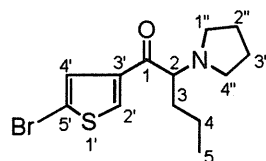


1-(5-Bromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (**23**)  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 316



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

**Table 10** NMR data of 1-(5-Bromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (**23**)<sup>a</sup>

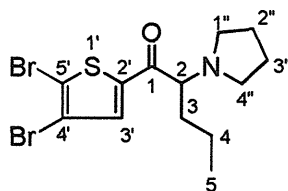
Compound <b>23</b> in pyridine- <i>d</i> <sub>5</sub>			
No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b</sup>
1	193.3	–	–
2	71.8	3.39, 1H, q, <i>J</i> =4.8 Hz	1, 3, 4, 2', 2''/5''
3	32.7	1.82, 1H, m	1, 2, 4, 5
		1.67, 1H, m	1, 2, 4, 5
4	20.0	1.28, 2H, m	2, 3, 5
5	14.2	0.81, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	3, 4
1'	–	–	–
2'	141.5	–	–
3'	134.0	7.20, 1H, d, <i>J</i> =4.1 Hz	1, 2', 4', 5'
4'	131.1	7.91, 1H, d, <i>J</i> =4.1 Hz	2', 3', 5'
5'	123.3 <sup>c</sup>	–	–
2''/5''	50.9	2.56, 2H, m	3''/4''
		2.48, 2H, m	
3''/4''	23.7	1.59, 4H, m	2''/5''

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). <sup>b</sup>*J*=8 and 4 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons. <sup>c</sup>Overlapped with signals of pyridine.

**Table 11** NMR data of 1-(5-Bromothiophen-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (**24**)<sup>a</sup>

Compound <b>24</b> in pyridine- <i>d</i> <sub>5</sub>			
No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b</sup>
1	193.4	–	–
2	71.4	3.57, 1H, q, <i>J</i> =4.8 Hz	1, 3, 4, 2', 2''/5''
3	32.7	1.85, 1H, m	1, 2, 4, 5
		1.70, 1H, m	1, 2, 4, 5
4	19.9	1.27, 2H, m	2, 3, 5
5	14.2	0.80, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	3, 4
1'	–	–	–
2'	135.4	8.23, 1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz	1, 3', 4', 5'
3'	142.6	–	–
4'	132.4	7.88, 1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz	1, 2', 3'
5'	111.0	–	–
2''/5''	50.9	2.58, 2H, m	2, 3''/4''
		2.49, 2H, m	
3''/4''	23.7	1.58, 4H, m	2''/5''

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). <sup>b</sup>*J*=8 and 4 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons.



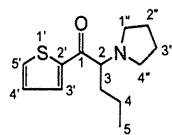
1-(4,5-Dibromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (**25**)  
 $C_{13}H_{17}Br_2NOS$ : 395

**Table 12** NMR data of 1-(4,5-Dibromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (**25**)<sup>a</sup>

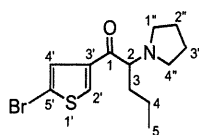
No.	Compound <b>25</b> in $CD_3OD$ <sup>d</sup>		Compound <b>25</b> in pyridine- $d_5$	
	$^{13}C$	$^{13}C$	$^1H$	HMBC <sup>b</sup>
1	194.1	192.5	–	–
2	72.2	71.9	3.35, 1H, q, $J=4.8$ Hz	1, 3, 4, 2', 2''/5''
3	34.0	32.3	1.80, 1H, m 1.66, 1H, m	1, 2, 4, 5 1, 2, 4, 5
4	20.5	20.0	1.29, 2H, m	2, 3, 5
5	14.4	14.2	0.83, 3H, t, $J=7.2$ Hz	3, 4
1'	–	–	–	–
2'	142.1	139.7	–	–
3'	136.5, $^1J(C3-H3)=177.7$ Hz	135.5 <sup>c</sup>	8.00, 1H, s	1, 2', 4', 5'
4'	116.1, $^2J(C4-H3)=1.4$ Hz	115.5	–	–
5'	123.5, $^3J(C5-H3)=12.3$ Hz	122.7	–	–
2''/5''	52.3	50.9	2.54, 2H, m 2.48, 2H, m	2, 3''/4''
3''/4''	24.3	23.7	1.59, 4H, m	2''/5''

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz ( $^1H$ ) and 150 MHz ( $^{13}C$ ), respectively; data in  $\delta$  ppm ( $J$  in Hz). <sup>b</sup>  $J=8$  and 4 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons. <sup>c</sup> Overlapped with signals of pyridine.  
<sup>d</sup> Recorded in  $CD_3OD$ .

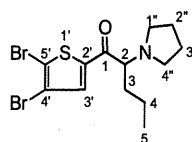
**Table 13** カルボニルチオフェン化合物 (22, 29) 及びその Br 置換体 (23-25) のケミカルシフト値の比較



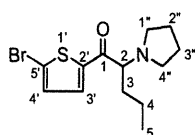
$\alpha$ -PVT (22)  
C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NOS: 237



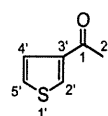
1-(5-Bromothiophen-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (24)  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 316



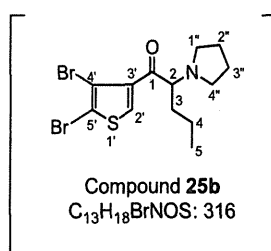
1-(4,5-Dibromothiophen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (25)  
C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NOS: 395



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



1-(Thiophen-3-yl)ethanone (29)



Compound 25b  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNOS: 316

(A)	Compounds		
	23	25	$\Delta$ value
2'	141.5	139.7	1.8
3'	134.0	135.5	-1.5
4'	131.1	115.5	15.6
5'	123.3	122.7	0.6

(B)	Compound		
	23	22	$\Delta$ value
2'	141.5	143.4	-1.9
3'	134.0	134.5	-0.5
4'	131.1	129.4	1.7
5'	123.3	137.7	-14.4

(C)	Compound		
	22	25	$\Delta$ value
2'	143.4	139.7	3.7
3'	134.5	135.5	-1.0
4'	129.4	115.5	13.9
5'	137.7	122.7	15.0

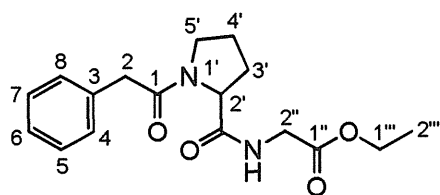
(D)	Compound		
	24	25b	$\Delta$ value
2'	135.4	135.5	-0.1
3'	142.6	139.7	2.9
4'	132.4	122.7	9.7
5'	111.0	115.5	-4.5

(E)	Compound		
	24	29	$\Delta$ value
2'	135.4	131.8	3.6
3'	142.6	140.0	2.6
4'	132.4	126.5	5.9
5'	111.0	125.9	-14.9

(F)	Compound		
	24	25b	$\Delta$ value
2'	135.4	135.5	-0.1
3'	142.6	139.7	2.9
4'*	132.4	115.5	16.9
5'*	111.0	122.7	-11.7

(G)	Compound		
	29	25b	$\Delta$ value
2'	131.8	135.5	-3.7
3'	140.0	139.7	0.3
4'	126.5	122.7	3.8
5'	125.9	115.5	10.4

(H)	Compound		
	29	25b	$\Delta$ value
2'	131.8	135.5	-3.7
3'	140.0	139.7	0.3
4'*	126.5	115.5	11.0
5'*	125.9	122.7	3.2



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

**Table 14.** NMR data for Noopept(GVS-111, *N*-(1-(Phenylacetyl)-L-prolyl)glycine ethyl ester)

No.	Noopept in CDCl <sub>3</sub> <sup>a</sup>		HMBC
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	
1	171.5	–	–
2	41.9	3.70, 2H, s	1, 3, 4/8
3	134.2	–	–
4/8	129.0	7.26, 2H, d, <i>J</i> =6.9 Hz, overlapped	2, 6
5/7	128.7	7.31, 1H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, overlapped 7.30, 1H, t, <i>J</i> =7.6 Hz, overlapped	3, 6
6	127.0	7.24, 1H, t, <i>J</i> =6.8 Hz, overlapped	4, 8
1'	–	–	–
2'	59.7	4.65, 1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	1, 3', 4', 5', <u>CONH</u>
3'	27.2	2.40, 1H, m 1.83, 1H, m	4', 5', <u>CONH</u> 4', 5', <u>CONH</u>
4'	25.0	2.07, 1H, m 1.94, 1H, m	3', 5' 2'
5'	47.7	3.56, 1H, td, <i>J</i> =9.9, 2.8 Hz 3.45, 1H, td, <i>J</i> =9.6, 7.2 Hz	2', 3', 4' 3', 4'
1''	169.6	–	–
2''	41.4	3.95, 2H, dd, <i>J</i> =12.7, 5.8 Hz	1'', <u>CONH</u>
1'''	61.3	4.16, 2H, qd, <i>J</i> =7.2, 2.4 Hz	1'', 2'''
2'''	14.1	1.24, 1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	1'''
<u>CONH</u>	171.4	–	–
<u>CONH</u>	–	7.44, 1H, brs	2'', <u>CONH</u>

<sup>a</sup> Recorded at 600MHz (<sup>1</sup>H) and 150MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz).

分担研究課題:違法ドラッグの分析に関する研究  
分担研究者:豊岡利正 静岡県立大学薬学部 教授

— LC-TOF/MS を用いた指定薬物の代謝に関する研究 —

研究要旨: 指定薬物等, 様々な違法ドラッグが市場に出回っており, 社会問題となっている. しかし, これらの薬物に対する生体内代謝物質に関する情報は少ない. 本研究では, 指定薬物の代謝に着目し, ヒト肝マイクロソーム画分を用いてフェネチルアミン系 17 種類, カンナビノール系 3 種類, トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行った. 反応後 UPLC-TOF/MS で測定することにより, その分子量に相当する  $m/z$  値から構造を予測した. さらに代謝物予測ソフトを用いて, その推定構造の妥当性を考察した. その結果, 代謝物の多くは, 芳香環上のメキシル基の脱メチル体およびベンジル位の水酸化体であることが明らかとなり, 代謝物検索ソフトを用いた予測とほぼ相違ないことを確認した.

#### A. 研究目的

近年, 麻薬・覚せい剤類の代用として, 様々な化学物質や植物が乱用され, これらの製品はいわゆる「違法ドラッグ」と呼ばれ, 健康被害や社会的弊害が懸念されている. 違法ドラッグ市場で取り扱われる化合物は, 法的な規制を逃れるため多様化し, 一定の基本骨格を持つ様々な新規構造類似化合物が流通しており, 幻覚作用や興奮作用, 多幸感を標榜し, 薬理作用が麻薬と類似しているものも多い.

違法ドラッグは 1998 年頃からアダルトショップ, インターネット等の通信販売などで「合法ドラッグ」「脱法ドラッグ」などと称して半ば公然と販売されている. 違法ドラッグは, 薬事法違反である疑いが強いにもかかわらず, 麻薬や向精神薬に指定された成分は含有していないため, その乱用がますます拡大する傾向にある. 2011 年度以降, これまで以上に多種多様な化合物が次から次へと出現し, 日本においても違法ドラッグが関与した健康被害や自動車事故等の他害事件・事故が急増している. このような違法ドラッグ問題に対応すべく, 厚生労働省は 2012 年度だけで, 現時点

までに, 34 化合物を指定薬物に, 10 化合物を麻薬に指定すると共に, 「包括指定」を新たに取入れ, 一気に 760 化合物を指定薬物に加えた. このように, 違法ドラッグ市場では, 構造の一部を変え多様化しているにもかかわらず, 生体内代謝に関する情報は少ない. そこで, 指定薬物の代謝に着目し, ヒト肝マイクロソーム画分を用いてフェネチルアミン系 17 種類, カンナビノール系 3 種類, トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行った. 反応後 LC-TOF/MS で測定することにより, その分子量に相当する  $m/z$  から構造を予測した. さらに代謝物予測ソフトを用いて, その推定構造の妥当性を考察した.

#### B. 研究方法

##### 1. 試薬

フェネチルアミン系指定薬物 17 種類(図 1), カンナビノール系指定薬物 3 種類(図 2), トリプタミン系指定薬物 8 種類(図 3)は, 国立医薬品食品衛生研究所より入手した. 肝マイクロソームは BD Biosciences 社のウルトラプール 150 ドナープールドヒト肝マイクロソーム, NADPH, A および B 再生溶

液, リン酸バッファーは全て BD Biosciences 社から購入した. ギ酸, ジメチルスルホキシド, 移動相に用いた LC-MS 用アセトニトリルは関東化学から購入した. ソフトウェアは MarkerLynx™ XS を使用した.

## 2. 代謝実験

ジメチルスルホキシドに溶解した指定薬物 (5 mM) 2  $\mu$ L に, 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) 400  $\mu$ L, NADPH 再生溶液 A 100  $\mu$ L, NADPH 再生溶液 B 20  $\mu$ L および精製水 1426  $\mu$ L を加え, 37°C で 5 分間振とうした. その後, 肝ミクロソーム (含量 0.5 mg) 50  $\mu$ L を加え, 60 分間振とう反応後, 停止剤として, ACN 2 mL を加え, 氷中に静置した. その後, 3 分間遠心分離 (10,000  $\times$  g, 3 min) し, 上清を 1 mL 分取した. 上清を濃縮し, 100  $\mu$ L の UPLC 用初期移動相に溶解したのち UPLC/TOF-MS 分析用試料とした. その 2  $\mu$ L (基質の物質量は 50 pmol) を注入し, 代謝物を検索した.

## 3. UPLC-ESI-TOF-MS

超高速 LC-蛍光分析-ESI-TOF-MS 分析システム (UPLC-FL-ESI-TOF-MS) として, Waters ACQUITY Ultra Performance LC (送液ポンプ, カラムオーブン, オートサンプラー), TOF-MS として Waters Premier<sup>XE</sup> TOF-MS, 自動解析ソフトとして MassLynx XS を使用した. TOF-MS 測定はエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法の positive ion mode (ESI<sup>+</sup>), キャピラリー電圧 3000V, コーン電圧 5V, イオンソース温度 120°C, 脱溶媒温度 300°C の V mode で行い, 測定範囲は  $m/z$  100-500 とした.

## 4. UPLC 分離条件

カラムに ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7  $\mu$ m, 2.1 $\times$ 100 mm, Waters) を使用した. カラム温度 40°C, サンプル温度 15°C, 流速 0.3 mL/min, 移動相には, 0.1% ギ酸を含む水 (A) と 0.1% ギ酸を

含むアセトニトリル (B) の混合溶媒を使用し, 傾斜勾配溶出法に分析した. フェネチルアミン系指定薬物の溶出条件は, B% : (0~4 min), 8% -20% (4-15 min), 20-50% (15-18 min) 18min. トリプタミン系指定薬物, カンナビノール系指定薬物の溶出条件は, B% : (0~18 min) で行った.

## C. 研究結果

図 4~19 に代謝実験前後のマスキロマトグラムおよび代謝物の推定構造式を示した. クロマトグラムは上下 2 つが 1 セットで上段は代謝操作をしていない薬物, 下段は代謝操作を行った薬物のクロマトグラムを示している. 1 番上の 1 セット (2 つのクロマトグラム) は薬物そのもののピーク, それ以下は代謝物のピークを示しており, 各クロマトグラムとも右上に  $m/z$  を示している.

フェネチルアミン系薬物の TMA-6, DOC, DOI, PMMA 等では, 分子量が 14 減少した代謝物が測定されたことから, 芳香環上のメキシル基のメチル基が脱離した化合物が確認された. 2C-C では, 分子量が 28 減少した代謝物が測定されたことから, 芳香環上の 2 つのメキシル基のメチル基が脱離した化合物と予測された. また, 2C-E では, 分子量が 16 増加したことから, ベンジル位が水酸化されたものと考えられた. トリプタミン系については, DIPT, MIPT では, 2C-E と同様に分子量が 16 増加したことから, ベンジル位が水酸化されたものと考えられた. カンナビノール系は全て  $m/z$  が -15 の代謝物が測定され, 芳香環上の水素がヒドロキシル基に置換された構造が予測できた. また, メキシル基を持つ 5-OMe-AMT ではメキシル基がヒドロキシル基に置換される構造が予測できた. また, それ以外の 5-OMe-DALT, 5-OMe-DET, 5-OMe-DPT, 5-OMe-MPT についてはメキシル基がヒドロキシル基に, ベンジル位がヒドロキシル基に置換された構造がそれぞれ予測できた. その他, 5-OMe-DALT では,  $m/z$  230.12 の構造不明の代謝物が検出された.

#### D. 考察

今回行った肝ミクロソームを使った微量薬物の代謝実験により、フェネチルアミン系、カンナビノール系、トリプタミン系指定薬物類は、芳香環上のメキシル基のメチル基が脱離したもの、ベンジル位が水酸化されたものや、それらの両方が進行した化合物が推測された。しかし、これらの構造は、あくまで推定構造式であり、標品等を別途合成し構造を確認しなければならない。ここに得られた結果を基に、指定薬物の代謝物が確定できれば、指定薬物の使用証明の一助となるものと期待される。

#### E. 結論

ヒト肝ミクロソームを用いて、フェネチルアミン系指定薬物 17 種類、カンナビノール系指定薬物 3 種類、トリプタミン系指定薬物 8 種類の代謝実験を行った。その結果、数種類の代謝物の構造を予測することができた。今後は、ミクロソーム量や酵素反応の条件等を精査し、代謝物の収率をあげることと、それに伴って生成する新たな代謝物を確認することが必要と考えられる。本法は、微量で代謝物を予測することができるため、様々な指定薬物の代謝実験に応用できるものと示唆される。

#### F. 研究発表

論文発表

1) Inagaki, S., Hirashima, H., Taniguchi, S., Higashi, T., Min, J. Z., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Toyo'oka, T. Rapid enantiomeric separation and simultaneous determination of phenethylamines by ultra high performance liquid chromatography with fluorescence and mass spectrometric detection: application to the analysis of illicit drugs distributed in the Japanese market and biological samples. *Drug Testing and Analysis*, 4(12), 1001-1008 (2012).

#### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産所有の取得状況

なし

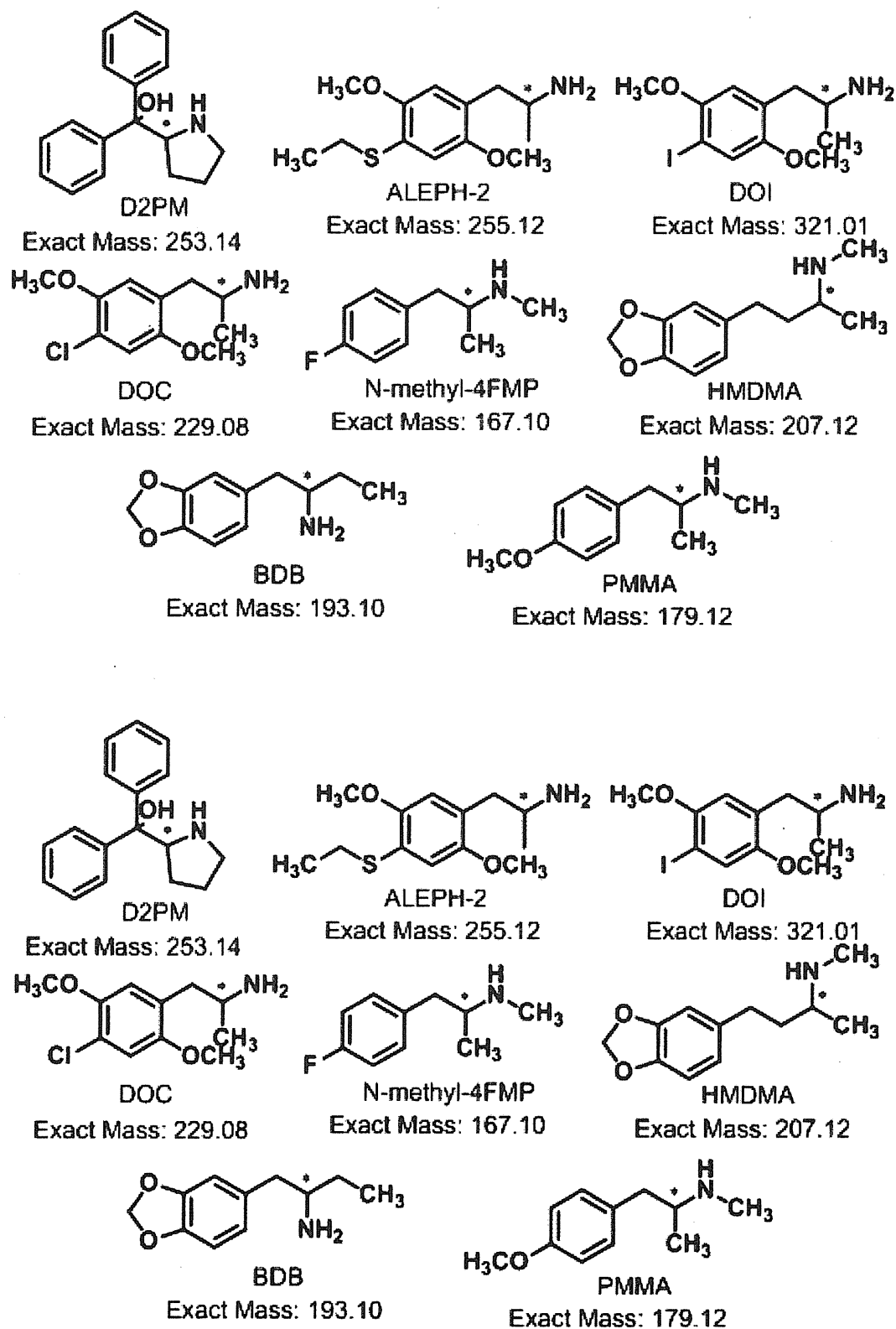


Fig. 1 Structures of phenethylamine drugs



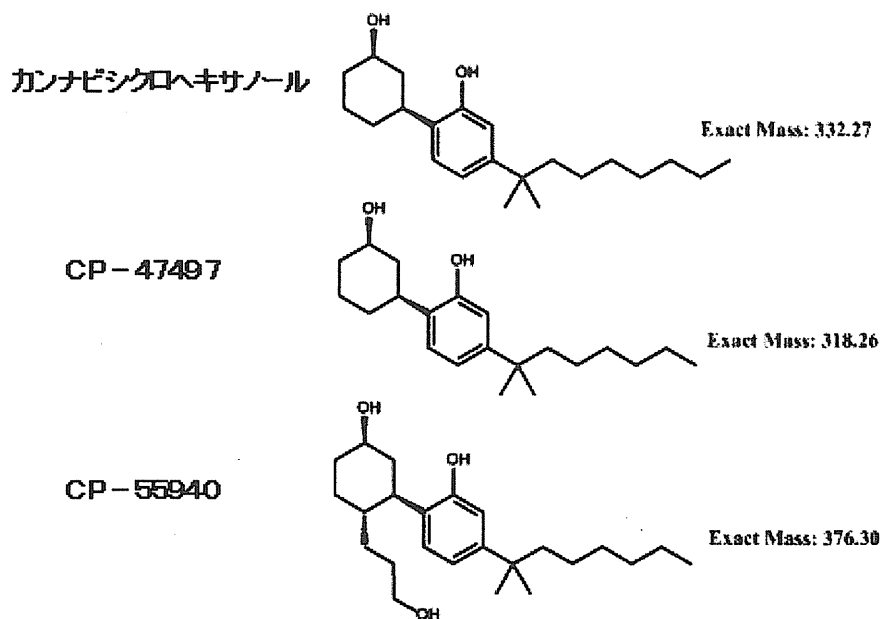


Fig. 2 Structures of cannabinol drugs

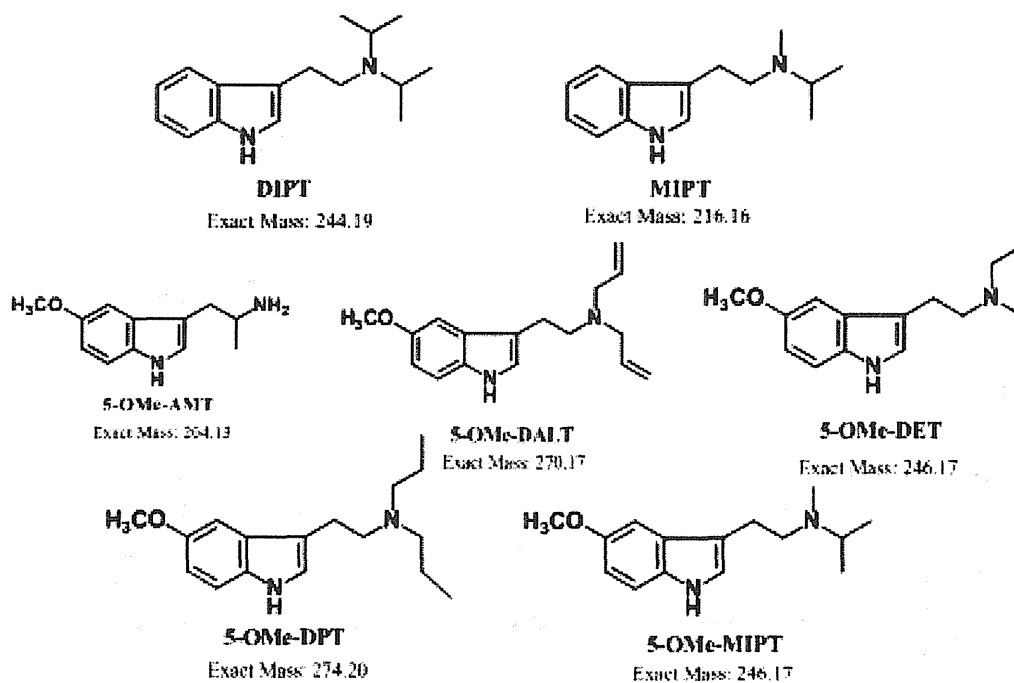


Fig. 3 Structures of tryptamine drugs

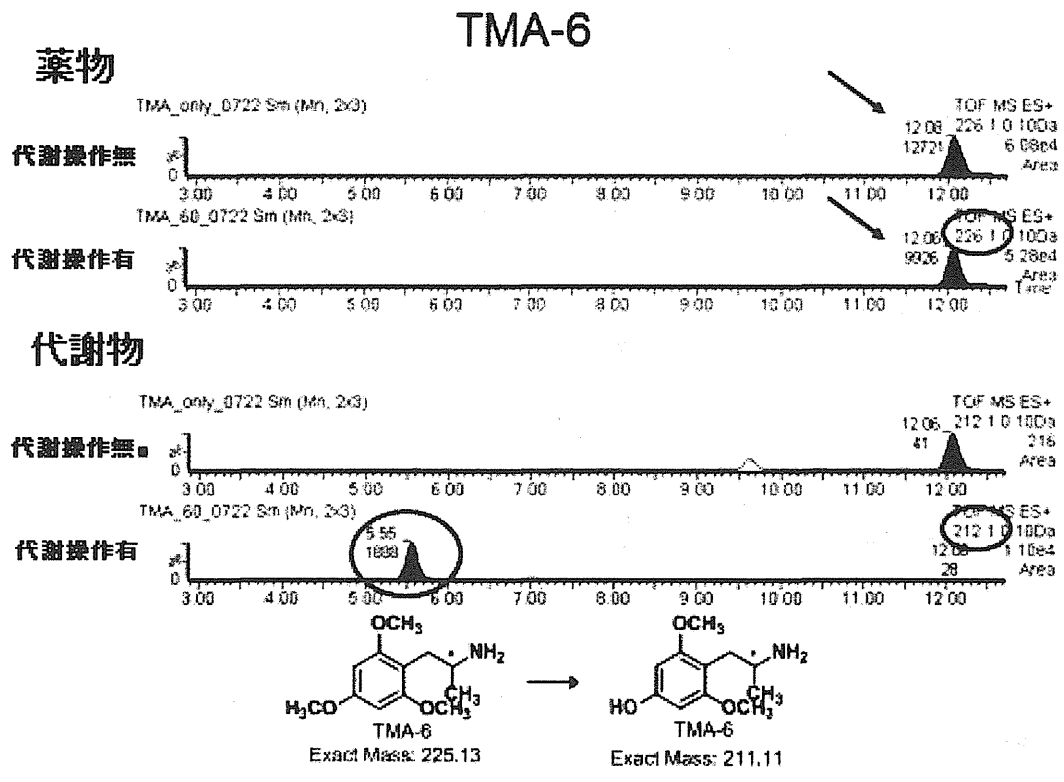


Fig. 4 Metabolic examination of TMA-6

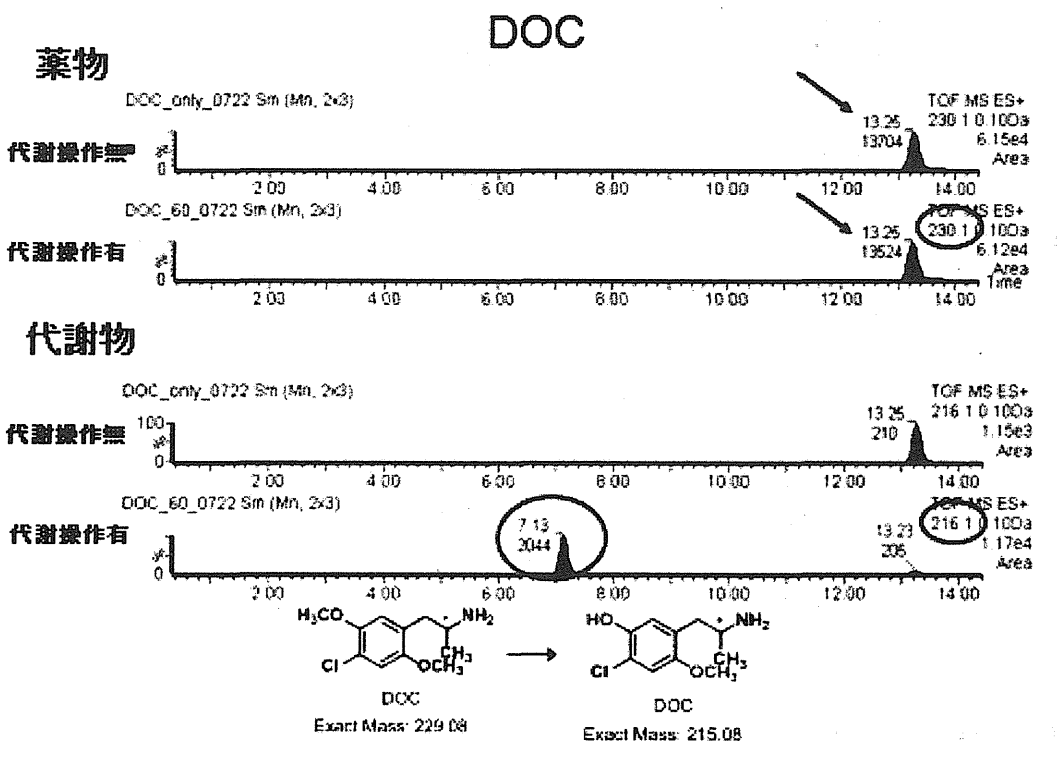


Fig. 5 Metabolic examination of DOC

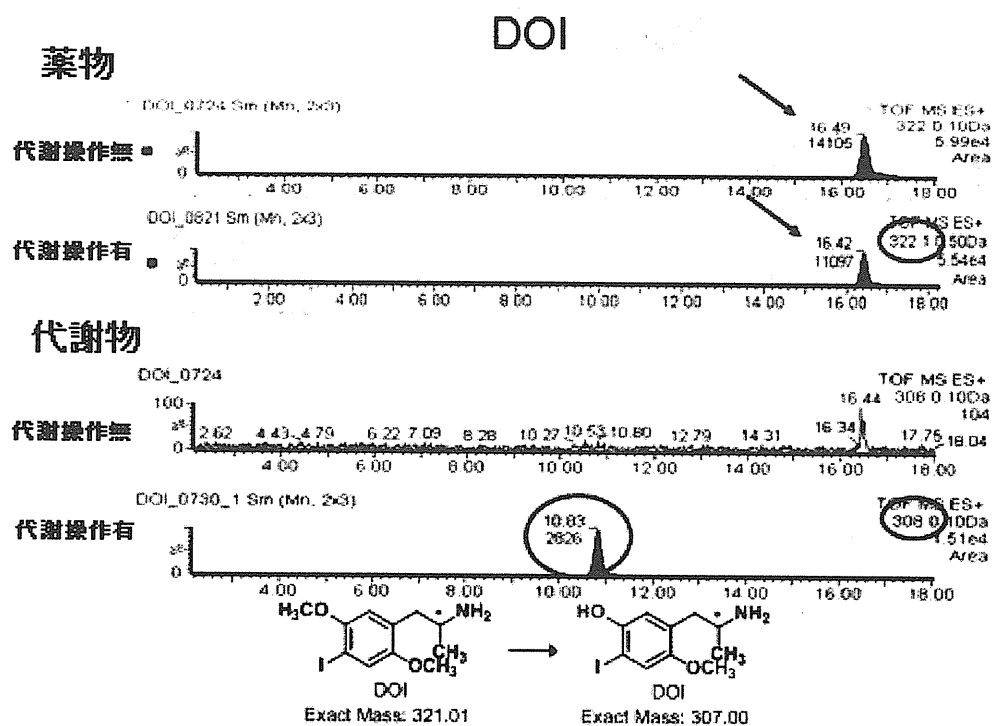


Fig. 6 Metabolic examination of DOI

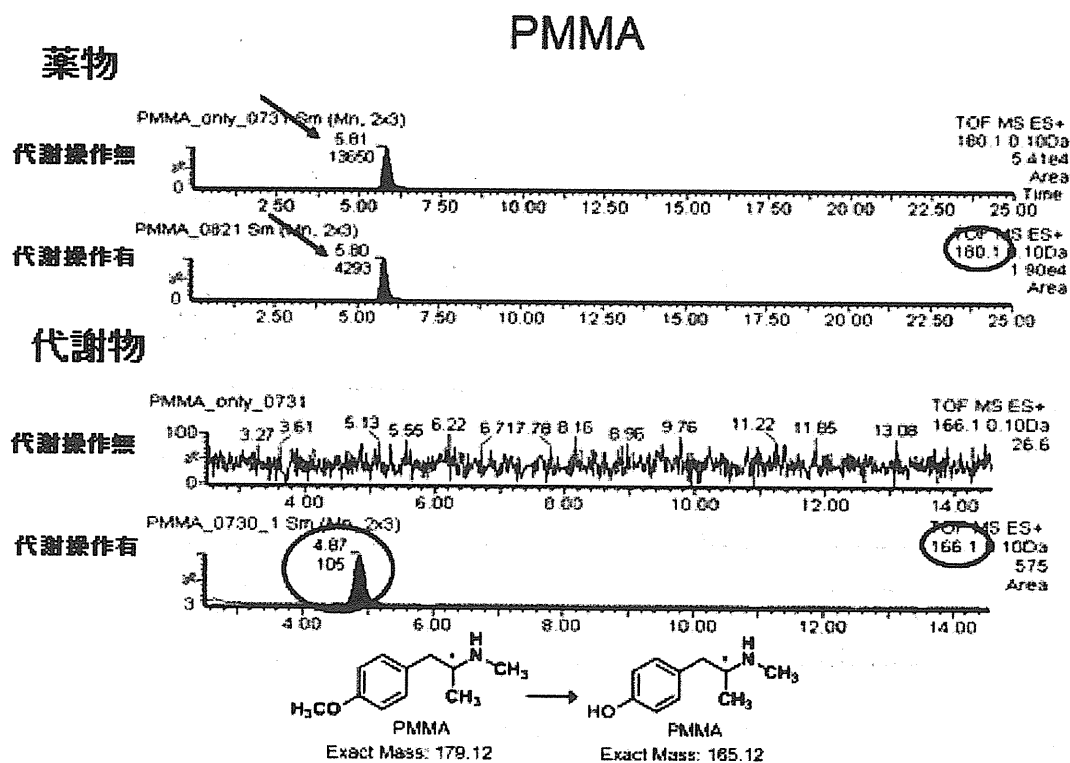


Fig. 7 Metabolic examination of PMMA

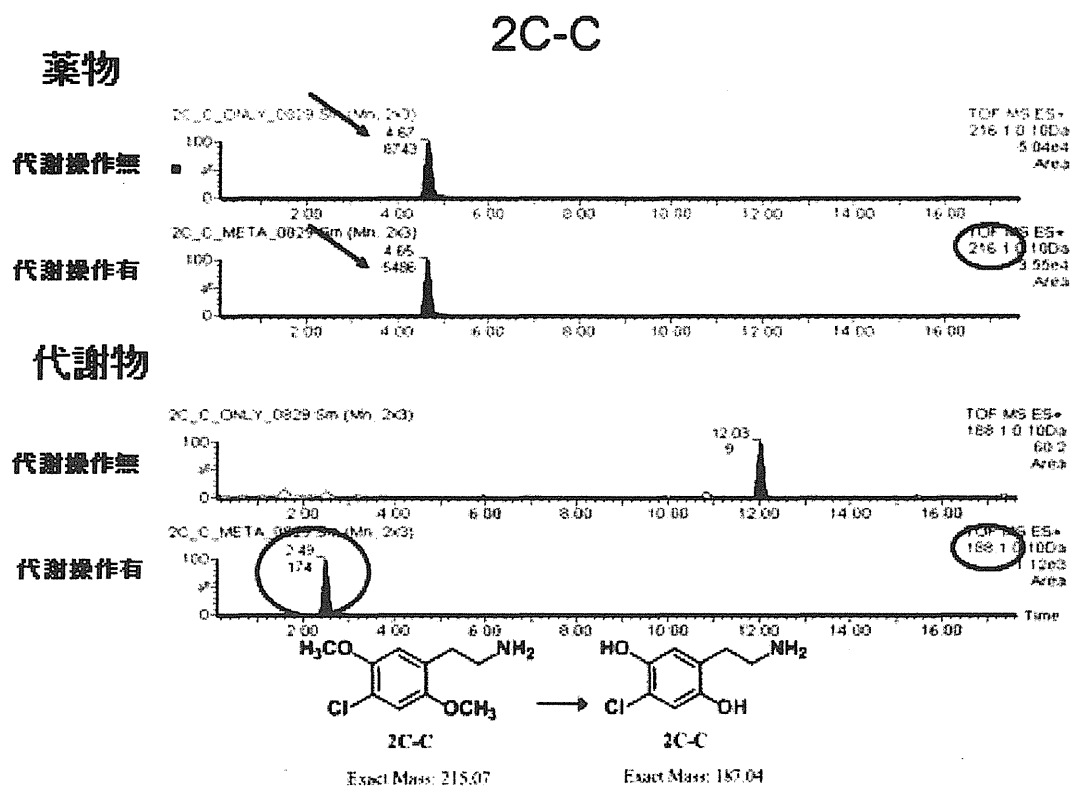


Fig. 8 Metabolic examination of 2C-C

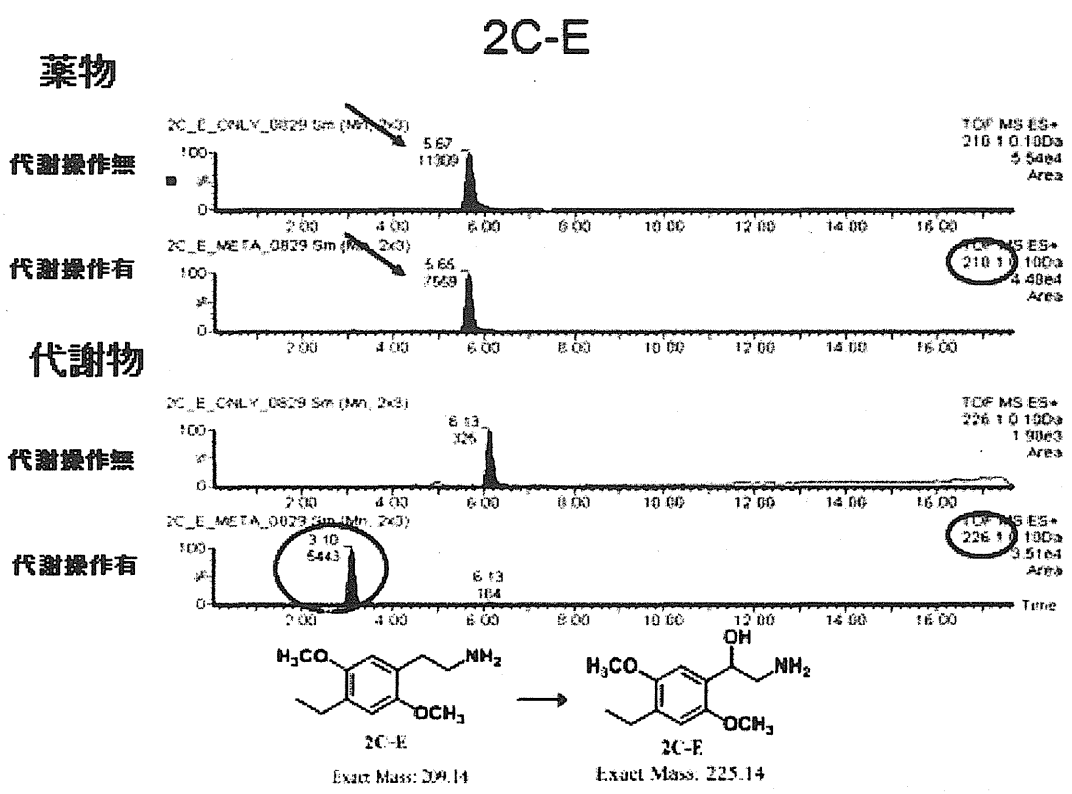


Fig. 9 Metabolic examination of 2C-E

# Cannabicyclohexanol

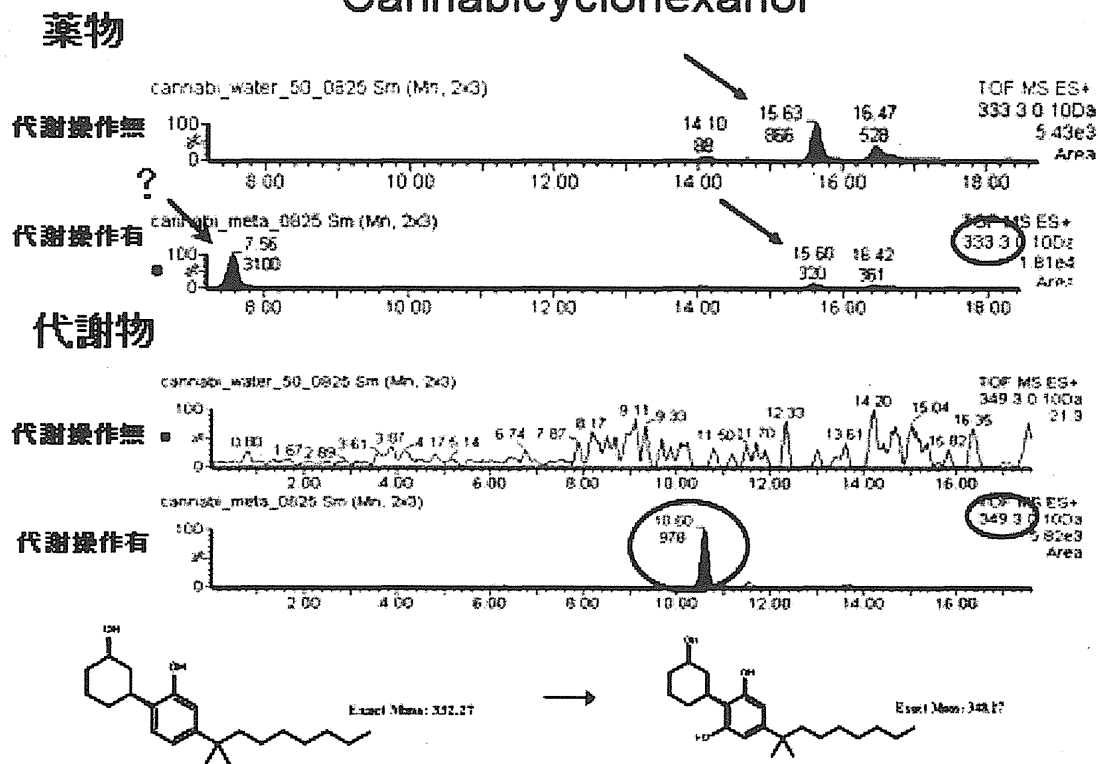


Fig. 10 Metabolic examination of cannabicyclohexanol

# CP47497

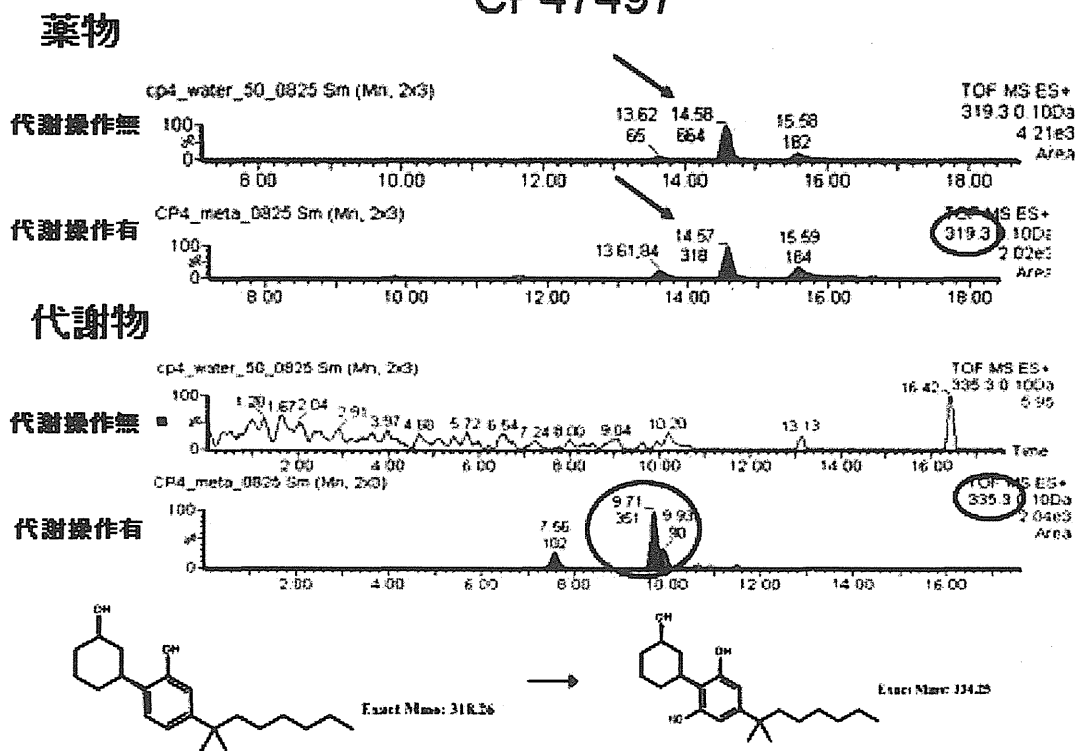


Fig. 11 Metabolic examination of CP47497

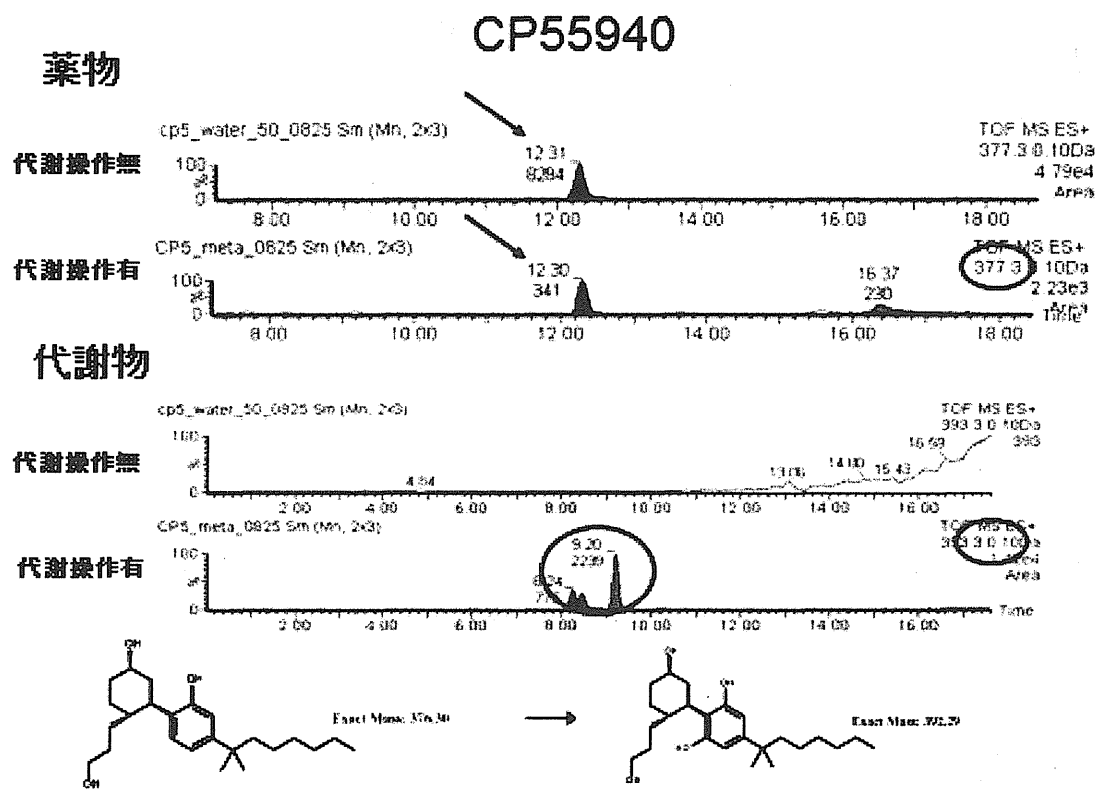


Fig. 12 Metabolic examination of CP55940

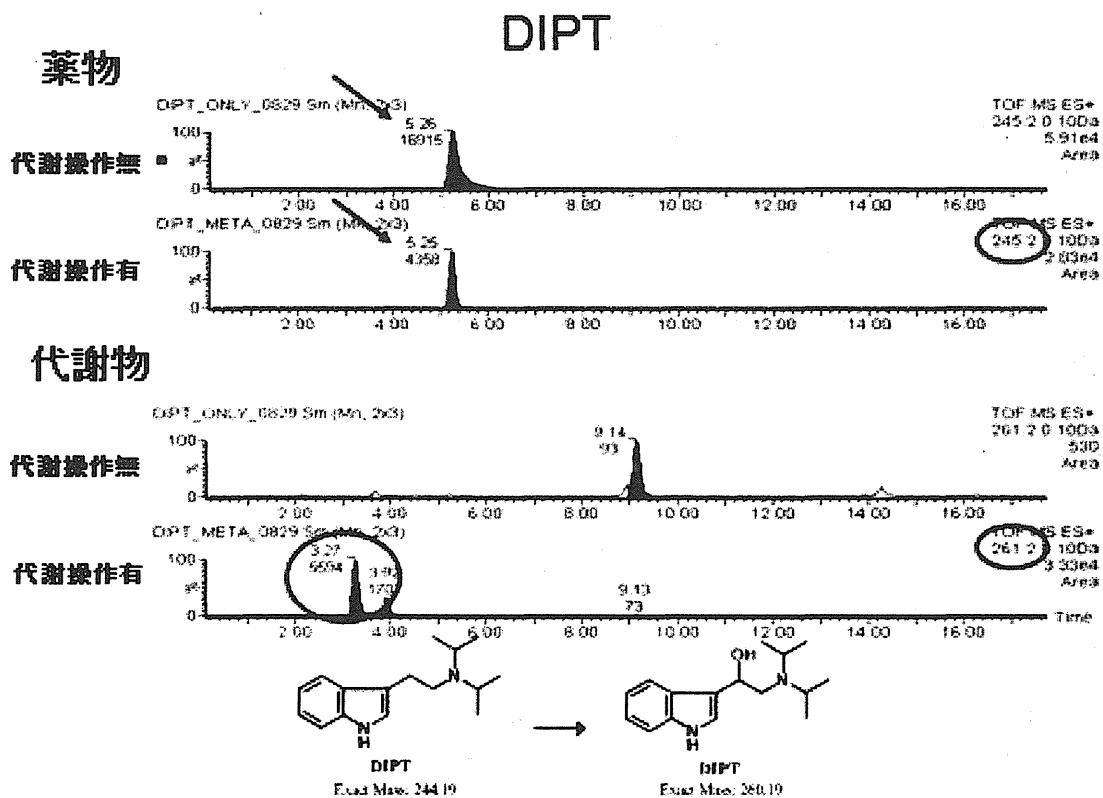


Fig. 13 Metabolic examination of DIPT

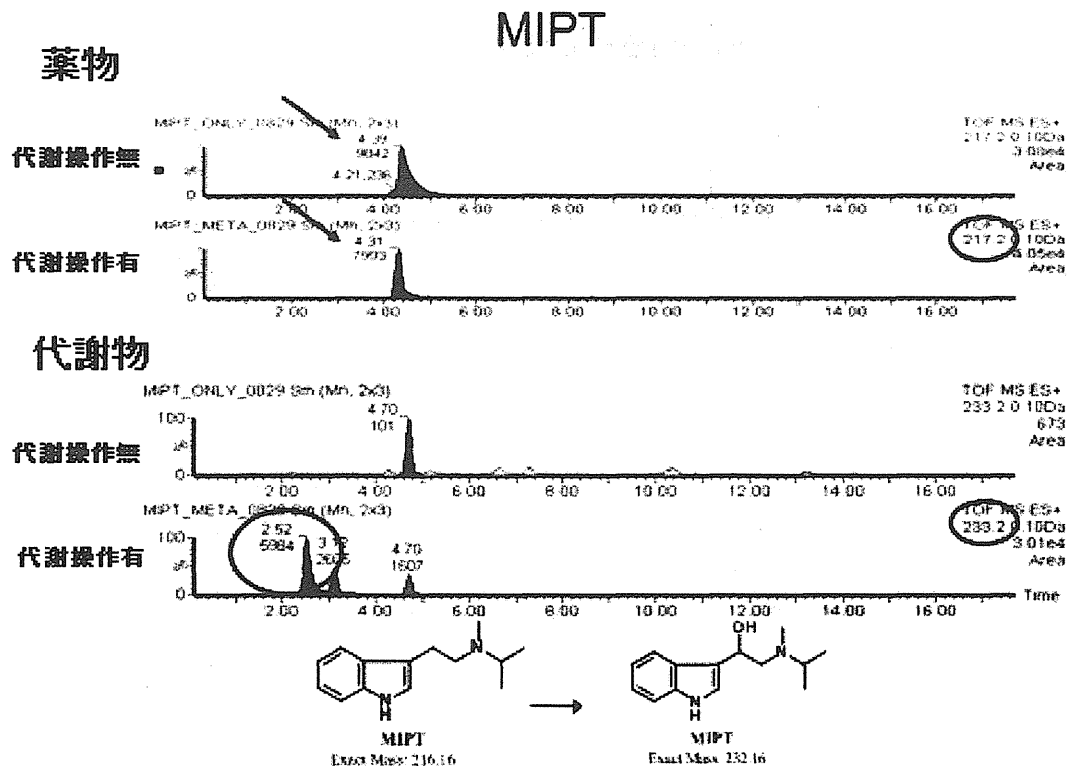


Fig. 14 Metabolic examination of MIPT

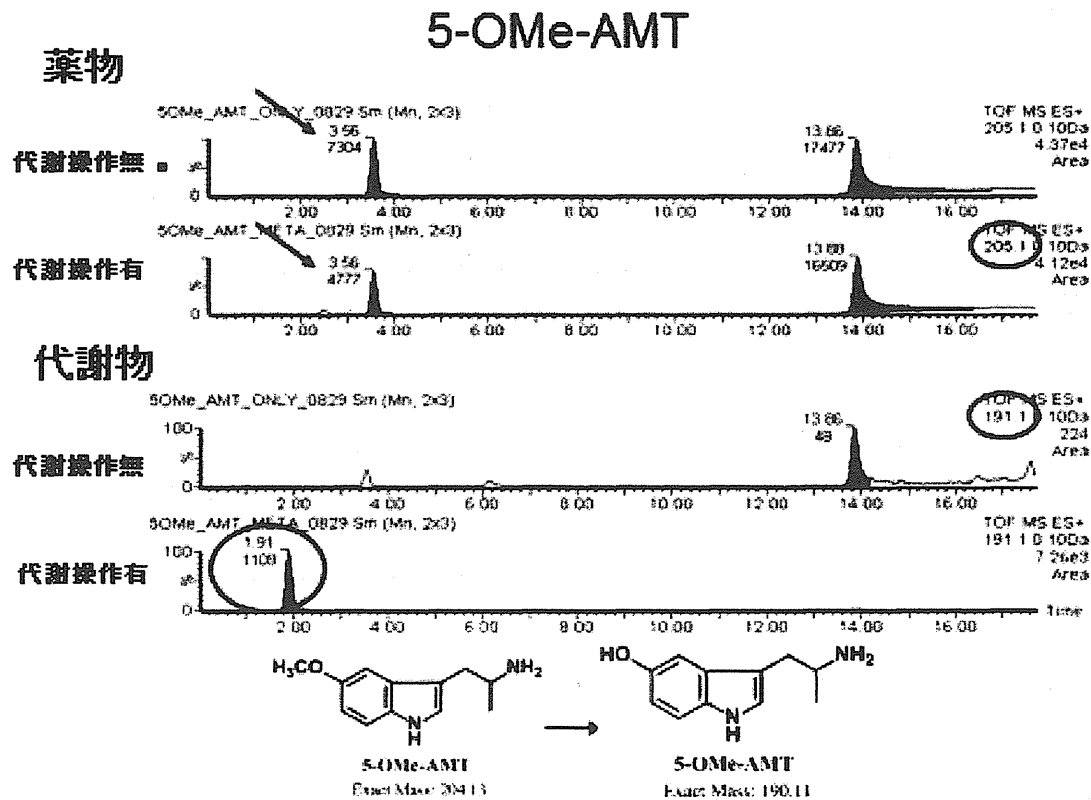


Fig. 15 Metabolic examination of 5-OMe-AMT

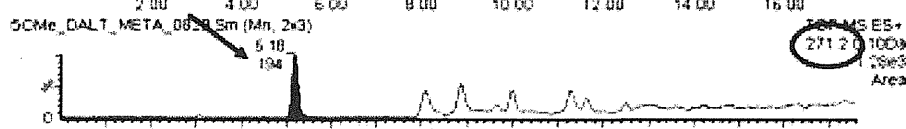
薬物

5-OMe-DALT

代謝操作無

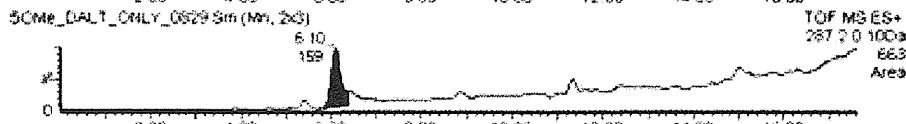


代謝操作有

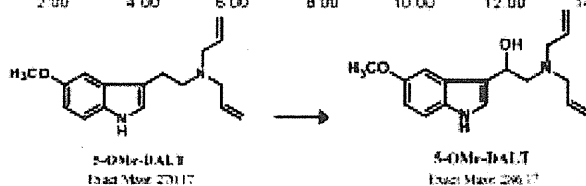
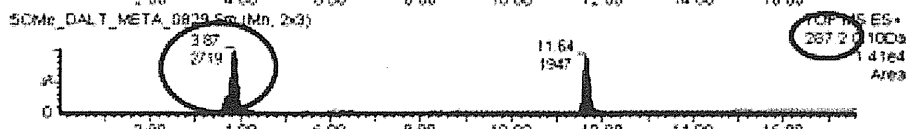


代謝物

代謝操作無



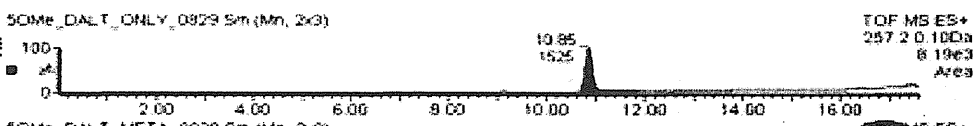
代謝操作有



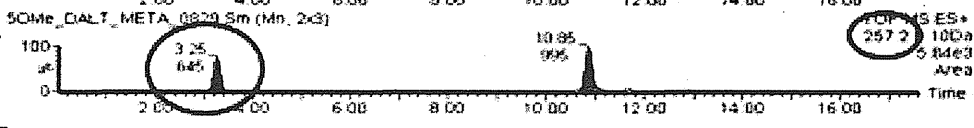
代謝物

5-OMe-DALT

代謝操作無

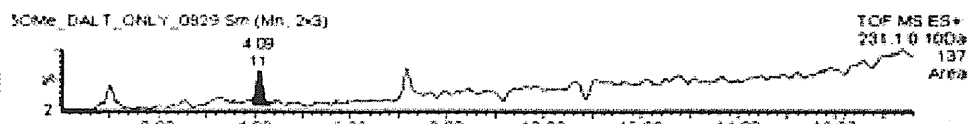


代謝操作有



代謝物

代謝操作無



代謝操作有

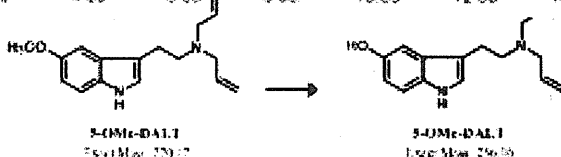
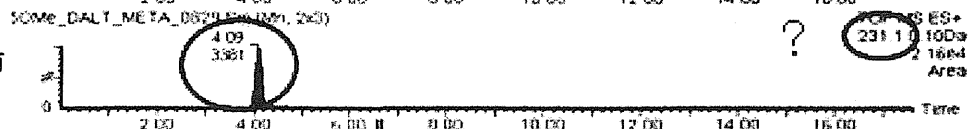


Fig. 16 Metabolic examination of 5-OMe-DALT



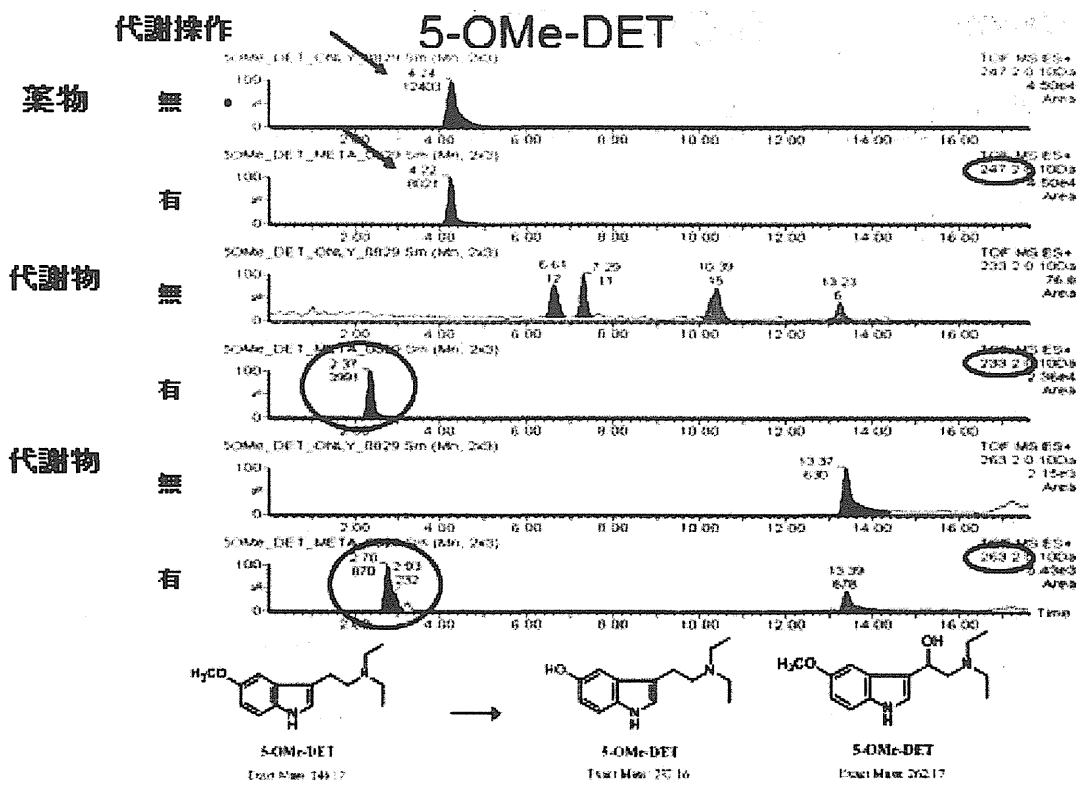


Fig. 17 Metabolic examination of 5-OMe-DET

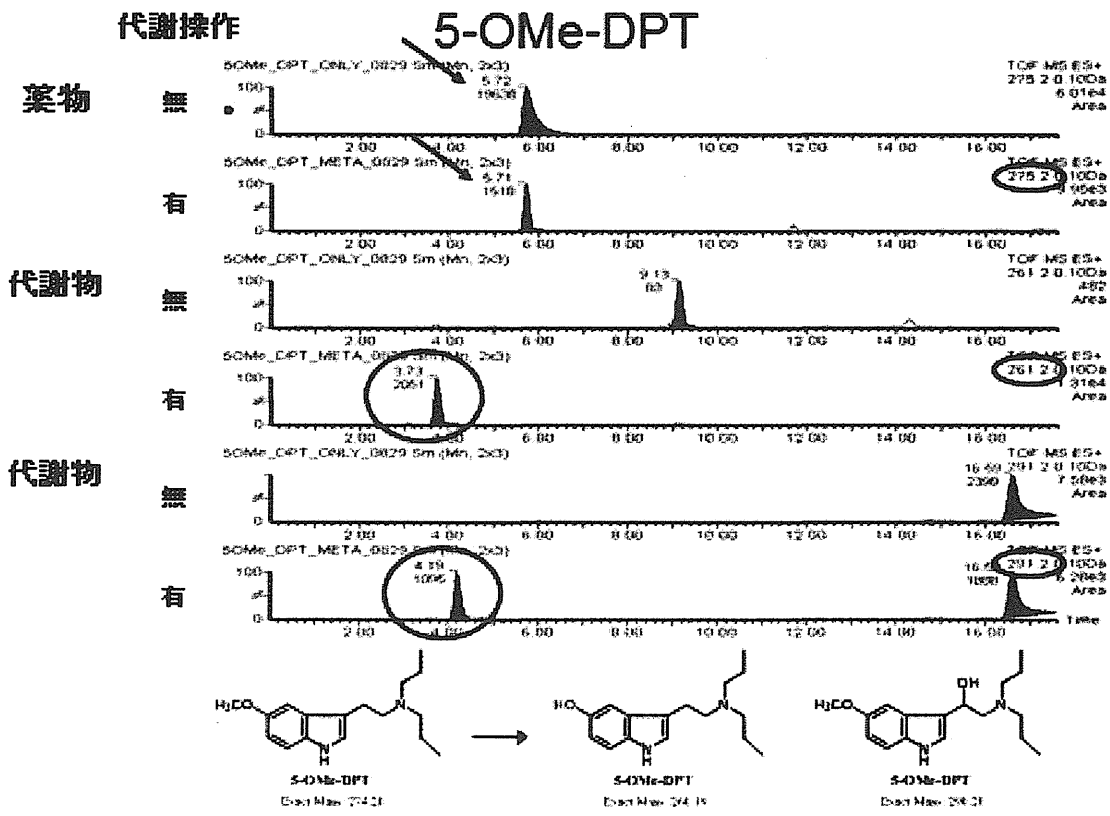


Fig. 18 Metabolic examination of 5-OMe-DPT

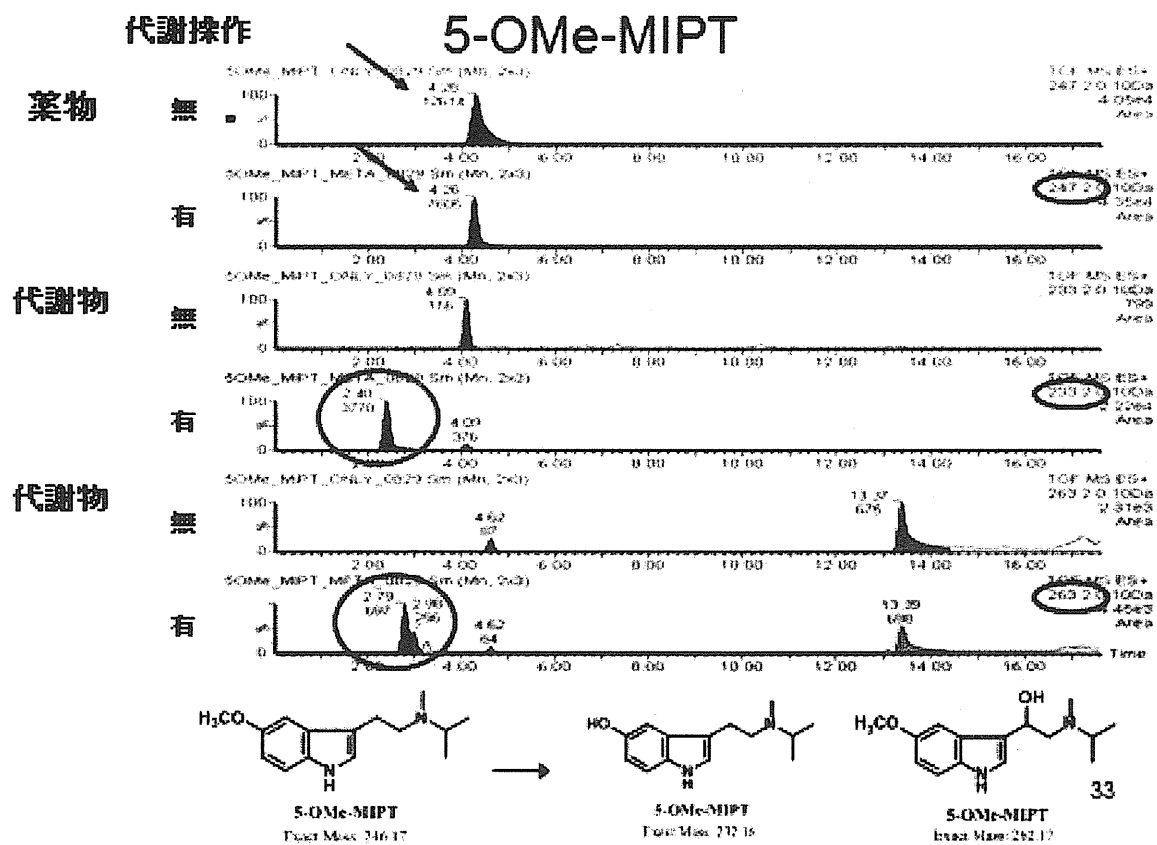


Fig. 19 Metabolic examination of 5-OMe-MIPT

分担研究課題:違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

分担研究者:栗原 正明 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 部長

—違法ドラッグ成分の活性評価法の開発—

研究要旨: 違法ドラッグを迅速に規制するためにはコンピュータを用いた活性予測が有効である。本研究ではコンピュータを用いた化学計算による活性予測法を開発する。本年度は新規化合物の活性を予測する目的で、2D-QSAR 法及び既知の化合物との構造の類似性に基づいたファーマコファフィンガープリント法による評価法の検討を行った。

A. 研究目的

違法ドラッグが大きな社会問題となっている。そこで、違法ドラッグを速やかに規制するためには、違法ドラッグの迅速な評価法が必要である。本研究では、それら違法ドラッグ類縁薬物のコンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を開発することを目的とする。本年度はインシリコ評価法(2D-QSAR(定量的活性相関)法及びファーマコファフィンガープリント法)を用いて、活性未知の新規流通違法ドラッグ成分 4-エチルメカチノン(11)及び 6-APB(12)(Fig.1)について生物活性値の予測を行った。

B. 研究方法

4-エチルメカチノン及び 6-APB の生物活性値の予測には 2D-QSAR(定量的活性相関)法及びファーマコファフィンガープリント法の2つの方法で行った。いずれも化学計算パッケージ MOE を使った。また、モデル構築のために活性既知類似化学物の活性値としては、(+)-アンフェタミン(1 mg/kg)で弁別したラットを用いて般化試験を行った際の構造類似化合物1~10の実測活性値(ED<sub>50</sub>値)を採用した。(Fig.2, Table 1)

(1) 2D-QSAR(定量的活性相関)法

AutoQuaSAR 法を使って妥当な QSAR モデル

式を構築し、4-エチルメカチノン及び 6-APB の活性値を予測した。QSAR モデル式で用いた記述子は、MOE 上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって、MOE に搭載されている 184 のすべての 2D 記述子から選択されたものである。QSAR 式は交差検定の R<sup>2</sup>(相関係数の2乗)が最も良いものを用いた。

(2) ファーマコファフィンガープリント法

化学構造の類似性のみによる評価法として、ファーマコファフィンガープリント法による評価を行った。2点のファーマコファアのグラフ距離で分子の類似性を評価する TGD 法を用いた。活性の強い化合物 2, 5 をテンプレートとして構造の類似性を算定した。化学構造の類似性と活性値との相関から 4-エチルメカチノン及び 6-APB の活性値を予測した。

C. 研究結果

4-エチルメカチノン(11)及び 6-APB(12)の活性の予測を行った。2D-QSAR 法、ファーマコファフィンガープリント法によって求めたそれぞれの活性の予測の結果をグラフにまとめた。(Fig.3, 4)

## 2D-QSAR 法:

相関係数の二乗( $R^2$ ) = 0.84

交差検定の相関係数の二乗( $XR^2$ ) = 0.92

## QSAR 式

pIC50 = 1.40145

- 0.0365513 \* PEOE\_VSA-0

- 0.0848188 \* PEOE\_VSA-1

- 0.0168429 \* SMR\_VSA2

+0.0168429 \* SlogP\_VSA5

PEOE: The Partial Equalization of Orbital  
Electronegativities method of calculating  
partial charges [Gasteiger 1980]

SMR: Molecular refractivity

SlogP: Log of the octanol/water partition  
coefficient

## D. 考察

既知である類似化合物の活性データの有無がデータの信頼性に大きく係わって来ることが最大の問題点である. 4-エチルメトカチノン及び6-APBの結果は良好であった.

## E. 結論

麻薬、覚せい剤、指定薬物を含む構造類似化合物 10 化合物の活性(既知)と比較するために、2D-QSAR(定量的活性相関)法及びファーマコフォアフィンガープリント法の 2 方法で評価した. 4-エチルメトカチノン及び 6-APB は、どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが予測された.

## F. 研究発表等

### 論文発表

1. 栗原正明:コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測  
YAKUGAKU ZASSHI, 133, 13-16 (2013)

### 学会発表

1. 栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介  
コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測  
日本薬学会第 133 年会 (2013. 3)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし.