

## 2008年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザイナードラッグの同定

内山奈穂子,<sup>a</sup> 宮澤法政,<sup>b</sup> 河村麻衣子,<sup>a</sup> 花尻(木倉)瑠理,<sup>a</sup> 合田幸広<sup>\*,a</sup>

## Analysis of Newly Distributed Designer Drugs Detected in the Products Purchased in Fiscal Year 2008

Nahoko UCHIYAMA,<sup>a</sup> Norimasa MIYAZAWA,<sup>b</sup> Maiko KAWAMURA,<sup>a</sup>  
Ruri KIKURA-HANAJIRI,<sup>a</sup> and Yukihiko GODA<sup>\*,a</sup><sup>a</sup>National Institute of Health Sciences (NIHS), 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku,  
Tokyo 158-8501, Japan, and <sup>b</sup>Saitama Institute of Public Health,  
639-1 Kamiokubo, Sakura-ku, Saitama 338-0824, Japan

(Received July 21, 2009; Accepted September 28, 2009; Published online September 30, 2009)

Thirty-two psychotropic substances were listed as designated substances (Shitei-Yakubutsu, 31 compounds and 1 plant) in Japan by the Pharmaceutical Affairs Law in April 2007 for preventing the abuse of these substances. Subsequently, other psychoactive compounds were also added to this category, 40 substances (classified as 12 tryptamines, 17 phenethylamines, 3 piperazines, 6 alkyl nitrites, 1 diterpene and 1 plant) are controlled as designated substances as of July 2009. However, new designer drugs are still distributed in illegal drug market according to the results of our annual survey. This study presents the analysis of four newly distributed designer drugs detected from two products, which were purchased from October 2008 to February 2009 in Japan. As the results of NMR, GC-MS and LC-MS analyses, three phenethylamine derivatives, 1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP), 1-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)propan-2-amine (ALEPH-4) and 1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine (DON) and a tryptamine derivative, *N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine (5-MeO-EPT), were detected. *N*-Me-2-FMP and 5-MeO-EPT were newly identified in this study. Additionally, ALEPH-4 and DON were found as novel illegal drugs distributed in Japan.

**Key words**—psychotropic substance; NMR; GC-MS; LC-MS; designer drug; drug abuse

## 緒 言

近年、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）と呼ばれる化合物や植物が乱用されている。これらは麻薬や覚醒剤の代用として使用されており、その乱用拡大が深刻な問題になっている。このような問題に対応するべく、平成18年の薬事法改正により、幻覚・中枢興奮等の精神毒性かつ保健衛生上の危害のおそれがある薬物及び植物を指定薬物として規制することとなり、平成19年4月1日より32物質（31化合物1植物）が規制された。<sup>1-3)</sup> これにより指定薬物の流通は減少したが、一方で新たな構造類似化合物が多数違法ドラッグ市場に出現しており、平成20年1月に5化合物、平成21年1月には6化合物が新たに指定薬物として規制された。これまで

に、平成20年1月に麻薬に指定された3化合物を除き、40物質（39化合物1植物）が指定されている（平成21年7月現在）。<sup>4,5)</sup> なお、このような状況を踏まえ、今後も指定薬物は随時追加される予定である。

本研究では、違法ドラッグ製品の流通実態調査を目的として平成20年10月–平成21年2月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち、未知のピークが検出された製品について、NMR, GC-MS及びLC-MSによる分析を行い、新たに市場での流通が確認された4化合物について分析及び同定結果を示す。なお、今回検出された4化合物のうち、3化合物は、平成21年1月16日より指定薬物として新たに追加された1-(4-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-4-FMP), 1-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (ALEPH-2) 及び *N*-ethyl-*N*-isopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-

<sup>a</sup>国立医薬品食品衛生研究所, <sup>b</sup>埼玉県衛生研究所

\*e-mail: goda@nihs.go.jp

EIPT) の構造類似体であった。

## 実験方法

**1. 分析試料及び試薬** 平成 20 年 10 月–平成 21 年 2 月に違法ドラッグ市場において購入した 2 製品 (液体 1 種類, 粉末 1 種類) を分析に供した。

NMR 測定溶媒は, methanol- $d_4$  は Merck 社製 (Darmstadt, Germany), methanol- $^{12}\text{C}-d_4$ , DMSO- $d_6$  は SIGMA-ALDRICH : ISOTEC 社製 (St. Louis, MO) を使用した。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。

**2. NMR 測定** 液状試料は, 蒸発乾固した後, 測定を行い, 粉末試料は, 必要に応じて分離操作を行った後, 測定を行った。NMR 装置は, JEOL 製 (Tokyo, Japan) ECA-600 を用いた。測定核種は  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  であり, 各種 NMR [ $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Nuclear Overhauser Effect (NOE)] 測定を行った。

**3. MS 測定用試料の調製法** 粉末試料は 2 mg にメタノールを 1 ml 加え, 超音波下 10 分間抽出を行った。また, 液体試料は 50  $\mu\text{l}$  を使用し, メタノールを 2 ml 加えて溶解した。さらに, 膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45  $\mu\text{m}$  filter unit, MILLIPORE 社製, Bedford, MA) を行い, 不溶物を取り除いて測定試料とした。なお, 試料は適宜希釈して分析に用いた。

**4. GC-MS 分析条件** 装置: [GC] 6890N/[MS] 5975 MSD (Agilent 製), カラム: HP-1MS (30 m $\times$ 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ , Agilent 社製, Santa Clara, CA), 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  $\mu\text{l}$ , 注入口温度: 200 $^\circ\text{C}$ , カラム温度: 80 $^\circ\text{C}$  (1 min hold) –5 $^\circ\text{C}/\text{min}$ –190 $^\circ\text{C}$  (15 min hold) –10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ –310 $^\circ\text{C}$  (5 min hold), イオン化法: EI 法, 検出器温度: 280 $^\circ\text{C}$ 。なお, この条件は, 過去に報告した指定薬物の一斉分析と同一である。<sup>2)</sup>

**5. LC-MS 分析条件** 装置: [UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD), カラム: Atlantis HSST3 (2.1

mm i.d. $\times$ 100 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , Waters, Milford, MA), ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. $\times$ 5 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , 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溶液, グラジエント条件: A/B 95/5–20/80 (0–60 min, 5 min hold), 測定波長: 190–500 nm, 流速: 0.3 ml/min, カラム温度: 40 $^\circ\text{C}$ , 注入量: 1  $\mu\text{l}$ , 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) 及び質量分析計。

**5-1. 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, ポジティブモード, 脱溶媒ガス流量 (Desolvation gas flow):  $\text{N}_2$  650 l/h, 脱溶媒温度 (Desolvation temp.): 350 $^\circ\text{C}$ , コーン電圧: 30 V, キャピラリー電圧: 3000 V, 測定範囲:  $m/z$  50–500。

**6. 高分解能 MS 分析** 装置: [イオン源] Direct Analysis in Real Time (DART)/[質量分析計] AccuTOF JMS-T100 (JEOL 製)

**6-1. DART 条件** ポジティブモード, ガス流量: He 2.0 l/min, ガス温度: 250 $^\circ\text{C}$ , ニードル電圧: 3200 V, 電極 1: 100 V, 電極 2: 250 V。

**6-2. TOF-MS 条件** ポジティブモード, イオンガイド: 500 V, リフレクトロン電圧: 950 V, オリフィス 1 電圧: 15 V, オリフィス 2 電圧: 5 V, リングレンズ電圧: 5 V, オリフィス 1 温度: 80 $^\circ\text{C}$ , 測定範囲:  $m/z$  100–500, 質量校正: PEG600, 内部標準物質: diphenhydramine ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ )。

## 結果

平成 20 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち, 未知のピークが検出された製品について, GC-MS, LC-MS 及び NMR により分析を行った。その結果, 3 種のフェネチルアミン系化合物 (Compound 1–3) 及び 1 種のトリプタミン系化合物 (Compound 4) の計 4 化合物が新規流通違法ドラッグ成分として検出された (Fig. 1)。以下にこれら化合物の構造決定に関する分析データを示す。

**1. Compound 1 の同定** 指定薬物の GC-MS 分析と同一条件で分析を行った結果,<sup>2)</sup> 保持時間 8.79 分に Compound 1 のピークが検出され [Fig. 2 (a)], そのマススペクトルは Fig. 2 (c) に示す通りであった。一方, LC-MS 分析では, 6.3 分に  $m/z$  168 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  のピークが観測され [Fig. 3 (a)],

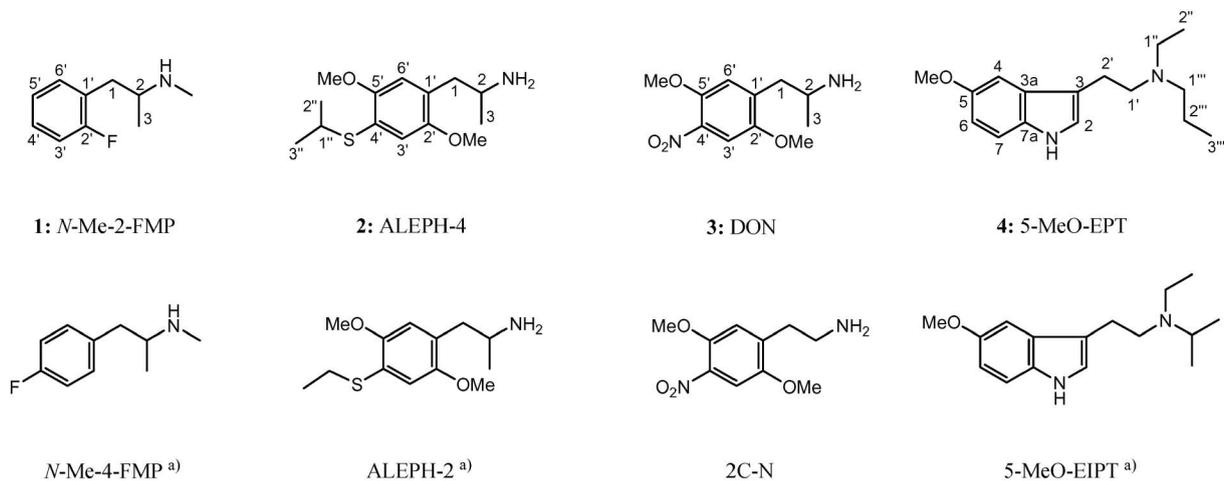


Fig. 1. Structures of Chemical Drugs

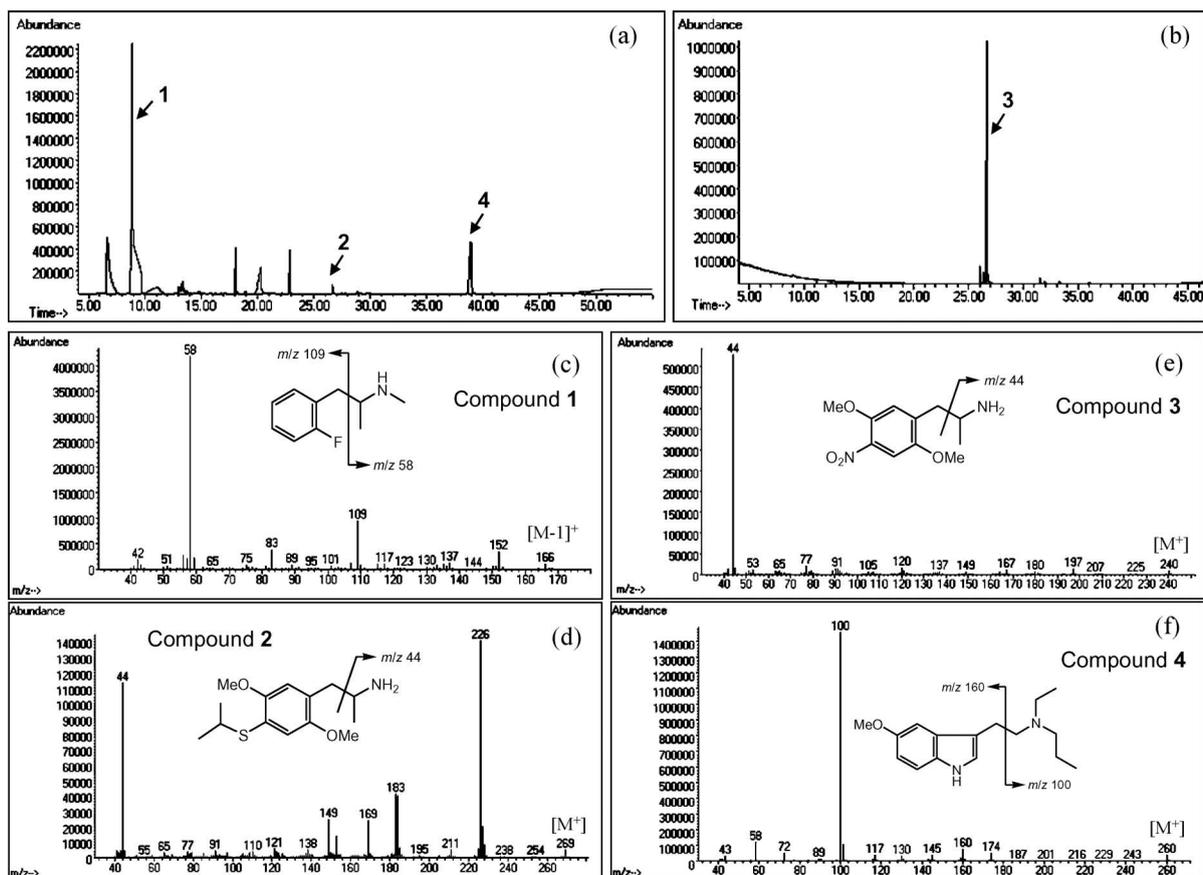
<sup>a)</sup> Designated substances.

Fig. 2. GC-MS Data of Two Products

GC-MS chromatograms of the extract of two products (a and b). GC-ESI mass spectra of the detected peaks at 8.79 min (1: *N*-Me-2-FMP, c), 26.30 min (2: ALEPH-4, d), 26.61 min (3: DON, e) and 38.74 min (4: 5-MeO-EPT, f).

UV スペクトルは Fig. 3 (e) に示す通りであった。さらに、DART-TOFMS による精密質量分析では、 $m/z$  168.11806 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、組成式は、 $C_{10}H_{15}FN$  (理論値 168.11885,  $-0.79$

mmu) と推定された。これら結果は、指定薬物である *N*-Me-4-FMP のスペクトルデータに酷似していた。<sup>5)</sup> 次に、NMR 測定を行ったところ、メチル基 [ $\delta_H$  1.24 ppm (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $\delta_C$  15.7 ppm]

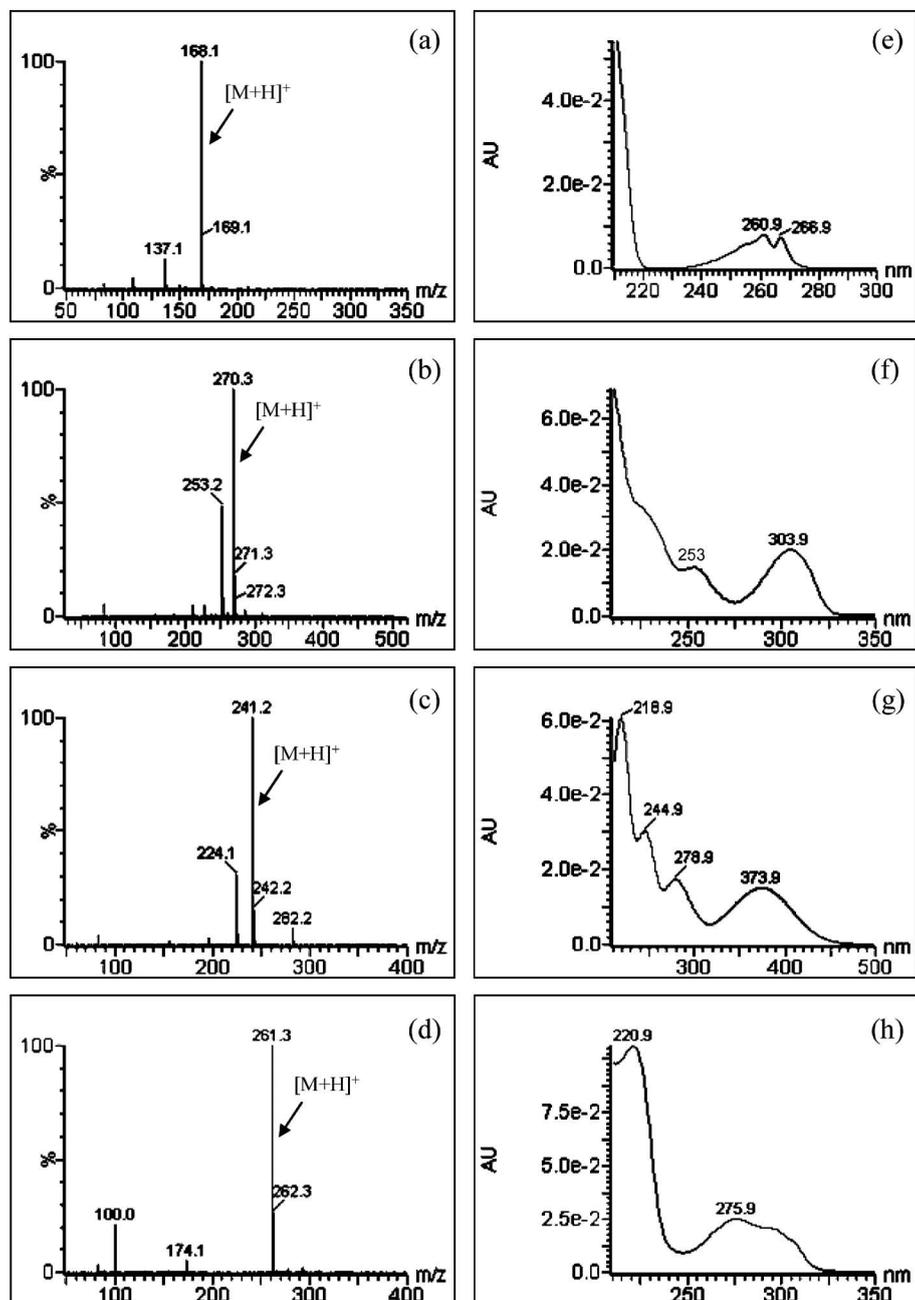


Fig. 3. HPLC-ESI Mass and UV Data of Compounds 1-4

HPLC-ESI mass and UV spectra of the detected peaks at 6.3 min (1: *N*-Me-2-FMP, a and e), 18.2 min (2: ALEPH-4, b and f), 9.6 min (3: DON, c and g) and 12.4 min (4: 5-MeO-EPT, d and h).

及び *N*-メチル基 [ $\delta_{\text{H}}$  2.74 ppm (3H, s),  $\delta_{\text{C}}$  31.0 ppm] が観測された。また,  $\delta_{\text{C}}$  116.7, 123.9, 125.9, 130.8, 132.9, 162.6 ppm に C-F カップリングと考えられるピークがみられた (Table 1)。一方,  $\delta_{\text{H}}$  7.14, 7.18, 7.32, 7.34 ppm (each 1H) に観測された4つのアロマティックプロトンは, 1, 2 置換ベンゼンと推定されるカップリングを示したことから, AA'BB'型のカップリングを示す *N*-Me-4-FMP とは異なる化合物と考えられた (Fig. 1 and Table 1).<sup>5)</sup> さらに

HMQC, HMBC, DQF-COSY, NOE を測定, 解析した結果 (Fig. 4), Compound 1 は, *N*-Me-4-FMP の位置異性体である 1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP) と同定した (Fig. 1 and Table 1)。

**2. Compound 2 の同定** GC-MS 分析の結果, 保持時間 26.30 分に Compound 2 のピークが検出され,  $m/z$  269 に  $[M]^+$  の分子イオンピークが観測された [Figs. 2(a) and (d)]. 一方, LC-MS

Table 1. NMR Data of Chemical Drugs<sup>a)</sup>

No.	<i>N</i> -Me-2-FMP in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>			ALEPH-4 in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>			DON in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
1	33.5	3.17, 1H, dd, <i>J</i> = 13.6, 4.8 Hz 2.86, 1H, dd, <i>J</i> = 13.6, 9.3 Hz	2, 3, 1', 2', 6' 2, 3, 1', 2', 6'	38.7	2.78, 2H, m	2, 3, 1', 2', 6'	35.0	2.95, 1H, dd, <i>J</i> = 13.0, 6.7 Hz 2.83, 1H, dd, <i>J</i> = 13.0, 6.7 Hz	2, 3, 1', 2', 6' 2, 3, 1', 2', 6'
2	56.8	3.48, 1H, m	1, 3, 1', <i>N</i> -Me	48.8 <sup>d)</sup>	3.36, 1H, m	1, 3, 1'	46.6	3.46, 1H, q, <i>J</i> = 6.7 Hz	1, 3, 1'
3	15.7	1.24, 3H, d, <i>J</i> = 6.5 Hz	1, 2	20.5	1.17, 3H, d, <i>J</i> = 6.5 Hz	1, 2	18.4	1.14, 3H, d, <i>J</i> = 6.7 Hz	1, 2
1'	123.9, d, <i>J</i> = 14.4 Hz <sup>c)</sup>	—	—	127.0	—	—	132.2	—	—
2'	162.6, d, <i>J</i> = 244.2 Hz <sup>c)</sup>	—	—	152.9	—	—	150.8	—	—
3'	130.8, d, <i>J</i> = 7.2 Hz <sup>c)</sup>	7.34, 1H, m, overlapped	1', 2', 5'	117.2	6.96, 1H, s	1', 2', 4', 5'	107.6	7.51, 1H, s	1', 2', 4', 5'
4'	116.7, d, <i>J</i> = 23.1 Hz <sup>c)</sup>	7.14, 1H, ddd, <i>J</i> = 10.3, 7.9, 1.0 Hz	2', 5'	123.9	—	—	137.9	—	—
5'	125.9, d, <i>J</i> = 2.9 Hz <sup>c)</sup>	7.18, 1H, td, <i>J</i> = 7.9, 1.0 Hz	1', 3', 4', 6'	154.3	—	—	146.3	—	—
6'	132.9, d, <i>J</i> = 4.3 Hz <sup>c)</sup>	7.32, 1H, m, overlapped	1, 2', 5'	115.9	6.82, 1H, s	1, 2', 4', 5'	117.6	7.28, 1H, s	1, 2', 4', 5'
1''	—	—	—	37.5	3.49, 1H, m	4', 2''/3''	—	—	—
2''/3''	—	—	—	23.4	1.22, 6H, d, <i>J</i> = 6.5 Hz	1''	—	—	—
2'-OMe	—	—	—	56.4	3.79, 3H, s	2'	56.5	3.81, 3H, s	2'
5'-OMe	—	—	—	56.9	3.81, 3H, s	5'	57.2	3.88, 3H, s	5'
NH <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	—	—	8.00, 2H, brs	—
<i>N</i> -Me	31.0	2.74, 3H, s	2	—	—	—	—	—	—

<sup>a)</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in  $\delta$  ppm (*J* in Hz). <sup>b)</sup> *J* = 8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons. <sup>c)</sup> Observed as doublet signals by coupling with fluorine. <sup>d)</sup> Recorded in methanol-<sup>13</sup>C-*d*<sub>4</sub>.

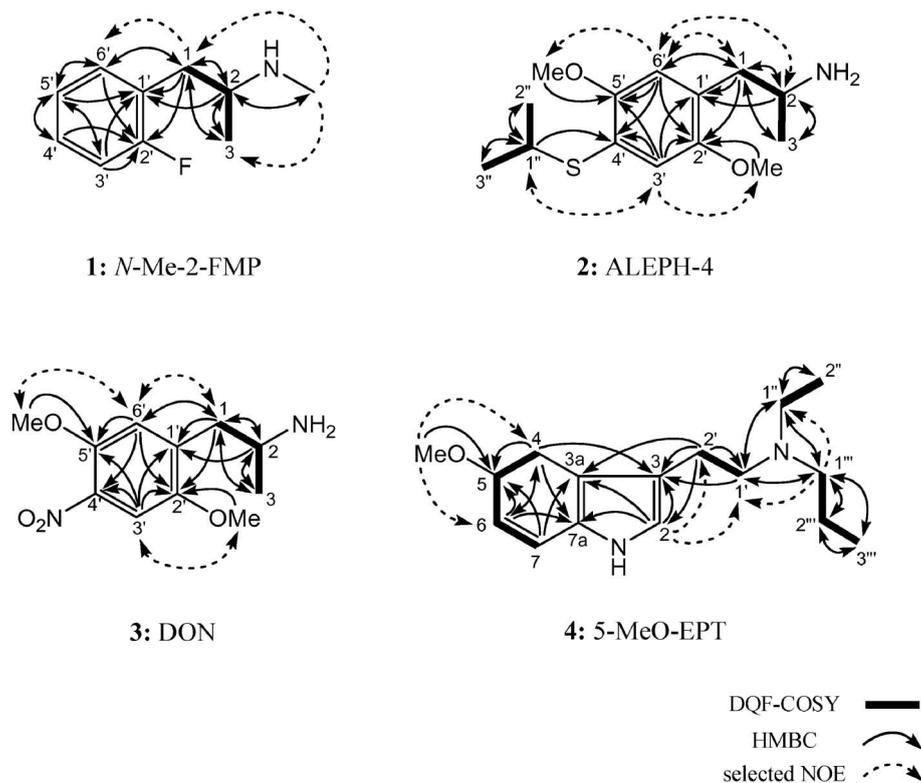


Fig. 4. HMBC, DQF-COSY and NOE Correlations of Compounds

分析では、18.2分に  $m/z$  270  $[M+H]^+$  のピークが観測され [Fig. 3(b)], UV スペクトルは Fig. 3(f) に示す通りであった。さらに、DART-TOFMS による精密質量分析では、 $m/z$  270.15351 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、組成式は、 $C_{14}H_{24}NO_2S$  (理論値 270.15277, +0.74 mmu) と推定された。次に、NMR 測定を行ったところ、メチル基 [ $\delta_H$  1.17 ppm (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $\delta_C$  20.5 ppm], 2つのメトキシ基 [ $\delta_H$  3.79, 3.81 ppm (each 3H, s),  $\delta_C$  56.4, 56.9 ppm] 及びイソプロピル基 [ $\delta_H$  1.22 (6H, d,  $J=6.5$  Hz), 3.49 (1H, m)] と考えられるピークが観測された (Table 1)。また、2つのシングレットアロマティックプロトン [ $\delta_H$  6.82, 6.96 ppm (each 1H, s)] のピークが観測されたことから、**2** は 1, 2, 4, 5 置換ベンゼン構造を有すると推定された。さらに、1次元 NOE を測定した結果、 $\delta_H$  6.96 ppm のアロマティックプロトン (H-3') は、2'位のメトキシ基及びイソプロピル基 (H-1'') と相関がみられ。一方、 $\delta_H$  6.82 ppm のアロマティックプロトン (H-6') は、5'位のメトキシ基、メチレン (H-1) 及びメチン (H-2) と相関がみられた (Fig. 4)。さらに、各種2次元 NMR を測定、解析した結果 (Fig. 4), Compound **2** は、1-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl) propan-2-amine (ALEPH-4) と同定した (Fig. 1 and Table 1)。

**3. Compound 3 の同定** GC-MS 分析を行った結果、保持時間 26.61 分に Compound **3** のピークが検出され [Fig. 2(b)], そのマススペクトルは Fig. 2(e) に示す通りであり、 $m/z$  240 に  $[M]^+$  の分子イオンピークが検出された。LC-MS 分析では、9.6 分に  $m/z$  241  $[M+H]^+$  のピークが観測され [Fig. 3(c)], UV スペクトルは Fig. 3(g) に示す通りであった。さらに、DART-TOFMS による精密質量分析では、 $m/z$  241.11955 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、組成式は、 $C_{11}H_{17}N_2O_4$  (理論値 241.11883, +0.72 mmu) と推定された。次に、NMR 測定を行ったところ、メチル基 [ $\delta_H$  1.14 ppm (3H, d,  $J=6.7$  Hz),  $\delta_C$  18.4 ppm] 及び2つのメトキシ基 [ $\delta_H$  3.81, 3.88 ppm (each 3H, s),  $\delta_C$  56.5, 57.2 ppm] のピークが観測された (Table 1)。また、2つのシングレットアロマティックプロトン [ $\delta_H$  7.28, 7.51 ppm (each 1H, s)] のピークが観測されたことから、**3** は 1, 2, 4, 5 置換ベンゼン構造を有

すると推定された。さらに、1次元 NOE を測定した結果、 $\delta_H$  7.51 ppm のアロマティックプロトン (H-3') は、2'位のメトキシ基と相関がみられ。一方、 $\delta_H$  7.28 ppm のアロマティックプロトン (H-6') は、5'位のメトキシ基及びメチレン (H-1) と相関がみられた (Fig. 4)。さらに、各種2次元 NMR を測定、解析した結果 (Fig. 4), Compound **3** は、1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl) propan-2-amine (DON) と同定した (Fig. 1 and Table 1)。

**4. Compound 4 の同定** Compound **4** については、前述同様に GC-MS 分析を行ったところ、保持時間 38.74 分にピークが検出され [Fig. 2(a)], そのマススペクトルは Fig. 2(f) に示す通りであった。LC-MS 分析では、12.4 分に  $m/z$  261  $[M+H]^+$  のピークが観測され [Fig. 3(d)], UV スペクトルは Fig. 3(h) に示す通りであった。さらに、DART-TOFMS による精密質量分析では、 $m/z$  261.19677 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され、組成式は、 $C_{16}H_{25}N_2O$  (理論値 261.19669, +0.08 mmu) と推定された。次に、NMR 測定を行ったところ、2つのメチレンのピーク [C-1' ( $\delta_H$  3.24 ppm (2H, dd,  $J=16.2, 7.6$  Hz),  $\delta_C$  54.0 ppm), C-2' ( $\delta_H$  3.09 ppm (2H, m),  $\delta_C$  21.8 ppm)] 及びメトキシ基のピーク [ $\delta_H$  3.82 ppm (3H, s),  $\delta_C$  56.3 ppm] が観測された (Table 2)。また、 $\delta_H$  6.78 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.24 ppm (1H, d,  $J=9.0$  Hz) に 1, 2, 4 置換ベンゼンと推定されるカップリングを示す3つのアロマティックプロトンが観測されるとともに、 $\delta_H$  7.13 ppm (1H) にシングレットのアロマティックプロトンが観測された (Table 2)。さらに、エチル基 [C-1'' ( $\delta_H$  3.14 ppm (2H, q,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_C$  48.9 ppm), C-2'' ( $\delta_H$  1.27 ppm (3H, t,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_C$  9.8 ppm)] と考えられるピークが観測された。これら結果は、指定薬物である 5-MeO-EIPT のスペクトルデータに酷似していた。<sup>5)</sup> しかし、5-MeO-EIPT のイソプロピル基に由来するピークは観測されず、<sup>5)</sup> 代わりにプロピル基 [C-1''' ( $\delta_H$  2.98 ppm (2H, m),  $\delta_C$  55.5 ppm), C-2''' ( $\delta_H$  1.69 ppm (2H, m),  $\delta_C$  19.0 ppm), C-3''' ( $\delta_H$  0.98 ppm (3H, t,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_C$  11.5 ppm)] と考えられるピークが観測された (Table 2)。さらに各種2次元 NMR を測定、解析した結果 (Fig. 4), Compound **4** は、*N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine

Table 2. NMR Datum of 5-MeO-EPT<sup>a)</sup>

No.	5-MeO-EPT in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
2	124.6	7.13, 1H, s	3', 3'a, 7'a
3	110.7	—	—
3a	128.5	—	—
4	100.9	7.04, 1H, d, <i>J</i> =2.4 Hz	3', 5', 6', 7'a
5	155.2	—	—
6	112.8	6.78, 1H, dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz	4', 5', 7'a
7	113.2	7.24, 1H, d, <i>J</i> =9.0 Hz	5', 3'a
7a	133.5	—	—
1'	54.0	3.24, 2H, dd, <i>J</i> =16.2, 7.6 Hz	3', 1'', 1'''
2'	21.8	3.09, 2H, m, overlapped	1, 2', 3', 3'a
1''	48.9	3.14, 2H, q, <i>J</i> =7.4 Hz, overlapped	1, 2'', 1'''
2''	9.8	1.27, 3H, t, <i>J</i> =7.4 Hz	1''
1'''	55.5	2.98, 2H, m	1, 1'', 2'', 3'''
2'''	19.0	1.69, 2H, m	1''', 3'''
3'''	11.5	0.98, 3H, t, <i>J</i> =7.4 Hz	1''', 2'''
OMe	56.3	3.82, 3H, s	5'

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

(5-MeO-EPT) と同定した (Fig. 1 and Table 2).

*N*-Me-2-FMP, ALEPH-4, 5-MeO-EPT は、それぞれ、平成 21 年 1 月より規制された指定薬物である *N*-Me-4-FMP, ALEPH-2, 5-MeO-EIPT の構造類似体であった (Fig. 1)。また、DON は、セロトニン受容体 (5-HT<sub>2</sub>) のアンタゴニストである 2-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl) ethanamine (2C-N)<sup>6)</sup> の誘導体であった (Fig. 1)。なお、*N*-Me-2-FMP, 5-MeO-EPT は今回初めて同定されたものであり、ALEPH-4, DON については国内で初めて流通が認められたものである。DON は液体試料から検出され、ほかの 3 化合物は、いずれも同一粉末製品中から検出された。

## 考 察

*N*-Me-2-FMP は、今回初めて同定された化合物であった。一方、*N*-脱メチル化体である 1-(2-fluorophenyl) propan-2-amine (2-FMP) は、ドイツ及び日本での流通が報告されているが、<sup>7,8)</sup> 薬理作用に関しては不明である。しかし、2-FMP の異性体である 1-(3-fluorophenyl) propan-2-amine (3-FMP) や、指定薬物である 1-(4-fluorophenyl) propan-2-amine (4-FMP) は、モノアミン取り込み阻害作用

やモノアミン遊離作用などの中枢興奮効果を示すことが報告されている。<sup>9-12)</sup> また、われわれの行った実験でも、4-FMP 及び *N*-Me-4-FMP 投与後のラットに自発運動量及び覚醒量の有意な増加がみられた。<sup>13)</sup> したがって、その構造類似性から、*N*-Me-2-FMP にも同様の中枢作用を示す可能性が懸念される。ALEPH-4 に関しては、これまでに薬理作用の報告はないが、幻覚性物質 mescaline を指標とした Quantitative structure-activity relationships (QSAR, 定量的活性相関) などの化学計算を用いたいくつかの評価法では、本化合物の強い幻覚活性が示唆されている。<sup>14-16)</sup> DON の薬理作用に関しては、5HT<sub>2</sub> に対する親和性を持つことや、弁別試験により依存性を有することが既に報告されている。<sup>6,17,18)</sup> また、5-MeO-EPT は今回初めて同定された化合物であるが、指定薬物である 5-MeO-EIPT のイソプロピル基がプロピル基に置換された化合物である。<sup>5)</sup> したがって、その構造類似性から、同様の中枢作用を示すことが予想される。

今回検出された 4 化合物のうち、3 化合物が、平成 21 年 1 月に規制された指定薬物の構造類似体であったことから、今後も、多くの新たな構造類似化合物が違法ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される。また、製品中に単一の違法ドラッグ成分を混入させるだけでなく、同一製品中に数種類の違法ドラッグ成分を混入させるケースが今後増加することも予想される。

## 結 論

平成 20 年度に違法ドラッグ市場において買い上げられた製品について、GC-MS, LC-MS 及び NMR により分析を行い、新規流通違法ドラッグ成分として、フェネチルアミン系化合物である *N*-Me-2-FMP, ALEPH-4, DON, 及びトリプタミン系化合物である 5-MeO-EPT の 4 化合物を同定した。なお、*N*-Me-2-FMP, 5-MeO-EPT は今回初めて同定された化合物であり、ALEPH-4, DON については国内で初めて流通が認められた化合物である。本研究結果は、今後も流通が予想される新規違法ドラッグ成分や、既知の法的規制薬物を判断する際の有用な科学的資料の 1 つであると考えられる。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究費補助金並

びに厚生労働省医薬品審査等業務庁費で行われたものであり、関係各位に深謝致します。

#### REFERENCES

- 1) 〈<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/11/s1109-4.html>〉, cited 15 July, 2009.
- 2) Kikura-Hanajiri R., Kawamura M., Uchiyama N., Ogata J., Kamakura H., Saisho K., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 971–979 (2008).
- 3) Uchiyama N., Kawamura M., Kamakura H., Kikura-Hanajiri R., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 981–987 (2008).
- 4) 〈<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/s0920-4.html>〉, cited 15 July, 2009.
- 5) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1499–1505 (2008).
- 6) Acuña-Castillo C., Villalobos C., Moya P. R., Sáez P., Cassels B. K., Huidobro-Toro J. P., *Br. J. Pharmacol.*, **136**, 510–519 (2002).
- 7) Rösner P., Quednow B., Girreser U., Junge T., *Forensic Sci. Int.*, **148**, 143–156 (2005).
- 8) Nonaka R., Nagai F., Ogata A., Satoh K., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 2328–2333 (2007).
- 9) Marona-Lewicka D., Rhee G. S., Sprague J. E., Nichols D. E., *Eur. J. Pharmacol.*, **287**, 105–113 (1995).
- 10) Wee S., Anderson K. G., Baumann M. H., Rothman R. B., Blough B. E., Woolverton W. L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**, 848–854 (2005).
- 11) Negus S. S., Mello N. K., Blough B. E., Baumann M. H., Rothman R. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**, 627–636 (2007).
- 12) Nagai F., Nonaka R., Satoh K., Kamimura H., *Eur. J. Pharmacol.*, **559**, 132–137 (2007).
- 13) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Goda Y., Wada M., Urade Y., Abstracts of papers, the 26th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Munich, July 2008, p. 235.
- 14) Clare B. W., *J. Med. Chem.*, **33**, 687–702 (1990).
- 15) Altun A., Golcuk K., Kumru M., Jalbout A. F., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3861–3868 (2003).
- 16) Thakur M., Thakur A., Khadikar P. V., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 825–831 (2004).
- 17) Glennon R. A., Young R., Benington F., Morin R. D., *J. Med. Chem.*, **25**, 1163–1168 (1982).
- 18) Glennon R. A., Titeler M., McKenney J. D., *Life Sci.* **35**, 2505–2511 (1984).