

氏 名	奥 村 潤 おく むら じゅん
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 199 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	セファロスポリン誘導体の合成並びにその抗菌活性に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 宇 野 豊 三 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 高 木 博 司

論 文 内 容 の 要 旨

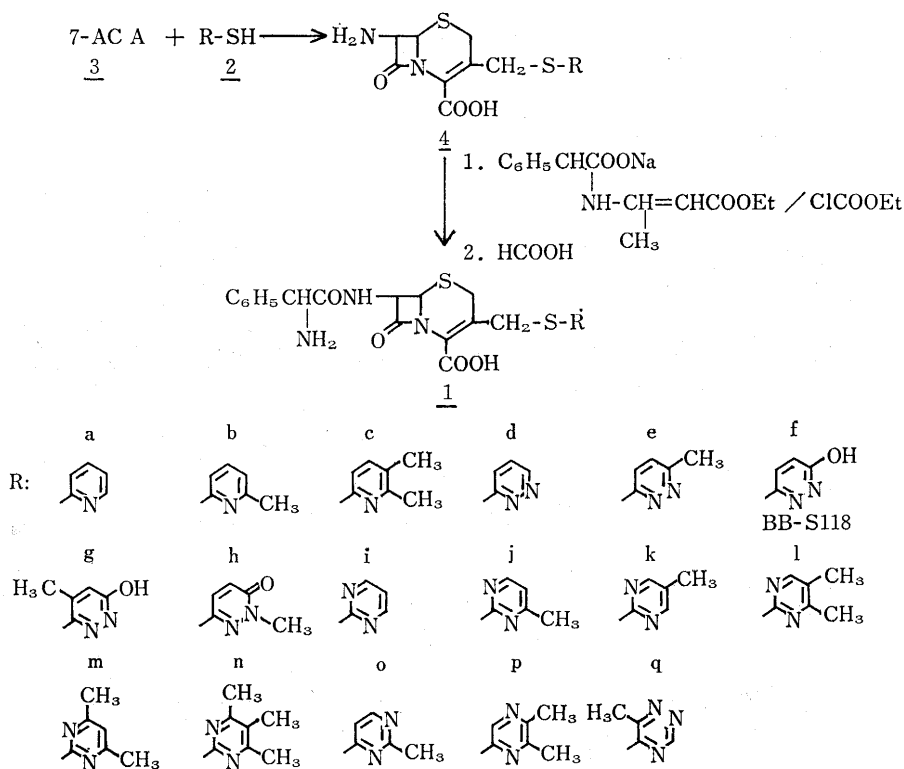
セファロスポリンCの3位のアセトキン基を電子吸引性の強い基、又は脱離しやすい基と置換することにより、 β -ラクタムアミドの反応性を増し、その抗菌活性を増大出来るのではないかという考えから、ヘテロ環チオールを3位に置換する試みが多くの研究者によってなされてきた。しかしその殆んどがヘテロ5員環チオールによるものであり、ヘテロ6員環チオールによる研究は未だ数が少ないので、この領域を開発し、より抗菌活性の強い、又より抗菌スペクトルの広いセファロスポリンを得ることは、意義のあることであると考え、この研究を行った。ヘテロ環チオールとしては、単環の6員環のみならず、更にこれを発展させ、2環性ヘテロ環チオールによって置換したセファロスポリン誘導体をも合成し、その抗菌活性と構造について考察した。

7位のアシル基についても検討した。現在用いられているセファログリシン(CEG)、セファレキシシン(CEX)の7位の側鎖は、D(-)-フェニルグリシンである。このものは合成上光学分割を行わねばならず、セファロスポリン製造上、経済的に不利な一因となっている。そこで、フェニルグリシンと官能基的には類似した化合物と考えられ、且つ光学分割の必要のない0-アミノメチルフェニル酢酸を選び、その合成法の改良並びにこのものを7位の側鎖としたセファロスポリンを合成し、その構造と抗菌活性との相関関係を検討した。その結果、7-(0-アミノメチルフェニルアセトアミド)-3-テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イルチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸が、極めて有効なセファロスポリンであることを究明した。

1. 3位にヘテロ6員環チオ基を有するセファログリシン誘導体の合成並びにそれらの抗菌活性について

7-アミノセファロスポラン酸(7-ACA, (3))とヘテロ6員環チオール(2)とリン酸緩衝液(pH 6.4)中反応させ、7-アミノ-3-ヘテロ6員環チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(4)とし、これに、アミノ基をアセト酢酸エステルで保護したD(-)-フェニルグリシンを、クロル炭酸エチルを用いた混合酸無水物

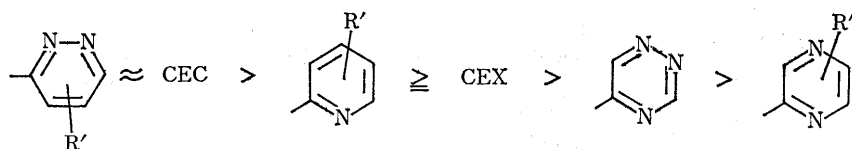
Scheme 1. Preparation of 3-substituted cephaloglycin analogs



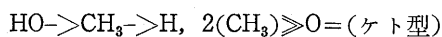
法でカップリングを行い、ギ酸で保護基を除去して目的とするセファロスポリン (1) を合成した (Scheme 1)。

合成したセファロスポリン (1) について Nutrient broth を用いた液体希釈法で、各種細菌に対する最小阻止濃度 (MIC) を測定し、3位のヘテロ6員環チオ基と、それを有するセファロスポリン (1) の抗菌活性との相関関係を考察した。

グラム陽性菌に対しては (1) はいずれも CEG と同等か又はそれ以上の活性を示し、CEX よりは強い活性を示した。グラム陰性菌に対しては、3位のヘテロ6員環チオ基の種類によってその活性は変化し、活性の序列はおおよそ次のようであった。

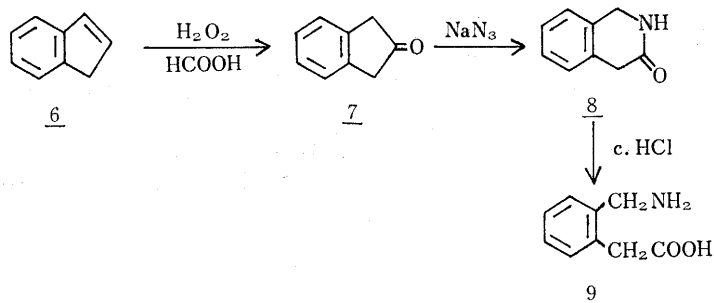


又、ヘテロ環上の置換基については、ピリダジン環について考察すると次のようであった。



以上の結果よりセファロスポリン (1) の場合は、3-ハイドロキシピリダジン誘導体 (1f) (BB-S 118) が

Scheme 2. Preparation of o-aminomethylacetic acid (9) from indene (6).



Scheme 3. Preparation of o-aminomethylphenylacetic acid (9) from o-nitrotoluene (10)

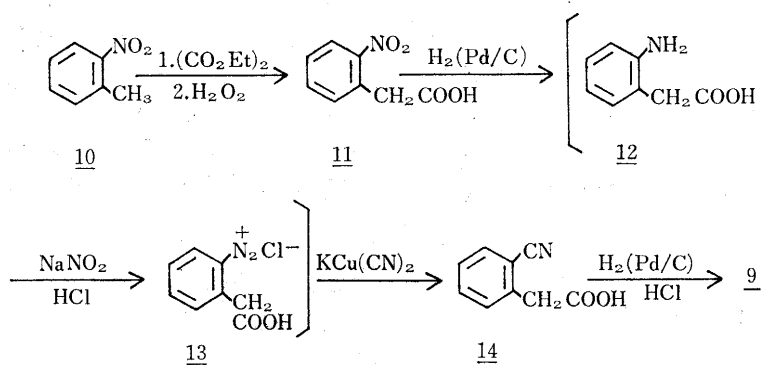
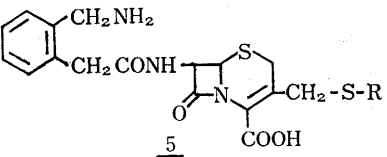
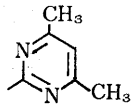
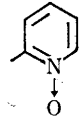
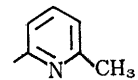
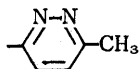
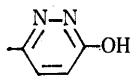


Table 1. 3-Substituted 7-(o-Aminomethylphenylacetamido) cephalosporins.

 5 COOH			
Compound	R	Compound	R
5a		5d	
5b		5e	
5c		5f	
		5g	 (BB-S150)

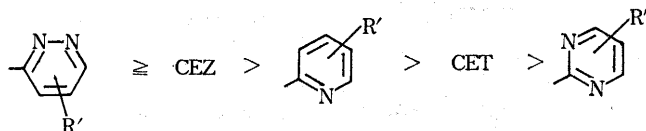
最も有効であった。

2. 7-(0-アミノメチルフエニルアセトアミド)-3-ヘテロ6員環チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(5)の合成、並びにその抗菌活性について

DEGの7位の側鎖である、D(-)-フェニルグリシンに代り得るものとして0-アミノメチルフエニル酢酸(9)を選び、0-ニトロトルエンから over-all 28%, インデンから over-all 50%の収量で、次に示す新規な2方法で合成した (Scheme 2, Scheme 3)。

(9)のアミノ基をエナミン又は t-BOC で保護し、エナミンで保護した場合は混合酸無水法で、t-BOCで保護した場合は活性エステル法で4とカップリングを行い、それぞれ保護基をのぞいて目的とするセファロスポリン(5)を得た (Table 1)。

合成したセファロスポリン(5)について、セファゾリン (CEZ), セファロチン (CET) を対照として MIC を測定し、比較すると、グラム陽性菌に対しては、(5)はいずれも CET, CEZ よりも活性はすぐれていた。又グラム陰性菌に対する活性は、3位の置換基の種類により変化し、およそ次のような序列であった。



この結果はセファロスポリン(1)の場合と同じであり、3位の置換基としては、ピリダジン環が最もよい抗菌活性を示した。又7位の側鎖として(9)はフェニルグリシンに代り得るばかりでなく、それ以上に有効であることが認められ、このシリーズでは、(5g) (BB-S 150) が最も抗菌性の強いセファロスポリン誘導体であった。

3. 7-(0-アミノメチルフエニルアセトアミド)-3-2環性ヘテロ環チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(17)の合成並びにその抗菌活性について

これまでに述べて来たように、セファロスポリンの3位の置換基として、単環のヘテロ6員環チオ基を置換した場合、ピリダジン環誘導体が最も有効な抗菌活性を示したので、このヘテロ環を更に発展させ、2環性ヘテロ環チオールを合成し、7-ACA と反応させて(16)とし、続いて、0-アミノメチルフエニル酢酸(9)でアシル化して目的とするセファロスポリン(17)を合成した (Table 2)。

Nutrient agar 及び Mueller-Hinton agar を用いて、CET, CEZ を対照として MIC を測定し、3位の置換基と、抗菌活性との相関関係をみると、グラム陽性菌に対しては(17j)をのぞいてはすべて CET, CEZ より活性が強かった。又グラム陰性菌に対しては、イオウ原子に直接つながっている環によって分類すると、その抗菌活性の序列は次のようであった。

GRAM-NEGATIVE ACTIVITY

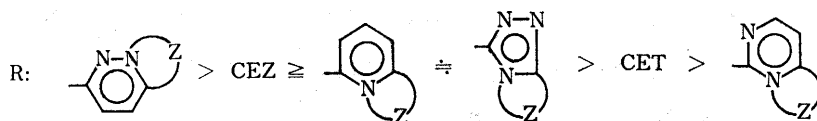


Table 2

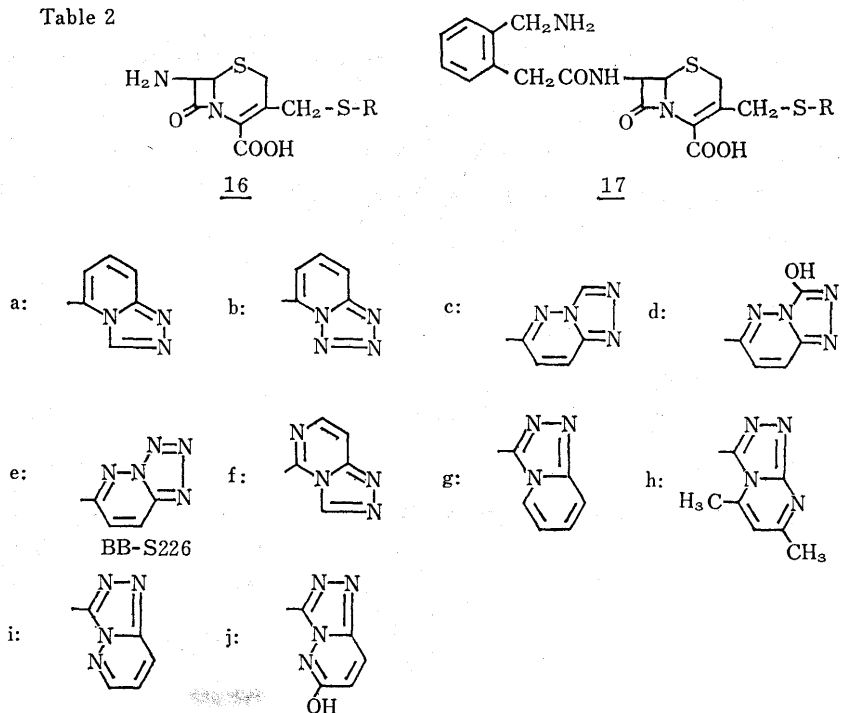
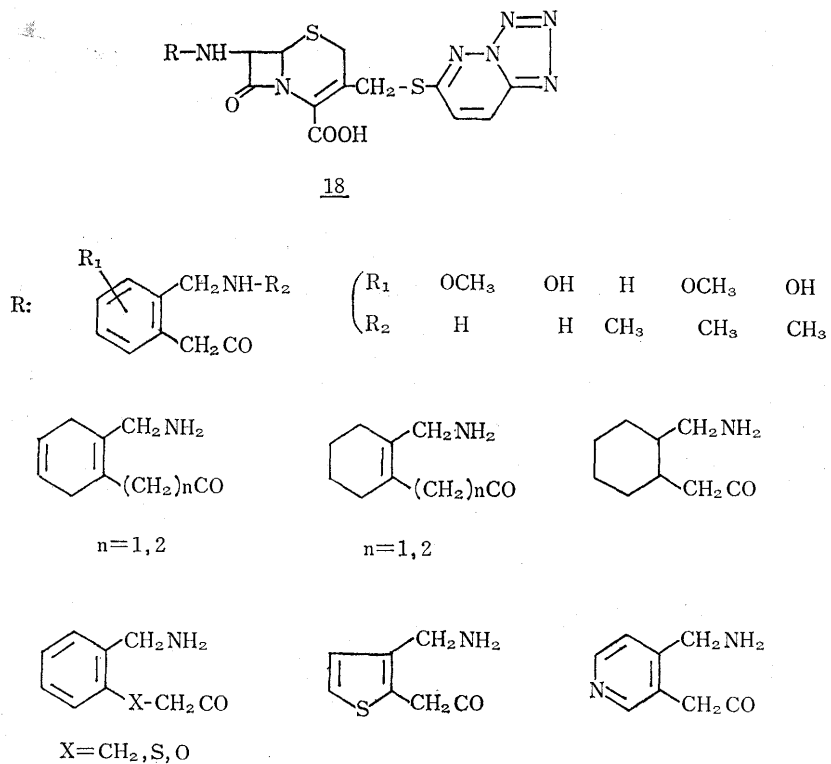


Table 3 BB-S 226 analogs

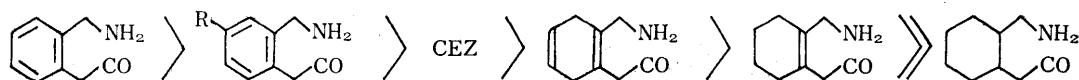


この中では、(17e) (BB-S 226) が最も活性がよく、CEZ と比較すると、*Salmonella*, *Shigella*, *Pr. mirabilis* に対しては CEZ の 2 倍、*Pr. morganii*, *Pr. vulgaris*, *Pr. rettgeri* に対しては CEZ の 8 倍、の活性を示し、CEZ に対して全く無効である *Enterob. cloacae*, *Serr. marcescens* にも有意義な活性を示した。

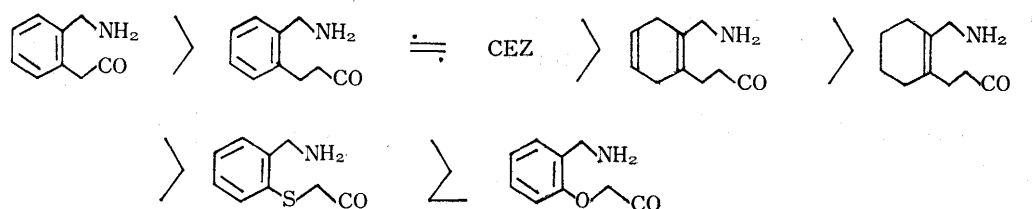
4. BB-S 226 誘導体の合成並びにそれらの抗菌活性について

7-(0-アミノメチルフエニルアセトアミド)-3-テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジン-6-イルチオメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 (17e), BB-S 226) がすぐれた活性を示したので 7 位の側鎖である 0-アミノメチルフエニル酢酸について modification を行い、それらの抗菌活性を検討した (Table 3)。ベンゼン環上に、OH, OCH₃ 基の導入、アミノ基のメチル化、ベンゼン環の還元、酢酸鎖をメチレン、イオウ、酸素原子による延長及び芳香環をチオフエン、ピリジン環にしたものを合成し、その構造と抗菌活性について考察した。ここで合成したものはいずれも BB-S 226 の活性をしのぐものはなかったが、ベンゼン環に OH を導対したもの、N-メチル誘導体、プロピオン酸誘導体、チオフエン誘導体は、CEZ よりも *in vitro* 活性はすぐれていた。グラム陰性菌に対するこれらの活性は、およそ次に示すような序列であった。

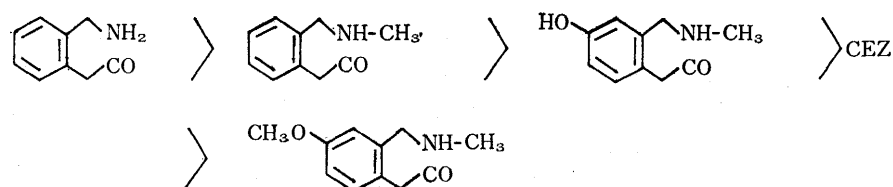
a) ベンゼン環の還元もしくはベンゼン環○に置換基を導入した誘導体



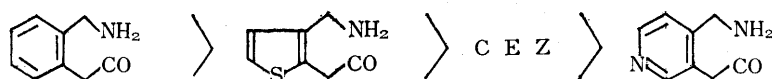
b) 酢酸鎖をメチレン、イオウ、酸素原子で延長した誘導体



c) アミノ基をメチル化した誘導体



d) 芳香環をチオフエン環、ピリジン環にした誘導体



5. 結 論

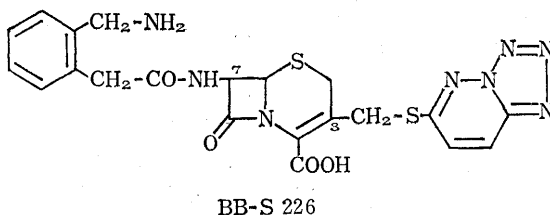
1. 3位の側鎖について

セファロsporinの3位のメチレンに、ヘテロ6員環チオールを置換した場合、ピリダジン誘導体が、グラム陰性菌に対してよい活性を示した。ヘテロ環を更に発展させて、2環性ヘテロ環チオールで置換した場合も、ピリダジン環をもつ2環性ヘテロ環がグラム陰性菌に対する活性が強かった。中でもテトラゾロ[1,5-b]ピリダジン環が最も活性の増大、抗菌スペクトルの拡張に寄与した。

2. 7位の側鎖について

フェニルグリシンに代るものとして、合成上光学分割の必要のない、0-アミノメチルフェニル酢酸を7位の側鎖として用いたセファロsporin誘導体は、極めて良好な抗菌活性を示した。又このものは、インダノン、又は0-ニトロトルエンから、短い工程で且つ経済的な収量で合成することが出来た。

0-アミノメチルフェニル酢酸の modification として、ベンゼン環の還元、ベンゼン環上に置換基の導入、N-メチル化、酢酸鎖のメチレン、イオウ、酸素原子による延長、芳香環をチオフェン、ピリジン環に置き換えた酸を合成し、これを用いて BB-S 226 誘導体を合成し、その *in vitro* 活性を比較すると、BB-S 226 が最も広範囲な抗菌スペクトルを示し又、最も強い抗菌活性を示した。又、セファゾリンのそれと比較しても抗菌スペクトルはより広いものであった。



これらの結果は、今後の半合成セファロsporin研究の一つの礎として有用な資料を提供するものであると考えられる。

論文審査の結果の要旨

抗菌活性の強い、かつ抗菌スペクトルの広いセファロsporinの開発をめざして活発な研究が現在世界各国で行われている。セファロsporinの3位並びに7位の置換基が抗菌性に大きな影響を有することに着目して著者は先ず7位の側鎖をD(-)-フェニルグリシンに固定し3位にヘテロ6員環チオ基を有するセファロsporinを多数合成し、各種細菌に対する最小阻止濃度を比較検討した。その結果著者の合成したものはいずれもセファログリシン、セファレキシン等よりグラム陽性菌に対してすぐれた抗菌活性を示し、グラム陰性菌に対してはピリダジン環を有するもの、特に3-ハイドロキシピリダジン環を有するものが最も有効であることを見出した。

一方7位の側鎖は従来から光学活性を有するものが多くこれらは光学分割に問題があり、セファロsporinの製造上経済的不利をまぬがれなかった。著者は光学分割を必要としない0-アミノメチルフェニル酢酸を7位の側鎖とすることを考え、このものを7位の側鎖として固定し、3位に種々のヘテロ6員環チ

オ基を有するセファロスポリンの合成を試み、それらについて抗菌活性を測定した。その結果 7-(0-アミノメチルフェニルアセトアミド)-3-ヘテロ 6 員環チオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸の中、3-ヒドロキシピリダジン誘導体が最も有効でグラム陰性菌に対してもよい活性を示すことを見出した。

著者は更に 3 位に 2 環性ヘテロ環チオ基を有するセファロスポリンを合成したがこの場合でもピリダジン環を有する 2 環性ヘテロ環誘導体がグラム陰性菌に対する活性が強く、中でもテトラゾロ [1,5-b] ピリダジン環を有するものが最も活性が強く、抗菌スペクトルの拡張を寄与することを知った。

ついで著者は 7 位の側鎖の 0-アミノメチルフェニル酢酸の修飾を行いその抗菌性を比較検討したが、いずれも 7-(0-アミノメチルフェニルアセトアミド)-3-テトラゾロ [1,5-b] ピリダジン-6-イルチオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸を凌ぐものはなかった。

以上の研究は今後の半合成セファロスポリンの研究に有用な資料を提供するもので薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。