

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

幻覚作用を有する薬物の合成

分担研究者：栗原正明 湘南医療大学 薬学部
協力研究者：市丸 嘉 湘南医療大学 薬学部

【研究要旨】

[緒言] 幻覚作用を有すると考えられるセロトニン受容体に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。

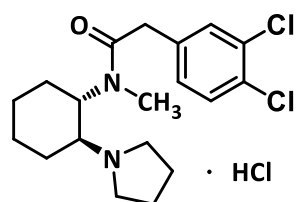
[結果] セロトニン受容体に作用する化合物 U50,488 の合成を行った。

[考察] 7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、トータル収率約 20%で U50,488 を合成することができた。次に光学活性体の合成を行いたい。

A. 研究目的

危険ドラッグが依然として大きな社会問題となっている。それに伴い、危険ドラッグの速やかな規制が求められており、そのための迅速な評価法開発が急務となっている。評価法の検討には、使用する化合物の供給が必要不可欠である。本研究では幻覚作用を有すると考えられるセロトニン受容体に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。

合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。



(±)-U50,488H

Fig. 1

B. 研究方法

参考文献 1,2)に従って U50,488 の合成を行った。出発原料として 7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を用いた。

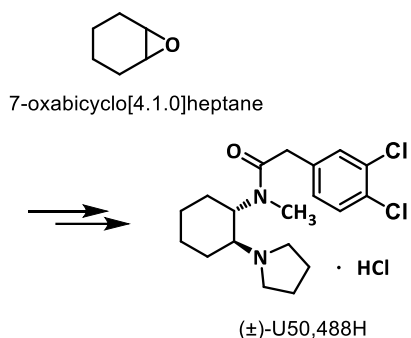


Fig. 2

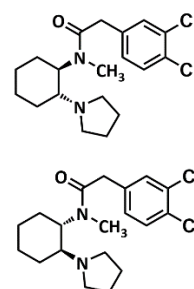


Fig. 3

C. 研究結果

7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、トータル収率約 20%で U50,488 を合成することができた。(Fig. 3)

X線構造解析により構造を確認した。(Fig. 4) 合成した U50,488 は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。

D. 考察

U50,488 はキラルな分子であるので、鏡像体間で生物活性が違うことが予測される。光学活性な U50,488 を合成することは重要なことと考えられるので、光学活性を得る方法の検討を行うことを考えたい。

E. 結論

7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、6 段階でトータル収率約 20%で U50,488 を合成した。合成した U50,488 は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。

今後も、幻覚作用を有すると考えられるセロトニン受容体に作用する化合物の合成を行う。

F. 参考文献

- 1) J. González-Sabín, et al., *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 5788–5794.
- 2) P.L. Chesis and M.J. Welch, *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, 41, 267–273.

G. 研究発表

1. 論文発表

2) Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.: Synthesis and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.: *Bioorg Med Chem Lett.* 2023 May 15;88:129287.

3) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato- κ O)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane- κ 4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata.* 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.

4) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T:
PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: *Peptide Science 2021, 2022*, 111-112

2. 学会発表

1) 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶 X

線結晶構造解析：市丸 嘉、加藤 紘一、小池 透、黒崎 博雅、栗原 正明：日本薬学会第 143 年会（2023/03）

2) 市丸嘉, 加藤紘一, 栗原正明, 黒崎博雅：アントラセンを導入した Bis(2-picoyl)amine 誘導体-亜鉛錯体の DNA 光切断活性：第 67 回日本薬学会関東支部大会（2023/9/16, 東京）

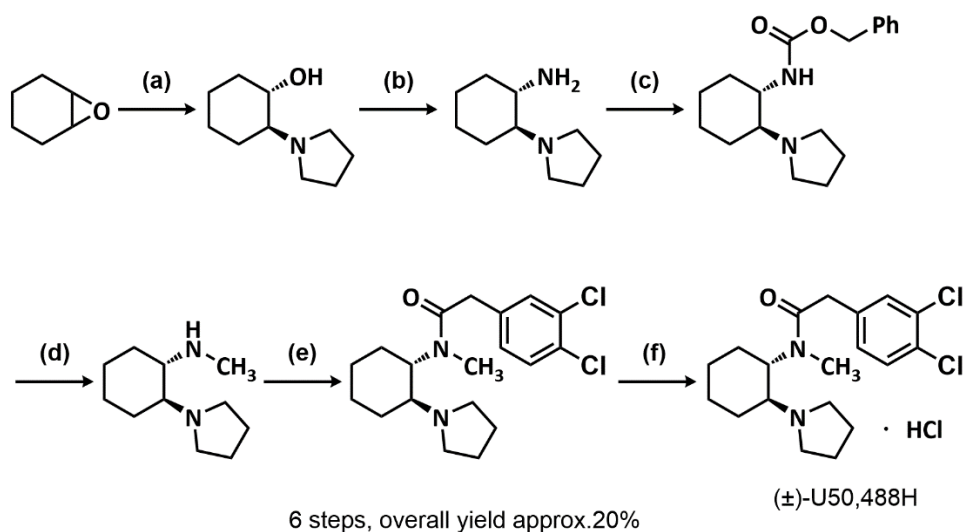
3) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム（2023/11/1-3）宮崎

4) Shun-suke Moriya, Mai Kiyosue, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Properties of peptide nucleic acid containing n4 - bis(aminomethyl)-benzoylated cytosine for enhanced DNA binding: 第 60 回ペプチド討論会（2023/11/8-10）滋賀

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

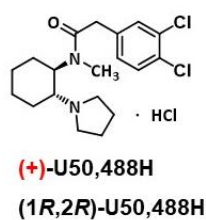
特になし



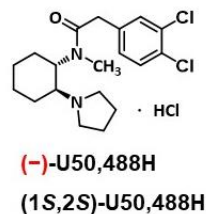
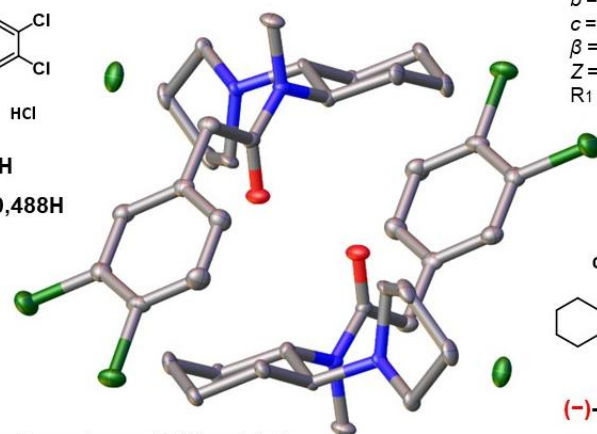
- (a) Pyrrolidine, C₂H₅OH, reflux, 16 h, 75–85%
 (b) CH₃SO₂Cl, triethylamine (TEA), aq NH₃, 0oC to r.t., 16 h, quant
 (c) Cbz-Cl, TEA, 0oC to r.t., 5 h, 60–75%
 (d) LiAlH₄, THF, r.t., 16 h, quant
 (e) 1,1'-Carbonyldiimidazole, THF, r.t., 4 h, 40–50%
 (f) HCl, ethanol, r.t., 5 min, quant

Fig. 4

合成した(±)-U50,488Hの単結晶X線構造解析(XRD)



Space group: *P21/n*
 C₁₉H₂₆Cl₂N₂O · HCl · CH₃OH
a = 8.77080(10) Å
b = 18.5599(2) Å
c = 13.6323(2) Å
 β = 105.012(2)°
 Z = 4
 R₁ = 5.41%, wR₂ = 15.88%



The thermal ellipsoids are drawn at 50% probability.
 All hydrogen atoms and solvate CH₃OH are omitted for clarity.

Fig 4 合成した(±)-U50,488Hの単結晶X線構造解析(XRD)

Fig. 5