

세팔로스포린 3'-퀴놀론의 합성 및 항균작용

나성범[#] · 정명희* · 김완주* · 지웅길
충남대학교 약대학, *한국화학연구소
(Received February 19, 1993)

Synthesis and Antibacterial Activity of Cephalosporin 3'-Quinolone Dithiocarbamate

Sung-Bum La[#] Myung-Hee Jung*, Wan-Joo Kim* and Ung-Kil Jee
College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea
*Korea Research Institute of Chemical Technology, Taejon 305-606, Korea

Abstract—To a suspension of 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid(C1) in sodium hydroxide solution and water is added dropwise with stirring carbon disulfide. [6R-[6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazoly)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (DACD) was synthesized from 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[7-(mercapto)thioxomethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid disodium salt(C2) and cefotaxime. The *in vitro* activity of novel dual-action cephalosporin, DACD, was compared with the *in vitro* activities of CENO(cefotaxime 3'-norfloxacin dithiocarbamate), cefotaxime, and norfloxacin against a variety of bacterial species. *In vitro* activity of DACD was superior to that of norfloxacin against *Streptococcus pyogenes*. Against Gram-positive and Gram-negative bacteria, its activity was almost equal to that of CENO.

Keywords □ Dual-action cephalosporins(DACs), [6R-[6 α , 7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazoly)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (DACD), antibacterial activity.

Quinolone과 다른 항생제를 병용투여하면 항균력의 상승작용으로 인하여, 한가지 항생제 투여로 인해 생성된 bacteria의 내성이 병용투여되는 다른 항생제로 인해 bacteria의 생존력이 감소되어 나타난다.¹⁾ 많은 quinolone들은 *Streptococcus pneumoniae*와 같은 그람양성균, 혐기성균과 *Pseudomonas aeruginosa* 등의 균주에서 항균력이 약하게 나타난다. 따라서 *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 항균력을 높이기 위한 방법으로 새로운 quinolone과 aminoglycosides, β -lactams, imipenem 등의 병용투여에 대해 많은 연구가

되어왔는데²⁻⁴⁾ 그 결과 norfloxacin과 β -lactam 사이에는 0~40%, ciprofloxacin과 imipenem 사이에는 10%, enoxacin과 cefsulodin 사이에는 28.5%의 항균력 상승작용이 나타났고 흰쥐 모델에서 *pseudomonas sepsis*일 때 ciprofloxacin/azlocillin 병용투여로 rat의 사망이 감소되었다고 보고하였다. 또한 서로 다른 항생제를 병용투여 하였을 때 *in vitro*에서 *Staphylococcus aureus*와 3가지 종류의 *Streptococcus* species에 대하여 항균력이 상승되어 나타났는데 이는 quinolone이 DNA gyrase의 A subunit를 억제할 때 다른 항생제(coumermycin)은 DNA gyrase의 B subunit를 억제하기 때문이라고 보고하였다.⁵⁾ 이처럼 quino-

[#]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

lone과 다른 항생제와의 병용투여는 서로 다른 작용 기전에 원리를 둔것으로 이를 응용하여 quinolone에 β -lactam 항생제인 cephalosporin을 화학적으로 결합시켜 dual-action cephalosporins(DACs)로써 작용하도록 하는 시도가 최근에 활발히 연구되고 있는데 이는 cephalosporin의 3'위치에 적합한 leaving group이 있는 것이 항균력에 도움이 된다는 개념⁶⁾을 cephalosporin계열에 확대하여 도입한 것이다.

Cephalosporin의 3'위치에 quinolone과의 결합형태를 보면 ester-linked,⁷⁻¹⁶⁾ thioester-linked,^{17,18)} carbamate-linked,^{10,19,20)} dithiocarbamate-linked²¹⁾와 amine-linked^{22,23)} 등 5가지 형태로 분류할 수 있는데 이러한 DACs에 대한 연구는 O'Callaghan²⁴⁾ 등이 처음으로 표현하였는데 이들은 분해된 화합물과 omadine이 서로 항균력을 상승시키고 omadine의 독성을 저하시키어 dual-action agent로서의 개발가능성을 제시하였으며 최근에는 Hoffmann-La Roche group과 Norwich Eaton group에서 주로 연구활동을 하고 있다. 각각의 DACs에 대한 결합형태에서 cephalosporin과 quinolone moiety를 다양하게 변화시키어 실험하였는데 Hoffmann-La Roche에서는 cephalosporin의 3' 위치에 ester,^{7,16)} thioester,¹⁸⁾ carbamate bond^{19,22)} 혹은 quarternary nitrogen²³⁾에 의한 quinolone과의 결합을 시도하였다. 그 중 ester bond 형태의 Ro 23-9424에 대한 합성^{7,13)}과 *in vitro*상에서의 항균 spectrum은 Enterobacteriaceae계열 및 병원성 *Neisseria* spp. 등에 강한 항균력을 나타냈으나 *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp.와 *Bacteroides fragilis* 등은 내성이 있어서 $MiC_{90} \geq 32 \mu\text{g/ml}$ 을 나타냈다.⁸⁾ 전체적으로 호기성 균주에 대한 항균력이 ceftazidime이 90%이고 cefoperzone이 92%인데 비해 Ro 23-9424는 97%로 보다 강한 항균력을 나타내었다. Ro 23-9424에 대한 작용기전에 대한 연구⁹⁾에서 cephalosporin과 quinolone을 합성한 prodrug의 작용은 *in vitro*에서 두 물질로 작용하여 항균력을 나타낸다고 발표하였으며 *in vitro*에서의 항균력에 대한 비교연구^{10,11)}에서 ciprofloxacin과 imipenem의 항균력과 비슷하다고 보고하였다. 또한 ester 형태와 carbamate 모양의 DACs의 비교연구¹⁵⁾에서 carbamate-linked dual-action cephalosporins가 ester-linked 화합물보다 합성이 용이하고 안정성 및 용해도가 좋은 장점이 있으나 감염모델에서의 항균력은 확실히 낮은

단점을 지적하였다.

Norwich Eaton group에서도 ester,¹⁶⁾ thioester¹⁷⁾ 및 dithiocarbamate²¹⁾ 형태의 DACs에 대한 합성법 시도되었는데 그 중 dithiocarbamate 화합물은 dithiocarbamoyl quinolone의 안전역과 약효량에 대한 관계에서 미생물에 감염된 사람이나 소동물에게 치료량의 범위에서 투여되었을 때 독성, 자극, allergy 반응과 같은 부작용 없이 미생물의 발육을 억제함을 보고하였다.

이처럼 cephalosporin이 bacteria 세포벽의 생합성을 억제함으로 항균력을 나타내고 quinolone은 bacteria의 DNA gyrase에 작용하여 DNA 복제를 방해함으로써 항균력을 나타냄으로 따라서 서로 다른 작용 기전으로 인한 상승작용이 기대되므로 DACs로 작용 되도록하기 위한 목적으로 새로운 항균제의 개발을 시도하였다.

이 실험에서 cephalosporin은 제 3세대 항생제인 cefotaxime으로 하였고 quinolone moiety는 본 연구실에서 합성되어 개발 중인 bicyclic quinolone²⁵⁾을 dithiocarbamate 형태로 하여 cefotaxime과 결합시켜 새로운 DACs를 합성하고 *in vitro*에서의 항균력을 실험하여 그 결과를 보고하는 바이다.

실험방법

시약 및 기기—Cefotaxime은 Hoechst사 제품을, fleisch extract broth와 Mueller-Hinton agar는 Difco사 제품을 사용하였고 horse serum은 Gibco사 제품 및 sheep blood는 Korea media사 제품을 사용하였다. 기타 시약은 Aldrich사와 Janssen사의 EP급 이상을 사용하였으며 용매류는 일반적인 방법으로 정제하여 사용하였다.

기기로 ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 300 MHz Bruker AM 300-300 NMR Spectrometer와 200 MHz Verian Gemini-200 NMR Spectrometer를 사용하여 측정하였고 IR 스펙트럼은 Shimadzu Infrared Spectrophotometer(IR-435)를 사용하여 얻었으며 항균작용을 측정하기 위해 사용된 기기는 Automatic inoculator(MIC-2000, Dynatech, USA)를 사용하였다.

1-Cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[7-(mercapto)thioxomethyl]-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-

en-3-yl}-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid disodium salt(C2)의 합성— 실온에서 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid²⁵⁾(C1) 4.00 g(10.71 mmole)을 물 10 ml에 현탁시키고 빙냉하에서 NaOH 0.77g(19.25 mmole)을 물에 용해시키어 적가하고 30분 동안 교반하였다. 반응혼합물에 CS₂ 0.84 ml(13.97 mmole)을 acetone 500 ml에 희석하여 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 얻고 이 고형물을 물 200 ml에 용해시킨 다음 acetone 과량을 가해 결정화하여 목적화합물 2.79g(수율 : 52.8%)을 얻었다. TLC(n-BuOH : AcOH : H₂O = 4 : 1 : 1); R_f=0.07, ¹H-NMR(D₂O, δppm): 0.92~1.15(m, cyclopropyl-4H), 3.85(m, cyclopropyl-1H), 4.45(s, diazabicyclo-8H), 7.60(d, C₅-1H), 8.35(s, C₂-1H).

[6R-[6α, 7β-(Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid(DACD)의 합성— 실온에서 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[7-(mercapto)thioxomethyl]-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid disodium salt(C2) 0.62g(1.26 mmole)을 물 10 ml에 현탁시키고 pH 7.5~8.0에서 cefotaxime 0.50g(1.05 mmole)을 물 10 ml에 용해시키어 적가한 다음 45°C에서 24시간 교반하였다. 실온에서 반응물을 6N-HCl로 pH 4.0으로 조절하고 ethyl acetate로 추출하여 포화소금물 및 물로 세척한 후 건조시킨 다음 감압 농축하였다. Ethyl acetate로 추출하고난 잔유물에 CH₃OH을 가해 목적물을 추출하여 감압농축하고 결정화하여 목적물 0.10g(수율 : 11.3%)을 얻었다. TLC(n-BuOH : AcOH : H₂O = 4 : 1 : 1); R_f=0.20, ¹H-NMR(DMSO-d₆, δppm) : 1.20(d, cyclopropyl-4H), 3.81(s, methoxy-3H), 4.57(s, diazabicyclo-8H), 5.10(s, cepha C₆-1H), 5.68(s, cepha C₇-1H), 6.73(s, thiazole-1H), 7.32(s, NH₂-2H), 7.75(d, quinolone C₅-1H), 8.63(s, quinolone C₂-1H), 9.57(s, NH-1H).

합성된 새로운 DACs인 DACD에 대한 *in vitro*에서의 항균력 시험 때 비교하기 위한 목적으로 이미 보고된 화합물인 desacetylcefotaxim과 norfloxacin

이 dithiocarbamate 형태로 결합된 DACs를 알려진 방법²¹⁾으로 합성하여 [6R-[6α, 7β-(Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[4-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-1-piperazinyl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid(CENO)를 얻었다.

Antibacterial activity(MIC)측정²⁶⁾— *Streptococcus* 균들은 Mueller-Hinton agar에 sheep blood를 10%가 되도록 첨가하여 petri dish에서 배양하여 사용하였고 그 외의 17종의 균들은 Mueller-Hinton agar slant에서 배양시키었다. 최소발육저지농도 측정시 *Streptococcus* 균들은 fleisch extract broth에 10%-horse serum을 첨가했으며 그 외의 균들은 fleisch extract broth에서 배양시켜 실험하였다. 일차검색에 사용되는 20종의 균주를 사용하였으며 균주의 정도관리(精度管理)는 매번 최소발육저지농도를 측정할 때마다 표준항생물질의 MIC값과 비교하여 균주의 정도관리를 실시하였다. DACD의 최소발육저지농도 측정에는 비교항생물질로 CENO, 표준항생물질로 cefotaxime과 norfloxacin을 사용하여 평판배지희석법으로 실험하였는데 단계별로 희석하여 최종항생물질의 농도가 각각 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.563, 0.781, 0.391, 0.195, 0.089, 0.049, 0.025, 0.013, 0.007, 0.004, 0.002 (μg/ml)가 되도록 조절하였다. 여기에 배양 중인 20종의 시험균의 농도를 조절한 다음 각각의 시험균을 inoculation tray에 넣고 automatic inoculator를 이용하여 10⁴CFU(colony forming unit)/spot을 접종하고 37°C에서 18시간 배양한 후 육안으로 관찰하여 억제된 항생물질의 최소발육저지농도(MIC)를 정하였다.

결과 및 고찰

화합물의 합성— Cefotaxime의 3'위치의 acetoxy group을 sulfer-친핵성 치환반응을 시키기 위해 새로운 형태의 quinolone moiety를 dithiocarbamate 형태로 한 후 cefotaxime과 반응시키어 목적화합물을 얻었다. 즉, 새로운 quinolone인 화합물(C1)을 알려진 방법으로 합성하여 이를 물에 현탁시키고 빙냉하에서 NaOH를 물에 용해시키어 적가한 다음 CS₂를 acetone 과량에 희석시키어 적가하면 quinolone의 dithiocarbamate disodium salt가 생성되며 이는 acetone에

불용성이므로 침전물로 얻을 수 있게 된다. 이를 여과한 후 정제하기 위한 목적으로 물에 용해시킨 것을 acetone으로 결정화하는 조작을 2회 반복하여 화합물(C2)를 얻었다.

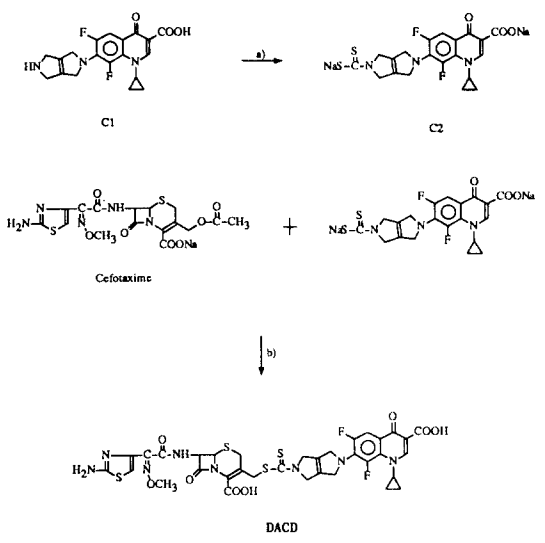
화합물(C2)를 실온에서 물에 현탁시키고 pH 7.5~8.0 범위에서 cefotaxime을 물에 용해시키어 가한 다음 45°C에서 24시간 반응시킨다. 이를 산성화하여 ethyl acetate로 목적물을 추출하고 ethyl acetate로 추출하고 난 잔유물에 CH₃OH를 가해 목적물을 추출한 다음 감압농축하고 결정화하여 목적화합물 DACD를 얻었다.(Scheme 1)

화합물(C1)에서 화합물(C2)를 합성하는 과정에서 CS₂는 화합물(C1)과의 mole ratio를 1.3 : 1의 비율로 과량을 사용하였는데 이는 반응 후 과잉의 CS₂의 제거에 acetone으로 세척하므로써 어려움이 없기 때문이다. 그러나 NaOH는 과잉사용하게 되면 NaOH의 제거가 용이치 않아 화합물(C2)가 강알칼리성을 나

타내게되고 이것이 cefotaxime과 반응하는 과정에서 cefotaxime을 공격하여 분해되기 때문에 반응이 진행되지 못하게 된다. 따라서 NaOH는 화합물(C1)과의 반응시 mole ratio가 2 : 1로 사용해야 되지만 실제 반응시에는 mole ratio를 1.8 : 1로 사용하였고 반응 후 얻은 화합물(C2)를 물에 용해시키고 acetone으로 결정화하는 방법으로 정제하였다. 또한 cefotaxime과 화합물(C2)의 반응에서 화합물(C2)를 물에 현탁시키고 약산으로 pH 7.5~8.0으로 조절하는 조작이 중요한데 이는 알칼리성일 경우 cefotaxime을 분해시키는데 영향을 미치게되며 약산성일때에는 화합물(C2)의 반응성이 급격히 저하되기 때문이다. 그리고 cefotaxime과 화합물(C2)의 mole ratio를 1.2 : 1로 cefotaxime을 과량 사용하였는데 이는 mole ratio가 1 : 1일 때에는 미반응물의 화합물(C2)가 존재하기 때문이며 반응의 종말점은 cefotaxime이 TLC상에서 소실되는 점으로 잡았다.

Antibacterial activity(MIC) 측정—DACD에 대한 항균력 측정에서 표준항생물질로 cephalosporin계에서는 cefotaxime, quinolone계에서는 norfloxacin, 비교항생물질로는 CENO를 사용하여 실험한 결과 DACD가 그람양성균인 *Streptococcus pyogenes*에서는 뛰어난 항균력(MIC, <0.002~0.013 µg/ml)을 나타내어 Ro 23-9424의 항균력¹¹⁾(MIC, 0.015~0.5 µg/ml)보다 강하게 나타났고 *Streptococcus faecium* MD 8b에서도 강한 항균력(MIC, 3.125 µg/ml)을 나타내어 CENO보다 강하고 norfloxacin과 비슷한 항균력을 나타내었다. 또한 *Staphylococcus aureus*에서도 매우 강한 항균력(MIC, 0.781~1.563 µg/ml)을 지니고 있어서 CENO, cefotaxime, norfloxacin의 항균력과 비슷하였으며 Ro 23-9424의 항균력이 (MIC, 2- >16 µg/ml)으로서 DACD의 항균력이 뛰어난을 알 수 있다.

그람음성균인 *Escherichia coli*에서 DACD의 항균력은 (MIC, 0.391~3.125 µg/ml)로써 강한 항균력을 가지고 있어서 Ro 23-9424의 항균력¹¹⁾(MIC, 0.12~4.00 µg/ml)과 비슷하였으나 CENO, cefotaxime 및 norfloxacin과 비교해 볼때 항균력이 약하게 나타났다. *Pseudomonas aeruginosa*에 대한 DACD의 항균력은 (MIC, 1.563~12.5 µg/ml)를 나타내어 CENO의 항균력(MIC, 1.563~25 µg/ml)과 비슷하고 cefotaxime (MIC, 6.25~12.5 µg/ml), Ro 23-9424(MIC, 2~32

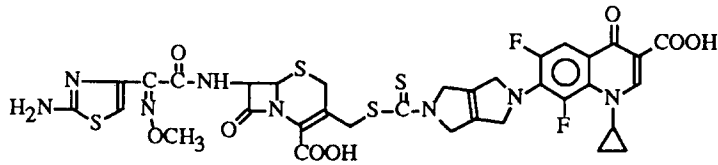


Scheme 1—Synthesis of [6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (DACD).

- a) CS₂/NaOH/acetone-H₂O/r.t.,
- b) pH 7.5~8.0/H₂O/45°C /24hr

Table I—Antibacterial activity(MIC) of [6R[-6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-Amino-4-thiazoly)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1-(5)-en-3-yl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (DACD).

Substance: DACD, CENO, Cefotaxime, Norfloxacin



DACD

No.	Strains	DACD	CENO	Cefotaxime	Norfloxacin
1	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308 A	0.013*	<0.002	0.007	25
2	<i>Streptococcus pyogenes</i> 77 A	<0.002	<0.002	<0.002	3.125
3	<i>Streptococcus faecium</i> MD 8b	3.125	12.500	100	1.563
4	<i>Staphylococcus aureus</i> SG 511	1.563	0.781	1.563	0.391
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 285	0.781	0.391	0.781	1.563
6	<i>Staphylococcus aureus</i> 503	1.563	1.563	1.563	1.563
7	<i>Escherichia coli</i> O 78	0.391	0.391	0.013	0.025
8	<i>Escherichia coli</i> DC 0	3.125	0.781	0.025	0.391
9	<i>Escherichia coli</i> DC 2	0.391	0.049	0.007	0.195
10	<i>Escherichia coli</i> TEM	0.781	0.781	0.025	0.049
11	<i>Escherichia coli</i> 1507E	1.563	0.781	0.025	0.781
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 9027	12.50	25.00	12.50	0.781
13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1592E	12.50	12.50	6.25	0.391
14	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771	12.50	12.50	6.25	0.391
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	1.563	1.563	0.049	0.195
16	<i>Salmonella typhimurium</i>	0.781	0.391	0.013	0.025
17	<i>Klebsiella oxytoca</i> 1082 E	0.195	0.391	0.781	0.025
18	<i>Klebsiella aerogenes</i> 1522 E	1.563	1.563	0.013	0.049
19	<i>Enterobacter cloacae</i> P99	1.563	1.563	100	0.049
20	<i>Enterobacter cloacae</i> 1321E	0.391	0.391	0.004	0.025

* $\mu\text{g/ml}$

$\mu\text{g/ml}$)와 항균력이 비슷하였으나 norfloxacin(MIC, 0.195~0.781 $\mu\text{g/ml}$) 보다는 항균력이 낮았다. *Salmonella typhimurium*에 대해서는 DACD가(MIC, 0.781 $\mu\text{g/ml}$)로 강한 항균력을 나타내어 CENO와 비슷하였으나 cefotaxime이나 norfloxacin보다는 항균력이 약했으며 Ro 23-9424의 *Salmonella* spp.에 대한 항균력¹¹⁾은 (MIC, 0.125~0.5 $\mu\text{g/ml}$)로 비슷하게 나타났다.

그 밖에 *Klebsiella aerogenes*에 대해서는 DACD가 강한 항균력(MIC, 0.195~1.563 $\mu\text{g/ml}$)을 나타내어

CENO(MIC, 0.391~1.563 $\mu\text{g/ml}$), cefotaxime(MIC, 0.013~0.781 $\mu\text{g/ml}$)과 비슷하였으나 norfloxacin(MIC, 0.025~0.049 $\mu\text{g/ml}$)보다는 항균력이 약했으며 *Enterobacter cloacae*에서는 DACD의 항균력이 (MIC, 0.391~1.563 $\mu\text{g/ml}$)로 CENO와 동일하며 cefotaxime보다 우세하나 norfloxacin(MIC, 0.025~0.049 $\mu\text{g/ml}$)보다는 다소 떨어진다. 그러나 Ro 23-9424는 항균력이 (MIC, 0.12~16 $\mu\text{g/ml}$)로 DACD의 항균력이 더 좋게 나타났다. 앞에서 언급한 바와 같이⁹⁾ cephalosporin과 quinolone의 서로 다른 작용기전에 의한

항균력의 상승작용이 새로운 DACs에도 적용이 되어 그람양성균 및 그람음성균 모두에 대한 넓은 항균 spectrum을 가지며 항균력 또한 우수한 것으로 나타났다(Table I).

결 론

1. Bicyclic quinolone인 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid(C1)에서 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[7-(mercapto)thioxomethyl]-[3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid disodium salt(C2)를 얻고 cefotaxime과 반응시켜 새로운 dual-action cephalosporin인 [6R-[6 α , 7 β (Z)]-7-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-3-[[[[7-(3-carboxy-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolonyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-yl]thioxomethyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (DACD)를 합성하였다.

2. 화합물의 항균력을 알아보기 위해 *in vitro*에서 6종의 그람양성균 및 14종의 그람음성균에 대한 최소발육저지농도(MIC)를 측정된 결과 DACD는 그람양성균과 그람음성균 모두에 대한 넓은 항균 spectrum과 우수한 항균력을 나타내었다.

감사의 말씀

본 연구를 수행하는 동안 NMR분석에 도움을 주신 한국화학연구소의 강호철씨와 MIC실험에 도움을 주신 의약활성실의 공재양 박사님과 방종숙씨께 감사드립니다.

문 헌

- 1) Siporin, C., Heifetz, C. L. and Domagala, J. M., eds.: The New Generation of Quinolones, Marcel Dekker, Inc., N.Y. (1990).
- 2) Bustmante, C. I., Druscas, G. L., Wharton, R. C. and Wade, J. C.: Synergism of the combinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus

amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 632 (1978).

- 3) Baltch, A. L., Basse, C., Fancuillo, G. and Smith, R. P.: *In vitro* antimicrobial activity of enoxacin in combination with eight other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus*, *J. Antimicrob. Chemother.*, **19**, 45 (1987).
- 4) Johnson, M., Minter P. and Andriole, V. T.: Comparative efficacy of ciprofloxacin, azlocillin and tobramycin alone and in combination in experimental *pseudomonas sepsis*, *J. Infect. Dis.*, **155**, 783 (1987).
- 5) Van Der Auwera P., Vandermies A., Granier P. and Klasterky J.: Comparative *in vitro* activity of CI 934, a new fluoroquinolone alone and in combination with coumermycin, against gram positive bacteria, *Drug Exptl. Clin. Res.*, ResXIII, 125 (1987).
- 6) Albrecht, H. A., Beskid, G., Chan, K.-K., Christenson, J., Cleeland, R., Deitcher, K., Keith, D. D., Pruess, D., Sepinwall, J., Specian, A., Then, R., Weigele, M. and West, K.: Dual-action cephalosporins: an idea whose time has come, *28th Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **441** (1988).
- 7) Squires, E. and Christenson, J. G.: Ro 23-9424, dual-action antibacterial, *Drugs Fut.*, **16**(7), 620 (1991).
- 8) Jones, R. N., Barry, A. L. and Thornsberrry, C.: Antimicrobial activity of Ro 23-9424, a novel ester-linked codrug of fleroxacin and desacetylcefotaxime, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**, 944 (1989).
- 9) Georgopapadakou, N.H., Bertasso, A., Chan, K. K., Chapman, J. S., Cleeland, R., Cummings, L. M., Dix, B. A. and Keith, D. D.: Mode of Action of the Dual-Action Cephalosporin of Ro 23-9424, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**, 1067 (1989).
- 10) Beskid, G., Fallat, V., Lipschitz, E. R., McGarry, D. H., Cleeland, R., Chan, K.-K., Keith D. D. and Unowsky, J.: *In vitro* activities of a dual-action antibacterial agent, Ro 23-9424, and comparative agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**, 1072 (1989).
- 11) Gu, J.-W. and Neu, H. C.: *In vitro* activity of Ro

- 23-9424, a dual-action cephalosporin, compared with activities of other antibiotics, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 189 (1990).
- 12) Christenson, J. G., Chan, K. K., Cleeland, R., Holz-knecht, B. D., Farrish, H. H., Jr., Patel, I. H. and Specian, A.: Pharmacokinetics of Ro 23-9424, a Dual-Action Cephalosporin, in Animals, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 1895 (1990).
- 13) Albrecht, H. A., Beskid, G., Chan, K.-K., Christenson, J. G., Cleeland, R., Deitcher, K. H., Georgopapadakou, N. H., Keith, D. D., Pruess, D. L., Sepin-wall, J., Specian, A. C., Jr., Then, R. L., Weigele, M., West, K. F. and Yang, R.: Cephalosporin 3'-Quinolone Esters with a Dual Mode of Action, *J. Med. Chem.*, **33**, 77 (1990).
- 14) Beskid, G., Chan, K.-K., Duker, E. J., Lopschiz, E. R., MCGarry, D. H., Siebelist, J. and Specian, A. C.: *In vivo* activities of two ester-linked dual-action antibacterials, Ro 24-9392 and Ro 24-6778, *30th Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **404** (1990).
- 15) Christenson, J. G., Beskid, G., Cleeland, R., Farrish, H. H., Jr., Holz-knecht, B. D., Keith, D. D., Pruess, D. L. and Talbot, M. K.: Pharmacokinetic and mechanistic differences between ester- and carbamate-linked dual-action cephalosporins, *30th Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **405** (1990).
- 16) Demuth T. P. and White, R. E.: Novel antimicrobial fluoroquinolonyl cephems, **EP 0366640 A2** (1990).
- 17) Demuth, T. P. and White, R. E.: Novel antimicrobial quinolonyl lactams, **EP 0366193 A2** (1989).
- 18) Chan, K.-K. and Demuth, D. D.: Cephalosporinderivate, **EP 0322810 A2** (1988).
- 19) i) Albrecht, H. A., Beskid, G., Georgopapadakou, N. H., Keith, D. D., Konzelmann, F. M., Pruess, D. L., Rossman, P. and Wei, C. C.: Dual-Action Cephalosporins: Cephalosporin 3'-Quinolone Carbamates, *30th Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **402** (1990).
- ii) Albrecht, H. A., Beskid, G., Christenson, J. G., Georgopapadakou, N. H., Keith, D. D., Konzelmann, F. M., Pruess, D.L., Rossman, P. L. and Wei, C. C.: Dual-Action Cephalosporins: Cephalosporin 3'-Quinolone Carbamates, *J. Med. Chem.*, **34**, 2857 (1991).
- 20) Beskid, G., Albrecht, H. A., Fallat, V., Keith, D. D., Lopschiz, E. R., MCGarry, C. M., MCGarry, D. H., Rossman, P. and Siebelist, J.: *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbamate-linked dual-action antibacterials, Ro 23-4383 compared to cefotaxime and ciprofloxacin, *30th Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **403** (1990).
- 21) Demuth, T. P., Jr. and White, R. E.: Novel antimicrobial dithiocarbamoyl quinolones, **WO 90/04591** (1990).
- 22) Albrecht, H. A., Keith, D. D., Konzelmann, F. M., Rossman, P. L., Wei, C.-C., Weigele, M. and Yang, R.: Cephalosporinderivate, **EP 0335297 A2** (1989).
- 23) Albrecht, H. A., Beskid, G., Christenson, J. G., Durkin, J. W., Fallat, V., Georgopapadakou, N. H., Keith, D. D., Konzelmann, F. N., Lipschitz, E. R., MCGarry, D. H., Siebelist, J., Wei, C.-C., Weigele, M. and Yang, R.: Dual-action cephalosporins: cephalosporin 3'-quaternary ammonium quinolones, *J. Med. Chem.*, **34**, 669 (1991).
- 24) O'Callaghan, C. H., Sykes, R. B. and Staniforth, S. E.: A new cephalosporin with a dual mode of action, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **10**, 245 (1976).
- 25) Kim, W. J., Park, M. H. and Oh, J. H.: Diazabicycloamine compounds and a process for their preparation, **EP 0424852A** (1991).
- 26) Bauernfeind, A., Jungwirth, R., Isert, D., Klesel, N., Limbert, M., Markus, A., Horlein, R., Schrinner, E. and Seibert, G.: HR 916B, a New Oral Cephalosporin: II. Antibacterial Activity *in vitro*, *31st Intersci. Confer. Antimicrob. Agents Chemother.*, abstr. **836** (1991).