

6위치 엑소 메틸렌 치환 페남계 베타락타마제 억제제의 베타락탐항생제와 병용시 활성비교(I)

박계환* · 김기호 · 김미영 · 임채욱 · 임철부

중앙대학교 약학대학

(Received April 14, 1997)

Comparison of the Activities of Novel β -Lactamase Inhibitors, 6-Exomethylene Penamsulfones, with Other β -Lactamase Inhibitors as Combined with β -Lactam Antibiotics (I)

Kye Whan Park*, Ki Ho Kim, Mee Young Kim, Chae Uk Im and Chul Bu Yim
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—In this approach, the antimicrobial activities of the compounds were compared with the β -lactam antibiotics against β -lactamase producing strains *in vitro*. Heterocyclyl exomethylenepenam derivatives were several numbers of 6-exomethylenepenam sodiums (CH1240, CH1245, CH1250, CH2140, CH2145, CH2150). The inhibitory concentration assay of six compounds were compared with clavulanic acid, sulbactam, tazobactam. Clavulanic acid, sulbactam and tazobactam are used as inhibitors of a variety of plasmid-mediated β -lactamases. *In vitro* β -lactamase inhibitory assay, CH1240 and CH2140 were more active than clavulanic acid, sulbactam and tazobactam against β -lactamases overallly. And *in vitro* comparative antimicrobial susceptibility test of six inhibitors were performed with mixed forms of ampicillin, cefotaxime, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin, cefoperazone against β -lactamase producing 31 species strains. Consequently CH2140 and CH1240 among the six compounds enhanced the activity of the β -lactams for 31 β -lactamase producing strains.

Keywords □ 6-Exomethylenepenam sodiums, antimicrobial activities, β -lactamase inhibitors.

Penicillin의 항균작용이 발견된 이후 수많은 β -lactam 구조를 모핵으로 하는 penicillin 및 cephalosporin계의 항생제가 개발되어 각종 감염성 질환의 치료에 이용되어 왔다. 이후 penicillin에 대한 내성을 필두로, 지금까지 수많은 임상 내성균과 새로운 항생제들과의 경쟁이 계속되어 왔다.

β -Lactam 항생제에 대한 세균내성기전은 일반적으로 세균의 PBP(penicillin-binding protein)의 변형에 대한 내성, 세균막의 불투과성에 대한 내성획득 등이다. 또한 세균이 생성하는 β -lactamase에 의한 항생제의 비활성화로 내성을 획득하게 되는 경우들로 말할 수

있다.^{1-4, 7, 29)}

*Streptomyces clavuligerus*에서 분리한 clavulanic acid를 필두로 sulbactam, tazobactam등이 개발되어, 이를 amoxicillin, ticarcillin, ampicillin, cefoperazone, piperacillin 등 기존항생제와 병용투여되어 β -lactamase생성 내성균주의 치료에지금까지 사용되고 있다. 이 β -lactamase inhibitor들은 공통적으로 항균력은 약하지만 β -lactamase에 대해서는 강한 친화력을 가져 suicide inhibitor로 역할을 한다. Clavulanic acid가 β -lactamase의 촉매중심에 잘 맞아 효소 serine OH기와 β -lactam carbonyl bond 사이에 acyl반응이 일어나게 되어 β -lactam ring을 열게 되는 것이다.^{2, 6, 8, 29)}

새로운 연구보고들은 억제능이 보다 향상된 새로운 억

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-820-5601 (팩스) 02-816-7338

제제를 개발하기 위하여 페니실린 골격에 2위치와 6위치에 여러 가지 치환기를 붙여서 가능성을 타진하게 되었다.^{9, 10)} 1984년에 Taiho사와 Synphar사의 연구진은 2위치에 triazole고리를 도입한 YTR-830 (Tazobactam) 억제제를 합성하였다.²¹⁾ Tazobactam은 다양한 플라스미드 매개형 베타락타마제(TEM, TEM-2, OXA-3, SHV)를 저해하고 기존 β -lactam항생제와 병용하여 억제성을 비교하여 우수한 억제제임이 판명되었다.^{9, 10, 21, 23, 25, 28-29)} 또한 6(7)-exomethylene penam구조와 penem구조가 β -lactamase를 효과적으로 불활성화 시킴이 밝혀 졌다. R1이 heterocycle을 갖는, 특히 1, 2,3-triazole유도체인 penem류들이 효과가 큰 것으로 나타났다. BRL-42715, CP-65,375, CP-68148, SYN-139 등이 최근 개발되어진 신물질들이다.^{6, 9-11, 23)}

본 실험에서는 TEM같은 광역 spectrum의 β -lactamase에 높은 억제작용을 나타내어 베타락탐항생제 내성균 감염증 치료에 탁월한 효과를 보여주는 pyridine유도체 및 다양한 헤테로사이클을 치환시켜서 6-exomethylene penam계열 화합물을 합성시켜 기존 β -lactamase inhibitor보다 우수한 효소억제효과를 보여주는 신규화합물을 개발하기 위해 새로이 합성된 6-exomethylene penamsulfone derivatives 6종에 대하여 약효검색의 기초자료를 얻고자 β -lactamase를 생산하는 균주를 대상으로 상용되고 있는 β -lactamase inhibitors와 *in vitro* 항균력 활성을 비교실험하였다. 이때 사용한 내성균주는 주로 그람음성 plasmid 매개성 세균들로 TEM, SHV, PSE 등을 생산하는 균들에 대한 상대적인 병용효과를 비교하고자 하였다.⁸⁾ 후보물질과 기존 β -lactam의 혼합비율을 고정하고 2배씩 희석된 비율로 결과를 나타내었다.¹²⁻¹⁵⁾

기존 β -lactamase inhibitor를 대조약물로 하여 우수한 후보물질을 설계하여 합성한 후보물질의 활성을 비교하여 우수한 후보물질을 발견하고자함이 본 연구의 목적이다. 수종의 6-위치 엑소 메칠렌 치환 페남계 베타락타마제 억제제 후보물질 enzyme assay 와 *in vitro* β -lactamase assay와 항균활성 실험을 실시하여 그 일련성을 살펴서 기존억제제와 비교를 통해 유익한 약리활성자료를 얻고자 하였다.

실험방법

실험재료 시약 - 효소는 Sigma에서 구입하여 사용

Table I— *In vitro* enzyme inhibitory activity of six compounds(IC₅₀, μ g/ml)

enzyme compounds	Pen-icillinase I ^{b)}	Pen-icillinase II ^{b)}	Pen-icillinase III ^{b)}	Pen-icillinase IV ^{b)}
CH1240	No ^{a)}	200	100	8
CH1245	No ^{a)}	No ^{a)}	2000	200
CH1250	No ^{a)}	No ^{a)}	No ^{a)}	20
CH2140	No ^{a)}	180	200	10
CH2150	No ^{a)}	No ^{a)}	No ^{a)}	2000
Clavulanic acid	No ^{a)}	1000	No ^{a)}	No ^{a)}
Sulbactam	No ^{a)}	1000	2000	No ^{a)}
Tazobactam	No ^{a)}	100	300	30

a) was not inhibited at more than 100 μ M

b) Sigma catalogue에 표시된 효소를 말함.

하였다. penicillinase III(Sigma catalogue P4399, from *Enterobacter cloacae*, substrate/CER) , penicillinase IV : TEM2 enzyme(Sigma catalogue P 3553, Boehringer 663441, from *Escherichia coli* 205 TEM R⁺/566, substrate/PCG) 및 penicillinase II (Sigma catalogue P6018 from *Bacillus cereus*), penicillinase I(Sigma catalogue P0389 from *Bacillus cereus*, substrate/PCG)으로 이때 penicillinase I, II, III, IV는 Sigma catalogue에 기록된 내용이다. clavulanic acid(Smithkline Beecham Co.), sulbactam(Pfizer Korea에서 제공받음), Cuvette(quartz,USA), Mueller Hinton broth (Difco,France), membrane filter paper(0.2 μ m, 22 mm : Gilman, U.S.A.) 등도 사용하였다.

β -LACTAMASE INHIBITOR - 중앙대학교 약학대학 유기제약실에서 합성한 것을 사용하였다. CH 1240(Z, C₁₈H₁₅O₇N₅S₂Na₂), CH1250(E, C₁₈H₁₅O₇N₅S₂Na₂), CH1245(C₁₈H₁₅O₉N₅S₂Na₂), CH2140 (Z, C₂₀H₁₉O₇N₅S₂Na), CH2150(E, C₂₀H₁₉O₇N₅S₂Na), CH2145(C₂₀H₁₉O₉N₅S₂Na)로 6-exomethylene penamsulfones salt형 유도체들로 열에 약하고 미백색 고체이다.

균주 - 표준균주는 국립보건원에서 분양받아 사용하였고, β -lactamase 생산균주 31종은 LG화학에서 제공받아 사용하였다(Table II).

효소정량실험 - penicillinase III, penicillinase IV : TEM2 enzyme 및 penicillinase II, penicillinase I 에 대한 억제효과를 50% 억제농도로 측정하였다. 50% 억제농도 측정은 순수한 생화학적 관점에서 *in vitro* 억제정도값을 알기 위해 β -lactamase inhibitor의 활성을

Table II — β -Lactamase producing strains^{a)}

No	strain	β -lactamase	type	group
6	<i>S. marcescences</i> 1	TEM	III	
7	<i>S. marcescences</i> 3	TEM	III	
9	<i>M. morgani</i> 1	TEM	III	
10	<i>M. morgani</i> 2	TEM	III	
15	<i>E. coli</i> ML4901/Rms 213		Va	
16	<i>E. coli</i> ML1410RGN 14	TEM-1	la	2b
17	<i>E. coli</i> ML1410RGN 238	OXA-1	II	2a
18	<i>E. coli</i> ML1410RGN 823	TEM-2	la	2b
19	<i>E. cloacae</i> GN 7471		la	1
20	<i>P. vulgaris</i> GN 76	FEC-1	lc	2e
21	<i>P. aeruginosa</i> GN 918		ld	
22	<i>S. aureus</i> MS 15009/1258		V	
23	<i>E. coli</i> 1193E	TEM-1	III	2b
24	<i>E. coli</i> 3455E	TEM-3	III	2b
25	<i>E. coli</i> 3739E	TEM-5	III	2b
26	<i>E. coli</i> 3459E	TEM-7	III	2b
27	<i>E. coli</i> 2639E	TEM-9	III	2b
29	<i>E. cloacae</i> 1194E	CHR IND+VE		
30	<i>K. aerogenes</i> 1976E	SHV-1	III	2b
31	<i>K. aerogenes</i> 1082E	K1+	IV	2b
32	<i>H. influenza</i> 1788E	TEM-1	III	2b
33	<i>E. cloacae</i> P99	P99	la	1

other(11 species) : unknown β -lactamase producing strains

^{a)} 한미약품에서 얻은 자료로 주로 TEM류이다.

비교하기 위해 보통 IC₅₀ 라고 하는 효소정량을 실시하였다.²⁵⁾ 기질은 β -lactam 함유 약물(penicillin G, ampicillin, cephaloridine etc.)에 해당하는 것을 선택하였다. β -lactamase inhibitor의 활성은 UV/Vis Spectrophotometer를 이용하여 특정 β -lactamase에 의해 기질이 가수분해되는 것을 50%억제하는 억제제의 농도 IC₅₀ 값을 구하여 평가하였다. 억제제는 0.01부터 100 μ M(최종농도)까지 5가지 농도로 사용하였다. 효소와 억제제 일정량을 큐벳에 넣고 30°C 10분방치후 기질을 넣고 일정 영역에서 흡광도를 구한다. 검량선에서 IC₅₀을 구하였다.

항균력실험 - 안정한 베타락타마제 특히 TEM같은 광역의 β -lactamase에 높은 억제력을 나타내어 베타락타마제 생성균 감염증 치료에 탁월한 효과를 보여 주는 6-exopenam계열의 새로운 β -lactamase 억제제 후보물, 6종의 합성물에 대하여 기존 항생제와 병용시, 상용되고 있는 베타락타마제 억제제와 대조하여 *in vitro*에서 상대적인 항균력을 비교하였다. 실험에 쓰인 내성균주는 주로 그람(-)plasmid매개성 세균들로 TEM, SHV, PSE등을 생산하는 균들이었다. 본 실험에서는 억제제와 항생제의 혼합비율을 고정하고 2배희석법으로 희석하여 결과를 나타냈다. 항균시험은 National Com-

mittee for Clinical Laboratory Standard(NCCLS)의 "Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria"의 규정에 따라 액체배지희석법으로 실시하였다. β -lactamase inhibitor(sulbactam, clavulanic acid)와 β -lactam 항생제의 혼합용량비로 하여 최종농도가 1.00 mg/ml가 되게 하였고 합성된 시료도 β -lactam항생제를 혼합하여 1.00 mg/ml정도로 맞추었다.

균주는 10⁸ CFU가 되도록 하고서 10⁵까지 희석하여 100 μ l씩 접종하였다. 세균의 접종은 cation supplemented Mueller Hinton broth로 표준 2배희석법으로 행하였다. 완성된 well plate는 35~37°C에서 16~24시간 배양하였다. 배양 후 육안으로탁도를 살펴서 생존력을 조사하고, 균의 성장이 억제된 최소한의 농도를 MIC(Minimal Inhibitory Concentration)로 하였다.^{27, 28)}

실험결과 및 고찰

효소정량(IC₅₀) - 합성된 화합물중 CH2140, CH1240등의 IC₅₀은 penicillinase IV enzyme에 대하여 대조약물인 tazobactam이 30 μ g/ml 보다 높은 활성으로 보이는 각각 10, 8 μ g/ml로 우수한 억제능을 보였

Table III — Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strain	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)						
		CFT	CFT+ SAM	CFT+ CH1240	CFT+ CH1245	CFT+ CH2140	CFT+ CH2145	CFT+ DMSO
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	4.00	1.00	4.00	4.00	4.00	1.00	64.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	64.00	8.00	64.00	64.00	64.00	32.00	>128
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	64.00	2.00	32.00	32.00	32.00	16.00	32.00
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	32.00	2.00	16.00	16.00	32.00	64.00	64.00
6. <i>S. marcescens</i>	1	8.00	8.00	32.00	16.00	32.00	16.00	128
7. <i>S. marcescens</i>	3	64.00	32.00	8.00	16.00	16.00	16.00	128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	64.00	8.00	16.00	32.00	32.00	16.00	32.00
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	8.00	1.00	4.00	8.00	8.00	4.00	64.00
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	25.00	4.00	16.00	16.00	32.00	64.00	64.00
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	>128	>128	>128	128	>128	64.00	64.00
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	4.00	4.00	8.00	16.00	4.00	64.00	64.00
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	32.00	0.50	8.00	16.00	32.00	16.00	64.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	0.07	8.00	16.00	16.00	16.00	16.00	>128
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	0.25	16.00	0.07	4.00	0.07	2.00	64.00
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	0.25	0.01	0.25	0.07	0.07	0.07	64.00
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	32.00	0.01	0.50	0.50	0.07	0.01	64.00
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	32.00	16.00	32.00	16.00	32.00	16.00	64.00
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	32.00	0.01	0.50	0.01	0.01	64.00	64.00
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN 918	32.00	32.00	4.00	32.00	32.00	64.00	32.00
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	0.50	64.00	2.00	0.50	0.50	32.00	128
23. <i>E. coli</i>	1193E	4.00	16.00	8.00	32.00	16.00	16.00	128
24. <i>E. coli</i>	3455E	128.00	1.00	8.00	4.00	16.00	64.00	64.00
25. <i>E. coli</i>	3739E	64.00	0.50	0.25	16.00	32.00	32.00	128
26. <i>E. coli</i>	3457E	2.00	0.07	16.00	0.01	0.01	0.01	128
27. <i>E. coli</i>	2639E	50.00	0.50	64.00	16.00	32.00	64.00	128
28. <i>C. diversus</i>	2046E	100.00	8.00	16.00	32.00	64.00	64.00	128
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	50.00	8.00	0.50	32.00	32.00	16.00	64.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	0.39	0.13	8.00	0.50	0.25	8.00	128
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	100.00	32.00	16.00	8.00	4.00	16.00	64.00
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	12.50	8.00	16.00	32.00	16.00	32.00	64.00
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Sulbactam-Na(SAM), Cefotaxime-Na(CFT), CH1240, 1245, 2140, 2145, DMSO

다. Penicillinase III에 대하여도 CH2140, CH1240의 IC₅₀가 각각 200, 100 μg/ml 이고 tazobactam은 300 μg/ml를 나타내었다. Penicillinase II에 대해서는 대조약물에 비해 낮은 활성을 보였다. CH1240, CH1245, CH2140, CH2145는 대부분 높은 활성을 보여 주었으나, CH1250, CH2150은 거의 활성을 보여 주지 못하였다. (Z)형이 (E)형에 비해 효과가 우수하게 나타났다(Table I).

In vitro 항균력 - sulbactam과 비교시 β-lactam 항생제로 cefotaxime을 병용사용할 때에는 CH1240, CH2140, CH1245, CH2145가 5종, 3종, 2종의 균주에서 sulbactam에 비해 우수한 효과(4배이상)를 보였다(Table III). Ampicillin을 병용 사용한 경우는 CH2140, CH1240이 각각 4종, 1종에서 sulbactam

보다 우수한 효과를 보였다(Table IV). Cefoperazone을 병용한 경우에는 CH2140, CH1240, CH2145가 각각 2종의 균주에 대해 sulbactam보다 우수한 효과를 나타냈다(Table V). Clavulanic acid와 비교시 cefotaxime과 병용한 경우에는 CH1240, CH1245, CH2140, CH2145가 각각 5종, 4종, 5종, 7종의 균주에서 clavulanic acid보다 우수한 효과를 나타냈다(Table VI). Amoxicillin을 병용한 경우에는 (Table VII) CH1240, CH2140가 4종, 1종의 균주에서 clavulanic acid보다 우수한 효과를 보였다. β-lactam항생제로 ticarcillin을 병용한 경우는 CH1240, CH2140이 각각 3종, 1종의 균주에서 clavulanic acid보다 우수한 효과를 보였다(Table VIII). Tazobactam과의 비교에서는 β-lactam항생

Table IV — Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strain	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)							
		AMP	AMP+ SAM	AMP+ CH1240	AMP+ CH1245	AMP+ CH1250	AMP+ CH2140	AMP+ CH2145	AMP+ CH2150
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	2.00	4.00	2.00	16.00	4.00	2.00	64.00	64.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	128	4.00	64.00	128	>128	2.00	>128	>128
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	8.00	4.00	2.00	8.00	8.00	1.00	64.00	128
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	8.00	8.00	2.00	8.00	16.00	2.00	32.00	128
6. <i>S. marcescens</i>	1	8.00	8.00	4.00	8.00	4.00	2.00	64.00	128
7. <i>S. marcescens</i>	3	128	128	128	>128	>128	128	>128	>128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	4.00	128	>128	>128	>128	>128	128	32.00
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	8.00	2.00	2.00	8.00	8.00	2.00	>128	>128
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	2.00	8.00	2.00	4.00	>128	16.00	128	32.00
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	8.00	4.00	>128	>128	>128	2.00	>128	64.00
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	2.00	8.00	16.00	>128	64.00	128	8.00	>128
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	4.00	4.00	8.00	128	8.00	2.00	8.00	32.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	4.00	128	2.00	64.00	64.00	8.00	32.00	32.00
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	16.00	4.00	2.00	8.00	8.00	2.00	8.00	16.00
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	8.00	4.00	4.00	8.00	4.00	2.00	8.00	32.00
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	4.00	4.00	4.00	32.00	8.00	2.00	8.00	16.00
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	4.00	4.00	4.00	32.00	4.00	2.00	8.00	4.00
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	8.00	4.00	128	16.00	8.00	4.00	16.00	16.00
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN 918	4.00	4.00	8.00	2.00	8.00	4.00	8.00	32.00
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	64.00	4.00	4.00	16.00	8.00	4.00	16.00	>128
23. <i>E. coli</i>	1193E	128	32.00	4.00	>128	64.00	32.00	128.00	>128
24. <i>E. coli</i>	3455E	8.00	8.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	64.00
25. <i>E. coli</i>	3739E	8.00	4.00	2.00	32.00	4.00	2.00	8.000	32.00
26. <i>E. coli</i>	3457E	8.00	8.00	4.00	4.00	8.00	1.00	8.00	32.00
27. <i>E. coli</i>	2639E	8.00	4.00	128	16.00	4.00	2.00	8.00	16.00
28. <i>C. diversus</i>	2046E	128	32.00	4.00	>128	64.00	128	>128	>128
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	16.00	4.00	4.00	16.00	16.00	2.00	64.00	64.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	16.00	4.00	2.00	16.00	4.00	2.00	8.00	16.00
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	128	>128	128	>128	128	>128	>128	>128
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	32.00	128	>128	64.00	64.00	>128	128	64.00
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Sulactam-Na(SAM), Ampicillin-Na(AMP), CH1240, CH1245, CH1250, CH1250, CH2140, CH2145, CH2150

Table V — Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strain	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)							
		CFT	CFT+ CLA	CFT+ CH1240	CFT+ CH1245	CFT+ CH1250	CFT+ CH2140	CFT+ CH2145	CFT+ CH2150
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	4.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	4.00	8.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	32.00	32.00	32.00	64.00	64.00	32.00	64.00	64.00
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	32.00	4.00	4.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	16.00	4.00	4.00	16.00	16.00	4.00	2.00	32.00
6. <i>S. marcescens</i>	1	16.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
7. <i>S. marcescens</i>	3	16.00	8.00	8.00	2.00	2.00	8.00	8.00	128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	32.00	4.00	4.00	1.00	1.00	8.00	8.00	16.00
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	8.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	32.00	4.00	4.00	8.00	8.00	8.00	4.00	4.00
12. <i>P. aeruginosa</i>	1564	>128	128	128	>128	>128	>128	128	>128
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	16.00	4.00	4.00	4.00	1.00	8.00	8.00	2.00
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	32.00	4.00	4.00	8.00	4.00	8.00	1.00	8.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	2.00	8.00	8.00	64.00	32.00	4.00	32.00	64.00
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	1.00	8.00	8.00	16.00	8.00	4.00	8.00	16.00

Table V—Continued

β-Lactamase producing strain	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)							
		CFT	CFT+ CLA	CFT+ CH1240	CFT+ CH1245	CFT+ CH1250	CFT+ CH2140	CFT+ CH2145	CFT+ CH2150
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	0.5	4.00	4.00	16.00	16.00	4.00	16.00	32.00
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	64.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	64.00	4.00	4.00	4.00	4.00	8.00	4.00	2.00
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN 918	64.00	50.00	50.00	16.00	16.00	32.00	16.00	32.00
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	64.00	0.25	0.25	16.00	16.00	0.50	4.00	8.00
23. <i>E. coli</i>	1193E	8.00	4.00	4.00	8.00	4.00	4.00	8.00	8.00
24. <i>E. coli</i>	3455E	16.00	4.00	4.00	4.00	6.25	8.00	8.00	4.00
25. <i>E. coli</i>	3739E	64.00	4.00	4.00	4.00	6.25	4.00	4.00	8.00
26. <i>E. coli</i>	3457E	8.00	4.00	4.00	4.00	6.25	8.00	8.00	4.00
27. <i>E. coli</i>	2639E	32.00	4.00	4.00	4.00	25.00	4.00	8.00	4.00
28. <i>C. diversus</i>	2046E	128	4.00	8.00	4.00	8.00	8.00	32.00	128
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	2.00	4.00	4.00	4.00	8.00	4.00	4.00	4.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	0.50	4.00	4.00	32.00	8.00	4.00	32.00	64.00
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	128	4.00	16.00	32.00	32.00	8.00	32.00	64.00
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	16.00	8.00	4.00	32.00	32.00	8.00	32.00	64.00
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Clavulanic acid-K(CLA), Cefotaxime-Na(CFT), CH1240, CH1245, CH1250, CH2140, CH2145, CH2150
 * 균주에 따라 2~3회 실시함.

Table VI—Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strain	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)							
		AMX	AMX+ CLA	AMX+ CH1240	AMX+ CH1245	AMX+ CH2150	AMX+ CH2140	AMX+ CH2145	AMX+ CH2150
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	2.00	2.00	0.50	1.00	0.50	0.50	2.00	1.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	128	64.00	128	>128	>128	128	>128	>128
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	128	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00	>128	1.00
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	128	8.00	>128	>128	>128	128	6.25	>128
6. <i>S. marcescens</i>	1	128	16.00	64.00	>128	>128	128	>128	>128
7. <i>S. marcescens</i>	3	128	32.00	128	>128	>128	>128	>128	>128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	128	32.00	128	>128	>128	>128	>128	>128
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	128	32.00	128	>128	>128	>128	>128	>128
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	128	32.00	128	>128	64.00	128	>128	64.00
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	128	128	128	64.00	32.00	>100	>128	32.00
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	128	128	64.00	64.00	64.00	128	64.00	64.00
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	16.00	2.00	1.00	4.00	4.00	2.00	16.00	4.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	128	16.00	32.00	>128	>128	128	>128	64.00
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	128	32.00	50.00	>128	>128	>128	>128	>128
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNGe 238	128	16.00	>128	>128	>128	>128	>128	>128
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	8.00	32.00	64.00	64.00	64.00	128	>128	64.00
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	128	8.00	64.00	>128	>128	>128	>128	>128
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	4.00	2.00	1.00	2.00	1.00	2.00	>128	2.00
21. <i>P. aeruginosa</i>	N 918	>128	128	64.00	>128	64.00	128	>128	64.00
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	64.00	4.00	2.00	2.00	4.00	8.00	4.00	32.00
23. <i>E. coli</i>	1193E	>128	4.00	2.00	>128	8.00	128	32.00	>128
24. <i>E. coli</i>	3455E	>128	8.00	16.00	>128	>128	128	128	>128
25. <i>E. coli</i>	3739E	8.00	8.00	8.00	>128	32.00	128	4.00	>128
26. <i>E. coli</i>	3457E	128	8.00	2.00	>128	8.00	128	32.00	>128
27. <i>E. coli</i>	2639E	128	8.00	64.00	>128	64.00	>128	128	>128
28. <i>C. diversus</i>	2046E	128	8.00	1.00	4.00	1.00	1.00	>128	2.00
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	4.00	4.00	1.00	4.00	2.00	4.00	8.00	4.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	128	8.00	64.00	>128	>128	128	>128	>128
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	128	8.00	128	>128	>128	128	>128	>128
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	128	8.00	64.00	>128	64.00	>128	>128	>128
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Amoxicillin, Clavulanic acid, CH1240, CH1245, CH1250, CH2140, CH2145, CH2150

Table VII—Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strains	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)						
		CFZ	CFZ+ SAM	CFZ+ ch1240	CFZ+ CH1245	CFZ+ CH2140	CFZ+ CH2145	CFZ+ CH2150
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	4.00	0.50	1.00	2.00	1.00	2.00	2.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	64.00	41.00	32.00	64.00	32.00	64.00	128
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	32.00	4.00	32.00	64.00	2.00	8.00	16.00
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	64.00	64.00	64.00	64.00	64.00	>128	128
6. <i>S. marcescens</i>	1	64.00	64.00	32.00	64.00	100.00	>128	128
7. <i>S. marcescens</i>	3	128	64.00	64.00	64.00	64.00	>128	128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	128	128	32.00	64.00	64.00	>128	128
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	64.00	32.00	64.00	64.00	8.00	8.00	16.00
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	64.00	64.00	64.00	64.00	64.00	>128	128
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	64.00	128	64.00	128	128	128	128
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	64.00	32.00	1.00	128	16.00	64.00	64.00
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	1.00	1.00	64.00	4.00	0.50	1.00	1.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	64.00	32.00	64.00	128	0.50	>128	>128
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	128	32.00	64.00	128	64.00	>128	128
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	0.50	0.50	0.50	2.00	1.00	0.50	0.50
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	128	50.00	64.00	128	64.00	>128	128
19. <i>E. cloacae</i>	GN 4741	128	64.00	64.00	64.00	64.00	>128	>128
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	0.50	0.25	1.00	2.00	32.00	>128	128
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN 918	32.00	32.00	32.00	128	64.00	>128	>128
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	4.00	4.00	4.00	16.00	4.00	8.00	8.00
23. <i>E. coli</i>	1193E	16.00	1.00	2.00	8.00	2.00	4.00	4.00
24. <i>E. coli</i>	3455E	64.00	32.00	64.00	128	64.00	>128	>128
25. <i>E. coli</i>	3739E	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
26. <i>E. coli</i>	3457E	4.00	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
27. <i>E. coli</i>	2639E	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
28. <i>C. diversus</i>	2046E	128	8.00	32.00	64.00	32.00	128	128
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	4.00	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	1.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	0.50	0.50	32.00	64.00	1.00	1.00	>128
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	128	64.00	64.00	64.00	128	>128	>128
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	64.00	16.00	64.00	64.00	28	>128	>128
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Cefoperazone-Na, Sulbactam-Na, CH1240, CH2145, CH2140, CH2145, CH2150

Table VIII—Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strains	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)						
		PIC	PIC+ TZB (2:1)	PIC+ CH1240	PIC+ CH1245	PIC+ CH2140	PIC+ CH2145	PIC+ CH2150
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	1.00	0.13	0.25	1.00	1.00	0.50	1.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	64.00	8.00	32.00	32.00	32.00	64.00	64.00
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	64.00	8.00	64.00	64.00	16.00	32.00	>128
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	>128	16.00	128	>128	>128	>128	>128
6. <i>S. marcescens</i>	1	>128	16.00	>128	>128	>128	>128	>128
7. <i>S. marcescens</i>	3	>128	16.00	128	>128	>128	>128	>128
8. <i>P. vulgaris</i>	20	>128	16.00	128	>128	>128	>128	>128
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	25.00	0.50	50.000	8.00	0.25	>128	0.13
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	>128	12.50	100.000	>128	>128	>128	>128
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	>128	50.00	100.000	>100	100.00	>128	128
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	>128	6.25	>128	>128	>128	>128	128
14. <i>Calcoaceticus</i>	S21	8.00	0.50	2.00	4.00	0.13	25.00	0.25
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	0.50	0.25	0.25	1.00	0.25	0.20	0.25

Table VIII — Continued

β-Lactamase producing strains	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)						
		PIC	PIC+ TZB (2:1)	PIC+ CH1240	PIC+ CH1245	PIC+ CH2140	PIC+ CH2145	PIC+ CH2150
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	>128	0.25	0.50	0.50	0.25	0.13	0.13
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	0.50	0.13	0.25	0.25	0.25	0.13	0.25
18. <i>E. coli</i>	ML 4901/RNG 823	2.00	1.00	0.50	0.50	0.25	0.25	0.25
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	>128	25.00	100.00	>100	>100	>100	0.25
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	0.25	8.00	0.50	0.13	0.20	0.20	0.50
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN918	1.00	8.00	11.00	2.00	1.00	1.00	1.00
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1259	1.00	2.00	0.50	0.25	0.25	1.00	32.00
23. <i>E. coli</i>	1193E	>128	1.00	16.00	64.00	32.00	16.00	>128
24. <i>E. coli</i>	3455E	>128	12.50	100.00	>128	>128	>128	0.25
25. <i>E. coli</i>	3739E	0.25	0.25	0.13	0.25	4.00	32.00	2.00
26. <i>E. coli</i>	3457E	>128	1.00	4.00	8.00	2.00	4.00	4.00
27. <i>E. coli</i>	2639E	>128	0.25	0.13	0.25	0.25	0.25	0.25
28. <i>C. diversus</i>	2046E	>128	0.50	50.00	100.00	25.00	12.50	128
29. <i>E. cloacae</i>	1194E	>128	1.00	4.00	8.00	4.00	4.00	4.00
30. <i>K. aerogenes</i>	1976E	0.50	0.25	0.25	0.50	0.50	0.25	0.50
31. <i>K. aerogenes</i>	1082E	>128	32.00	>128	>128	1.00	100.00	>128
32. <i>H. influenzae</i>	1788E	32.00	0.50	32.00	8.00	>128	>128	128
33. <i>E. cloacae</i>	P99	-	-	-	-	-	-	-

Sample : Piperacilline-Na, Tazobactam-Na, CH1240, CH1245, CH2140, CH2145, CH2150

Table IX — Antimicrobial susceptibility

β-Lactamase producing strains	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration(μg/ml)					
		TIC	TIC+ CLA	TIC+ CH1240	TIC+ CH1245	TIC+ CH2140	TIC+ CH2145
1. <i>C. freundii</i>	NIH10018	64.00	8.00	64.00	32.00	32.00	32.00
2. <i>E. cloacae</i>	11	64.00	32.00	128.00	64.00	64.00	64.00
3. <i>E. cloacae</i>	30	-	-	-	-	-	-
4. <i>E. aerogenes</i>	37	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
5. <i>K. pneumoniae</i>	F11035	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
6. <i>S. marcescens</i>	1	8.00	16.00	8.00	16.00	8.00	16.00
7. <i>S. marcescens</i>	3	>128	16.00	>128	>128	>128	8.00
8. <i>P. vulgaris</i>	20	8.00	16.00	8.00	16.00	8.00	16.00
9. <i>M. morgani</i>	1	-	-	-	-	-	-
10. <i>M. morgani</i>	2	8.00	16.00	8.00	8.00	8.00	8.00
11. <i>P. aeruginosa</i>	F0013	16.00	16.00	8.00	16.00	8.00	16.00
12. <i>P. aeruginosa</i>	5164	8.00	8.00	8.00	16.00	8.00	8.00
13. <i>P. aeruginosa</i>	6390	32.00	16.0~128	400~128	128.00	128.00	16.00
14. <i>A. calcoaceticus</i>	S21	8.00	32.00	16.00	32.00	16.00	16.00
15. <i>E. coli</i>	ML4901/Rms 213	16.00	16.00	8.00	16.00	8.00	16.00
16. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 14	1.00	0.50	0.50	1.00	2.00	0.25
17. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 238	16.00	16.00	8.00	16.00	8.00	16.00
18. <i>E. coli</i>	ML4901/RNG 823	8.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
19. <i>E. cloacae</i>	GN 7471	8.00	16.00	8.00	16.00	16.00	16.00
20. <i>P. vulgaris</i>	GN 76	16.00	16.00	8.00	8.00	8.00	>128
21. <i>P. aeruginosa</i>	GN 819	8.00	16.00	4.00	8.00	8.00	>128
22. <i>S. aureus</i>	MS 15009/1258	>128	8.00	>128	>128	8.00	128.00
23. <i>E. coli</i>	1193E	8.00	16.00	8.00	16.00	8.00	8.00
24. <i>E. coli</i>	3455E	8.00	16.00	8.00	16.00	8.00	8.00
25. <i>E. coli</i>	3739E	>128	8.00	>128	>128	>128	>128
26. <i>E. coli</i>	3457E	8.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
27. <i>E. coli</i>	2639E	128.00	16.00	>128	>128	>128	>128
28. <i>C. diversus</i>	2046E	8.00	8.00	8.00	16.00	8.00	16.00
29. <i>E. cloacae</i>	1082E	128.00	16.00	128.00	128.00	128.00	>128
30. <i>K. aerogenes</i>	1788E	>128	16.00	>128	>128	>128	>128
31. <i>K. aerogenes</i>	P99	4.00	16.00	4.00	8.00	4.00	>128
32. <i>H. influenzae</i>		64.00	32.00	128.00	64.00	64.00	>128
33. <i>E. cloacae</i>							

Sample : Ticarcillin-Na(TIC), clavulanic acid-K(CLA), CH1240, CH1245, CH2140, CH2145

Table X—Antimicrobial susceptibility of reference strains

Sample	Minimal Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
	ATCC 29213	ATCC 29212
1. Ticarcillin-Na	4.00	8.00
2. TIC+CLA	16.00	16.00
3. TIC+CH1240	16.00	16.00
4. TIC+CH1245	16.00	16.00
5. TIC+CH1240	16.00	8.00
6. TIC+CH2145	16.00	4.00
7. TIC+CH2150	16.00	8.00
8. Piperacillin-Na	64.00	0.25
9. PIC+TZB	0.25	0.25
10. PIC+CH1240	2.00	0.25
11. PIC+CH1245	8.00	0.50
12. PIC+CH2140	1.00	0.25
13. PIC+CH2145	2.00	0.50
14. PIC+CH2150	4.00	0.25
15. Amoxicillin-Na	1.00	0.13
16. AMX+CLA	4.00	0.25
17. AMX+CH1240	16.00	0.13
18. AMX+CH1245	2.00	0.13
19. AMX+CH1250	1.00	0.13
20. AMX+CH2140	1.00	0.25
21. AMX+CH2145	0.13	0.25

Sample : Amoxicillin-Na(AMX), Ticarcillin-Na(TIC), Clavulanic acid-K(CLA), Piperacillin-Na(PIC), Tazobactam(TZB), CH1240, CH1245, CH1250, CH2140, CH2145, CH2150

제로 piperacillin을 사용한 경우에 CH1240은 3종의 균주에서, CH1245는 2종의 균주에서, CH2140이 6종, CH2145이 3종의 균주에서 tazobactam보다 우수한효과를 보였다(Table IX). 예상대로 (Z)형이 (E)형보다 효과가 우수하게 나타났고 buty기가 붙어 있고 benzoxazole을 함유한 화합물(CH2140 계열)이 CH1240계열보다 우수하였다.

표준균주에 대한활성 - Piperacillin을 제외하고는 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 MIC를 보여주었다. β -lactamase inhibitor존재와 상관없이 나와 예상대로 감수성있게 나타났다(Table X, XI)

결 론

합성화합물 6종에 대한 β -lactamase 억제 활성실험에서 CH1240, CH2140은 penicillinase IV에 대하여 대조약물중 상대적적인 우수한 억제 활성을 가진 tazobactam보다 높은 활성을 보여 주었다. 또한 pen-

Table XI—Antimicrobial susceptibility of reference strains

Sample	Minimal Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
	ATCC 29231	ATCC 29212
1. Ampicillin Trihydrates(AMP)	2.00	0.25
2. AMP+CH1240	1.00	0.25
3. AMP+CH1245	2.00	1.00
4. AMP+CH1250	2.00	0.25
5. AMP+CH2140	2.00	0.25
6. AMP+CH2145	1.00	0.50
7. AMP+CH2150	16.00	1.00
8. cefoperazone-Na	0.25	2.00
9. CFZ+SAM	0.50	4.00
10. CFZ+CH1240	0.50	4.00
11. CFZ+CH1245	8.00	16.00
12. CFZ+CH1240	0.50	2.00
13. CFZ+CH2145	0.50	4.00
14. CFZ+CH2150	1.00	4.00

Sample : Ampicillin trihydrates, Cefoperazone-Na, Sulbactam-Na, CH1240, CH1245, CH1250, CH2140, CH2145, CH2140

icillinase III에 대하여는 CH1240, CH2140이 tazobactam보다 높은 활성을 나타냈다. 그러나 penicillinase II에 대해서는 대조약물인 tazobactam에 비해 낮은 활성을 보였다. Penicillinase I에 대해서는 거의 활성을 보이지 않았다. CH1240, CH2140등 (Z)형의 합성화합물은 대부분 높은 활성을 보여 주어 CH1250, CH2150등의 (E)형은 거의 활성을 보여 주지 못하여 이미 문헌에 보고된 바와 같았다.²³⁾

In vitro 항균력 실험을 정리하면 다음과 같았다.

1. Sulbactam과의 비교에서는 cefotaxime과의 병용시 합성화합물중 CH1240이 sulbactam보다 가장 우수한 효과를 가졌다고 볼 수 있었다. CH2140, CH1240, CH1245, CH2145의 순서로 활성을 보였다. 공통적으로 *E. coli* ML4901/RNG(V)과 *S. aureus* MS 15009/125(Va)에 높은 활성을 보였다. Ampicillin과 병용시합성화합물중 CH124, CH2140이 특히 *C. diversus* 2046E과 *E. coli* 3457E(TEM)에서 뛰어난 활성을 보였다.

활성순서는 CH2140, CH1240, CH2145, CH1245순이다. Cefoperazone 과 병용시 합성화합물중 활성순서는 CH2140, CH1240, CH2145, CH1245순이었다.

2. Clavulanic acid와 비교에서 cefotaxime과 병용

시 합성화합물중 CH2145, CH2140, CH2145이 특히 *S. marcescens* 3(TEM류), *P. vulgaris* 20(FEC류), *E. coli* ML4901/RNG(V)에서 공통적인 활성을 보였다. 활성은 CH2145, CH2140, CH1240, CH1245순이었다. Amoxicillin과 병용시 합성화합물중 CH1240, CH2140이 공통적으로 *C. diversus* 2046E에서 활성을 보였다. 활성순서는 CH1240, CH2140순이었다. Ticarcillin과 병용시 합성화합물중 CH1240과 CH2140에서 공통적으로 *H. influenzae* 1788E(TEM류)에서 활성을 보였다. 활성순서는 CH1240, CH2140, CH1245, CH2145순이었다.

3. Tazobactam와 비교해서는 piperacillin과 병용시 화합물중 CH1240, CH2140, CH2145, CH1245가 공통적으로 *P. vulgaris* GN76(FEC류), *P. aeruginosa* GN918(FEC류)에서 활성을 보였다. 활성은 CH2140, CH1240, CH2145, CH1245의 순이었다.

항균력실험에서도 (Z)형(CH1240, CH2140)의 합성화합물이 대조약물에 비해 높은 활성을 보여 주었다.

4. 표준균주에 대한 병용효과는 그 결과 β-lactam 항생제에 대해서는 예상대로 감수성있는 경향을 보였고 억제제병용시 대조약물과 그다지 차이를 보이지 않았다.

감사의 말씀

본 연구는 한국신약개발연구조합(과학기술처)의 지원으로 수행되었기에 이에 감사드립니다바입니다.

문헌

- 1) Sutherland, R. : Bacterial resistance to β-lactam antibiotics : problems and solutions, *Progress in Drug Research*, Edited by Ernst Jucker Birkhaeur Verlag Basel(Switzerland), **41**, 95 (1993).
- 2) Laura, J. V., Piddock, Yu Fang Jin, Turner, H. L. : Activity of 13 β-lactam agents combined with BRL 42715 against β-lactamase producing Gram-negative bacteria compared to combinations with clavulanic acid, tazobactam and sulbactam. *J. Antimicrob. Chemother.* **31**, 89 (1993).
- 3) Livermore, D. M. : Determinants of the activity of β-lactamase inhibitor combinations. *J. Antimicrob. Chemother.* **31**, (Suppl. A), 9 (1993).

- 4) Im, C., Maiti, S. N., Micetich, R. G., Danesh-talab, M., Atchison, K., Phillips, O. A., Kunugi-pia, C. : Synthesis and β-lactamase inhibitory activity of 6-((1-heteroarylthioethyl-1,2,3-triazol-4-yl)-methylene)penam sulfones. *J. Antibiotics* **47**, 1030 (1994).
- 5) Moellering, Jr, R. C. : Meeting the challenges of β-lactamases, *J. Antimicrob. Chemother.* **31**, (Suppl. A), 1 (1993).
- 6) Smith, J. T., Hamilton-Miller, J. M. T., Knox, R. : Bacterial resistance to penicillins and cephalosporins. *J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 337 (1969).
- 7) Nikaïdo, H., Rosenberg, E. Y., Foulds, J. : Porin channels in *E. coli* : Studies with β-lactams in intact cells. *J. Bacteriol.* **153**, 1, 232 (1983).
- 8) Quinn, J. P. : Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, (Suppl. 1), S39 (1994).
- 9) Bennet, I., Broom, N. J. P., Bruton, G. S., Alvert, C., Clarke, B. P., Coleman, K., Edmondson, R., Edwards, P., Jones, D., Osborne, N. F., Walker, G. : 6-(Substituted methylene)penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β-lactamase. *J. Antibiotics* **44**, 331 (1990).
- 10) Broom, N. J. P., Coleman, K., Hunter, P. A., Osborne, N. F., 6-(Substituted methylene)penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β-lactamase. *J. Antibiotics* **43**, 76, (1990).
- 11) Monks, J., Waley, G. S. : Imipenem as substrate and inhibitor of β-lactamases. *Biochem. J.* **253**, 323 (1988).
- 12) Fassand, J. R., Prior, B. R. : Comparative *in vitro* activities of piperacillin-tazobactam and ticarcillin-clavulanate. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 1268 (1989).
- 13) Maddux, S. M. : Effects of β-lactamase-mediated antimicrobial resistance : The role of β-lactamase inhibitors. *Pharmacotherapy* **11**, 2Part2, 40S (1991).
- 14) Livermore, D. M., Seetulsingh, P. : Susceptibility of *E. coli* isolates with TEM-1 β-lactamase to combinations of BRL42715 tazobactam or clavulanate with piperacillin or amoxicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* **27**, 761 (1991).
- 15) Jones, R. N. : *In vitro* evaluations of amino-

- penicillin/ β -lactamase combination. *Drugs* **35**, suppl. 7, 17 (1988).
- 16) Cullmann, W., Stieglitz, M., Opferkuch, W. : Sulbactam and clavulanic acid : Study with ampicillin and mezlocillin. *Drugs* **35**, Suppl. 7, 71 (1988).
- 17) Moosdeen, F., Keeble, J., Williams, J. D. : Induction/inhibition of chromosomal β -lactamases by β -lactamase inhibitors. *Rev. Infec. Dis.* **8**, Suppl. 5, S562 (1986).
- 18) Bush, K. : β -lactamase Inhibitors from laboratory to clinic. *Clinic. Microb. Rev.* **1**, 109 (1988).
- 19) Crompton, I. E., Cuthbert, B. K., Lowe, G., Waley, S. G. : β -Lactamase inhibitors. *Biochem J.* **251**, 453 (1988).
- 20) Farmer, T. H., Reading, C. : The effect of clavulanic acid and sulbactam on β -lactamase biosynthesis. *J. Antimicrob. Chemother.* **22**, 105 (1988).
- 21) Aronoff, S. C., Jacobs, M. R., Johanning, S., Yabane, S. : Comparative activities of the β -lactamase inhibitors YTR830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* **26**, 580 (1984).
- 22) Sanders, C. C., Sanders, Jr., W. E. : Emergence of resistance during therapy with the newer β -lactam antibiotics. *Rev. Infec. Dis.* **5**, 639 (1983).
- 23) Chen, L. Y., Chang, C., Hederg, K., Guarino, K., Welch, W. M., Kiessling, L., Retema, H. L., Suzanne, Margaret, A., Mary, M., John, B. F. : Structure activity relationships of 6-(heterocyclyl)-methylene penam sulfones: a new class of β -lactamase inhibitors. *J. Antibiot.* **40**, 6 (1987).
- 24) Victor, L., Edit., Antibiotic inactivating enzymes and bacterial resistance, *antibiotics in Laboratory Medicine*, 2nd, Williams & Wilkins, 428 East Preston Street, Baltimore, MD 21202, U.S.A. Chapter 20 (1990).
- 25) Comber, K. R. : BRL28500, biochemical and microbiological basis for therapy, BRL28500, *Proceedings of the International Symposium*, 13th Feb. 1986, Medicom, 7 (1987).
- 26) Cole, M. : Inhibitors of bacterial β -lactamase. *Drugs of the Future* **6**, 11 (1981).
- 27) Phillips, I. : A guide to sensitivity testing, *J. Antimicrob. Chemother.* **32**, 1 (1988).
- 28) American national standards institute : *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 2nd, NCCLS Document M7-A2, **10**, 1 (1990).
- 29) Jacoby, G. A., Archer, G. L. : New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *New Eng. J. Med.* **324**, 60 1 (1991).