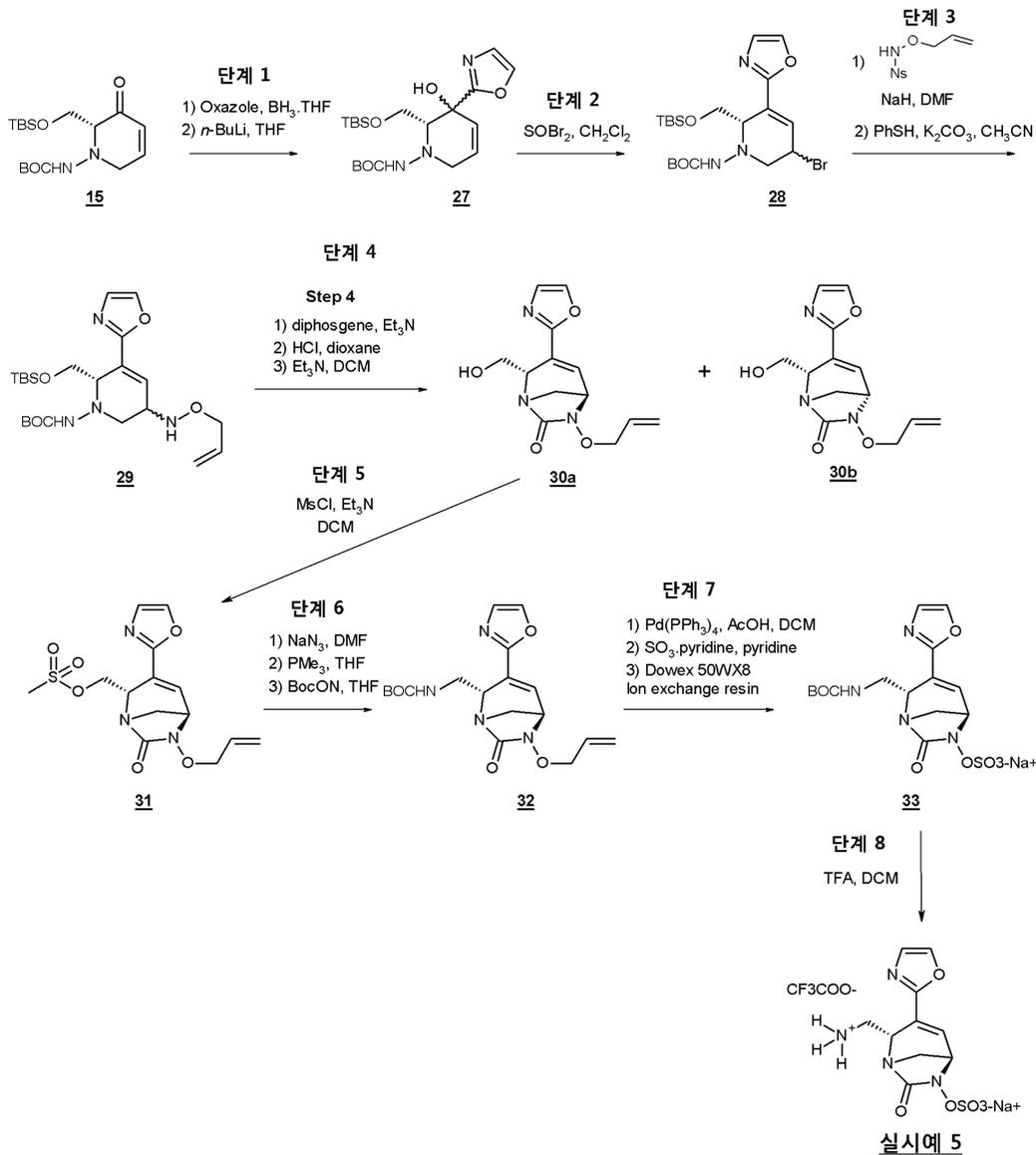
[0403] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : *d* (ppm) 3.36-3.43 (m, 4H), 3.50 (dd, *J* = 11.2, 0.8 Hz, 1H), 3.63-3.75 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.33-4.49 (m, 2H), 5.27-5.39 (m, 2H), 5.91-6.06 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

[0404] 2 단계: 소듐 [트랜스-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온] 설페이트 (실시예 4)의 제조

[0405] 무수 DCM (2.3 mL) 내 트랜스-6-알릴옥시-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (26) (60 mg, 0.206 mmol) 및 빙초산 (24 μL, 0.412 mmol)의 용액에 소량의 Pd(PPh₃)₄ (119 mg, 0.103 mmol)이 추가되었다. 2시간 동안 교반 후, 무수 피리딘 (2.6 mL) 내 설퍼 트리옥사이드 피리딘 복합체 (133 mg, 0.834 mmol)의 용액이 추가되었고, 그 결과하는 혼합물은 밤사이에 교반되었다. 상기 혼합물은 진공에서 농축되었으며, DCM으로 희석되었고, 침전물은 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤 100/0 내지 0/100)으로 정제되었다. 기대된 중간체를 함유하는 분획들이 결합되었으며, 진공에서 농축되었다. H₂O/THF 7/3 (0.5 mL)의 혼합물에 용해된, 그 잔류물은 Dowex 소듐 형성 칼럼 (2N NaOH의 수용액과 함께 저장되고 H₂O로 중성 pH 까지 세척된 하이드로젠 형성 Dowex® 50WX8)에 적용되었다. 상기 의도된 화합물을 함유하는 분획들은 결합되었으며, 진공에서 농축되었다. 상기 혼합물은 최소량의 물에 용해되었고, 동결되었으며, 동결 건조 되어 소듐 [트랜스-2-(메톡시메틸)-4-옥사졸-5-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온] 설페이트 (실시예 4) (18 mg, 0.05 mmol, 24%)를 수득하였다.

[0406] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : *d* (ppm) 3.24-3.32 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

[0407] 실시예 5: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [(2*S*,5*R*)-2-(아자늄일메틸)-7-옥소-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트의 합성



[0408]

[0409]

1 단계: 중간체 *tert*-부틸 (2*R*)-2-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-3-옥사졸-2-일-2,6-디하이드로피리딘-1-카복실레이트 (27)의 제조

[0410]

THF (19 mL, 19 mmol) 내 보레인 테트라하이드로푸란 복합체 용액 1.0 M의 용액에 질소 분위기 하 실온에서, 한방울씩 옥사졸 (1.24 mL, 18.89 mmol)이 추가되었다. 그 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었고 그 다음 -78° C로 냉각되었다. 헥산 (12.2 ml, 19.5 mmol) 내 *n*-부틸리튬 용액 1.6 M이 한 방울씩 추가되었고, 그 혼합물은 30분 동안 상기 온도로 유지되었다. 무수 THF (9 mL) 내 화합물 (15) (4.30 g, 12.6 mmol)의 용액이 한 방울씩 추가되었다. 상기 혼합물은 90분 동안 -78° C에서 교반되었다. 5% AcOH (30 mL)을 함유하는 에탄올이 추가되었고 그 혼합물은 18시간 동안 실온에서 교반되었다. 물 (50 mL)이 추가되었다. 수성 층은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 결합된 유기층은 NaHCO₃ (50 mL)의 포화 용액으로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었으며 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc: 80/20 내지 40/60)로 정제되어 시스/트랜스 혼합물로서 화합물 (27) (1.12 g, 2.72 mmol, 21%)을 수득하였다.

[0411]

MS *m/z* ([M+H]⁺) 411.

[0412]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10 및 0.11 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.33 및 1.37 (s, 9H), 3.40-3.78 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.26 및 4.38 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 4.68 및 4.99 (bs, 1H), 4.88 및 4.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.86-6.04 (m, 2H), 7.01 및 7.07 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H).

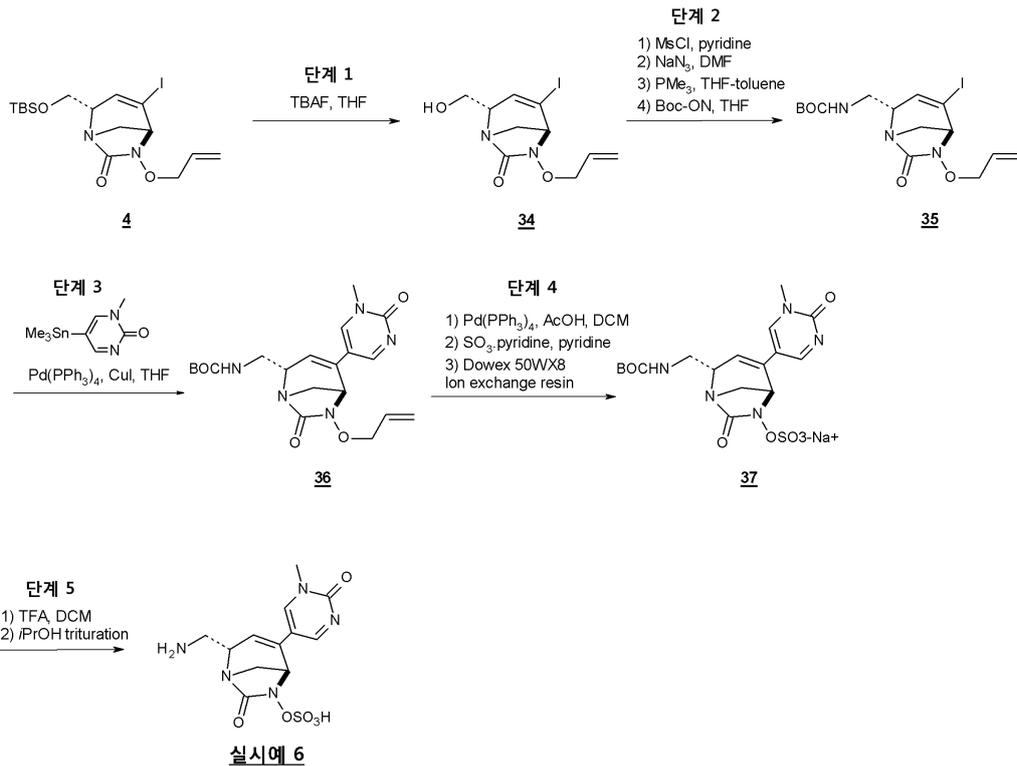
[0413]

2 단계: 중간체 *tert*-부틸 (6*S*)-3-브로모-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-옥사졸-2-일-3,6-디하이드로-

2H-피리딘-1-카복실레이트 (28)의 제조

- [0414] 실시예 2 (8 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (27) (1.12 g, 2.73 mmol)는 추가적인 정제 없이 사용되는 시스/트랜스 혼합물로서 중간체 (28) (1.25 g, 2.64 mmol, 96%)로 전환된다.
- [0415] 3 단계: 중간체 *tert*-부틸 (6S)-3-(알릴옥시아미노)-6-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-5-옥사졸-2-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트 (29)의 제조
- [0416] 실시예 2 (9 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (28) (1.25 g, 2.64 mmol)는 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 100/0 내지 70/30)에 의한 정제 후에 시스/트랜스 (62/38) 혼합물로서 중간체 (29) (750 mg, 1.61 mmol, 61%)로 전환된다.
- [0417] MS m/z ($[M+H]^+$) 466.
- [0418] 4 단계: 중간체들 (2S,5R)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (30a) 및 (2S,5S)-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (30b)의 제조
- [0419] 실시예 2 (10 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (29) (750 mg, 1.61 mmol)는 실리카 겔 (EtOAc) 상에서 분취 TLCs에 의한 정제 및 분리 후에 중간체 (30a) (88 mg, 0.31 mmol, 20%) 및 중간체 (30b) (201 mg, 0.72 mmol, 45%)로 전환된다.
- [0420] MS m/z ($[M+H]^+$) 278.
- [0421] 30a :
- [0422] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (s, 2H), 3.51 (bs, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1H), 4.33-4.52 (m, 3H), 5.24-5.40 (m, 2H), 5.92-6.07 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H).
- [0423] 30b :
- [0424] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (dd, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 4.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.32-4.47 (m, 3H), 4.86-4.98 (m, 1H), 5.04 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.35-5.45 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.99-6.09 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).
- [0425] 5 단계: 중간체 [(2S,5R)-6-알릴옥시-7-옥소-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸 메탄설포네이트 (31)의 제조
- [0426] 실시예 2 (11 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (30a) (119 mg, 0.43 mmol)는 추가적인 정제 없이 사용된 노란색 오일로서 중간체 (31) (153 mg, 0.43 mmol, 100%)로 전환된다.
- [0427] MS m/z ($[M+H]^+$) 356.
- [0428] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (s, 3H), 3.40 (ddd, $J = 11.5, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.35 - 4.50 (m, 2H), 4.66 (ddd, $J = 6.4, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.85-4.89 (m, 2H), 5.29-5.41 (m, 2H), 5.95-6.07 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).
- [0429] 6 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[[[(2S,5R)-6-알릴옥시-7-옥소-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (32)의 제조
- [0430] 실시예 2 (12 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (31) (153 mg, 0.43 mmol)는 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc 70/30 내지 0/100)로 정제되고 그 다음 실리카 겔 (사이클로헥산/아세톤 60/40) 상에서 분취 TLCs에 의해 정제된 후 중간체 (32) (57 mg, 0.15 mmol, 35%)로 전환된다.
- [0431] MS m/z ($[M+H]^+$) 377.

- [0432] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 3.19-3.37 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.32-4.49 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 5.24-5.40 (m, 2H), 5.89-6.07 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.9$, 1H), 7.56 (s, 1H).
- [0433] 7 단계: 중간체 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸]-7-옥소-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (33)의 제조
- [0434] 실시예 2 (13 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (32) (57 mg, 0.15 mmol)는 중간체 (33) (28 mg, 0.064 mmol, 42%)로 전환된다.
- [0435] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 417.
- [0436] MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 415.
- [0437] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.43 (s, 9H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.8$, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 9.9$, 3.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 5.3$, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).
- [0438] 8 단계: 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [(2*S*,5*R*)-2-(아자늄일메틸)-7-옥소-3-옥사졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 5)의 제조
- [0439] 실시예 2 (14 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (33) (28 mg, 0.064 mmol)는 흰색 고체로서 실시예 5 (22.8 mg, 0.050 mmol, 78%)로 전환된다.
- [0440] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 317.
- [0441] MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 315.
- [0442] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.41 (dd, $J = 13.5$, 11.9 Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 13.8$, 3.9 Hz, 1H), 4.54-4.66 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 5.3$, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H).
- [0443] 실시예 6: [트랜스-2-(아미노메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 하이드로젠 설페이트의 합성



[0444]

[0445] 1 단계: 중간체 트랜스-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-아이오도-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (34)의 제조

[0446] 실시예 1 (5 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (4) (514 mg, 1.14 mmol)는 추가적인 정제 없이 사용된 갈색 오일로서 중간체 (34) (384 mg, 1.14 mmol, 정량적 수율)로 전환된다.

[0447] MS m/z ($[M+H]^+$) 337.

[0448] 2 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[[트랜스-6-알릴옥시-4-아이오도-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (35)의 제조

[0449] DCM (11 mL) 내 트랜스-6-알릴옥시-2-(하이드록시메틸)-4-아이오도-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (34) (384 mg, 1.14 mmol)의 용액이 0° C로 냉각되었다. TEA (0.95 mL, 6.85 mmol) 및 MsCl (0.44 mL, 5.71 mmol)이 추가되었고 상기 반응 혼합물은 동일 온도에서 1시간 동안 교반되었다. 완료 후, 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 DMF (11 mL) 내 용해되었고 NaN₃ (371 mg, 5.71 mmol)가 추가되었다. 상기 반응 혼합물은 밤 동안 65° C에서 가열되었고 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 THF 및 톨루엔 (3.8 mL/3.8 mL)의 혼합물에 용해되었고, PMe₃ (테트라하이드로퓨란 내 1M) (1.71 mL, 1.71 mmol)가 0° C에서 추가되었다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 상기 혼합물은 0° C로 냉각되었고, THF (3.8 mL) 내 BocON (422 mg, 1.71 mmol)의 용액이 한 방울씩 추가되었다. 그 혼합물은 실온에서 밤사이에 교반되었고 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤 95/5 내지 0/100)로 정제되어 *tert*-부틸 *N*-[[트랜스-6-알릴옥시-4-아이오도-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (35) (43 mg, 0.10 mmol, 10% 4 단계 동안)를 수득하였다.

[0450] MS m/z ($[M+H]^+$) 436.

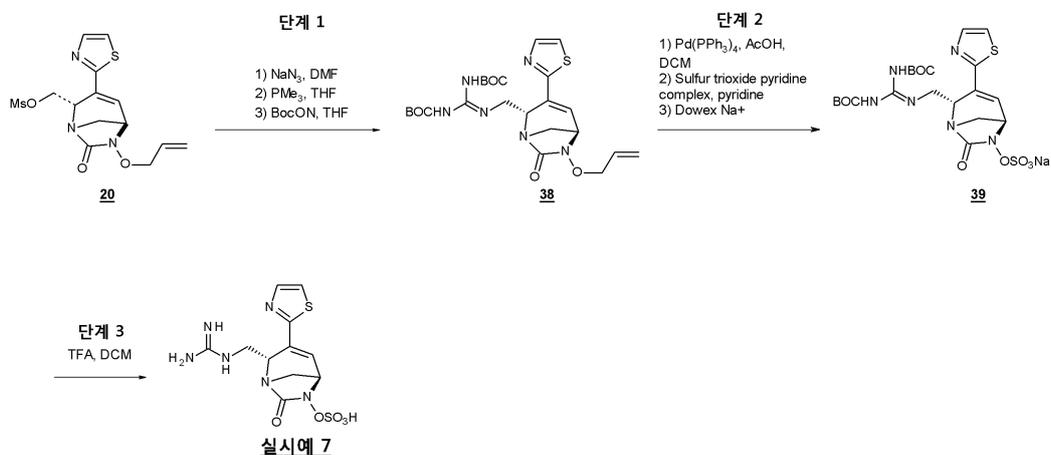
[0451] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.98-6.08 (m, 2H), 6.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H).

[0452] 3 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[[트랜스-6-알릴옥시-4-(1-메틸피리미딘-2(1H)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (36)의 제조

- [0453] 밀폐된 플라스크에서, 무수 THF (1.0 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-아이오도-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (35) (43 mg, 0.10 mmol) 및 5-트리메틸틴-1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온 (32 mg, 0.12 mmol)의 혼합물은 Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.005 mmol) 및 CuI (2 mg, 0.01 mmol)가 추가되기 전에 5분 동안 아르곤 하에서 진공으로 되었다. 그 혼합물은 밤 사이에 60° C로 가열되었다. 완료 후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤 70/30 내지 0/100)로 정제되어 *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (36) (12 mg, 0.03 mmol, 29%)를 수득하였다.
- [0454] MS *m/z* ([M+H]⁺) 418.
- [0455] ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) : *d* (ppm) 1.41 (s, 9H), 3.25-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.99-6.09 (m, 2H), 6.20-6.24 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).
- [0456] 4 단계: 중간체 소듐 [[*트랜스*-2-((*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (37)의 제조
- [0457] 무수 DCM (0.14 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-[[*트랜스*-6-알릴옥시-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]카바메이트 (36) (12 mg, 0.03 mmol) 및 빙초산 (3 μL, 0.06 mmol)의 용액에 소량의 Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.014 mmol)이 추가되었다. 2시간 동안 교반 후, 건조 피리딘 (0.14 mL) 내 설페 트리옥사이드 피리딘 복합체 (23 mg, 0.14 mmol)의 용액이 추가되었고, 그 결과하는 혼합물은 암실 (dark) 내 40° C에서 밤사이에 교반되었다. 그 반응 혼합물은 진공에서 농축되었고, DCM으로 희석되었고 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다. 그 조생성물은 H₂O/MeCN 7/3 (1 mL)의 혼합물에 용해되었고, Dowex 소듐 형성 칼럼 (2N NaOH의 수용액에 저장되고 H₂O로 중성 pH까지 세척된 Dowex[®] 50WX8 하이드로젠 형성) 상에 적용되었다. 의도된 화합물을 함유하는 분획들이 결합되었고, 진공에서 농축되어 소듐 [[*트랜스*-2-((*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (37) (15 mg)를 수득하였다.
- [0458] MS *m/z* ([M+H]⁺) 458.
- [0459] MS *m/z* ([M-H]⁻) 456.
- [0460] 5 단계: [[*트랜스*-2-(아미노메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 하이드로젠 설페이트 (실시예 6)의 제조
- [0461] 조생성물 소듐 [[*트랜스*-2-((*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (37) (14 mg, 0.03 mmol)은 DCM (1.0 mL)에 용해되었고, 0° C로 냉각되었고, DCM (0.67 mL) 내 TFA (0.67 mL, 8.76 mmol)의 앞서-냉각된 용액이 한 방울씩 추가되었다. 동일 온도에서 1시간 교반 후, 상기 반응 혼합물은 DCM으로 부어졌고, 진공에서 농축되었다 (DCM으로 동시-증발). 그 고체 잔류물은 DCM으로 두 번 세척되었고, 물로 가용화되었고, Isodisc[®] 을 통해 여과되었고, 동결 건조되어 조생성물 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [[*트랜스*-2-(아자늄일메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트를 수득하였다. 상기 조생성물 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 [[*트랜스*-2-(아자늄일메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (7.1 mg, 0.014 mmol)는 그 다음 프로판-2-올에서 3 번 습제 정제되었으며, 감압 하에서 건조되어 [[*트랜스*-2-(아미노메틸)-4-(1-메틸피리미딘-2(1*H*)-온-5-일)-7-옥소-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 6) (5.2 mg, 0.01 mmol, 35% 4 단계 동안)을 수득하였다.
- [0462] MS *m/z* ([M+H]⁺) 358.
- [0463] MS *m/z* ([M-H]⁻) 356.

[0464] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) : d (ppm) 3.27-3.43 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.6$, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.22-4.27 (ddd, $J = 11.6$, 3.2, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

[0465] 실시예 7: [(2*S*, 5*R*)-2-(구아니디노메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 하이드로겐 설페이트의 합성



[0466]

[0467] 1 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[*N'*-[(2*S*, 5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]-*N'*-*tert*-부톡시카보닐-카바미미도일]카바메이트 (38)의 제조

[0468] 무수 DMF (2.0 mL) 내 화합물 (20) (150 mg, 0.404 mmol) 및 NaN_3 (131 mg, 2.02 mmol)의 혼합물이 24시간 동안 65° C에서 교반되었다. 상기 혼합물은 H_2O (5 mL)에 부어졌고 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출되었다. 그 유기층은 염수 (5 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었으며 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 무수 THF (1 mL) 및 무수 톨루엔 (1mL)에 용해되었고, 질소 분위기 하에서 0° C에서 냉각되었다. THF (0.52 mL, 0.518 mmol) 내 PMe_3 용액 1M 한 방울씩 추가되었고 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 냉각되었고 무수 THF (0.7 mL) 내 BocON (161 mg, 0.518 mmol)의 용액이 추가되었다. 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었다. 물 (5 mL)이 추가되었고 층이 분리되었다. 수성층은 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출되었다. 결합된 유기층은 염수 (5 mL)로 세척되었고, Na_2SO_4 로 건조되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc: 95/5 내지 0/100)로 정제되어 흰색 고체로서 *tert*-부틸 *N*-[*N'*-[(2*S*, 5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]-*N'*-*tert*-부톡시카보닐-카바미미도일]카바메이트 (38) (40 mg, 0.075 mmol, 22%)를 수득하였다.

[0469] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 535.

[0470] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1.47 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.65 (ddd, $J = 14.1$, 11.4, 4.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.0$, 2.3 Hz, 1H), 4.19 (dt, $J = 14.2$, 4.8 Hz, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.76 (ddd, $J = 11.4$, 4.3, 1.3 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.43 (s, 1H).

[0471] 2 단계: 중간체 소듐 [(2*S*, 5*R*)-2-[[비스(*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸렌아미노]메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (39)의 제조

[0472] 무수 DCM (0.3 mL) 내 *tert*-부틸 *N*-[*N'*-[(2*S*, 5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸]-*N'*-*tert*-부톡시카보닐-카바미미도일]카바메이트 (38) (40 mg, 0.075 mmol) 및 빙초산 (9 μL , 0.150 mmol)의 용액에 소량의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43 mg, 0.037 mmol)이 추가되었다. 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었고 그 다음 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤: 100/0 내지 0/100)로 정제되어 기대된 중간체 및 트리페닐포스파인 옥사이드의 혼합물을 수득하였

다. 상기 혼합물은 피리딘 (0.55 mL)에 용해되었고 설퍼 트리옥사이드 피리딘 복합체 (131 mg, 0.823 mmol)가 추가되었다. 상기 혼합물은 밤 사이에 실온에서 교반되었고 그 다음 진공에서 농축되었다. DCM (2 mL)이 잔류물에 추가되었고, 침전물이 여과되었다. 상기 여과물이 농축되었고 그 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤: 50/50 내지 0/100)로 정제되었다. 기대된 중간체를 함유하는 분획들이 결합되었고 진공에서 농축되었다. 잔류물이 H₂O/THF 7/3 (0.5 mL)의 혼합물에 용해되었고, 이온 교환 (Dowex 소듐 형성 칼럼) 후 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[[*비스*(*티트*-부톡시카보닐아미노)메틸렌아미노]메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (39) (12 mg, 0.020 mmol, 28%)로 전환되었다.

[0473] MS *m/z* ([M+H]⁺) 575.

[0474] MS *m/z* ([M-H]⁻) 573.

[0475] 3 단계: [(2*S*,5*R*)-2-(구아니디노메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 하이드로젠 설페이트 (실시예 7)의 제조

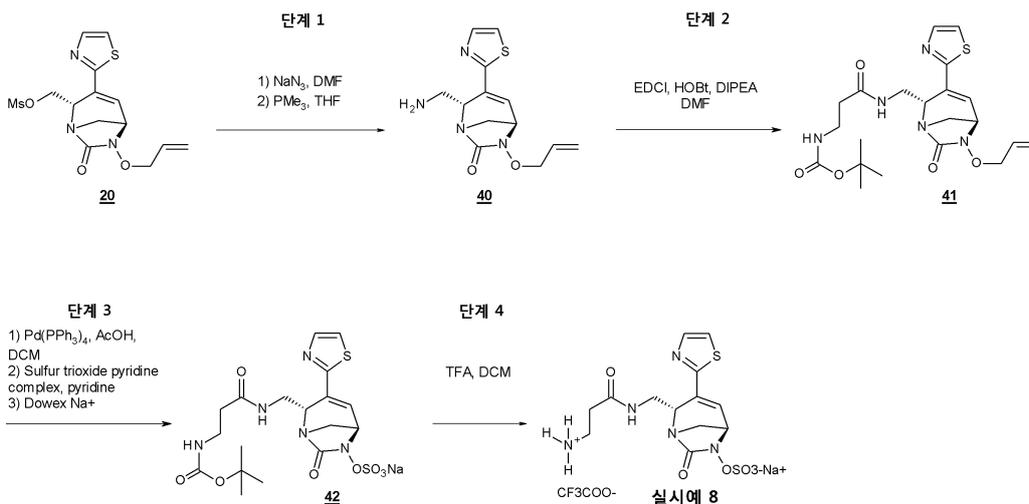
[0476] 무수 DCM (0.25 mL) 내 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[[*비스*(*티트*-부톡시카보닐아미노)메틸렌아미노]메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (39) (12 mg, 0.020 mmol)의 용액이 DCM (0.45 mL) 및 TFA (0.45 mL)의 혼합물에 0° C에서 추가되었다. 상기 혼합물은 0° C에서 30분 동안 교반되었고 1 시간 동안 실온에 도달하도록 되었다. TFA (0.3 mL)가 추가되었고 상기 혼합물은 추가로 3시간 동안 실온에서 교반되었으며, 그 다음 진공에서 농축되었다. 잔류물은 DCM (2 mL)으로 3번 공동-증발되었다. 물 (0.5 mL)이 추가되었고 침전물이 여과되어 열은 분홍색 고체로서 [(2*S*,5*R*)-2-(구아니디노메틸)-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 하이드로젠 설페이트 (실시예 7) (3.2 mg, 0.006 mmol, 42%)를 수득하였다.

[0477] MS *m/z* ([M+H]⁺) 375.

[0478] MS *m/z* ([M-H]⁻) 373.

[0479] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) *d* 3.21-3.31 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H).

[0480] 실시예 8: [(2*S*,5*R*)-2-[(3-아미노프로파노일아미노)메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트의 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세테이트 이중염의 합성



[0481]

[0482] 1 단계: 중간체 (2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-2-(아미노메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (40)의 제조

[0483] 무수 DMF (3.0 mL) 내 화합물 (20) (253 mg, 0.68 mmol) 및 NaN₃ (221 mg, 3.41 mmol)의 혼합물이 65° C에서 24시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 H₂O (5 mL)에 부어졌고 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출되었다. 유기층은 염수

(5 mL)로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었으며, 그리고 진공에서 농축되었다. 그 잔류물은 무수 THF (2 mL) 및 무수 톨루엔 (2 mL)에 용해되었고 질소 분위기 하 0° C에서 냉각되었다. THF (1.02 mL, 1.02 mmol) 내 PMe₃ 용액 1M이 한 방울씩 추가되었고, 상기 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되었고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/*i*PrOH: 100/0 내지 50/50)로 정제되어 (2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-2-(아미노메틸)-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-7-온 (40) (100 mg, 0.34 mmol, 50%)를 수득하였다.

[0484] MS *m/z* ([M+H]⁺) 293.

[0485] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *d* 2.81 (dd, *J* = 14.1, 10.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.44 (dd, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 3H), 5.27-5.32 (m, 2H), 5.33-5.39 (m, 1H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

[0486] 2 단계: 중간체 *tert*-부틸 *N*-[3-[(2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트 (41)의 제조

[0487] 불활성 분위기 하 0° C에서 무수 DMF (2 mL) 내 *N*-Boc-β-알라닌 (78 mg, 0.410 mmol)의 용액에 HOBt 수화물 (63 mg, 0.410 mmol), EDCI (72 mg, 0.376 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.684 mmol)이 추가되었다. 상기 혼합물은 동일 온도에서 30분 동안 교반되었고 무수 DMF (2mL) 내 화합물 (40) (100 mg, 0.342 mmol)의 용액이 추가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온이 되도록 되고 1시간 동안 교반된다. H₂O가 추가되었고 상기 혼합물은 EtOAc로 추출되었다. 유기층은 염수 (5 mL)로 세척되었고, Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었고 그리고 진공에서 증발되었다. 조생성물이 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 100/0 내지 0/100)로 정제되어 *tert*-부틸 *N*-[3-[(2*S*,5*R*)-6-알릴옥시-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로필]카바메이트 (41) (95 mg, 0.205 mmol, 60%)를 수득하였다.

[0488] MS *m/z* ([M+H]⁺) 464.

[0489] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *d* 1.43 (s, 9H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.30 (dd, *J* = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39-3.48 (m, 3H), 4.04 (dd, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.62 (ddd, *J* = 11.0, 4.5, 1.4 Hz, 1H), 5.25 (bs, 1H), 5.31 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.17 (bs, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

[0490] 3 단계: 중간체 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[[3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로판오일아미노]메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (42)의 제조

[0491] 질소 분위기 하 무수 DCM (1.85 mL) 내 화합물 (41) (85 mg, 0.183 mmol)의 용액에 AcOH (21 μL, 0.367 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (106 mg, 0.091 mmol)가 연속적으로 추가되었다. 2시간 교반 후, 건조 피리딘 (1.85 mL) 및 설퍼 트리옥사이드 피리딘 복합체 (145 mg, 0.915 mmol)가 추가되었고, 그 결과하는 혼합물은 2시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축되었고, DCM (2 mL)으로 희석되었으며 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다. 조생성물은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤: 100/0 내지 0/100)로 정제되었다. 상기 기대된 중간체를 함유하는 분획들이 결합되었으며 진공에서 농축되었다. 잔류물은 H₂O (1 mL)에 용해되었고 이온 교환 (Dowex 소듐 형성 칼럼), 및 역상 C-18 (물/ACN: 100/0 내지 0/100) 상에서의 크로마토그래피 후에 흰색 고체로서 소듐 [(2*S*,5*R*)-2-[[3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)프로판오일아미노]메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (42) (20 mg, 0.038 mmol, 21%)로 전환되었다.

[0492] MS *m/z* ([M-H]⁻) 502.

[0493] ¹H NMR (400 MHz, D₂O) *d* 1.41 (s, 9H), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29-3.40 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 5.3, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (ddd, *J* = 10.4, 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H).

[0494] 4 단계: [(2S,5R)-2-[(3-아미노프로판오일아미노)메틸]-7-옥소-3-티아졸-2-일-1,6-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-6-일] 설페이트 (실시예 8)의 중간체 소듐 및 2,2,2-트리플루오로아세트이트 이중염의 제조

[0495] 실시예 2 (14 단계)에 설명된 방법을 이용하여, 상기 중간체 (42) (17 mg, 0.032 mmol)는 실시예 8 (16.1 mg, 0.030 mmol, 93%)로 전환된다.

[0496] MS m/z ($[M+H]^+$) 404.

[0497] MS m/z ($[M-H]^-$) 402.

[0498] 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 2.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.44-3.67 (m, 3H), 3.72 (dd, $J = 14.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.50-4.58 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

[0499] 실시예 9: 생물학적 활성

[0500] 방법 1: β -락탐아제 억제 활성, IC_{50} 의 측정(표 1)

[0501] 효소 활성은 니트로세핀 (NCF - TOKU-E, N005) 가수분해의 485nm, 실온에서의 분광 광도 측정에 의해 관찰되었고, 분석기 내 완충제 A는 100mM 포스페이트 pH7, 2% 글리세롤 및 0.1mg/ mL 소혈청 알부민 (Sigma, B4287)이었다. 효소는 *E. coli* 발현 벡터에 클론(cloned)되었고, 통상적인 방법을 사용한 하우스에 발현되고 정제되었다. 투명한 폴리스티렌 플레이트 (Corning, 3628)에 각 웰 당 5 μ L DMSO 또는 DMSO 내 억제 회석물 및 완충제 A 내 80 μ L 효소가 추가되었다. 플레이트는 백그라운드 감산이 가능하도록 마이크로플레이트 분광 광도기(BioTek, PowerWave HT) 485 nm에서 즉시 읽혀졌다. 실온에서 30분의 전-배양(pre-incubation) 후, 15 μ L의 NCF (200 μ M 최종)가 마지막으로 각 웰에 추가되었다. 최종의 효소 농도는 0.1nM (TEM-1), 0.075nM (SHV-1), 0.4nM (CTX-M-15), 1nM (KPC-2), 0.2nM (P99 AmpC), 0.2nM (CMY-37), 0.4nM (AmpC *P. aeruginosa*), 0.2nM (OXA-1), 1.2nM (OXA-11), 0.4nM (OXA-15) 및 0.3nM (OXA-48)이었다. 실온에서 20분 배양 후, 플레이트는 다시 485 nm에서 읽혀졌다. 효소 활성은 백그라운드에 의해 최종 신호를 감산하여 수득되었고, 억제되지 않은 웰들을 이용하여 효소 억제로 전환되었다. IC_{50} 곡선은 XLFIT (IDBS)를 사용하여 Hill 기울기가 있는 통상적인 Langmuir 평형 모델에 맞춰졌다.

[0502] 표 1: β -락탐아제 억제 활성을 위한 IC_{50} (μ M)

표 1

[0503]

	IC_{50} β -락탐아제 (μ M)										
	(A)				(C)			(D)			
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
실시예 1	0.0032	0.0013	0.0054	0.0078	0.0041	0.0099	0.037	0.080	0.0041	0.00065	0.00051
실시예 2	0.0017	0.00074	0.00076	0.0039	0.0032	0.017	0.11	0.0061	0.0068	0.00084	0.0035
실시예 3	0.0030	0.0046	0.0020	0.033	0.0074	0.025	0.22	0.017	0.048	0.0016	0.0057
실시예 4	0.014	0.020	0.0030	0.068	0.035	0.012	0.40	0.061	0.16	0.0073	0.027
실시예 5	0.11	0.064	0.13	1.8	11	12	12	0.37	0.43	0.0080	0.18
실시예 6	0.28	0.34	0.51	5.1	6.4	6.8	38	1.2	1.6	0.068	0.84

[0504] 방법 2: 화합물들의 MIC 및 세균 분리체들에 대한 세프타지딤과의 시너지 (표 2-4)

[0505] 본 발명의 화합물은 유전형 세균주 단독 또는 β -락탐 세프타지딤과의 조합에 대해 평가되었다. 상기 분석들에서, 상기 화합물들, 또는 상기 화합물들의 고정된 농도에서의 세프타지딤의 MICs가 임상 검사 표준 연구원 (CLSI - M7-A7)에 따른 배지 미세 희석법(broth microdilution method)에 의해 측정되었다. 간략하게, 본 발명에 따른 화합물 단독은 DMSO에서 제조되었고 멸균 폴리스티렌 플레이트 (Corning, 3788) 상에 점지되었다 (각각 2 μ L). 화합물 및 세프타지딤 회석물들은 DMSO에서 제조되었고 멸균 폴리스티렌 플레이트 (Corning, 3788) 상에 점지되었다 (각각 1 μ L). 로그 상(log phase)의 세균의 현탁액은 양이온-조정된 Mueller-Hinton 배지

(Becton-Dickinson)에서 최종 밀도 5×10^5 cfu/ mL로 조정되었고, 각 웰에 추가되었다 (98 μ L). 마이크로플레이트는 주위의 대기에서 35 ° C에서 16-20 시간동안 배양되었다. 화합물들의 MIC는 시진(visual inspection)으로 읽힌 바와 같이, 세균 성장을 예방한 상기 화합물의 최저 농도로 정의되었다. 각 화합물 농도에서 세프타지딴의 MIC는 시진으로 읽힌 바와 같이, 세균 성장을 예방한 세프타지딴의 최저 농도로 정의되었다.

[0506] 표 2: MIC 측정에 사용된 세균 중

표 2

[0507]

균주		저항 기전
<i>E. cloacae</i>	260508	TEM-1, CTX-M-15
<i>E. coli</i>	UFR610	TEM-1, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i>	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i>	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
<i>K. pneumoniae</i>	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
<i>E. cloacae</i>	P99	Derepressed ampC
<i>E. cloacae</i>	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, derepressed ampC
<i>E. cloacae</i>	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, Porin loss
<i>K. pneumoniae</i>	UFR77	CMY-2
<i>E. coli</i>	UFR74	SHV-1, DHA-1
<i>E. coli</i>	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
<i>E. coli</i>	131119	TEM-1, OXA-48
<i>K. oxytoca</i>	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
<i>K. pneumoniae</i>	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
<i>K. pneumoniae</i>	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
<i>E. coli</i>	RGN238	OXA-1
<i>K. pneumoniae</i>	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i>	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i>	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
<i>E. cloacae</i>	UFR38	CTX-M-15, NDM-1
<i>C. murlinae</i>	210102	VIM-4
<i>E. coli</i>	UFR52	TEM-1, SHV-12, IMP-8
<i>P. aeruginosa</i>	CIP107051	TEM-24
<i>P. aeruginosa</i>	CIP105250	OXA-15
<i>P. aeruginosa</i>	UFR35	OXA-23
<i>P. aeruginosa</i>	UFR90	Derepressed ampC, OprD-
<i>P. aeruginosa</i>	UFR92	Derepressed ampC, OprD-
<i>P. aeruginosa</i>	UFR93	Derepressed ampC, OprD-, MexAB+, MexXY+
<i>P. aeruginosa</i>	UFR47	VIM-1
<i>P. aeruginosa</i>	UFR48	VIM-2
<i>P. aeruginosa</i>	UFR59	IMP-29

[0508] 표 3: 화합물들의 MIC

표 3

[0509]

균주	본 발명 화합물 단독 MIC (μ g/mL)						
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
260508	0.063	≤ 0.016			8		
UFR610	0.031	0.031			0.5		
BAA-1898	>32	16	>32	>32	16	>32	>32
160143	>32	8			32		
UFR68	>32	16			32		

P99	0.031	≤0.016	0.063	>32	≤0.016	0.125	0.031
UFR85	>32	16			8		
UFR70	16	4			8		
UFR77	>32	32			>32		
UFR74	>32	16			16		
UFR18	0.031	≤0.016			≤0.016		
131119	32	≤0.016	0.5	>32	0.063	>32	0.031
UFR21	>32	16			32		
UFR24	>32	>32			>32		
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
RGN238	>32	8	>32	>32	16	>32	16
200047	>32	16			16		
190317	0.031	≤0.016	0.25	>32	≤0.016	0.125	0.063
UFR32	0.031	≤0.016			0.063		
UFR38	≤0.016	32			≤0.016		
210102	>32	4			4		
UFR52	2	4			4		
CIP107051	2	2	16	>32	2	16	8
CIP105250	>32	8	>32	>32	4	32	32
UFR35	1	2	2		0.25		
UFR90	0.5	1	1		0.25		
UFR92	2	2	8		1		
UFR93	8	4	16		4		
UFR47	2	2	4		1		
UFR48	4	2	8		2		
UFR59	8	8	16		2		

[0510] 표 4: 세프트라지딴(Ceftazidime)/화합물 조합의 MIC

표 4

[0511]

균주	CAZ	4 μg/mL에서 CAZ 및 본 발명 화합물의 조합: MIC (μg/mL)						
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
260508	128	≤0.125	<0.25			<0.25		
UFR610	128	<0.25	<0.25			<0.25		
BAA-1898	256	0.5	≤0.125	1	64	≤0.125	4	≤0.125
160143	128	1	≤0.125			<0.25		
UFR68	>128	1	≤0.125			≤0.25		
P99	128	<0.25	<0.25	<0.125	64	<0.25	≤0.125	<0.125
UFR85	128	2	≤0.125			<0.25		
UFR70	>128	1	<0.25			<0.25		
UFR77	64	2	2			<0.25		
UFR74	64	4	≤0.125			<0.25		
UFR18	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
131119	0.5	<0.25	<0.25			<0.25		
UFR21	128	0.5	≤0.125			<0.25		
UFR24	>128	4	0.25			<0.25		
6299	256	0.5	4	1	128	8	4	2
RGN238	0.5	≤0.125	≤0.125			<0.25		
200047	128	0.5	≤0.125			<0.25		
190317	128	<0.25	<0.25	<0.125	4	<0.25	<0.125	<0.125
UFR32	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
UFR38	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
210102	>128	0.5	≤0.125			<0.25		
UFR52	>128	<0.25	<0.25			<0.25		
CIP107051	256	<0.25	<0.25	≤0.25	64	<0.25	32	1

CIP105250	256	≤0.125	≤0.125	8	128	<0.25	64	32
UFR35	2	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR90	64	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR92	32	<0.25	<0.25	≤0.25		<0.25		
UFR93	>128	<0.25	<0.25	0.5		<0.25		
UFR47	>128	<0.25	<0.25	<0.25		<0.25		
UFR48	256	<0.25	<0.25	16		<0.25		
UFR59	128	<0.25	<0.25	2		<0.25		