



Title	2位に炭素原子が直結した非天然型カルバペネム系抗生物質の合成研究
Author(s)	西, 耕一
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40445
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	にし	こう	いち
博士の専攻分野の名称	博士	(薬学)	
学位記番号	第	12779	号
学位授与年月日	平成9年	1月16日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文名	2位に炭素原子が直結した非天然型カルバペネム系抗生物質の合成研究		
論文審査委員	(主査) 教授 北泰行 (副査) 教授 大森秀信 教授 今西武 教授 岩田宙造		

論文内容の要旨

1976年Merck社の研究陣により放線菌 *Streptomyces cattleya* 代謝産物より単離されたチエナマイシンは、従来のペニシリンやセファロスポリンとは異なった基本骨格を有する全く新しいカルバペネム系抗生物質であり、グラム陽性菌、並びに陰性菌に対して強力かつ幅広い抗菌スペクトルを有している。さらに β -ラクタマーゼに対しても安定で次世代を担う抗生物質として期待された。しかし、このような有用性にもかかわらず、放線菌からの生産量が微量で発酵生産性が悪く、化学的にも不安定で、腎の代謝酵素デヒドロペプチダーゼI (DHP-I) により容易に代謝されてしまうという欠点を有し、チエナマイシン自身は医薬品として開発には至らなかった。以来、より安定な誘導体への探索と共に、化学的な合成法の開発研究が数多くの研究グループにより行われ、1985年Merck社により世界初のカルバペネム系抗生物質イミペネムが上市され、続いてパニペネム、メロペネム、ビアペネム等が開発あるいは開発途上にある。また、著者等の研究所においてもカルバペネム系抗生物質の探索研究が行われた結果、S-4661が創製され、現在開発計画が進行中である。

一般に β -ラクタム系抗生物質は、その優れた抗菌活性と、作用機序に由来する低毒性の故に化学療法剤の中心的地位を占め、これまでに数多くの誘導体が臨床に供せられてきた。しかし、耐性菌の出現に対する改良や、より強力で広範囲にわたる抗菌活性を有するいわゆる“万能薬”とでも言うべき誘導体を求めて、修飾可能な側鎖変換による誘導体の開発研究が絶え間なく続けられている。このような中で、カルバペネム系抗生物質は、従来のセフェム系抗生物質に代表される β -ラクタム系抗生物質より、抗菌力、抗菌スペクトル共に優れ、また β -ラクタマーゼに対する安定性も高い等、極めて魅力的な化合物群であり、その種々の化学修飾による優れた誘導体の探索が求められている。

このような状況の元、カルバペネム系抗生物質の化学修飾による探索研究の結果、1位置換基には β -メチル基が代謝酵素DHP-Iに対する安定性を格段に向上させ、また6位側鎖については、ヒドロキシエチル基が最も優れていることが明かにされた。その後、最近の探索研究は2位側鎖の化学修飾に限定され、しかもその合成研究のほとんどは、チエナマイシンに由来するいわゆる天然型のアルキルチオ側鎖を有する2位に硫黄原子が直結した誘導体に限られている。この天然型アルキルチオ側鎖を有する誘導体の合成は、エノールホスフェートに対するチオールの付加-脱離に

より合成する優れた方法がほぼ確立されている。即ち、目的とするカルバペネム誘導体の2位側鎖相当基であるチオールを調製し、これをエノールホスフェートと反応させると、多様なカルバペネム誘導体を短工程で簡便に合成できる汎用性に富む合成法である。

一方、同じ β -ラクタム系抗生物質であるセフェム系抗生物質の分野では、一般に3位側鎖として炭素原子が直結した置換基が汎用されており、優れた抗菌活性を有する種々の誘導体が数多く開発され臨床に供されている。しかし、カルバペネム系抗生物質研究分野ではアルキル基等、炭素原子が直結した非天然型側鎖を有する誘導体は、ごく単純なアルキル側鎖（アミノエチル基やシクロプロピル基等）や $\text{CH}_2\text{-X-}$ （ $\text{X}=\text{O}, \text{S}, \text{N}$ ）等の限られた例しか報告されておらず、またその合成法も多工程を有し、効率的な合成法は知られていなかった。しかし、このような非天然型カルバペネム誘導体は、カルバペネム骨格に直結する原子を硫黄原子に換えて炭素原子とすることで、天然型カルバペネム誘導体の化学的不安定性の改善が期待できると共に、活性発現部位である β -ラクタム環の反応性の変化に伴う抗菌力や抗菌スペクトルに従来とは異なる特徴を見出せるのではないかと考えた。

そこで著者は、カルバペネム系抗生物質の2位に、硫黄原子に換えてアルキル側鎖、アルケニル側鎖、及び2級炭素などの炭素原子が直結したセフェム系抗生物質とのハイブリッド型カルバペネム誘導体の合成法の開発、並びに各種非天然型カルバペネム誘導体の合成を行い、以下に示す成果を得た。

- 1) アルキルホウ素化合物と、カルバペネム合成の中間体である既知のエノールトリフラートとの、パラジウム触媒存在下でのクロスカップリング反応によるカルバペネム2位へのアルキル側鎖の直接導入法を見出した。また、この反応を用いて2位側鎖硫黄原子を炭素原子に置き換えたカルバアナログの合成を行った。
- 2) オレフィンに直結したスズ原子を用いるStille反応のようなトランスメタレーションを経由するのではなく、オレフィン自体をパラジウム触媒存在下、エノールトリフラートと反応させると容易に高収率でHeck-typeのカップリング反応が進行し、一段階で2位にアルケニル側鎖が直接導入できることを見出した。また、この反応を用いて2位側鎖硫黄原子をアルケニル基に置き換えたアルケニルアナログの合成を行った。
- 3) 先のHeck-typeのクロスカップリング反応、あるいは著者等の研究所で既に大量合成法が見出されている2-ヒドロキシメチル体より得られた鍵中間体2-アリルアルコール体を用いて、2位に3-置換-1-プロペニル側鎖を有するカルバペネム誘導体の合成を行った。これらの誘導体のうち3-ピリジニウム-1-プロペニル誘導体は、グラム陽性菌、陰性菌共に優れた抗菌活性を示した。
- 4) 2-ヒドロキシメチル体より得た2-ビニル体とニトロンとの1,3-双極付加反応により得られたイソキサゾリジニウム誘導体は、グラム陽性菌、陰性菌共に強い抗菌活性を示し、イミペネムと比べて遜色のない優れた活性化合物を見出した。本誘導体は、カルバペネム系抗生物質の問題点の1つである腎の代謝酵素DHP-Iに対する安定性に優れた誘導体であった。

論文審査の結果の要旨

カルバペネム系抗生物質の開発研究はアルキルチオ側鎖を2位に有する誘導体に限られていたのに対し、西君は非天然型側鎖、即ち2位に炭素原子が直結した側鎖を有する誘導体合成並びに抗菌活性について検討した。その結果、エノールトリフラートをパラジウム触媒存在下、アルキルホウ素化合物、あるいはオレフィンと反応させて、カルバペネム類の2位にアルキル側鎖あるいはアルケニル側鎖を導入する効率的な合成法を見出し、これらの反応を用いて既存及び開発中のカルバペネムの2位硫黄原子を炭素原子に変えたカルバアナログの合成法を確立した。

また、この中で、3-ピリジニオ-1-プロペニルおよび2位側鎖としてイソキサゾリジニウム側鎖を有する誘導体がグラム陽性及び陰性菌に強い抗菌活性を示し、特に後者の化合物は臨床薬として用いられているイミペネムと遜色のない優れた活性を有することを見出した。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。