

ペネム誘導体の薬物設計と開発

田中里枝*

要約：ペネムは、Woodwardによって設計された β -ラクタム化合物である。放線菌から単離されたカルバペネムの知見をもとに、その構造の修飾が行なわれ、ペネムは優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有する、 β -ラクタマーゼに対して安定な抗菌剤の候補化合物となった。1つの化合物が医薬品として実用化されるには、多方面にわたる膨大な研究がなされる。本総説では、その中で、著者らがコンピューター解析による薬物設計を行なってフロペネムを創製したこと、次にその開発過程でペネム環に起こる光異性化反応を発見したこと、さらにその反応を利用して次世代のペネム抗菌剤の設計に取り組んだことを述べる。あわせて、著者らがペネムの探索研究の開始に至った経緯や、ペネム・カルバペネムの領域における有機合成分野の進歩にふれる。

索引用語：ペネム；カルバペネム； β -ラクタム；アセトキシアゼチジノン；抗菌剤；薬物設計；構造活性相関；光異性化反応；ペニシリン結合蛋白（文 39）

Drug Design and Development of Penem Derivatives

RIE TANAKA

Abstract : Penem, an unnatural β -lactam designed by Woodward, possesses both broad antibacterial spectra and stability towards various β -lactamases based on the structure-activity relationship of a bacterial metabolite, carbapenem. Development of a single pharmaceutical drug is a laborious process and this review describes one such example. Fropenem, a computationally designed antibacterial agent, was synthesized and its photoisomerization reaction on the penem skeleton was studied. Based on its photochemical properties, second generation penems were derived from the original design. Our progress in the area of antibacterial agents and the synthesis of penem and carbapenem are also described.

Key phrases : penem; carbapenem; β -lactam; acetoxyazetidione; antibacterial agent; drug design; structure-activity relation ship; photoisomerization; penicillin binding protein; PBP (Ref 39)

製薬会社の有機合成部門では、活性物質の探索研究に始まり、中、大量合成法確立のための製法検討や工業的製法の確立、かたや、アイソトープラベル体の合成や予想代謝物等の関連物質の合成、また、化学的分解物の同定等、様々な役割を担っている。その多彩な役割は組織的に分担される場合や、最初の探索研究に携わったチームが中心となって遂行される場合等がある。著者の場合は後者であって、 β -ラクタム系抗生物質、ペネムの探索研究の開始直後からこのプロジェクトに参加し、幸運にも医薬品の開発における有機合成部門の一連の役割を経

サントリー株式会社生物医学研究所

大阪府三島郡島本町若山台1-1-1

Suntory Institute for Biomedical Research,

1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,

Mishima-gun, Osaka 618

* 本総説は岐阜薬科大学博士論文（乙第209号）の内容を中心にまとめたものである。

験することができた。精力的な探索研究の結果として見いだされた化合物、フロペネムは、経口抗菌剤として臨床試験で良好な成績を示し、現在承認申請の段階に入っている。

有機合成により新薬を創製しようという立場にとって、まず、適切な目標化合物の設定が重要である。その設定は、その分野における市場性を考慮するのは当然であるが、設定に即しかつチームの人数、構成に合致し、自分たちの持つ技術的な特徴を考慮して、適切な戦略を立てる必要がある。例えば、誰もが容易に考え実現する手法が明確なものであるならば、少数のグループで取り組むよりも大規模に人的資源的な投資を行なって、短期に成果を得る方法が賢明である。

1980年代の初めに、著者らが会社によって命じられたターゲット分野は抗菌剤であった。この分野では多数の薬剤が既に使用されているけれども、抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大や耐性菌に対する有効性等を目的に、新しい抗菌剤の開発研究が活発に行なわれていた。抗菌剤の広範な使用は新たな耐性菌を産み出すので、薬剤と細菌の競争には終わりが無い。

目標化合物の設定するにあたって、新規な構造の化合物は日常的なスクリーニングを通して発見される場合が多い。しかしながら、抗菌分野に取り組んだ当時、そのようなスクリーニング系とそのための化合物バンク等の資源を有していなかった。そのため、既存の骨格をリード化合物として選択し、その合成展開を行なうことになった。

抗菌剤の有用性を考える上で、最も重要な点はいかにその化合物が選択毒性を持っているかである。抗菌剤の作用標的が細胞特異的であり、その作用標的が細菌にとって普遍的で生存に必須であれば、宿主の安全性の面からまた細菌に対する効果の面からも有用である。選択毒性の観点から特異性に優れる細胞壁合成障害を選び、有機合成の技術を基盤に化合物の展開が可能であるという点から化合物の基本骨格として β -ラクタムを選択した。ペニシリンやセファロスポリンでは、天然から大量かつ安価に得られる6-APA (6-アミノペニシラン酸) や7-ACA (7-アミノセファロスポラン酸) という優れた合成中間体が存在した。この場合、単に中間体をアシル化すれば最終化合物が得られることになるが、これは誰でもが容易に実施できるので、その分野はあっという間に開拓し尽くされてしまうであろう。

1980年代の初頭、 β -ラクタム抗菌剤の分野では、カルバペネムやペネムの優れた抗菌力と広い抗菌スペクトルが話題となっていた。カルバペネムはメルク社のグループによって放線菌の二次代謝物として単離され、その後メルク社での開発が先行していた。一方、ペネムは非天然型であるので、シェーリング社をはじめとした製薬会社は活性の高い化合物を探索するとともに、その合成法の研究にしのぎを削る状態であった。カルバペネムやペネムは活性に重要な三つの不斉中心を持ち、歪みのかかった母骨格の構造によって反応性の高い β -ラクタムカルボニルを有する。その合成法の開発は、立体制御を含んだ難しい課題であり、世界中の有機合成化学者の注目を集めていた。このような状況においては、優れた研究陣を有する大きな製薬会社であっても、多数のペネム誘導体を効率良く合成することは難しく、工業的な製法の確立は長期にわたると推測された。そのため、著者らのような医薬品開発の経験がなくそして少人数のチーム (3~5人) であっても、創造力を駆使した適切な戦略を立てれば競合する会社に対抗できると考え、ペネムをリード化合物として選択した。

本総説では著者らの多岐にわたる探索・開発研究のうち、コンピューターによる解析を用いたペネム誘導体のデザインと、ペネム環上の反応の発見に基づく新しいタイプのペネム誘導体の創製を中心に述べる。

1. ペネム化合物について

β -ラクタム抗生物質は、ペニシリンの発見に始まり、その優れた抗菌力と低毒性により広く臨床使用されている。ペネム (1) は、1975年、Woodwardらによってペニシリン (2) とセファロスポリン (3) の構造を融合するという概念をもとにデザインされた非天然型の β -ラクタム化合物である。¹ 初期の化合物は化学的安定性に問題があり、弱い抗菌活性を示すものの十分な生物活性は得られなかった。

一方、1976年、メルク社のChristensenらは放線菌からチエナマイシンを発見した。² この化合物はペネム骨格の1位の硫黄原子が炭素原子に置換されたもの (カルバペネムと称する) で、6位にヒドロキシエチル基を有することを特徴としている。チエナマイシンは優れた抗菌活性を示すが、化合物内に存在するアミノ基によって自己分解する化学的不安定性と、腎に存在するデヒドロペプチダーゼ (DHP-I) によって分解される生物学的不安定性の問題があり、DHP-Iによる分解物が比較的強い腎毒性を示した。そのため、最初のカルバペネム系抗菌剤として開発されたイミペネムは、アミノ基をアミノ基に修飾し化学的安定性を増加させ、さらにDHP-Iの阻害剤であるシラスタチン³との合剤として用いられている。

チエナマイシンの構造をもとに、ペネムの6位にヒドロキシエチル基を導入すると、化学的安定性が改善され、さらにカルバペネムに劣らない抗菌活性を示すようになることが見出された。腎毒性はカルバペネムに比較して低いものであった。近年、ペネム誘導体は、グラム陽性菌やグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、種々の菌が産生する β -ラクタマーゼに対して安定な抗菌剤⁴として関心を集めている。⁵

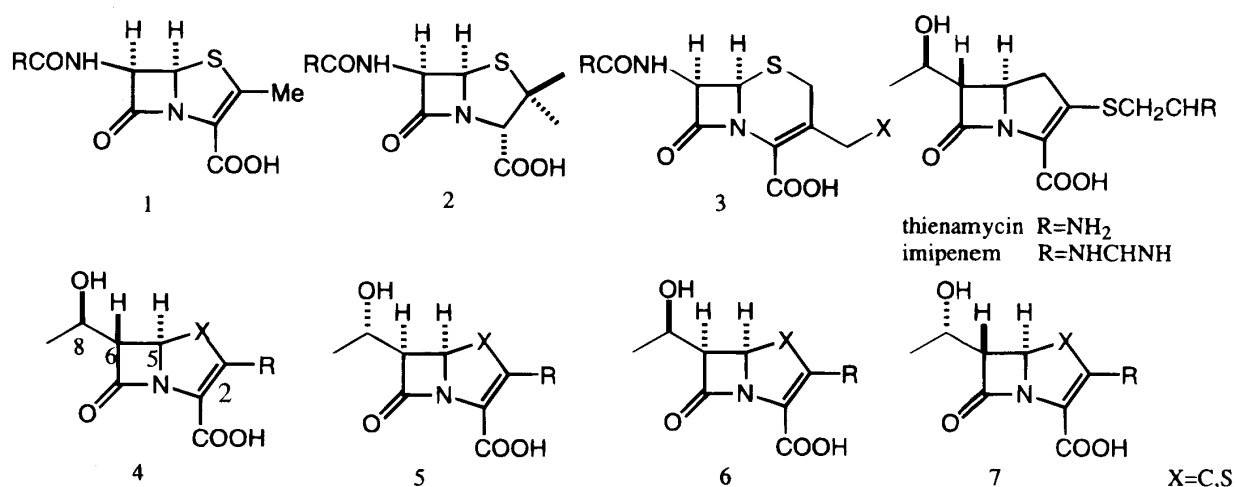


Fig. 1

ペニシリン等と同様に5位がR配置であることが活性発現に必須であり、6位側鎖について種々の検討の結果、チエナマイシン型の1-ヒドロキシエチル基が化学的安定性及び活性の観点から優れた側鎖と判断され、Fig.1に示した4種の異性体の活性は化合物4、化合物5、化合物6及び化合物7の順であることが判明した。⁶ 以後、ペネム誘導体の探索研究では2位側鎖の誘導体の展開が中心となった。チエナマイシンがアミノエチルチオ基を有強い抗菌活性を示したことから、特に1'位が硫黄原子で置換された誘導体が多数合成されている。

2. フロペネムの創製

2位側鎖にエチルチオ基を持つペネム誘導体 (SCH29482)は、生体内で代謝されエチルメルカプタンを生成する等のため、シェーリング社はその開発を断念している。^{4c} 著者らはこのような代謝を避けるため、⁷ 硫黄原子

に代わる原子を持つ誘導体の設計を計画した。単純なアルキル基を導入した場合でもグラム陽性菌には強い活性を示し、グラム陰性菌には中程度の活性を示すことが報告されている。⁸ そこで、1'位は炭素に固定し、2'位以下に何らかの官能基を導入することによって活性の増強を期待し、2位側鎖を展開することにした。(Fig. 2) 研究当初、ペネムやカルバペネムの有用な合成中間体⁹は市販品として入手不可能であり、その簡便でかつ安価な合成方法の報告は数少なかった。このような状況下、原料合成及び開発候補化合物の工程研究における困難さが予想されたため、2位側鎖はできるだけ単純な構造ものを設計することにした。2位側鎖導入時またはその後の反応において比較的困難なく、最終物であるペネムカルボン酸又はその塩に誘導するため、炭素原子以外にはできれば酸素原子を主として他の原子種はなるべく用いないことにした。不斉を導入することは、単純な構造の中にも多様性を持たせ、また構造活性相関によって分子設計を実施するために有用だと考えた。

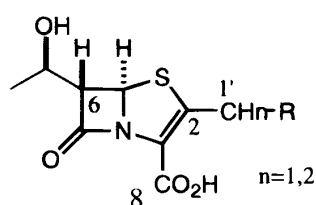
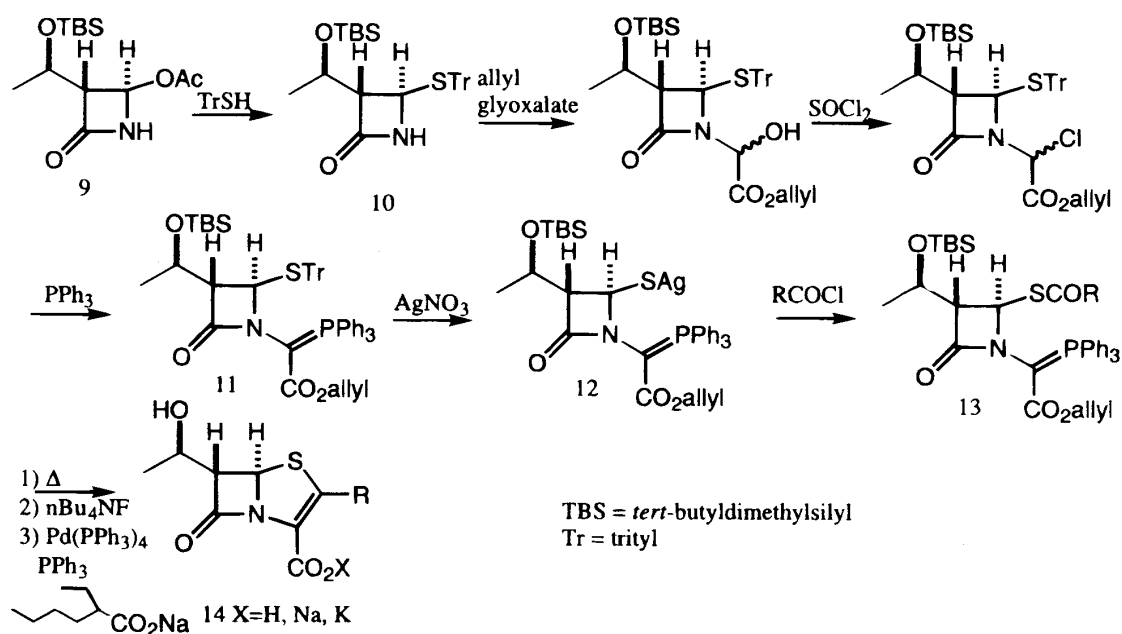


Fig.2

2-1. ペネム誘導体の合成

ペネム環の構築にはホスホラン (13) の分子内Wittig反応¹⁰等多数が報告されている。Scheme 1に示した方法ではアセトキシアゼチジノン (9) をトリチルアゼチジノン (10)¹¹に変換し、ついで3段階でホスホラン (11) に



Scheme 1

した後、硝酸銀で銀メルカプチド (12) とし、2位側鎖部分に対応する酸塩化物と反応させホスホラン (13) へと誘導する。そして化合物13を分子内Wittig開環反応によりペネムとし、最後にアルコールやカルボン酸の保護基の脱保護を行ない、目的のペネム化合物 (14) とする。¹² この方法は最終目的物に近い銀メルカプチド (12) を

共通中間体とし、2位側鎖部分を合成の容易な酸塩化物として導入することができるので、種々のサンプル合成に適している。

2-2. ペネム誘導体の構造活性相関

Table1に合成した化合物の代表例についてそれらの抗菌力を示す。¹³ 直鎖状の2位側鎖をもつものの中で、2'位が硫黄原子(化合物14b)よりも酸素原子の方(化合物14a)が優れた活性を示したので、2'位は酸素原子に固定して展開することにした。一般に生体内の高分子はそのリガンドの結合部位において不斉的環境下であり、リガンドの不斉部位を選択することはよく知られている。もし2位側鎖上に不斉炭素を導入すれば、いずれか一方の異性体が認識され、異性体間の活性にも差がでるものと期待される。まず1'位にメチル基を導入してその活性を見た。その結果、1'位が分岐した場合(化合物14d(14e), 14g, 14h))は、無置換の場合(化合物14c, 14f))に比べて活性が激減することが明らかになった。そこで1'位が無置換の場合と分岐した場合の構造の差が抗菌活性に反映すると仮定し、その構造についてコンピューター解析を行なった。

Table 1 *In Vitro* Antibacterial Activity (Minimum Inhibitory Concentration, $\mu\text{g}/\text{mL}$) of Penem Derivatives

Organism	Compounds No.							
	14a	14b	14c	14d(14e)	14f	14g	14h	14i
<i>S. a.</i> ^{a)}	0.2	0.1	0.1	0.78	0.39	3.13	3.13	0.05
<i>B. s.</i> ^{b)}	0.2	0.2	0.1	0.39	0.78	3.13	3.13	<0.025
<i>E. c.</i> ^{c)}	6.25	25	0.78	25	6.25	>50	50	0.78

Organism	Compounds No.						
	14j	14k	14l	14m	14n	14o	14p
<i>S. a.</i> ^{a)}	0.05	0.1	0.2	0.1	0.1	12.5	1.56
<i>B. s.</i> ^{b)}	0.2	0.1	0.2	0.05	0.39	0.39	0.78
<i>E. c.</i> ^{c)}	6.25	1.56	3.13	6.25	>50	3.13	12.5

Medium: Heart infusion agar, inoculum size: 10^6 cfu

a) *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 b) *Bacillus subtilis* ATCC 6633 c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2 d) *Klebsiella pneumoniae* PCI 602 e) *Serratia marcescens* IAM 1136 f) *Enterobacter cloacae* 963 g) *Proteus vulgaris* GN 7919 h) *Pseudomonas aeruginosa* No.12

ペネムがその標的蛋白(ペニシリン結合蛋白, PBPと略)に作用する場合に、2'位の側鎖はある特定の配座(この配座を活性配座と呼ぶ)でPBPに結合すると仮定した。無置換の化合物はこの活性配座をとることができるのでPBPに強く結合し、その結果高い抗菌活性を示すと考えた。それに対して、1'位にメチル基を導入することにより活性配座を取りえなくなったため、化合物(14d及び14e)は無置換の化合物(14c)に比べ活性が低下し

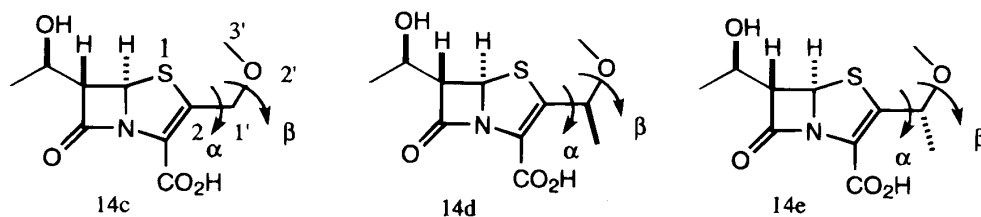
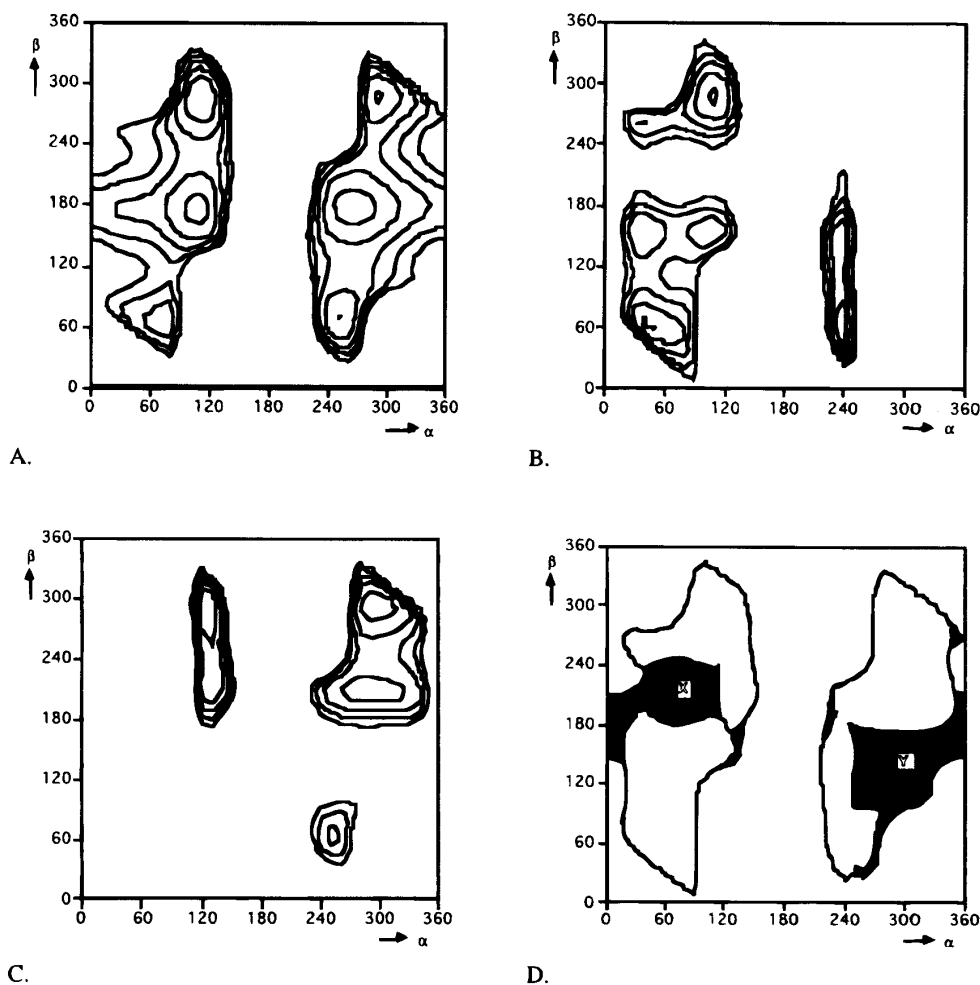


Fig. 3

Fig. 4 Energy Maps of Penem Derivatives at C-2. (A) compound **14c** (B) compound **14d** (C) compound **14e** (D) A-(B+C).

たとえられる。そこで、MM2⁺を用いて側鎖の配座を変化させてその時の配座エネルギーを計算し、無置換とメチル置換体の取りうる配座領域の違いについて検討した。

化合物 (**14c**) (2位メトキシメチル), 及びその1'位メチル化体 (**14d**及び**14e**) について, Fig. 3のように1-2-1'-2'位, 2-1'-2'-3'位のtorsion angleを各々 α , β とした。1,2,1',2',3'位が同一平面上にあり, Fig. 3に示した配座を取るとき, α , β が各々0度であるとした。そしてFig. 4では横軸に α , 縦軸に β を取り, それぞれのtorsion angleの配座エネルギーの計算結果をプロットした。最低エネルギー値を基準にして, それから5kcal/mol以内を0.5kcal/mol間隔で表示し, 最低エネルギー値は等高線の頂点に位置する。

図Aに比べ図Bや図Cではメチル基の導入により取りうる配座が大きく制限されている。ここで, 活性配座は活

性な化合物 (**14c**) のとるエネルギー領域から、活性の無い化合物 (**14d** 及び **14e**) がとるエネルギー領域を差し引いたものと考えられる。つまり、活性配座は図Aの領域から図B及び図Cの領域を引いた図Dに示されるエネルギー領域に存在すると考えられる。これに相当する領域は2つあり、1つは $\alpha=0\sim 120$ 度, $\beta=180\sim 240$ 度 (X領域) で、もう1つは $\alpha=240\sim 360$ 度, $\beta=120\sim 200$ 度 (Y領域) であった。

この結果をもとに、活性配座が存在すると考えられるそれぞれの領域の中から、その領域においてエネルギーが低い代表的な配座を抽出し薬物設計を試みた。2つの領域 (X領域, Y領域) から、それぞれ $\alpha=0$ 度, $\beta=240$ 度 及び $\alpha=0$ 度, $\beta=120$ 度の配座 (A, B) が選び、この配座を積極的に固定する方法としてそれぞれの配座を環状にすることを考えた。(Fig.5) X, Y領域 (Fig.5-A,B) に対応してテトラヒドロフリル基とテトラヒドロピラニル基をデザインした。同様の方法で化合物 (**14k**, **14l**, **14o**, **14p**) をデザインした。

Table 1の抗菌力試験の結果では、X領域に対応するグループ (**14i**, **14m**) が強い活性を示し、Y領域に対応する化合物群 (**14j**, **14n**) の活性が劣ることを示している。この結果から、活性配座が存在すると考えられた領域のうち、X領域が真の活性配座を含むことが明らかとなった。

活性の強い化合物群の存在しうる配座領域から活性の弱い化合物の配座領域を差し引くことによって活性配座領域を見いだすアプローチによって、2位側鎖の新しい構造をデザインすることができた。以上の様な2位側鎖の構造活性相関の検討によって得られた化合物のうち、特に、2位に(R)-テトラヒドロ-2-フリル基¹⁵を持つ化合

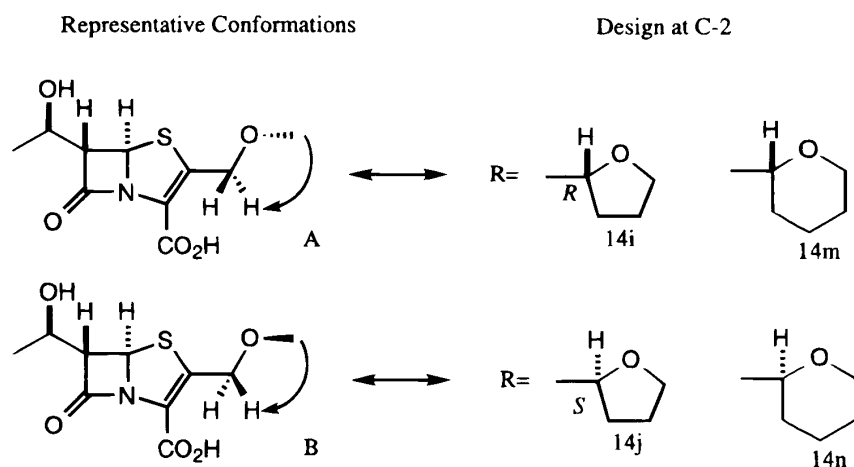


Fig. 5 Designs of Penem Derivatives at C-2

物 (**14i**) の抗菌活性が優れており、そのナトリウム塩であるフロペネムナトリウム¹⁶は開発候補物質となるプロフィールを有していた。¹⁷ (Fig.6)

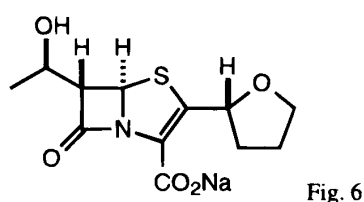
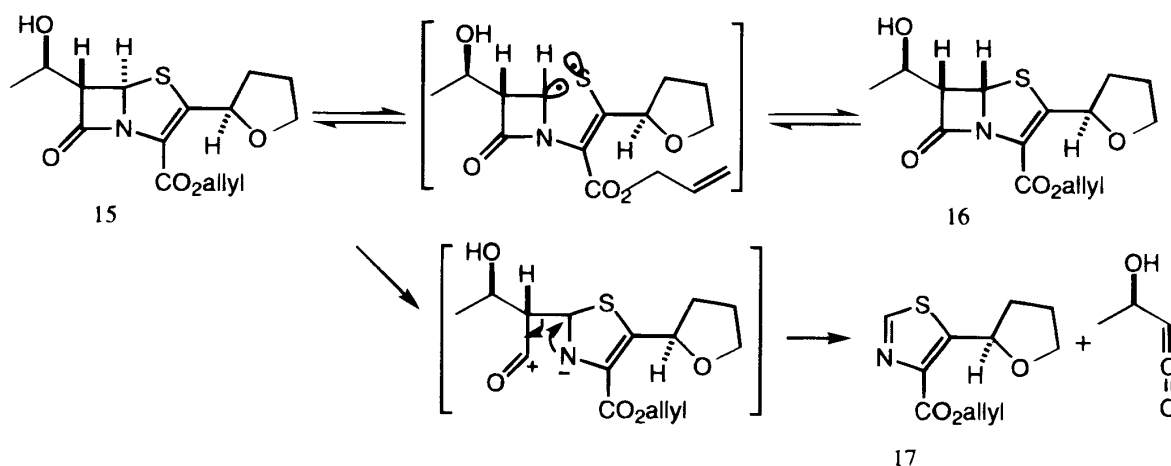


Fig. 6

3. 光異性化反応

フロペネムの開発における提携先の日本曹達のグループによって、トランスであるペネム誘導体 (15) 等の溶液に太陽光があたると、その類縁体が生成することが報告された。¹⁸ 太陽光の代わりにパイレックスフィルターを通した高圧水銀ランプで室温で50分間、化合物 (15) の酢酸エチル溶液 (2mmol dm^{-3}) に光照射すると、シス型ペネム (16) とトランス体 (15) 及びペネムが分解したチアゾール誘導体 (17) が11:3:1の割合で得られた。シス体 (16) の単離収率は67%であった。反応は平衡反応で、反応速度は光源の強度に比例し、また反応濃度が薄いほど速やかに反応が進行した。反応時間の延長に伴って、チアゾール体 (17) の生成が増加し、最終的にはチアゾール体のみに変換された。光異性化反応は、2位や6位の置換基が異なっても起こり、水中でも進行した。¹⁹



Scheme 2

単環の β -ラクタム (18) ではそのCDスペクトルにおいて、カルボニルの結合方向に存在する4位の置換基の効果が3位置換基の影響よりも大きい。²⁰ また、ペニシリン類 (2) やクラブラン酸類 (19) の場合でもそのCDスペクトルは5位の立体配置によって大きく影響を受け、5位がR配置の場合はpositive Cotton効果、S配置は反対にnegative Cotton効果を示すことが報告されている。²¹ 光異性化で生成したシス体が300nm付近でトランス体と正反対のCotton効果を示し、ペネムについてもペニシリン類と同様のスペクトルパターンが見いだされた。¹⁹

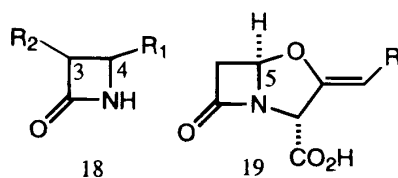


Fig. 7

光異性化反応はS(1)-C(5)結合の開裂によってチアゾリン環の開環及び再閉環によって起こると考えられる。チアゾールやケテン誘導体はC(5)-C(6)とN(4)-C(7)における[2+2]のfragmentationを経由して生成し、この[2+2]fragmentationの逆反応によってペネム骨格に再び戻ることはない。ペネムやカルバペネムでは β -ラクタム環がパッカーした構造²²をとっているために、5,6-トランス型ペネムのヒドロキシエチル基はpseudoaxialの配座とな

るが、5,6-シス型ペネムではpseudoequatorialの配座となる。(Fig.8) もしpseudoaxialなS(1)-C(5)結合が切断されたなら、生成した単環の β -ラクタム環 (20) は、より安定な1,3-dipseudoequatorialな構造 (21) に変化すると予想される。²³ 光異性化反応で熱力学的に不安定なシス体が優先するのは、ビラジカル中間体の状態で、ヒドロキシエチル基がpseudoequatorialである配座をとりやすいからだと考えられる。

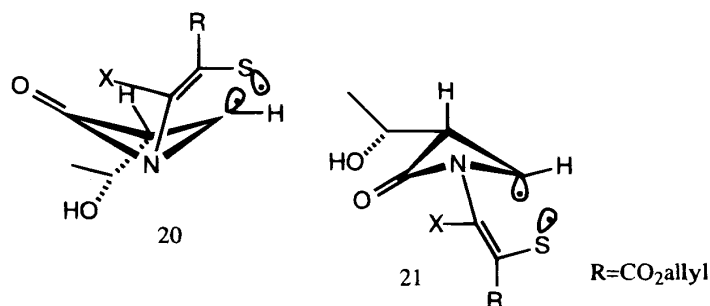


Fig. 8 Proposed Biradical Intermediates

4. シスペネムへの展開

フロペネムに続くペネム系抗菌剤を探索するにあたって、2位側鎖の展開だけでは特徴的な抗菌活性を持つ化合物を見いだすことは難しいと考えた。フロペネムの研究を開始したころとは異なり、共通中間体の効率的な合成法が開発され、それが市販品として入手できるようになっていたし、カルバペネム、ペネムの2位側鎖について精力的な研究が行なわれており、その数は膨大であった。一方、6位側鎖は初期の構造活性相関に基づき、ヒドロキシエチル基に固定されていた。これは6位側鎖の導入が全合成段階の初期に存在することも一因となっている。そこで、初心に戻り、立体配置の検討を含めて6位側鎖に注目することにした。先に述べた光異性化反応を利用すれば、トランス体のペネムに比較して合成の難しいシスペネムを容易に合成でき、これが特徴のある抗菌スペクトルを示す β -ラクタムの一つになりうるのではないかと予想した。²⁴

ペネム誘導体とその標的蛋白であるPBPとの複合体のモデリングを利用し、6位側鎖に注目して新しくデザインしたペネム誘導体がPBPと親和性を示すかどうか確かめることにした。PBPはアミノ酸配列しか明らかでないので、²⁵ その立体構造は β -ラクタマーゼのX線結晶解析データを基にした。 β -ラクタマーゼとPBPのアミノ酸の類似性の対応付けを行ない、そして β -ラクタマーゼの対応する残基をPBPのそれに置き換え立体構造を構築した。²⁶

新しい6位側鎖のデザインでは、側鎖上の酸素原子は標的蛋白のアミノ酸残基と相互作用するために必要と考え、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、テトラヒドロ-2-フリル基及びそれらのメチルエーテル化体を選び、6位側鎖の不斉についても考慮した。なお、2位側鎖はR-テトラヒドロ-2-フリル基に固定した (Fig. 9)。

モデリングしたPBPに対してFig.9に示したペネム誘導体を挿入し、それぞれがどのように相互作用するかを調べ、ディスタンスジオメトリープログラムDGEOM²⁷で複合体の作りやすさを検討した。²⁸ その結果、トランス体では6位側鎖の嵩高さを大きくしたりまた立体配置を反転させたりすると相互作用できる配座が無くなるが、シス体では側鎖の嵩高さの変化が大きくは影響してないことがわかった。Fig. 10にペネム誘導体とPBPの複合体模式図を示した。トランス体では6位側鎖は標的蛋白の内部に向いており、フロペネムのR-ヒドロキシエチル基の大きさですでに隙間無くフィットしている。これより嵩高い置換基ではPBPの残基とぶつかりを生じる。シス体では6位側鎖がPBPの分子表面を向いており大きな置換基を6位に導入しても、反応中心と β -ラクタム環の関係を

壊さない。すなわち、シス体では6位に種々の置換基を導入しやすく、幅広いデザインができる可能性を示している。これらの結果を根拠に実際にシスペネム誘導体の合成を開始した。

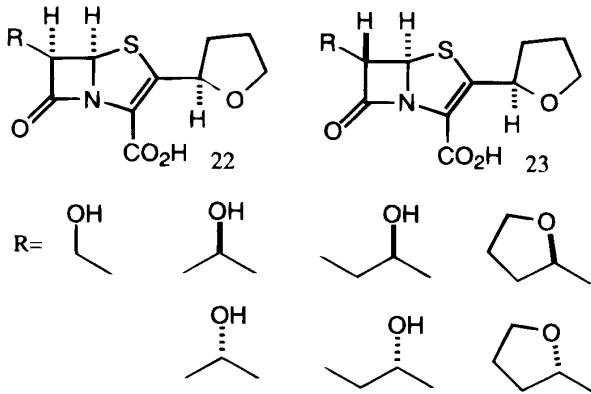


Fig. 9 Designs of Penem Derivatives at C-6

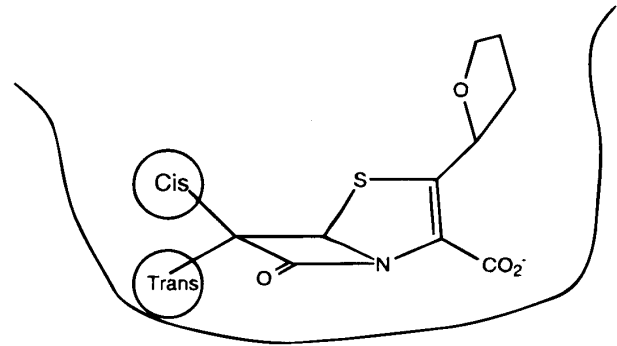


Fig. 10 Image of Penem-PBP Complex

4.1 シスペネムの合成

天然由来のカルペチマイシン²⁹のようなシスカルバペネム (24) の合成研究³⁰は広く行なわれてきたが、ペネム誘導体の合成の報告は少ない。トランスペネム環構築の方法として一般的なのは、アゼチジノン (9) の4位の脱離基を目的の置換基に変換し、閉環によりペネム骨格を形成するものである。この様なアゼチジノンの4位のS_N1反応では、3位の置換基の立体効果から、それとは反対側より置換基がイミニウム中間体へ導入され、立体選択的にトランス体 (25) が生成する。

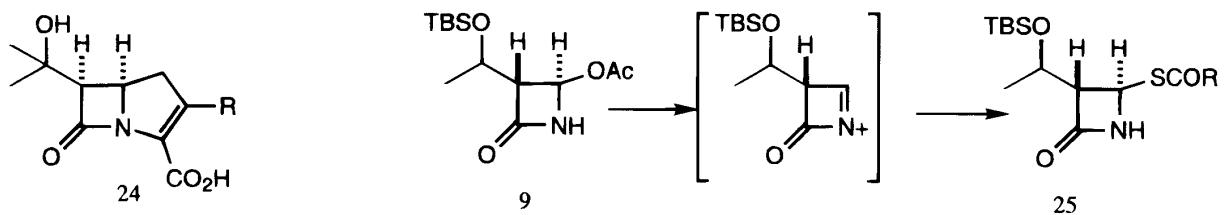
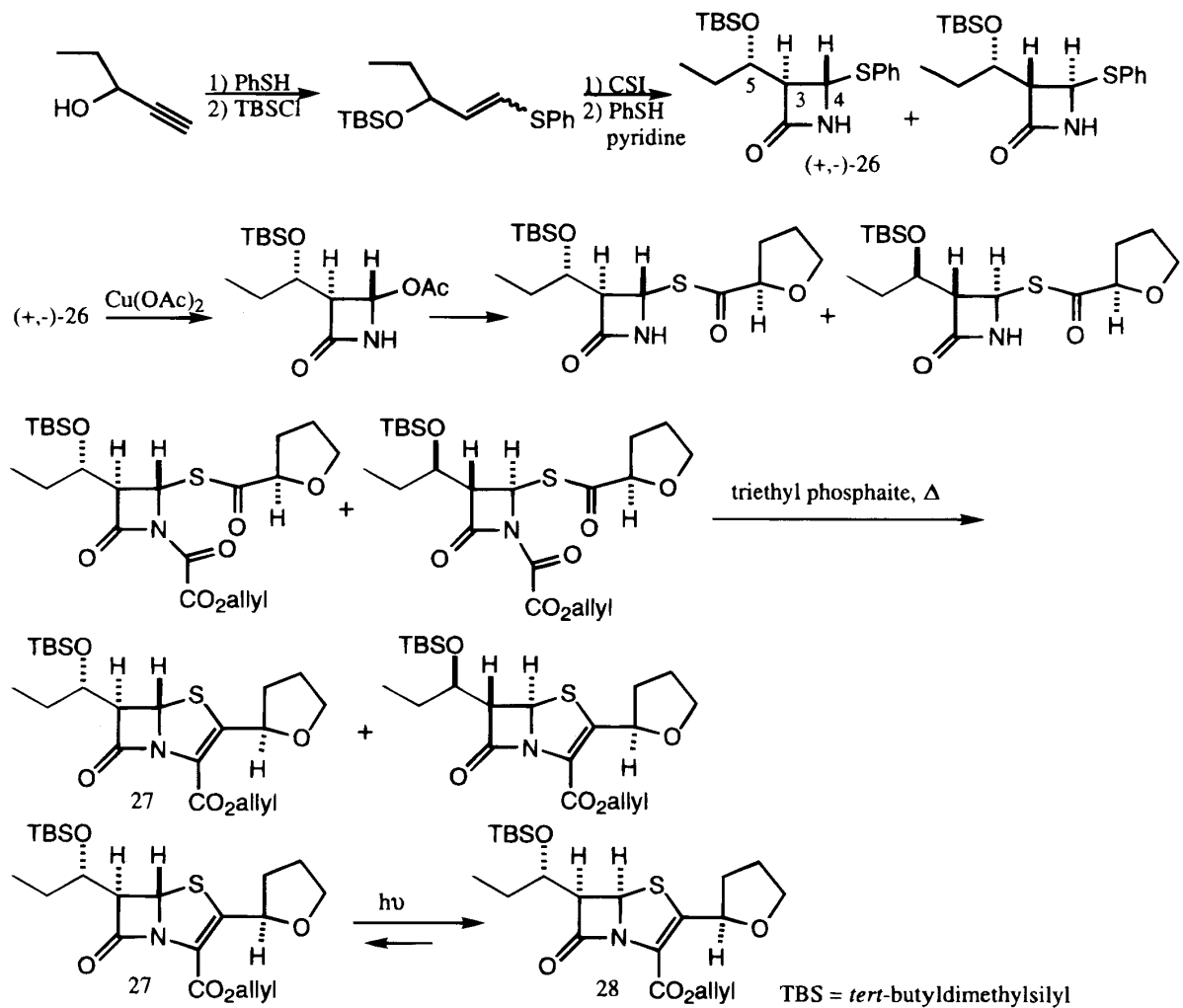


Fig.11

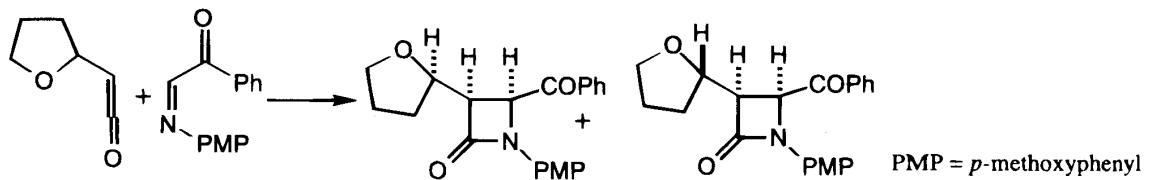
Scheme 3

光異性化反応では熱力学的に安定なトランス体を合成した後にシス体に変換するので、(5*S*,6*R*)-5,6-トランスペネムの5位を異性化することによって、(5*R*,6*R*)-5,6-シスペネムの構築が比較的容易であると考えた。シスペネムの合成例としてヒドロキシプロピルペネム誘導体の合成を取り上げた。著者らの報告した方法¹³に従い、ビニルスルフィドとクロロスルホニルイソシアナート (CSI) の付加環化を鍵反応としてβ-ラクタム環を構築した。オキサリミドの還元的カップリング反応³¹によってペネムへ閉環し、光異性化反応を利用してトランスペネム誘導体 (27) をシス体 (28) へと変換した。ジアステレオマー混合物は再結晶やシリカゲルクロマトグラフィーで分離し、5位の絶対構造はCDスペクトルによって決定した。アルコールやカルボン酸の脱保護は既に述べた方法に従った。



Scheme 4

テトラヒドロフリルペネム誘導体の場合、ビニルスルフィドとCSIの反応で β -ラクタム環が構築できず、Scheme5に示したようなケテンとイミンの付加反応³²を用いて β -ラクタム環を形成した。メチルエーテル体はペネムのアルコール保護基を除去した後、 HBF_4 を触媒としてトリメチルシリルジアゾメタン³³でアルコールをメチル化することによって得られた。



Scheme 5

4.2 6位側鎖の構造活性相関

Table 2, 3に合成したシスペネム並びに比較対称となるトランス体の抗菌活性を示した。シス型では6位側鎖を修飾しても活性の変動が小さいのに比べ、トランス型ではヒドロキシエチル基を変換すると抗菌作用が激減し

た。これはシス型では6位置換基を種々変換することが可能であり、6位のデザインの幅を広くし、より高高い置換基でも導入できるというコンピュータ解析結果に一致する。

トランス体で最も活性の優れていたのは、(R)-ヒドロキシエチル基を有するフロベネムで、コンピュータ解析について最も親和性が高いと予想された化合物である。トランス体の6位側鎖のメチル基を伸張及び削除するといずれの場合も活性が著しく低下し、6位の変換は難しいと結論される。

6位置換基やベネム骨格の立体構造と活性の関係をまとめると下記のようになる。*

- 1) ヒドロキシエチル基では(R)-トランスが最も活性が高く、次いで(S)-シス > (R)-シス > (S)-トランスの順である。
- 2) ヒドロキシプロピル基では(S)-シスが(R)-トランスより活性が高い。
- 3) ヒドロキシメチル基ではシス体がトランス体より活性が高い。
- 4) テトラヒドロ-2-フリル基では(S)-シスと(R)-トランスは(S)-トランス及び(R)-シスより活性が高い。
- 5) 1)-4)の結果からヒドロキシエチル基の場合を除いて、シス体(6位置換基の不斉はS配置)がトランス体よりも活性が高い。
- 6) ヒドロキシ基がメチル化された場合にはいずれもグラム陰性菌に対して抗菌力が低下する。
- 7) (S)-シス体はMRSAにやや有効であった。

(*文中の(S)-シスは6位側鎖の不斉点がS配置であって、ベネム骨格がシス(5R,6R)であることを示す。同様に(R)-はR配置を意味し、トランスは(5R,6S)であることを示す。)

Table 2 *In Vitro* Antibacterial Activity (Minimum Inhibitory Concentration, $\mu\text{g/mL}$) of Cispemem Derivatives

Organism	Compounds No.							
	22a	22b	22c	22d	22e	22f	22g	22h
<i>S. a.</i> ^{a)}	0.78	3.13	0.39	1.56	0.39	25	0.39	6.25
<i>B. s.</i> ^{b)}	0.39	0.39	0.05	0.20	0.05	6.25	0.05	0.78
<i>E. c.</i> ^{c)}	0.78	6.25	3.13	0.78	25	>50	>100	25

Table 3 *In Vitro* Antibacterial Activity (Minimum Inhibitory Concentration, $\mu\text{g/mL}$) of Transpenem Derivatives

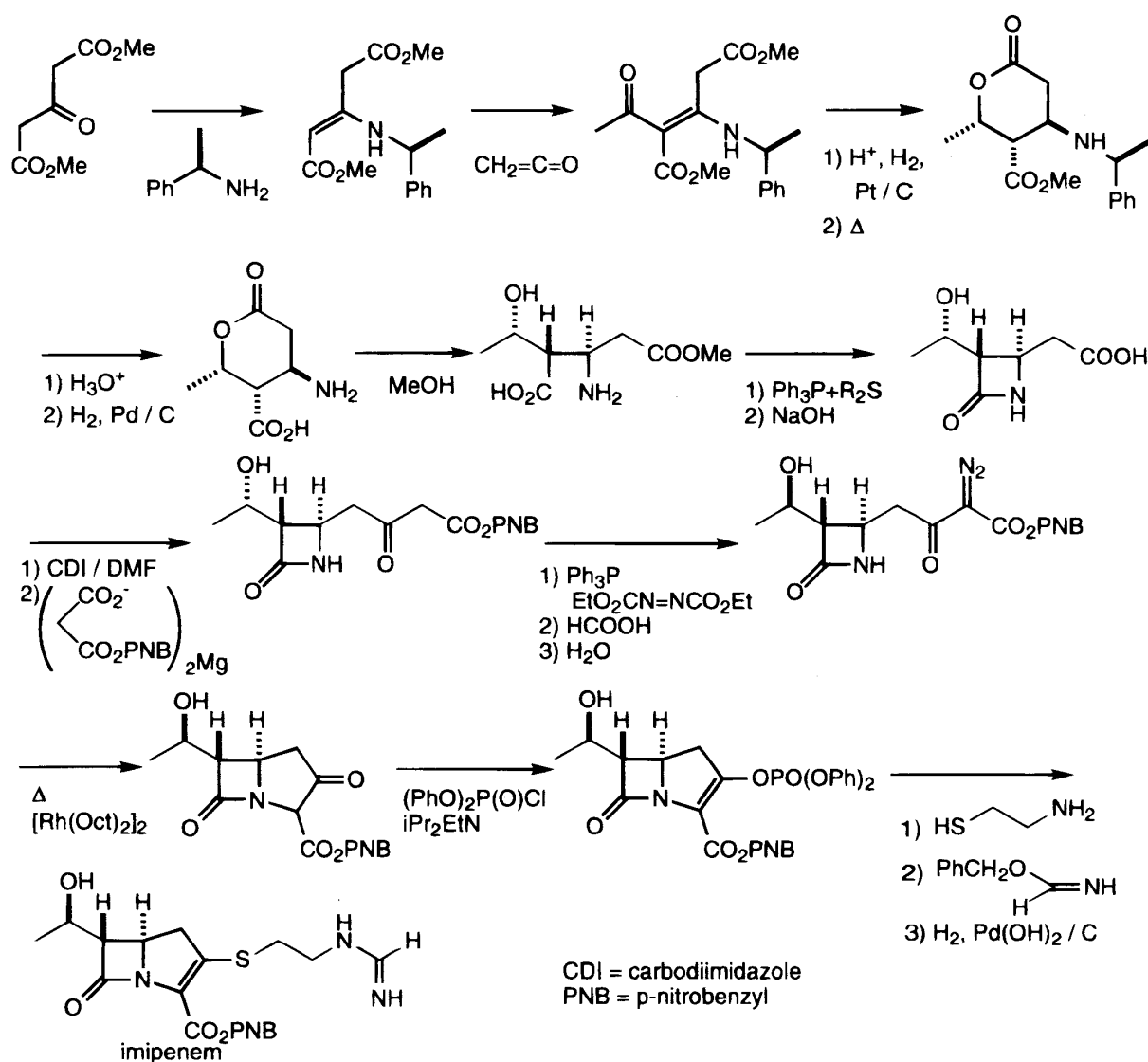
Organism	Compounds No.							
	23a	14i	23b	23c	23d	23e	23f	23g
<i>S. a.</i> ^{a)}	6.25	0.10	0.78	3.13	6.25	0.20	3.13	1.56
<i>B. s.</i> ^{b)}	3.13	<0.025	0.78	0.78	1.56	0.05	6.25	0.78
<i>E. c.</i> ^{c)}	25	0.39	100	3.13	>100	50	>100	50

Medium: Heart infusion agar, inoculum size: 10^6 cfu a) *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 b) *Bacillus subtilis* ATCC 6633 c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2 d) *Klebsiella pneumoniae* PCI 602 e) *Serratia marcescens* IAM 1136 f) *Enterobacter cloacae* 963 g) *Proteus vulgaris* GN 7919 h) *Pseudomonas aeruginosa* No.12

以上の結果、初期の期待どおり新しいペネム誘導体のデザインの一つの方向性として、シス型のペネムの6位置換基の修飾が有効であることが見いだされた。このような化合物を医薬品とするには、活性の増強を初めとして様々な研究が必要とされるのは言うまでもない。

5. おわりに

ペネム化合物の探索研究によって優れたプロフィールを持つ化合物を見いだしたこと、その開発研究の過程でペネム環上の新しい反応を発見したこと、³⁴ さらにその反応を利用してユニークな特性を有するペネム化合物の創製を開始したことを述べた。ペネム抗菌剤の分野で先行したシェーリング社は、開発候補化合物の代謝物の悪臭や中枢毒性のためその開発を断念したので、フロペネムは世界で初めてのペネム系抗菌剤となるであろう。それは1975年のWoodwardの理論的考察から始まったペネム系抗菌剤の集大成である。



Scheme 6

世界で初のカルバペネム系抗菌剤イミペネムは販売当初（1985年）にはScheme 6に示した方法³⁵で全合成されていた。現在では4-アセトキシシアゼチジノン（9）を合成中間体として生産されている。引き続いて市販されたパニペネム（三共）、メロペネム（住友）も化合物9から全合成されている。このような重要合成中間体（9）は、日本曹達（Scheme 7）、高砂香料（Scheme 8）や鐘淵化学（Scheme 9）によって工業的に生産され、各製薬会社に供給されている。この中で日本曹達の方法は、著者らの基本的なアイデア³⁶をもとに共同研究を行なった結果、日本曹達によって工業化されたものである。世界各地で行なわれた β -ラクタム³⁷、ペネム³⁸やカルバペネム化合物の合成法研究は膨大な量になり、その研究を紹介するのはこの総説の趣旨ではないので割愛する。

化合物9はフロペネムにおいても工業的な重要中間体である。その価格は、現在、化学メーカーによる製法検討の成果によって1980年代とは比べものにならないものとなっている。それは発酵によって大量に得られるペニシリンやセファロsporinの価格に匹敵する。複数の不斉を持つ化合物が、有機化学の技術の発展によってトン単位で工業生産されている点で意義深い。

化合物9の価格の低下に伴って、これを出発原料としてペネムやカルバペネムの工業的製法の確立可能なことが明らかとなった。それによって、1980年代の後半になって生産価格の点で折り合わないために、ペネム・カルバペネムの探索研究や開発研究を中断していた企業において、それらの研究が再び開始された。特にDHP-Iによる代謝に安定な1 β -メチルカルバペネム（例えばメロペネム、L-627）の探索、また化合物1に立体特異的に1 β -メチルユニットを導入する合成研究³⁹が活発化した。化合物9のもたらす波及効果を目の当たりにして、著者らが解決した合成的な課題は難しいものであったことを再確認し、それに対して時節に応じた適切な戦略をとったことに自信を深めた。

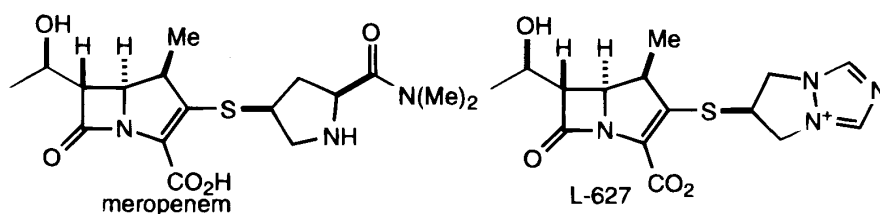
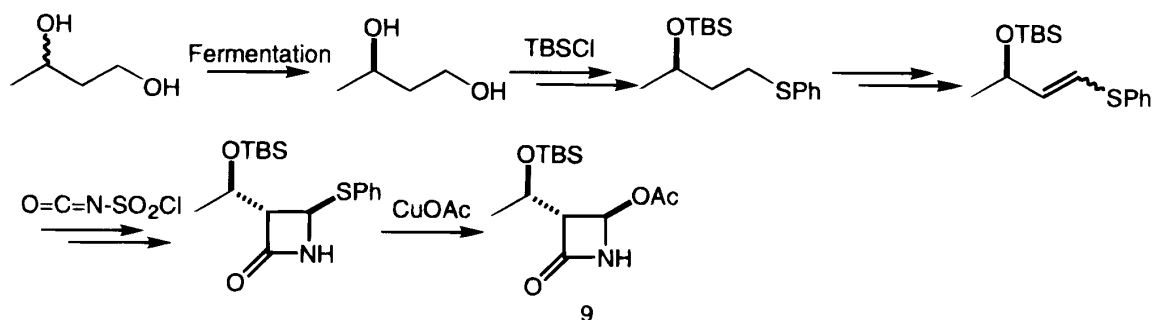
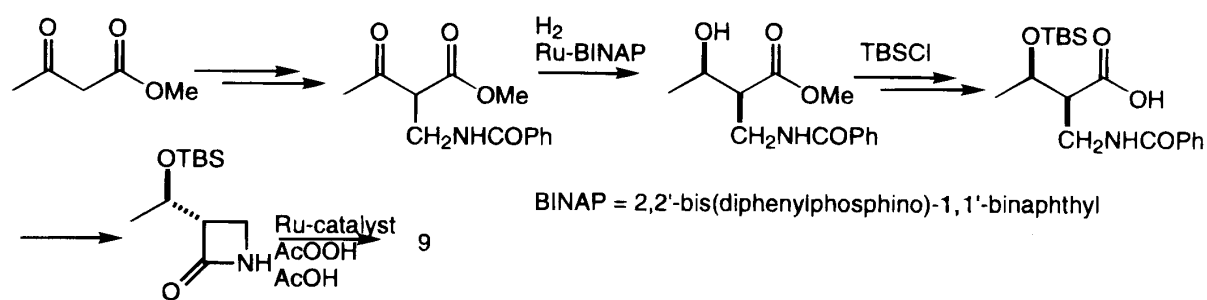


Fig.12

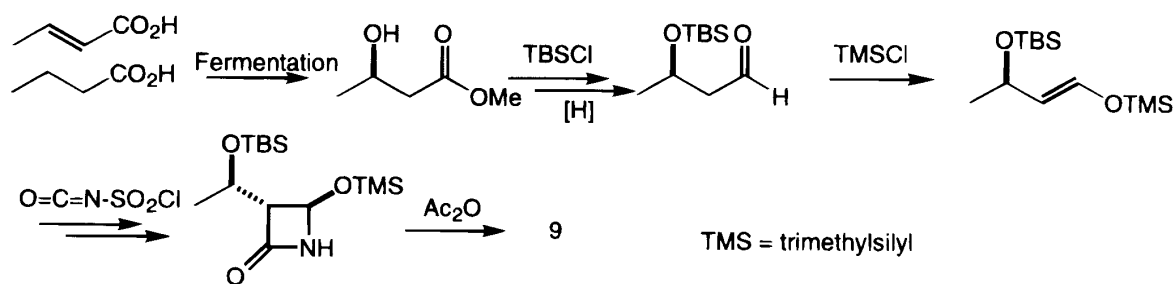
多数の抗菌剤が一般的なグラム陰性菌やグラム陽性菌のいずれに対しても強い抗菌活性を示す。しかしながら、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）等の耐性菌の出現が世間を騒がす昨今である。薬剤の使用法に注意を払い、耐性化を抑えることが重要である。一方、菌の寿命とその伝播方法から予想して耐性菌の出現はゼロにはならない。耐性化機構の研究に基づき、耐性化の動向を予測した、次世代の優れた薬剤の創製が望まれる。



Scheme 7



Scheme 8



Scheme 9

引用文献

- 1) Woodward, R.B. In *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*; Elks, J., Ed.; The Chemical Society: London, 1977; Spec. No. 28, pp167-180.
- 2) (a) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B. The 16th Intersci. Conf. on Antimicrob. Agents Chemother., Cicago, 1976; Abstract No.227. (b) Albers-Schonberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhodes, R. E.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Ratcliffe, R. W.; Walton, E.; Ruswinkle, L. J.; Morin, R. B.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6491. (c) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. *J. Antibiotics* **1979**, *32*, 1.
- 3) (a) Graham, D. W.; Ashton, W. T.; Barash, L.; Brown, J. E.; Brown, R. D.; Canning, L. F.; Chen, A.; Springer, J. P.; Rogers, E. F. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1074. (b) Kahan, F. M.; Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Birnbaum, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, *12 (Suppl D)*, 1.
- 4) Tanaka, R.; Namikawa, K.; Nakatsuka, T.; Adachi, H.; Yoshida, T.; Sugita, O.; Ishiguro, M. *J. Antibiotics* **1994**, *47*, 945.
- 5) For reviews of penem, see: (a) Ernest, I. In *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics. Non Traditional β -Lactam Antibiotics*; Morin, R. B. & Gorman M., Eds.; Academic Press: New York, 1982; Vol. 2, pp 315-360. (b) Afonso, A.; Gangly A. K.; Gibijavallabhan, V. M.; McCombie, S. W. In *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*; Brown A. G. & Roberts S. M., Eds.; The Chemical Society: London, 1985; Spec. No. 52, pp 226-279. (c) McCombie, S.; Gangly A. K. *Med. Research Reviews*

- 1988, 8, 393. (d) Sugimura, Y.; Hiraoka, T. *Yakugaku Zasshi* **1987**, 107, 175. (e) Volkmann, R. A.; O' Neill, B. T. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1991; Vol. 3, pp 495-534. (f) Franceschi, G.; Alpegiani, M.; Battistini, C.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Zarini, F. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, 59, 467. (g) George, G. I., Ed.; *The Organic Chemistry of β -Lactams*; VCH publishers, 1992.
- 6) (a) McCombie, S. W.; Gangly A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Hare, R.; Jeffrey, P. D.; Lin, S.; Loebenberg, D.; Miller, G. H. The 21st Intersci. Conf. on Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, 1981; Abstract No.831. (b) McCombie, S. W.; Gangly A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Jeffrey, P. D.; Lin, S.; Pinto, P. A.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3489. (c) Oida, S. In *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*; Gregory, G. I., Ed.; The Chemical Society: London, 1981; Spec. No. 38, pp 330. (d) Pfaendler, H. R. In *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*; Gregory, G. I., Ed.; The Chemical Society: London, 1981; Spec. No. 38, pp 368.
- 7) Iwata, H.; Tanaka, R.; Ishiguro, M. *J. Antibiotics* **1990**, 43, 901.
- 8) Gangly, A. K.; Afonso, A.; Girijavallabhan, V. M.; McCombie, S. W. The 24th Intersci. Conf. on Antimicrob. Agents Chemother., Washington, 1984; Abstract No.739.
- 9) (a) Dininno, F.; Beattie, T.R.; Christensen, B.G. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2960. (b) Shiozaki, M.; Ishida, N.; Hiraoka, T.; Yanagisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5205. (c) Salzmann, T.N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6161. (d) Ito, Y.; Kawabata, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5751. (e) Chiba, T.; Nagatsuma, M.; Nakai, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1343. (f) Ohashi, T.; Suga, K.; Sada, I.; Miyama, T., Watanabe, K. Jpn. Kokai 18791('84), Kanegafuchi Chemical.
- 10) Lang, M.; Prasad, K.; Holick, W.; Gosteli, J.; Ernest, I.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6296.
- 11) Bando, S.; Takano, T.; Miyahara, K.; Tanaka, R.; Nakatsuka, T.; Ishiguro, M. *Acta Cryst.*, **1989**, C45, 1776.
- 12) (a) Martel, A.; Dexbaze, P.; Davis, J. P.; Saintonge, R.; Lapointe, P.; Conway, T. N.; Monkovic, I.; Kavadias, G.; Ueda, Y.; Elie, P.; Patel, S.; Caron, G.; Douglas, J.; Menard, M.; Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 942. (b) Girijavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K.; Liu, Y-T; Pinto, P. A.; Patel, N.; Hare, R. H.; Miller, G. H. *J. Antibiotics* **1986**, 39, 1187.
- 13) Ishiguro, M.; Iwata, H.; Nakatsuka, T.; Tanaka, R.; Maeda Y.; Nishihara, T.; Noguchi, T.; Nishino T. *J. Antibiotics* **1988**, 41, 1685.
- 14) Still, W. C. (Ed.): MACROMODEL (version 1.1) the Columbia Chemistry Molecular Modeling System. Columbia University, 1986.
- 15) Bando, S.; Takano, T.; Tanaka, R.; Iwata, H.; Ishiguro, M. *Acta Cryst.*, **1990**, C46, 106.
- 16) Oyama, Y.; Imajo, S.; Tanaka, R.; Ishiguro, M. *Acta Cryst.* **1994**, C50, 1254.
- 17) Chemotherapy (*Tokyo*) **1994**, 42, Supplement 1, 1-772.
- 18) Nakajima *et al.* Personal Communication.
- 19) Iwata, H.; Tanaka, R.; Imajo, S.; Oyama, Y.; Ishiguro, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 285.
- 20) (a) Rehling, H.; Jensen, H. *Tetrahedron Lett.* 1972, 27, 2793. (b) Ogura, H.; Takayanagi, H.; Kubo, K.;

- Furuhata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8056.
- 21) (a) Richardson, F. S.; Yeh, C. -Y.; Troxell, T. C.; Boyd, D. B. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 711. (b) Boyd, D. B.; Yeh, C. -Y.; Richardson, F. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6100. (c) Busson, R.; Vanderhaeghe, H. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 4434. (d) Busson, R.; Roets, E.; Vanderhaeghe, H. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 4438. (e) Muller, J. -C.; Toome, V.; Pruess, D. L.; Blount, J. F.; Weigele, M. *J. Antibiotics* **1983**, *36*, 217. (f) Busson, R.; Roets, E.; Vanderhaeghe, H. *In Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*; Elks, J., Ed.; , The Chemical Society : London, 1977; Spec. No. 28, pp. 304.
- 22) Tanaka, R.; Oyama, Y.; Ishiguro, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 853.
- 23) Hogson, S. T.; Hollinsead, D. M.; Ley, S. V.; Low, C. M. R.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2375.
- 24) Tanaka, R.; Iwata, H.; Ishiguro, M. *J. Antibiotics* **1990**, *43*, 1608.
- 25) Frere, J. M.; Nguyen-Disteche, M.; Coyette, J.; Joris, B. *In the Chemistry of β -Lactams*; Page, M. I. Ed.; Blackie Academic & Professional: UK, 1992; pp148-197.
- 26) Imajo, S.; Ishiguro, M. Personal Communication.
- 27) Blaney, J. M.; Crippen, G. M.; Dearing, A.; Dixon, J. S. DGEOM-Distance geometry. QCPE 1990, No.590.
- 28) Imajo, S.; Ishiguro, M. Personal Communication.
- 29) Nakayama, M.; Iwasaki, A.; Kimura, S.; Mizoguchi, T.; Tanabe, S.; Murakami, A.; Watanabe, I.; Okuchi, M.; Itoh, H.; Saino, Y.; Kobayashi, F.; Mori, T. *J. Antibiotics* **1980**, *33*, 1388.
- 30) Iimori, T.; Takahashi, T.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1659.
- 31) (a) Yoshida, A.; Tajima, Y.; Takeda, N.; Oida, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2793. (b) Battistini, C.; Scarafilo, C.; Foglio, M.; Franceschi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6398.
- 32) (a) Tschaen, D. M.; Fuentes, L. M.; Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2779. (b) Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 575.
- 33) (a) Shioiri, T.; Aoyama, T. *J. Synthetic Organic Chemistry, Japan*, **1986**, *44*, 149. (b) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4461.
- 34) Tanaka, R.; Nakatsuka, T.; Ishiguro, M. *Bio. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2299.
- 35) Shinkai, I. The 8th Medicinal Chemistry Symposium, Japan, 1987 ; Abstract pp 21-24.
- 36) (a) Nakatsuka, T.; Iwata, H.; Tanaka, R.; Imajo, S.; Ishiguro, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 662. (b) Shimamoto, T.; Inoue, H.; Yoshida, T.; Tanaka, R.; Nakatsuka, T.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5887.
- 37) Hirai, K. *J. Synthetic Organic Chemistry, Japan*, **1992**, *50*, 112.
- 38) Franceschi, G.; Alpegiani, M.; Battistini, C.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Zarini, F. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, *59*, 467.
- 39) Ito, Y.; Terashima, S. *J. Synthetic Organic Chemistry, Japan*, **1989**, *47*, 606.