

令和5年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究

分担研究者：高橋秀依（東京理科大学 薬学部）

【研究要旨】

[緒言] 中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を有すると予想される様々な化合物のうち、特にフェンタニルと LSD に注目し、未規制なそれらの誘導体を化学合成し、ライブラリー化を進める。合成した化合物については、共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を検討する。

[結果] フェンタニル誘導体については 150 種類を超える化合物をライブラリー化した。特に、フェンタニルに含有されるアミド構造に着目し、軸不斉を表出させた誘導体を安定な化合物として単離し、各エナンチオマーの薬理活性や毒性を共同研究者に検討していただいた。その結果、これまでと同様にエナンチオマーの一方がオピオイド μ 受容体アゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示すものがあることがわかった。フェンタニル誘導体がオピオイド μ 受容体アンタゴニスト活性を示し、加えて、各エナンチオマーが受容体に対して互いに反対の生物活性を示すのは世界で初めての例である。LSD の誘導体については、化学合成経路を確立し、光安定性が低いことを明らかにした。また、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適とわかった。これらの知見を基に、置換基が異なる LSD 誘導体 3 種を合成し、共同研究者に提供した。

[考察] フェンタニル誘導体については、いくつかの化合物において一方がアゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示すことから、それぞれが異なる結合様式でオピオイド μ 受容体に結合していることが示唆された。また、LSD 誘導体については、インドール部位の窒素の置換基の種類によって安定性が異なることがわかった。この部位の置換基は生体内で化学的、もしくは酵素的に脱離する可能性があり、市中に流通している LSD 誘導体はプロドラッグ化されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を

有する様々な化合物を化学合成し、ライブラリー化する。合成した化合物について共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を明らかにする。すでにフェンタニル誘導体についてはライブラリー化を進めているが、さらに化合物数を増やす。加えて、LSD の誘導体網羅的な合成を行い、化合物ライブラリーを作成する。

B. 研究方法および結果

フェンタニル誘導体について、その構造中のアシル部、及びアリアル部に関して網羅的な化学合成を行い、合計で 150 種余の化合物を作製し、化合物ライブラリー化した。フェンタニル誘導体には三級アミドが含まれるため、これに由来するジアステオマー (*E/Z* 異性体) が存在するが、分離はできず、溶液中で平衡状態にある。また、十分な立体障害をもつフェンタニル誘導体には軸不斉が安定に存在し、その多くは室温で単離可能である (図 1)。これらフェンタニル誘導体を研究代表者に供与し、生物活性を検討していただいた。フェンタニルを超える高いオピオイド μ 受容体アゴニスト活性を示すものが見いだされているが、軸不斉を有するいくつかの化合物については、(+)-エナンチオマーがオピオイド μ 受容体アンタゴニスト活性を、(-)-エナンチオマーがアゴニスト活性を示すことを明らかにした (図 2)。最も活性の高い化合物である (+)-**1a** はオピオイド μ 受容体アンタゴニストであるナロキソンよりも高活性であることがわかったが、アシル部をフラン環から変更したり、アリアル部の置換基をよりかさ高くすることにより、(+)-エナンチオマーのアンタゴニスト活性が低下することがわかった。さらに、これらの(+)-エナンチオマー、及び、(-)-エナンチオマーの ECD スペクトルを測定し、計算化学によって導かれた ECD スペクトルと比較することにより絶対配置を明らかにした。すなわち、アゴニスト活性を示すエナンチオマーは **aR** であり、アゴニスト活性を示すエナンチオマーは **aS** と決定された。一方のエナンチオマーがオピオイド μ 受容体アゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示すという結果は大変興味深く、計算化学を用いてオピオイド μ 受容体とのドッキングスタディを行い、それぞれのエナンチオマーの結合様式が異なることを示唆する結果を得た (図 3)。

また、LSD の誘導体については、インドール部の窒素をアシル化した誘導体の化学合

成経路を確立した。この合成経路により、アシル基の異なる 3 種の LSD 誘導体を合成することができた (図 4)。合成にあたって、LSD の光安定性が低いことを明らかにした。LSD 誘導体の化学合成では、できる限り遮光をすることが収率向上のために必要である。また、最終生成物である N-アシル化誘導体について、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適とわかった。さらに、LSD 誘導体の酒石酸塩について、NMR 解析により、1/2 塩であることが分かった。N-アシル化した LSD 誘導体は、化学的安定性がやや低いこともわかった。合成した LSD 誘導体を共同研究者に供与した。

以上のような化学合成した化合物については、化合物ごとに NMR、IR、MS を測定し、データベースを作成した。立体異性体を有する化合物については、ジアステレオマーやエナンチオマーの薬理活性及び毒性が異なることが予想されるが、それらの効率よい分析法は確立されていない。そのため、キラルカラムを用いたキラル HPLC の分離条件について精査し、ジアステレオマーの分離・単離及びエナンチオマーの分離・単離を検討し、IR 測定、MS (HRMS) 測定とともにデータベース化を進め、化合物ライブラリーを拡充した。

C. 考察

フェンタニルの化合物ライブラリーの作製に関し、多くの多様な構造を持つ化合物を化学合成することができた。特に、フェンタニル誘導体の化学合成では、フェンタニルを超える高いオピオイド μ 受容体アゴニスト活性を示すものが見いだされた。一方で、オピオイド μ 受容体アンタゴニスト活性を示し、既存のアンタゴニストであるナロキソンを超えるものも見出されている。現在の法規制においては、立体化学に関する記述がなく、すべての立体異性体について一様に規制されている。しかし、フェンタニル誘導体については

軸不斉異性体の一方がアゴニスト活性、もう一方がアンタゴニスト活性を示すことから、今後の医薬品候補化合物として有用になる可能性がある。今後、薬物動態解析を検討する必要があるが、法規制においても立体化学を考慮すべきかもしれない。このように、立体異性体(ジアステレオマーやエナンチオマー)に配慮した化合物ライブラリーを作製し、供与することにより、より正確な生物活性及び毒性の検討を行えると考える。また、分析法については、NMR や質量分析 (MS)、IR について化合物ライブラリーのデータベースが拡充されており、今後、違法薬物鑑定に役立つと考える。

また、LSD 誘導体については、インドール部位の窒素の置換基の種類によって安定性が異なることがわかった。この部位の置換基は生体内で化学的、もしくは酵素的に脱離する可能性があり、市中に流通しているN-アシル化 LSD 誘導体はプロドラッグ化を意図して合成されている可能性が示唆された。

E. 結論

フェンタニル誘導体及び、LSD 誘導体の合成を行った。最近、欧米で違法に使用されているフェンタニル誘導体については、これまで合成した化合物が合計で 150 種を超え、標準品として提供できる化合物ライブラリーを作製することができた。フェンタニル誘導体の軸不斉異性体のうち、絶対配置 aS のエナンチオマーがオピオイド μ 受容体拮抗薬であることは、今後、フェンタニルの薬理活性や毒性発現を明らかにするうえで非常に興味深く、今後のこの分野の発展に重要な情報となる。このような化合物ライブラリーは世界に唯一の貴重な化合物ライブラリーである。標準品として麻薬取締部や公的な研究機関からの要望に応じて提供可能であり、危険ドラッグ類の法的な規制強化や薬理活性及び毒性の検討に役立つと考える。また、化合物の分析データも世界的に貴重であり、麻薬取締部等から

の要請に応じて提供し、微量分析のために活用していただくことができる。

F. 参考文献

- 1) (1) Stanley, T. H. The History and Development of the Fentanyl Series. *J. Pain Symptom Manage.* 1992, 7 (3 SUPPL.), 3–7. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(92\)90047-L](https://doi.org/10.1016/0885-3924(92)90047-L).

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura, Mari; Hojo, Motoki; Kawai, Ayaka; Ikushima, Kiyomi; Nagasawa, Akemichi; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Suzuki, Toshinari; Suzuki, Jin; Inomata, Akiko. An application of the magnetometer detection system to Crl:CD1 (ICR) mice for head twitch response induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} agonists. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2023, 10 (5) 189-197.
- 2) Nishimoto-Kusunose, Shoichi; Hirakawa, Ayaka; Tanaka, Asuka; Yoshizawa, Kazumi; Makino, Kosho; Takahashi, Hideyo; Higashi, Tatsuya. Drugs possessing aryloxypropanamine pharmacophore, duloxetine, dapoxetine and propranolol, increase allopregnanolone in rat brain: Possible involvement of allopregnanolone in their central nervous system effects. *Steroids*, 2023, 198, 109272. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109272
- 3) Chiba, Arisa; Tanaka, Ryoko; Hotta, Mayuno; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemistry of N-Acyl-5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Molecules*, 28 (12) 4734. DOI: 10.3390/molecules28124734
- 4) Nakagawa, Yoshio ; Suzuki, Jin; Suzuki, Toshinari; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Ono, Yasushi; Sakamoto, Miho; Inomata, Akiko.

Cytotoxic effects of psychoactive isobutyrylfentanyl and its halogenated derivatives on isolated rat hepatocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 2023, 43 (9) 1379-1392. DOI: 10.1002/jat.4472

5) Funaki, Kaoru; Tabata, Hidetsugu; Nakazato, Yusuke; Takahashi, Yuka; Tasaka, Tomohiko; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki; Oshitari, Tetsuta Atropodistereoselective 5N-acylation of 1,5-benzodiazepin-2-ones with (S)-2-phenylpropanoyl and (S)-2-phenylbutanoyl Chlorides. *Journal of Organic Chemistry*, 2022, 87 (22), 15289-15300.

6) Tanaka, Ryoko; Nabae, Ayana; Yamane, Koki; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Atropisomeric properties of N-alkyl/aryl 5H-dibenz[b,f]azepines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2022, 70, (8) 573-579.

7) Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Axial chirality and affinity at the GABAA receptor of triazolobenzodiazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2022, 64, 116758.

8) Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Atropisomeric properties of 9-methyl-1,4-benzodiazepin-2-ones. *Synthesis* 2021, 53 (24), 4682-4688.

9) Takuya Namba, Mayuno Hotta, Hidetsugu Tabata, Kosho Makino, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Hideyo Takahashi. Atropisomeric Properties of N-acyl/N-sulfonyl 5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86 (11), 7563-7578.

10) Kanase, Yuki; Makino, Kosho; Takashi Yoshinaga; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta, Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Conformational properties and M1 antimuscarinic activity of 4-substituted pirenzepine/telenzepine analogues, *HETEROCYCLES*, 2020, 101,

273-283.

2. 学会発表

17) Tsukasa Tomizawa, Shuntaro Kikukawa, Hironobu Arita, Kayo Nakamura, Kosho Makino, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Masahiko Funada, Hideyo Takahashi. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Opioid μ -Receptor Antagonists The 11th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference(in Macao) Aug. 2023.

18) 菊川俊太郎、有田浩暢、富澤宰、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏莉英昭、舩田正彦、富山健一、高橋秀依「フェンタニル骨格に由来する新規オピオイド μ 受容体アンタゴニストの創製」第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京、2023年5月)

19) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏莉英昭、舩田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の構造活性相関」日本薬学会第143年会(札幌、2023年3月)

20) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏莉英昭、舩田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」第66回日本薬学会関東支部大会(横浜、2022年9月)

21) 菊川俊太郎、有田浩暢、金瀬薫、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏莉英昭、高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」日本薬学会第142年会(オンライン、2022年3月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他

・PCT/JP2022/ 34681、・・発明の名称「オピ
オイド受容体拮抗剤及び医薬組成物」、高橋秀
依、牧野宏章、有田浩暢、菊川俊太郎、富沢
宰、船田正彦、富山健一

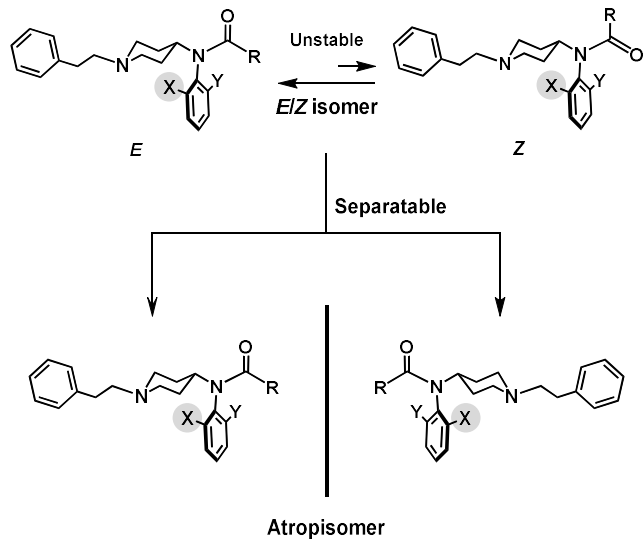
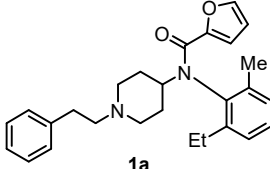
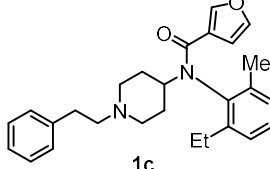
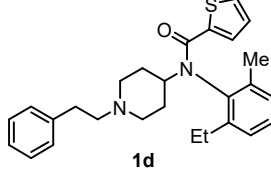


図1 フェンタニルの立体化学

MOR作動活性評価

	1a	1c	1d
			
	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
(±)- 1a	24.5	(±)- 1c 40000	(±)- 1d 32300
(+)- 1a	–	(+)- 1c –	(+)- 1d –
(–)- 1a	14.0	(–)- 1c 1550	(–)- 1d 12300

MOR拮抗活性評価

	naloxone	(+)- 1a	(+)- 1c	(+)- 1d
IC ₅₀ (nM)	165	32.5	1550	3030

図2 オピオイドμ受容体に対する作用

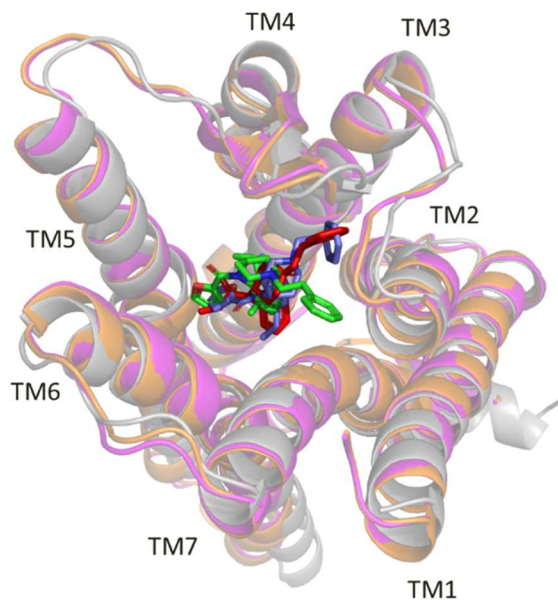


図3 オピオイドμ受容体に対する結合様式

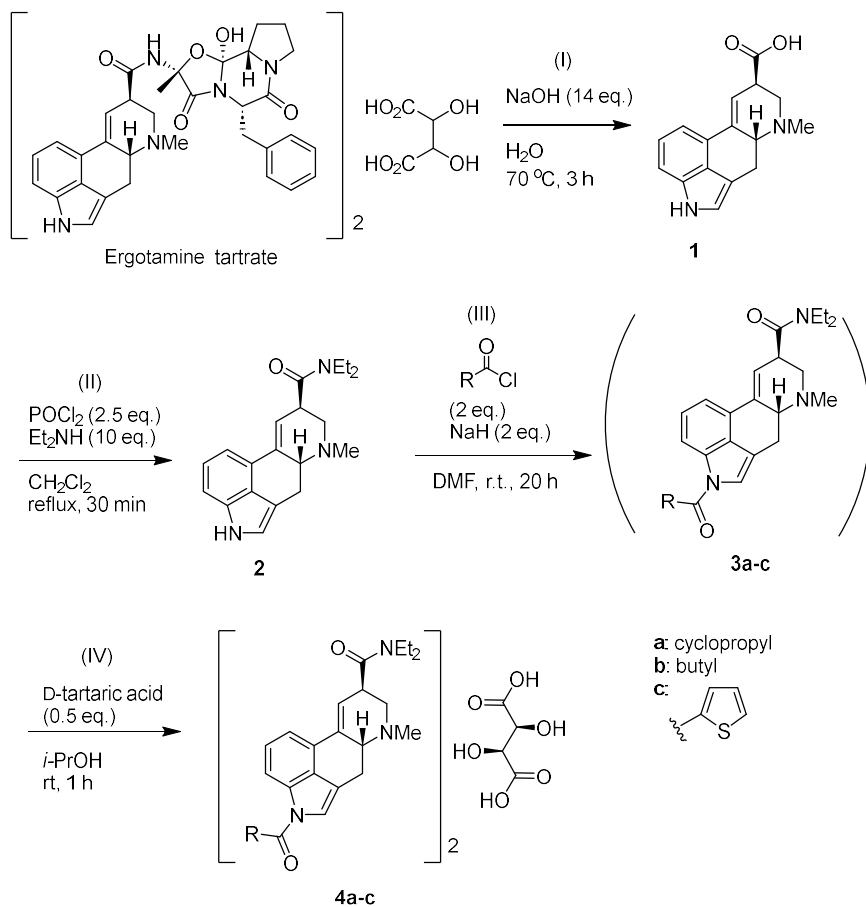


図4 LSD誘導体の合成経路