

I. Macrolide antibiotics の化学

新井 武 利

昭和薬科大学微生物学研究室

はじめに

Macrolide とは Harvard 大学の R. B. WOODWARD によつて“巨大な lactone 環とそれに glycoside 結合する aminosugar および carbonyl 基を共通の基本構造とする抗生物質”に名付けられたものである。その後この定義は拡大解釈され、広義の macrolide 抗生物質には狭義の macrolide 抗生物質以外に, nystatin, trichomycin のような polyene macrolide 抗生物質や, aminosugar の含まれていない chalomycin のような中性 macrolide 抗生物質も含まれるが、ここでは狭義の macrolide についてのみ記す。

狭義の macrolide 抗生物質は lactone 環を構成する原子数 (n) により、

n=12, methymycin, neomethymycin

n=14, erythromycin, oleandomycin, narbomycin, pikromycin, etc.

n=16, carbomycin, kitasamycin, spiramycin, propionylmaridomycin, etc.

に分類されるが、臨床的に広く用いられている macrolide 抗生物質は n=14, 16 のものであり、これらについてその化学構造、性質を比較する。

Macrolide 抗生物質は共通な性質を有し、gram 陽性菌, gram 陰性球菌, リケッチア, 大型ウィルス, マイコプラズマに有効であり、また PC, TC, SM, SA などに耐性のブドウ球菌にも抗菌力を示す。各 macrolide 抗生物質相互間に完全ではないが交叉耐性が成立する。Macrolide 抗生物質は一般に血中濃度があまり高くないが、強い感染防禦効果を示す。血中濃度が高くないのは酸に不安定であるためとも考えられるが、肝、脾、脾などでは血中より高い濃度を示すので、単に酸に対する安定性のみでは説明できない。

(I) Macrolide antibiotics の化学

1) Macrolide antibiotics の判別

a) 赤外吸収スペクトル (IR)

類似した化合物の有力な判別方法に IR があり、臨床的に汎用されている macrolide の IR を Fig. 1, 2 に示す。図中 PMDM とは propionylmaridomycin のことである。Fig. 1 に示すように erythromycin (EM), oleandomycin (OM) に比して、propionylmaridomycin では波数 1700 付近の carbonyl 基の吸収がややずれているが、これは propionylmaridomycin にある aldehyde 基の影響と考えられる。Fig. 2 は 16 員環 macrolide 抗生物質の IR であるが、この群はすべて aldehyde 基を有するので、1700 付近の吸収は一致している。図から明らかのように propionylmaridomycin の化学構造が kitasamycin (LM), josamycin (JM), spiramycin (SPM) の 3 者に非常によく類似していることが推定できる。しかし波数 1600 以下の指紋領域の吸収から propionylmaridomycin が LM, JM, SPM と異なることは明らかである。

Fig. 1 Infrared absorption spectra of propionylmaridomycin, EM and OM

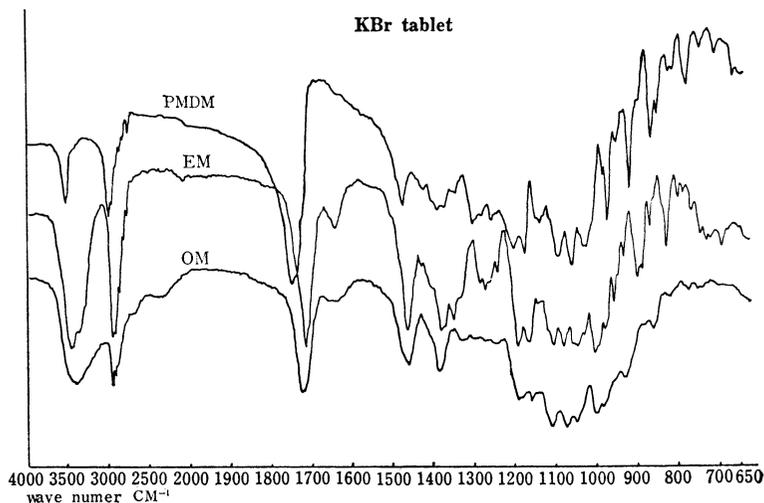
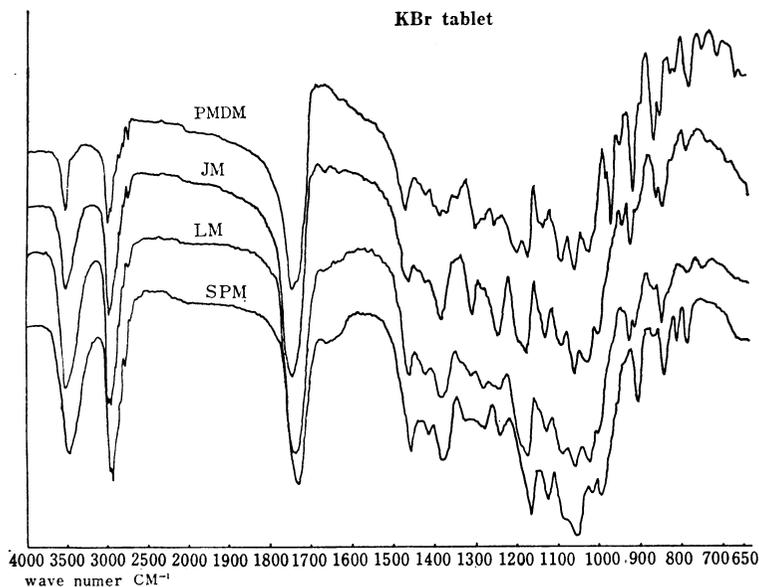


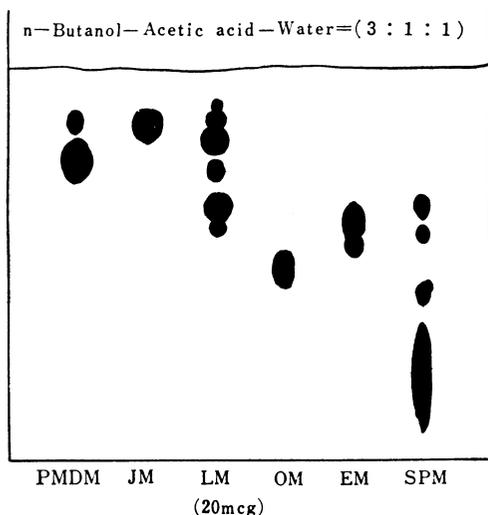
Fig. 2 Infrared absorption spectra of propionylmaridomycin, JM, LM and SPM



b) 薄層クロマトグラフィ (TLC)

TLC は macrolide 抗生物質の簡易な判別法としてよく用いられている。市販の錠剤から酢酸エチルで抽出した macrolide 抗生物質を plate (Merck 製) に spot し、ブタノール-酢酸-水=3:1:1 およびベンゼン-アセトン=1:2 で展開した結果を Fig. 3, 4 に示す。この TLC から propionylmaridomycin が LM, JM に類

Fig. 3 TLC of macrolide antibiotics (I)
Silicagel G



似していることは明らかである。ブタノール, 酢酸, 水の溶媒系では OM, EM, SPM も Rf が高く, また propionylmaridomycin, LM, JM の差もベンゼン, アセトン系に比して少なく, 各 component の分離もやや劣る。したがって, propionylmaridomycin と LM, JM の判別にはベンゼン, アセトン系の方が優れているものと思われる。しかしベンゼン, アセトン系の場合は plate の条件によって Rf がかなり異なり, 自家製 (Kieselgel G. 0.25 mm, 110°, 15分乾燥) ではベンゼン, アセトンの比を 5:2 としたほうが良好な結果が得られた。

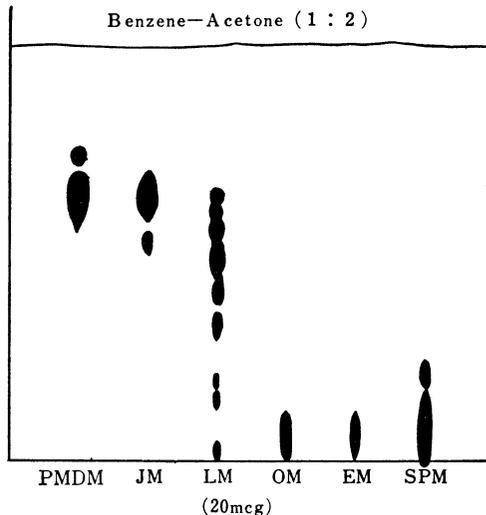
TLC 上における硫酸による呈色が macrolide 抗生物質の 1 つの特徴であり, 各物質に比較的特有な呈色を示す。Propionylmaridomycin の main spot は 10%

H₂SO₄ 噴霧後 80°C, 10 分加熱することによって暗灰紫色を呈し, 淡紫色または淡桃色を呈する JM, LM とは区別し得る。しかし条件によつてかなり変動があるので, 呈色のみで, 同定, 定量することは困難である。

2) Macrolide 抗生物質の化学構造と性質

a) Macrolide 抗生物質の化学構造

Fig. 4 TLC of macrolide antibiotics (II)
Silicagel G



1956年に DJERASSI らによる methymycin の構造決定以来, 種々の macrolide 抗生物質の化学構造が明らかにされた。臨床的に汎用されている macrolide 抗生物質は前述のように lactone 環を構成する原子数から EM 群 (14員環 macrolide 抗生物質) と LM 群 (16員環 macrolide 抗生物質) に 2 大別され, このことは IR や TLC から推定できる。Macrolide 抗生物質は lactone 環を aglycon として 2 種以上の糖が結合しているが, その結合様式も, 種類も 14員環 macrolide 抗生物質と 16員環 macrolide 抗生物質とは異なり, その構成糖は Table 1 に示すとおりである。EM, OM では dimethylaminosugar として desosamine が lactone 環の 5 位に β 結合し, neutralsugar として EM には cladinose が, OM には oleandrose が lactone 環 3 位に直接 α 結合している。これに対して 16員環 macrolide 抗生物質では dimethylaminosugar として mycaminose が lactone 環 5 位に β 結合しており (SPM ではこの他に forosamine が 9 位に結合している), この mycaminose の 4' 位にさらに neutralsugar である mycarose が α 結合している。

14員環 macrolide 抗生物質である EM, OM の化学構造は Fig. 5 に示すとおりであり, EM はその lactone 環の 12 位と cladinose の 3' 位の差により A, B, C の 3 種の components にわかれ, OM は lactone 環の 8 位に epoxide が入っている。

Table 1 Aminosugar and neutralsugar of macrolide antibiotics

| No. of member atoms of the lactone ring | antibiotics | dimethylaminosugar (β -D) | neutralsugar (α -L) |
|---|--------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 14 | Erythromycin | desosamine | cladinose |
| | Oleandomycin | desosamine | oleandrose |
| 16 | Carbomycin | mycaminose | mycarose |
| | Leucomycin | mycaminose | mycarose |
| | Josamycin | mycaminose | mycarose |
| | Spiramycin | mycaminose forosamine | mycarose |
| | Mydecamycin | mycaminose | mycarose |
| | Maridomycin | mycaminose | mycarose |

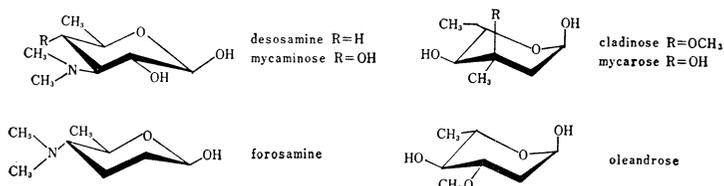
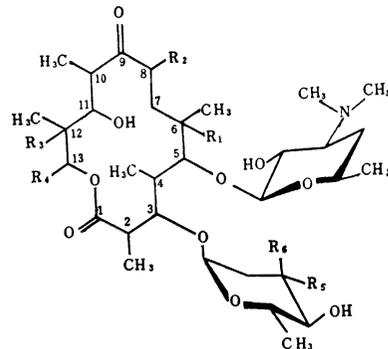


Fig. 5 Structure of 14-membered ring macrolide antibiotics



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ |
|----|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|
| EM | A | OH | CH ₃ | OH | C ₂ H ₅ | CH ₃ OCH ₃ |
| | B | OH | CH ₃ | H | C ₂ H ₅ | CH ₃ OCH ₃ |
| | C | OH | CH ₃ | OH | C ₂ H ₅ | CH ₃ OH |
| OM | H | | H | CH ₃ | OCH ₃ | H |

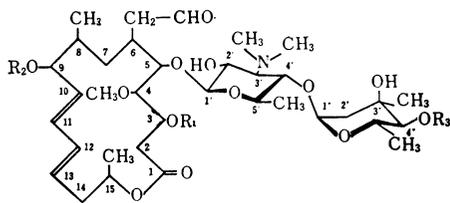
16員環 macrolide 抗生物質は Fig. 6 に示すような化学構造を有する。LM は lactone 環の 3 位に acetyl 基があるか否か, および mycarose の 4' 位における acyl 基の差によつて 8 種の components にわかれる。SPM は lactone 環の 3 位の差により 3 種にわかれ, JM は LMA₃ と同一物質であるといわれている。Maridomycin

は基本的には LM とほとんどかわらないが, lactone 環の 12, 13 位間に epoxide を有し, さらに 3 位と mycarose の 4' 位の acyl 基の差により 6 種の components にわかれる (Fig. 7)。

b) Macrolide 抗生物質 component の性質

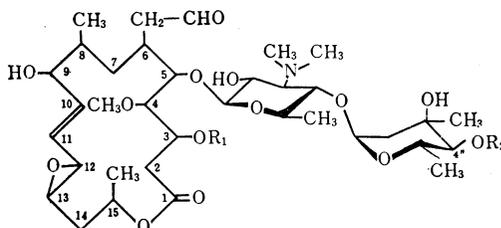
Macrolide 抗生物質は前述のようにいくつかの components にわかれるが, 各 component によつて抗菌活性, 血中濃度がやや異なる。LM では A₁ が最も *in vitro* の抗菌力が強く, A_{5, 7, 9} は A_{3, 4, 6, 8} に比して一般に *in vitro* の抗菌力が強い (Fig. 8)。すなわち LM においては lactone 環の 3 位が free の OH 基になつているほうが, ester 化されたものより抗菌活性が高いが, 血中濃度はやや低く, また毒性も free のは

Fig. 6 Structure of 16-membered ring macrolide antibiotics



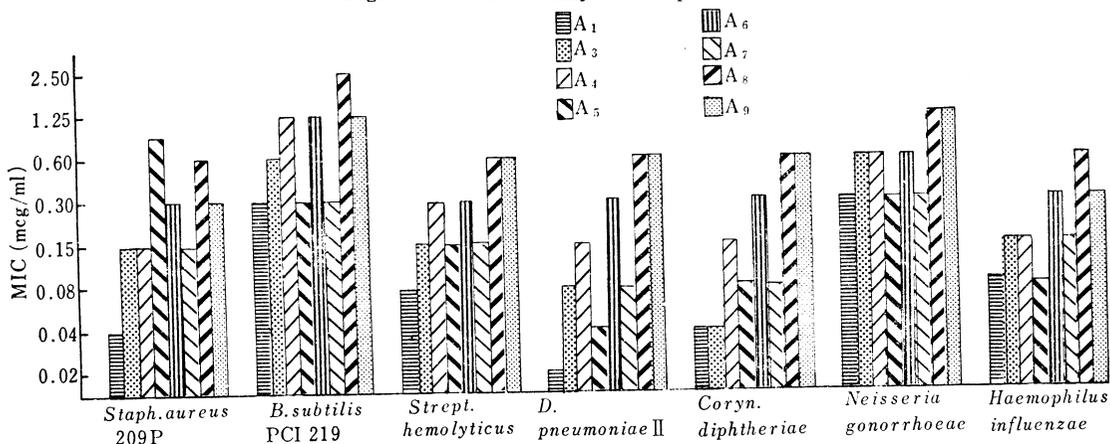
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| LM | A ₁ | H | COCH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| | A ₃ | COCH ₃ | COCH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| | A ₄ | COCH ₃ | COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| | A ₅ | H | COCH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| | A ₆ | COCH ₃ | COCH ₂ CH ₃ |
| | A ₇ | H | COCH ₂ CH ₃ |
| | A ₈ | COCH ₃ | COCH ₃ |
| | A ₉ | H | COCH ₃ |
| SPM | I | H | |
| | II | COCH ₃ | |
| | III | COCH ₂ CH ₃ | |
| JM | COCH ₃ | H | COCH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| Mydecamycin | COCH ₂ CH ₃ | H | COCH ₂ CH ₃ |

Fig. 7 Structure of 16-membered ring macrolide antibiotics Structure of MDM



| | R ₁ | R ₂ |
|-----|----------------|-----------------------------------|
| MDM | I | COCH ₂ CH ₃ |
| | II | COCH ₃ |
| | III | COCH ₂ CH ₃ |
| | IV | COCH ₃ |
| | V | COCH ₂ CH ₃ |
| | VI | COCH ₃ |

Fig. 8 MIC of leucomycin components



(Omura, S. et al.: J. Antibiotics 21: 532, 1968)

うが強い。

Maridomycin の各 component の MIC は Fig. 9 に示すとおりであり、component I のほうが V, VI に比すと *in vitro* の抗菌活性が高く、主成分である component III を 100 としてカップ法による各 component の力価の比較を行ない、Fig. 10 に示すような結果が得られた。すなわち、maridomycin では lactone 環の 3 位が propionate であるほうが、acetate の場合より抗菌活性が高く、また mycarose の 4'' 位が isovalerate であるほうが acetate より抗菌活性が高い。換言すれば 3 位または 4'' 位の ester では acyl 基の炭素数の多いほうが *in vitro* の抗菌活性が高まる。

14 員環 macrolide 抗生物質と 16 員環 macrolide 抗生物質では一般に *in vitro* の抗菌力は前者のほうが強

Fig. 9 MIC of maridomycin components

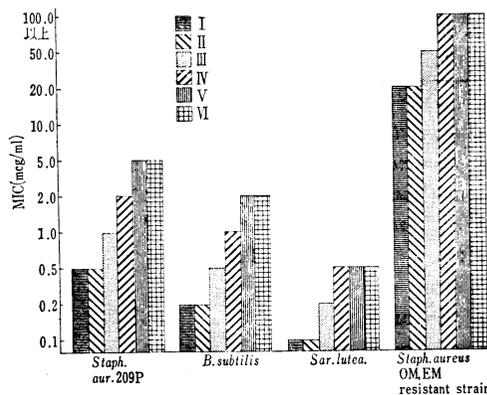
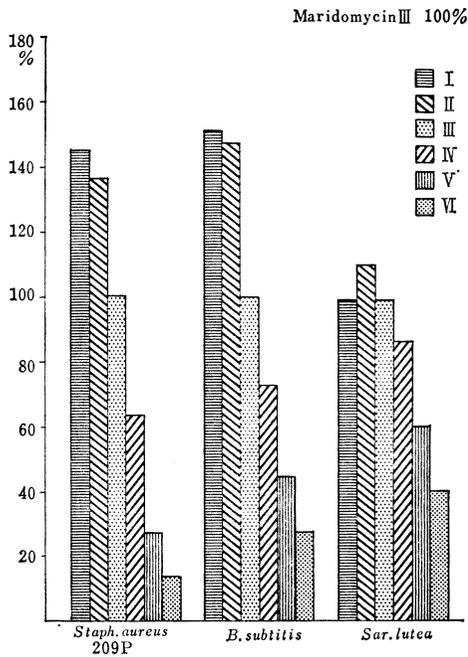


Fig. 10 Comparison of antibacterial activity of maridomycin components by cylinder-plate method



いが, *in vivo* には大差がない。

(II) Macrolide 抗生物質の誘導体

Macrolide 抗生物質の血中濃度, 吸収を改良する目的で種々の誘導体が合成され, EM, OM, SPM などで実用化されている。

1) EM 誘導体

EM の場合は desosamine の 2' 位が propionate になつた propionyl EM (PEM) と, その lauryl sulfate

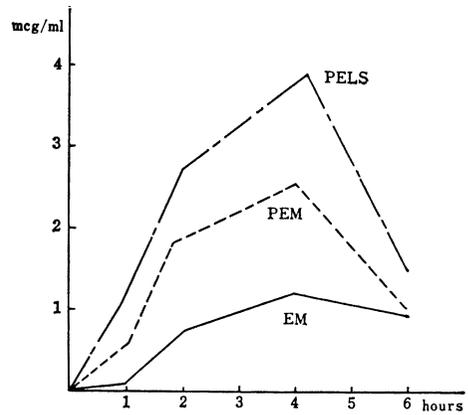
Table 2 MIC of EM, propionyl EM (PEM) and EM estolate (PELS) MIC (mcg/ml)

| Species | EM | PEM | PELS |
|-----------------------|--------|--------|--------|
| <i>S. aureus</i> 209P | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>S. hemolyticus</i> | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| <i>D. pneumoniae</i> | 0.0625 | 0.0625 | 0.0625 |
| <i>C. diphtheriae</i> | 0.125 | 0.125 | 0.125 |
| <i>B. anthracis</i> | 0.0625 | 0.125 | 0.0625 |
| <i>C. tetani</i> | 0.125 | 0.125 | 0.125 |
| <i>E. coli</i> | 50 | 50 | 50 |
| <i>H. pertussis</i> | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 0.125 | 0.125 | 0.0625 |

(中沢 *et al.* : Chemotherapy 11 : 180, 1963)

Fig. 11 Blood levels of EM, propionyl EM (PEM) and EM estolate (PELS) in human subjects

(p. o. 400 mg)



(八木沢 : 日本抗生物質製剤基準解説 P 726, 1971)

である EM estolate (PELS) とがあり, PELS は広く用いられている。この PELS は水にほとんど不溶で, 酸にも安定であり, 胃で不活化されない。EM, PEM, PELS の三者では Table 2 のとおり MIC にほとんど差が認められないが, 血中濃度は Fig. 11 に示すように PELS がもつとも高まる。

2) OM 誘導体

OM においては triacetyl OM (TAOM) が実用化されている。これは lactone 環の 11 位と desosamine の 2' 位および oleandrose の 4'' 位の OH 基がそれぞれ acetyl 化されているものであり, *in vitro* における抗

Table 3 MIC of OM and triacetyl-OM (TAOM) MIC (mcg/ml)

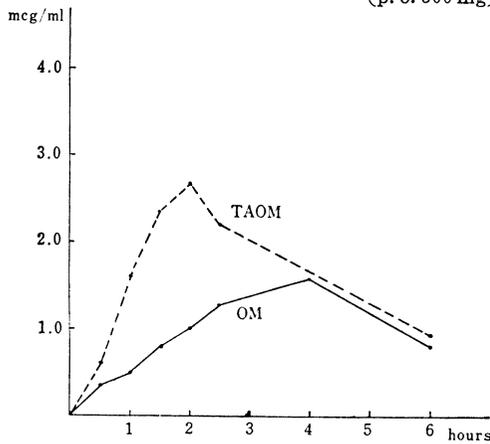
| Species | OM | TAOM |
|-------------------------|------|------|
| <i>Staph. aureus</i> | 0.78 | 3.12 |
| <i>Strept. pyogenes</i> | 0.19 | 0.78 |
| <i>D. pneumoniae</i> | 1.56 | 6.25 |
| <i>C. diphtheriae</i> | 6.25 | 12.5 |
| <i>E. coli</i> | 100 | 100 |
| <i>H. influenzae</i> | 3.12 | 100 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 25 | 50 |

(English A. R., *et al.* : Antibiot. & Chemoth. 8 : 424, 1958)

菌力は Table 3 に示すように TAOM のほうが OM よりやや劣るが, 血中濃度は TAOM のほうが速やかに, かつ高濃度となり, 持続性も増加する (Fig. 12)。

3) SPM 誘導体

Fig. 12 Blood levels of OM and triacetyl-OM (TAOM) (p. o. 500 mg)



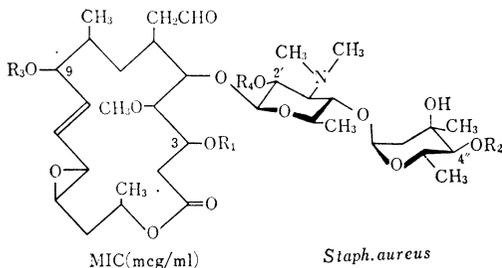
(Hinton N.A. et al.: Antibiot. & Chemoth. 9 : 667, 1959)

Acetyl SPM は SPM I では lactone 環 3 位と mycarose 4'' 位の, SPM II, III では mycarose 4'' 位の OH 基が acetyl 化されたものであり, これも *in vitro* の抗菌力はやや原体より劣るが, 耐酸性であり, 血中濃度, 臓器内濃度も高まり, 持続性も大となる。

4) Maridomycin 誘導体

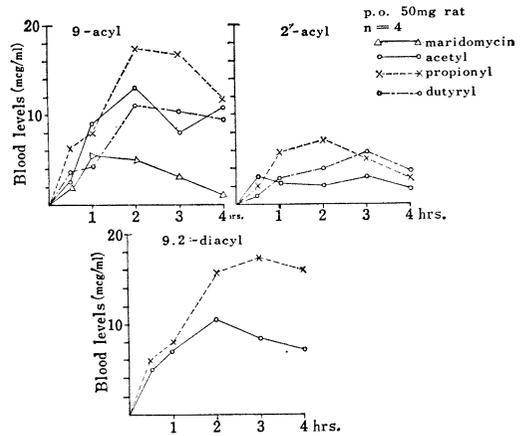
Maridomycin の誘導体では lactone 環 9 位および mycaminoside 2' 位の acetate, propionate の MIC の差はほとんど認められないが, 2'-butyrate, 9, 2'-dibutyrate は MIC がやや低下する (Table 4)。これらの誘導体の血中濃度は Fig. 13 に示すとおりであり, 9-acylate および 9, 2'-diacylate, ことに dipropionate には原体より血中濃度が高く, 持続性も大となるが, 2'-acylate

Table 4 MIC of maridomycin derivatives



| | 9-acyl | 2'-acyl | 9, 2' diacyl |
|-----------|--------|---------|--------------|
| acetyl | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| propionyl | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| butyryl | 1.0 | 2.0 | 10.0 |

Fig. 13 Blood levels of maridomycin derivatives



は原体と同じか, または低下する。

Maridomycin 誘導体の ED₅₀, LD₅₀ は Table 5 に示すとおりであり, LD₅₀ は 9-acylate, 2'-acylate, 9, 2'-diacylate とも原体と大差がなかった。ED₅₀ は 9-acylate, 9, 2'-diacylate, ことに 9-acylate において原体より低くなり, 約 1/2 量となつた。9-acylate, 9, 2'-diacylate はこのように ED₅₀ にやや差が認められるが, MIC, 血中濃度にはほとんど差がない。しかし rat の growth curve を検討した結果, Fig. 14 のとおり, 9-acylate では原体とほぼ同じ curve であつたのに比し, 9, 2'-diacylate では体重の増加が劣つた。したがつて 9-propionate である propionylmaridomycin は maridomycin に比し, MIC, 急性毒性において大差がないが, 血中濃度は高まり, 治療効果も大となる。

以上のことから macrolide 抗生物質の ester の一般的性質をまとめると, つぎのようになる。

i) Acetate または propionate は free のものよ

Fig. 14 Growth curve of rats (SD/Ta, n=5) by oral administration of maridomycin derivatives

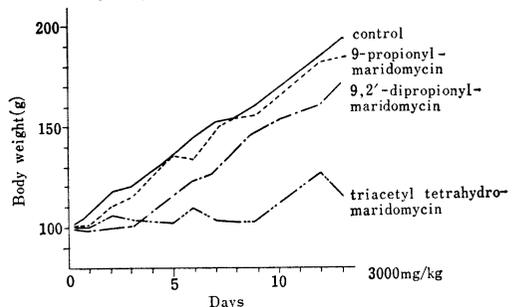


Table 5 ED₅₀ and LD₅₀ of maridomycin derivatives

| | 9-acyl | | 2'-acyl | | 9,2'-diacyl | |
|-------------|----------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | ED ₅₀ | LD ₅₀ | ED ₅₀ | LD ₅₀ | ED ₅₀ | LD ₅₀ |
| acetyl | 352 | 2.5~5.0 | 791 | 1.25~2.5 | 337 | >5.0 |
| propionyl | 255 | 2.5 | 811 | 2.5 | 339 | >5.0 |
| butyryl | 255 | | >1000 | | >1000 | |
| Maridomycin | ED ₅₀ 662 | | LD ₅₀ 1.25~2.5 | | | |

ED₅₀ mice p. o. mg/kg *Staph. aureus* 308 A-1

LD₅₀ mice i. p. g/kg

り、いくぶん耐酸性になり、血中濃度も高まり、持続性が増加する。

ii) Acyl 基の数が多くなると *in vitro* の抗菌力が低下する。

iii) Dimethylaminosugar の 2' 位が acyl 化されると肝障害がおこることがある (EM, OM)。

iv) 16員環 macrolide 抗生物質の 2' 位の acyl 体で

は血中濃度はとくに高まらず、また持続性も増加しない。

v) 9 位, 2' 位の acyl 体では chain が長くなると *in vitro* の抗菌力が低下する。

vi) Mycarose の 4'' 位の acyl 体では chain が長くなると、やや *in vitro* の抗菌力が增加する。