

Title	$\alpha$ -スルホセファロスポリン類の合成研究
Author(s)	南, 功
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33485">https://hdl.handle.net/11094/33485</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

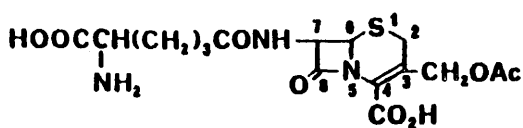
Osaka University

氏名・(本籍)	南 功
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5928 号
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 3 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	$\alpha$ -スルホセファロスポリン類の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 田村 恭光

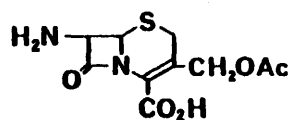
## 論文内容の要旨

## 緒言

Cephalosporinの研究は1955年NewtonおよびAbraham<sup>1)</sup>によりCephalosporium acrenoniumからcephalosporin Cが単離されたことに始まる。本物質の構造は1961年に化学的な方法<sup>2)</sup>およびX線結晶解析<sup>3)</sup>により1式と決定され、penicillinと同様に $\beta$ -lactam環を有する抗生物質であることが明らかにされた。



Cephalosporin C (1)

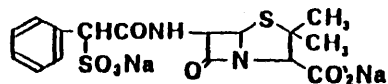


7-ACA (2a)

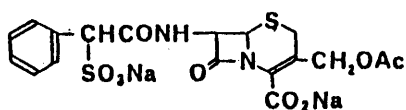
Cephalosporin Cは比較的抗菌力が弱くそのままの形では実用的価値はなかった。1962年Morinら<sup>4)</sup>により7位acyl側鎖を化学的に切断し、7-aminocephalosporanic acid (7-ACA, 2a)を合成する方法が開発された。それ以来7-ACAを鍵化合物とした半合成cephalosporinの研究がおこなわれるようになった。その結果、今日迄に多数の半合成cephalosporinが感染症治療薬として実用化されている (Table 1)。しかしながら著者がcefsulodinを見出すより以前に知られていた薬剤は抗緑膿菌活性を示さず、菌交代現象によって生じる緑膿菌感染症には全く無力である。従来、抗緑膿菌剤として使用されているgentamicinのようなaminoglycoside系抗生物質は毒性が強くその使用は比

較的限定されている。それ故、低毒性の抗緑膿菌剤の開発が近年益々重要視されてきた。

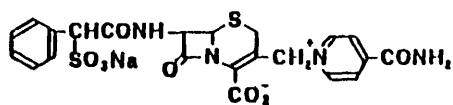
著者は半合成 penicillin の研究において野村ら<sup>5)</sup>により開発された sulbenicillin (SB-PC, **3**) が比較的強い抗緑膿菌活性を示すことに注目し、sulbenicillin より更に強力な抗緑膿菌活性を示す薬剤を cephalosporin で見出すことを目的に本研究を開始した。



Sulbenicillin (**3**)  
SB-PC



(R)-**5**



Cefsulodin (CFS, (R)-**10b**)

7-ACAの7位 amino基に (R)- $\alpha$ -sulfophenylacetyl基を導入した cephalosporanic acid体 ((R)-**5**)は、sulbenicillinと同程度の抗緑膿菌活性を示した。この化合物 ((R)-**5**)の抗緑膿菌活性の増強を目的として3位 acetoxymethyl基の化学修飾をおこなった。その結果、sulbenicillinの10倍、gentamicinに匹敵する強力な抗緑膿菌活性を示す7-((R)- $\alpha$ -sulfophenylacetamido)ceph-3-em-4-(4'-carbamoylpyridinio)methyl-4-carboxylate (cefsulodin, (R)-**10b**)を見出した。Cefsulodinは緑膿菌感染症に有効な cephalosporinとして、また安全性の高い薬剤として世界で初めて実用に供されるにいたった。

Cefsulodinは緑膿菌を除く他のグラム陰性菌に対する活性は弱かった。そこで緑膿菌および緑膿菌以外のグラム陰性菌にも強い活性を示す cephalosporinを得る目的で、cefsulodin類縁体の合成と抗菌活性について検討した。抗菌活性については満足した結果を得ることができなかったが、合成面においてヘテロ環を有する $\alpha$ -スルホ酢酸類の合成法を見出した。

#### 第1章 7- $\alpha$ -Sulfophenylacetyl cephalosporin類の合成

著者は緑膿菌感染症に有効な cephalosporinを見出すことを目的として、 $\alpha$ -sulfocephalosporin類の合成に着手した。半合成 cephalosporinの研究においては、7-ACA (**2a**)の7位 amino基の acyl化による修飾および3位 acetoxymethyl基の修飾が可能でありどちらも抗菌性に大きな影響を及ぼすことが知られている<sup>6)</sup>。本章では、7-( $\alpha$ -sulfophenylacetamido)cephalosporanic acid (**5**)の合成および**5**の3位 acetoxymethyl基の化学修飾によって得られる種々の誘導体の合成について述べる。

\* (R)は7位 acyl側鎖の不斉炭素の絶対配置を示す。

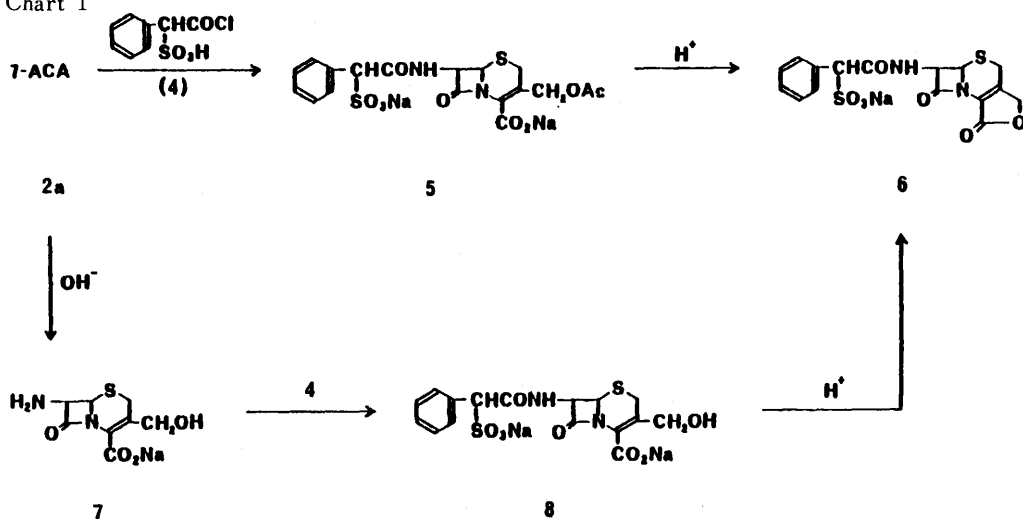
Table 1 Parenteral Cephalosporins

Common Name	Structure	Originator	Launched Year
Cephalexin		Lilly	1964
Cephalexidine		Glaxo	1964
Cefazolin		Fujisawa	1971
Cephacetril		Ciba-Geigy	1973
Cephpirin		Bristol	1974
Ceftazole		Fujisawa	1978
Cefamandole		Lilly	1978
Cefuroxime		Glaxo	1978
Cefazodone		E. Merck	1979
Cefasodin		Takeda	1979
Cefotaxime		Kowa- Uclaf	1980
Cefotiam		Takeda	1981
Cefoperazone		Torymekagaku	1981
Cefizoxime		Fujisawa	1982
Ceftriaxone		Roché	1982

第1節 7-( $\alpha$ -Sulfophenylacetamido)cephalosporanic acid およびその類縁体の合成

7-( $\alpha$ -Sulfophenylacetamido)cephalosporanic acid(5)は、7位acyl側鎖の不斉炭素により2つのdiastereoisomerが存在する。これら2つのdiastereoisomer ((R)-5, (S)-5)は光学活性な $\alpha$ -sulfophenylacetyl chloride ((R)-4, (S)-4)<sup>5,6)</sup>を7-ACA (2a)と反応させて合成した。7-Acyl-aminocephalosporadetic acidを化学的に合成することは容易ではなく、通常7-acylaminocephalosporanic acidにacylaseを用いる酵素反応に依存している<sup>7)</sup>。著者は7-ACA (2a)をアルカリで加水分解して7-aminocephalosporadetic acid(7)とし、次に7とacid chloride ((R)-4)を反応させる化学的な方法により7-((R)- $\alpha$ -sulfophenylacetamido)cephalosporadetic acid ((R)-8)を合成した。またlactone体 ((R)-6)は(R)-5あるいは(R)-8を酸処理して合成した(Chart 1)。

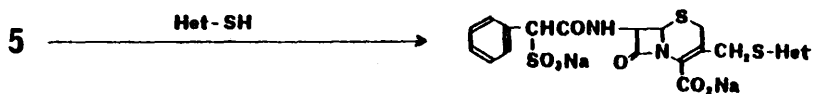
Chart 1



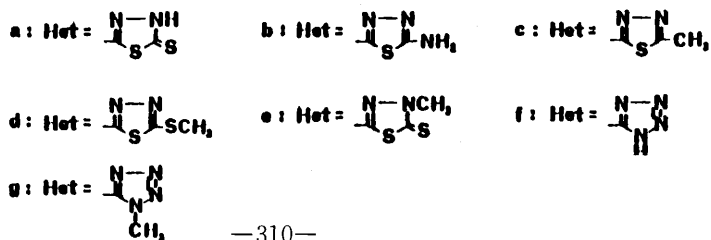
第2節 7-( $\alpha$ -Sulfophenylacetamido)ceph-3-em-3-heterocyclicthiomethyl-4-carboxylate 類の合成

7-Acylaminocephalosporanic acidの3'位acetoxy基は種々の求核試薬と反応することが知られている<sup>8)</sup>。2つのdiastereoisomerのうち、より強い抗菌活性を示した(R)-5をheterocyclic thiolと水溶液中加温することによりheterocyclicthiomethyl体(9a-g)を合成した(Chart 2)。

Chart 2



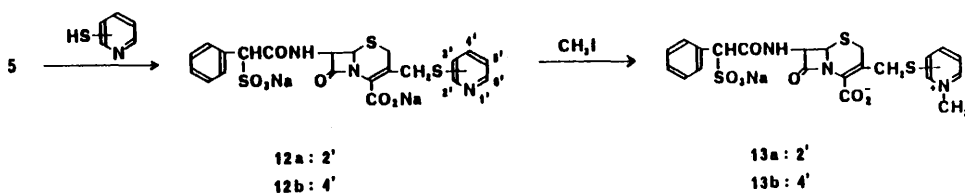
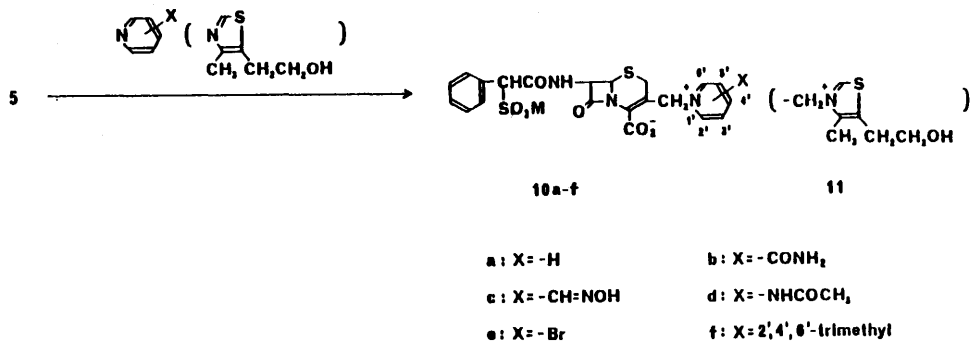
9a-g



第3節 3位側鎖にプラスチャージをもつ7- $\alpha$ -sulfophenylacetyl cephalosporin類の合成

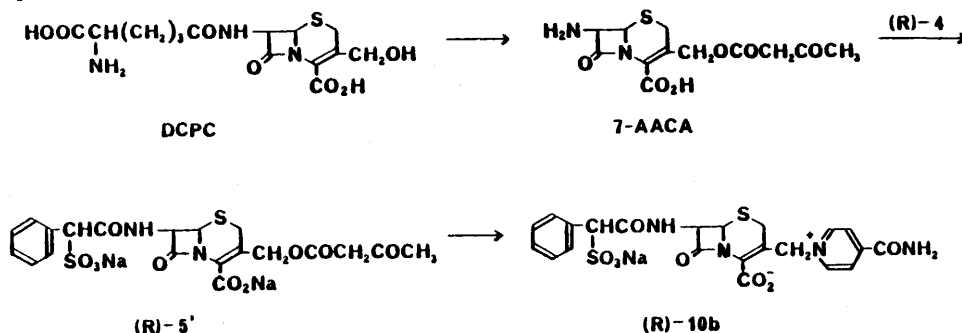
Heterocyclic tertiary amine類を求核試薬とする3'位acetoxy基の置換反応は大過剰の無機塩の添加により収率が顕著に上昇することが知られている<sup>9)</sup> 5をヨウ化水素酸, heterocyclic tertiary amineと共に無機塩の飽和水溶液に加え加温することによりpyridiniummethyl体(10a-f, 11)を合成した。またpyridiniothiomethyl体(13a, b)は5を第1章第2節の方法に従ってpyridylthiomethyl体(12a, b)とした後, CH<sub>3</sub>Iと処理することにより合成した(Chart 3)。

Chart 3



Cefsulodin ((R)-10b)の合成において、醗酵生産物として得られるdeacetylcephalosporin C (DCPC)<sup>10)</sup>から誘導される7-amino-3'-O-acetoacetyldeacetylcephalosporanic acid (7-AACA)を用いて別途合成法を検討した。5'から(R)-10bを合成する3'位置換反応において5から(R)-10bを合成するそれと比較して約10%の収率の向上が認められた(Chart 4)。この合成ルートはcefsulodin ((R)-10b)の工業的生産の立場からみて有益な方法であることが分った。

Chart 4



## 第2章 7- $\alpha$ -Sulfoaminoacyl cephalosporin類の抗菌活性

第1章で合成した化合物(5, 6, 8, 9a-g, 10a-f, 11, 13a, b)の最小発育阻止濃度(MIC)を寒天希釈法により測定した。被検菌としてはグラム陽性菌としてブドウ球菌(*Staphylococcus aureus* 209p), Pc-G耐性ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus* No.87)を, グラム陰性菌として大腸菌(*Escherichia coli* IFO 3044, *Escherichia coli* NIHJ), 変形菌(*Proteus vulgaris* IFO 3045)および緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa* IFO 3448, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490)を用いた(Table 2, 3, 4を参照)。

試験した化合物の中で, (R)-10aおよび(R)-10bはsulbenicillinの10倍そしてgentamicinに匹敵する強力な抗緑膿菌活性を示した。(R)-10aと(R)-10bを患者から分離した緑膿菌119株を用いてそれらの抗菌活性を比較したところ, (R)-10bは(R)-10aを上回る活性が認められた(Fig.1を参照)。(R)-10bは毒性試験においても高い安全性が認められ一般名cefsulodin(CFS)としてcephalosporinでは世界で初めての抗緑膿菌剤として実用化された。

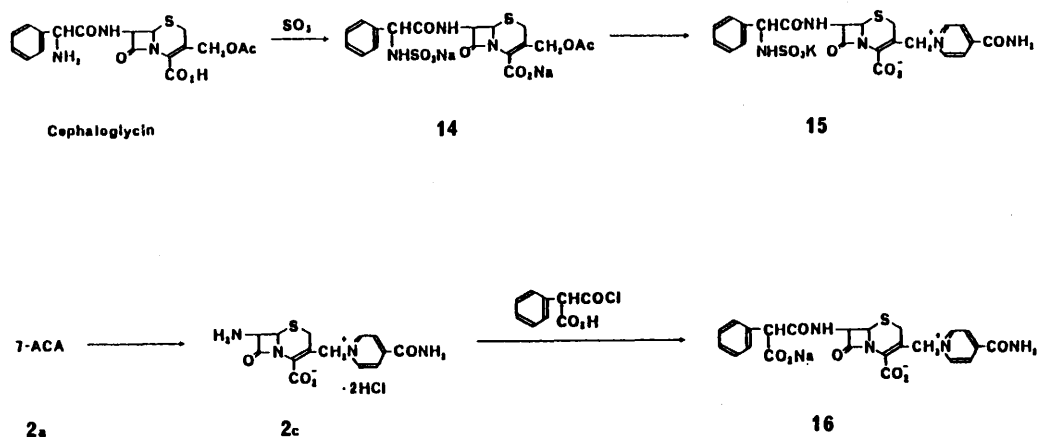
第3章 7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にマイナスに荷電した置換基を有するcephalosporinの合成と抗菌活性  
Cefsulodinは緑膿菌には強い活性を示したが, 緑膿菌以外のグラム陰性菌に対する活性は弱かった。そこで緑膿菌および緑膿菌以外のグラム陰性菌にも強い活性を示すcephalosporinを得る目的で, cefsulodin類縁体の合成とその抗菌活性について検討した。

本章では7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にsulfoamino基およびcarboxyl基を有するcefsulodin類縁体の合成とそれらの抗菌活性について述べる。

### 第1節 合成法

7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にsulfoamino基を有する化合物15はcephaloglycinをSO<sub>3</sub>-TEA complexでsulfonation後, 第1章第3節で述べた方法に従って合成した。一方, 7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にcarboxyl基を有する化合物16は7-ACA(2a)をWilsonら<sup>12)</sup>の方法に従って3'位置換誘導体(2c)とし, 2cを $\alpha$ -carboxyphenylacetyl chlorideでacyl化して合成した(Chart 5)。

Chart 5



## 第2節 抗菌活性

第2章で述べたと同様に化合物15および16の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し cefsulodin ((R)-10b) と比較した (Table 5を参照)。

化合物15および16の緑膿菌および緑膿菌以外のグラム陰性菌に対する抗菌活性は cefsulodin よりも弱かった。しかし、7位の acyl側鎖にマイナスチャージをもち、3位側鎖にプラスチャージをもつ構造的特徴を有する化合物に抗緑膿菌活性が認められることが分った。

第4章 7位 acyl側鎖にヘテロ環を有する  $\alpha$ -sulfocephalosporin類の合成と抗菌活性  
前章と同様の目的で cefsulodin類縁体の合成とその抗菌活性について検討した。

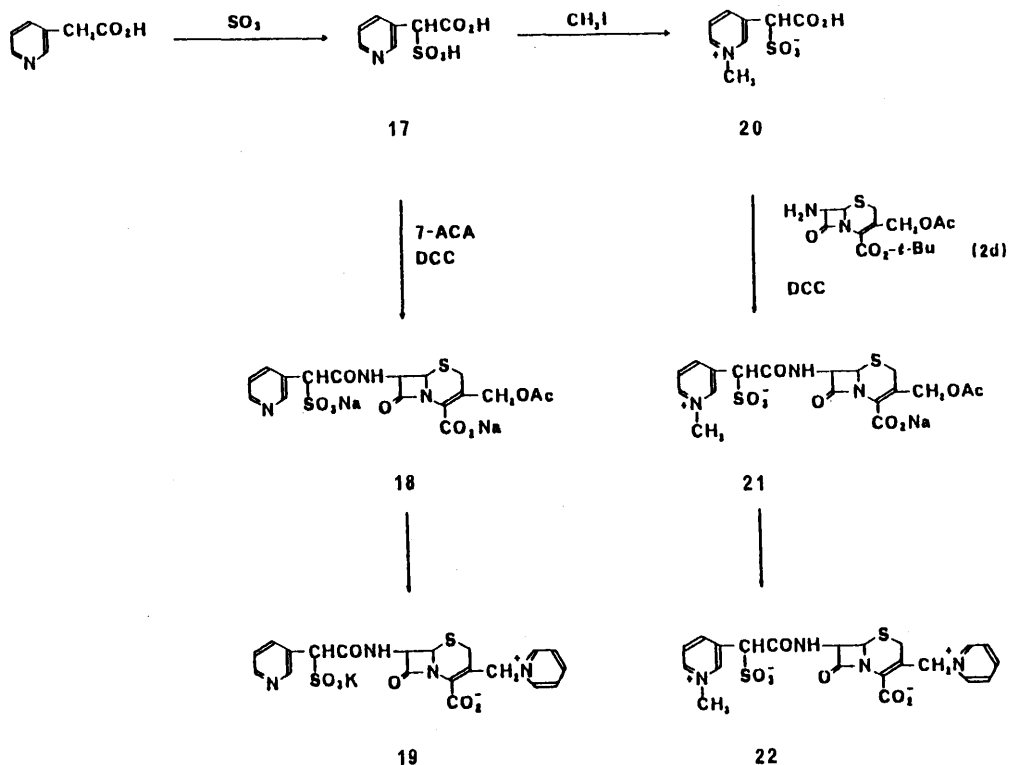
本章では cefsulodinの7位 acyl側鎖の phenyl基をヘテロ環 (pyridyl, thienyl, 2-aminothiazolyl) に置き換えた  $\alpha$ -sulfocephalosporin類の合成とそれらの抗菌活性について述べる。

抗菌活性については満足した結果を得ることができなかったが、合成面において、これまで全く知られていなかったヘテロ環を有する  $\alpha$ -スルホ酢酸類の合成法として興味ある方法を見出した。

### 第1節 7-[2-Sulfo-2-(3-pyridyl) acetamido]-および7-[2-sulfo-2-(1-methyl-3-pyridinio) acetamido]ceph-3-em-3-pyridinimethyl-4-carboxylateの合成

3-Pyridylacetic acidを  $\text{SO}_3$  と処理して sulfonic acid体(17)を得た。17を  $\text{CH}_3\text{I}$  と処理して betaine体(20)を得た。cephalosporanic acid体(18)および(21)は17と7-ACAおよび20と7-ACAの t-butyl ester体 (2d)<sup>13)</sup> からそれぞれ DCC法により合成した。3-Pyridinimethylcephalosporin(19)および(22)は

Chart 7



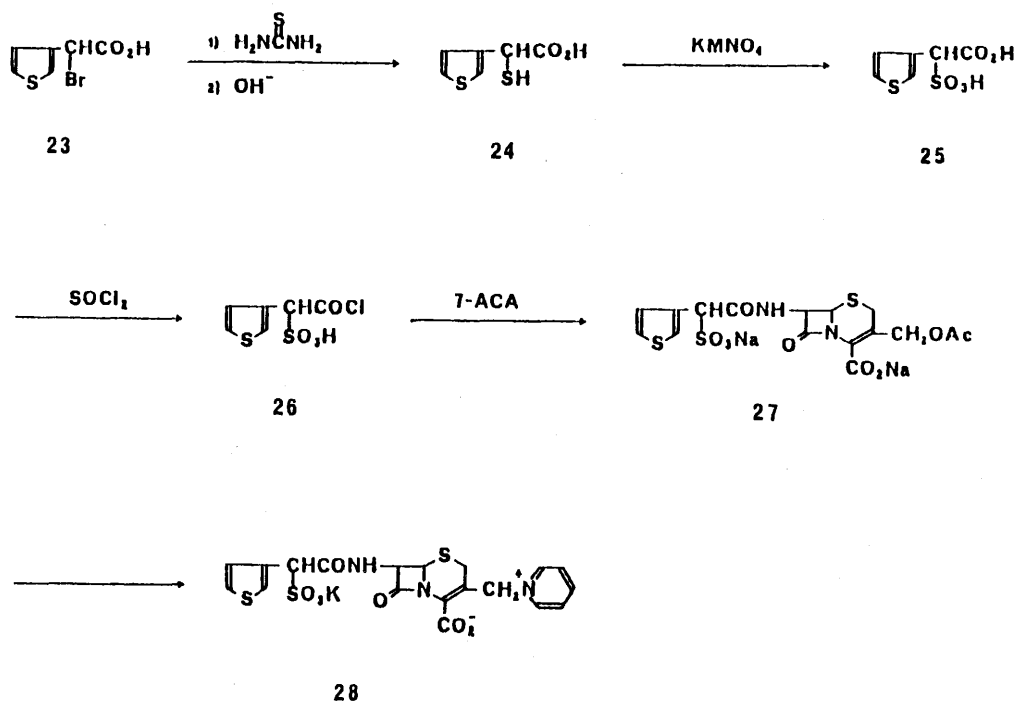


18および21からそれぞれ第1章第3節で述べた方法により合成した (Chart 6)。

第2節 7-[2-Sulfo-2-(3-thienyl) acetamido] ceph-3-em-3-pyridinimethyl-4-carboxylate  
の合成

2-Bromo-2-(3-thienyl) acetic acid(23)<sup>14)</sup> をチオ尿素と反応させたのち、アルカリで加水分解して mercapto体(24)に導き、24をKMnO<sub>4</sub>で酸化して sulfonic acid体(25)を合成した。cephalosporanic acid体(27)は25をSOCl<sub>2</sub>と処理して carboxylic acid chloride体(26)としたのち、7-ACAと反応させて合成した。3-Pyridinimethylcephalosporin(28)は27から第1章第3節で述べた方法により合成した (Chart 7)。

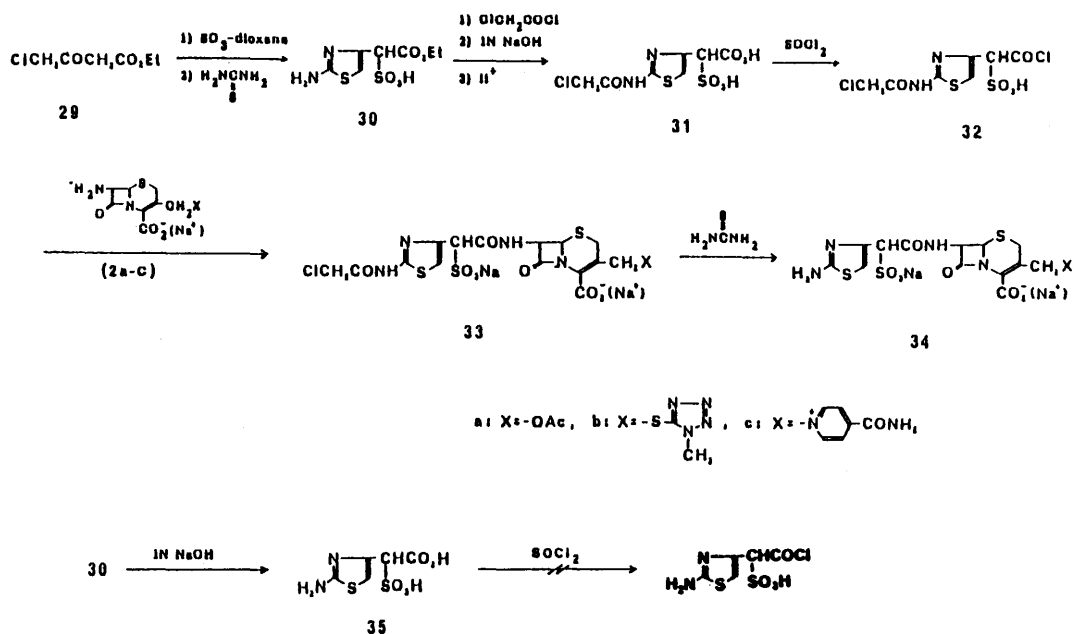
Chart 7



第3節 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-sulfoacetyl] cephalosporin類の合成

$\gamma$ -Chloroacetoacetate(29)<sup>15)</sup> をSO<sub>3</sub>-dioxane complex<sup>16)</sup>と反応させ中間体を単離することなくチオ尿素と反応させて aminothiazolylsulfoacetate体(30)を得た。30をアルカリで加水分解して sulfoacetic acid体(35)とし、35をSOCl<sub>2</sub>と処理したが carboxylic acid chloride体を得ることはできなかった。そこで30の amino基を chloroacetyl基で保護したのち、アルカリで加水分解して chloroacetyl基で保護された sulfoacetic acid体(31)とし、31をSOCl<sub>2</sub>と反応させて carboxylic acid chloride体(32)を得た。32を7-ACA (2a) およびその3'位置換誘導体 (2b, c)と反応させて chloroacetyl基で保護された  $\alpha$ -sulfocephalosporin (33a-c)を得た。次いで33a-cの chloroacetyl基を除去して 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-sulfoacetyl] cephalosporin (34a-c)を合成した (Chart 8)。

Chart 8



#### 第4節 抗菌活性

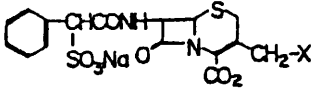




第4章第1—3節で述べた化合物(19, 22, 28, 34 a-c)の最小発育阻止濃度(MIC)を寒天希釈法により測定した(Table 6, 7を参照)。

試験した化合物の中で34cは cefsulodin と同程度の抗緑膿菌活性を示し、緑膿菌を除く他のグラム陰性菌に対してもわずかに強い活性を示したが、著者が目的とした cefsulodin の欠点を補うような化合物は見い出せなかった。

#### 結 論

1.  $\alpha$ -Sulfocephalosporin化合物30検体を合成しそれらの抗菌活性を調べた結果7-((R)- $\alpha$ -sulfo-phenylacetamido)ceph-3-em-3- (4'-carbamoylpyridinio)methyl-4-carboxylate (cefsulodin) は, sulbenicillinの10倍, gentamicinに匹敵する強力な抗緑膿菌活性を有することを見出した。Cefsulodinは世界で初めての緑膿菌感染症に有効な cephalosporinとして実用化された。
2.  $\alpha$ -Sulfocephalosporin類およびその類縁体の抗菌活性の結果から, 7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にマイナスに荷電した置換基および3位側鎖にプラスに荷電した置換基を同時に有する cephalosporin化合物は, 抗緑膿菌活性を有することを見出した。
3. 7-Acylaminocephalosporadetic acidの合成は通常7-acylaminocephalosporanic acidにacylaseを作用させる酵素反応に依存していたが, 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) から出発して7-aminocephalosporadetic acidを経由する簡便な化学的合成法を見出した。
4. ヘテロ環を有する新規 $\alpha$ -スルホ酢酸類の合成法を開発した。

Table 2 Antibacterial Activities of (R)- and (S)-Cephalosporins.

								SB - Pc <sup>c</sup>
Organisms	X =	5		10a		10b		3
		(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)
		-OAc	-OAc					
<i>S. aureus</i> 209P		3.12 <sup>a</sup>	50	1.56	3.12	3.12	12.5	0.78
<i>S. aureus</i> Pc-R <sup>b</sup>		3.12	100	3.12	12.5	3.12	25	12.5
<i>B. subtilis</i> PCI 219		6.25	50	6.25	50	6.25	50	0.10
<i>Sa. lutea</i> PCI 1001		12.5	>100	6.25	100	12.5	>100	0.20
<i>E. coli</i> IFO 3044		25	>100	100	>100	25	>100	12.5
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045		12.5	>100	50	>100	50	>100	1.56
<i>P.morganii</i> IFO 3168		100	>100	>100	>100	100	>100	3.13
<i>P. mirabilis</i> IFO 12255		50	>100	50	>100	50	>100	1.56
<i>Ps. aeruginosa</i> IFO 3448		25	>100	1.56	25	1.56	25	12.5
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490		3.12	100	0.39	12.5	0.39	25	3.12

a. Minimal inhibitory concentration (MIC) in  $\mu\text{g/ml}$  as determined by the agar dilution method.  
 b. Penicillin G-resistant strain.

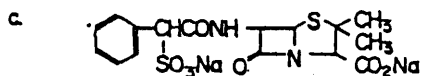
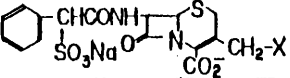












Table 3 Antibacterial Activities of 7- ((R)- $\alpha$ -Sulfohenylacetamido) Cephalosporanic Acid and its Derivatives

											SB-PC
Organisms	X =	10c	10d	10e	10f	13d	13b	11	8	6	
											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080		6.25	25	100	100	100	>100	625	>100	>100	12.5
<i>Paerugnosd</i> 10490		1.56	6.25	25	25	25	50	1.56	50	>100	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P		3.12	3.12	3.12	12.5	3.12	1.56	1.56	25	3.12	0.39
<i>Staph. aureus</i> No. 87 <sup>b</sup>		6.25	6.25	12.5	12.5	6.25	1.56	3.12	50	3.12	6.25

a. Minimal inhibitory concentration (MIC) in  $\mu\text{g/ml}$  as determined by the agar dilution method.  
 b. Penicillin G-resistant strain.

Table 4 Antibacterial Activities

Y	Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$				
		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	<i>E. coli</i> NIHJ	<i>Pr. vulgaris</i> IFO 3045	<i>S. aureus</i> FDA 209P	<i>S. aureus</i> Pa-R
9a		12.5	6.25	3.13	1.56	12.5
9b		25	25	6.25	6.25	12.5
9c		100	25	6.25	6.25	12.5
9d		>100	25	6.25	3.13	12.5
9e		>100	50	50	0.78	3.12
9f		50	50	6.25	50	50
9g		100	25	6.25	3.12	12.5

Table 5 Antibacterial Activities

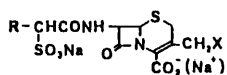
No.	X	MIC $\mu\text{g/ml}$					
		<i>P. aeruginosa</i> IFO 3080	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	<i>E. coli</i> NIHJ	<i>Pr. vulgaris</i> IFO 3045	<i>S. aureus</i> FDA 209P	<i>S. aureus</i> Pc-R*
10b	-SO <sub>2</sub> Na	1.56	0.39	25	50	3.12	3.12
15	-NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> K	12.5	50	50	50	3.12	3.12
16	-CO <sub>2</sub> Na	50	50	50	100	1.25	6.25


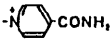




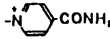



\* Clinical isolates, No. 87

Table 6 Antibacterial Activities

R	Organism	MIC $\mu\text{g/ml}$				
		<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	<i>E. coli</i> NIHJ	<i>Pr. vulgaris</i> IFO 3045	<i>S. aureus</i> FDA 209P	<i>S. aureus</i> Pc-R
10a		0.39	100	50	3.12	3.12
28		0.78	>100	100	1.56	3.12
19		12.5	>100	>100	3.12	12.5
22		50	>100	>100	25.0	25.0

Table 7 Antibacterial Activities Table 6 Antibacterial Activities



No.	R	X	Confign <sup>a</sup>	MIC µg/ml					
				<i>P. aeruginosa</i> IFO 3455	<i>P. aeruginosa</i> IFO 3080	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>P. vulgaris</i> IFO 3988	<i>S. aureus</i> FDA 209P	<i>S. aureus</i> 1840
10b			(R)	0.78	1.56	50	100	3.13	6.25
			(RS)	1.56	3.13	100	>100	6.25	12.5
34a		-OAc	(RS)	>100	>100	1.56	6.25	50	100
34b			(RS)	>100	>100	0.78	1.56	12.5	25
34c			(RS)	1.56	1.56	25	50	6.25	12.5
5		-OAc	(R)	>100	100	100	50	3.13	12.5
			(RS)	>100	>100	>100	50	6.25	25
9g			(R)	>100	>100	25	12.5	3.13	12.5
			(RS)	>100	>100	50	12.5	6.25	25

<sup>a</sup> Configuration at asymmetric carbon in the side chain.

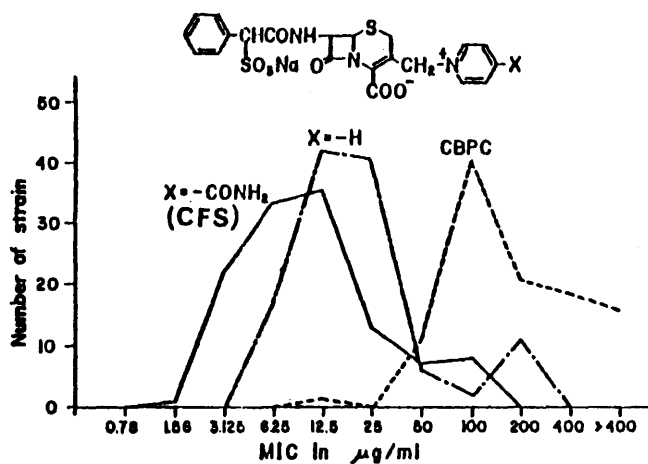


Fig.1 Sensitivity Distribution of Clinical Isolate:  
*P. aeruginosa* (119 strains).

## 参考文献

- 1) G. G. F. Newton and E. P. Abraham, *Nature*, **175**, 548 (1955).
- 2) E. P. Abraham and G. G. F. Newton, *Biochem. J.*, **79**, 377 (1961).
- 3) D. C. Hodgkin and E. N. Maslem, *Biochem. J.*, **79**, 393 (1961).
- 4) R. B. Morin, B. G. Jackson, E. H. Flynn and R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3400 (1962).
- 5) a) S. Morimoto, H. Nomura, T. Ishiguro, T. Fugono and K. Maeda, *J. Med. Chem.*, **15**, 1105 (1972). b) S. Morimoto, H. Nomura, T. Fugono, T. Azuma, I. Minami, M. Hori and T. Masuda, *J. Med. Chem.*, **15**, 1108 (1972). c) S. Morimoto, H. Nomura, T. Fugono, I. Minami, T. Ishiguro and T. Masuda, *J. Antibiotics*, **16**, 146 (1973). d) S. Morimoto, H. Nomura, T. Ishiguro, T. Fugono and K. Maeda, *Heterocycles*, **2**, 61 (1974).
- 6) J. P. Hou and J. W. Poole, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 503 (1971).
- 7) J. D. A. Jeffery, E. P. Abraham and G. G. F. Newton, *Biochem. J.*, **81**, 591 (1961).
- 8) J. D. Cocker, B. R. Cowley, J. S. G. Cox, S. Eardley, G. I. Gregory, J. K. Lazenby, A. G. Loug, J. C. P. Sly and J. A. Somerfield, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5015.
- 9) J. L. Spencer, F. Y. Siu, B. G. Jackson, H. M. Higgins and E. H. Flynn, *J. Org. Chem.*, **32**, 500 (1967).
- 10) Y. Fujisawa, H. Shirafuji, M. Kida, K. Nara, M. Yoneda and T. Kanzaki, *Nature (London)*, *New Biol.*, **246**, 154 (1973).
- 11) S. Tsushima, M. Sendai, M. Shiraishi, M. Kato, N. Matsumoto, K. Naito and M. Numata, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 696 (1979).
- 12) E. M. Wilson and A. C. W. Curran. Curran, *Ger. Offen.* 1,955,475 (1970) [C. A., **73**, 25453v (1970)].
- 13) R. J. Stedman, *J. Med. Chem.*, **9**, 444 (1966).
- 14) S. Gronowitz, I. Sjogren, L. Wernstedt and B. Sjoberg, *Arkiv. Kemi.*, **23**, 129 (1964).
- 15) C. D. Hurd and J. L. Abernethy, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1147 (1940).
- 16) W. E. Truce and C. C. Alfieri, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2740 (1950).

## 論文の審査結果の要旨

近年菌交代現象によって生じる緑膿菌感染症に対する治療薬の開発が待たれていた。

本論文はこれまでの知見をもとに種々検討し、世界で初めての緑膿菌感染症に有効なセファロスポリンとして7-((R)- $\alpha$ -sulfophenylacetamido)ceph-3-em-3- (4'-carbamoylpyridino) methyl-4-carboxylate (cefsulodin) を発見し、実用化した。その新薬開発の途中で7位acyl側鎖 $\alpha$ 位にマイ

ナス，3位側鎖にプラスにそれぞれ荷電した置換基を同時に有する化合物は抗緑膿菌活性を有することを見つけた。また7-aminocephalosporanic acidから7-aminocephalosporadetic acidの簡便な化学的合成法を見出し，さらに新規 $\alpha$ -スルホ酢酸類の合成法も開発した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。