

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)
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オピオイドκ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。

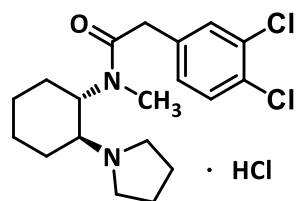
[結果] オピオイドκ受容体に作用する化合物(-)-U50,488Hの合成を行った。

[考察] 7-oxabicyclo[4.1.0]heptaneを出発原料として、鏡像体過剰率約20%で(-)-U50,488Hを合成することができた。次に光学純度の向上に取り組む。

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オピオイドκ受容体(KOR)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 1-3)に従って(-)-U50,488Hの合成を行った (Fig. 4)。出発原料として 7-oxabicyclo[4.1.0]heptaneを用いた。

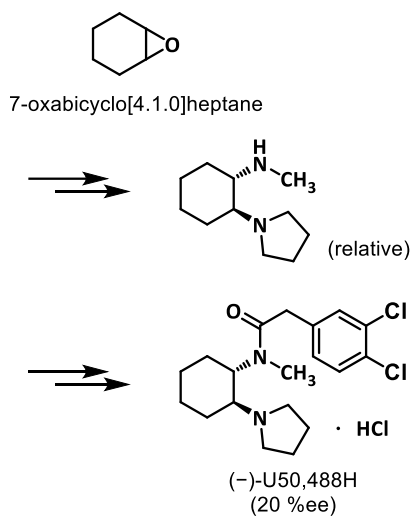


Fig. 2

C. 研究結果

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。

(-)-U50,488 を合成するために、7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、*trans*-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine に(+)-*di-p*-toluoyl-*D*-tartaric acid (tart)を光学分割剤として(1*R*,2*R*)-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine を取り除き、U50,488H を合成した。結果、鏡像体過剰率約 20%で(-)-U50,488H を合成することができた (Fig. 2)。

X線構造解析により、光学分割によって取り除いた固体の構造を決定し、(1*R*,2*R*)-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine であることを確認した (Fig. 3)。

D. 考察

U50,488 はキラルな分子で、(-)体と(+)体とでは、(-)体の方が KOR に対する親和性が高いとされている 4)。安定した光学純度で供給でき

る方法を確立することが重要なので、光学純度の向上に取り組むことを考えたい。

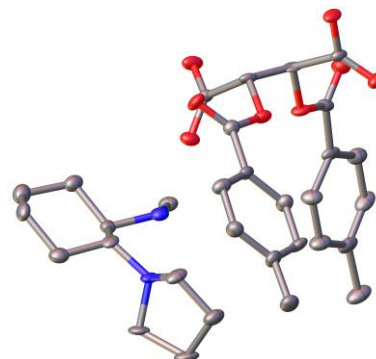


Fig. 3

E. 結論

7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、合成した(±)-U50,488 を、評価を行う各分担研究者に供した。また、合成中間体に対して、(+)-*di-p*-toluoyl-*D*-tartaric acid を光学分割剤として利用し、鏡像体過剰率約 20%で(-)-U50,488H を合成した。

今後も、KOR の他、5HT_{2A/2C} や NMDA 受容体に作用して幻覚作用を有すると考えられ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.
- 3) R.C. Colin, et al. *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 831–836.
- 4) R.B. Rothman, et al. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 167, 345–353.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 7) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoly)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry*. 2025; 7(2): 41.
- 8) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData*. 2025; 10(5): x250356.
- 9) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Suzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res*. 2025; 35: 105-117.
- 10) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT_{2A/2C} receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2025; 45(4): e70075.
- 11) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関 (QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2025; 56(5): 408.
- 12) 栗原 正明
創薬を志向した分子の設計と機能化
薬学雑誌, 2026, 146(3), 149-155

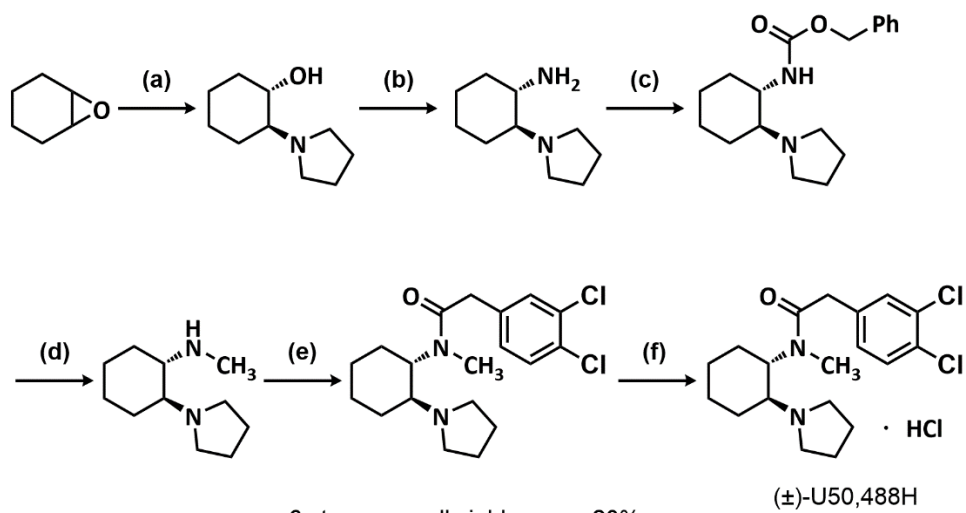
2. 学会発表

特になし

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