

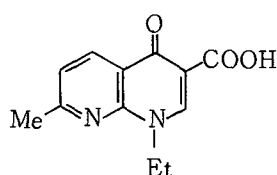
氏名(本籍)	え 江	がわ 川	ひろし 宏
学位の種類	薬	学	博士
学位記番号	薬	第	278号
学位授与年月日	昭和63年 3月10日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		

学位論文題目 含フッ素ピリドンカルボン酸系抗菌薬の合成研究

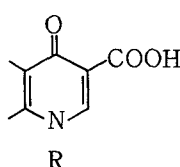
論文審査委員 (主査)  
教授 山中 宏 教授 金子 主税  
教授 鶴藤 丞

## 論文内容要旨

1963年にnalidixic acidがグラム陰性桿菌に有効な経口合成抗菌剤として治療界に登場して以来、nalidixic acidをプロトタイプとした抗菌剤の開発研究が世界各地で活発に進められた。その結果、nalidixic acidを凌ぐ化合物が数多く報告され、その中のいくつかが臨床で使用されるに至った。この系統の薬剤は、化学的に4-ピリドン-3-カルボン酸の部分構造を有することから、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤と分類され、近年 $\beta$ -ラクタム系抗菌剤と共に化学療法剤の大きな柱に成長しつつある。

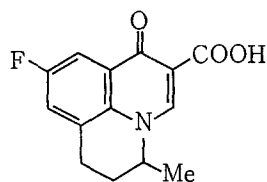


nalidixic acid

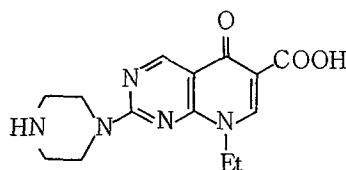


4-pyridone-3-carboxylic acid

Nalidixic acidは、ペニシリン系化合物が無効であるため当時問題となっていた陰性桿菌に活性を示すことから注目を集めた。しかし、その抗菌力は比較的弱く、体内で代謝的に不活性化されやすいという性質を有する。このような欠点を補うべくnalidixic acidの化学修飾の研究が大きくわけて2つの方向に展開されてきた。一方は抗菌力の増強である。この方向の研究の中から見出された化合物で注目すべき物はflumequineである。Flumequineはベンゾキノリジン環の9位（キノリン環の6位に相当する位置）にフルオロ基を有することを特徴とし、グラム陽性、陰性菌に対し、nalidixic acidをはるかに凌ぐ抗菌活性を示す。しかしながら体内動態の面では改善されていない。



flumequine

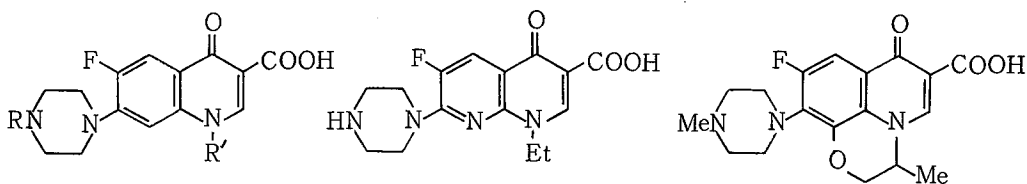


pipemidic acid

もう一方は代謝的安定性の向上を目標とした研究である。この方向の研究から見出されたpipemidic acidは、ピペラジニル基を有することからnalidixic acidやflumequineよりも親水性であり、両性化合物としての性質を有する。このような物性が代謝的安定性だけでなく良好な組織移行性に結びつき、さらに緑膿菌に対しても活性を示すようになった。

Pipemidic acidの発表以後、ピペラジニル基に対する認識が高まり、1978年になってピペラジニル基とフルオロ基をあわせ持つnorfloxacinが発表されて以来、pefloxacin, enoxacin, ofloxacinおよびciprofloxacinが相次いで発表された。これらは共通してフルオロ基とピペラジニル基をあわせ持つ化合物であり、概して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、加えて代謝的に安定で組織移行性が良好である。

中でもenoxacinはpipemidic acidの良好な薬動的な特性をいかし、さらに抗菌力の増強を目的とした研究、即ちpipemidic acidの3位の=N-部位を=CR-(R=H, F, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN)部位に変換した化合物の合成研究から見出された化合物であり、norfloxacinを上回る経口吸収ならびに組織移行性を示す。



R=H, R'=Et : norfloxacin

R=Me, R'=Et : pefloxacin

enoxacin

ofloxacin

R=H, R'=△ : ciprofloxacin

このような背景のもとで、著者は、先に開発したenoxacinを凌駕する新しい4-ピリドン-3-カルボン酸系抗菌薬の開発をめざして探索研究に着手した。近年開発された本系統の化合物は、化学構造上キノリン環や1,8-ナフチリジン環などの母核部分とピペラジニル環のアミン部分から構成されていると考えることができる。著者はenoxacinを基本化合物として、そのアミン部分を変換することにより新しい抗菌薬の探索を行う方針をたてた。Enoxacinの良好な体内動態は、7位のピペラジニル基だけでなく、1,8-ナフチリジン環を母核としていることにも由来しており、このことがnorfloxacinを上回る経口吸収並びに組織移行性を示す理由と思われる。そこで著者は、enoxacinの探索で得た知見から6位をフルオロ基に固定した1-エチル-6-フルオロ-1,8-ナフチリジン環を母核に選択した。以下、次の様な手順で探索研究を開始した。

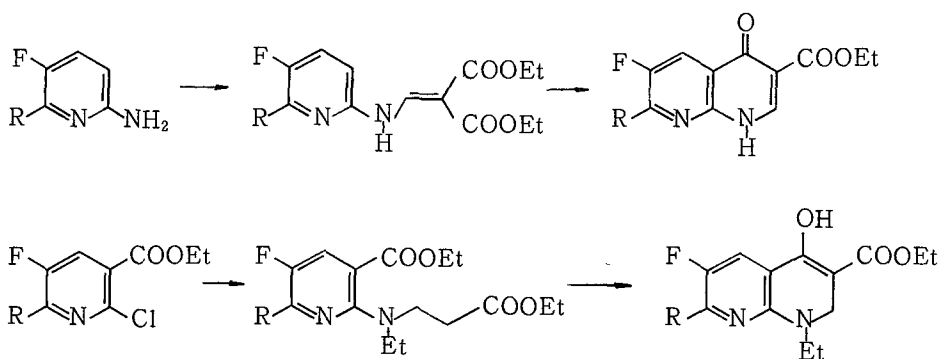
- ① 母核部分である1-エチル-6-フルオロ-1,8-ナフチリジン環の合成法を確立する。
- ② アミン部分をデザインして母核部分に導入し、それらの抗菌活性を検討する。
- ③ そこで見いだされたアミン部分をenoxacin以外の母核にも導入し、それらの抗菌活性を検討する。

研究開始当時、含フッ素1,8-ナフチリジン類の有用な合成法は全く知られていなかった。そこで著者はフルオロ基の導入に重点を置いたenoxacinの新規合成法を開発することにより母核部分

の合成法の確立をめざした。

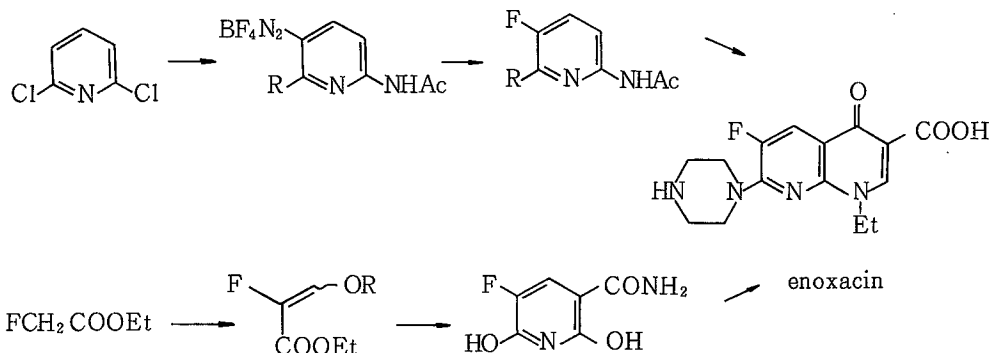
「どの段階で、どのような手法でフルオロ基を導入するか」という方法論的課題に対し、まず、1,8-ナフチリジン環を構築する前、即ち中間体となるピリジン誘導体を合成する段階でフルオロ基の導入を完了しておく方針をたてた。

4-ピリドン-3-カルボン酸部分構造を有する1,8-ナフチリジン環は主に次の2つの方法によって構築される。一方はGould-Jacobs反応の応用である2-ピリジルアミノメチレンマロン酸誘導体の熱閉環反応であり、他方は2位に2-エトキシカルボニルエチルアミノ基を有するニコチン酸誘導体のDieckmann反応類似の閉環反応によるものである。これら2種類の閉環反応を用いて enoxacinの合成を行うとすれば、2-置換-6-アミノ-5-フルオロピリジンおよび6-置換-2-クロロ-5-フルオロニコチン酸エチルをそれぞれ重要な中間体とみなすことができる。そこでまず、これらフルオロピリジン類の合成を行った。

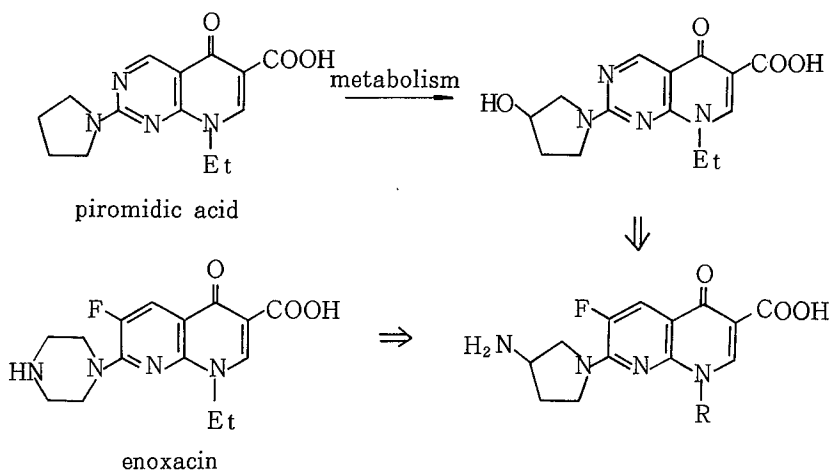


2,6-2置換-3-ピリジンジアゾニウム塩のBalz-Schiemann反応によって目的とするフルオロピリジン類の合成に成功した。一方、あらかじめフッ素原子を有する化合物、即ち含フッ素試薬として ethyl fluoroacetate を出発原料にし、フルオロニコチン酸誘導体を合成した。以上合成したフルオロピリジン類を用いて1,8-ナフチリジン類の構築を行い、次いで enoxacin を合成した。

次にアミン部分の探索を行った。Piromidic acidの主代謝物である3-ヒドロキシピロリジニル体は piromidic acid より水溶性であり、より強い抗菌活性を示す。従ってピロリジン環上の水酸基をアミノ基に変換した3-アミノピロリジニル基はピペラニル基と同じく塩基性部位を持つことになるので、この置換基が抗菌活性にどのような影響をもたらすのか非常に興味深く思われた。そこでまず、 enoxacin の7位のピペラジニル基を3-ヒドロキシピロリジニル基および3-アミノピロリジニル基に変換した化合物を合成した。次にこれらの水酸基やアミノ基にアルキル化やアシル化などの修飾をほどこした。また、ピロリジン環より小さいアゼチジン環、またより大きいピペリジン環に水酸基あるいはアミノ基を有するアミン部分を母核部分に導入したこれらの化合物の



抗菌活性を比較検討した結果、3-アミノピロリジニル基を有する化合物が最もすぐれた抗菌活性を示した。このことから、3-アミノピロリジニル基は抗菌活性の向上に有用な置換基になり得ると考えた。

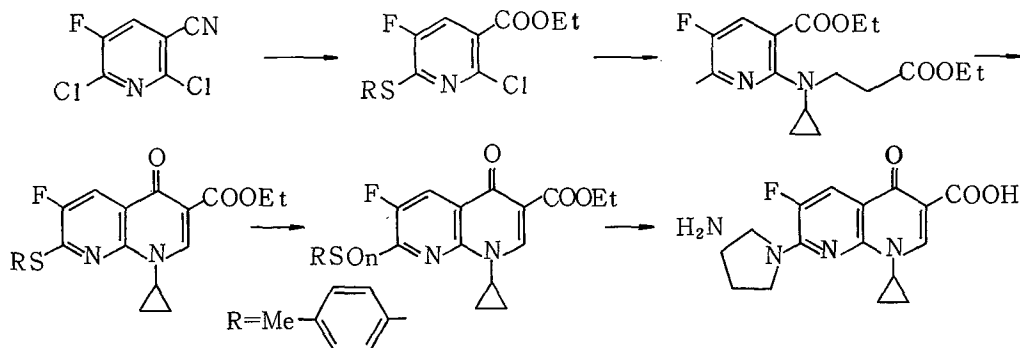


次に新しく見出されたアミン部分である3-アミノピロリジニル基を有する新規誘導体を合成し、それらの抗菌活性を検討するために、まず新規あるいは既存の含フッ素ピリドンカルボン酸系抗菌化合物の母核部分の効率的かつ応用性のある合成法を開発した。その母核部分として、enoxacinの1位をシクロプロピル基に置き換えた1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,8-ナフチリジン環、ciprofloxacinの1-シクロプロピル-6-フルオロキノリン環、およびofloxacinの9-フルオロ-4H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾキサゼン環を選択した。

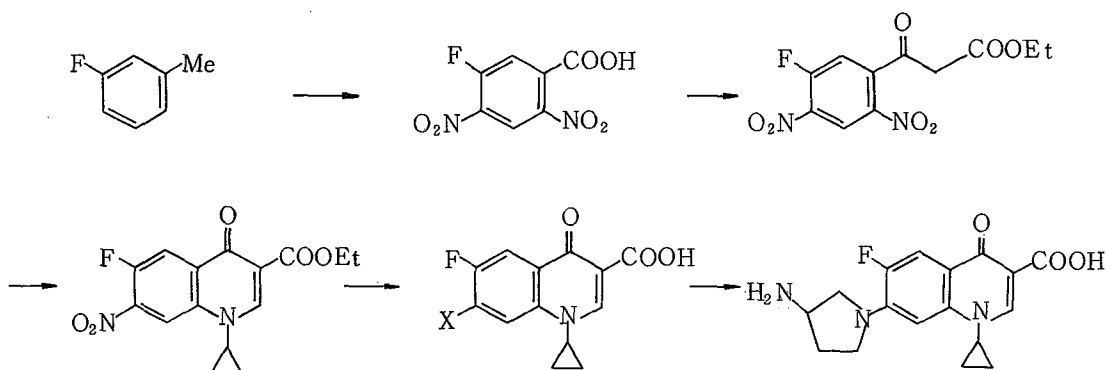
分子内にフルオロ基を有する化合物を合成するということは、フルオロ基の導入のため工程数がふえ、その分だけ収率が低下する。そこで容易に入手可能な有機フッ素化合物を出発原料に用

いて母核部分を構築した。

まずenoxacinの別途合成である5-フルオロニコチン酸誘導体を経由する合成法を応用して、7位に適当な脱離基を有する1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,8-ナフチリジン母核部分を合成した。

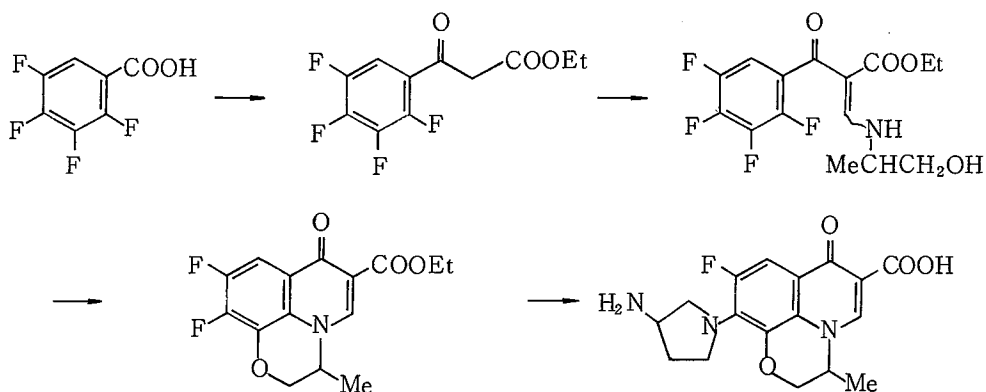


次に、ciprofloxacinの母核部分をm-fluorotolueneから合成した。この合成法の特徴の1つはニトロ基を脱離基としてキノリン環を構築する分子内置換反応である。さらに7位のニトロ基をフッ化カリウムでフルオロ基に置換させる反応も興味ある反応であり、アミン部分の導入に有用な6,7-ジフルオロキノリン類を合成するには好適な方法である。



またofloxacinの母核部分を2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acidから合成した。この合成法の特徴は連続環化反応によってキノリン環とオキサジン環を一挙に構築するところにある。この合成法はofloxacinの光学活性体の合成やオキサジン環上に置換基を有する誘導体の合成に広く応用可能である。

以上の様にして得られた母核部分に3-アミノピロリジニル基を導入し、それらの抗菌活性を検討したところ、1,8-ナフチリジン類では、グラム陽性、グラム陰性いずれの菌に対しても抗菌活



性が増強された。一方キノリン類やピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾキサジン類では、主にグラム陽性菌に対して抗菌活性が増強された。

これまで本系統の化合物のアミン部分はピペラジル基が最良と考えられてきたが、3-アミノピロリジニル基の発見により、さらに有用なアミン部分が見い出れる可能性が示唆された。母核部分の7位は他の位置とは異なり極めて重要な位置と考えられる。ここで得られた知見を基に、今後3-アミノピロリジニル基を基本として、さらに新しいアミンをデザインし、種々の母核部分に導入して構造と活性を比較し、薬動学的および毒性学的検討を加えていけば、そこから新しい抗菌薬が見い出される可能性は高いと考えられる。

## 審査結果の要旨

提出された論文は、近年グラム陰性菌に有効な経口合成抗菌薬として脚光を浴びているピリドンカルボン酸系化合物（以下PCと略す）、更に効力の高い化合物を開発する目的で行われた提出者の研究成果をとりまとめたものである。

最初に検討した課題は、PCの母核を1,8-ナフチリジンに設定した場合、この母核にフッ素を導入する合成法を、どのように解決するかであった。これに対して、これに対して、提出者は次の二つの方法、すなわち(a)アミノピリジン誘導体にSchieman反応を適用すること、(b)フルオロ酢酸から環合成を用いて必要な含フッ素ピリジン誘導体を合成すること、の二方法を採用し、得られた中間体をGould-Jacobs反応により目的物に導く経路を開拓することで解決した、(a),(b)二法とも多置換ピリジン誘導体の化学として、広い一般性を持つ重要な成果であるが、特に後者は大量合成にも採用し得る手法であり、実用上の要求を満たすものである。

次なる課題として、PCの薬効を上昇させるための含窒素置換基の種類に対する検討がとり上げられている。この点については、現在実用に供されているPC系薬物の代謝経路に関する知見を活用して、 $\beta$ -アミノピロリジン側鎖を導入することを着想した。すなわち、前述の手段で合成した6-フルオロ-1,8-ナフチリジンカルボン酸の7位に $\beta$ -アミノピロリジン基を導入したところ、満足し得る抗菌活性が認められた。この着想は美事であり、本研究の根幹となる知見である。

またこの過程で、提出者が得た置換反応に関する種々の結果は、ヘテロ環化学としても興味深いものであり、今後この領域の研究者に広く利用され得る知見である。

更に第3章には、ここまでの研究成果に基づき、フッ素および $\beta$ -アミノピロリジン基を置換基とする三環性PC化合物ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾキサチン-6-カルボン酸に到達し、所期の目的をはほぼ完全に達した研究経過が述べられている。ここで得られた化合物（図-1）は現在実用に供されているPC系化合物と比較して、抗菌性において抜群であり、安全性についても問題はない。而もこの合成研究中に、この三環性母核の一段階閉環法を見出していることは、提出者の化学上の独創性を示すものであり、高く評価される結果である。

なお、最終第4章において、今回合成した一群の化合物の抗菌活性評価の方法とその結果がまとめられているが、方法および検討範囲はいずれも妥当である。

以上、本論文は合成化学の面でも数々の新事実を含んでおり、作用分子設計についても、今後の指針となり得る重要な考え方を示している。従って、薬学領域での博士論文として充分以上の内容を持っているものと判定する。

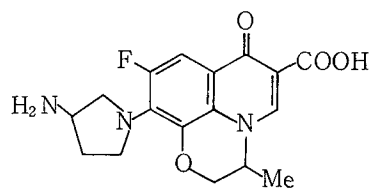


図-1