

6-(3,4-디클로로페닐)아미노-7-클로로-5,8-퀴놀린디온의 항진균작용 및 안전성 평가

윤여표* · 김동현** · 이병무*** · 허문영**** · 정해문***** · 강혜영 · 최정아 · 김도희 · 유충규#
이화여자대학교 약학대학, *충북대학교 약학대학, **경희대학교 약학대학,
성균관대학교 약학대학, *강원대학교 약학대학, *****서울대학교 사범대학

(Received June 10, 1998)

The Evaluation of Antifungal Activities and Safeties of 6-(3,4-Dichlorophenyl)amino-7-chloro-5,8-quinolinedione

Yeo-Pyo Yun*, Dong-Hyun Kim**, Byung-Mu Lee***, Moon-Young Heo****,
Hae-Moon Chung*****, Hye-Young Kang, Jung-Ah Choi,
Do-Hee Kim and Chung-Kyu Ryu#

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

*College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

**College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

***College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746, Korea

****College of Pharmacy, Kangweon National University, Chuncheon 200-701, Korea

*****Department of Biology Education, Seoul National University, Seoul, 151-742, Korea

Abstract—6-(3,4-Dichlorophenyl)amino-7-chloro-5,8-quinolinedione (RCK50) was tested for antifungal activities in mice systemically infected with *Candida albicans*. The therapeutic potential of RCK50 was also assessed in comparison with ketoconazole. RCK50 had ED₅₀ 0.22±0.01 mg/kg. Ketoconazole as a positive control had ED₅₀ 6.00±1.70 mg/kg. Intraperitoneally administered RCK50 at the ED₅₀ for 7 days and 14 days reduced *Candida albicans* colony count in the kidneys and liver. And administered RCK50 at the ED₅₀ for 14 days improved survival rates. The genotoxicities of RCK50 had been evaluated. RCK50 was negative in Ames test with *Salmonella typhimurium* and chromosomal aberration test in CHL cells. RCK50 did not show any clastogenic effect in mouse peripheral blood and was negative in mouse micronucleus assay. These results indicate that RCK50 has no genotoxic potential under these experimental conditions. Acute oral toxicity studies of RCK50 were carried out in ICR mice of both sexes. RCK50 did not show acute oral toxicities and LD₅₀ values were over 2,850 mg/kg in ICR mice.

Keywords □ 6-(3,4-dichlorophenyl)amino-7-chloro-5,8-quinolinedione, antifungal activity, chromosomal aberration test, Ames test, micronucleus assay, acute toxicity.

진균감염은 면역력이 저하된 무력 숙주에서 기회감염으로 빈번히 나타난다.^{1,2)} 특히 AIDS 감염 환자의 주 사망원인은 면역저하로 인해 발생하는 진균감염으로 알려져 있다.²⁾ 이러한 진균 감염증의 치료를 위해 사용되는

기존 항진균제는 강한 독성 및 부작용 등을 나타낸다. 또한 내성균이 출현하고, 빠른 대사 배설로 병발부위에 혈중농도 유지가 어려워 임상에 적용하는 데 많은 한계점을 갖는다.³⁾ 그래서 내성이 없는 새로운 작용 기전의 항진균제를 개발하기 위하여 quinone 물질을 합성하여 screening한 결과 quinolinedione 유도체가 우수한 항진균작용을 가지며 작용기전³⁾이 기존의 항진균제와 다

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-360-3207 (팩스) 02-360-3051

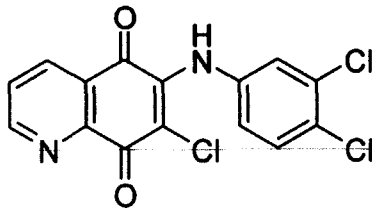


Fig. 1 — Chemical structure of RCK50.

르다는 것을 알았다.⁴⁾ 특히 6-(3,4-dichlorophenyl)-amino-7-chloro-5,8-quinolinedione(RCK50, Fig. 1) 이 *in vitro*에서 우수한 항진균 작용을 보여주었다.⁴⁾ 본 연구자들은 RCK50의 항진균성 선도 물질로서의 개발 가능성을 계속 연구하기 위해 *in vivo* 항진균작용 및 안전성을 시험하여 보고한다. 생쥐에 *C. albicans*를 전신감염 시킨 후 RCK50을 투여하여 치료율⁵⁻¹⁰⁾을 측정하여 ED₅₀을 구했고, 전신감염에 대한 생명 연장 효과^{9,10)}를 ketoconazole과 비교하여 측정했다. 그리고 RCK50에 대한 안전성을 평가하기 위해 Ames test,^{11,12)} 염색체이상시험,^{13,14)} *in vivo* 소핵시험^{15,16)} 및 급성 경구 독성시험^{17,18)}을 행했다.

실험 방법

In vivo 항진균작용 측정

시약 - RCK50을 전보⁴⁾에 보고한 방법대로 합성하여 항진균작용 시험에 사용했다. Mueller-Hinton broth, Sabouraud Agar, BHI(brain heart infusion)는 Difco Co.(USA)에서 구입하였고, 그 밖에 사용된 각종 시약은 모두 특급 시약을 사용하였다.

균주 및 동물 - *C. albicans*균주는 경희 의료원내 환자로부터 분리한 임상 분리 균주이고, 실험 동물은 대한 실험 동물 센터로부터 구입한 무게 20 g안팎의 수컷 생

Table I—Efficacy of RCK50 against systemic infection with *Candida albicans* in normal mice

Compound	Mean ED ₅₀ ±S.D.in normal mice ^{a)} (mg/kg)
RCK50 ^{b,c)}	0.22±0.01
Ketoconazole	6.00±1.70

^{a)} ED₅₀ (n=5) at 2 days postinfection

^{b)} Dose range: RCK50 0.025, 0.1, 0.5, 2.0, 10.0 mg/kg; ketoconazole 0.2, 1.0, 2.0, 10.0, 40.0 mg/kg

^{c)} Drugs were administered intraperitoneally at 1, 4 and 24 hrs postinfection.

Table II—Colony counts of *Candida albicans* recovered from kidneys and liver of systemically infected mice

Organ	Agent & Dosage (ED ₅₀ mg/kg)	Mean log ₁₀ CFU ^{a)} /g of tissue±S.E.	
		7-Day Rx ^{b)}	14-Day Rx
Liver	Control ^{c)}	4.90±0.59	4.95±0.78
	Ketoconazole (6.00)	3.37±0.70*	4.00±0.77*
	RCK50 (0.22)	3.27±0.59**	3.45±0.71*
Kidney ^{d)}	Control	≥5.8	≥6.0
	Ketoconazole (6.00)	≥5.8	≥6.0
	RCK50 (0.22)	5.8	≥6.0

^{a)} CFU: Colony forming unit

^{b)} Rx: Drug treatment, intravenously administered

^{c)} Control: saline with 0.25% Tween 20

^{d)} Mean for right and left kidneys

*P<0.05, **P<0.01

쥐를 사용하였다.

ED₅₀치 측정 - 전보^{5,6)}에 보고한 방법에 따라 RCK50의 농도가 10, 2, 0.5, 0.1, 0.025 mg/kg가 되도록 약물을 제조하여 *C. albicans*의 전신감염 1, 4, 24 시간 후 0.2 ml씩 복강 주사하였다. 대조약물로 사용한 ke-

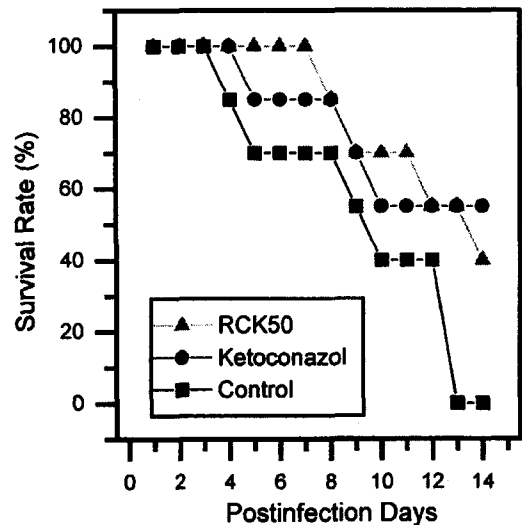


Fig. 2—Survival of *C. albicans* systemically infected mice treated with RCK50 and ketoconazole. Treatment was begun from 4 days after infection and continued for a total of 14 days. Mice (6 per group) received intravenous therapy once daily. Data for groups given RCK50 at the ED₅₀ (0.22 mg/kg/day) and ketoconazole at the ED₅₀ (6.00 mg/kg/day). ▲, RCK50; ●, Ketoconazole; ■, Control (saline with 0.25% Tween 20).

toconazole은 40, 10, 2, 0.5, 0.1 mg/kg의 농도로 제조하여 같은 방법으로 복강 투여하였다. 대조군은 용매 (0.25% Tween을 포함하는 생리식염수)만을 복강 주사하고 감염 48시간 후의 생존율로 ED₅₀치를 측정하였다(Table I).

전신 감염에 대한 활성 평가 - 전보^{5, 6, 8)}에 보고한 방법에 따라 전신 감염에 대한 치료율을 평가하였다(Table II).

전신감염 생쥐에서의 항진균효과 - 전보^{6, 8)}에 보고한 방법에 따라 전신감염 생쥐에서의 항진균효과를 측정하였다(Fig. 2).

자료의 통계학적 해석 - ED₅₀치는 Probit 법에 의해 계산했다. 기타 통계학적 처리는 Student t-test를 행하고 P<0.05, P<0.01의 수준으로 대조군과 시험물질 투여군을 비교하였다.

변이원성 시험(Ames test)

시험에 사용한 *Salmonella typhimurium* TA98(유전적

Table III—Reversion assay of RCK50 using *Salmonella typhimurium*

Sample	Dose (μg/plate)	His ⁺ Revertants/plate			
		TA98		TA100	
		S-9(-) ^{a)}	S-9(+)	S-9(-)	S-9(+)
Control	DMSO	39±2	42±3	110±5	131±6
RCK50	31.25	53±8	67±4	102±9	119±6
	62.5	74±7	74±5	135±8	214±9
	125	74±4	75±2	179±7	154±7
	250	71±7	76±4	115±7	183±10
SA ^{b)}	0.5	430±30		1300±120	
B(α)P ^{b)}	2.0	145±10		380±15	

^{a)} S-9(-): without S-9 mix; S-9(+): with S-9 mix
^{b)} SA (Sodium azide) and B(α)P [Benzo(α)pyrene] were used as positive controls for the corresponding strains

특성 *hisD3052, rfa, ΔuvrB, pkM101*). TA100(*hisG46, rfa, ΔuvrB, pkM101*)균주는 한국화학연구소로부터 인수하였다. 변이원성 시험 및 S-9 mix 제조는 Maron & Ames법¹¹⁾에 따라 전보^{5, 6)}에서 보고한 방법과 동일하게 행했다. 음성대조물질은 용매인 DMSO를 사용하였고, 양성대조물질로서는 사용한 균주의 유전학적 특성 및 대사활성화법의 적용 여부에 따라 benzo(α)pyrene(B(α)P), sodium azide(SA)등을 사용하였다(Table III).

염색체 이상시험

RCK50에 대해 전보⁷⁾에 보고한 방법에 동일하게 chinese hamster lung fibroblast(CHL)을 사용하여 시험하고 결과 판정하였다. 양성대조물질로서는 mitomycin C(MMC)를 사용하였다(Table IV).

Table V—The clastogenic effects of RCK50-induced MNRETs in mouse peripheral blood

Treatment ^{c)}	MNRETs/1000 RETs ^{a, b)}					Mean±S.E.
	individual value					
MMC ^{d)}						
1 mg/kg	20,	22,	21,	19,	14	19.2±1.39
RCK50						
31.25 mg/kg	0,	0,	1,	1,	0	0.4±0.24
62.25 mg/kg	0,	1,	0,	0,	d ^{e)}	0.3±0.25
125 mg/kg	1,	0,	2,	1,	1	0.6±0.24
250 mg/kg	0,	1,	0,	2,	d	0.8±0.48
500 mg/kg	2,	0,	0,	0,	1	0.6±0.40

^{a)} MNRET: micronucleated reticulocytes, RET: reticulocytes
^{b)} MNRETs/1000 RETs of negative control mice treated with olive oil (1.0 ml/25 g, intraperitoneally once) only was 0.8±0.24 after 48 hrs treatment
^{c)} MMC (1 mg/kg) and RCK50 were administered to mice intraperitoneally
^{d)} MMC was used as positive control
^{e)} d: dead
^{f)} Mice were sacrificed after 48 hrs of RCK50 treatment

Table IV—Chromosome aberration test of RCK50 with CHL cells

Compound	Dose (μg/ml)	Treatment time (hrs)	Frequencies of aberrant cells						Cells scored
			gap ^{a)}	ctb	cte	csb	cse	nor	
DMSO			1	0	0	0	0	99	100
RCK50	0.391	24	2	0	0	0	1	97	100
			2	0	0	0	0	98	100
			2	0	0	0	0	98	100
			2	0	0	0	0	98	100
MMC ^{b)}	0.200	24	15	2	16	5	11	52	100

^{a)} gap: chromatid & chromosome gap, ctb: chromatid breakage, cte: chromatid exchange, csb: chromosome breakage, cse: chromosome exchange, nor: normal
^{b)} MMC (Mitomycin C) was used as positive control

Table VI— Mortality of male and female ICR mice treated orally with RCK50

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment								Final Mortality	
		0	1	2	3	4	5	6	7		
Male	2,850	6 ^a /6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/6	5/6	1 ^b /6
	1,140	6/6	6/6	5/6	5/6	5/6	5/6	5/6	5/6	5/6	1/6
	456	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	5/6	5/6	5/6	1/6
	182	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	73	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	0	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
Female	2,850	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	1,140	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	456	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	182	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	73	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6
	0	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	0/6

a) survival rate

b) final mortality

Table VII— Changes of body weight in ICR mice treated orally with RCK50

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment			
		0	1	3	7
		Mean±S.D. (n) (g/mouse)			
Male	2,850	25.24±1.58(6)	27.00±1.67(6)	31.70±1.30(6)	32.24±1.09(5)
	1,140	25.21±1.11(6)	26.16±2.06(6)	31.66±2.38(6)	31.76±2.06(6)
	456	26.12±1.42(6)	27.33±1.86(6)	31.33±1.32(6)	31.26±2.14(5)
	182	26.05±1.72(6)	27.00±1.76(6)	31.75±1.96(6)	32.12±1.87(6)
	73	25.01±0.89(6)	25.41±1.24(6)	30.83±0.98(6)	33.65±1.19(6)
	0	25.14±0.81(6)	26.66±1.80(6)	32.25±1.57(6)	33.65±1.23(6)
Female	2,850	20.06±1.01(6)	22.14±1.02(6)	24.83±1.60(6)	24.48±1.30(6)
	1,140	20.99±1.20(6)	21.40±1.05(6)	25.25±1.78(6)	25.10±1.91(6)
	456	20.29±1.28(6)	21.73±2.01(6)	24.33±2.46(6)	24.74±2.56(6)
	182	20.24±1.05(6)	21.67±1.12(6)	24.91±1.24(6)	25.13±1.07(6)
	73	20.63±1.26(6)	21.41±0.91(6)	25.00±1.18(6)	25.73±1.20(6)
	0	20.25±1.25(6)	21.33±1.04(6)	24.98±1.21(6)	25.69±1.04(6)

생쥐 소핵시험(Mouse micronucleus test)

전보^{6, 7)}에 보고한 방법에 따라 6~8주령의 20~25 g의 수컷 ICR생쥐를 사육하여, 군 분리 및 투여용량의 설정, 시험물질 조제, 투여, 혈액 채취, 도말표본 제작 및 통계 처리^{22, 23)} 하였다. 양성 대조 물질은 MMC를 사용하였다(Table V).

급성독성시험

전보⁵⁾에 보고한 방법에 따라 SPF ICR계 생쥐를 사육하여, 군 분리 및 투여용량의 설정, 시험물질 조제, 투여, 증상관찰, 체중측정, 부검 및 통계 처리하였다(Table VI, VII).

실험결과 및 고찰**In vivo 항진균작용**

RCK50의 새로운 작용 기전을 갖는 항진균제로의 개발 가능성을 검색 평가하기 위하여 *in vivo* 항진균작용을 검색하였다. 현재 임상에서 사용되는 ketoconazole과 비교하여 치료제로서의 유효성 여부를 알아보았다. RCK50을 병원성 *C. albicans* 전신 감염 생쥐에 *in vivo* 항진균시험한 결과 ED₅₀가 0.22±0.01 mg/kg으로 대조약물인 ketoconazole의 6.00±1.70 mg/kg보다 우수하였다(Table I). 그리고 *C. albicans* 전신 감염시킨 생쥐에 대하여 RCK50 및 ketoconazole을 각각 ED

50에 해당하는 0.22 mg/kg와 6.0 mg/kg를 복강 투여한 후 간장과 신장에서의 *C. albicans* 균수를 측정함으로써 이 화합물의 *in vivo* 활성을 측정하였다. Table II에서 보는 것처럼 약물투여 7일 및 14일 후에는 대조약물 ketoconazole과 RCK50은 모두 간장에서 대조군에 비해 균수가 유의성 있게 감소했으나, 신장에서는 효과가 관찰되지 않았다. 또한, *C. albicans*를 만성 전신 감염시킨 생쥐에서의 RCK50의 생명유지 효과를 측정하였다. *C. albicans*를 만성 전신 감염시키고 대조군의 생쥐가 모두 사망할 때까지 유효농도의 약물을 하루에 한번씩 투여하였다. 즉 RCK50 ED₅₀ 0.22 mg/kg과 ketoconazole 6.00 mg/kg를 투여하여 생존율을 측정 한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. RCK50의 생존연장을 측정 결과 대조군에 비해 기존의 ketoconazole보다 적은 농도에서 유사하게 생명을 연장시킴으로써 우수한 항진균 효과를 나타내었다. 이러한 생명연장 효과는 기회성 진균 감염의 치료제로 RCK50의 유효성을 나타내고 있으며, 따라서 AIDS 환자등 면역능이 저하된 환자의 생명을 어느 정도 연장시킬 수 있을 가능성을 보여주는 것이다. 이상과 같이 RCK50의 항진균작용을 검색한 결과 기존의 ketoconazole 보다 우수한 항진균 작용을 나타냈다.

안전성 평가

RCK50에 대해 *S. typhimurium*를 이용한 유전자 복귀돌연변이 시험(Ames test)을 행했다. 예비독성시험에서 결정된 용매 DMSO에 대한 최고 용해농도 20 mg/plate를 공비 2로 7단계로 설정하여 평판법으로 시험하여 Table III의 결과를 얻었다. 시험결과 RCK 50은 대사활성제 존재 유무와 관계없이 Ames test에서 음성으로 나타났다.

RCK50의 염색체이상시험 결과를 각각 Table IV에 나타내었다. 세포독성시험에서 결정된 최고농도인 3.91 g/ml로부터 공비 2로 3단계의 농도에서 시험한 결과, RCK50에서는 모든 시험농도에서 3% 이하의 염색체이상 빈도를 나타내므로 음성으로 확인되었다. 용매 대조군에서는 약 3%이하의 염색체이상 빈도를 보였고, 양성대조군에서도 염색체이상 유발물질에 의하여 50%이상의 염색체이상을 유발하여 본 시험이 적합하게 실시되었음을 보여주었다. 세포독성시험 및 본시험에서 시험물질의 처리시간은 24시간으로 하였다. 이 시험의 결과, RCK50은 같은 농도에서 염색체이상을 3%

이하로 유발하므로 음성을 나타내서 유전 독성중 염색체이상 유발성은 없는 것으로 생각된다.

RCK50에 대해 생쥐 소핵시험에 의한 유전독성 시험을 행했다. 양성대조물질로 사용한 MMC의 1 mg/kg (i.p.)에서의 micronucleated reticulocytes(MN-RETs) 생성빈도는 투여 후 48시간에서 가장 높은 소핵생성 빈도를 나타낸다.^{14, 15)} 따라서 MMC투여에서 나타난 최대생성 빈도를 나타내는 48시간에 혈액을 채취하여 MNRETs를 관찰하였다. 본 시험에서 RCK50의 투여농도는 예비시험으로부터 최고투여량을 500 mg/kg으로 결정하였고, 혈액채취 시간은 48시간에 생쥐 꼬리정맥으로부터 말초혈액을 채취하여 표본을 만들어 관찰하였다. 소핵을 가진 망상적혈구의 출현빈도에 있어서 양성대조군으로 사용한 MMC는 Hayashi등^{14, 15)}의 결과와 유사하였으며 용매대조군(올리브유)에서는 일반적인 음성대조군의 소핵생성 빈도를 나타내었다 (Table V). 5단계의 용량에 걸쳐 시험한 결과 대부분의 용량에서 음성대조군에 비해 유의성있는 증가가 나타나지 않았다. 이상의 결과로서 RCK50은 생쥐 말초혈액에서의 소핵생성빈도가 증가하지 않는 것으로 보아 골수세포의 분화과정에서 염색체손상을 일으키지 않는 것으로 판단된다.

RCK50에 대해 급성독성시험을 행했다. 약 8주령의 생쥐에 RCK50을 경구 투여한 결과 수컷의 최고용량군 1마리가 투여 후 3일에 사망하였다(Table VI). 사망한 동물을 부검한 외관상의 소견에서는 별다른 증상을 나타내지는 않았다. RCK50의 생쥐에 대한 1회 경구투여 사망 예는 최고용량군(2850 mg/kg)뿐만 아니라 456 mg/kg 용량군에서도 나타나서 투여용량군에 관계없이 나타나는 것으로 추정되며, 또한 일반 증상에도 대조군에 비해 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으므로 약물의 독성에 기인한 현상이라고 보기에는 어려워 앞으로 흰쥐에 대한 급성독성 및 아급성독성시험을 추가로 조사하여야 할 것으로 사료된다. 또한 모든 실험동물에서 투여 후 7일까지 약물에 기인한 외관상 임상상태의 변화 및 중독증상은 발견되지 않았다. 체중측정 결과 시험물질 투여군은 수컷, 암컷 모두가 대조군에 비해 별다른 차이를 나타내지 않았다. 단 시험물질 투여군과 대조군에서 약간의 사하증상을 보이는 예가 있었다(Table VII). 이상과 같이 RCK50의 생쥐에 대한 급성경구독성 시험에서 상기의 일반상태, 체중변화 및 부검 소견 등에는 별다른 독성이 관찰되지 않았으나 앞으로 이들에 대

한 아급성 시험 및 흰쥐에 대한 급성독성 시험을 추가로 시행하여야 정확한 독성을 평가할 수 있으리라고 본다.

결 론

1) *C. albicans* 전신감염 생쥐에 대해 RCK50의 ED₅₀을 구한 결과 0.22±0.01 mg/kg로 대조약물인 ketoconazole의 6.00±1.70 mg/kg보다 우수한 결과를 보여주었다. 그리고 전신감염 생쥐에서 *C. albicans*의 회수된 균수를 측정된 결과, 간장에서 대조군에 비해 균수가 감소한 것으로 나타났으나, 신장에서는 유의성이 별로 없었다. 또한, RCK50(0.22 mg/kg)은 기존의 ketoconazole(6.00 mg/kg)보다 적은 농도에서 생존을 측정 결과 유사한 항진균 효과를 나타냈다.

2) RCK50에 대해 *S. typhimurium*(TA98, TA100)을 이용한 *in vitro* 유전자 복귀돌연변이 시험(Ames test)을 한 결과에서 음성으로 나타났다. 그리고 RCK50에 대해 CHL에 대해 염색체이상시험 결과는 음성인 것으로 판단된다. 또한, RCK50에 대해 *in vivo* 수준에서 생쥐소핵시험에 의한 유전독성을 평가하였다. RCK50은 생쥐 말초혈액에서의 소핵생성이 나타나지 않아 골수세포의 분화과정에서 염색체손상을 일으키지 않는 것으로 사료된다.

3) RCK50의 급성경구독성을 평가하기 위하여 ICR계 생쥐에 2,850 mg/kg를 투여가능 최대용량으로 경구 투여한 후 7일 동안 사망동물수, 임상증상, 체중변화 및 육안적 해부소견을 관찰하였다. 급성경구독성 시험에서 일반 증상, 체중변화 및 부검 소견 등에 유의성 있는 다른 독성이 관찰되지 않았으며 LD₅₀치는 약 2,850 mg/kg 이상이라고 평가되었다.

감사의 말씀

이 연구는 96년도 보건복지부 보건의료기술 연구개발 사업의 지원에 의해 수행된 것으로 깊이 감사드립니다.

문 헌

- 1) Georgopapadaku, N. H. and Walsh, J. : Human mycoses-Drugs and targets for emerging pathogens. *Science* **264**, 371 (1994).
- 2) Clark, A. C. : The need for new antifungal Drugs.

- Fernandes, P. B.(Eds.), *New Approaches for Antifungal Drugs* Birkhaeser, Boston, p. 1 (1992).
- 3) Bowman, C. M., Porter, T. H., Skelton, F. S. and Folkers, K. : 5,8-Quinolinequinone analogs which inhibit mitochondrial succinoxidase. *J. Med. Chem.* **14**, 206 (1973).
- 4) Ryu, C. K. and Kim, H. J. : The synthesis of 6-(N-arylamino)-7-chloro-5,8-quinolinedione derivatives for evaluation of antifungal activities. *Arch. Pharm. Res.* **17**(3), 139 (1994).
- 5) Ryu, C. K., Kim, D. H. Yun, Y. P., Heo, M. Y., Lee, B. M., Jang, S. J. Kim, H. J. and Park, Y. M. : The evaluation of *in vivo* antifungal activities and toxicities of 6-[(N-4-chlorophenyl)amino]-7-chloro-5,8-quinolinediones. *Yakhak Hoeji* **39**(4), 417 (1995).
- 6) Park, Y. M., Kim, H. J. Kim, D. H., Lee, I. K. and Ryu, C. K. : The evaluation of *in vivo* antifungal activities of 6-[(N-4-fluoro)amino]-7-chloro-5,8-quinolinediones. *Yakhak Hoeji* **40**(1), 4 (1996).
- 7) Ryu, C. K., Kim, D. H. Yun, Y. P., Heo, M. Y., Chung, H. M., Kwon, S. M. and Chung, S. H. : The evaluation of antifungal activities and safeties of 6-(N-3,4-difluorophenyl)amino]-7-chloro-5,8-quinolinedione. *Yakhak Hoeji* **40**(5) 608 (1996).
- 8) Ryu, C. K., Kim, D. H., Kwon S. M., Jung, S. H. and Kim, S. J. : *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of 6-[(N-4-bromo)amino]-7-chloro-5,8-quinolinedione. *Arch. Pharm. Res.* **20**(6), 586 (1997).
- 9) Fisher, M. A., Lee, P. G. and Tarry W. F. : Fluconazole treatment of candidiasis in normal and diabetic rats. *Antimicrobial Agents and Chemother.* **33**(7), 1042 (1989).
- 10) Sugar A. M., Salibian, M. and Goldani, L. Z. : Saperconazole therapy of murine disseminated candidiasis-Efficacy and interaction with amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemother.* **38**(2), 371 (1994).
- 11) Maron, D. M. and Ames, B. N. : Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Res.* **113**, 173 (1983).
- 12) OECD : Data interpretation guides (DIGs) (Provisional). DIG18, *Mutagenicity*, p. 58 (1984).
- 13) D. K. Gulati, P. S. Sabharwal and M. D.

- Shelby : Tests for the induction of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary cells. *Progress in Mutation Research* **5**, 413 (1985).
- 14) Hay, R. J., Caputo, J. and Macy, M. L. : ATCC quality control methods for cell lines. 2nd ed. *American Type Culture Collection* (1992).
- 15) Hayashi, M. : An application of acridine orange fluorescent staining to the micronucleus test. *Mutation Res.* **120**, 241 (1983).
- 16) Hayashi, M. : The micronucleus test. pp 63-79. *Scientist Tokyo* (1991).
- 17) Lorke, D. : A new approach to practical toxicity testing. *Arch. Toxicol.* **54**, 275 (1983).
- 18) Zbinden, G. and Flury-Roversi, M. : Significance of the LD₅₀-test for toxicological evaluation of chemical substances. *Arch. Toxicol.* **47**, 77 (1981).