

PAS-Sulfonamide 誘導體의 合成 및 抗菌力에 관한 研究

李南淳 · 林中基 · 元貞喜 · 柳暑弘

成均館大學校 藥學大學 · 忠北大學校 藥學大學

(Received August 6, 1979)

Nam Soon Lee, Jung Gi Lim, Jeong Hee Weon and Seo Hong Yoo

College of Pharmacy, Sung Kyung Kwan University, Seoul 110, and

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheong Ju 310, Korea

Studies on the Synthesis and Antibacterial Activity of PAS-Sulfonamide Derivatives

Abstract—Twelve derivatives of PAS-sulfonamide were synthesized and tested for their antibacterial activity against various bacterial strains.

The derivatives XII and XIV showed relatively potent antibacterial activity to INAH-R strains and INAH-PAS-R strains and type XII to streptococcal strains; type IX and type VI to *Pseudomonas aeruginosa*.

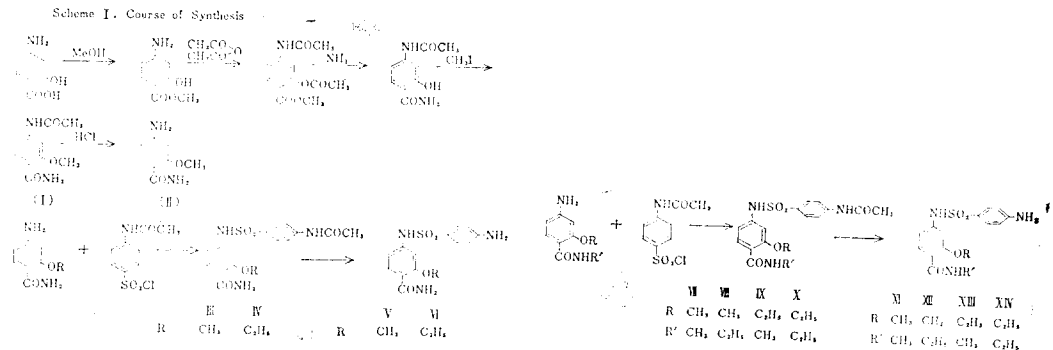
1946年 Lehmann¹⁾에 의하여 *p*-aminosalicylic acid (=PAS.)가 強力한 抗結核作用을 발현한다는 사실이 報告된 이래 結核治療劑로 사용되어 오는 동안 PAS에 대한 여러가지 誘導體들이 발표되어 왔다. 1949年 Drain, Martin²⁾ 등 및 Jensen, Rosdahl³⁾ 등은 각기 PAS의 ester, acid amide, N-acetyl 誘導體의 合成등을 발표하였고 1967年 Kakemi⁴⁾ 등은 PAS의 alkyl ester와 抗菌力과의 관계에서 탄소수가 12인 경우에 抗菌력이 最大임을 발표하였고 Fujikawa⁵⁾ 등은 1972年 PAS ester類의 NH₂基를 thiourea 誘導體로 合成하여 抗菌力試驗 결과 PAS 感受性菌株와 PAS 耐性菌株에 對하여 거의 同一한 抗結核作用을 나타낸다는 注目할 만한 사실등을 研究하였다.

한편 PAS는 오랫동안 結核治療劑로서 단독 또는 INAH, SM 등의 병용료제에 많이 使用되고 있으나 大量服用으로 인한 不便, 胃酸過多로 인한 胃腸障害, 특히 長期服用으로 인한 PAS 耐性菌株의 出現, 血漿蛋白質과의 結合, *p*-aminobenzoic acid (PABA)와의 구조가 유사하여 나타나는 拮抗作用, 그리고 併用療法에 의한 PAS INAH, SM 交叉耐性菌株의 出現등의 결점등이 나타나고 있다. 그런데 PAS의 抗結核菌 作用機轉은 結核菌 체내에서 PABA와 拮抗하여 葉酸 合成을 阻害하며, 또한 葉酸 合成 阻害로 인한 核酸 合成 阻害를 일으키는 것으로

알려져 있으며⁶⁾ sulfa 제도 역시 구조가 유사한 PABA 에 대한 拮抗劑로서 細菌의 葉酸合成을 阻害함으로써 靜菌, 또는 殺菌作用을 일으킨다⁷⁾. 이에 著者는 이와같이 抗菌作用의 機轉이 PABA 와의 類似構造로 인한 拮抗作用에 의하는 效율을 증가시키고, 또한 PAS를 他 藥劑와 抗併用하는 경우 耐性菌의 生成이 억제된다는 점을 고려하여 耐性 結核菌 感染症에 有利한 새로운 結核化學療法劑를 合成할 目的으로 2-alkoxy-4-aminobenzamide 誘導體 및 2-alkoxy-4-aminomonoalkylbenzamide 誘導體의 sulfonamide 誘導體 12種을 合成하여 人型 結核菌 H₃₇RV, INAH+PAS 耐性菌 및 INAH 耐性菌, 非結核菌 등에 대한 抗菌力試驗을 遂行하였기에 그 結果를 報告하는 바이다.

實 驗

本 研究에서의 合成過程은 Scheme I과 같다.



合成 方法—1) 2-Methoxy-4-acetamidobenzamide(I)의 合成: Drain, Martin²⁾의 方法에 의하여 合成한 methyl 4-acetamido-2-acetoxybenzoate 20g (0.079mol)과 진한 ammonia水 100g을 加壓反應器에서 100° (60atm)로 1~2時間 加熱 反應시킨 後 減壓下에 ammonia를 除去 殘留의 結晶을 얻었다. 結晶을 여취, 10% NaOH에 녹여 여과하고 여액에 CO₂ gas를 通하여 析출되는 結晶을 EtOH·ethylacetate 혼합용매에서 再結晶 4-acetamidosalicylamide를 얻었다. 이 物質 3g(0.015mol)을 MeOH 150ml에 녹이고 이에 K₂CO₃ 5g과 CH₃I 5g을 加한 다음 水浴上에서 60~70°로 48時間 加熱 反應시킨 後 여과하여 K₂CO₃를 除去하고 減壓下, MeOH를 溜去한 다음 冷水에 추가하면 침전이 析출된다. 침전을 여취하여 10% NaOH 용액과 10% HCl 용액으로 세척 後 MeOH에서 再結晶 mp 235~236°C의 2-methoxy-4-acetamidobenzamide (I) 2.1g(yield 66%)를 얻었다. IR_{KBr}cm⁻¹: 3500, 1650, 1610, 1250. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₂O₃N₂: C, 57.69; H, 5.81 Found: C, 57.34; H, 5.49.

2) 2-Methoxy-4-aminobenzamide(II)의 合成: 上記 物質 (I) 2g (0.009mol)에 10% HCl 용액 20ml를 加하고 水浴上에서 30分間 加熱 後 여과 10% Na₂CO₃ 용액으로 中和시켜 얻은 結晶을 MeOH에서 再結晶, mp 202~203°C의 2-methoxy-4-aminobenzamide (II) 1.2g(yield 75%)를 얻었다. IR_{KBr}cm⁻¹: 3420, 3320, 1650, 1640, 1250. Anal. Calcd. for C₈H₁₀O₂N₂: C, 57.82; H, 6.07 Found: C, 57.45; H, 6.48.

3) 2-Methoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)benzamide(III)合成: 上記 化合物(II) 1g (0.006mol)을 무수 pyridine 10ml 에 녹이고 여기에 *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride (ASC) 2g(0.009mol)을 冷時에 加한 다음 水溶上에서 90 分間 反應시키고 反應物을 냉각後 氷水 30ml 에 교반하면서 추가하고 d-HCl 로 中和시킨. 다음 여과하고 10% Na₂CO₃ 로 세척 後 MeOH 에서 再結晶 mp 272~273° 의 2-methoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)benzamide (III) 1.4g(yield 64%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3500, 1650, 1620, 1410, 1330, 1250, 1155. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₇O₅N₃S: C, 52.88; H, 4.72 Found: C, 52.74; H, 4.94.

4) 2-Methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)benzamide(IV)의 合成: 上記 化合物(III) 2g (0.006mol)에 20% NaOH 20ml 를 加하고 水溶上에서 30 分間 교반하면서 反應시킨 後 냉각 10% HCl 용액으로 中和시켜 석출된 백색침전을 MeOH 에서 再結晶 mp 184~186°의 2-methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)benzamide(IV) 1.3g(yield 73%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3490, 1650, 1610, 1325, 1270, 1255, 1150. Anal. Calcd. for C₁₄H₁₅O₄N₃S: C, 52.33; H, 4.71 Found: C, 52.41; H, 5.03.

5) 2-Ethoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)benzamide(V)의 合成: 李·柳⁸⁾의 方法에 따라 合成한 2-ethoxy-4-aminobenzamide 2g(0.011mol) 과 ASC 2g (0.009mol)로 부터 前記 iii)의 方法에 의하여 얻은 결정을 MeOH 에서 再結晶 mp 228~229° 의 2-ethoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)benzamide(V) 2.6g(yield 63%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3490, 3325, 1650, 1640, 1310, 1255, 1130. Anal. Calcd. for C₁₇H₁₉O₅N₃S: C, 54.10; H, 5.07 Found: C, 54.46; H, 5.01.

6) 2-Ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)benzamide(VI)의 合成: 上記 化合物(V) 2g(0.005mol)로 부터 前記 iv)의 方法에 따라 얻은 결정을 MeOH 에서 再結晶 mp 230~232° 의 2-ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) benzamide(VI) 1.3g(yield 72%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3480, 3320, 1630, 1305, 1255, 1145. Anal. Calcd. for C₁₅H₁₇O₄N₃S: C, 53.72; H, 5.11 Found: C, 53.74; H, 5.07.

7) 2-Methoxy-4-(*p*-actamidobenzenesulfonylamido)monomethylbenzamide(VII)의 合成: 李·殷⁹⁾의 方法에 의하여 合成한 2-methoxy-4-aminomonomethylbenzamide 2g(0.011mol)을 무수 pyridine 10ml에 녹혀 냉각시킨 後 교반하면서 ASC 4g (0.017mol)을 추가한 다음 水溶上에서 90 分間 反應시킨 다음 氷水 30ml 에 추가하고 d-HCl 로 中和시켜 얻은 결정을 EtOH 에서 再結晶, mp 251~252° 의 2-methoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)monomethylbenzamide (VII) 2.7g(yield 65%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3400, 1640, 1540, 1405, 1340, 1260, 1160. Anal. Calcd. for C₁₇H₁₉O₅N₃S: C, 54.10; H, 5.07 Found: C, 54.50; H, 5.27.

8) 2-Methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)monomethylbenzamide(VIII)의 合成: 上記 化合物(VII) 1g(0.003mol)에 20% NaOH 20ml 를 加하고 水溶上에서 30 分間 反應시킨 다음 냉각시키고 10% HCl 로 中和하여 석출된 백색침전을 여취하고 MeOH 에서 再結晶, mp 194~195°의 2-methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)monomethylbenzamide(VIII) 0.68g (yield 76%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3400, 1680, 1540, 1405, 1330, 1260, 1150. Anal. Calcd. for C₁₅H₁₇O₄N₃S: C, 53.72; H, 5.11 Found: C, 53.72; H, 5.85.

9) 2-Ethoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido)monomethylbenzamide(IX)의 合成: 李·殷⁹⁾의 方法에 의하여 合成한 2-ethoxy-4-aminomonomethylbenzamide 2g (0.010mol)과 A. S. C

5g(0.021mol)에서 前記 vii)의 方法에 따라 얻은 백색 결정을 MeOH에서 再結晶 mp 254~255°의 2-ethoxy-4-(*p*-acetaminobenzenesulfonylamido) monomethylbenzamide(K) 2.7g (yield 67%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3400, 1680, 1550, 1400, 1320, 1270, 1150. Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁O₅N₃S: C, 52.23; H, 5.41 Found: C, 52.63; H, 5.05.

10) 2-Ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monomethylbenzamide(X)의 合成: 上記 化合物 (K) 1g(0.003mol)로부터 前記 viii)의 方法에 의하여 얻은 결정을 MeOH에서 再結晶 mp 205~206°의 2-ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monomethylbenzamide(X) 2.7g (yield 67%)을 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3400, 1680, 1550, 1400, 1320, 1270, 1155. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₉O₄N₃S: C, 55.00; H, 5.48 Found: C, 55.45; H, 5.79.

11) 2-Methoxy-4-(*p*-acetaminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XI)의 合成: 李·殷⁹⁾의 方法에 의하여 合成한 2-methoxy-4-aminomonoethylbenzamide 2g (0.010mol)과 ASC 5g (0.021mol)에서 얻은 백색결정을 MeOH에서 再結晶하여 mp 231~232°인 2-methoxy-4-(*p*-acetaminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XI) 2.5g(yield 63%)을 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3485, 1630, 1300, 1260, 1150. Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁O₅N₃S: C, 55.23; H, 5.41 Found: C, 55.19; H, 5.67.

12) 2-Methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XII)의 合成: 上記 化合物 (XI) 1g(0.003mol)를 前記 viii)의 方法에 따라 20% NaOH 로 가수분해하여 얻은 결정을 MeOH에서 再結晶 mp 155~156°의 2-methoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XII) 0.65g (yield 73%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3485, 1630, 1410, 1315, 1260, 1150. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₉O₄N₃S: C, 55.00; H, 5.48 Found: C, 55.17; H, 5.80.

13) 2-Ethoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XIII)의 合成: 李·殷⁹⁾의 方法에 의하여 合成한 2-ethoxy-4-aminomonoethylbenzamide 2g (0.009 mol)과 ASC5g (0.021mol)에서 vii)의 方法에 따라 얻은 백색결정을 MeOH에서 再結晶 mp 221~222°의 2-ethoxy-4-(*p*-acetamidobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XIII) 2.6g (yield 68%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3485, 1630, 1315, 1260, 1150. Anal. Calcd. for C₁₉H₂₃O₅N₃S: C, 56.28; H, 5.72 Found: C, 56.67; H, 5.59.

14) 2-Ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XIV)의 合成: 上記 化合物 (XIII) 1g (0.003mol)을 前記 viii)의 方法에 따라 20% NaOH 로 가수분해하여 얻은 결정을 MeOH에서 再結晶 mp 182~183°의 2-ethoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido) monoethylbenzamide(XIV) 0.65g (yield 72%)를 얻었다. IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3390, 1640, 1400, 1310, 1260, 1150. Anal. Calcd. for C₁₇H₂₁O₄N₃S: C, 56.18; H, 5.81, Found: C, 56.56; H, 5.66.

抗菌性 試驗—1) 結核菌에 대한 抗菌性 試驗: 結核菌에 대한 抗菌試驗은 아래와 같은 培地, 菌株, 培養 條件 및 判定 規準으로 실시하였다.

培地: Löwenstein-Jensen media. 菌株: 標準 人型 結核菌(H₃₇RV), INAH 耐性 人型 結核菌(INAH-R). INAH-PAS 複合 耐性 結核菌($\frac{\text{INAH}}{\text{PAS}} > \text{R}$). 培養: 三種의 菌株(H₃₇RV, INAHR, $\frac{\text{INAH}}{\text{PAS}} > \text{R}$)를 各各 균등 濃액(1 mg/ml)을 만들어 1백금이량씩 各濃도별 培地(ml 당 25r, 50r, 100r)와 化合物 非含有 control 培地에 接種하여 37°C 로 incubator에서 4~6 週間 培養하였다.

Table I—Growth inhibitory effect of 2-alkoxy-4-(*p*-aminobenzenesulfonylamido)monoalkylbenzamide on *M. tuberculosis*.

Strain	INAH-R			INAH-PAS >R			H-RV			
	25	50	100	25	50	100	25	50	100	
Concentration (r)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Control (4 week)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Incubation time	4	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	
Compd. No	III	5	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++
		6	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++
	IV	4	++	++	++	+++	+++	+++	++	+
		5	++	++	++	+++	+++	+++	++	+
		6	+++	++	++	+++	+++	+++	++	+
	V	4	+++	++	++	+++	++	+++	++	—
		5	+++	++	++	+++	++	+++	++	—
		6	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++
	VI	4	+++	++	—	++	—	+++	++	—
		5	+++	++	—	++	+	+++	++	+
		6	+++	++	—	++	+	+++	++	+
	VII	4	+++	++	+	+++	+	+++	+	—
		5	+++	++	+	+++	++	+++	++	—
		6	+++	++	+	+++	++	+++	++	+
	VIII	4	+++	+++	++	+++	++	—	+++	++
		5	+++	+++	++	+++	++	—	+++	++
		6	+++	+++	++	+++	++	+	+++	++
	IX	4	++	+	+	+++	++	+	+++	+++
		5	++	+	+	+++	++	+	+++	+++
		6	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	X	4	+++	+++	+	++	+	—	+++	++
		5	+++	++	+	++	+	+	+++	++
		6	+++	++	+	+++	++	+	+++	+++
	XI	4	+++	++	+	+++	++	—	+++	++
		5	+++	++	+	+++	++	—	+++	++
		6	+++	++	+	+++	++	+	+++	+++
	XII	4	+-	—	++	+	—	+++	++	+
		5	++	+	—	++	+	—	+++	+++
		6	++	++	+	++	+	—	+++	+++
	XIII	4	+++	++	+	+++	+	—	+++	++
		5	+++	++	+	+++	++	—	+++	++
		6	+++	++	+	+++	++	—	+++	++
	XIV	4	++	—	—	+	—	—	+++	++
		5	++	—	—	+	+	—	+++	++
		6	++	+	—	+	+	—	+++	+++

Incubation time: 4-6 weeks at 37C, Confluent growth: +++ Over than 100 colonies countable:
 ++, Less than 100 colonies countable: +, No growth: —

Table II --The diameter of inhibition zone for 2-alkoxy-4-(P-aminobenzenesulfonylamido) monoalkylbenzamide.

Strain Compd. No	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853
S. A.	15	6	8
III	8	6	6
IV	8	6	6
V	8	6	12
VI	8	6	10
VII	11	6	6
VIII	12	6	6
K	8	6	6
X	8	6	6
XI	8	6	6
XII	18	6	6
XIII	8	6	6
XIV	8	6	6
D. M. F.	8	6	6

The diameter of inhibition zone (mm); Drug concentration: 300 μ g; Incubation time: 16-18 hours; S. A: sulfanilamide; D. M. F: N, N-dimethylformamide.

判定基準: 37°C에서 4~6週間 培養한 菌株의 발육與否를 confluent growth(+++), 100個以上 countable colony(++), 100個以下 colony(+), no growth (-) 등으로 區分하였다. (Table I 참조).

2) 非結核菌에 대한 抗菌試驗: 結核菌 이외의 세균에 대한 抗菌性有無를 試驗하기 위하여 아래와 같은 培地, 菌株, 培養條件 및 判定基準으로 실시하였다.

培地: Mueller-Hinton agar (pH 7.2~7.4). 菌株: 포도구균 (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), 대장균 (*Escherichia coli* ATCC 25922), 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) 이 三種菌의 集落 4~5個를 선택하여 Mueller-Hinton broth에 희석하여 標準 혼탁액을 比較하여 사용하였다. 培養: 직경 6mm의 disc에 化合物과 sulfanilamide 및 N,N-dimethylformamide를 各各 300 μ g 함유되게 한 다음 接種하고 36~37°C로 16~18時間 培養하였다. 判定基準: 36~37°C에서 16~18時間 培養한 菌株의 inhibition zone을 zone reader를 사용하여 육안으로 그 직경 (mm)을 측정하여 sulfanilamide의 inhibition zone의 직경 (mm)과 比較하였다. (Table II) 참조.

考察 및 結論

合成物의 確認—本 研究에서 合成한 物質 14種 모두 백색의 물질이고 물, ether 등 대부분의 유기용매에 不溶혹은 難溶性的인 固體이며 N,N-dimethyl formamide에 易溶이다. 그리고 化合物 (II), (IV) (VI), (VIII), (X), (XII), (XIV)을 acetyl化한 것은 各各 (I), (III), (V), (VII), (K), (XI), (XIII)과의 混融試驗에서 融點의 降下가 없었다. 또한 모든 合成化合物에 대한 IR spectra에 있어 ν N-H 3500~3400 cm^{-1} , C=O 1680~1640 cm^{-1} , ν C-N 1350~1250 cm^{-1} , ν as=

C-O-C 1270~1200cm⁻¹의 吸收帶가 各 化合物에서 확인되었으며 (I), (II)를 제외한 모든 化合物에서는 ν_s SO₂ 1160~1120cm⁻¹, ν_{as} SO₂ 1350~1310cm⁻¹의 吸收帶도 확인되었으며 Marshall 法, Menzie 法에 의한 amino 基의 확인 및 Soloway 法에 의한 amide 의 확인等 이상과 같이 化學的 分析 및 元素分析, IR spectra 의 結果를 綜合해 볼때 本 研究에서 合成된 化合物이 目的 하는 물질과 동일함 확인되었다.

合成過程에 관한 考察—本 研究의 合成過程에서 중간생성물인 2-alkoxy-4-aminobenzamide 合成에 있어서 2-alkoxy-4-acetamidobenzoic acid에 thionyl chloride를 反應시켜 2-alkoxy-4-acetamidobenzoyl chloride를 만든 다음 이에 ammonia 또는 alkylamine 을 反應시켜 2-alkoxy-4-acetamidobenzamide 를 合成하는 것보다는 methyl-2-alkoxy-4-acetamidobenzoate 에 ammonia 또는 alkyl amine 을 혼합하여 加壓反應器에서 100°C로 2時間 反應시켜 2-alkoxy-4-acetamidobenzamide 를 얻는 方法이 조작상으로도 편리할 뿐만 아니라 得量도 현저하게 양호했다. 그리고 脫acetyl 化 反應에 있어서 (I)은 10% HCl 용액으로 脫acetyl 化가 可能한데 反해 化合物(III), (V), (VII), (IX), (XI), (XIII)은 10% HCl 용액으로는 不可하고 20% NaOH 용액으로만 可能했다. 特히 NaOH 용액으로 가수분해했을 경우 生成化合物들은 pH에 매우 예민하여 pH6 以下에 선 可溶性鹽으로 變하므로 주의를 요했다.

抗菌性 試驗—合成化合物 (III~XIV)을 結核菌에 對한 抗菌性을 試驗한 結果 全化合物에 있어서 부분적으로 抗菌性이 나타나고 있다.

i) H₃₇R_V 株에 있어서 25r 및 50r 농도에서 4~6 週間 培養한 結果 抗菌性을 인정할 수 없었고, 100r 에서 4~6 週間 모두 發育을 阻止시킨 化合物은 (VII)과 (XIII)이었으며 4 週까지에서 有效한 化合物은 (V), (VI)과 (XI)였다.

ii) $\frac{INAH}{PAS} > R$ 株에 있어서도 25r 및 50r 농도에서 4~6 週間 培養한 結果 抗菌性을 인정할 수 없었고 100r 에서 4~6 週間 모두 發育을 阻止시킨 化合物은 (VI), (XII), (XIV), (XV)였으며 4 週까지 有效한 化合物은 (VII), (VIII), (X), (XI)이었다.

iii) INAH-R 株에 있어서도 100r 농도에서 4~6 週間 모두 阻止시킨 化合物은 (VI), (XV)이었고, 5 週까지 有效한 化合物은 (XII)이었다.

以上の 結果로 미루어 보아 H₃₇R_V 株과 $\frac{INAH}{PAS} > R$ 株에 對하여 100r 농도에서 抗菌力이 인정되는 化合物은 (VI), (VII), (XIII)이었고, $\frac{INAH}{PAS} > R$ 와 INAH-R 株에 對하여 100r 농도에서 抗菌力이 認定되는 化合物은 (VI), (XII), (XV)였으며 3 種의 菌株에 公同적으로 有效한 化合物은 없었다. 따라서 化學구조상으로 化合物(VII)의 경우만을 제외하고 一般적으로 alkyl 基가 CH₃ 보다 는 C₂H₅ 인 경우에 抗菌力이 보다 強力하게 나타나는 것으로 思料된다. 그리고 acetyl 基를 가지고 있는 化合物은 主로 H₃₇R_V 에 有力하게 作用하고 이에 比해 脫acetyl 化된 것은 INAH-PAS 耐性菌 및 INAH 耐性菌에 有效하게 나타나는 傾向이 있었다. 한편 sulfanilamide 를 control 로 용매 N,N-dimethylformamide 와 合成化合物 (III~XIV)을 포도구균(*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), 대장균(*Escherichia coli* ATCC 25922) 및 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) 에 對한 抗菌性을 試驗한 結果 inhibition zone 의 直徑(mm)이 sulfanilamide 의 그것보다 컸던 化合物이 2 種類이었다. 즉 포도구균에 있어서 化合物(XII)가 inhibition zone 의 直徑이 15 : 18 의 비례로 sulfanilamide 보다 有效하였고 化合物(VII)이 11, 化合物(VIII)이 12로 sulfanilamide 보다

微弱한 抗菌性を 나타냈으며 기타 化合物은 sulfanilamide 보다 현저히 抗菌성이 弱하였다. 대장균에 있어서는 全合成 物質의 inhibition zone 의 직경에 있어서 Sulfanilamide 와 同一한 結果를 얻었다.

또한 녹농균의 경우는 化合物(V)가 12, 化合物(VI)이 10으로 sulfanilamide 의 inhibition zone 의 직경 8mm 보다 약간 優秀한 抗菌力を 나타냈으며 其他 化合物은 모두 6으로 抗菌力を 認定할 수 없었다.

이러한 結果를 보아 3종의 非結核菌에 共通의 有效한 抗菌力を 나타내는 化合物은 없었으나 化學療法劑에 比較的 강한 低抗力을 가진 녹농균에 대한 抗菌성이 sulfanilamide 보다 優秀한 化合物(V)와 (VI)의 合成은 意義가 있다고 思料된다.

끝으로 本 研究中 抗菌試驗을 指導해 주신 大韓赤十字社 結核 연구원 院長 金成鎭 博士님께 感謝드리는 바이다.

文 獻

1. L. Lehmann, *Lancet*, **215**, 15(1949).
2. D.J. Drain *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1498(1949).
3. K.A. Jensen *et al.*, *Chem. Abst.*, **47**, 64914 (1953).
4. K. Kakemi *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1819(1967).
5. F. Fujikawa *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1281(1972).
6. P. Fildes, *Lancet*, **1**, 955(1940).
7. D.D. Woods, *Br. J. Exp. Path.*, **21**, 74(1940).
8. 李南淳, 柳署弘, 藥學會誌, **19**, 96(1975).
9. 李南淳, 殷載淳, 成均館大學校 科學技術研究所報 **6**, 41(1978).
10. E.K. Marshall, *J. Biol. Chem.*, **122**, 263(1937).
11. Menzie, *Anal. Chem.*, **28**, 121(1956).
12. Soloway, Lipschitz, *Anal. Chem.*, **24**, 898(1952).