

おり、また9月に全国的に複数の死亡事例を引き起こした「Heart shot」と呼ばれる危険ドラッグ製品からは、5F-ADB (RIC<sub>50</sub> 0.18)が検出されている [Personal data]. 12月には、EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction)がEWS (Early Warning System) Alertを発出し、スウェーデンにおいて、MDMB-CHMICA (RIC<sub>50</sub> 0.08)による死亡事例を含む複数の健康被害が発生した旨を伝えている。また、MDMB-CHMINACA (RIC<sub>50</sub> 0.06) 5 mg/kgを単回腹腔内投与したマウスにおいて、4匹中2匹が死亡したが、これまで検討を行った合成カンナビノイドの中で初めての死亡事例であった[6]。受容体に対する結合親和性は、必ずしもヒトに対する薬理活性の強さを表すものではないが、中枢神経系へ作用を及ぼす蓋然性を評価する上では、指標のひとつとなりうる可能性がある。

#### D. 結論

近年、違法ドラッグ市場に新規に登場した活性未報告の合成カンナビノイド 26 化合物について、カンナビノイドCB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>受容体への結合能を測定し、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討した。測定の結果、methyl 1-(5-chloropentyl)-1H-indazole-3-carboxylate はCB<sub>1</sub>受容体に対しほとんど結合親和性を示さなかったが、その他 25 化合物については、高い親和性を示した。そのうち 16 化合物については、ポジティブコントロールである(R)-(+)-WIN55212-2よりも高く、特に 5F-ADB-PINACA は 70 倍近い受容体親和性を示した。一方、CB<sub>2</sub>受容体に対しても、methyl 1-(5-chloropentyl)-1H-indazole-3-carboxylate 以外はいずれも高い親和性を示した。26 化合物のうち、9 化合物が(R)-(+)-WIN55212-2よりも強い値を示し、特に 5F-ADB-PINACA と FUB-APINACA は 5 倍程度高い親和性を示した。また、過去に我々が検討した合成カンナビノイドを含む 54 種類の化合物のカンナビノイド受容体

親和性について、構造と IC<sub>50</sub> 値の関係について論じた。その結果、idole/indazole-carboxamide-methyl 3-methylbutanoate/methyl 3,3-dimethylbutanoate もしくは 3-methylbutanamide/3,3-dimethylbutanamide 構造、indole/indazole-carboxylate ester-naphthyl/quinolinyl 構造を有する化合物は、極めてカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体に対する結合親和性が高いことが明らかとなった。また実際に、合成カンナビノイドの包括規制後に広く流通が認められた化合物や、事故や健康被害に関与したと考えられる化合物は、これらの構造を有する化合物であった。化合物の受容体親和性の強さが、必ずしもヒトに対する薬理活性の強さを直接反映するわけではないが、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性を示すものとして有用な指標となる。過去に特許や論文等で報告されていない新しい化合物が次々と違法ドラッグ市場に出現しているが、上述の通り、ヒトに対し強い薬理作用を有する恐れがある化合物も多く、今後も継続して新規流通化合物調査を行っていく必要がある。

本結果は、平成 26 年度新規指定薬物として規制される際の参考データとして活用され、今年度検討した 26 化合物のうち、methyl 1-(5-chloropentyl)-1H-indazole-3-carboxylate を除いた 25 化合物は、平成 26 年度内に指定薬物に指定された。

#### E. 参考文献

- 1) D. R. Compton *et al.*, Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities. *J Pharmacol Exp Ther*, 265, 218-226 (1993).
- 2) M. M. Aung *et al.*, Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor binding. *Drug Alcohol Depen*, 60, 133-140 (2000).
- 3) I. P. Buchler *et al.*, WO 2009/106980 A2 (2009), PCT/IB2009/000409

- 4) 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政策研究事業)「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 年度及び平成 25 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」及び「新規流通合成カンナビノイドの *in vitro* 活性(受容体結合親和性)評価について」(花尻(木倉)瑠理)
- 5) 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政策研究事業)「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 25 年度研究分担報告「指定薬物包括規制前後における違法ドラッグの流通変化について」(花尻(木倉)瑠理)
- 6) 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政策研究事業)「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 26 年度研究分担報告「新規流通合成カンナビノイドの自発運動量に及ぼす作用に関する研究」(裏出良博, 内山奈穂子)

#### F. 健康危険情報

合成カンナビノイドのうち, indole/indazole-carboxamide-methyl 3-methylbutanoate/methyl 3,3-dimethylbutanoate もしくは 3-methylbutanamide/3,3-dimethyl butanamide 構造, indole/indazol-carboxylate ester-quinolinyl type を有する化合物は, 極めてカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体に対する結合親和性が強く, 健康被害が懸念される.

#### G. 研究発表

学会発表

- 1) Ruri Kikura-Hanajiri: Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. NEW DRUGS 2014, Scientific and Technical Update on New Psychoactive Substances, (14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> May 2014, Rome, Italy)
- 2) Ruri Kikura-Hanajiri, Nahoko Uchiyama, Takashi Hakamatsuka: Studies on binding affinities of newly emerging synthetic cannabinoids at the cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. The III International Conference on Novel Psychoactive Substances (15-16<sup>th</sup> May 2014, Rome, Italy).
- 3) Ruri Kikura-Hanajiri: The Emergence of New Psychoactive Substances in Japan. ISALM2014 (20<sup>th</sup> June, 2014, Fukuoka)
- 4) Ruri Kikura-Hanajiri, Nahoko Uchiyama, Takashi Hakamatsuka: The binding affinities of synthetic cannabinoids newly emerged as alternatives to marijuana at the cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. 50th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2014) (7<sup>th</sup>- 10<sup>th</sup> September 2014, Edinburgh, UK).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

Table 1 Inhibitory effects and IC<sub>50</sub> values of test substances on a radioligand binding to the cannabinoid CB<sub>1</sub> (Human) receptor

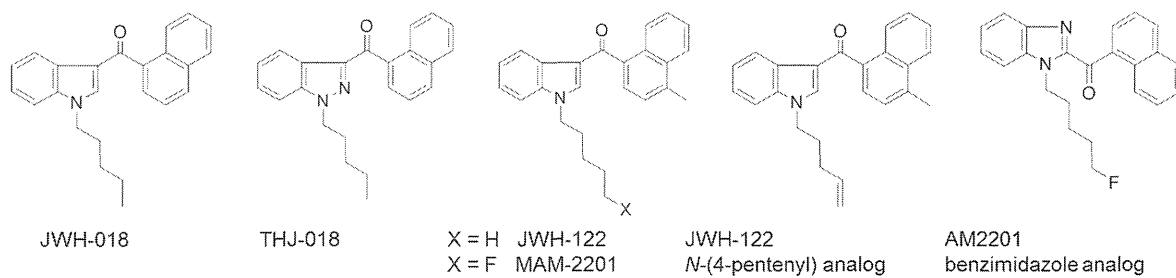
Substrates	Substance concentration (mol/L)										IC <sub>50</sub> (nM)
	3×10 <sup>-10</sup>	1×10 <sup>-9</sup>	3×10 <sup>-9</sup>	1×10 <sup>-8</sup>	3×10 <sup>-8</sup>	1×10 <sup>-7</sup>	3×10 <sup>-7</sup>	1×10 <sup>-6</sup>	3×10 <sup>-6</sup>	1×10 <sup>-5</sup>	
	Inhibition (%)										
JWH-018*	-	-	1.51	22.06	35.45	45.84	50.73	63.09	78.66	88.43	169
(R)-(+)-WIN55212-2*	3.05	0	19.04	23.95	50.55	75.06	81.65	89.12	-	-	32
5F-AMB	6.38	23.34	44.09	67.52	78.37	89.4	99.82	100	-	-	5.49
MMB2201	4.31	10.43	27.18	44.1	68.37	77.62	94.65	97.23	-	-	13
5F-ADBICA	7.43	27.82	38.74	45.11	65.94	81.65	94.24	97.69	-	-	8.16
AB-CHMINACA	12.34	34.2	66.07	83.54	91.94	99.15	93.45	96.85	-	-	1.97
THJ-018	-	-	20.6	31.95	56.65	69.5	85.86	94.3	95.49	96.11	23.7
FDU-PB-22	12.4	33.01	53.3	72.87	88.31	91.71	90.85	99.02	-	-	2.86
(R)-(+)-WIN55212-2	1.03	0	13.22	23.45	48.62	75.25	88.64	97.26	-	-	30.1
FDU-NNE1	1.09	2.17	24.44	40.85	59.54	79.51	87.15	100	-	-	16.3
5Cl-AB-PINACA	0	3.86	25.72	53.27	72.76	92.48	96.87	100	-	-	9.09
5F-ABICA	0.7	4.78	16.3	22	48.56	58.75	72.42	84.75	-	-	53.8
SDB-005	0	10.58	10.82	35.21	63.39	80.46	94.93	96.89	-	-	18.3
5F-SDB-005	13.35	15.97	36.54	48.25	80.42	88.93	96.34	100	-	-	6.43
5F-ADB	19.29	45.2	73.04	81.59	97.15	98.58	100	93.27	-	-	1.36
NM2201	1.01	18.8	31.37	51.44	83.29	86.82	94.44	100	-	-	7.12
AMB	5.1	11.08	26.88	42.73	75.03	83.35	91.31	95.83	-	-	12
FUB-AMB	21.8	37.97	57.74	77.45	97.31	99.9	100	100	-	-	1.87
EG-018	2.42	4.38	15.1	43.34	68.26	78.25	90.52	98.53	-	-	18
(R)-(+)-WIN55212-2	5.38	22.23	29.97	60.95	66.18	86.66	100	100	-	-	7.48
PX-1	0	0	0	0	23.67	36.15	69.49	82.2	-	-	114
PX-2	6.31	1.38	0	0	14.05	44.04	75.3	82.84	-	-	149
5F-ADB-PINACA	28.84	55.34	65.56	89.98	100	100	100	100	-	-	0.91
FUB-APINACA	14.2	35.07	51.79	67.29	90.06	99.94	100	98.25	-	-	2.55
Methyl 1-(5-chloropentyl)-1H-indazole-3-carboxylate	-	-	0	0	0	0.39	0	0	11.06	27.55	>10,000
5F-SDB-006	16.15	33.7	42.73	72.21	91.68	100	100	99.56	-	-	2.62
NNE1 2H-indazole analog	0	0	0	0	3.44	8.31	36.01	73.62	-	-	485
(R)-(+)-WIN55212-2	1.46	1.19	3.8	15.81	45.15	61.9	70.36	90.59	-	-	62.3
MDMB-CHMICA	0	16.28	37.6	66.8	87.92	91.99	96.32	98.6	-	-	5.09
MDMB-CHMINACA	6.19	16.43	47.32	78.79	90.34	98.59	98.67	95.93	-	-	3.64
MDMB-FUBINACA	16.64	32.96	59.34	79.81	97.95	100	98.46	100	-	-	2.04
(R)-(+)-WIN55212-2	3.39	0	5.31	9.81	31.16	64.23	85.17	95.35	-	-	60.4

\*JWH-018 については平成 23 年度報告書にて報告した測定値を使用

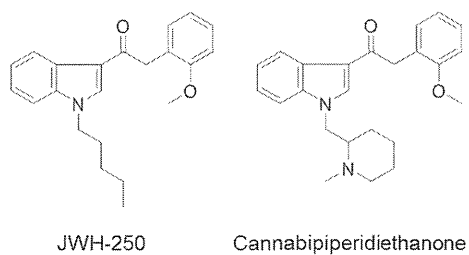
Table 2 Inhibitory effects and IC<sub>50</sub> values of test substances on a radioligand binding to the cannabinoid CB<sub>2</sub> (Human) receptor

Substrates	Substance concentration (mol/L)										IC <sub>50</sub> (nM)
	3×10 <sup>-10</sup>	1×10 <sup>-9</sup>	3×10 <sup>-9</sup>	1×10 <sup>-8</sup>	3×10 <sup>-8</sup>	1×10 <sup>-7</sup>	3×10 <sup>-7</sup>	1×10 <sup>-6</sup>	3×10 <sup>-6</sup>	1×10 <sup>-5</sup>	
	Inhibition (%)										
JWH-018*	0	0	0	0	13.19	21.56	34.77	60.66	71.43	89.41	593
(R)-(+)-WIN55212-2	0.86	10.98	34.55	61.87	72.64	81.07	91.61	100	-	-	9.51
5F-AMB	17.04	42.25	64.07	81.68	84.84	90.59	97.62	100	-	-	1.88
MMB2201	0.59	0	12.71	28.73	42.87	60.15	86.37	90.69	-	-	10.3
5F-ADBICA	6.44	29.97	56.99	75.31	86.93	100	100	100	-	-	3.16
AB-CHMINACA	19.7	35.84	54.77	76.35	90.54	97.29	97.1	100	-	-	2.02
THJ-018	-	-	4.97	10.78	19.76	43.48	73.39	94.54	100	100	96.1
FDU-PB-22	3.09	7.42	24.96	39.79	66.96	85.98	91.07	99.88	-	-	14.4
(R)-(+)-WIN55212-2	12.96	30.67	48.15	69.31	86.23	96.12	100	97.51	-	-	3.18
FDU-NNE1	0	0	9.37	22.55	42.57	52.48	74.9	95.01	-	-	64.8
5CI-AB-PINACA	2.78	5.62	25.22	64.67	82.28	90.9	92.49	100	-	-	10.6
5F-ABICA	0	4.39	4.9	25.7	50.63	64.34	80.52	90.04	-	-	38.4
SDB-005	0	0	22.89	45.26	69.4	89.08	91.94	100	-	-	11.8
5F-SDB-005	1.47	0	13.44	46.75	65.01	71.01	85.36	95.98	-	-	22.1
5F-ADB	15.26	51.75	71.41	91.69	100	99.37	100	100	-	-	1.16
NM2201	8.93	18.44	43.25	73.8	87.05	99.2	99	97.88	-	-	3.92
AMB	0	5.08	20.44	39.82	72.81	84.37	100	99.01	-	-	13.5
FUB-AMB	22.99	44.9	67.76	80.34	98.57	100	100	100	-	-	1.36
EG-018	16.45	37.94	56.07	67.5	87.4	95.78	99.46	100	-	-	2.47
(R)-(+)-WIN55212-2	13.77	35.07	73.54	81.67	97.14	100	99.35	100	-	-	1.74
PX-1	1.88	0	0.54	7.54	25.12	40.3	83.42	94.5	-	-	87
PX-2	3.8	0	21.63	46.11	73.71	89.29	100	100	-	-	11.3
5F-ADB-PINACA	30.42	72.19	83.9	90.39	96.09	100	100	100	-	-	0.54
FUB-APINACA	29.87	67.26	84.74	94.78	100	100	98.75	100	-	-	0.6
Methyl 1-(5-chloropentyl)-1H-indazole-3-carboxylate	-	-	0.24	0	8.21	0	3.89	1.56	15.32	44.59	>10,000
5F-SDB-006	9.12	22.88	34.07	58.47	88.57	100	100	100	-	-	4.82
NNE1 2H-indazole analog	1.66	0	0	0	0	16.96	39.98	73.35	-	-	411
(R)-(+)-WIN55212-2	13.68	27.33	62.37	71.56	83	95.6	100	100	-	-	2.92
MDMB-CHMICA	6.3	35.5	76.5	87.34	97.06	98.9	99.92	100	-	-	1.8
MDMB-CHMINACA	12.93	23.62	50.35	80.07	92.67	99.35	99.88	99.56	-	-	2.58
MDMB-FUBINACA	12.92	55.15	83.57	91.39	99.87	96.99	100	98.99	-	-	1.08
(R)-(+)-WIN55212-2	13.36	38.33	53.05	77.19	94.33	98.9	100	100	-	-	2.09

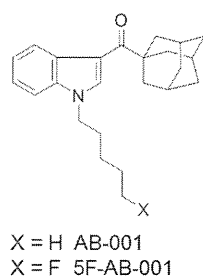
(1) Indole/indazole-carbonyl-naphthyl type



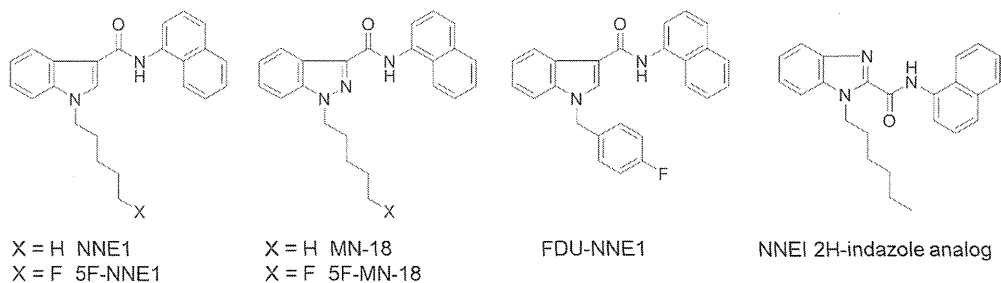
(2) Indole/indazole-carbonyl-benzyl type



(3) Indole/indazole-carbonyl-adamantyl type



(4) Indole/indazole-carboxamide-naphthyl type



(5) Indole/indazole-carboxamide-adamantyl type

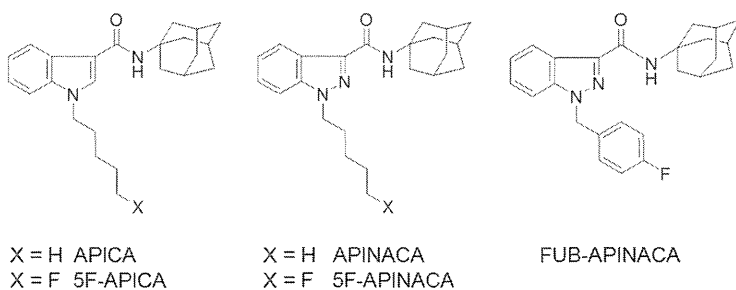
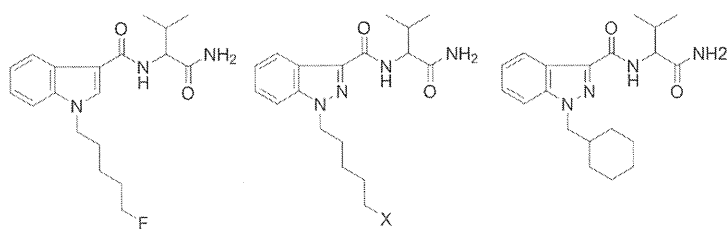


Fig. 1-1 54 Test substances for the measurement of the binding affinities (1)

(6) Indole/indazole-carboxamide-3-methylbutanamide type



5-Fluoro ABICA

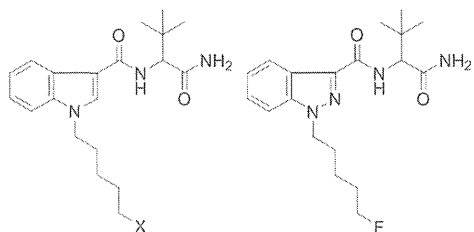
X = H AB-PINACA

AB-CHMINACA

X = F 5F-AB-PINACA

X = Cl 5Cl-AB-PINACA

(7) Indole/indazole-carboxamide-3,3-dimethylbutanamide type

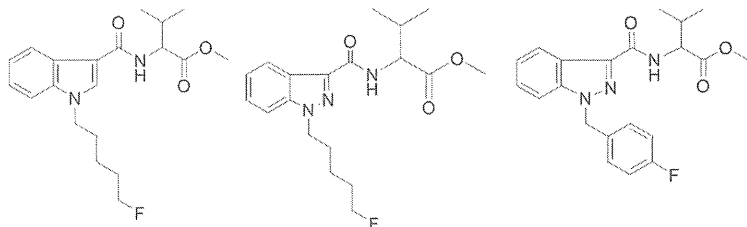


X = H ADBICA

5F-ADB-PINACA

X = F 5F-ADBICA

(8) Indole/indazole-carboxamide-methyl 3-methylbutanoate type



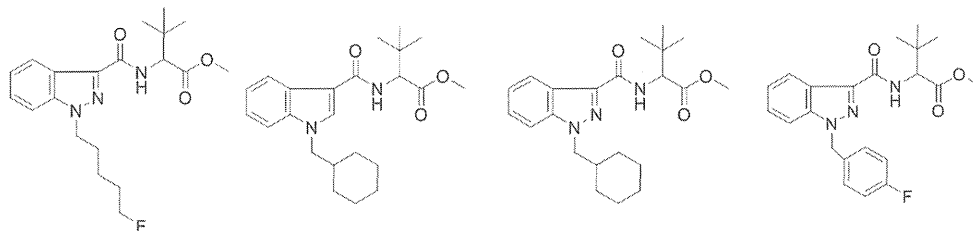
MMB2201

X=H AMB

FUB-AMB

X=F 5F-AMB

(9) Indole/indazole-carboxamide-methyl 3,3-dimethylbutanoate type



5F-ADB

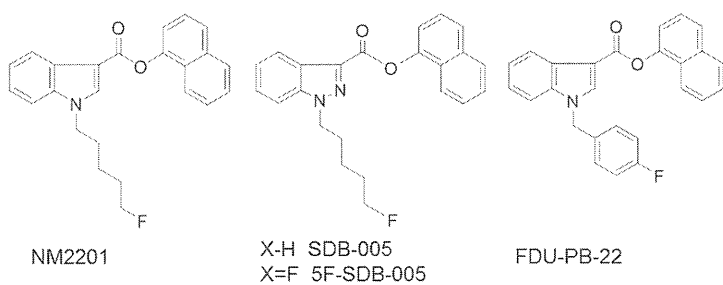
MDMB-CHMICA

MDMB-CHMINACA

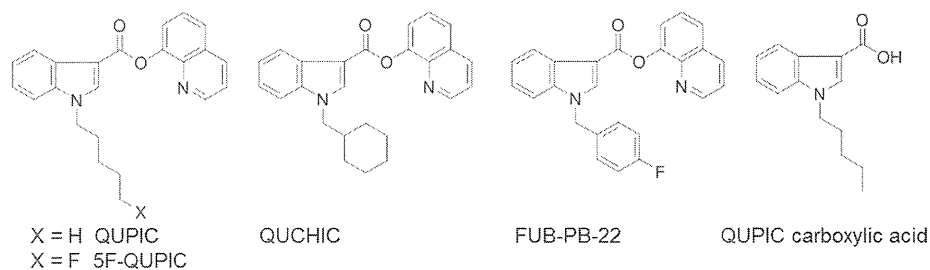
MDMB-FUBINACA

Fig. 1-2 54 Test substances for the measurement of the binding affinities (2)

(10) Indole/indazole-carboxylate ester-naphthyl type



(11) Indole/indazole-carboxylate ester-quinoliny type



(12) Others

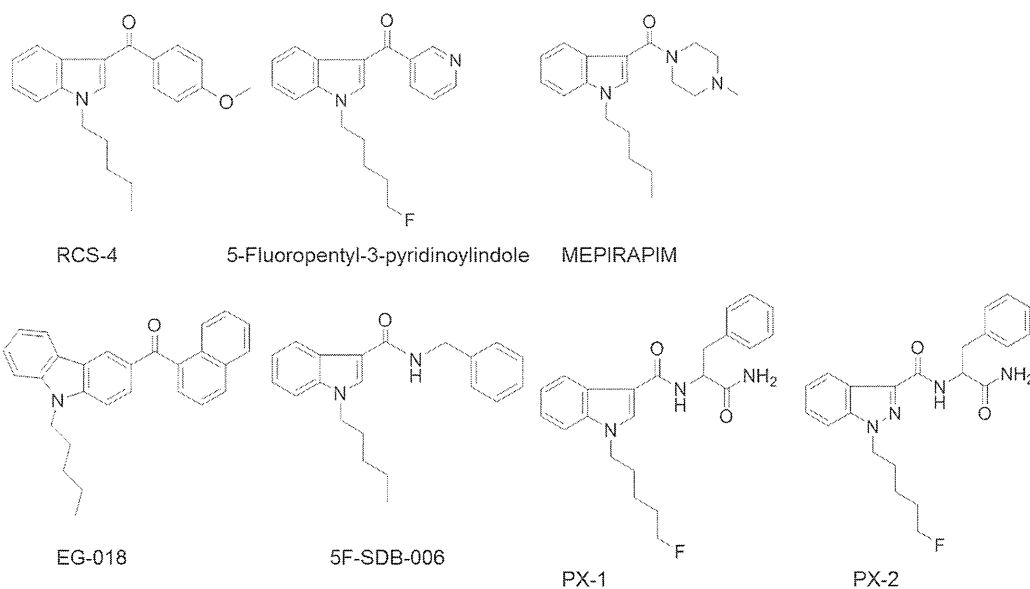


Fig. 1-3 54 Test substances for the measurement of the binding affinities (3)

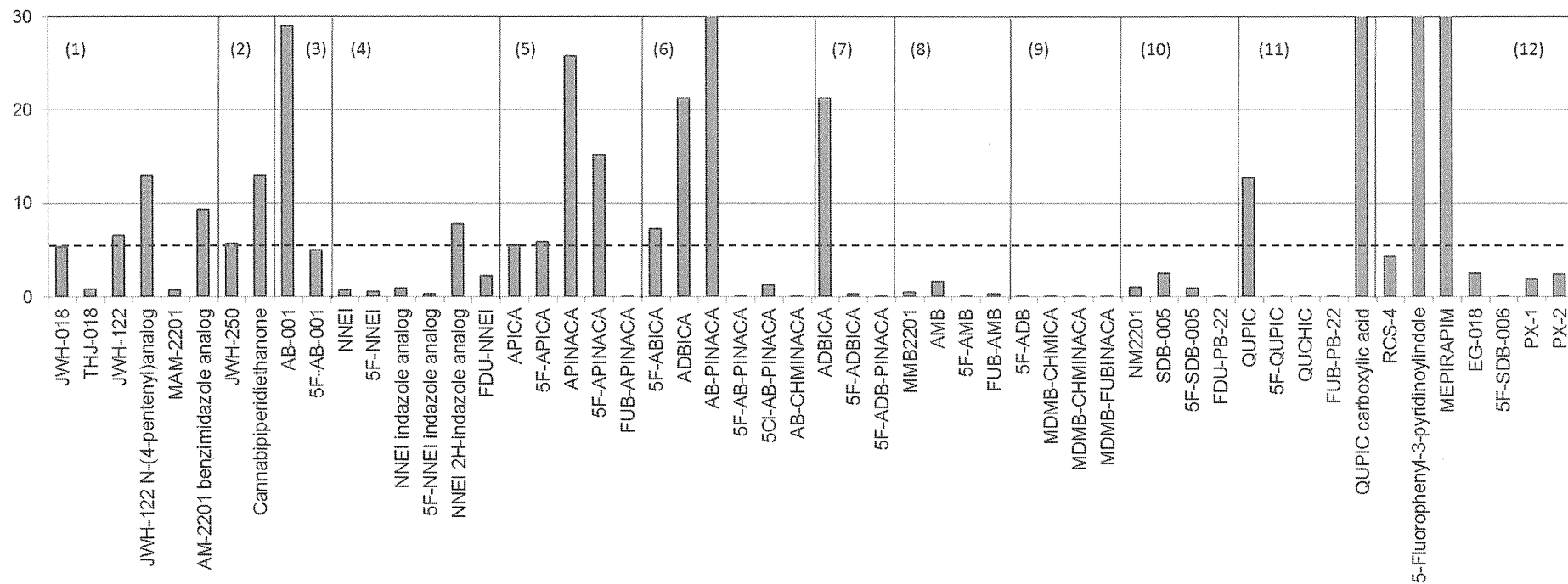


Fig. 2 The ratios of the IC<sub>50</sub> values (RIC<sub>50s</sub>) of the 54 test substances on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor to that of (R)-(+)-WIN55212-2 [(R)-(+)-WIN55212-2 = 1].



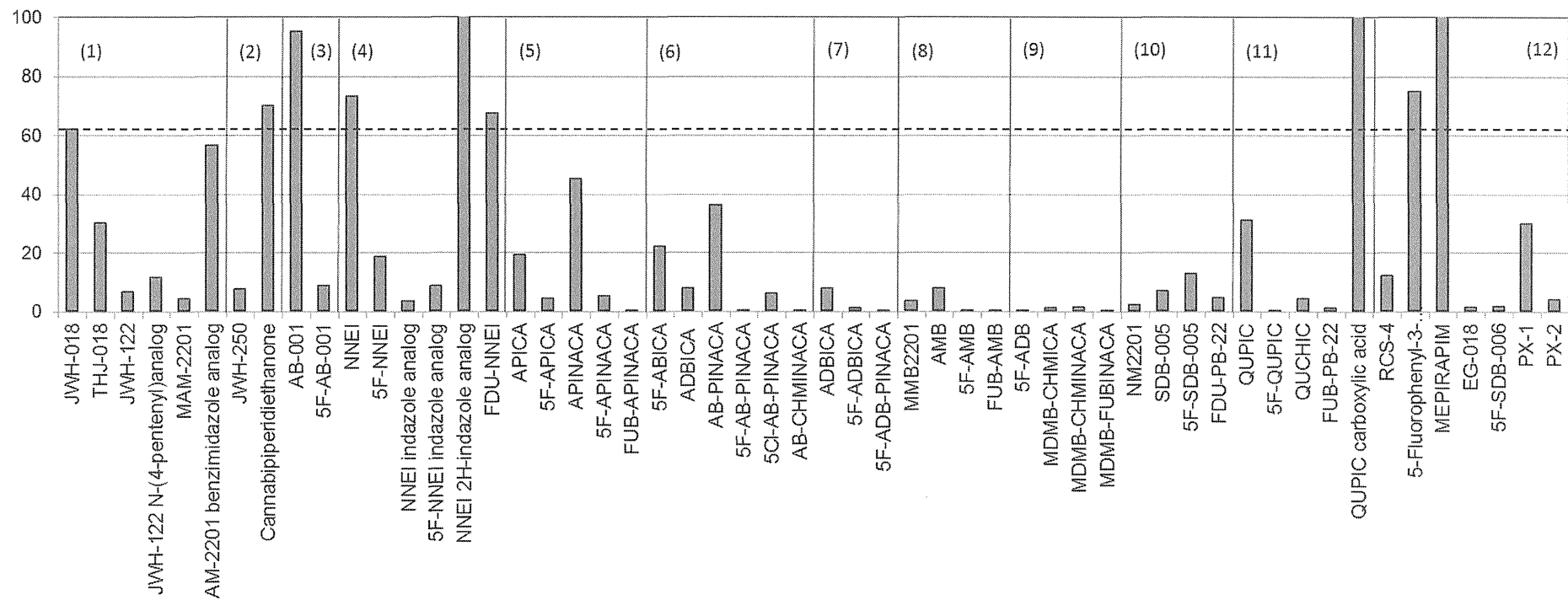


Fig. 3 The ratios of the IC<sub>50</sub> values (RIC<sub>50</sub>s) of the 54 test substances on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor to that of (R)-(+)-WIN55212-2 [(R)-(+)-WIN55212-2 = 1].

Table 3 RIC<sub>50</sub> values of the synthetic cannabinoids having an indole or indazole structure on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor

Structures	indole	RIC <sub>50</sub>	indazole	RIC <sub>50</sub>
(1)	<b>JWH-018</b>	<b>5.28</b>	<b>THJ-018</b>	<b>0.79</b>
(4)	NNEI	0.74	NNEI indazole analog	0.92
	5F-NNEI	0.52	5F-NNEI indazole analog	0.3
(5)	APICA	5.47	APINACA	25.75
	5F-APICA	5.81	5F-APINACA	15.15
(6)	<b>5F-ABICA</b>	<b>7.19</b>	<b>5F-AB-PINACA</b>	<b>0.23</b>
	<b>5F-ADBICA</b>	<b>0.27</b>	<b>5F-ADB-PINACA</b>	<b>0.01</b>
(8)	MMB2201	0.43	5F-AMB	0.18
	MDMB-CHMICA	0.08	MDMB-CHMINACA	0.06
(10)	NM2201	0.95	5F-SDB-005	0.86

(R)-(+)-WIN55212-2 = 1

Table 4 RIC<sub>50</sub> values of the *N*-fluoroalkyl/*N*-methylcyclohexyl/4-fluorobenzyl analogs of an indole/indazole moieties of synthetic cannabinoids on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor

Structures	N-pentyl	RIC <sub>50</sub>	N-5-fluoropentyl	RIC <sub>50</sub>	methylcyclohexyl	RIC <sub>50</sub>	4-fluorobenzyl	RIC <sub>50</sub>
(1)	JWH-122	6.51	MAM-2201	0.7				
(3)	AB-001	28.97	5F-AB-001	4.98				
(4)	NNEI	0.74	5F-NNEI	0.52			FDU-NNEI	2.18
	NNEI indazole analog	0.92	5F-NNEI indazole analog	0.3				
(5)	APICA	5.47	5F-APICA	5.81				
	APINACA	25.75	5F-APINACA	15.15			FUB-APINACA	0.04
(6)	AB-PINACA	46.77	5F-AB-PINACA	0.23	AB-CHMINACA	0.07		
	ADBICA	21.23	5F-ADBICA	0.27				
(8)	AMB	1.6	5F-AMB	0.18			FUB-AMB	0.25
			5F-ADB	0.18	MDMB-CHMINACA	0.06	MDMB-FUBINACA	0.03
(10)	SDB-005	2.45	5F-SDB-005	0.86				
			NM2201	0.95			FDU-PB-22	0.1
(11)	QUPIC	12.69	5F-QUPIC	0.02	QUCHIC	0.14	FUB-PB-22	0.07

(R)-(+)-WIN55212-2 = 1

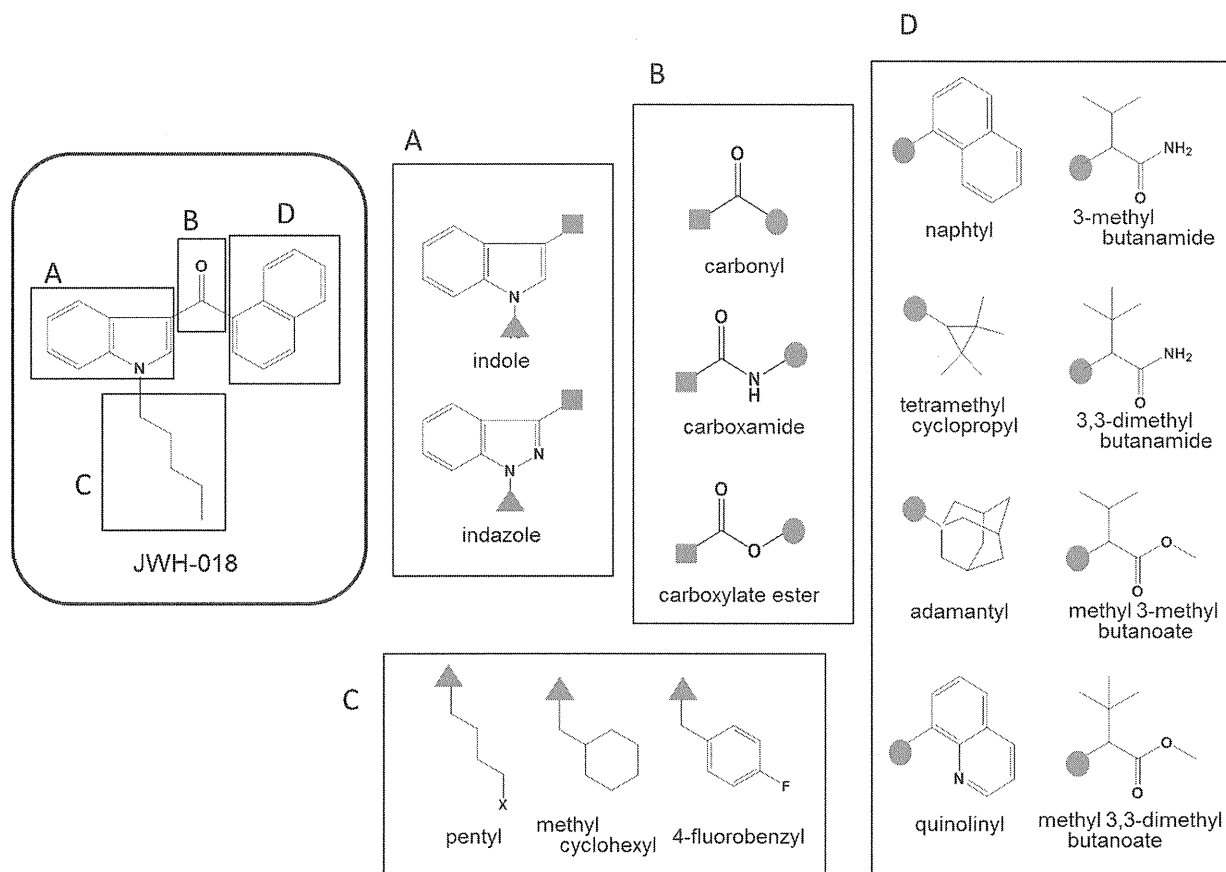


Fig. 4 Chemical structures of typical synthetic cannabinoids detected in herbal-type products distributed in Japan after 2012. The structures mainly consist of a combination of four moieties (A, B, C and D).

Table 5 RIC<sub>50</sub> values of the typical synthetic cannabinoids shown in Fig. 4, on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor

A	B		naphtyl		quinoliny		adamantyl		3-methylbutanamide		3,3-dimethylbutanamide		methyl 3-methylbutanoate		methyl 3,3-dimethylbutanoate		
indole	carbonyl	N-pentyl	JWH-018	5.28			AB-001	28.97									
		N-5-fluoropentyl					5F-AB-001	4.98									
		methylcyclohexyl															
		4-fluorobenzyl															
	carboxamide	N-pentyl	<b>NNEI</b>	<b>0.74</b>				APICA	5.47			ADBICA	21.23				
		N-5-fluoropentyl	<b>5F-NNEI</b>	<b>0.52</b>				5F-APICA	5.81	5F-ABICA	7.19	<b>5F-ADBICA</b>	<b>0.27</b>	<b>MMB2201</b>	<b>0.43</b>		
		methylcyclohexyl													<b>MDMB-CHMICA</b>	<b>0.08</b>	
		4-fluorobenzyl	FDU-NNEI	2.18													
	carboxylate ester	N-pentyl				QUPIC	12.69										
		N-5-fluoropentyl	<b>NM2201</b>	<b>0.95</b>	<b>5F-QUPIC</b>	<b>0.02</b>											
		methylcyclohexyl				QUCHIC	0.14										
		4-fluorobenzyl	<b>FDU-PB-22</b>	<b>0.1</b>	<b>FUB-PB-22</b>	<b>0.07</b>											
indazole	carbonyl	N-pentyl	<b>THJ-018</b>	<b>0.79</b>													
		N-5-fluoropentyl															
		methylcyclohexyl															
		4-fluorobenzyl															
	carboxamide	N-pentyl	<b>NNEI indazole analog</b>	<b>0.92</b>				APINACA	25.75	AB-PINACA	46.77			AMB	1.6		
		N-5-fluoropentyl	<b>5F-NNEI indazole analog</b>	<b>0.3</b>				5F-APINACA	15.15	<b>5F-AB-PINACA</b>	<b>0.23</b>	<b>5F-ADB-PINACA</b>	<b>0.01</b>	<b>5F-AMB</b>	<b>0.18</b>	<b>5F-ADB</b>	<b>0.18</b>
		N-5-chloropentyl								5Cl-AB-PINACA	1.22						
		methylcyclohexyl								<b>AB-CHMINACA</b>	<b>0.07</b>				<b>MDMB-CHMINACA</b>	<b>0.06</b>	
		4-fluorobenzyl						<b>FUB-APINACA</b>	<b>0.04</b>					<b>FUB-AMB</b>	<b>0.25</b>	<b>MDMB-FUBINACA</b>	<b>0.03</b>
	carboxylate ester	N-pentyl	SDB-005	2.45													
		N-5-fluoropentyl	<b>5F-SDB-005</b>	<b>0.86</b>													
		methylcyclohexyl															
4-fluorobenzyl																	
2H-indazole	carboxamide	N-pentyl	NNEI 2H-indazole analog	7.78													

(R)-(+)-WIN55212-2 = 1

Table 6 RIC<sub>50</sub> values of the typical synthetic cannabinoids shown in Fig. 4, on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor

A	B	naphtyl		quinoliny		adamantyl		3-methylbutanamide		3,3-dimethylbutanamide		methyl 3-methylbutanoate		methyl 3,3-dimethylbutanoate		
indole	carbonyl	N-pentyl	JWH-018	62			AB-001	95								
		N-5-fluoropentyl					5F-AB-001	8.7								
		methylcyclohexyl														
		4-fluorobenzyl														
	carboxamide	N-pentyl	NNEI	73.3			APICA	19			ADBICA	7.6				
		N-5-fluoropentyl	5F-NNEI	18.4			5F-APICA	4.1	5F-ABICA	22.1	<b>5F-ADBICA</b>	<b>0.99</b>	MMB2201	3.24		
		methylcyclohexyl													<b>MDMB-CHMICA</b>	<b>0.86</b>
		4-fluorobenzyl	FDU-NNEI	67.2												
	carboxylate ester	N-pentyl	NM2201	2.25	QUPIC	31										
		N-5-fluoropentyl			<b>5F-QUPIC</b>	<b>0.55</b>										
		methylcyclohexyl			QUCHIC	4.35										
		4-fluorobenzyl	FDU-PB-22	4.53	<b>FUB-PB-22</b>	<b>0.93</b>										
indazole	carbonyl	N-pentyl	THJ-018	30.2												
		N-5-fluoropentyl														
		methylcyclohexyl														
		4-fluorobenzyl														
	carboxamide	N-pentyl	NNEI indazole analog	3.31			APINACA	45	AB-PINACA	36			AMB	7.76		
		N-5-fluoropentyl	5F-NNEI indazole analog	8.6			5F-APINACA	5.2	<b>5F-AB-PINACA</b>	<b>0.82</b>	<b>5F-ADB-PINACA</b>	<b>0.18</b>	<b>5F-AMB</b>	<b>0.59</b>	<b>5F-ADB</b>	<b>0.67</b>
		N-5-chloropentyl							5Cl-AB-PINACA	6.1						
		methylcyclohexyl							<b>AB-CHMINACA</b>	<b>0.64</b>					MDMB-CHMINACA	1.23
	carboxylate ester	4-fluorobenzyl					<b>FUB-APINACA</b>	<b>0.21</b>					<b>FUB-AMB</b>	<b>0.78</b>	<b>MDMB-FUBINACA</b>	<b>0.52</b>
		N-pentyl	SDB-005	6.78												
		N-5-fluoropentyl	5F-SDB-005	12.7												
		methylcyclohexyl														
2H-indazole	carboxamide	N-pentyl	NNEI 2H-indazole analog	140.8												
		4-fluorobenzyl														

(R)-(+)-WIN55212-2 = 1

分担研究課題:違法ドラッグ製品の分析法の開発,成分分析,分析標準品の調製

分担研究者:内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

—平成 26 年度入手危険ドラッグ製品中の新規流通危険ドラッグ成分の同定(1)

合成カンナビノイド 2*H*-indazole isomers 他—

研究要旨:昨今,いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる危険ドラッグ製品の流通が増加しており,これら危険ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問題となっている。我々は,危険ドラッグ製品の流通実態調査を継続的に行っており,これまでに 100 種類以上の化合物を危険ドラッグ成分として同定している。

本研究では,平成 26 年度に入手した危険ドラッグ 241 製品中から新規流通危険ドラッグ成分及びその関連化合物として 8 化合物を同定した。その内訳としては,4 つの合成カンナビノイド:FDU-PB-22 (1), FDU-NNEI (2), AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog (3), NNEI 2*H*-indazole analog (4), フェネチルアミン系化合物:*N*-OH-EDMA (7), カチノン系化合物:dimethoxy- $\alpha$ -PHP (8)を同定した。さらに,合成カンナビノイド関連化合物として,2-methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate (5)及び isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (6)を検出した。化合物 6 は,1-pentyl-1*H*-indazole と化合物 5 から NNEI indazole analog を合成する際の副生成物と考えられた。今回検出された 8 化合物のうち,2 化合物(FDU-PB-22 (1), dimethoxy- $\alpha$ -PHP (8))は,平成 26 年度に指定薬物として規制された。また,マイナー成分であるが,主成分である 1*H*-indazole 型の合成カンナビノイドの異性体として 2*H*-indazole 型の化合物:AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog (3), NNEI 2*H*-indazole analog (4) が新たに検出された。従って,今後も新しい骨格を有する危険ドラッグの流通が懸念されるため,継続的な実態調査を行い,危険ドラッグ製品の分析及び同定が必要と考えられる。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

河村 麻衣子

#### A. 研究目的

近年,いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる危険ドラッグ製品の流通が増加している。特に,平成 26 年 6 月に東京池袋で発生した危険ドラッグ吸引による危険運転死傷事故など,これら危険ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問題となっている。(なお,平成 26 年 7 月,違法ドラッグ,脱法ドラッ

グ等は,新呼称名として「危険ドラッグ」となった。)

我々は,危険ドラッグ製品の流通実態調査を継続的に行っており,これまでに 100 種類以上の化合物を危険ドラッグ成分として同定している [1-8]。厚生労働省では,これら流通の認められた化合物について,随時指定薬物として指定しており,平成 24 年度に施行された合成カンナビノイドの包括指定(759 化合物)に引き続き,平成 25 年 11 月からカチノン系化合物についても包括指定(474 化合物)が施行され,平成 27 年 2 月時点で,1454 化合物+1 植物が指定された。しかし,依然として新たな化合物が危険ドラッグ成分とし

て検出されることが危惧される。

本研究では、主に平成 26 年度入手した危険ドラッグ 241 製品について GC-MS, LC-MS, HR-MS および NMR 分析を行った。その結果、新規流通危険ドラッグ成分及びその関連化合物として同定した合成カンナビノイド 2*H*-indazole isomers 他 8 化合物について報告する。

## B. 研究方法

主に平成 26 年度にインターネットを介して入手した危険ドラッグ 241 製品について GC-MS, LC-MS 分析を行った。この内、未知の成分が検出された製品から各化合物を単離し、同定を行った。また、標準品があるものについては直接比較し、同定した。

### 1. 試料及び試薬

主に平成 26 年度にインターネットを介して購入した危険ドラッグ製品乾燥植物細片、粉末、液体またはシート状等を分析に供した。このうち、本報告書では、5 種類の製品(A-E)中の 8 化合物 (compounds 1-8) のデータについて記載した。製品 A-D は乾燥植物片、製品 E は粉末であった。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。FDU-PB-22 (1), FUB-PB-22, AB-CHMINACA, 5-fluoro-AMB, AM-2201 indazole analog (THJ-2201), NNEI indazole analog (MN-18), 4-methylbuphedrone, DL-4662, and 3,4-EDMA は Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI, USA) より、2-methylpropyl N-(naphthalen-1-yl) carbamate (5) 及び diphenidine は、Otava Stock Chemicals (Toronto, Canada) 及び Tocris Bioscience (Bristol, UK) より購入した。抽出溶液の膜ろ過には、Ultrafree-MC (0.45  $\mu$ m filter unit, Merck MILLIPORE 社製) を用いた。

### 2. MS 測定用試料の調製法

植物細片はマッシャーで粉末化して 10 mg、粉末製品は 1 mg、液体試料は 20  $\mu$ L を使用した。MeOH 1 mL を加えて超音波下 10 分間抽出を行

った後、さらに膜ろ過を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。また、試料は適宜希釈して用いた。

### 3. GC-MS 分析条件

装置: Agilent 社製 6890N GC 及び 5975 MSD, カラム: HP-1MS (30 m x 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25  $\mu$ m, Agilent 社製), キャリアーガス: He, 0.7 mL/min, 注入法: スプリットレス, 注入量: 1  $\mu$ L, 注入口温度: 220 $^{\circ}$ C, カラム温度: 80 $^{\circ}$ C (1 min hold) - 5 $^{\circ}$ C/min - 190 $^{\circ}$ C (15 min hold) - 10 $^{\circ}$ C/min - 310 $^{\circ}$ C (15 min hold), イオン化法: EI 法, トランスファーライン温度: 280 $^{\circ}$ C, scan range: *m/z* 40-550

### 4. LC-MS 分析条件

装置: [UPLC] Waters ACQUITY UPLC / [MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD), カラム: ACQUITY HSS T3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), 移動相 A: 0.1% ギ酸水溶液, 移動相 B: 0.1% ギ酸アセトニトリル, グラジエント条件: (1) A/B 65/35 (4-min hold)-35/65 to 25/75 (4-16 min)-10/90 (16-17 min, 6 min hold), (2) A/B 95/5-80/20 (20 min)-20/80 (30 min, 10 min hold); 測定波長: 210-450 nm, 流速: 0.3 mL/min, カラム温度: 40 $^{\circ}$ C, 注入量: 1  $\mu$ L, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) および質量検出器

\*合成カンナビノイドは条件(1), その他は条件(2)で測定を行った。

### 質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, Positive and negative mode, Desolvation gas flow: N<sub>2</sub> 650 L/h, Desolvation gas temp.: 350 $^{\circ}$ C, Cone voltage: 30 V, Capillary voltage: 2500 V, scan range: *m/z* 120-650

### 5. 高分解能 MS 分析

#### (1) DART-TOFMS

装置: 【イオン源】Direct Analysis in Real Time (DART) / 【質量分析計】AccuTOF JMS-T100

(JEOL 製)

DART 条件: Positive mode, gas flow: He 2.0 l/min, gas temp.: 250°C, needle voltage: 3200 V, electrode 1: 100 V, electrode 2: 250 V

TOF-MS 条件: Positive mode, ion guide: 500 V, reflectron voltage: 950 V, orifice 1 voltage: 15 V, orifice 2 voltage: 5 V, ring lens voltage: 5 V, orifice 1 temp.: 80°C, mass range:  $m/z$  100–1000  
質量校正: PEG600,

内部標準物質: diphenhydramine ( $C_{17}H_{21}NO$ ), verapamil ( $C_{27}H_{38}N_2O_4$ )

## (2) LC-Q-TOF-MS

装置: Acquity UPLC and Xevo QTOFMS (Waters, Milford, MA, USA), カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 column (150 mm × 2.1 mm i.d., particle size 1.8  $\mu$ m; Waters), 移動相 A: 5 mM ギ酸アンモニウム水溶液, pH 3.0), 移動相 B: 0.1 % ギ酸アセトニトリル, グラジエント条件: 87% A/13% B (0.5-min hold) to 50% A/50% B (0.5–10 min), and up to 10% A/90% B (10–15 min, 5 min hold). 測定波長: 210–400 nm, 流速: 0.4 mL/min, カラム温度: 50°C, 注入量: 1  $\mu$ L, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) および質量検出器

### 質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, Positive and negative mode; Ion source temperature, 120°C; desolvation gas, nitrogen at a flow rate of 800 L/h at 400°C; capillary and cone voltages, 3000 and 30 V, respectively; collision energy, 27 V; mass spectral range,  $m/z$  50–1000. Leucine enkephalin ( $m/z$  278.1141 and 508.20783 ([M+H]<sup>+</sup>): a substance for lock mass ions during the measurements.

## 6. NMR 測定

NMR 装置: JEOL 製 ECA-600 または ECA800

測定核種:  $^1H$ ,  $^{13}C$ , 測定溶媒: chloroform- $d_3$  (99.96%), methanol- $d_4$  (99.96%), methanol- $d_3$  (99%), pyridine- $d_5$  (99.96%) and dimethyl sulfoxide (DMSO)- $d_6$  (99.96%) (ISOTEC 社製).

各種 NMR ( $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC), heteronuclear multiple-bond correlation (HMBC),  $^{15}N$ -HMBC, HH correlation spectroscopy (HH-COSY), nuclear Overhauser effect (NOE), and incredible natural abundance double-quantum transfer experiment (INADEQUATE)) 測定を行った。

## 7. Recycle HPLC 分析条件

装置: リサイクル分取 HPLC 日本分析工業製 LC-9201, 検出: UV 検出器および RI 検出器, カラム 1: JALGEL-GS310, 移動相: 0.5% triethylamine (TEA) in MeOH, 流速: 5 mL/min  
カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in  $CHCl_3$ , 流速: 3.5 mL/min

## 8. 分取 HPLC 分析条件

装置: Isorela One (Biotage, Stockholm, Sweden), 検出: UV 検出器, カラム: SNAP KP-sil column (particle size: 50  $\mu$ m), SNAP Ultra column (particle size: 25  $\mu$ m) 及び SNAP KP-C18-HS column (particle size: 50  $\mu$ m) (Biotage).

## C. 研究結果・考察

分析を行った危険ドラッグ製品の内, 未知の成分が検出された製品から新規流通化合物として 8 化合物を同定した (Fig. 1a). このうち, 6 化合物 (2–4, 6–8) を単離し, NMR 及び HR-MS により同定した. また, 2 化合物 (1, 5) については, 分析用標準品との直接比較により同定した. 今回同定した化合物, 既知検出化合物及び関連化合物の構造は Fig. 1a–1c に示し, 危険ドラッグ製品 (A–E) の MeOH 抽出試料の GC-MS, LC-MS データ及び各化合物の 2 次元 NMR データを Fig. 2–11 に示し, 各化合物の NMR スペクトルデータを Table 1–7 に示した.

### 1. 未知危険ドラッグ成分 (2–4, 6–8) の単離

#### 1.1. 化合物 2 の単離

植物片試料 (製品 B, 3 g) に  $CHCl_3$  (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 Silica gel カラム (SNAP KP-sil, 25 g; Biotage) に付し、展開溶媒 hexane/ethyl acetate (100:0–75:25) (stepwise) で分離後、得られた画分を ODS カラム (SNAP KP-C18-HS, 12 g; Biotage) に付し、展開溶媒 water/methanol (30:70–0:100) (stepwise) で分離を行った。さらに、ethyl acetate/hexane 混合溶液を用いて再結晶を行い、淡黄色固体として化合物 2 (28 mg) を得た。

### 1.2. 化合物 3 の単離

植物片試料 (製品 C, 2.8 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 Silica gel カラム (SNAP KP-sil, 50 g; Biotage) に付し、展開溶媒 hexane/ethyl acetate (50:50) で分離後、得られた画分を ODS カラム (SNAP KP-C18-HS, 12 g; Biotage) に付し、展開溶媒 water/methanol (35:65) で分離を行い、白色固体として化合物 3 (8 mg) を得た。

### 1.3. 化合物 4 及び 6 の単離

植物片試料 (製品 D, 5.6 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、Silica gel カラム (SNAP KP-sil, 25 g; Biotage) に付し、展開溶媒 hexane/ethyl acetate (87:13–0:100) (stepwise) で分離し、Fr. 1 及び Fr. 2 を得た。さらに、Fr. 1 を silica gel カラム (SNAP KP-sil, 50 g; Biotage) に付し、展開溶媒 hexane/ethyl acetate (90:10) で分離を行い、白色固体として化合物 4 (5 mg) を得た。Fr. 2 は、 $\text{CHCl}_3$  に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相:  $\text{CHCl}_3$ ) に付し、白色固体として化合物 6 (1 mg) を得た。

### 1.4. 化合物 7 及び 8 の単離

試料 (製品 E, 粉末, 600 mg) を、2.5% TEA hexane/ethyl acetate (50:50) に溶解させ、silica gel カラム (SNAP KP-sil, 50 g; Biotage) に付し、展開溶媒 2.5% TEA in hexane/2.5% TEA in ethyl

acetate (90:10–0:100) (stepwise) で分離し、それぞれ無色オイルとして、化合物 7 (73 mg) 及び化合物 8 (302 mg) を得た。

## 2. 未知危険ドラッグ成分の同定

### 2.1. 未知危険ドラッグ成分 (1) の同定

危険ドラッグ製品 A 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. 2 に示した。両分析の結果、既知ピークとして、diphenidine (Fig. 1b) が検出され、さらに未知ピーク 1 が検出された (Fig. 2a,b,e)。ピーク 1 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、carboxyester 型の合成カンナビノイド FDU-PB-22 と同定した (Figs. 1a, 2c, f and 2d, g)。FDU-PB-22 (1) は、日本での新規流通化合物であった。また、本化合物は平成 26 年 8 月に指定薬物として規制された。

### 2.2. 未知危険ドラッグ成分 (2) の同定

危険ドラッグ製品 B 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. 3 に示した。両分析の結果、既知化合物として合成カンナビノイド FUB-PB-22、その合成成分 8-quinolinol 及びカチノン系化合物 4-methylbuphedrone が検出される共に、1つの未知ピーク (2) が検出された (Figs. 1b, 3a, b, d, f)。未知ピーク 2 は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、 $m/z$   $m/z$  109, 252, 394 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  395 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 3g, 3c,e)。LC-Q-TOF-MS による化合物 2 の HR-MS 分析では、 $m/z$  395.1565 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (calcd. 395.1560) であった。

次に、NMR 分析により化合物 2 の構造解析を行った (Fig. 4, Table 1)。 $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, HH-COSY, HMQC, HMBC,  $^{15}\text{N}$ -HMBC, 1D-NOE スペクトルから、化合物 2 は、2つ部分構造: 1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole (positions-1' to 7'a and positions-1'' to 7'') 及び *N*-(naphthalen-1-yl)-

carboxamide (position-1 and positions-1''' to 8'''a)を有することが示唆された (Fig. 4a, b). しかし, この2つの部分構造間のHMBC相関が観測されなかったことから, さらに deuterium isotope shift を測定した (Fig. 4c). その結果, NH amide proton による C-3' の deuterium shift (0.024 ppm) がら, 1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole の C-3'位は carboxamide (1-CONH) の C-1 位と結合していると考えられた. さらに, 2次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から, 化合物 2 は 1-(4-fluorobenzyl)-*N*-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide と同定した (Fig. 1a). 化合物 2 は新規化合物であった. 本化合物は FDU-PB-22 (1)と NNEI の部分構造を有していたため [1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indolyl]carbonyl moiety 及び (naphthalen-1-yl)amino moiety], 化合物 2 を FDU-NNEI と命名した (Fig. 1a-c). 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 [1] に記載している.

### 2.3. 未知危険ドラッグ成分(3)の同定

危険ドラッグ製品 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. 5 に示した. 両分析の結果, 既知化合物として 5 つの合成カンナビノイド (AB-CHMINACA, 5-fluoro-AMB, FUB-PB-22, AM-2201 indazole analog, NNEI indazole analog), カチノン系化合物 DL-4662, さらに, 8-quinolinol が検出されると共に, 1 つの未知ピーク (3) が検出された (Fig. 5a, b, e). 未知ピーク 3 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, それぞれ,  $m/z$  356 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  357 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 5c, 5f). LC-Q-TOF-MS による化合物 3 の HR-MS 分析では,  $m/z$  357.2282 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{20}H_{29}N_4O_2$  (calcd. 357.2291) であった. 従って, 化合物 3 の推定組成式 ( $C_{20}H_{28}N_4O_2$ : 356) は, AB-CHMINACA と同じであった (Fig. 1b). しかし, LC-MS, GC-MS スペクトル及び各保持時間は

異なっていた (Fig. 5c, d, f, g).

次に, NMR 分析により化合物 3 の構造解析を行った.  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR, HH-COSY, HMQC, HMBC,  $^{15}N$ -HMBC and 1D-NOE スペクトルから, 化合物 3 は, 2 つ部分構造: *N*-cyclohexylmethyl-indazole 及び *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-carboxamide moieties を有することが示唆された (Fig. 6a, b). さらに, 2D-INADEQUATE 相関から, cyclohexylmethyl-indazole の C-3'位は carboxamide の C-1'''位と結合していることが示された (Fig. 6a). しかし, 化合物 3 の  $^{13}C$ -NMR chemical shift [C-3' ( $\delta_c$  129.1), C-7' ( $\delta_c$  117.4) and C-7'a ( $\delta_c$  146.4)] は, AB-CHMINACA の値 [C-3' ( $\delta_c$  136.4), C-7' ( $\delta_c$  110.6) and C-7'a ( $\delta_c$  141.2)] と異なっていた (Table 2). 次に, 化合物 3 と 1*H*-indazole 誘導体の  $^{15}N$ -NMR chemical shift を比較した (Table 3). 化合物 3 の indazole 部分の  $^{15}N$  chemical shift [*N*-1' ( $\delta_N$  -85.5) and *N*-2' ( $\delta_N$  -153.9)] は, 1-methyl-1*H*-indazole の 1*H*-indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -202.8) and *N*-2' ( $\delta_N$  -56.6)] 及び AB-CHMINACA の 1*H*-indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -191.4) and *N*-2' ( $\delta_N$  -62.8)] と異なっていた (Table 3, Fig. 1c). 一方, 2-methyl-2*H*-indazole の indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -91.2) and *N*-2' ( $\delta_N$  -161.0)] と化合物 3 の indazole 部分の  $^{15}N$  chemical shift は類似していた (Table 3, Fig. 1c) [9]. 従って, 化合物 3 の構造は, AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog [*N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-2-(cyclohexylmethyl)-2*H*-indazole-3-carboxamide] と同定した (Fig. 1a). ニトロ化合物の互変異性化 (tautomerism) は多く報告されており, indazole の場合, 一般的に 1*H*-tautomer の方が安定であるが, 置換基によって 2*H*-tautomer の方が安定な場合も報告されている [9]. 従って, マイナー成分である化合物 3 (AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog) は, AB-CHMINACA (1*H*-indazole) の互変異性化により生成されたものと考えられた. 我々

の知る限り、危険ドラッグ成分として、合成カンナビノイドの 2*H*-indazole 体を初めて同定した。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 [1] に記載している。

#### 2.4. 未知危険ドラッグ成分(4-6)の同定

危険ドラッグ製品 D 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. 7 に示した。両分析の結果、既知化合物として合成カンナビノイド NNEI indazole analog が検出されると共に、3 つの未知ピーク(4-6)が検出された(Figs. 7a, b, i and 1b)。未知ピーク 4 は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、*m/z* 357 ( $[M]^+$ ) 及び *m/z* 358 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された(Fig. 7c, d)。LC-Q-TOF-MS による化合物 4 の HR-MS 分析では、*m/z* 358.1916 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{23}H_{24}N_3O$  (calcd. 358.1919) であった。従って、化合物 4 の推定組成式 ( $C_{23}H_{23}N_3O$ : 357) は、NNEI indazole analog と同じであった (Fig. 1b)。しかし、LC-MS, GC-MS スペクトル及び各保持時間は異なっていた(Fig. 7d, e, j, k)。

次に、NMR 分析により化合物 4 の構造解析を行った。 $^1H$  and  $^{13}C$  NMR, HH-COSY, HMQC, HMBC,  $^{15}N$ -HMBC and 1D-NOE スペクトルから、化合物 4 は、2 つ部分構造: *N*-pentyl-indazole 及び *N*-(naphthalen-1-yl)carboxamide を有することが示唆された(Fig. 8a, b)。しかし、この 2 つの部分構造間の HMBC 相関が観測されなかった。しかし、化合物 4 の  $^{13}C$ -NMR chemical shift [C-3' ( $\delta_c$  127.1), C-7' ( $\delta_c$  119.0) and C-7'a ( $\delta_c$  147.3)] は、NNEI indazole analog の値[C-3' ( $\delta_c$  137.3), C-7' ( $\delta_c$  109.4) and C-7'a ( $\delta_c$  141.1)] と異なっていた (Table 4)。次に、化合物 4 と 1*H*-indazole 誘導体の  $^{15}N$ -NMR chemical shift を比較した(Table 3)。化合物 4 の indazole 部分の  $^{15}N$  chemical shift [*N*-1' ( $\delta_N$  -82.7) and *N*-2' ( $\delta_N$  -147.4)] は、1-methyl-1*H*-indazole の 1*H*-indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -202.8) and *N*-2' ( $\delta_N$  -56.6)] 及び NNEI indazole analog の 1*H*-

indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -187.8) and *N*-2' ( $\delta_N$  -62.0)] と異なっていた(Table 3, Fig. 1b, 1c)。一方、2-methyl-2*H*-indazole の indazole 部分 [*N*-1' ( $\delta_N$  -91.2) and *N*-2' ( $\delta_N$  -161.0)] と化合物 4 の indazole 部分の  $^{15}N$  chemical shift は類似していた (Table 3, Fig. 1c) [9]。さらに deuterium isotope shift を測定した (Fig. 8c)。その結果、NH amide proton による C-3' の deuterium shift (0.029 ppm) がら、2*H*-indazole の C-3'位は carboxamide (1-CONH) の C-1 位と結合していると考えられた。従って、化合物 4 の構造は、NNEI 2*H*-indazole analog [*N*-(naphthalen-1-yl)-2-pentyl-2*H*-indazole-3-carboxamide] と同定した (Fig. 1a)。未知ピーク 5 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、2-methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate と同定した (Fig. 7f, l; 7g, m)。本化合物 (5) については、カンナビノイド様作用や関連化合物としての報告はない。

未知ピーク 6 は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、*m/z* *m/z* 288 ( $[M]^+$ ) 及び *m/z* 289 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 7h, n)。LC-Q-TOF-MS による化合物 6 の HR-MS 分析では、*m/z* 289.1906 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{17}H_{25}N_2O_2$  (calcd. 289.1916) であった。次に、NMR 分析により化合物 6 の構造解析を行った。1 次元、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 6 は、isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate と同定した (Fig. 1a, 8d, e, Table 3, 5)。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 [1] に記載している。また、本化合物 6 は新規化合物であった。

以上のように、製品 D から、2 つの主成分: NNEI indazole analog, 2-methylpropyl *N*-(naphthalene-1-yl) carbamate (5) 及び 3 つのマイナー成分: isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (6), NNEI 2*H*-indazole analog (4), 1-pentyl-1*H*-indazole (GC-MS データより推定, data

not shown) が検出された。これらマイナー成分に基づいて、主成分である NNEI indazole analog の合成経路を推定した (Fig. 9)。化合物 5 は 1-pentyl-1*H*-indazole と反応し、主成分 NNEI indazole analog (path a) 及びマイナー成分 6 (path b) が生成されると考えられた。さらに、出発原料または反応生成物の 1*H*- 及び 2*H*-indazole の互変異性化によりマイナー成分として 2*H*-indazole product (4) が生成されると推測された。

#### 2.5. 未知危険ドラッグ成分 (7, 8) の同定

危険ドラッグ製品 (E) の GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、2 つの未知危険ドラッグ成分 (7, 8) が検出された (Fig. 10a, b, e)。LC-Q-TOF-MS による化合物 7 の HR-MS 分析では、 $m/z$  224.1280 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{12}H_{18}NO_3$  (calcd. 224.1287) であった。次に、NMR 分析により化合物 7 の構造解析を行った。1 次元、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 7 は、*N*-hydroxy-3,4-ethylenedioxy-*N*-methylamphetamine (*N*-OH-EDMA) と同定した。(Fig. 1a, 11a, Table 6)。また、Noggle et al. [10] は *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (*N*-OH-MDA), an analog of *N*-OH-EDMA (7) が GC-MS 分析などの高温条件下において不安定であり、*N*-OH-MDA (Fig. 1c) は分解され MDA (Fig. 1c) が検出されることを報告している [10]。ピーク 7 (*N*-OH-EDMA) の場合についても、GC-MS 分析では該当するピークは観測されなかった (Fig. 10e)。しかし、ピーク 7 (*N*-OH-EDMA) の分解物 3,4-ethylenedioxy-*N*-methylamphetamine (3,4-EDMA, Fig. 1b) と考えられるピークが検出され (Fig. 10g)、標準品との直接比較で 3,4-EDMA と同定した (Fig. 10e, f)。*N*-OH-EDMA (7) の薬理的報告はないが、3,4-EDMA は、ラット脳のモノアミン(セロトニン、ドパミン)遊離による興奮作用が報告されている [11]。また、本化合物は新規化合物であった。

LC-Q-TOF-MS による化合物 8 の HR-MS 分析

では、 $m/z$  306.2072 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{18}H_{28}NO_3$  (calcd. 306.2069) であった。次に、NMR 分析により化合物 8 の構造解析を行った。1 次元、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 8 は、カチノン系化合物 dimethoxy- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophenone (dimethoxy- $\alpha$ -PHP) と同定した。(Fig. 1a, 10d, 10h, 11b, Table 7)。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 [1] に記載している。本化合物は日本での新規流通化合物であった。また、本化合物は平成 26 年 11 月に指定薬物として規制された。

#### D. 結論

本研究では、平成 26 年度に入手した危険ドラッグ 241 製品中から新規流通危険ドラッグ成分及びその関連化合物として 8 化合物を同定した。その内訳としては、4 つの合成カンナビノイド: FDU-PB-22 (1), FDU-NNEI (2), AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog (3), NNEI 2*H*-indazole analog (4), フェネチルアミン系化合物: *N*-OH-EDMA (7), カチノン系化合物: dimethoxy- $\alpha$ -PHP (8) を同定した。さらに、合成カンナビノイド関連化合物として、2-methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate (5) 及び isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (6) を検出した。化合物 6 は、1-pentyl-1*H*-indazole と化合物 5 から NNEI indazole analog を合成する際の副生成物と考えられた。今回検出された 8 化合物のうち、2 化合物 (FDU-PB-22 (1), dimethoxy- $\alpha$ -PHP (8)) は、平成 26 年度に指定薬物として規制された。また、マイナー成分であるが、主成分である 1*H*-indazole 型の合成カンナビノイドの異性体として 2*H*-indazole 型の化合物: AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog (3), NNEI 2*H*-indazole analog (4) が新たに検出された。従って、今後も新しい骨格を有する危険ドラッグの流通が懸念される。故に、本研究結果は、既知および新規危険ドラッグを判断する際の有用な科学的データであると考えられる。