

審査の結果の要旨

氏名 稲垣 裕章

稲垣裕章は「耐性グラム陽性菌感染症治療薬を指向した新規キノロンカルボン酸誘導体の合成と生物活性評価に関する研究」と題し、以下の研究を行った。

1. 耐性グラム陽性菌感染症治療薬を指向した新規キノロン誘導体のデザインと合成

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 等の多剤耐性グラム陽性菌による細菌感染症が問題となっているが、これらの治療薬として知られるバンコマイシン等の薬剤は、殺菌性の乏しさ、耐性誘導、副作用等の問題を抱えている。一方、キノロン抗菌薬は、従来グラム陰性菌に対して抗菌力が強く主に尿路感染症治療薬として用いられてきたが、殺菌的な作用メカニズムを有し、また、体内動態が良好で、高い安全性を有することから、耐性グラム陽性菌感染症治療薬として好適な資質を有していると言える。そこで、キノロン誘導体の構造変換によって、耐性グラム陽性菌感染症に対して有効かつ安全性の高い治療薬の獲得を試みた。

グラム陽性菌に対して高い抗菌活性を有するキノロン誘導体として、3-(aminomethyl)pyrrolidin-1-yl 基を 7 位に有するキノロン誘導体が知られているが、本誘導体は同時に強い遺伝毒性を示すことが知られている。稲垣は、本誘導体のうち特に抗グラム陽性菌活性が高い 2 つの誘導体：

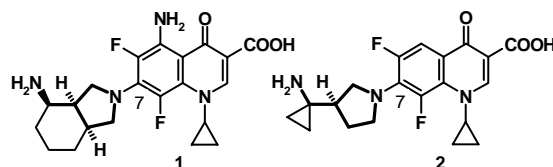
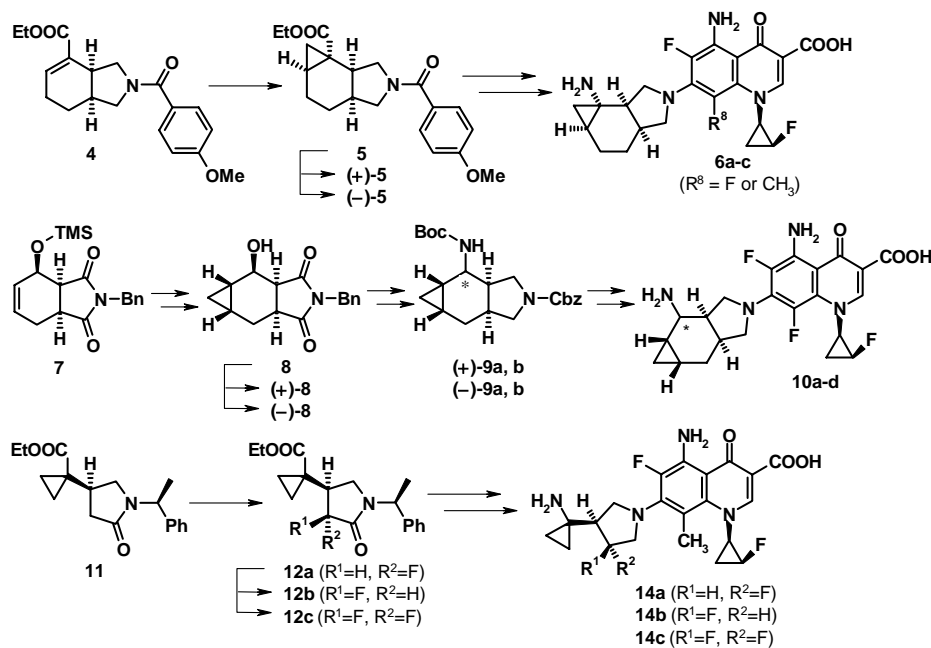


Figure 1

7-(2-amino-8-azabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-キノロン誘導体 1、及び 7-[3-(1-aminocycloprop-1-yl)pyrrolidin-1-yl]-キノロン誘導体 2 (Figure 1) に着目し、これら誘導体の有する高い抗グラム陽性菌活性を維持しつつ遺伝毒性を低減する 2 系統の化合物デザインを行った。すなわち、誘導体 1 に関しては、その 7 位置換基の構造自由度が遺伝毒性発現に関与していることが考えられたため、構造自由度の制限を目的として

シクロプロパン環縮環誘導体 6a-c, 10a-d を、誘導体 2 に関しては、7 位置換基上の 1 級アミノ基近傍へのフッ素原子の導入によって遺伝毒性が低減するという報告を参考に、フッ素原子導入誘導体 14a-c をデザインした (Scheme



Scheme 1

1) 誘導体 6a-c は、 α,β -不飽和エステル誘導体 7 に *S*-メタニドを作用させて得られるトリシクロ誘導体 4 から合成した。誘導体 10a-d は、ビシクロ誘導体 7 にジアゾメタンを作用させて得られるトリシクロ誘導体 8 から合成した。誘導体 14a-c は、光学活性なピロリドン誘導体 11 のフッ素化・異性化等によって得られる 12a-c から合成した。

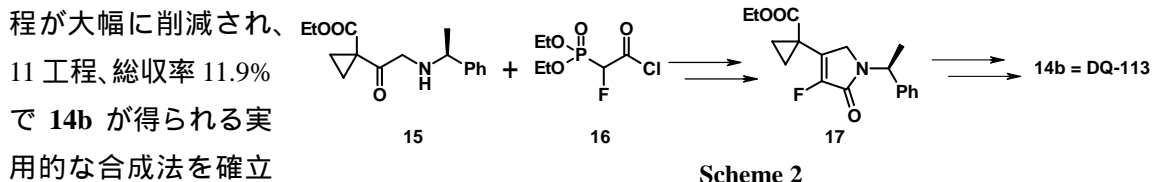
2. 構造・抗菌活性相関ならびに構造・遺伝毒性相関と有望化合物 DQ-113 の発見

合成した化合物のうち 6a, 6c, 10a, 10c, 14a-c は、市販のキノロン薬や他系統の耐性グラム陽性菌感染症治療薬を大きく凌駕する高い抗グラム陽性菌活性を示した。また、これらの化合物はシクロプロパン非縮環化合物やフッ素原子非導入化合物とほぼ同等の抗菌活性を示し、シクロプロパン環の縮環、ならびにフッ素原子の導入は高い抗菌活性を維持することを明らかにした。一方、高活性を示したシクロプロパン縮環化合物 6a, 6c, 10a, 10c は、マウス静脈内単回投与毒性試験においていずれも比較的強い単回投与毒性を示し、マウス末梢血小核毒性試験においてほとんどの化合物が陽性を示したものの、ヒトトポイソメラーゼ II 阻害試験においては 6a, 6c, 10a がシクロプロパン非縮環化合物の 1/3 以下の阻害活性しか示さず、シクロプロパン環の縮環が遺伝毒性を低減する可能性があることを明らかにした。また、フッ素原子導入化合物 14a-c は、マウス末梢血小核試験においていずれも陰性を示し、フッ素原子の導入が遺伝毒性を低減することを明らかにした。マウス静脈内単回投与毒性試験においては、14a > 14c > 14b の順で毒性が減弱し、本毒性が導入したフッ素原子の立体配置によって影響を受けることを明らかにした。

高活性を示し、マウス静脈内単回投与毒性が弱く、遺伝毒性が低減された 14b (= DQ-113) は、臨床分離されたキノロン耐性 MRSA やペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌に対しても市販のキノロン薬や他系統の耐性グラム陽性菌感染症治療薬を凌駕する高い抗菌活性を示すことを明らかにした。

3. 14b (= DQ-113) の実用的合成法の発見

高コスト・煩雑・多工程 (16 工程)・低収率 (0.6%) であった 14b の初期合成法の工業化に向けた改良研究を行い、Reformatsky 反応法の後に分子内 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応法を見出した (Scheme 2)。すなわち、アミン成分 15 と酸成分 16 とを縮合し、得られたケトリン酸エステル誘導体を分子内 HWE 反応に処すことにより 17 を短工程で得、さらに、7 位置換基導入反応を *N*-methylpiperidine 存在下 75 °C にて 7 日間行う方法である。本法によって、高価なフッ素化剤の使用、低温下における強塩基の使用が回避されるとともに、異性体分離工程が大幅に削減され、



以上の業績は、薬学分野における医薬品化学の進歩に有意に貢献するものであり、博士 (薬学) の授与に値するものと考えられる。