

●医薬品の構造解析（位置異性体）

TN090

Structure Determination of Medicine (Regioisomers)

【概要】

光学異性体やある種の位置異性体は極めて類似の構造を有しています。これらを医薬品などに適用する時、生体内における生理活性が著しく異なることはよく知られています。最近では、これらの類似異性体を有する化合物においてもある特定の異性体の単体として開発される傾向が強まっており、この異性体構造を明らかにすることが極めて重要となっています。このような類似異性体の構造解析には、単結晶X線結晶構造解析が有用ですが、ここでは構造類似の位置異性体解析に二次元NMR法が有効に適用できた事例をご紹介します。

【方法】

COSY : 同種核相関2次元NMRスペクトル

NOESY : 核オーバーハウザー効果相関2次元NMRスペクトル

HMBC : 異種核遠隔多量子相関2次元NMRスペクトル

【事例】 抗癌剤メトトレキサート誘導体の構造解析

メトトレキサート (MTX) は急性白血病や乳癌などに広く用いられている抗癌剤ですが、大量投与による副作用が問題となっていました。この対策の一つとして、薬物に徐放性を付与させるための新しい薬物投与方法であるドラッグデリバリーシステム (DDS) が検討されています。今回、Fig. 1 に示すスキームにてヘキサメチレンジアミン (hmda) とのモノアミド誘導体を合成し液体クロマトグラフィーにて高純度の2種の異性体 (MTX-hmda-1 および MTX-hmda-2) を調製し、それぞれをある特殊な高分子体に結合させ抗癌活性を調べたところ後者 (MTX-hmda-2 の高分子結合体) において著しく高い活性が得られました。そこで構造と活性との関係性を調べるため、それぞれの異性体の構造解析を種々の二次元NMRスペクトル法を用いて行いました。

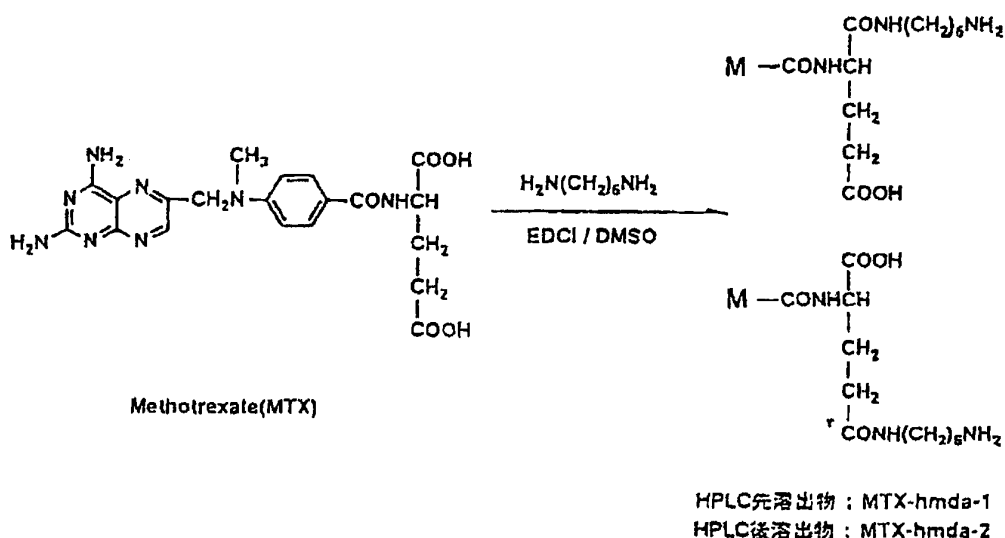


Fig. 1 Synthesis of MTX-hmda derivatives

1. NMRスペクトルの測定および解析

(1) TX-hmda-2

^1H および ^{13}C の一次元NMRスペクトルの測定に加えて、COSY, NOESY, HMBCなどの2次元NMRスペクトル測定を行い解析したところ、Fig. 2, Fig. 3 に示すように該化合物はhmdaのグルタミン酸部への結合位置が α 位 (α 体) であることがわかりました。

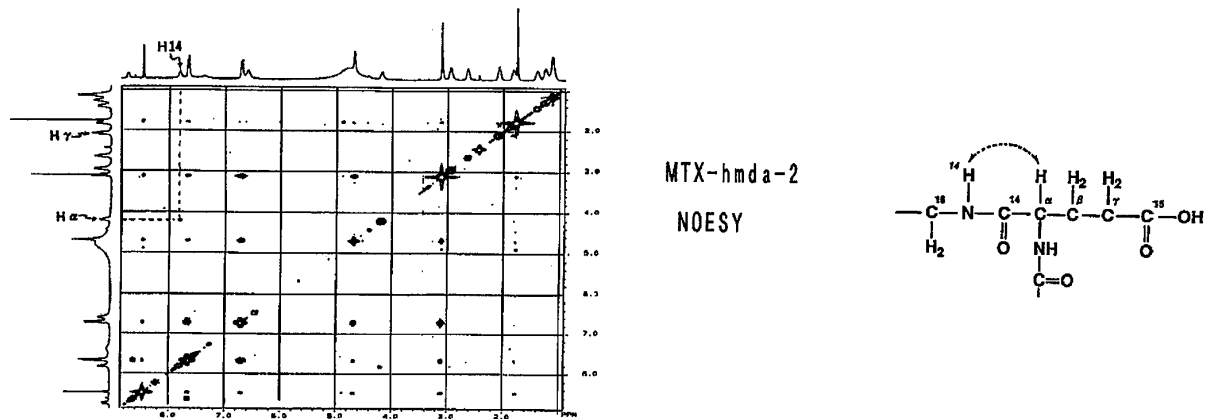


Fig. 2 NOESY spectrum of MTX-hmda-2

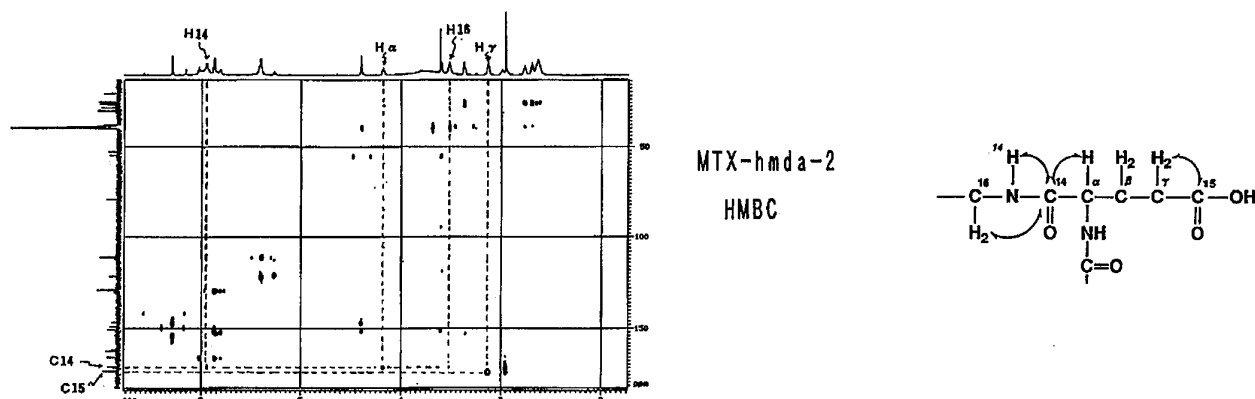


Fig. 3 HMBC spectrum of MTX-hmda-2

(2) MTX-hmda-1

MTX-hmda-2と同様の測定および解析を行ったところ該化合物は γ 体であることがわかりました。

2. 抗癌活性との関係

白血病マウスに対する抗癌活性を評価したところMTX-hmda-2 (α 体) の高分子結合体が高い活性を示すことがわかり、従来 γ 体が α 体より活性が高いという定説とは異なる結果が得られました。

3. 文献

1) 平野 隆他, 第52回日本癌学会総会, 2103, p590(1993)

2) A·Rosowsky et al., J. Med. Chem., 1981, 24, 1450

*日本化学会第67春季年会にて発表(p1163(3L210, 1994))。

*本件は通産省工業技術院生命工業技術研究所との共同研究によるものです。