

3-[(4-카르복시-5-에틸티오이소티아졸-3-일)옥시메틸] 세파로스포린 유도체들의 합성 및 항균력에 관한 연구

최원식[#] · 박의석 · 박규중* · 이영행*

순천향대학교 자연과학대학 생명과학부, *원광대학교 자연과학대학 화학과

(Received December 15, 1999)

A Study on the Synthesis and Antibacterial Activities of 3-[(4-Carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl] cephalosporin Derivatives

Won-Sik Choi[#], Eui-Suk Park, Kyu-Jong Park* and Young-Haeng Lee*

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

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

Abstract — New cephalosporin antibiotics, 3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-7-[(1H-tetra-zol-1-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid **2**, 3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-7-[(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid **3**, 3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)-oxymethyl]-7-[5-(ethylthio-3-hydroxyisothiazol-4-yl)carboxamido]-3-cephem-4-carboxylic acid **4**, 3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid **5**, 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(alkoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **6-8** were synthesized. Antibacterial activities and structure-activity relationships of these new cephalosporin derivatives were examined. Among them, 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid **7** exhibited good antibacterial activities compared to cefotaxime and ceftriaxone.

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

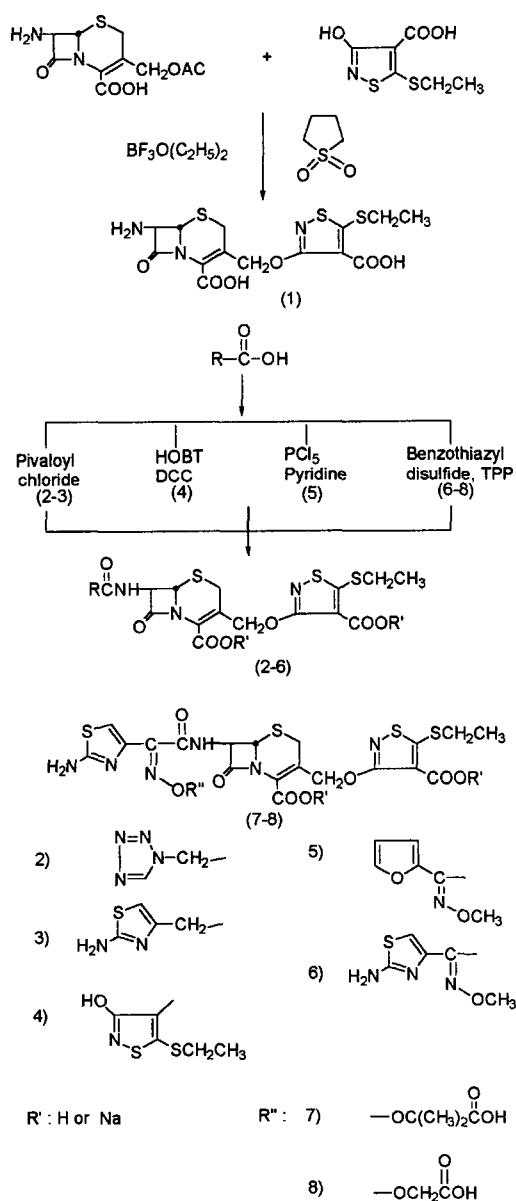
최근에 cephalosporin계 항생물질들의 연구는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 3-위치와 7-위치를 변화시킴으로서 항균 범위를 넓힐 수 있으며 β -lactamase에도 안정하다는 사실이 밝혀진 바 있다.¹⁾

현재 개발되어 시판되기 시작한 4세대 cephalosporin 항생제들은 여러 세균에 대한 항균 스펙트럼이 강화되었고, 특히 녹농균에까지 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 salt, heterocyclic cathecol, vinyl 및 alkoxymethyl기들을 치환시킨 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 *Pseudomonas* 균에 대해서는 좋은 항균력을 나타내지만, *Staphylococci*균을 비롯한 Gram(+) 균에 대해서는 항균력이 감소되고, heterocyclic cathecol기가 치환된 유도체들은 Gram(-)균인 *Pseudomonas*균과 Gram(+) 균주인

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0418-530-1351 (팩스) 0418-530-1350

*Staphylococci*에 대해서도 강한 활성을 보이며, β -lactamase에 대해서도 안정한 것으로 알려져있다. 또한 alkoxymethyl기가 치환된 화합물들은 Gram(+) 및 (-)균에 대해 광범위한 항균력을 나타내지만 Gram(+)인 *Staphylococci faecalis*와 Gram(-)균인 *Pseudomonas aeruginosa*에 대해서는 항균력이 저하되지만 변형균들에 대한 활성이 증가되는 것으로 알려져 있다.²⁻¹⁰⁾



Scheme 1.

한편, 7-ACA의 7-위치는 acylamido기의 acyl위치에 tetrazole기, thiazole기 또는 aminothiazole기를 가지는 화합물들이 비교적 좋은 항균력을 갖는다는 사실이 밝혀진 바 있다.¹¹⁻¹⁵⁾

그러므로 본 연구는 현재 시판되고 있는 약물들 보다 더 강력하고 광범위한 항균 스펙트럼을 갖는 새로운 항생물질의 개발을 목적으로 7-ACA의 C-3위치에 alkoxymethyl기를 도입하기 위하여 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole (a)을 $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 와 tetramethylene sulfone 존재하에서 화합물 1을 합성하여 최종 화합물을 합성하는 중간물질로 이용하였으며, 7-위치에는 현재까지 생리활성 및 항균력이 비교적 크다고 알려진 화합물 중 1-(1H-tetrazolyl)acetic acid (b), 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetic acid (c), 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole (d), (Z)-2-(fur-2-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid ammonium salt (e), (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)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 (h) 등을 도입하여 새로운 cephalosporin 유도체 2-8을 합성하였으며, 이들의 반응식은 Scheme 1과 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 Perkin-Elmer 1130 Grating Diffraction IR-spectrophotometer와 Bruker 200 NMR-spectrometer를 사용하였다. 본 연구에서 사용한 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-hydroxybenzotriazole은 Sigma사의 제품을, tetramethylene sulfone, boron trifluoride diethyl etherate, pivaloyl chloride 및 triphenylphosphine 등은 Aldrich사의 제품을, aminothiazole 유도체들은 중국 Young Ling사의 제품을 이용하였고, 7-ACA는 제일제당 제품을 이용하였으며 C-3위치에 치환체로 사용된 4-carboxyl-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole은 Iwanami 등의 방법에 의하여¹⁶⁾ 4-cyano-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole과

NaOH 수용액을 반응시켜 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ 의 용매로 사용한 $\text{DMSO-}d_6$ 와 D_2O 는 Aldrich사의 제품을 사용하였으며, 기준물질로는 TMS(tetramethylsilane)를 사용하였다.

세파로스포린 유도체들의 합성

7-Amino-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (1)의 합성 - Tetramethylene sulfone(21.80 ml, 22.80 mmole)을 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후 $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (20.0 ml, 167.0 mmole)와 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole (a) (4.10 g, 20.00 mmole)을 가하여 완전히 용해시켰다. 이 용액에 7-ACA(5.00 g, 18.40 mole)를 50°C 에서 가하고 같은 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후 H_2O 20 ml를 적가하고 28% NH_4OH 를 사용하여 pH를 2.8로 조절 후 같은 온도에서 1시간 교반시켜 침전물을 형성시켰다. 이 침전물을 여과 후 아세톤 50 ml로 세척하고 감압 건조하여 화합물 1(5.49 g, 71%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3450~2500, 1800, 1730; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1.5(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.2~3.4(q, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.5~3.8(dd, 2H, $-\text{CH}_2-$, 2-H), 4.6~5.1(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{O-}$, 6-H, 7-H).

3-[(4-Carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)-oxymethyl]-7-[(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (2)의 합성 - 염화메틸렌 10 ml 와 디메틸포름아미드 2 ml에 1-(1H-tetrazolyl)acetic acid (b) (0.35 g, 2.75 mmole)를 가하여 완전히 용해시킨 후 트리에틸아민(0.40 ml, 2.88 mmole)을 가하고 $-20\sim -25^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, 반응액에 pivaloyl chloride (0.35 ml, 2.88 mmole)를 가하여 같은 온도에서 1시간 교반시키고, 반응액의 온도를 $-35\sim -40^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 한편, 다른 용기에 디메틸포름아미드 8 ml, 염화메틸렌 8 ml와 화합물 1 (1.00 g, 2.40 mmole)에 tetramethyl guanidine (TMG) (0.60 ml, 2.40 mmole)을 가하여 용해시켰다. 이 반응액을 위에서 반응시킨 산 무수물 반응액에 $-35\sim -40^\circ\text{C}$ 에서 30분간 적가 한 후 같은 온도에서 1.5시간 반응시킨다. 반응 혼합물에 물 12 ml를 가하여 15분간 교반 후 물층을 취했다. 물층에 10% 염산으로 pH를 2.0으로 조절하여 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 1시간 교반 후 여과하고, 아세톤 20 ml로 세척하고 감압 건조하여 화합물 2(0.69 g,

48%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2500, 1780, 1700, 1660; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1.5(t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.3~3.8(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2-H), 4.3 (bs, 2H, $-\text{CH}_2\text{O-}$) 5.2(d, 1H, 6-H), 5.5(s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CONH-}$), 6.0(m, 1H, 7-H), 9.5(s, 1H, tetrazole).

7-[(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (3)의 합성 - 디메틸포름아미드 16 ml에 2-(2-aminothiazol-4-yl)acetic acid (c) (0.44 g, 2.75 mmole)을 완전히 용해시킨 후 염화메틸렌 10 ml와 트리에틸아민(0.40 ml, 2.88 mmole)을 가하여 $-20\sim -25^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후, 이 반응액에 pivaloyl chloride(0.35 ml, 2.88 mmole)을 가하여 같은 온도에서 1시간 교반시켰다. 한편, 다른 용기에 디메틸포름아미드 16 ml와 화합물 1 (1.00 g, 2.40 mmole)을 트리에틸아민(0.67 ml, 4.80 mmole)을 가하여 용해시키고, 이 반응액을 위에서 반응시킨 산 무수물 반응액에 $-35\sim -40^\circ\text{C}$ 에서 30분간 적가 한 후 같은 온도에서 2.5시간 반응시켰다. 반응액에 물 20 ml를 가하여 15분간 교반 후 물층을 취한다. 물층에 10% 염산으로 pH를 2.5로 조절하여 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 1시간 교반하여 여과한 후 아세톤 20 ml로 세척하고 감압 건조하여 화합물 3(0.76 g, 50.2%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2500, 1790, 1715; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1.45(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.0~4.0 (dd, 2H, $-\text{CH}_2-$, 2-H), 4.5~5.1(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O-}$), 5.2(d, 1H, 6-H), 5.8(m, 1H, 7-H), 6.4 (s, 1H, thiazole), 7.1 (s, 2H, NH_2).

3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-7-[5-(Ethylthio-3-hydroxyisothiazol-4-yl)carboxyamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (4)의 합성 - 디메틸포름아미드 50 ml에 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole (d) (2.00 g, 9.70 mmole)을 가하여 완전히 용해시켰다. 이 용액에 1-hydroxybenzotriazole(1.31 g, 9.70 mmole)과 *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide(2.00 g, 9.70 mmole)를 가하고 상온에서 3시간 반응시켜 생성된 침전물을 여과하여 제거한다. 여액에 물 200 ml를 가하여 생성된 침전물을 여과하고 감압건조시켰다.

디메틸포름아미드 8 ml에 화합물 1 (1.00 g, 2.40 mmole)과 *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (2.20 ml, 8.90 mmole)를 가하여 완전히 용해시킨

다. 다른 용기에 디메틸포름아미드 15 ml와 위에서 제조한 침전물(0.77 g, 2.4 mmole)을 넣어 완전히 용해시킨 후 0~5°C로 온도를 조절한다. 여기에 위에서 제조한 용액을 천천히 가하여 2시간 반응시킨다. 반응액에 물 15 ml와 염화메틸렌 20 ml를 넣고 30분 교반하여 물 층을 분리한다. 이 용액의 pH를 2.5로 조절하면 침전물이 생성된다. 침전물을 여과하고 증류수와 아세톤으로 세척하고 감압건조하여 화합물 4 (0.60 g, 41.4%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2500, 1770, 1710, 1650; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.3~1.5(m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.1~3.2(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2-H), 4.2~5.3(m 3H $-\text{CH}_2\text{O}-$, 6-H), 6.2(m, 1H, 7-H).

3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)-oxymethyl]-7-[(Z)-2-(Fur-2-yl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (5)의 합성 - 염화메틸렌 20 ml에 (Z)-2-(fur-2-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid ammonium salt (e) (0.53 g, 2.83 mmole)을 넣은 후 -25~-30°C로 냉각시켰다. 이 용액에 phosphorus pentachloride(0.65 g, 3.12 mmol)와 pyridine (0.25 ml, 3.10 mmole)을 가하여 같은 온도에서 1시간 교반시킨 후, 반응액의 온도를 -35~-40°C로 냉각시켰다. 한편, 다른 용기에 디메틸포름아미드 25 ml, 화합물 1 (1.00 g, 2.40 mmole)을 트리에틸아민 (1.04 ml, 7.40 mmole)을 가하여 용해시켰다. 이 반응액을 위에서 반응시킨 산 염화물 반응액에 -35~-40°C에서 30분간 적가 한 후 같은 온도에서 2시간 반응시켰다. 반응 혼합물에 물 12 ml를 가하여 15분간 교반 후 물층을 취한다. 이 물층에 10%염산으로 pH를 2로 조절하고 메탄올 20 ml를 가하여 침전물을 형성시켰다. 이 침전물을 0~5°C에서 1시간 교반 후 여과하고 감압 건조하여 화합물 5(0.57 g, 42%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2500, 1785, 1715; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.5(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.1~3.8(m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2-H), 4.0(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.6~5.2(m, 3H, $-\text{CH}_2\text{O}-$, 6-H), 5.9(m, 1H, 7-H), 7.0(m, 2H, furyl, =CH-CH=), 8.0(s, 1H, furyl, -O-CH=).

7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxy-imino)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6)의 합성 - 염화메틸렌 26 ml에 (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid (f)

(2.00 g, 9.94 mmole)를 가하고 benzothiazyl disulfide(3.30 g, 9.94 mmole)와 triphenylphosphine(2.51 g, 9.94 mmole)을 상온에서 가하여 같은 온도에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 이 반응액을 농축시키고 에탄올 : 이소프로판올(1:1) 10 ml를 첨가하여 침전물을 얻었다.

염화메틸렌 8 ml에 화합물 1 (1.00 g, 2.40 mmole), 메탄올 3.31 ml, 트리에틸아민 (0.60 ml, 4.30 mmole)을 가하여 상온에서 용해시킨 후, 이 용액에 위에서 제조한 침전물(1.43 g, 4.00 mmole)을 넣고 같은 온도에서 2.5시간 동안 반응시켰다. 반응액에 물 3 ml를 가하여 15분간 교반 후 물 층을 분리하고 물층에 sodium 2-ethylhexanoate(0.93 g, 5.56 mmole)와 아세톤 20 ml를 가하여 생성된 침전물을 여과한 후 감압건조하여 화합물 6(0.71 g, 45.3%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~3000, 1765, 1715; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 1.4(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.9(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.0~4.0(m, 2H, $-\text{CH}_2-$, 2-H), 4.0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.4~5.1(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.2(d, 1H, 6-H), 5.8 (d, 1H, 7-H), 7.0(s, 1H, thiazole).

7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (7)의 합성 - (Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(*t*-butoxycarbonyl-1-methylethoxy-imino)acetic acid (g)와 화합물 1 (1.0 g, 2.4 mmole)를 사용하여 화합물 6와 같은 방법으로 반응 시키고 isopropyl alcohol 10 ml를 첨가 후 10% 염산으로 pH를 2.5로 조절하여 침전물을 얻었다.

포름산(0.67, 16.2 mmole)과 진한 염산(0.5 ml, 16.2 mmole) 용액에 위에서 제조한 침전물(0.61 g, 8.1 mole)을 가하여 완전히 용해시켜 상온에서 4시간 동안 교반시키고, 이 반응액에 물 5 ml를 가하고 트리에틸아민으로 pH를 7.0으로 조절한 후 10% 염산으로 pH를 2.5로 조절하면 침전물이 형성된다. 이 침전물을 여과하고 물로 세척 후 감압건조하여 화합물 7 (0.27 g, 49.5%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3700~2500, 1805, 1720, 1650; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.2~1.6(m, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.0~3.8(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2-H), 4.5~5.1(dd, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.2(d, 1H, 6-H), 6.0(m, 1H, 7-H), 6.9(s, 1H, thiazole), 7.5 (s, 2H, NH_2).

7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxy-methoxyimino)acetamido]-3-[(4-carboxy-5-ethylthioisothiazol-3-yl)oxymethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (8)의 합성 - 화합물 1(1.0 g, 2.4 mmole)과 (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(t-but-oxycarbonyl-methoxyimino)acetic acid (h) (1.29 g, 2.87 mmole)를 사용하여 화합물 7와 같은 방법으로 실험하여 화합물 8 (0.27 g, 35.6%)을 얻었다 : IR(KBr) cm^{-1} : 3500~2300, 1755; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 1.5(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.1~3.2(m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.5~3.8(dd, 2H, $-\text{CH}_2-$, 2-H) 4.5~5.2(m, 5H, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{NOCH}_2$, 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.)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 Agar(Difco.) 1.3 ml에 위의 균액을 200 μl 씩 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 I-II에 나타내었다.

Table I - Antibacterial activities(MIC, mg/ml) of new cephalosporin derivatives (2-4)

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

Table II - Antibacterial activities (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of new cephalosporin derivatives (5-8)

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

실험결과 및 고찰

합성

새로운 cephalosporin 유도체들의 합성 방법은 Scheme 1에 나타내었다. 즉 7-ACA의 3-위치에 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazole을 도입하기 위하여 $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 와 tetramethylene sulfone 존재하에서 반응시켜 중간물질 (1)을 합성하였다.

화합물 b와 c는 pivaloyl chloride을 이용하여 산무수물로 제조하고, 화합물 d는 1-hydroxybenzotriazole, dicyclohexylcarbodiimide와 반응시키고, 화합물 e는 phosphorus pentachloride을 이용하여 산 염화물, f, g 및 h는 dibenzothiazyl disulfide와 triphenylphosphine과 반응시켜 active ester로 변환시킨 후 화합물 1과 아실화 반응시켜 새로운 cephalosporin 유도체 2-8을 합성하였다. 이들 새로운 cephalosporin 유도체들(2-8)의 합성여부는 IR 및 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼으로 확인하였으며, 각 물질의 순도는 HPLC에 의해 결정하였다.

항균성

새로 합성한 cephalosporin 유도체들의 MIC실험 결과는 Table I에 나타내었으며, 대조물질로는 cefotaxime과 ceftriaxone을 사용하여 비교하였다. 새로 합성한 cephalosporin 유도체들에 대한 항균력을 실험한 결과 C-3위치에 oxymethyl기를 도입시킨 화합물 7와 대조물질과의 항균력을 비교한 결과, 몇 가지 세균들에 대해서는 좋은 항균력을 나타내었지만 보편적으로 낮은 항균력을 나타내었다.

또한 C-7위치의 구조를 (Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(alkoxyimino)acetyl기의 유도체들로 도입시킨 화합물 6-8들의 구조에 변화에 따른 항균력을 비교한 결과, 대조물질과 유사하거나 더 높은 항균력을 보였으며 화합물 6와 8은 항균력이 비슷한 것으로 나타났다. 그리고 화합물 7이 이들 중 가장 우수한 항균력을 나타냈다.

결 론

일반적으로 새로운 cephalosporin 유도체들의 합성은 7-ACA의 7-위치와 3-위치를 변화시켜 얻을 수 있다. 본 연구에서는 새로운 cephalosporin 2-8을 합성하고 항균력을 측정한 결과 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)-methoxyimino기와 (Z)-carboxymethoxyimino기인 화합물보다 (Z)-1-carboxy-1-methylethoxyimino기가 도입된 화합물 7이 우수한 항균력을 나타내었으며 *Micrococcus* sp.와 *Enterobacter cloacae* P99에 대해서는 cefotriaxone보다 항균력이 우수했다. 또한 *Micrococcus* sp., *Escherichia coli* DC 2, *Pseudomonas aeruginosa* 1771 및 *Salmonella typhimurium* 등에 대해서는 cefotaxime보다 항균력이 저하되었으나 *Escherichia coli* 1507E, *Pseudomonas aeruginosa* 9027와 *Enterobacter cloacae* P99에 대해서는 cefotaxime보다 우수한 항균력을 나타냈고 나머지 5종의 세균들에 대해서는 동일한 항균력을 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 1998년도 학술진흥재단 연구비 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) 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 cepheps. *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., 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)-Substituted oxyiminocephalosporins Containing the C(3)-Methylaminopyriniumthiomethyl Substituent. *J. Antibiot.* **48**, 417(1995).
- 9) *Drug fut.* 1988; **13**(1), 16.
- 10) *Ibid.* 1990; **15**; 87.
- 11) Obi, K., Saito, T., Kohima, A., Fukuda, H., Hirai, K. and Suzue, S. : Novel Cephalosporins Havig a Benzothioopyran Group 2. *J. Antibiot.* **48**, 278 (1995).
- 12) Yamanaka, H., Chiba, T., Kawabata, K., Takasugi, H., Masugi, T. and Takaya, T. : Studies on β -Lactam Antibiotics. *J. Antibiot.* **38**, 1738 (1985).
- 13) Yamanaka, H., Kawabata, K., Miyai, K., Takasugi, H., Kamimura, T., Mine, Y. and Takaya, T. : Studies on β -Lactam Antibiotics. *J. Antibiot.* **39**, 101 (1985).
- 14) Nakayama, E., Fugimoto, K., Muramatsu, S., Miyauchi, M., Watanabe, K. and Ide, J. : Cephalosporin Antibiotics. *J. Antibiot.* **44**, 854 (1985).
- 15) Kim, W. J., Ko, K. Y., Kim, H. B. and Oh, J. H. : *J. Antibiot.*, **44**, 1073 (1991).
- 16) Iwanami, M. T. Maeda, M. Fujimoto, Y. Nagano, N. Nagano, A. Yamazaki, T. Shibamura and Tamazawa, K. : *Chem. Pham. Bull.* **28**, 2629 (1980).