



Title	経口セファロスポリン剤Cefiximeおよびその関連化合物の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	山中, 秀昭
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35721">https://hdl.handle.net/11094/35721</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名・(本籍)	山	中	秀	昭
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7532		号
学位授与の日付	昭和	62年	2月	10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	経口セファロスポリン剤Cefiximeおよびその関連化合物の合成と構造活性相関に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教 授	北川 勲		
	(副査) 教 授	岩田 宙造	教 授	折井雅一郎
			教 授	田村 恭光

### 論文内容の要旨

#### [緒論]

セフェム系抗生物質を始めとした、いわゆる  $\beta$ -lactam系薬剤は、選択毒性に優れた安全な薬剤として高く評価されている。特に、1980年代になって登場した第3世代セフェム注射剤は、それまでのセフェム剤と比較して抗菌スペクトルが大きく拡大し、さらに、種々の  $\beta$ -lactamaseに対する安定性も大きく向上したため、現在では細菌感染症治療薬の主流をなすにいたっている。

一方、cephalexinを始めとし、今日、主流となっているcefaclorに到るまでのセフェム経口剤は、いずれも類似の構造を有する。従って、現在治療に用いられているセフェム経口剤は、グラム陰性菌に対する抗菌活性が弱く、また、 $\beta$ -lactamaseに対する安定性も悪いなどの共通の弱点を持っている。従って、感染症治療薬の主流となっているセフェム剤の中で、注射剤と経口剤との治療効果の差がひろがったため、治療現場では注射剤に匹敵する治療効果を有する経口剤の開発が望まれるようになった。

著者は、そうした要求に答えるべく、第3世代セフェム注射剤と同等の抗菌スペクトルと  $\beta$ -lactamaseに対する安定性を有する新しいセフェム経口剤を見出すことを目的として本研究に着手した。

#### [第1章 リード化合物の創出]

Cephalexin関連薬剤以外で、薬物本体で経口吸収性を示す新しい構造を探索した結果、経口吸収性発現に必須の部分構造であるcarboxymethoxyimino基を7位側鎖に有する7  $\beta$ -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid (以下、A)を見出した。

#### [第2章 7 $\beta$ -[(Z)-2-Carboxymethoxyimino-2-arylacetamido]-3-cephem-4-carbo-

### [xylic acid誘導体の合成]

Aより優れた性質を有する誘導体を得ることを目的として、Aの7位側鎖のaryl基の変換を行った。Aのaryl基である2-amino-4-thiazolyl基と同様にamino基を有する2-amino-5-chloro-4-thiazolyl基、5-amino-1,2,4-thidiazolyl基、4-amino-2-pyrimidinyl基を有する誘導体では抗菌活性は優れていたが、経口吸収性は低かった。一方、amino基を持たないfuranyl基、thiophenyl基、phenyl基を有する誘導体では経口吸収性は優れていたが、抗菌活性の低下が大きかった。従って、Aの2-amino-4-thiazolyl基が最も優れたaryl基であることが明らかとなった。

### [第3章 $7\beta-[Z-2-(2\text{-amino}-4\text{-thiazolyl})-2\text{-carboxymethoxyiminoacetamido]-cephalosporin}$ 誘導体の合成]

Aは3位に置換基を持たない構造であるが、その3位に種々の置換基を導入して抗菌活性と経口吸収性の向上を目指した。3位置換基としてさらにchloro基、methyl基、vinyl基、methoxy基、methylthio基、methoxymethyl基、methylthiomethyl基を有する誘導体を検討した結果、3位にvinyl基を有する誘導体(cefixime)を選択した。

### [第4章 Cefiximeの合成]

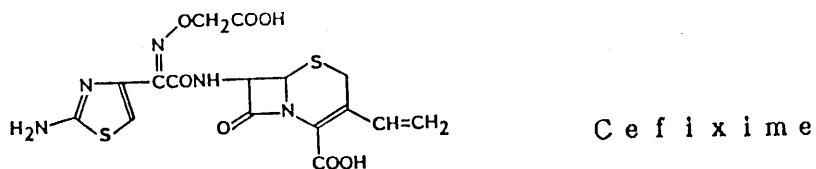
Cefiximeの効率よい合成法を検討するにあたり、以下の事項に着目した。1) 7位amino基の保護基として、acyl基に換わる、より保護脱離の容易な保護基の検討。2) より短い工程での合成法を確立するために醸酵生産物のdeacetylcephalosporin C sodium salt (DCCNa) を原料に用いる検討。3) 7位を保護基でなく[(Z)-2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-tert-butoxycarbonylmethoxyimino] acetic acid(以下、B)でacyl化した誘導体での3位wittig反応の検討。4) Bを用いずにcefiximeの7位側鎖を構築する方法の検討。以上の検討の結果、cefiximeの重要な中間体であるdiphenylmethyl 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride(以下、C)の合成にあたり、salicylaldehydeが緩和な中性条件でamino基と好収率で反応し、また、その脱離は塩酸処理で容易に、かつ好収率で行える7位amino基の保護基であることが明らかとなった。また、種々の工程の短縮方法を検討した結果、DCCNaがCおよびcefiximeの合成原料として有用であることが明らかとなった。さらに、tert-butyl acetoacetateを原料とし、アルカリ条件に不安定なmethyl esterを有する4-chloro-2-methoxycarbonylmethoxyimino-3-oxobutyric acidを短工程で効率良く合成し、これを用いてcefiximeを合成することにも成功した。

### [結論]

1. 7位アミノ基に[(Z)-2-aryl-2-carboxymethoxyimino] acetyl基が結合した側鎖を持ち、3位が無置換のセファロスポリン誘導体が良好な経口吸収性を示すことを見出し、アリル基としては、2-amino-4-thiazolyl基が抗菌活性および経口吸収性双方のバランスから最も優れていることを明らかにした。
2. [(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-carboxymethoxyimino] acetyl基を7位側鎖に持ち3位には立体的に小さな置換基を有するセファロスポリン誘導体が、良好な経口吸収性と優れた抗菌活性を示すことを明らかとした。また、これらのなかから、優れた血中濃度の持続性もあわせもつ

第三世代最初の経口セファロスボリン剤 cefixime を開発候補品として選択した。

3. Cefixime の合成において、salicylaldehyde が 7 位アミノ基の保護基として有用であり、また、deacetylcephalosporin C が合成原料として有用であることを明らかにした。
4. Cefixime の 7 位側鎖の合成法を検討し、tert-butyl acetoacetate を原料とし、アルカリ条件で不安定な基を有する 7 位側鎖の合成法を確立した。



#### 論文の審査結果の要旨

セファロスボリン注射薬に匹敵する抗菌活性に加えて、すぐれた経口吸収性を示す経口セファロスボリンの創製は、臨床の場から強く望まれている。

本論文では、セフェム骨格の 3 位および 7 位の置換基の重要性に着目して、化学構造と抗菌活性相關の視点から詳細な検討を行っている。その結果、抗菌力、抗菌スペクトルとともにすぐれた性質を持つ経口セファロスボリン cefixime の創製に成功している。さらに、cefixime の効率よい実用的合成法を開発して、医薬品合成化学上の成果も顕著である。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。