

7-티아지닐 세파로스포린 유도체의 합성과 생리활성에 관한 연구

이영행* · 채규윤 · 황선암* · 최원식**

원광대학교 자연과학대학 화학과, *순천향대학교 자연과학대학 화학과, **순천향대학교 자연과학대학 생명과학부

(Received May 26, 1997)

Studies on the Synthesis and Antibacterial Activities of 7-Thiazinylcephalosporin Derivatives

Young-Haeng Lee*, Kyu-Yun Chai, Sun-Am Hyang* and Won-Sik Choi**

Department of Chemistry, Wonkwang University, Iksan 570-479, Korea

*Department of Chemistry, Soonchunhyang University, Asan Chungnam 337-880, Korea

**Department of Life Science, Soonchunhyang University, Asan Chungnam 337-880, Korea

Abstract— New cephalosporin antibiotics, 7-[(3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-substituted-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives **2a-2d**, 7-[(3,4-dihydro-6-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-substituted-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives **3a-3d** and 7-[(3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl-1-(S)-oxide)acetamido]-3-substituted-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives **4a-4d** were synthesized. Antibacterial activities of these new cephalosporin derivatives and the relationship between their structures and their activities were examined. Among them, 7-[(3,4-dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl-1-(S)-oxide)acetamido]-3-[(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **4d** exhibited the antibacterial activities against Gram(+) and Gram(-) bacteria.

Keywords □ Cephalosporin, 7-ACA, Thiadiazole, Thiazine, MIC.

최근에 cephalosporin계 항생물질들의 연구는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 3-위치와 7-위치를 변화시킴으로서 항균 범위를 넓힐 수 있으며 β -lactamase에도 안정하다는 사실이 밝혀지고 있다.¹⁾

7-ACA의 3-위치의 치환기로는 주로 3-위치에 있는 acetoxymethyl기의 acetoxyl기 대신 heterocyclic thiol, heterocyclic quaternary ammonium salt나 heterocyclic catecol기들을 도입시키거나, acetoxymethyl기 대신 vinyl 유도체들을 도입시켜 새로운 3,4세대 cephalosporin 유도체들이 개발되고 있으며, 3-위치에 heterocyclic thiol기가 도입된 화합물들은 일반적으로 cefotaxime과 비슷한 항균력을 나타내며,

heterocyclic quaternary ammonium salt가 치환된 화합물들은 *Pseudomonas*균을 비롯하여 Gram(-)균에 대해서는 좋은 항균력을 나타내지만, *Staphylococci*균을 비롯하여 Gram(+)균에 대해서는 항균력이 감소되고, heterocyclic catecol기가 치환된 화합물들은 Gram(-)균인 *Pseudomonas*균은 물론 Gram(+)균주인 *Staphylococci*에 대해 서로 강한 활성을 보여주며, β -lactamase에 대해서도 안정한 것으로 되어 있다. 또한, 7-ACA의 acetoxymethyl기 대신 vinyl 유도체들을 도입시킨 화합물들은 Gram(-)균은 물론, Gram(+)균에 대해서도 비교적 좋은 항균력을 나타내며 β -lactamase에 대해서도 안정된 효과를 나타내고 있다.²⁻⁸⁾

한편, 7-ACA의 7-위치는 aminothiadiazolyl기나 aminothiazolyl기 유도체들을 치환시켰을 때 가장 광범위한 항균력을 갖는다는 사실이 밝혀져 있으므로, 현

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0653-850-6226 (팩스) 0653-841-4893

재 7-위치의 변형은 이 두 치환기에 여러 유도체들을 도입시키는 연구가 계속되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾ 7-위치에 thiaziazole기나 thiazole기가 도입된 경우 좋은 항균력을 나타내고 있으므로, 본 연구에서는 Orlek 등의 방법에 의하여¹¹⁾ 6-aminopenicillanic acid를 디아조화 반응시킨 후 NaBr과 반응시켜 얻은 6-bromopenicillanic acid와 CH₃ONa 혹은 CH₃CH₂ONa를 사용하여 염기성 조건에서 가수분해시켜 합성하거나, NaIO₄로 산화시켜 S-oxide를 제조하여 얻은 thiazine 화합물 **5a**, **5b** 및 **6**을 7-ACA의 7-위치에 도입시키고, 7-ACA의 3-위치에는 7-ACA와 여러 heterocyclic thiol들을 산성 또는 중성조건에서 반응시켜 최종 화합물을 합성하는 중간물질인 **1b-1d**를 제조하여 3-위치에 acetoxy-methyl 혹은 (heterocyclo)thiomethyl기들이 치환된 새로운 cephalosporin 유도체 **2a-2d**, **3a-3d** 및 **4a-4d** 등을 합성하였으며, 이들의 반응식은 Scheme 1과 같다. 또한 새로이 합성된 이들 화합물들에 대한 항균력을 알아보기 위하여 MIC(Minimum Inhibitory Concentration) 실험을 실시하여 구조 변화에 따른 항균 활성을 측정하였다.

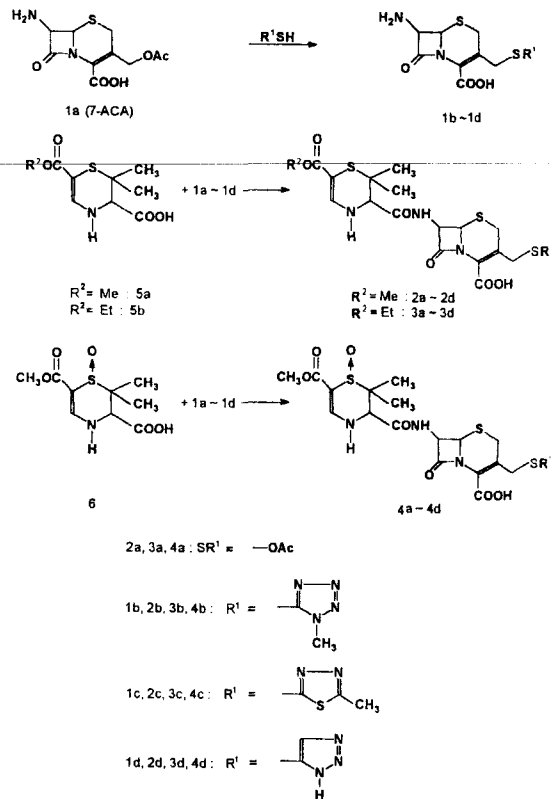
실험방법

시약 및 기기

적외선 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1130 Grating Diffraction IR-Spectrophotometer를 핵자기 공명스펙트럼은 Bruker CW 80 NMR Spectrometer를 사용하였다. 6-Aminopenicillanic acid는 Denmark의 Novo사 제품을, 7-AC는 제일제당제품을, 1-methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazole, 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole과 5-mercapto-1,2,3-triazole은 Aldrich회사제품을 1-hydroxybenzotriazole, dicyclo-hexylcarbodiimide는 Merck 회사 제품을 사용하였다.

세파로스포린 유도체들의 합성

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (2a)의 합성 - 화합물 **5a** (0.61 g, 2.83 mmole)에 *N,N*-dimethylacetamide 10 ml와 1-hydroxybenzotriazole (0.37 g, 2.83 mmole)을 가한 다음, dicyclohexylcarbodiimide(0.61 g, 2.95 mmole)를 가하고 20~



Scheme 1

25°C에서 3시간 반응시켜 생성된 결정물을 여과하여 제거하고 여액을 보관하였다. 한편으로 7-ACA (0.65 g, 2.39 mmole)에 *N,N*-dimethylacetamide 5 ml와 bis(trimethylsilyl) acetamide(0.634 g, 3.11 mmole)를 가하여 실온에서 완전히 용해시킨 후 이 용액을 위에서 제조한 용액에 가하고 0~5°C에서 2시간 반응시켰다. 이 반응액에 물 40 ml를 가하고 triethylamine으로 반응물의 pH를 5.0으로 조절하여 생성된 불순물을 여과하여 제거하고 여액을 pH를 2.0로 조절하여 실온에서 3시간 교반한 후 생성된 결정물을 여과하여 차가운 acetone으로 세척하고 40°C에서 감압 건조하면 화합물 **2a** 0.56 g (48.3%)를 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3600~2800, 1780, 1670, 1620.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.2(d, 6H, 2CH₃), 2.6(s, 3H, CH₃), 3.2~3.6(dd, 2H, 2-H, CH₂), 3.8(s, 3H, OCH₃), 3.9(s, 1H, thiazine 3-H), 4.8(d, 2H, -CH₂O), 5.1(d, 1H, 6-H), 5.9(dd, 1H, 7-H), 7.5~7.8(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,

4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazole-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid 2b의 합성

- 화합물 5a (1.21 g, 5.00 mmole)을 *N,N*-dimethylformamide 12.5 ml에 용해시키고 1-hydroxybenzotriazole (0.69 g, 5.00 mmole)과 dicyclohexylcarbodiimide (1.22 g, 5.00 mmole)를 가하여 실온에서 3시간 동안 반응시키고 생성된 침전물을 여과하고 여액을 0~5°C에서 보관한다. 한편, 화합물 1b (2.49 g, 7.50 mmole)에 물 15 ml, NaHCO₃ 5.55 g을 가하여 실온에서 용해시킨 후 위에서 제조한 용액에 가하고 실온에서 2시간 반응시켰다. 이 반응액에 물 15 ml를 가하고 18% 염산을 가하여 반응물의 pH를 5.0으로 조절하면 결정이 생성된다. 생성된 결정물을 여과하여 제거하고 여액에 18% 염산을 가하여 pH를 2.0로 조절하고 3시간 동안 교반하면 침전물이 생성된다. 생성된 침전물을 여과하고 차가운 acetone으로 세척하고 진공 건조하여 화합물 2b 1.35 g (50.0%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3600~2800, 1780, 1670, 1610.

¹H-NMR(CD₃COCD₃) δ: 1.2(d, 6H, 2CH₃), 3.3~3.6(d, 2H, 2-H, CH₂), 3.8(s, 3H, -OCH₃), 4.0(s, 3H, tetrazol CH₃), 4.1(s, 1H, thiazine H-3), 4.3(d, 2H, CH₂S), 5.1(dd, 1H, 6-H), 5.7(dd, 1H, 7-H), 7.4~7.8(m, 2H, thiazine N-H, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (2c)의 합성 - 화합물 5a (1.21 g, 5.00 mmole)와 화합물 1c (3.35 g, 7.5 mmole)를 사용하여 화합물 2b와 같은 방법으로 합성하여 화합물 2c 0.98 g (35.2%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3700~2700, 1780, 1680, 1610.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.4(d, 6H, 2CH₃), 2.8(s, 3H, CH₃), 3.2~3.4(m, 2H, 2-H, CH₂), 3.8(s, 3H, -OCH₃), 4.2~4.43(m, 3H, CH₂S, thiazine 3-H), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.8(dd, 1H, 7-H), 7.3~7.7(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (2d)의 합성 - 화합물 5a (1.21 g, 5.00 mmole)와 화합물 1d (2.35 g, 7.5 mmole)를 사용하여 화합물 2b와 같은 방법으로 합성하여 화합물 2d 1.15 g (43.7%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3600~2800, 1775, 1680, 1620.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.2(d, 6H, 2CH₃), 3.4(s, 2H, 2-H, CH₂), 3.7(s, 3H, -OCH₃), 3.8(s, 1H, thiazine 3-H), 3.9~4.1(d, 2H, CH₂S), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.3~5.5(dd, 1H, 7-H), 7.2~7.8(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (3a)의 합성 - 화합물 5a (0.63 g, 2.87 mmole)와 7-ACA (0.65 g, 2.39 mmole)를 사용하여 화합물 2a와 같은 방법으로 실험하여 화합물 3a 0.48 g (40.8%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3550~2800, 1785, 1670, 1610.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.4~1.6(m, 9H, 3CH₃, CH₃CH₂), 2.0(s, 3H, COCH₃), 3.5~3.8(dd, 2H, 2-H, CH₂), 3.9~4.2(m, 3H, CH₃CH₂, thiazin 3-H), 4.5~5.0(dd, 2H, CH₂O), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.6(dd, 1H, 7-H), 7.3~8.0(m, 2H, thiazin NH, thiazin 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (3b)의 합성 - 화합물 5b (1.11 g, 5.00 mmole)와 화합물 1b (2.49 g, 7.50 mmole)를 사용하여 화합물 2b와 같은 방법으로 실험하여 화합물 3b 1.89 g (46%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3600~2700, 1790, 1650, 1620.

¹H-NMR(CD₃COCD₃) δ: 1.2~1.3(m, 9H, 2CH₃, CH₃CH₂), 3.6~3.8(dd, 2H, 2-H, CH₂), 3.9~4.0(m, 6H, tetrazole CH₃, thiazine 3-H, CH₂S), 4.3(q, 2H, CH₃CH₂), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.8(dd, 1H, 7-H), 7.4~7.6(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (3c)의 합성 - 화합물 5b (1.11 g, 5.00 mmole)와 화합물 1c (3.35 g, 7.50 mmole)를 사용하여 화합물 2b와 같은 방법으로 합성하여 화합물 3c 1.56 g (36.9%)을 얻었다.

IR(KBr) cm⁻¹: 3750~2700, 1790, 1650, 1610.

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.2~1.3(m, 9H, 2CH₃, CH₃CH₂), 2.7(s, 3H, CH₃), 3.5~3.7(dd, 2H, 2-H, CH₂), 4.0~4.1(m, 3H, CH₃CH₂, thiazine 3-H), 4.2~4.6(dd, 2H, 2-H, CH₂S), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.7(dd, 1H, 7-H), 7.3~7.6(m, 2H, thiazine NH,

thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl)acetamido]-3-[(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (3d)의 합성 - 화합물 **5b** (1.11 g, 5.00 mmole)와 화합물 **1d** (2.35 g, 7.50 mmole)를 사용하여 화합물 **2b**와 같은 방법으로 합성하여 화합물 **3d** 1.62 g(40.5%)을 얻었다.

IR(KBr) cm^{-1} : 3700~2800, 1790, 1670, 1620.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.0~1.3(m, 9H, 2CH_3 , CH_2CH_2), 3.4(d, 2H, 2-H, CH_2), 4.1(m, 3H, CH_3 , CH_2 , thiazine 3-H), 4.3(dd, 2H, CH_2S), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.8(dd, 1H, 7-H), 7.5~7.7(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl-1-(S)-oxide)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (4a)의 합성 - 화합물 **6** (0.700 g, 2.83 mmole)과 7-ACA (0.648 g, 2.39 mmole)을 사용하여 화합물 **2a**와 같은 방법으로 실험하여 화합물 **4a**을 0.92 g(65.2%)을 얻었다.

IR(KBr) cm^{-1} : 3600~2800, 1780, 1670, 1620.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.2(d, 6H, 2CH_3), 2.7(s, 3H, CH_3), 3.3~3.6(dd, 2H, 2-H, CH_2), 3.8(s, 3H, OCH_3), 3.9(s, 1H, thiazine 3-H), 4.9(d, 2H, CH_2S), 5.1(d, 1H, 6-H), 5.9(dd, 1H, 7-H), 7.5~7.8(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl-1-(S)oxide)acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(4b)의 합성 - 화합물 **6** (1.24 g, 5.00 mmole)과 화합물 **1b** (1.48 g, 4.50 mmole)을 사용하여 화합물 **2b**와 같은 방법으로 실험하여 화합물 **4b** 1.35 g(64.3%)을 얻었다.

IR(KBr) cm^{-1} : 3600~2800, 1780, 1670, 1610.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$ δ : 1.2(d, 6H, 2CH_3), 3.2~3.6(d, 2H, 2-H, CH_2), 3.8(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.0(s, 3H, tetrazol CH_3), 4.1(s, 3H, thiazine 3-H), 4.3(d, 2H, CH_2S), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.8(dd, 1H, 7-H), 7.3~7.8(m, 2H, thiazine N-H, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl-1-(S)-oxide)acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (4c)의 합성 - 화합물 **6** (1.24 g, 5.00 mmole)과 화

합물 **1c** (1.55 g, 4.50 mmole)를 사용하여 화합물 **2c**와 같은 방법으로 합성하여 화합물 **4c** 0.98 g(42.61%)을 얻었다.

IR(KBr) cm^{-1} : 3700~2700, 1780, 1680, 1610.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.3(d, 6H, 2CH_3), 2.8(s, 3H, CH_3), 3.3~3.4(m, 2H, 2-H, CH_2), 3.8(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.1~4.3(m, 3H, CH_2S , thiazine 3-H), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.7(dd, 1H, 7-H), 7.3~7.7(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

7-[(3,4-Dihydro-6-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-2H-1,4-thiazin-3-yl S-oxide)-acetamido]-3-[(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (4d)의 합성 - 화합물 **6** (1.24 g, 5.00 mmole)과 화합물 **1d** (1.41 g, 4.50 mmole)를 사용하여 화합물 **2d**와 같은 방법으로 합성하여 화합물 **4d** 1.04 g(42.64%)을 얻었다.

IR(KBr) cm^{-1} : 3650~2800, 1790, 1680, 1620.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.2(d, 6H, 2CH_3), 3.4(s, 2H, 2-H, CH_2), 3.7(s, 3H, OCH_3), 3.9(s, 1H, thiazine 3-H), 4.0~4.1(d, 2H, CH_2S), 5.2(dd, 1H, 6-H), 5.5(dd, 1H, 7-H), 7.2~7.8(m, 2H, thiazine NH, thiazine 5-H).

MIC(Minimum Inhibitory Concentration)의 측정

새로 합성한 cephalosporin 화합물들의 MIC 실험은 broth dilution 방법과 microtiter broth dilution 방법을 병행한 AVANTAGE microbial center(Abbott Lab.)를 이용하여 실험하였다. 시험균은 *Streptococcus faecium* MD8b 등 15종을 사용하였으며, 이들 균들은 Mueller-Hinton Agar(Difco.)에서 37°C, 18시간 동안 2회 preculture하고 colony를 증류수로 희석하여 0.5 Mcfarland로 조절하였다. 화합물의 최종농도가 204.9 $\mu\text{g/ml}$ 부터 0.00625 $\mu\text{g/ml}$ 되게 2단계로 희석시킨 Mueller-Hinton broth(Difco.) 1.3 ml에 위의 균액을 200 μl 씩 첨가하여 35°C Advantage module에서 배양시키고 5분마다 탁도를 670 nm에서 측정하여 생육 곡선을 그리고 생육이 저지된 농도를 MIC로 정하였으며, 그 결과를 Table I~III에 나타내었다.

결과 및 고찰

합성

새로운 cephalosporin 유도체들의 합성 방법은

Table I—Antibacterial activities(MIC, $\mu\text{g/ml}$) of new cephalosporin derivatives (**2a-2d**)

Strains	2a	2b	2c	2d	CTX
<i>Streptococcus facium</i> MD8b	250	100	125		500
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	500	500	500	0.906	0.98
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	125	3.95	0.39	7.25	3.95
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.98	0.49	0.39	1.81	0.49
<i>Escherichia coli</i> 055	250	50	25	50	0.49
<i>Escherichia coli</i> DCO	125	50	50	50	1.95
<i>Escherichia coli</i> DC2	500	1.95	6.25	14.5	1.95
<i>Escherichia coli</i> TEM	125	62.5	500	100	3.95
<i>Escherichia coli</i> 1507E	500	15.62	50	100	3.95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	250	500	250	50	1.95
<i>Salmonella typhimurium</i>	125	62.5	50	50	125
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	500	62.5	500		
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1552E	125	125	125		125
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	500	500	500		500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	500		125		0.49

CTX* : Cefotaxime

Table II—Antibacterial activities(MIC, $\mu\text{g/ml}$) of new cephalosporin derivatives (**3a-3d**)

Strains	2a	2b	2c	2d	CTX
<i>Streptococcus facium</i> MD8b	250	250	125		500
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	31.25	62.5	250	62.5	0.98
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	250	500	62.5	500	3.95
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	125	1.95	0.39	500	0.49
<i>Escherichia coli</i> 055	7.25	50			0.49
<i>Escherichia coli</i> DCO	500	50	50	50	1.95
<i>Escherichia coli</i> DC2	1.95	1.95	6.25	15.62	1.95
<i>Escherichia coli</i> TEM	500	62.5	500	100	3.95
<i>Escherichia coli</i> 1507E	250	500	62.5	250	3.95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	500	125	250	50	1.95
<i>Salmonella typhimurium</i>	250	125	62.5	50	125
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	500	62.5	500		
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1552E	125	125	250		125
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	500	500	500		500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	500		125		0.49

CTX* : Cefotaxime

Table III—Antibacterial activities(MIC, $\mu\text{g/ml}$) of new cephalosporin derivatives (**4a-4d**)

Strains	2a	2b	2c	2d	CTX
<i>Streptococcus facium</i> MD8b	125	100	125		500
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	250	250	6.25	0.906	0.98
<i>Staphylococcus aureus</i> 285	125	3.95	0.39	0.39	3.95
<i>Staphylococcus aureus</i> 503	0.98	0.49	0.39	0.39	0.49
<i>Escherichia coli</i> 055	250	50	25	50	0.49
<i>Escherichia coli</i> DCO	125	50	50	50	1.95
<i>Escherichia coli</i> DC2	500	1.95	6.25	1.9	1.95
<i>Escherichia coli</i> TEM	125	62.5	500	100	3.95
<i>Escherichia coli</i> 1507E	500	15.6	50	3.95	3.95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	250	500	250	50	1.95
<i>Salmonella typhimurium</i>	125	62.5	50	50	125
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082E	500	62.5	500		
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1552E	125	125	125		125
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	500	500	500	125	500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	500		125		0.49

CTX* : Cefotaxime

Scheme 1과 같다. 즉, 7-ACA의 3-위치에 heterocyclothiomethyl기들이 치환된 화합물들을 합성하기 위

하여 7-ACA와 여러 thiol 유도체들을 이미 알려진 방법에 의해 산성 또는 염기성 수용액에서 반응시켜 비교

적 좋은 수율로 화합물 **1b-1d**를 합성하였다.

출발물질인 화합물 **5a, 5b** 및 **6**을 1-hydroxybenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide와 반응시켜 active ester로 변환시킨 후, 화합물 **1a-1d**와 반응시켜 새로운 cephalosporin 유도체 **2a-2d, 3a-3d** 및 **4a-4d** 들을 합성하였다.

항균성

새로 합성한 cephalosporin 유도체들의 MIC 실험 결과는 Table I~III에 나타내었으며, 대조물질로는 cefotaxime을 사용하여 비교하였다. 새로 합성한 cephalosporin 유도체들에 대한 항균력을 실험한 결과 모든 화합물들이 그람 양성균에서는 비슷한 항균력을 나타내지만, 그람 음성균에서는 대조물질에 비해 항균력이 저하됨을 알았다. Thiazine 유도체들의 구조에 따른 항균력을 측정된 결과 화합물 **4a-4d**가 화합물 **2a-2d** 및 **3a-3d** 유도체들보다 일반적으로 높은 항균력을 나타내었으며, 화합물 **2a-2d** 및 **3a-3d** 들의 alkoxy기에 의한 구조를 변화시켜 본 결과 methoxy기가 ethoxy기 보다 약간 더 좋은 항균력을 보여주고 있으며, 이들 여러 유도체들 중에서 **4b**와 **4d** 화합물이 가장 좋은 항균력을 나타내었다.

결 론

일반적으로 새로운 cephalosporin 유도체의 합성은 7-ACA의 7-위치와 3-위치를 변환시킴으로써 항균력이 변화가 일어난다. 본 연구에서는 새로운 cephalosporin계 화합물 **2a-2d**(수율 : 35.2~50.0%), **3a-3d**(수율 : 36.9~40.5%) 및 **4a-4d**(수율 : 42.6~65.2%) 들을 합성하고 항균력을 측정된 결과 그람 양성균에서는 대조물질과 비슷하거나 약간 낮은 항균력을 나타냈지만, 그람 음성균에서는 항균력이 저하됨을 알았으며, 이들 화합물들의 구조 변화에 따른 항균력을 측정된 결과 **4b**와 **4d** 화합물이 가장 좋은 항균력을 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 1996년도 한국과학재단 후원 의약자원연구센터(96-16-01-01-A-1)의 지원에 의한 것임으로 관계 당국에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Gregory, G. I. : *In Recent Advance in the Chemical of β -Lactam Antibiotics*. 1st ed. Royal Society of Chemistry, London (1982).
- 2) Bucourt, R., Heymes, R., Lutz, A., Perasse, L. and Peronnet, J. : Cephalosporins a chaines amino-2-thiazolyl-4 acetyles. *Tetrahedron* **34**, 2233 (1978).
- 3) Nakayama, E., Watanabe, K., Miyauchi, M., Fujimoto, K., Muramatsu, S. and Ide, J. : Cephalosporin Antibiotics. *J. Antibiot.* **44**, 864 (1991).
- 4) Nakayama, E., Watanabe, K., Miyauchi, M., Fujimoto, K., Muramatsu, S., Uasuda, H. and Fukami, M. : Cephalosporin Antibiotics. *J. Antibiot.* **44**, 864 (1991).
- 5) Hidenori, O., Kawabata, K., Okuda, S., Kamimura, T. and Sakane, K. : Studies on 3'-Quaternary Ammonium Cephalosporins. *J. Antibiot.* **48**, 1049 (1995).
- 6) Kosuzume, H. : Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Cephalosporins. *J. Antibiot.* **41**, 377 (1988).
- 7) Yamanaka, H., Chiba, T., Kawabata, K., Takasugi, H., Masugi, T. and Takaya, T. : Studies on β -Lactam Antibiotics. *J. Antibiot.* **38**, 1738 (1985).
- 8) Kim, Y. Z., Lim, J. C., Yeo, J. H., Bang, C. S., Kim, S. S., Lee, T. H., OH, S. H., Moon, Y. C. and Lee, C. H. : Synthesis and Antibacterial Activities of Novel C(7)-Catechol-substituted Cephalosporins(II). *J. Antibiot.* **49**, 499 (1996).
- 9) Obi, K., Saito, T., Kojima, A., Fukuda, H., Hirai, K. and Suzue, S. : Novel Cephalosporins Having a Benzothioapyran Group 2. *J. Antibiot.* **48**, 278 (1995).
- 10) Adams, R. G., Edward, G. B., Clive, L. B., Angela, W. G., Frank, P. H., Linda, M., Jane, E. N. and Michael, J. P. : Structure-Activity Relationships within a Series of C(7)-Substitutedoxy iminocephalosporins Containing the C(3)-Methylaminopyriumthiomethyl Substituent. *J. Antibiot.* **48**, 417 (1995).
- 11) Orlek, B. S. and Peter, P. G. : On the Chem-

- istry of β -Lactamase Inhibition by 6 β -Bromopenicillanic Acid. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2322 (1980).
- 12) Charles, W. R. : 3,7-(Ring-Substituted)Cephalosporin Compound. *United State Patent* 3, 641, 021 (1970).
- 13) Kariyone, K., Harada, H., Kurita, M. and Takano, T. : Synthesis of 3-Substituted Cephalosporin Derivatives. *J. Antibiot.* **23**, 131 (1970).
- 14) Dunn, G. L., Hoover, J. R. E., Berges, D. A., Taggart, J. J., Davis, L. D., Dietz, E. M., Jakas, D. R., Yim, N., Actor, P., Uri, V. J. and Weisbach, J. A. : Synthesis of 3-Heterocyclic Cephalosporin Derivatives. *J. Antibiot.* **29**, 65 (1976).