



Title	カテコール基を有するウレイド $\beta$ -ラクタム化合物の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	大井, 信広
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35843">https://hdl.handle.net/11094/35843</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">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

【12】

氏名・（本籍）	おお 大	い 井	のぶ 信	ひろ 広
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8027	号	
学位授与の日付	昭和63年3月9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	カテコール基を有するウレイドβ-ラクタム化合物の合成と 構造活性相関に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 岩田 宙造			
	(副査)			
	教授 北川 勲      教授 枡井雅一郎      教授 田村 恭光			

論文内容の要旨

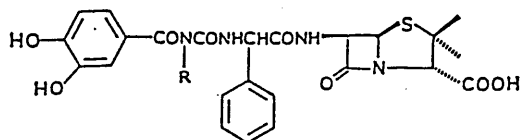
抗生剤開発の進歩はめざましく、特にその中でも細菌に選択毒性の高い、すなわち、ヒトに対する副作用の少ないβ-ラクタム剤は、優れた薬剤が次々と開発されている。cefotaximeで代表される第3世代セフェム剤は、巾広い抗菌力を有し、且つ、β-lactamaseに安定なため、現在、臨床の場で繁用されている。しかし、これらセフェム（CE）剤も万能ではなく、一部の球菌、特にmethicillin耐性ブドウ球菌、腸球菌や緑膿菌およびその他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対し、今一つ十分な抗菌力を有していない。その為、それらの菌による感染症の増加が危惧されている。また、抗緑膿菌ペニシリン（PC）剤の中で、現在臨床で最も広く使用されているpiperacillin（PIPC）も、第3世代CE剤と同様、緑膿菌およびその他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対し、十分な抗菌力を有していない。そこで著者は、それら細菌に対する抗菌力をアップしたPC剤およびCE剤の開発を志向して本研究に着手し、以下に述べるような研究成果を上げることが出来た。

カテコール化合物は、鉄とコンプレックスを形成し、容易に細菌内に取り込まれることが知られていることよりカテコールmoietyを有するβ-ラクタム化合物の合成を行い、それら化合物の抗菌活性を含む薬理学的検討を行った。現在、抗緑膿菌PC剤として知られているPIPC、azlocillin、mezlocillinは、構造的にampicillin（ABPC）のアミノ基にウレイド側鎖を導入したものであることより、カテコール基が、ウレイド結合によってABPCのアミノ基に組み込まれた化合物の合成を行った。このカテコール基を有する新規ウレイドペニシリン誘導体の合成は、三通りの方法で行い、その中でも特に、trimethylsilyl chlorideを3モル当量使用し、アミド基の活性化と水酸基の保護を同時に行うことを特徴とする合成方法により、β-ラクタム開裂物を副生することなく、好収率で目的物を得ることが出来

た。合成されたペニシリン誘導体の抗菌活性を調べ、その構造活性相関について検討した結果、カテコール基を有するウレイドペニシリン化合物に、強い抗緑膿菌活性が認められた。中でも、6-[(R)-2-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-3-methy-1-ureido]-2-phenylacetamido] penicillanic acid (以下、A) は、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し最も優れた抗菌活性を示した。特に、緑膿菌に対する活性は、P I P Cの30～60倍であった。しかし、Aの緑膿菌に対する *in vivo* 効果（感染治療効果）は、*in vitro* 活性から期待されるほど強いものではなかった。

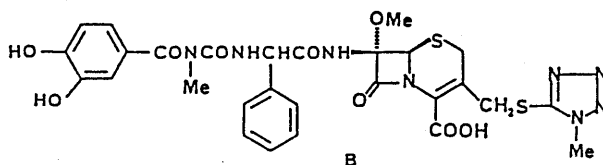
そこで著者は、*in vivo* 効果を改善すべく、更に、容易に変換可能なウレイド窒素上の置換基(R)に着目し、C<sub>2-6</sub>アルキルあるいは置換アルキル基を導入した化合物の合成を行った。水酸基を有するアルキル基の導入には、水酸基をトリメチルシリル基で保護して行った。6-[(R)-2-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-ureido]-2-phenylacetamido] penicillanic acid (AO-1100) については、シリル化剤として、trimethylsilyl chlorideの代わりに dichlorodimethylsilaneを用いることにより、収率を約30%改善することに成功した。合成された化合物の *in vitro* と *in vivo* 活性の相関関係を検討した結果、AO-1100が、*in vitro* では、母化合物であるAに劣るものの、緑膿菌に対する治療効果は約4倍優れ、P I P Cとの比較では16倍優れていることが明らかになった。

一方、一般にカテコール基は、catechol-O-methyltransferase (COMT) によって代謝を受け、容易にカテコール基の水酸基はメトキシ基に変換されることが知られていることより、その側鎖にカテコール基を有しているAO-1100は、COMTによる代謝を受けることが予想された。そこで、著者は、*in vitro* におけるAO-1100の代謝を検討した。その結果、ラットの肝臓COMTによって代謝を受け、その代謝産物が、AO-1100のモノメチル体であることを合成によって確認した。そこで、AO-1100のCOMTに対する安定性を改善すべく、更にドラッグデザインを行い、カテコール核に塩素原子を1個または2個導入することにより、COMTに対する安定性を増すことに成功した。カテコール核に塩素原子を導入した新規ウレイドペニシリンの合成は、モノまたはジクロルカテコールアミド体を出発原料として行った。塩素原子は、酢酸中、水酸基を有する安息香酸化合物に sulfurylchloride を作用させることにより、選択的に水酸基の *ortho* 位のみに導入することが出来た。COMTに対して安定性を増したこれらペニシリン化合物は、*in vivo* 活性において改善が認められた。



A: R=Me

AO-1100: R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH



次に、著者は、カテコール基またはそのアセテート基を有するセファロsporinおよびセファマイシン誘導体を合成し、それらのin vitro抗菌活性を調べた。合成方法は、ウレイドフェニル酢酸またはカルバモイルクロライドとセファロsporinあるいはセファマイシン中間体との反応により行った。合成した化合物の中で、 $7\beta$ -[(R)-2-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-3-methyl-1-ureido]-2-phenylacetamido]- $7\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazole-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (B) は、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示し、その緑膿菌に対するin vitro活性が、現在臨床で使われているcefoperazoneの8~32倍、ceftazidimeの約4倍であることを明らかにした。

### 論文の審査結果の要旨

近年 $\beta$ -ラクタム剤として優れた薬剤が次々と開発されているがいずれもいまだ万能ではなく、特に緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し今一つ十分な抗菌力を有していない。

本論文はカテコール基を有するウレイド $\beta$ -ラクタム化合物を種々合成し、構造と活性との相関を検討し、その結果ペニシリン剤としては6-[(R)-2-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-3-(3-hydroxypropyl)-1-ureido]-2-phenylacetamido] penicillanic acidが緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し優れた治療効果を示すことを見つけた。またセファマイシン剤としては $7\beta$ -[(R)-2-[3-(3,4-dihydroxybenzoyl)-3-methyl-1-ureido]-2-phenylacetamido]- $7\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazole-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acidが同様に優れた活性を有することを見つけた。

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。