

氏 名	やまもと ひろふみ 山 本 博 文
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 669 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	原体吸収型新規経口セフェム剤の開発研究

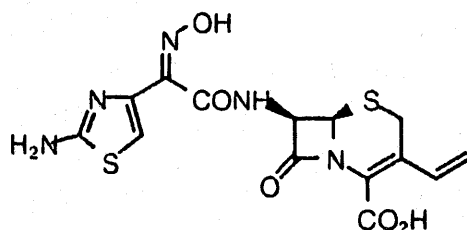
(主 査)
論文調査委員 教授 富 士 薫 教授 富 岡 清 教授 竹 本 佳 司

論 文 内 容 の 要 旨

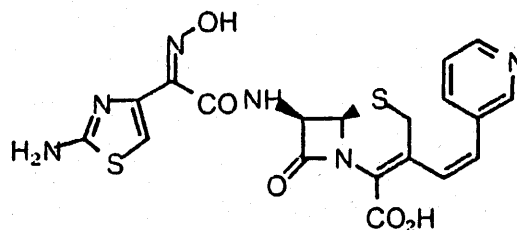
セフジニル (1) は当社が開発した新しいタイプの経口セファロスポリン剤であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至る幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性、 β -ラクタマーゼに対する高い安定性を有している。また、原体での良好な経口吸収性を有し、臨床現場で高い評価を受けている薬剤である。セフジニルは主要なグラム陰性菌に対しても強い抗菌活性を示すが、呼吸器感染症の重要な起炎菌であるインフルエンザ菌に対する抗菌力は中程度となっており、インフルエンザ菌に対する抗菌力の改善された薬剤が望まれていた。

一般に、セフェム系経口剤の開発研究の戦略には薬物活性本体（原体）で吸収される薬剤を探索する方法とプロドラッグ化によって経口吸収性を確保する方法がある。プロドラッグ化による経口セフェム剤の創出は、抗菌活性の保証された化合物について経口吸収性に絞ってプロ基の検討を行ってやればよい。一方、原体で吸収されるセフェム剤の探索は抗菌活性と経口吸収性の両方の因子を同時に満足させなければならず、研究が格段に難しい。ところが、プロドラッグ化した薬剤の場合、原体に戻る際生成するプロドラッグ代謝物の安全性の問題や、セフェム系プロドラッグが一般的に苦味を有するため小児への投与においてコンプライアンスが悪いなどの問題がある。しかし、原体で吸収される薬剤はプロドラッグ代謝物の安全性の問題や苦味がないため、原体吸収型の薬剤の方がより望ましいと考えられる。

このような背景下、著者はセフジニルの抗菌力、特にインフルエンザ菌に対する抗菌力の改善および原体での良好な経口吸収性を有した新規経口セファロスポリン剤の創出を目指して本研究を行った。セフジニルのグラム陽性菌に対する強い活性および β -ラクタマーゼに対する安定性は7位の(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル基によって達成できたこと、この7位側鎖と3位ビニル基との組み合わせることにより原体での良好な経口吸収性を達成することができたことが既に報告されていたので、第3章第1節ではセフジニルの3位ビニル誘導体を合成した。その結果、3位にピリジン環を有する化合物がインフルエンザ菌に対して強い活性を示すこと、二重結合の幾何異性により抗菌活性や経口吸収性に差が認められることを見出した。インフルエンザ菌に対して優れた活性を有する最適化合物として(Z)-2-(3-ピリジル)ビニル誘導体2を得るに至ったが、良好な経口吸収性は得られなかった。そこで、ピリジンとセフェム母核を結ぶ二重結合を変換することで経口吸収性の改善された化合物が創出できると考え、第3章第2節においてリンカー部の変換について検討を行った。その結果、抗菌活性および経口吸収性はリンカーのサイズ、セフェム母核に直結するリンカー原子、



セフジニル (1)

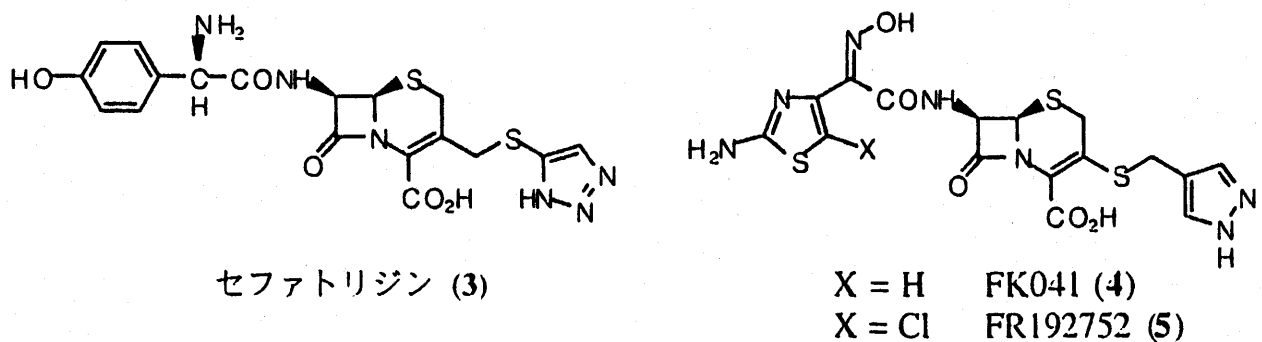


2

ピリジン窒素原子の位置などにより変化することを明らかにし、抗菌活性および抗菌バランスに優れ、二重結合より経口吸収性が優れるメチルチオリンカーを見出した。しかし、ピリジルメチルチオ誘導体の経口吸収性は十分高い値とは言えなかった。そこで、ピリジン環を他のヘテロ環に変換することで経口吸収性をさらに改善できるものと考え、第3章第3節においてヘテロ環の最適化を実施した。原体で良好な経口吸収性を示すセファトリジン (3) の3位側鎖に注目し、ピラゾール、トリアゾールなど種々のヘテロ環誘導体を合成した。その結果、抗菌活性はチアジアゾール、ピラゾールが優れること、経口吸収性はピラゾール、トリアゾールが優れることを見出し、目標とする抗菌活性および原体での良好な経口吸収性を有する化合物として3位に(4-ピラゾリル)メチルチオ基を有する新規経口セフェム剤FK041 (4)を見出すことに成功した。

さらに、近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) が問題となりつつあることから、PRSPに良好な活性を示す経口セフェム剤の創出を目指し、新規に見出した(4-ピラゾリル)メチルチオ基の効果を最大限引き出す7位側鎖を探索した。第4章第1節においてFK041のアルコキシム誘導体を合成し、オキシム部分の脂溶性を高めるとPRSPに対する活性が向上すること、これら誘導体は経口吸収性に乏しいことが判明した。次に種々の7位側鎖を有する3-ビニルセフェム誘導体合成研究の報告から、7位側鎖チアゾール環を修飾することでPRSPに対する活性を向上させ、経口吸収性もさらに改善できると考え、第4章第2節において7位チアゾール誘導体を合成した。その結果、FK041を上回る高い経口吸収性を示す化合物として、7β-[(Z)-2-アミノ-5-クロロチアゾール-4-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル基を有するFR192752 (5)を見出すことができた。FR192752はグラム陽性菌およびインフルエンザ菌を含むグラム陰性菌に対しバランスの良い活性を示し、PRSPに対して良好な活性を示した。セフジニルとは明らかに優位な特徴を有する新しいタイプの経口セフェム剤の創出に成功した。

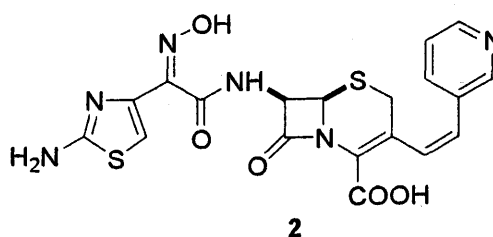
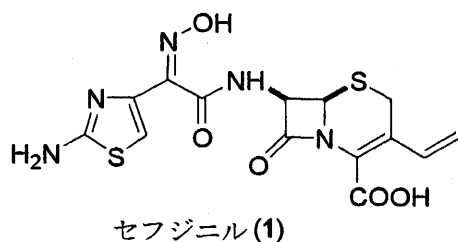
以上、著者は新規なセフェロスポリン剤をデザインし、その構造活性相関、経口吸収性を明らかにするとともに、目標とする抗菌活性を有する2種類の原体吸収型セフェム経口剤を創出することに成功した。本知見は原体吸収型セフェム経口剤創製のための1つの研究指針を示した実例であり、今後のセフェム経口剤の研究にとって重要な指針を与えるものである。



論文審査の結果の要旨

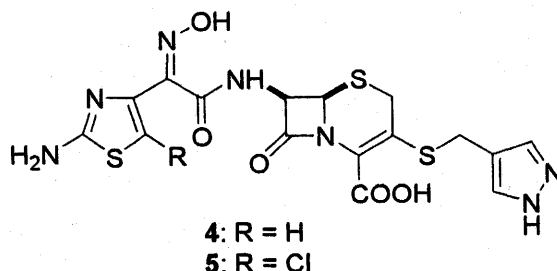
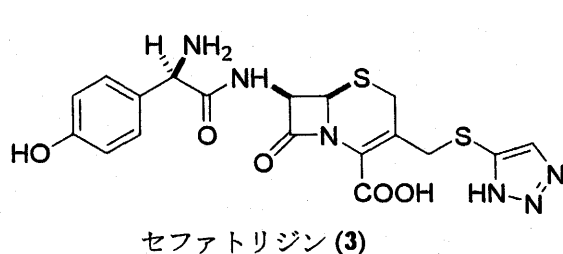
セフジニル (1) はグラム陽性菌からグラム陰性菌に至る幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性、β-ラクタマーゼに対する高い安定性を有している。また、原体での良好な経口吸収性を有し、臨床現場で高い評価を受けている薬剤である。セフジニルは主要なグラム陰性菌に対しても強い抗菌活性を示すが、呼吸器感染症の重要な起炎菌であるインフルエンザ菌に対する抗菌力は中程度となっており、インフルエンザ菌に対する抗菌力の改善された薬剤が望まれていた。本研究はセフジニルの抗菌力、特にインフルエンザ菌に対する抗菌力の改善および原体での良好な経口吸収性を有した新規経口セフェロスポリン剤の創出を目指して行われたものである。

セフジニルのグラム陽性菌に対する強い活性およびβ-ラクタマーゼに対する安定性は7位の(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル基によって達成できたこと、この7位側鎖と3位ビニル基との組み合わせにより原体での良好な経口吸収性を達成することができたことが既に報告されていたので、先ずセフジニルの3位ビニル誘導体を合成した。その結果、3位にピリジンを含む化合物がインフルエンザ菌に対して強い活性を示すこと、二重結合の幾何異性により抗菌活性や経口吸収性に差が認められることを見出した。またインフルエンザ菌に対して優れた活性を有する最適化合物として(Z)-2-(3-ピリジル)ビニル誘導体2を得るに至ったが、良好な経口吸収性は得られなかった。



そこで、ピリジンとセフェム母核を結ぶ二重結合を変換することで経口吸収性の改善された化合物が創出できると考えリンカー部の変換について検討を行った。その結果、抗菌活性および経口吸収性はリンカーのサイズ、セフェム母核に直結するリンカー原子、ピリジン窒素原子の位置などにより変化することを明らかにし、抗菌活性および抗菌バランスに優れ、二重結合より経口吸収性が優れるメチルチオリンカーを見出した。更に原体で良好な経口吸収性を示すセファトリジン (3) の3位側鎖に注目し、ピラゾール、トリアゾールなど種々のヘテロ環誘導体を合成した。その結果、抗菌活性はチアジアゾール、ピラゾールが優れること、経口吸収性はピラゾール、トリアゾールが優れることを見出し、目標とする抗菌活性および原体での良好な経口吸収性を有する化合物として3位に(4-ピラゾリル)メチルチオ基を有する新規経ロセフェム剤 FK041(4)を見出すことに成功した。

近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) が問題となりつつあることから、PRSP に良好な活性を示す経ロセフェム剤の創出を目指し、新規に見出した(4-ピラゾリル)メチルチオ基の効果を最大限引き出す7位側鎖を探索した。その結果、FK041を上回る高い経口吸収性を示す化合物として、 7β -[(Z)-2-アミノ-5-クロロチアゾール-4-イル]-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル基を有する FR192752 (5) を見出すことができた。FR192752 はグラム陽性菌およびインフルエンザ菌を含むグラム陰性菌に対しバランスの良い活性を示し、PRSP に対して良好な活性を示した。セフジニルとは明らかに優位な特徴を有する新しいタイプの経ロセフェム剤の創出に成功した。



以上、著者は新規なセフェロスポリン剤をデザインし、その構造活性相関、経口吸収性を明らかにするとともに、目標とする抗菌活性を有する2種類の原体吸収型セフェム経口剤を創出することに成功した。本知見は原体吸収型セフェム経口剤創製のための1つの研究指針を示した実例であり、今後のセフェム経口剤の研究にとって重要な指針を与えるものである。よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成14年2月19日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。