

カンナビノイド受容体 CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-R に対する親和性を有する化合物として報告されている[Ki (CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>): = 4.6/0.31 nM]<sup>13)</sup>. また, 化合物(7, 8)が CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-R に対する親和性を有することを本報告書において別途報告している<sup>12)</sup>.

### 3. 未知違法ドラッグ成分(5, 6)の同定

#### 3.1 化合物(5, 6)の単離

植物片試料(各 3 g, 製品 C 及び U)にそれぞれ CHCl<sub>3</sub> (250 ml)を加え, 30 分間室温で超音波抽出を行った. 抽出操作を 3 回行った後, 抽出液を濃縮, 乾固し, それぞれ得られた抽出エキスを Preparative TLC (Silica Gel 60, 20 cm x 20 cm, 2 mm; Merck)に付し, 展開溶媒 hexane-EtOAc (1/2)で分離を行った. TLC プレートの UV254 nm で検出された部分を掻き取り, CHCl<sub>3</sub> で抽出し, 化合物 5 (65 mg, 黄色固体)及び化合物 6 (81 mg, 黄色固体)を得た.

#### 3.2 化合物(5, 6)の同定

違法ドラッグ製品 C の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 9a-9g に示した. GC-MS 及び LC-MS 分析の結果, 1 つの既知ピークと共に, 2 つのメインピークが検出され (Fig. 9a, 9b, 9e), 既知ピークは分析用標準品と直接比較し, 合成カンナビノイド: XLR-11 と同定した (data not shown). ピーク 5 及び 6 は, それぞれ *m/z* 382 及び 343 に [M<sup>+</sup>]のイオンピークが観測され (Fig. 9f, 9g), *m/z* 383 及び 344 に [M+H]<sup>+</sup>のイオンピークが観測された (Fig. 9c, 9d). DART-TOFMS による化合物 5 及び 6 の HR-MS 分析では, それぞれ *m/z* 383.1891 及び 344.2347 に [M+H]<sup>+</sup>のピークが観測され, 推定組成式はそれぞれ C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (calcd. 383.1883) 及び C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (calcd. 344.2338)であった.

次に, 化合物 5 の <sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR スペクトルから, 水素数が 23 個, 炭素数が 21 個であると考えられた (Table 3). また, 化合物 5 のケミカルシフトは, 本報告書において別途報告している合成カンナビノイド AB-FUBINACA (Fig. 2b)と

類似していた (Table 3) さらに, DQF-COSY, HMQC, HMBC, <sup>15</sup>N-HMBC, 1d-ROE の NMR データ (Table 3, Fig. 10a, 10b) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 9f) を含めた解析から, 化合物 5 は AB-FUBINACA の 3<sup>'''</sup>位が *tert*-butyl 基に置換された構造であると推定された. さらに, HMBC 相関が観測されなかった 2 つの部分構造 ((1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-carboxamide と 1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole) の結合を帰属するため, アミドプロトンの重水素効果による <sup>13</sup>C-NMR のケミカルシフト値の差を調べた. 化合物 5 の CD<sub>3</sub>OH 中の <sup>13</sup>C-NMR ケミカルシフトを CD<sub>3</sub>OD 中の値と比較し, その差を重水素効果による同位体シフト値 (ppm) として Fig. 10c に示した. 1 番目, 2 番目及び 3 番目に大きい重水素シフトは, それぞれ

1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutane 基の C-1<sup>'''</sup>位 (0.15 ppm), C-2<sup>'''</sup>位 (0.14 ppm) 及び carboxamide 基 (C-1, 0.05 ppm) であった. 4 番目に大きい重水素シフト (0.02 ppm) は, インダゾール基の C-3<sup>'</sup>位及び

1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutane 基の C-3<sup>'''</sup>位の炭素であり, これは, アミドプロトンから 3 結合分離した炭素への重水素効果に寄与するものと考えられた. 従って,

1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole moiety の 3<sup>'</sup>位に carboxamide が結合していると考えられた. さらに, GC-MS スペクトルにおいて, ピーク 5 で観測されたフラグメントイオン (*m/z* 109, 253, 338) も, 化合物 5 の推定構造を示唆する結果であった (Fig. 9f). 以上の結果から, 化合物 5 は, *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide と同定した (Fig. 1a). 化合物 5 は, Pfizer によりカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体に対する強力な親和性 (K<sub>i</sub> = 0.36 nM) を有することが報告されている化合物であった<sup>14)</sup>. なお, 化合物 5 は IUPAC 名を考慮し ADB-FUBINACA と命名した. 本名称は Pfizer の承認済みである.

次に、化合物 **6** の  $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルから、水素数が 29 個、炭素数が 20 個であると考えられた (Table 3). GC-MS スペクトルにおいて、ピーク **6** で観測されたフラグメントイオン ( $m/z$  214, 144) は、既知合成カンナビノイド JWH-018 や JWH-122 などの MS フラグメントパターンとの比較から、上記化合物と共通の 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxyl 構造を有すると推定された (Fig. 9g). さらに、DQF-COSY, HMQC, HMBC,  $^{15}\text{N-HMBC}$ , 1d-ROE の NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、最終的に化合物 **6** は、*N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide と同定した (Fig. 9d, 9g, 10d, Table 3). また、新規化合物である本化合物は、IUPAC 名を考慮し、ADBICA と命名した。なお、NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが、[研究発表 2] に記載している。また、新規化合物である ADBICA (**6**) がカンナビノイド受容体に対する結合親和性を有することを、本報告書で別途報告している<sup>12)</sup>。

#### 4. 未知違法ドラッグ成分 (**9**, **26**) の同定

##### 4.1 化合物 (**9**) の単離

植物片試料 (3 g) に  $\text{CHCl}_3$  (250 ml) を加え、30 分間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を 3 回行った後、抽出液を濃縮、乾固し、得られた抽出エキスを Preparative TLC (Silica Gel 60, 20 cm x 20 cm, 2 mm; Merck) に付し、展開溶媒 Hexane-AcOEt (4/1) で分離を行った。TLC プレーートの UV 254 nm で検出された部分を掻き取り、 $\text{CHCl}_3$  で抽出し、乳白色固体として化合物 **9** (184 mg) を得た。

##### 4.2 化合物 (**9**, **26**) の同定

違法ドラッグ製品 F の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 13a-13i に示した。両分析の結果、2 つの既知ピークと共に、2 つの未知ピーク (**9**, **26**) が検出された (Fig. 13a, 13e, 13f)。2 つの既知ピークは、

分析用標品との直接比較により、それぞれ  $\alpha$ -PBP, EAM-2201 と同定した (Fig. 13a, 13e, 13f)。

未知ピーク **9** は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、 $m/z$  367 ( $[\text{M}^+]$ ) 及び  $m/z$  368 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 13d, 13i)。DART-TOFMS による化合物 **9** の HR-MS 分析では、 $m/z$  368.2389 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FNO}$  (calcd. 368.2390) であった。

次に、NMR 分析により化合物 **9** の構造解析を行った。化合物 **9** の  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルは、*N*-(5-fluoropentyl) 基を除いて AB-001 (Fig. 2b) に酷似していた (Table 4)<sup>15)</sup>。さらに、2次元 NMR データ及び各種 MS データから、化合物 **9** は、AB-001 *N*-(5-fluoropentyl) analog と同定した (Table 4, Fig. 13d, 13i, 14) [研究発表 2]。化合物 **9** は新規化合物であり、薬理活性等は不明であるが、先に我々は、AB-001 がカンナビノイド受容体  $\text{CB}_1/\text{CB}_2\text{-R}$  に対する親和性を有することを報告していることから、アナログである化合物 **9** も類似の作用を有する可能性が考えられる<sup>8)</sup>。

さらに、未知ピーク (**26**) は、GC-MS 及び LC-MS による分析用標品との直接比較により、オピオイド受容体アゴニストである AH-7921 [3,4-dichloro-*N*-((1-(dimethylamino)cyclohexyl)methyl)benzamide] と同定した (Fig. 13b, 13c, 13g, 13h)。AH-7921 (**26**) は、選択的な  $\mu$ -オピオイド受容体アゴニストとしてオピオイド様の鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>16,17)</sup>。

#### 5. 未知違法ドラッグ成分 (**13**, **14**) の同定

##### 5.1 化合物 (**13**, **14**) の単離

植物片試料 (各 3 g, 製品 J 及び K) にそれぞれ  $\text{CHCl}_3$  (250 ml) を加え、30 分間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を 3 回行った後、各抽出液を濃縮、乾固した。製品 J から得られた抽出エキスを Silica gel CC に付し、展開溶媒 toluene- $\text{CHCl}_3$  (5/5, 6/4) で分離を行い、黄色固体として化合物 **13** (10 mg) を得た。製品 K から得

られた抽出エキスを Preparative TLC (Silica Gel 60, 20 cm x 20 cm, 2 mm; Merck) に付し, 展開溶媒 hexane-EtOAc (3/1) で分離を行った. TLC プレートの UV 254 nm で検出された部分を掻き取り, CHCl<sub>3</sub> で抽出後濃縮し, MeOH で再結晶を行い, 黄色固体として, 化合物 **14** (145 mg) を得た.

## 5.2. 化合物(13)の同定

違法ドラッグ製品 J の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 18a-18e に示した. 両分析の結果, 1つの既知ピークと共に, 未知ピーク (**13**) が検出された (Fig. 18a, 18c, 18d). 既知ピークは, 分析用標品との直接比較により, 合成カンナビノイド MAM-2201 と同定した (data not shown).

未知ピーク **13** は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, それぞれ,  $m/z$  389 ( $[M]^+$ ),  $m/z$  390 ( $[M+H]^+$ ) 及び  $m/z$  392 ( $[M+2+H]^+$ ) にイオンピークが観測され, Cl の存在が示唆された (Fig. 18b, 18e). DART-TOFMS による化合物 **13** の HR-MS 分析では,  $m/z$  390.1632 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClNO (calcd. 390.1625) であった.

次に, NMR 分析により化合物 **13** の構造解析を行った. 化合物 **13** の <sup>13</sup>C-NMR スペクトルは, *N*-(5-chloropentyl)基を除いて JWH-122 (Fig. 2b) に酷似していた (Table 5) [研究発表 2]. さらに, 2次元 NMR データ及び各種 MS データから, 化合物 **13** は, JWH-122 *N*-(5-chloropentyl) analog (IUPAC:(1-(5-chloropentyl)-1*H*-indol-3-yl)(4-methylnaphthalen-1-yl)methanone) と同定した (Table 5, Fig. 18b, 18e, 19a) [研究発表 2].

## 5.3. 化合物(14)の同定

違法ドラッグ製品 K の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 20a-20e に示した. 両分析の結果, QUPIC (**1**) のピークと共に, 未知ピーク (**14**) が検出された (Fig. 20a, 20c, 20d). 未知ピーク **14** は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, それぞ

れ,  $m/z$  389 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  390 ( $[M+H]^+$ ) に, 前述の化合物 **13** と同様のイオンピークが観測されたが,  $m/z$  392 ( $[M+2+H]^+$ ) に Cl の同位体イオンピークは観測されなかった (Fig. 20b, 20e). DART-TOFMS による化合物 **14** の HR-MS 分析では,  $m/z$  390.1859 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>2</sub> (calcd. 390.1869) であった.

次に, 化合物 **14** の <sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR スペクトルから, 水素数が 24 個, 炭素数が 25 個であると考えられた (Table 5). GC-MS スペクトルにおいて, ピーク **14** で観測されたフラグメントイオン ( $m/z$  232 and 157) は, 既知合成カンナビノイドの MS フラグメントパターンとの比較から, *N*-(5-fluoropentyl)-3-carbonyl indole 及び 4-methoxynaphthyl 構造を有すると推定された (Fig. 20b). さらに, 2次元 NMR データ及び各種 MS データから, 化合物 **14** は, AM-2201 4-methoxynaphthyl analog (4-MeO-AM-2201), IUPAC:(1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl)(4-methoxynaphthalen-1-yl)methanone) と同定した (Table 5, Fig. 19b, 20b, 20e).

## 6. 未知違法ドラッグ成分(15, 19, 20)の同定

違法ドラッグ製品 (L, P-Q) から検出された未知違法ドラッグ成分 (**15**, **19**, **20**) については, 各ピークの GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し, 分析用標品との直接比較により, それぞれ, 化合物 **15**: 25B-NBOMe, 化合物 **19**: MPBP, 化合物 **20**: MPHP と同定した (Fig. 1b, 21, 26, 27). このうち, 25B-NBOMe (**15**) は, セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する親和性を有することが報告されている<sup>18)</sup>.

## 7. 未知違法ドラッグ成分(16)の同定

### 7.1 化合物(16)の単離

試料 (液体, 約 5 mL) を濃縮し, 0.5% TEA MeOH に溶解させ, フィルター濾過後, Recycle HPLC (カラム 1: JALGEL-GS310, 0.5% TEA in MeOH, 5.0ml/min) に付し, 淡黄色油状化合物と

して化合物 **16** (58 mg) を得た。

## 7.2. 化合物 (**16**) の同定

違法ドラッグ製品 M の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 22a-22f に示した。両分析の結果、既知のカチノン系化合物 4-methylbuphedrone と共に、未知ピーク (**16**) が検出された (Fig. 22a, 22d, 22e)。

未知ピーク **16** は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、 $m/z$  165 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  166 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 22b, 22f)。DART-TOFMS による化合物 **16** の HR-MS 分析では、 $m/z$  166.1226 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{10}H_{16}NO$  (calcd. 166.1232) であった。

次に、化合物 **16** の  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトルから、水素数が 15 個、炭素数が 10 個であると考えられた (Table 6)。さらに、DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 6, Fig. 25a) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 22b) を含めた解析から、化合物 **16** は、麻薬成分 4-methoxyamphetamine (*p*-methoxyamphetamine: PMA) の位置異性体である 2-Methoxyamphetamine (*o*-methoxyamphetamine: OMA) と同定した (Fig. 1b)。本化合物 (**16**) は、PMA に比べて非常に弱いながら、モノアミン取り込み阻害作用が報告されている<sup>19)</sup>。

## 8. 未知違法ドラッグ成分 (**17**) の同定

### 8.1 化合物 (**17**) の単離

試料 (液体, 約 5 mL) を濃縮, 乾固し, 得られた抽出エキスを Preparative TLC (Silica Gel 60, 20 cm x 20 cm, 2 mm; Merck) に付し, 展開溶媒 Hexane-acetone-TEA (10/30/1) で分離を行った。TLC プレートの UV254 nm で検出された部分を掻き取り,  $CHCl_3$  で抽出し, Fraction 1 を得た。続いて, Fraction 1 の分離を行い (Hexane-acetone-TEA (10/30/1)), 白色混合物として化合物 **17** (1 mg 程度) を得た。

### 8.2 化合物 (**17**) の同定

違法ドラッグ製品 N の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 23a-23e に示した。両分析の結果、既知のカチノン系化合物 4-methylbuphedrone と共に、未知ピーク (**17**) が検出された (Fig. 23a, 23, 23d)。

未知ピーク **17** は、LC-MS 分析の結果、 $m/z$  194 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 23e)。DART-TOFMS による化合物 **17** の HR-MS 分析では、 $m/z$  194.15402 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{12}H_{20}NO$  (calcd. 194.15449) であった。

次に、NMR 分析により、化合物 **17** の同定を行った (Table 7)。 $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトル, DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 7, Fig. 25b) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 23b) を含めた解析から、化合物 **17** は、カチノン系化合物 4-methylbuphedrone の還元体である 4-methylbuphedrine と同定した (Fig. 1b)。

## 9. 未知違法ドラッグ成分 (**18**) の同定

### 9.1 化合物 (**18**) の単離

試料 (液体, 約 5 mL) を濃縮し, 0.5% TEA MeOH に溶解させ, フィルター濾過後, Recycle HPLC (カラム 1: JALGEL-GS310, 0.5% TEA in MeOH, 5.0ml/min) に付し, 淡黄色油状化合物として化合物 **18** (88 mg) を得た。

### 9.2. 化合物 (**18**) の同定

違法ドラッグ製品 O の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 24a-24f に示した。両分析の結果、既知のカチノン系化合物 4-methylbuphedrone と共に、未知ピーク (**18**) が検出された (Fig. 24a, 24d, 24e)。

未知ピーク **18** は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、 $m/z$  261 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  262 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 24b, 24f)。DART-TOFMS による化合物 **18** の HR-MS 分析では、 $m/z$  262.1795 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{16}H_{24}NO_2$  (calcd. 262.1807) であった。

次に、化合物 **18** の  $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルから、水素数が 23 個、炭素数が 16 個であると考えられた (Table 8). さらに、DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 8, Fig. 25c) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 24b) を含めた解析から、化合物 **18** は、平成 25 年 3 月に麻薬となった、 $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP) のメキシ付加体である 4-Methoxy- $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone (4-MeO- $\alpha$ -PVP) と同定した (Fig. 1b). 本化合物 (**18**) の薬理作用についての報告はないが、麻薬成分  $\alpha$ -PVP のアナログであることから、類似の作用を有する可能性が考えられる.

## 10. 未知違法ドラッグ成分 (**21**, **27**) の同定

### 10.1 化合物 (**27**) の単離

液体試料内の沈殿物を濾過し、白色結晶として化合物 **27** (6 mg) を得た.

### 10.2. 化合物 (**21**, **27**) の同定

違法ドラッグ製品 R の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 28a-28i に示した. 既知ピークとして、 $\alpha$ -PBP,  $\alpha$ -PVT (**22**) が検出され、さらに 2 つの未知ピーク (**21**, **27**) が検出された (Fig. 28a, 28e, 28f). ピーク **21** は、GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し、分析用標品との直接比較により、カチノン系化合物 MDPPP と同定した (Fig. 1b, 28b, 28c, 28g, 28h). 別の未知ピーク **27** は、 $m/z$  349 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のイオンピークが観測された (Fig. 28i). DART-TOFMS による化合物 **27** の HR-MS 分析では、 $m/z$  349.2643 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2$  (calcd. 349.2644) であった.

次に、化合物 **27** の  $^1\text{H-NMR}$  及び  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルから、水素数が 32 個、炭素数が 24 個であると考えられた (Table 9). さらに、DQF-COSY, HMQC, HMBC,  $^{15}\text{N-HMBC}$ , 1d-ROE の NMR データ (Table 9, Fig. 29) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 28d) を含めた解析から、化合物 **27**

はピペラジン基及び 2 つのフェニル基を有すると推定され、最終的に、

1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine

(MT-45, syn. I-C6) と同定した (Table 9, Fig. 1b, 29). MT-45 (**27**) は、オピオイド受容体に対する親和性を有し、モルヒネ様の鎮痛作用を示すことが報告されている<sup>20,21</sup>).

## 11. 未知違法ドラッグ成分 (**23-25**) の同定

### 11.1 化合物 (**23-25**) の単離

試料 (固体, 400 mg) を、0.5% TEA MeOH に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 1: JALGEL-GS310, 0.5% TEA in MeOH, 5.0 ml/min) に付し、それぞれ、茶色油状化合物として、化合物 **23** (36 mg), 化合物 **24** (7 mg), 物 **25** (1 mg) を得た.

### 11.2. 化合物 (**23-25**) の同定

違法ドラッグ製品 S の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 30a-30h に示した. 両分析の結果、既知ピークとして  $\alpha$ -PVT (**22**) が検出され、さらに 3 つの未知ピーク (**23-25**) が検出された (Fig. 30a, 30d, 30e).

未知ピーク (**23**, **24**) は、GC-MS 分析では、両ピーク共に  $m/z$  315 ( $[\text{M}^+]$ ) にイオンピークが観測され、LC-MS 分析では、両ピーク共に  $m/z$  316 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 及び  $m/z$  318 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ ) にイオンピークが観測され、同位体イオンピーク比から両化合物とも 1 つの Br を含有する化合物と考えられた (Fig. 30b, 30c, 30f, 30g). 一方、両化合物の UV スペクトルは異なっていた (Fig. 30f, 30g). また、未知ピーク (**25**) は、LC-MS 分析において、 $m/z$  394 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ),  $m/z$  396 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ ) 及び  $m/z$  398 ( $[\text{M}+4+\text{H}]^+$ ) にイオンピークが観測され、同位体イオンピーク比から化合物 **25** は 2 つの Br を含有する化合物と考えられた (Fig. 30h). DART-TOFMS による化合物 **23-25** の HR-MS 分析では、それぞれ  $m/z$  316.0366, 316.0359, 393.9466 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のピークが観測され、推定組

成式は  $C_{13}H_{19}BrNOS$  (calcd. 316.0371),  $C_{13}H_{19}BrNOS$  (calcd. 316.0371),  $C_{13}H_{18}Br_2NOS$  (calcd. 393.9476)であった。

次に, NMR 分析により, 化合物 **23** の同定を行った (Table 10).  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトル, DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 10, Fig. 31a) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 30b) を含めた解析から, 化合物 **23** は,  $\alpha$ -PVT (**22**) のチオフェン環の 5 位に Br が付加した,

1-(5-Bromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-one と同定した (Fig. 1b).

さらに, 化合物 **24** の同定を行った (Table 11).  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトル, DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 11, Fig. 31b) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 30c) を含めた解析から, 化合物 **24** は, チオフェン環の 3 位にカルボニル基が結合し, 5 位に Br が付加した, 1-(5-Bromothiophen-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-one と同定した (Fig. 1b).

さらに, 化合物 **25** の同定を行った (Table 12).  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトル, DQF-COSY, HMQC, HMBC の NMR データ (Table 12, Fig. 31c) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 30d) を含めた解析から, 化合物 **25** は, 2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one 部分と, ジブromoチオフェン環を持つ化合物であることが推定されたが, カルボニル基の結合している位置が帰属できなかった。そこで, 既知カルボニルチオフェン化合物 (**22**, **29**) 及びその Br 置換体 (**23-25**) のケミカルシフトを比較した (Table 13A-13H)。まず, 既知または同定した化合物 (**22**, **23**, **24**, **29**) の場合, チオフェン環の水素が Br に置換されると, ケミカルシフトが約 14~15 ppm 程度変化し, 置換されない位置の変化は 0.1 ppm から最大でも 6 ppm 程度であると考えられた (Table 13B, 13E)。次に, 化合物 **25** の構造が 2'-カルボニルであったと仮定すると, Br 置換によるケミカルシフト値の変

化は約 14~15 ppm 程度であることから, この構造は説明できる (Table 13A, 13C)。しかし, 仮に化合物が 3'-カルボニルであった場合 (**25b**), Br 置換によるケミカルシフト値の変化は 9.7 ppm と小さく (Table 13D), また, 4' 及び 5' 位の配置が逆であった場合, Br 置換された位置 (4', 16.9 ppm) と既に置換されている位置 (5', 11.7 ppm) とともにシフト値の変化が大きい (Table 13F), この構造は説明できない。さらに, 化合物 (3'-カルボニル配置, **25b**) と化合物 **29** について, Br 置換によるケミカルシフト値の変化を比較すると, Br 置換された位置 (4', 5') のシフト値の変化が, それぞれ 3 ppm または 11 ppm であり, Br 置換効果が説明できない (Table 13G, 13H)。

従って, 化合物 **25** はチオフェン環の 2 位にカルボニル基が結合し, かつ 4 位及び 5 位に Br が付加した構造であると推定され, 最終的に, 化合物 **25** は,

1-(4,5-Dibromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one と同定した (Fig. 1b)。

## 12. 未知違法ドラッグ成分 (**28**) の同定

### 12.1 化合物 (**28**) の調製

白色粉末試料を, 直接重クロロホルムに溶解し, NMR 測定を行った。

### 12.2. 化合物 (**28**) の同定

違法ドラッグ製品 T の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 32a-32h に示した。本製品から未知ピーク (**28**) が検出された (Fig. 32a, 32c-32e)。ピーク **28** は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, それぞれ,  $m/z$  318 ( $[M]^+$ ),  $m/z$  319 ( $[M+H]^+$ ) 及び  $m/z$  317 ( $[M-H]^-$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 32b, 32f, 32g)。DART-TOFMS による化合物 **28** の HR-MS 分析では,  $m/z$  319.1653 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{17}H_{23}N_2O_4$  (calcd. 319.1658) であった。

次に, 化合物 **28** の  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトルから, 水素数が 22 個, 炭素数が 17 個で

あると考えられた (Table 14). さらに, DQF-COSY, HMQC, HMBC, <sup>15</sup>N-HMBC, 1d-ROE の NMR データ (Table 14, Fig. 33) 及び GC-MS のフラグメントパターン (Fig. 32b) を含めた解析から, 化合物 **28** はプロリンとグリシンが結合したジペプチド構造を有すると推定され, 最終的に, Noopept [syn.: GVS-ne-2-carboxamido] acetate] と同定した (Fig. 1b). Noopept (**28**) は, 脳機能改善作用を有する化合物として報告されていた<sup>22)</sup>.

#### D. 結論

本研究では, 平成 24 年度後半に買い上げられた違法ドラッグ 264 製品中から新規流通違法ドラッグ成分として, **28** 化合物を同定した.

合成カンナビノイド及びその関連化合物としては, 新規骨格である quinolinyl carboxylate 型の QUPIC (**1**), QUChIC (**2**), QUPIC *N*-(5-fluoropentyl) analog (**3**) 及びその合成成分である 8-Quinolol (**4**), さらに ADB-FUBINACA (**5**), ADBICA (**6**), APICA *N*-(5-fluoropentyl) analog (**7**), APINACA *N*-(5-fluoropentyl) analog (**8**), AB-001 *N*-(5-fluoropentyl) analog (**9**), UR-144 *N*-(5-chloropentyl) analog (**10**), UR-144 *N*-(5-bromopentyl) analog (**11**), A-834735 (**12**), JWH-122 *N*-(5-chloropentyl) analog (**13**), 4-MeO-AM-2201 (**14**) の 14 化合物を検出した. フェネチルアミン系化合物として 25B-NBOMe (**15**), 2-Methoxyamphetamine (**16**), 4-Methylbuphedrine (**17**) の 3 化合物, カチノン系化合物として 4-Methoxy- $\alpha$ -PVP (**18**), MPBP (**19**), MPPHP (**20**), MDPPP (**21**) の 4 化合物を検出した. さらに, チオフェン系化合物  $\alpha$ -PVT (**22**) 及び 3 種類のプロモチオフェン化合物 (**23**–**25**), その他に, AH-7921 (**26**), ピペラジン系化合物 MT-45 (I-C6, **27**), 合成ペプチド Noopept (**28**) を検出した.

平成 24 年度後半の傾向として, 前半に引き続き, 新規流通合成カンナビノイドやカチノン系化合物が製品中から検出されたが, さらに, フェネチルアミン系化合物, オピオイド受容体のアゴニスト

AH-7921 (**26**) や MT-45 (I-C6, **27**) など新たな化合物が検出された. さらに, 脳機能改善作用を有する健康食品として流通している合成ペプチド Noopept (**28**) が検出された. 従って, 違法ドラッグ製品中に含有する成分が多様化していると考えられる. また, 今後も新しい骨格を有する違法ドラッグの流通が懸念される.

#### E. 参考文献

1. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y., Goda, Y. (2009) Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem. Pharm. Bull.* 57, 439-441.
2. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda, Y. (2009) Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol.* 27, 61-66.
3. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda, Y. (2010) Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.* 198, 31-38.
4. Uchiyama N., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. (2011) Identification and quantitative analyses of two cannabimimetic phenylacetylindoles, JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles, JWH-081, JWH-015, JWH-200 and JWH-073, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.* 29, 25-37.
5. Kikura-Hanajiri R., Uchiyama N., Goda Y. (2011) Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan. *Legal Med* 13:109–115.
6. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. (2011) Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for

- cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Chem Pharm Bull.* 59(9):1203-1205.
7. Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241 CB-13 (CRA-13) and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.* 30, 114-125.
  8. Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2013) URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci. Int.*, 227, 21-32.
  9. Uchiyama, N., Matsuda, S., Wakana, D., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2013) New cannabimimetic indazole derivatives, *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), identified as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.*, 31, 93-100.
  10. 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」平成 24 年度研究分担報告「平成 24 年度前半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定」(内山奈穂子)
  11. 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」平成 24 年度研究分担報告「合成カンナビノイド包括規制範囲の評価と包括範囲化合物の分析法について」(花尻(木倉)瑠理)
  12. 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」平成 24 年度研究分担報告「新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性評価について」(花尻(木倉)瑠理)
  13. Chin, C., Tovcimak, A.E., Hradil, V.P., *et al.* Differential effects of cannabinoid receptor agonists on regional brain activity using pharmacological MRI. (2008) *Br J Pharmacol* 153(2):367-379.
  14. Buchler IP, Hayes MJ, Hegde SG, Hockerman SL, Jones DE, Kortum SW, Rico JG, Tenbrink RE, Wu KK (2009) Patent: WO/2009/106982 September, 2009. Indazole derivatives as CB<sub>1</sub> receptor modulators and their preparation and use in the treatment of CB<sub>1</sub>-mediated diseases.
  15. Jankovics P, Váradi A, Tölgyesi L, Lohner S, Németh-Palotás J, Balla J (2012) Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl)indole in seized bulk powders in Hungary. *Forensic Sci Int.* 214(1-3):27-32.
  16. Brittain RT, Kellett DN, Neat ML, Stables R (1973) Proceedings: anti-nociceptive effects in *N*-substituted cyclohexylmethyl benzamides. *Br J Pharmacol* 49:158P-159P.
  17. Hayes AG, Tyers MB (1983) Determination of receptors that mediate opiate side effects in the mouse. *Br J Pharmacol* 79:731-736.
  18. Ettrup A., *et al.*, Radiosynthesis and *in vivo* evaluation of a series of substituted <sup>11</sup>C-phenethylamines as 5-HT<sub>2A</sub> agonist PET

tracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:681–693.

19. Tseng LF, Menon MK, Loh HH. Comparative actions of monomethoxyamphetamines on the release and uptake of biogenic amines in brain tissue. *J Pharmacol Exp Ther.* (1976) 197:263-71.
20. Imai E, Studies on analgesic activities and opioid receptor interactions of (1,2-diphenylethyl)piperazines. *Gifu Daigaku Igakubu Kiyo* (1982), 30(5), 674-88.
21. Natsuka K. et al., Studies on 1-Substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives and their analgesic activities. 1. *J. Med. Chem.* (1975), 18(12), 1240-12444.
22. Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Skoldinov A.P., Trophimov Sergei .S., Halikas J.A., Garibova T.L. Preparation of biologically active n-acylprolydipeptides having anti-amnesic, antihypoxic and anorexigenic effects. U.S. (1995), US 5439930 A 19950808.

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表  
学会報告

1. 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:平成 24 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定 第 49 回全国衛生化学技術協議会年会(2012.11).
2. 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 2012 年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザインードラッグ成分の同定 日本薬学会第 133 年会(2013.3).

論文報告

1. Uchiyama, N.; Matsuda, S.; Kawamura, M.; Kikura-Hanajiri, R.; Goda, Y. (2013) Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative  $\alpha$ -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* online available, DOI: 10.1007/s11419-013-0182-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

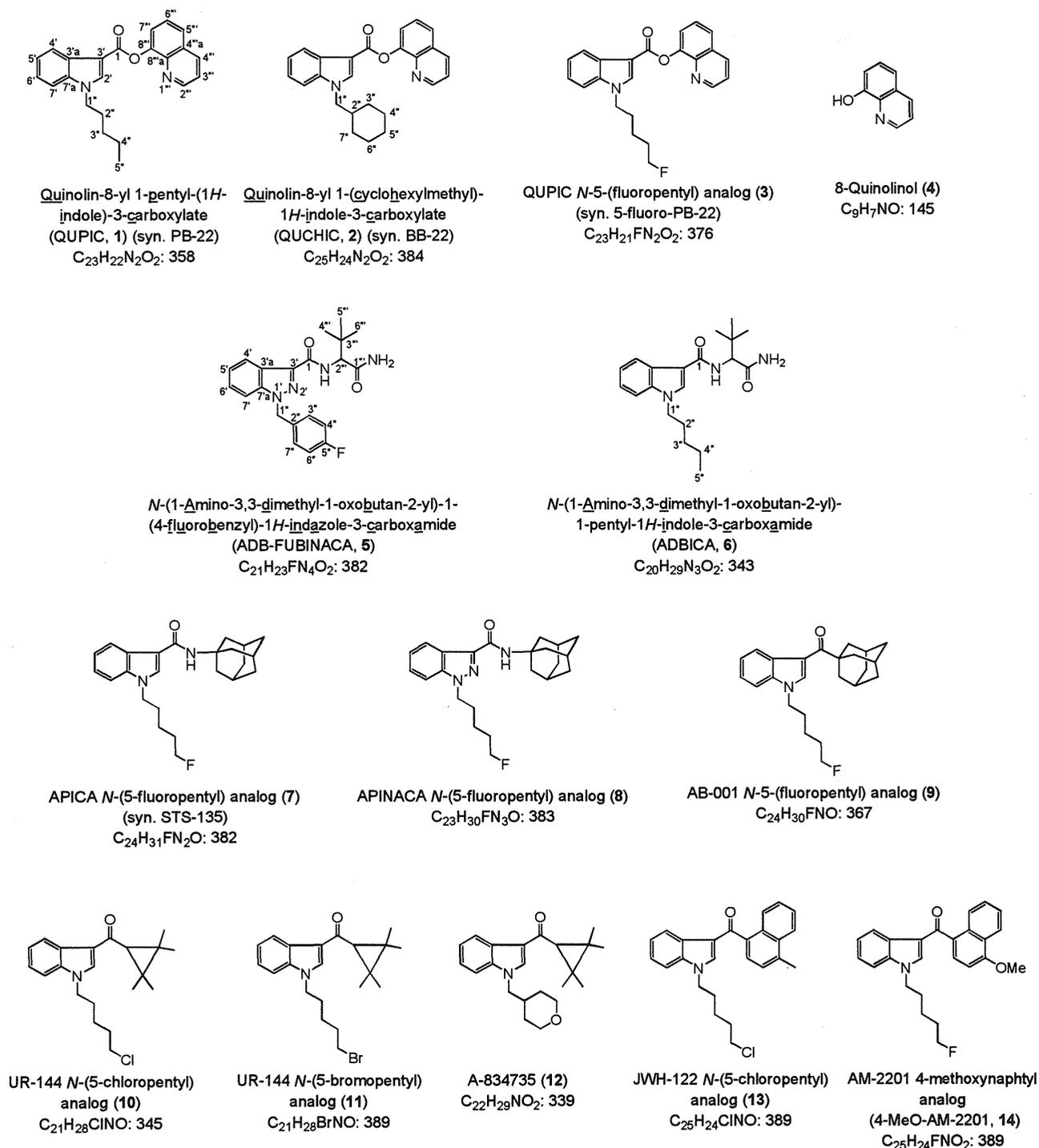
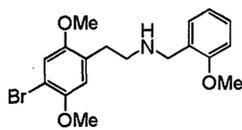
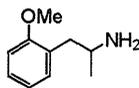


Fig. 1a 平成 24 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品より検出された新規流通化合物-1

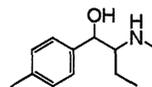
合成カンナビノイド(1-14)



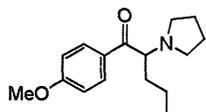
25B-NBOMe (15)  
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>: 380



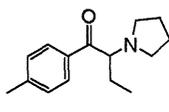
2-Methoxyamphetamine (16)  
C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO: 165



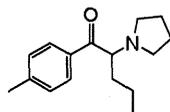
4-Methylbuphedrine (17)  
C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO: 193



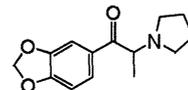
4-Methoxy-α-PVP (18)  
C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 261



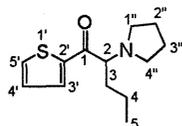
MPBP (19)  
C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO: 231



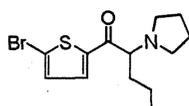
MPHP (20)  
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO: 259



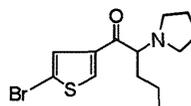
MDPPP (21)  
C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: 247



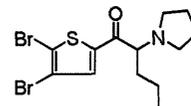
α-Pyrrolidinovalerthiophenone  
(α-PVT, 22)  
C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NOS: 237



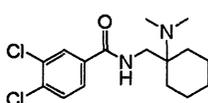
1-(5-Bromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (23)  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 316



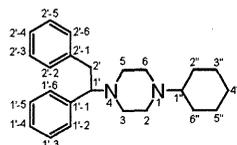
1-(5-Bromothiophen-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (24)  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 316



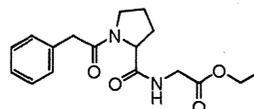
1-(4,5-Dibromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (25)  
C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NOS: 395



AH-7921 (26)  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 328



MT-45 (IC-6, 27)  
[1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine]  
C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>: 348

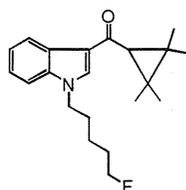


Noopept (28)  
(GVS-111)  
C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 318

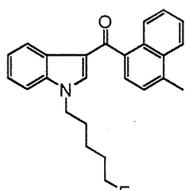
Fig. 1b 平成 24 年度後半買上げ違法ドラッグ製品より検出された新規流通化合物-2

フェネチルアミン系化合物 (15-17), カチン系化合物 (18-21), チオフェン系化合物 (22-25) 及びその他化合物 (26-28)

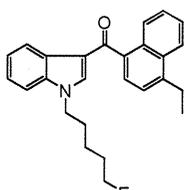
(a)



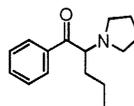
XLR11 (5FUR-144)  
C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FNO: 329



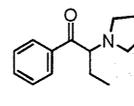
MAM-2201  
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FNO: 373



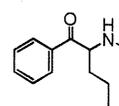
EAM-2201  
C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>FNO: 387



α-PVP  
C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO: 231

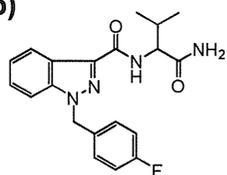


α-PBP  
C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO: 217

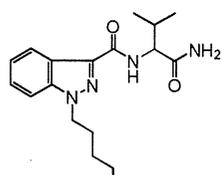


Pentedrone  
C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO: 191

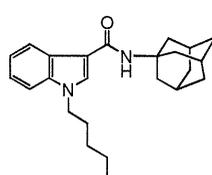
(b)



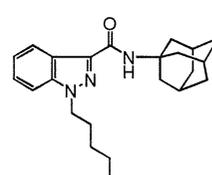
AB-FUBINACA



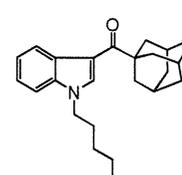
AB-PINACA



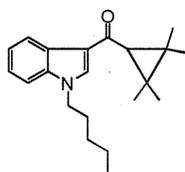
APICA



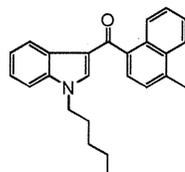
APINACA



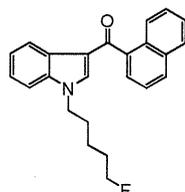
AB-001



UR-144

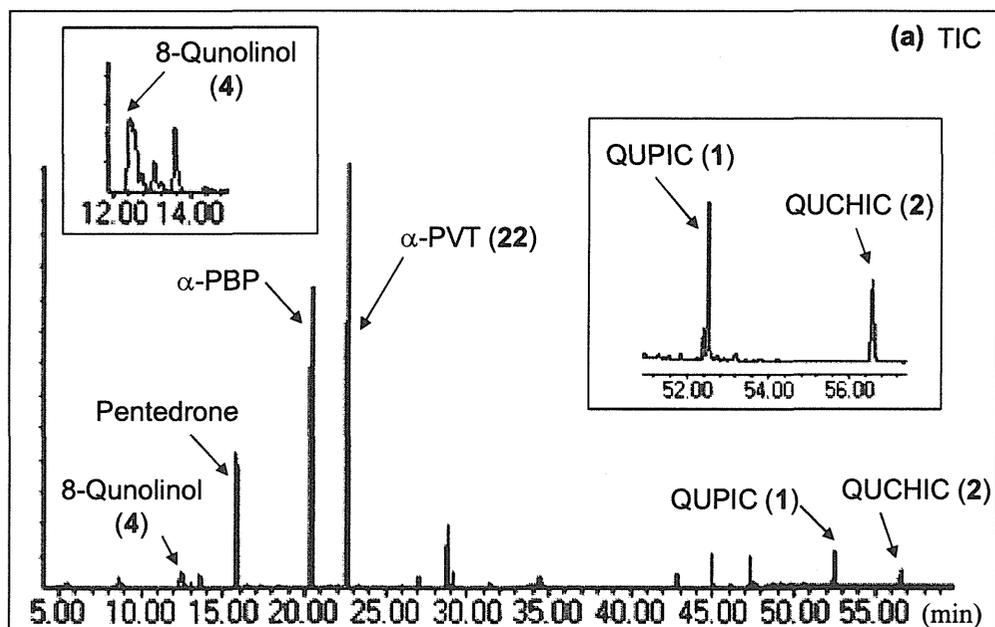


JWH-122

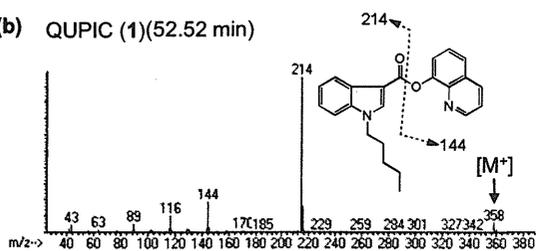


AM-2201

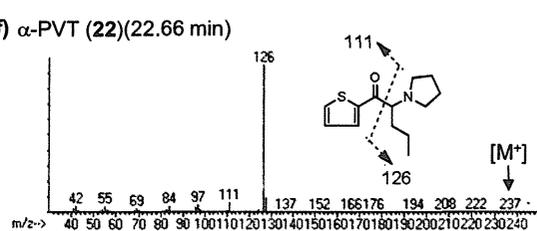
Fig. 2 平成 24 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品より検出された既知化合物(a)及び関連化合物(b)



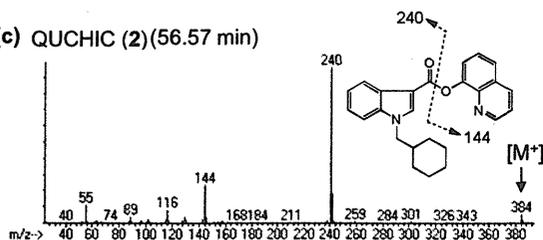
**(b) QUPIC (1)(52.52 min)**



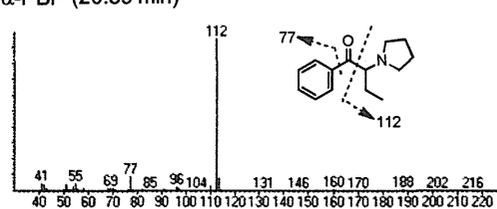
**(f) α-PVT (22)(22.66 min)**



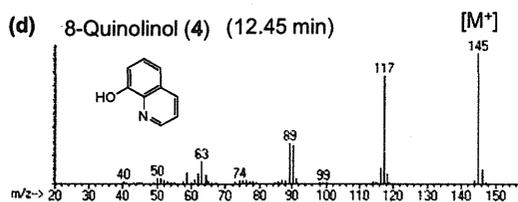
**(c) QUCHIC (2)(56.57 min)**



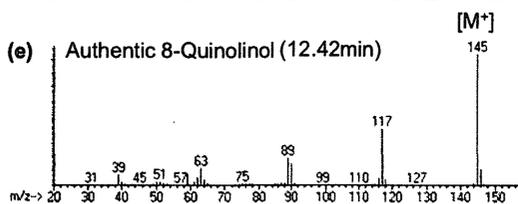
**(g) α-PBP (20.39 min)**



**(d) 8-Quinolol (4) (12.45 min)**



**(e) Authentic 8-Quinolol (12.42min)**



**(h) Pentedrone (15.82 min)**

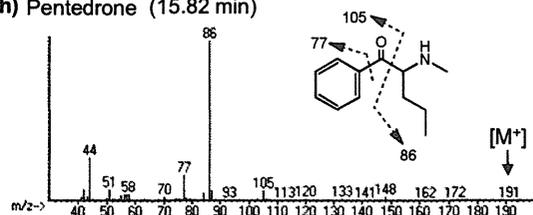


Fig. 3 GC-MS analysis of the product A.

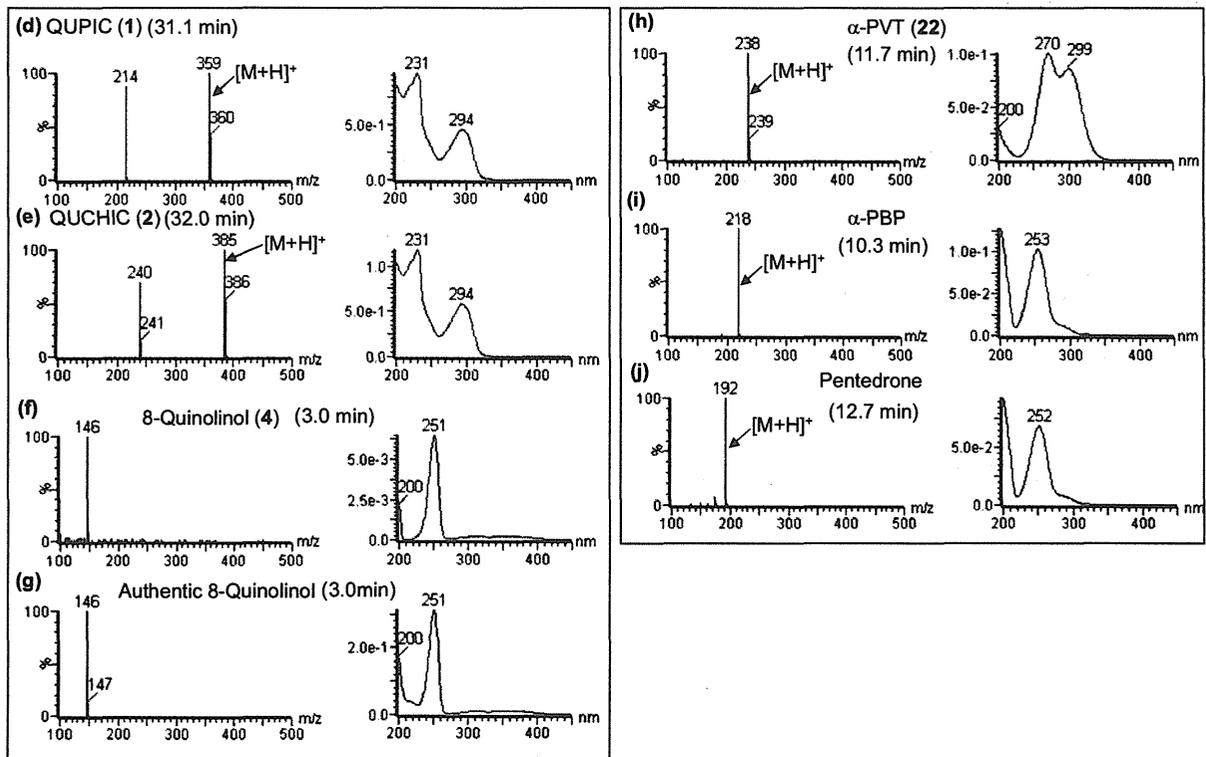
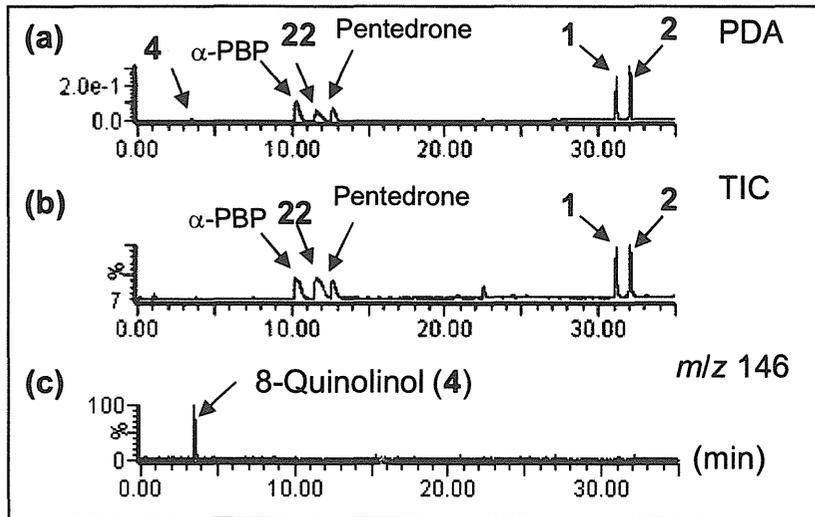


Fig. 4 HPLC-UV and -MS analysis of product A.

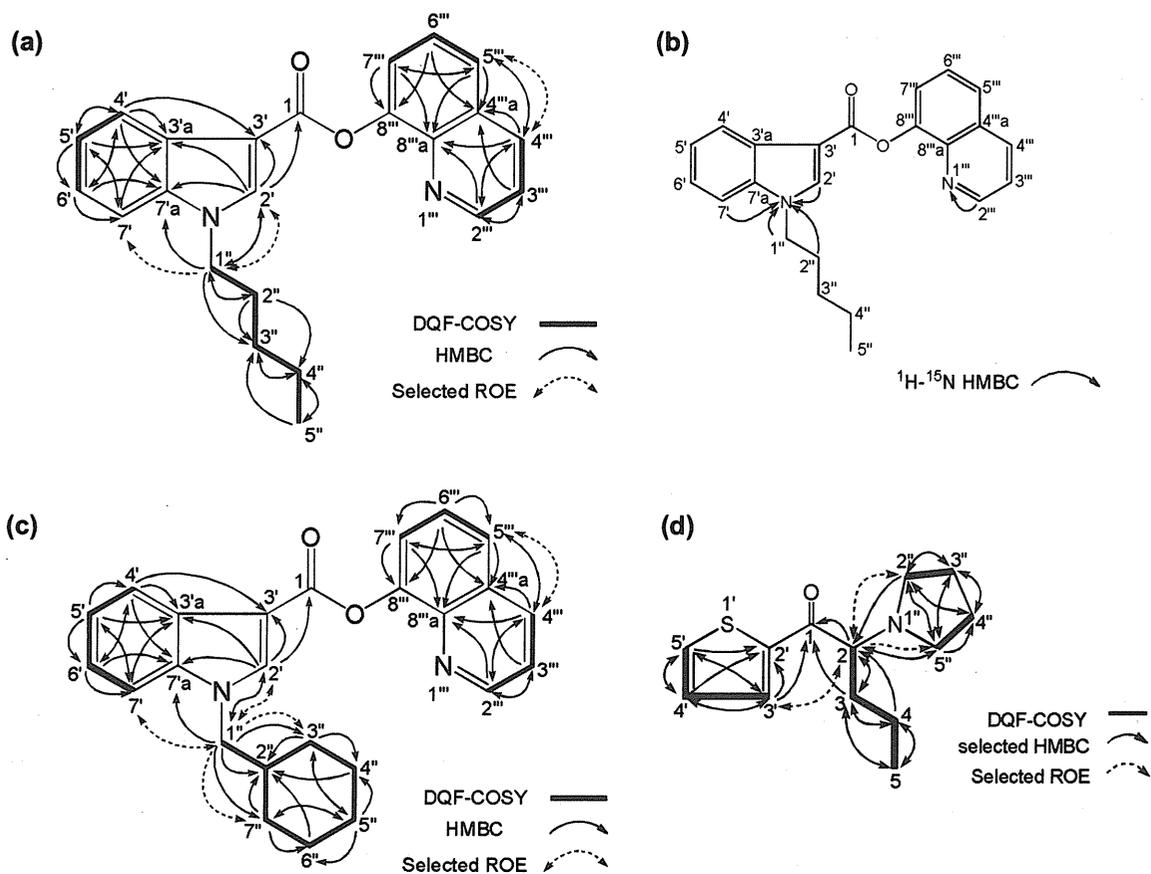


Fig. 5 DQF-COSY, HMBC selected and ROE correlations (a) and  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  HMBC (b) for compound 1 (QUPIC), and DQF-COSY, selected HMBC and selected ROE correlations for compound 2 (QUCHIC, c) and compound 22 ( $\alpha$ -PVT, d)

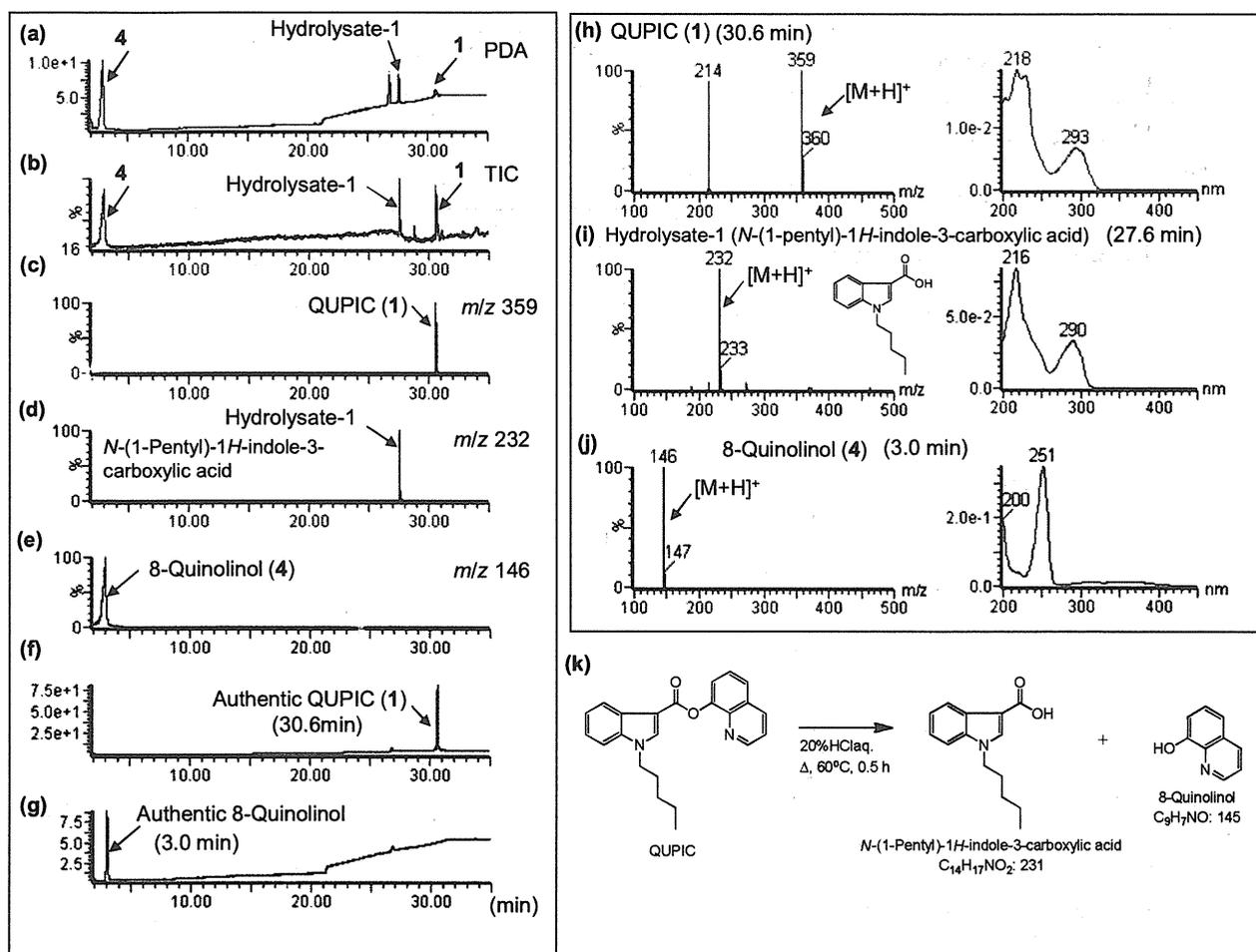


Fig. 6 LC-MS analysis of hydrolysates of QUPIC (1). LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b) and mass chromatograms at  $m/z$  359 (c), 232 (d) and 146 (e) of the reaction mixture of QUPIC (1) after acid hydrolysis using the elution program (2). LC-UV-PDA chromatograms of the authentic QUPIC (1, f) and authentic 8-quinolinol (g). UV and ESI mass spectra of peaks 1 (h), hydrolysate-1 (i) and 4 (j). The putative hydrolysis mechanism of QUPIC (1) in acidic condition (k).

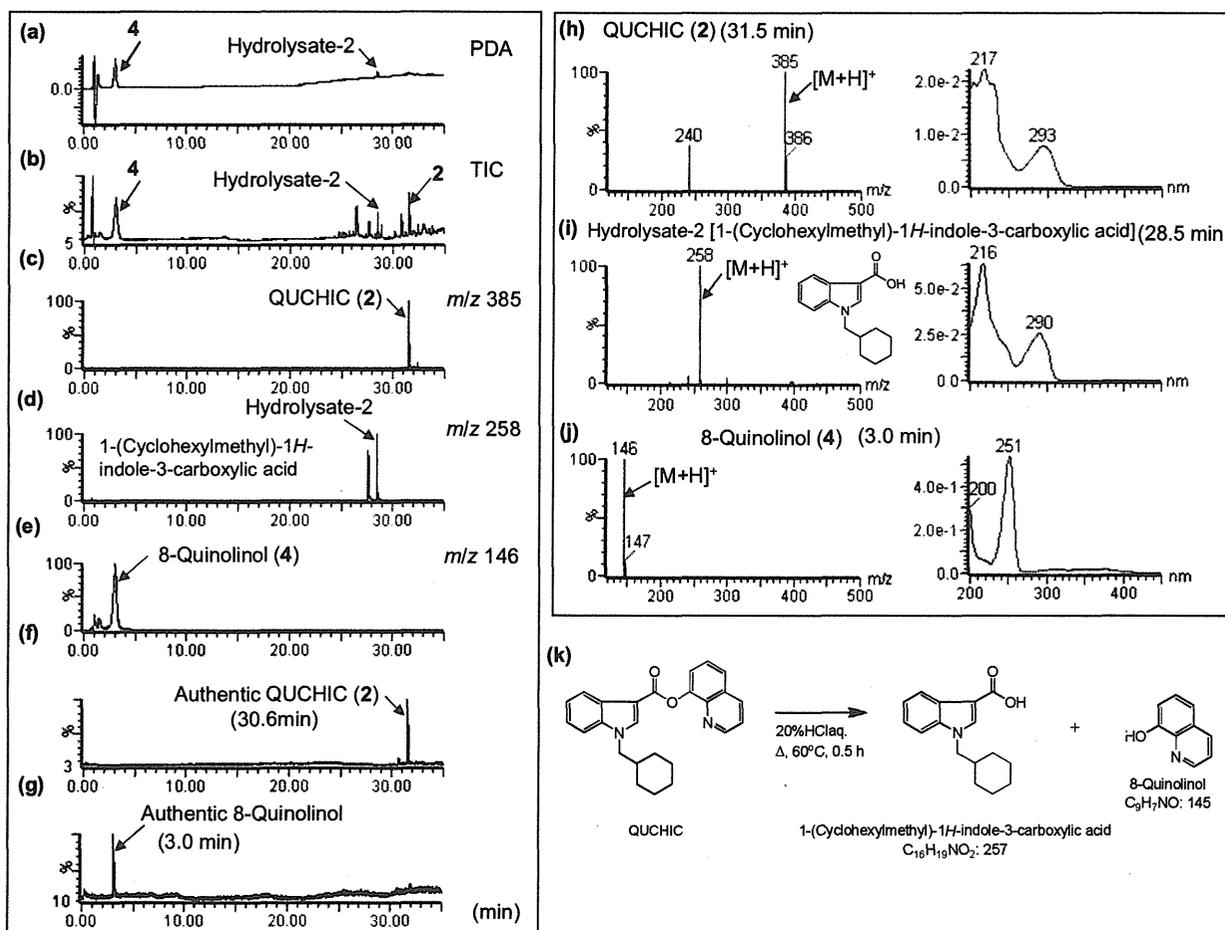


Fig. 7 LC-MS analysis of hydrolysates of QUCHIC (2). LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b) and mass chromatograms at  $m/z$  385 (c), 258 (d) and 146 (e) of the reaction mixture of QUCHIC (2) after acid hydrolysis using the elution program (2). LC-UV-PDA chromatograms of the authentic QUCHIC (2, f) and authentic 8-quinolol (g). UV and ESI mass spectra of peaks 2 (h), hydrolysate-2 (i) and 4 (j). The putative hydrolysis mechanism of QUCHIC (2) in acidic condition (k).

QUPIC N-5-(fluoropentyl) analog (5-fluoro-PB-22, 3)

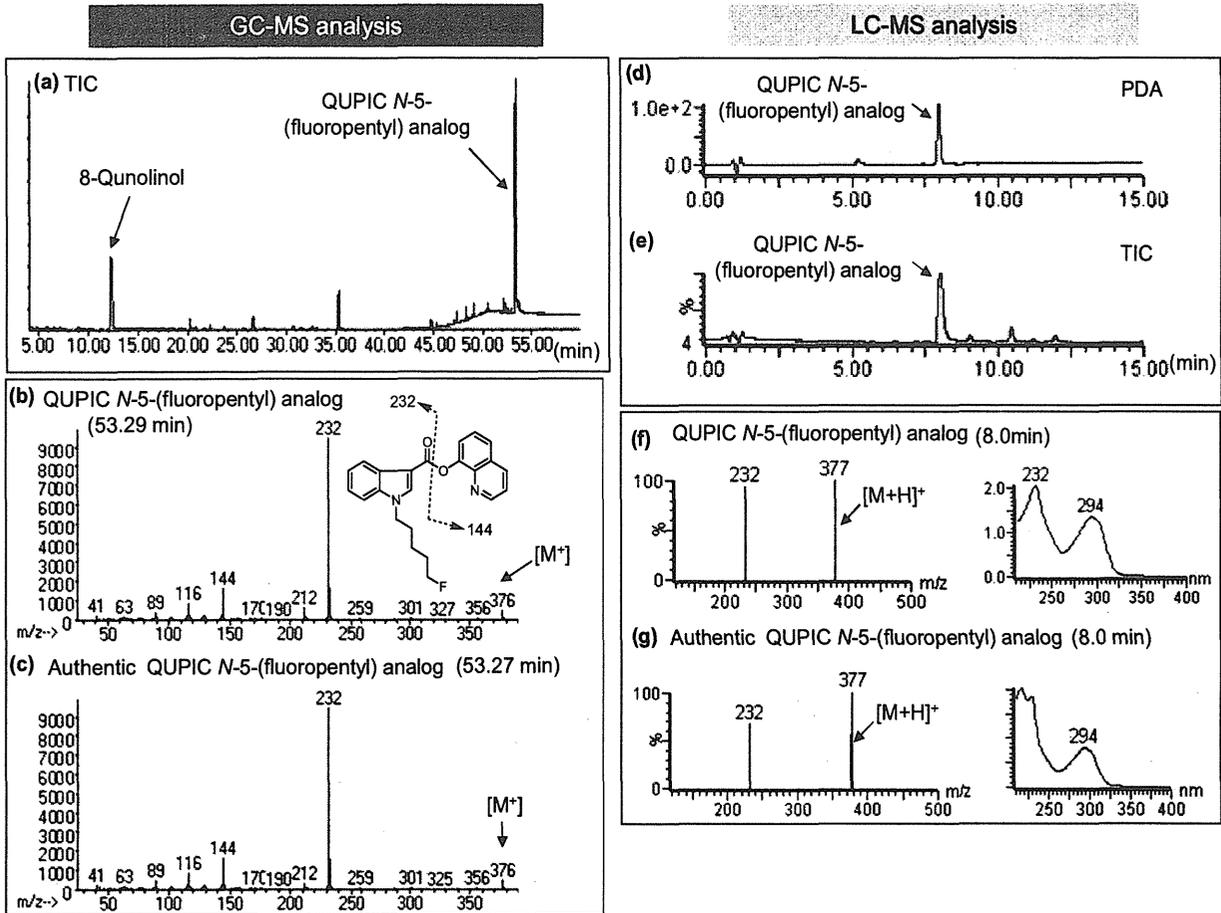


Fig. 8 GC-MS, HPLC-UV and -MS analyses of the product B

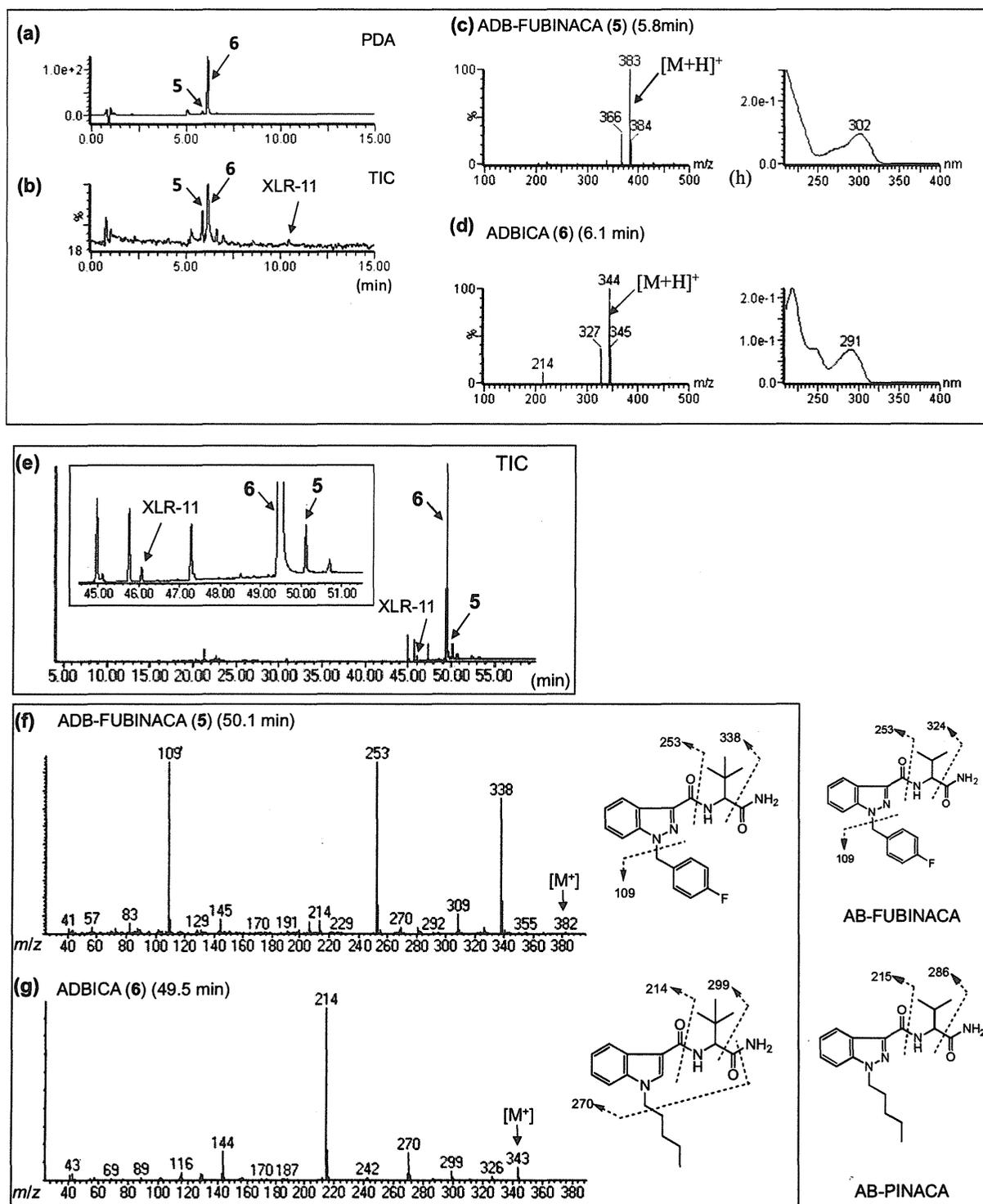


Fig. 9 LC-MS and GC-MS analyses of product C. LC-UV-PDA chromatogram (a) and TIC (b) using the elution program (1) obtained by LC-MS.UV and ESI mass spectra of peaks 5 (c) and 6 (d). TIC (e) and EI mass spectra of peaks 5 (f) and 6 (g) obtained by GC-MS

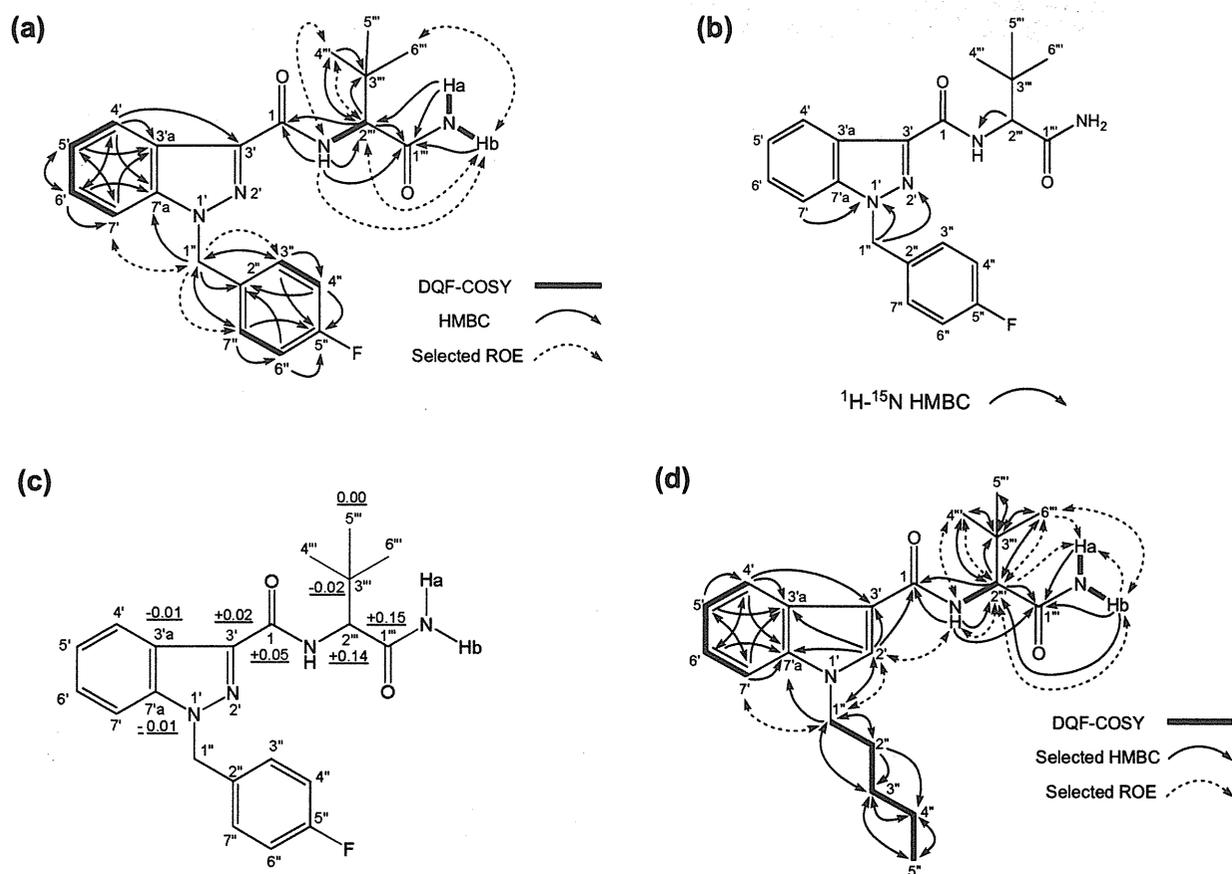


Fig. 10 DQF-COSY, selected HMBC and selected ROE correlations (a) and  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC correlations (b) for compound 5 (ADB-FUBINACA), and DQF-COSY, selected HMBC and selected ROE correlations for compound 6 (ADBICA, d). Deuterium-induced isotope shifts of NH protons for the  $^{13}\text{C}$ -NMR signals of compound 5 in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (c).