

令和7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、ライブラリー拡充をめざした。また、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した。

[結果] フェンタニル誘導体については、すでに軸不斉を表出させた誘導体の中にエナンチオマーの一方がオピオイド μ 受容体作動活性、もう一方がアンタゴニスト活性を示すものが見つかっている。今年度も引き続き、軸不斉の有無及びフェネチル部位が異なる様々なフェンタニル誘導体を合成し、共同研究者に薬理活性を調べていただいた。このような構造活性相関研究によって200種類を超える化合物をライブラリー化することができ、活性を示すために重要な構造を推定することもできた。LSDの誘導体については、引き続き合成を続け、置換基が異なるLSD誘導体4種を新たに合成し、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、アニリノ基がアミド部位に対してねじれることがアンタゴニスト活性発現の鍵になると推察されているが、アニリノ基の置換基によっては作動活性が強まるものもあり、詳細な検討がさらに必要である。また、LSD誘導体については、遮光を必要とすること、インドールのN-アロイル化体は塩基性条件下で脱保護されやすいことから、やや不安定と考えられる。また、薬理活性については3級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなり、この部位の構造活性相関研究を進める必要がある。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想され、このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることを鑑み、十分な対応をして備える必要がある。

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。フェンタニルと同等の強いアゴニスト活性を示す化合物だけでなく、既存のアンタゴニストであるナロキソンと同等以上のアンタゴニスト活性を示す化合物の創製にも成功した。今年度も構造

活性相関研究を行いつつ、化合物数を増やし、化合物ライブラリーを拡充する。並行して LSD の誘導体についても網羅的な合成を続け、化合物ライブラリーの拡充をめざした。

B. 研究方法および結果

これまでの研究では、フェンタニル誘導体について、立体構造に焦点を当て、活性との関連性を検討してきた。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った。特に、その構造中のアシル部をフロイル基にし、アニリノ部位のベンゼン環上 2' 位及び 6' 位にそれぞれ異なる置換基 (エチル基、メチル基) を導入することで軸不斉を表出させた化合物 SDFV-63 が非常に興味深い活性を示すことを明らかにした。すなわち、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーが μ オピオイド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がわかった (図 1)。(+) -エナンチオマーのアンタゴニスト活性は、既存の μ オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキシンの 5 倍であった。軸不斉異性体の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のは世界で初めてである。本化合物はマウスを用いた行動薬理実験においても、強力な MOR 拮抗作用により、モルヒネの運動促進作用を抑制することが確認された。

今年度は SDFV-63 の絶対配置の決定を目指し、X線結晶構造解析を試みたが、単結晶化に成功しなかった。そのため、他の方法の検討を行った。1つ目の方法として、実測と計算 ECD スペクトルの比較を行い、拮抗活性を示す (+)-エナンチオマーは *aS* 体であると推定された。これを補完すべく、中心不斉を導入してジアステオマーへと誘導すること

により、¹H-NMR (NOESY) で構造決定できると考えた。ここで用いる第二級水酸基を有するキララなアニリン 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol の絶対配置が未決定だったため、新モッシャー法と MicroED により構造決定を行った。その結果、(-)-エナンチオマーが *R*-体であると明らかになった。しかし、ベンジル位水酸基の脱離による光学純度の低下も認められたため、ジアステオマー化による立体化学決定は困難とわかった。そこで、X線結晶構造解析を再検討することにした。難航していた単結晶化であったが、溶液濃度と溶媒の最適化によって、単結晶化に成功した。X線結晶構造解析を行った結果、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーは *aR* 体であることが分かり、これは計算化学による推定を否定するものであった。

並行して化学構造を様々に変換し、200 種を超えるフェンタニル誘導体を合成し、一部を研究代表者に供与し、生物活性を検討していただいた。その結果、アニリノ部位のベンゼン環上 2' 位及び 6' 位にかさ高い置換基を導入することで、アニリノ基のベンゼン環とアミド平面がねじれることが μ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を示す鍵であることが強く示唆された。また、アシル基をアルカノイル基にするとアゴニスト活性になることなど、構造活性相関研究によって有益な情報を多く得ることができた。特に、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーよりも約 10 倍高い拮抗活性を示す化合物を見出すことができた。とはいえ、アニリノ基のベンゼン環上のメチル置換基の位置を変えることによって作動活性が拮抗活性に変化するなど、非常に精緻な分子設計が必要であることもわかった。現在、クライオ電顕による MOR とフェンタニル誘導体との相互作用様式について検討を進めており、その結果を得てから分子設計を再検討する必要がある。様々なフェンタニル誘導体の分子設計、合成、解析、活性検討を通じて、軸不斉を含めた立体構造と生物活性の関係性を明らかにすることができた。これまでの検討で

明らかになったフェンタニル誘導体と標的分子との作用様式を図2に示す。

一方、LSDの誘導体については、昨年度は、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。今年度は、インドール部位は無置換であるが、第三級アミドの窒素上の置換基が異なる新規化合物4種を加え、8種のLSD誘導体について共同研究者に活性測定していただいた(図3)。合成にあたって、問題になったのは、LSDの光安定性が低いことであった。これまでの合成研究から唆されていたことではあったが、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、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適であったが、塩を形成した場合は光安定性が向上するものの、遮光しないと徐々に分解していくことには変わりがなかった。また、インドールのN-アロイル化体は塩基性条件下で分解することが明らかになった。また、3級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなり、この部位の構造活性相関研究を進める必要があると考える。さらに、活性については、インドールのN-アロイル化体の活性が低いことがわかった。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。

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、さらに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。構造活性相関によってオピオイド μ 受容体アゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示すために必要な化学構造について、多くの知見を得ることができたが、いまだに十分とは言えず、更なる検討が必要と思われる。引き続き、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。軸不斉を有するSDFV-63の絶対配置の決定において計算化学によって推定された絶対配置が実際と一致しなかった点は、検討の結果、計算に用いた汎関数が大きく影響していることが分かった。汎関数によっては、特定の配座の安定性を過度に高く評価し、存在比を大きく偏らせてしまうことがある。本研究でもこれが実測値を再現できていなかったために、絶対配置の推定が誤ったと考えられる。

また、LSD誘導体については、酒石酸塩にすることにより安定化されることがわかった。一方で、N-アロイル化体は比較的安定性が低いこと、3級アミンの置換基により、活性が異なることがわかり、この部位の構造活性相関研究を進める必要がある。市中に流通しているLSD誘導体は実際に使用されるとき、その構造がどの程度保たれるのか不明であり、純度が低下していることを考慮すべきかと思われる。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想される。つまり、体内への吸収を高め、体内において酵素反応によって活性本体であるLSDに変化して中枢作用をより強力に示す可能性がある。このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることを鑑み、今後の対応を十分に備える必要がある。

D. 結論

フェンタニル誘導体及び、LSD誘導体の合成を行った。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200種を超え、アゴニスト、アンタゴニストの標準品として提供できる化合物ライブラリーを拡充することができた。加えて、構造活性相関研究により、化学構造と活性の相関性を示すこと

ができた。フェンタニルや LSD 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で貴重である。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。

H. 参考文献

- 1) Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME; Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro; Br J Pharmacol. 2013, 168, 458-470.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi, 2025, 83, 119-130.
- 2) Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 2025, 73, 520-525.

2. 学会発表

- 1) H. Arita, S. Kikukawa, T. Tomizawa,

M. Funada, K. Tomiyama, H. Tabata, K. Nakamura, T. Oshitari, H. Natsugari, H. Takahashi, Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation, International Narcotics Research Conference 2025, A41, Italy, July 2025

- 2) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 舩田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 第 23 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2025 年 5 月
- 3) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 舩田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 日本薬学会第 145 年会, 2025 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

■知的財産権①:

名称/オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

国際出願番号/PCT/JP2022/034681

国際出願日/2022 年 9 月 16 日

出願人/学校法人東京理科大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
発明者/高橋秀依、牧野宏章、有田浩暢、菊川俊太郎、富澤宰、舩田正彦、富山健一

■知的財産権②:

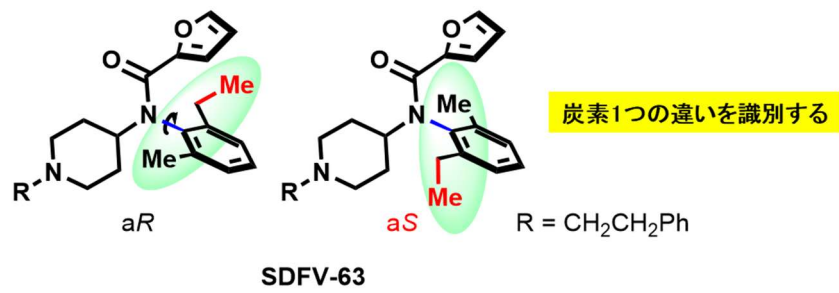
名称/オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

出願番号/2024-174109

特許出願日／2024年 10月 3日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究
開発法人国立精神・神経医療研究センター

発明者／高橋秀依、中村佳代、有田浩暢、
富澤宰、菊川俊太郎、坂田遥佳
船田正彦、富山健一



MORに対する活性

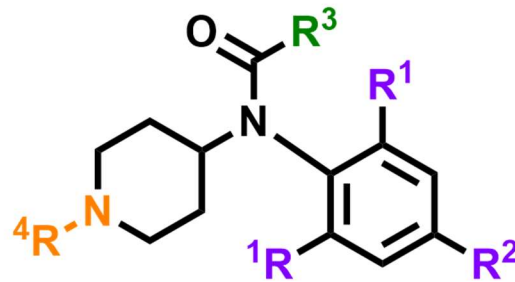
	Agonistic EC ₅₀ (μM)	Antagonistic IC ₅₀ (μM)
(-)	0.025	-
(+)	-	0.033
ナロキソン	-	0.17

世界初! 軸不斉異性体の一方が作動活性
もう一方が拮抗活性

図1 軸不斉異性体の生物活性

アシル基

- 疎水性相互作用
- 立体障害



アニリノ基

- 疎水性相互作用
- 水素結合
- 立体障害

フェネチル基

- π - π /CH- π スタッキング
- 3級アミンによるイオン対 (必須ではないと判明)

図2 標的分子との作用様式

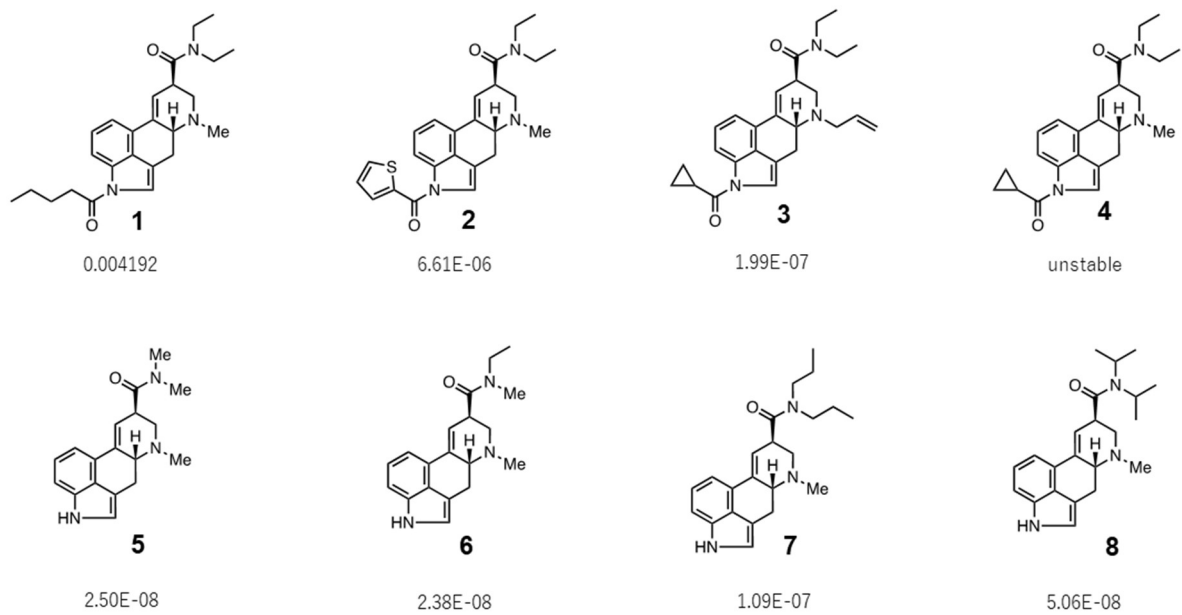


図3 LSD誘導体とその活性