薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107(3) 175-191 (1987)

新 β -ラクタム抗生物質ペネム及びカルバペネムに関する研究

杉村征夫, 平岡哲夫*

三共(株)化学研究所

Research on New β -Lactam Antibiotics; Penem and Carbapenem

YUKIO SUGIMURA and TETSUO HIRAOKA*

Chemical Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.,
Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan

In the research of penems, a versatile intermediate 2-thioxopenam was synthesized, from which many penem derivatives were obtained. The structure-activity relationship analysis of the synthesized penems showed that cyclic amine side chain was most effective one as a substituent of 2-thiopenems.

Several carbapenems with the same side chain as penems at 2-position were synthesized, one of the compounds was RS-533. Some effective methods for carbapenem synthesis were also discussed.

Keywords—penem; carbapenem; 2-thioxopenam; 2-oxocarbapenem; thienamycin

1. はじめに

現在, 新しい薬を世に出そうとすると通常 10 年以上の歳月と 80 億円以上の費用がかかるといわれる。しかもそれは極めて順調に研究が進んだときの話である。そこで企業内研究開発部門では如何にそのかかる費用と年月を縮小するかに知恵をさぼることになる。そのため, テーマの設定, 目標化合物の限定, 迅速かつ正確な評価法等についてコンピューター等の利用をはかりながら, 各部門がそれぞれに努力している。

著者らのように有機合成により新薬を創製しようという立場の者にとっては, まず適切な目標化合物の設定がなされなければならない。次にその目標にそった多数の誘導体を効果的に合成することが必要になる。そして更にその中から唯 1 つの化合物が選択されたとき, 今度はその化合物をいかに有効に合成するか, 経済性等を考慮に入れた工業的合成法を確立することが要請される。

適切な目標化合物の設定, これが一番重要なことであるが, 必ずしも我々の自由になることではない。開発すべき薬物の受容体構造が既知である場合には最近ではコンピューターグラフィックスの利用などはかりつつ, ある程度有機合成屋のイニシアティブのもとに設定可能であるが, 全く新規の薬物の開発の場合, いわゆるランダムスクリーニングによりリード化合物を探さなければならないこともある。新しい構造の抗生物質の場合は日常的に行われているスクリーニングを通して発見される。

リード化合物が決まった場合, いかにしたら効率よく多数の誘導体を合成することが出来るであろうか。ペニシリンやセファロスポリンで非常に多くの誘導体が合成されているのは 6-APA (6-アミノペニシラン酸), 7-ACA (7-アミノセファロスポラン酸) というすぐれた合成中間体 (versatile intermediate) が得られているためである。この場合, 単にアシル化すれば (セファロスポリンの場合は 3 位の変換もあるが) 最終化合物が得られるように, versatile intermediate から最終物に至る工程は出来るだけ短い方がよい。

新化合物を創製し, その誘導体を多数合成しようとする場合, 当然ながら versatile intermediate はそこら辺に転がっているものではない。又, 誰でもが容易に合成出来るものでもない。もし誰でもが容易に手に入れることが出来るものであるのなら, その分野はあっという間に開拓しつくされてしまうであろう。そこでこの intermediate をいかに効率よく合成するかというところで新反応の開拓や, 新反応のこの分野での適用等が必要になってくる。

Chart 1

先に著者らの研究所でセファマイシン系抗生物質セフメタゾール (CMZ, **6**) が開発された際、この化合物の創製に当たって重要な役割を果たしたのが Chart 1 に示すような中間体 7-メトキシ-7-アミノセファロsporin酸エステル (**5**) の新合成法の開発であった。¹⁾ ここに得られた 7-メトキシ-7-アミノセファロsporin酸エステル (**5**) はアシル化後カルボキシル基の保護基を除去し、2工程で目的のセファマイシン誘導体 (**6**) を与えた。かくして多数の誘導体が **5** より合成され、その中から CMZ が選ばれたのであった。

しかし、versatile intermediate を経由する合成法は多数の誘導体を合成するには適しているが、ある特定の化合物を効率よく合成するのに適当であるとは限らない。CMZ の工業化にあたっては別の新しい 1,4-elimination 反応に基づくメトキシ化反応が開拓され、実際の生産に使用されている。¹⁾

1 つの新しい化合物が医薬品として実用化されるには多方面に亘る多数の研究が成されなければならないことは当然である。有機合成の分野においても、その化合物に関連し無論多数の発明が成される訳であろうが、この総説においてはペネム、カルバペネム抗生物質の合成研究を通して、versatile intermediate の役割と特定の化合物を目指した合成法の発明の必要性について述べてみたい。

2. ペネム化合物

ペネム化合物は純粋な意味では抗生物質とは言えない。その基本骨格は天然から得られたものではなく、Woodward によるイマジネーションの結果生れたものだからである。すなわち、1975 年 Woodward 及び協力者はペニシリン骨格にセファロsporin の二重結合を導入したペネム骨格が、より歪を増すために β -ラクタム環が活性化され、抗菌力が増大するものと考え、Chart 2 に示す方法により化合物 **15** を合成した (この方法はペネム化合物の基本的合成法である)。しかし、**15** は化学的に不安定であり期待したような抗菌力は示さなかった。²⁾

その後間もなくして放線菌よりチエナマイシン (**16**, メルク社, 1976 年)³⁾ 及びオリバ酸 (**17**, ビーチャム社, 1976 年)⁴⁾ が発見され、その構造がペネムの硫黄原子を炭素におきかえた 1-カルバペネム骨格を有していることが分かり、また Woodward らが新たに合成した 6-無置換ペネム誘導体 **18** が高い抗菌活性を示したこと⁵⁾ といまって新たにペネムに対する関心が高まった。⁶⁾

著者らの研究所の大木、老田らはチエナマイシンと同じ 2 位側鎖を有するペネム誘導体及び 2,6-位ともチエナマイシンと同一の置換基を有する 1-チアチエナマイシン (**29**) を Chart 4 に示す方法により合成した。⁷⁾ すなわち、ビニルアセテート又は 1-ブテンリアセテートとクロロスルホニルイソシアネートより合成した β -ラクタム化合物 **19** 又は **20**, あるいは 6-APA より合成した光学活性な化合物 **21** 又は **22** にトリチオカーボネート (**23**) を縮合させて **24** とした後、Woodward の分子内 Wittig 反応を応用してペネムエステル (**28**) を得、保護基を除去して 1-チアチエナマイシン (**29**, $R^2 = (8R)$ -ヒドロキシエチル, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) 及びその誘導体を得た。

TABLE I. Antibacterial *in Vitro* Activities of Penem-3-carboxylic Acids (29)

Compd.	R ²	R ³	Stereo-chemistry	S.a(S) ^{a)}	S.a(R) ^{b)}	E.c(S) ^{c)}	E.c(R) ^{d)}	S.f ^{e)}	P.a ^{f)}	K.p ^{g)}	K. ^{h)}	P.y ⁱ⁾	S.e ^{j)}
29a	H	(CH ₂) ₂ NH ₂		0.2	0.8	1.5	50	1.5	100	3.1	3.1	6.2	1.5
29b	H	(CH ₂) ₃ NH ₂		0.1	0.8	1.5	50	1.5	50	3.1	3.1	6.2	1.5
29c	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ NH ₂	5,6-trans	≤0.1	≤0.1	25	50	25	>200	25	50	50	25
29d	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ NH ₂	5,6-cis	≤0.1	0.2	6.2	50	12.5	>100	12.5	25	12.5	12.5
29e	CH ₃ CH-OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	8R,5,6-trans	≤0.01	≤0.01	0.4	0.8	0.8	6.2	0.8	0.8	6.2	1.5
29f	CH ₃ CH-OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	8R,5,6-trans	0.4	1.5	12.5	25	25	100	25	25	25	25
29g	CH ₃ CH-OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	8R,5,6-cis	6.2	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
29h	CH ₃ CH-OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	8R,5,6-trans	≤0.01	≤0.01	0.4	0.8	0.8	6.2	0.8	0.8	6.2	0.8
29i	CH ₃ CH-OH	(CH ₂) ₄ NH ₂	8R,5,6-trans	≤0.02	≤0.02	0.4	0.8	0.8	12.5	0.8	0.8	6.2	1.5
16	Thienamycin			≤0.01	≤0.01	0.1	0.1	0.1	6.2	0.1	0.1	3.1	0.2

MIC values are given in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. a) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. b) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. d) *Escherichia coli* 609 (CSase⁺). e) *Shigella flexneri* IID 642. f) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. g) *Klebsiella pneumoniae* 806. h) *Klebsiella* sp. 846. i) *Proteus vulgaris* 1430. j) *Salmonella enteritidis* G.

ここに得られた化合物の抗菌力及びチエナマイシン (**1b**) の抗菌力を Table I に示した。

その結果次のことが判明した。

(1) 6位無置換体 (**29a, b**) は β -ラクタメースにより分解されやすく、ペニシリン、セファロスポリン耐性菌に抗菌力が弱い。

(2) 6-エチル体は 5,6-*trans* (**29c**), *cis* (**29d**) 共に無置換体よりも抗菌力が弱い。

(3) 6位ヒドロキシエチル基はチエナマイシンと同一の配位のもの (**8R**, 5,6-*trans*, **29e, h, i**) が強い抗菌力を示し, **8S**, 5,6-*trans* 体 (**29f**) の抗菌力は弱く, **8R**, 5,6-*cis* 体 (**29g**) はグラム陰性菌にほとんど抗菌力を示さない。

(4) 2位置換基のメチレン鎖は 2, 3, 4 共にほぼ同等の抗菌力を示す (**29e, h, i**)。

(5) 1-チアチエナマイシン (**29e**) の抗菌力はチエナマイシン (**1b**) よりやや劣るものの抗菌スペクトルのパターンは類似しており, 尿中回収率等体内での安定性は優っている。

以上のデータより著者らの研究所では6位の置換基としてチエナマイシンと同一配位の **8R**, 5,6-*trans* ヒドロキシエチルを有する各種ペネム誘導体を合成するべく更に研究が進められた。

Chart 4 に示すルートで各種ペネム誘導体を合成しようとする化合物 **21** に対応する新しいトリチオカーバメート **23** を反応させる必要がある。すなわちこのルートでの versatile intermediate は **21** であり, 以降の工程が長くなってしまい, 多数の化合物を効率的に合成する方法としては非能率的である。

そこで著者らは Chart 5 に示すような 1,3-ジチオラン環の開環反応を利用した新しいペネム誘導体の合成法を開発した。⁸⁾

中間体 **21** をメチルメルカプタンナトリウム塩と反応させ **30** とし, グリオキシル酸 *p*-ニトロベンジルエステルを縮合させて **31** を得る。**31** をチオニルクロライドで処理し塩化物 **32** とした後, 還元的にクロルを除去すると化合物 **33** が得られた。**33** にリチウムヘキサメチルジシラジド (2 当量) を作用させた後二硫化炭素を反応させジチオレート **34** とし, ついで α -プロモアセトンのような α -ハロケトンと反応させると **35** で示される水酸基を有するジチオラン誘導体を得られた。**35** を塩素又は塩化スルフリルで処理し SCH_3 基を塩素基に変換した後トリエチルアミンで処理すると **36** で示されるようにジチオラン環が開裂し, 更に再閉環して **37** のペネム誘導体

Chart 5

を与えた. **37** は 5 位の立体配位が目的とするペネムとは逆であるため熱異性化した後, 保護基を除去することにより 2 位にケトアルキル基を有するペネム誘導体 **38** が得られた.

又中間体 **34** に α -ハロケトンの代りに α -ハロアシルハライドを反応させるとジチオラン誘導体 **39** が得られ, **39** を前述と同様に塩素化し, 更にアンモニア, アミン又は塩基存在下アルコールを作用させるとアミド又はエステル基を有するペネム誘導体 **41** が得られた. **41** は熱異性化後保護基を除去することによりペネム誘導体 **42** を与えた.

ここに示した 2 つのペネム合成法における versatile intermediate は **21** から一歩進んだ化合物 **33** である (厳密に言えば **34** であるが, **34** は単離されない). **33** からは比較的短工程で **38** 又は **42** のペネム誘導体に導くことが出来るが, 得られるものは 2 位にケトン又はカルバモイル, エステル基を有するペネム誘導体に限定されてしまう.

そこで更にこの方法を改良した.⁹⁾

Chart 7 に示すごとく, 中間体 **34** にホスゲンと反応させると **43** が得られた. **43** を塩素化し, ついでメチルアミンを反応させると中間体 **44** を経由しチオキソペナム **45** が得られた. **45** を塩基存在下アルキルハライドと反応させると容易にアルキル化され **46** を与え, **46** は常法に従いペネム誘導体 **47** に導かれた. また **34** を 2 当量の塩化アセチルと反応させて得られた **48** 及び塩化フタロイルと反応させて得られた **49** も同様にチオキソペナム **45** を与えた. ここに得られたチオキソペナム **45** は比較的安定な化合物であり, アルキルハライドや活性化されたアルコールと容易に反応し, 各種のペネム誘導体 **46** を与えることから極めて有用な versatile intermediate といえる.¹⁰⁾ 著者らの研究室ではこの中間体を大量に合成し, それより各種のペネム誘導体を合成した.

Table II 及び Table III に合成されたペネム誘導体の代表例についてそれらの抗菌力を示す.¹¹⁾

Table II, III よりペネムの 2 位側鎖の硫黄原子に隣接した炭素がメチル基等で分枝しているものの方が無置換のものより抗菌力が強いことが分かった. また, 強い抗緑膿菌活性を示すためには塩基性アミノ基が分子内に必要であることが明らかとなった.

そこで上記 2 条件を満たすものとして環状アミノ基を有するペネム誘導体をチオキソペナム中間体より合成した.¹²⁾ それらの抗菌力を Table IV に示す. いずれの化合物も極めて強力広範な抗菌スペクトルを有していることが分かるが, 特に 5 員環アミン誘導体 **47e**, **47f** がチエナマイシンを上回る強い抗菌力を示した. 又これらのアミン類をアミジン化するとやや抗菌力が低下する傾向を示した.

2 位に環状アミノ基を有するペネム誘導体が強い抗菌力を示すことが分かったので, 著者らの研究所の平井らは 2 位炭素鎖が硫黄原子を介さず直接ペネム環に結合しているペネム誘導体 (**55**) を Chart 8 に示す方法で合成した.¹³⁾

得られた化合物の MIC 値を Table V に示す.

Chart 6

Chart 7

TABLE II. Antibacterial *in Vitro* Activities of Penem-3-carboxylic Acid Salts (42)

Compd.	R	Y	<i>S.a</i> (S) ^{a)}	<i>S.a</i> (R) ^{b)}	<i>E.c</i> (S) ^{c)}	<i>E.c</i> (R) ^{d)}	<i>S.f</i> ^{e)}	<i>P.a</i> ^{f)}	<i>K.p</i> ^{g)}	<i>K.h</i> ^{h)}	<i>P.v</i> ⁱ⁾	<i>S.e</i> ^{j)}
42a	H	NH ₂	0.02	0.1	0.4	0.8	0.8	50	0.8	0.4	1.5	0.8
42b	CH ₃ (R)	NH ₂	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	100	0.05	0.05	1.5	0.1
42c	CH ₃ (S)	NH ₂	0.02	0.05	0.1	0.2	0.2	100	0.2	0.1	0.8	0.1
42d	C ₂ H ₅	NH ₂	0.05	0.1	0.2	0.4	0.2	100	0.2	0.4	0.4	0.4
42e	C ₂ H ₅	NH ₂	0.05	0.1	0.4	0.4	0.4	>100	0.4	0.8	0.8	0.4
(Isomer of 42d)												
42f	iso-C ₃ H ₇	NH ₂	0.2	0.4	1.5	1.5	0.4	>200	0.8	12.5	3.1	0.8
42g	H	OCH ₃	0.05	0.05	0.8	0.8	0.8	>200	0.8	6.2	1.5	0.8

MIC values are given in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. a) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. b) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. d) *Escherichia coli* 609 (CSase⁺). e) *Shigella flexneri* IID 642. f) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. g) *Klebsiella pneumoniae* 806. h) *Klebsiella* sp. 846. i) *Proteus vulgaris* 1430. j) *Salmonella enteritidis* G.

一般に抗菌力は硫黄原子を介在したものに比較して低く、特に緑膿菌に対する活性が低下しているのが特徴的である。

以上得られた環状アミノ基を有するペネム誘導体で強い抗菌力を有するものについて、尿中回収率、体内動態、ED₅₀ 値、毒性などの *in vivo* 試験や臨床分離株に対する抗菌力、殺菌性などが調べられた。そしてこれらの生物学的データを総合的に判断した結果、環状アミノ置換基を有するペネム化合物に対応するカルバペネム化合物の

TABLE III. Antibacterial *in Vitro* Activities of Penem-3-carboxylic Acid (47)

Compd.	R ¹	R ²	<i>S.a</i> (S) ^{a)}	<i>S.a</i> (R) ^{b)}	<i>E.c</i> (S) ^{c)}	<i>E.c</i> (R) ^{d)}	<i>S.f</i> ^{e)}	<i>P.a</i> ^{f)}	<i>K.p</i> ^{g)}	<i>K.</i> ^{h)}	<i>P.v</i> ⁱ⁾	<i>S.e</i> ^{j)}
29e (1-Thiathienamycin)	H	H	≤0.01	≤0.01	0.4	0.8	0.8	6.2	0.8	0.8	6.2	1.5
47a	CH ₃ (S)	H	≤0.01	0.05	0.1	0.2	0.1	12.5	0.2	0.2	6.2	0.2
47b	CH ₃ (R)	H	≤0.01	0.02	0.1	0.1	0.05	12.5	0.1	0.2	12.5	0.1
47c	H	CH ₃	≤0.01	0.05	0.4	0.4	0.4	12.5	0.8	0.4	12.5	0.8

MIC values are given in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. a) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. b) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. d) *Escherichia coli* 609 (CSase⁺). e) *Shigella flexneri* IID 642. f) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. g) *Klebsiella pneumoniae* 806. h) *Klebsiella* sp. 846. i) *Proteus vulgaris* 1430. j) *Salmonella enteritidis* G.

TABLE IV. Antibacterial *in Vitro* Activities of Penem-3-carboxylic Acids (47)

Compd.	R		<i>S.a</i> (<i>S</i>) ^{a)}	<i>S.a</i> (<i>R</i>) ^{b)}	<i>E.c</i> (<i>S</i>) ^{c)}	<i>E.c</i> (<i>R</i>) ^{d)}	<i>S.f</i> ^{e)}	<i>P.a</i> ^{f)}	<i>K.p</i> ^{g)}	<i>K.</i> ^{h)}	<i>P.v</i> ⁱ⁾	<i>S.e</i> ^{j)}
47d			≤0.01	0.02	0.2	0.4	0.2	6.2	0.4	0.4	3.1	0.4
47e		<i>R</i>	≤0.01	≤0.01	0.05	0.05	0.05	6.2	0.1	0.1	3.1	0.1
47f		<i>S</i>	≤0.01	≤0.01	0.1	0.1	0.1	6.2	0.2	0.1	6.2	0.2
47g			≤0.01	≤0.01	0.2	0.2	0.2	25	0.4	0.4	12.5	0.4
47h			≤0.01	≤0.01	0.2	0.4	0.2	12.5	0.4	0.2	12.5	0.2
47i		<i>R</i>	≤0.01	≤0.01	0.1	0.1	0.1	6.2	0.2	0.2	1.5	0.2
47j		<i>S</i>	≤0.01	0.02	0.4	0.4	0.4	25	0.4	0.4	12.5	0.8
47k		<i>S</i>	≤0.01	0.02	0.4	0.8	0.4	25	0.8	0.8	6.2	0.8
47l		<i>S</i>	0.02	0.02	0.2	0.4	0.1	50	0.2	0.8	0.8	0.1

MIC values are given in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. a) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. b) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. d) *Escherichia coli* 609 (CSase⁺). e) *Shigella flexneri* IID 642. f) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. g) *Klebsiella pneumoniae* 806. h) *Klebsiella* sp. 846. i) *Proteus vulgaris* 1430. j) *Salmonella enteritidis* G.

合成を試み比較検討することになった。

3. カルバペネム化合物

カルバペネムはチエナマイシン (メルク社) 及びオリバ酸 (ビーチャム社) に代表されるごとく放線菌の二次代謝産物として単離された抗生物質の母核構造を示している。チエナマイシン⁸⁾ 及びオリバ酸⁴⁾ の発見以来, PS-5 類,¹⁴⁾ カルベチマイシン,¹⁵⁾ アスパレノマイシン,¹⁶⁾ プラシドマイシン¹⁷⁾ など多数のカルバペネム系抗生物質

Chart 8

が発見されているが、いずれも化合物が比較的不安定である上、菌の生産力価が低いため天然抗生物質そのものは医薬品あるいは誘導体合成の出発原料とはなり得ないといわれている。そこでカルバペネム化合物を化学合成により得ようとする研究が各所で精力的に行われている¹⁸⁾が最も進んでいるのがメルク社によるものである。彼らの膨大な研究についてはカルバペネム研究に関するいくつかの総説¹⁹⁾の中で詳述されているのでここでは省略するが、その中で最も実用的といわれているチエナマイシンの合成法¹⁰⁾を Chart 9 に示す。この方法はアセトンジカルボン酸エステル (56) を出発原料とし β -アミノ酸 (59) を経由して β -ラクタム酢酸エステル (60) を合成し、正宗らの方法により炭素鎖を伸長してケトエステル (62) とし、更に光延反応により 8 位の水酸基を反転させて正しい配位 (8*R*) とした後、ジアゾ化、ついで酢酸ロジウムによるカルベンの分子内挿入反応により 2-ケトカルバペナム (65) を合成、最後に 2 位の置換基を導入してチエナマイシン (67) に導く方法である。

Chart 9 中に示す化合物で重要な中間体は β -ラクタム酢酸エステル (60) である。各所で行われているカルバペネム合成法の多くは 60 の合成法であるが、いずれも可成り工程数が多い。²⁰⁾ 更に最も重要な合成中間体は 2-オキソカルバペナム (65) である。65 より各種カルバペネム誘導体を実質 2 工程で得られることから 65 をカルバペネム誘導体合成の versatile intermediate といえる。

著者らがカルバペネム合成研究を開始した時点では Chart 9 に示される方法は発表されてはいなかったが、いずれにしろ多数のカルバペネム誘導体を効率的に合成するには簡便な 65 の合成法の開発が必要であった。Barrett らはアセトキシアゼチジノンとシリルエノールエステルの反応によりアゼチジノンの 4 位に酢酸ユニットが導入されることを見出し、老田らはこの反応を応用して中間体 70 を得た²¹⁾ (Chart 10)。70 からはメルク社の方法に従い 2-オキソカルバペナム (65) が合成された。

65 に対しメルク法に従いメルカプタン誘導体 (71) を反応させ、いくつかのカルバペネム誘導体を合成した。

TABLE V. *In Vitro* Antibacterial Activities of Penem Derivatives (55)

Compd.	R	<i>S.a</i>		<i>E.c</i>		<i>S.f</i> ^{e)}	<i>P.a</i> ^{f)}	<i>K.p</i> ^{g)}	<i>K.</i> ^{h)}	<i>P.y</i> ⁱ⁾	<i>S.e</i> ^{j)}
		(<i>S</i>) ^{a)}	(<i>R</i>) ^{b)}	(<i>S</i>) ^{c)}	(<i>R</i>) ^{d)}						
55a		0.02	0.02	6.2	12.5	6.2	50	12.5	6.2	50	12.5
55b		0.01	0.01	0.8	0.8	0.8	100	0.8	0.8	200	1.5
55c		0.02	0.05	6.2	6.2	6.2	100	6.2	12.5	100	12.5
55d		0.05	0.1	3.1	6.2	3.1	100	3.1	6.2	25	6.2
55e		0.01	0.02	0.2	0.4	0.2	50	0.4	0.4	100	0.4
55f		0.01	0.01	6.2	6.2	6.2	200	12.5	12.5	200	6.2
55g		0.02	0.05	0.8	1.5	0.4	200	1.5	3.1	200	0.8

MIC values are in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. a) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. b) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). c) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. d) *Escherichia coli* 609 (Pcase⁺). e) *Shigella flexneri* IID 642. f) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. g) *Klebsiella pneumoniae* 806. h) *Klebsiella* sp. 846. i) *Proteus vulgaris* 1430. j) *Salmonella enteritidis* G.

TABLE VI. Antibacterial *in Vitro* Activities of Carapenem-3-carboxylic Acid (73)

Compd.	R	<i>S.a.(S)^(a)</i>	<i>S.a.(R)^(b)</i>	<i>E.c.(S)^(c)</i>	<i>E.c.(R)^(d)</i>	<i>S.f^(e)</i>	<i>P.a.^(f)</i>	<i>K.p.^(g)</i>	<i>K.^(h)</i>	<i>P.y.⁽ⁱ⁾</i>	<i>S.e.^(j)</i>
73a		0.02	0.1	0.4	0.8	0.2	50	0.8	0.4	25	0.4
73b		≤0.01	≤0.01	0.02	0.02	0.02	3.1	0.02	0.02	0.4	0.05
73c		≤0.01	0.02	0.05	0.1	0.05	12.5	0.1	0.05	6.2	0.1
73d		<i>S</i> ≤0.01	≤0.01	0.02	0.02	≤0.01	1.5	0.02	≤0.01	1.5	0.05
73e		<i>R</i> ≤0.01	≤0.01	0.02	0.02	0.02	12.5	0.02	0.02	3.1	0.02
73f		<i>S</i> ≤0.01	≤0.01	0.05	0.05	0.05	6.2	0.05	0.05	3.1	0.1
73g		<i>R</i> ≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	12.5	0.02	≤0.01	0.8	≤0.01
73h		<i>S</i> ≤0.01	≤0.01	0.05	0.05	0.02	6.2	0.05	0.02	1.5	0.05
73i		<i>R</i> ≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	12.5	≤0.01	≤0.01	0.8	≤0.01
73j		<i>S</i> ≤0.01	0.02	0.05	0.1	0.1	12.5	0.1	0.05	0.8	0.1
73k		<i>R</i> ≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	12.5	≤0.01	≤0.01	0.4	≤0.01
73l		<i>S</i> ≤0.01	≤0.01	0.05	0.05	0.2	12.5	0.1	0.05	1.5	0.1
73m		<i>R</i> ≤0.01	0.02	0.05	0.05	0.05	25	0.05	0.02	1.5	0.05
73n		<i>S</i> ≤0.01	0.05	0.1	0.2	0.1	25	0.2	0.1	1.5	0.1
73o		<i>R</i> ≤0.01	0.02	0.05	0.05	0.05	25	0.05	0.02	1.5	0.05
73p		<i>S</i> 0.01	0.05	0.2	0.2	0.1	25	0.2	0.1	1.5	0.2
73q		<i>S</i> ≤0.01	0.02	0.05	0.1	0.1	6.2	0.1	0.1	0.8	0.1
100	CH ₂ CH ₂ NHCH=NH Imipenem	≤0.01	≤0.01	0.05	0.1	0.05	3.1	0.1	0.1	1.5	0.2

MIC values are given in $\mu\text{g/ml}$, and were determined in nutrient agar. *a*) *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC. *b*) *Staphylococcus aureus* 56 (PCase⁺). *c*) *Escherichia coli* NIHJ JC-2. *d*) *Escherichia coli* 609 (CSase⁺). *e*) *Shigella flexneri* IID 642. *f*) *Pseudomonas aeruginosa* 1001. *g*) *Klebsiella pneumoniae* 806. *h*) *Klebsiella* sp. 846. *i*) *Proteus vulgaris* 1430. *j*) *Salmonella enteritidis* G.

Chart 10

Chart 11

同一の2位置換基を有するペネム化合物とカルバペネムとを比較すると、抗菌力はカルバペネムの方が優っているが尿中回収率等の体内安定性はペネムの方が優れている。また、ペネムで高活性を示した2位置換基はカルバペネムでも優れたMIC値を示し、その相関性は極めて高いことが分かった。

そこで著者らはペネムで得られたデータをもとに、2位置換基を環状アミンに限定してカルバペネム誘導体を合成した (Chart 11). 合成されたいくつかの化合物のうち代表的なものについてそのMIC値をTable VIに示す。

カルバペネム化合物においても5員環アミノ基を有するものが最も優れた抗菌力を示すが、ペネムの場合と異なりそのアミンをアミジン化しても余り抗菌力は低下しない。一方尿中回収率、デヒドロペプチダーゼ (DHP)-I に対する安定性等の体内安定性はアミジン化により改善される。これらの化合物の体内動態、ED₅₀ 値、毒性等を総合的に検討し、著者

らの研究所ではカルバペネム化合物の開発候補品として **73h (RS 533)** が選定された。²²⁾

次にカルバペネムの工業的合成法について述べてみる。

工業的合成法と実験室的合成法とは色々な相違点がある。前者では経済性が大きなウェイトを占めるので、原

73h (RS 533)

Chart 12

Chart 13

料, 反応試剤が安価で大量に入手可能でなければならぬし, 反応収率が良く単離操作が簡単なこと (クロマトは実質的に不可), 反応時間が短いこと (時間も重要な経済的要素である), 試薬, 反応の安全性などが要求される. 更に大きな要素として特許の問題がある. 我が国では物質, 製法共に特許が認められているので, たとえ中間体といえども他社の特許に抵触するものは工業的製法としては問題である.

著者ら及び老田らは Chart 13 に示すように中間体 **68** にシリルエノールチオエステル (**74**) を反応させて得られたチオエステル **75** に塩基の存在下メルカプタン (**76**) を反応させると交換反応が起こり **77** が得られることを見出した.^{21,23)} **77** の水酸基の保護基をトリメチルシリル (TMS) 基に交換した後アシル化して **79** を得, **79** をトリエチルホスファイト存在下加熱閉環すると収率よく **80** が得られた.²⁴⁾ **80** より常法に従い保護基を除去し, 目的とする RS 533 (**73h**) を得ることが出来た.

一方著者らは Chart 14 に示されるように, β -ラクタムの 4 位に炭素鎖置換基を有する化合物の合成法を開発していたが,^{25a)} その方法を中間体 **75** の合成に適用することを考えた. その結果 Chart 15 に示すルートにより

Chart 14

Chart 15

Chart 16

L-スレオニンを出発原料として **75** を合成する方法が開発された。^{25b)}

L-スレオニン (**86**) のアミノ基を常法により立体保持で Br に変換して得た **87** をアニリン又はベンジルアミン誘導体と縮合させ **88** とし, **88** をアルカリ処理でエポキシ化, ついでクロロメチルフェニルスルフィドと反応させて **90** を得た. **90** を酸化してスルホン **91** とした後塩基で処理するとエポキシライドの開環と β -ラクタムへの閉環が起こり, チエナマイシンと同一配位 (8*R*, 5,6-*trans*) の化合物 **92** が得られた. **92** の保護基を除去した後水酸基を保護し, グリニヤ試薬と反応, 更に加水分解すると光学活性の目的の立体配位を有する β -ラクタム酢酸チオエステル **75** が得られた.

更に 2 位置換基部分の 3-メルカプトピロリジン誘導体は Chart 15 に示すごとく L-ヒドロキシプロリンより収率よく合成することが出来た.²⁶⁾

これらの合成法についてはその後も種々の検討が続けられている.

4. おわりに

以上ペネム化合物の合成にはじまりカルバペネム化合物に至る研究を企業の見地より述べてみた. これらのことより有機合成の立場からの目的指向型研究の 1 つの典型的スタイルを見てとることが出来るであろう. すなわち, ペネムにおける重要な versatile intermediate としてのチオキノペナム化合物 (**45**) の合成, カルバペネムにおける 2-オキノカルバペナム (**65**) の重要性, そして最後に特定の化合物に即した工業的合成法の開発である. 著者らの研究ではチオキノペナムを利用した多数のペネム誘導体の合成が限られた数のカルバペネム誘導体の中からの候補化合物の選定を可能にした.

カルバペネム抗生物質としては現在メルク社よりイミペネム (**100**) が開発されている (欧州及び米国では既に市販されている. 日本では治験中). カルバペネム化合物は極めて強力で広範囲な抗菌スペクトルを有し, 更に殺菌力が強いので期待の大きい抗生物質である. しかし一般にこの化合物は腎臓のデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) により分解されやすく, 尿中回収率が比較的好くない. そこで前記メルク社のイミペネムは DHP-I による分解を防ぐために DHP-I 阻害剤であるシラスタチン (**101**) との合剤の形をとっている.²⁷⁾

そこで現在カルバペネムで注目を集めているのが 1 β 位にメチル基を導入した誘導体である. 同じ 2 位側鎖を有するカルバペネムでも 1 β -位にメチル基を導入すると DHP-I に対する感受性が極めて減少し, 尿中回収率が

Chart 17

飛躍的に増大する。²⁸⁾ 現在次世代のカルバペネム化合物としてこの1 β -メチルカルバペネムの効率的合成のため、選択的な1 β -メチル基の導入法の開発等に各研究グループがしのぎを削っている。^{28,29)}

以上 β -ラクタム剤研究の一端を紹介したが、これらの β -ラクタム抗生物質の将来については種々の意見が出されている。しかしながらその優れた選択毒性を考慮すると21世紀初頭においても抗生物質分野の主力品が β -ラクタム化合物である事に関しては、現在と余り変りないことと思われる。

謝辞 本研究は当社の村山圭介常務取締役、中尾英雄化学研究所長の御指導と御鞭撻のもと、化学研究所の研究員及び他の関連研究所の関係者、特に宮寺哲男研究企画部次長の協力のもとに行われたものであり、これらの方々に深謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 中尾英雄, 柳沢宏明, 杉村征夫, 平岡哲夫, 有機合成, **35**, 563 (1977); 平岡哲夫, 新井 守, 発酵と工業, **37**, 854 (1979) 及びその引用文献.
- 2) R. B. Woodward, "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics," ed. by J. Elks, Special Publication 28, the Chemical Society, London, 1977, Chapter 18; I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8214 (1978).
- 3) H. Kropp, J. S. Kahan, F. M. Kahan, J. Sandolf, G. Darland, J. Birnbaum, Abstract, 228, 16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents and Chemother., Chicago, Ill., 1976; J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.*, **32**, 1 (1979); G. Albero-Schonberg, B. H. Arison, O. D. Henens, J. Hirshfield, E. A. Kaczka, P. Z. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. W. Walton, L. J. Ruswinkle, R. B. Morin, R. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6491 (1978).
- 4) A. G. Birnbaum, D. Butterworth, M. Cole, G. Hanscomb, J. D. Hood, C. Reading, G. N. Rolinson, *J. Antibiot.*, **29**, 668 (1976); A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 523; D. F. Corbett, A. G. Eglington, T. T. Howarth, *ibid.*, 953 (1979); J. D. Hood, S. J. Box, M. S. Verrall, *J. Antibiot.*, **32**, 295 (1979); A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *ibid.*, **32**, 961 (1979); S. J. Box, J. D. Hood, S. R. Spear, *ibid.*, **32**, 1239 (1979).
- 5) M. Lang, K. Prasad, W. Holick, J. Gosteli, I. Ernest, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6296 (1979); I. Ernest, J. Gosteli, R. B. Woodward, *ibid.*, **101**, 6301 (1979); H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *ibid.*, **101**, 6306 (1979); R. B. Woodward, *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B*, **289**, 239 (1980); J. Gosteli, W. Holic, M. Lang, R. B. Woodward, "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics," ed. by G. I. Gregory, Special Publication 38, the Chemical Society, London, 1980, Chapter 29; H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2039 (1980).
- 6) 世界各所で行われたペネム化合物の合成研究は膨大な量になり、その個々の研究を紹介することはこの総説の趣旨ではないので、以下の総説並びにその引用文献を参照されたい。I. Ernest, "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics," Vol. 2, Academic Press Inc., New York 1982, p. 315; 宮寺哲男, 有機合成化学, **41**, 1168 (1983).
- 7) S. Oida, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, T. Nishimura, E. Ohki, *J. Antibiot.*, **33**, 107 (1980); S. Oida, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3232 (1980); *idem*, *ibid.*, **28**, 3258 (1980); A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, E. Ohki, *ibid.*, **29**, 1854 (1981); T. Hayashi, A. Yoshida, N. Takeda, S. Oida, S. Sugawara, E. Ohki, *ibid.*, **29**, 3158 (1981).
- 8) T. Tanaka, T. Hashimoto, K. Iino, Y. Sugimura, T. Miyadera, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1075 (1982).
- 9) T. Tanaka, T. Hashimoto, K. Iino, Y. Sugimura, T. Miyadera, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 713.
- 10) この方法で得られるチオキソペナム (38) は目的のペネムとは立体配位が逆 (5*S*) のため、異性化工程を必要とするが、最近メルク社より 5*R* 配位を有するチオキソペナム合成法が報告された。W. J. Leanza, F.

- DiNinno, D. A. Muthard, R. R. Wilkening, K. J. Wildonger, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron*, **39**, 2505 (1983).
- 11) T. Tanaka, T. Hashimoto, K. Iino, Y. Sugimura, T. Miyadera, S. Sugawara, *J. Antibiot.*, in preparation.
- 12) K. Iino, T. Shibata, T. Tanaka, T. Hashimoto, Y. Sugimura, T. Miyadera, S. Sugawara, *J. Antibiot.*, in preparation.
- 13) K. Fujimoto, Y. Iwano, K. Hirai, S. Sugawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 999 (1986).
- 14) K. Okamura, S. Hirata, Y. Okumura, Y. Fukagawa, Y. Shimauchi, K. Kouno, T. Ishikura, *J. Antibiot.*, **31**, 480 (1980).
- 15) M. Nakayama, A. Iwasaki, S. Kimura, T. Mizoguchi, S. Tanabe, A. Murakami, I. Watanabe, M. Okuchi, H. Itoh, Y. Saino, F. Kobayashi, T. Mori, *J. Antibiot.*, **33**, 1388 (1980); Y. Nozaki, S. Harada, K. Kitano, A. Imada, *ibid.*, **37**, 218 (1984).
- 16) K. Tanaka, S. Shoji, Y. Terui, N. Tsuji, E. Kondo, M. Miyama, Y. Kawamura, T. Hattori, K. Matsumoto, T. Yoshida, *J. Antibiot.*, **34**, 909 (1981); J. Shoji, H. Hino, R. Sakazaki, N. Tsuji, K. Nagashima, K. Matsumoto, Y. Takahashi, S. Kozuki, T. Hattori, E. Kondo, K. Tanaka, *ibid.*, **35**, 536 (1982).
- 17) N. Tsuji, K. Nagashima, M. Kobayashi, Y. Terui, K. Matsumoto, E. Kondo, *J. Antibiot.*, **35**, 536 (1982).
- 18) カルバペネムの合成についてはすぐれた総説が出ているのでそれら及びその引用文献を参照されたい. 亀谷哲治, 井原正隆, 有機合成化学, **38**, 1025 (1980); 大野雅二, “抗生物質,” フェルマシアレビュー, Vol. 7, 1981, p. 43; 渋谷雅之, 有機合成化学, **41**, 62 (1983); T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles*, **17**, 463 (1982); R. W. Ratcliffe, G. A. Schonberg, “Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics,” Vol. 2, Academic Press, N.Y., 1982, p. 227.
- 19) D. G. Melillo, T. Liu, K. Ryan, M. Slettinger, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2783 (1980); D. G. Melillo, T. Liu, K. Ryan, M. Slettinger, I. Shinkai, *ibid.*, **22**, 913 (1981).
- 20) N. Ikota, O. Yoshino, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1929 (1982); M. Miyashita, N. Chida, A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1354; D. J. Hart, K. Kanai, D. G. Thomas, T.-K. Yang, *J. Org. Chem.*, **48**, 289 (1983); D.-C. Ho, D. J. Hart, T.-K. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4819 (1984); T. Iimori, H. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1523 (1985); M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y.-F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2405 (1981); K. Okano, T. Izawa, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 217 (1983); T. Kametani, S.-P. Huang, T. Nagahara, S. Yokoyama, H. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 964; T. Kametani, S.-P. Huang, T. Nagahara, M. Ihara, *Heterocycles*, **14**, 1305 (1980).
- 21) Y. Tajima, A. Yoshida, N. Takeda, S. Oida, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 673 (1985).
- 22) T. Miyadera, Y. Sugimura, T. Hashimoto, T. Tanaka, K. Iino, T. Shibata, S. Sugawara, *J. Antibiot.*, **36**, 1034 (1983); T. Hashimoto, T. Shibata, K. Iino, T. Tanaka, Y. Sugimura, T. Miyadera, S. Sugawara, *J. Antibiot.*, in preparation.
- 23) H. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3264 (1985).
- 24) A. Yoshida, Y. Tajima, N. Takeda, S. Oida, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2793 (1984).
- 25) a) M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4473 (1980); b) M. Shiozaki, T. Hiraoka, H. Yanagisawa, H. Maruyama, N. Kishi, O. Oda, *Heterocycles*, **24**, 1007 (1986); T. Kobayashi, N. Ishida, T. Hiraoka, *J. chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 736.
- 26) T. Shibata, K. Iino, Y. Sugimura, *Heterocycles*, **24**, 1331 (1986).
- 27) R. Norrby, K. Alestig, J. Huber, K. Jones, Abstracts of the 21st Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago; Imipenem/Cilastatin, 1981, p. 562 に関しては下記の総説を参照されたい. J. S. Remington, *Am. J. Medicine*, **78** (6A), 1 (1985).
- 28) D. H. Shih, F. Baker, L. Cama, B. G. Christensen, *Heterocycles*, **21**, 1 (1984); D. H. Shih, J. A. Fayter, L. D. Cama, B. G. Christensen, J. Hirshfield, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 583 (1985); B. H. Shih, L. Cama, B. G. Christensen, *ibid.*, **26**, 587 (1985); T. Shibata, K. Iino, T. Hashimoto, Y. Kameyama,

- Y. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4739 (1985).
- 29) T. Chiba, M. Nagatsuma, T. Nakai, *Chemistry Lett.*, 1343 (1985); J. G. DeVries, G. Sigmund, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2765 (1985); P. Brown, R. Southgate, *ibid.*, **27**, 247 (1986); T. Iimori, M. Shibasaki, *ibid.*, **27**, 2149 (1986); Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagase, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4673 (1986); L. M. Fuentes, I. Shinkai, T. N. Salzmann, *ibid.*, **108**, 4675 (1986).