

## 6-Fluoroquinolone Carboxamidopenicillin 유도체의 항균작용

任 哲 夫 · 金 貞 柱

中央大學校 藥學大學

(Received March 2, 1987)

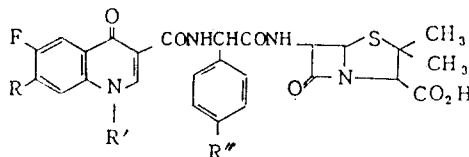
### The Antimicrobial Activity of 6-Fluoroquinolone Carboxamidopenicillin Derivatives

Chul Bu Yim and Jung Ju Kim

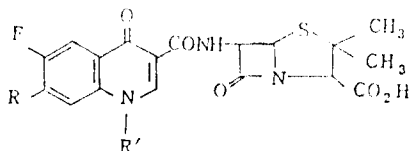
*College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea*

**Abstract**—The compounds synthesized by authors were evaluated for their antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*. New compounds [1, 10] possess striking potency against a wide range of microorganisms, especially the Gram negative aerobes and has spectacular activity against Enterobacteriaceae, *S. aureus* and *Ps. aeruginosa*. Most of new compounds are very active *in vitro* against most strains of Enterobacteriaceae and Gram positive aerobes, but moderately active against *Ps. aeruginosa*.

보다 우수한  $\beta$ -lactam계 항생제를 탐색할 목적으로 이미 저자들은 6-fluoroquinolone carbonyl 기를 새로운 형태의 acyl화체로서 ampicillin, amoxicillin의  $\alpha$ -NH<sub>2</sub>기 및 6-aminopenicillanic



Compd. No.	R	R'	R''	Compd. No.	R	R'	R''
1.	Cl	H	OH	10.	Cl	H	H
2.	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	11.	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
3.	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	12.	Cl	CH <sub>3</sub>	H
4.	CH <sub>3</sub> CON <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	13.	CH <sub>3</sub> CON <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
5.	CH <sub>3</sub> CON <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	14.	CH <sub>3</sub> CON <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	H
6.	HCON <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	15.	HCON <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
7.	HCON <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	16.	HCON <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	H
8.	CH <sub>3</sub> N <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	17.	CH <sub>3</sub> N <sub>6</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
9.	CH <sub>3</sub> N <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	OH	18.	CH <sub>3</sub> N <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	H



Compd. No.	R	R'	Compd. No.	R	R'
19.	Cl	H	24.		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
20.	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	25.		CH <sub>3</sub>
21.	Cl	CH <sub>3</sub>	26.		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
22.		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	27.		CH <sub>3</sub>
23.		CH <sub>3</sub>			

Fig. 1-Structure of Synthetic Compounds.

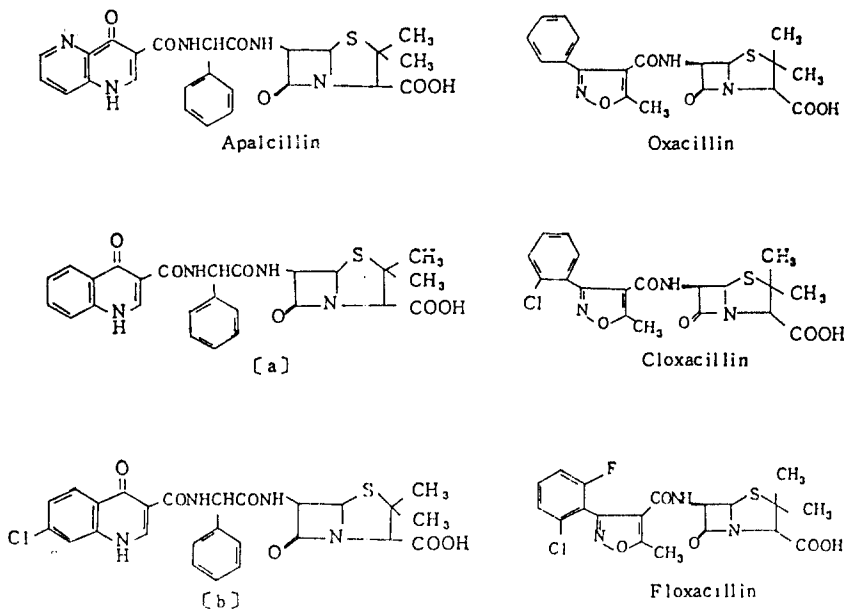


Fig. 2-Structures of apalcillin derivatives and oxacillin derivatives

acid(6-APA)의 6-NH<sub>2</sub>기에 도입한 화합물들을 합성했다<sup>1)</sup>(Fig. 1). Ampicillin이나 amoxicillin의 α-NH<sub>2</sub>기를 acyl화하면 항균 spectrum이 넓어지고 항 *Pseudomonas* 작용이 강해지는 장점이 있다. 또한 6-APA의 6-NH<sub>2</sub>기를 heterocyclic 관능기로 acyl화한 methicillin, oxacillin, cloxacillin 등은 penicillin 내성 포도상 구균에 강한 항균작

용을 보인다. 한편 quinolone carbonyl기가 acyl 화제로 도입된 apalcillin<sup>2)</sup>과 유사구조의 화합물 [a]<sup>3)</sup>, [b] (Fig. 2)가 강력한 항균작용을 나타내며, 분자내 fluorine을 함유한 floxacillin<sup>4-6)</sup>이 cloxacillin<sup>7-8)</sup>이나 oxacillin<sup>9)</sup> 보다 강력한 항균 작용을 나타낸다. 이런 점들을 불패 저자들이 합성한 화합물들은 강력한 항균작용이 기대되었으

더 여기에 그 항균시험 결과를 발표한다.

항균시험은 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* 및 *Pseudomonas aeruginosa*를 시험균주로 하여 액체 배지 희석법<sup>10)</sup>으로 ampicillin, amoxicillin, cefazoline과 같은 현재 임상적으로 가장 많이 사용되는 항생물질과 최근에 개발되어 각광을 받고 있는 piperacillin, ceftazidime, cefoperazone을 대조물질로 사용하여 비교하였으며 그중 piperacillin과 대등한 효과가 있는 2종에 대해서는 그 항균성을 보다 더 자세히 검토하기 위하여 다른 균주에 대해서도 항균성을 비교 검토하였다.

### 實驗方法

균주 및 대조 항생물질—본 실험에 사용된 균주는 柳韓洋行에서 제대보관해 온 다음의 5 균주를 사용하였으며 6종의 항생물질을 대조약물로 하여 합성화합물들의 항균력을 비교하였다.

균주 : *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

*Escherichia coli* ATCC 25922

*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031

*Proteus vulgaris* YHS<sub>2</sub>

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

대조 항생물질 :

amoxicillin·3H<sub>2</sub>O

ampicillin·3H<sub>2</sub>O

cefazoline

piperacillin

ceftazidime

cefoperazone

배지—균주들에 대한 합성화합물들의 항균효과를 관찰하기 위하여 Mueller-Hinton Agar(pH 7.4±0.2)를 사용하였다.

항균시험—Mueller-Hinton Broth(Difco)배지로 배수 희석하여 농도 조절을 하였다.

1	2	3	4	5	6
200	100	50	25	12.5	6.25
7	8	9	10	11	12
3.13	1.56	0.78	0.39	0.20	0.10 $\mu$

McFarland 0.5 Standard에 cell suspension의 농도 10<sup>8</sup>CFU/ml를 맞춘다. McFarland 0.5 Standard는 0.36N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 99.5ml와 0.048M-BaCl<sub>2</sub> 0.5ml를 가하여 BaSO<sub>4</sub> 용액을 만들고 10ml vial에 8~10ml를 넣고 마개로 봉한다. 이때 vial은 세균현탁액 제조시 사용하는 것과 동일한 vial을 사용한다. Cell suspension 0.1ml를 취하여 50ml fresh Mueller-Hinton Broth에 접종한다(1/500 dilution). Micro dilution plate에서 다시 1/2로 희석되므로 최종 접종액은 10<sup>5</sup> CFU/ml가 된다.

각 화합물을 증류수, 완충용액 또는 acetone에 용해시켜 1ml당 4,000 $\mu$ g이 되게 하여 원액으로 하였고 pH 8 인산 완충용액으로 희석한다. 희석된 각각의 용액을 micro dilution plate(녹십자 Co.)의 chamber에 100 $\mu$ 씩 분주한다. 따로 준비한 inoculum(10<sup>5</sup> CFU/ml) 100 $\mu$ 를 취하여上記한 chamber에 가한다. 37°C에서 배양후 육안으로 관찰하여 MIC를 측정하였다.

시험 결과 합성화합물 중 항균력이 우수한 화합물 [1]과 [10]에 대해서는 다른 12종의 균주에 대해서 cefazoline, piperacillin, ceftazidime, cefoperazone을 대조약물로 하여 항균력을 측정하였다. 6-(6-fluoro-7-substituted quinolone carboxamido) penicillanic acid 화합물 [19~27]들은 penicillin 내성균인 *Staphylococcus aureus* S.P-N2에 대해서 cloxacillin을 대조약물로 하여 항균력을 측정하였다.

### 結果 및 考察

1. 저자들이 합성한 27종의 화합물[1~27]에 대하여 기존 항생물질을 대조군으로 하고 *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 10031, *P. vulgaris* YHS<sub>2</sub>, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853을 시험균주로 하여 *in vitro*에서 실시한 항균시험 결과는 다음과 같

Table I-Antibacterial Activities of compounds (1~27) (MIC,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Compound	<i>S. aureus</i> A. 25923	<i>E. coli</i> A. 25922	<i>K. pneumoniae</i> A. 10031	<i>P. vulgaris</i> YH. S2	<i>Ps. aeruginosa</i> A. 27853
1	0.39	3.13	3.13	1.56	3.13
2	0.78	25	12.5	3.13	25
3	0.78	9.25	12.5	12.5	12.5
4	3.13	25	25	25	12.5
5	1.56	12.5	50	3.13	12.5
6	1.56	12.5	25	12.5	25
7	3.13	12.5	25	12.5	12.5
8	1.56	3.13	12.5	12.5	6.25
9	0.2	3.13	12.5	12.5	6.25
10	below 0.2	1.56	1.56	0.78	6.25
11	0.39	12.5	12.5	3.13	25
12	0.39	6.25	12.5	12.5	12.5
13	1.56	25	12.5	25	12.5
14	0.78	25	12.5	3.13	12.5
15	3.13	6.25	12.5	6.25	50
16	3.13	12.5	12.5	12.5	12.5
17	0.78	3.13	12.5	6.25	6.25
18	0.78	3.13	12.5	3.13	6.25
19	0.39	50	50	100	100
20	0.78	above 50	above 50	above 50	above 100
21	1.56	above 50	25	25	100
22	12.5	above 100	50	100	100
23	12.5	above 100	12.5	above 100	above 100
24	3.13	25	12.5	50	100
25	6.25	50	50	above 100	above 100
26	6.25	50	12.5	12.5	50
27	12.5	50	12.5	12.5	50
Amx	below 0.2	3.13	50	above 200	above 200
Amp	below 0.2	3.13	12.5	above 200	above 200
CEZ	0.39	1.56	1.56	above 200	above 200
PIP	0.78	1.56	1.56	0.78	3.13
CAZ	12.5	2.0	below 0.10	0.20	1.56
CPZ	1.56	below 0.10	0.78	1.56	3.13

Amx: Amoxicillin. 3H<sub>2</sub>OAmp: Ampicillin. 3H<sub>2</sub>O

CEZ: Cefazolin

PIP: Piperacillin

CAZ: Ceftazidime

CPZ: Cefoperazone

다(Table I).

화합물 [10]이 가장 강력한 항균작용을 나타내었으며 *S. aureus*에 대해서는 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$  이하의 농도에서, *E. coli*에 대해서는 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의

농도에서, *K. pneumoniae*에 대해서는 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 *P. vulgaris*에 대해서는 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서, *Ps. aeruginosa*에 대해서는 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 각각 균의 발육을 억제하였다.

화합물 [1]도 화합물 [10]과 거의 비슷한 항균력을 나타내었다.

*S. aureus*에 대해서는 화합물 [1~27]들이 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하여 비교적 강한 항균력을 나타내었다.

*E. coli*에 대해서는 화합물 [1~18]들이 비교적 강한 항균력을 나타냈으며 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였다. 화합물 [19~27]들은 비교적 약한 항균력을 나타냈으며 50~100 $\mu\text{g/ml}$  이상의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

*K. pneumoniae*에 대해서는 화합물 [1~27]들이 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

*P. vulgaris*에 대해서는 화합물 [1~18]들이 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였으며 화합물 [19~27]들은 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$  이상의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

*Ps. aeruginosa*에 대해서는 화합물 [1~18]들이 강한 항균력을 나타냈으며 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였다. 화합물 [19~27]들은 약한 항균력을 나타냈으며 50~100 $\mu\text{g/ml}$  이상의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

합성화합물의 항균작용을 계열별로 비교하여

보면 ampicillin과 amoxicillin의 amino기에 직접 7-chloro-6-fluoro-1H-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carbonyl기를 도입한 화합물 [10]과 [1]이 가장 강력한 항균작용을 나타냈으며 1-alkyl-7-substituted-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-9-carbonyl기를 도입한 화합물 [11~18]과 [2~9]는 비교적 강한 항균력을 나타냈다. 6-APA에 이들 기를 도입한 합성화합물 [19~27]은 *S. aureus*에 대해서만 비교적 강한 항균력을 나타냈으며 다른 미생물에 대해서는 그 항균력이 강하지 못했다.

가장 강한 항균력을 나타낸 화합물 [10]과 [1]은 quinolone 핵에서 1위치에 H가 치환된 화합물이며 다른alkyl(ethyl or methyl)기로 치환된 화합물보다 훨씬 강하므로 1위치의 H의 존재는 항균력 발현에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

2. 일차 항균시험에서 가장 강한 항균력을 보여준 화합물 [10]과 [1]에 대해서는 다른 12종의 시험균주를 사용하여 *in vitro*에서 항균시험을 실시하였으며 그 결과는 다음과 같다(Table II).

11종의 시험균주에 대한 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$  농도에서 균의 발육을 억제하여 강한 항균력을 나타냈으며 penicillin 내성 *S. aureus* S.P-N2에 대해서는 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억

Table II-Antibacterial Activities of compounds 1 and 10 (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ )

Organism	Comp. 1	Comp. 10	CEZ	PIP	CAZ	CPZ
<i>B. subtilis</i> A. 663	0.2	0.2	0.39	0.39	50	3.13
<i>Sar. lutea</i> A. 9341	0.2 이하	0.2 이하	1.56	0.1 이하	1.56	0.20
<i>S. aureus</i> S.P-N2	100	100	200 이상	200 이상	200 이상	200 이상
<i>S. epidermis</i> A. 1228	0.78	0.78	0.20	3.13	6.25	1.56
<i>S. faecalis</i> A. 29212	0.78	0.78	12.5	1.56	200	12.5
<i>S. freundii</i> YH. SI	3.13	3.13	6.25	3.13	0.78	0.78
<i>Ent. Cloacae</i> S.H. 30-4	1.56	0.78	100	1.56	0.20	0.39
<i>E. coli</i> S. RAT	0.78	0.78	6.25	200	0.20	3.13
<i>Ps. aeruginosa</i> SHI-1	3.13	3.13	200 이상	3.13	3.13	6.25
<i>Ps. maltophilia</i> SH-20	1.56	0.78	200 이상	25	25	6.25
<i>Ser. marcescens</i> YH. S3	3.13	1.56	200 이상	1.56	0.39	0.78
<i>Shi. sonnei</i> A. 9290	1.56	0.78	0.78	0.78	0.20	0.20

CEZ: Cefazolin

PIP: Piperacillin

CAZ: Ceftazidime

CPZ: Cefoperazone

**Table III**-Antibacterial activities of compounds (19~27) for *Staphylococcus aureus* S.P-N2( $\beta$ -lactamase producer) (Mic,  $\mu\text{g/ml}$ )

Compounds	cloxacillin	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Mic $\mu\text{g/ml}$	125	500	500	500	125	125	31.3	31.3	125	125

제하여 그 항균력이 강하지 못했다. 이상의 결과에서 화합물 [10]은 현재 임상적으로 많이 사용되어 각광을 받고 있는 penicillin 계열의 piperacillin과 비교하여 2종의 미생물에 대해서는 그 항균력이 약하고 7종에 대해서는 같으며 8종에 대해서는 강했다. 따라서 장차 항 *Pseudomonas* 및 광범위 항생제로의 개발 가능성이 기대된다.

3. 내성 *S. aureus*에 대한 강한 항균력을 기대하여 합성한 화합물 [19~27]에 대해서는 penicillin 내성 균주인 *S. aureus* S.P-N2를 시험균주로 하여 cloxacillin과 함께 *in vitro*에서 실시한 항균시험 결과는 다음과 같다(Table III).

6-APA의 amino기에 1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituted quinoline-3-carbonyl기를 도입한 화합물 [19~27] 중에서 화합물[24, 25]는 31.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, 화합물[22, 23, 26, 27]은 cloxacillin과 같이 125 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, 그리고 화합물 [19~21]은 500 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 균의 발육을 억제하였다. 화합물 [25, 25]는 1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-formyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carbonyl기를 6-APA의 amino기에 도입한 화합물로 cloxacillin보다 4배의 강한 항균력을 나타내었으며 4-formyl기가 penicillin 내성균에 대한 항균력 발현에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다.

## 結 論

저자들이 합성한 화합물들의 항균효과를 액체 배지 희석법에 의하여 시험한 결과 1위치에 H가 있는 6-[D(-)- $\alpha$ -(1H-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-chloroquinoline-3-carboxamido) phenylacetamido] penicillanic acid[10]가 가장 우수한 항균작용을 나타내었고 *S. aureus* ATCC 25923에 대해서는 0.2 $\mu\text{g/ml}$  이하의 농도에서, *E. coli* ATCC 25922에 대해서는 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서

*K. pneumoniae* ATCC 10031에 대해서는 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, *P. vulgaris* YHS<sub>2</sub>에 대해서는 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853에 대해서는 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, *Ps. aeruginosa* SHI-1에 대해서는 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, *Ps. maltophilia* SH-20에 대해서는 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서, 각각 균의 발육을 억제하였다. 그밖에 다른 9종의 미생물에 대해서는 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였으며 penicillin 내성균인 *S. aureus* S.P-N2에 대해서는 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

*S. aureus* ATCC 25923에 대해서는 저자들이 합성한 화합물 [1~27]들이 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 항균작용을 보여주었으며, *E. coli* ATCC 25922에 대해서는 화합물 [1~18]의 18종이 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였으며, *K. pneumoniae* ATCC 10031에 대해서는 화합물 [1~27]들이 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였으며, *P. vulgaris* YHS<sub>2</sub>에 대해서는 화합물 [1~18]들이 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였으며, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853에 대해서는 화합물 [1~18]들이 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 균의 발육을 억제하였다.

한편 penicillin 내성균인 *S. aureus* S.P-N2에 대해서는 화합물 6-[1-alkyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(4-formyl-1-piperazinyl) quinoline-3-carboxamido] penicillanic acid[24(alkyl=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 25(alkyl=CH<sub>3</sub>)]들이 31.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 발육을 억제하였다.

## 文 獻

- 1) 任哲夫, 金貞柱: 藥學會誌 31, 92 (1987).
- 2) Noguchi, H., Eda, Y., Tobiki, H., Nakagome,

- T., and Komatsu, T.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **9**, 262(1976).
- 3) Tobiki, H.: *Yakugaku Zasshi* **100**, 38(1980).
- 4) Nayler, J.H.: *Brit. Pat.* **978**, 299 (1964).
- 5) Harding: *Clin. Trials J.* **7**, 368 (1970).
- 6) Bodey, G.P., Vallejos, C., and Aewart, D.A.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **13**, 512 (1972).
- 7) Doyle: *J. Chem. Soc.* 5838 (1963).
- 8) Sutherland, R., Croydon, E.A.P., and Rolinson, G.H.: *Brit. Med. J.* **4**, 455 (1979).
- 9) Doyle, J.H. and Nayler: *U.S. Pat.* **2 996**, 501 (1961).
- 10) Lorian: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, The Williams and Wilkins Co. (1980).