

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月20日現在

機関番号：12501  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22390019  
 研究課題名（和文） 脳機能障害と痛みを制御する機能性天然分子の探索・合成と創薬研究への展開  
 研究課題名（英文） Studies on isolation, total synthesis and medicinal chemistry of natural products with regulating activities on memory and pain.  
 研究代表者  
 高山 廣光（TAKAYAMA HIROMITSU）  
 千葉大学・大学院薬学研究院・教授  
 研究者番号：90171561

### 研究成果の概要（和文）：

がん性疼痛に有効な新規鎮痛剤の開発を目的に、コリナンテ型のリード化合物の構造修飾により、オピオイドアゴニスト活性が増強し、代謝安定性もある程度改善した誘導体の創製に成功した。Iboga型アルカロイドに強力な CB1 選択的アンタゴニスト活性を見出し、不斉全合成による大量供給法を確立した。認知症改善薬創製研究のため活性リコポジウムアルカロイド類を探索し、それらの不斉全合成による大量供給法を確立した。

### 研究成果の概要（英文）：

To develop new analgesics for cancer pain, structure of the lead-compound having Corynanthe-type skeleton was modified, resulting in the creation of new derivatives with potent analgesic activity as well as with stability against microsomal metabolism. Iboga-type indole alkaloids were found to be a new class of antagonist of CB1 receptors. Voacangalactonine, a new alkaloid possessing Iboga structure, was synthesized in an asymmetric manner. To investigate the seeds molecules for development of medicines for dementia, isolation, structure elucidation, and total syntheses of *Lycopodium* alkaloids were performed.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2011年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2012年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：鎮痛薬、脳機能改善薬、天然活性物質、生物活性物質の探索、全合成、アルカロイド、構造活性相関

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化を迎えた日本社会において国民の生活の質を脅かすがんや生活習慣病が急増しており、これに対応するための質の高い薬剤（がん性疼痛治療薬や認知症治療薬）の開発が切望されている。

### 2. 研究の目的

記憶と痛みを制御する天然分子の探索とそれらの化学合成および医薬化学研究を実施し、新規鎮痛剤および認知症改善薬を開発するための創薬研究へと展開する。このために下記の2点に取り組む。(1) モルヒネとは基本

骨格が全く異なる新しいタイプのオピオイド性鎮痛アルカロイド誘導体を基にした分子設計により、優れた特性を有する創薬開発候補化合物を創製する。加えて、カンナビノイド受容体 (CB1) アンタゴニスト活性を持つ天然アルカロイドをシード分子として、脳機能 (痛覚、記憶、食欲) に関わる新たな創薬リード化合物を創製する。(2) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有するリコポジウムアルカロイド類の探索と不斉合成による大量供給法を確立し、このサンプルを用いた活性評価と構造活性相関研究により、認知症改善薬開発のための先導化合物創製を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) がん性疼痛に有効な新規鎮痛剤の創製研究

①オピオイド受容体アゴニスト：我々は、既存のモルヒネ分子とは基本骨格が全く異なる新しいオピオイド性鎮痛薬候補物質をアカネ科植物から見いだした。この新しいタイプのオピオイド性鎮痛アルカロイド誘導体 **MGM-9 (1)** を、新規鎮痛剤開発のための鍵先導化合物と位置づけて研究を開始した。本化合物は、優れた特性 (鎮痛活性、バイオアベイラビリティ、便秘作用が弱いなど) を有するものの、初期 ADME 試験において、ラットの肝ミクロソーム代謝に安定性を欠くことが明らかとなった。そこで、**MGM-9 (1)** を基に分子設計と分子修飾、活性評価を繰り返すことにより、この点を克服した創薬開発候補化合物創製を目指した。また、オピオイド受容体アゴニスト活性を持つ、多量体型ピロリジノインドリン類についても、活性評価用サンプル供給のための不斉合成を実施した。

②カンナビノイド受容体アンタゴニスト：当研究室保有の天然物ライブラリースクリーニングの結果、キョウチクトウ科植物から単離した **Iboga** 型インドールアルカロイドに強力な CB1 選択的アンタゴニスト活性を見出した。我々の知る限り、天然由来の CB1 選択的アンタゴニストとしては初めての例である。本カンナビノイド受容体リガンドは微量天然物であるので、まず、不斉合成による大量供給法を確立することとした。

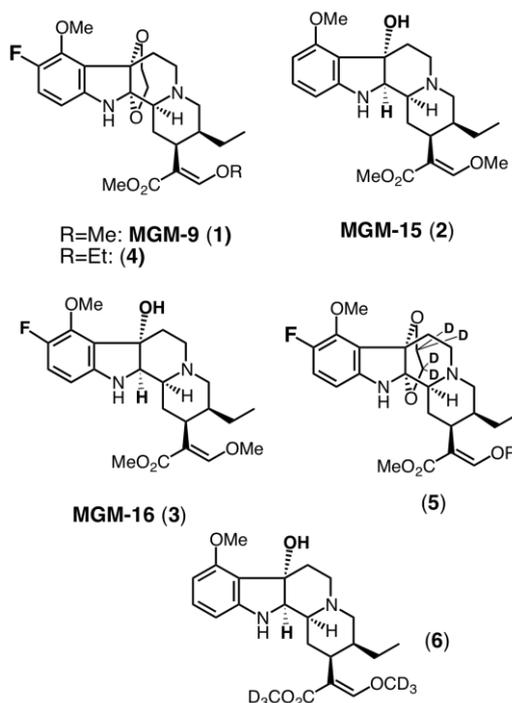
(2) 認知症改善薬の探索研究：アルツハイマー病治療薬開発のためのアプローチの一つとして、ACh エステラーゼ阻害剤の探索が上げられる。既存のドネペジルやガランタミンを凌駕する薬剤創製のため、まず、シード分子発見を目的としてヒカゲノカズラ科 *Lycopodium* 属植物の探索を実施した。その結果、初期活性評価において強力な ACh エステラーゼ阻害活性を有する数種の新規アルカロイド類を得た。このようにして見出した活

性リコポジウムアルカロイド類は全て微量天然物であるので、まず、不斉合成による大量供給法を確立することとした。

### 4. 研究成果

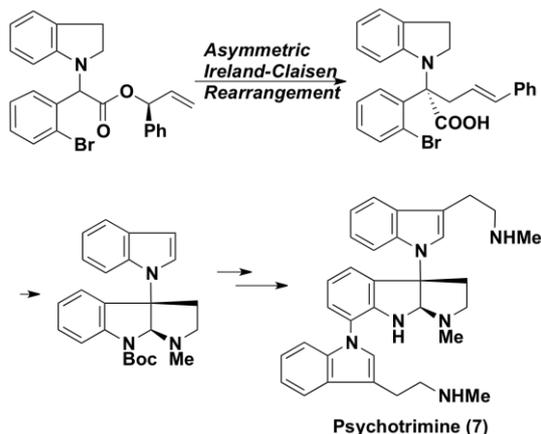
(1) がん性疼痛に有効な新規鎮痛剤の創製研究

①オピオイド受容体アゴニスト：各種合成誘導体を用いた構造活性相関研究の結果、芳香環、7位酸素官能基、10位フッ素置換基などいくつかのファーマコフォー結合部位を明らかにするとともに、さらに強力な鎮痛活性を有する **MGM-15 (2)**、**MGM-16 (3)** を得た。これらを物性試験、薬物動態試験、安全性試験に付した結果、ラットの肝酵素における代謝安定性が低い点を除き、適度な溶解度、pKa、親油性を有する安全性の高い化合物であることが示唆された。さらにラット肝ミクロソームにおける代謝物の構造解析実験により、これら誘導体の 9 位、17 位、22 位のメトキシ基、および **MGM-9 (1)** における 2,7-ethylene glycol 架橋部位が代謝不安定であることが推定された。これらの結果から、代謝安定性を付与するために  $\beta$ -メトキシアクリレート部位、および 2,7-ethylene glycol 架橋部位の誘導体を合成した。また近年注目を浴びる重水素化医薬品の例に倣い、各種重水素置換誘導体を合成した。以下に合成した誘導体の一例を示す。薬理活性評価の結果、17 位エチルエーテル体 **MGM-20 (4)**、重

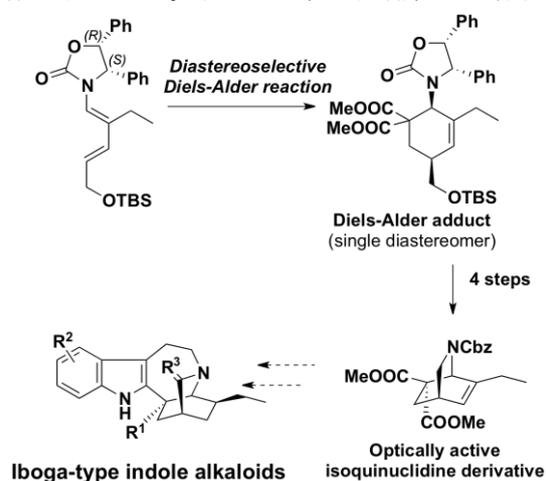


ethylene glycol 体 MGM-21 (5)、ならびに MGM-25 (6) で代謝安定性が改善された。しかし、この値は十分なものではなかったため、新規鎮痛剤創製に向けて、現在、さらなる誘導体（例えばカルバ体）合成を鋭意継続している。

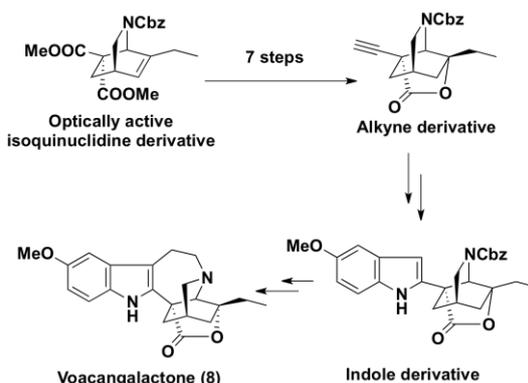
Psychotrimine (7) はアカネ科植物 *Psychotria rostrata* より当研究室で単離、構造決定した鎮痛性新規三量体型インドールアルカロイドである。通常の poly-pyrrolidinoindoline アルカロイドとは異なり、本化合物は炭素 - Indole 窒素結合により各ユニットが結合した特異な構造を有している。今回、未解明の絶対配置決定と詳細な活性評価用サンプル供給のための不斉合成を行った。合成の鍵段階は、不斉転写型の Ireland-Claisen 転位反応と分子内および分子間の芳香族アミノ化反応である。合成品の各種スペクトルデータは旋光度を含めて天然物のものと完全に一致し、絶対配置を明らかとするとともに活性評価用サンプル供給法を開拓することができた。



② カンナビノイド受容体アンタゴニスト：多様な Iboga 型インドールアルカロイドを合成するために、合成共通中間体として光学活性 isoquinuclidine 誘導体を設定し、不斉合成を行なった。すなわち、不斉補助基を有す

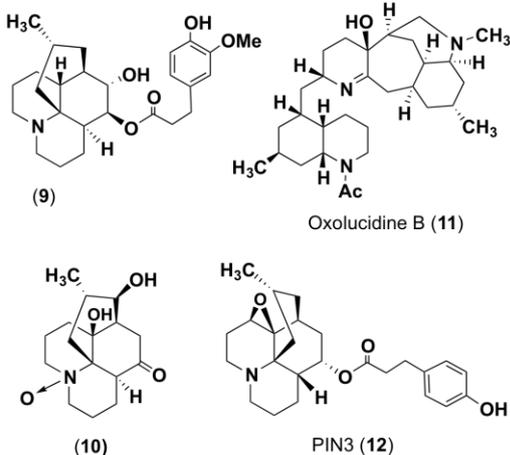


るアミノジェンを用いたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応を鍵反応として isoquinuclidine 誘導体の不斉合成に成功した。次に、新規 Iboga 型インドールアルカロイド voacangalactone (8) の不斉合成研究に着手した。まず、カルボン酸メチル基を足掛かりとしてラクトン環を構築し、続いて、Sonogashira cross coupling と金環化反応を用いてインドール環を合成した。最後に、インドール 3 位からの C2 ユニットの導入によって C 環部の構築を行ない、voacangalactone (8) の不斉合成を達成した。現在、種々の Iboga 型アルカロイドの Divergent な合成に取り組んでいる。



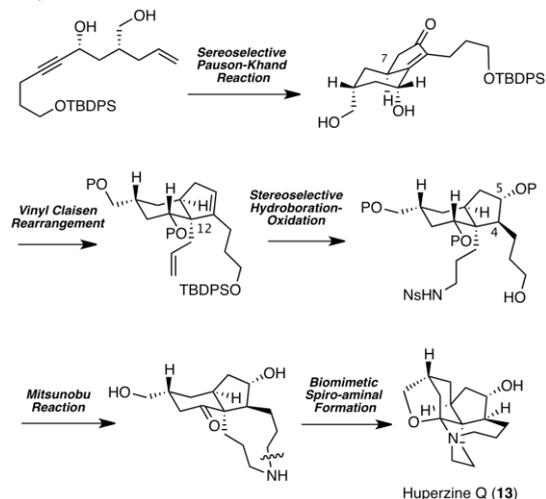
## (2) 認知症改善薬の探索研究

① *Lycopodium* 属植物のアルカロイド探索：新規生物活性アルカロイドの発見を目的とし、栃木県産 *L. serratum*、およびタイ産 *L. squarrosum* の成分探索を行った。*L. serratum* の MeOH エキスより調製した粗塩基画分を各種カラムクロマトグラフィーにて分離・精製し、新規アルカロイド 2 種 (9, 10),  $C_{30}N_3$  型アルカロイド Oxolucidine B (11) を含む 27 種のアルカロイドを単離した。続いて、*L. squarrosum* の MeOH エキスより調製した粗塩基画分の成分探索を行った。その結果、新規アルカロイド PIN3 (12) を得た。今後は、得られたアルカロイドの生物活性試験を行うほか、更なる新規化合物の発見を目指し成分



探索を行う予定である。

② *Lycopodium* 属植物アルカロイドの不斉全合成：非常に特異な骨格を有する huperzine Q (13) の絶対立体配置は決定されておらず、その生物活性の研究も行われていなかったため、全合成によって絶対立体配置の決定と、生物活性評価のためのサンプル供給を行うこととした。シリルテザー法によって Pauson-Khand 反応立体選択性を制御することに成功し、また、生合成を模倣した変換により、特徴的なスピロヘミアミナル骨格の構築に成功した。これにより huperzine Q (13) の初の不斉全合成を達成するとともに、未解明であった絶対立体配置を明らかにした。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 29 件)

- (1) M. Kitajima, M. Iwai, N. Kogure, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, and H. Takayama: Aspidosperma-aspidosperma-type Bisindole Alkaloids from *Voacanga africana*. *Tetrahedron*, **69** (2), 796-801 (2013), 査読有, DOI: 10.1016/j.tet.2012.10.061.
- (2) H. Nishiyama, M. Ono, T. Sugimoto, T. Sasai, N. Asakawa, T. Matsumoto, T. Yaegashi, M. Nagaoka, T. Matsuzaki, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Synthesis and Biological Evaluation of 4-Chlorocolchicine Derivatives as Potent Anticancer Agents with Broad Effective Dosage Ranges. *Med. Chem. Comm.*, **3** (12), 1500-1504 (2012), 査読有, DOI: 10.1039/c2md20250f
- (3) M. Harada, K. Asaba, M. Iwai, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of an Iboga-Type Indole Alkaloid, Voacangalactone, Newly Isolated from *Voacanga africana*. *Org. Lett.*, **14** (22), 5800-5803 (2012), 査読有, DOI: 10.1021/ol3027945.
- (4) N. Kogure, Y. Suzuki, Y. Wu, M. Kitajima, R. Zhang, and H. Takayama: Chemical Conversion of Strychnine into Kopsiyunnanine-I, a New Hexacyclic Indole Alkaloid from Yunnan *Kopsia arborea*. *Tetrahedron Lett.*, **53** (48), 6523-6526 (2012), 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.09.078.
- (5) A. Nakayama, M. Kitajima, and H. Takayama: Syntheses of Fawcettimine-type *Lycopodium* Alkaloids Utilizing Pauson-Khand Reaction. *Synlett*, **23** (14), 2014-2024 (2012), 査読有, DOI: 10.1055/s-0032-1316680.
- (6) M. Kitajima, S. Ohara, N. Kogure, Y. Wu, R. Zhang, and H. Takayama: New Indole Alkaloids from *Melodinus henryi*. *Heterocycles*, **85** (8), 1949-1959 (2012), 査読有.
- (7) M. A. Tan, M. G. Nonato, M. Kitajima, N. Kogure, and H. Takayama: Secondary Metabolites from *Pandanus simplex*. *Biochem. Syst. Ecol.*, **40**, 4-5 (2012), 査読有, DOI: 10.1016/j.bse.2011.09.001.
- (8) K. Foo, T. Newhouse, I. Mori, H. Takayama, and P.I. S. Baran: Total Synthesis Guided Structure Elucidation of (+)-Psychotetramine. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50** (12), 2716-2719 (2011), 査読有, DOI: 10.1002/anie.201008048.
- (9) M. A. Tan, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Total Synthesis of Dubiusamine C, A Plausible Minor Alkaloid in *Pandanus dubius*. *Phillippine Sci. Lett.*, **4** (2), 98-102 (2011), 査読有.
- (10) N. Kogure, N. Katsuta, M. Kitajima, and H. Takayama: Two New Alkaloids from *Crinum asiaticum* var. *sinicum*. *Chem. Pharm. Bull.*, **59** (12), 1545-1548 (2011), 査読有, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/12/59\\_12\\_1545/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/12/59_12_1545/_pdf).
- (11) A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of a Pentacyclic *Lycopodium* Alkaloid, Huperzine-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50** (35), 8025-8028 (2011), 査

- 読有, DOI: 10.1002/anie.201103550.
- (12) K. Katakawa, H. Mito, N. Kogure, M. Kitajima, S. Wongseripipatana, M. Arisawa, and H. Takayama: Ten New Fawcettimine-related Alkaloids from Three Species of *Lycopodium*. *Tetrahedron*, **67** (35), 6561-6567 (2011), 査読有, DOI:10.1016/j.tet.2011.05.107.
- (13) M. Kitajima, A. Tanaka, N. Kogure, and H. Takayama: Metacolchicine, A New Colchicinoid from *Sandersonia aurantiaca*. *Heterocycles*, **83** (8), 1903-1907 (2011), 査読有.
- (14) N. Yasobu, M. Kitajima, N. Kogure, Y. Shishido, T. Matsuzaki, M. Nagaoka, and H. Takayama: Design, Synthesis, and Antitumor Activity of 4-Halocolchicines and their Pro-drugs Activated by Cathepsin B. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2** (5), 348-352 (2011), 査読有, DOI: 10.1021/ml100287y.
- (15) M. Kitajima, M. Iwai, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, M. Iida, H. Yabushita, and H. Takayama: Discovery of Indole Alkaloids with Cannabinoid CB1 Receptor Antagonistic Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21** (7), 1962-1964 (2011), 査読有, DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.036.
- (16) M. Lo, K. Matsumoto, M. Iwai, K. Tashima, M. Kitajima, S. Horie, and H. Takayama: Inhibitory Effect of Iboga-type Indole Alkaloids on Capsaicin-induced Contraction in Isolated Mouse Rectum. *J. Nat. Med.*, **65** (1), 157-165 (2011), 査読有, DOI: 10.1007/s11418-010-0478-6.
- (17) Y. Yamada, M. Kitajima, N. Kogure, S. Wongseripipatana, and H. Takayama: Seven New Monoterpenoid Indole Alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Chem. Asian J.*, **6** (1), 166-173 (2011), 査読有, DOI: 10.1002/asia.201000538.
- (18) 高山廣光: 生物活性リコポジウムアルカロイドの探索と不斉合成. *有合成*, **68** (5), 457-469 (2010), 査読有.
- (19) M. A. Tan, M. Kitajima, N. Kogure, M. G. Nonato, and H. Takayama: Isolation of Pandamarilactonine-H from the Roots of *Pandanus amaryllifolius* and Synthesis of *epi*-Pandamarilactonine-H. *J. Nat. Prod.*, **73** (8), 1453-1455 (2010), 査読有, DOI: 10.1021/np1003998.
- (20) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, and H. Takayama: New Oxindole and Indole Alkaloids from *Gelsemium rankinii*. *Tetrahedron*, **66** (32), 5987-5992 (2010), 査読有, DOI: 10.1016/j.tet.2010.06.032.
- (21) M. A. Tan, M. Kitajima, N. Kogure, M. G. Nonato, and H. Takayama: New Pyrrolidine Alkaloids from the Roots of *Pandanus amaryllifolius*. *Tetrahedron Lett.*, **51** (31), 4143-4146 (2010), 査読有, DOI:10.1016/j.tetlet.2010.05.150.
- (22) Y. Wu, M. Kitajima, N. Kogure, Y. Wang, R. Zhang, and H. Takayama: Two New Aspidosperma Indole Alkaloids from Yunnan *Kopsia arborea*. *Chem. Pharm. Bull.*, **58** (7), 961-963 (2010), 査読有, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/58/7/58\\_7\\_961/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/58/7/58_7_961/_pdf).
- [学会発表] (計 96 件)
- (1) 石田寛明, 木村真也, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規骨格 *Lycopodium* アルカロイド Lycoposerramine-R の不斉全合成研究. 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 30 日, 横浜.
- (2) 高山廣光: アルカロイドの探索と全合成研究から得られるもの. 第 47 回天然物化学談話会, 2012 年 7 月 4 日, 熊本.
- (3) 高山廣光: 生物活性アルカロイドの探索から全合成へ. そして創薬研究へ. 平成 24 年度前期 (春期) 有機合成化学講習会「有機合成化学の醍醐味 -戦略的アプローチの最前線-」, 2012 年 6 月 21 日, 東京.
- (4) 中山淳, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Pauson-Khand 反応を基盤とした Fawcettimine の不斉全合成研究. 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 31 日, 札幌.
- (5) 池城沙耶子, 北島満里子, 小暮紀行, 片川和明, 高山廣光: 栃木県産 *Lycopodium serratum* 含有アルカロイドの成分探索. 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日, 札幌.
- (6) 高山廣光: 生物活性アルカロイドの探索と全合成. 有機合成 2 月セミナー「有機合成のニュートレンド 2012」, 2012 年 2 月 3 日, 大阪.
- (7) S. Kimura, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Synthetic Study of Lycoposerramine-R, A Novel Skeletal Type of *Lycopodium* Alkaloids. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), Dec. 30, 2011, Tokyo.
- (8) A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima,

and H. Takayama: Synthetic Studies of Fawcettimine-type *Lycopodium Alkaloids*, Potential Seed Molecules for Drug Development. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), Dec. 30, 2011, Tokyo.

- (9) 高山廣光: 生物活性アルカロイドの探索と全合成. 理研シンポジウム 第6回有機合成化学のフロンティア, 2011年7月1日, 和光.
- (10) 中山淳, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド Huperzine-Q の不斉全合成. 第99回有機合成シンポジウム, 2011年6月15日, 東京.
- (11) 中山淳, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Pauson-Khand 反応を基盤とした fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド類の不斉全合成研究. 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月1日, 名古屋.
- (12) H. Takayama: Investigation and Syntheses of Novel Analgesic Indole Alkaloids in Rubiaceae Medicinal Plants. The 1st Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences between College of Pharmacy, Seoul National University and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University – Cutting-Edge Research on Natural Products -, Aug. 27, 2010, Chiba.

[図書] (計1件)

- (1) Mariko Kitajima and Hiromitsu Takayama: *Lycopodium Alkaloids: Isolation and Asymmetric Synthesis. Topics in Current Chemistry*, "Alkaloid Synthesis", ed. by H.-J. Knölker, Springer, **309**, 1-32 (2012).

[産業財産権]

○出願状況 (計5件)

名称: Indole Alkaloid Derivatives Having Opioid Receptor Antagonistic Effect, and Therapeutic Compositions and Methods Relating to Same.

発明者: H. Takayama, M. Kitajima, K. Matsumoto, S. Horie

権利者: 千葉大学 他

種類: PCT Int. Appl.

番号: US 8,247,428 B2

出願年月日: 2012年8月21日

国内外の別: 国外

名称: Compound Having Activity of

Blocking NMDA Receptor Channel, and Pharmaceutical Agent Using the Same.

発明者: K. Igarashi, H. Takayama

権利者: 千葉大学

種類: 2012.5.14 異議申立てがなかった

番号: EP 2039354

出願年月日: 2011年6月29日

国内外の別: 国外

名称: ボアカンガアフリカーナより得られるカンナビノイド受容体薬およびその利用

発明者: 合田幸広, 花尻瑠理, 高山廣光 他

権利者: 千葉大学 他

種類: 特開

番号: JP 2011121895

出願年月日: 2011年6月23日

国内外の別: 国内

名称: Colchicine Derivatives

発明者: H. Takayama et al.

権利者: 千葉大学 他

種類: PCT Int. Appl.

番号: WO 2011021397

出願年月日: 2011年2月24日

国内外の別: 国外

名称: コルヒチン誘導体

発明者: 高山廣光 他

権利者: 千葉大学 他

種類: 出願

番号: PCT/JP2010/005136

出願年月日: 2010年8月20日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/seitai/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高山 廣光 (TAKAYAMA HIROMITSU)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 90171561

(2) 研究分担者

小暮 紀行 (KOGURE NORIYUKI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 80396689

(3) 連携研究者

堀江 俊治 (HORIE SHUNJI)

城西国際大学・薬学部・教授

研究者番号: 50209285