

なお、本報告では、平成 26 年度に入手した危険ドラッグ製品から検出された成分のうち、合成カンナビノイド 2*H*-indazole isomers 等について記載しているが、その他の平成 26 年度新規流通危険ドラッグ成分の同定については、本報告書で別途報告している [12,13].

#### E. 参考文献

1. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y (2013) Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012. *Forensic Toxicol* 31:44-53
2. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y (2014) Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. *Drug Test Anal* 6:832-839
3. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2014) Identification of two new-type designer drugs, a piperazine derivative MT-45 (I-C6) and a synthetic peptide Noopept (GVS-111), with a synthetic cannabinoid A-834735, a cathinone derivative 4-methoxy- $\alpha$ -PVP and a phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. *Forensic Toxicol*. *Forensic Toxicol* 32:9-18
4. Uchiyama N, Shimokawa Y, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2014) Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25*H*-NBOMe, 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25*B*-NBOMe, and 2*C*-*N*-NBOMe, identified in illegal products. *Forensic Toxicol* 32:105-117
5. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Shimokawa Y, Kikura-Hanajiri R, Aritake K, Urade Y, Goda Y (2014) Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog,  $\alpha$ -PHPP and  $\alpha$ -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. *Forensic Sci Int* 243:1-13
6. 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
7. 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* 31:223-240
8. Uchiyama N, Shimokawa Y, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T (2014) Chemical analysis of a benzofuran derivative, 2-(2-ethylaminopropyl)benzofuran (2-EAPB), eight synthetic cannabinoids, five cathinone derivatives and five other designer drugs newly detected in illegal products. *Forensic Toxicol* 32:266-281
9. Elguero J, Silva AMS, Tomé AC (2011) Five membered heterocycles: 1,2-azoles. Part 1. pyrazoles. In: Alvarez-Builla J, Vaquero JJ, Barluenga J (eds), *Modern heterocyclic chemistry: Vol. 2*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, pp 635-725
10. Noggle FT Jr, Clark CR, Valaer AK, DeRuiter J (1988) Liquid chromatographic and mass spectral analysis of *N*-substituted analogues

of 3,4-methylenedioxyamphetamine. J  
Chromatogr Sci, 26:410–417

11. McKenna DJ, Guan X-M, Shulgin AT (1991)  
3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDA)  
analogues exhibit differential effects on  
synaptosomal release of 3H-dopamine and  
3H-5-hydroxytryptamine. Pharmacol  
Biochem Behav 38:505–512
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「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  
(2)」(内山奈穂子)
13. 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「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(3)」  
(内山奈穂子)

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表  
学会発表

1. 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠  
理, 合田幸広, 袴塚高志 2014 年度危険  
ドラッグ製品流通実態調査により検出され  
た新規流通成分の同定 日本薬学会第

135 年会 (2015.3, 神戸)発表予定

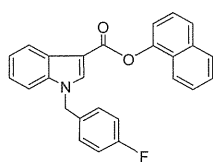
2. Uchiyama N., Shimokawa Y., Aritake K.,  
Kikura-Hanajiri R., Hakamatsuka T., Urade  
Y. Six newly-distributed synthetic  
cannabinoids, including FDU-NNEI, in  
illegal products and their effects on  
locomotor activity in mice. TIAFT2014(ア  
ルゼンチン 2014.11)

論文発表

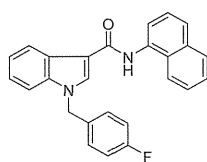
1. Uchiyama N., Shimokawa Y., Kikura-  
Hanajiri R., Demizu Y., Goda Y.,  
Hakamatsuka T. A synthetic cannabinoid  
FDU-NNEI, two 2H-indazole isomers of  
synthetic cannabinoids AB-CHMINACA and  
NNEI indazole analog (MN-18), a  
phenethylamine derivative N-OH-EDMA, and  
a cathinone derivative dimethoxy- $\alpha$ -PHP,  
newly identified in illegal products Forensic  
Toxicol. (2015) online available, DOI  
10.1007/s11419-015-0268-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

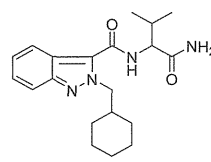
(a)



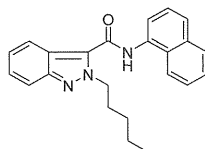
FDU-PB-22 (1)  
 $C_{26}H_{18}FN_2O_2$ : 395



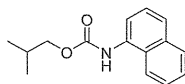
FDU-NNEI (2)  
[1-(4-Fluorobenzyl)-*N*-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide]  
 $C_{26}H_{18}FN_2O$ : 394



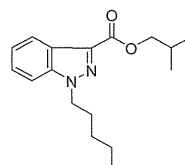
AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog (3)  
[*N*-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-2-(cyclohexylmethyl)-2*H*-indazole-3-carboxamide]  
 $C_{20}H_{28}N_4O_2$ : 356



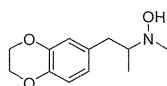
NNEI 2*H*-indazole analog (4)  
[*N*-(naphthalen-1-yl)-2-pentyl-2*H*-indazole-3-carboxamide]  
 $C_{23}H_{23}N_3O$ : 357



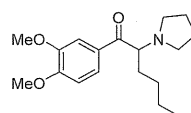
2-Methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate (5)  
 $C_{15}H_{17}NO_2$ : 243



Isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (6)  
 $C_{17}H_{24}N_2O_2$ : 288

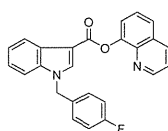


*N*-OH-EDMA (7)  
[*N*-Hydroxy-3,4-ethylenedioxy-*N*-methylamphetamine]  
 $C_{12}H_{17}NO_3$ : 223

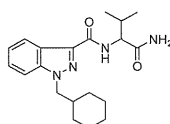


Dimethoxy- $\alpha$ -PHP (8)  
[Dimethoxy- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophenone]  
 $C_{18}H_{27}NO_3$ : 305

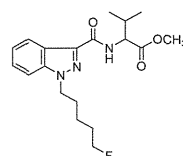
(b)



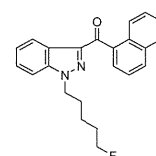
FUB-PB-22  
 $C_{25}H_{17}FN_2O_2$ : 396



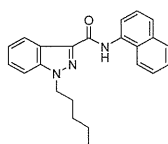
AB-CHMINACA  
 $C_{20}H_{28}N_4O_2$ : 356



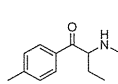
5-Fluoro-AMB  
 $C_{19}H_{26}FN_3O_3$ : 363



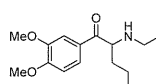
AM-2201 indazole analog (THJ-2201)  
 $C_{23}H_{21}FN_2O$ : 360



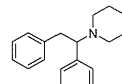
NNEI indazole analog (MN-18)



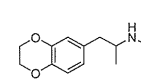
4-Methylbuphedrone



DL-4662  
 $C_{15}H_{23}NO_3$ : 265

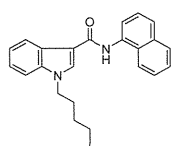


Diphenidine  
 $C_{19}H_{23}N$ : 265



3,4-EDMA

(c)



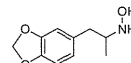
NNEI



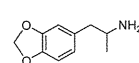
1-Methyl-1*H*-indazole



2-Methyl-2*H*-indazole

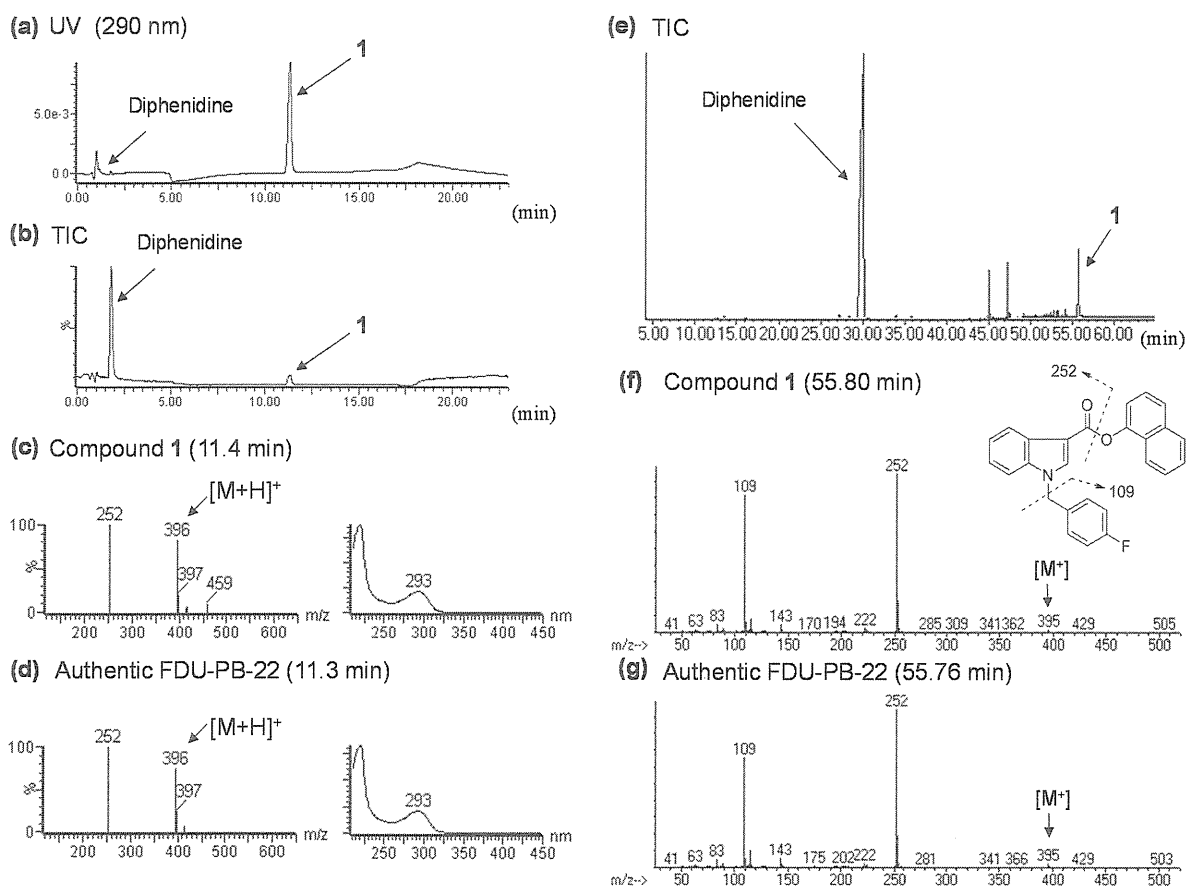


*N*-OH-MDA

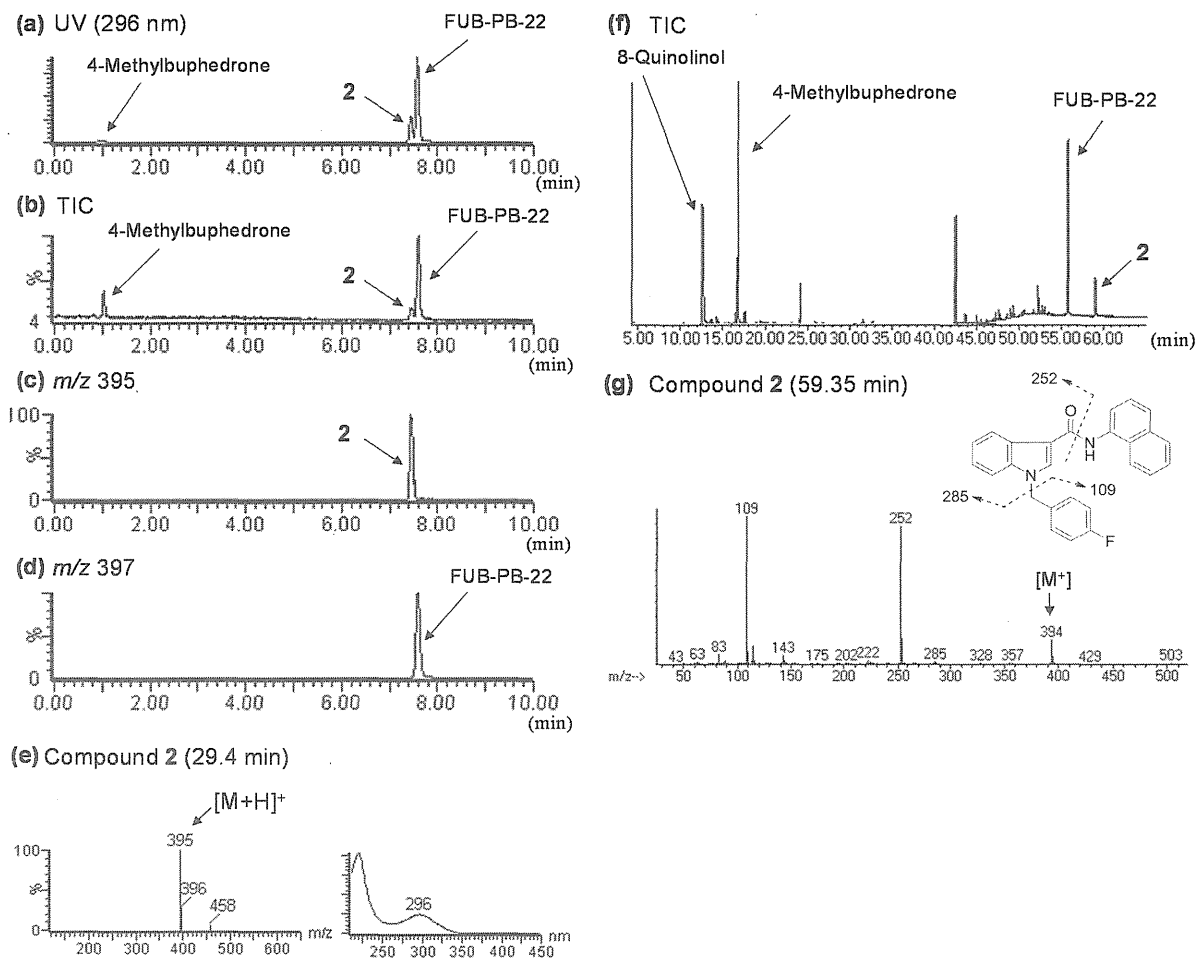


MDA

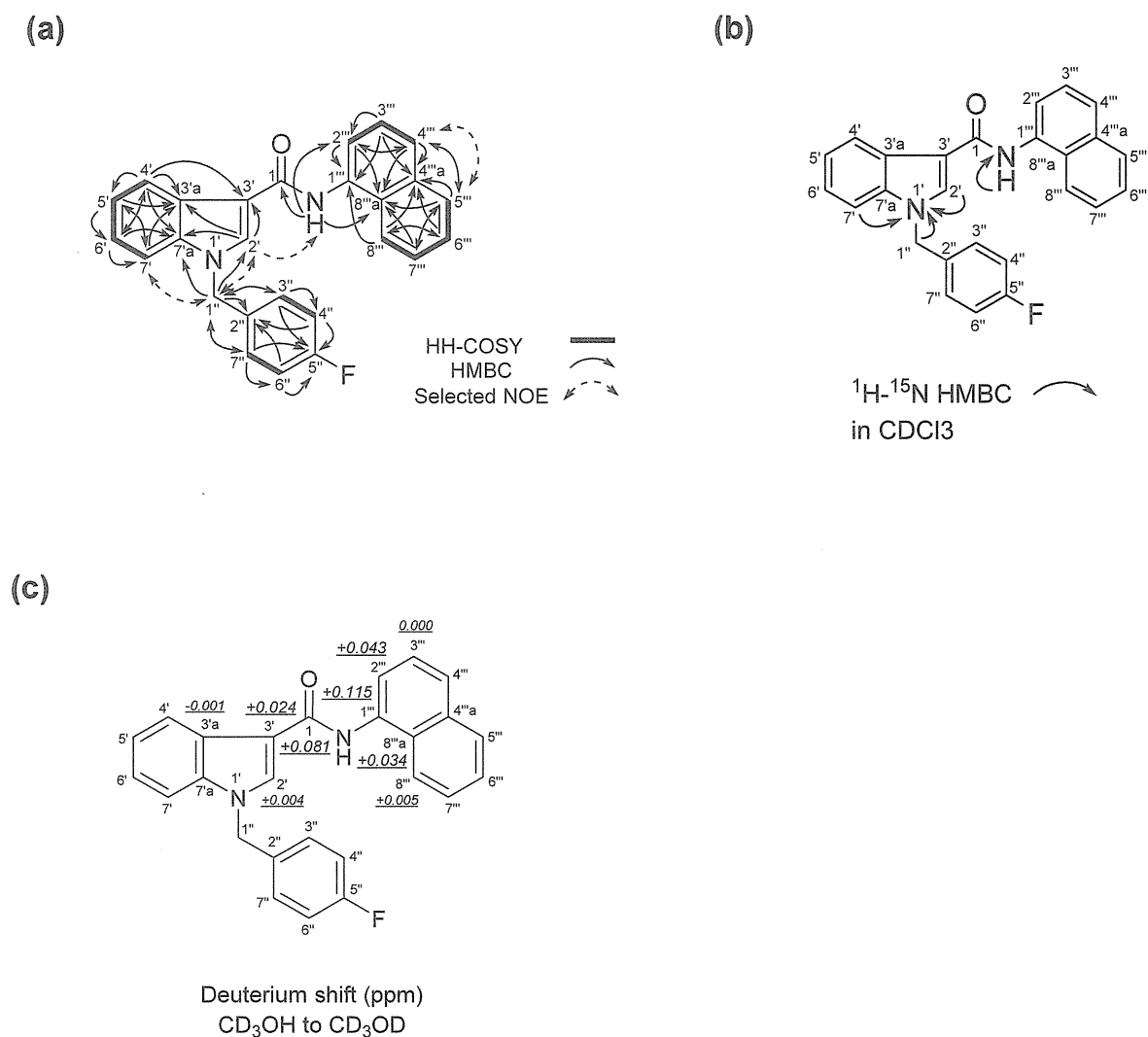
**Fig. 1.** Structures of the newly detected compounds (1–8, a), detected but known compounds (b) and related compounds (c)



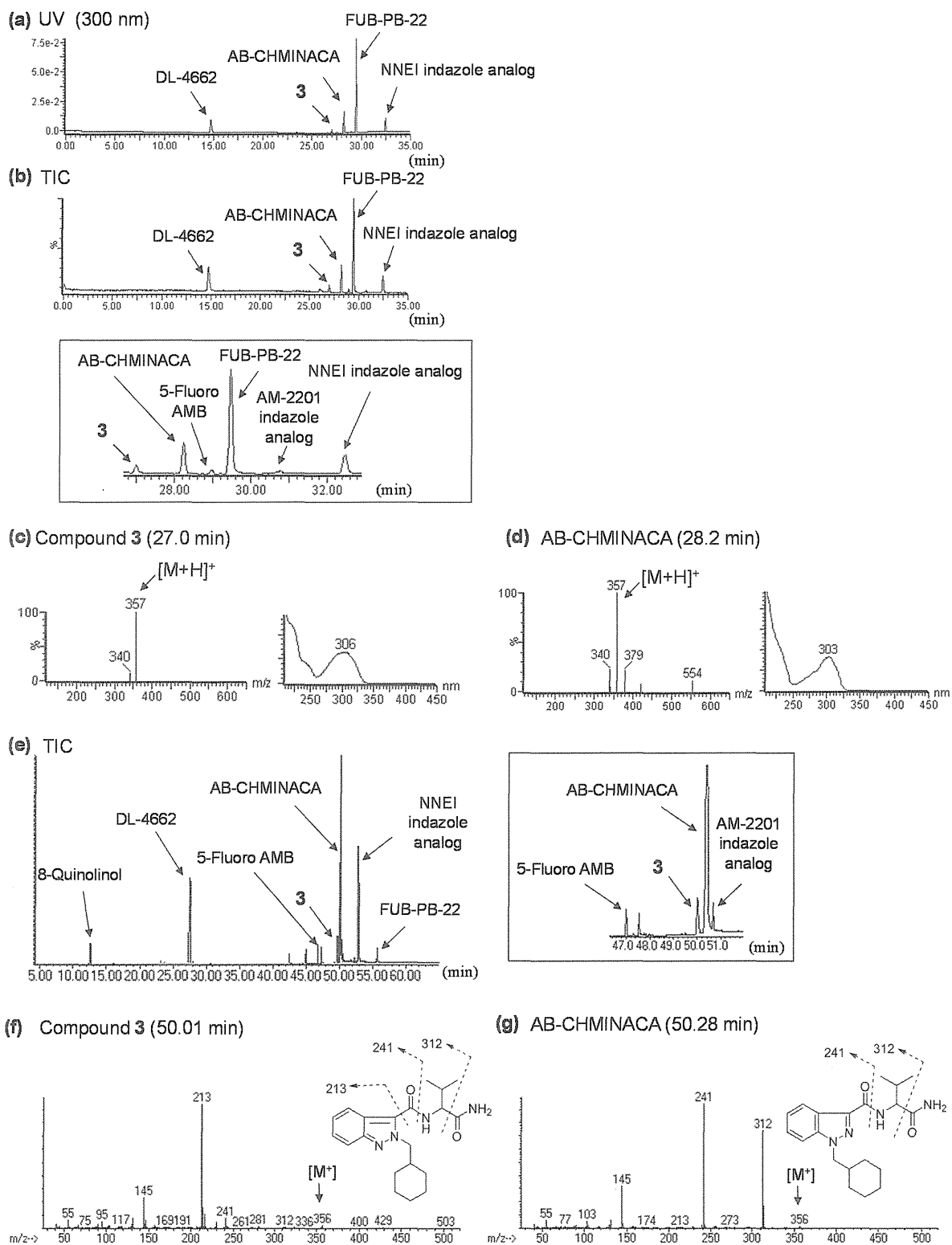
**Fig. 2.** Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analyses of product A. The liquid chromatography-ultraviolet-photodiode array (LC-UV-PDA) chromatogram (a), total ion chromatogram (TIC) (b), and electrospray ionization (ESI) mass and ultraviolet (UV) spectra of peaks 1 (c) and the authentic FDU-PB-22 (d) are shown. TIC (e), electron ionization (EI) mass spectra of peaks 1 (f) and the authentic FDU-PB-22 (g) obtained by GC-MS are also shown



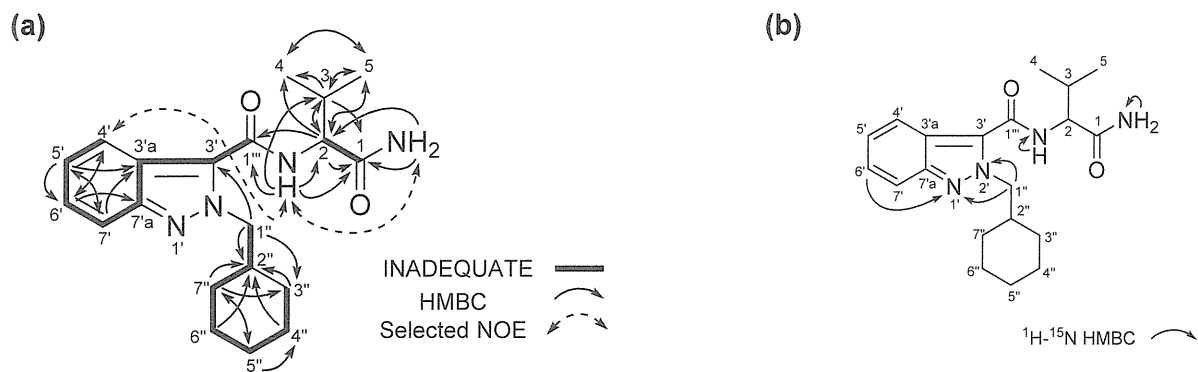
**Fig. 3.** LC-MS and GC-MS analyses of product B. LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b), extracted-ion chromatograms at  $m/z$  395 (c) and 397 (d), and ESI mass and UV spectra of peak 2 (e) are shown. TIC (f) and EI mass spectrum of peak 2 (g) obtained by GC-MS are also presented



**Fig. 4.** Results of HH-correlation spectroscopy (HH-COSY), heteronuclear multiple-bond correlation (HMBC), selected nuclear Overhauser effect (NOE) correlations (a),  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC correlations (b) and deuterium-induced isotope shift of NH protons for the  $^{13}\text{C}$ -nuclear magnetic resonance (NMR) signals of compound 2 (FDU-NNEI) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (c)



**Fig. 5.** LC-MS and GC-MS analyses of product C. The LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b), and ESI mass and UV spectra of peak 3 (c) and the authentic AB-CHMINACA (d) are shown. TIC (e), and EI mass spectra of peaks 3 (f) and the authentic AB-CHMINACA (g) obtained by the GC-MS analysis are also shown



**Fig. 6.** Results of incredible natural abundance double-quantum transfer experiment (INADEQUATE), HMBC, selected NOE correlations (a) and  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  HMBC correlations (b) for compound 3 (AB-CHMINACA 2*H*-indazole analog)



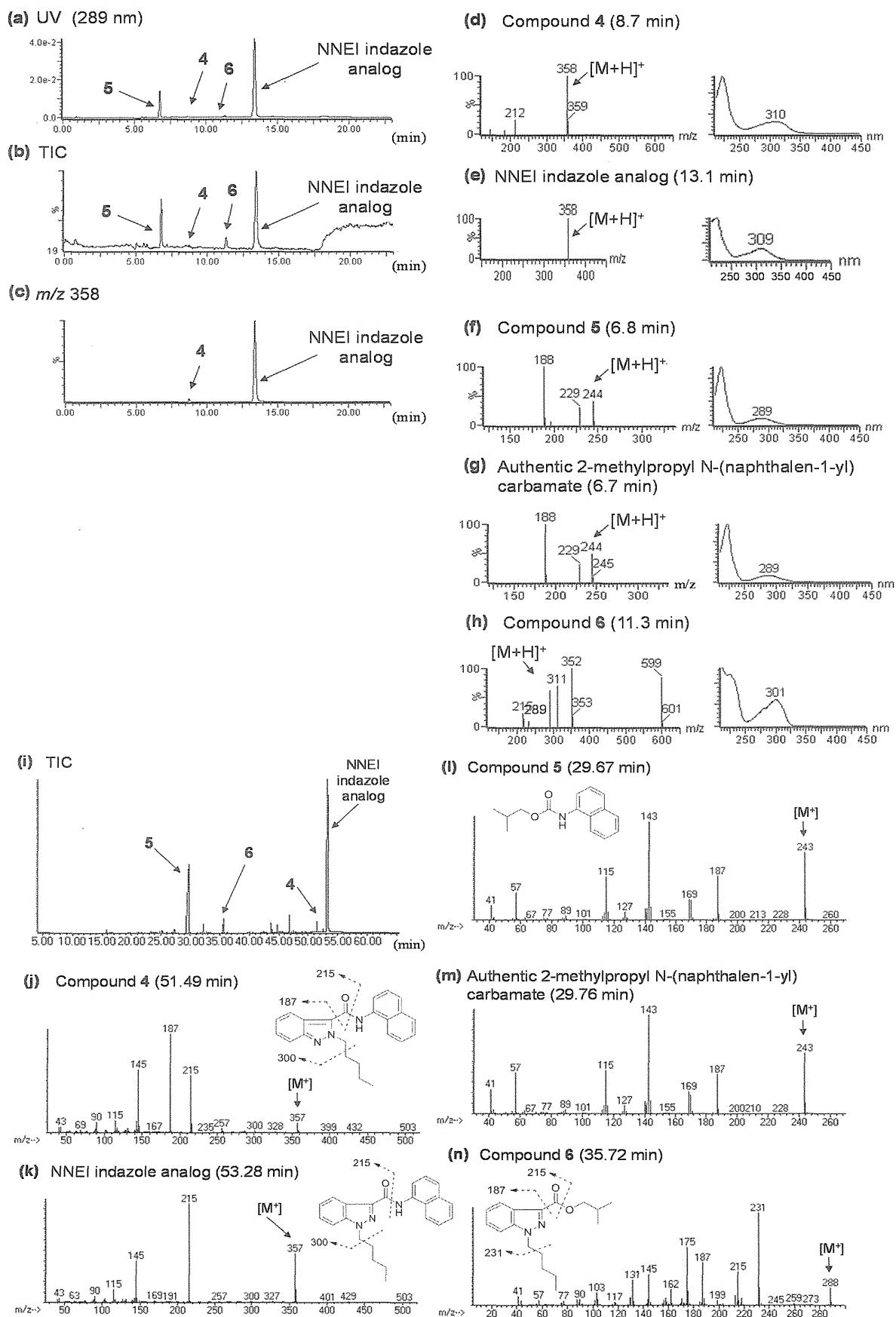
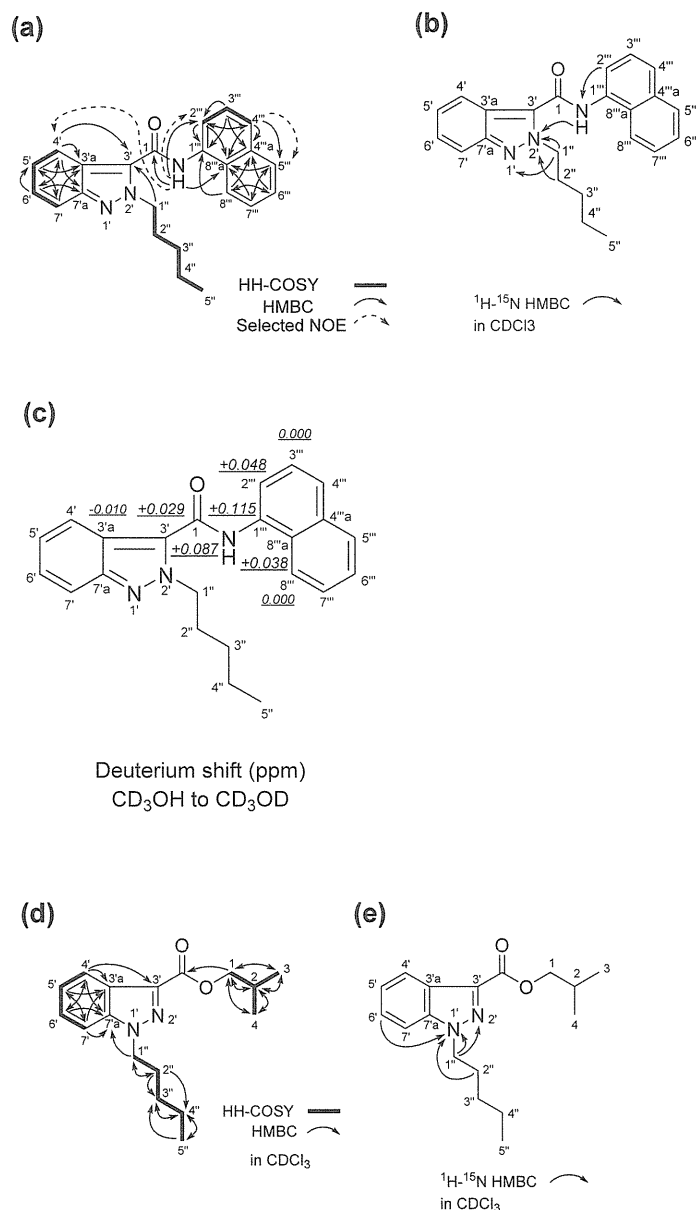
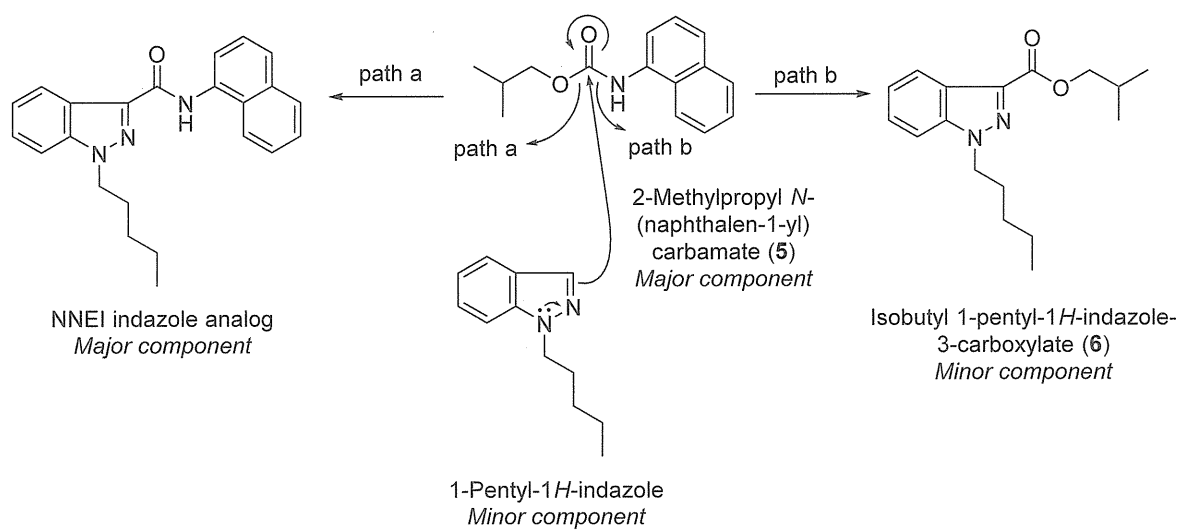


Fig. 7

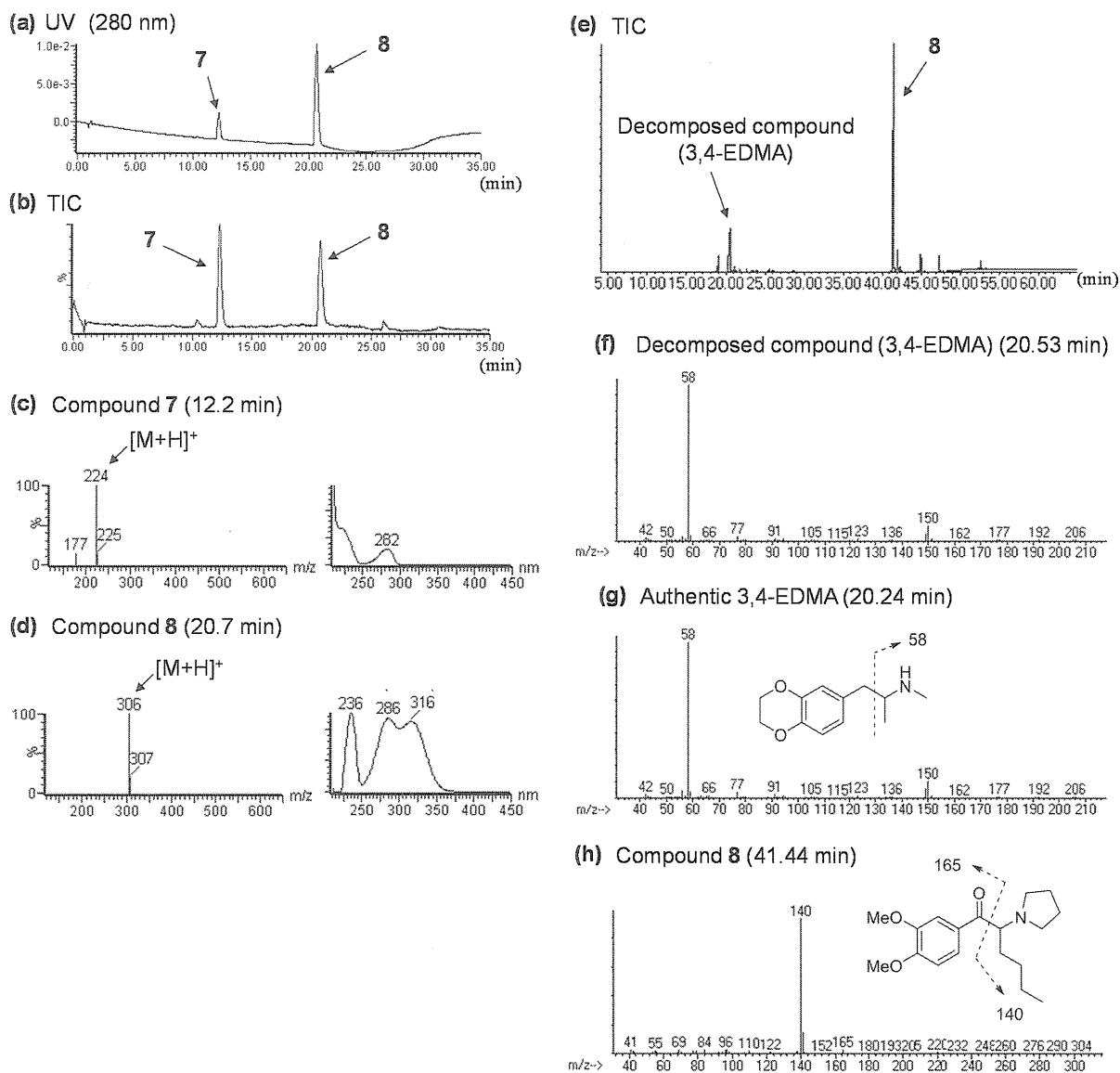
**Fig. 7.** LC-MS and GC-MS analyses of product D. The LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b) and an extracted-ion chromatogram at  $m/z$  358 (c) are shown, along with the ESI mass and UV spectra of peaks 4 (d), 5 (f), 6 (h), the authentic NNEI indazole analog (e) and the authentic 2-methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate (g). TIC (i) and EI mass spectra of peaks 4 (j), 5 (l), 6 (n), the authentic NNEI indazole analog (k) and the authentic 2-methylpropyl *N*-(naphthalen-1-yl) carbamate (m) obtained by the GC-MS analysis are also indicated



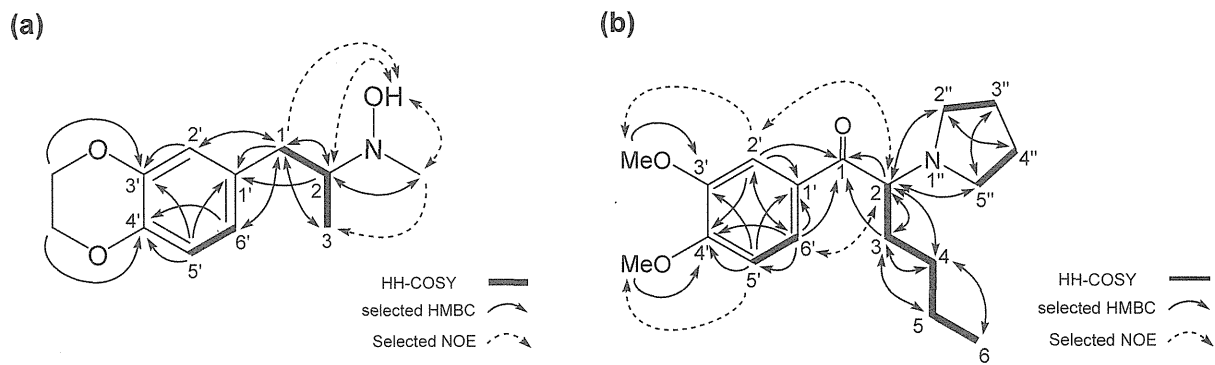
**Fig. 8** Results of HH-COSY, HMBC, selected NOE correlations (a),  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC correlations (b) and deuterium-induced isotope shift of NH protons for the  $^{13}\text{C}$ -NMR signals of compound 4 (NNEI 2*H*-indazole analog) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (c). HH-COSY and HMBC correlations (d) and  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC correlations (e) for compound 6 (isobutyl 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxylate), are also shown



**Fig. 9.** Possible reaction mechanisms for the preparation of NNEI indazole analog and compound 6



**Fig. 10.** LC-MS and GC-MS analyses of product E. The LC-UV-PDA chromatogram (a), TIC (b), ESI mass and UV spectra of peaks 7 (c) and 8 (d) are shown. TIC (e) and EI mass spectra of peaks of decomposed compound [3,4-ethylenedioxy-N-methylamphetamine (3,4-EDMA)] (f), compound 8 (h) and the authentic 3,4-EDMA (g) obtained by GC-MS analysis are also presented



**Fig. 11.** HH-COSY, HMBC and selected NOE correlations for compound **7** (*N*-OH-EDMA, **a**) and for compound **8** (dimethoxy- $\alpha$ -PHP, **b**)

**Table 1** NMR data of compound **2**<sup>a</sup>

No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	167.5	–
2'	133.0	8.25, 1H, brs
3'	111.5	–
3'a	128.6	–
4'	122.7	8.22, 1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz
5'	122.7	7.20, 1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz
6'	124.0	7.24, 1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz
7'	111.6	7.45, 1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz
7'a	138.2	–
1''	50.7	5.48, 2H, s
2''	134.5, d, <i>J</i> =2.8 Hz	–
3''/7''	130.3, d, <i>J</i> =7.7 Hz	7.30 and 7.29, each 1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz, overlapped
4''/6''	116.6, d, <i>J</i> =22.2 Hz	7.08 and 7.07, each 1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz, overlapped
3'''	–	–
4'''	–	–
5'''	163.8, d, <i>J</i> =244.7 Hz	–
1''''	134.9	–
2''''	125.2	7.61, 1H, d, <i>J</i> =6.9 Hz
3''''	126.6	7.53, 1H, m, overlapped
4''''	127.8	7.82, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
4''''a	135.9	–
5''''	129.3	7.91, 1H, m
6''''	127.1	7.51, 1H, m, overlapped
7''''	127.2	7.51, 1H, m, overlapped
8''''	124.1	8.06, 1H, m
8''''a	131.3	–
NH	–	9.96, 1H, s

<sup>a</sup>Recorded in CD<sub>3</sub>OH at 800 MHz (<sup>1</sup>H) and 200 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz).

**Table 2** NMR data of compound **3** and AB-CHMINACA<sup>a</sup>

No.	AB-CHMINACA	Compound <b>3</b>	
	<sup>13</sup> C	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	172.6	172.6	–
2	56.7	58.4	4.38, 1H, dd, <i>J</i> =8.7, 6.9 Hz
3	31.2	30.1	2.15, 1H, m
4	19.3	19.3	0.99, 3H, d, <i>J</i> =6.4 Hz, overlapped
5	17.9	18.2	0.96, 3H, d, <i>J</i> =6.9 Hz, overlapped
1'	–	–	–
2'	–	–	–
3'	136.4	129.1	–
3'a	121.8	120.3	–
4'	121.6	120.2	7.81, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
5'	122.4	122.7	7.20, 1H, t, <i>J</i> =7.3 Hz
6'	126.6	125.7	7.31, 1H, t, <i>J</i> =7.3 Hz
7'	110.6	117.4	7.68, 1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz
7'a	141.2	146.4	–
1''	54.5	57.3	4.58 and 4.49, each 1H, dd, <i>J</i> =12.8, 7.3 Hz
2''	38.3	38.9	1.90, 1H, m
3''	30.0	30.0	0.97, 2H, m, overlapped
4''	25.0	25.1	1.11, 2H, m, overlapped
5''	25.7	25.7	1.56, 1H, m 1.09, 1H, m, overlapped
6''	25.1	25.1	1.61, 2H, m
7''	29.9	29.9	1.47, 2H, d, <i>J</i> =12.4 Hz
1'''-CONH	161.3	159.8	8.38, 1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz
1-NH <sub>2</sub>	–	–	7.54 and 7.16, each 1H, brs

<sup>a</sup> Recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 800 MHz (<sup>1</sup>H) and 200 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz).

**Table 3** <sup>15</sup>N-NMR data of detected and related compounds<sup>a</sup>

Type	1 <i>H</i> -Indazole				2 <i>H</i> -Indazole		
	1-Methyl- 1 <i>H</i> - indazole <sup>b</sup>	AB- CHMINACA <sup>c</sup>	NEEI indazole analog <sup>d</sup>	Compd. <b>6</b> <sup>d</sup>	2-Methyl- 2 <i>H</i> -indazole <sup>b</sup>	Compd. <b>3</b> <sup>c</sup>	Compd. <b>4</b> <sup>d</sup>
<i>N</i> -1'	–202.8	–191.4	–187.8	–185.5	–91.2	–85.5	–82.7
<i>N</i> -2'	–56.6	–62.8	–62.0	–53.0	–161.0	–153.9	–147.4
CONH	–	–273.3	–262.0	–	–	–257.2	–256.5
CONH <sub>2</sub>	–	–273.3	–	–	–	–274.0	–

<sup>a</sup> <sup>15</sup>N-NMR chemical shifts are referenced to the signal of CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (δ<sub>N</sub> 0.0 ppm)

<sup>b</sup> Ref. [11], recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub>

<sup>c</sup> Recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub>

<sup>d</sup> Recorded in CDCl<sub>3</sub>

**Table 4** NMR data of compound **4** and NNEI indazole analog

No.	NNEI 1 <i>H</i> - indazole analog <sup>a</sup>	Compound <b>4</b> <sup>b</sup>	
	<sup>13</sup> C	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	160.9	159.0	–
2'	–	–	–
3'	137.3	127.1	–
3'a	123.0	120.6	–
4'	122.9	118.2	7.94, 1H, d, <i>J</i> =9.6 Hz, overlapped
5'	122.9	124.9	7.34, 1H, td, <i>J</i> =7.6, 0.7 Hz
6'	126.9	126.3	7.40, 1H, ddd, <i>J</i> =7.6, 6.5, 1.0 Hz
7'	109.4	119.0	7.88, 1H, d, <i>J</i> =8.9 Hz
7'a	141.1	147.3	–
1''	49.6	53.4	4.89, 2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
2''	29.5	31.0	2.04, 2H, m
3''	29.0	28.9	1.35, 2H, m, overlapped
4''	22.3	22.3	1.35, 2H, m, overlapped
5''	14.0	14.0	0.87, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
1'''	132.4	131.8	–
2'''	119.4	121.1	8.08, 1H, d, <i>J</i> =7.6 Hz
3'''	126.0	126.2	7.55, 1H, m, overlapped
4'''	125.0	126.6	7.79, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
4'''a	134.2	134.3	–
5'''	128.8	129.0	7.93, 1H, m, overlapped
6'''	125.9	126.8	7.54, 1H, m, overlapped
7'''	126.2	125.8	7.57, 1H, m, overlapped
8'''	120.5	120.4	7.92, 1H, m, overlapped
8'''a	126.7	127.2	–
NH	–	–	8.25, 1H, brs

<sup>a</sup> Recorded in CDCl<sub>3</sub> at 800 MHz (<sup>1</sup>H) and 200 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)<sup>b</sup> Recorded in CDCl<sub>3</sub> at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)



**Table 5** NMR data of compound **6**<sup>a</sup>

No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
COO	162.9	–
2'	–	–
3'	134.8	–
3'a	123.5	–
4'	122.2	8.17, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
5'	122.9	7.29, 1H, t, <i>J</i> =8.3 Hz
6'	126.6	7.41, 1H, t, <i>J</i> =8.3 Hz
7'	109.7	7.46, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
7'a	140.5	–
1''	49.9	4.45, 2H, t, <i>J</i> =7.3 Hz
2''	29.6	1.94, 2H, m
3''	28.9	1.29, 2H, m, overlapped
4''	22.3	1.33, 2H, m, overlapped
5''	13.9	0.86, 3H, t, <i>J</i> =7.3 Hz
1	71.0	4.24, 2H, t, <i>J</i> =6.4 Hz
2	27.9	2.19, 1H, m
3/4	19.3	1.05, 6H, d, <i>J</i> =6.9 Hz

<sup>a</sup> Recorded in CDCl<sub>3</sub> at 800 MHz (<sup>1</sup>H) and 200 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)

**Table 6** NMR data of compound **7**<sup>a</sup>

No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	38.3	2.84, 1H, dd, <i>J</i> =13.1, 4.5 Hz 2.26, 1H, dd, <i>J</i> =13.4, 8.6 Hz
2	64.2	2.67, 1H, m
3	14.1	0.83, 3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz
1'	133.2	–
2'	117.6	6.66, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz
3'	142.9	–
4'	141.4	–
5'	116.5	6.71, 1H, d, <i>J</i> =7.9 Hz
6'	121.9	6.61, 1H, dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz
-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	64.0 63.9	4.18, 4H, m
N-CH <sub>3</sub>	44.2	2.46, 3H, s
N-OH	–	7.64, 1H, brs

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C) in DMSO-*d*<sub>6</sub>, respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)

**Table 7** NMR data of compound **8**<sup>a</sup>

No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	199.1	–
2	68.7	4.08, 1H, dd, <i>J</i> =9.3, 4.8 Hz
3	30.0	2.08, 1H, m 1.83, 1H, m
4	28.9	1.32, 2H, m
5	23.1	1.26, 2H, m
6	14.1	0.78, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
1'	130.6	–
2'	111.9	8.03, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz
3'	149.5	–
4'	154.1	–
5'	111.1	7.00, 1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz
6'	123.7	8.15, 1H, dd, <i>J</i> =8.6, 1.7 Hz
2''/5''	50.7	2.75, 2H, m 2.64, 2H, m
3''/4''	23.9	1.63, 4H, m
3'-MeO	55.9/55.7	3.78, 3H, s
4'-MeO	55.7/55.9	3.78, 3H, s

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C) in pyridine-*d*<sub>5</sub>, respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)

分担研究報告書

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(2)—

研究要旨:我々は、日本国内で流通している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、これまでに数十種類の化合物を危険ドラッグ成分として単離、同定している。平成26年度前半に入手した危険ドラッグ製品の分析の一部については、本報告書において別途報告している(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)。本研究ではさらに、今年度前半に入手した危険ドラッグ製品から15種類の新規流通化合物を同定した。内訳としては、9種の合成カンナビノイド及び関連化合物 [2種類の新規化合物: 1-(cyclohexylmethyl)-*N*-(1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (1), 5-fluoropentyl 1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (2), 及び7種の合成カンナビノイド: 5-fluoro ABICA (3), MMB2201 (4), JWH-018 indazole analog (THJ-018, 5), NM2201 (6), SDB-005 (7), 5-fluoro SDB-005 (8), 5-fluoro NPB-22 (9)] を同定した。なお、新規化合物 (1, 2) は、それぞれ AB-CHMINACA 及び NM2201 (6) を合成する際の副生成物の可能性が考えられた。さらに、幻覚剤フェンシクリジンの誘導体である 3-methoxy-PCP (10), 3種のフェネチルアミン系化合物: allylescaline (11), 25B-NBF (12), 25C-NBF (13), チオフェン系化合物:  $\alpha$ -PBT (14) 及びカチノン系化合物 4-fluoro- $\alpha$ -piperidinopentiophenone (4-fluoro- $\alpha$ -PVP piperidine analog, 15) を同定した。今回検出された15化合物のうち、12化合物(化合物 3-9, 10, 12-15)は、平成26年度に指定薬物として規制された。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、以前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 年度今年度前半に入手した危険ドラッグ 241 製品について GC-MS, LC-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 15 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入手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、8 種類の製品 (A-H) 中の 13 化合物 (compounds 1-15) のデータについて記載した。製品 A-E は乾燥植物片、製品 F-H はそれぞれ赤色液体、黄色液体、黒褐色液体であった。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。5-Fluoro ABICA (3), MMB2201 (4), JWH-018 indazole analog (THJ-018, 5), NM2201 (6), SDB-005 (7), 5-fluoro SDB-005 (8), 5-fluoro NPB-22 (9), 3-methoxy-PCP (10), allylescaline (11), 25B-NBF (12), 25C-NBF (13) 及び  $\alpha$ -PBT (14), FUB-PB-22, AB-CHMINACA, 5-fluoro-AMB, DL-4662 は Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI, USA) より購入し、1,3-Dicyclohexylurea は東京化成より購入した。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°C, カラム温度: 80°C (1 min hold) - 5°C/min - 190°C (15 min hold) - 10°C/min - 310°C (15 min hold), イオン化法: EI 法, トランスファーライン温度: 280°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°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°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