薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (2) 133-139 (1980)

β -ラクタム系抗生物質の研究 (第 5 報¹⁾) 6-[D(-)- α -(Acylamino)-4-hydroxyphenyl-acetamido]penicillanic Acid 誘導体の合成と抗菌活性

戸引久雄, 山田博忠, 丹野紀彦, 島兒孝三, 江田靖子,
野口 浩, 小松敏昭, 中込孟也

住友化学工業株式会社医薬事業部研究部²⁾

Studies on β -Lactam Antibiotics. V.¹⁾ Synthesis of 6-[D(-)- α -(Acylamino)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanic Acids and Antibacterial Activity

HISAO TOBIKI, HIROTADA YAMADA, NORIHIKO TANNO, KOZO SHIMAGO, YASUKO EDA,
HIROSHI NOGUCHI, TOSHIAKI KOMATSU, and TAKENARI NAKAGOME

Research Department, Pharmaceuticals Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd.²⁾

(Received June 18, 1979)

6-[D(-)- α -(Acylamino)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanic acids (1—12) were prepared by reacting amoxicillin with the active esters of nitrogen-containing heterocyclic compounds (11).

These penicillins were tested for *in vitro* activities against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, and *P. aeruginosa*. Structure-activity relationships were discussed.

The 4-hydroxyquinoline derivative (5) and the 4-hydroxy-1,5-naphthyridine derivatives (8—11) were found to have potent antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, and *P. aeruginosa*.

Among the penicillins tested, sodium 6-[D(-)- α -(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (8) exhibited the highest activity against *P. aeruginosa*, its MIC being 1.56 μ g/ml.

Keywords—antibiotics; semisynthetic penicillins; *in vitro* antibacterial activity; MIC; structure-activity relationship; *pseudomonas aeruginosa*; active esters; acylation; 6-substituted 4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acids; sodium 6-[D(-)- α -(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate

著者らは前報^{1,3)}で, ampicillin (ABPC) の α 位のアミノ基が, ヒドロキシ基置換含窒素複素環カルボン酸で *N*-acyl 化されたペニシリン類に, 強い抗菌力を認め, グラム陽性菌群および緑膿菌を含むグラム陰性菌群に卓効を有する apacillin を発見したことを報告した。

apalcillin sodium

ampicillin (ABPC) R=H
amoxicillin (AMPC) R=OH

I

Chart 1

- 1) 第 4 報: 戸引久雄, 山田博忠, 宮崎徹朗, 丹野紀彦, 鈴木弘幸, 島兒孝三, 岡村広作, 上田伸二, 薬誌, 100, 49 (1980).
- 2) Location: 4-2-1 Takatsukasa, Takarazuka, Hyogo.
- 3) 第 3 報: 戸引久雄, 山田博忠, 中塚 巖, 島兒孝三, 江田靖子, 野口 浩, 小松敏昭, 中込孟也, 薬誌, 100, 38 (1980).

TABLE I. Minimum Inhibitory Concentration (MIC)
Values ($\mu\text{g/ml}$) of Penicillins (I)

Compd. No. (=n)	R _n	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Escherichia coli</i> NIH J C-2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	<i>Proteus mirabilis</i> GN2425	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> T	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 104
1		0.78	12.5	100	6.25	12.5	3.13
2		0.78	3.13	50	6.25	25	6.25
3		0.78	12.5	100	12.5	50	3.13
4		0.39	6.25	12.5	3.13	6.25	1.56
5		0.39	1.56	3.13	3.13	3.13	1.56
6		0.39	6.25	25	25	12.5	3.13
7		0.78	3.13	6.25	6.25	6.25	6.25
8		0.78	0.78	6.25	0.78	1.56	1.56
9		0.78	0.39	0.78	1.56	3.13	3.13
10		0.78	0.78	3.13	1.56	3.13	3.13
11		0.78	0.78	3.13	1.56	3.13	3.13
12		1.56	3.13	6.25	6.25	6.25	3.13
CBPC		0.2	6.25	>200	0.78	100	50
AMPC		0.1	6.25	>200	1.56	>200	>200

著者らはさらに、ABPC の類縁化合物である amoxicillin (AMPC)⁴⁾ の *N*-acyl 誘導体 (I) の合成を計画し、それらに、ABPC の *N*-acyl 誘導体¹⁾ 同様の抗菌作用とより優れた体内動態、特に高い血中濃度と尿中排泄率を期待して、数多くのペニシリン化合物を合成した。

その中で、抗菌力の点で興味あるペニシリン化合物を得たので、その知見を報告する。Table I に本報告で合成したペニシリン化合物 I の構造と抗菌力を示す。

AMPC はイギリスのビーチャム研究所で開発された経口用ペニシリンで、ABPC の phenyl 基の 4 位にヒドロキシ基が導入された構造を有し、ABPC と同様の抗菌スペクトラムと抗菌力を示し、かつ経口投与時、ABPC の約 2 倍の高い血中濃度が得られるなどの特徴を有している。

著者らは、この AMPC のヒドロキシ基の効果を AMPC の *N*-acyl 誘導体に期待し、*N*-acyl 部分の含窒素複素環 Rn に、Table I に示す pyridine (1—3), pyridazine (4), quinoline (5), quinoxaline (6), 1,8-naphthyridine (7), 1,5-naphthyridine (8—11) および pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 環などを考え、Chart 2 および 3 に示す合成法にてペニシリン化合物 I を合成した。

TABLE II. NMR Spectral Data (DMSO-*d*₆) of Penicillins (I)

Compd. No.	2-2 × CH ₃ (6H, each s)	3-H (1H, s)	α-H (1H, d)	6-NH (1H, d)	α-NH (1H, d)	R _n and phenyl protons
1	1.52 1.62	4.00	5.80 (<i>J</i> = 7 Hz)	8.95 (<i>J</i> = 7 Hz)	11.17 (<i>J</i> = 7 Hz)	6.42 (1H, d, <i>J</i> = 7 Hz, 5-H), 6.75, 7.28 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 7 Hz, 6-H), 8.45 (1H, s, 2-H)
2	1.47 1.58	4.00	5.82 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.95 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.98 (<i>J</i> = 8 Hz)	2.27, 2.48 (each 3H, s, CH ₃), 6.75, 7.25 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 8.40 (1H, s, 2-H)
3	1.50 1.60	3.98	5.40 (<i>J</i> = 7 Hz)	8.93 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.62 (<i>J</i> = 7 Hz)	6.45 (1H, t, <i>J</i> = 6 Hz, 5-H), 6.75, 7.27 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz, 4-H), 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 6 Hz, 6-H)
4	1.45 1.55	3.93	5.47 (<i>J</i> = 8 Hz)	9.02 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.55 (<i>J</i> = 8 Hz)	6.75, 7.25 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 8.00, 8.18 (each 1H, d, <i>J</i> = 4 Hz, 5 or 6-H)
5	1.48 1.60	4.02	5.87 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.95 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.88 (<i>J</i> = 8 Hz)	6.73, 7.27 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.40—8.33 (4H, m, 5,6,7,8-H), 8.73 (1H, s, 2-H)
6	1.50 1.60	4.02	5.83 (<i>J</i> = 7 Hz)	9.10 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.72 (<i>J</i> = 7 Hz)	7.17—8.00 (8H, m, C ₆ H ₄ and 5,6,7,8-H)
7	1.52 1.60	4.02	5.83 (<i>J</i> = 7 Hz)	8.95 (<i>J</i> = 7 Hz)	10.72 (<i>J</i> = 7 Hz)	2.62 (3H, s, 7-CH ₃), 6.77, 7.30 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.38, 8.50 (each 1H, d, <i>J</i> = 8 Hz, 5 or 6-H), 8.73 (1H, s, 2-H)
8	1.45 1.57	4.00	5.87 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.98	11.05 (<i>J</i> = 8 Hz)	6.72, 7.27 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.67 (1H, dd, <i>J</i> = 4; 8 Hz, 7-H), 8.25 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz, 8-H), 8.75 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz, 6-H), 8.93 (1H, s, 2-H)
9	1.47 1.60	4.00	5.83 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.93 (<i>J</i> = 7 Hz)	11.25 (<i>J</i> = 8 Hz)	1.13 (3H, t, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.97 (2H, q, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ CH ₃), 6.75, 7.32 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.08, 7.98 (2H, each d, <i>J</i> = 9 Hz, 7,8-H)
10	1.45 1.58	4.00	5.83 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.90 (<i>J</i> = 7 Hz)	11.08 (<i>J</i> = 8 Hz)	2.63 (3H, s, SCH ₃), 6.73, 7.28 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 7.55, 8.08 (2H, each d, <i>J</i> = 9 Hz, 7,8-H), 8.52 (1H, s, 2-H)
11	1.48 1.60	4.00	5.83 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.87 (<i>J</i> = 7 Hz)	11.13 (<i>J</i> = 8 Hz)	4.00 (3H, s, OCH ₃), 6.67—8.30 (6H, m, 7,8-H and C ₆ H ₄), 8.70 (1H, s, 2-H)
12	1.48 1.60	4.07	5.83 (<i>J</i> = 8 Hz)	8.67—9.17	10.87 (<i>J</i> = 8 Hz)	2.58 (3H, s, SCH ₃), 6.80, 7.00 (4H, each d, <i>J</i> = 8 Hz, C ₆ H ₄), 8.95, 9.28 (2H, each s, 4,7-H)

4) A.A.W. Long, J.H.C. Nayler, H. Smith, T. Taylor, N. Ward, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1920.

Table II には I の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルデータを示す. 本報告では, keto-enol 型互変異性体の存在するペニシリン化合物 I の化学構造については, 便宜的に enol 型, すなわちヒドロキシ基置換複素環体として記載した.

本報告で合成したペニシリン化合物 I および比較薬剤 CBPC と AMPC の *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* PCI 602, *Proteus mirabilis* GN 2425, *Pseudomonas aeruginosa* T および *Pseudomonas aeruginosa* 104 に対する抗菌力 (MIC) を, 構造との関係から考察すると, 次のことが推論される.

単環式複素環系ペニシリン (1—4) において, 3-hydroxy-4-pyridazinyl 系ペニシリン (4) の *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他の 3-pyridyl 系ペニシリン (1—3) より強い.

ペニシリン I の中で, 4-hydroxy-3-quinolyl 系 (5) および 4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-yl 系 (8—11) のペニシリン類は, 試験菌全般に対して特に強い抗菌力を示した.

さらに sodium 6-[D(-)- α -(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (8: code No. PC-462) は *P. aeruginosa* に対し, sodium 6-[D(-)- α -(6-diethylamino-4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (9) は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対し最も強い抗菌力を示した.

ペニシリン (8) の抗菌力は, グラム陽性菌の *S. aureus* に対しては比較薬剤の CBPC, AMPC より若干弱い, グラム陰性桿菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, および *P. aeruginosa* に対しては強力で, さらに *P. mirabilis* に対しては CBPC と同程度であった.

この様に 1,5-naphthyridine 系ペニシリン (8, 9) のグラム陰性桿菌に対する強い抗菌活性は, naphthyridine 環上の 5 位窒素原子 (9 ではさらに 6 位 diethylamino 基), 4 位の互変異性体の存在するヒドロキシ基 (またはオキシ基) および 3 位の CONH グループ間での水素結合状態, およびキレート効果などの立体的相互関係に関与するものと推論される.

事実, Table II に示す DMSO- d_6 中で測定したペニシリン I の NMR スペクトルデータにおいて, I の α 位のプロトンのシグナルは低磁場側 δ 10.6—11.3 に観測され, 特に 1,5-naphthyridine 系ペニシリン (8—11) のそれは, 11.05—11.25 に, 中でもペニシリン 9 は最も低磁場側の δ 11.25 に現れた. このことは, α 位 NH と keto 型互変異性体の C=O との分子内水素結合の存在を示唆した.³⁾

次にペニシリン I および含窒素複素環カルボン酸 II ($R_{9,11}$) 類の合成法を Chart 2 および 3 に示す.

II の内, $R_{1-8,10,12}$ 相当のカルボン酸類を文献法で合成した.

6-Diethylamino-4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acid II (R_9), および 4-hydroxy-6-methoxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acid II (R_{11}) を前報³⁾ の方法に準じて合成した. すなわち, 相当する

2-Diethylamino-5-nitropyridine あるいは 2-methoxy-5-nitropyridine を Pd-C 触媒存在下接触還元, 得られるアミノ体に diethyl ethoxymethylenemalonate を加熱下反応させて aminomethylenemalonate 体を得, これを常法により diphenyl ether 中で熱閉環, 得られる ethyl ester 体を水酸化カリウム水溶液中, 加水分解して, II ($R_{9,11}$) を合成した.

ペニシリン化合物 I を Chart 2 に示す活性エステル法にて合成した.

活性エステル類 III ($R_{3,4}$) および IV (R_8) を, 前報の方法^{1,3)} で, 各々 II ($R_{3,4}$) と *p*-nitrophenyl trifluoroacetate および II (R_8) と *N*-hydroxysuccinimide から合成した. また IV ($R_{1,2,5-7, 9-12}$) を, pyridine 中 ($R_{1,2,5-7, 9-12}$) に *N*-(trifluoroacetoxy)succinimide を作用させて得た.

活性エステル類 (III, IV) に AMPC を室温で, トリエチルアミン存在下に反応させて, 相当するペニシリン I のトリエチルアミン塩またはカルボン酸体を得た. それらに sodium 2-ethylhexanoate を作用させてナトリウム塩とした.

ペニシリン I の構造は NMR スペクトル分析により確認された.

著者らは, *P. aeruginosa* に対して最も強い抗菌力を示したペニシリン 8 は, 同じ *N*-acyl 部分を有する ABPC 誘導体 (PC-904)¹⁾ に比べて, ラット筋肉内投与後, 約 2 倍の高い血中濃度を推移し, 尿中へより多く排泄されるなど体内動態の面で優れていることを確認した. これに関しては別途発表の予定である.

実験の部⁵⁾

複素環カルボン酸類 II の合成 II の内, R_1 ,⁶⁾ R_2 ,⁷⁾ R_3 ,⁸⁾ R_4 ,⁹⁾ R_5 ,¹⁰⁾ R_6 ,¹¹⁾ R_7 ,¹²⁾ R_8 ,¹³⁾ R_{10} ,³⁾ および R_{12} ¹⁴⁾ 相当のカルボン酸類は文献法で合成された.

6-Diethylamino-4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic Acid II (R_9) 2-Chloro-5-nitropyridine¹⁵⁾ 10 g と diethylamine 40 ml を 1 hr 還流後, 水 50 ml を加え放置, 2-diethylamino-5-nitropyridine の黄色針状結晶 11.6 g を得. mp 74—75°. 2-Diethylamino-5-nitropyridine 11 g, 5% Pd-C (50% wet) 3 g および MeOH 250 ml からなる混合液を常圧下, 接触還元後, 不溶物をろ去, 減圧濃縮し, 5-amino-2-diethylaminopyridine の暗赤紫色タール 9.1 g を得.

次にこのタール全量に diethyl ethoxymethylenemalonate 11.9 g を加えて 100—110° で 30 min, 減圧下で 30 min 加熱反応. 得られる diethyl *N*-(6-diethylamino-3-pyridyl)aminomethylenemalonate の一部結晶化した暗黒色タールを, 250—255° に加熱した diphenyl ether 100 ml 中に, 攪拌下, 5 min で加え, 255° で 15 min 加熱攪拌後放冷, hexane 200 ml を注入, 析出結晶をろ取, ろ上物を EtOH に懸濁して洗浄, 乾燥し, 粗製の ethyl 6-diethylamino-4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylate 8.8 g を得. mp 210—214° (dec.).

この粗製エステル体を精製することなく, 5% KOH 水溶液 190 ml に溶解, 95° で 2 hr 加熱攪拌, 活性炭処理, 6*N* 塩酸で pH 4—5 に調整, 析出結晶をろ取し, II (R_9) 6.8 g を得. DMF 400 ml および水 10 ml の溶液から再結晶し, 黄色プリズム状結晶 6.3 g を得. mp 264—265° (dec.). Anal. Calcd $C_{13}H_{15}N_3O_3$: C, 59.76; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 59.71; H, 5.91; N, 16.20.

4-Hydroxy-6-methoxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic Acid II (R_{11}) II (R_9) の合成法に準じ, 2-methoxy-5-nitropyridine¹⁶⁾ を接触還元, malonate 化, および diphenyl ether 中で熱閉環し, 78.5% 収率で粗製の ethyl 4-hydroxy-6-methoxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylate を得. 粗製のエステル体を 5% KOH 水溶液で

5) 融点はすべて未補正. IR スペクトルは日本分光製 IRA-1 型で測定, NMR スペクトルは Varian T-60 を用い, chemical shifts は tetramethylsilane を内部標準とし δ 値で表わした. Singlet は s, doublet は d, double doublet は dd, triplet は t, quartet は q, multiplet は m と略記した.

6) W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1816.

7) H. Agui, H. Tobiki, T. Nakagome, *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 1245 (1975).

8) A. Dornow, *Chem. Ber.*, 73, 153 (1940).

9) T. Kuraishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 5, 587 (1957).

10) B. Riegel, G.R. Lappin, B.H. Adelson, R.I. Jackson, C.J. Albisetti, Jr., R.M. Dodson, R.H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1264 (1946).

11) E.C. Tayler, M.J. Thompson, *J. Org. Chem.*, 26, 3511 (1961).

12) G.Y. Leshner, E.J. Froelich, M.D. Gruett, J.H. Bailey, R.P. Brundage, *J. Med. Chem.*, 5, 1063 (1962).

13) J.T. Adams, C.K. Bradsher, D.S. Breslow, T. Amore, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1317 (1946).

14) S. Minami, T. Shono, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 1482 (1971).

15) W.T. Caldwell, E.C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1695 (1942).

16) H.L. Friedman, L.D. Braitberg, A.V. Tolstouhiov, E.T. Tisza, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1204 (1947).

加水分解, 酸析, ろ取したケーキを DMF に懸濁処理し, 加水分解収率 82.5% で II (R_{11}) を得. mp 309—311° (dec.). Anal. Calcd $C_{10}H_9N_2O_4$: C, 54.55; H, 3.66; N, 12.72. Found: C, 54.41; H, 3.54; N, 12.89.

II の活性エステル類 (III, IV) の合成 *p*-Nitrophenyl ester III の内, R_3 と R_4 ³⁾ および *N*-hydroxysuccinimide の ester IV の R_8 ¹⁾ 相当については前報の方法で得た.

***N*-Hydroxysuccinimide Ester 類 IV の合成法¹⁷⁾** 乾燥ベンゼン 10 ml, *N*-hydroxysuccinimide 1.15 g (0.01 mol) および trifluoroacetic anhydride 3.15 g (0.01 mol) の混合液を加熱還流, ベンゼン留去, 油状物を得. これに乾燥ピリジン 20 ml, および粉碎した II (0.01 mol) を加え, 室温下約 20 hr 攪拌反応させ, 必要により減圧濃縮して析出結晶をろ取, 洗浄, 乾燥して次に示す $R_{1,2,5-7,9-12}$ に相当する活性エステル IV を得. 不安定なため, 直ちに AMPC の *N*-acyl 化反応に使用する. IV ($R_{1,2,5-7,9-12}$): mp (dec.) [収率 %] = R_1 : 235—237° [77.7]; R_2 : 242—243° [61.7]; R_5 : 269—270° [70]; R_6 : 145—147° [75]; R_7 : 277—279° [86]; R_9 : 250—252° [61.2]; R_{10} : 260—262° [76.3]; R_{11} : 278—281° [81.7]; R_{12} : 257—260° [83].

6-[D(-)- α -(Acylamino)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanic Acid 誘導体 I の合成 以下に示す方法で得られる I の多くは, 使用した有機溶媒類を少量含有し, 室温減圧乾燥では除去困難で, かつ吸湿性のため, 元素分析結果は真に満足すべき値を示さなかった.¹⁸⁾ 合成したペニシリン化合物中の β -ラクタム環の開裂したペニシリン特有の分解物は, 薄層クロマトグラフ, 赤外線吸収スペクトル分析での β -ラクタム環に基づく 1770—1780 cm^{-1} 付近の吸収強度, および iodometry でのヨウ素吸収物質量をチェックし, 品質を確認した. 特に NMR スペクトル分析はペニシリン化合物の品質および構造確認に最も効果的で有効であった. Table II 参照.

Sodium 6-[D(-)- α -(4-Hydroxypyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (1) DMF 5 ml, AMPC ($3H_2O$) 1.05 g および sodium 2-ethylhexanoate 0.42 g を含む MeOH 溶液 5 ml からなる混合溶液に, 活性エステル IV (R_1) 0.59 g と 2-hydroxypyridine 0.24 g を加え室温で 10 min 攪拌反応, 不溶物をろ去, ろ液を加熱したアセトン 150 ml に攪拌しながら滴下, 10 min 還流してろ過し, 白色粉末 1.12 g を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(5-Acetyl-4-hydroxy-6-methylpyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (2) AMPC($3H_2O$) 4.19 g, トリエチルアミン 1.01 g および DMF 20 ml からなる溶液に活性エステル IV (R_2) 2.6 g を加え, 10 min 室温で攪拌反応, エーテルを加えて結晶化し, 固体を得. この固体を冷水 20 ml に溶解, AcOEt 50 ml を加え, 冷却下 6N 塩酸で pH 2 に調整, AcOEt 層を分取, 水洗, $MgSO_4$ で乾燥, 減圧濃縮, 残渣にアセトン 40 ml および AcOEt 40 ml を加えて再溶解, 減圧濃縮して析出油状物質を分離後, 上澄液を減圧濃縮し, 目的物のカルボン酸体 3.25 g を得. カルボン酸体を sodium 2-ethylhexanoate 0.93 g を含む DMF 15 ml に溶解, アセトン 100 ml に滴下して結晶化, 淡黄白色の粉末 2.2 g を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(2-Hydroxypyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (3) DMF 2 ml, トリエチルアミン 0.1 g, AMPC ($3H_2O$) 0.42 g および活性エステル III (R_3) 0.26 g からなる混合液を室温で 1 hr 攪拌反応, 不溶物をろ去, AcOEt 100 ml で結晶化, 目的物のトリエチルアミン塩を得. これを DMF 7 ml および sodium 2-ethylhexanoate 0.14 g からなる溶液に溶解後, CH_2Cl_2 100 ml にて結晶化, ケーキを熱アセトンに懸濁, ろ過, 乾燥し, 白色粉末 0.4 g を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(3-Hydroxypyridazine-4-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (4) AMPC ($3H_2O$) 4 g, DMF 20 ml, トリエチルアミン 1.01 g からなる混合液に活性エステル III (R_4) 2.74 g を添加し, 30 min 室温攪拌, sodium 2-ethylhexanoate 1.58 g および粉末モレキュラーシーブ (3A) 4 g を加え 30 min 攪拌, 不溶物をろ去, ろ液に CH_2Cl_2 70 ml を加えて結晶化, ろ過, アセトンおよびエーテルで洗浄後乾燥し, 白色粉末 3.67 g を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(4-Hydroxyquinoline-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (5) AMPC ($3H_2O$) 2.09 g, トリエチルアミン 1.01 g, DMF 10 ml, 次に活性エステル IV (R_5) 1.43 g を仕込み, 1 hr 室温にて攪拌反応, エーテルとアセトンで結晶化し, 目的物のトリエチルアミン塩 2.53 g を得. このトリエチルアミン塩 2 g に DMF 10 ml と sodium 2-ethylhexanoate 0.5 g を加え溶解, 反応液を加熱還流しているアセトン 100 ml 中に攪拌下に滴下, 10 min 後析出物をろ取, 湿ケーキを粉碎し再びアセトン 100 ml 中で還流攪拌, 熱ろ過し白色粉末 1.4 g を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(4-Hydroxy-7-methyl-1,8-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (7) DMF 10 ml, トリエチルアミン 0.505 g, AMPC ($3H_2O$) 2.09 g, 活性エステル IV (R_7) 1.51 g, 次に 2-hydroxypyridine 0.48 g を加え, 室温で 1 hr 攪拌反応, 不溶物をろ去, ろ液をアセトン 50 ml とエーテル 50 ml の溶液に滴下, 析出油状物質を分取し, 水 150 ml に溶解, 2N 塩酸で pH 2 に調整, 析出物をろ取, 水洗, P_2O_5 上で減圧乾燥し, 目的物のカルボン酸体 1.68 g を得. 2 の操作法に準じてナトリウム塩化し, 7 を得. 1.54 g.

同様の操作法にて 6 を得.

Sodium 6-[D(-)- α -(4-Hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-4-hydroxyphenylacetamido]penicillanate (8) DMSO 25 ml, トリエチルアミン, AMPC ($3H_2O$) 4.19 g および活性エステル IV (R_8) 2.87 g からなる

17) M.A. Ponomareva-Stepnaya, N.N. Serpkova, V.N. Nezavibat'ko, *J. Gen. Chem. USSR*, **45**, 2451 (1975).

18) H. Ferres, M.J. Basker, P.J. O'Hanlon, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **27**, 922 (1974).

混合液を攪拌反応，均一な反応液にアセトンを注入し結晶化，目的物のトリエチルアミン塩 5.5 g を得．NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (9H, t, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45, 1.58 (6H, each s, $2 \times 2 \times \text{CH}_3$), 3.05 (6H, q, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.10 (1H, s, 3-H), 5.90 (1H, d, α -H), 6.77, 7.33 (4H, each d, $J=8$ Hz, C_6H_4), 9.07 (1H, d, 6-NH), 10.97 (1H, d, α -NH).

次にこのトリエチルアミン塩 5 g を MeOH 8 ml, DMSO 8 ml および sodium 2-ethylhexanoate 1.69 g からなる溶液に溶解，アセトンにて結晶化，析出固体を MeOH-アセトンから精製して白色結晶性粉末 3.7 g を得．同様の操作法にてペニシリン化合物 9—12 を得．但し 12 に相当するトリエチルアミン塩の結晶化溶媒として，エーテルを使用．

抗菌力試験 最小発育阻止濃度 (MIC) は heart infusion agar 培地を用い，寒天平板希釈法にて測定，tryptosoy broth 中で前培養した菌液を約 10^6 cells/ml に希釈し，その 1 白金耳を，試料を含む寒天平板上に接種，37°, 18 hr 培養し，試験菌の増殖が完全に阻止された最小濃度を MIC とした．

謝辞 本研究にあたり，発表の機会を与えられた住友化学工業株式会社医薬事業部副事業部長 山本久夫博士ならびに御指導，御助言を賜りました同部副事業部長 岡野 茂博士，土岐克之博士に深謝いたします．また，純度分析の面で終始御協力していただいた生物科学研究所検定部副課長 梅田 勲氏ならびに本研究の一部を担当された研究部 播本孝史，上田伸二の両氏に感謝いたします．