

新規マクロライド系抗生物質探索のための構築基盤

野川俊彦

天然物をもとにした半合成 (semisynthesis) による誘導体展開は、有用活性物質や医薬品の開発に非常に重要である。しかし、この方法では大幅な構造変換が困難であるため耐性菌の出現などへの対応が難しく、近年その有効性が薄れている。そこで、著者らは単純なビルディングブロックを用いた収束的合成 (convergent synthesis) によるマクロライド系抗生物質の全合成経路を構築した。この方法を応用し、エリスロマイシンをもとにしたソリスロマイシンをはじめとする 300 種類以上の新規マクロライド系抗生物質候補を合成した。合成したこれら化合物の抗菌活性を評価した結果、大半の化合物が何らかの抗菌活性を示しただけでなく、いくつかは既知のマクロライド系抗生物質の耐性菌に対しても活性を示した。ここで構築した手法は新規マクロライド系抗生物質を探索するための基盤となる可能性がある。本論文ではエリスロマイシンという古い化合物の誘導体を合成するという基盤的な仕事であるにも関わらず *nature* に掲載されており、このことに興味をもったので紹介することとした。

紹介論文

A platform for the discovery of new macrolide antibiotics

Ian B. Seiple*[§], Ziyang Zhang* et al. and Andrew G. Myers (Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge, USA. [§]Present address: Department of Pharmaceutical Chemistry, University of California, San Francisco, USA)

Nature, doi: 10.1038/nature17968 (2016)

要旨

The chemical modification of structurally complex fermentation products, a process known as semisynthesis, has been an important tool in the discovery and manufacture of antibiotics for the treatment of various infectious diseases. However, many of the therapeutics obtained in this way are no longer effective, because bacterial resistance to these compounds has developed. Here we present a practical, fully synthetic route to macrolide antibiotics by the convergent assembly of simple chemical building blocks, enabling the synthesis of diverse structures not accessible by traditional semisynthetic approaches. More than 300 new macrolide antibiotic candidates, as well as the clinical candidate solithromycin, have been synthesized using our convergent approach. Evaluation of these compounds against a panel of pathogenic bacteria revealed that the majority of these structures had antibiotic activity, some efficacious against strains resistant to macrolides in current use. The chemistry we describe here provides a platform for the discovery of new macrolide antibiotics and may also serve as the basis for their manufacture.