The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ピリドンカルボン酸系抗菌薬Enoxacinの合成研究
Author(s)	西村, 由郎
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35680
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	西村由郎（にしむらよしろう）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 7989 号
学位授与の日付	昭和63年2月19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	**ピリドンカルボン酸系抗菌薬Enoxacinの合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 佐々木喜男　教授 岩田 宙造　教授 北川 勲

論文内容の要旨

ピリドンカルボン酸（ＰＣＡ）系抗菌薬の総称で知られる4－pyridone－3－carboxylic acidまたはその2－aza analogueを構成基本骨格とする合成抗菌薬の歴史は，1962年Lesher等によりnalidixic acidが開発されたのに端を発する。その後，この系統の薬剤が数々開発された。これらの薬剤の特徴は，経口吸収が良好であること，抗生剤と交差耐性を示さないこと，耐性菌の出現頻度が少ないことである。しかしながら，その抗菌活性は相対的に低く，尿路，腸管および胆道等の比較的限局された感染症にしか適用することができなかった。そこで著者は，強いin vitro抗菌力と良好な組織移行性を兼ね備え，その結果臨床的には全身感染症治療薬となりうるＰＣＡ系抗菌薬の開発を目的として本研究に着手した。

まず既存のこの系統の薬剤のin vitro抗菌力，物性等を種々検討し，その結果1，8－naphthyridine環を基本骨格として選択した。次に，1，8－naphthyridine環の1位，6位，7位の最適置換基について検討することとした。

最初に6位の最適置換基をみつけるために今までの経緯をふまえて1位をethyl，7位を1－piperazineに固定し各種6位置換体の合成を検討することとした。まず，6位への各種置換基の導入ルートを開発し，6位へNO_2，NH_2，ＣＩ，Ｆ，Ｉ，Br，OMe，ＯＨ基を導入した。その結果，6位へのＦ基の導入が既存の薬剤に比べ，グラム陽性，陰性菌の両方に対して著しく抗菌活性を増強することを見い出した。そのin vitro抗菌力は，6位無置換体の約16倍，既存のＰＣＡ系抗菌薬pipemidic acidの約30倍という強いものであった。

次に，7位置換基についての検討を1位をethyl，6位をＦに固定した上で行った。7位の置換基としては，piperazine，pyrrolidine，morpholine等の環状アミン，monoalkylamine，dialkylamineおよ

び4－alkylpiperazineを導入した。これらの化合物のin vitro抗菌力を検討したところ，7－（1－piperazinyl）誘導体が黄色ブドウ球菌以外に大腸菌および緑膿菌に対しても強い抗菌活性を示した。そこで，1－piperazinyl基を7位最適置換基として選択した。

最後に，1位最適置換基を検討するために1位置換基としてalkyl，alkenyl，haloalkyl，hydroxyalkyl，aralkyl基を導入した。その結果，ethyl誘導体の他にvinyl，isopropenyl，2－chloroethyl，2－fluoroethyl誘導体が強いin vitro抗菌活性を示すことがわかった。そこで，これらの誘導体についてin vivoでの感染防御実験を行った。その結果，ethyl誘導体［1－ethyl－6－fluoro－1，4－dihydro－4－oxo－7－（1－piperazinyl）－1，8－naphthyridine－3－carboxylic acid］はグラム陽性菌，陰性菌に対してバランスのとれた強いin vivo抗菌活性を示した。この化合物は，enoxacinと名付けられ，その後臨床試験においてその有効性および安全性が認められ，厚生省より認可され，現在全身感染治療薬として，広く臨床の場で用いられている。

Enoxacinの合成の後，さらに強い抗菌活性を持つ化合物を目的として，enoxacinの骨格である6－fluoro－1，8－naphthyridine骨格の7位に，強い抗菌活性の期待できる4－pyridyl基の導入を検討した。1位の置換基としてはethyl，vinyl，2－fluoroethylおよびcyclopropyl基を導入することを計画し，これらの化合物の合成法を確立した。得られた化合物はいずれも強い抗菌活性を示した。特に，1－cyclopropyl誘導体はenoxacinと同程度あるいはそれ以上の抗菌活性を示した。そこで，in vivoでの感染防御実験を検討した。その結果，この化合物はグラム陽性菌に対しては，in vitro，in vivoの両方においてenoxacinより強い抗菌活性を示した。しかしながら，グラム陰性菌に対する抗菌活性は劣っていた。これらの結果より，7位への4－pyridyl基の導入は1－piperazinyl誘導体に比べ，グラム陽性菌に対する抗菌活性を増強させることを明らかにした。

さらに，enoxacinの骨格である1－ethyl－6－fluoro－1，4－dihydro－4－oxo－1，8－naphthyridineの6位Fの反応性を明らかにするため，この骨格の7位に求核部位（NMe，O）を持つ置換基を導入し，その分子内求核置換反応を検討した。その結果，7－［N－methyl－N－［2－（methylamino)ethyl］］amino誘導体はDMF中加熱することにより，また7－［N－(2－hydroxyethl)－N－methyl］amino誘導体はNaH存在下DMF中加熱することにより容易に分子内求核置換反応を起こし，pyrazino［2，3－b］［1，8］naphthyridineおよび［1，4］oxazino［3，2－b］［1，8］naphthyridine環が生成することを明らかにした。また，6－fluoroquinoline骨格でも同様の反応が起こり，pyrido［2，3－g］quinoxalineおよびpyrido［2，3－g］［1，4］－benzoxazine環を生成することを見い出した。

次に，この反応を閉環可能な反応点が2ケ所ある6，8－difluoroquinoline骨格に応用し，どちらのFと求核置換反応を起こすのかを若干の7位置換基について検討した。その結果，求核部位がNである場合は6位Fと，求核部位がOである場合は8位Fと分子内求核置換反応を引き起こすことを明らかにした。さらに，生成した誘導体の抗菌活性を検討したところいずれも非常に弱いものであった。特に，6位Fと閉環した化合物にはほとんど抗菌活性は認められなかった。

以上，1，8－naphthyridine骨格を有するピリドンカルボン酸系抗菌薬の研究を行い，強い抗菌力と

良好な体内動態を示す，全身感染症に適応できる抗菌薬enoxacinの合成に成功し，さらにその類縁体の合成並びにその骨格である6－fluoro－1，8－naphthyridineのいくつかの反応性について明らかにすることができた。

論文の審査結果の要旨

Nalidixic acidに代表されるピリドンカルボン酸系抗菌薬はグラム陰性桿菌に抗菌活性を示し，経口吸収が良好で，抗生物質と交差耐性を示さず，耐性菌の出現頻度が少いなどの特長を有し，尿路，腸管，胆道などの限局された感染症に適用されてきた。西村由郎君はこの薬剤の優れた特長を持ち，しかも全身感染症にまで適応を拡げることのできる薬剤を見出すことを目的として研究を始めた。そして，1,8－naphthyridineの6－位に諸種の官能基を有するピリドンカルボン酸誘導体を合成してその抗菌活性を検討し，1－ethyl－6－fluoro－7－(1－piperazinyl)－1,8－naphthyridine－3－carboxilic acid (enoxacin) が広い抗菌スペクトルと強いin vitro抗菌力を持った優れた全身感染症治療薬となることを見出した。この化合物は現在臨床の場で広く用いられている。

西村君のこの研究は医薬品化学の研究領域に於て，有機合成化学が大きな貢献をした好例を示すもので薬学博士の学位論文として価値あるものと認めた。