



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | 抗菌薬を目指した新規キノロン誘導体のデザインと合成  |
| Author(s)    | 藤田, 昌宏   |
| Citation     | 大阪大学, 1998, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/41028">https://hdl.handle.net/11094/41028</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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/>

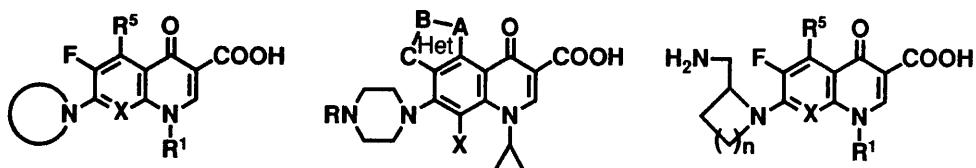
The University of Osaka

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | 藤田 昌宏  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (薬学)  |
| 学位記番号      | 第 13535 号  |
| 学位授与年月日    | 平成 10 年 2 月 18 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      | 抗菌薬を目指した新規キノロン誘導体のデザインと合成                            |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 岩田 宙造<br>(副査)<br>教授 大森 秀信 教授 今西 武 教授 北 泰行 |

### 論文内容の要旨

4-Oxoquinoline-3-carboxylic acid および、そのアザアナログを基本構造とする抗菌活性物質を“キノロン系抗菌薬”，あるいは、単に“キノロン”と総称している。7 位に 1-piperazinyl 基で代表される環状 amino 基を有し、6 位にフッ素原子を持つことを特徴とする，“ニューキノロン”と呼ばれる最近の化合物では、飛躍的に抗菌活性が強まり、また、適応症も全身感染症に拡がり、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質と並ぶ治療薬に成長した。

著者は、7 位に 1-piperazinyl 基を持たせ 6 位にフッ素原子以外の置換基を結合させるアプローチあるいは、6 位にフッ素原子を持たせ 7 位に 1-piperazinyl 基以外の amino 置換基を結合させるアプローチにより強い抗菌活性を示すキノロン誘導体を見出すことにした。



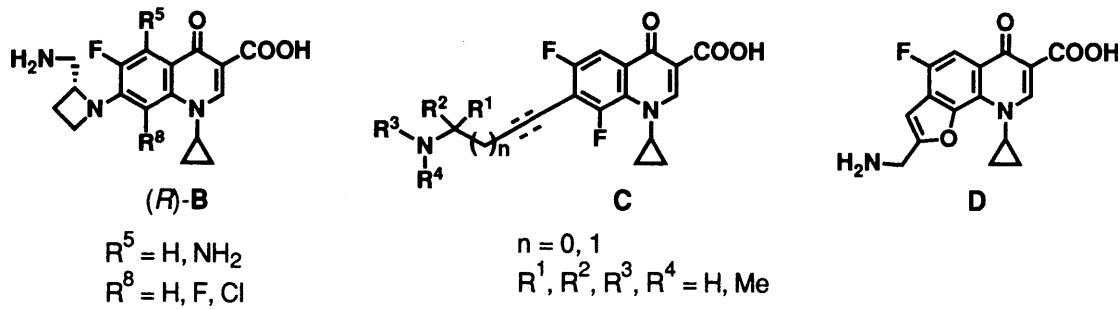
General Structure of  
"New Quinolones"

Het = heterocycle  
 $X = H, F, Cl, OMe$   
 $R = H, Me$

$n = 1, 2, 3$   
 $R^1 = cyclo-Pr, 2,4-difluorophenyl$   
 $R^5 = H, NH_2$   
 $X = C-H, C-F, C-Cl, C-OMe, N$

前者のアプローチの 1 つとして 5 位のフッ素原子を除いた後に 5, 6 位へ五員環複素環を持たせた A のタイプの化合物を合成した。ここで、複素環部が、imidazole, triazole, pyrrole, pyrazole であるものを合成した。最もバランスのよい強い抗菌活性を示した化合物 (A; Het = imidazole, X = F, R = Me) は、sparfloxacin より緑膿菌に対して強い活性を示すものの、黄色ブドウ球菌、大腸菌に対しては 1/4 の活性であった。

次に、後者のアプローチを検討することにした。1-piperazinyl 基は、自由度の高い 2-aminoethylamino 基に 6 員環の環状構造を付与することによりコンホメーションを束縛したものと見ることができる。著者は、2-aminoethylamino 基の 1' 位と 2' 位に環状構造を導入することにより、1-piperazinyl 基の場合とは別のコンホメーションに束縛することを計画し、7 位置換基として、2-aminomethyl-1-azetidinyl ( $n=1$ )、2-aminomethyl-1-pyrrolidinyl ( $n=2$ )、2-aminomethyl-1-piperidinyl ( $n=3$ ) 基を有するキノロン誘導体 (B) を合成した。抗菌活性を検討した結果、7 位の置換基の環サイズが大きくなるほど、活性が弱くなることが分かった。1-azetidinyl 誘導体の母核部分の比較では、quinolone 誘導体は、概ね naphthyridone 誘導体より強い抗菌活性を示した。sparfloxacin と同じ母核 ( $R^1=cyclo-Pr$ ,  $R^5=NH_2$ ,  $X=C-F$ ) を持つ化合物が最も強い抗菌活性を示し、その活性は sparfloxacin と比較して 2 倍以上強いものであった。



2-Aminomethyl-1-azetidinyl 基を 7 位に持つキノロン誘導体 (B;  $n=1$ ) は、1-azetidinyl 基の 2 位に起因するラセミ体の状態で抗菌活性を調べたにもかかわらず、強い抗菌活性を示したため、その光学活性体の抗菌活性にも興味を持った。そこで、光学活性な azetidine 誘導体をジアステレオマー誘導法、不斉補助基を用いた不斉合成法により合成する方法を確立し、これらを原料にして光学活性体な 2-aminomethyl-1-azetidinyl 基を持つキノロン誘導体 (*R*)-, (*S*)-B を合成した。抗菌活性を検討した結果、(*R*)-B の抗菌活性は (*S*)-B よりも遙かに強いものであり、その結果、(*R*)-B はラセミ体の 2 倍の活性を示すことが明らかになった。

次に、2-aminoethylamino 基の 1' 位の窒素原子が、 $\pi$ -軌道性の高い非共有電子対を持っていることを考慮して、それを同様に  $p$ -軌道 ( $\pi$ -軌道) を持つ  $sp$  あるいは  $sp^2$  炭素原子で置き換えた構造を持つ 3-amino-1-propynyl, (*E*)-3-amino-1-propenyl, および (*Z*)-3-amino-1-propenyl 基を 7 位の置換基としてデザインした (C のタイプの化合物)。C の合成の鍵反応となる 7 位の C-C 結合形成は、Pd(0)触媒によるクロスカップリング反応により行った。C の抗菌活性は、sparfloxacin や (*R*)-B を凌ぐものではなかった。

C のうち強い抗菌活性を示した (*E*)-3-amino-1-propenyl キノロン誘導体を基にして、8 位と 7 位側鎖の 2 位を酸素原子を挟んで架橋することにより、7 位側鎖のコンホメーションを束縛した三環性キノロン誘導体 2-aminomethyl-6-oxofuro [3,2-*h*] quinoline D をデザインした。先ず、6,7,8-trifluoroquinolone 誘導体と *tert*-butyl acetoacetate との反応で 7, 8 位に位置選択的に furan 環構築が起こることを見出し、D の合成に利用した。残念ながら、D の抗菌活性は期待したほどのものではなかった。

以上、著者は新規誘導体 A-D のデザイン、合成、構造活性相関の研究を行った結果、7 位の置換基として (*R*)-2-aminomethyl-1-azetidinyl 基を見出すことができた。

これまで、キノロンの 7 位の置換基として 1-piperazinyl 基、次いで 3-amino-1-pyrrolidinyl 基が見出され、その都度、置換基の導入を含めた研究が精力的に行われてきた。それらと全く別のタイプの置換基である (*R*)-2-aminomethyl-1-azetidinyl 基の発見により、キノロンの研究に新たな展開の途が開けるものと考えている。

## 論文審査の結果の要旨

キノロン系抗菌薬は  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と並んで全身感染症の治療薬として今日広く使われている。近年細菌の側に於いて、抗菌薬の開発と共にそれに対抗して耐性菌が出現し臨床上の大きな問題となって来ている。従って新しい薬剤が開発されても常にそれに続く薬剤の研究が必要となっている。

そこで申請者はこれまでのキノロン系化合物を参考に新たな抗菌薬の開発を目的として ciprofloxacin をリード化合物として選び活性発現に必須とされている 4-oxopyridine-3-carboxylic acid 部を除いて以下に示すように色々と修飾を行なった。

①5,6位に複素環を持った一連の化合物、②7位の piperazinyl 基を、構造的に類似した 2-aminomethyl-1-azetidinyl 基に変換した一連の化合物等を合成しその作用を検討した結果、前者では 5-fluoroimidazo[4,5-f]quinolone が最もバランスの良い、かつ強い抗菌活性を示すこと、後者では ciprofloxacin の 7位の piperazinyl 基を (R)-2-aminomethyl-1-azetidinyl 基に、更に 8位に F を導入したものが特に黄色ブドウ球菌、大腸菌に対し強い活性を持つことがわかった。更にこの化合物が光学活性な化合物であることから、不斉合成法も開発した。

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。