総説
最近のキノロン系抗菌剤の探索
早川勇夫*・ 竹村真*・ 木村陽一*
Recent Progress in the Studies of Quinolone Antibacterials
 Isao HAYAKAWA*, Makoto TAKEMURA* and Youichi KIMURA*
 Nalidixic acid is a synthetic antibacterial agent active against Gram-negative organism . Since the introduc-tion of Nalidixic acid in 1962, a large number of quinolone carboxylic acids have been synthesized. Early in the
1980's new agents such as norfloxacin, enoxacin , ofloxacin and ciprofloxacin, possessing the 6-fluoro substi-tuent and the 7-piperazinyl group on the quinolone pharmacophore and collectively known as new quinolones or
fluoroquinolones , were reported to have greatly improved potency and antibacterial spectra relative to old
quinolones .
Subsequently , considerable interest has been increasingly given to the structural manipulation of substituents
on quinolone nucleus and detailed data for structure-activity relationships have been accumulated . This review
will focus primarily on the recent advance in medicinal chemical studies of new quinolones in consideration of
in vitro antibacterial activity , pharmacological properties, and physicochemical properties.
 Key words : New quinolone ; Antibacterial agent ; Antibacterial activity ; Structure-activity relationship ;
DNA gyrase ; Topoisomerase II .
1. はじめに
1930年代の合成抗菌剤としてのサルファ剤に端を発
した抗菌化学療法剤は,以後1940年代のベンジルペニ
シリンに代表される抗生物質の時代を迎え今日に至って
いる。この間,数多くの抗生物質が天然界より単離構造
決定され,興味ある話題を化学者のみならず,細菌学者
を初めとする多くの研究者に提供してきた.
一方,第二の合成抗菌剤としてのキノロン系抗菌剤は
30年前のナリジクス酸(NA)の発見から始まった1)。抗
マラリア薬であるクロロキンの合成副生物をヒントにし
て得られたナリジクス酸は大腸菌をはじめとするグラム
陰性菌に良好な抗菌活性を示し,経口投与により比較的
高濃度の活性体が尿中や腸管内に認められたことから尿
路感染症や腸管感染症に用いられてきた。初期のキノロ
ン誘導体は,主として疎水性であったため代謝による失
活,組織中濃度の低さによりin vitroの活性がin vivoに
反映されないといった欠点を有していたが,ピペミド酸
のようなZwitter ion型の親水性のキノロン誘導体の出
現により代謝に安定で高い尿中濃度を示す化合物を得る
に至った (図1)2).
1978年,従米のキノロン剤と比較して抗菌スペクト
ラムが拡大したnorfloxacin(NFLX)が見いだされた3).
本化合物はその構造的特徴として,キノロン骨格の6位
にフッ素原子そして7位にピペラジニル基を有するもの
で,抗菌活性が増強され,これまで無効であったグラム
陽性菌にも強い活性を示した。引き続き1979年には
enoxacin (ENX)4),1981年にはofloxacin(OFLX)5),1982
年にはciprofloxacin(CPFX)6)が相次いで報告された.
これらの化合物は代謝的にも安定で,良好な組織移行性
*第一製薬(株)探索第一研究所
*Exploratory Research Laboratories I, Daiichi Phar-maceutical Co. , Ltd.
Fig. 1
92(14)有機合成化学協会誌

を示し,これまでのキノロン剤が尿路を中心とした局所
感染症を対象としたのに比べ,呼吸器感染を含む各領域
の各種感染症に対し高い臨床効果を示した。これにより
いわゆるニューキノロンと呼ばれる時代が始まり,化学
療法抗菌剤としての一分野を築く足掛かりとなった(図
2).
この間,キノロン剤の作用機作に関する検討も数多く
のグループによりなされた。1976年Gellertらは細菌の
DNA合成系酵素であるDNAジャイレースを発見し7),
その後キノロン剤がDNAの複製に必須のこのDNA
ジャイレースを阻害し,殺菌力を発現することを報告し
た8)。サブユニットA,Bそれぞれ2分子からなる4量
体構造を持つ本酵素は,弛緩型環状2本鎖DNAを負の
超螺旋構造に変換させ,切断 ・再結合することでDNA
の複製 ・転写へと反応を推し進める働きがある。キノロ
ン剤はサブユニットAに作用し,切断された2本鎖
DNAの再結合を阻害すると言われている(図3)9).
一方,DNAの複製機構はすべての生物に共通してい
る。哺乳動物のDNAの複製に重要な役割を果たす種々
の酵素にはキノロン剤の作用点であるDNAジャイレー
スと同様な機能を有するトポイソメラーゼ(TopoH)と
呼ばれる酵素が存在する。そこで,キノロン剤のTopo
I阻害作用が危惧されるが,キノロン剤の当該作用はそ
のDNAジャイレース阻害作用と相関せず,活性もはる
かに弱い10)。この事実が,キノロン剤の抗菌剤としての
優れた選択毒性を酵素レベルから証明している.
安全性や副作用面では,キノロン剤はかなり安全であ
ると考えられているが,現在問題となっているものとし
て,中枢神経系への影響,光過敏症,および関節毒性等
が挙げられる11)。特に前二者において,いくつかのキノ
ロン剤単独あるいは非ステロイド系抗炎症剤との併用時
における痙攣誘発の問題,キノロン剤投与後に日光に当
たることによる発赤等の皮膚障害が報告されている。こ
の痙攣誘発機序は,キノロン剤が中枢神経系における
γ一aminobutylicacid(GABA)のGABA受容体への結合を
阻害するためと考えられており,fenbufen等の非ステロ
イド系抗炎症剤の共存下では,キノロン剤のGABA受
容体への結合阻害活性が増幅されると報告されてい
る12)。また,光過敏症はキノロン化合物が光により分解
する際,フリーラジカルを生成し,それが皮膚障害を引
き起こす場合と,キノロン化合物は変化せずに生体内酸
素を活性化し一重項酸素を生成させ,結果として同様な
障害を引き起こす場合があると推定されている13).
以上のような初期のニューキノロン剤の基礎あるいは
臨床での成績から,現在の探索研究の方向は,第一に抗
菌スペクトルの拡大と活性の増強にある。特に,初期の
ニューキノロン剤がグラム陽性菌に対し中等度の活性で
あったことからグラム陽性菌に対する活性の改善を目指
した化学修飾が検討されている。第二に,中枢作用をな
くす意味で,中枢での直接作用を減ずるための化学構造
を見いだす研究と中枢への移行の少ない化合物の獲得,
第三に経口吸収性を含めた体内動態の改善へ向けられて
いる.
本稿ではその後現在に至るまでの探索研究の流れを要
約する。なお,これらのキノロン剤全般に関しては,多
くの総説や単行本があり参考になる14).
2. 最近の化学修飾
ニューキノロン系抗菌剤の化学構造上の特徴は6位の
フッ素および7位ピペラジンに代表される脂環式アミン
である。NFLX以後キノロン環上の置換基修飾が詳細に
検討され構造活性相関研究のうえで重要な発見がなされ
 Fig. 2
 Fig. 3 Proposed model for quinolone-DNA cooperative
binding in the inhibition of DNA gyrase9).
(Partially modified)
第 52 巻第 2 号(1994) (15) 93

でいる。以下にキノロン骨格の置換基と抗菌活性の関係
について紹介する.
2.1.1 位置換基および1-8位縮合環構造
キノロン剤の1位置換基は抗菌活性にきわめて重要で
あり,エチル基か同等の立体的なかさ高さを持つビニル
基15),フルオロエチル基15),メトキシ基16),メチルアミ
ノ基17)が高活性を示す1位置換基として知られている.
定量的構造活性相関(QSAR)の解析により,1位置換基
の長さ(STERIMOLパラメター,L)が4.2Aのとき活性
が最も強いとされており18),上で述べた置換基のL値は
この値に近い。Bayer社の研究陣によりNFLXの1位エ
チル基をシクロプロピル基(L=4.14)に代えたCPFX
は,さらに数倍抗菌活性が優れたものであった6)。これ
までに合成された1位置換基の中でシクロプロピル基が
最も強い抗菌活性をもたらすため,この置換基を有する
化合物が探索研究の主流となった(表11c>)。その後
Abott社により4一フルオロフェニル基や2,4一ジフルオ
ロフェニル基が有用な1位置換基であることが発見され
た19)。1位置換基が低級アルキル基に限定されないこと
はそれまでの構造活性相関からは予想し難いことであっ
たが,その原因は立体効果に加えてフッ素の膜透過性を
高める効果によると推測されている。本置換基を有する
化合物としてジフロキサシン,トスフロキサシンなどが
挙げられる(図4)。最近,t一ブチル基を持つ化合物がグ
ラム陽性菌に対しCPFXより強い活性を示すことが報
告された20)。このほかの1位置換基としてはプロパルギ
ル基21),オキセタニル基22)などが報告されたが,一般に
シクロプロピル基と比べグラム陰性菌に対する活性がや
や低下する傾向が認められる(図5)。高活性を示すシク
ロプロピル基に対する化学修飾も行われ,メチル基14c)
やフェニル基23)が導入されたが抗菌活性は低下した。こ
うした中で我々はシスー2一フルオロシクロプロピル基が
シクロプロピル基の高活性を損なうことなく分子全体の
脂溶性を低下させる有用な1位置換基であることを見い
だした(図6)24).
一方,エチル基を1位と8位で縮合環を形成し固定し
たOFLXおよびOPC-724125)は3環性化合物で,キノロ
ンの1位に相当する部分に不斉炭素を有するラセミ体で
あった。我々は8体(Levofloxacin,DR-3355)がR体
(DR-3354)に比べてDNAジャイレース阻害活性が約10
倍優れ,それに伴う抗菌活性の上昇を認めたことを報告
Table 1 In vitro antibacterial activity (MICa, pg/ml).
 Fig. 4
 Fig. 5
 Fig. 6
94 (16) 有機合成化学協会誌

した26)。同様のことがibafloxacin(S-25930)において報
告されている(図7)27)。このように,1位置換基は
STERIMOLの長さ(L)の他に空間を占める位置(立体化
学)も重要であることを示している。同様に,1位と8
位あるいは2位ひ縮合環を形成した3環性および4環性
化合物も報告されている(図8)。チアゾロキノロン431)
およびチアゼチジノキノロン(NAD-384)32)はCPFXと
同等の抗菌力を示す。しかし,経口吸収性や水溶性に問
題があるようでプロドラッグとしての開発が検討されて
いる。最近,光学活性体チアゼチジノキノロン33)が合成
され,ラセミ体に比べ水溶性が改善されることが明らか
となった。今後の展開が注目される.
1位置換基のQSARの再検討によれば,総じて抗菌活
性は1位置換基の立体的な大きさ,すなわちSTER-IMOLの長さと幅,および不飽和性に大きく依存してい
ると推定されている33)。また,最近ではコンピューター
を用いた活性コンフォメーション解析によるキノロン骨
格と1位置換基との至適角度や3次元での活性部位にお
ける立体的適合性が検討されている34)。しかしt碗一ブチ
ル基に見られるように1位置換基には未解明の構造活性
相関が残されていると考えられる.
2.2. 7位置換基
7位置換基は抗菌活性,抗菌スペクトルのみならず体
内動態や副作用に大きな影響を与える重要な置換基とし
て1位とともにこれまでに最も多く化学修飾がなされて
きた。7位にピペラジンが置換したPPAが良好な組織
移行性と未変化体の高い尿中排泄率を示すことから,6
位にフッ素を有するニューキノロンにおいても7位に塩
基性置換基を配した両性イオン化合物が主流である。7
位置換基の系統的な研究によると3一アミノアゼチジン
と4一アミノピペリジンはピペラジンと同等の活性であ
るが,3一アミノピロリジンはグラム陽性菌に対する活性
を高めることがわかった35)。その後ピペラジンや3一ア
ミノピロリジンを基本として修飾が展開され,他の位置
の置換基との組み合わせで特徴のある化合物が合成され
てきた.
ピペラジンにアルキル基を導入すると一般的にはグラ
ム陰性菌に対する活性は低下する傾向を示すが,脂溶性
が高まりグラム陽性菌に対する活性は若干向上する。3-
メチルピペラジンは分子全体として適度な脂溶性と水溶
性を付与して良好な体内動態を示すことからロメフロキ
サシン(LFLX)36),テマフロキサシン(TMFX)37)などの
7位置換基として用いられている。3,5位にジメチル基
を導入すると一般に抗菌活性は低下するが,スパルフロ
キサシン(SPLX)は5位アミノ基と8位フッ素の組み合
わせで活性が上昇した(図9)38).
 Fig. 7
Fig. 8 Fig. 9
第 52 巻第 2 号(1994) (17) 95

3一アミノピロリジンはピペラジンに比べグラム陽性菌
にも高活性でありin vitroでは最も優れた置換基である.
Warner-Lambert社は3一アミノピロリジンにメチレン鎖
を導入したピロリジンメタナミン誘導体がin vivoにお
いてグラム陽性菌により優れた活性を示すことを見いだ
した39)。本化合物群はin vitroでの優れた活性がin viv0
に反映されないが,そのなかでCI-93439a)は in vitroおよ
びin vivoで良好な活性を示す。我々は末端アミノ基が
一級のとき緑膿菌を含むグラム陰性菌にも高い活性を示
すことに着目し,一級アミノ基を残し,メチレン部分に
置換基を導入した。その結果,(3R,1'8)-3-(1一アミ
ノエチル)ピロリジンが優れた抗菌活性と良好な経口吸
収性,体内動態を示す7位置換基であることを見いだし
た(図10)40).
一方,3一アミノピロリジニル基のグラム陽性菌に対す
る優れた活性は現在市販されているトスフロキサシン
(TFLX)に生かされている19b)。しかし,一般に水溶性が
低く体内動態面でやや不満足であった。このピロリジン
環にメチル基を導入すると水溶性が向上し体内動態が改
善されることが示された。(28,4S)-4一アミノー2一メチ
ルピロリジニル誘導体は2位メチル基が逆配置の2R,
48体よりも活性は8～30倍強く,TFLXの20倍の水
溶性で体内動態が改善される41)。また,3一アミノー4一メ
チルピロリジニル誘導体はシス体トランス体ともに3一
アミノピロリジンとほぼ同等に高い活性を示し,トラン
ス体がシス体よりも水溶性が10倍高い42)。我々も,前
述の思想に基づき4一スピロァルキルー3一アミノピロリジ
ンを合成し,1位フルオロシクロプロピル基との組み合
わせによりDU-6859を得た(図11,表2)43).
その他の7位置換基を図12に示した.
2.3. 3位カルボキシル基のBioisoster
3位カルボキシル基と4位オキソ基は抗菌活性に必須
であると考えられてきた。しかし,イソチアゾロン誘導
体(A-62824)がCPFXより優れたジャイレース阻害活性
Fig. 10
Fig. 11
Table 2 In vitro antibacterial activity (MICa, ,ug/m1).
Fig. 12
96 (18) 有機合成化学協会誌

と抗菌活性を示すことが発見された。これは,イソチア
ゾロン環のケトエノール互変異性によりオキソ基がカ
ルボキシル基に代わる酸性基として働くためと考えられ
る51)。この系統の化合物は物性に問題があるようである
が,今後の化学修飾を考えるうえで重要な知見を提供し
た。AM-5755も同様に酸性基となることが報告されて
いる(図13)52).
2.4.5 位置換基
5位への置換基の導入は一般に抗菌活性を低下させる
と考えられ,わずかに1級アミノ基での活性維持が知ら
れているに過ぎなかった53)。しかし,6,8一ジフルオロ
ー1一シクロプロピル誘導体で5位にアミノ基を導入する
とグラム陽性菌に対する活性を高めることがわかった
(PD-124816)54)。特に,グラム陽性菌に対する活性が
若干弱い7位ピペラジン誘導体の活性が3一アミノピロ
リジン誘導体に匹敵するまでに高まることが明らかと
なった。この系統ではピペラジンにメチル基を導入して
も活性が保たれ,スパルフロキサシン(SPFX)はグラム
陰性菌に対しCPFXとほぼ同等,グラム陽性菌に対し
て約10倍の抗菌活性を示す38)。同様の効果が5位メチ
ル誘導体においても認められる(OPC-17116)55)。5位ア
ミノ基,メチル基の効果は1一シクロプロピル誘導体に
特異的であり,1位エチル誘導体ではこうした効果は認
められない。他の5位置換基では水酸基が無置換体と同
程度の活性であるが38,56)エチル基57)やアルキルアミノ
基,アルキルオキシ基など立体的にかさ高い置換基は活
性を大きく低下させる38)。最近,5一メチルーナフチリジ
ン誘導体ではグラム陽性菌,陰性菌に対し共に活性が高
まると報告され期待されている(図14)58).
2.5.6 位置換基
6位のフッ素は抗菌活性,膜透過性を高めるニューキ
ノロンの特徴的な置換基であり,NFLX以後の化合物は
すべて6位にフッ素を有している。最近,Ledoussalら
は1一シクロプロピル誘導体において6位のフッ素を8
位へ移動しても同等の抗菌活性を示すことを報告してい
る59)。以前に古賀ら60)は1一エチルキノロンでは8-F体
の抗菌活性は6-F体の10分の1になると報告している
ことから,フッ素の効果は1,7位の置換基とも関係が
あると推察される(表3).
2.6.8 位置換基
オキサジン環で1位と結合したOFLXを除いて初期
のニューキノロンの8位は窒素に基づくナフチリジンか
水素であった。その後,1位シクロプロパン誘導体で8
位置換基の探索が行われ,ハロゲン(F,Cl)を導入する
Fig. 13
Fig. 14
Table 3 In vitro antibacterial activity (MICa, fig/m1).
第52巻第2号(1994) (19) 97

とin vitroでの抗菌活性が高まるとともに,組織移行性
が良好でin vitroにおいてもiれた効果を示すことが報
告された38b>。高いポテンシーを持つ6,8一ジフルオロ-1-
シクロプロピルキノン誘導体が探索研究の主流となっ
た。しかし,8位フッ素誘導体は光に対して不安定で,
分解によって生じる活性酸素種の光毒性への関与が危惧
されている61)。最近ではメチル基62),メトキシ基63)など
が検討されており,抗菌活性ではフッ素に及ばないが安
全性面での有用性が期待されている(図15>.
2.7. その他の化学修飾
7位側鎖部分において,直結する窒素原子を他の原子
へ変換する試みが数多く行われた。なかでも現在臨床治
験中のT-376164)は新規な側鎖として期待されている.
この他,Warner-Lambert社65)によるピペラジンやアミ
ノピロリジン等価体としてのピペリジン誘導体やアミノ
シクロペンテン誘導体の導入,さらに後で述べる芳香環
等の導入が行われている(図16)。同様に,1位窒素原子
の酸素あるいは炭素原子への変換が10年程前からなさ
れたが,当初の活性は低いものであった66)。その後メル
ク社67)の研究陣はロッシュの単環性化合物Ro-13-
547868)の窒素原子の位置を変えた化合物14にグラム陽
性菌に対する活性を認めたことを報告した。さらに最近
Chuらは,双環性の6H-6一オキソピリド[1,2-a]ピリミ
ジン誘導体A-79527を合成しTFLXと同等の活性を認
めたことを報告している6§〉(図17).
2。8. プロドラッグ
キノロン剤の中にはin vitroでの抗菌活性は優れてい
るが,経口吸収性が悪いためin vitroで十分な効果を発
揮しえない場合がある。そこで3位カルボン酸部分およ
び7位末端アミノ基を修飾し,プロドラッグとして経口
吸収性を高める試みが行われている.
3位カルボキシル基をホルミル基とした誘導体は生体
内の酸化酵素によってカルボン酸となり親化合物よりも
高い血中濃度が得られることが示された70>。また,7位
末端アミノ基にa斑picillinで用いられた(2-oxo4,3-
dioxo十yl)methyl基を導入したNAD-441A71),さらに
最近ではアミノ酸を結合し水溶性を高めて経ロ吸収性を
改善したA-7082672)などが報告されている(図18)。こ
うしたプロドラッグが臨床でどのような効果を示すか興
味がもたれる.
3。 抗癌剤,抗ウイルス剤への拡大
キノロン剤はDNAトポイソメラーゼHの一種である
細菌のDNAジャイレースを選択的に阻害し,哺乳動物
のトポイソメラーゼHに対する作用は弱いことで選択性
の優れた薬剤であることは既に述べた1。〉。しかしながら
最近,いくつかの化合物がトポイソメラーゼHを阻害し,
抗腫瘍活性を示すことが報告され抗腫瘍剤としての可能
Fig. 15
Fig. 16
Fig. 17
98 (20) 有機合成化学協会誌

性が示唆されている(図19)。WIN5729473)やCP-115,
95374)に見られるような7位直結の芳香環を有するタイ
プと抗菌剤としてのキノロンと同様に7位アミノ置換誘
導体に大別される75)。前者においては7位芳香環の修飾
とともに3位のカルボキシル基の変換も検討されてい
る76)。また後者においては8位のハロゲンが重要である
ことが報告されている75b)が,抗菌剤の場合と同様,各
部位の化学修飾が可能であることから今後の抗腫瘍剤と
しての展開が注目される。一方,最近キノロン誘導体が
抗ウイルス活性を有することが報告されているが,6位
Fig. 18
Fig. 19
第 52 巻第 2 号(1994) (21) 99

にフッ素原子を持たないアミド誘導体が高活性を示し抗
ウイルス作用においても注目されている(図20)77).
4. まとめ
ニューキノロンが臨床の場に供されてから10年を経
ようとしている。これらの薬剤の出現は化学療法剤の歴
史を変えた感のある程,幅広い抗菌スペクトルと強い抗
菌力を有するものであった。しかしながら,これまでに
得られた膨大な前臨床や臨床情報からさらに改善すべき
課題が明らかになってきている。耐性菌を含めた抗菌活
性,安全性,体内動態といった面での改善が求められて
いる。こうした中で我々はDU-6859を現在最も優れた
キノロン誘導体として見いだすことができた.
一方,後段で述べたようにキノロン誘導体の安全性が
確認されるにつれ,他の領域での臨床薬剤としての応用
研究が最近盛んに検討されてきており,ウイルスあるい
は癌領域での展開が期待されている。いずれにしても,
世界的に多くの研究機関で,キノロン誘導体の合成研究
が行われていることを思えば,今後さらに優れた化合物
が抗菌剤としてのみならず多領域にわたって出現するこ
とが期待される.
(平成5年 10 月 22 日受理)
文献
1) G.Y. Lesher, E.J. Floelich, M.D. Gruett, J. Med .
Pharm . Chem ., 5 ,1063 (1962)
2) M. Shimizu, Y. Takase, S. Nakamura, H. Katae,
 A. Minami, K. Nakata, S. Inoue, M. Ishiyama, Y.
 Kubo, Antimicrob . Agents Chemother. . , 8, 132
 (1975)
3) A. Ito, K. Hirai, M. Inoue, H. Koga, S. Suzue, T.
 Irikura, S. Mitsuhashi, Antimicrob . Agents Che-mother ., 17, 103 (1980)
4) S. Nakamura, A. Minami, H. Katae, S. Inoue, J.
 Yamagishi, Y. Takase, M. Shimizu, ibid . , 23, 641
 (1983)
5) K. Sato, Y. Matsuura, M. Inoue, T. tine, Y.
 Osada, H. Ogawa, S. Mitsuhashi, ibid . , 22, 548
 (1982)
6) R. Wise, J.M. Andrews, L.J. Edwards, ibid . , 23 ,
 559 (1983)
7) M. Gellert, K. Mizuuchi, M.H. O'Dea, H.A.
 Nash, Phoc . Natl . Acad . Sci . USA , 73, 3872
 (1976)
8) M. Gellert, K. Mizuuchi, M.H. O'Dea, T. Itoh, J.
 Tomizawa, ibid . , 74 ,4772 (1977)
9) A. Morrison, N.R. Cozzarelli, ibid . , 78 , 1414
 (1981)
10) P. Hussy, G. Maass, B. Tunner, F. Grosse, U.
 Schomburg, Antimicrob . Agents Chemother. . , 29,
 1073 (1986)
 11) R. Stahlmann, L. Hartmut, "The Quinolone ," ed.
 by V.T. Andriole, Academic Press Inc. , London,
 1988, p.201
12a) 堀誠治,嶋田甚五郎,栗岡晋,松田誠,神
経化学,26,178(1987)
 b)K Akahane , M . Sekiguchi ,T . Une , Y . Osada ,
 Antimicrob . Agents Chemother . , 33 ,1704 (1989)
 13a)P. Ball, ibid . , 18 (Suppl. D), 187 (1986)
 b)J.P. Sanchez ,A A.J. Bridges , R . Bucsh , J.M.
 Domagala , R.D. Gogliotti , S E . Hagen , C.L .
 Heifetz , E.T. Joannides , J . A . Sesnie , M.A. Sha-piro, D.L. Szotek , J. Med . Chem . , 35 ,361 (1992)
 14a)T. Rosen, Prog . Med . Chem ., 27, 235 (1990)
 b)S. Radl , D. Bouzard , Heterocycles , 34 ,2143 (1992)
 c)L . A . Mitscher , P . V . Devasthale , R R.M. Zavod ,
"The4-Quinolones,"ed.byG.C. Crumplin, Spring-
 er-Verlag Co. , London, 1990, p.115
 d)M.P. Wentland "The New Generation of Quinolones ,"
 eds. by C. Siporin , C.L. Heifetz , J.M. Domagala,
 Marcel Dekker Inc. , New York , 1990, p.1
e)上田泰,清水喜八郎,紺野昌俊,キノロン薬,
松本文夫編,ライフサイエンス,東京,1991,p.15
15) H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T.
 Irikura, J. Med . Chem ., 23, 1358 (1980)
16) H. Agui, T. Mitani, A. Izawa, T. Komatsu, T.
 Nakagome, ibid . , 20 , 791 (1977)
17) M.P. Wentland, D.M. Bailey, J.B. Cornett, R.A.
 Dobson, R.G. Powles, R.B. Wargner, ibid . , 27,
 1103 (1984)
18) 古賀弘:ピリドンカルボン酸系抗菌剤の構造活
性相関とドラッグデザイン.薬物の構造活性相関
[II](構造活性相関懇話会編)南江堂,東京,1982,
p. 172
 19a)D.T. Chu, P.B. Fernandes, A .K . Claiborne, E.
 Pihuleac ,C.W. Nordeen ,R.E. Malczka, A.G.
 Pernet, J. Med . Chem ., 28, 1558 (1985)
 b)D.T. Chu, P.B. Fernandes, A .K . Claiborne,
 E.H. Gracey, A.G. Pernet, ibid . , 29, 2363 (1986)
 c)D.T. Chu, P.B. Fernandes, R.E. Malczka, Jr. ,
Fig. 20
100(22)有機合成化学協会誌

C.W. Nordeen, A.G. Pernet, ibid . , 30, 504 (1987)
20a)D . Bouzard , P . DiCesare , M . Essiz , J P Jaquet , P. Remuzon, A. Weber, T. Oki, M. Masuyoshi, ibid . , 33, 1344 (1989)
b)P. Remuzon, D. Bouzard, P. DiCesare, M.P. Essiz, J.P. Jacquet, J.R. Kiechel, B. Ledoussal, R.E. Kessler, J. Fung-Tomc, ibid . , 34 , 29 (1991)
21) E.L. Fritzen, K.S. Kim, D.R. White, K.C. Grega, M.R. Barbachyn, D.K. Hutchinson, R.J. Reid, L.C. Davenport, 31st Interscience Conference
on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Chicago, IL, 1991 ; Abstract 1455
22) N. Hayashi, S. Hatono, Y. Ohshita, H. Amano, H. Mochizuki, Y. Kuramoto, A. Yazaki. 32nd Intersci-

ence Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Anaheim, CA, 1992 ; Abstract 755
23) L.A. Mitscher, P.N. Sharma, D.T.W. Chu, L.L. Shen , A.G. Pernet, J. Med . Chem . , 29, 2044 (1986)
24) 早 川 勇夫,新 子省悟,横 浜 秀一,今 村正純,特 開
昭62-12760

25) J. Morita, K. Watabe, T. Komano, Agric Biol . Chem . , 48, 663 (1984)
26) I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Yokohama, M. Imamura, K. Sakano, M. Furukawa, Antimicrob Agents Chemother . , 29 , 163 (1986)
27) J.F. Gerster, S.R. Rohlfing, E.P. Pecore, R.M. Winandy, R.M. Stern, J.E. Landmesser, R.A. Olsen, W.B. Gleason, J. Med .Chem ., 30, 839 (1987)
28) V. Cecchetti, A. Fravolini, R. Fringuelli, G. Mascellani ,P. Pagella, M. Palmioli, G. Segre, P. Temi , ibid . , 30, 465 (1987)
29)高 木 純,矢 島正夫,菊 地俊明,佐 伯正紀,特 開
昭62-53897
30) M. Taguchi, H. Kondo, Y. Inoue, Y. Kawabata, Y. Jinbo, F. Sakamoto, G. Tsukamoto , J. Med Chem . , 35, 94 (1992)
31) 榎本 宏,黄 瀬正博,尾 崎正邦,北 野正彦,森 田
岩男,特 開昭58-103393
32) T. Nishino, M. Otsuki, M. Ozaki , M. Matsuda, K. Kimura, 29th Interscience Conference on Antimicrobial

Agents and Chemotherapy ; Houston, TX, 1989 ; Ab-stract 1253

33) J.M. Domagala, C.L. Heifetz, M.P. Hutt, T.F. Mich, J.B. Nichols, M. Solomon, D.F. Worth, J.
Med . Chem . 31, 991 (1988)
34) M. Ohta, H. Koga, ibid . , 34, 131 (1991)
35) H. Egawa, T. Miyamoto, A. Minamida, Y. Nishi-mura, H. Okada, H. Uno, J. Matsumoto, ibid . , 27, 1543 (1984)
36) T. Hirose , E. Okezaki , H. Kato, Y. Ito, M. Inoue, S. Mitsuhashi , Antimicrob Agents Chemother, , 31, 854 (1987)

37) D.J. Hardy, R.N. Swanson, D.M. Hensey, N.R,
. Chu, Ramer, R.R. Bower, C.W. Hanson, D.T.W
P.B. Fernands, ibid . , 31, 1768 (1987)
38) T. Miyamoto, J. Matsumoto, K. Chiba, H. Egawa, K. Shibamori, A. Minamida

, Y. Nishimura, H.
Okada, M. Kataoka, M. Fujita, T. Hirase, J. Nakano, J. Med . Chem

. , 33, 1645 (1990)
39a)J.M, Domagala, C . L . Heifetz, T F Mich, J . B

Nichols, ibid . , 29, 445 (1986)
b)J.P. Sanchez, J.M. Domagala, S.E. Hagen, C.L, Heifetz , M.P. Hutt, J.B. Nichols, A .K . Trehan, ibid . , 31, 983 (1988)
c)J M Domagala , C .L . Heifetz , M . P. Hutt , T .F Mich, J.B. Nichols, M. Solomon, D.F. Worth, ibid . , 31, 991 (1988)
40) Y. Kimura, K. Sato, S. Atarashi, I. Hayakawa

,

M. Sato, Y. Osada, 29th Interscience Conference or

Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Houston, TX, 1989 ; Abstract 1192
41) T. Rosen, D.T.W. Chu, I.M. Lico, P.B. Fernan des, K. Marsh, L. Shen, V.G. Cepa

, A.G.
Pernet. , J. Med . Chem ., 31, 1598 (1988)

42) S. Nakamura, A. Minami, K. Kouno, Y. Kubo, Y.
Sakaguchi, T. Kojima, K. Fujimoto, S. Matsumo-
to, 14th International Congress of Chemotherapy ; Kyoto, 1985, p.35

43) I. Hayakawa, S. Atarashi, Y. Kimura, K. Kawaka-

mi, T. Saito, T. Yafune, K. Sato, M. Sato, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Chicago, IL , 1991 ; Abstract 1504
44) J. Frigola, J. Pares, J. Corbera, D. Vano, R. Merce, A. Torrens, J. Mds, E. Valenti, J, Med . Chem ., 36, 801 (1993)
45a)D. Bouzard, P. Di Cesare, M. Essiz, J.P. Jacquet, J.R. Kiechel, P. Remuzon ,A. Weber, T. Oki, M. Masuyoshi, R.E. Kessler

, J. Fung-Tomc, J. De-
siderio, ibid . , 33, 1344 (1990)
b)J.S. Kiely, M.P. Hutt, T.P. Culbertson, R.A. Bucsh , D.F. Worth, L.E. Lesheski, R.D. Gogliot-
ti, J.C. Sesnie, M. Solomon, T.F. Mich, ibid . , 34,
656 (1991)
46) T. Okada, H. Sato, T. Tsuji, T. Tsushima, H. Nakai , T. Yoshida, S. Matsuura, Chem . Pharm Bull . , 41, 132 (1993)
47) U. Petersen, K.-D. Bremm , A. Krebs, K.G. Metzgr, T. Philipps, T. Schenke, 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Anaheim ,CA , 1992 ; Abstract 642
48) M. Ogata, H. Matsumoto, S. Shimizu, S. Kida, H.
Nakai, K. Motokawa, H. Miwa, S. Matsuura

, T.

Yoshida, Eur . J, Med Chem . , 26, 889 (1991)
49) T.D. Gootz, K.E. Brighty , M.R. Anderson, S.L.
Haskell, J.A. Sutcliffe, M.J. Castaldi, S.A. Mil-

第 52 巻第 2 号(1994) (23) 101

ler, 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Anaheim, CA, 1992 ; Abstract 751

50) K. Araki, T. Kuroda, S. Umemori, A. Moriguchi, Y. Ikeda, F. Hirayama, Y. Yokoyama, E. Iwao,
T. Yakushiji, J. Med. Chem ., 36 , 1356 (1993)
51) D.T.W. Chu, P.B. Fernandes, A.K. Claiborne, L. Shen, A.G. Pernet, Drug Expl . Clin . Res . , 14, 379 (1988)
52) J. Nakano, T. Hirose, K. Yamamoto, K. Shibamor-i, M. Fujita, M. Kataoka, H. Okada, Y. Nishimur-
a, K. Chiba, A. Minamida, T. Hirose, T. Miyamo-to, J. Matsumoto, 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Chicago, IL, 1991 ; Abstract 1494
53) J. Frank, P. Rakoczy, Eur . J . Med . Chem ., 14, 61 (1979)
54) J.M. Domagala, S.E. Hagen, C.L. Heifetz , M.P. Hutt, T.F. Mich, J.P. Sanchez, A.K. Trehan, J. Med . Chem ., 31. 503 (1988)
55) 上 田 敬,宮 本 寿,山 下博司,利 根 斉,特 開
平1-230558(1989)

56) J.M. Domagala, A.J. Bridges, T.P. Culbertson, L. Gambino, S.H. Hagen, G. Karrick , K. Porter, J.P. Sanchez, J.A. Sesnie, F.G. Spense, D. Szotek, J. Wemple , J Med . Chem . , 34, 1142 (1991)
57) 5. E. Hagen, J.M. Domagala, C. L. Heifetz , J. Johnson, ibid , 31, 1155 (1989)
58) D. Bouzard , P. DiCesare, J.P. Jacquet, B. Ledous-sal , P. Remuzon ,R.E. Kessler , J. Fung-Tomc , ibid . , 35, 518 (1992)
59) B. Ledoussal , D.B. Corones, ibid . , 35, 198 (1992)
60) H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, ibid . , 23, 1358 (1980)
61) M. Matsumoto, K. Kojima, H. Nagano, S. Matsu-bara, T. Yokota, Antimicrob . Agents Chemother . , 36, 1715 (1992)
62) 上 田 敬,宮 本 寿,安 藝晋 治,大 塚達 也,特 開
昭63-264461 (1988)

63a)M . Matsumoto, T. Ito, A. Kondo ,T. Yokota, 31st Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Chicago, IL, 1991 ; Abstract 1444
b)K. Hirai, M. Hosaka, Y. Niwata, T. Yasue, H. Fukuda, T. Ishizaki, S. Suzue, K. Nishino, 30st Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Atranta, GA, 1990 ;Abstract 385
64) H. Narita, Y. Todo, Y. Ikeda, Y. Yamashiro, Y. Fukuoka, 30th Antimicrobial Agents and Chemotherapy ; Atranta, GA, 1990 ;Abstract 388
65) E. Laborde, J.S. Kiely, T.T. Culbrtson, Lesheski, J. Med . Chem ., 36, 1964 (1993)
66) T. Hogberg, I. Khanna, S.D. Drake, L.A. Mits-

chel, L.L. Shen, ibid . , 27, 306 (1980)
67) T. Biftu, J.V. Heck, E.D. Thorsett, USP , 98632 (1987)
68) N.H. Georgopapadakou , B.A. Dix, P. Angehrn , A. Wick, G.L. Olson, Antimicrob . Agents Che-mother . , 31, 614 (1987)
69) D.T.W. Chu, Q. Li, M. Lee, K. Raye, K. Tanaka, J. Alder, J.J. Plattner, "Recent Advances
in the Chemistry of Antiinfective Agents ," eds. by P.H. Bentley, R. Ponsford, 1992, p.93
70a)K. Kondo, F. Sakamoto, K. Kawakami, G. Tsuka-moto, J. Med . Chem . , 31, 221 (1988)
b)D.T.W. Chu, I.M. Lico , R.N. Swanson, K.C. Marsh, J.J. Plattner, A.G. Pernet, Drugs Exp . Clin . Res . , 16, 435 (1990)
71) Y. Kotera, S. Mitsuhashi, Antimicrob . Agents Chemother . , 33, 1896 (1989)
72a)D.T.W. Chu, K.C. Marsh, R. Hallas, N. Ship-kowitz , J. Plattner, A.G. Pernet , 31st Antimicro-bial Agents and Chemotherapy ; Chicago, IL, 1991 ; Abstract 1440

b)J.P. Sanchez, J.M. Domagala, C.L. Heifetz , S.R. Priebe, J .A . Josephine, A.K. Trehan, J. Med . Chem ., 35, 1764 (1992)
73) M.P. Wentland, M.A. Eissenstat, G.-H. Kuo, R.B. Perni, R.G. Powles, J.D. Weaver, III, J.B. Rake, S.A. Coughlin, 4th Conference on DNA Topoisomerases in Therapy , New York, NY, 1992 Abstract 30
74a)M.J. Robinson, B.A. Martin, T.D. Gootz, P.R. McGuirk, N. Osheroff, Antimicrob. Agents Che-mother ., 36, 751 (1992)
b)M.J. Robinson, B.A. Maotin , T.D. Gootz, P.R. McGuirk, M. Moynihan, J.A. Sutcliffe, N. Osher-off , J. Biol . Chem ., 266, 14585 (1991)
75a)T.W.H. Chu , R. Hallas , J.J. Clement , J. Alder , E. McDonald, Drugs Exp . Clin . Res . , 18, 275 (1992)
b)Y. Yamashita, T. Ashizawa, M. Morimoto, J. Hosomi ,H. Nakano, Cancer Res . , 52, 2818 (1992)
c)W .E. Kohlbrenner, , N. Wideburg, D. Weigl , A. Saldivar, D.T.W. Chu, Antimicrob.Agents Che-mother ., 36, 81 (1992)
76) D.W. Danz, K.M. Klingbeil ,R.G. Robinson, J.B. Rake, M.P. Wentland, M.A. Eissenstat, S.A. Coughlin, 4th Conference on DNA Topoisomerases in Therapy , New York, NY, 1992 ; Abstract 23
77) M.P. Wentland , R.B. Perni, P.H. Dorff, R.P.
Brundage, M.J. Kastaldi , T.R. Bailey, P.M.
Carabateas E.R. Bacon, D.C. Young, M.G.
Woods, D. Rosi, M.L. Drozd , R.K. Kullnig, F .J.
Dutko, J. Med . Chem . , 36, 1580 (1993)

102 (24) 有機合成化学協会誌