

## 3-[(4-카르복시-3-히드록시이소티아졸-5-일)티오메틸] 세파로스포린 유도체들의 합성 및 항균력

이영행\* · 박규중 · 김하정\* · 최원식\*

원광대학교 자연과학대학 화학과, \*순천향대학교 자연과학대학 생명과학부

(Received March 20, 1998)

### Synthesis and Antibacterial Activities of 3-[(4-Carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl] cephalosporin Derivatives

Young-Haeng Lee<sup>†</sup>, Kyu-Jong Park, Ha-Jung Kim\* and Won-Sik Choi\*

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

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

**Abstract**—New cephalosporin antibiotics, 7-[(1H-tetrazolyl)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid trisodium salt **2**, 7-[(5-ethylthio-3-hydroxyisothiazol-4-yl)carboxamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **3**, 7-[(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **4**, 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(alkoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **5-9** were synthesized. Antibacterial activities of these new cephalosporin derivatives and the relationship between their structures and activities were examined. Among them, 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **8** and 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **9** exhibited good antibacterial activities compared with those of cefotaxime and ceftriaxone.

**Keywords** □ Cephalosporin, 7-ACA, aminothiazole, MIC, cefotaxime, ceftriaxone.

최근에 cephalosporin계 항생물질들의 연구는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 3-위치와 7-위치를 변화시킴으로서 항균 범위를 넓힐 수 있으며  $\beta$ -lactamase에도 안정하다는 사실이 밝혀지고 있다.<sup>1)</sup>

현재 개발되어 시판되기 시작한 4세대 cephalosporin 항생제들은 여러 세균에 대한 항균 스펙트럼이 강화되었으며 특히 녹농균에 까지 그 사용 범위가 확대되었으나 상대적으로 Gram(+)균과 변형균에 대한 항균력이 약화되어 이러한 세균에 더 강력한 항균력을 갖는 새로운 반합성 cephalosporin 유도체들의 개발이 필요하게 되었다.

7-ACA의 3-위치의 acetoxymethyl기의 acetoxy기 대신 heterocyclic thiol, heterocyclic quaternary ammonium salt나 heterocyclic cathecol들을 치환시켜 강력한 항균력을 지니는 화합물의 개발이 진행되고 있으며 이중 acetoxy기 대신 thiol기가 치환된 화합물들은 일반적으로 Gram(-)균 및 일부 변형균에 대해 좋은 항균력을 나타내고 있으며, heterocyclic quaternary ammonium salt가 치환된 화합물들은 Gram(-)균과 Pseudomonas균에 대해서는 좋은 항균력을 나타내지만, Staphylococci균을 비롯한 Gram(+)균에 대해서는 항균력이 감소되고, heterocyclic cathecol기가 치환된 유도체들은 Gram(-)균인 Pseudomonas균과 Gram(+)균주인 Staphylococci에 대해서도 강한 활성을 보여주며,  $\beta$ -lactamase에 대해서도 안정한 것으로

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 0653-850-6226 (팩스) 0653-841-4893

알려졌다.<sup>2-8)</sup>

한편, 7-ACA의 7-위치는 acylamido기의 acyl위치에 tetrazole기, thiazole기 또는 aminothiazole기를 가지는 화합물들이 비교적 좋은 항균력을 갖는다는 사실이 밝혀져 있다.<sup>9-12)</sup>

따라서 본 연구에서는 7-ACA의 3-위치에 trisodi-um 4-carboxy-3-hydroxy-mercaptisothiazole(a)을

$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  존재하에서 반응시켜 화합물 **1**을 합성하여 최종 화합물을 합성하는 중간물질로 이용하였으며, 7-위치에는 현재까지 생리활성 및 항균력이 비교적 크다고 알려진 화합물 중 1-(1H)-tetrazolylacetic acid(**b**), 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole, 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetic acid(**c**), 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetic acid(**d**), (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetic acid(**e**), (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)acetic acid(**f**), (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxycarbonyl-1-methylethoxyimino)acetic acid(**g**), (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)acetic acid 및 (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetic acid 등을 도입하여 새로운 cephalosporin 유도체 **2-9**을 합성하였으며 이들의 반응식은 Scheme I과 같다. 또한 새로이 합성된 이들 화합물들에 대한 항균력을 알아보기 위하여 MIC (Minimum Inhibitory Concentration)를 측정하여 각 화합물의 구조 변화에 따른 항균 활성을 측정하였다.

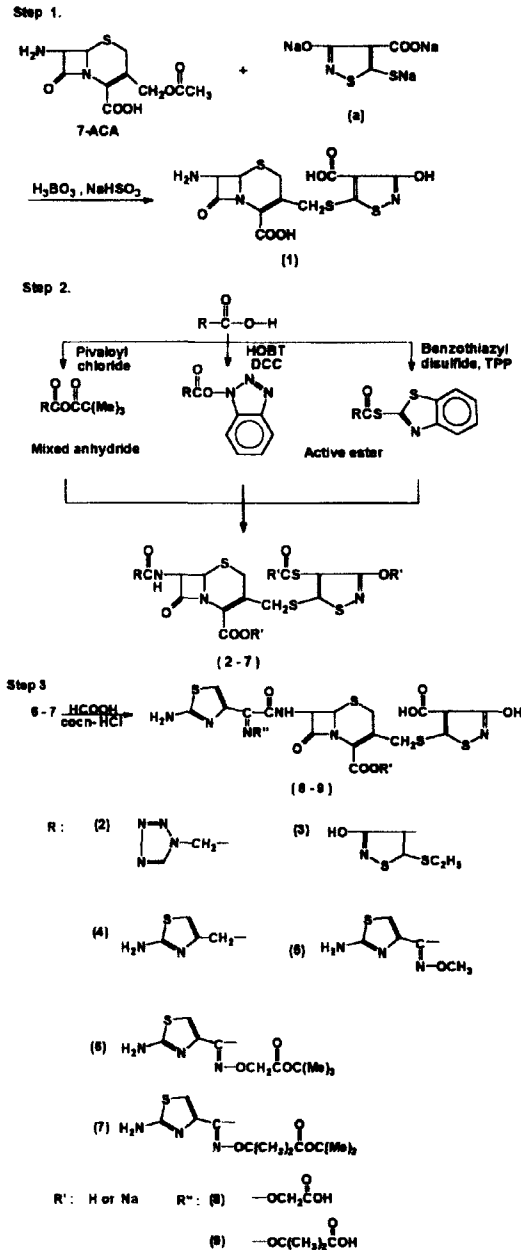
## 실험방법

### 시약 및 기기

합성물질을 확인하기 위하여 적외선 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1130 Grating Diffraction IR-Spectro-photometer를, 핵자기 공명 스펙트럼은 Bruker 200 NMR Spectrometer를 사용하여 얻었다. 합성에 사용한 시약으로 7-aminocephalosporanic acid는 제일제당 제품을 1-hydroxybenzotriazole(HOBT), dicyclohex-ylcarbodiimide(DCC)는 Merck 회사 제품을, 1-(1H-tetrazolyl) acetic acid, triphenylphosphine(TPP)는 Aldrich 회사 제품을, aminothiazol 유도체들은 중국 Young ling사의 제품을 사용하였으며, trisodium 4-carboxy-3-hydroxy-5-mercaptisothiazole은 Iwanami 등의<sup>13)</sup> 방법에 의하여 액체 암모니아에서 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole과 sodium을 반응시켜 제조하였다.

### 세파로스포린 유도체들의 합성

**7-Amino-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thio-methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(1)의 합성** - 증류수에 붕산과 아황산나트륨을 가하여 완전히 용해시킨



Scheme I

다. 이 용액에 화합물 **a** (0.50 g, 2.06 mmole)를 넣어 용해시킨 후 7-ACA (0.50 g, 1.84 mmole)를 넣어 완전히 용해시킨다. 6 N-염산으로 pH를 6.0으로 조절 한 후 60°C로 온도를 올려 2시간 30분 동안 반응시킨다. 반응이 끝나면 반응액의 온도를 40°C로 내리고 6 N-염산으로 반응액의 pH를 2.5로 조절하면 침전이 생성된다. 생성된 침전을 여과하고 증류수와 아세톤으로 세척한 후 건조하여 화합물 **1** 0.50 g (69.3%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450-3150, 1800, 1610.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.6-3.9(*dd*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.1~4.4(*dd*, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , 2-H), 5.0(*d*, 1H, 6-H), 5.2(*d*, 1H, 7-H).

**7-[(1H-Tetrazolyl)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid trisodium salt(2)의 합성** - 디메틸포름아미드 5 ml와 화합물 **1** (0.50 g, 1.28 mmole)에 트리에틸아민 (0.54 ml, 3.87 mmole)을 가하여 완전히 용해시킨다. 한편 염화메틸렌 5 ml와 디메틸포름아미드 1 ml에 화합물 **b** (0.21 g, 1.67 mmole)를 가한 후 트리에틸아민 (0.28 ml, 2.00 mmole)을 넣고 -40°C로 온도를 조절한다. 이 용액에 pivaloyl chloride (0.25 ml, 1.97 mmole)를 가하여 -25°C에서 1시간 반응시킨다. 반응이 끝나면 -40°C로 온도를 내리고 위에서 제조한 용액을 천천히 가하여 -35°C에서 2시간 반응시킨다. 반응액에 증류수 10 ml를 가하고 20분간 교반한 후 물층을 분리한다. 물층에 sodium 2-ethylhexanoate (0.85 g, 5.15 mmole)를 넣고 완전히 용해시킨 후 아세톤 30 ml를 가하면 침전이 생성된다. 생성된 침전을 여과하고 아세톤으로 세척한 후 감압 건조하여 화합물 **2** 0.42 g (58.0%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600~3000, 1750, 1680.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3.4~3.8(*dd*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 3.9~4.4(*dd*, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , 2-H), 5.2(*d*, 1H, 6-H), 5.6(*s*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 5.7(*d*, 1H, 7-H), 9.2(*s*, 1H, tetrazole).

**7-[(5-Ethylthio-3-hydroxyisothiazol-4-yl)carboxamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(3)의 합성** - 디메틸아세트아미드 20 ml에 화합물 **c** (0.23 g, 1.15 mmole)를 가하여 완전히 용해시킨 후 1-hydroxybenzotriazole (0.15 g, 1.15 mmole)과 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

(0.23 g, 1.15 mmole)를 가하여 상온에서 3시간 반응시키고 생성된 침전을 여과하여 제거한다. 여액에  $\text{H}_2\text{O}$  100 ml를 가하면 침전이 생성되고 이를 여과하여 건조시킨다. 디메틸포름아미드 5 ml에 화합물 **1** (0.30 g, 0.77 mmole)과 *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (0.39 ml, 2.31 mmole)를 가하여 완전히 용해시킨다. 다른 용기에 디메틸포름아미드 5 ml와 위에서 제조한 침전을 넣어 완전히 용해시킨 후 0~5°C로 온도를 조절하고, 위에서 제조한 용액을 천천히 가한 후 2시간 반응시킨다. 반응액에  $\text{H}_2\text{O}$  5 ml와 염화메틸렌 10 ml를 넣고 30분간 교반한 후 물층을 분리한다. 이 용액의 pH를 2.5로 조절하면 침전이 생성된다. 생성된 침전을 여과하고 증류수와 아세톤으로 세척한 후 건조하여 화합물 **3** 0.28 g (60.0%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650~3000, 1780, 1700, 1650.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.4(*t*, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.0(*q*, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.6~3.9(*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.0~4.4(*m*, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , 2-H), 5.2(*d*, 1H, 6-H), 6.0(*m*, 1H, 7-H).

**7-[(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid trisodium salt(4)의 합성** - 화합물 **1** (0.50 g, 1.28 mmole)과 화합물 **d** (0.24 g, 1.54 mmole)를 사용하여 화합물 **2**와 같은 방법으로 실험하여 화합물 **4** 0.53 g (69.2%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650~2250, 1770, 1650.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.7~3.9(*m*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.1~4.4(*m*, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , 2-H), 5.1(*d*, 1H, 6-H), 5.3(*s*, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ), 5.8(*m*, 1H, 7-H), 6.5(*s*, 1H, thiazole), 7.2(*s*, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

**7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxy-imino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid trisodium salt(5)의 합성** - 염화메틸렌 13 ml에 화합물 **e** (0.26 g, 0.99 mmole)를 넣은 후 benzothiazyl disulfide (0.33 g, 0.99 mmole)와 tri-phenylphosphine (0.26 g, 0.99 mmole)을 상온에서 첨가한 후 같은 온도에서 2시간 30분간 교반한다. 반응액을 농축시키고 에탄올:이소프로판올(1:1) 10 ml를 적가하면 침전이 생성된다. 생성된 침전을 여과하고 건조시킨다. 한편, 염화메틸렌 3 ml에 화합물 **1** (0.30 g, 0.77 mmole), 메탄올 1.5 ml, 트리에틸아민 (0.22 ml, 1.58 mmole) 및  $\text{H}_2\text{O}$  0.8 ml를 가하

여 상온에서 1시간 반응시킨다. 그 후 위에서 제조한 침전을 넣고 완전히 용해시킨 후 15°C에서 1시간 30분 교반한다. 반응액에 H<sub>2</sub>O 8 ml를 넣고 30분간 교반한 후 물층을 분리한다. 다른 용기에 아세톤 10 ml와 메탄올 2 ml를 넣고 sodium 2-ethylhexanoate(0.38 g, 2.32 mmole)를 가하여 완전히 용해시킨 후 위에서 분리한 물층을 천천히 가하면 침전이 생성된다. 생성된 침전을 여과하고 아세톤으로 세척한 후 감압 건조하여 화합물 5 0.36 g(72.8%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3700~3000, 1780, 1630.

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3.3~3.8(dd, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 3.9(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.7~5.0(dd, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.1(d, 1H, 6-H), 5.7(d, 1H, 7-H), 7.0(s, 1H, thiazole).

**7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxy-carbonylmethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (6)의 합성** - 화합물 1(0.50 g, 1.28 mmole)과 (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxycarbonylmethoxyimino)acetic acid(f)(0.44 g, 1.47 mmole)를 사용하여 화합물 5와 같은 방법으로 합성하고 pH를 2.5로 조절하여 화합물 6 0.48 g(55.8%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3600~3000, 1770, 1720, 1680.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.4(s, 9H, *t*-butoxy), 3.6~3.8(*m*, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 4.0~4.3(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.6(s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 5.2(*d*, 1H, 6-H), 5.8(*m*, 1H, 7-H), 6.8(s, 1H, thiazole), 7.3(s, 2H, NH<sub>2</sub>-).

**7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxy-carbonyl-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid trisodium salt(7)의 합성** - 화합물 1(0.50 g, 1.28 mmole)과 (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(t-butoxycarbonyl-1-methylethoxyimino)acetic acid(g)(0.47 g, 1.54 mmole)를 사용하여 화합물 5와 같은 방법으로 실험하여 화합물 7 0.52 g(54.5%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400~3200, 1760, 1730.

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.5(s, 9H, *t*-butoxy), 1.6(s, 6H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), 3.4~3.8(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 3.9~4.4(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.2(*d*, 1H, 6-H), 5.8(*d*, 1H, 7-H), 7.1(s, 1H, thiazole).

**7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxy-methoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid(8)의 합성** - 포름산(0.20 ml, 5.30 mmole)과 진한 염산(0.15 ml, 4.90 mmole) 혼합액에 화합물 6(0.20 g, 0.30 mmole)을 가하여 완전히 용해시킨 후 상온에서 4시간 교반한다. 이 용액을 아세톤 15 ml에 천천히 적가하면 침전이 생성된다. 침전을 여과하고 아세톤으로 세척한 후 감압 건조하여 화합물 8 0.10 g(54.0%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650~2700, 1750, 1680.  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.6~4.0(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 4.1~4.4(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.8(s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 5.3(*m*, 1H, 6-H), 5.9(*m*, 1H, 7-H), 7.0(s, 1H, thiazole).

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650~2700, 1750, 1680.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.6~4.0(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 4.1~4.4(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.8(s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-), 5.3(*m*, 1H, 6-H), 5.9(*m*, 1H, 7-H), 7.0(s, 1H, thiazole).

**7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (9)의 합성** - 화합물 7(0.20 g, 0.26 mmole)과 포름산(0.20 ml, 5.30 mmole) 및 진한 염산(0.15 ml, 4.90 mmole)을 사용하여 화합물 8과 같은 방법으로 실험하여 화합물 9 0.12 g(72.6%)을 얻었다.

IR(KBr disk)  $\text{cm}^{-1}$ : 3650~2400, 1770, 1720, 1640.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.6(s, 6H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), 4.2~4.4(*dd*, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.3(*d*, 1H, 6-H), 6.0(*m*, 1H, 7-H), 7.0(s, 1H, thiazole).

#### 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 *Bacillus subtilis* 등 13종을 사용하였으며, 이들 균들은 Mueller-Hinton Agar(Difco, USA)에서 37°C, 18시간 동안 2회 preculture하고 colony를 증류수로 희석하여 균액의 탁도를 0.5 Mcfarland unit로 조절하였다. 화합물의 최종농도가 204.9 µg/ml부터 0.00625 µg/ml 되게 2단계로 희석시킨 Mueller-Hinton Agar(Difco, USA) 1.3 ml에 위의 균액을 200 µl 첨가하여 35°C Avantage module에서 배양시키고 5분마다 탁도를 670 nm에서 측정하여 생육 곡선을 그리고, 생육이 저지된 농도를 MIC로 정하였으며 대조물질로 cefotaxime과 ceftriaxone을 사용하여 그 결과를 Table I과 II에 나타내었다.

**Table I**—Antibacterial activities (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ ) of new cephalosporin derivatives (2-4)

Strains\derivatives	2	3	4	Cefotaxime	Ceftriaxone
<i>Bacillus subtilis</i>	125	250	250	62.5	125
<i>Micrococcus</i> spp.	<0.98	<0.98	<0.98	<0.98	15.6
<i>Escherichia coli</i> DC 0	250	>500	250	31.3	31.3
<i>Escherichia coli</i> DC 2	500	125	62.5	<0.98	15.6
<i>Escherichia coli</i> TEM	125	31.3	500	62.5	31.3
<i>Escherichia coli</i> 1507E	>500	>500	62.5	62.5	31.3
<i>Salmonella typhimurium</i>	500	250	250	250	7.81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	62.5	>500	500	62.5	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	250	125	125	62.5	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	125	125	125	15.6	7.81
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	>500	>500	>500	>500	>500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	250	250	125	62.5	1.95
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	>500	500	250	31.3	7.81

**Table II**—Antibacterial activities (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ ) of new cephalosporin derivatives (5-9)

Strains\derivatives	5	6	7	8	9	Cefotaxime	Ceftriaxone
<i>Bacillus subtilis</i>	125	>500	>500	<0.98	31.3	62.5	125
<i>Micrococcus</i> spp.	<0.98	<0.98	<0.98	0.98	0.98	<0.98	15.6
<i>Escherichia coli</i> DC 0	250	125	>500	15.6	31.3	31.3	31.3
<i>Escherichia coli</i> DC 2	31.3	250	125	<0.98	<0.98	<0.98	15.6
<i>Escherichia coli</i> TEM	125	>500	>500	<0.98	<0.98	62.5	31.3
<i>Escherichia coli</i> 1507E	250	>500	>500	31.3	31.3	62.5	31.3
<i>Salmonella typhimurium</i>	31.3	>500	<0.98	62.5	31.3	250	7.81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	500	>500	>500	15.6	7.81	62.5	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	250	>500	>500	15.6	7.81	62.5	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	125	>500	>500	<0.98	31.3	15.6	7.81
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	>500	>500	>500	>250	>250	>500	>500
<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	125	>500	>500	0.98	7.81	62.5	1.95
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522E	125	>500	>500	31.3	7.81	31.3	7.81

## 결과 및 고찰

### 합성

새로운 cephalosporin 유도체들의 합성 방법은 Scheme I과 같다. 즉 7-ACA의 3-위치에 trisodium 4-carboxy-3-hydroxy-5-mercaptoisothiazole을 도하기 위하여 붕산과 아황산 나트륨 존재하에서 반응시켜 중간물질을 합성하였다.

화합물 **b** 및 **d**는 pivaloyl chloride을 이용하여 산무수물로 제조하고, 화합물 **c**는 1-hydroxybenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide와 반응시키고, 화합물 **e**, **f** 및 **g**는 dibenzothiazyl disulfide와 triphenylphosphine과 반응시켜 active ester로 변환시킨 후 화합물 1과 아실화반응시켜 새로운 cephalosporin 유도체**2-7**들을 합성하였다. 그리고 화합물 8과 9는 화합물 6과 7의 보호기를 포름산과 진한염산을 이용하여 제거시켜 합성하였다. 이들 새로운 cephalosporin 유도체들**2-9**의 합성여부는 IR 및  $^1\text{H-NMR}$  스

펙트럼으로 확인하였으며 각 물질의 순도는 HPLC에 의해 결정하였다.

### 항균성

새로 합성한 cephalosporin 유도체들의 MIC실험 결과는 Table I 및 II에 나타내었으며, 대조물질로는 cefotaxime과 ceftriaxone을 사용하여 비교하였다. 이들 유도체들에 대한 항균력을 실험한 결과 화합물 **2-7**은 전반적으로 낮은 항균력을 나타내었으나 화합물 **8**과 **9**는 대조물질과 유사하거나 더 높은 항균력을 지니는 것을 확인하였다. 새로 합성한 이들 유도체들의 구조 변화에 따른 항균력을 살펴보면 7-위치가 tetrazole 유도체로 치환된 화합물보다 aminothiazole 유도체로 치환된 화합물의 항균력이 높았으며 특히, aminothiazole 유도체의 2-위치가 (Z)-carboxymethoxyimino기를 지니는 화합물 **8**과 (Z)-1-carboxymethylthoxyimino기를 지니는 화합물 **9**가 우수한 항균력을 나타내었다.

## 결 론

일반적으로 새로운 cephalosporin 유도체들의 합성은 7-ACA의 7-위치를 3-위치를 변화시킴으로써 얻을 수 있다. 본 연구에서는 새로운 cephalosporin **2-9**를 합성하고 항균력을 측정하여 7-위치에 aminothiazole 유도체를 지니는 화합물들이 thiazole 유도체나 tetrazole 유도체를 지니는 화합물보다 우수한 항균력을 나타내었으며, aminothiazole 유도체의 2-위치에 (Z)-alkoxyimino기가 도입된 화합물이 우수한 항균력을 나타내는 것을 확인하였고, (Z)-alkoxyimino기가 (Z)-methoxyimino기인 화합물보다 (Z)-carboxymethoxyimino기 및 (Z)-1-carboxy-1-methylethoxy-imino기가 도입된 화합물이 우수한 항균력을 나타내었다. 특히, aminothiazole 유도체의 2-위치에 (Z)-carboxymethoxy기를 지니는 화합물 **8**은 *B. subtilis*, *E. coli* DC 2, *E. coli* TEM 및 *Ps. aeruginosa* 1771M균에, aminothiazole 유도체의 2-위치에 (Z)-1-carboxy-1-methylethoxyimino기를 지니는 화합물 **9**는 *E. coli* DC 2, *E. coli* TEM, *Ps. aeruginosa* 1771, *Ps. aeruginosa* 9027 및 *Ps. aeruginosa* 1771M균에 대하여 대조물질보다 우수한 항균력을 나타내었다.

## 감사의 글

본 연구는 1997년도 교육부 기초과학육성 연구비(BSRI-97-3431) 및 한국과학재단 후원 의약자원연구센터(97-16-04-01-A-1)의 지원에 의한 것으로 관계당국에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Gregory, G. I. : *In Recent Advance in the Chemical of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*, 1st ed. Royal Society of Chemistry, London (1982).
- 2) Walker, D. G., Brodfuehrer, P. R., Shim, K. M. and Sapino, C. : Use of Biotrimethylsilylated Intermediates in the Preparation of Semisynthetic 7-Amino-3-substituted cephems. *J. Org. Chem.*, **53**, 983 (1988).
- 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 Fujimoto, 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) 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).
- 8) Adams, R. G., Brain E. G., Branch C. L., Guest A. W., Harrington F. P., Mizen L., Neale J. E., Pearson M. T., Simpson I. N., Smulders H., and Zomaya I. I. : Structure-Activity Relationships within a Series of C(7)-Substituted oxyiminocephalosporins Containing the C(3)-Methylaminopyriminiumthiomethyl Substituent. *J. Antibiot.*, **48**, 417 (1995).
- 9) Obi, K., Saito, T., Kohima, A., Fukuda, H., Hirai, K. and Suzue, S. : Novel Cephalosporins Having a Benzothioapyran Group 2. *J. Antibiot.*, **48**, 278 (1995).
- 10) Yamanaka, H., Chiba, T., Kawabata, K., Takasugi, H., Masugi, T. and Takaya, T. : Studies on  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *J. Antibiot.*, **38**, 1738 (1985).
- 11) Yamanaka, H., Kawabata, K., Miyai, K., Takasugi, H., Kamimura, T., Mine, Y. and Takaya, T. : Studies on  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *J. Antibiot.*, **39**, 101 (1985).
- 12) Nakayama, E., Fugimoto, K., Muramatsu, S., Miyauchi, M., Watanabe, K. and Ide, J. : Cephalosporin Antibiotics. *J. Antibiot.*, **44**, 854 (1985).
- 13) Kim, W. J., Ko, K. Y., Kim, H. B. and Oh, J. H. : Synthesis and Biological Activity of Novel 3-(2-Propenyl)-Cephalosporins. I. *J. Antibiot.*, **44**, 1073 (1991).