

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野研究成果展開事業  
産学連携医療イノベーション創出プログラム  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology  
Transfer Acceleration Transformative Research for Medical Innovation  
研究開発課題名：(日本語) 情動系を調節するオピオイド  $\delta$  受容体作動薬の開発  
(英語) Development of Opioid  $\delta$  Receptor Agonist Modulating Emotional  
System

研究開発担当者 (日本語) 創薬研究所 創薬第二研究室長 中田 恵理子  
所属 役職 氏名：(英語) Eriko Nakata, Manager, Discovery Laboratory 2, Discovery Research  
Laboratories

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)  
開発課題名：(英語)

- ・NC-2800 の 1 kg スケール合成への製法改良、及びその実施  
Improvement and implementation of a manufacturing process for 1 kg scale synthesis of NC-2800 API.
- ・NC-2800 の非臨床試験  
Nonclinical studies of NC-2800
- ・NC-2800 の副次的薬理作用及び副作用に関する検討  
Study on secondary pharmacological effects and side effects of NC-2800

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名：(英語)

創薬研究所 創薬第一研究室 主任研究員 廣瀬 雅朗  
Masaaki Hirose, Senior researcher, Discovery Laboratory 1, Discovery Research Laboratories  
創薬研究所 創薬第二研究室 主任研究員 原 敦子  
Atsuko Hara, Senior researcher, Discovery Laboratory 2, Discovery Research Laboratories  
創薬研究所 創薬第二研究室長 中田恵理子

## II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

- (1) NC-2800 の 1 kg スケール合成への製法改良、及びその実施【日本ケミファ株式会社】

GLP 試験用原薬の製造は、工程改良検討を挟みながら実施し来年度前半に納品予定。一方、より安価な出発原料を用いた合成ルートの改良を検討し、小スケールで中間体への合流に成功するとともに、スケールアップを検討中。
- (2) NC-2800 の非臨床試験【日本ケミファ株式会社】

GLP 試験に必要なバリデーション試験を行った。また、標識体を用いた薬物動態試験を行うための NC-2800 標識体合成を完了した。さらに代謝物の構造推定に関する試験を実施した。
- (3) NC-2800 の有効性及び安全性に関する薬理プロファイルの取得と既存薬との差別化に関する検討【国立精神・神経医療研究センター】

NC-2800 のラットへの単回投与は抗うつ様作用を示し、その効果は、オピオイド  $\delta$  受容体拮抗薬で拮抗された。
- (4) NC-2800 の副次的薬理作用及び副作用に関する検討【日本ケミファ株式会社】

NC-2800 による痙攣誘発作用や消化管運動抑制作用について検討を行い、いずれも薬効用量との安全域は十分に確保できる結果が得られた。また、主要代謝物についてのプロファイリングを進め、現時点で特に大きく問題となる作用は認められていない。
- (5) NC-2800 の合成法改良及び新規合成法の開発【北里大学】

現行合成法の改良については昨年度の段階で中止し、安価な天然物由来の出発原料を用いた改良合成経路の検討に注力した。
- (6) NC-2800 の全合成ルートの開発【筑波大学】

非天然物由来の安価な原料から出発する新規合成経路を考案した。平成 28 年度は三環性骨格を有する重要中間体の合成を達成し、さらにそこから NC-2800 合成への経路の探索、および不斉合成のための条件検討を行った。

英文

- (1) Improvement and implementation of a manufacturing process for 1 kg scale synthesis of NC-2800 API. 【Nippon Chemiphar】

While manufacturing drug substance for GLP studies, we have been implementing process improvements and plan to deliver NC-2800 in the first half of the next fiscal year. We also examined improvements of synthetic routes using cheaper starting materials and succeeded in merging to intermediates at small scale. We are currently performing the scale up study.

(2) Nonclinical studies of NC-2800 【Nippon Chemiphar】

Some validation tests necessary for GLP studies were conducted. Radiolabeled NC-2800 for use in pharmacokinetic studies was synthesized. In addition, structure estimation studies of NC-2800 metabolites was performed.

(3) Efficacy and safety profiles of NC-2800 in animal models: differentiation from existing competitors 【National Center of Neurology and Psychiatry】

Single treatment with NC-2800 produced an antidepressant-like effect in rats. This effect was antagonized by a selective delta opioid receptor (DOR) antagonist.

(4) Study on secondary pharmacological effects and side effects of NC-2800 【Nippon Chemiphar】

Effects of NC-2800 on convulsion induction and gastrointestinal motility inhibition in animals were small and the safety margin was sufficiently secured. We also examined the major metabolite and did not find any serious effects.

(5) Development of improved and New synthetic methods of NC-2800 【Kitasato University】

Study on the improvement of the current synthesis method was stopped in the last fiscal year. In this fiscal year, we focused on developing a new synthetic route using starting materials derived from inexpensive natural products.

(6) Development of synthetic pathway of NC-2800 【University of Tsukuba】

We devised a novel synthetic route of NC-2800 from an economical non-natural product as a starting material. In this year, synthesis of an important intermediate with a tricyclic structure was achieved. In addition, we explored the synthetic route of NC-2800 from the intermediate compound, and the optimal conditions for asymmetric synthesis.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A novel  $\delta$  opioid receptor agonist NC-2800 produces the anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models., ポスター, 齋藤顕宜<sup>1)</sup>, 中田恵理子<sup>2)</sup>, 後藤玲央<sup>1)</sup>, 廣瀬雅朗<sup>2)</sup>, 酒井潤一<sup>2)</sup>, 小松隆男<sup>2)</sup>, 藤井秀明<sup>3)</sup>, 山田光彦<sup>1)</sup>, 長瀬博<sup>4)</sup>, 山川富雄<sup>2)</sup>. <sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター, <sup>2)</sup> 日本ケミファ株式会社, <sup>3)</sup> 北里大学, <sup>4)</sup> 筑波大学, Neuroscience 2016, 2016/11/12, San Diego, USA.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

公開なし