

令和5～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)

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

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

研究分担者 高橋秀依 (東京理科大学薬学部)

【研究概要】

[研究テーマ：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]

[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。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化合物のうち、フェンタニル、及びLSDの誘導体を化学合成し、分析データも含めてライブラリー化することをめざした。

[方法・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。軸不斉異性体の絶対配置を明らかにすべく、いくつかの手法を用いて検討し、最終的には単結晶を得てX線結晶構造解析を行った。これにより、作動活性を示す軸不斉異性体はS配置、拮抗活性を示す軸不斉異性体はR配置であることがわかった。さらに、軸不斉の有無及びフェネチル部位について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種類を超えるフェンタニル誘導体を分析データ含めてライブラリー化することができた。これにより、まだ十分ではないが、活性を示すために重要な化学構造を明らかにすることもできた。また、8種類の置換基が異なるLSD誘導体を合成し、活性測定のために共同研究者に提供した。合成の過程でLSD誘導体の物理化学的性質が明らかになった。すなわち、酒石酸と安定な結晶をつくることができ、遮光が必要であること、インドール部位のN-アロイル化体はやや不安定であることがあげられる。

[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しているが、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第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。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は大変危険であることから、将来にわたって十分に備える必要がある。

[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。

緒言

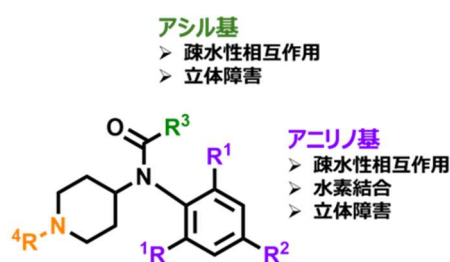
中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。

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た。合成した化合物については、分析データを得た後、共同研究者に提供し、有害作用とその化学構造の関連性について検証していただいた。

1) フェンタニル誘導体の化学合成と分析データの取得 (1~3 年目)

フェンタニルについては、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た。また、分析法については、NMR や質量分析 (MS)、IR についてデータを集め、化合物ライブラリーを構築した。一部の化合物については、共同研究者に活性測定をしていただいた。その結果、アニリノ部位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。また、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。



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)

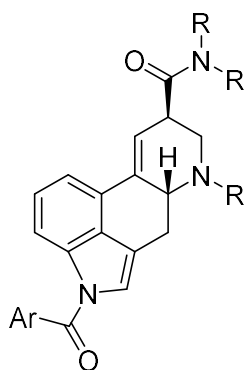
フェンタニル誘導体と活性の関連性

検討の過程で見出され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化合物については、計算化学を用いてそれぞれの軸不斉異性体の絶対配置の決定を試みた。同時に X線結晶構造解析も試みたが、計算化学による検討結果と、X線結晶構造解析の結果が異なることが明らかになった。つまり、計算化学が誤った結果を与えたと考えられ、その理由を精査し、計算化学に置いて用いた密度汎関数がこの場合は適当でなかったと結論付けられた。密度汎関数の種類は多く、化合物に適切な関数を選択して計算する必要があるとわかった。

2) LSD 誘導体の化学合成と分析データの取得 (1~3 年目)

LSD の誘導体については、1 年目に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。また、2~3 年目にはインドー

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化合物の合成法を確立し、合計で8種のLSD誘導体を合成した。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。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。昨年度から示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。



LSD 誘導体

さらに、活性については共同研究者に検討していただき、第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。加えて、インドールのインドールのN-アロイル化体の活性が低いことがわかった。

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は危険な状況である。将来にわたって十分

に備える必要がある。

【総括】

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。LSD誘導体は8種の化合物の合成ルートを確認した。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の貴重なものである。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。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 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.
- 3) Takano, Ryota; Tanaka, Ryoko; Nakamura,

- Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemical properties of quazepam and its affinity for the GABA_A receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2024, 110, 129854.
- 4) Arita, Hironobu; Tanaka, Ryoko; Kikukawa, Shuntaro; Tomizawa, Tsukasa; Sakata, Haruka; Funada, Masahiko; Tomiyama, Kenichi; Hashimoto, Masaru; Tasaka, Tomohiko; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67, 10447-10463.
 - 5) Suga, Mayuko; Fukushima, Saki; Makino, Kosho; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Isomerization of E-Cinnamamides into Z-Cinnamamides Using a Recycling Photoreactor. *Journal of Organic Chemistry*, 2024, 89, 8836-8844.
 - 6) Kasai, Satoka; Ogawa, Natsuki; Takagi, Miho; Takahashi, Yukino; Makino, Kosho; Arita, Hironobu; Takahashi, Hideyo; Yoshizawa, Kazumi. Fentanyl analogs exert antinociceptive effects via sodium channel blockade in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2024, 47, 872-877.
 - 7) Takashima, Kaori; Aoyama, Takao; Komoda, Masayo; Saitoh, Akiyoshi; Takahashi, Hideyo; Nishikawa, Makiya; Shimada, Shuji; Suzuki, Tatsunori; Mano, Yasunari; Takasawa, Ryoko. Investigative research on the importance of collecting and examining drug information from a scientific and objective point of view *Rinsho Yakuri*, 2023, 54, 105-112.
 - 8) 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.
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) Li, Yan; Ohtake, Chinatsu; Hotta, Mayuno; Tabata, Hidetsugu; Hirano, Kiriko; Iida, Motoo; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Stereochemical Analysis of Trifluoroacetamide Derivatives Based on Through-Space ¹H-¹⁹F Spin-Spin Couplings, *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88 (11) 7026-7037. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00311
 - 12) Tozawa, Kumi; Makino, Kosho; Tanaka, Yuki; Nakamura, Kayo; Inagaki, Akiko; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Conversion of Racemic Alkyl Aryl Sulfoxides into Pure Enantiomers Using a Recycle Photoreactor: Tandem Use of Chromatography on Chiral Support and Photoracemization on Solid Support. *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88,

- 11, 6955-6961. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00265
- 13) 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
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, 船田正彦, 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, 船田正彦, 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,
- 4) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 中村佳代, 田畑英嗣, 富山健一, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 第 41 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2024 年 11 月
- 5) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 日本法中毒学会第 43 年会, 2024 年 6 月
- 6) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤宰, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 40 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2023 年 11 月
- 7) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 中村佳代, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 42 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2023 年 9 月
- 8) 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, 夏苺英昭, 船田正彦, 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 2023 年 5 月
- 9) 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, 夏苺英昭, 船田正彦, 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 2023 年 3 月
- 10) 菊川俊太郎, 有田浩暢, 金瀬薫, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 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
- 11) 有田浩暢, 金瀬薫, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 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 141 年会, 2021 年 3 月
3. 知的財産権の出願・登録状況
- 特許取得:
- 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

実用新案登録：特になし

その他：特になし