

氏名	趙 敏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位記授与番号	博甲 第 5512 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	抗 MRSA 活性を有するインドロキノリン類縁体の合成研究
論文審査委員	教授 波多野 力 (主査) 教授 澤田 大介 教授 三好 伸一

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】既存のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) による感染症治療薬への耐性菌出現を抑制するためにも簡単に大量合成が可能な新たな抗菌薬の開発が急務となりつつある。当研究室では、インドロキノリンを基本骨格とする化合物(**2**) (Figure 1) が, MRSA 株 (OM481, OM584) に対する成長阻害活性を有することを見出した。そこで, **2** をシード化合物として, 構造最適化を目指し, **2** の類縁体を設計および合成し, 抗 MRSA 活性を測定した。強い抗 MRSA 活性を有する化合物を見出すことを目的として, 本研究に着手した。

【実験・結果】**2** をシード化合物として, インドロキノリン環 11 位フェニルアミノ部位の置換基の種類, 位置を変換及び 11 位の窒素原子にメチル基を導入した類縁体と 7 位に置換基を導入した類縁体と 10 位の窒素原子を変換し, CH<sub>2</sub>, CHMe, NMe, O を導入した類縁体及び三環性アクリジン類縁体を設計および合成した。インドロキノリン類縁体 **3a-3v** の合成において, 2-[2-(phenylamino)acetamido]benzoic acid および類縁体の脱水縮合反応を検討した。その結果, BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> と共溶媒 DCB を用いる方法を見出した。PPA に比べ, BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> の粘性が低く, 秤量しやすいという利点があり, 反応時間が短くおよび反応後の処理が簡便な実用性の高い方法であると考えられる。**2** に比べ強い抗 MRSA 活性を有する化合物を多く見出した。このうち, バンコマイシンとほぼ同程度の活性を有する化合物 **3j**, **3p** 及び **3t** を見出した。化合物の抗 MRSA 活性を測定し, 構造活性相関について検討

した。その構造活性に関する研究は今後の抗 MRSA 活性の研究に対して有用なデータと考  
える。

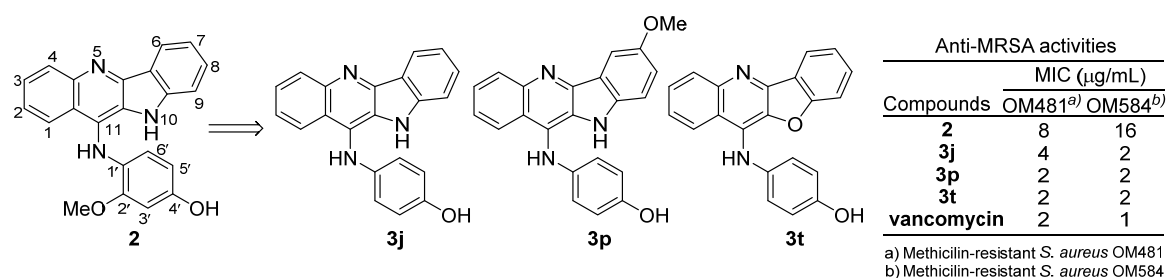


Figure 1.

- 1) M. Zhao, T. Kamada, A. Takeuchi, H. Nishioka, T. Kuroda, Y. Takeuchi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2015**, 25, 5551-5554.

## 論文審査結果の要旨

平成29年1月18日に、申請者から提出された学位論文について、主査および副査計3名に対し、申請者からの説明およびこれに対する質疑を行った。この審査会およびその後のメールでの審査委員からの指摘を受け、平成29年2月9日に最終原稿の提出があった。これについて審査委員によるメール会議を実施し、以下の観点から合とすることとした。

申請者は、抗MRSA活性を有するインドロキノリン誘導体について合成的な検討を進め、その過程で2-[2-(phenylamino)acetamido]benzoic acidの脱水縮合によるインドロキノリン骨格の形成の条件について種々検討し、その改良を図るとともに、これに基づいて、11-aminophenylindoloquinoline誘導体などの新規化合物を含めた関連構造の化合物の合成を実施し、それらのうち数種の化合物については特に重量濃度ベースでバンコマイシンに匹敵する抗MRSA活性が示されている。

こうした申請者の研究は、論文内容および研究の質、量等のいずれにおいても、学位論文としての評価基準を満たすものとなっている。