

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 μ 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 μ 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]⁺)): 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) 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 μ m), SNAP Ultra column (particle size: 25 μ m) 及び SNAP KP-C18-HS column (particle size: 50 μ 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 15 化合物を同定した (Fig. 1a). このうち, 3 化合物 (**1**, **2**, **15**) はそれぞれ単離した後, NMR 及び HR-MS 測定により同定した. また, その他 12 化合物 (**3** – **14**) 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. 1 に示し, 危険ドラッグ製品 (A-H) の MeOH 抽出試料の GC-MS, LC-MS 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 1–3 に示した.

1. 未知違法ドラッグ成分 (**1**, **2**, **15**) の単離

1.1. 化合物 **1** の単離

植物片試料 (製品 A, 5.3 g) に $CHCl_3$ (500 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, 50g; Biotage) に付し、展開溶媒 hexane/ethyl acetate (97:3-0:100)(stepwise) で分離を行った。得られた画分を CHCl₃ に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-GS310, 移動相: CHCl₃) を 2 回行い、無色液体として化合物 1 (9 mg) を得た。

1.2. 化合物 2 の単離

植物片試料 (製品 B, 5.3 g) に CHCl₃ (500 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 (88:12-0:100)(stepwise) で分離を行った。得られた画分を CHCl₃ に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: CHCl₃) を 2 回行い、無色液体として化合物 2 (10 mg) を得た。

1.3. 化合物 15 の単離

試料 (製品 H, 液体, 5.5 mL) を silica gel カラム (SNAP KP-sil, 50 g; Biotage) に付し、展開溶媒 1% TEA hexane/1% TEA ethyl acetate (90:10) で分離後、得られた画分を silica gel カラム (SNAP HP, 25 g; Biotage) に付し、展開溶媒 1% TEA in hexane/1% TEA in ethyl acetate (97:3-94:6) (stepwise) で分離した。さらに、Recycle HPLC (カラム 1: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in MeOH) を行い、無色液体として化合物 15 (132 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, 3-5) の同定

危険ドラッグ製品 A の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータはそれぞれ Fig. 2, Fig. 3 に示した。両分析の結果、既知ピークとして、5F-fluoro-AMB, AB-CHMINACA が検出され、さらに 4 つの未知

ピークが検出された。このうち、3 つの未知ピーク (3-5) 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、合成カンナビノイド 5-fluoro ABICA (3), MMB2201 (4), JWH-018 indazole analog (THJ-018, 5) と同定した (Figs. 1a, 2e-h, m, n, 3s-v, y, z)。残り 1 つの未知ピーク (1) は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、それぞれ、 m/z 452 ($[M^+]$) 及び m/z 453 ($[M+H]^+$) にイオンピークが観測された (Fig. 2d, 3p)。LC-Q-TOF-MS による化合物 1 の HR-MS 分析では、 m/z 453.3229 に $[M+H]^+$ のピークが観測され、推定組成式は C₂₇H₄₁N₄O₂ (calcd. 453.3230) であった。

次に、NMR 分析により化合物 1 の構造解析を行った (Table 1)。¹H and ¹³C NMR, HH-COSY, HMQC, HMBC, ¹⁵N-HMBC, 1D-NOE スペクトル及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 1 は、AB-CHMINACA の cyclohexylmethyl 付加体である

1-(cyclohexylmethyl)-*N*-(1-((cyclohexylmethyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide と同定した (Fig. 1a)。化合物 1 は新規化合物であったが、極微量成分であり、AB-CHMINACA を合成する際の副生成物の可能性が考えられた。なお、NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛する。

2.2. 未知危険ドラッグ成分 (2, 6) 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. 4 に示した。両分析の結果、2 つの未知ピークが検出された。このうち、未知ピーク 6 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、合成カンナビノイド NM2201 (6) と同定した (Figs. 1a, 2e, f, I, j)。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 337 ($[M^+]$) 及び m/z 338 ($[M+H]^+$) にイオンピークが観測された (Fig. 3d, h)。LC-Q-TOF-MS による化合物 2 の HR-MS 分析では、 m/z 338.1931 に $[M+H]^+$ のピ

ークが観測され、推定組成式は $C_{19}H_{26}F_2NO_2$ (calcd. 338.1932) 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 (Table 1)。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 **2** は、5-fluoropentyl

1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxylate と同定した (Fig. 1a)。化合物 **2** は新規化合物であったが、極微量成分であり、NM2201 (**6**) を合成する際の副生成物の可能性が考えられた。なお、NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛する。

2.3. 未知危険ドラッグ成分 (**7**, **10**) の同定

危険ドラッグ製品 C の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 5, 6 に示した。両分析の結果、5-fluoro ABICA (**3**)、NM2201 (**6**) を含む 4 つのピークが検出された。このうち、2 つの未知ピーク (**7**, **10**) 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、合成カンナビノイド SDB-005 (**7**) 及び、幻覚剤フェンシクリジン (PCP) の誘導体である 3-methoxy-PCP (**10**) と同定した (Figs. 1a, 2g-j, 3r-u)。また、同時に 1,3-Dicyclohexylurea が検出された (Fig. 1b, 2k, l, 3w, w)。3-Methoxy-PCP (**10**) は、NMDA receptor に対する親和性 ($K_i = 20$ nM) を有し、その活性は PCP ($K_i = 59$ nM) と比較してより強力であることが報告されている [9]。

2.4. 未知違法ドラッグ成分 (**9**) の同定

危険ドラッグ製品 D の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-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、未知ピーク (**9**) 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、合成カンナビノイド 5-fluoro NPB-22 (**9**) と同定した (Figs. 1a, 7c,d,f,g)。

2.5. 未知危険ドラッグ成分 (**8**) の同定

危険ドラッグ製品 E の MeOH 抽出試料の

LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 8 に示した。両分析の結果、既知の合成カンナビノイド "FUB-PB-22" とともに、未知ピーク (**8**) が検出された。未知ピーク (**8**) 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、合成カンナビノイド 5-fluoro SDB-005 (**8**) と同定した (Figs. 1a, 8c,d,f,g)。

2.6. 未知危険ドラッグ成分 (**11**) の同定

危険ドラッグ製品 F の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 9 に示した。両分析の結果、既知のカチノン系化合物 DL-4662 とともに、未知ピーク (**11**) が検出された。本ピーク (**11**) 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、フェネチルアミン系化合物: allylescaline (**11**) と同定した (Figs. 1a,b, 9c,d,f,g)。麻薬である mescaline 及び escaline の誘導体である allylescaline (**11**) の薬理活性は不明だが、mescaline 及び escaline はセロトニン 5-HT_{2A} receptor に対する親和性を有することが報告されていることから、本化合物も類似の活性を示す可能性が考えられる。

2.7. 未知危険ドラッグ成分 (**12**, **13**) の同定

危険ドラッグ製品 G の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 10 に示した。両分析の結果、2 つのピークが検出された。この未知ピーク (**12**, **13**) 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、フェネチルアミン系化合物: 25B-NBF (**12**), 25C-NBF (**13**) と同定した (Figs. 1a, 10c-f, 10h-k)。25B-NBF (**12**), 25C-NBF (**13**) は、セロトニン 5-HT_{2A} receptor に対する親和性 ($K_i = 8.6$ nM, 8.1 nM) を有することが報告されている [10]。

2.8. 未知危険ドラッグ成分 (**14**, **15**) の同定

危険ドラッグ製品 H 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. 11 に示した。両分析の結果、2 つの未知ピーク

クが検出された。このうち、未知ピーク 14 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、チオフェン系化合物： α -PBT (14) と同定した(Figs. 1a, 11c,d,g,h)。未知ピーク 15 は、GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果、 m/z 264 ($[M+H]^+$) に分子イオンピークが観測された (Fig. 11e)。LC-Q-TOF-MS による化合物 15 の HR-MS 分析では、 m/z 264.1759 に $[M+H]^+$ のピークが観測され、推定組成式は $C_{16}H_{23}FNO$ (calcd. 264.1764) であった。

次に、NMR 分析により化合物 15 の構造解析を行った(Table 3)。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 15 は、カチノン系化合物

4-fluoro- α -piperidinopentiophenone

(4-fluoro- α -PVP piperidine analog) と同定した (Fig. 1a)。カチノン系化合物の包括指定は平成 26 年 1 月から施行されたが、化合物 15 は包括指定外の化合物であった。

D. 結論

本研究では、平成 26 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： α -PBT (14) 及びカチノン系化合物

4-fluoro- α -piperidinopentiophenone

(4-fluoro- α -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。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。

なお、本報告書で記載した以外に検出された平成 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 [11,12]。

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- α -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-1H-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe, and 2C-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, α -PHPP and α -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 α -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. Roth B.L. et al., The ketamine analogue methoxetamine and 3- and 4-methoxy analogues of phencyclidine are high affinity and selective ligands for the glutamate NMDA receptor. *PLOS ONE* (2013) 8(3), e59334.
 10. Hansen M. et al., Synthesis and Structure–Activity Relationships of N-Benzyl Phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} Agonists. *ACS Chem. Neurosci.*, 2014, 5 (3), pp 243–249.
 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 年度入手危険違法ドラッグ製品中の新規流通危険ドラッグ成分の同定(1)」(内山奈穂子)
 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 年度入手危険違法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

論文発表

特になし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

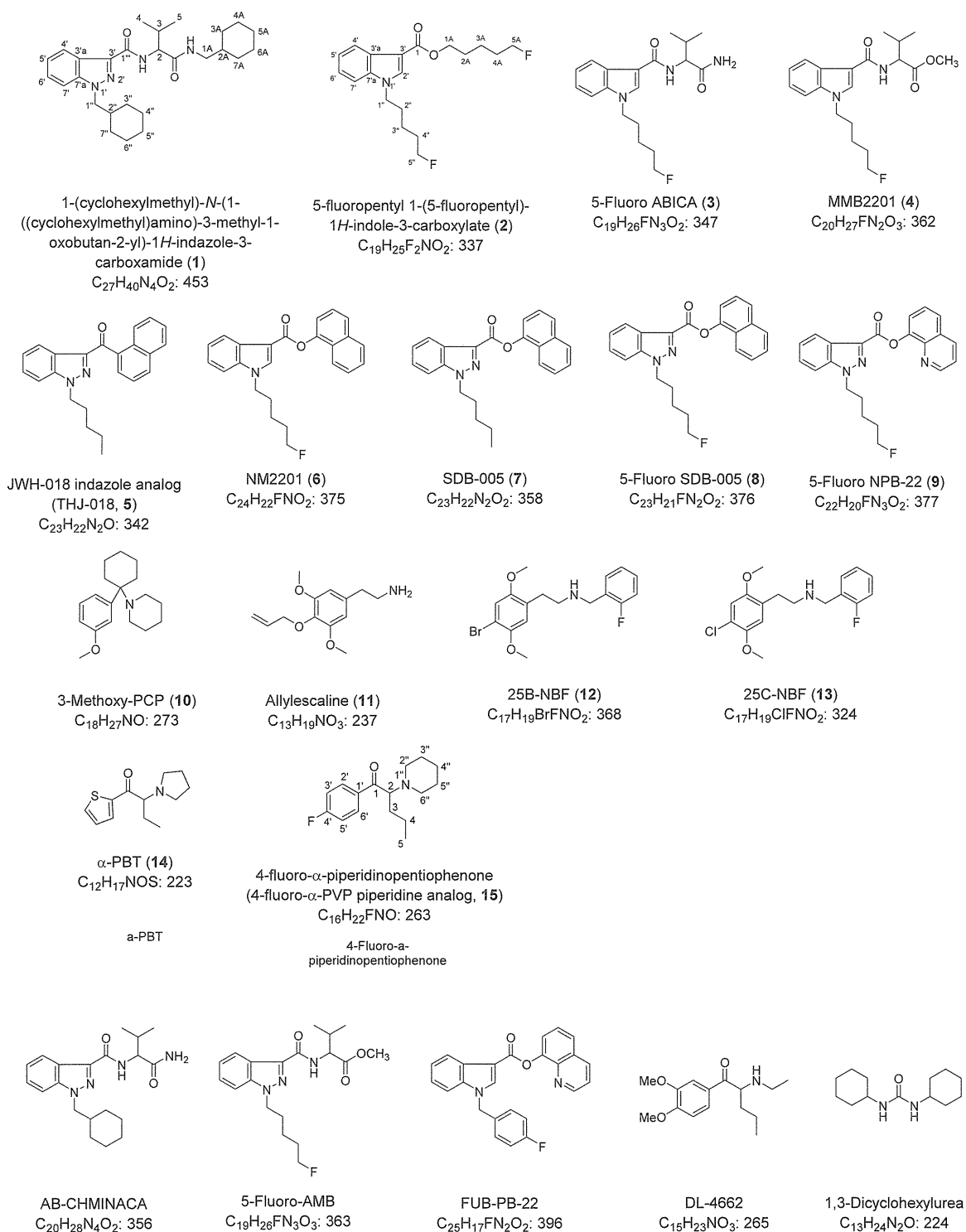


Fig. 1. Structures of the newly detected copounds (1-15, a), detected, but known compounds (b)

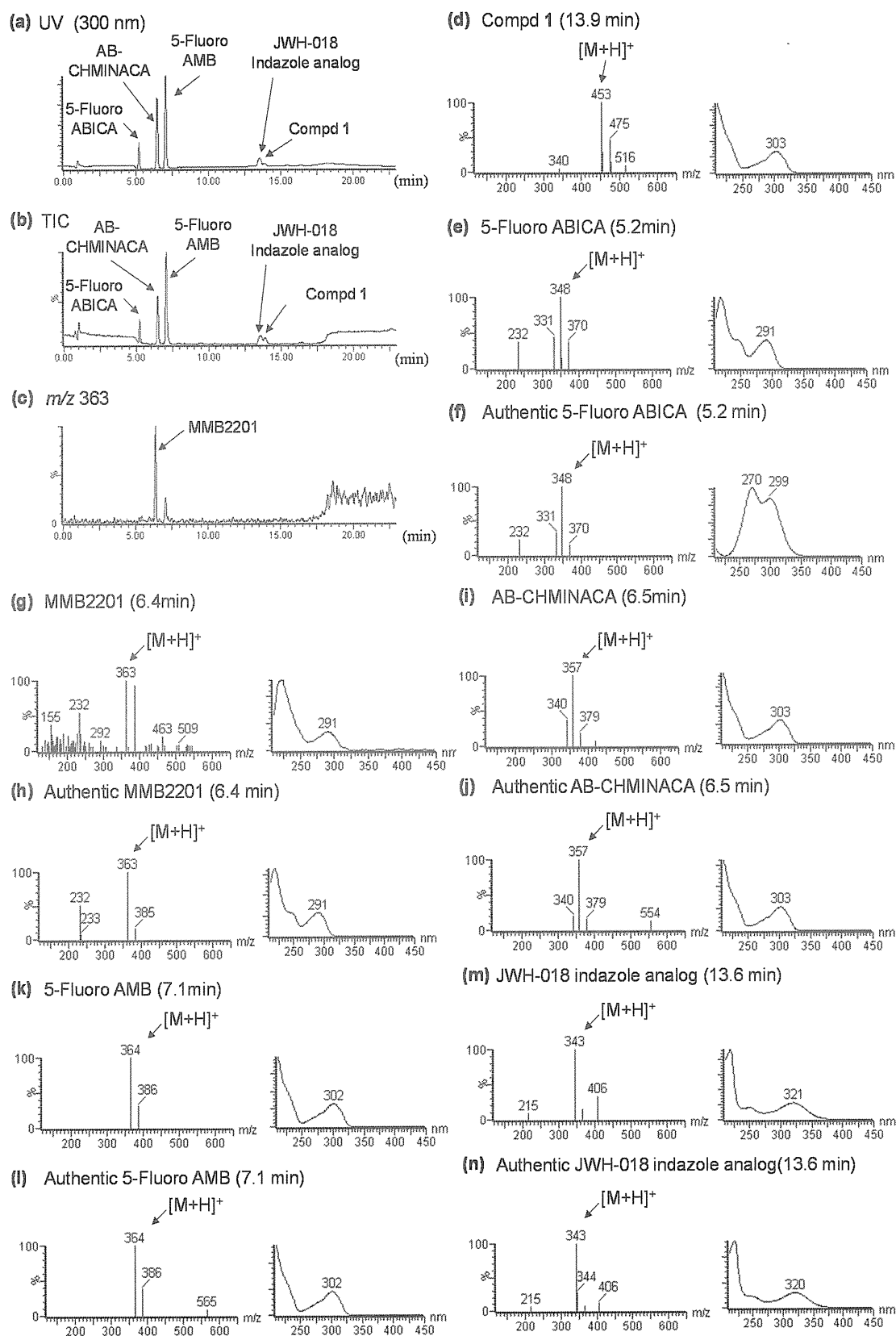


Fig. 2. LC-MS analysis of product A.

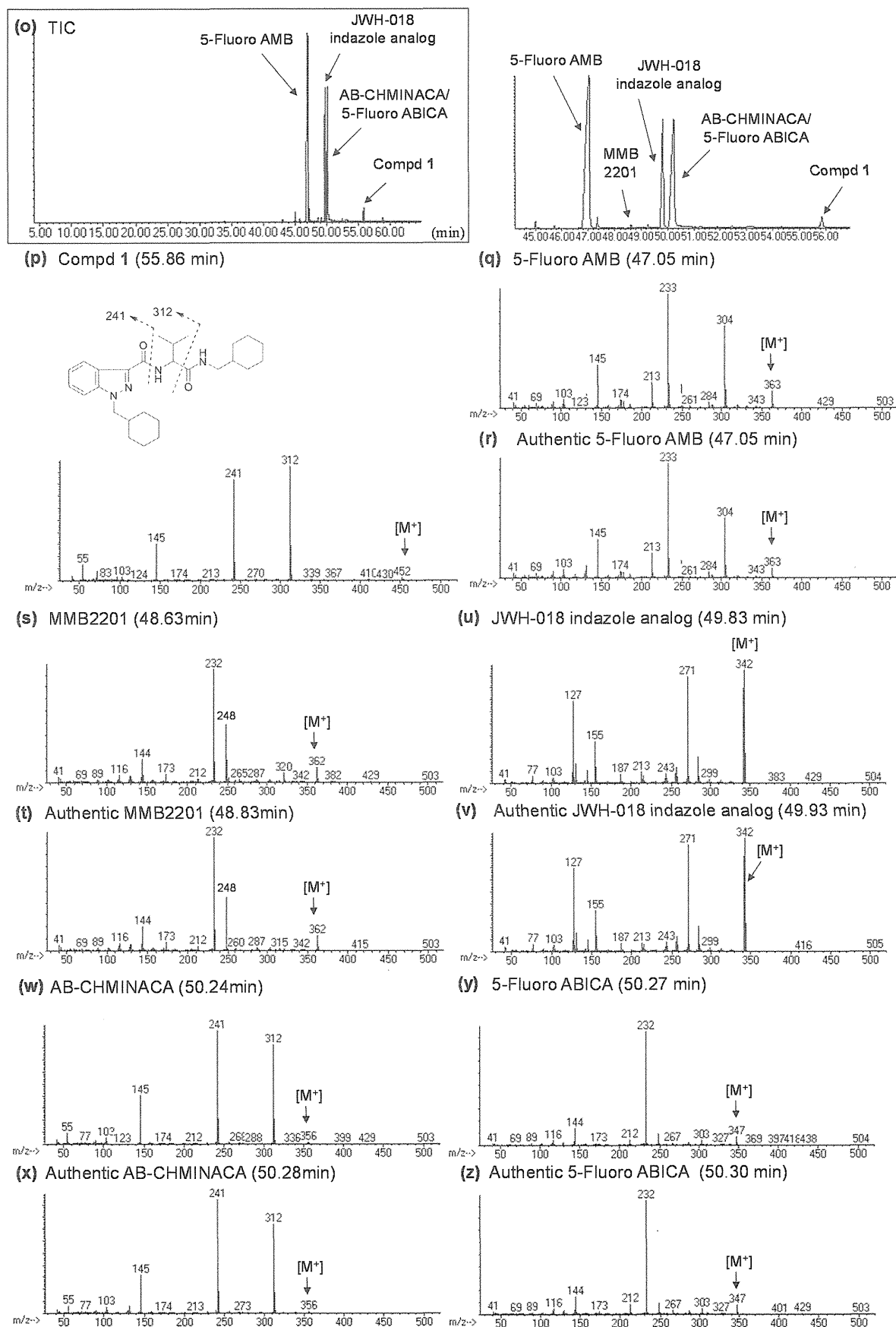


Fig. 3. GC-MS analysis of product A.

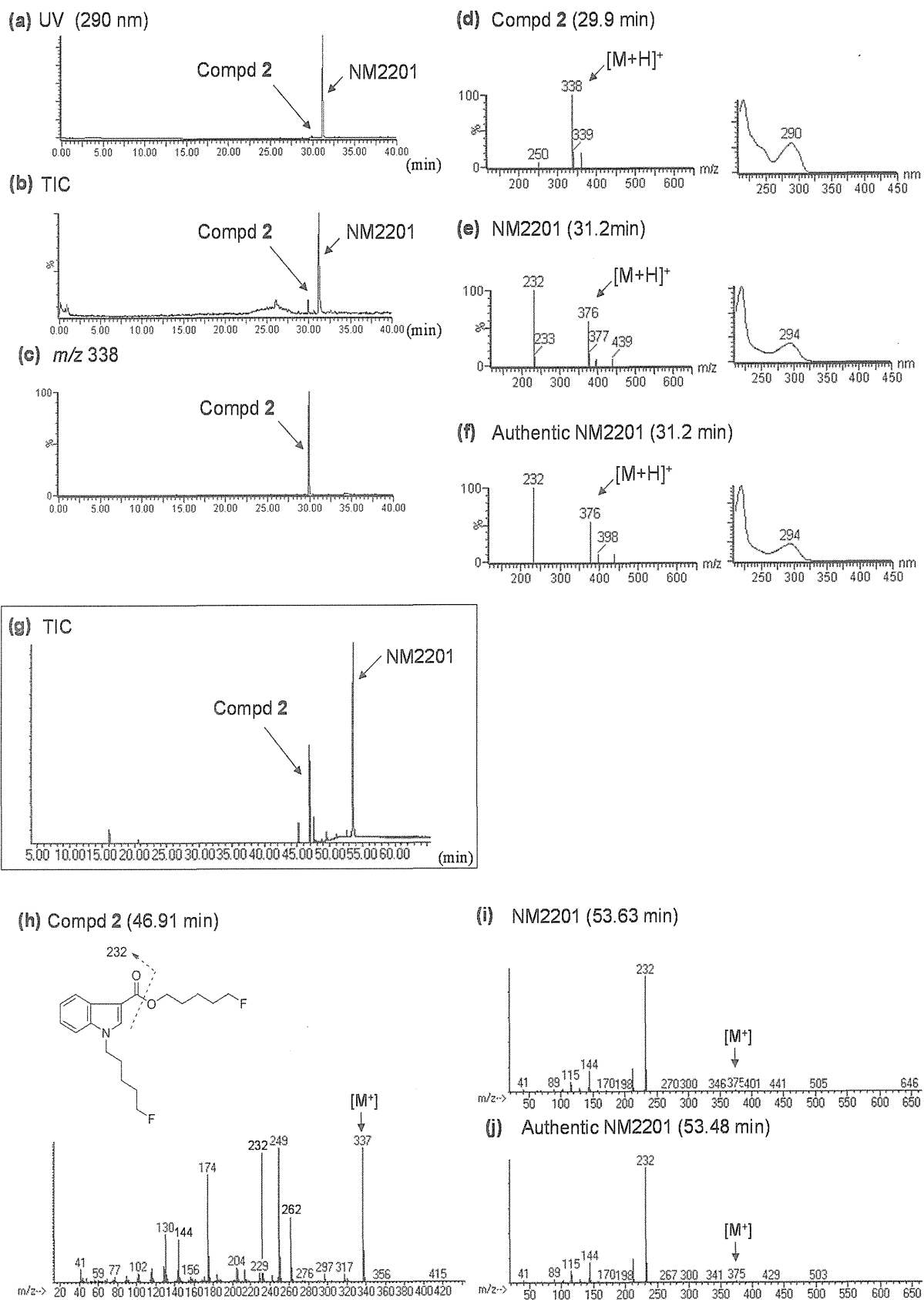
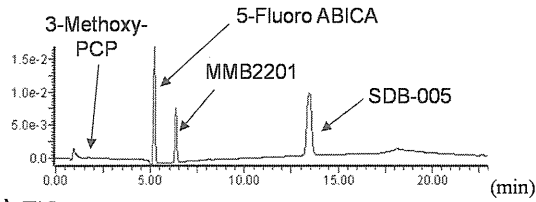
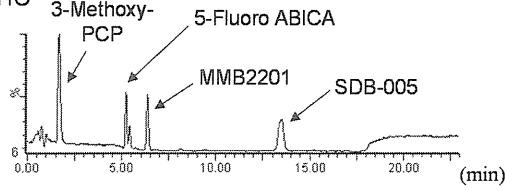


Fig. 4. LC-MS and GC-MS analyses of product B.

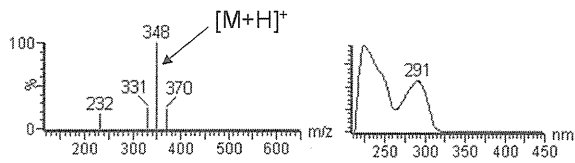
(a) UV (300 nm)



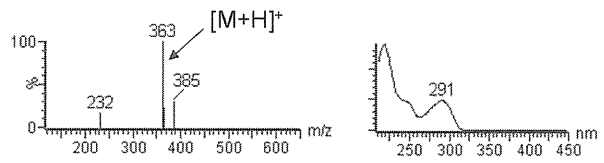
(b) TIC



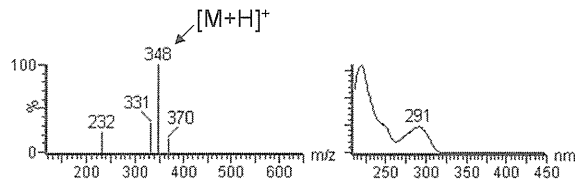
(c) 5-Fluoro ABICA (5.2 min)



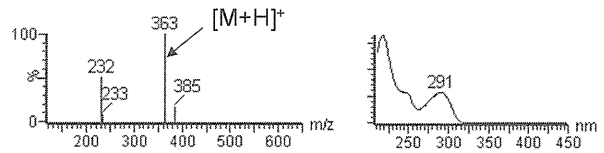
(e) MMB2201 (6.4 min)



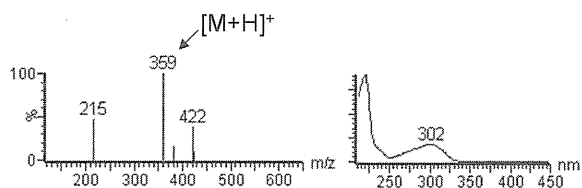
(d) Authentic 5-Fluoro ABICA (5.2 min)



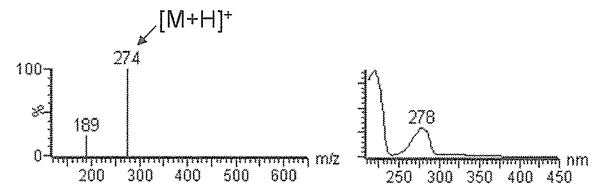
(f) Authentic MMB2201 (6.3 min)



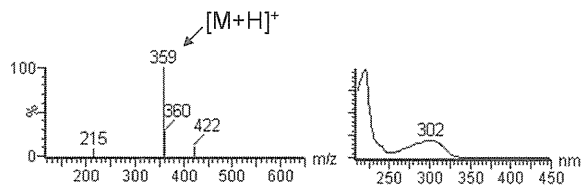
(g) SDB-005 (13.5 min)



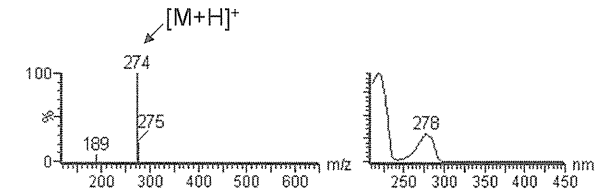
(i) 3-Methoxy-PCP (1.7 min)



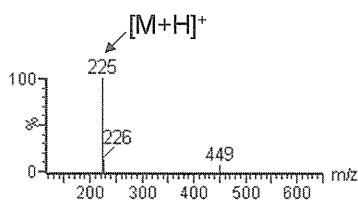
(h) Authentic SDB-005 (13.4 min)



(j) Authentic 3-Methoxy-PCP (1.8 min)



(k) 1,3- Dicyclohexylurea (5.4 min)



(l) Authentic 1,3- Dicyclohexylurea (5.4 min)

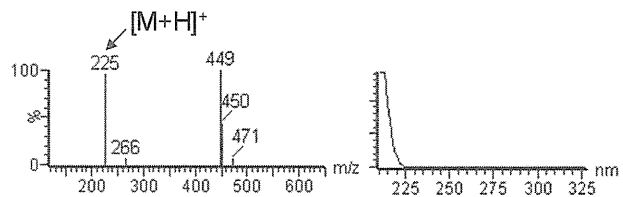


Fig. 5. LC-MS analysis of product C.

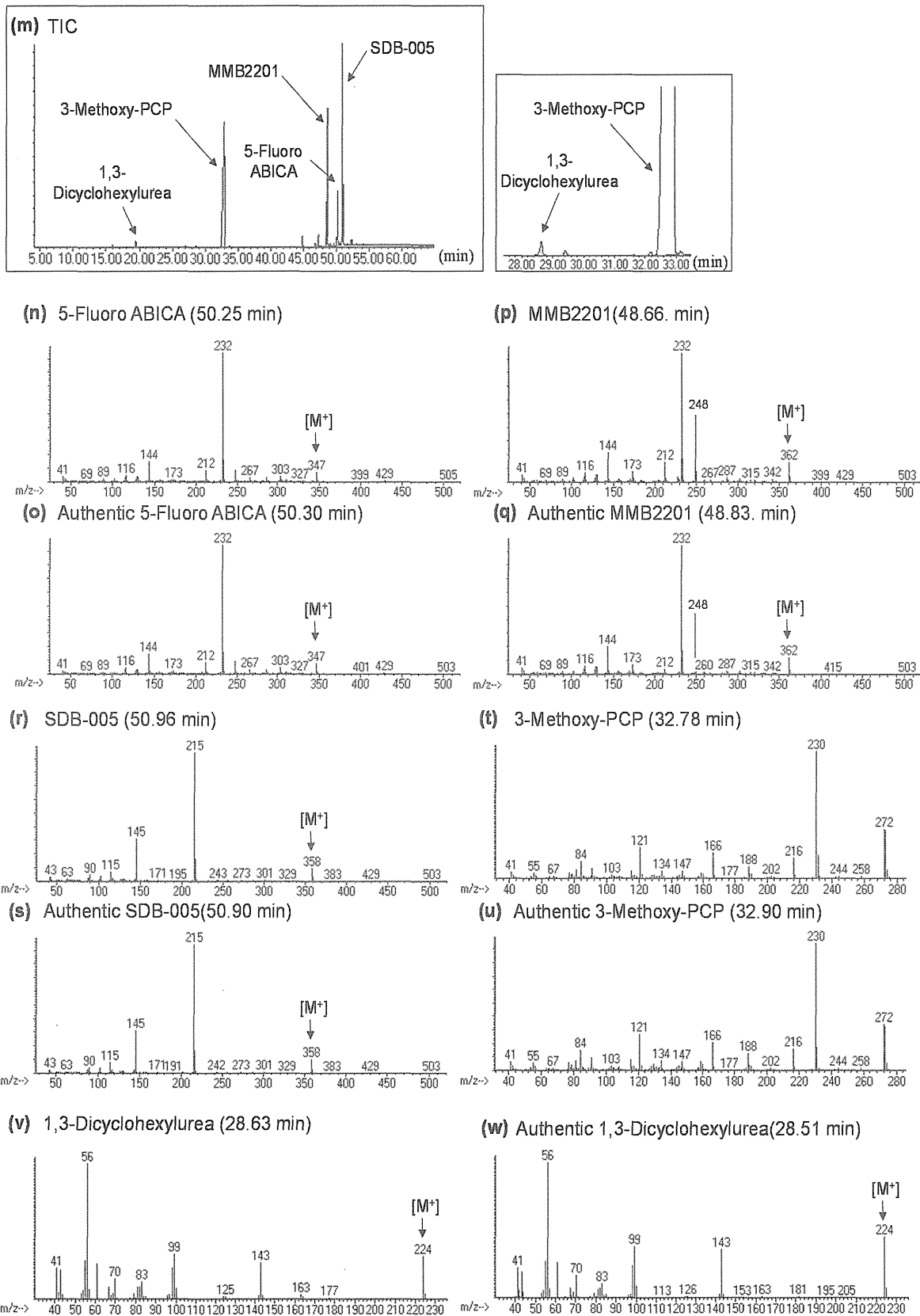
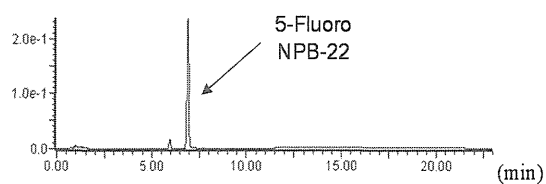
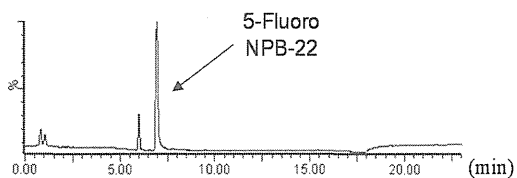


Fig. 6. GC-MS analysis of product C.

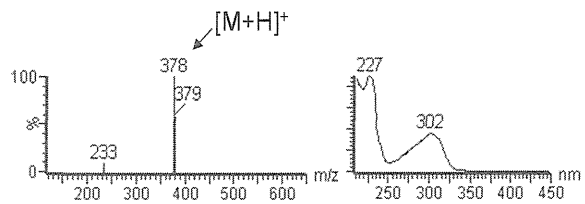
(a) UV (300 nm)



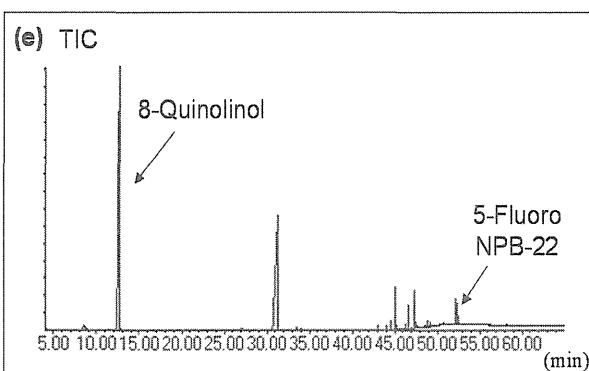
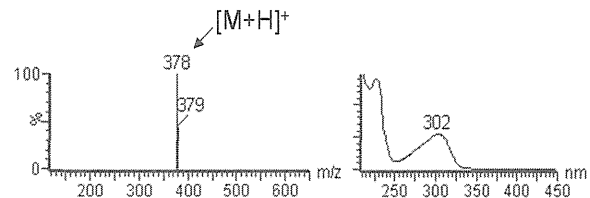
(b) TIC



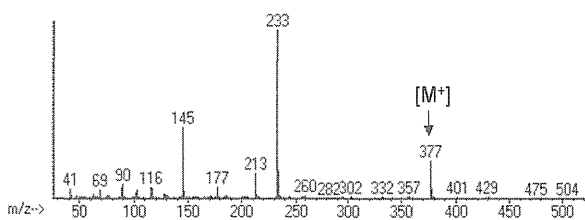
(c) 5-Fluoro NPB-22 (6.9 min)



(d) Authentic 5-Fluoro NPB-22 (6.9 min)



(f) 5-Fluoro NPB-22 (52.21 min)



(g) Authentic 5-Fluoro NPB-22 (52.28 min)

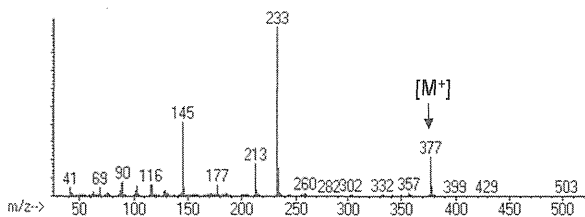


Fig. 7. LC-MS and GC-MS analyses of product D.

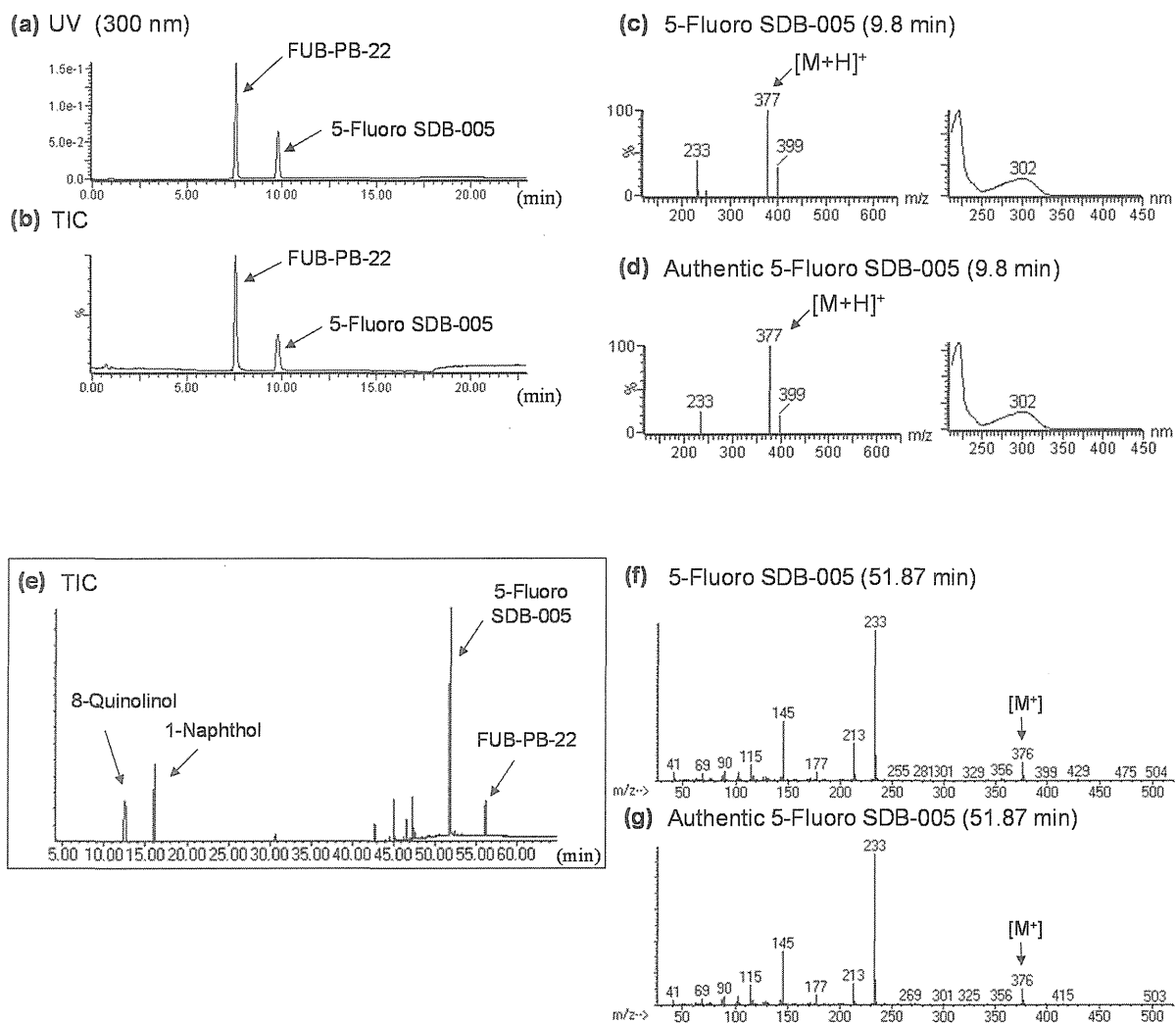
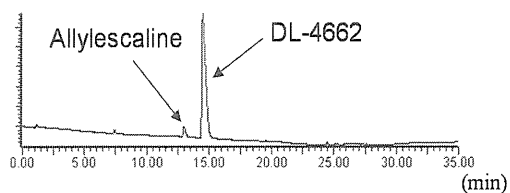
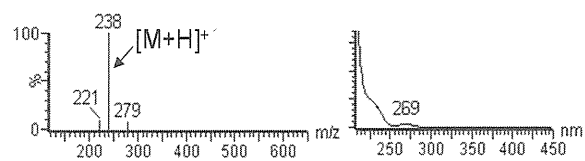


Fig. 8. LC-MS and GC-MS analyses of product E.

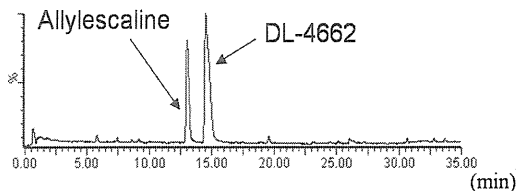
(a) UV (264 nm)



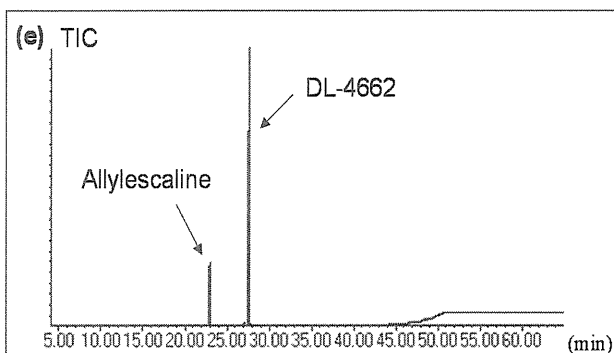
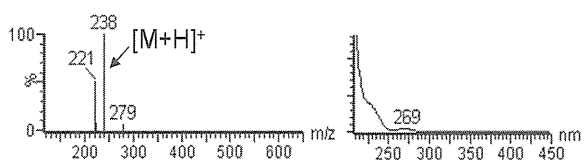
(c) Allylescaline (13.0 min)



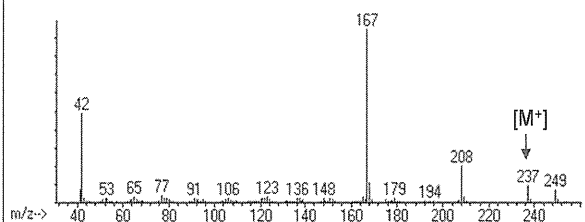
(b) TIC



(d) Authentic Allylescaline (12.8 min)



(f) Allylescaline (22.96 min)



(g) Authentic Allylescaline (22.94 min)

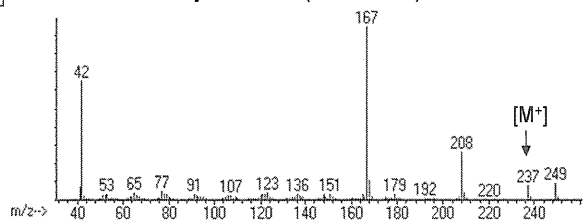


Fig. 9. LC-MS and GC-MS analyses of product F.

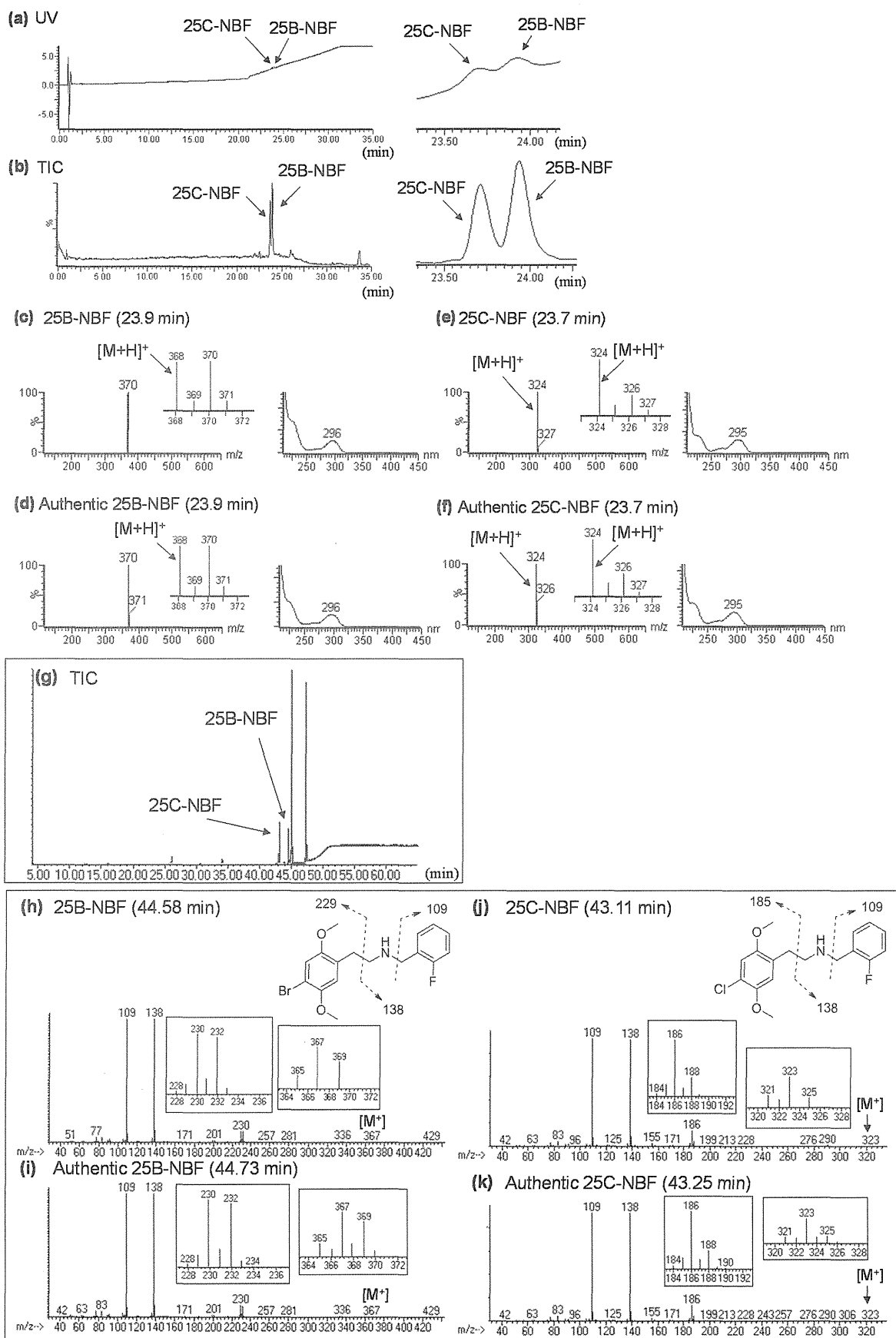


Fig. 10. LC-MS and GC-MS analyses of product G.

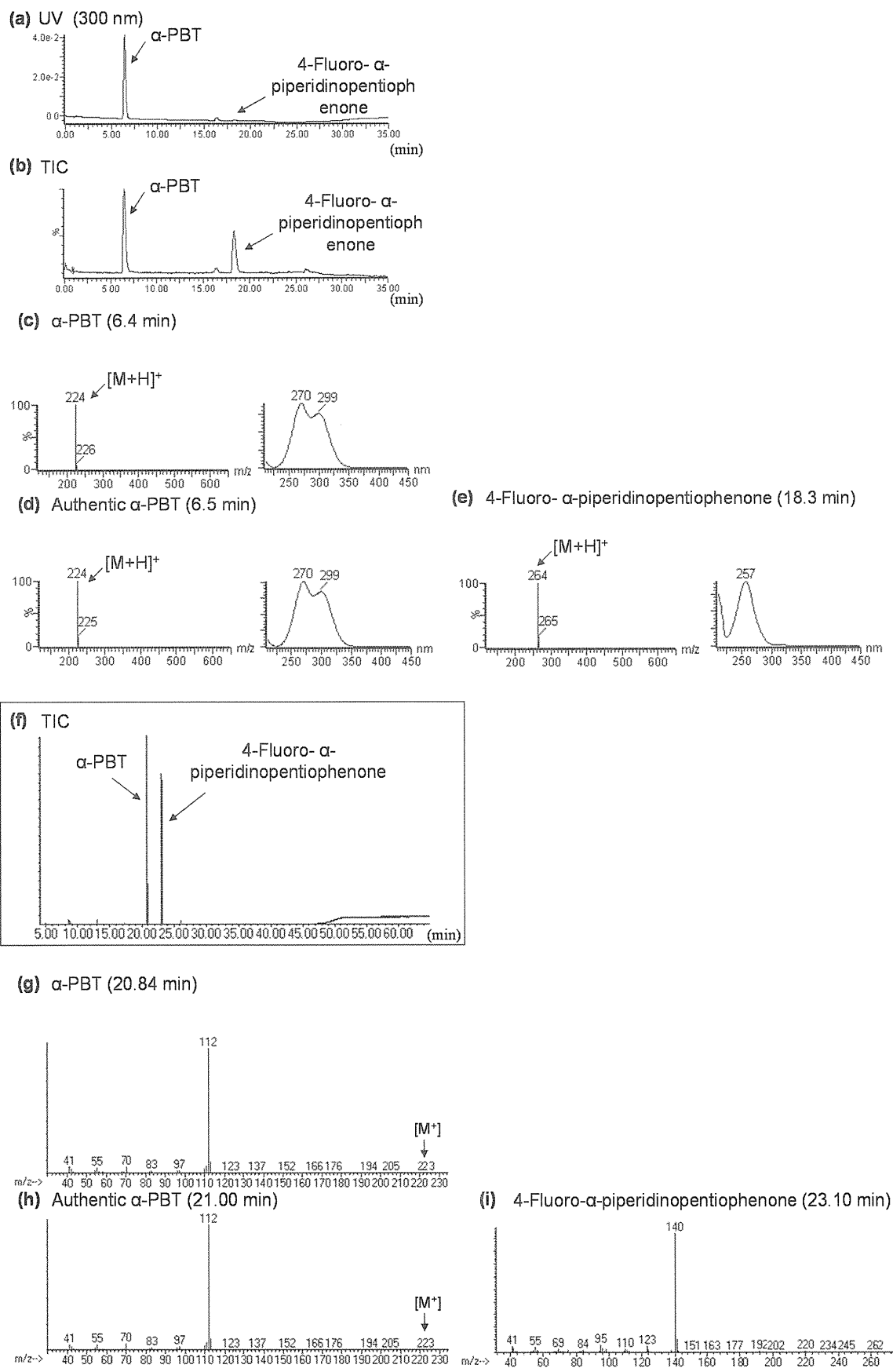


Fig. 11. LC-MS and GC-MS analyses of product H.

Table 1. NMR data for compound **1** and AB-CHMINACA

No.	AB-CHMINA		Compound 1 ^a	
	CA ^a		¹³ C	¹ H
	¹³ C	¹³ C	¹ H	
1	172.6	170.5	–	
2	56.7	57.1	4.42, 1H, dd, <i>J</i> =9.0, 7.2 Hz	
3	31.2	31.5	2.05, 1H, m	
4	19.3	19.3	0.91, 3H, d, <i>J</i> =6.6 Hz	
5	17.9	18.2	0.88, 3H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	
1'	–	–	–	
2'	–	–	–	
3'	136.4	136.4	–	
3'a	121.8	121.8	–	
4'	121.6	121.6	8.14, 1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz	
5'	122.4	122.4	7.26, 1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz	
6'	126.6	126.6	7.44, 1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz	
7'	110.6	110.7	7.27, 1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz	
7'a	141.2	141.2	–	
1''	54.5	54.5	4.34, 2H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	
2''	38.3	38.4	1.93, 1H, m	
3''	30.0	30.0	1.50 and 1.45, each 1H, d, <i>J</i> =12.0 Hz	
4''/6''	25.0	25.1	1.65 and 1.13, each 2H, m, overlapped	
5''	25.7	25.8	1.13, 2H, m, overlapped	
4''/6''	25.1	–	–	
7''	29.9	30.0	1.05, 2H, m	
1A	–	44.8	3.00 and 2.87, each 1H, m	
2A	–	37.3	1.39, 1H, m	
3A	–	30.4	1.65, 2H, m, overlapped	
4A/6A	–	25.4	1.65 and 1.13, each 2H, m, overlapped	
5A	–	26.0	1.59, 2H, m	
6A	–	25.4		
7A	–	30.4	0.85, 2H, m, overlapped	
1'''-CONH	161.3	161.3	7.70, 1H, d, <i>J</i> =9.0 Hz	
1-CONH	–	–	8.18, 1H, d, <i>J</i> =6.0 Hz	

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

Table 2. NMR data for Compound 2

No.	Compound 2 ^a	
	¹³ C	¹ H
1	165.2	–
2'	134.2	7.80, 1H, s
3'	107.2	–
3'a	126.7	–
4'	121.8	8.15, 1H, m
5'	121.8	7.26, 1H, m, overlapped
6'	122.7	7.26, 1H, m, overlapped
7'	109.9	7.35, 1H, m
7'a	136.4	–
1''	46.9	4.15, 2H, t, <i>J</i> =6.9 Hz
2''	29.6	1.91, 2H, m
3''	22.8, d, <i>J</i> =4.3 Hz	1.44, 2H, m
4''	29.9, d, <i>J</i> =24.6 Hz	1.72, 1.68, each 1H, m, overlapped
5''	83.6, d, <i>J</i> =164.7 Hz	4.44, 4.36, each 1H, t, <i>J</i> =5.8 Hz
1A	63.5	4.33, 2H, t, <i>J</i> =6.5 Hz
2A	28.6	1.84, 2H, m
3A	22.0, d, <i>J</i> =5.8 Hz	1.60, 2H, m
4A	30.1, d, <i>J</i> =23.1 Hz	1.80, 1.76, each 1H, m, overlapped
5A	83.9, d, <i>J</i> =163.3 Hz	4.50, 4.42, each 1H, t, <i>J</i> =6.2 Hz

^a Recorded in CDCl₃ at 600 MHz (¹H) and 150 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz).

Table 3. NMR Data of Compound 15^a

No.	Compound 15	
	¹³ C	¹ H
1	198.1	–
2	69.0	4.05, 1H, dd, <i>J</i> =9.3, 4.5 Hz
3	27.5	1.91, 1.64, each 1H, m
4	20.5	1.29, 1.22, each 1H, m, overlapped
5	14.4	0.87, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
1'	134.5	–
2'/6'	132.0, d, <i>J</i> =8.7 Hz ^b	8.31, 8.30, each 1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, overlapped
3'/5'	115.7, d, <i>J</i> =21.7 Hz ^b	7.25, 7.23, each 1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz, overlapped
4'	165.7, d, <i>J</i> =252.9 Hz ^b	–
2''/6''	50.9	2.57, 2.50, each 2H, m
3''/5''	26.9	1.39, 4H, m
4''	24.8	1.25, 2H, m, overlapped

^a Recorded at 600 MHz (¹H) and 150 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). ^b Observed as double signals by coupling with fluorine.

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(3)—

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)(2))。本研究ではさらに、今年度後半に入手した危険ドラッグ製品から 27 種類の新規流通化合物を同定した。内訳としては、6 種の合成カンナビノイド [PX-1 (1), 5-Fluoro ADB-PINACA (2), ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA, 3), 5-Fluoro-ADB (4), SDB-006 (5), MA-CHMINACA (6)] を同定した。さらに、16 種のカチノン系化合物 [α -PNP (7), 4-Fluoro-NPP (8), MDPH (9), 5-DBFPV (10), 4-Fluoro-POP (11), 4F- α -NEP (12), bk-IBP (13), bk-IVP (14), α -PHPP (15), 5-PPDI (16), 4F-Octedrone (17), 3,4-Dimethyl- α -ethylaminobutiophenone (3,4-Dimethyl- α -NEB, 18), 3,4-Dimethylaminopentthiophenone (19), MOPPP (20), α -PHP indane analog (5-BPDI) (21), 2-Methoxy-4,5-methylenedioxy methcathinone (22)], 3 種のフェネチルアミン系化合物 [30C-NBOMe (23), 25D-NBOMe (24), Prolintane (25)], その他に, NMDA 受容体チャネルブロッカーであるジフェニジン(指定薬物)の誘導体 Methoxphenidine (2-Methoxy-diphenidine, 26)及びトリプタミン系化合物 4-OH-MET (27)を検出した。カチノン系化合物では、新たな骨格として, benzofuran 型 (10) や indane 型 (13, 14, 16, 21)を有する化合物が検出された。また, フェネチルアミン系化合物では, カチノン系化合物かつ麻薬である α -PVP のデオキシン体である prolintane (25)を同定した。以上の結果から, 今後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。なお, 今回検出された 27 化合物のうち, 23 化合物(化合物 1-21, 25, 26)は, 平成 26 年度に指定薬物として規制された。

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(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