

3.

Le schede tecniche sulle NSP

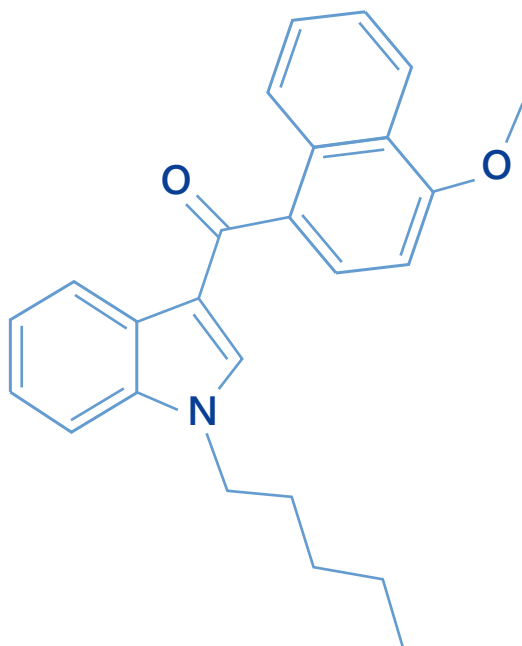
3.1 Cannabinoidi sintetici

1-pentil-3-(4-metossi-1-naftoil) indolo (JWH-081)

Nome

1-pentil-3-(4-metossi-1-naftoil)indolo; (1-pentyl-3-(4-methoxy-1-naphthoyl)indole)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{25}H_{25}NO_2$

Numero CAS

210179-46-7

Nome IUPAC

(4-methoxynaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Altri nomi

(4-methoxynaphthalen-1-yl)-(1-pentylindol-3-yl)methanone; 1-pentyl-3-(4-methoxynaphthoyl)indole

Peso molecolare

371.472 g/mol

Aspetto

Solido cristallino di colore bianco o beige; polvere bianca o giallina

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-081:

Il JWH-081 appartiene alla famiglia dei naftoilindoli di cui è parte anche il più noto JWH-018. Differisce da esso per la presenza di un sostituito metossilico in posizione 4 sul naftile.

EMCDDA, EDND database, JWH-081. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-081 risulta solubile a circa 100 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 207, 246, 276 e 285 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che non sono stati studiati gli effetti tossicologici della molecola. Viene inoltre riportato che, in caso di manipolazione, il prodotto può essere irritante per le membrane mucose e il tratto respiratorio superiore, nocivo per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo e che può causare irritazione agli occhi, pelle e sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10579/promo/emolecules>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10579.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10579m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-081 possiede attività sui recettori cannabinoidi; nello specifico, le costanti di binding sono $K_i=1.2 \pm 0.1$ nM per il recettore CB1 e $K_i= 12.4 \pm 2.2$ nM per il recettore CB2. Risulta dunque essere più potente del JWH-018 sul recettore CB1 (la K_i del JWH-018 è pari a 9 nM) e meno potente sul recettore CB2 (la K_i del JWH-018 è pari a 2.94 nM).

a) Mie Mie Aung, Graeme Griffin, John W. Huffman, Ming-Jung Wu, Cheryl Keel, Bin Yang, Vincent M. Showalter, Mary E. Abood, Billy R. Martin. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140.

b) Huffman, J W, et al., 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: New Cannabimimetic Indoles Provide Evidence for Aromatic Stacking Interactions with the CB1 Cannabinoid Receptor, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (2003) 539–549.

c) Huffman, J.W., et al., Structure–activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. *New highly selective CB2 receptor agonists*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 89–112.

Il JWH-081 è stato identificato nel siero di 7 pazienti inclusi in uno studio retrospettivo costituito da un totale di 29 soggetti ospedalizzati in Germania, in seguito ad assunzione per inalazione (fumo) di miscele di erbe, quali ad esempio "Spice", "Bonzai" e "Maya". Oltre al JWH-081, nel siero dei pazienti sono stati identificati altri cannabinoidi sintetici quali il JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-073 (n=1), JWH-210 (n=12), JWH-122 (n=11), JWH-250 (n=4) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi di intossicazione riscontrati più frequentemente in questo gruppo di pazienti:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7%)
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%)
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%)
- parametri biochimico-clinici: ipopotassiemia (28%), aumento della creatina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Dalla pubblicazione non sono tuttavia disponibili informazioni specifiche per l'esposizione al solo JWH-081.

Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, *IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011* disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-081. 2011.

Effetti

Nei forum dei consumatori viene riportato che il JWH-081 spesso viene assunto per via inalatoria a dosi di 5-14mg ma che viene assunto anche per via orale a dosi più elevate e che il picco di effetto dura 45-90 minuti.

EMCDDA, EDND database, JWH-081. 2011.

E' stato descritto il caso clinico relativo ad un soggetto (maschio, 19 anni), che ha manifestato comparsa di convulsioni della durata di 1-2 minuti, in seguito ad assunzione attraverso il fumo, di un prodotto denominato "Happy Tiger Incense". Il prodotto era etichettato come "JWH-018 free" e "non destinato al consumo umano". All'arrivo dei paramedici, il paziente si trovava in uno stato confusionale. Durante il trasporto al Pronto Soccorso, il paziente ha vomitato, manifestando un secondo episodio convulsivo. In pronto soccorso, il paziente si presentava leggermente sedato e confuso. Lo screening iniziale mostrava i seguenti parametri vitali: 84 bpm; temperatura 36,4°C, pressione arteriosa 177/82 mmHg. Lo screening tossicologico effettuato su un campione di prodotto ha rilevato la presenza di 4 cannabinoidi sintetici: JWH-018, JWH-081, JWH-250, e AM-2201.

Schneir A. B., Baumbacher T. *Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. Journal of Medical Toxicology. 2012. 8: 62-64.*

A seguito dell'attivazione della prima Allerta di grado 2 "Individuazione del cannabinoide sintetico JWH-018 in un prodotto denominato "n-Joy" acquistabile su Internet e negli smart shop" (Prot. EWS 84/10 del 26/02/2010), il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha ricevuto ulteriori segnalazioni di intossicazioni correlate all'assunzione per via inalatoria di prodotti tipo "herbal mixture" acquistati presso smart shop del territorio italiano. A maggio 2011, il Ministero dell'Interno UTG di Trieste - Nucleo Operativo Tossicodipendenze, ha segnalato 2 casi di intossicazione correlata all'assunzione del prodotto vegetale "Bonzai", risultato contenere il cannabinoide sintetico JWH-081.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 167/11 del 05/07/2011).

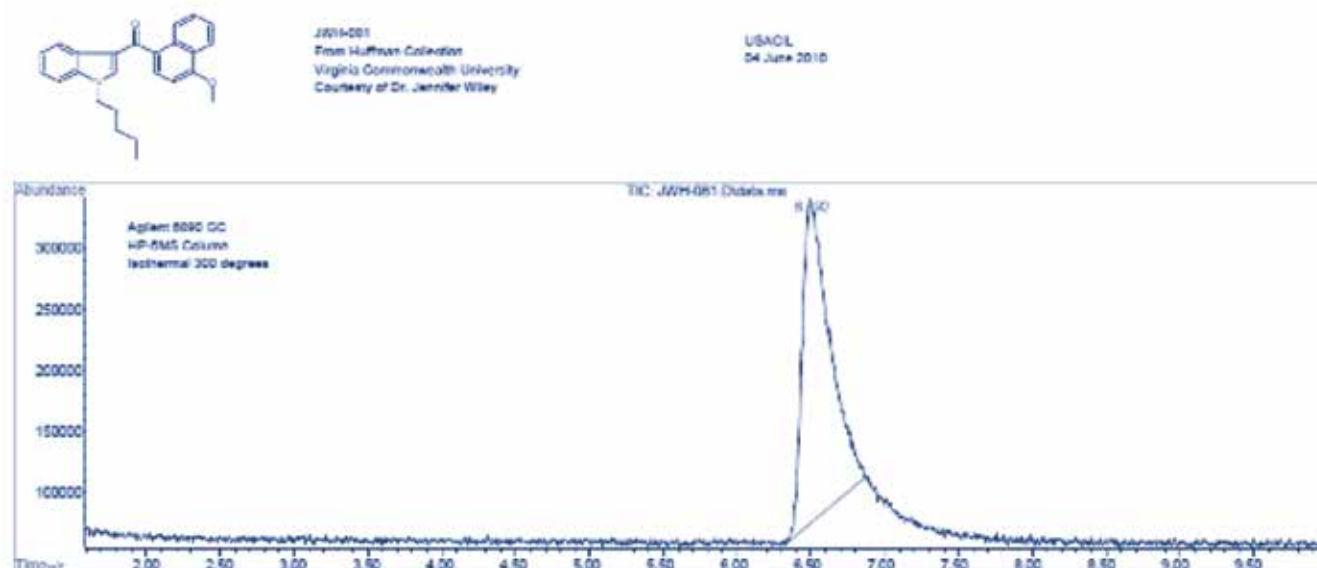
Metabolismo

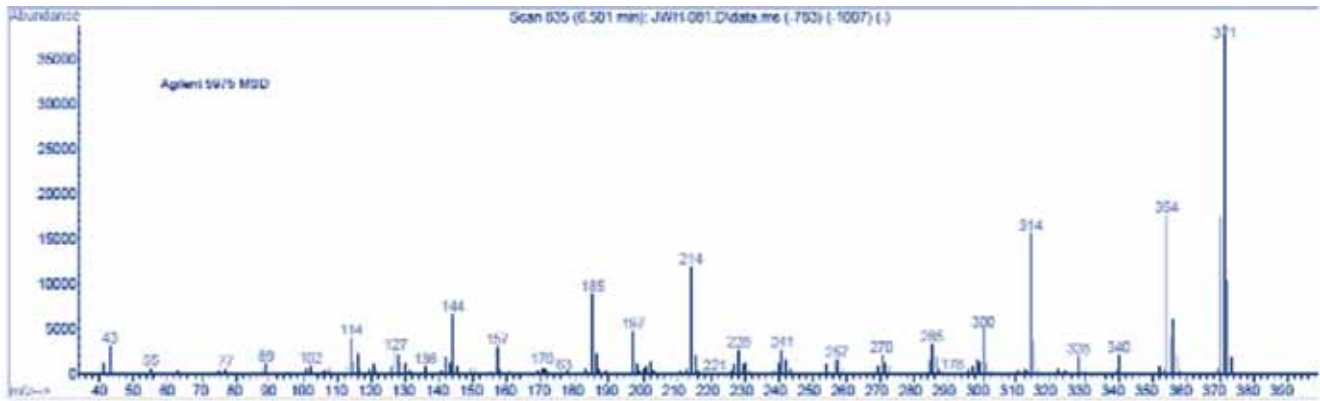
Uno studio descrive l'identificazione dei principali metaboliti urinari umani di sette cannabinoidi sintetici aminoalchilindolici, incluso il JWH-081. Per questo gruppo di molecole il metabolismo porta a formazione di prodotti di monoidrossilazione sia della catena N-alchilica che della porzione naftilica e indolica.

Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. *Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. J Mass Spectrom. 2012 Jan;47(1):54-65. doi: 10.1002/jms.2026.*

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa (EI MS) del JWH-081.

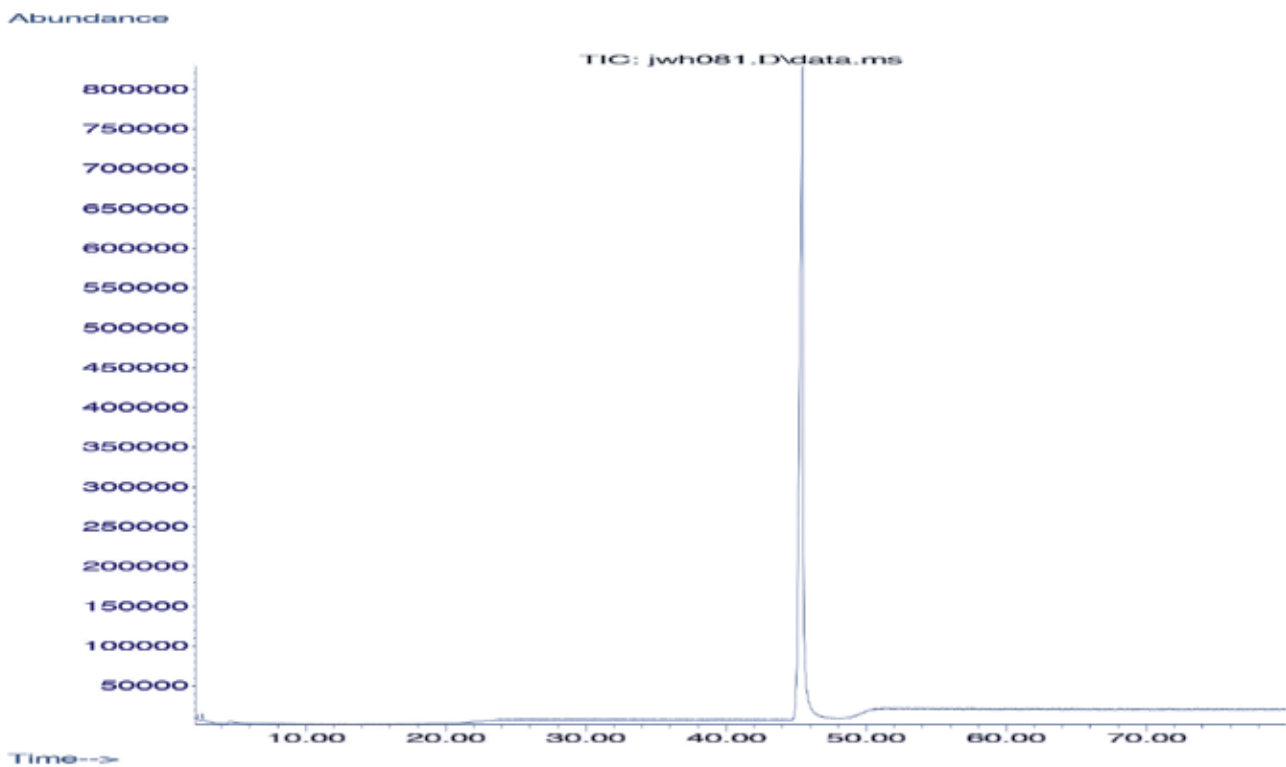


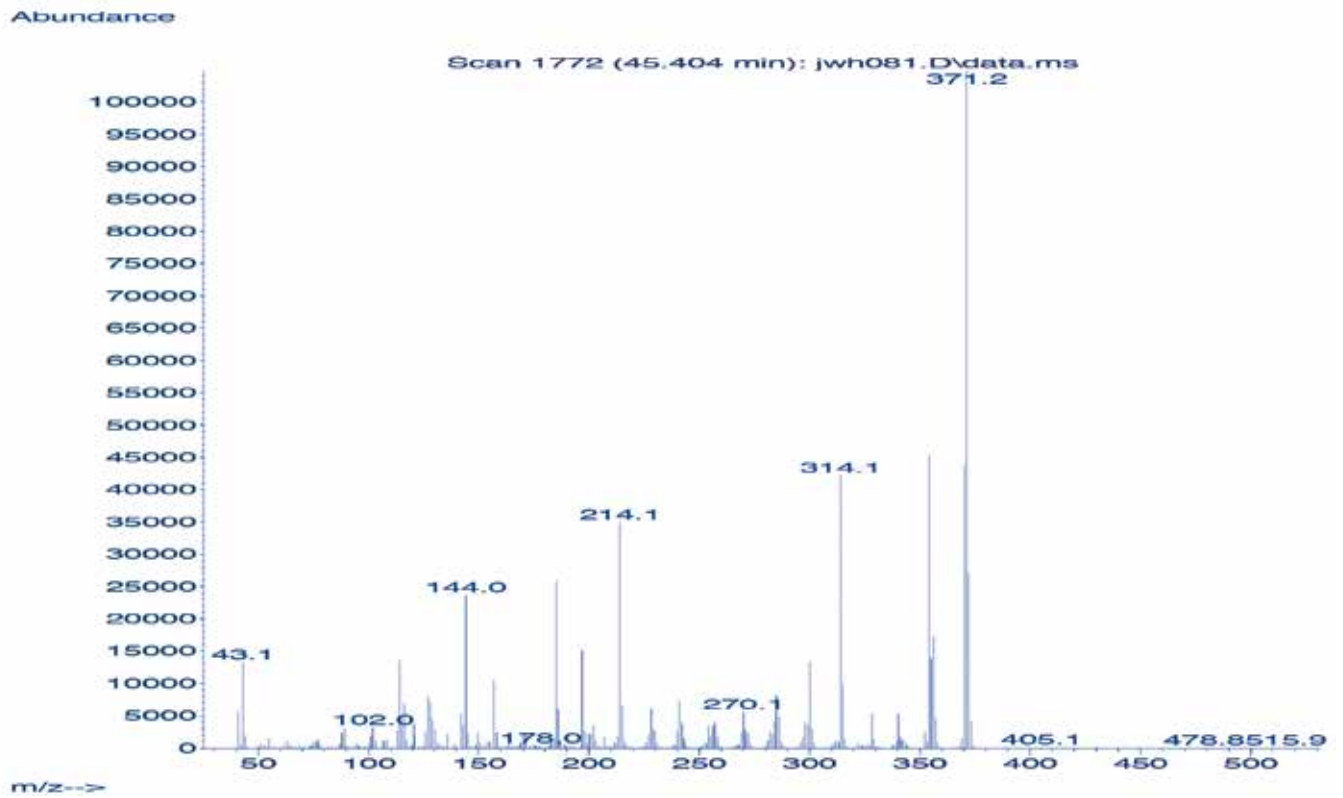


Fonte: Southern Association of Forensic Scientists (<http://www.southernforensic.org/index.asp>).

Di seguito si riporta la caratterizzazione del JWH-081 riscontrato in un reperto proveniente da sequestro. I dati sono stati prodotti dai laboratori del Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli. Gli spettri NMR e di massa all'Orbitrap sono stati ottenuti con la collaborazione di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

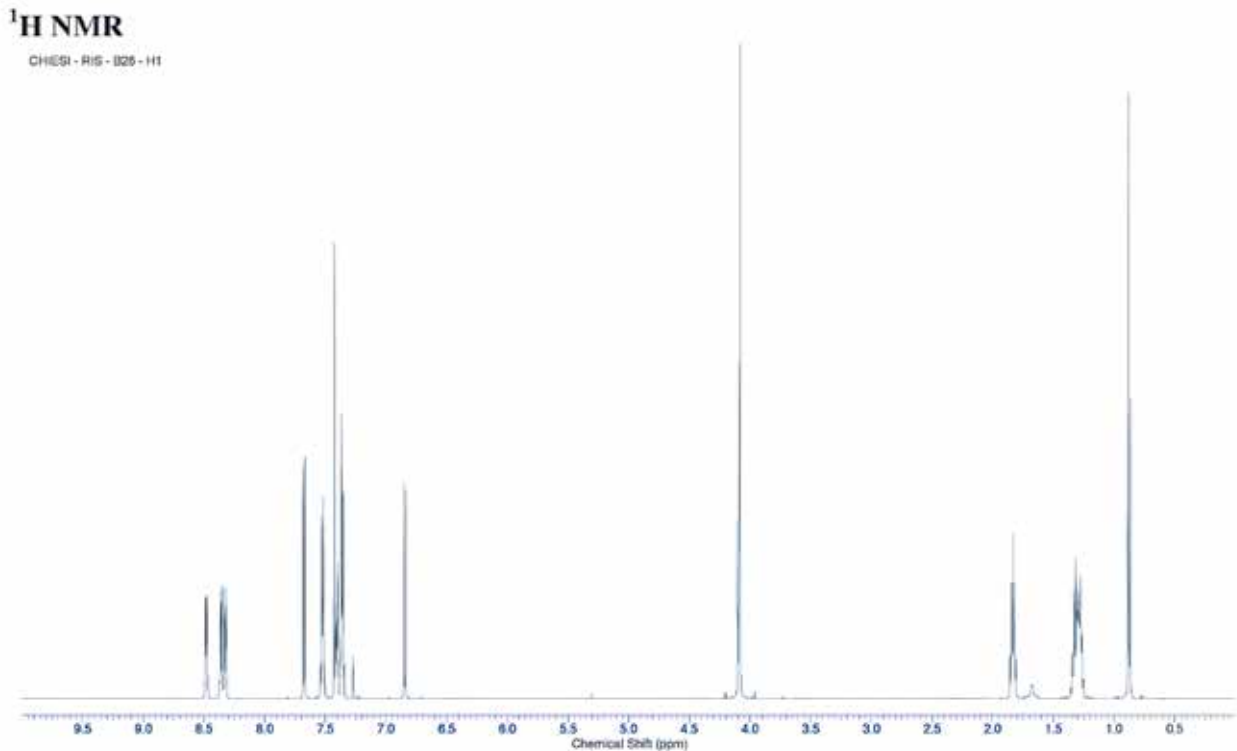
Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS per la molecola JWH-081:





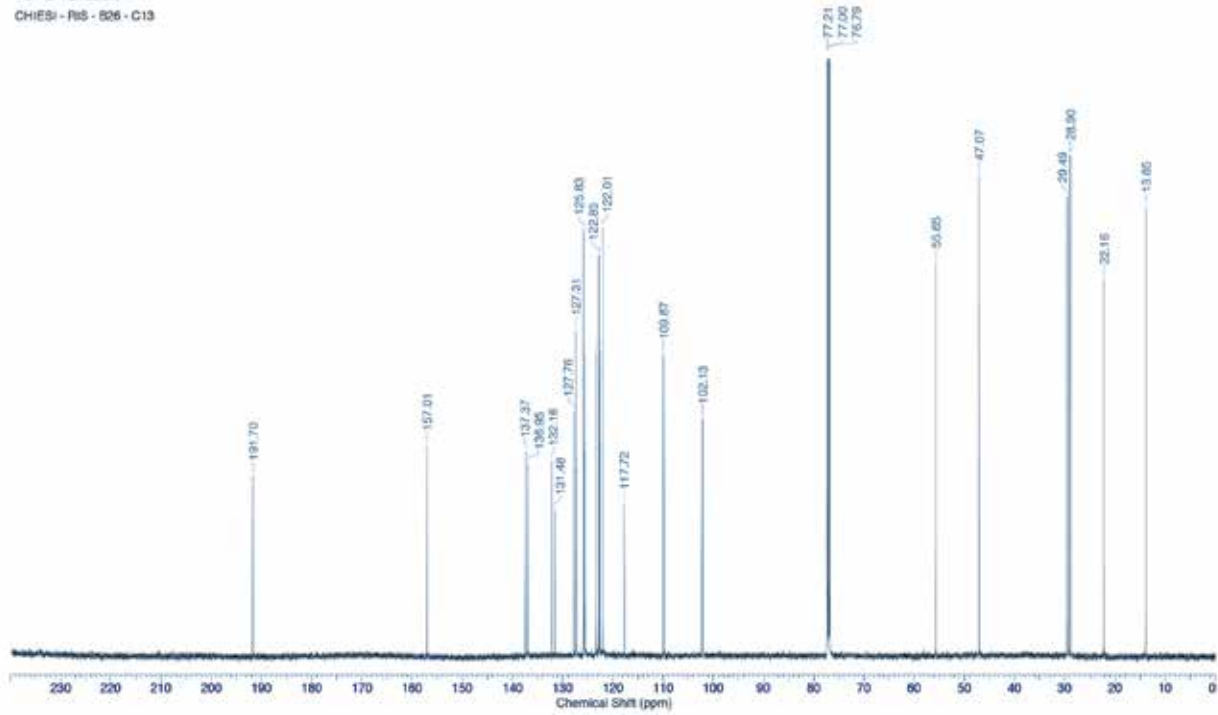
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

Di seguito si riporta la caratterizzazione NMR della molecola JWH-081:



¹³C NMR

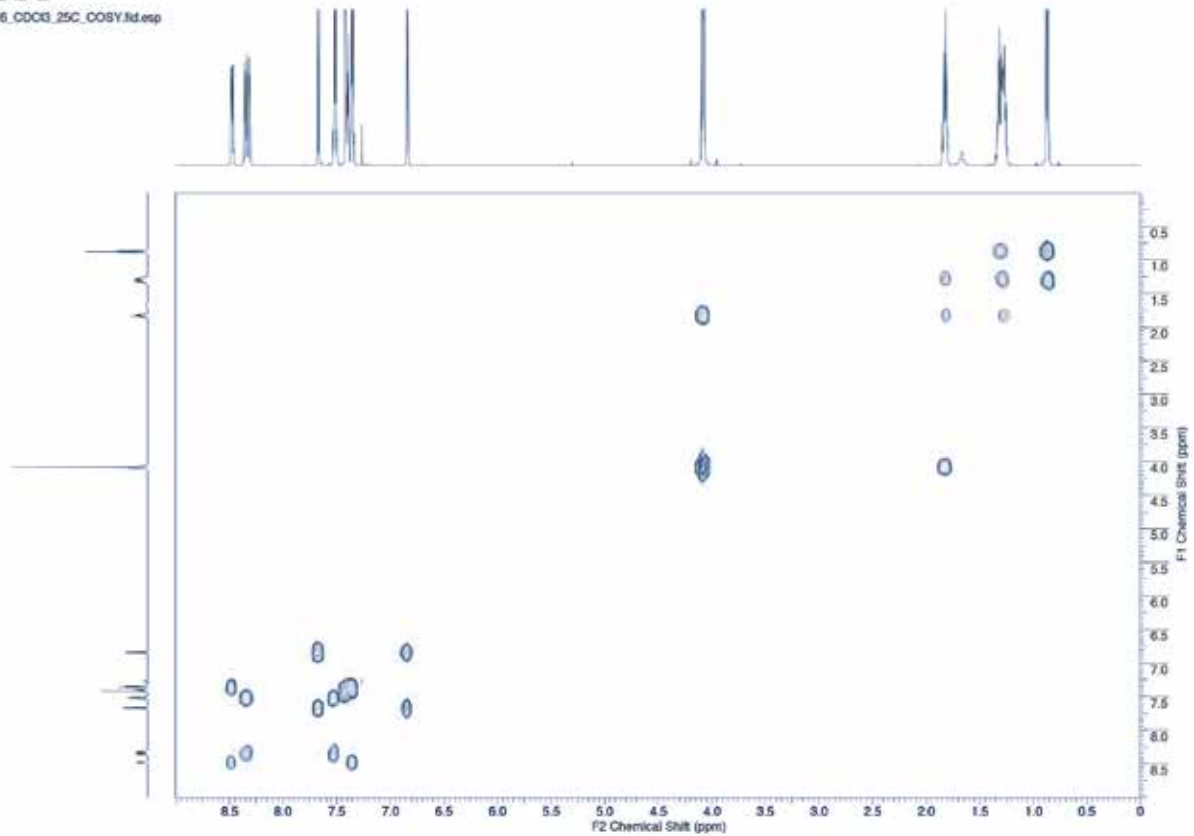
CHIESI - RIS - 826 - C13



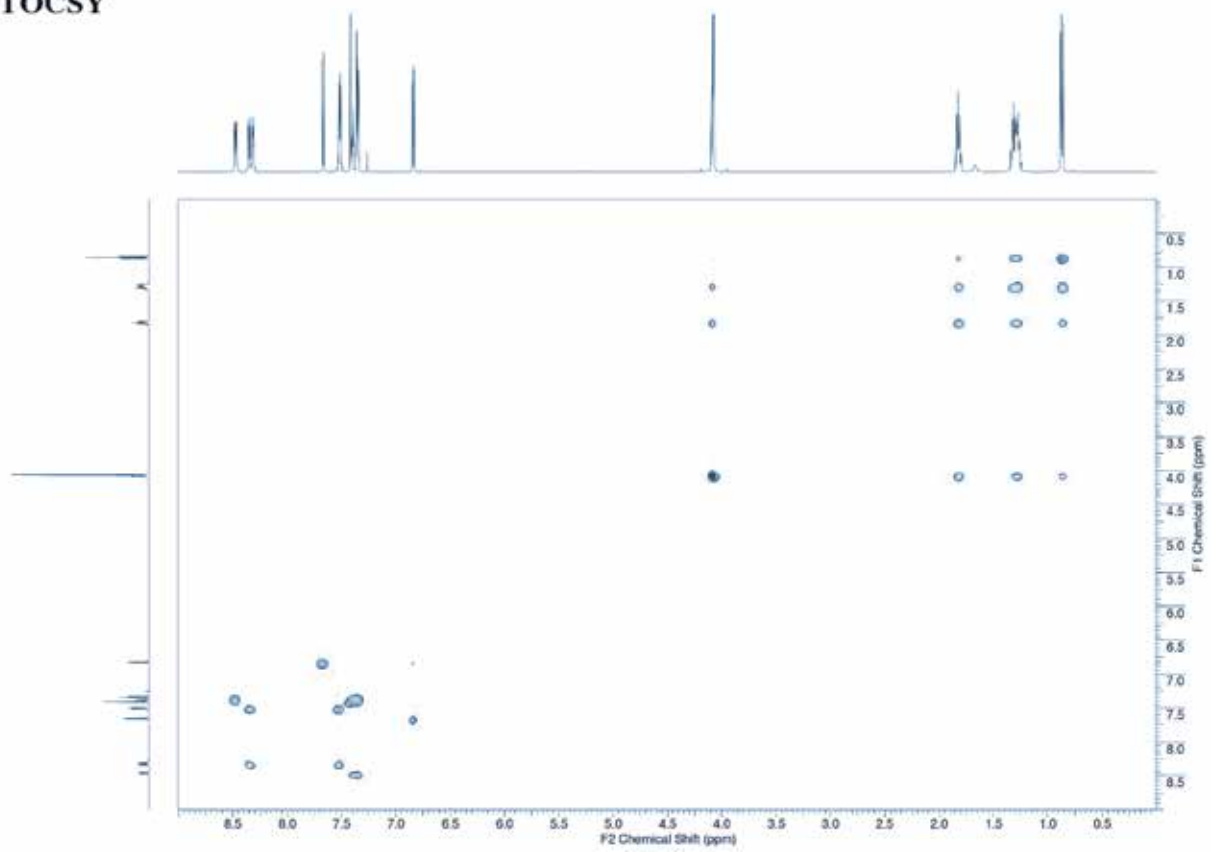
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

COSY

B26_ODC13_25C_COSY.fid.esp



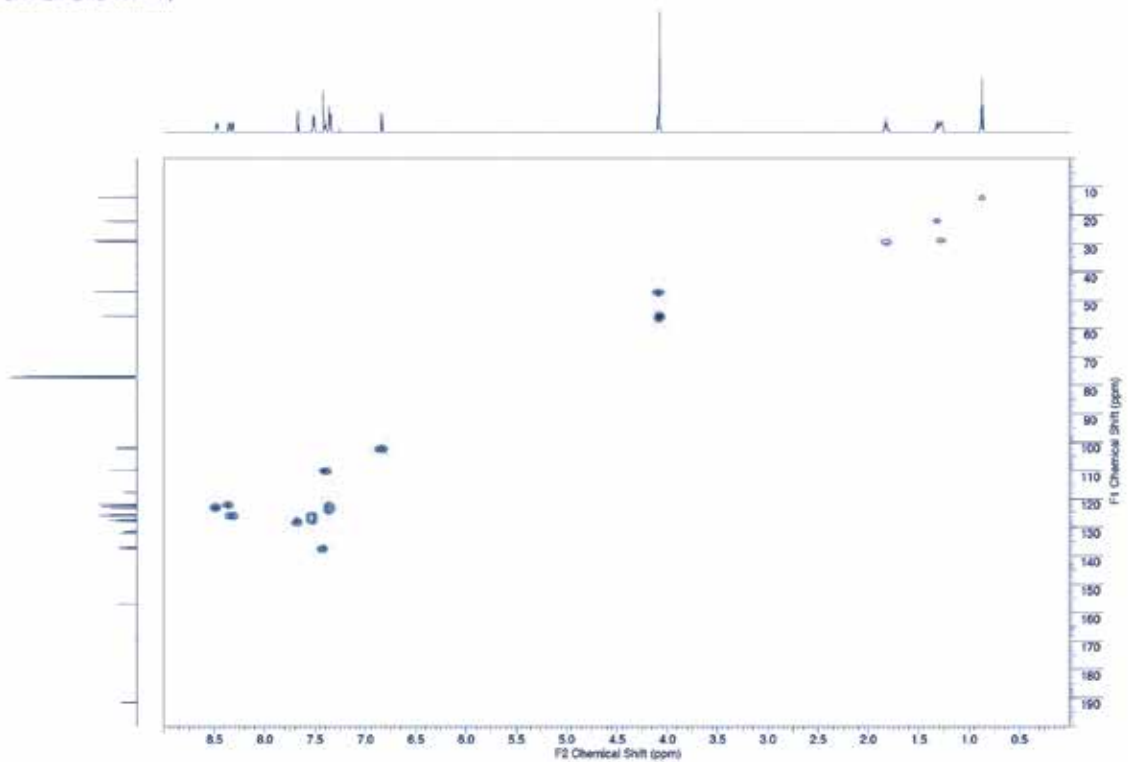
TOCSY



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

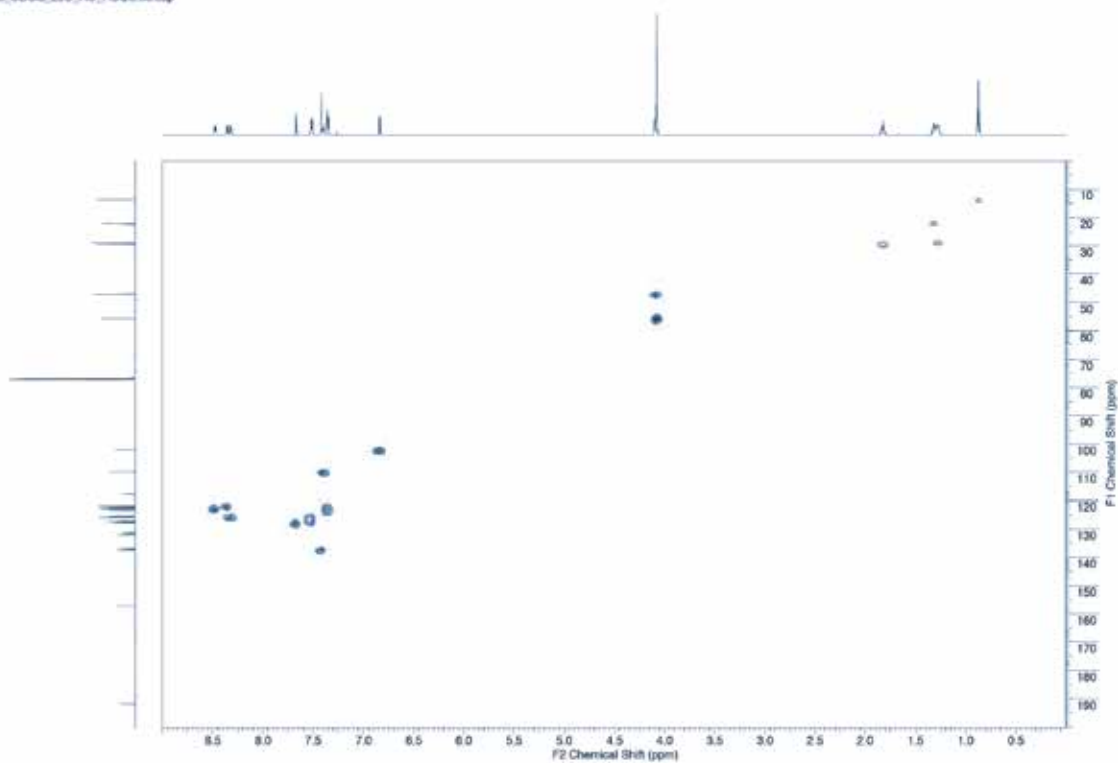
HSQC

h06_cdcd3_25c_hc_hsqc.fid.exp



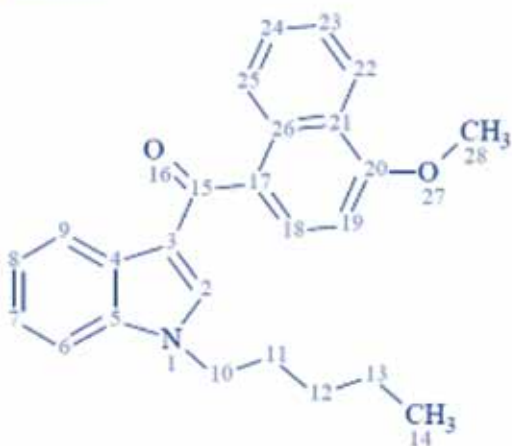
HMBC

BD5, CDCl3, 25C, 1H, 13C, HSQC, 64x64



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

JWH-081



p.n.	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	area	molt.	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
14	0.88	300	t	13.85
13	1.32	200	m ov	22.16
12	1.29	200	m ov	28.90
11	1.83	200	m	29.49
10	4.09	200	t	47.07
28	4.08	300	s	55.65
18	6.85	102	d	102.13
6	7.41	100	dd	109.87
3	--	--	--	117.72
25	8.38	103.9	m	122.01
8	7.35	100	d	122.57
9	8.48	103.7	m	122.85
7	7.36	100	d	123.38
23	7.52	200	t	125.61
21	--	--	--	125.69
22	8.32	102.8	m	125.83
4	--	--	--	127.19
24	7.52	200	t	127.31
18	7.68	104	d	127.76
26	--	--	--	131.48
17	--	--	--	132.16
5	--	--	--	136.95
2	7.42	100	s	137.37
20	--	--	--	157.01
15	--	--	--	191.70

9	25	22	19	23,24	2	6	7/8	8/7	19	28	10	11	12	13	14	p.n.	
8.48	8.36	8.32	7.68	7.52	7.42	7.41	7.36	7.35	6.85	4.08	4.09	1.83	1.29	1.32	0.88	H δ	
CH	CH	CH	CH	2xCH	CH	CH	CH	CH	CH	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	area	
▼			■		■		▼		■		x	x				COSY	
	▽	▽		▽								x	x			COSY	
						?	?						x	x		COSY	
			■						■		x	x	x	x	x	COSY	
▼						▼	▼	▼								TOCSY	
	▽	▽		▽												TOCSY	
			■						■							TOCSY	
▼						▼	▼	▼			■	▼				TOCSY	
	(d)			(d)							(d)					TOCSY	
					■						■					TOCSY	
					■											HMBC	
										■						47.07	C10
																102.13	C18
▼					■		▼(d)	▼(d)								117.72	C3
(d)	▼		■	▽					■(d)							125.69	C21
	(d)		(d)				▼	▼								127.19	C4
	▽	▽														131.48	C26
			■	▽					■							132.16	C17
																136.95	C5
											■					137.37	C2
	▽	▽	■						■	■						157.01	C20
			■		■				■(d)							191.70	C15

Commenti

Le correlazioni HMBC, assegnano i carboni quaternari a 127.19 e 135.95 all'anello 4-9. La loro specifica attribuzione al C4 e C5, rispettivamente, è stata data sulla base dei chemical shift osservati per un altro campione e gli spettri simulati.

Le correlazioni HMBC assegnano i carboni quaternari a 125.69, 131.48, 132.16 e 157.01 all'anello 21-26. La loro specifica attribuzione è stata data sulla base dei chemical shift degli spettri simulati.

Per le coppie di segnali 22,25; 23,24; 7,8 i cui chemical shift al protone sono indistinguibili, i chemical shift dei carboni sono diversi e sono stati assegnati sulla base dei chemical shift degli spettri simulati.

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.



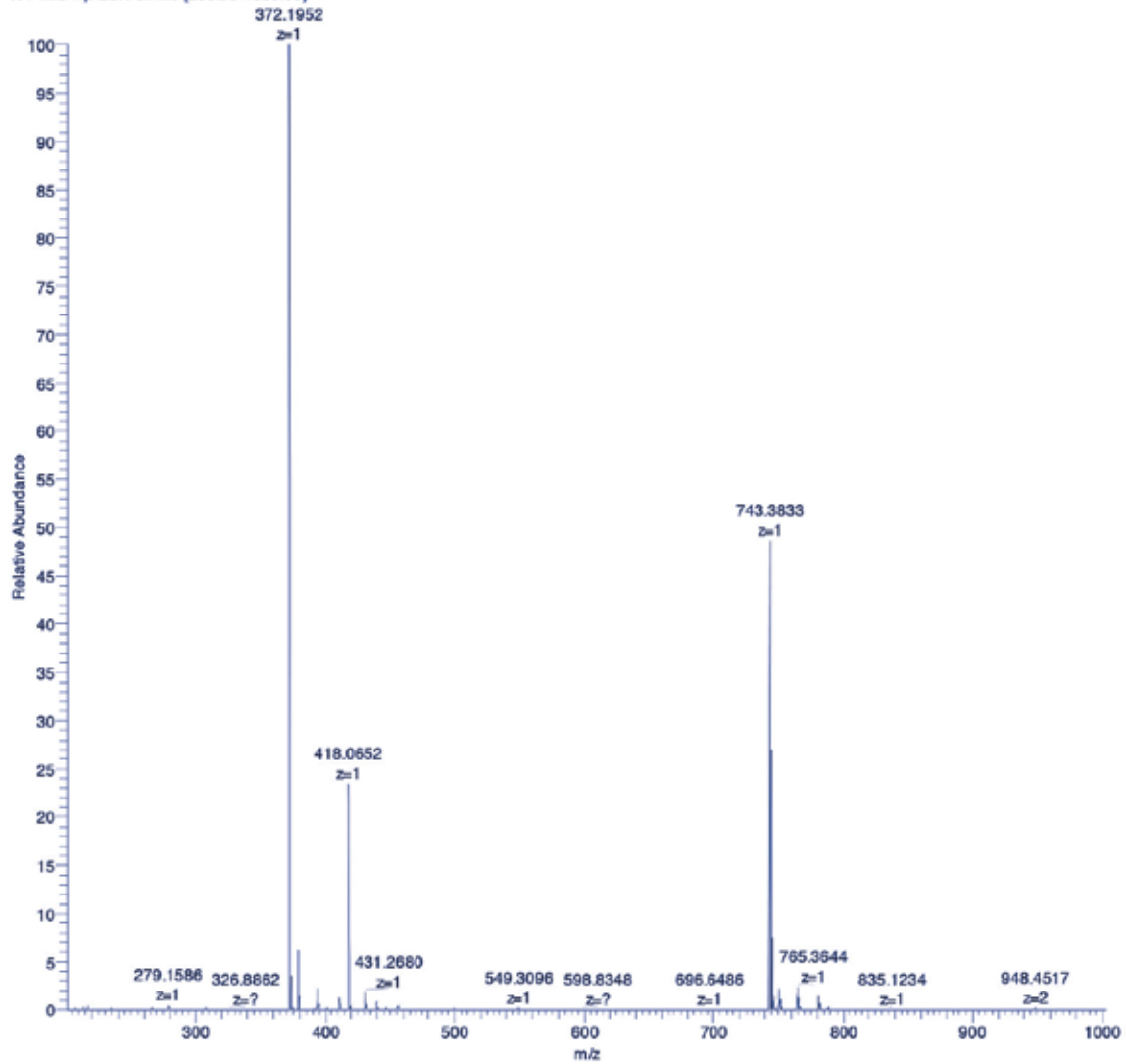
SPETTRO MS ORBITRAP

C:\Xcalibur\data\RIS\JWH-081_01

12/22/2010 10:49:11 AM

B26

JWH-081_01 #4-7 RT: 0.18-0.32 AV: 4 NL: 1.78E7
T: FTMS +p ESI Full ms [200.00-1000.00]



Elemental composition search on mass 372.20

m/z= 367.20-377.20

m/z	Theo. Mass	Delta (ppm)	RDB equiv.	Composition
372.19527	372.19581	-1.44	13.5	C ₂₅ H ₂₆ O ₂ N
	372.19312	5.78	14.5	C ₂₁ H ₂₂ N ₇
	372.19766	-6.41	0.5	C ₁₃ H ₃₀ O ₉ N ₃
	372.19178	9.37	9.5	C ₂₀ H ₂₆ O ₄ N ₃
	372.19899	-10.00	5.5	C ₁₄ H ₂₆ O ₅ N ₇
	372.20168	-17.22	4.5	C ₁₈ H ₃₀ O ₇ N
	372.18776	20.18	5.5	C ₁₅ H ₂₆ O ₆ N ₅
	372.20302	-20.81	9.5	C ₁₉ H ₂₆ O ₃ N ₅
	372.18642	23.77	0.5	C ₁₄ H ₃₀ O ₁₀ N
	372.18374	30.99	1.5	C ₁₀ H ₂₆ O ₈ N ₇

SPETTRI MS/MS ORBITRAP

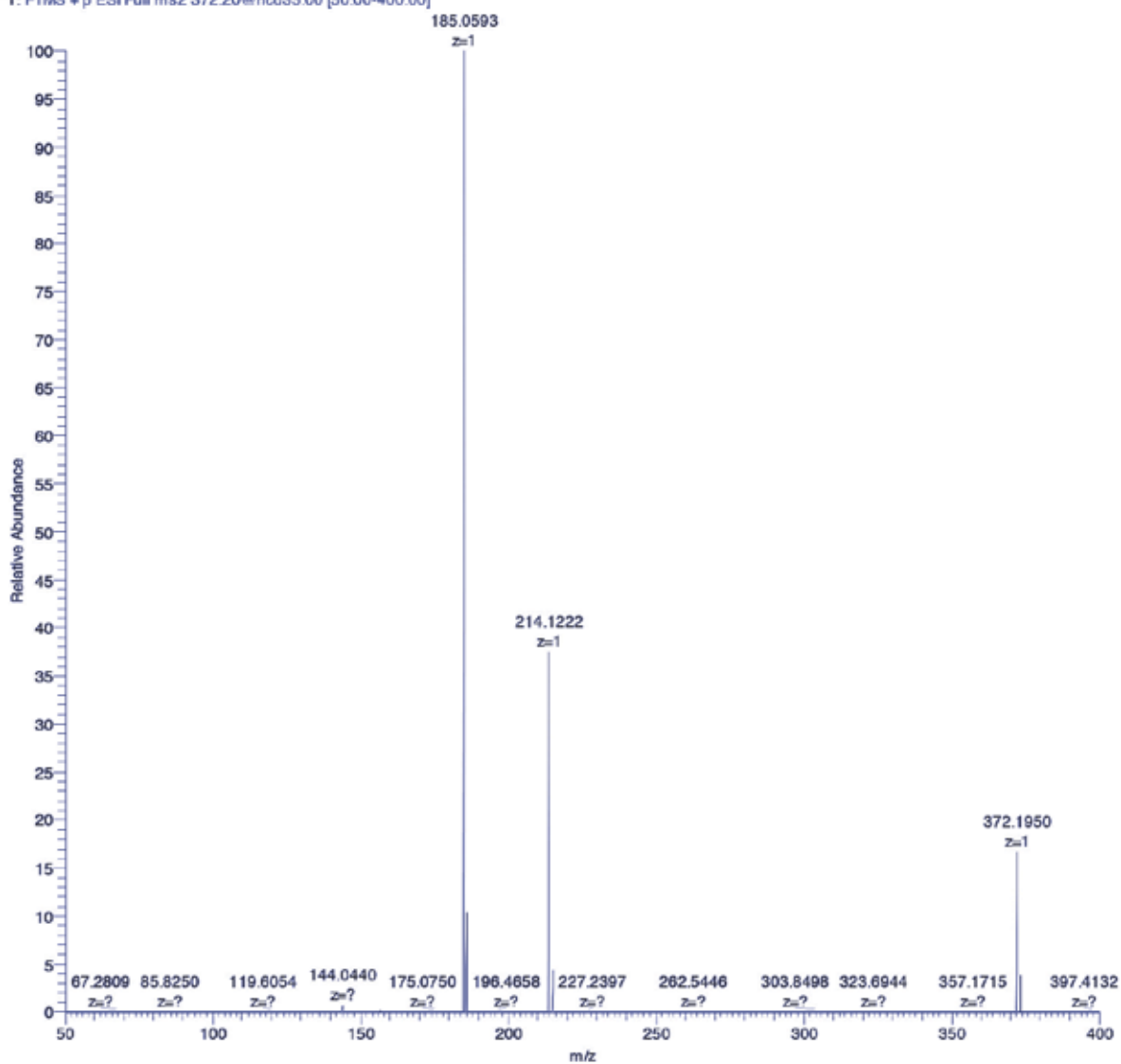
C:\xcalibur\data\RIS\JWH-081_02

12/22/2010 10:50:05 AM

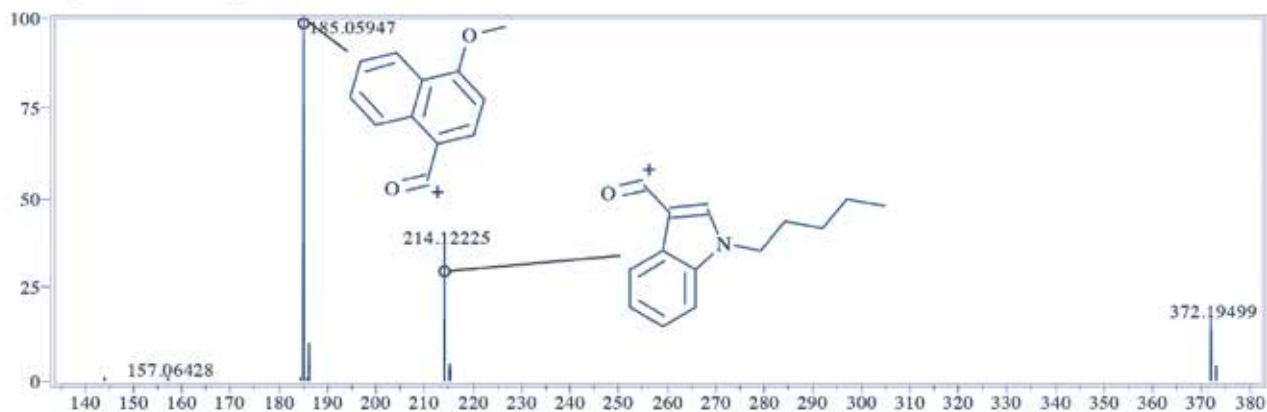
B26

JWH-081_02 #41 RT: 0.75 AV: 1 NL: 1.91E7

T: FTMS +p ESI Full ms2 372.20@hcd35.00 [50.00-400.00]



Interpretazione spettro MS/MS



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.

Di seguito si riportano alcuni riferimenti bibliografici che descrivono l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-081, in miscele di erbe.

a) Uchiyama N., et al. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. 2011. 29: 25-37;

b) Dresen S., et al. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *Journal of Mass Spectrometry*. 2011. 46: 163-171.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportati gli effetti correlati all'assunzione di JWH-081. Gli utenti riferiscono aumento di appetito, xerostomia, tachicardia e leggera euforia, con un senso di rilassamento. Alcuni utenti, inoltre, sostengono che l'assunzione della sostanza provoca meno paranoia rispetto ad altri cannabinoidi sintetici (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=82832>; ultimo accesso 7 agosto 2013). Inoltre, la molecola risulta acquistabile presso il sito https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=48&category_id=23&option=com_virtuemart&Itemid=1 (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-081 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Federazione Russa. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-081. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto prelevato dai N.A.S. di Padova. (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Verona).

Fonti e database consultati

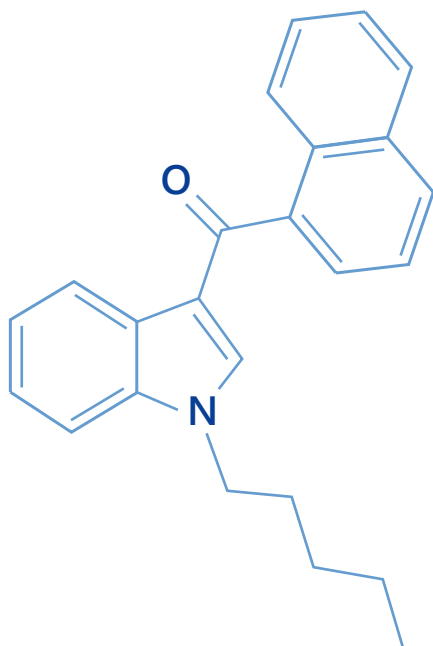
- EMCDDA, EDND database, JWH-081. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10579/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10579.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10579m.pdf>
- Mie Mie Aung, Graeme Griffin, John W. Huffman, Ming-Jung Wu, Cheryl Keel, Bin Yang, Vincent M. Showalter, Mary E. Abood, Billy R. Martin. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140.
- Huffman, J W, et al., 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: New Cannabimimetic Indoles Provide Evidence for Aromatic Stacking Interactions with the CB1 Cannabinoid Receptor, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11 (2003) 539–549.
- Huffman, J.W. , et al., Structure–activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 89–112.
- Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8–10 September 2011.
- Schneur A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. *Journal of Medical Toxicology*. 2012. 8: 62–64.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 167/11 del 05/07/2011)
- Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom*. 2012 Jan;47(1):54–65. doi: 10.1002/jms.2026.
- Southern Association of Forensic Scientists (<http://www.southernforensic.org/index.asp>)
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - laboratorio di Napoli.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141–146.
- Uchiyama N., et al. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. 2011. 29: 25–37
- Dresen S., et al. Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *Journal of Mass Spectrometry*. 2011. 46: 163–171.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

1-pentil-3-(1-naftoil)indolo (JWH-018)

Nome

1-pentil-3-(1-naftoil)indolo; (1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole; JWH-018

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{23}NO$

Numero CAS

209414-07-3

Nome IUPAC

Naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone

Altri nomi

1-naphthalenyl(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-methanone; 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

341.445 g/mol

Aspetto

Cristalli fini di colore marrone chiaro

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-018:

La molecola JWH-018 è un cannabinoide sintetico aminoalchilindolico appartenente al gruppo dei naftoil indoli, identificato come principio attivo principale in prodotti di miscele di erbe tra cui Spice Gold, Spice Silver e Spice Diamond.

EMCDDA, EDND database, JWH-018. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-018 risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 219, 246 e 315nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13169>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13169.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13169m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola JWH-018 è un agonista totale su entrambi i recettori cannabinoidi con una affinità maggiore per il recettore CB2 ($K_{i(CB2)} = 2,9 \text{ nM}$; $K_{i(CB1)} = 9 \text{ nM}$) rispetto al CB1.

Huffman JW (2009) *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).

L'aminoalchilindolo JWH018 è un ligando del recettore cannabinoide 1 (CB1) ed inibisce la produzione di cAMP nelle cellule CHO che esprimono il recettore CB1.

Sperimentalmente gli autori hanno studiato l'effetto del JWH018 sulla trasmissione neuronale in colture di neuroni dell'ippocampo per verificare la cascata di risposta dei recettori CB1 attivata dalla molecola.

Il JWH018, principale componente di numerose preparazioni vegetali (herbal mix) commercializzate per i loro effetti psicoattivi, si è dimostrato essere un potente ed efficace agonista del recettore CB1 ed è in grado di attivare diversi segnali di risposta.

Quindi, presumibilmente, concludono gli autori, gli effetti del prodotto "Spice" sono dovuti all'attivazione del recettore cannabinoide CB1 da parte del JWH018, addizionato alla miscela di erbe.

Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. *JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB(1) receptor agonist. Br J Pharmacol. 2010 Jun;160(3):585-93. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x. Epub 2010 Jan 22.*

Uno studio riporta i risultati di test di attività in vitro su sei potenziali metaboliti del JWH-018, derivati che potrebbero formarsi per metabolismo ossidativo (alcuni dei quali effettivamente riscontrati in campioni di urine umane): cinque metaboliti rappresentavano dei derivati idrossilati in diverse posizioni della molecola "parent" JWH-018, uno era invece un derivato carbossilato. I risultati degli esperimenti hanno mostrato che, oltre al JWH-018, anche cinque dei suoi potenziali metaboliti si legano con una elevata affinità ai recettori CB1, attivandoli. Inoltre un esperimento in vivo ha evidenziato un'attività del JWH-018 e di uno dei metaboliti, anche sul test locomotorio su topo e sulla temperatura corporea, effetti tipici dei cannabinoidi. Le attività in vitro ed in vivo osservate risultavano analoghe e in alcuni casi superiori per il JWH-018 e i metaboliti (ad eccezione del carbossilato) rispetto a quelle misurate per il THC e potrebbero spiegare secondo gli autori dello studio, alcuni degli effetti tossici acuti osservati nei consumatori di questa tipologia di droghe.

Brents LK et al. (2011) *Phase I Hydroxylated Metabolites of the K2 Synthetic Cannabinoid JWH-018 Retain In Vitro and In Vivo Cannabinoid 1 Receptor Affinity and Activity.*-PLoS ONE 6(7): e21917. doi:10.1371/journal.pone.0021917.

Effetti

Gli autori dell'articolo descrivono un caso di astinenza fisica e sindrome da dipendenza sviluppata dopo il consumo di "Spice." Nello specifico, un paziente di 20 anni ha riportato di aver fumato "Spice Gold" ogni

giorno per 8 mesi. Ha sviluppato tolleranza e velocemente aumentato la dose a 3 g al giorno. Provava un continuo desiderio per la sostanza e continuava ad usarla nonostante lo sviluppo di disturbi cognitivi persistenti. L'uso della sostanza lo ha allontanato dalle attività lavorative. Lo screening sulle urine era negativo al momento dell'ingresso in ospedale. Tra il quarto e il settimo giorno in ospedale, ha sviluppato profonda agitazione, craving, incubi notturni, sudorazione, nausea, tremori e cefalea. La sua pressione sanguigna è rimasta elevata per 2 giorni con valori massimi pari a 180/90 mmHg accompagnata da una frequenza cardiaca di 125/min. Il paziente ha dichiarato di aver provato sintomi simili, qualche settimana prima, a causa di indisponibilità del prodotto e che tali sintomi erano scomparsi dopo aver consumato nuovamente il prodotto "Spice". Gli autori interpretano i sintomi come sindrome di astinenza corrispondente ai criteri dell'ICD-10 e del DSM-IV. La sindrome di astinenza fisica osservata somiglia fortemente a quella che si manifesta nel caso della dipendenza da cannabis. Gli autori ipotizzano che la sindrome descritta dal paziente fosse dovuta all'assunzione di cannabinoidi sintetici come il JWH-018 e il CP 47497 presenti nello "Spice Gold". Gli autori inoltre evidenziano il fatto che sia il JWH-018 che il CP-47-497 non sono mai stati studiati in termini di tossicità e sicurezza, sull'uomo.

Zimmermann US; Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". Dtsch Arztebl Int. 2009 July; 106(27): 464-467.

È stato descritto il caso clinico relativo ad un soggetto (maschio, 19 anni), che ha manifestato comparsa di convulsioni della durata di 1-2 minuti, in seguito ad assunzione attraverso il fumo, di un prodotto denominato "Happy Tiger Incense". Il prodotto era etichettato come "JWH-018 free" e "non destinato al consumo umano". All'arrivo dei paramedici, il paziente si trovava in uno stato confusionale. Durante il trasporto al Pronto Soccorso, il paziente ha vomitato, manifestando un secondo episodio convulsivo. In pronto soccorso, il paziente si presentava leggermente sedato e confuso. Lo screening iniziale mostrava i seguenti parametri vitali: 84 bpm; temperatura 36,4°C, pressione arteriosa 177/82 mmHg. Lo screening tossicologico effettuato su un campione di prodotto ha rilevato la presenza di 4 cannabinoidi sintetici: JWH-018, JWH-081, JWH-250, e AM-2201.

Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. Journal of Medical Toxicology. 2012. 8: 62-64.

Descritti 3 casi clinici correlati all'assunzione di cannabinoidi sintetici. Il primo caso è relativo ad un uomo (25 anni), che all'ingresso in pronto soccorso presentava tachicardia, acidosi, e assenza di reazione, dopo aver fumato il prodotto "spice". I segni vitali riscontrati erano: pressione arteriosa di 109/47 mmHg, battiti cardiaci 122 bpm, temperatura di 37,3°C. Le pupille erano dilatate con una risposta lenta e esotropia intermittente. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018. Il secondo caso ha riguardato un uomo di 21 anni trovato privo di conoscenza dopo aver fumato il prodotto "spice". All'ingresso in pronto soccorso i segni vitali erano i seguenti: pressione sanguigna di 204/103 mmHg, 48 bpm, temperatura di 38°C. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073. L'ultimo caso riferisce di un ragazzo (19 anni) che all'ingresso in ospedale presentava paranoia e allucinazioni dopo aver fumato il prodotto "spice". I segni vitali erano: pressione arteriosa di 149/67 mmHg, 85 bpm, temperatura di 37,1°C. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073.

Simmons J., Cookman L., Kang C., Skinner C. Three cases of "spice" exposure. Clinical Toxicology. 2011. 49: 431-433.

Descritto il caso di due pazienti (femmine, 20 e 22 anni), le quali hanno chiamato il pronto soccorso dopo aver fumato un prodotto del tipo "spice", denominato "Banana Cream Nuke", successivamente consegnato agli addetti del pronto soccorso. Le pazienti hanno riferito di una situazione di disorientamento poco dopo aver fumato il prodotto. All'ingresso in ospedale la paziente di 22 anni presentava ansia, tremore, e palpitazioni. I parametri vitali erano normali, pupille di dimensioni normali. La seconda paziente presentava tachicardia (126 bpm). L'analisi del campione vegetale ha rilevato la presenza di 15 cannabinoidi sintetici tra i quali JWH-018 e JWH-073.

Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. J Emerg Med. 2011. 40: 296-299.

In letteratura sono stati recentemente riportati quattro casi di intossicazione acuta da cannabinoidi sintetici per i quali è stata identificata anche la molecola JWH-018. Nei quattro casi riportati i pazienti hanno mostrato

sintomi analoghi, in particolare: tachicardia (3 casi), vomito (3 casi), sonnolenza (3 casi), agitazione (1 caso), convulsioni generalizzate (1 caso), mioclonia (1 caso) e ipokalemia (2 casi). Le analisi tossicologiche nelle urine, hanno condotto all'identificazione dei metaboliti delle molecole assunte. In particolare per la molecola JWH-018, i metaboliti identificati sono stati: N-(3-OH-pentile), N-(4-OH-pentile), N-(5-OH-pentile) e N-(5-carbossipentile). In generale, processi di monoidrossilazione, diidrossilazione, ulteriore ossidazione dei metaboliti idrossilati e N-dealchilazione sembrano predominare nella fase I; i metaboliti identificati nelle urine si presentano in forma coniugata con l'acido glucuronico.

Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. Drug Test. Analysis. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.

Uno studio realizzato in Germania ha analizzato i dati di tossicità acuta dei cannabinoidi sintetici in base alle esperienze di pazienti ricoverati nei pronto soccorso in seguito a intossicazione acuta prodotta dall'assunzione di miscele di erbe. Tra il 2008 e il 2011, sono stati selezionati 29 pazienti (25 uomini e 4 donne, 14 - 30 anni) ricoverati presso il centro antiveleni di Friburgo in Germania. Sono stati analizzati i livelli di presenza nel sangue di diversi cannabinoidi sintetici, in particolare della famiglia dei JWH. I cannabinoidi quantificati nel sangue dei pazienti analizzati sono stati i seguenti: JWH-015 (1), JWH-018 (8), JWH-073 (1), JWH-081 (7), JWH-122 (11), JWH-210, (12), JWH-250 (4), AM 694 (1) e CP-47,497-C8 (1). Sono state riscontrate variazioni in base agli anni di riferimento: il JWH-018 è risultato più diffuso tra il 2008 e il 2009, nel 2010 è stato l'anno del JWH-122 mentre il 2011 del JWH-210. Gli effetti avversi riportati più di frequente sono stati tachicardia, agitazione, allucinazioni, ipertensione, bassi livelli di glucosio nel sangue, carenza di potassio, dolori al torace, attacchi epilettici, spasmi muscolari e psicosi acute. Alcuni di questi sintomi sono simili a quelli causati dall'assunzione di cannabis, ma l'agitazione, gli attacchi epilettici, l'ipertensione, il vomito e la carenza di potassio sembrano essere prodotti secondo gli autori, solo dai cannabinoidi sintetici.

Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V., Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings, Addiction, Volume 108, Issue 3, March 2013, Pages: 534-544.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo vengono riportate alcune informazioni in merito alle dosi, agli effetti e alla loro durata correlati all'assunzione della molecola JWH-018. Le vie di somministrazioni riferite sono: orale, insufflazione e assunzione attraverso il fumo. Dosi tra i 3-6 mg assunte per via orale sono state riportate sui forum da parte degli utenti. Gli effetti relativi al JWH-018 sono da ritenersi molto soggettivi; alcuni utenti riferiscono di un'esperienza simile a quella della marijuana, mentre altri riferiscono una esperienza più intensa con una durata d'azione più lunga. Inoltre, viene segnalata una maggiore tendenza ad attacchi di panico e ansia. Infine, sono stati segnalati effetti come alterazioni nella percezione del tempo, occhi arrossati, allucinazioni, agitazione psicomotoria, ansia e disforia. Altri effetti indesiderati comprendono: nausea, vomito, tachicardia, palpitazioni e xerostomia. La durata degli effetti riportata è di circa 2 - 3 ore.

EMCDDA, EDND database, JWH-018. 2013.

In uno studio, tre cannabinoidi sintetici - JWH-018, cannabiciolesanolo (CCH) e CP-47,497 - sono stati somministrati per via intraperitoneale in ratti che sono stati poi sottoposti ad analisi dell'EEG e ad un test dell'attività locomotoria, confrontando infine i risultati con quanto osservato nel caso di somministrazione di THC. I risultati hanno evidenziato che le tre molecole erano in grado di produrre una variazione significativa dell'attività elettrica misurata con l'EEG, in diversi range di frequenza, nell'arco delle prime tre ore dalla somministrazione, variazione che risultava essere superiore e di più lunga durata rispetto a quella prodotta dal THC. Per quanto riguarda l'attività locomotoria, il THC produceva una diminuzione dell'attività per circa 3,5 ore dalla somministrazione, diminuzione che si è manifestata per tempi molto più lunghi nel caso delle tre molecole, con 11,5 ore per il CCH, 11 ore per il CP-47,497 e 4,5 per il JWH-018.

I dati evidenziavano dunque una differenziazione tra l'effetto farmacologico di questi tre cannabinoidi sintetici rispetto al THC e secondo gli autori, gli effetti superiori riscontrati sembrano essere in linea con i valori di affinità per il recettore cannabinoide CB1 (espresso come Ki) riportati in letteratura per le molecole i quali indicano, effettivamente, delle potenze superiori al THC dalle 4 alle 10 volte.

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Matsumoto N, Huang ZL, Goda Y, Urade Y. Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. Forensic Sci Int. 2012 Feb 10;215(1-3):179-83. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.05.005. Epub 2011 Jun 2.

Nel febbraio 2010 il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha attivato la prima Allerta di grado 2 (Prot. EWS 84/10 del 26/02/2010), nella quale si riportava la registrazione nell'arco di 5 giorni, a partire dal 12 di febbraio 2010, di 6 casi di intossicazione acuta (1 a Milano, 4 a Venezia, 1 a Portogruaro) che avevano necessitato il ricovero ospedaliero a seguito del consumo della miscela aromatica denominata "n-Joy" venduta in Internet e smart shops come profumatore ambientale e nella quale era stato identificato il cannabinoide sintetico JWH-018. Successivamente il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha ricevuto altre segnalazioni di casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione per via inalatoria (fumo) di prodotti tipo "herbal mixture" anche acquistati online. Nel caso del JWH-018, ad oggi il Sistema di Allerta ha registrato complessivamente 11 casi di intossicazione acuta con manifestazione di segni e sintomi quali: agitazione, allucinazioni, percezione alterata del proprio corpo, confusione mentale, parestesie, attacchi di panico e tachicardia, insufficienza cerebrale.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Allerta grado 2 "Individuazione del cannabinoide sintetico JWH-018 in un prodotto denominato "n-Joy" acquistabile su Internet e negli smart shop" Prot. EWS 84/10 del 26/02/2010; Prot. EWS 191/11 del 01/12/2011).

Metabolismo

Uno studio ha valutato il processo metabolico di fase I della molecola JWH-018, dopo incubazione con microsomi epatici. Le analisi sono state condotte mediante analisi LC-MS. I risultati hanno rilevato un processo di monoidrossilazione dell'anello naftalenico, della porzione indolica e della catena laterale alchilica. Inoltre, sono stati osservati prodotti derivanti dalla diidrossilazione o come risultato di una combinazione di un processo di monoidrossilazione dell'anello naftalenico e indolico o della catena laterale alchilica, o una combinazione di un processo di monoidrossilazione della porzione indolica e la catena laterale alchilica. Vi sono anche evidenze di triidrossilazione in diverse posizioni nella molecola. Inoltre, è stata osservata disidratazione della catena laterale alchilica, in combinazione sia con il processo di monoidrossilazione e diidrossilazione. È stato rilevato, inoltre, un processo di N-dealchilazione

Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, Jübner M, Beike J, Rothschild M.A., Bender K. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabinimetic JWH-018. Anal Bioanal Chem. 2010. 398: 2141-53.

Identificati mediante analisi GC-MS i metaboliti dei cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073 in campioni di urina umana e di ratto. I risultati hanno evidenziato che i prodotti identificati derivavano da reazioni di mono e diidrossilazione delle molecole parent; carbossilazione; N-dealchilazione; N-dealchilazione e idrossilazione. I metaboliti urinari prevalenti nell'uomo sono risultati essere le forme monoidrossilate, mentre nel ratto, i prodotti monoidrossilati N-dealchilati e N-dealchilati.

Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzburko J, Ershov M, Nosyrev A, Vedenin A, Izotov B, Zabirowa I, Rozhanets V. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011. 1: 879:1126-11236.

Valutate nove isoforme dell'enzima ricombinante umano uridindifosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) e i microsomi umani (epatici e intestinali) per la loro capacità di glucuronidare i metaboliti idrossilati del JWH-018 e del JWH-073. La caratterizzazione analitica dei glucuronati è stata effettuata mediante analisi GC-MS, mentre i parametri cinetici sono stati valutati con HPLC-UV-Vis. I risultati hanno mostrato come le isoforme UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 e UGT2B7 sono risultate essere i principali enzimi coinvolti nel processo di glucuronazione delle molecole JWH-018 e JWH-073 con valori di Km che vanno da 12 a 18 µM per alcuni derivati idrossilati. Inoltre, queste isoforme presentano una elevata capacità metabolica per questi composti, indicando che i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073 possono essere rapidamente glucuronidati ed eliminati dall'organismo.

Chimalakonda K. C., Bratton S. M., Le V.-H., Yiew K. H., Dineva A., Moran C. L., James L. P., Moran J. H., Radomska-Pandya A. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases. Drug Metabolism and Disposition. 2011. 39:1967-1976.

Caratterizzazione analitica

Su un campione di miscela vegetale "n'Joy" sono state effettuate delle analisi tossicologiche preliminari consistite in:

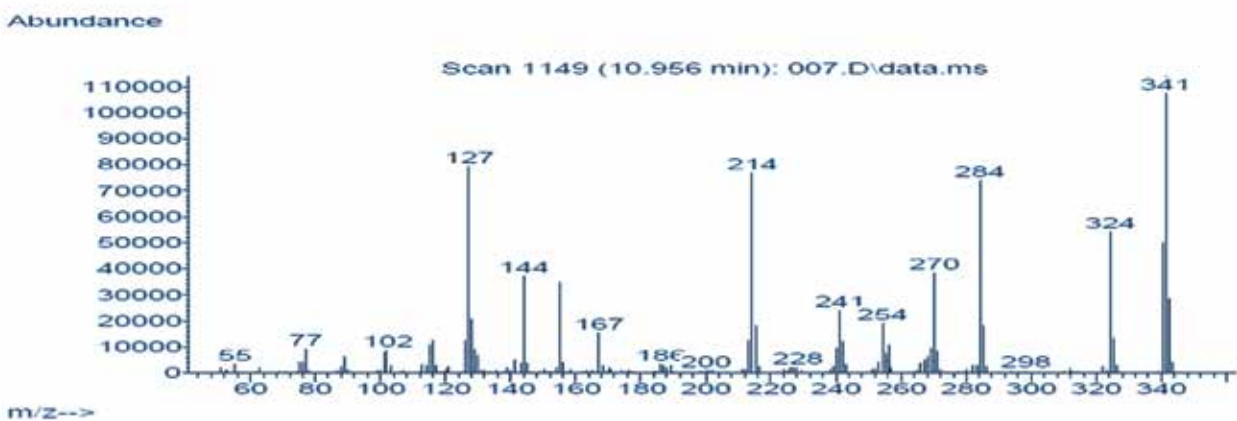
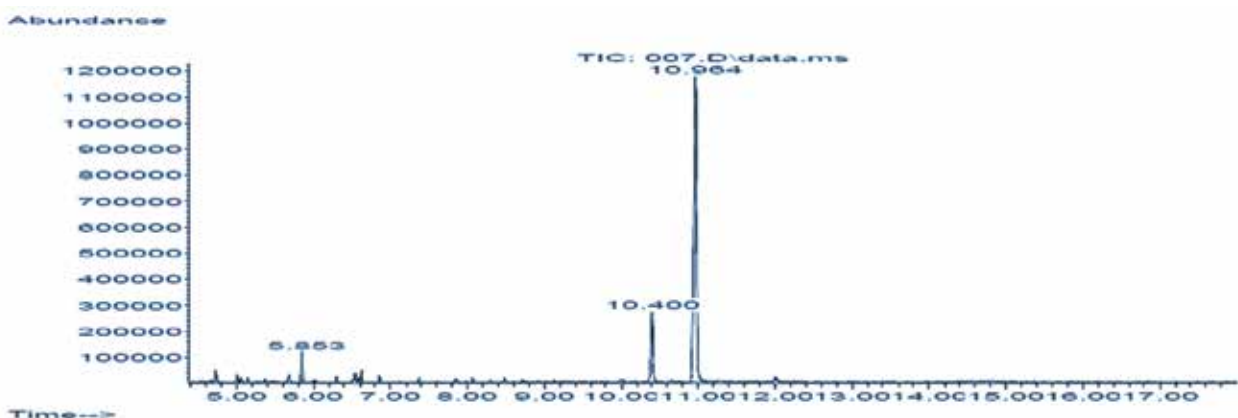
- screening immunoenzimatico CEDIA®
- screening GC-MS.

Cinquecento milligrammi di campione sono stati estratti overnight in 5 ml di solvente [metanolo ed etere di petrolio], successivamente posti in bagnetto ad ultrasuoni per 10' e centrifugati a 3000 rpm per 15'.

Parte di ciascun surnatante è stato analizzato tal quale in GC-MS con modalità di rivelazione full SCAN, range 50-550, mentre il restante è stato sottoposto a derivatizzazione con MSTFA.

E' stata anche eseguita procedura di estrazione LLE generica per composti basici ed estrazione LLE generica per composti acidi. Ciascun estratto è stato analizzato tal quale e dopo derivatizzazione.

Una aliquota del campione è stata anche utilizzata per eseguire uno screening immunoenzimatico per le seguenti classi di sostanze: cocaina/metaboliti, amfetaminici, oppiacei, metadone, benzodiazepine, cannabinoidi e barbiturici. Lo screening immunoenzimatico ha dato esito negativo per tutte le classi analizzate. L'analisi preliminare GC-MS dei campioni ha messo in evidenza cromatogrammi nei quali erano presenti lo ione molecolare (m/z 341) e molteplici frammenti riferibili al composto noto come JWH-18, quale componente principale dell'estratto. Tale composto era presente in tutti gli estratti finora analizzati. Una stima della concentrazione di tale composto si può valutare in circa 10 microgrammi/mg di materiale di origine. Nei cromatogrammi risulta inoltre presente un ulteriore picco di interesse non ancora identificato in quanto non presente nelle librerie spettrali a disposizione.



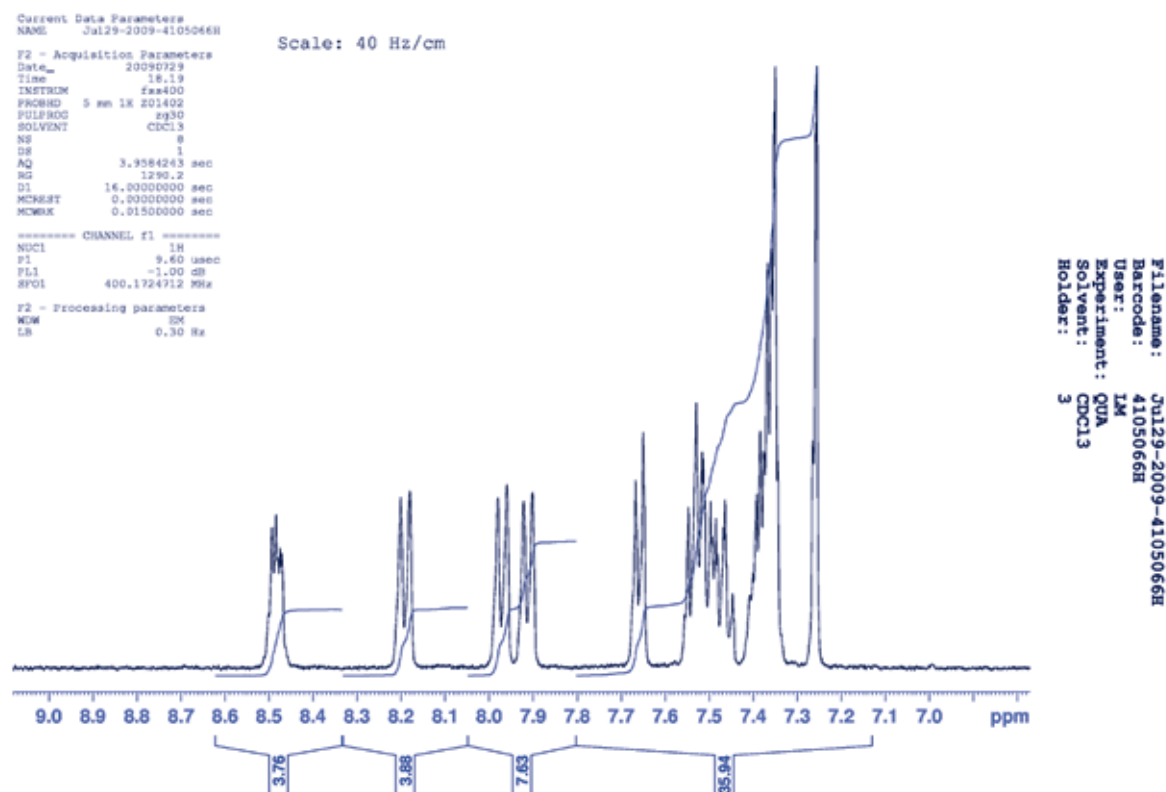
Nello studio viene analizzato l'“herbal mix” commercializzato con il nome di “Genie” acquistato in uno smart shop dell'area romana. Il campione, macroscopicamente molto eterogeneo, è stato preliminarmente ridotto a frammenti di grandezza omogenea.

Un'aliquota di 0.3g è stata posta in una provetta da centrifuga ed addizionata con 5 ml di etanolo per l'estrazione degli analiti. Dopo agitazione su vortex, si è provveduto alla centrifugazione a 3600 rpm per 5 minuti. 1µl di estratto etanolico è stato iniettato direttamente nel gascromatografo; il cromatogramma ha evidenziato due picchi significativi, identificati come Vitamina E e JWH-018 (ioni di riferimento 341, 284, 214). Successivamente, su un'aliquota dello stesso materiale è stata applicata la procedura basata sulla microestrazione in fase solida (SPME) effettuata in spazio di testa (HS). 5 µl di estratto etanolico sono stati trasferiti in una vial da 20 ml in presenza di 500 mg di NaCl e 1.0 ml di NaOH 1M. La vial è poi stata saldata con un setto di silicone/PTFA, attraverso il quale è stata inserita la fibra (PDMS 100 µm) esposta per l'estrazione nello spazio di testa per 30 min a 150°C.

Per entrambe le procedure si è provveduto all'analisi in gas-cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS). La derivatizzazione non è risultata necessaria per la rilevazione dell'analita di interesse. Non essendo disponibile uno standard di riferimento, l'identificazione è avvenuta mediante il confronto con le molecole presenti in libreria e con la letteratura. Il metodo in uso è risultato in grado di rilevare in maniera soddisfacente la presenza del principio attivo JWH-018 nella miscela vegetale esaminata.

Merola G., Gentili S., Berretta P., Macchia T. 5° Conferenza nazionale sulle Droghe, Trieste 12-14 Marzo 2009. Poster: Identificazione del principio attivo JWH-018 nella miscela vegetale “Genie”. ISS http://www.conferenzadroga.it/media/76156/poster_26.pdf

Di seguito si riporta lo spettro 1HNMR del JWH-018 fornito all'EMCDDA da Mike White (FSS)/UK:





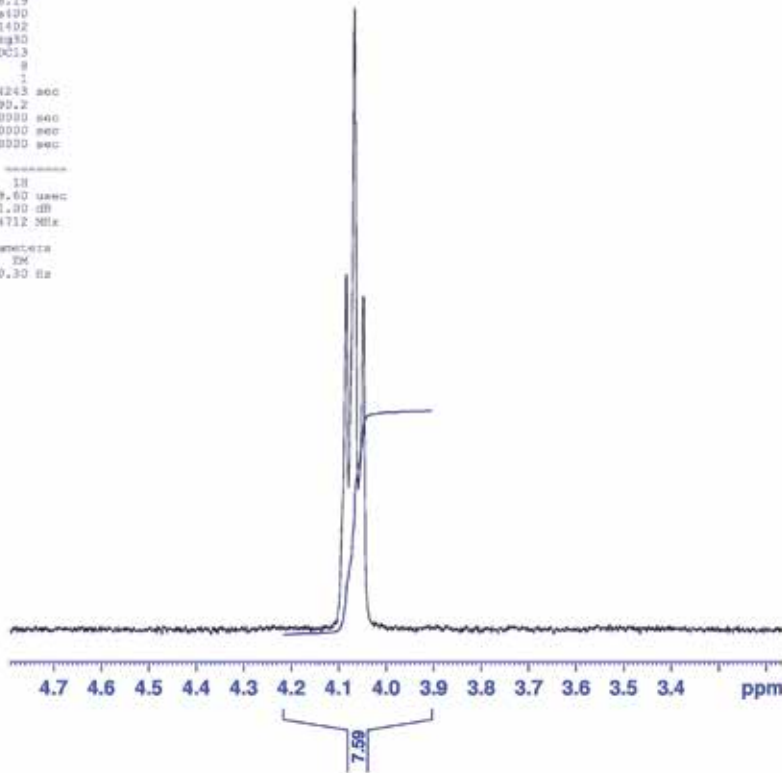
Current Data Parameters
NAME Jul29-2009-4105066H

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090729
Time 18.19
INSTRUM fex400
PROBHD 5 mm IN Z01402
PULPROG zg30
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 1
AQ 3.9584243 sec
RG 1290.2
DL 14.00000000 sec
MCRET 0.00000000 sec
MCWKK 0.01500000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 9.60 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 400.1724712 MHz

F2 - Processing parameters
MCM EM
LB 0.30 Hz

Scale: 40Hz/cm



Filename: Jul29-2009-4105066H
Barcode: 4105066H
User: IM
Experiment: QUA
Solvent: CDCl3
Holder: 3

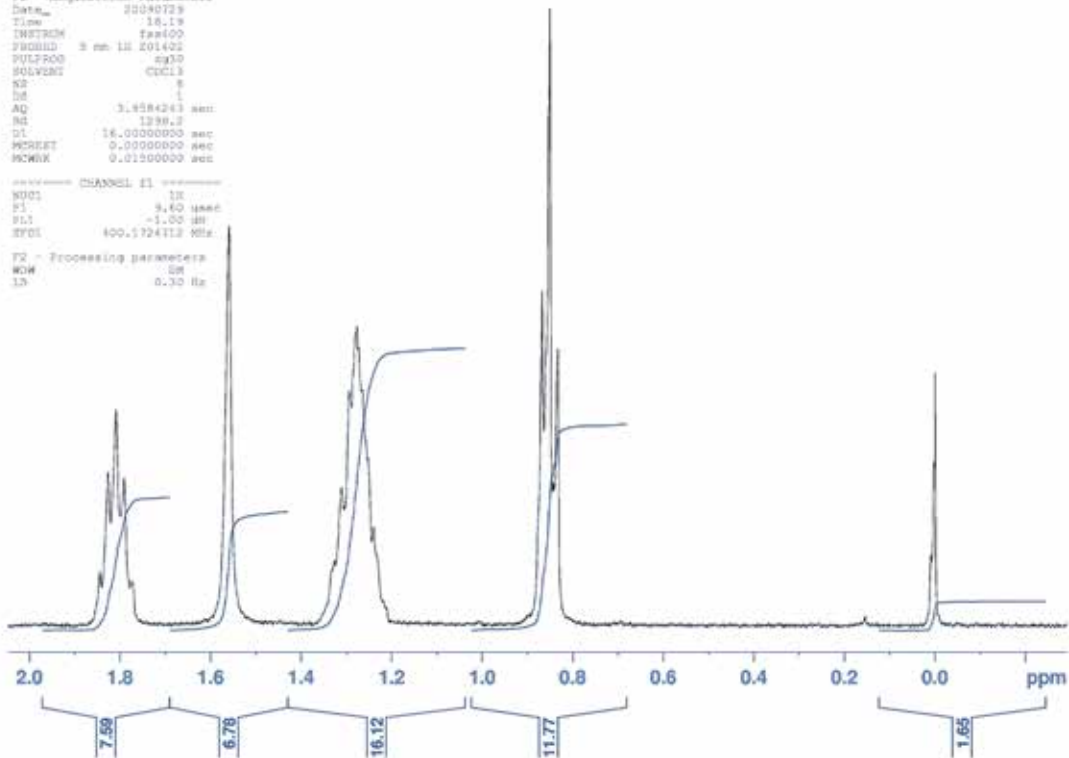
Current Data Parameters
NAME Jul29-2009-4105066H

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090729
Time 18.19
INSTRUM fex400
PROBHD 5 mm IN Z01402
PULPROG zg30
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 1
AQ 3.9584243 sec
RG 1290.2
DL 14.00000000 sec
MCRET 0.00000000 sec
MCWKK 0.01500000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 9.60 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 400.1724712 MHz

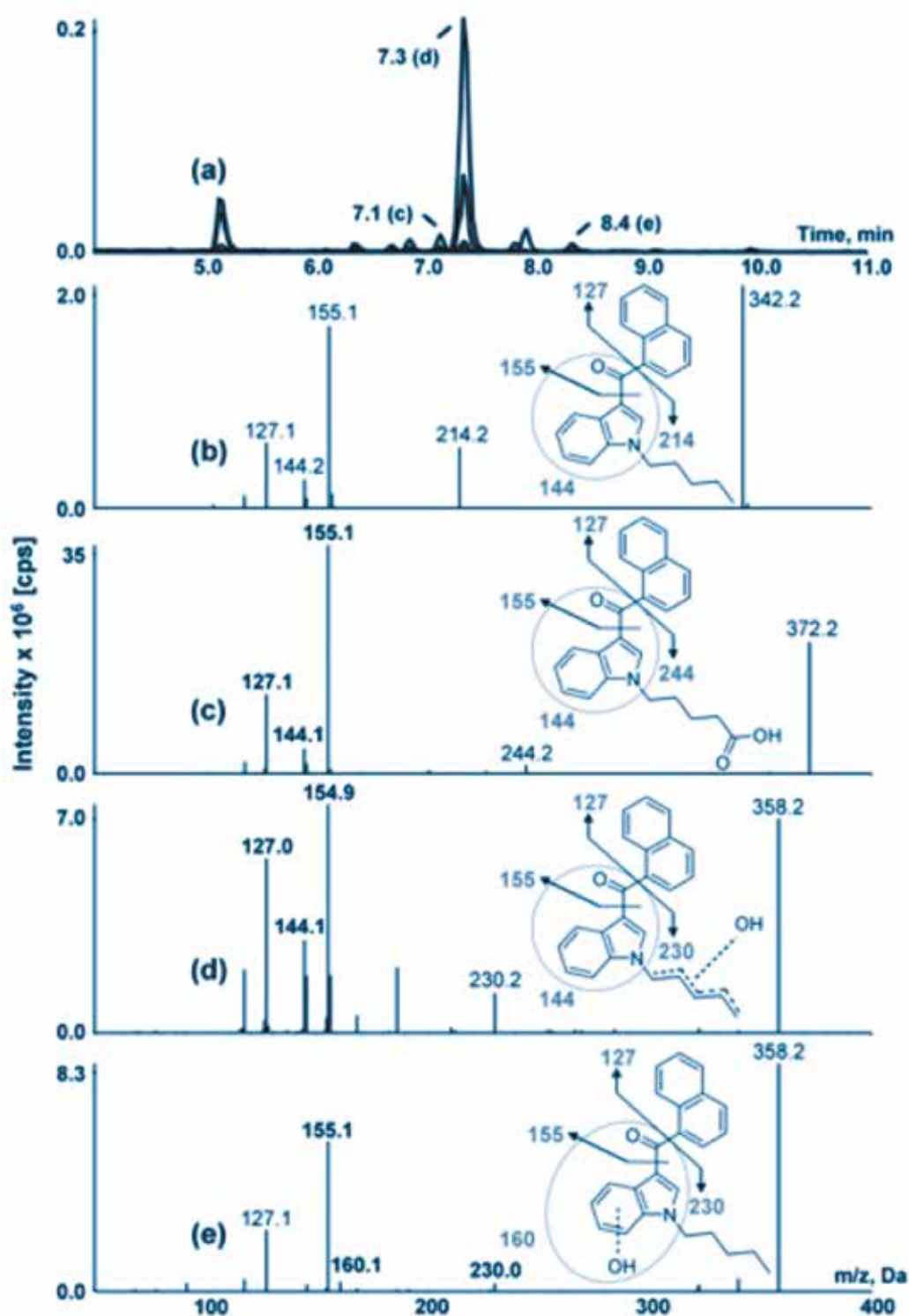
F2 - Processing parameters
MCM EM
LB 0.30 Hz

Scale: 40Hz/cm



Filename: Jul29-2009-4105066H
Barcode: 4105066H
User: IM
Experiment: QUA
Solvent: CDCl3
Holder: 3

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici attraverso l'analisi delle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe. Di seguito per la molecola JWH-018 viene portato in (a) il cromatogramma ottenuto dall'analisi delle urine (Multiple reaction monitoring, MRM), in (b) lo spettro ESI(+) MS/MS della molecola progenitrice JWH-018, del metabolita monoidrossilato all'anello indolico in (c) e il metabolita monoidrossilato all'anello fenilico in (d). In grassetto sono riportati i valori di massa/carica (m/z) corrispondenti al cromatogramma MRM. Sono state utilizzate diverse energie di collisione nella modalità MRM (a) e nella modalità EPI (b-d).



Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54–65.

Diversi altri articoli riportano l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-018, in miscele di erbe attraverso tecniche analitiche tra cui la spettrometria di massa accurata ad alta risoluzione, ma anche in campioni biologici, inclusi in casi di guida sotto l'effetto di sostanze psicotrope. Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici degli articoli pubblicati.

- a) Hudson S., Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010;
- b) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med*. 2013 May 1. [Epub ahead of print];
- c) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A*. 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13;
- d) Couch RA, Madhavaram H. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Test Anal*. 2012 Jun;4(6):409-14;
- e) Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.

Informazioni da Internet

La molecola JWH-018 è comparsa sui siti Internet nel 2009 circa, in concomitanza con la commercializzazione dei primi prodotti a base di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Su un sito di informazione neozelandese una notizia datata 10 Gennaio 2009, riportava preoccupazioni correlate all'assunzione di cannabinoidi sintetici e informava che la molecola JWH-018, venduta come "Spice" o "Dream", era stata vietata nei Paesi europei dopo che i test analitici avevano dimostrato che il suo effetto sul Sistema Nervoso Centrale era quattro volte superiore a quello del THC (<http://www.stuff.co.nz/national/789368>, ultimo accesso 21 agosto 2013).

Secondo quanto riportato in Internet, il JWH-018 è 4-5 volte più potente rispetto al tetraidrocannabinolo (THC) presente nella cannabis (<http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2009/January/15010901.asp>, ultimo accesso 21 agosto 2013). Ad oggi sono numerose le informazioni sulla molecola disponibili su vari siti Internet, tra cui il sito Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=JWH-018>) e il sito Erowid dove sono riportate anche numerose descrizioni di effetti prodotti dalla sua assunzione, riportate dagli utenti (http://www.erowid.org/experiences/subs/exp_Cannabinoid_Receptor_Agonists.shtml; ultimo accesso 21 agosto 2013). Le informazioni relative ai dosaggi o alla tossicità di questa molecola sono tuttavia scarse e possono variare da utente ad utente. Alcuni consumatori, riportano effetti quali leggera euforia, senso di benessere, aumento della stimolazione visiva e tattile. Nella fase di declino degli effetti, vengono riportati paranoia e panico. Il JWH-018 sembra indurre assunzione ripetuta. La molecola JWH-018 risulta acquistabile da alcuni siti Internet (<http://www.isomerism.org/researchchemicals/53-jwh-018.html>; http://www.ioffer.com/offer_transactions/show/6sqfmep7; ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-018 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 16 giugno 2010 (10A07887) (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010).

La molecola JWH-018 risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Russia, Giappone e temporaneamente in USA. Non risulta essere posta sotto controllo a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-018. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Prodotto venduto come profumatore per ambienti analizzato dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Verona e risultato contenere l'omologo C4 dell'RCS-4, l'isomero orto dell'RCS-4, il JWH-073 e il JWH-018 (Fonte: Sezione Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Verona) (Prot. EWS 191/11 dello 01/12/2011).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, JWH-018. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13169>; <https://www.caymanchem.com/pdfs/13169.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13169m.pdf>
- Huffman JW (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)
- Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB(1) receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun;160(3):585-93. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x. Epub 2010 Jan 22.
- Brents LK et al. (2011) Phase I Hydroxylated Metabolites of the K2 Synthetic Cannabinoid JWH-018 Retain In Vitro and In Vivo Cannabinoid 1 Receptor Affinity and Activity. *PLoS ONE* 6(7): e21917. doi:10.1371/journal.pone.0021917.
- Zimmermann US; Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int*. 2009 July; 106(27): 464-467.
- Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. *Journal of Medical Toxicology*. 2012. 8: 62-64.
- Simmons J, Cookman L, Kang C., Skinner C. Three cases of "spice" exposure. *Clinical Toxicology*. 2011. 49: 431-433.
- Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med*. 2011. 40: 296-299.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. *Drug Test. Analysis*. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V., Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings, *Addiction*, Volume 108, Issue 3, March 2013, Pages: 534-544.
- Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Matsumoto N, Huang ZL, Goda Y, Urade Y. Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. *Forensic Sci Int*. 2012 Feb 10;215(1-3):179-83. doi: 10.1016/j.forsciint.2011.05.005. Epub 2011 Jun 2.
- Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, Jübner M, Beike J, Rothschild M.A., Bender K. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem*. 2010. 398: 2141-53.
- Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzburko J, Ershov M, Nosyrev A, Vedenin A, Izotov B, Zabirova I, Rozhanets V. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011. 1: 879:1126-11236.
- Chimalakonda K. C., Bratton S. M., Le V.-H., Yiew K. H., Dineva A., Moran C. L., James L. P., Moran J. H., Radominska-Pandya A. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metabolism and Disposition*. 2011. 39:1967-1976.
- Dipartimento di Medicina e Sanità' Pubblica Sezione di Medicina Legale Unita' Operativa di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Policlinico "G.B. Rossi" Verona.
- Merola G., Gentili S., Berretta P., Macchia T. 5° Conferenza nazionale sulle Droghe, Trieste 12-14 Marzo 2009. Poster: Identificazione del principio attivo JWH-018 nella miscela vegetale "Genie". ISS http://www.conferenzadroga.it/media/76156/poster_26.pdf
- EMCDDA/Substances; NMR data for JWH-018 kindly provided by Mike White (FSS)/UK

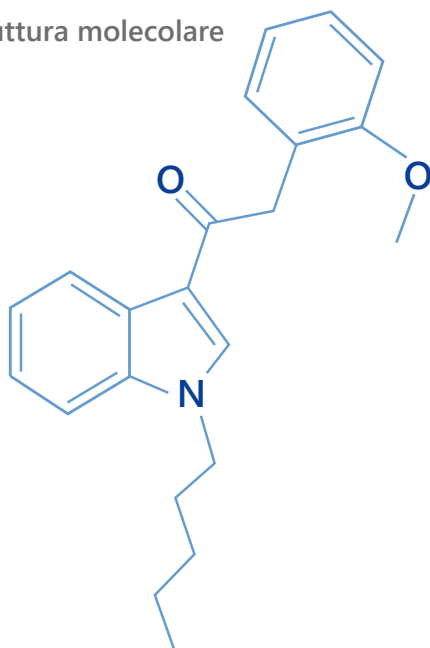
- Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54–65.
- a) Hudson S. , Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010; b) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print]; c) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13; d) Couch RA, Madhavaram H. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):409-14; e) Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 191/11 del 01/12/2011).
- Hudson S. , Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010
- Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print]
- Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13
- Couch RA, Madhavaram H. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):409-14
- Decreto 16 giugno 2010 (10A07887) (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010).

1-pentil-3-(2-metossifenilacetil)indolo (JWH 250)

Nome

1-pentil-3-(2-metossifenilacetil)indolo (1-Pentyl-3-(2-methoxyphenylacetyl)indole, JWH-250)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{25}NO_2$

Numero CAS

864445-43-2

Nome IUPAC

2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)ethanone

Altri nomi

1-pentyl-3-(2-methoxyphenylacetyl)indole; 2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)ethanone

Peso molecolare

335.439 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-250:

JWH-250 è un cannabinoide sintetico che appartiene al gruppo dei fenilacetilindoli che differiscono dai più noti JWH-018 e JWH-073, per la presenza di un gruppo fenilacetile al posto del naftoile. Nello specifico, il JWH-250 vede la presenza di un 2'-metossifenilacetile al posto del naftoile.

EMCDDA, EDND database, JWH-250, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-250 risulta solubile a circa 2 mg/mL in etanolo, a circa 25 mg/mL in DMF e 20 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 213, 246 e 304 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene specificato che non sono stati studiati gli effetti tossicologici della molecola. Viene inoltre riportato che, in caso di manipolazione, il prodotto può essere irritante per le mucose e il tratto respiratorio superiore, nocivo per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo e che può causare irritazione agli occhi, pelle e sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13634>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13634.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13634m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

L'affinità del JWH-250 per i recettori cannabinoidi è pari a $K_i = 11 \pm 2$ nM per il CB1 e $K_i = 33 \pm 2$ nM per il CB2.

a) Huffman, J.W., Szklennik, P.V., Almond, A., et al. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 4110-4113 (2005).

b) J.W. Huffman, *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).

Effetti

I consumatori segnalano che questa sostanza viene assunta principalmente mediante inalazione, ma può essere assunta anche per via orale, intranasale e transdermica. Il range di dosi per la via inalatoria va dai 3 ai 10 mg. La durata degli effetti principali è di circa 30-60 minuti. I suoi effetti sono stati descritti come molto simili a quelli della cannabis, con durata più breve ma di intensità maggiore.

EMCDDA, EDND database, JWH-250, 2011.

In uno studio retrospettivo in Germania, il JWH-250 è stato rilevato nel siero di 4 dei 29 soggetti ospedalizzati in seguito ad assunzione per fumo di miscele di erbe, quali "Spice", "Bonzai" e "Maya". Oltre al JWH-250, nel siero dei pazienti sono stati identificati altri cannabinoidi sintetici quali il JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-073 (n=1), JWH-210 (n=12), JWH-122 (n=11), JWH-081 (n=7) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi riscontrati più frequentemente in questi pazienti in seguito ad intossicazione:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7%),
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%),
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%),
- parametri biochimico-clinici: ipopotassemia (28%), aumento della creatina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Dalla pubblicazione non sono tuttavia disponibili informazioni specifiche per l'esposizione al solo JWH-250.

Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. *Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids*, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.

Publicato un articolo sulla valutazione dell'attività in vivo (modello animale), di una serie di cannabinoidi sintetici del tipo 1-pentil-3-fenilacetilindolici incluso il JWH-250.

La potenza dei vari analoghi nel produrre gli effetti tipici degli agonisti per i recettori cannabinoidi, quali gli effetti antinocicettivi, l'ipotermia e la soppressione dell'attività locomotoria, sono stati valutati sul topo.

I risultati hanno ribadito come la potenza in termini di effetti prodotti da questa serie di cannabinoidi sintetici è correlata alle affinità sui recettori CB1. Le molecole attive producono effetti simili a quelli del THC. La posizione del sostituente sull'anello aromatico rappresenta il fattore critico nell'influenzare la potenza in vivo di questi analoghi. I derivati con sostituzione del tipo 2 o 3-fenilacetilica risultano efficaci con buone potenze, mentre i 4-sostituiti risultano meno potenti o addirittura inattivi.

Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. Drug Alcohol Depend. 2011 Nov 27. [Epub ahead of print].

E' stato descritto il caso clinico relativo ad un soggetto (maschio, 19 anni), che ha manifestato comparsa di convulsioni della durata di 1-2 minuti, in seguito ad assunzione attraverso il fumo, di un prodotto denominato "Happy Tiger Incense". Il prodotto era etichettato come "JWH-018 free" e "non destinato al consumo umano". All'arrivo dei paramedici, il paziente si trovava in uno stato confusionale. Durante il trasporto al Pronto Soccorso, il paziente ha vomitato, manifestando un secondo episodio convulsivo. In pronto soccorso, il paziente si presentava leggermente sedato e confuso. Lo screening iniziale mostrava i seguenti parametri vitali: 84 bpm; temperatura 36,4°C, pressione arteriosa 177/82 mmHg. Lo screening tossicologico effettuato su un campione di prodotto ha rilevato la presenza di 4 cannabinoidi sintetici: JWH-018, JWH-081, JWH-250, e AM-2201.

Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. Journal of Medical Toxicology. 2012. 8: 62-64.

In Italia ad oggi il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato 3 casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione della molecola JWH-250. Nello specifico si trattava del consumo di una miscela di erbe denominata "Forest Green", risultata contenere tale cannabinoide sintetico. I segni e sintomi osservati includevano perdita di conoscenza e nistagmo verticale, clonie e ipertono muscolare, tachicardia, agitazione, midriasi, secchezza delle fauci, difficoltà alla deglutizione.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 129/10 del 18/10/2010).

| Metabolismo

Uno studio ha identificato un derivato monoidrossilato come metabolita primario del JWH-250 nelle urine umane; i derivati N-dealchilato e N-dealchilmonoidrossilato nelle urine di ratto.

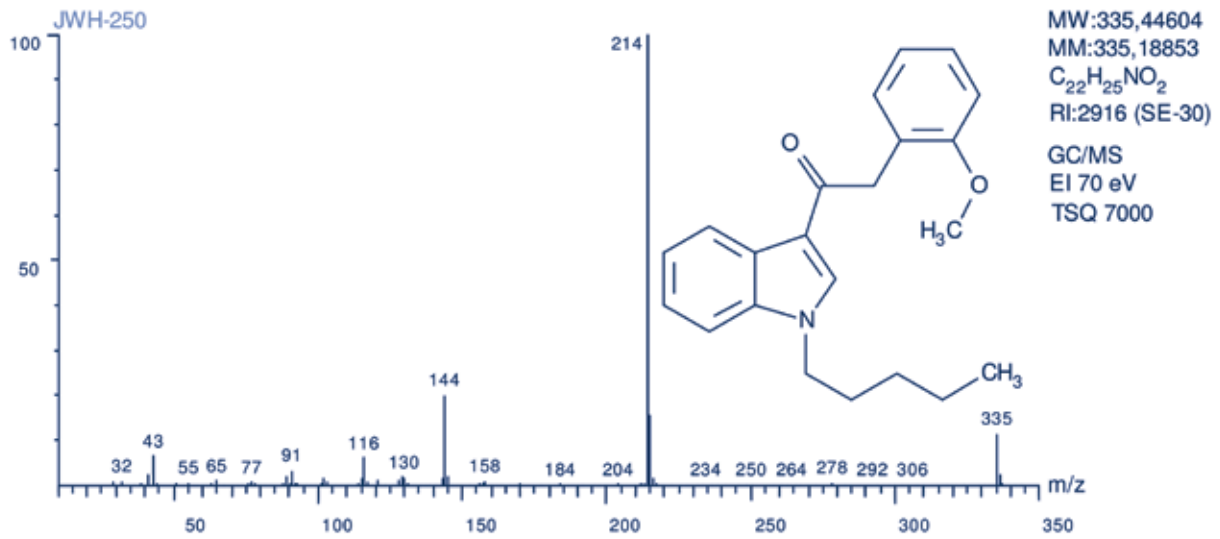
Grigoryev A, Melnik A, Savchuk S, Simonov A, Rozhanets V. Gas and liquid chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011 Sep 1;879(25):2519-26. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.07.004. Epub 2011 Jul 18.

Un altro studio ha identificato principali metaboliti urinari di sette cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-250.

Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. J Mass Spectrom. 2012 Jan;47(1):54-65. doi: 10.1002/jms.2026.

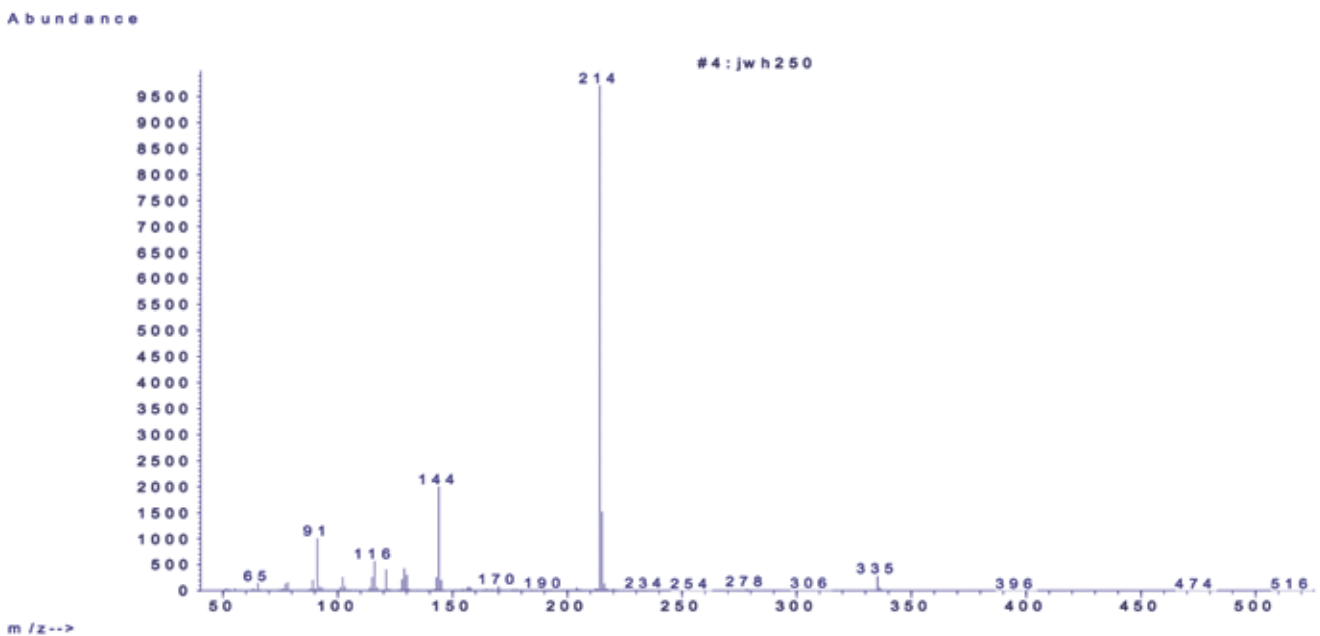
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa del JWH-250:



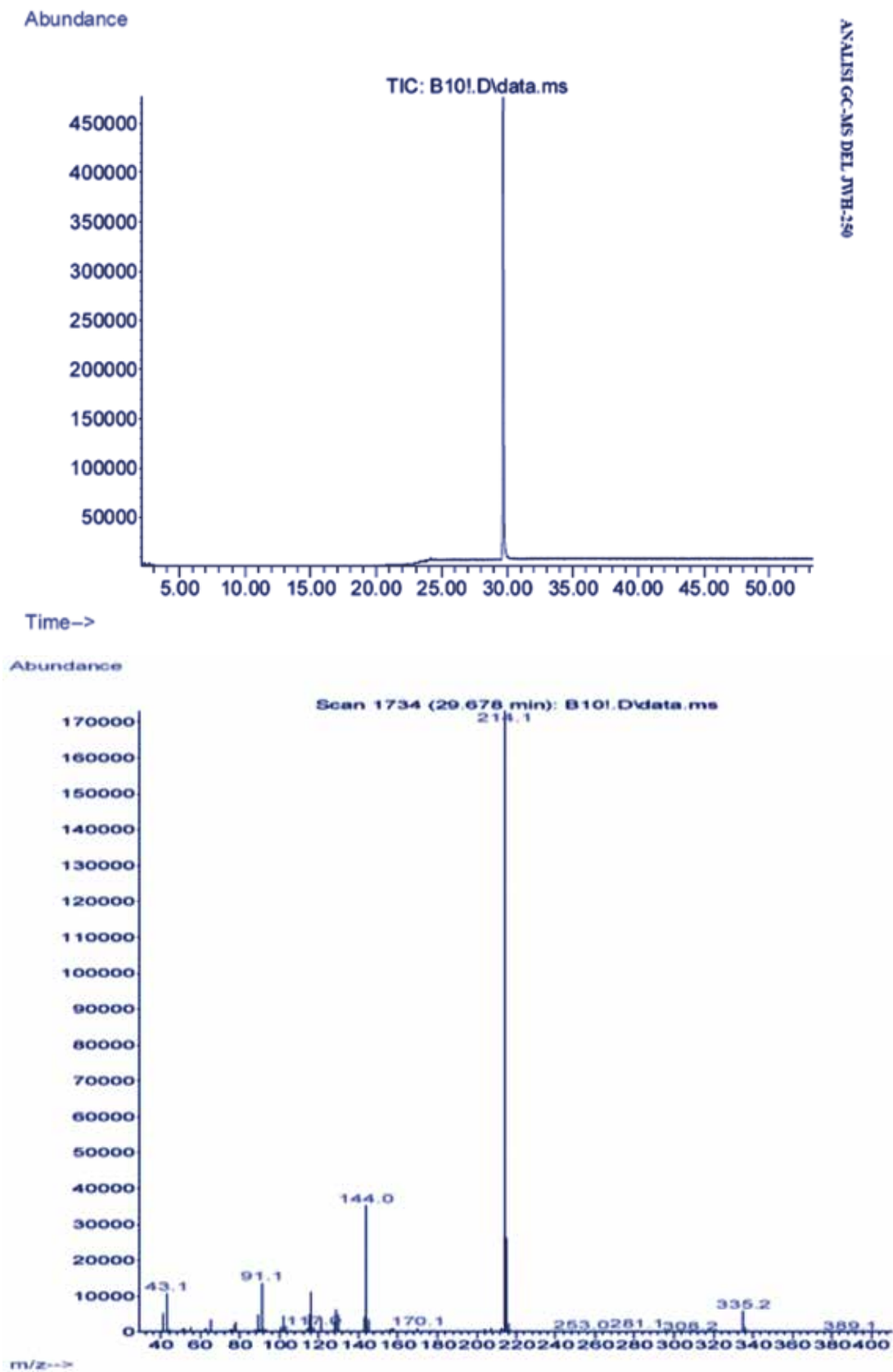
Fonte: Punto Focale Tedesco.

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto dopo analisi GC-MS di un campione di herbal blend denominato Jamaican Spirit, analizzato in Italia nel luglio 2010 e risultato contenere JWH-250:



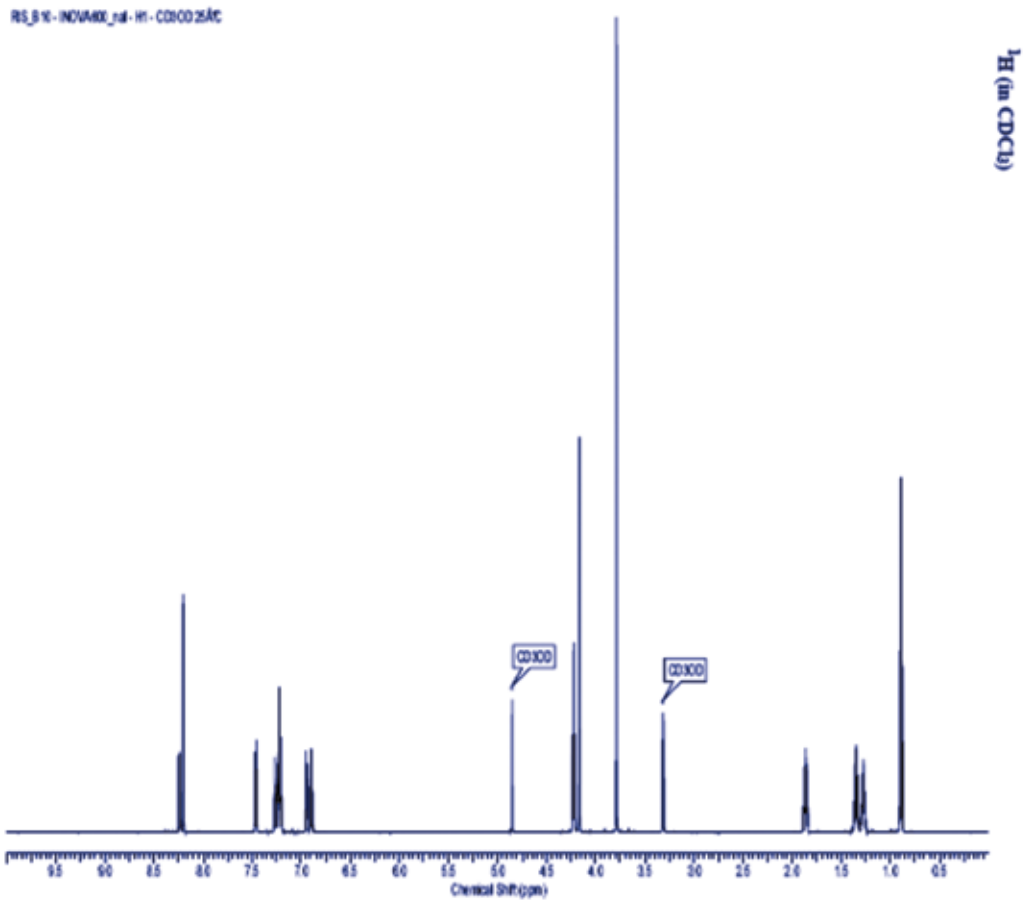
Fonte: Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Medicina Legale, Università di Verona.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS per un campione di polvere proveniente da sequestro:

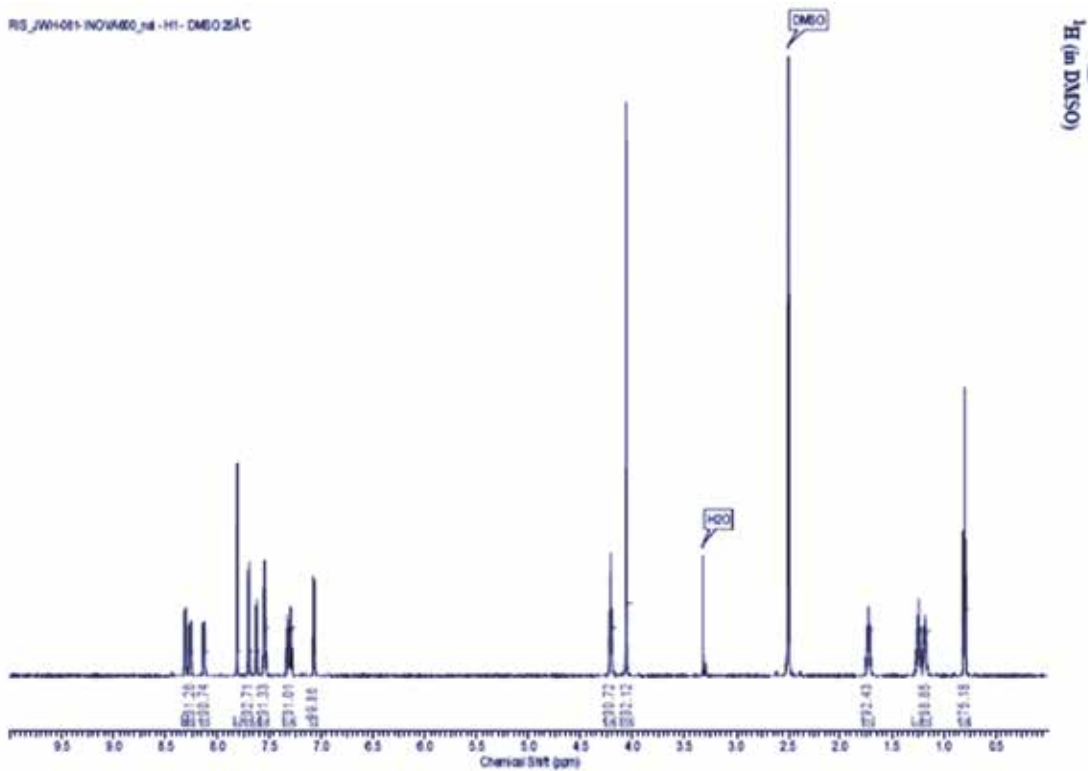


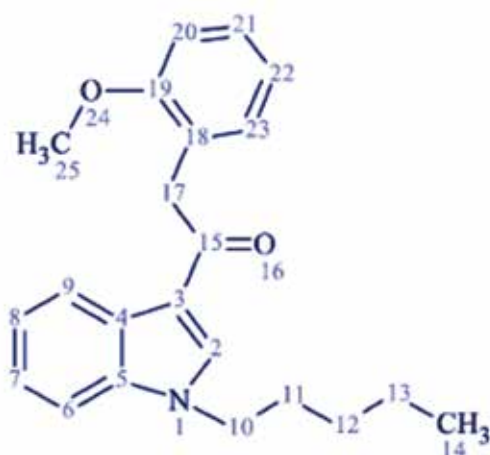
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

Di seguito vengono riportati gli spettri 1H-NMR (in CDCl3 e in DMSO) e l'assegnazione dei segnali per la molecola JWH-250



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.





p.n.	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	area	no. H	mult.
14	0.89	278	3	t
13	1.27	191	2	m
12	1.35	193	2	m
11	1.86	194	2	m
26	3.79	301	3	s
17	4.17	199	2	2
10	4.22	201	2	t
22	6.89	101	1	t
21	6.94	100	1	d
23	7.22	301	3	m
24	7.22			m
7,8	7.26	100	1	t
6	7.46	99.6	1	d
2	8.20	99.3	1	s
9	8.24	99.9	1	d

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

Di seguito si riportano le assegnazioni dei segnali NMR del JWH-250 riportate in letteratura:

Proton	Resonance	Carbon	Resonance
		C-2	135.0 ppm
		C-3	116.1 ppm
		C-4	126.8 ppm
		C-5	122.9 ppm
		C-6	123.4 ppm
		C-7	122.1 ppm
		C-8	109.7 ppm
		C-9	136.7 ppm
		C-10	193.1 ppm
		C-11	40.91 ppm
		C-12	124.7 ppm
		C-13	157.0 ppm
		C-14	110.6 ppm
		C-15	128.0 ppm
		C-16	120.7 ppm
		C-17	131.0 ppm
		C-18	55.47 ppm
		C-19	47.09 ppm
		C-20	29.50 ppm
		C-21	29.00 ppm
		C-22	22.26 ppm
		C-23	13.93 ppm
H-2	7.86 ppm, s		
H-5	7.26 ppm, m		
H-6	7.27 ppm, m		
H-7	7.27 ppm, m		
H-8	7.33 ppm, m		
H-11	4.17 ppm, s		
H-14	6.88 ppm, dd		
H-15	7.22 ppm, ddd		
H-16	6.92 ppm, ddd		
H-17	7.30 ppm, dd		
H-18	3.82 ppm, s		
H-19	4.12 ppm, t		
H-20	1.87 ppm, pent		
H-21, H-22	1.25-1.40 ppm, m		
H-23	0.896 ppm, t		

Multiplicities of absorption signals: s = singlet, m = multiplet, dd = double doublet, ddd = double of double doublets, t = triplet, pent = pentublet.

Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J.Mass.Spectrom.* 2010, 45, 1186-1194.

Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R, Chiarini A, Dal Prà I, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, Armato U, Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.

L'identificazione del JWH-250 è stata descritta in vari articoli di letteratura che hanno visto l'utilizzazione di metodologie varie per l'analisi di campioni di diversa tipologia. Di seguito si riportano alcuni riferimenti bibliografici.

- a) A. Gregori, et al., *Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products*, *Science and Justice* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.scijus.2012.10.002>;
- b) Uchiyama N et al. *Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products*. *Forensic Toxicology*. January 2011, Volume 29, Issue 1, pp 25-37;
- c) Nakajima J et al. *Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet*. *Forensic Toxicology*. January 2011, Volume 29, Issue 1, pp 51-55;
- d) Kacinko SL, Xu A, Homan JW, McMullin MM, Warrington DM, Logan BK. *Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood*. *J Anal Toxicol*. 2011 Sep;35(7):386-93.

Informazioni da Internet

Ad oggi sono numerose le informazioni sulla molecola JWH-250, disponibili su vari siti e forum Internet, tra cui Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=JWH-250>; ultimo accesso 22 agosto 2013), Bluelight ([http://www.bluelight.ru/vb/threads/518201-JWH-250-\(Dose-varied-2mg-15mg\)-Low-Experience-Level-quot-A-month-of-250-quot](http://www.bluelight.ru/vb/threads/518201-JWH-250-(Dose-varied-2mg-15mg)-Low-Experience-Level-quot-A-month-of-250-quot); ultimo accesso 22 agosto 2013), Erowid (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=86637>; ultimo accesso 22 agosto 2013). Sul sito Erowid ad esempio, un utente riporta gli effetti prodotti dall'assunzione attraverso il fumo, di JWH-250 in polvere (20 mg fumati con una pipa analoga a quelle per il crack). L'utente riporta che dopo pochi secondi, la sostanza ha prodotto un effetto di stordimento, più fisico che mentale. Dopo ulteriori inalazioni, il soggetto riporta effetti quali paranoia, paura, sensazione di stordimento. La durata degli effetti riportata era di circa un'ora. L'utente riferisce inoltre leggero stordimento e depressione fino a metà del giorno successivo all'assunzione (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=86290>, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=45&category_id=23&option=com_virtuemart&Itemid=1 (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-250 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 11 Maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola JWH-250 risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Romania, Slovacchia, Svezia, Turchia e Regno Unito. Non risulta essere posta sotto controllo a Cipro e Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-250, 2013.

I Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "SKUNK mrk 3 – super strong fertiliser 1G" e del suo contenuto in cui è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-250 (Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici – Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane) (Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, JWH-250, 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13634>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/13634.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/13634m.pdf>
- Huffman, J.W., Szklennik, P.V., Almond, A., et al. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 4110-4113 (2005).
- J.W. Huffman, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).
- Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Nov 27. [Epub ahead of print]
- Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.
- Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. *Journal of Medical Toxicology.* 2012. 8: 62-64.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 129/10 del 18/10/2010)
- Grigoryev A, Melnik A, Savchuk S, Simonov A, Rozhanets V. Gas and liquid chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011 Sep 1;879(25):2519-26. doi:10.1016/j.jchromb.2011.07.004. Epub 2011 Jul 18.
- Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom.* 2012 Jan;47(1):54-65. doi: 10.1002/jms.2026.
- Punto Focale Tedesco.
- Laboratorio di Medicina Legale, Università di Verona.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.
- Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J.Mass.Spectrom.* 2010, 45, 1186-1194.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.
- a) A. Gregori, et al., Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products, *Science and Justice* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.scijus.2012.10.002>; b) Uchiyama N et al. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology.* January 2011, Volume 29, Issue 1, pp 25-37; c) Nakajima J et al. Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology.* January 2011, Volume 29, Issue 1, pp 51-55; d) Kacinko SL, Xu A, Homan JW, McMullin

MM, Warrington DM, Logan BK. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood. J Anal Toxicol. 2011 Sep;35(7):386-93.

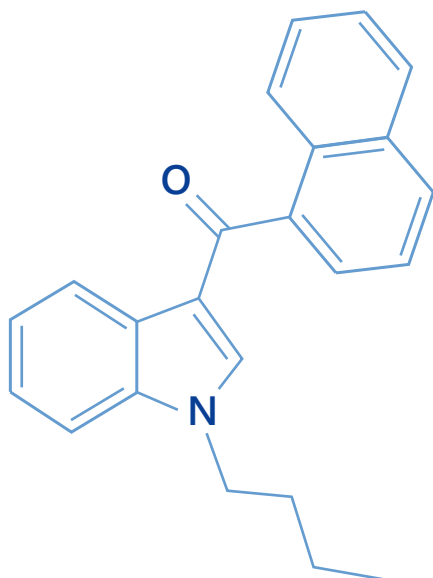
- *Decreto 11 Maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).*

1-butil-3-(1-naftoil)indolo (JWH-073)

Nome

1-butil-3-(1-naftoil)indolo; (1-butyl-3-(1-naphthoyl)indole, JWH-073)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{23}H_{21}NO$

Numero CAS

208987-48-8

Nome IUPAC

Naphthalene-1-yl-(1-butylindol-3-yl)methanone

Altri nomi

(1-butylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylmethanone

Peso molecolare

327.419 g/mol

Aspetto

Identificato in una miscela di erbe.

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-073:

La molecola JWH-073 è un cannabinoide sintetico appartenente al gruppo dei naftoilindoli; rappresenta un analogo della molecola JWH-018.

EMCDDA, EDND database, JWH-073. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-073 risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13170>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13170.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13170m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

La molecola JWH-073 è un agonista parziale per il recettore dei cannabinoidi CB1, con una affinità superiore rispetto al recettore CB2 ($K_i(\text{CB1}) = 8,9 \pm 1,8 \text{ nM}$; $K_i(\text{CB2}) = 27 \pm 12 \text{ nM}$).

Huffman JW (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), The Cannabinoid Receptors, The Receptors, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato che la molecola JWH-073 viene assunta per via orale o inalatoria a dosi pari a 4-25 mg.

EMCDDA, EDND database, JWH-073. 2013.

| Effetti

In uno studio retrospettivo in Germania, il JWH-073 è stato rilevato nel siero di 1 dei 29 soggetti ospedalizzati in seguito ad assunzione per fumo di miscele di erbe, quali "Spice" "Bonzai" e "Maya". Oltre al JWH-250, nel siero dei pazienti sono stati identificati altri cannabinoidi sintetici quali il JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-250 (n=4), JWH-210 (n=12), JWH-122 (n=11), JWH-081 (n=7) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi riscontrati più frequentemente in questi pazienti in seguito ad intossicazione:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7 %)
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%)
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%)
- parametri biochimico-clinici: ipopotassemia (28%), aumento della creatina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Dalla pubblicazione non sono tuttavia disponibili informazioni specifiche per l'esposizione al solo JWH-073.

Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.

Descritti 3 casi clinici correlati all'assunzione di cannabinoidi sintetici. Il primo caso è relativo ad un uomo (25 anni), che all'ingresso in pronto soccorso presentava tachicardia, acidosi, e assenza di reazione, dopo aver fumato il prodotto "spice". I segni vitali riscontrati erano: pressione arteriosa di 109/47 mmHg, battiti cardiaci 122 bpm, temperatura di 37,3°C. Le pupille erano dilatate con una risposta lenta e esotropia intermittente. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018. Il secondo caso ha riguardato un uomo di 21 anni trovato privo di conoscenza dopo aver fumato il prodotto "spice". All'ingresso in pronto soccorso i segni vitali erano i seguenti: pressione sanguigna di 204/103 mmHg,

48 bpm, temperatura di 38°C. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073. L'ultimo caso riferisce di un ragazzo (19 anni) che all'ingresso in ospedale presentava paranoia e allucinazioni dopo aver fumato il prodotto "spice". I segni vitali erano: pressione arteriosa di 149/67 mmHg, 85 bpm, temperatura di 37,1°C. Lo screening tossicologico effettuato su campione di urine è risultato positivo per i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073.

Simmons J., Cookman L., Kang C., Skinner C. Three cases of "spice" exposure. Clinical Toxicology. 2011. 49: 431-433.

Descritto il caso di due pazienti (femmine, 20 e 22 anni), le quali hanno chiamato il pronto soccorso dopo aver fumato un prodotto del tipo "spice", denominato "Banana Cream Nuke", successivamente consegnato agli addetti del pronto soccorso. Le pazienti hanno riferito di una situazione di disorientamento poco dopo aver fumato il prodotto. All'ingresso in ospedale la paziente di 22 anni presentava ansia, tremore, e palpitazioni. I parametri vitali erano normali, pupille di dimensioni normali. La seconda paziente presentava tachicardia (126 bpm). L'analisi del campione vegetale ha rilevato la presenza di 15 cannabinoidi sintetici tra i quali JWH-018 e JWH-073.

Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. J Emerg Med. 2011. 40: 296-299.

In letteratura sono stati recentemente riportati quattro casi di intossicazione acuta da cannabinoidi sintetici per i quali è stata identificata anche la molecola JWH-073. Nei quattro casi riportati i pazienti hanno mostrato sintomi analoghi, in particolare: tachicardia (3 casi), vomito (3 casi), sonnolenza (3 casi), agitazione (1 caso), convulsioni generalizzate (1 caso), mioclonia (1 caso) e ipokalemia (2 casi). Le analisi tossicologiche nelle urine, hanno condotto all'identificazione dei metaboliti delle molecole assunte. In particolare per la molecola JWH-073, è stato identificato il derivato N-(4-carbossibutile) quale metabolita. In generale, processi di monoidrossilazione, diidrossilazione, ulteriore ossidazione dei metaboliti idrossilati e N-dealchilazione sembrano predominare nella fase I; i metaboliti identificati nelle urine si presentano in forma coniugata con l'acido glucuronico.

Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. Drug Test. Analysis. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.

Descritto il caso di un ragazzo di 17 anni, il quale all'ingresso in ospedale, presentava una costante pressione toracica e palpitazioni, iniziate 10 minuti dopo aver fumato un prodotto denominato "K9". Inizialmente, ha presentato allucinazioni visive, risolte rapidamente, seguite da pressione al petto (zona retrosternale), stordimento. Inoltre, ha descritto dispnea da sforzo. Il paziente ha inoltre riferito che un'ora prima di fumare "K9", aveva assunto una compressa dietetica (Oxyelite), contenente 100 mg di caffeina e altre erbe. I parametri vitali riscontrati erano: frequenza cardiaca 140 bpm e una pressione sanguigna di 136/78 mmHg. Il paziente ha consegnato il pacchetto del prodotto fumato nel quale, dopo analisi GC-MS sono stati riscontrati i cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073.

Young A.C. et al., Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation, American Journal of Emergency Medicine (2011) doi:10.1016/j.ajem.2011.05.013.

A seguito dell'attivazione della prima Allerta di grado 2 "Individuazione del cannabinoide sintetico JWH-018 in un prodotto denominato "n-Joy" acquistabile su Internet e negli smart shop" (Prot. EWS 84/10 del 26/02/2010), il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha ricevuto due segnalazioni correlate all'assunzione del JWH-073. In uno dei casi di intossicazione acuta è stato osservato un importante quadro allucinatorio, forte agitazione e miosi alternata a midriasi.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 217/12 del 14/03/2012).

| Metabolismo

Identificati mediante analisi GC-MS i metaboliti dei cannabinoidi sintetici JWH-018 e JWH-073 in campioni di urina umana e di ratto. I risultati hanno evidenziato che i prodotti identificati derivavano da reazioni di mono e diidrossilazione delle molecole parenti; carbossilazione; N-dealchilazione; N-dealchilazione e idrossilazione. I metaboliti urinari prevalenti nell'uomo sono risultati essere le forme monoidrossilate, mentre nel ratto, i

prodotti monoidrossilati N-dealchilati e N-dealchilati.

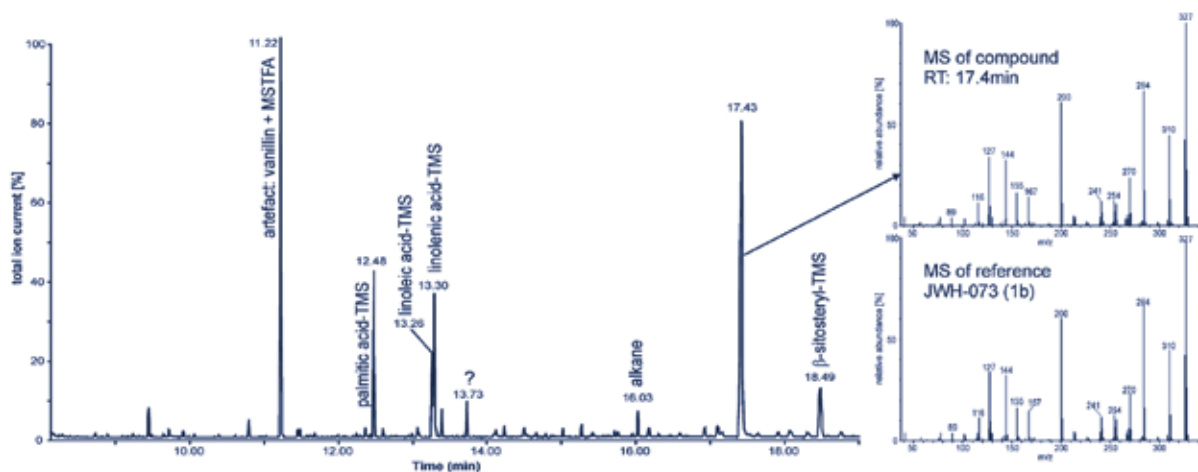
Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzhurko J, Ershov M, Nosyrev A, Vedenin A, Izotov B, Zabirova I, Rozhanets V. *Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011. 1: 879:1126-11236.

Valutate nove isoforme dell'enzima ricombinante umano uridindifosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) e i microsomi umani (epatici e intestinali) per la loro capacità di glucuronidare i metaboliti idrossilati del JWH-018 e del JWH-073. La caratterizzazione analitica dei glucuronati è stata effettuata mediante analisi GC-MS, mentre i parametri cinetici sono stati valutati con HPLC-UV-Vis. I risultati hanno mostrato come le isoforme UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 e UGT2B7 sono risultate essere i principali enzimi coinvolti nel processo di glucuronazione delle molecole JWH-018 e JWH-073 con valori di Km che vanno da 12 a 18 µM per alcuni derivati idrossilati. Inoltre, queste isoforme presentano una elevata capacità metabolica per questi composti, indicando che i metaboliti del JWH-018 e del JWH-073 possono essere rapidamente glucuronidati ed eliminati dall'organismo.

Chimalakonda K. C., Bratton S. M., Le V.-H., Yiew K. H., Dineva A., Moran C. L., James L. P., Moran J. H., Radominska-Pandya A. *Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases. Drug Metabolism and Disposition.* 2011. 39:1967-1976.

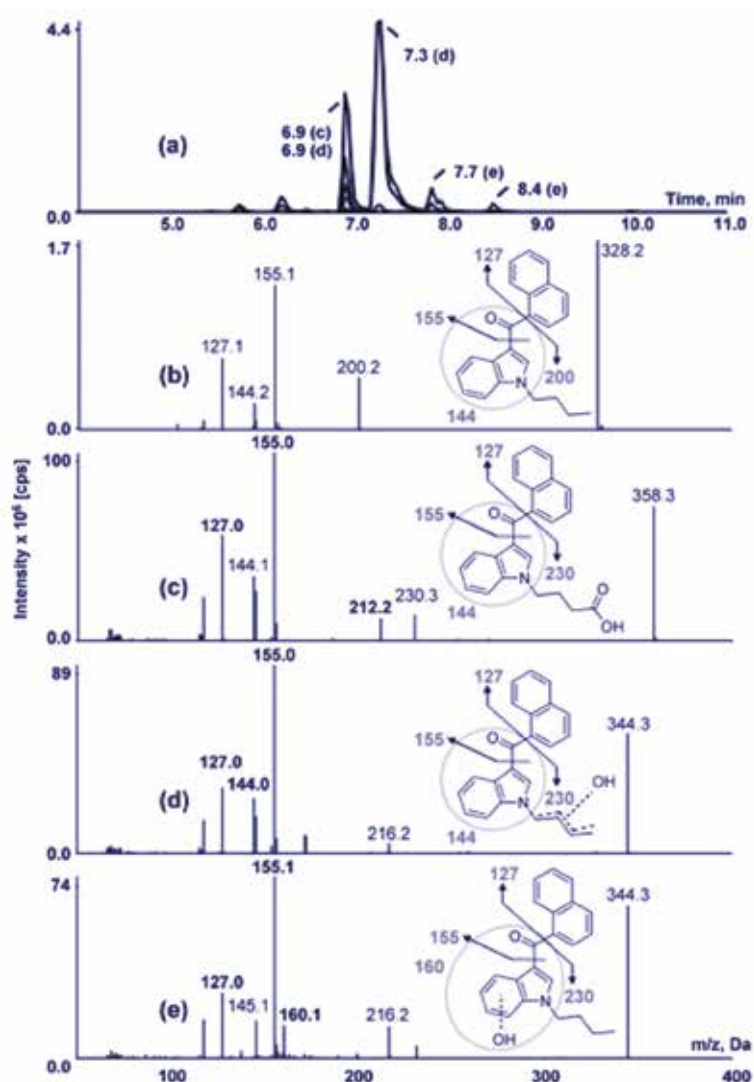
Caratterizzazione analitica

Di seguito vengono riportati i risultati delle analisi GC-EI-MS, e il rilevamento della molecola JWH-073, riscontrata nel prodotto "Scope Vanilla" dopo derivatizzazione con MSTFA:



Lindigkeit R. et al. *Spice: A never ending story? Forensic Sci. Int.* 2009. doi:10.1016/j.forsciint.2009.06.008

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici attraverso l'analisi delle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe. Di seguito per la molecola JWH-073 viene portato in (a) il cromatogramma ottenuto dall'analisi delle urine (Multiple reaction monitoring, MRM), in (b) lo spettro ESI(+) MS/MS della molecola progenitore JWH-073, del metabolita monoidrossilato all'anello indolico in (c) e il metabolita monoidrossilato all'anello fenilico in (d). In grassetto sono riportati i valori di massa/carica (m/z) corrispondenti al cromatogramma MRM. Sono state utilizzate diverse energie di collisione nella modalità MRM (a) e nella modalità EPI (b-d).



Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54–65.

Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.

Diversi altri articoli riportano l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-073, in miscele di erbe attraverso tecniche analitiche tra cui la spettrometria di massa accurata ad alta risoluzione. Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici degli articoli pubblicati.

a) Hudson S., Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010;

b) Strano-Rossi S., Anzillotti L., Castrignanò E., Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13;

c) Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.

Informazioni da Internet

Ad oggi sono numerose le informazioni sulla molecola JWH-073, disponibili su vari siti e forum Internet, tra cui Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com/forum/tags.php?tag=jwh-073>; ultimo accesso 22 agosto 2013), Erowid (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=86786>; ultimo accesso 22 agosto 2013). Sul sito "Neuro soup" ad esempio, un utente riporta effetti della durata di 1 ora dopo assunzione attraverso il fumo, di JWH-073 (dose non riportata), tra cui una breve e intensa sensazione di panico (http://www.neurosoup.com/jwh073_trip_report.htm, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/jwh-073.html> (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-073 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 16 giugno 2010 (10A07887) (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010).

La molecola JWH-073 risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Russia, Giappone e temporaneamente in USA. Non risulta essere posta sotto controllo a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-073. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Confezione del prodotto "Infinity" nel quale è stato riscontrato il cannabinoide sintetico JWH-073 (Fonte: Laboratorio di Medicina legale, Università degli Studi di Verona).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, JWH-018. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13170>
<https://www.caymanchem.com/pdfs/13170.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13170m.pdf>
- Huffman JW (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)
- Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.
- Simmons J., Cookman L., Kang C., Skinner C. Three cases of "spice" exposure. *Clinical Toxicology*. 2011. 49: 431-433.
- Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med*. 2011. 40: 296-299.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. *Drug Test. Analysis*. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.
- Young A.C. et al., Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation, *American Journal of Emergency Medicine* (2011) doi:10.1016/j.ajem.2011.05.013

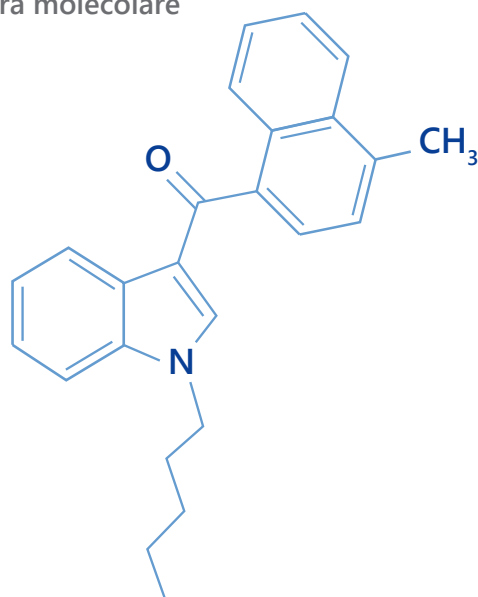
- Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzhurko J, Ershov M, Nosyrev A, Vedenin A, Izotov B, Zabirova I, Rozhanets V. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011. 1: 879:1126-11236.
- Chimalakonda K. C., Bratton S. M., Le V.-H., Yiew K. H., Dineva A., Moran C. L., James L. P., Moran J. H., Radomska-Pandya A. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metabolism and Disposition.* 2011. 39:1967-1976.
- Lindigkeit R. et al. Spice: A never ending story? *Forensic Sci. Int.* 2009. doi:10.1016/j.forsciint.2009.06.008
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 217/12 del 14/03/2012)
- Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54-65.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.
- Hudson S. , Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010
- Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13;
- Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.
- Decreto 16 giugno 2010 (10A07887) (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010).

1-pentil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo (JWH-122)

Nome

1-pentil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo; (1-pentyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indol, JWH-122)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{25}H_{25}NO$

Numero CAS

619294-47-2

Nome IUPAC

(4-methylnaphthalen-1-yl)-(1-pentylindol-3-yl)methanone

Altri nomi

(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl)naphthalenylmethanone; (1-pentyl-1H-indol-3-yl)(4-methylnaphthalen-1-yl)methanone

Peso molecolare

355.472 g/mol

Aspetto

Polvere color crema; presenza rilevata in materiali di varia tipologia

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola JWH-122:

L'1-pentil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo è un cannabinoide sintetico appartenente al gruppo dei naftoilindoli. È un analogo del JWH-398 dal quale differisce per la presenza di un sostituito metile in posizione 4 sull'anello naftilico, al posto del cloro. Il JWH-122 possiede attività cannabimimetica.

EMCDDA, EDND database, JWH-122, 2013.

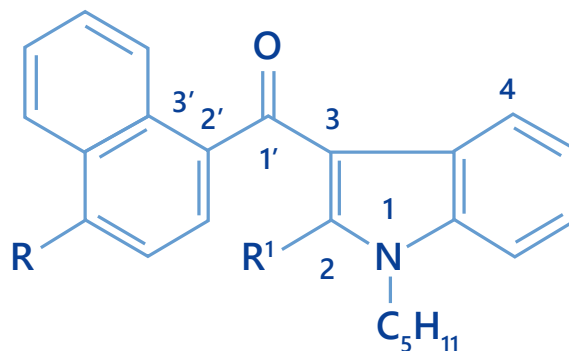
Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-122 risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo, e 15 mg/mL in DMSO e in DMF. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10591/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10591.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10591m.pdf>

Farmacologia e tossicologia

L'1-pentil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo (JWH-122) è anche un analogo del JWH-018, dal quale differisce per la presenza di un sostituito metile in posizione 4 sull'anello naftilico. Il JWH-018 corrisponde alla struttura riportata in Figura 1, dove R=H ed R'=H. La sua attività sul recettore CB1 è pari ad una $K_i=9\pm 5$ nM. Il JWH-122 (R=Me ed R'=H), analogo metilato, possiede anch'esso attività sul recettore CB1 ($K_i=0.69 \pm 0.05$ nM).

Struttura dei naftoilindoli



Huffman J W et al. (2003) 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptors. *Bioorg. Med. Chem.* 11; 539-549.

Un recente studio ha valutato la citotossicità, genotossicità, gli effetti immunomodulatori e ormonali di 4 naftoilindoli (JWH-018, JWH-073, JWH-122 e JWH-210). Tutti i prodotti hanno indotto danni alle cellule della mucosa buccale e cellule derivate del seno, a concentrazioni superiori o uguali a 75-100 μ M. Non sono stati osservati effetti citotossici corrispondenti a danni mitocondriali, sintesi proteica, attività lisosomiale. Tutti gli effetti tossici sono stati osservati a concentrazioni superiori a quelle attese nei fluidi corporei di consumatori occasionali.

Koller VJ, Zlabinger GJ, Auwärter V, Fuchs S, Knasmueller S. Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB1. *Arch Toxicol.* 2013 Jul;87(7):1287-97. doi: 10.1007/s00204-013-1029-1. Epub 2013 Mar 15.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo vengono riportate dosi di assunzione per via inalatoria e per vaporizzazione pari a 0,5-4 mg con durata degli effetti pari a 1-3 ore.

EMCDDA, EDND database, JWH-122, 2013.

Effetti

In Italia nel 2010 sono stati registrati attraverso il Sistema di Allerta, 5 casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di un prodotto denominato "Jungle Mystic Incence" risultato contenere il JWH-122 (Prot. EWS 133/10 del 01/12/2010). Successivamente sono stati registrati altri 6 casi di intossicazione acuta correlata all'assunzione di prodotti contenenti il JWH-122 ed un caso in cui il JWH-122 era in miscela con altri cannabinoidi sintetici. Dai casi accertati in Italia, il JWH-122 (assunzione di prodotto attraverso il fumo) causa modesta tachicardia con cardiopalmo, flushing, ansia, disorientamento, confusione mentale, obnubilamento del sensorio, sincope, sopore, epigastralgia, midriasi, secchezza delle fauci, nistagmo, dolori diffusi, fini tremori, vertigini; in un caso si è verificata importante ipotensione con anuria temporanea. I sintomi compaiono circa 30 minuti dopo l'assunzione.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Prot. EWS 133/10 del 01/12/2010; Prot. EWS 191/11 del 01/12/2011; Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).

Il JWH-122 è stato identificato nel siero di 11 pazienti inclusi in uno studio retrospettivo costituito da un totale di 29 soggetti ospedalizzati in Germania, in seguito ad assunzione per inalazione (fumo) di miscele di erbe, quali ad esempio "Spice" "Bonzai" e "Maya". Oltre al JWH-122 nel siero dei pazienti sono stati identificati altri cannabinoidi sintetici quali il JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-073 (n=1), JWH-210 (n=12), JWH-081(n=7), JWH-250 (n=4) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi di intossicazione riscontrati più frequentemente in questo gruppo di pazienti:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7%)
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%)
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%).
- Parametri biochimico-clinici: ipopotassiemia (28%), aumento della creatinina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Dalla pubblicazione non sono tuttavia disponibili informazioni specifiche per l'esposizione al solo JWH-122.

In una seconda pubblicazione dei casi descritti, nelle conclusioni gli autori riportano che sembrerebbe esserci stato un aumento (settembre 2008 - febbraio 2011) dell'uso di cannabinoidi sintetici estremamente potenti quali il JWH-122 e il JWH-210. Sintomi tossici acuti associati al loro uso sono riportati anche dopo l'assunzione di alte dosi di cannabis, ma agitazione, convulsioni, ipertensione, vomito e ipopotassiemia sembrano essere caratteristici per i cannabinoidi sintetici che presentano alta affinità e di alta efficacia agonista sui recettori CB1.

a) Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-122. 2011;

b) Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. Addiction. 2013 Mar;108(3):534-44. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x. Epub 2012 Nov 1.

In letteratura sono stati recentemente riportati quattro casi di intossicazione acuta da cannabinoidi sintetici, in tre dei quali è stata identificata anche la molecola JWH-122. Nei quattro casi riportati i pazienti hanno mostrato sintomi analoghi, in particolare: tachicardia (3 casi), vomito (3 casi), sonnolenza (3 casi), agitazione (1 caso), convulsioni generalizzate (1 caso), mioclonia (1 caso) e ipokalemia (2 casi). Le analisi tossicologiche nelle urine, hanno condotto all'identificazione dei metaboliti delle molecole assunte. In particolare per la molecola JWH-122, i metaboliti identificati sono stati: N-(4-OH-pentile); N-(5-OH-pentile); OH-indolo; OH-naftile. In generale, processi di monoidrossilazione, diidrossilazione, ulteriore ossidazione dei metaboliti idrossilati e N-dealchilazione sembrano predominare nella fase I; mentre i metaboliti identificati nelle urine si presentano in forma coniugata con l'acido glucuronico.

Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. Drug Test. Analysis. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.

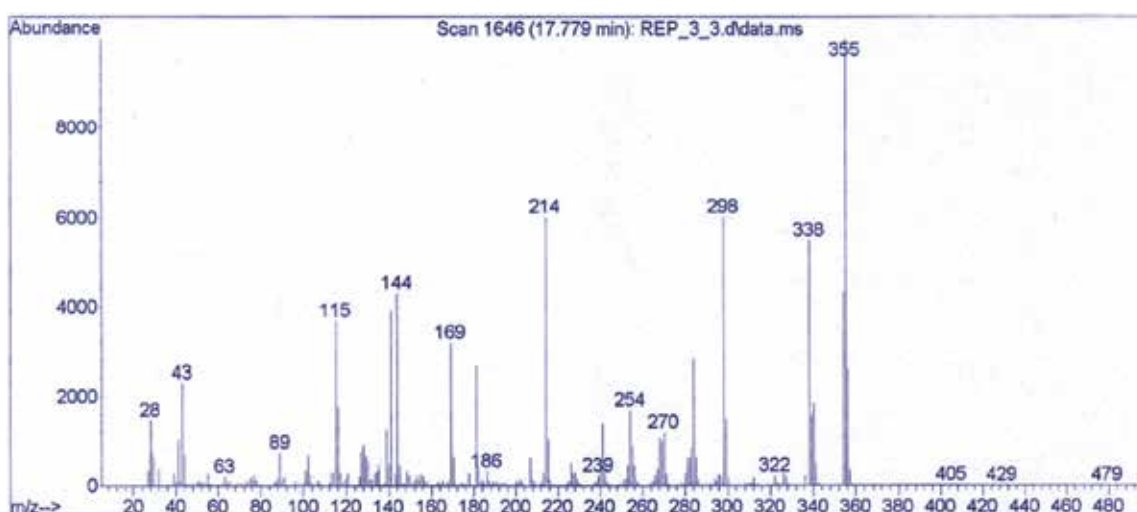
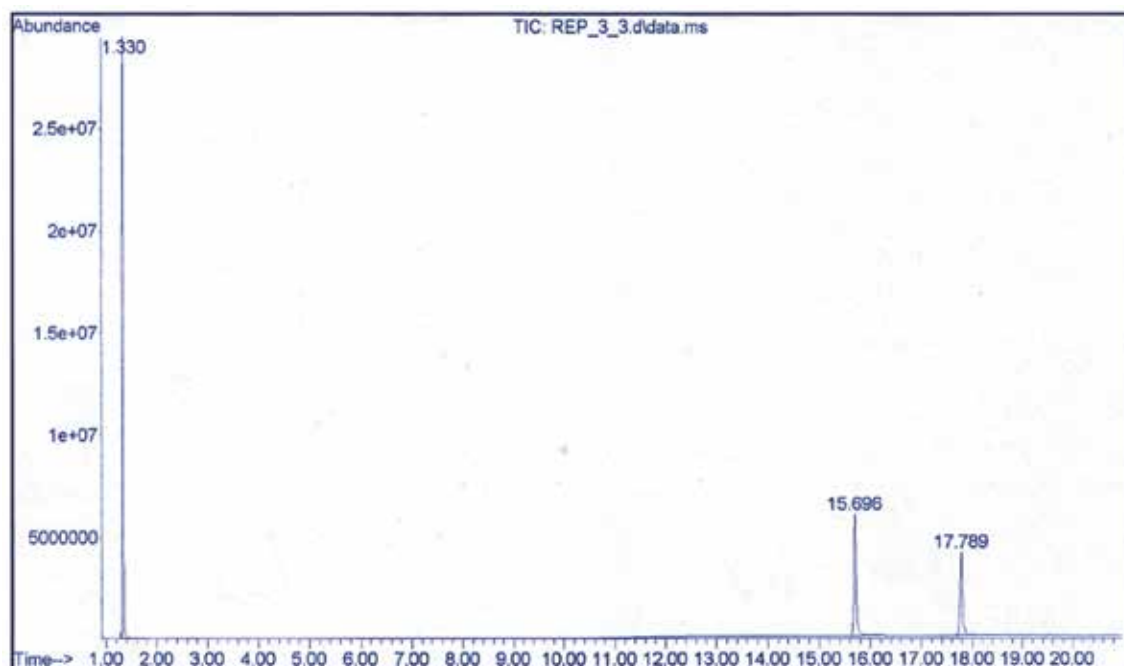
Metabolismo

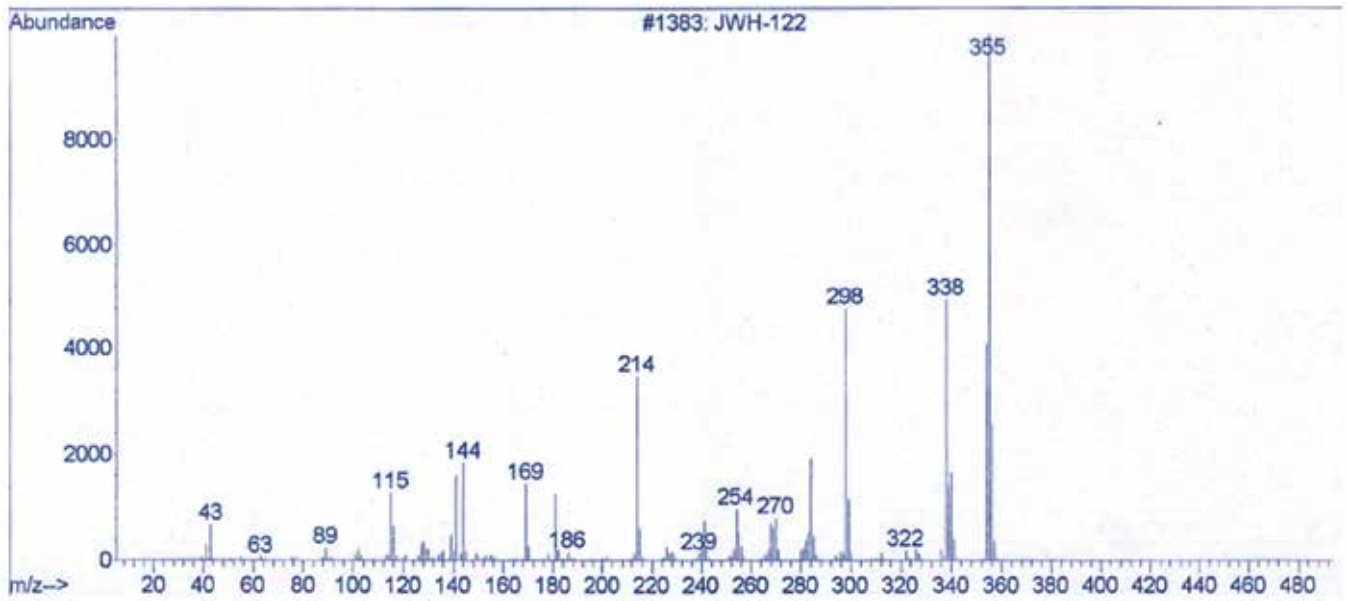
Uno studio ha valutato il metabolismo di fase I e II della molecola JWH-122, attraverso studi in vitro condotti su microsomi epatici umani e in vivo condotti su topo (somministrazione di 0.1 mg di JWH-122 dissolto in 2 ml di etanolo/PBS). In entrambi i casi le analisi sono state condotte mediante LC-MS e LC-MS-MS. I risultati hanno portato all'identificazione di 11 classi di metaboliti. I processi di deidrogenazione e deidrogenazione con monoidrossilazione, non sono stati riscontrati nello studio in vivo. Tutti i metaboliti rilevati nelle urine del topo erano in parte escrete sotto forma di coniugati (glucuronazione e solfatazione), con tassi di coniugazione tra il 50 e il 100%.

De Brabanter N., Esposito S., Geldof L., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K., Van Eenoo P. In vitro and in vivo metabolisms of 1-pentyl-3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole (JWH-122). Forensic Toxicol. 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0179-4.

Caratterizzazione analitica

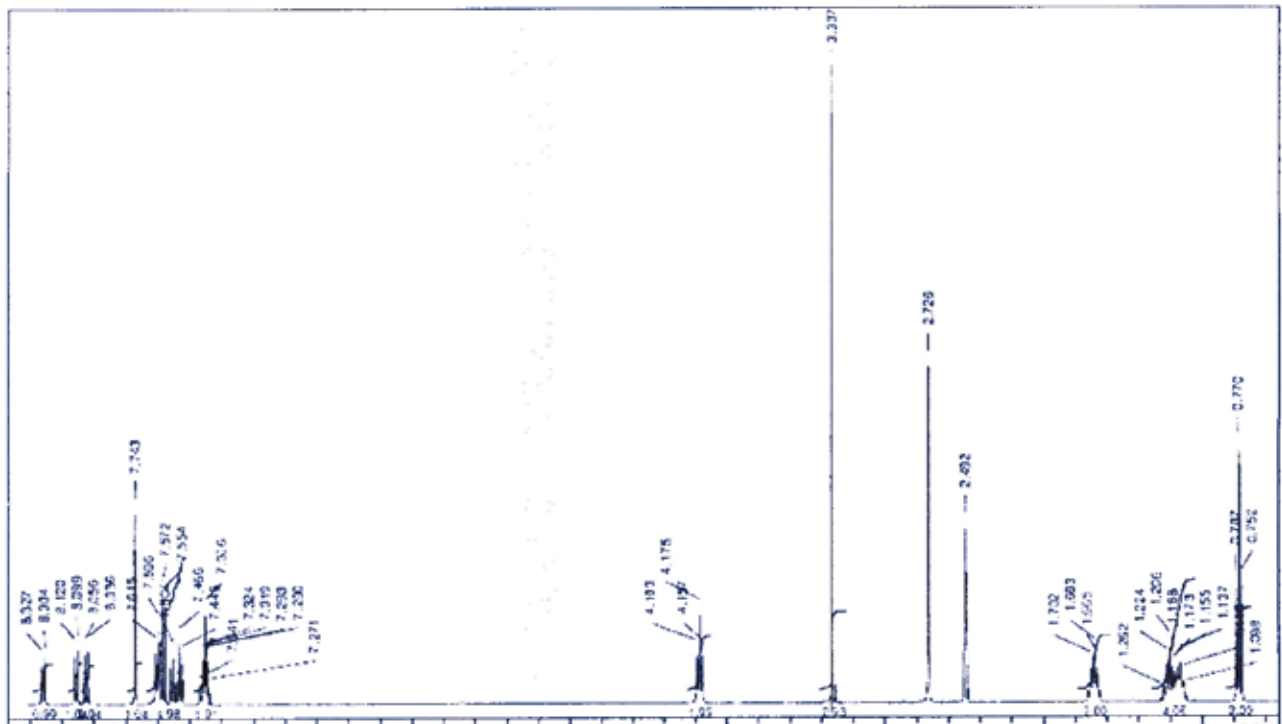
La molecola JWH-122 è stata riscontrata all'interno di una sostanza vegetale essiccata sequestrata dalle forze dell'ordine in Italia. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola JWH-122, ottenuti mediante GC-MS. Il riconoscimento di JWH-122 è avvenuto mediante confronto con la libreria SWGDRUG:





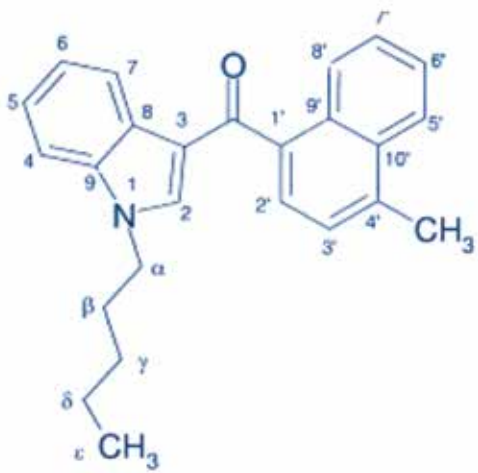
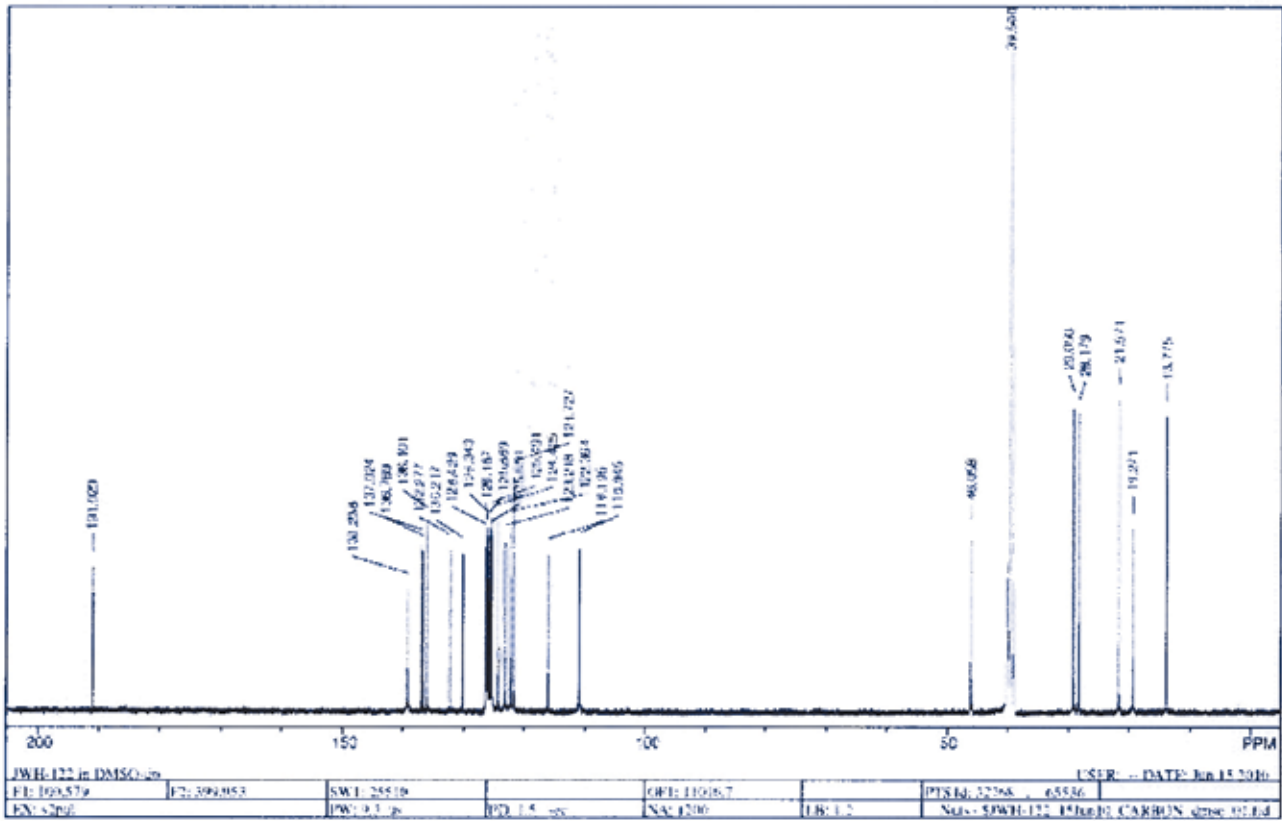
Fonte: Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato, Gabinetto Regionale di Polizia Scientifica di Genova.

Di seguito si riporta lo spettro ^1H NMR in DMSO- d_6 del JWH-122:



Fonte: Dati analitici forniti dal Punto Focale Lettone.

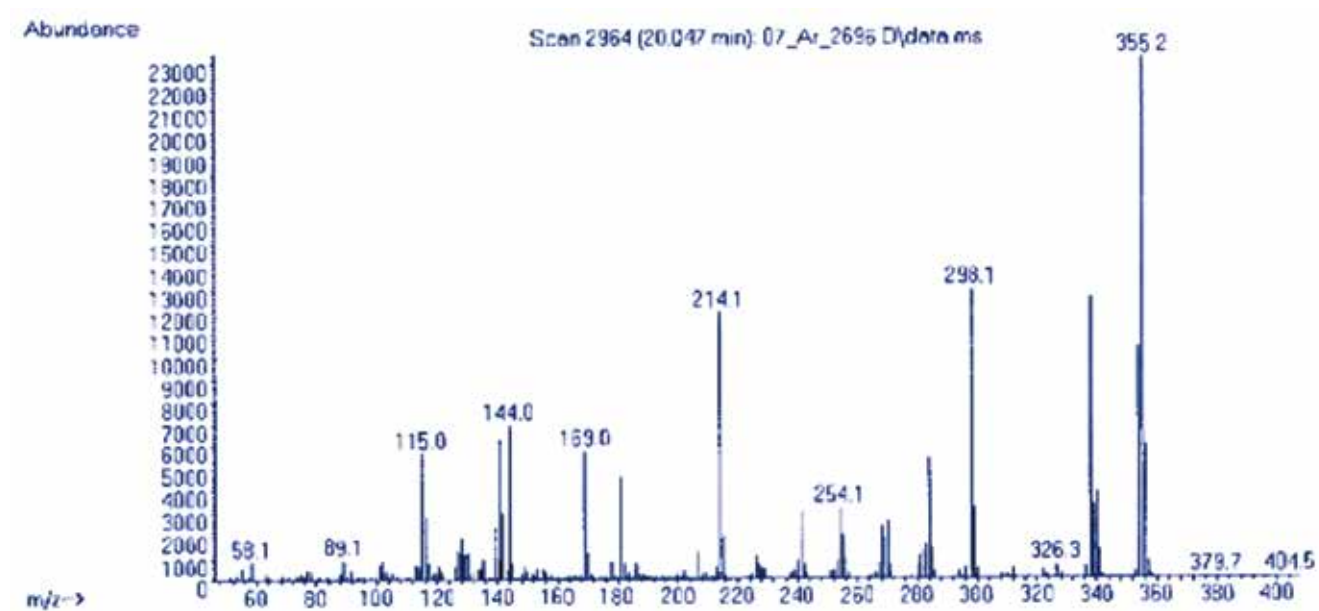
Di seguito si riporta lo spettro ¹³C-NMR in DMSO-d₆ del JWH-122 ed una tabella con le assegnazioni corrispondenti:



Atomi	δ_C , m.d.	δ_H , m.d.	H segnali multiplicità	J, Hz
<i>Ar protoni non legati a carboni ossigenati</i>				
3	116.20	-	-	-
8	136.77	-	-	-
9	126.43	-	-	-
C=O	193.03	-	-	-
1'	137.03	-	-	-
4'	136.11	-	-	-
9'	130.22	-	-	-
10'	132.28	-	-	-
<i>Ar protoni non legati a carboni ossigenati</i>				
2	139.24	7.74	s	-
4	121.73	8.31	m	6.3; 1.8
5	122.37	7.29	m	6.7; 7.1; 1.4
6	123.22	7.32	m	6.9; 7.2; 1.8
7	110.95	7.60	dd	7.3; 2.0
2'	125.56	7.56	d	7.2
3	125.5	7.45	bd	7.2
9'	124.43	8.11	d	8.0
6'	126.35	7.51	m	6.9; 7.1; 1.3
7'	126.19	7.59	m	7.1; 7.3; 2.0
8'	125.87	8.04	d	8.4
<i>Metilgruppi</i>				
alpha	40.06	4.18	m	7.2
beta	29.05	1.83	m	7.5
gamma	28.18	1.14	m	7.3
delta	21.58	1.21	m	7.1
<i>Metilgruppi</i>				
4'-CH ₃	13.78	2.75	s	-
epsilon	13.78	0.77	t	6.9

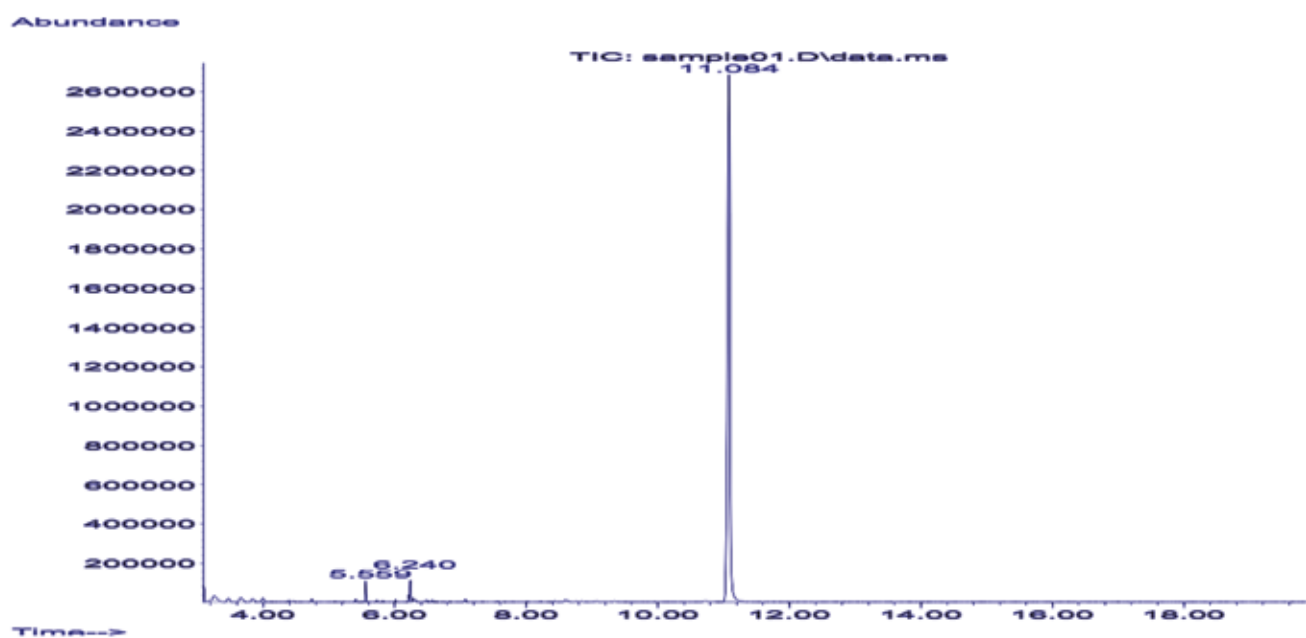
Fonte: Dati analitici forniti dal Punto Focale Lettone.

Di seguito si riporta lo spettro di massa del JWH-122 ottenuto con l'analisi GC-MS:

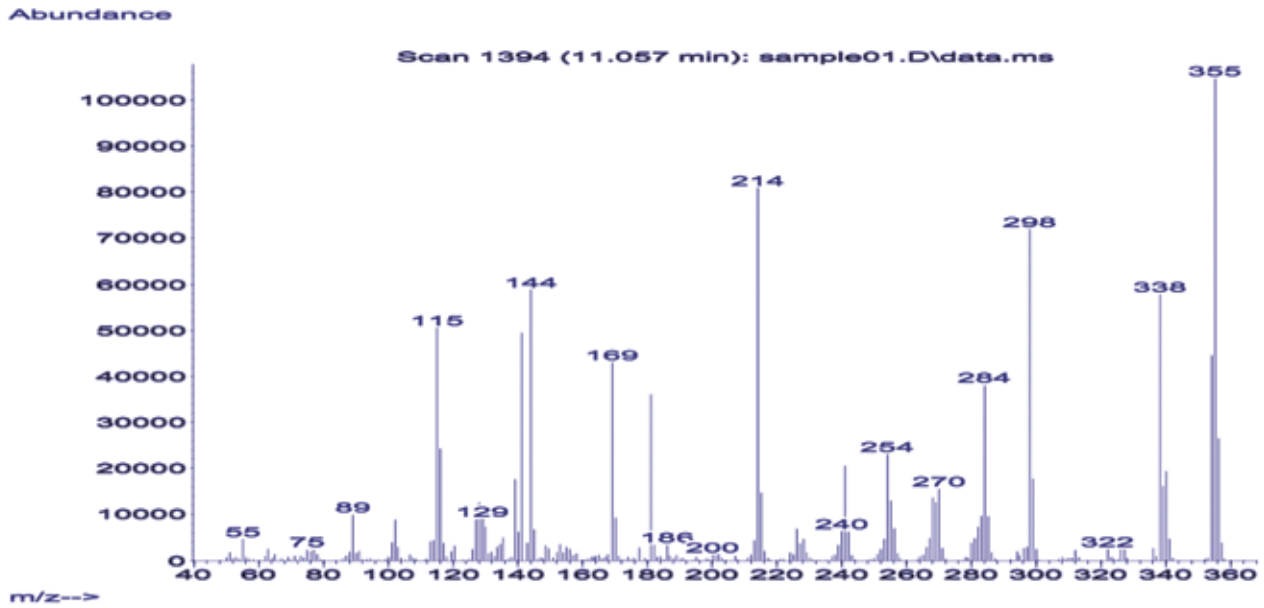


Fonte: Dati analitici forniti dal Punto Focale Lettone.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa del JWH-122 identificato in una miscela di erbe commercializzata con il marchio "Forest Green", sequestrata in Italia.

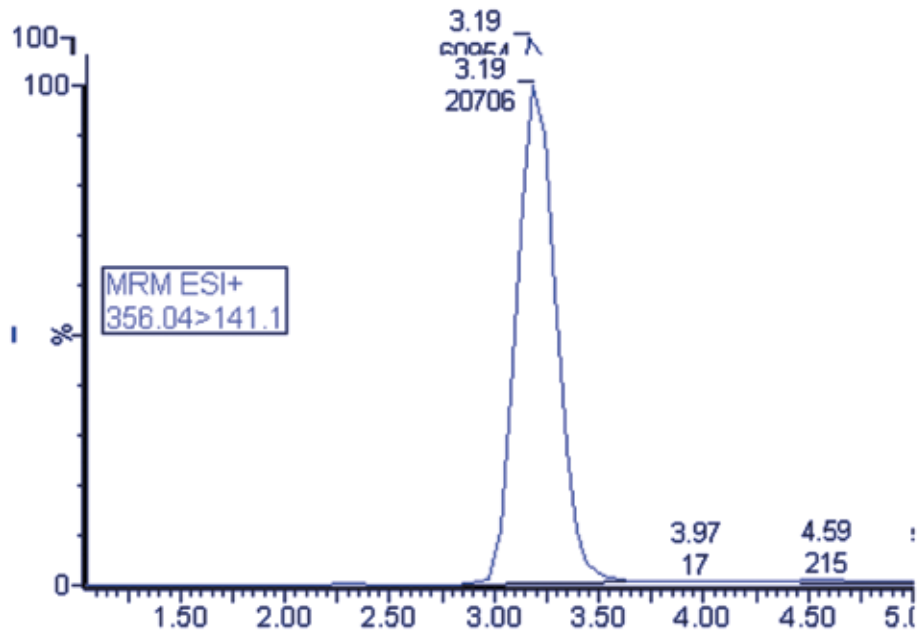


Fonte. Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Medicina Legale, Università di Verona.



Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense, Policlinico G.B. Rossi - Università di Verona.

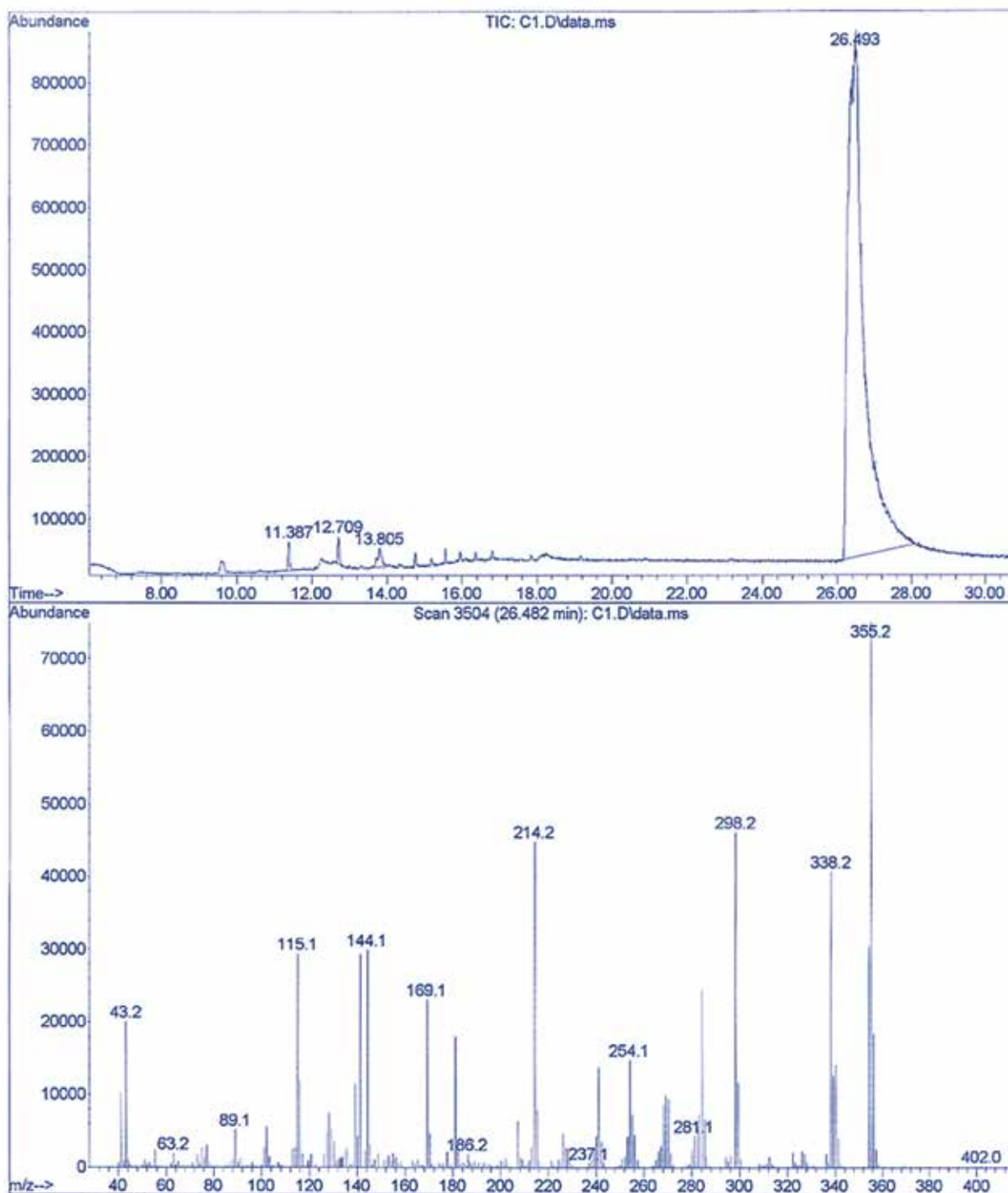
Di seguito si riporta il cromatogramma di un campione di siero di un paziente che aveva utilizzato "aromatizzante per ambienti" contenente JWH-122. Il cromatogramma è acquisito in HPLC-MS/MS, modalità MRM. Estrazione con esano/etile acetato (3/1) da pH 7.



Fonte: Laboratorio di Tossicologia Analitica Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo-Pavia.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa di un estratto in metanolo dell'incenso "Ketama Gold" risultato contenere JWH-122:

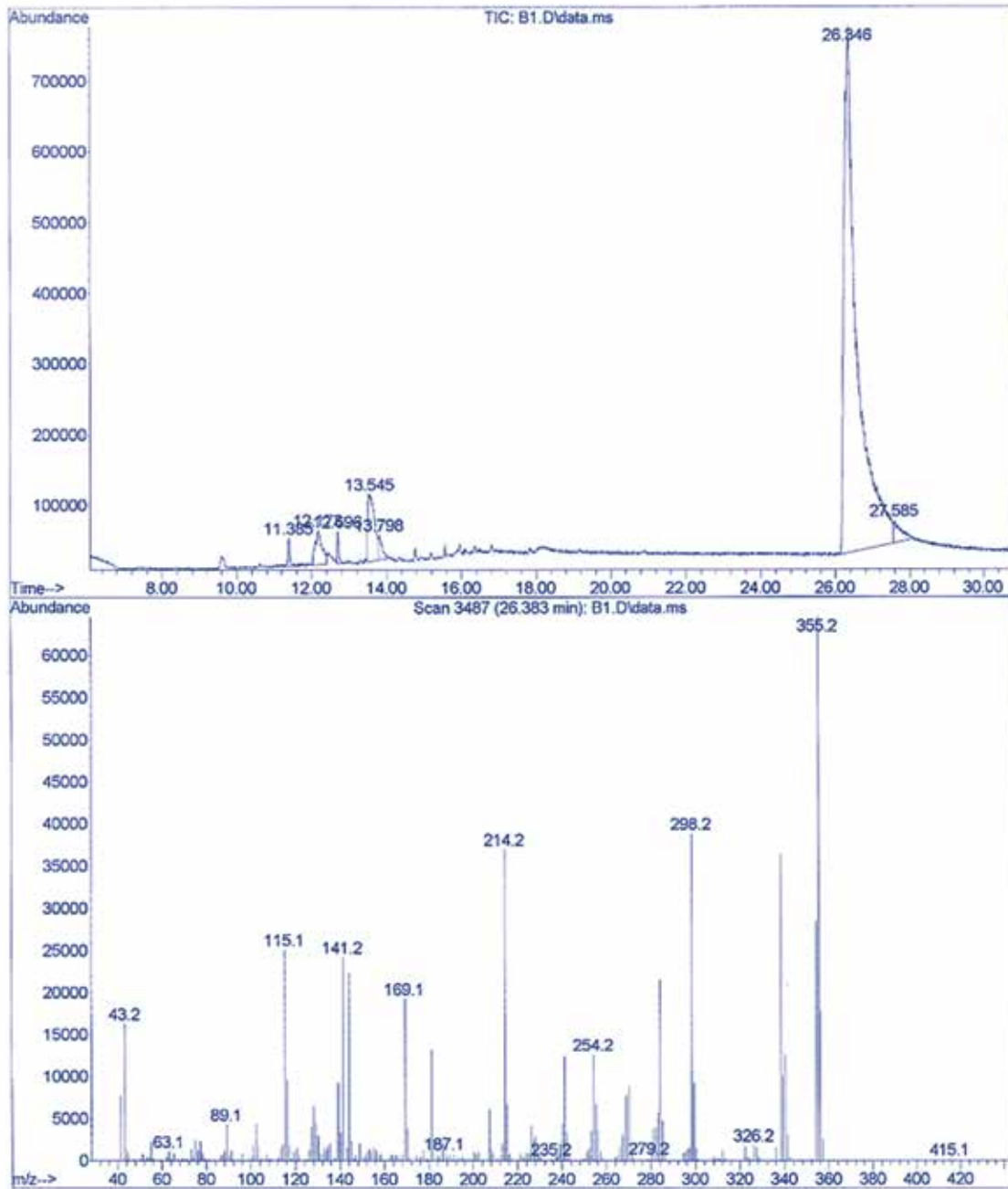
File :C:\msdchem\1\DATA\C1.D
Operator :
Acquired : 9 Feb 2011 19:39 using AcqMethod MISCAUTO.M
Instrument : 5973N
Sample Name: C1
Misc Info : C1 ric. SPICE
Vial Number: 10



Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense – Seconda Università degli Studi di Napoli.

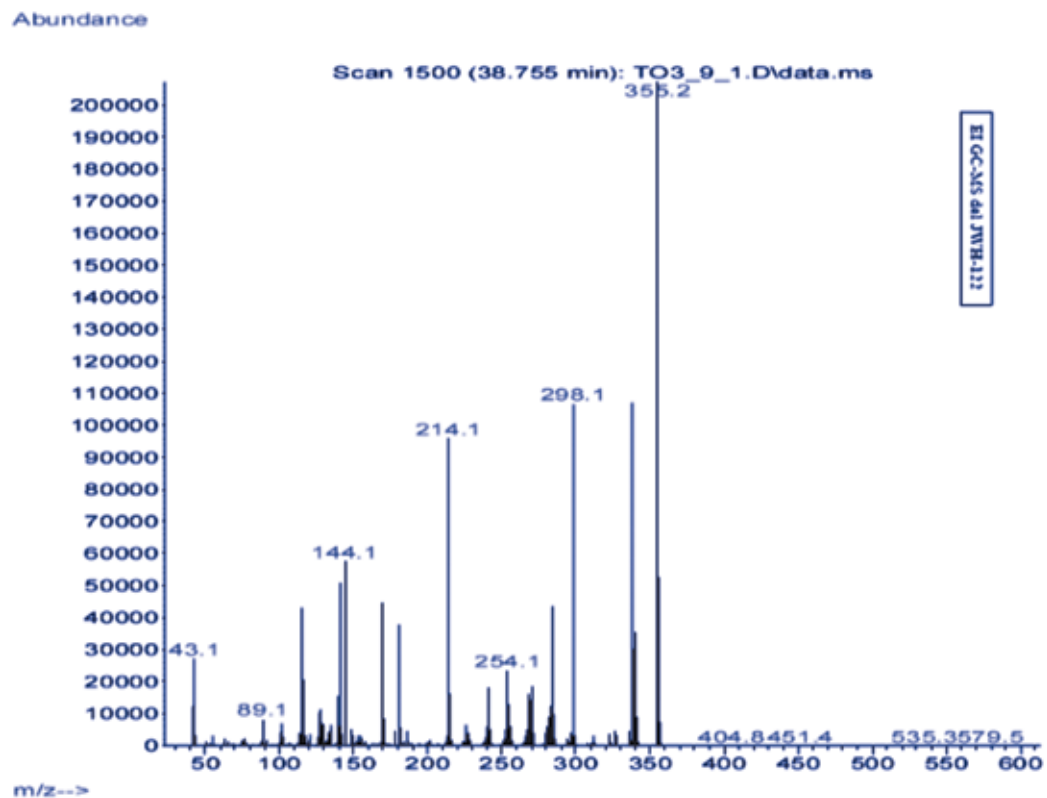
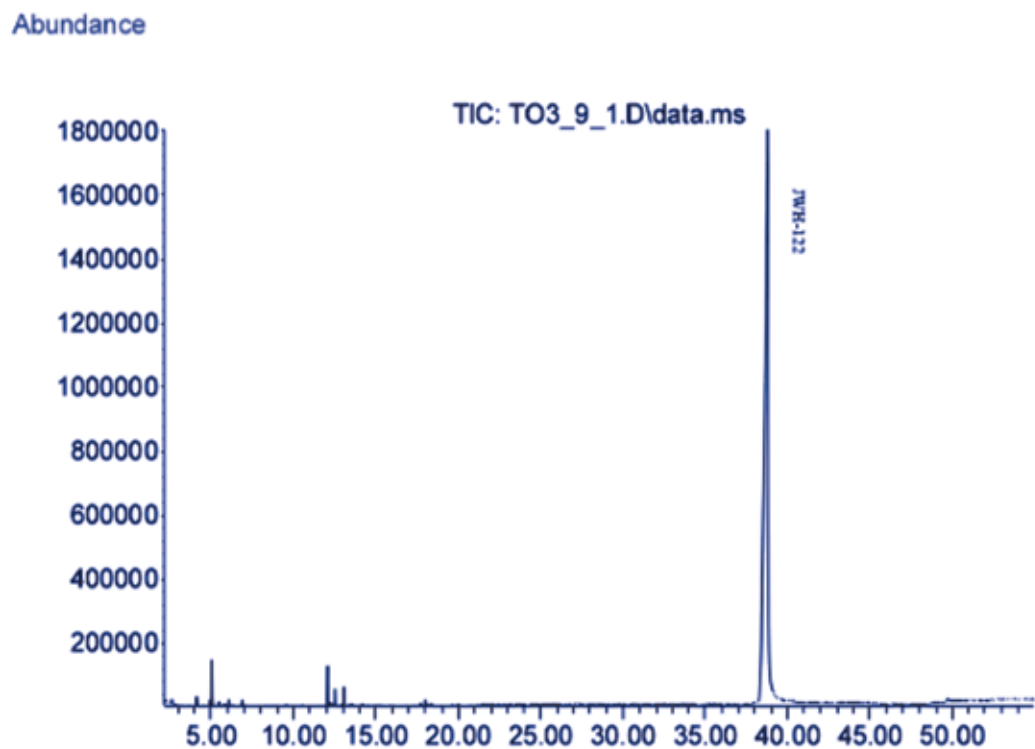
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa di un estratto in cloroformio/etilacetato dell'incenso "Ketama Gold" risultato contenere JWH-122:

```
File      : C:\msdchem\1\DATA\B1.D  
Operator  :  
Acquired  : 9 Feb 2011 18:31      using AcqMethod MISCAUTO.M  
Instrument : 5973N  
Sample Name: B1  
Misc Info : B1 ric. SPICE  
Vial Number: 8
```



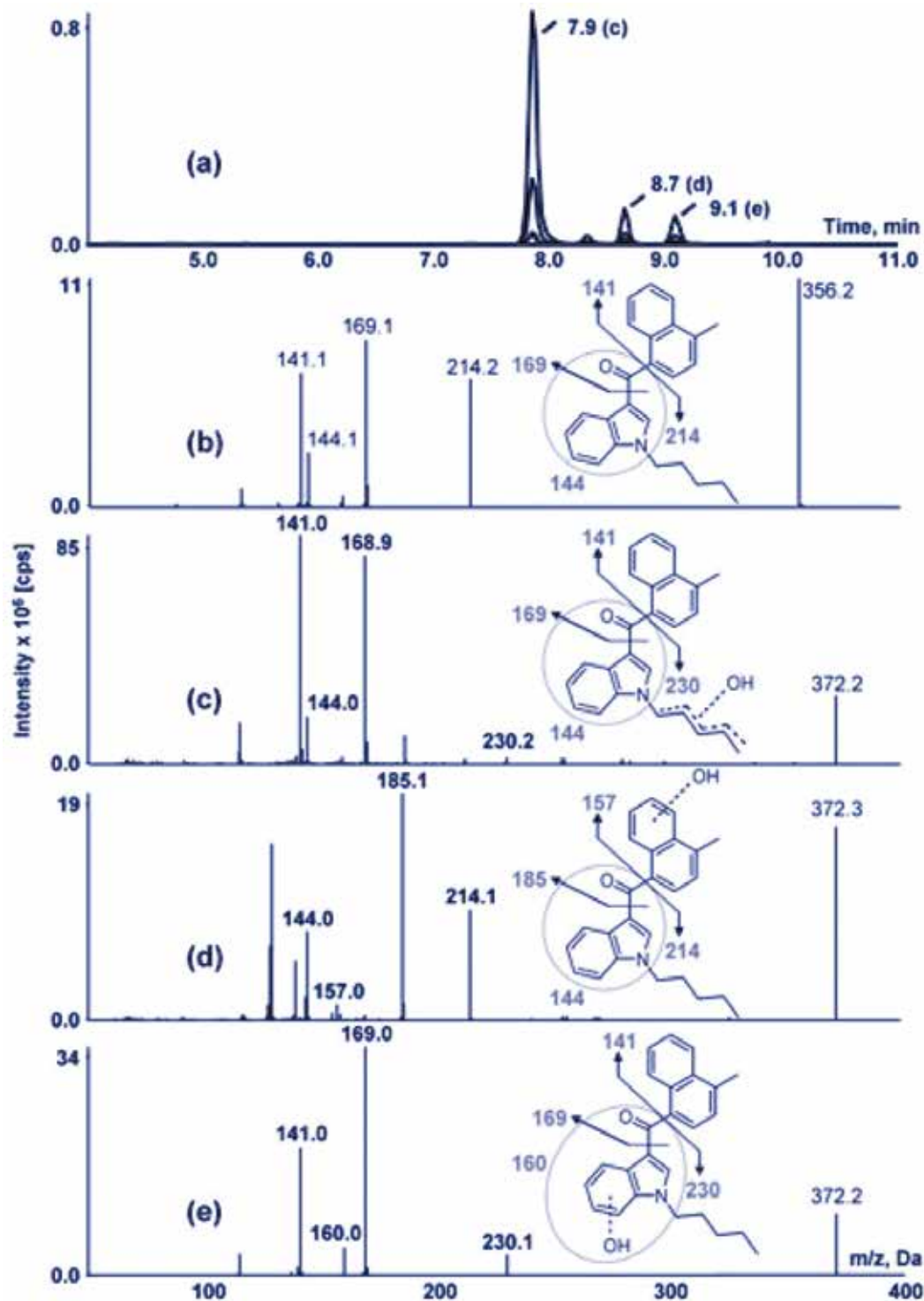
Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense – Seconda Università degli Studi di Napoli.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS per il JWH-122 riscontrato in un reperto proveniente da sequestro:



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche, Carabinieri, Parma.

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici nelle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe contenenti tali cannabinoidi. Di seguito per la molecola JWH-122 viene riportato in (a) il cromatogramma delle urine (Multiple reaction monitoring, MRM), in (b) lo spettro ESI(+) MS/MS della molecola progenitore JWH-122, in (c) del metabolita monoidrossilato alla catena N-alchilica, in (d) il metabolita monoidrossilato all'anello naftalenico e in (e) il metabolita monoidrossilato all'anello indolico. In grassetto sono riportati i valori del rapporto massa/carica (m/z) corrispondenti al cromatogramma MRM. Sono state utilizzate diverse energie di collisione nella modalità MRM (a) e nella modalità EPI (b-d).



Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. DOI 10.1002/jms.2026.

Un articolo riporta l'individuazione del JWH-122 in un prodotto del tipo Spice (herbal incense) denominato "Lava red", acquistato in un negozio su Internet in Germania e correlato all'ospedalizzazione di alcuni giovani. La concentrazione di JWH-122 nel prodotto è stata stimata pari a 82 mg/g.

Ernst L., Schiebel H. M., Theuring C., Lindigkeit R., Beuerle T. Identification and characterization of JWH-122 used as new ingredient in "Spice-like" herbal incenses. Forensic Sci Int. 2011 Apr 7. [Epub ahead of print]

Diversi altri articoli riportano l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-122, in miscele di erbe attraverso tecniche analitiche tra cui la spettrometria di massa accurata ad alta risoluzione, ma anche in campioni biologici, inclusi in casi di guida sotto l'effetto di sostanze psicotrope. Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici degli articoli pubblicati.

a) Hudson S., Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010.

b) Nakajima J., Takahashi M., Seto T., Kanai C., Suzuki J., Yoshida M., Hamano T. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology* DOI: 10.1007/s11419-011-0108-3;

c) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print];

d) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13;

e) Couch RA, Madhavaram H. Phenazepam and cannabimimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):409-14;

f) Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.

Informazioni da Internet

Presso il sito Erowid un utente descrive gli effetti prodotti dall'assunzione di 5-10 mg di JWH-122 attraverso il fumo: iniziale euforia, seguita da allucinazioni e successivamente da pressione toracica con leggero dolore alla parte sinistra (<http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=92117>; ultimo accesso 22 agosto 2013). Sul sito Drug-Forum, vengono indicati i seguenti effetti in seguito all'assunzione di 10-20 mg di JWH-122 per via inalatoria: stordimento e sonnolenza, per una durata di 1-2 ore. Un altro utente del forum riporta un post dove viene indicata un'assunzione per via inalatoria della molecola JWH-122, correlata ad effetti tipici della cannabis, con un picco massimo a 2 ore dall'assunzione. Tra gli effetti collaterali descritti, vengono segnalati: occhi rossi, disidratazione/polidipsia, diminuzione della capacità decisionale. Il giorno successivo, invece, vengono riferiti occhi rossi e sonnolenza, dosi elevate possono provocare svenimenti. Inoltre, viene indicato un possibile effetto tetto (ceiling) con totale amnesia anterograda e blackout, se vengono assunte dosi elevate del prodotto (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=139426>, ultimo accesso 22 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso i siti Internet <http://www.sensearomatics.net/jwh122powder/>; <http://buzz-wholesale.co/index.php/jwh-122> (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-122 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n.112 del 16 maggio 2011).

La molecola JWH-122 risulta essere posta sotto controllo in Austria, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Federazione Russa, Germania, Norvegia, Portogallo e Giappone. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-122, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della bustina contenente miscela di erbe denominata "Forest Green" sequestrata in uno smart shop dell'area di Alba (CN), nella quale è stato riscontrato il cannabinoide sintetico JWH-122 (Fonte: Laboratorio di Medicina legale, Università degli Studi di Verona), e del prodotto "Ocean burst" in cui è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-122, disponibile all'acquisto presso il sito web <http://spiceworld420.com/> (Fonte: Centro Antiveleni di Pavia - IRCCS Fondazione "Salvatore Maugeri") (Prot. EWS 211/12 dello 03/02/2012)

Fonti e database consultati:

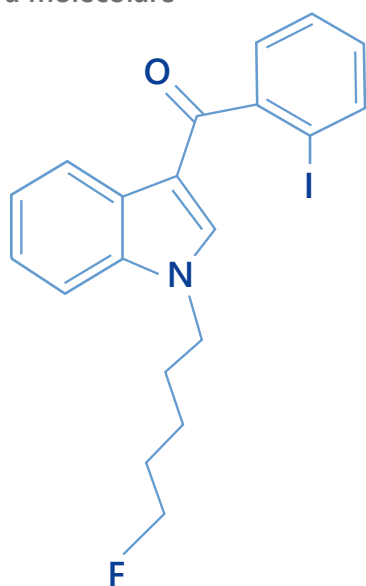
- Huffman J W et al. (2003) 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptors. *Bioorg. Med. Chem.* 11; 539-549.
- Koller VJ, Zlabinger GJ, Auwärter V, Fuchs S, Knasmueller S. Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB1. *Arch Toxicol.* 2013 Jul;87(7):1287-97. doi: 10.1007/s00204-013-1029-1. Epub 2013 Mar 15.
- De Brabanter N., Esposito S., Geldof L., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K., Van Eenoo P. In vitro and in vivo metabolisms of 1-pentyl-3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole (JWH-122). *Forensic Toxicol.* 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0179-4.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Prot. EWS 133/10 del 01/12/2010; Prot. EWS 191/11 del 01/12/2011; Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).
- Szabo B., Auwärter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-122. 2011;
- Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013 Mar;108(3):534-44. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x. Epub 2012 Nov 1.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. *Drug Test. Analysis.* 2013. DOI 10.1002/dta.1483.
- Direzione Centrale Anticrimine della Polizia di Stato, Gabinetto Regionale di Polizia Scientifica di Genova
- EMCDDA-EWS dal Punto Focale Lettone
- Laboratorio di Tossicologia Forense, Policlinico G.B. Rossi - Università di Verona.
- Laboratorio di Tossicologia Analitica Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo-Pavia
- Laboratorio di Tossicologia Forense – Seconda Università degli Studi di Napoli.
- Reparto Investigazioni Scientifiche, Carabinieri, Parma.
- Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. DOI 10.1002/jms.2026.
- Ernst L., Schiebel H. M., Theuring C., Lindigkeit R., Beuerle T. Identification and characterization of JWH-122 used as new ingredient in "Spice-like" herbal incenses. *Forensic Sci Int.* 2011 Apr 7. [Epub ahead of print].
- a) Hudson S., Ramsey J., King L., Timbers S., Maynard S., Dargan P. I., Wood D. M. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in "Herbal High" Products. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 34, June 2010. b) Nakajima J., Takahashi M., Seto T., Kanai C., Suzuki J., Yoshida M., Hamano T. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology* DOI: 10.1007/s11419-011-0108-3; c) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print]; d) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13; e) Couch RA, Madhavaram H. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand. *Drug Test Anal.* 2012 Jun;4(6):409-14; f) Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n.112 del 16 maggio 2011).

1-(5-fluoropentil)-3-(2-iodobenzoil)indolo (AM-694)

Nome

1-(5-fluoropentil)-3-(2-iodobenzoil)indolo; (1-(5-fluoropentyl)-3-(2-iodobenzoyl)indole, AM-694)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{20}H_{19}FINO$

Numero CAS

335161-03-0

Nome IUPAC

[1-(5-fluoropentyl)indol-3-yl]-(2-iodophenyl)methanone

Altri nomi

[1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](2-iodophenyl)methanone; AM694

Peso molecolare

435.274 g/mol

Aspetto

Polvere fine di colore biancastro

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola AM-694:

L'1-(5-fluoropentil)-3-(2-iodobenzoil)indolo, o AM-694 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei benzoilindoli. È un agonista potente e selettivo del recettore CB1 e si suppone dunque che, analogamente ad altri cannabinoidi sintetici della stessa famiglia, sia in grado di produrre effetti cannabimimetici in chi lo assume.

EMCDDA, EDND database, AM-694. 2013.

AM-694 viene sintetizzato a partire dall'indolo, il quale viene acilato con il corrispondente 2-iodobenzoilcloruro, successivamente alchilato con 5-bromopentilacetato, e, dopo idrolisi con idrossido di potassio in metanolo, viene fluorurato con DAST in diclorometano.

A Makriyannis, H Deng. Cannabimimetic indole derivatives. Patent US20080090871A1.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AM-694 risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10567/promo/emolecules>
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10567.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msds/10567m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

AM-694 viene riportato in un brevetto che include la sintesi e la caratterizzazione di diversi derivati indolici con proprietà cannabimimetiche e con caratteristiche potenzialmente utili nel trattamento del dolore, del glaucoma, dell'epilessia e della nausea associata alla chemioterapia. L'AM-694 viene descritto come molecola molto potente e con elevata selettività verso il recettore CB1 rispetto al CB2. Le rispettive costanti di binding riportate sono, infatti, per il CB1 $K_i=0.08$ nM e per il CB2 $K_i=1.44$ nM.

A Makriyannis, H Deng. Cannabimimetic indole derivatives. Patent US20080090871A1.

Vista l'elevata affinità della molecola AM-694 per il recettore CB1 e l'elevata selettività rispetto al recettore CB2, la molecola è stata studiata per la marcatura isotopica e l'uso come radiotracciante per esperimenti di mappatura dei recettori CB1 nelle diverse aree dell'organismo, incluso il cervello. Nello specifico, è stato utilizzato il 18F come marcatore radioattivo per ottenere il [18F]AM694, cioè il [1-(5-[18F]fluoropentil)-1H-indol-3-il]-(2-iodofenil)metanone.

Willis PG, Katoch-Rouse R, Horti AG. Regioselective F-18 radiolabeling of AM694, a CB1 cannabinoid receptor ligand. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2003;46(9):799-804.

La molecola AM-694 possiede una catena alchilica fluorurata la cui presenza pone alcune preoccupazioni circa la possibilità di produrre metaboliti tossici. In realtà la lunghezza della catena dell'AM-694 è tale da produrre, presumibilmente, acido 5-fluoropentanoico e successivamente acido 3-fluoropropanoico, le cui tossicità non sono elevate, ma non si può escludere a priori la possibilità che si formino anche derivati più tossici. L'acido 5-fluoropentanoico ha una dose letale (LD50) sul topo >100 mg/kg nel caso di somministrazione intraperitoneale. L'acido 3-fluoropropanoico, successivo possibile metabolita, ha dose letale (LD50) sul topo pari a 60 mg/kg nel caso di somministrazione intraperitoneale e >100 mg/kg per la somministrazione sottocute.

Journal of Organic Chemistry. Vol. 21, Pg. 739, 1956; Nature. Vol. 172, Pg. 1139, 1953.

Effetti

Nei forum dei consumatori, gli utenti indicano che il prodotto viene fumato a dosi di 1-20 mg con effetti massimi compresi tra 1,5 e 2,5 ore.

EMCDDA, EDND database, AM-694. 2011.

Metabolismo

Descritta l'identificazione via GC-MS, di 6 metaboliti in seguito ad assunzione della molecola AM-694 per via orale (167 µg/kg) e attraverso il fumo (16.7 µg/kg). Nello specifico si tratta di prodotti di defluorurazione idrolitica, carbossilazione, monoidrossilazione della catena N-alchilica e defluorurazione idrolitica in combinazione con la monoidrossilazione della catena N-alchilica. La molecola parent non è stata rilevata. L'escrezione dei metaboliti principali è stata osservata fino a 117 ore dopo assunzione. La più alta concentrazione del metabolita da defluorurazione idrolitica, è stata osservata dopo 4 e 2 ore rispettivamente dall'assunzione orale e per inalazione. Questo metabolita è stato identificato anche in campioni di urina di due soggetti ammessi in ospedale per sospetta overdose da droghe.

Grigoryev A, Kavanagh P, Melnik A. The detection of the urinary metabolites of 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(2-iodophenyl)methanone (AM-694), a high affinity cannabimimetic, by gas chromatography - mass spectrometry. Drug Test Anal. 2013 Feb;5(2):110-5. doi: 10.1002/dta.1336. Epub 2012 Apr 23.

Caratterizzazione analitica

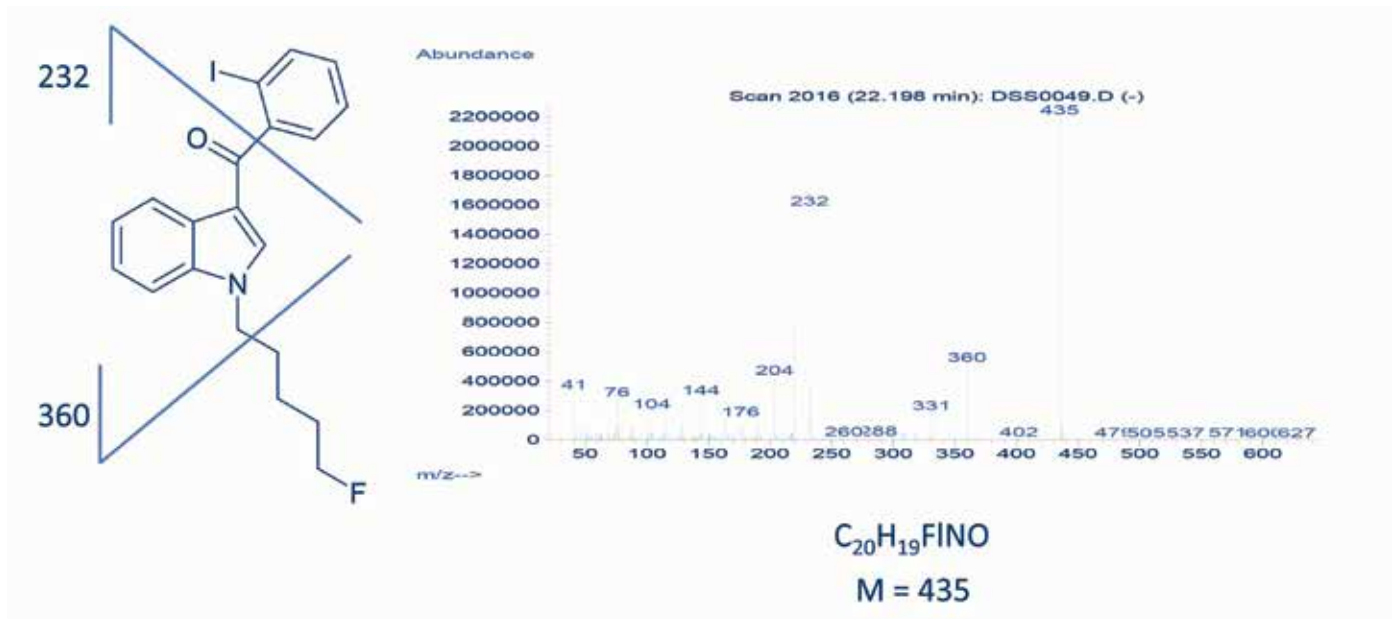
La presenza di AM-694 è stata rilevata inizialmente in un prodotto vegetale acquistato in un Head Shop di Dublino; l'analisi in GC-MS è stata effettuata dal Department of Pharmacology and Therapeutics, School of Medicine, Dublino (Irlanda).

Il prodotto vegetale (5 mg) è stato estratto con metanolo dopo sonicazione per 10 minuti. L'estratto è stato analizzato per GC-MS utilizzando un gas cromatografo Agilent 6890 con ionizzazione split-splitless (iniettati 2 µl) e una colonna HP-5MS (30 m x 0.25 mm, 0.25 µm). Come gas di trasporto è stato utilizzato elio ad un flusso pari a 1.0 ml/minute. La GC è stata accoppiata a MS utilizzando un Agilent 5973 MSD (EI, 70eV, TIC mode scanning m/z 40-800), la porta di iniezione è stata settata a 300°C, la linea di trasferimento a 280°C, la sorgente di ionizzazione a 220°C e il quadrupolo a 150°C.

E' stato utilizzato il seguente programma di temperatura: 90°C per 1 minuto, 15°C/minuto fino a 280°C, 280°C per 6.33 minuti, 10°C/minuto fino a 300°C, 300°C per 13 minuti.

In queste condizioni, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Composto	MW	RT (min.)	RRT (relativo alla caffeina)	Ioni (m/z) (%)
AM-694	435	22.19	2.09	435(100.0), 360(23.2), 331(8.2), 308(7.7), 256(10.0), 232(69.2), 220(35.4), 204(18.9), 190(10.1), 164(13.0), 144(12.7)



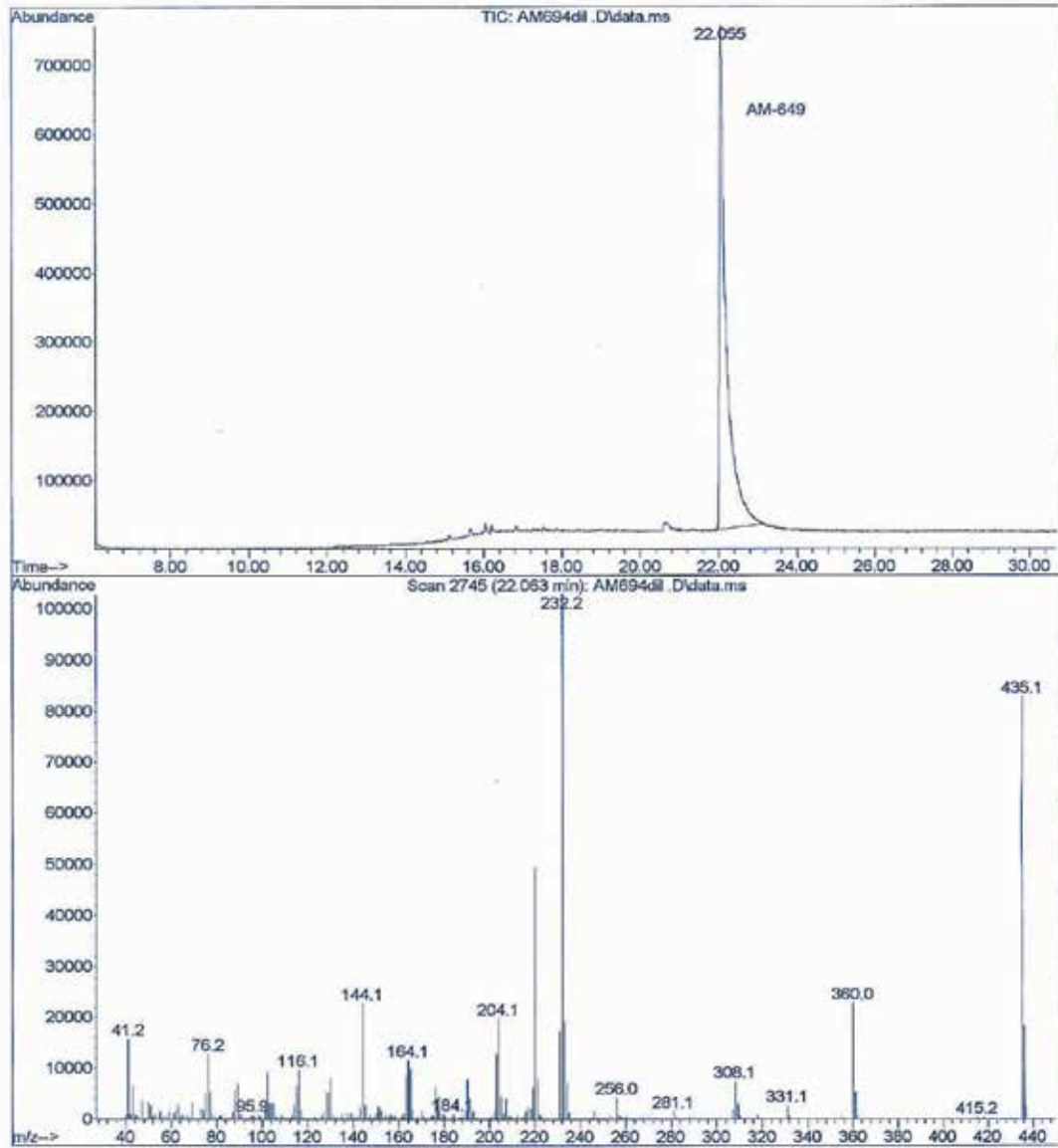
Fonte: Department of Pharmacology and Therapeutics, School of Medicine, Dublino (Irlanda), attraverso il Punto Focale Irlandese.

Il prodotto AM-694 è stato identificato anche in una polvere di colore bianco sporco proveniente da un sequestro effettuato a Napoli. Di seguito si riporta la metodologia analitica utilizzata dal laboratorio di tossicologia forense della Seconda Università di Napoli.

Il materiale polveroso è stato analizzato sia dopo diluizione con metanolo che dopo estrazione in miscela cloroformio/isopropanolo (3:1) da una soluzione tampone a pH = 9. L'analisi in spettrometria di massa effettuata su una soluzione metanolica 0,15 mg/ml della polvere in sequestro, ha prodotto lo spettro riportato di seguito, utilizzando le seguenti condizioni analitiche:

- Spettrometro Agilent 5973N/GC5890 II
- Colonna MS5 Temp. Col. = 150/1 min.; rate 15°/min. fino a 280°/15 min. Inj = 270°C

File :C:\msdchem\1\DATA\AM694dil .D
Operator :
Acquired : 15 Sep 2010 10:22 using AcqMethod MISCAUTO.M
Instrument : 5973N
Sample Name: AM694dil
Misc Info : AM-694 in Met-OH 0,15 mg/ml
Vial Number: 1



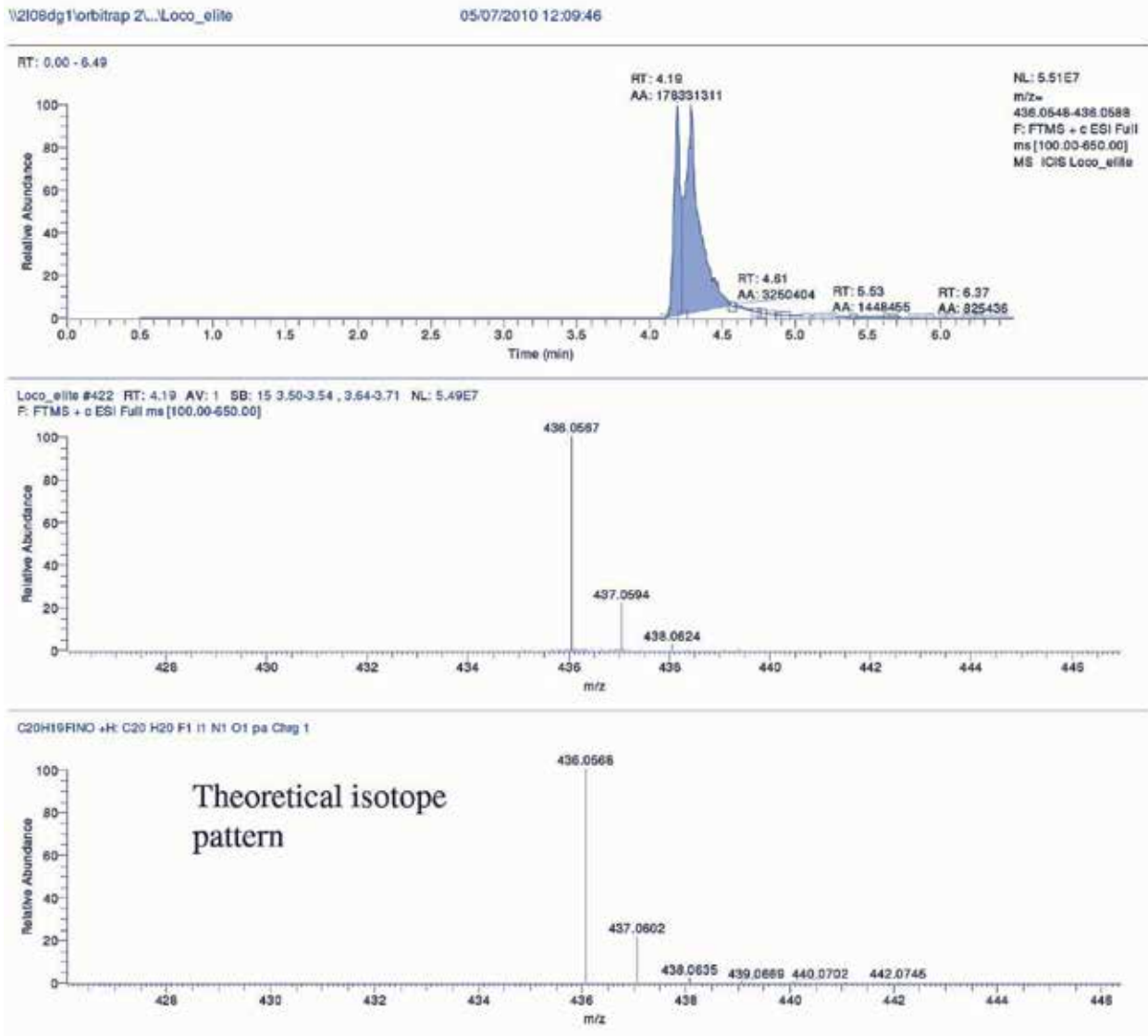
Fonte: Laboratorio di tossicologia forense della Seconda Università di Napoli.

Di seguito vengono riportati i dati analitici forniti dal Punto Focale del Regno Unito, ottenuti con spettrometria di massa ad alta risoluzione ed effettuati su un campione etichettato come Loco Elite contenente anche JWH-018.

High Resolution LCMS

AM-694 – expected $[M+H]^+ = 436.0568$

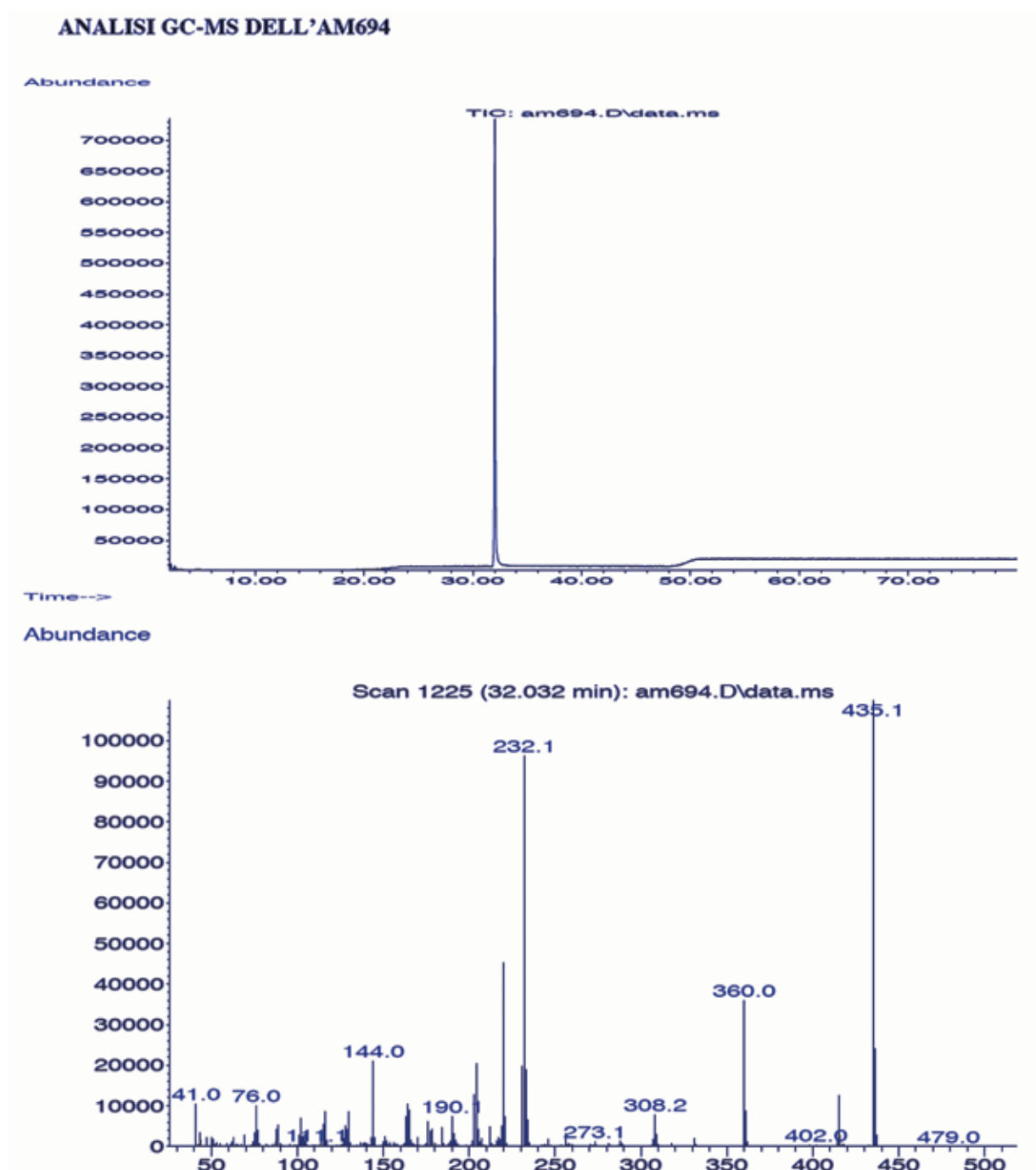
Measured mass = 436.0567



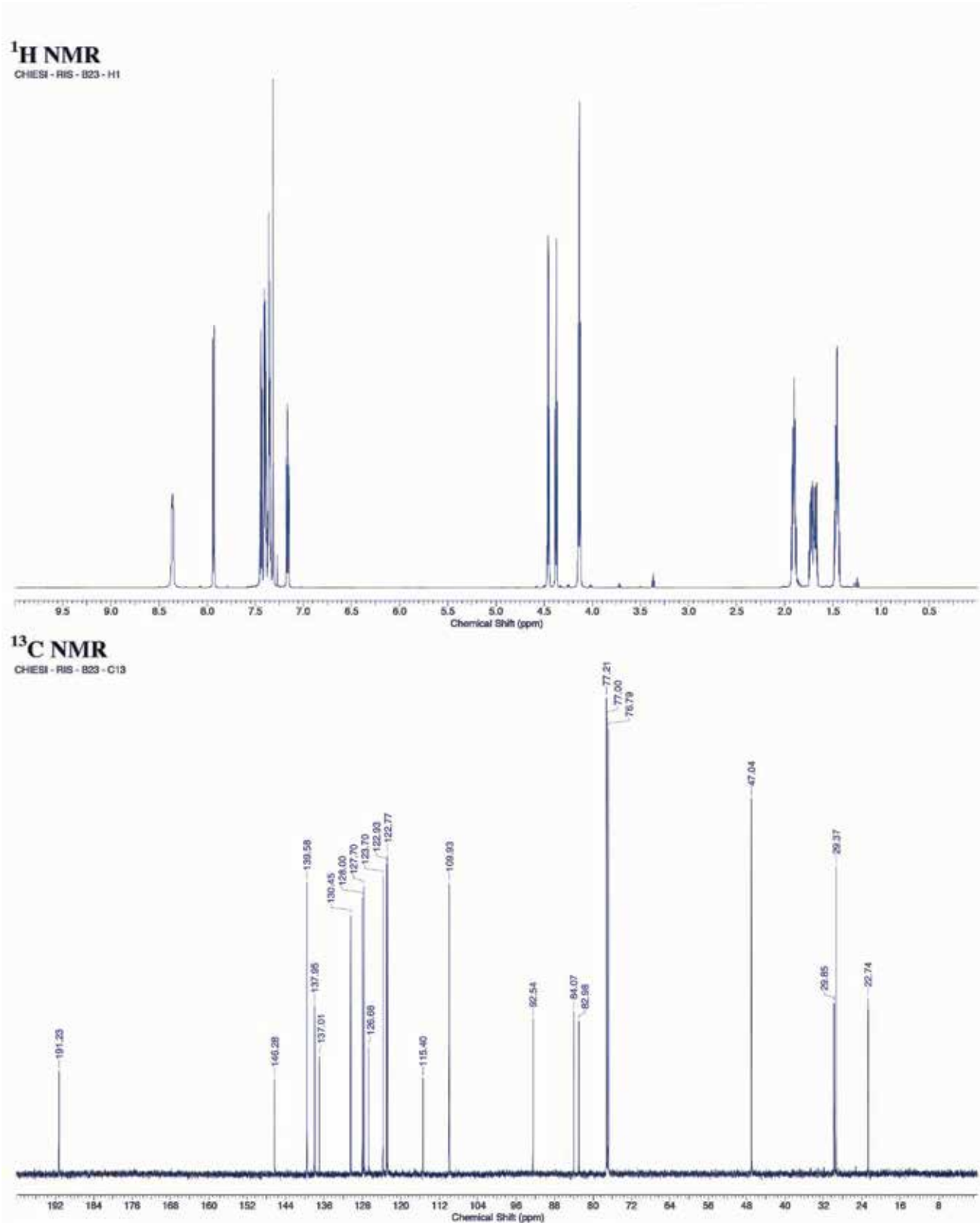
Fonte: UK HFL Sport Science, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito si riporta la caratterizzazione dell'AM-694 riscontrato in un reperto proveniente da sequestro. I dati sono stati forniti dai laboratori del Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - laboratorio chimico di Napoli. Gli spettri NMR e di massa all'Orbitrap sono stati ottenuti con la collaborazione di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

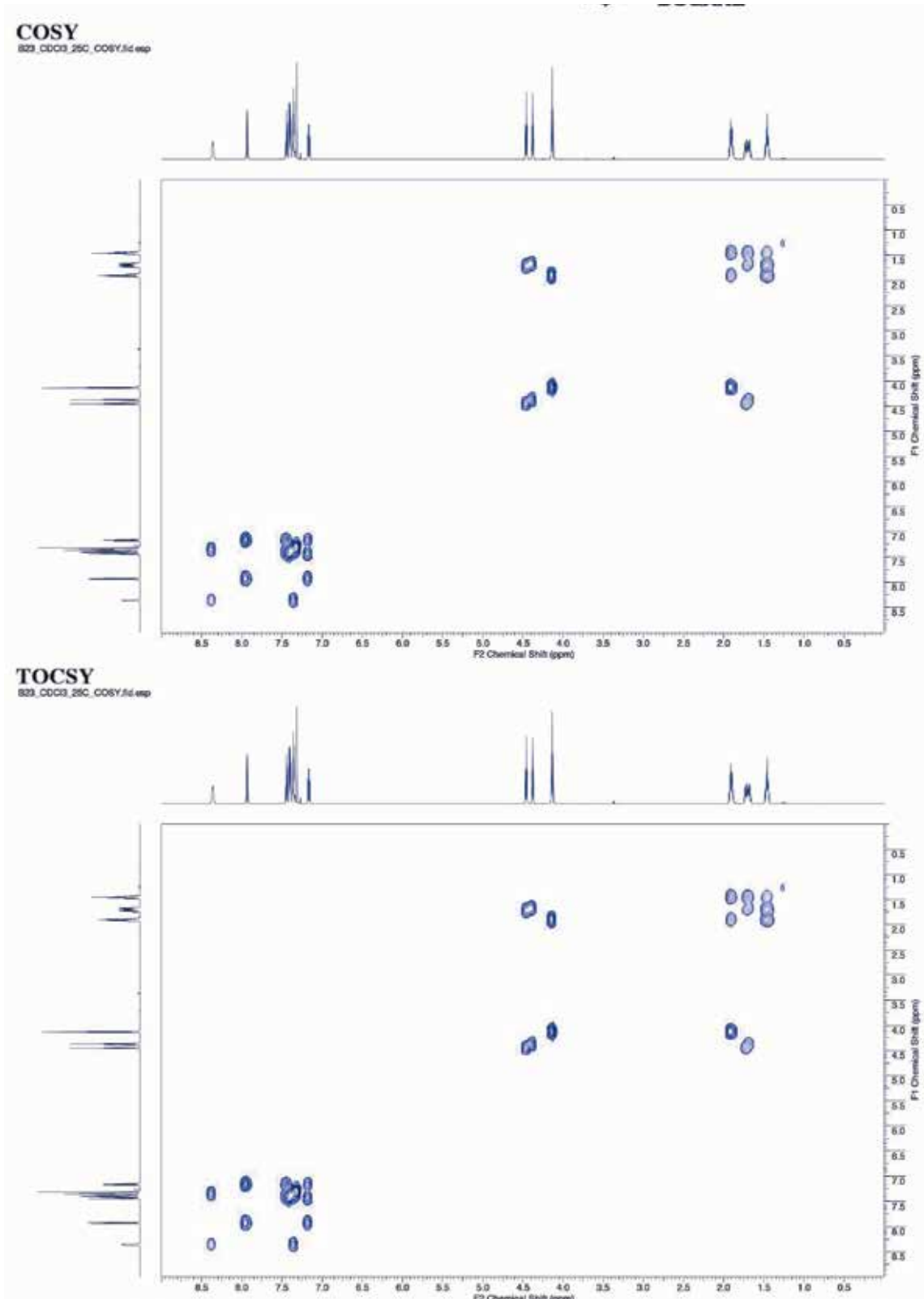
Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS per la molecola AM-694:



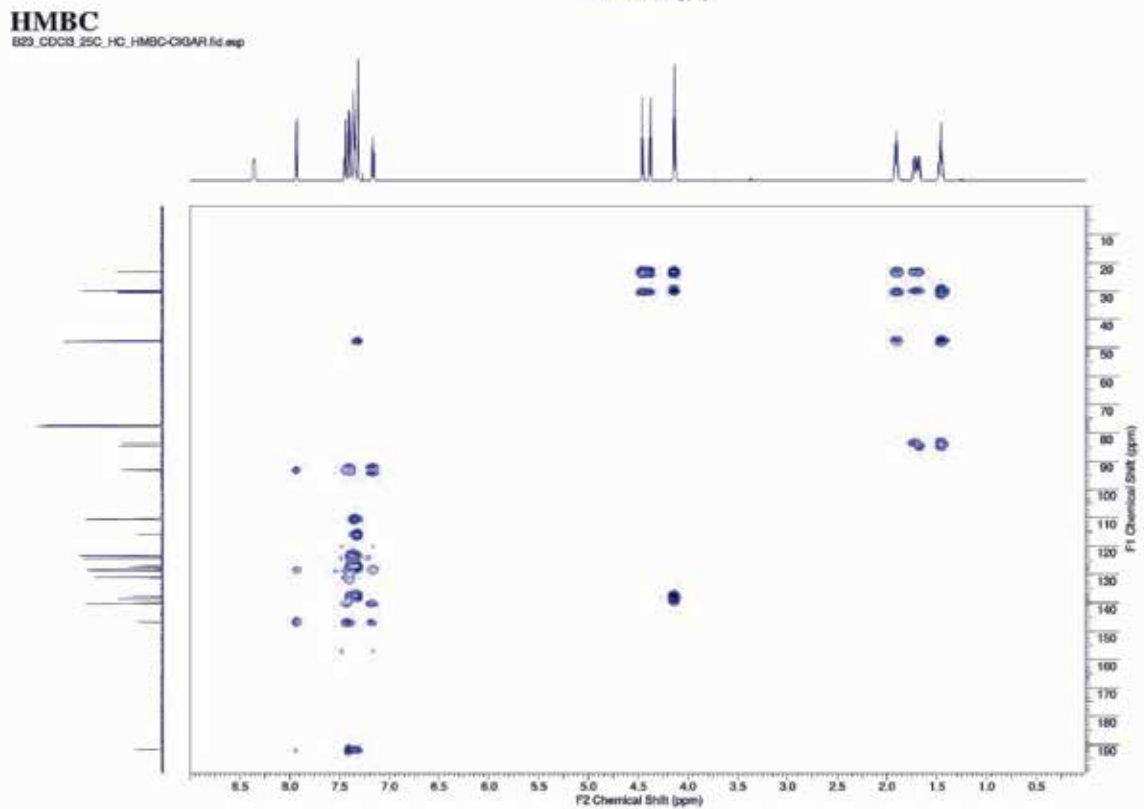
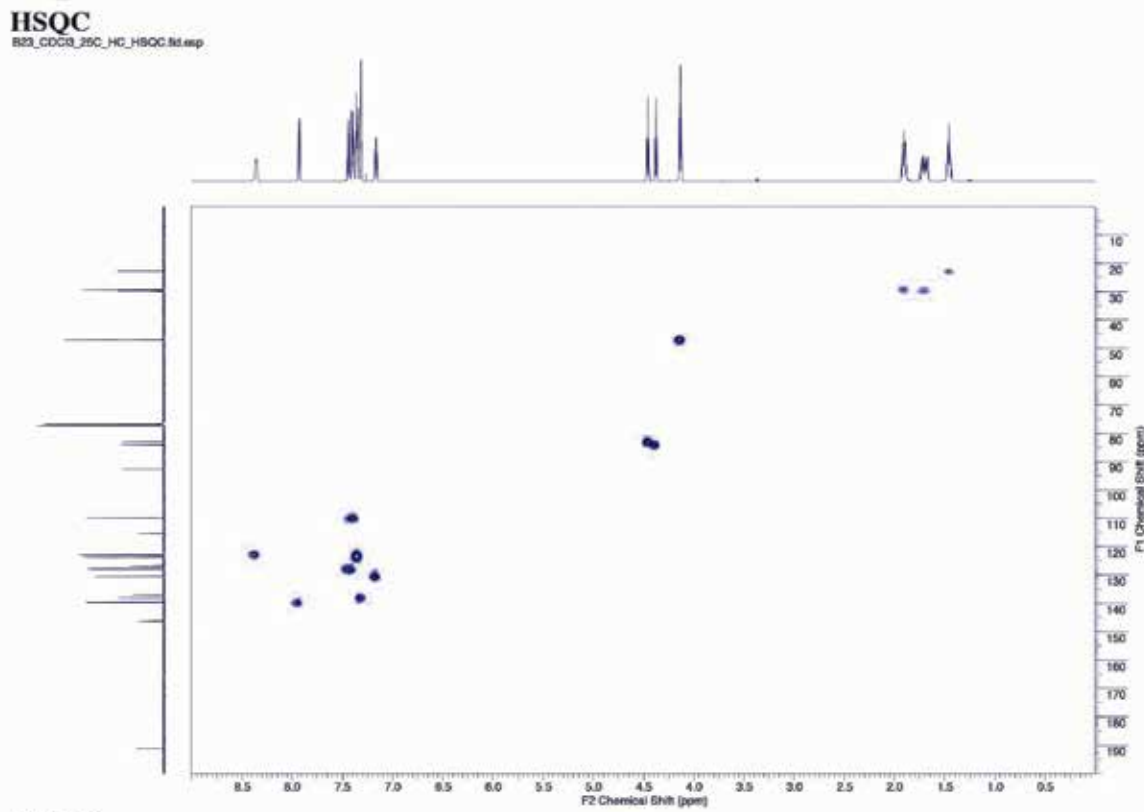
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

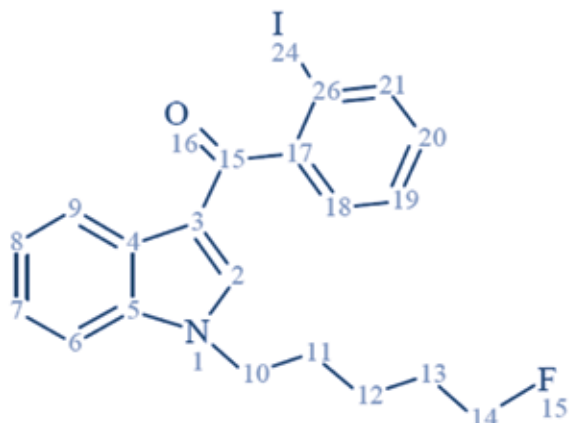


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

AM694



14	10	11	13	12	p.n.	
F-CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	area	
▽			▽		COSY	
			▽	▽	COSY	
		▽		▽	COSY	
	▽	▽			COSY	

p.n.	¹ H δ (ppm)	area	molt.	¹³ C δ (ppm)
12	1.46	196	m ov	22.71 22.74
13	1.68 1.72	119 91	m ov	29.72 29.85
11	1.91	195	m	29.37
10	4.14	198	t	47.04
14	4.38 4.46	97.90 96.10	dt	84.07 82.98
18	--	--	--	92.54
6	7.39	100	m ov	109.93
3	--	--	--	115.40
9	8.34	101.6	t broad	122.77
7	7.35	101	m ov	122.93
8	7.35	101	m ov	123.70
4	--	--	--	126.68
21	7.45	100	td	127.70
22	7.42	100	m ov	128.00
20	7.17	101.5	td	130.45
5	--	--	--	137.01
2	7.32	98.3	s	137.95
19	7.94	102	td	139.58
17	--	--	--	146.28
15	--	--	--	191.23

Commenti

A parte i segnali 10-14, tutti i chemical shift e le correlazioni relative ai protoni e carboni sono identiche a quelle osservate per l'AM694(-F).

Si possono osservare gli splitting sia nello spettro del protone che in quello del carbonio derivanti dall'accoppiamento scalare col fluoro.

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.

Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici di alcuni articoli che descrivono metodi per l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso l'AM-694.

a) Nakajima J., et al. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1 H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicol.* 2011. DOI 10.1007/s11419-011-0108-3;

b) Valoti E., Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole detected for the first time in "herbal high" products on the Italian market. *Forensic Science International*. 2012. 223: e42-e46;

c) Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* 2011 Jul-Aug;3(7-8):466-78. doi: 10.1002/dta.268. Epub 2011 Feb 21;

d) Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2013 Aug;5(8):657-69. doi: 10.1002/dta.1429. Epub 2012 Oct 18; e) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13.

Informazioni da Internet

Ad oggi sono numerose le informazioni sulla molecola AM-694 disponibili su vari siti e forum Internet, tra cui Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=121547>; ultimo accesso 22 agosto 2013), Bluelight (<http://www.bluelight.ru/vb/threads/488959-Am-694-and-smoking-blends-WARNING>; ultimo accesso 22 agosto 2013). Tra le esperienze riportate dai consumatori e pubblicate su vari forum online alcuni riportano di aver assunto una dose di AM-694 pari a 2 mg, il cui effetto è durato per 10 minuti. Altri riferiscono di assunzioni che vanno da 1 a 2 grammi e sostengono che l'effetto dura molto più a lungo di altri cannabinoidi sintetici. Un consumatore ne elenca aspetti positivi (durata dell'effetto, pari ad almeno 3 ore e intensità, che sembra mantenersi costante col passare del tempo, un "high" senza forme di ansia associate) ed aspetti negativi (cattivo sapore) (<http://www.bluelight.ru/vb/showthread.php?t=508947>, ultimo accesso 22 agosto 2013). In un altro forum gli effetti sono descritti come simili al JWH-250, ma rispetto a questa molecola sembrano avere durata maggiore (<http://www.zoklet.net/bbs/showthread.php?t=120396>, ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola AM-694 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola AM-694 risulta essere posta sotto controllo in Belgio, Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Svezia e Turchia. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania e nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, AM-694, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

Fonti e database consultati

- Makriyannis, H Deng. Cannabimimetic indole derivatives. Patent US20080090871A1.
- Willis PG, Katoch-Rouse R, Horti AG. Regioselective F-18 radiolabeling of AM694, a CB1 cannabinoid receptor ligand. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 2003;46(9):799-804
- *Journal of Organic Chemistry*. Vol. 21, Pg. 739, 1956; *Nature*. Vol. 172, Pg. 1139, 1953.
- Grigoryev A, Kavanagh P, Melnik A. The detection of the urinary metabolites of 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(2-iodophenyl) methanone (AM-694), a high affinity cannabimimetic, by gas chromatography - mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2013 Feb;5(2):110-5. doi: 10.1002/dta.1336. Epub 2012 Apr 23.
- Department of Pharmacology and Therapeutics, School of Medicine, Dublino (Irlanda), attraverso il Punto Focale Irlandese.

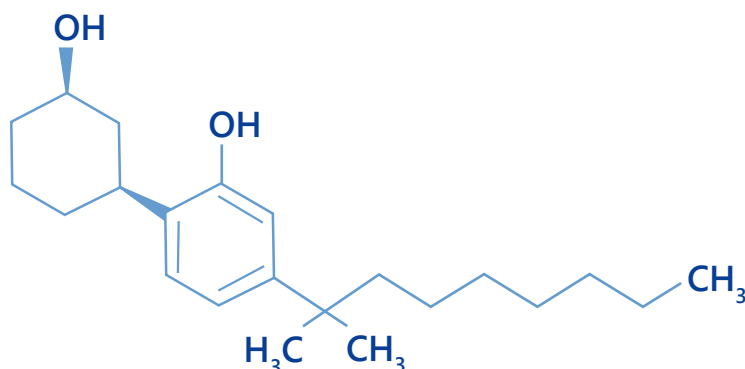
- Laboratorio di tossicologia forense della Seconda Università di Napoli.
- UK HFL Sport Science, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.
- Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane- laboratorio chimico di Napoli.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - laboratorio di Napoli.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.
- a) Nakajima J., et al. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1 H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicol.* 2011. DOI 10.1007/s11419-011-0108-3; b) Valoti E., Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole detected for the first time in "herbal high" products on the Italian market. *Forensic Science International*. 2012. 223: e42-e46; c) Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* 2011 Jul-Aug;3(7-8):466-78. doi: 10.1002/dta.268. Epub 2011 Feb 21; d) Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2013 Aug;5(8):657-69. doi: 10.1002/dta.1429. Epub 2012 Oct 18; e) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A.* 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

CP 47,497 (omologo C8)

Nome

CP 47,497 (omologo C8) (CP 47,497-C8-homologue)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{36}O_2$

Numero CAS

70434-92-3

Nome IUPAC

2-(3-hydroxycyclohexyl)-5-(2-methylnonan-2-yl)phenol

Altri nomi

5-(1,1-Dimethyloctyl)-2-[(1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl]phenol; rel-2-[(1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl]-5-(2-methylnonan-2-yl)phenol; CAY10596; Cannabicyclohexanol (CCH); CP 47,497 dimethyloctyl homologue; (C8)-CP 47,497

Peso molecolare

332.520 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla variante C8 della molecola CP 47,497:

La molecola CP 47,497 omologo C8 è un cannabinoide sintetico che agisce come un potente agonista nei confronti del recettore CB1.

EMCDDA, EDND database, CP 47,497. 2013.

Il (±)-CP 47,497 - omologo C8 è un cannabinoide sintetico che appartiene al gruppo strutturale dei cicloesilfenoli, molecole sintetizzate e studiate tra gli anni '70 e '90 dall'azienda farmaceutica Pfizer.

Melvin LS, Milne GM, Johnson MR, Subramaniam B, Wilken GH, Howlett AC. Structure-activity relationships for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity: studies of bicyclic cannabinoid analogs. Mol Pharmacol. 1993 Nov;44(5):1008-15.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, la variante C8 della molecola CP 47,497 risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13216>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13216.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13216m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Una serie di analoghi cicloesilfenolici è stata sintetizzata e studiata al fine di valutarne il profilo farmacologico e confrontarlo con quello osservato per il THC. L'attività farmacologica è stata studiata dopo somministrazione sottocutanea o intravenosa di tali molecole nel topo per valutare la produzione di effetti quali ipoattività locomotoria, ipotermia, effetti antinocicettivi e catalessia, effetti tipici dei cannabinoidi. Il CP 47,497 - omologo C8 ha prodotto effetti tipici dei cannabinoidi in questi test. Risulta essere circa dieci volte più potente del THC in termini di effetti analgesici, depressori dell'attività motoria, anticonvulsivanti e nell'induzione dell'ipotermia nel topo.

a) Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1992 Jan;260(1):201-9.

b) EMCDDA (2009), Understanding the 'Spice' phenomenon, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

La costante di affinità del CP 47,497-omologo C8 per il recettore CB1 è pari a $K_i = 4,73$ nM. Il suo analogo C7, il CP 47,497, mostra attività agonista sui recettori CB1 dalle 3 alle 28 volte superiore a quella del Δ^9 -THC.

a) Compton DR et al. (1993) Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 265(1), 218. b) Weissman A, Milne GM and Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a de-rivative of 3-phenylcyclohexanol. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 223 (2), pp. 516-523. 1982.

In un altro studio viene riportato che il prodotto (±)-CP 47,497 - omologo C8 è un cannabinoide biciclico che si lega ai recettori cannabinoidi ed esercita elevata attività antinocicettiva.

Melvin, L.S., Milne, G.M., Johnson, M.R., et al. Structure-activity relationships for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity: Studies of bicyclic cannabinoid analogs. Mol Pharmacol 44 1008-1015 (1993).

Un recente studio riporta sperimentazioni che evidenziano come il CP 47,497-C8 sia un agonista dei recettori cannabinoidi CB1 potente ed efficace.

Atwood BK, Lee D, Straiker A, Widlanski TS, Mackie K. CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in 'Spice' herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. Eur J Pharmacol. 2011 Jun 1;659(2-3):139-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.066. Epub 2011 Feb 16.

È stato valutato il meccanismo di citotossicità di alcuni cannabinoidi sintetici, tra i quali CP-47,497-C8, nei confronti di colture cellulari NG 108-15. I risultati hanno mostrato come tale fenomeno era dipendente dalla concentrazione del cannabinoide. Inoltre, la preincubazione delle cellule con un antagonista per il recettore

CB1 (AM251) ha determinato la soppressione di citotossicità, indicando che tale meccanismo è mediato dal recettore CB1.

Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicology Letters. 2011. 207: 12-17.

| Effetti

Sul sito dell'Osservatorio Europeo non sono disponibili informazioni sugli effetti correlati all'assunzione dell'omologo C8 del CP-47,497, è riportata invece una sezione dedicata agli effetti correlati all'assunzione del CP-47,497. Questa sostanza agisce a livello dei recettori CB1 e CB2 determinando alterazioni del tono dell'umore e della percezione, congiuntive, tachicardia e xerostomia. La via di assunzione maggiormente utilizzata è quella inalatoria. La durata degli effetti, negli esseri umani, è molto più lungo per il CP 47,497 (5-6 ore) rispetto al THC, come riportato da un lavoro scientifico.

a) EMCDDA, EDND database, CP 47,497. 2013;

b) Auwärter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Müller, M., Pütz, M., Ferreirós, N. (2009) Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? JMS Letter, Journal of Mass Spectrometry. Article ASAP, DOI 10.1002/jms.1558

Uno studio sperimentale ha visto la somministrazione per via intraperitoneale di cannabiciolesano (CCH), CP-47,497 e JWH-018 a ratti che sono stati poi sottoposti ad elettroencefalogramma (EEG) e ad un test dell'attività locomotoria, confrontando infine i risultati con quanto osservato per somministrazione di THC. I risultati hanno evidenziato che i tre composti sono in grado di produrre una variazione significativa dell'attività elettrica misurata con l'EEG, in diversi range di frequenza, nell'arco delle prime tre ore dalla somministrazione: tale variazione risulta essere superiore e di più lunga durata rispetto a quella prodotta dal THC. Per quanto riguarda l'attività locomotoria, il THC produce una diminuzione dell'attività per circa 3,5 ore dalla somministrazione; tale diminuzione si è manifestata per tempi molto più lunghi nel caso delle tre molecole (11,5 ore per il CCH, 11 ore per il CP-47,497 e 4,5 per il JWH-018). I dati evidenziano una differenziazione tra l'effetto farmacologico dei tre cannabinoidi sintetici rispetto al THC e, secondo gli autori, gli effetti più marcati che sono stati riscontrati sembrano in linea con i valori di affinità per il recettore cannabinoide CB1 (espresso come K_i) riportati in letteratura; per le tre molecole i valori di affinità indicano potenze da 4 a 10 volte superiori al THC.

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Matsumoto N, Huang ZL, Goda Y, Urade Y. Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. Forensic Sci Int. 2011 Jun 1. [Epub ahead of print].

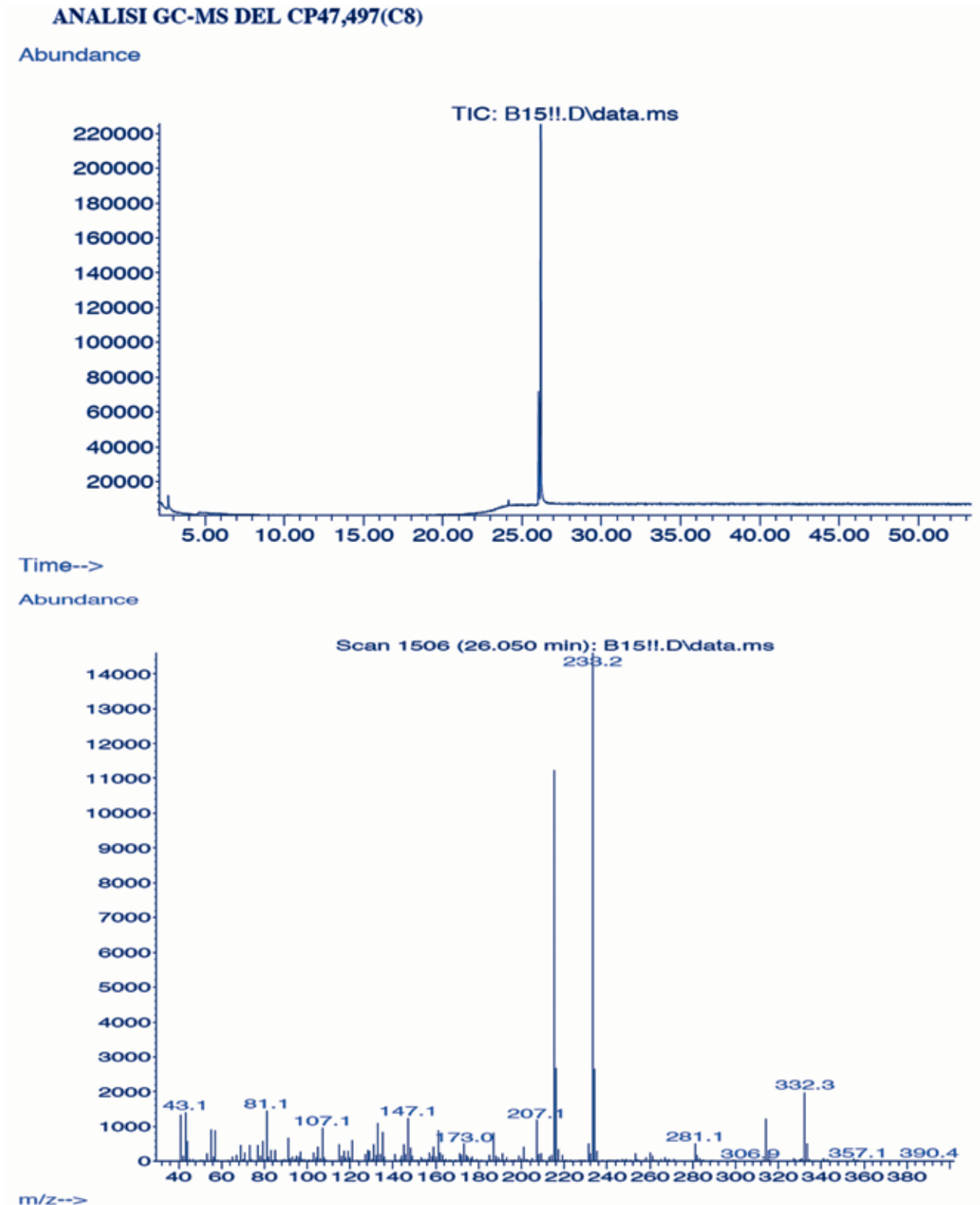
| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola CP 47,497 – omologo C8.

| Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta la caratterizzazione del CP 47,497 - omologo C8, in un reperto proveniente da un sequestro in Italia. I dati sono stati prodotti dai laboratori del Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane-laboratorio di Napoli. Gli spettri NMR e di massa all'Orbitrap sono stati ottenuti con la collaborazione di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS:



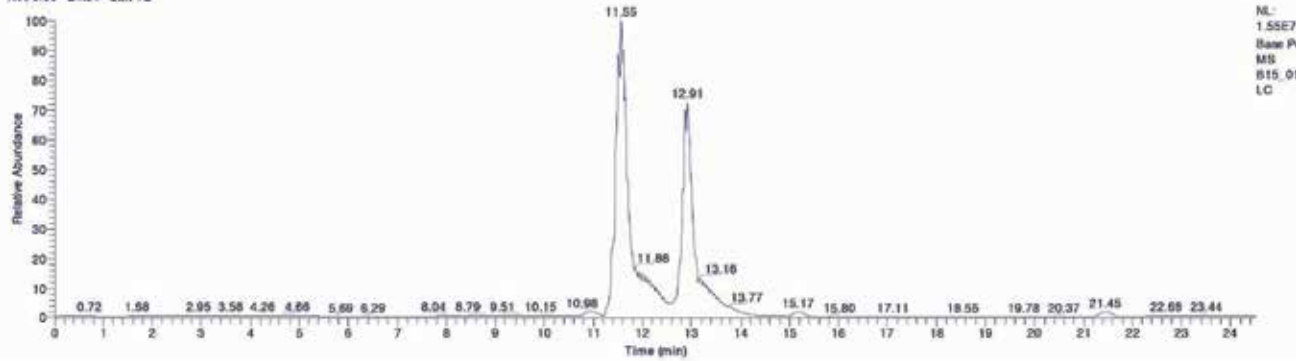
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

HPLC-MS-MS DEL CP47,497(C8)

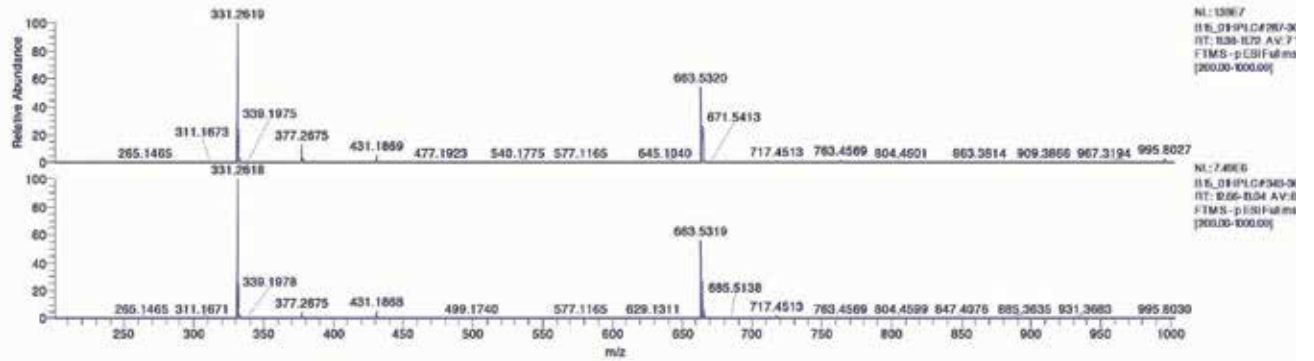
V:\2011\VIS\Orbitrap\110512vm\B15_01HPLC

12/05/2011 17.09.50

RT: 0.00 - 24.51 SM: 7B

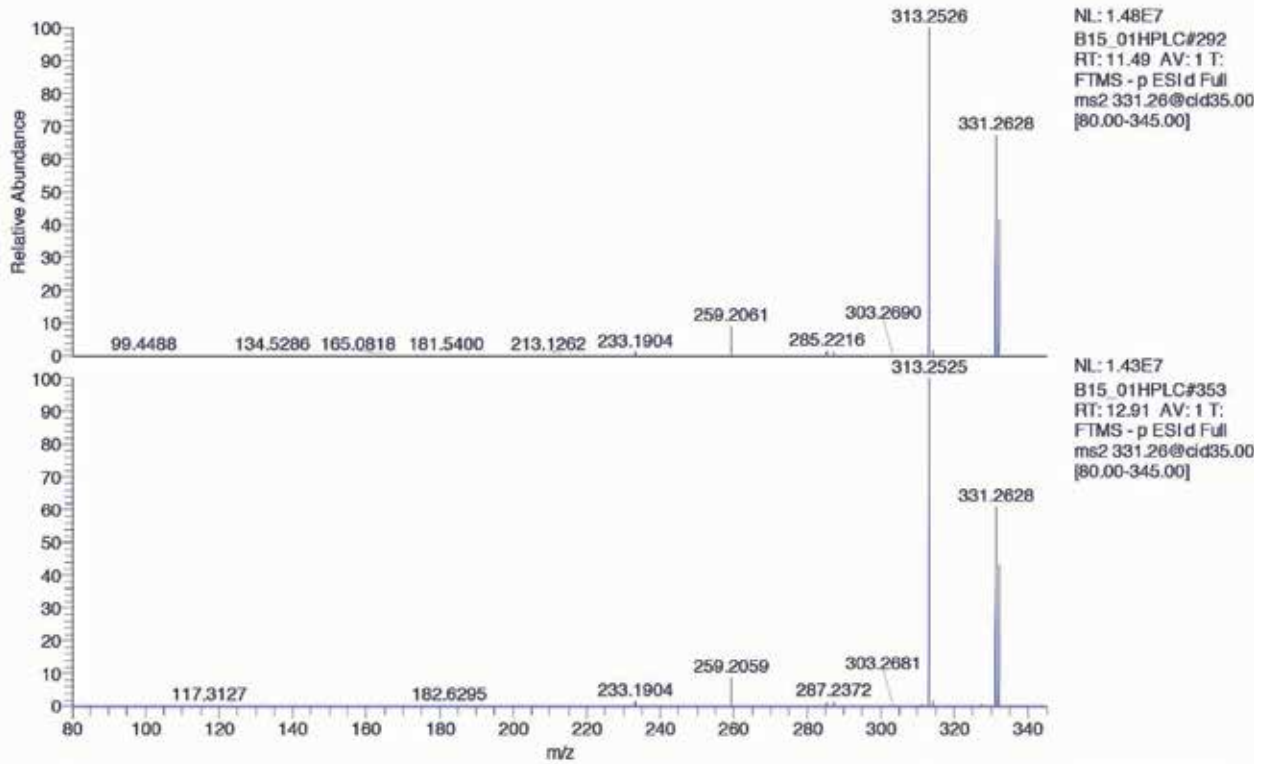


NL: 1.55E7
Base P
MS
B15_01
LC



NL: 13967
B15_01HPLC#290-3
RT: 11.55-13.77 AV: 7
FTMS - p ESI Full ms
[200.00-1000.00]

NL: 74060
B15_01HPLC#345-3
RT: 12.91-13.77 AV: 8
FTMS - p ESI Full ms
[200.00-1000.00]

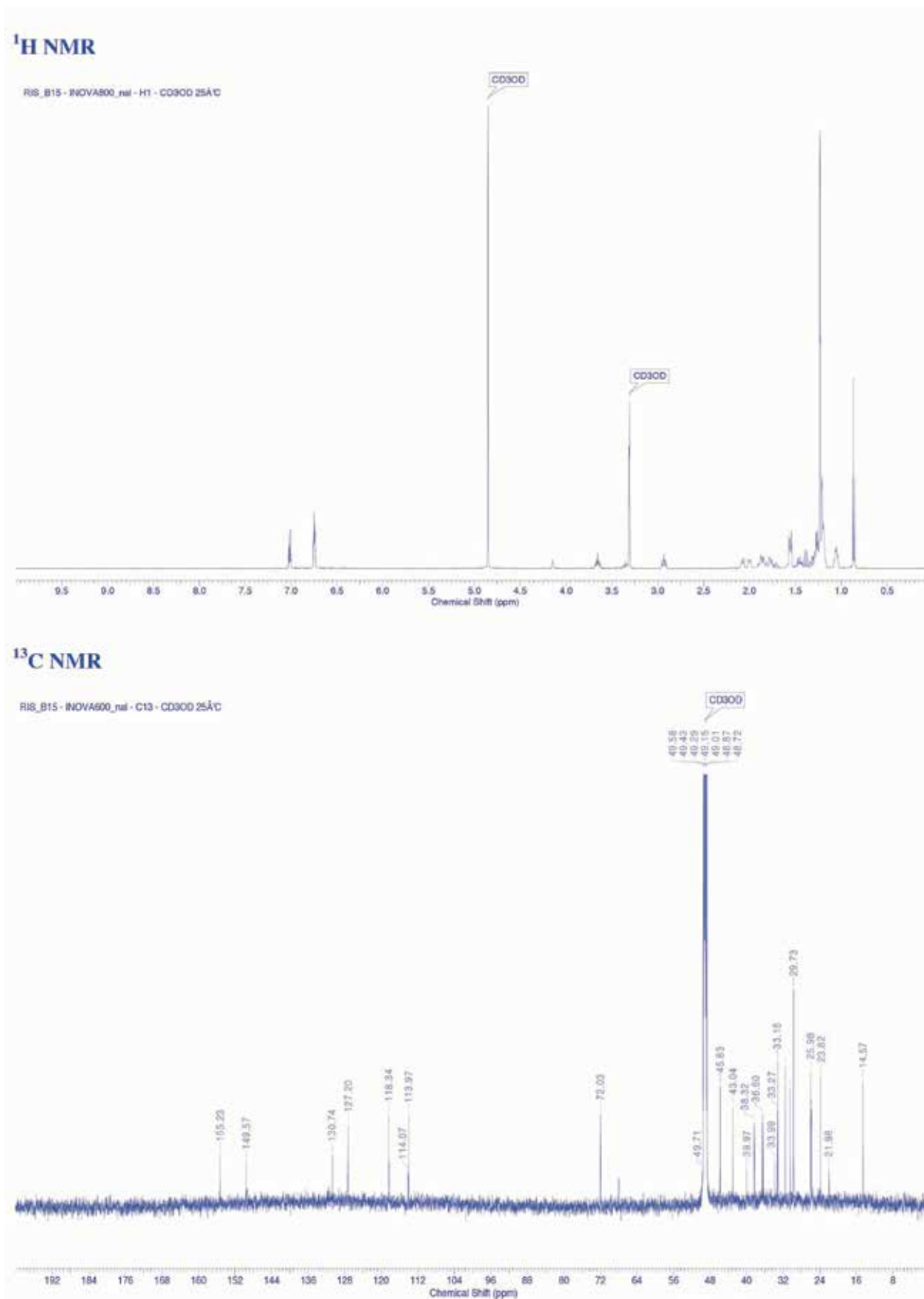


NL: 1.48E7
B15_01HPLC#292
RT: 11.49 AV: 1 T:
FTMS - p ESI d Full
ms2 331.26@cid35.00
[80.00-345.00]

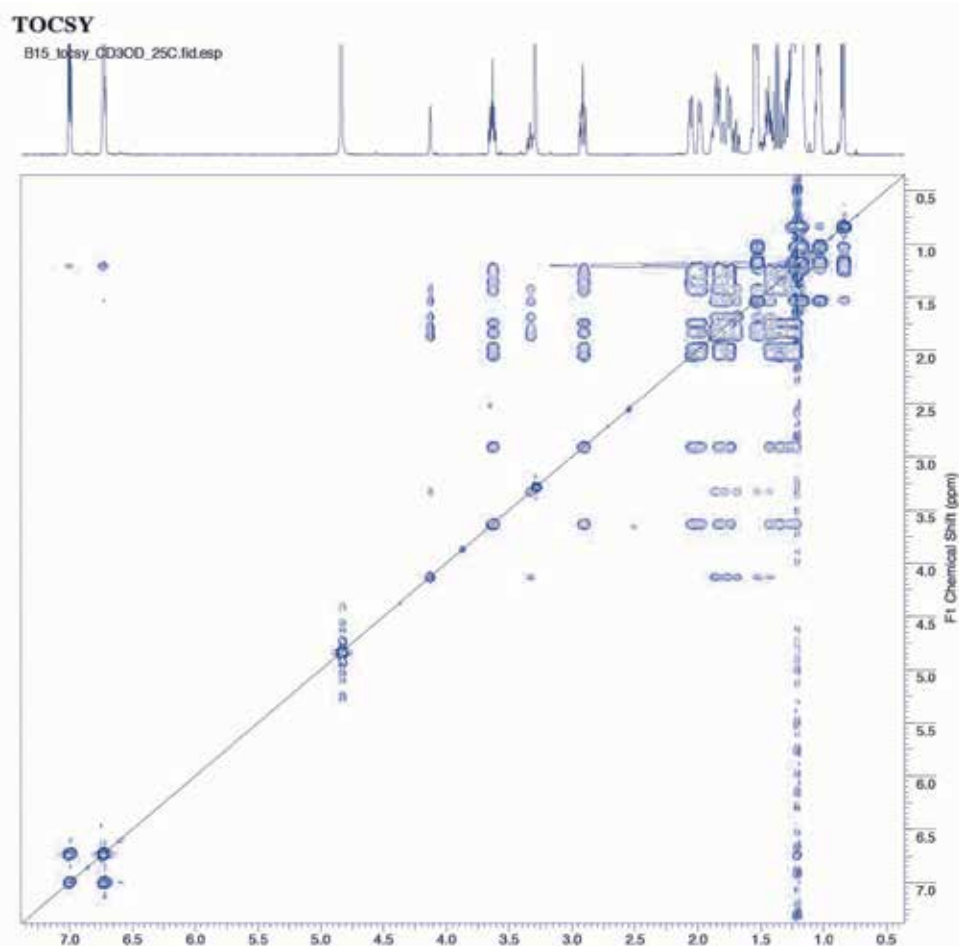
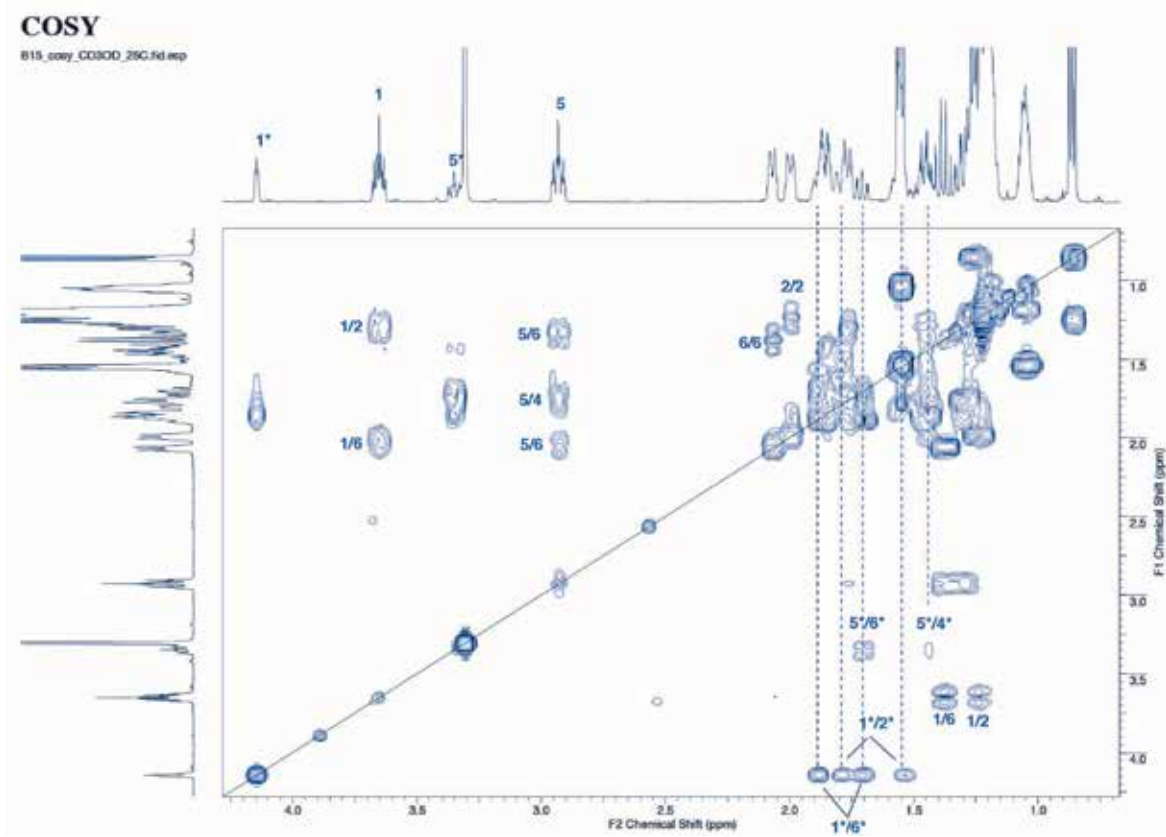
NL: 1.43E7
B15_01HPLC#353
RT: 12.91 AV: 1 T:
FTMS - p ESI d Full
ms2 331.26@cid35.00
[80.00-345.00]

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

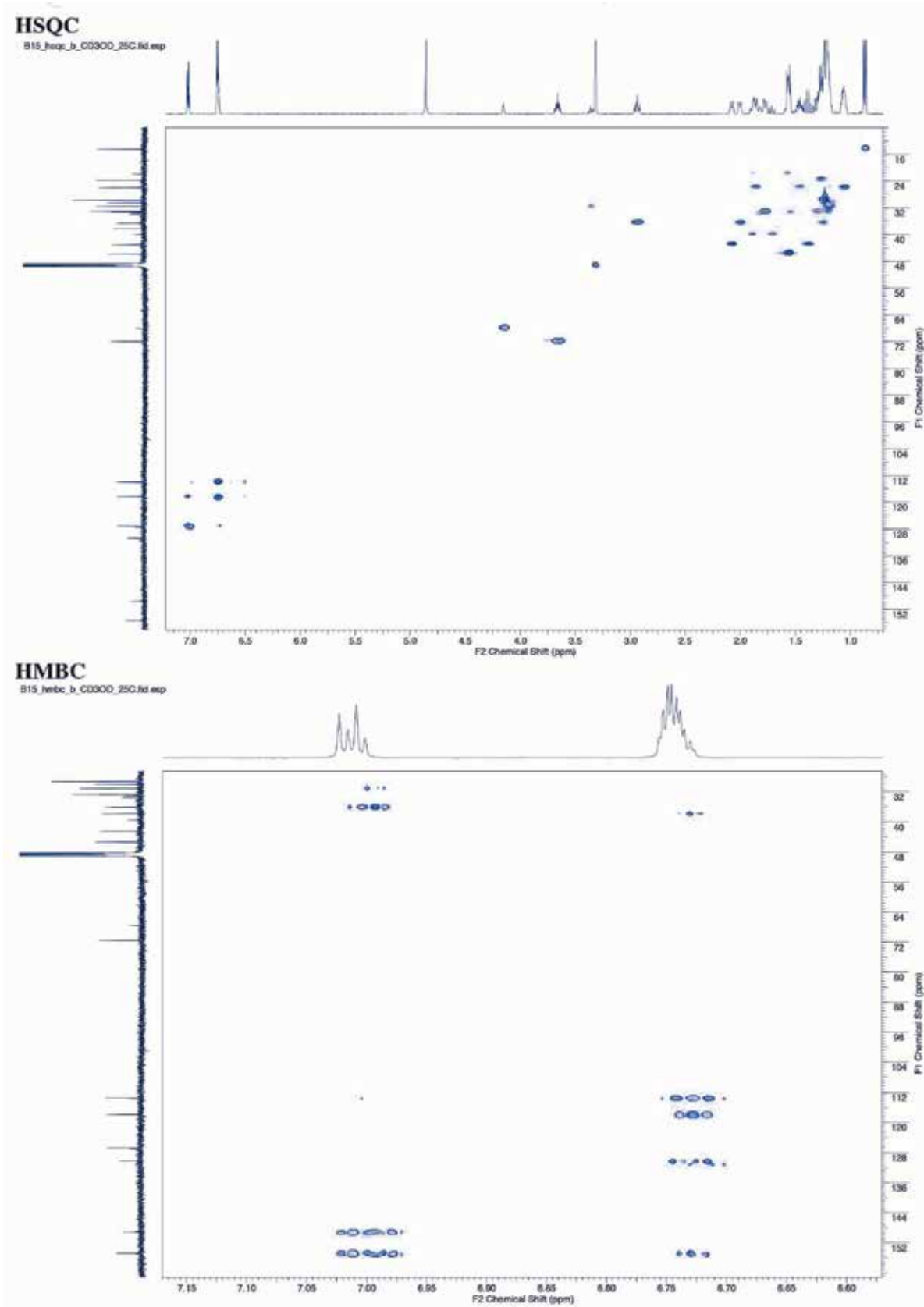
Di seguito si riporta la caratterizzazione NMR per il CP 47,497 - omologo C8:



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.



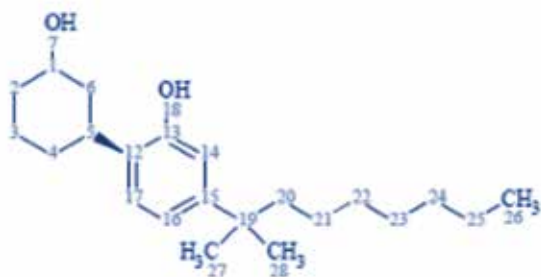
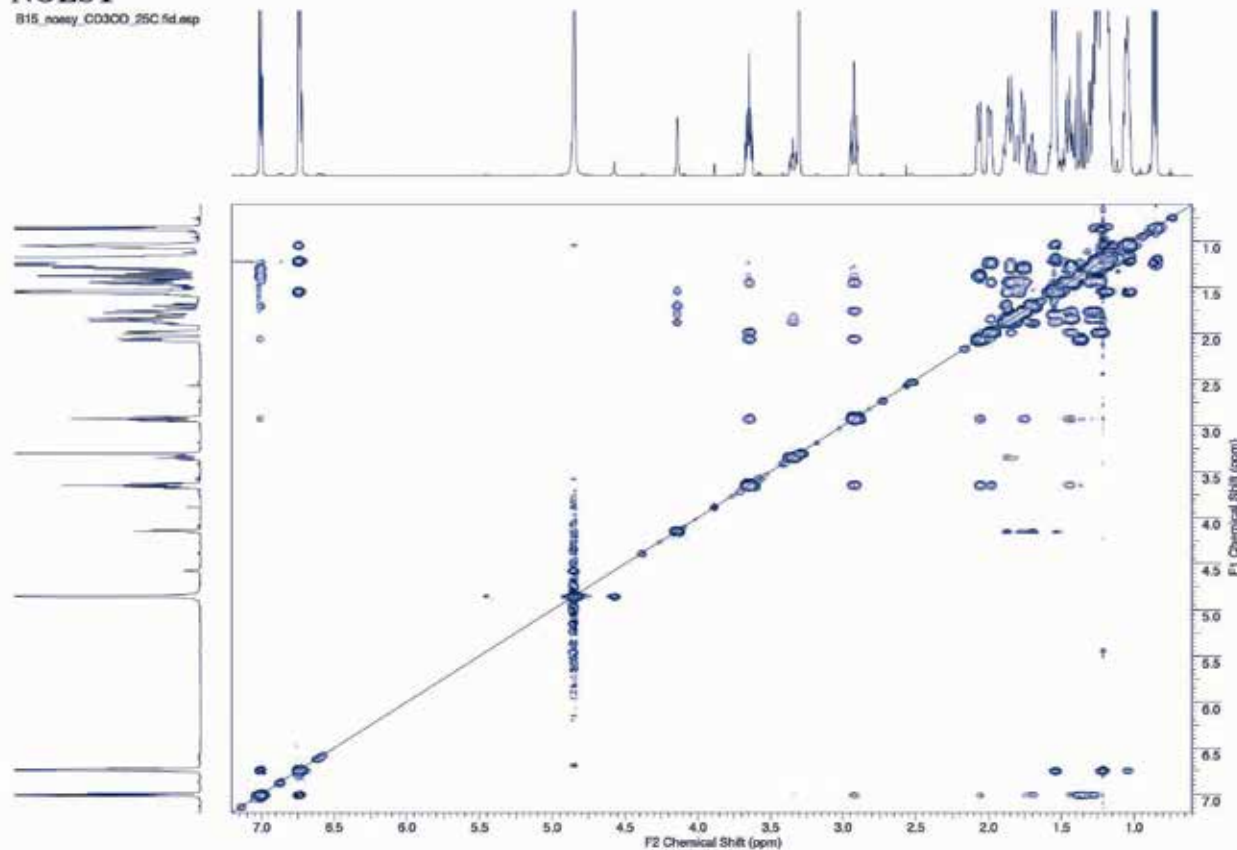
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.

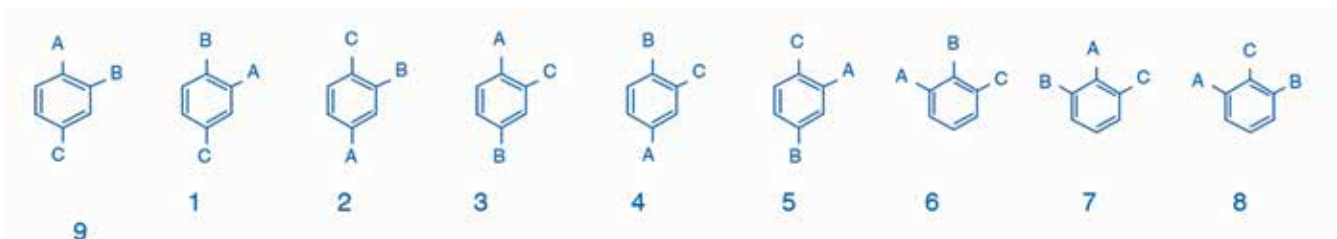
NOESY

B15_noesy_CD300_25C.fid.exp



p.n.	¹ H δ (ppm)	area	no. H	mult.	¹³ C δ (ppm)	¹³ C DEPT-135
1	3.65	7.8	1	m	72.03	CH
2	2.0 ; 1.25	7.9 ; sovr.	2	m	36.51	CH ₂
3	1.87 ; 1.45	18 sovr ; 11.9	2	m	25.90	CH ₂
4	1.79 ; 1.2	9.4 ; sovr.	2	m	33.27	CH ₂
5	2.93	7.6	1	m	36.60	CH
6	2.18 ; 1.39	7.8 ; 8.4	2	m	43.04	CH ₂
12					130.7	C
13					165.2	C
14	6.74	21.5 sovr.	1	m	113.97	CH
15					140.6	C
16	6.74	21.5 sovr.	1	m	118.34	CH
17	7.02	10	1	d	127.20	CH
19					38.32	C
20	1.56	26	2	t	45.83	CH ₂
21	1.08	20	2	m	25.98	CH ₂
22					31.57	CH ₂
23					30.47	CH ₂
24	1.20	80	4x2	m	33.15	CH ₂
25					23.62	CH ₂
26	0.88	30	3	t	14.57	CH ₃
27,28	1.22	60	3x2	m	29.73	CH ₃

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.



Il campione è risultato essere una miscela di due prodotti. Dall'analisi degli spettri 2D emerge che:

a) l'area dei segnali a 4.15 ppm consente di dare il rapporto molare dei due prodotti = $7.8 / 2.9 = 2.7$, cioè ca. 73% prodotto principale e ca. 23% prodotto secondario.

Per quanto riguarda il prodotto principale valgono le seguenti osservazioni:

b) la catena alchilica è presente solo sull'anello aromatico come evidenziato dalle correlazioni C15 – H27,H28; C15-H20. Altre correlazioni HMBC che confermano la posizione e la struttura della catena laterale sono: C21/H20; C27,28/H20; C19/H20; C20/H22; C20/H21; C19/H21; C23/H21.

c) la sua lunghezza è certa, come si evince dalla combinazione delle informazioni dello spettro TOCSY e HSQC.

d) la congiunzione fra anello aromatico ed anello del cicloesano è certa (correlazioni HMBC: C13-H5; C17)

e) rimane anomala, rispetto allo spettro simulato, il chemical shift del protone H20 che in una precedente analisi, in assenza delle correlazioni 2D, aveva tratto in inganno perché è alchilica che si innesta su un cicloesano.

f) le posizioni dei sostituenti sull'anello aromatico, compatibili con la presenza di una J orto, possono dare origine ai nove isomeri sopra riportati:

il confronto fra gli spettri dei nove isomeri possibili e dello spettro simulato porta ad avere due strutture marcatamente più probabili delle altre. Queste sono la 1 e la 8. La molteplicità dei segnali dello spettro del protone non lascia dubbi sul fatto che sia la struttura 1, cioè quella per la quale sono riportate le assegnazioni. Per quanto riguarda il prodotto secondario, le caratteristiche da considerare, rispetto al prodotto principale, sono:

a) è presente una J orto, quindi l'anello aromatico è ancora del tipo 1 oppure è uno dei rimanenti 8 isomeri.

b) i chemical shift del carbonio-13 dell'anello aromatico sono molto simili a quelli del prodotto principale, quindi potrebbe essere ancora del tipo 1 oppure del tipo 8.

c) nello spettro del protone, H17 ha chemical shift leggermente differente da H17 del prodotto principale mentre i protoni H16 e H14 sono identici.

d) nello spettro del protone i segnali che maggiormente si differenziano, rispetto agli analoghi del prodotto principale, sono H1 e H5. Ciò vale anche per i relativi segnali del carbonio. Preso atto delle piccole differenze dei chemical shift sull'anello aromatico, e delle più ampie differenze per i chimica shift di H1,C1 e H5,C5 potrebbe essere più plausibile che le differenze fra i due prodotti siano dovute alla differente posizione dell'ossidrilica sull'anello del cicloesano. Le simulazioni degli spettri danno però risultati contraddittori, cioè in accordo lo spettro del protone ed in disaccordo quello del carbonio-13. Occorre considerare che la simulazione degli spettri non è precisa perché il software non trova strutture simili di riferimento nella propria banca dati (per questo motivo sono stati oltremodo necessari i dati degli spettri 2D).

Quindi la struttura del prodotto secondario è probabilmente un isomero dovuto alla diversa posizione dei sostituenti sull'anello alifatico o su quello aromatico. Più plausibile, dai dati osservati, che sia la posizione dei sostituenti sull'anello alifatico.

Fonte: *Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.*

Dopo analisi di 46 prodotti del tipo "herbal blend" il CP47,497-C8 è risultato presente in numerosi campioni, talvolta in concomitanza con CP47,497, il suo diastereoisomero trans, il diastereoisomero trans del CP 47,497-C8, il JWH 018 e il JWH 073. In letteratura sono disponibili articoli che descrivono metodi analitici per l'identificazione della molecola.

a) Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., *Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products, Forensic Sci. Int.* 2010. doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004; b) Coulter C, Garnier M, Moore C. *Synthetic cannabinoids in oral fluid. J Anal Toxicol.* 2011 Sep;35(7):424-30.

Informazioni da Internet

Sul web sono disponibili alcune informazioni sulla molecola CP 47,497 (omologo C8) (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=154819&page=3>; http://www.erowid.org/references/refs_view.php?ID=7977; ultimo accesso 22 agosto 2013).

La molecola risulta in vendita online (http://www.tootoo.com/ideail/cp-47497-c8-for-sale_1604359_678707_6616299_1/; ultimo accesso 22 agosto 2013), così come il suo omologo CP 47,497 (<http://www.tradett.com/cp-47497-products/>; ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola CP 47,497 (C8) risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Decreto 24 ottobre 2012 (12A11823) (G.U. Serie Generale n. 264 del 12 novembre 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Lettonia, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Svezia, Turchia Regno Unito e temporaneamente negli USA. Non risulta essere posta sotto controllo a Cipro e a Malta.

EMCDDA, EDND database, CP 47,497. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto denominato "Spice", nel quale è stata riscontrata la molecola CP 47497 (Fonte: Punto Focale Slovacco, 2013)

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, CP 47,497. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13216>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/13216.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/13216m.pdf>
- Melvin LS, Milne GM, Johnson MR, Subramaniam B, Wilken GH, Howlett AC. Structure-activity relationships for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity: studies of bicyclic cannabinoid analogs. *Mol Pharmacol.* 1993 Nov;44(5):1008-15.
- Atwood BK, Lee D, Straiker A, Widlanski TS, Mackie K. CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in 'Spice' herbal blends, are potent and efficacious CB(1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jun 1;659(2-3):139-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.066. Epub 2011 Feb 16.
- Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicology Letters.* 2011. 207: 12-17.
- Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.* 2010. doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004
- Auwärter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Müller, M., Pütz, M., Ferreirós, N. (2009) Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *JMS Letter, Journal of Mass Spectrometry.* Article ASAP, DOI 10.1002/jms.1558

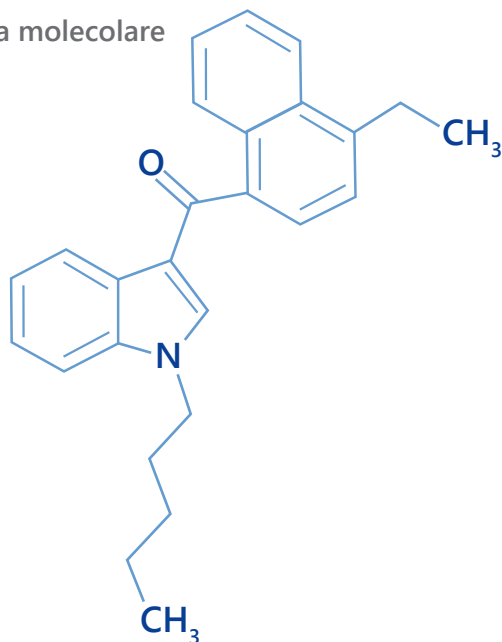
- Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992 Jan;260(1):201-9.
- EMCDDA (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Compton DR et al. (1993) Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265(1), 218.
- Weissman A, Milne GM and Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a de-rivative of 3-phenylcyclohexanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223 (2), pp. 516–523. 1982.
- a) Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products, *Forensic Sci. Int.* 2010. doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004; b) Coulter C, Garnier M, Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol.* 2011 Sep;35(7):424-30.
- Kraemer T., Rust K.Y., Meyer M.R., Wissenbach D.K., Bregel D., Hopf M., Maurer H.H., Wilske J. Studies on the metabolism of JWH-018 and of a homologue of CP 47,497, pharmacologically active ingredients of different misused incense 'Spice' using GC-MS and LCMSn techniques. *Ann. Toxicol. Anal.* 2009, 21(S1), O43.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio di Napoli.
- Decreto 24 ottobre 2012 (12A11823) (G.U. Serie Generale n. 264 del 12 novembre 2012).

1-Pentil-3-(4-etil-1-naftoil)indolo (JWH-210)

Nome

1-Pentil-3-(4-etil-1-naftoil)indolo; (1-Pentyl-3-(4-ethyl-1-naphthoyl)indole; JWH-210)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{26}H_{27}NO$

Numero CAS

824960-64-7

Nome IUPAC

(4-ethylnaphthalen-1-yl)-(1-pentylindol-3-yl)methanone

Altri nomi

1-Pentyl-3-(4-ethyl-1-naphthoyl)indole; 4-ethylnaphthalene-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone; (4-Ethyl-1-naphthalenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Peso molecolare

369.498 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-210:

Il JWH-210 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli e rappresenta un analogo del JWH-122, dal quale differisce per la presenza di un sostituito etile al posto del metile in posizione 4 dell'anello naftilico.

EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-210 risulta solubile a circa 0,5 mg/mL in etanolo, a circa 50 mg/mL in DMF e 20 mg/mL in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10644/promo/emolecules>
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10644.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10644m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-210 agisce come agonista molto potente sia sui recettori CB1 ($K_i=0.46$ nM) che sui recettori CB2 ($K_i=0.69$ nM).

J. W. Huffman et al. *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 89–112.

Effetti

Il JWH-210 è stato identificato nel siero di 12 pazienti inclusi in uno studio retrospettivo costituito da un totale di 29 soggetti ospedalizzati in Germania, in seguito ad assunzione per inalazione (fumo) di miscele di erbe, quali ad esempio "Spice" "Bonzai" e "Maya". Oltre al JWH-210 sono stati identificati altri cannabinoidi sintetici nel siero dei vari pazienti, quali il JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-073 (n=1), JWH-250 (n=4), JWH-122 (n=11), JWH-081 (n=7) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi di intossicazione riscontrati più frequentemente in questo gruppo di pazienti:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7%)
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%)
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%)
- parametri biochimico-clinici: ipopotassiemia (28%), aumento della creatina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Dalla pubblicazione non sono tuttavia disponibili informazioni specifiche per l'esposizione al solo JWH-210.

Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. *Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011* disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2012.

Gli utenti dei forum dei consumatori indicano che dosi di 2-7 mg, assunte per via inalatoria, provocano effetti duraturi con un picco tra i 30-60 minuti. E' stata segnalata inoltre l'assunzione per via orale.

EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2013.

In letteratura sono stati recentemente riportati quattro casi di intossicazione acuta da cannabinoidi sintetici, in uno dei quali è stata identificata anche la molecola JWH-210. Nei quattro casi riportati i pazienti hanno mostrato sintomi analoghi, in particolare: tachicardia (3 casi), vomito (3 casi), sonnolenza (3 casi), agitazione (1 caso), convulsioni generalizzate (1 caso), mioclonia (1 caso) e ipokalemia (2 casi). Le analisi tossicologiche nelle urine, hanno condotto all'identificazione dei metaboliti delle molecole assunte.

Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. *Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. Drug Test. Analysis.* 2013. DOI 10.1002/dta.1483.

Metabolismo

Nel caso di intossicazione acuta sopra riportato in cui è stata identificata la molecola JWH-210, il metabolita identificato è stato un derivato N-(4-OH-pentile). In generale, processi di monoidrossilazione, diidrossilazione, ulteriore ossidazione dei metaboliti idrossilati e N-dealchilazione sembrano predominare nella fase I; mentre i metaboliti identificati nelle urine si presentano in forma coniugata con l'acido glucuronico.

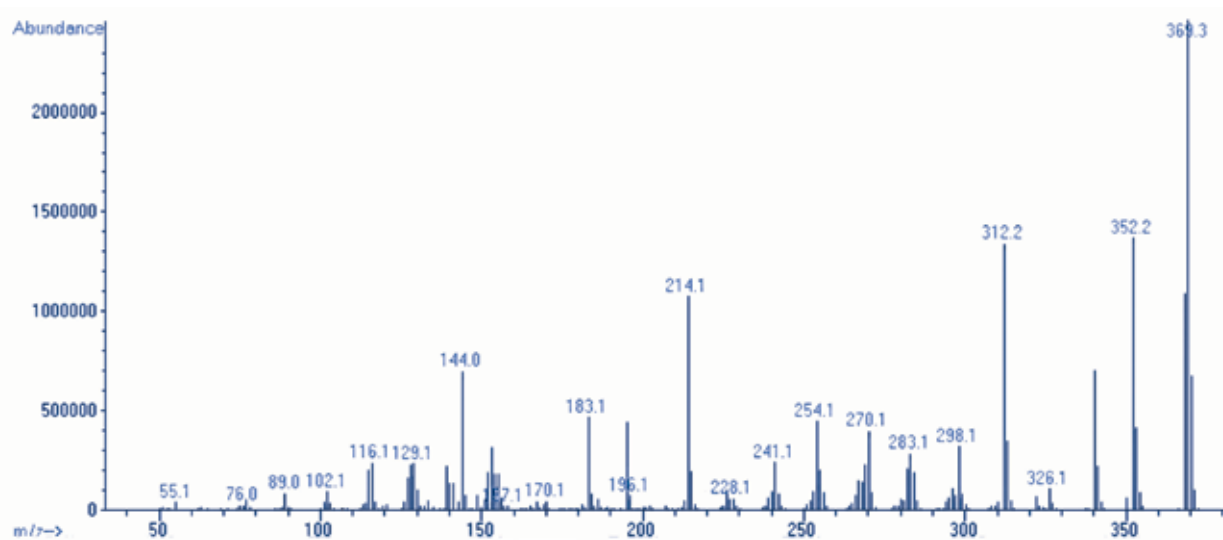
Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports. Drug Test. Analysis. 2013. DOI 10.1002/dta.1483.

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici nelle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe contenenti tali cannabinoidi, tra i quali la molecola JWH-210. La principale via metabolica è rappresentata da un processo di monoidrossilazione della catena N-alchilica, della porzione naftilica o indolica.

Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. Journal of Mass Spectrometry. 2012. DOI 10.1002/jms.2026.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa del JWH-210 ottenuto con tecnica GC-EI-MS. La struttura è stata confermata con spettrometria ¹H- e ¹³C-NMR (dati non disponibili).



Fonte: Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology Department of the University Medical Centre Freiburg, Germania.

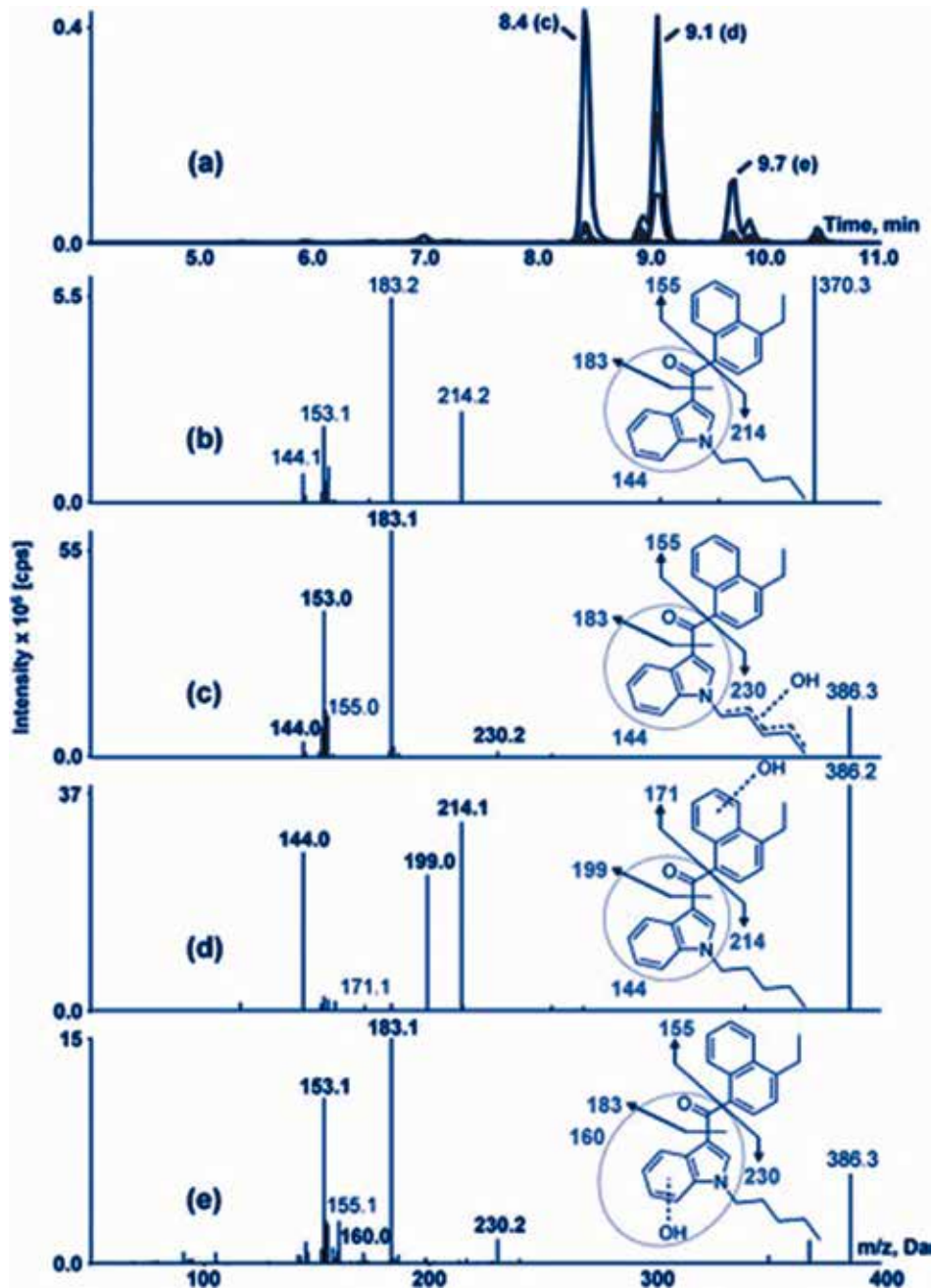
Le analisi chimico-tossicologiche effettuate su un campione di miscela di erbe denominato "Bonzaï Summer Boost" dall'Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, con tecnica LC-ESI-QTOF MS, hanno rilevato la presenza dello ione $[M+H]^+ = 370.2161$ m/z, identificato come una struttura con formula bruta $C_{26}H_{28}NO$ e pattern di frammentazione corrispondenti alla molecola JWH-210.

Fonte: Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. Journal of Mass Spectrometry. 2012. 47: 141-146.

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici nelle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe contenenti tali cannabinoidi. Di seguito per la molecola JWH-210 viene riportato in (a) il cromatogramma delle urine (Multiple reaction monitoring, MRM), in (b) lo spettro ESI(+) MS/MS della molecola progenitore JWH-210, in (c) del metabolita monoidrossilato alla catena N-alchilica, in (d) il metabolita monoidrossilato all'anello naftalenico e in (e) il metabolita monoidrossilato all'anello indolico. In grassetto sono riportati i valori del rapporto massa/carica (m/z) corrispondenti al cromatogramma MRM. Sono state utilizzate diverse energie di collisione nella modalità MRM (a) e nella modalità EPI (b-d).



Fonte: Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. DOI 10.1002/jms.2026.

La descrizione di metodi per l'identificazione e caratterizzazione analitica di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-210, è disponibile in vari altri articoli di letteratura. Di seguito si riportano alcuni riferimenti bibliografici.

- a) Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu HF, Huestis MA. Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search. *Anal Chem.* 2013 Apr 2;85(7):3730-8. doi: 10.1021/ac3037365. Epub 2013 Mar 18;
- b) Denooz R, Vanheugen JC, Frederich M, de Tullio P, Charlier C. Identification and structural elucidation of four cannabimimetic compounds (RCS-4, AM-2201, JWH-203 and JWH-210) in seized products. *J Anal Toxicol.* 2013 Mar;37(2):56-63. doi: 10.1093/jat/bks095. Epub 2013 Jan 20;
- c) Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17;
- d) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print].

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs Forum due utenti riportano gli effetti correlati all'assunzione di JWH-210. Il primo utente, descrive la comparsa dopo pochi minuti dall'assunzione di 7 mg di sostanza attraverso una pipa di vetro, di un lieve stordimento seguito, dopo dieci minuti, da una stimolazione a livello del Sistema Nervoso Centrale e successivo rilassamento muscolare, per una durata degli effetti pari a 45 minuti.

Il secondo utente riporta di aver fumato 5-6 mg di prodotto puro su 100-120 mg di miscela di erbe. Gli effetti descritti erano euforia e lieve ronzio, per una durata di 1 ora e mezza accompagnati da effetti collaterali quali occhi rossi, sete, fame (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=140647>, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.isomerism.org/researchchemicals/35-jwh-210.html> e http://www.kansotech.com/html_products/JWH-210-33.html (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-210 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Croazia, Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Regno Unito, Turchia, Federazione Russa. Non risulta essere posta sotto controllo a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del trinciato d'erbe contenuto in un prodotto etichettato "Karma" (Fonte: Dipartimento di Salute Pubblica e Medicina di Comunità, unità di Medicina Forense, Università di Verona).

Fonti e database consultati

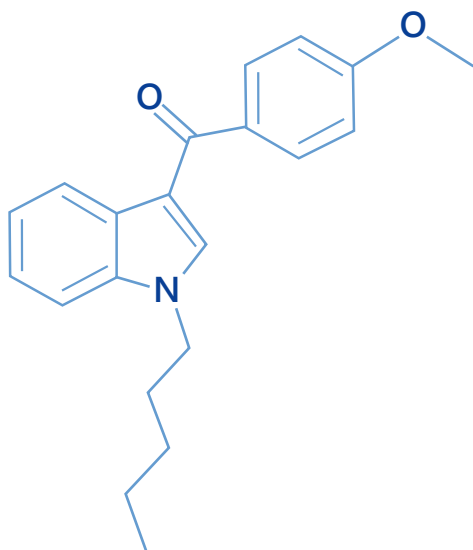
- EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10644/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10644.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10644m.pdf>
- J. W. Huffman et al. *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 89–112.
- Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. *Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids*, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-210. 2012.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabod B., Auwärter V. *Acute intoxication by synthetic cannabinoids – Four case reports.* *Drug Test. Analysis.* 2013. DOI 10.1002/dta.1483.
- Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. *Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques.* *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. DOI 10.1002/jms.2026.
- a) Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu HF, Huestis MA. *Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search.* *Anal Chem.* 2013 Apr 2;85(7):3730-8. doi: 10.1021/ac3037365. Epub 2013 Mar 18; b) Denooz R, Vanheugen JC, Frederich M, de Tullio P, Charlier C. *Identification and structural elucidation of four cannabimimetic compounds (RCS-4, AM-2201, JWH-203 and JWH-210) in seized products.* *J Anal Toxicol.* 2013 Mar;37(2):56-63. doi: 10.1093/jat/bks095. Epub 2013 Jan 20; c) Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. *Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.* *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17; d) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. *Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series.* *Int J Legal Med.* 2013 May 1. [Epub ahead of print].
- Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology Department of the University Medical Centre Freiburg, Germania.
- Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. *Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS.* *Journal of Mass Spectrometry.* 2012. 47: 141-146.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

4-Metossifenil-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanone (RCS-4)

Nome

4-Metossifenil-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanone; (4-methoxyphenyl-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{21}H_{23}NO_2$

Numero CAS

1345966-78-0

Nome IUPAC

4-methoxyphenyl-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Altri nomi

3-(4-Methoxybenzoyl)-1-pentylindole; RCS-4; SR-19; OBT-199; BTM-4; E-4; NRG-4, DD001

Peso molecolare

321.413 g/mol

Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola RCS-4:

Il 4-metossifenil-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanone (RCS-4) è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei benzoilindoli. E' stato inizialmente definito come analogo strutturale del cannabinoide sintetico JWH-018 in quanto possiede la stessa struttura alchil indolica mentre differisce nella presenza, al posto del naftile, di un fenile sostituito in para dal gruppo metossi. La molecola RCS-4 è stata riscontrata in numerose preparazioni di miscele di erbe promozionate come prodotti alternativi alla cannabis.

EMCDDA, EDND database, RCS-4. 2013.

Nella scheda di sicurezza della molecola, disponibile presso un rivenditore di prodotti chimici per la ricerca, vengono indicate le precauzioni da prendere durante la manipolazione della sostanza: evitare il contatto con la pelle e con gli occhi, evitare di respirare la polvere, i vapori, evitare l'esposizione prolungata e ripetuta, tenere i contenitori ben chiusi. Viene inoltre riportato che la molecola non è stata studiata dal punto di vista tossicologico. Nella scheda informativa del prodotto viene riportato che la molecola RCS-4 è solubile in etanolo, DMSO e DMF alle concentrazioni rispettivamente di 0,3, 1,4 e 1,2 mg/mL.

<http://www.caymanchem.com/msdss/10645m.pdf>; <http://www.caymanchem.com/pdfs/10645.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

In un test per valutare le attività cannabimimetiche di alcuni cannabinoidi sintetici quale funzione della stimolazione del binding del [35S]GTPcS studiato su membrane di tessuto corticale di ratto, per la molecola RCS-4 viene riportata una EC50 (M) pari a 1.99×10^{-7} (intesa come concentrazione efficace al 50%) e una Emax (%) pari a 72. Per confronto dei dati, vengono riportati i valori osservati nello stesso studio per il JWH-018 che sono risultati essere rispettivamente pari a 3.60×10^{-8} e 111.

Nakajima J., Takahashi M., Nonaka R., Seto T., Suzuki J., Yoshida M., Kanai C., Hamano T. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [35S]GTPcS binding assays. *Forensic Toxicol.* Published on line 12 May 2011. DOI 10.1007/s11419-011-0114-5.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola RCS-4.

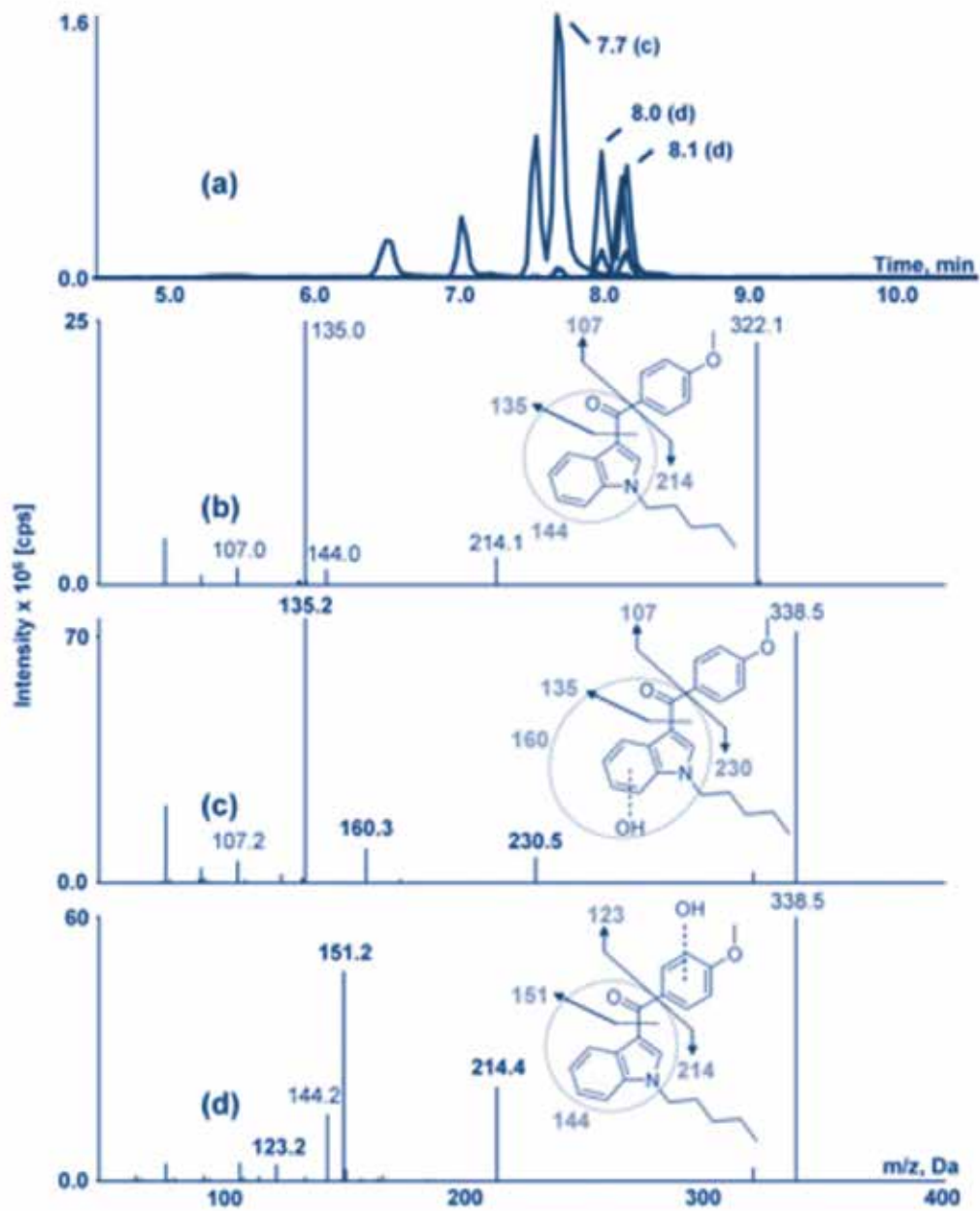
Metabolismo

Uno studio riporta l'identificazione della molecola RCS-4 e suoi metaboliti in campioni di urine di soggetti ricoverati in strutture sanitarie in seguito a intossicazione da sostanze psicoattive. In seguito ad analisi in GC-MS, gli autori riportano l'identificazione dei seguenti metaboliti: monoidrossilazione dell'anello aromatico, diidrossilazione, idrossilazione aromatica/ossidazione della catena N-pentilica a chetone; O-demetilazione; O-demetilazione/monoidrossilazione della catena N-pentilica; O-demetilazione/ossidazione della catena N-pentilica a chetone; O-demetilazione/idrossilazione aromatica/ossidazione della catena N-pentilica a chetone; N-dealchilazione/monossidrilazione aromatica e N e O dealchilazione. I metaboliti O-demetilati secondo gli autori rappresentano il marker più utile per l'identificazione della molecola RCS-4 nelle urine degli assuntori.

Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Simonov A. The Identification of the Urinary Metabolites of 3-(4-Methoxybenzoyl)-1-Pentylindole (RCS-4), a Novel Cannabimimetic, by Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* (2012) 36 (5): 303-311. doi: 10.1093/jat/bks032.

Un recente studio riporta l'identificazione dei metaboliti principali di alcuni cannabinoidi sintetici attraverso l'analisi delle urine di soggetti assuntori di miscele di erbe. Di seguito per la molecola RCS-4 viene portato in (a) il cromatogramma ottenuto dall'analisi delle urine (Multiple reaction monitoring, MRM), in (b) lo spettro

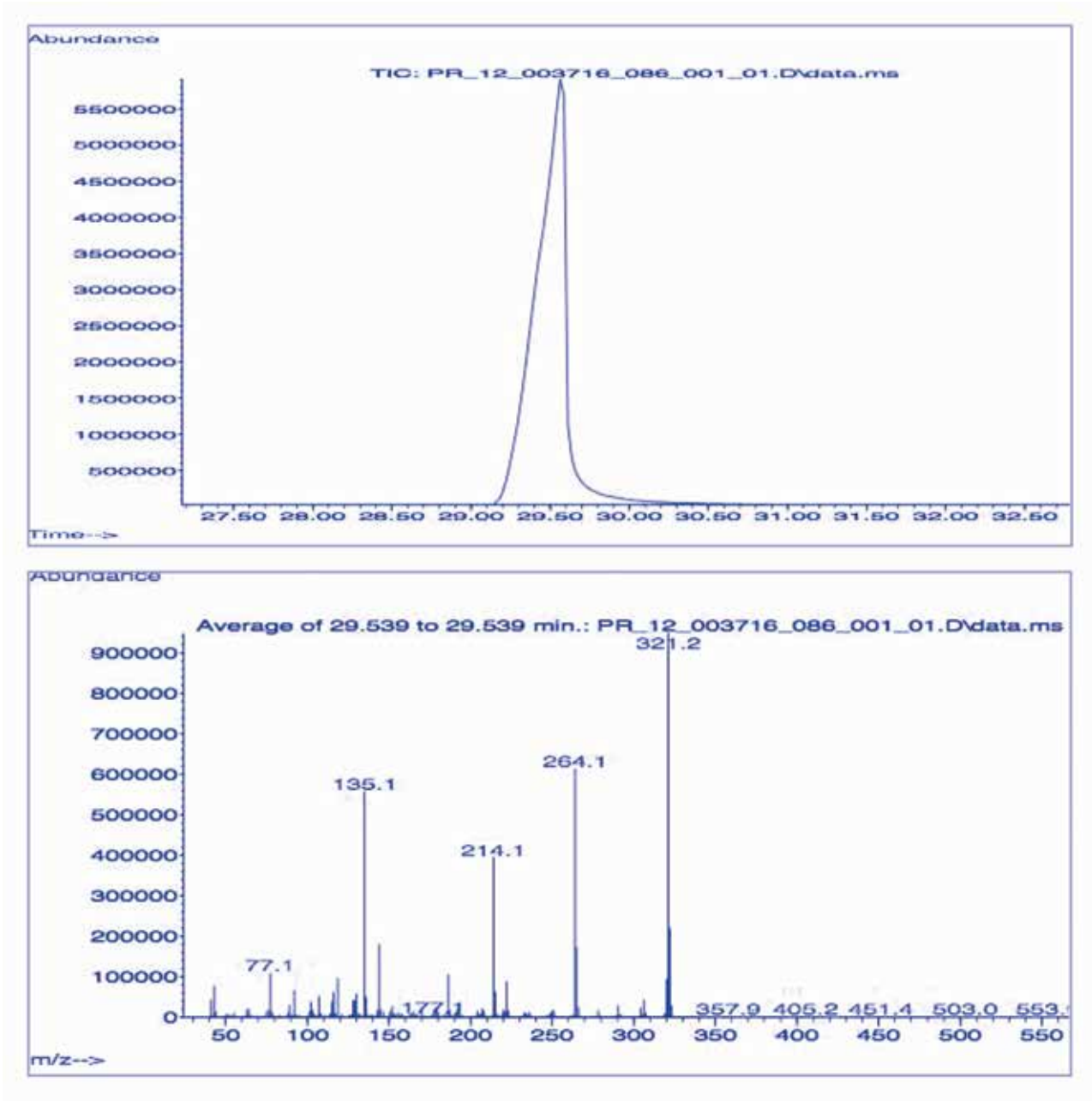
ESI(+) MS/MS della molecola progenitrice RCS-4, del metabolita monoidrossilato all'anello indolico in (c) e il metabolita monoidrossilato all'anello fenilico in (d). In grassetto sono riportati i valori di massa/carica (m/z) corrispondenti al cromatogramma MRM. Sono state utilizzate diverse energie di collisione nella modalità MRM (a) e nella modalità EPI (b-d).



Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54–65.

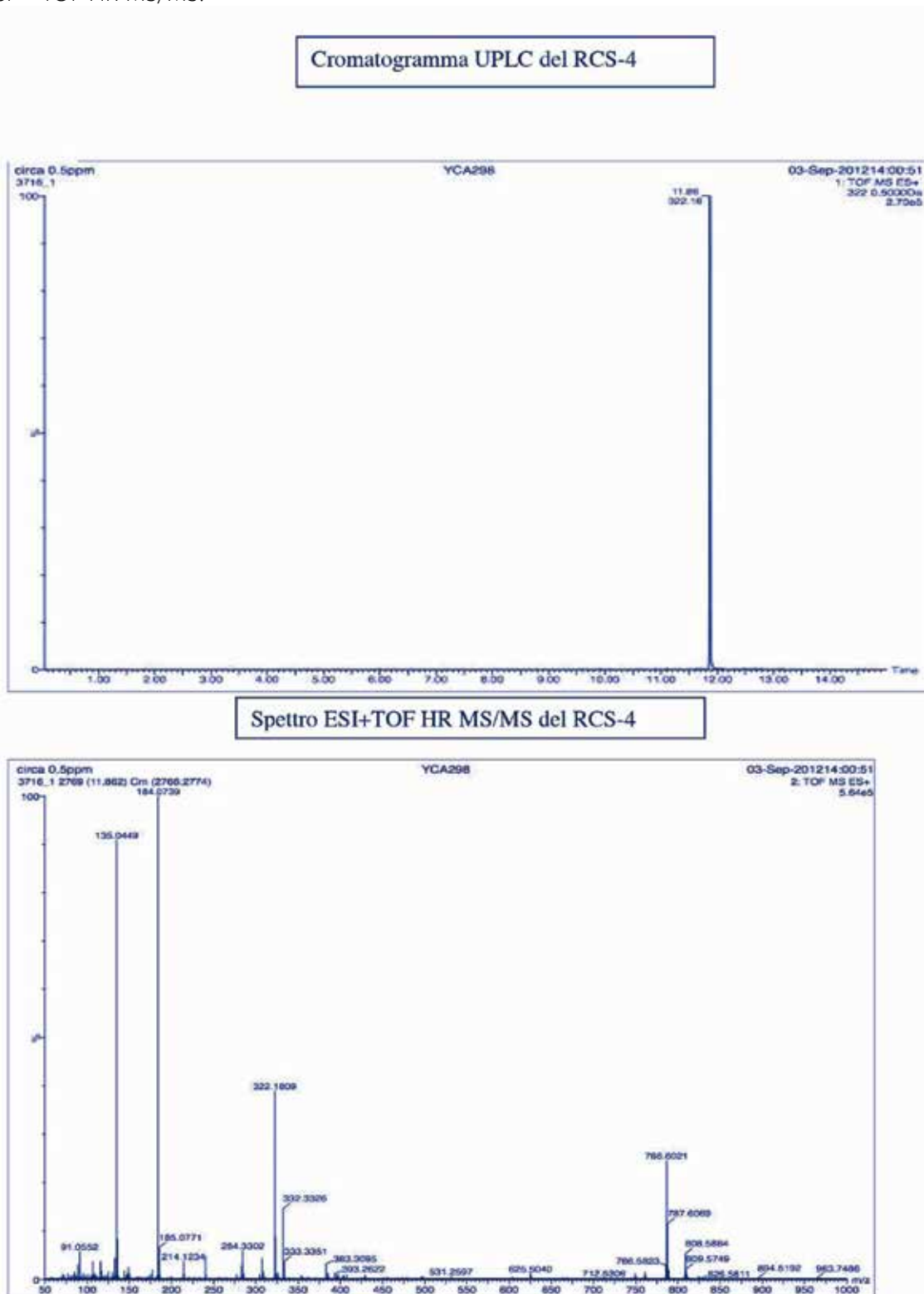
Caratterizzazione analitica

La molecola RCS-4 è stata riscontrata in una sostanza vegetale sequestrata dalle forze dell'ordine in Italia. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa, ottenuti mediante GC-MS EI, della molecola RCS-4:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

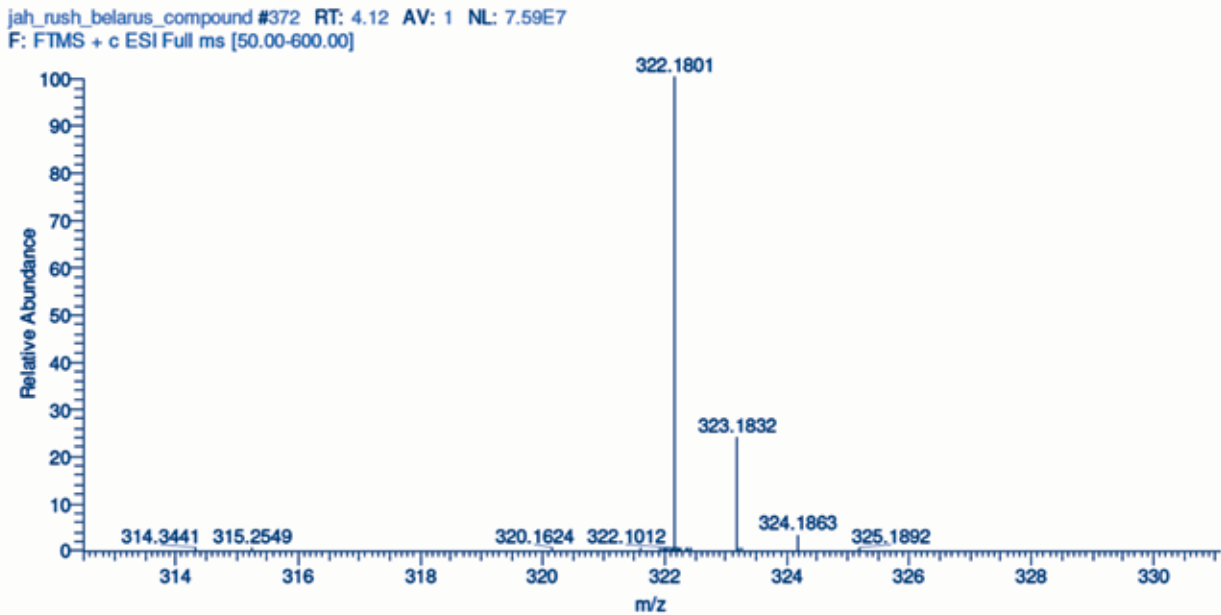
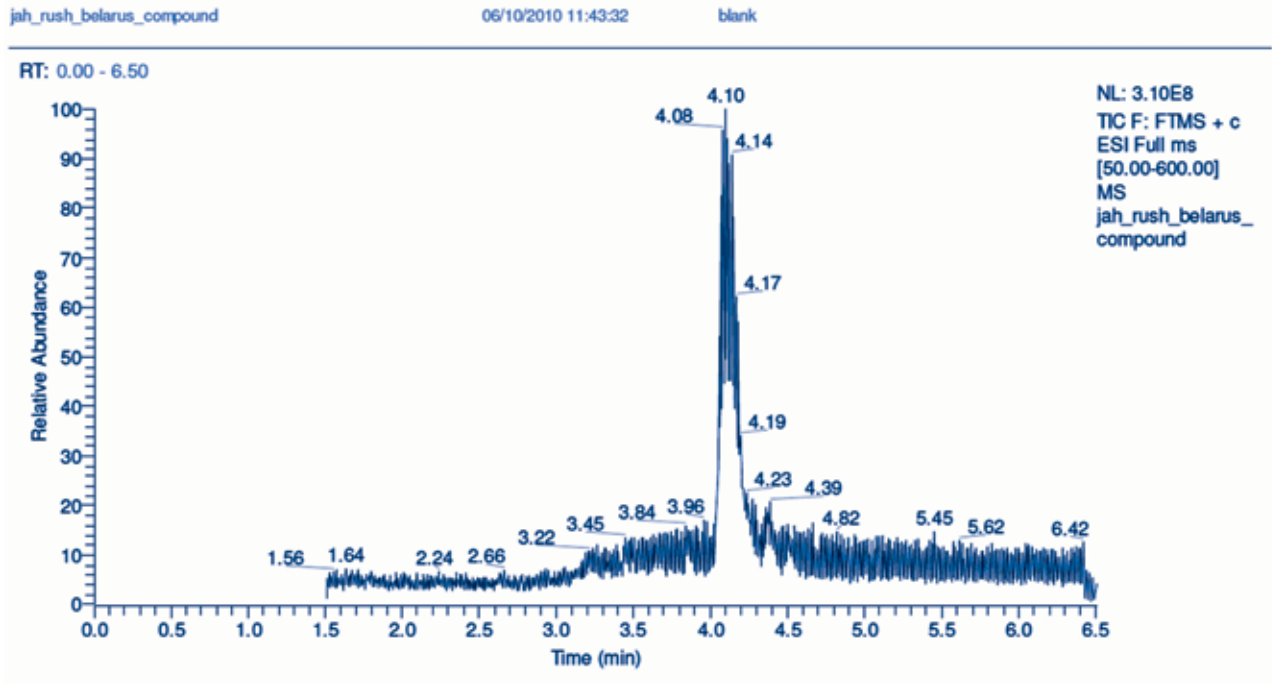
Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola RCS-4 ottenuto mediante UPLC/ESI + TOF HR MS/MS:



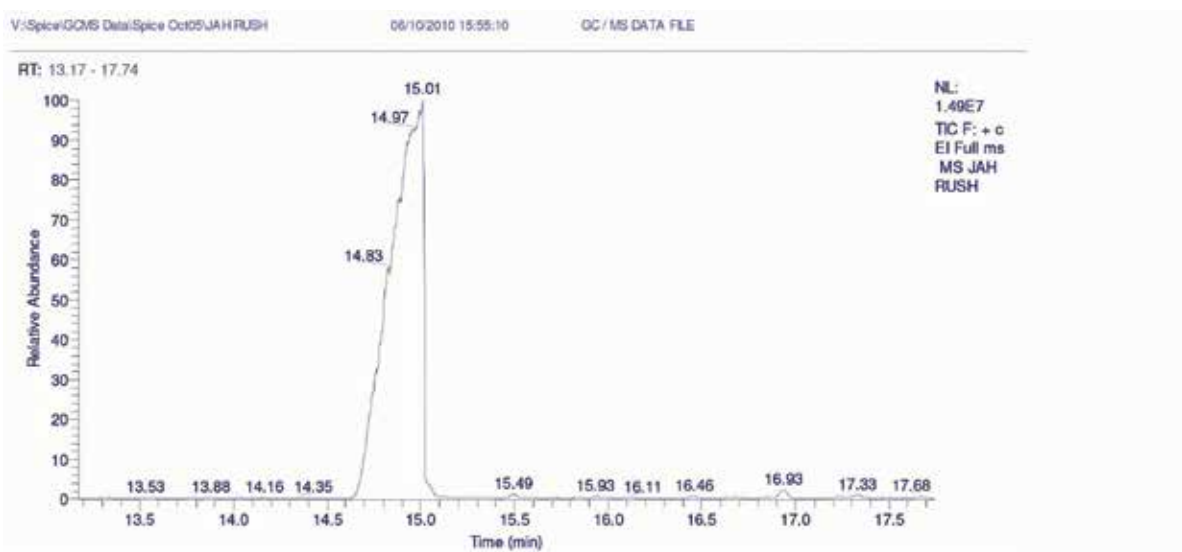
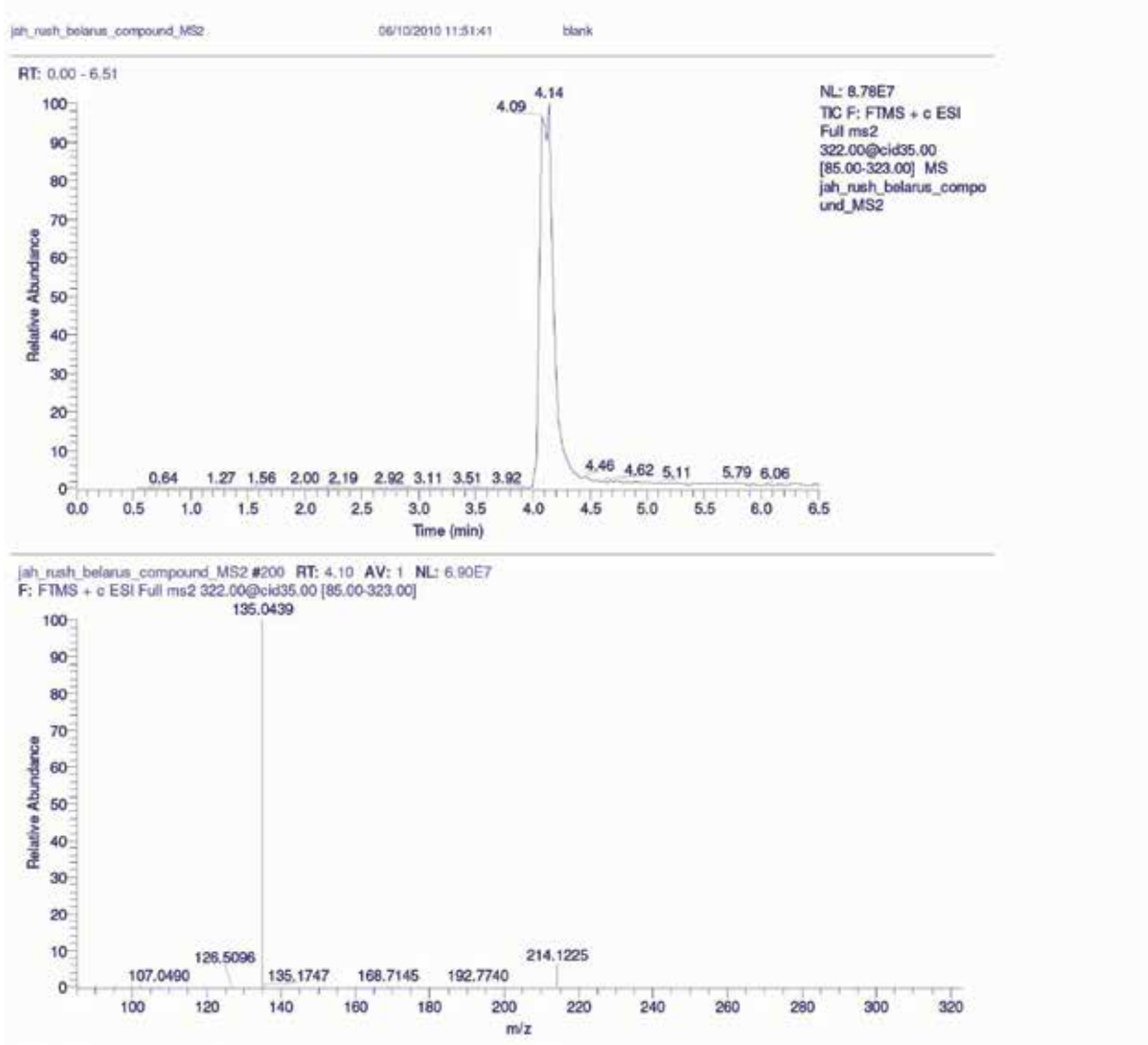
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

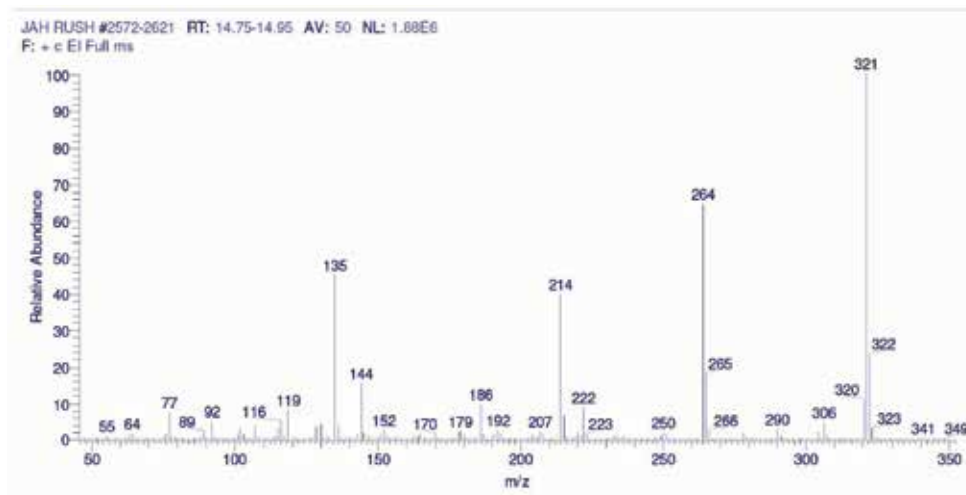
Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro ottenuto mediante LCMS e EI GCMS della molecola RCS-4:

Full scan accurate mass LCMS



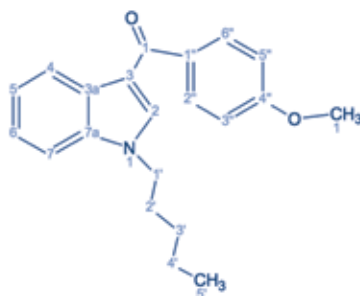
Fonte: EMCDDA, EDND database, RCS-4. 2013.





Fonte: EMCDDA, EDND database, RCS-4. 2013.

Di seguito si riportano i chemical shift dello spettro NMR e le assegnazioni del (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone:

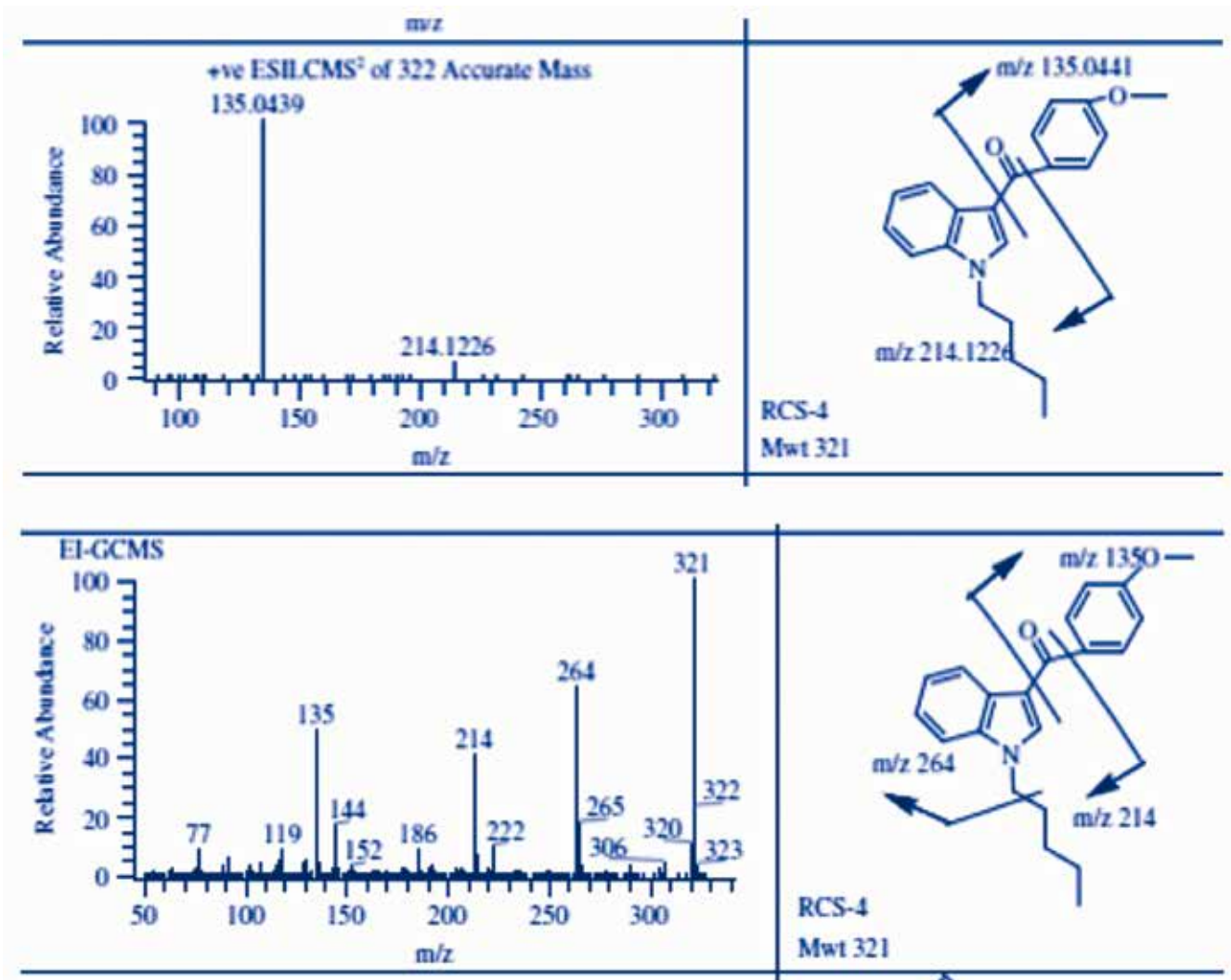


#	C	H	COSY	HMBC
CO	190.1	-	-	2''(w)
4''	162.4	-	-	OMe, 2'', 3''(w)
7a	137.1	-	-	2
2	136.20	7.58	-	
1''	133.7	-	-	3''
2''	131.05	7.85	3''	
3a	127.6	-	-	2(m)
6*	123.44	7.32	4	
4	122.88	8.37		
5*	122.48	7.31	4	7(vw), 6(vw)
3	115.6	-	-	2(s)
3''	113.64	6.99	2''	
7	109.88	7.40	4(w)	
OMe	55.55	3.89	-	
1'	47.23	4.16	2'	
2'	29.72	1.89	3'	
3'	29.12	1.32	4'	5'
4'	22.34	1.34	5'	5'
5'	14.00	0.89		

*interscambiabili.

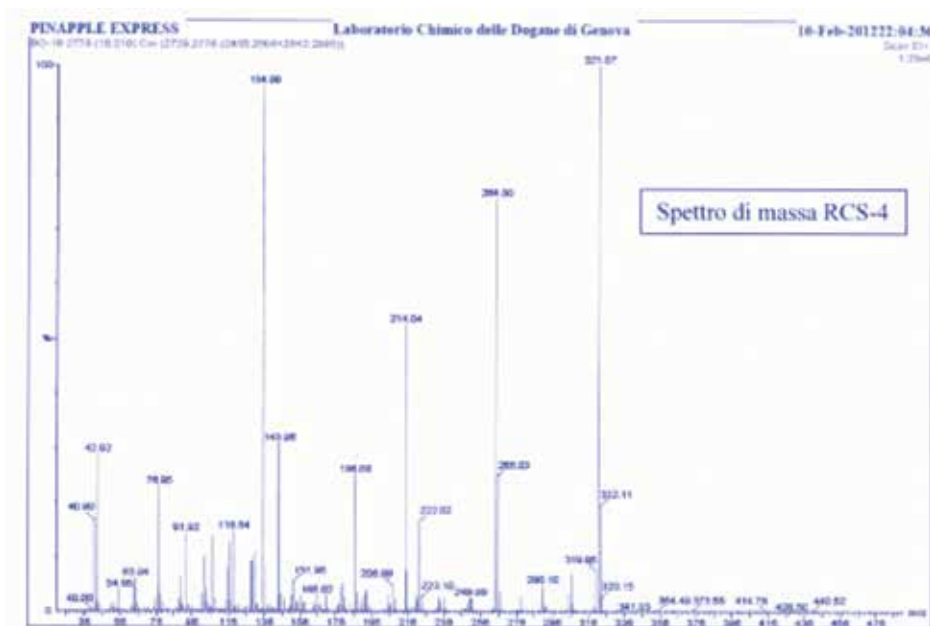
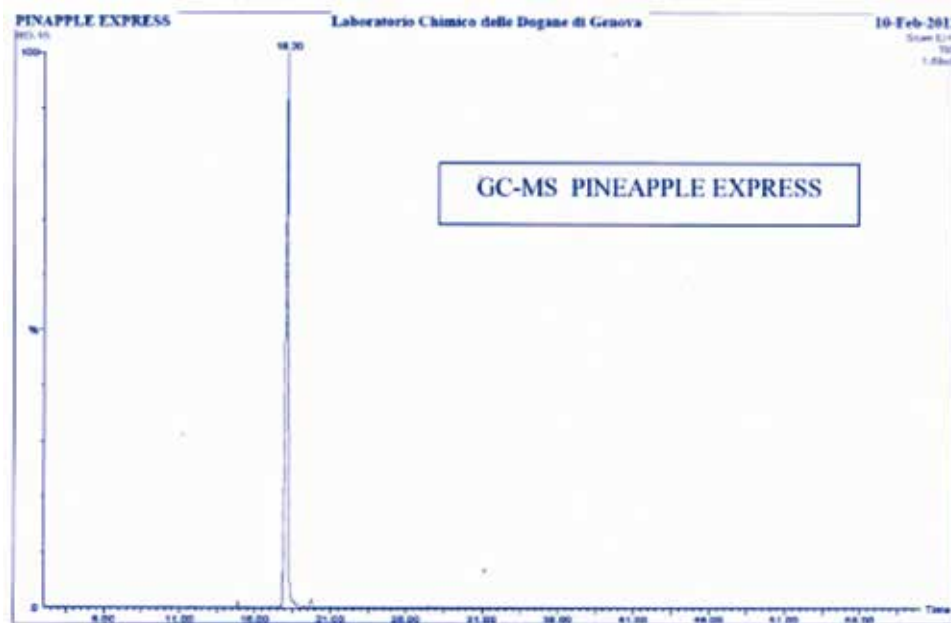
Fonte: EMCDDA, EDND database, RCS-4. 2013.

Di seguito viene riportato lo spettro di massa ottenuto in EI GC-MS e la massa accurata LC-MS2 per la molecola RCS-4:



Hudson S., Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test. Analysis* (2011).

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa ottenuti in GC-MS per un campione di miscela di erbe risultato contenere la molecola RCS-4:



Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori - Roma.

Un metodo analitico per la caratterizzazione di 22 cannabinoidi sintetici in campioni di capelli, incluso l'RCS-4, utilizza la tecnica in LC-MS/MS dopo estrazione, mediante ultrasuoni in etanolo, a partire da 50 mg di capelli. Il metodo è stato validato e si è dimostrato accurato, preciso, selettivo e specifico.

Hutter M., Kneisel S., Auwärter V., Neukamm M. A. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2012. 903: 95-101.

Sono stati pubblicati diversi articoli che riportano l'identificazione della molecola RCS-4 in varie tipologie di campioni (acque reflue, urina, fluidi orali, miscele di erbe). Di seguito si riportano i riferimenti bibliografici della letteratura disponibile.

a) Nakajima J, Takahashi M, Seto T, Kanai C, Suzuki J, Yoshida M, Hamano T. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694

and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology*. July 2011, Volume 29, Issue 2, pp 95-110; b) Reid MJ, Derry L, Thomas KV. Analysis of new classes of recreational drugs in sewage: Synthetic cannabinoids and amphetamine-like substances. *Drug Test Anal*. 2013 Mar 4. doi: 10.1002/dta.1461. [Epub ahead of print]; c) Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu HF, Huestis MA. Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search. *Anal Chem*. 2013 Apr 2;85(7):3730-8. doi: 10.1021/ac3037365. Epub 2013 Mar 18; d) Denooz R, Vanheugen JC, Frederich M, de Tullio P, Charlier C. Identification and structural elucidation of four cannabimimetic compounds (RCS-4, AM-2201, JWH-203 and JWH-210) in seized products. *J Anal Toxicol*. 2013 Mar;37(2):56-63. doi: 10.1093/jat/bks095. Epub 2013 Jan 20; f) Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2012 Oct 18. doi: 10.1002/dta.1429. [Epub ahead of print]; g) Logan BK, Reinhold LE, Xu A, Diamond FX. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States. *J Forensic Sci*. 2012 Sep;57(5):1168-80. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02207.x. Epub 2012 Jul 26; h) Kneisel S, Auwärter V. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry after liquid-liquid extraction. *J Mass Spectrom*. 2012 Jul;47(7):825-35. doi: 10.1002/jms.3020; i) Simolka K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Papke U, Ernst L, Beuerle T. Analysis of synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. *Anal Bioanal Chem*. 2012 Jul;404(1):157-71. doi: 10.1007/s00216-012-6122-4. Epub 2012 Jun 19.

Informazioni da Internet

Presso un forum di consumatori un utente descrive un effetto rilassante in seguito ad assunzione di 5-15 mg di RCS-4 attraverso il fumo. Un altro utente descrive, in seguito ad assunzione attraverso il fumo di 10 mg della molecola, effetti simili e di pari potenza a quelli del JWH-250, con effetti piacevoli e principalmente psicotropi (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=139435>; ultimo accesso 01 luglio 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti Internet http://buy-jwh.com/?/EN/buy/order_rcs_4_btm_4_online/ e <http://www.tryptachem.com/index.php/synthetic-cannabinoids/rcs-4-btm-4.html>; http://disco-bulksale.com/product.php?id_product=113 (ultimo accesso, 01 luglio 2013).

Stato legale

In Italia la molecola RCS-4 risulta inclusa nella Tabella I del DPR 309/90 e s.m.i in quanto analogo strutturale derivante dal 3-benzoilindolo.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Estonia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Svezia. Non risulta essere posta sotto controllo nel Regno Unito, Lituania e Belgio.

EMCDDA, EDND, RCS-4. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "PINEAPPLE EXPRESS – 1G +18" e del suo contenuto in cui è stata riscontrata la presenza della molecola RCS-4 (Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici – Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane) (Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).

Fonti e database consultati

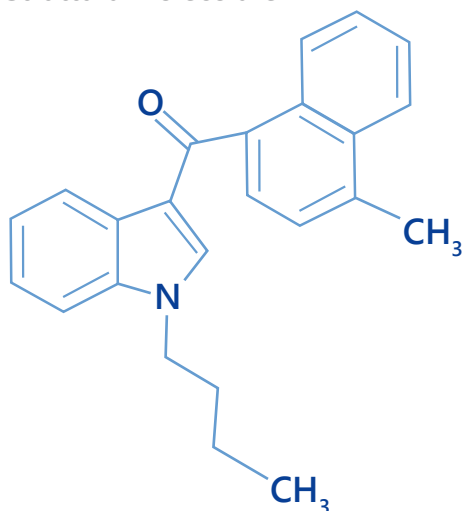
- EMCDDA, EDND database, RCS-4. 2013.
- Pub Med database.
- <http://www.caymanchem.com/msdss/10645m.pdf>; <http://www.caymanchem.com/pdfs/10645.pdf>
- Nakajima J, Takahashi M, Nonaka R, Seto T, Suzuki J, Yoshida M, Kanai C, Hamano T. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [35S]GTPcS binding assays. *Forensic Toxicol.* Published on line 12 May 2011. DOI 10.1007/s11419-011-0114-5.
- Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test. Analysis* (2011).
- Kavanagh P, Grigoryev P, Melnik A, Simonov A. The Identification of the Urinary Metabolites of 3-(4-Methoxybenzoyl)-1-Pentylindole (RCS-4), a Novel Cannabimimetic, by Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* (2012) 36 (5): 303-311. doi: 10.1093/jat/bks032.
- Hutter M, Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J. Mass. Spectrom.* 2012, 47, 54–65.
- Hutter M., Kneisel S., Auwärter V., Neukamm M. A. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B.* 2012. 903: 95–101.
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma
- Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Roma.
- Nakajima J, Takahashi M, Seto T, Kanai C, Suzuki J, Yoshida M, Hamano T. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology.* July 2011, Volume 29, Issue 2, pp 95-110.
- Reid MJ, Derry L, Thomas KV. Analysis of new classes of recreational drugs in sewage: Synthetic cannabinoids and amphetamine-like substances. *Drug Test Anal.* 2013 Mar 4. doi: 10.1002/dta.1461. [Epub ahead of print].
- Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu HF, Huestis MA. Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search. *Anal Chem.* 2013 Apr 2;85(7):3730-8. doi: 10.1021/ac3037365. Epub 2013 Mar 18.
- Denooz R, Vanheugen JC, Frederich M, de Tullio P, Charlier C. Identification and structural elucidation of four cannabimimetic compounds (RCS-4, AM-2201, JWH-203 and JWH-210) in seized products. *J Anal Toxicol.* 2013 Mar;37(2):56-63. doi: 10.1093/jat/bks095. Epub 2013 Jan 20.
- Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2012 Oct 18. doi: 10.1002/dta.1429. [Epub ahead of print].
- Logan BK, Reinhold LE, Xu A, Diamond FX. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States. *J Forensic Sci.* 2012 Sep;57(5):1168-80. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02207.x. Epub 2012 Jul 26.
- Kneisel S, Auwärter V. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry after liquid-liquid extraction. *J Mass Spectrom.* 2012 Jul;47(7):825-35. doi: 10.1002/jms.3020.
- Simolka K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Papke U, Ernst L, Beuerle T. Analysis of synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. *Anal Bioanal Chem.* 2012 Jul;404(1):157-71. doi: 10.1007/s00216-012-6122-4. Epub 2012 Jun 19.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

JWH-073 metil derivato

Nome

JWH-073 metil derivato; (JWH-073 methyl derivative)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₂₄H₂₃NO

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

4-methyl-naphthalen-1-yl-(1-butylindol-3-yl)methanone

Altri nomi

1-Butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indol; (1-Butyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl)naphthalenylmethanone; (1-butyl-1H-indol-3-yl)(4-methylnaphthalen-1-yl)methanone; JWH-073 methyl derivative

Peso molecolare

341.447 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-073 metil derivato:

L'1-butil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo è un analogo del JWH-073 dal quale differisce per la presenza di un sostituito metile in posizione 4 sull'anello naftilico.

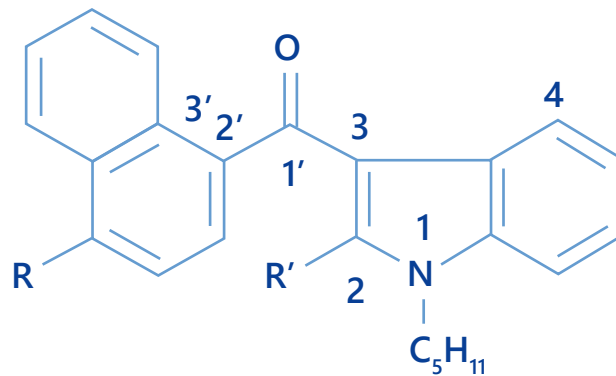
Non è riportato tra gli analoghi descritti dal gruppo di ricerca di John W. Huffman e non ha una sigla JWH ad esso associata.

In letteratura al momento non sono state individuate informazioni sull'attività di questa molecola. Si presume essa possa avere attività cannabimimetica vista la stretta analogia strutturale con il JWH-073.

EMCDDA, EDND database. JWH-073 methyl derivative. 2013.

Farmacologia e Tossicologia

L'1-butil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo, analogo del JWH-073, è a sua volta analogo del JWH-018, ma con catena C_4H_9 al posto della catena C_5H_{11} sull'indolo. Il JWH-018 corrisponde alla struttura riportata, dove $R=H$ ed $R'=H$. L'attività sul recettore CB_1 è pari ad una $K_i=9\pm 5$ nM. L'analogo metilato del JWH-018 ($R=Me$ ed $R'=H$; JWH-122) possiede anch'esso attività sul recettore CB_1 ($K_i=0.69 \pm 0.05$ nM). Si potrebbe supporre che, come l'analogo con il metile sul naftile del JWH-018 possiede ancora attività sul recettore CB_1 , anche il metil derivato del JWH-073 potrebbe avere attività su questo recettore.



Huffman JW et al. (2003) 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking.

Effetti

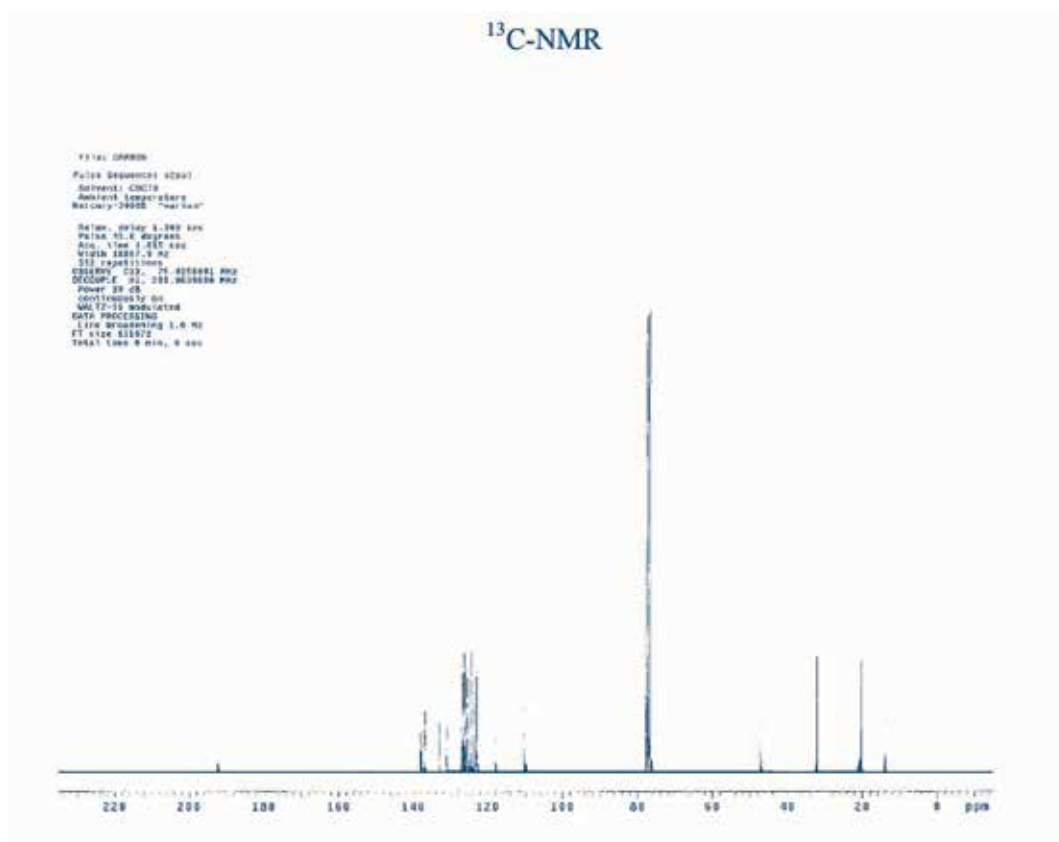
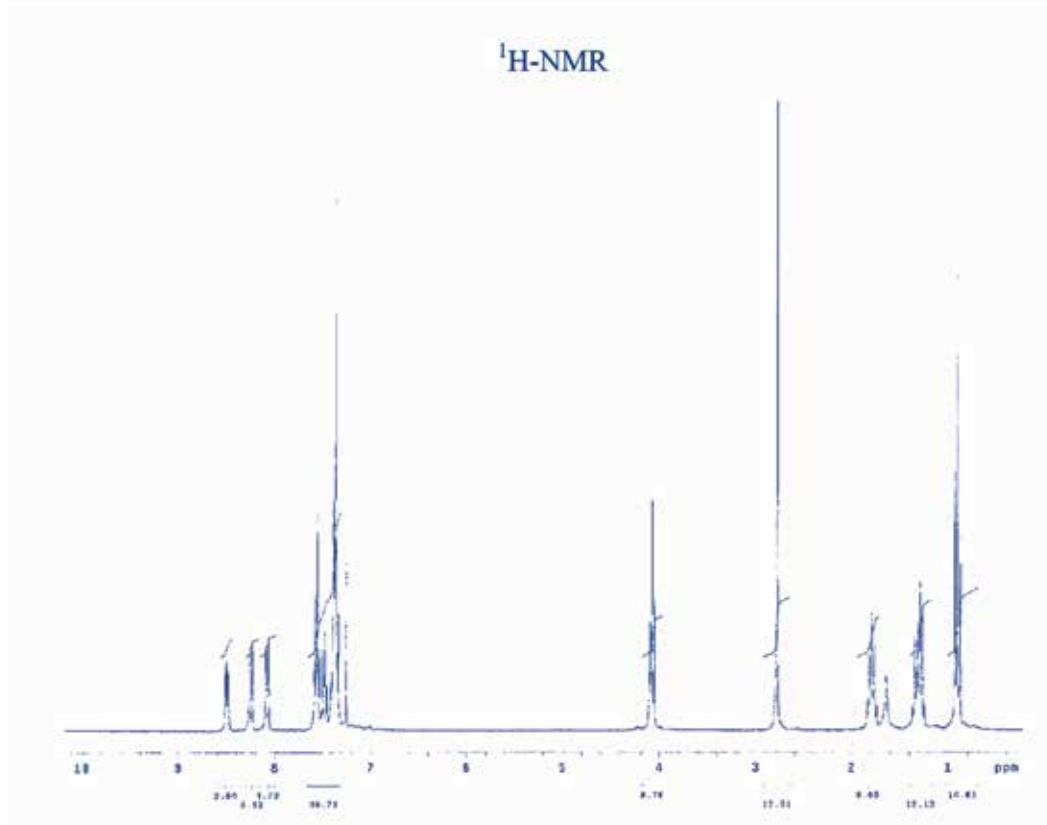
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-073 metil derivato.

Metabolismo

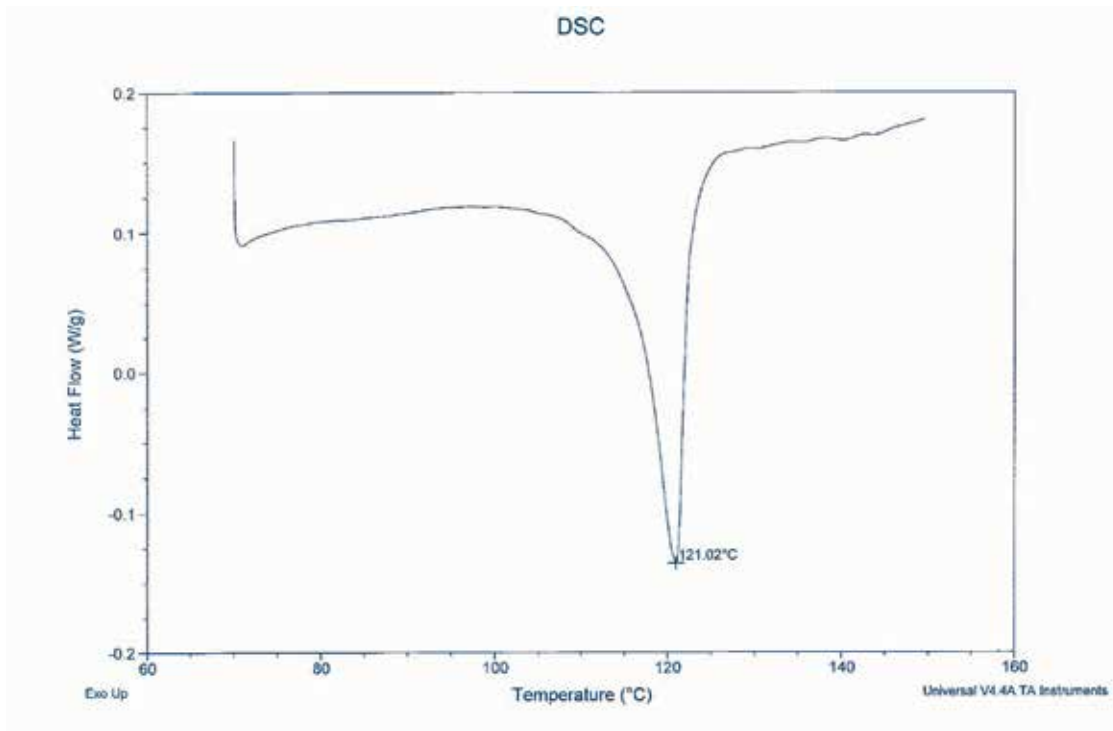
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-073 metil derivato.

Caratterizzazione analitica

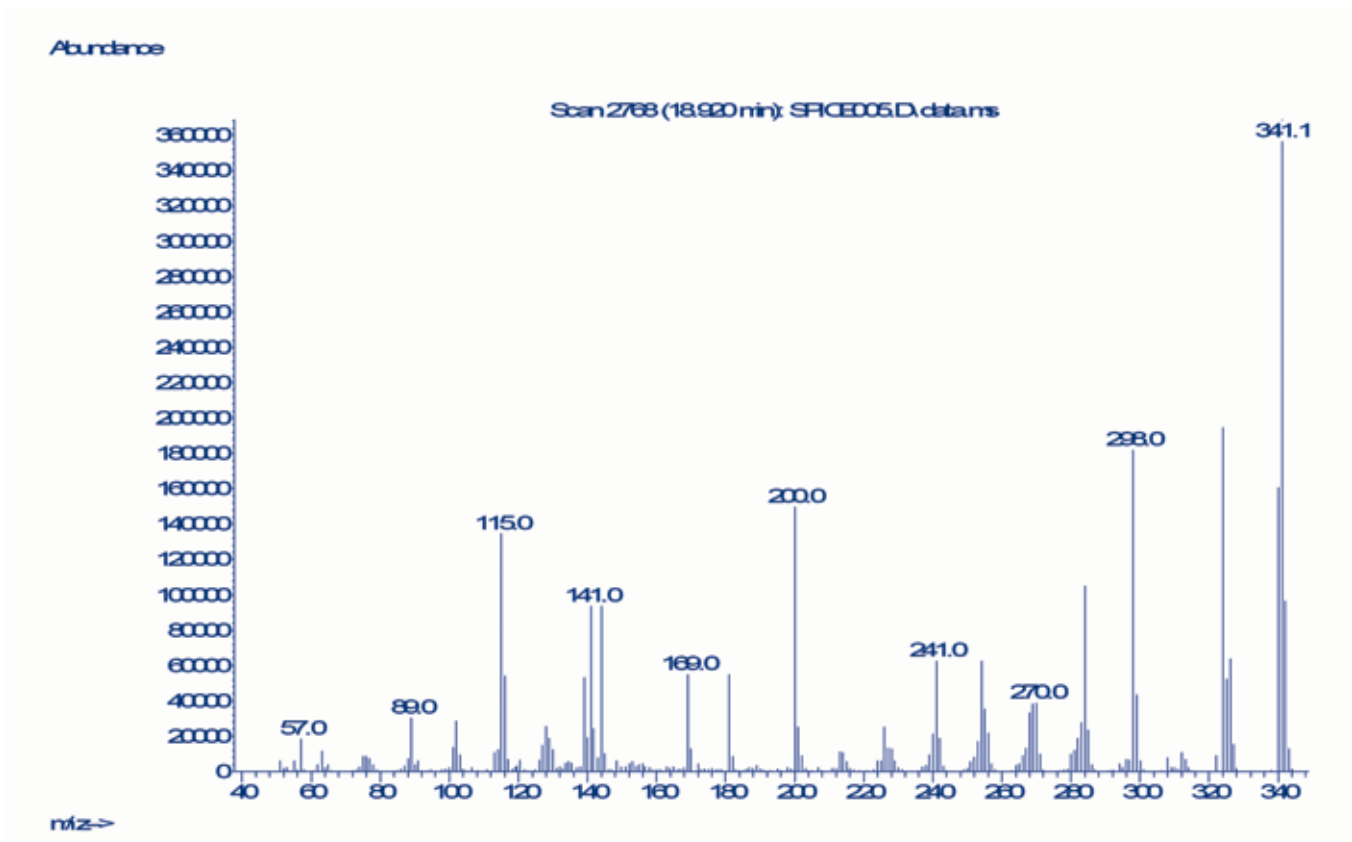
Di seguito si riporta la caratterizzazione analitica (effettuata e resa disponibile al Network del Sistema dal Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano), della molecola 1-butil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo, sintetizzata presso il Dipartimento del Farmaco dell'Università di Milano. Di seguito si riporta lo spettro 1H -NMR, ^{13}C -NMR, DSC (Differential scanning calorimetry) della molecola JWH-073 metil derivato:



Fonte: Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Luglio 2010.

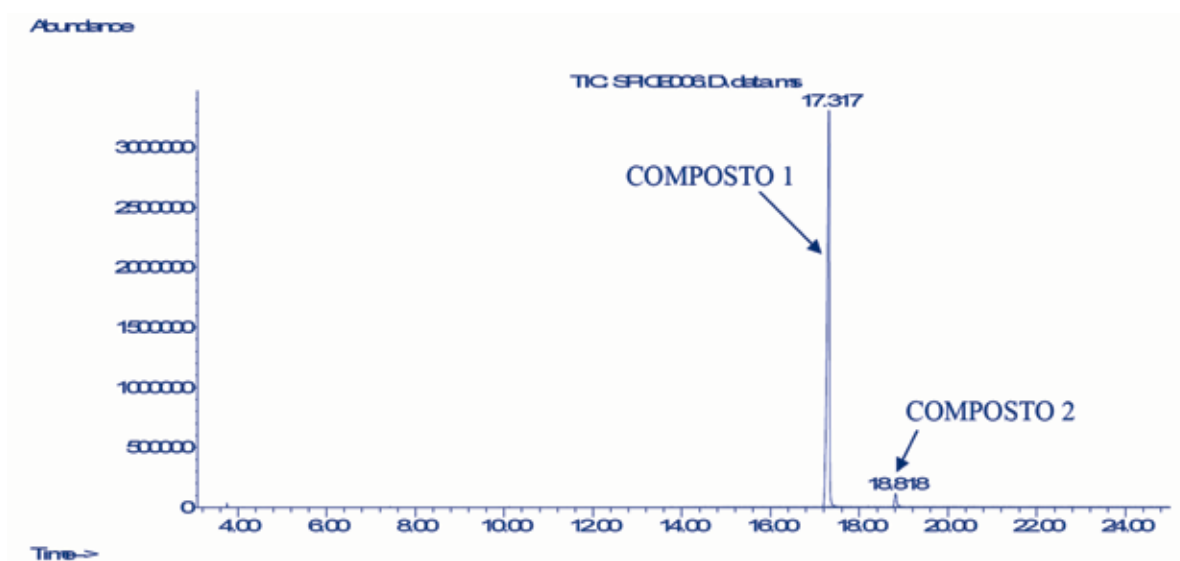


Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola JWH-073 metil derivato:



Fonte: Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Luglio 2010.

Di seguito si riporta inoltre il tracciato cromatografico dell'analisi in GC/MS dell'estratto metanolico ottenuto da un campione di una miscela vegetale denominata "Sencation", venduta in uno Smart-Shop di Milano come profumatore d'ambiente nel Novembre 2009, in cui si è evidenziata la presenza del JWH-073 (COMPOSTO 1) e dell'1-butil-3-(1-(4-metil)naftoil)indolo (COMPOSTO 2):



Fonte: Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Luglio 2010.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola JWH-073 metil derivato.

Stato legale

In Italia la molecola JWH-073 metil derivato risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo del 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Croazia, Finlandia, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Portogallo, Svezia, Turchia, Regno Unito, Russia. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e a Malta.

EMCDDA, EDND database. JWH-073 methyl derivative. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Fronte della bustina contenente la miscela di erbe venduta in uno smart-shop di Milano (Fonte: Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano) (Prot. EWS 116/10 del 26/07/2010).

| Fonti e database consultati

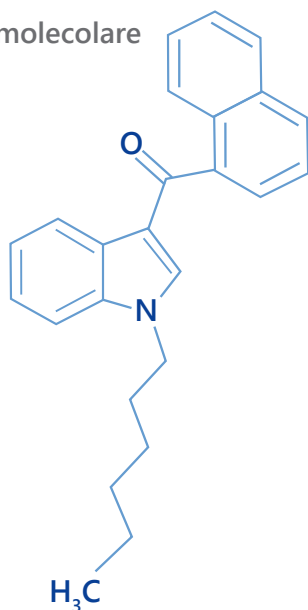
- *EMCDDA, EDND database, JWH-073 methyl derivative, 2013.*
- *Pub Med database.*
- *Huffman JW et al. (2003) 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking.*
- *Laboratorio di Analisi Chimico-Tossicologica, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Luglio 2010.*
- *Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).*

1-esil-3-(1-naftoil)indolo (JWH-019)

Nome

1-esil-3-(1-naftoil)indolo; (1-hexyl-3-(1-naphthoyl)indole; JWH-019)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₂₅H₂₅NO

Numero CAS

209414-08-4

Nome IUPAC

(1-hexyl-1H-indol-3-yl)(1-naphthyl)methanone

Altri nomi

1-hexyl-3-(naphthalen-1-oyl)indole; (1-hexyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenyl-methanone; 1-hexyl-3-(1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

355.472 g/mol

Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-019:

Il JWH-019 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli e rappresenta un omologo C6 alla catena alchilica del JWH-018 e JWH-073 che sono gli analoghi, rispettivamente, C5 e C4.

EMCDDA, EDND database, JWH-019. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-019 risulta solubile a circa 2,5 mg/mL in etanolo, a circa 20 mg/mL in DMF e 30 mg/mL in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che non sono stati studiati gli effetti tossicologici della molecola. Viene inoltre riportato che, in caso di manipolazione, il prodotto può essere irritante per le membrane mucose e il tratto respiratorio superiore, nocivo per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo e che può causare irritazione agli occhi, pelle e sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13633>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13633.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13633m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

JWH-019 è un agonista dei recettori CB1 ($K_i=9.8$ nM) e CB2 ($K_i=5.6$ nM).

a) J.W. Huffman (2009) *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3.

b) Aung et al. (2000) *Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding*. *Drug and Alcohol Dependence* 60, 133-140.

Effetti

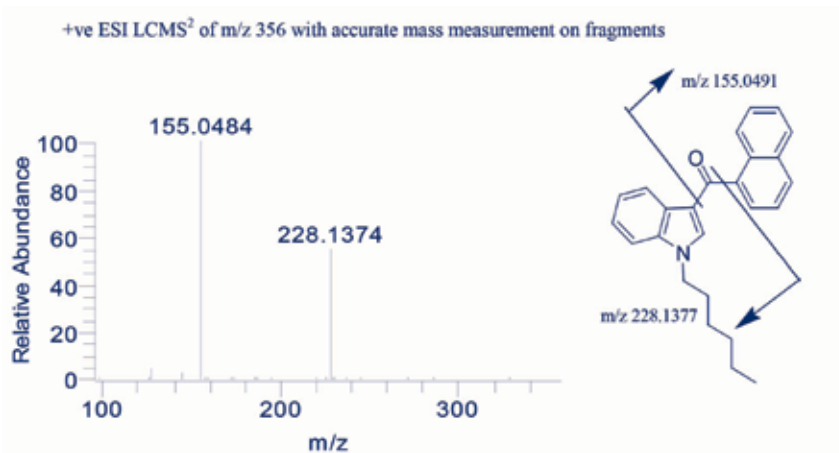
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-019.

Metabolismo

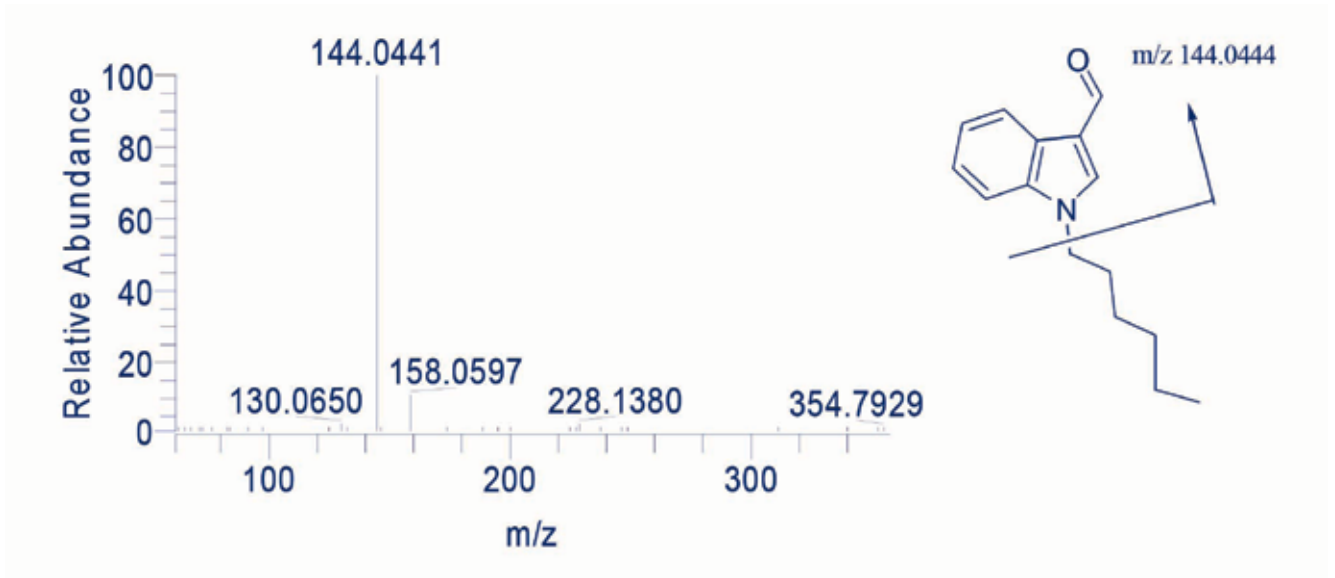
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-019.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano gli spettri LCMSn con massa accurata dei frammenti di un campione di JWH-019 acquistato presso la Cayman Chemicals:

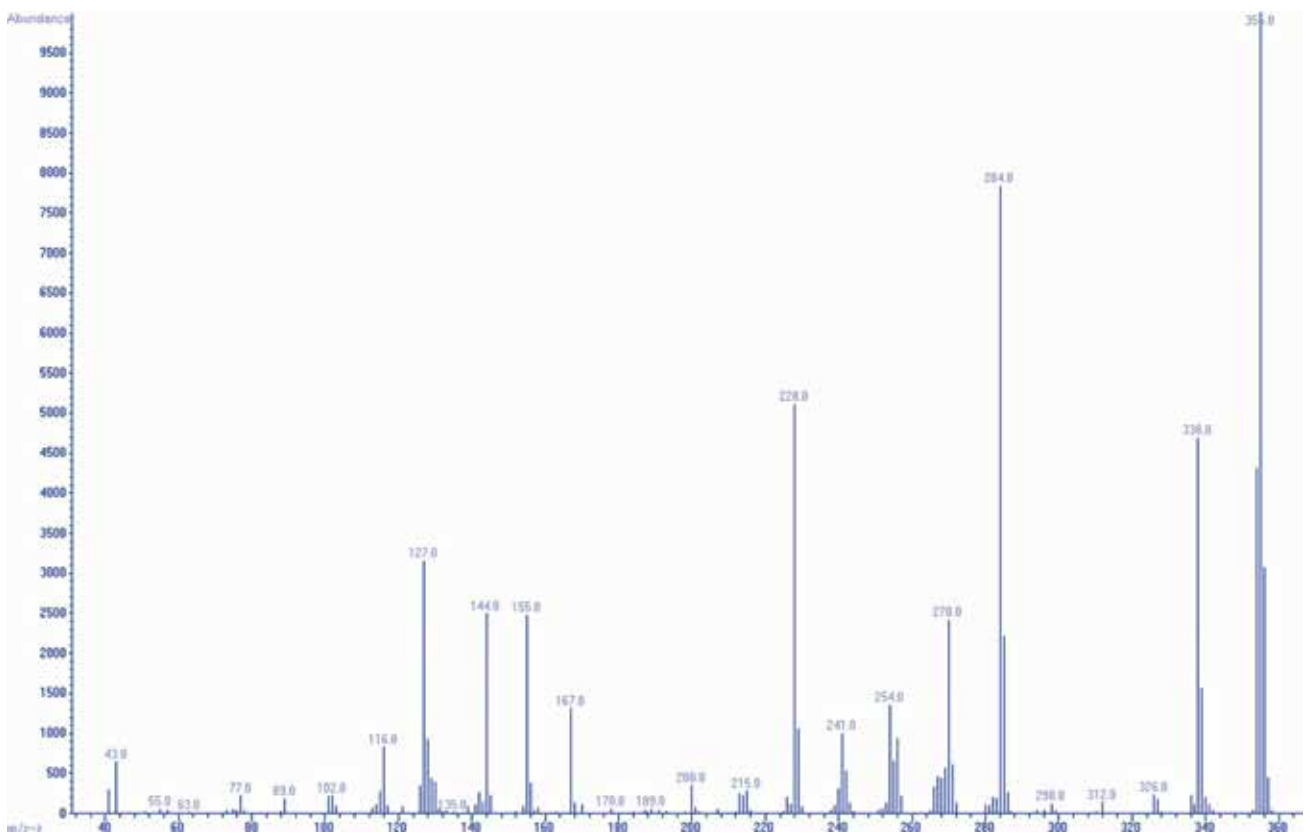


Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science.



Fonte: Simon Hudson. HFL Sport Science.

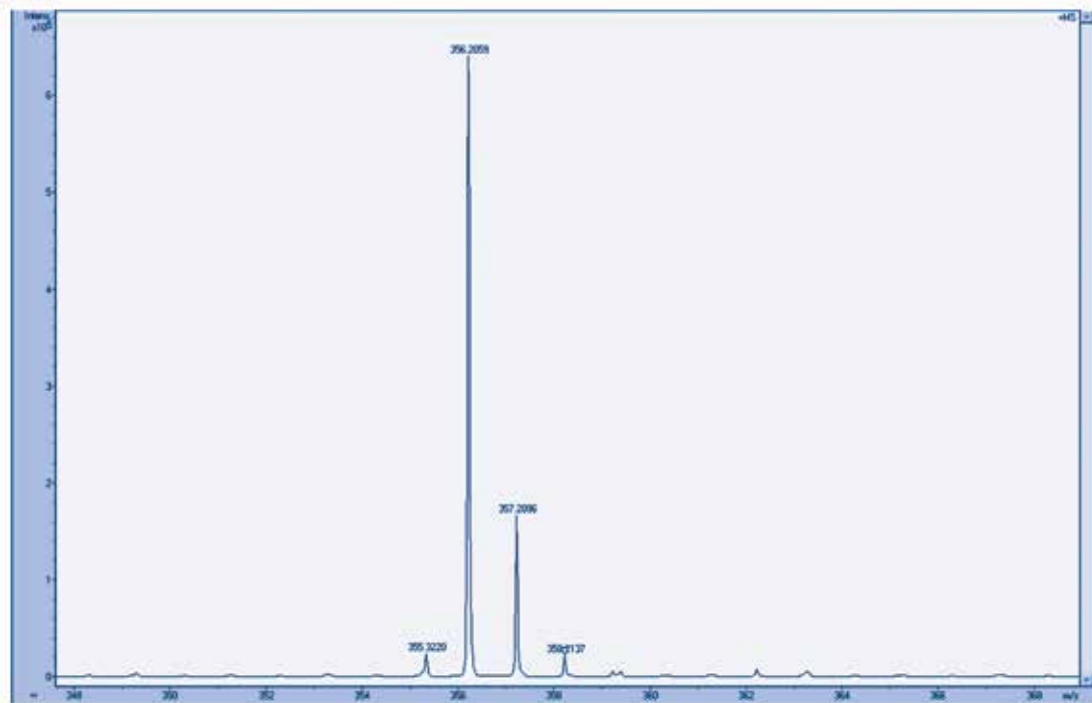
Di seguito si riporta lo spettro di massa prodotto in GC-MS del JWH-019:



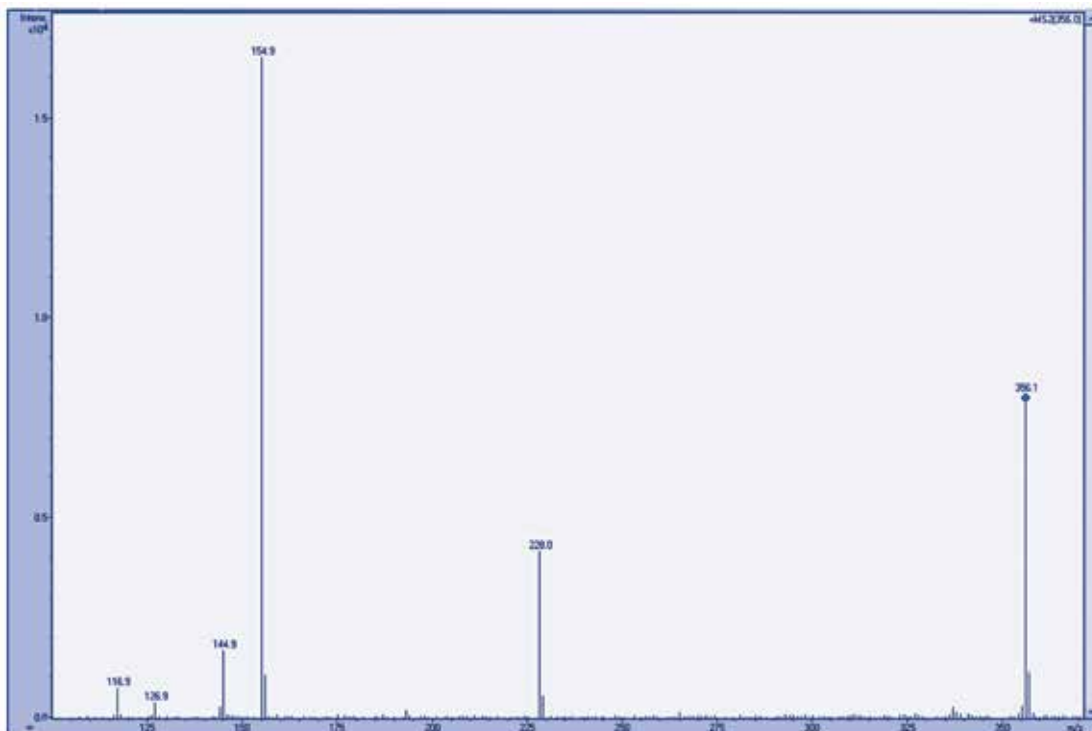
FONTE: Da EMCDDA EDND database. Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg.

L'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Verona, ha identificato il JWH-019 in miscele di erbe denominate "Lucy". Le analisi qualitative sono state effettuate dopo campionamento multiplo su un estratto in metanolo, per infusione diretta ESI-TOF MS, ESI-Ion Trap MS e GC-EI-MS. Di seguito sono riportati gli spettri di massa TOF MS e ESI-Ion Trap MS2 ottenuti per il JWH-019:

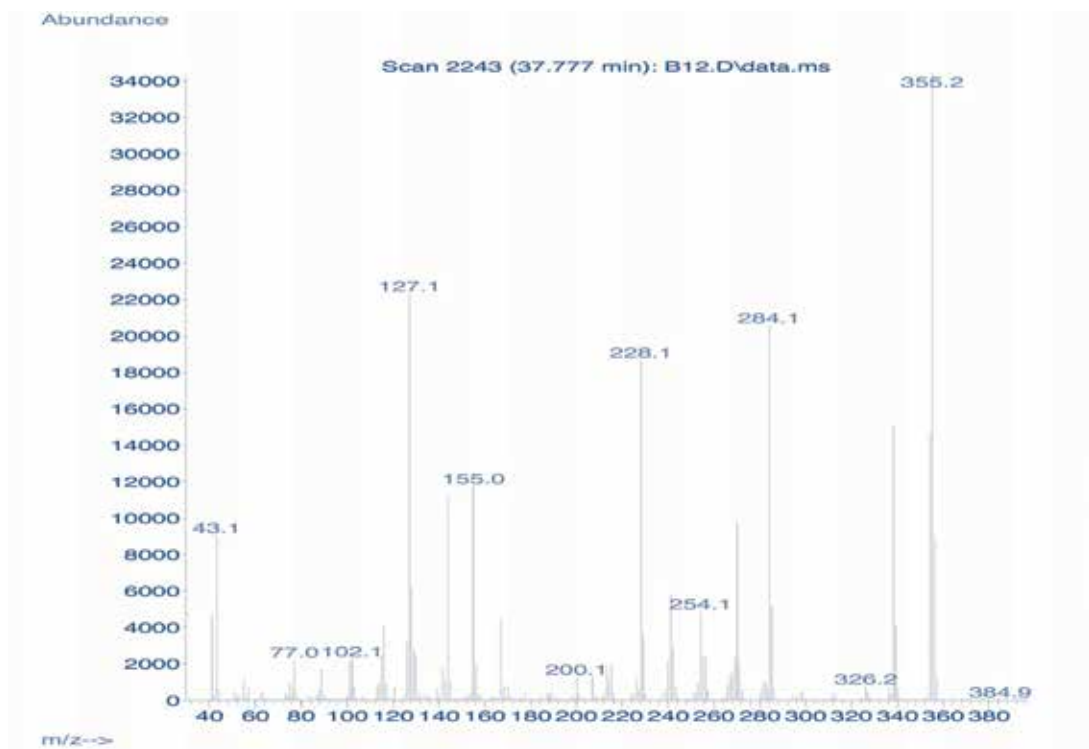
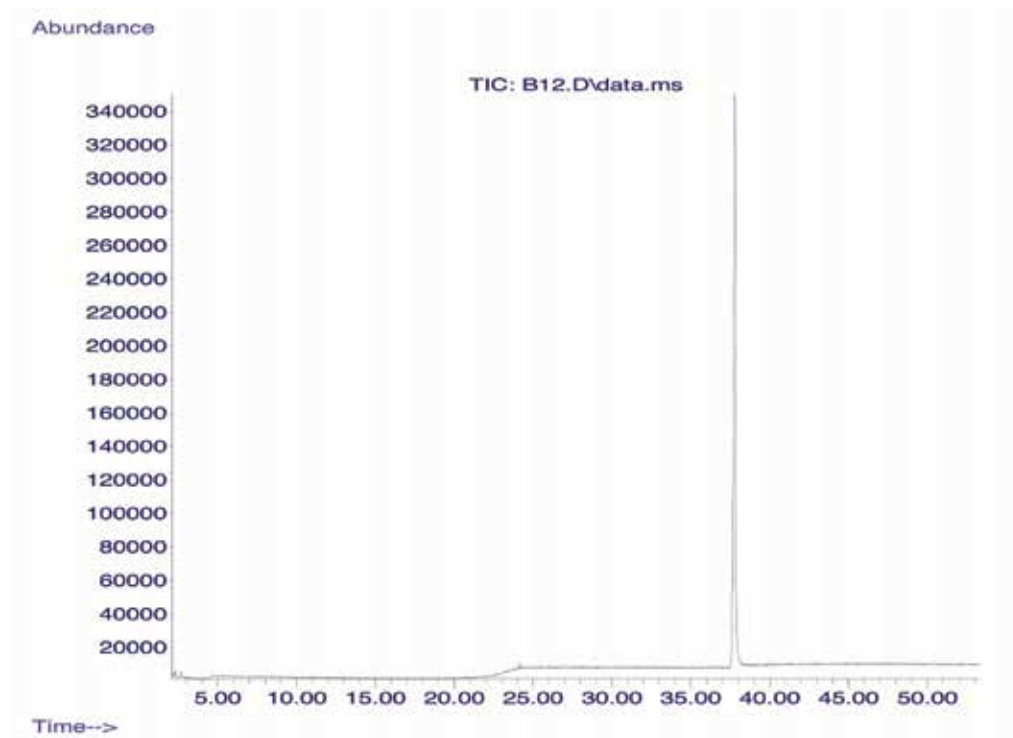
TOF MS:



MS2:



Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa prodotto in GC-MS del JWH-019:



Descritto lo sviluppo di un metodo MALDI-TOF-MS utilizzato per l'analisi qualitativa diretta e rapida di miscele di erbe contenenti cannabinoidi sintetici. Il metodo descritto è stato applicato con successo per l'analisi di 31 miscele di erbe, precedentemente analizzate con GC-MS. Tra i campioni analizzati, 21 contenevano cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-250, JWH-210, JWH-019, e AM-694).

Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.

Diversi altri articoli riportano l'identificazione di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-019, in miscele di erbe attraverso tecniche analitiche e in diverse matrici. Di seguito si riportano alcuni riferimenti bibliografici di articoli pubblicati.

- a) Gregori A, et al., Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products, *Science and Justice* (2012);
- b) Ibáñez M, Bijlsma L, van Nuijs AL, Sancho JV, Haro G, Covaci A, Hernández F. Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends. *J Mass Spectrom*. 2013 Jun;48(6):685-94. doi: 10.1002/jms.3217;
- c) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med*. 2013 May 1. [Epub ahead of print];
- d) Arntson A, Ofsa B, Lancaster D, Simon JR, McMullin M, Logan B. Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens. *J Anal Toxicol*. 2013 Jun;37(5):284-90. doi: 10.1093/jat/bkt024. Epub 2013 Apr 26;
- e) Choi H, Heo S, Choe S, Yang W, Park Y, Kim E, Chung H, Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2013 May;405(12):3937-44. doi: 10.1007/s00216-012-6560-z. Epub 2012 Dec 5;
- f) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A*. 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs Forum un utente descrive gli effetti correlati all'assunzione di 12 mg di JWH-019 per via inalatoria (fumata), quali pesantezza, ebbrezza, effetti psichedelici per una durata pari a 3 ore. Tra gli effetti collaterali riportati ci sono aumento di energia, sostanza estremamente psicotropa, variazione della percezione (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=95662>, ultimo accesso 22 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.weiku.com/Other-Chemicals/buy-JWH-019.html> (ultimo accesso 22 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-019 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Bulgaria, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Federazione russa. Non risulta essere posta sotto controllo a Malta e in Belgio.

EMCDDA, EDND database, JWH-019. 2013.

Immagine dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "Lucy" contenente un trinciato d'erbe in cui è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-019 (Fonte: Dipartimento di Salute Pubblica e Medicina di Comunità, Unità di Scienze Forensi, Università di Verona).

Fonti e database consultati

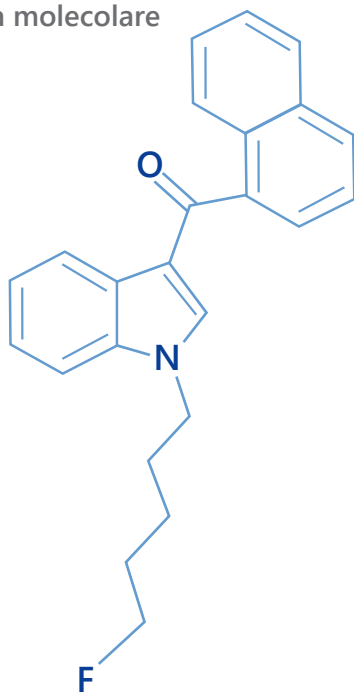
- EMCDDA, EDND database, JWH-019. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13633>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/13633.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/13633m.pdf>
- J.W. Huffman (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3.
- Aung et al. (2000) Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60, 133–140.
- EMCDDA EDND database. Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg.
- Simon Hudson. HFL Sport Science.
- Istituto di Medicina Legale, Università di Verona.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.
- Gottardo R., Chiarini A., Dal Prà I., Seri C., Rimondo C., Serpelloni G., Armato U., Tagliaro F. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012. 47: 141-146.
- a) Gregori A, et al., Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products, *Science and Justice* (2012); b) Ibáñez M, Bijlsma L, van Nuijs AL, Sancho JV, Haro G, Covaci A, Hernández F. Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends. *J Mass Spectrom*. 2013 Jun;48(6):685-94. doi: 10.1002/jms.3217; c) Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med*. 2013 May 1. [Epub ahead of print]; d) Arntson A, Ofsa B, Lancaster D, Simon JR, McMullin M, Logan B. Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens. *J Anal Toxicol*. 2013 Jun;37(5):284-90. doi: 10.1093/jat/bkt024. Epub 2013 Apr 26; e) Choi H, Heo S, Choe S, Yang W, Park Y, Kim E, Chung H, Lee J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal Bioanal Chem*. 2013 May;405(12):3937-44. doi: 10.1007/s00216-012-6560-z. Epub 2012 Dec 5; f) Strano-Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Romolo FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, "spice" and stimulants in oral fluid. *J Chromatogr A*. 2012 Oct 5;1258:37-42. doi: 10.1016/j.chroma.2012.07.098. Epub 2012 Aug 13.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

AM-2201

Nome

AM-2201

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{22}FNO$

Numero CAS

335161-24-5

Nome IUPAC

[1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](naphthalen-1-yl)methanone

Altri nomi

AM-2201

Peso molecolare

359.436 g/mol

Aspetto

Polvere giallina

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola AM-2201:

L'AM-2201 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli, la stessa del JWH-018, dal quale differisce per la presenza di un atomo di fluoro sulla catena alchilica C5.

EMCDDA, EDND database, AM-2201. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AM-2201 risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo e a circa 20 mg/mL in DMF e in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10707/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10707.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10707m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

L'AM-2201 è un cannabinoide sintetico con attività agonista sui recettori CB1 e CB2 pari, rispettivamente a $K_i = 1.0nM$ per il CB1 e $K_i = 2.6nM$ per il CB2.

Makriyannis and Deng. Cannabimimetic indole derivatives. United States patent N°: US 6,900,236 B1, 31 May 2005.

In un saggio di binding funzionale su membrane corticali cerebrali di ratto ([³⁵S]GTPcS), la molecola AM-2201 ha mostrato EC₅₀ pari a $2.55 \times 10^{-8}M$ (Emax 119%).

Nakajima, J., Takahashi, M., Nonaka, R., Takako Seto, T., Suzuki, J., Yoshida, M., Kanai, C. and Hamano, T. 2011. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [³⁵S]GTPγS binding assays. Forensic Toxicology. 29(2)132-141.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo, vengono riportate alcune informazioni relative alle vie di assunzione, al dosaggio e ai rischi correlati alla molecola AM-2201. Questa viene comunemente fumata o assunta come soluzione orale. Gli utenti classificano AM-2201 come estremamente potente, una dose di 250 microgrammi viene considerata leggera; 500-1000 microgrammi moderata. Un dosaggio di 1-2mg o dosi superiori a 3 mg possono causare allucinazioni e ansia estrema. Gli utenti considerano i suoi effetti di breve durata, descrivendo la necessità di una dose successiva.

EMCDDA, EDND database, AM-2201. 2013.

| Effetti

Descritto un caso clinico correlato all'assunzione di AM-2201. Il paziente (20 anni) era stato trasportato al pronto soccorso a seguito di convulsioni dopo aver fumato un prodotto denominato "Black Mamba". La sua storia clinica includeva: diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica (DKA), deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e depressione. La mattina prima del ricovero, aveva fatto uso di "Black Mamba". All'arrivo in pronto soccorso si presentava leggermente assonnato con un GCS (Glasgow Coma Score) di 14, pressione sanguigna di 152/63 mmHg, frequenza cardiaca di 93 bpm. Lo screening tossicologico effettuato su campioni di urina ha rilevato presenza di metaboliti del cannabinoide sintetico AM-2201.

McQuade D., Hudson S., Dargan P. I., Wood D. M. First European case of convulsions related to analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201. Eur J Clin Pharmacol. 2012. DOI 10.1007/s00228-012-1379-2.

Descritto il caso clinico relativo ad un caso di convulsioni correlato all'assunzione di cannabinoidi sintetici. Il paziente (19 anni) dopo aver assunto un prodotto denominato "Happy Tiger Incense" attraverso il fumo, ha manifestando convulsioni (1-2 minuti). Il prodotto era etichettato come "JWH-018 free" e "non destinato al consumo umano". All'arrivo dei paramedici, il paziente si trovava in uno stato confusionale. Durante il trasporto al Pronto Soccorso (PS), il paziente ha vomitato, manifestando un secondo episodio convulsivo. In

pronto soccorso, il paziente si presentava leggermente sedato e confuso e i seguenti parametri vitali: 84 bpm; temperatura 36,4°C, pressione arteriosa 177/82 mmHg. Lo screening tossicologico effettuato su un campione di prodotto ha rilevato la presenza di 4 cannabinoidi sintetici: JWH-018, JWH-081, JWH-250, e AM-2201.

Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. Journal of Medical Toxicology. 2012. 8: 62–64.

Descritto il caso di un soggetto (uomo, 30 anni) il quale, all'ingresso in ospedale riferiva dolori addominali, nausea e vomito. Lo stesso ha fornito campioni di miscela di erbe che assumeva abitualmente, riferendo che durante i 2 mesi antecedenti al ricovero, aveva fatto uso abituale del prodotto denominato "Scooby Snacks". Nei campioni analizzati mediante GC-MS e LC-MS, sono stati riscontrati i seguenti cannabinoidi sintetici: JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201, e AM-694. Gli autori dello studio concludono che l'uso frequente e abituale di cannabinoidi sintetici sarebbe correlabile a iperemesi.

Hopkins C. Y., Gilchrist B. L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids, The Journal of Emergency Medicine. 2013. pp. 1–3,

Descritto un caso di decesso correlato all'assunzione di AM-2201, con identificazione della molecola e suoi metaboliti in campioni di sangue post-mortem.

Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure. J Forensic Sci. 2013 Jul 3. doi: 10.1111/1556-4029.12216. [Epub ahead of print]

Metabolismo

Il processo metabolico della molecola AM-2201 presenta alcune differenze rispetto a quello della molecola JWH-018. Per la AM-2201 il processo di N-dealchilazione porta alla formazione di un fluoropentano, piuttosto che di un pentano. Questo metabolita potrebbe funzionare come agente alchilante o venire ulteriormente metabolizzato in acido fluoroacetico.

Pattison F.L.M., Howell W.C., McNamara A.J., Schneider J.C., Walker J.F. Toxic Fluorine Compounds. III.1 ω-Fluoroalcohols. J. Org. Chem. 1956. 21: 739–747.

La sottoclasse dei cannabinoidi sintetici degli amminoalchilindoli presentano un vasto e complesso metabolismo, in vivo, e la loro affinità strutturale rende difficile l'attribuzione dei diversi pattern metabolici delle sostanze consumate e riscontrate nei campioni di urina anche a causa della formazioni di artefatti per esposizione ad alta temperatura quando assunti attraverso il fumo. Metaboliti tipici per JWH-018 sarebbero stati rilevati in campioni di urina anche dopo il consumo di AM-2201. Uno studio ha valutato quali metaboliti si formano dopo assunzione del JWH-018 e se si formano degli artefatti metabolici del JWH-018 dopo il consumo di AM-2201, nell'uomo. Dopo assunzione orale di 5 mg di AM-2201 puro è stato osservato che nelle urine è possibile rilevare la presenza di metaboliti tipici del JWH-018 e JWH-073 nell'uomo, ad eccezione del metabolita N-(4-idrossipentil)derivato del JWH-018, rendendolo un possibile marcatore per distinguere tra il consumo di prodotti contenenti AM-2201 o JWH-018.

Hutter M., Moosmann B., Kneisel S., Auwärter V. Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism, J. Mass Spectrom. 2013. 48: 885–894.

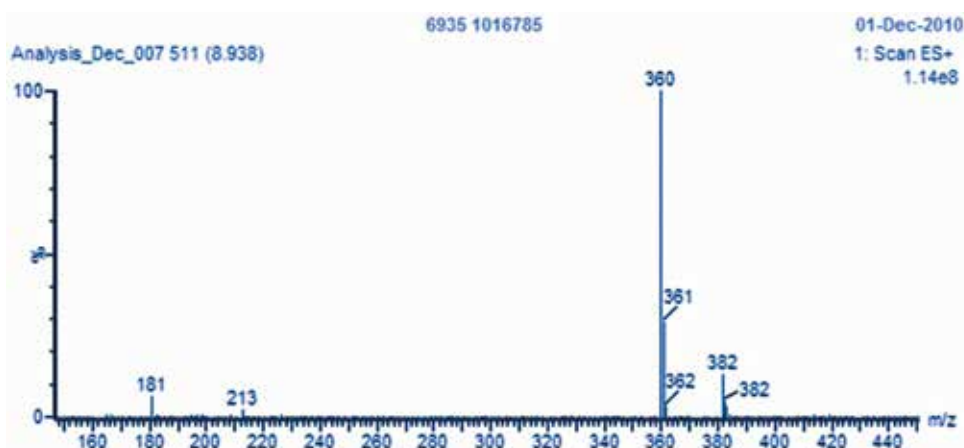
Il metabolismo dell'AM-2201 va incontro ad ossidazione diretta e a dealogenazione ossidativa.

Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure. J Forensic Sci. 2013 Jul 3. doi: 10.1111/1556-4029.12216. [Epub ahead of print]

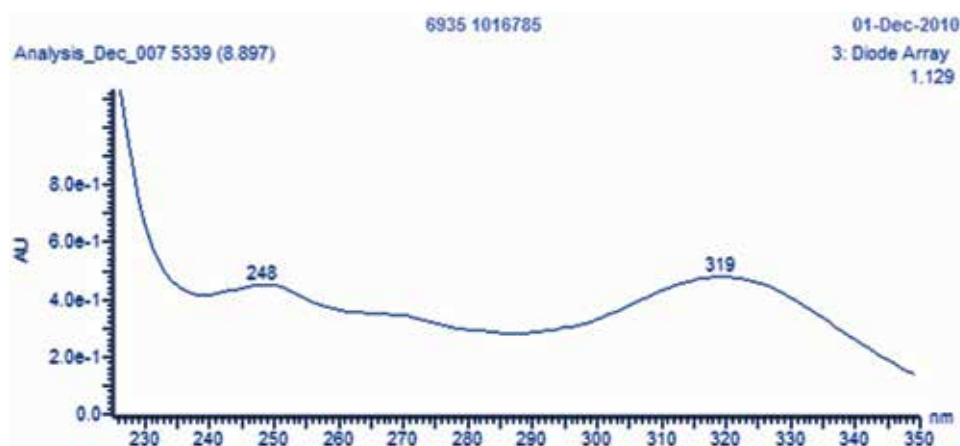
Caratterizzazione analitica

L'AM-2201 è stato segnalato dal Punto Focale Lettone, identificato come presente in una polvere giallina proveniente da sequestri. Di seguito si riportano i dati analitici che ne hanno permesso l'identificazione, prodotti dall'Istituto di Sintesi Organica Lettone.

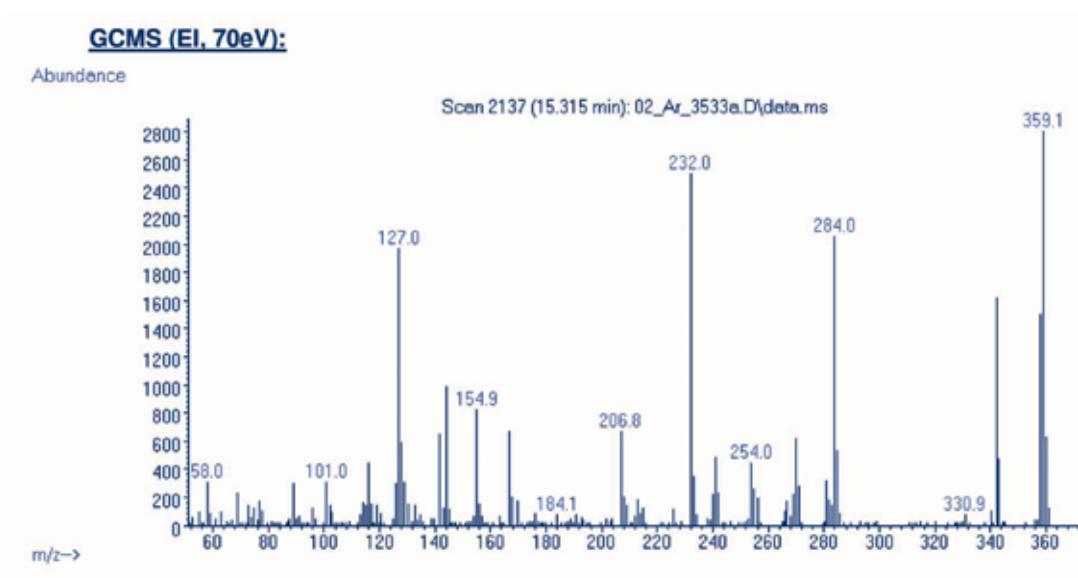
Di seguito si riporta lo spettro di massa dell'AM-2201:



Di seguito si riporta lo spettro UV dell'AM-2201:



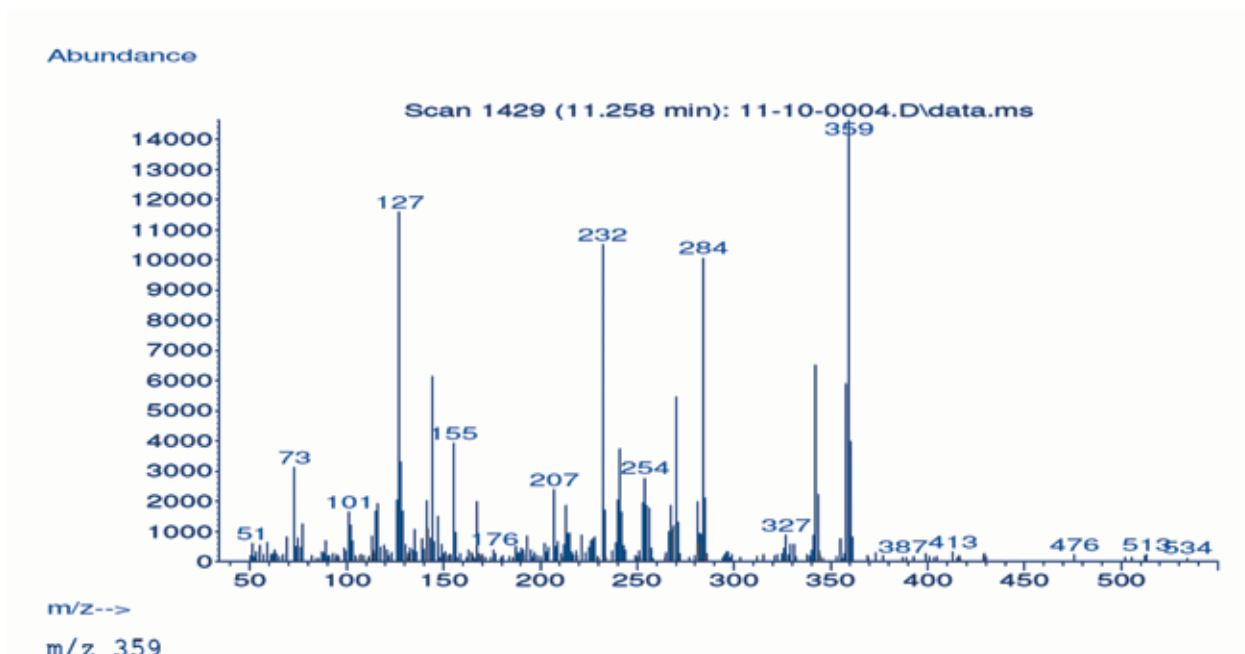
Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in GCMS dell'AM-2201:



Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis, attraverso il Punto Focale Lettone.

Le analisi chimico-tossicologiche effettuate su un campione di miscela di erbe denominato "Bonzai Summer Boost" dall'Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, con tecnica LC-ESI-QTOF MS, hanno rilevato la presenza dello ione $[M+H]^+ = 360.1752$ m/z, identificato come una struttura con formula bruta $C_{24}H_{23}FNO$ e pattern di frammentazione corrispondenti alla molecola AM-2201.

Di seguito viene riportato lo spettro di massa con picco base a m/z 359, acquisito in GC-EI-MS.



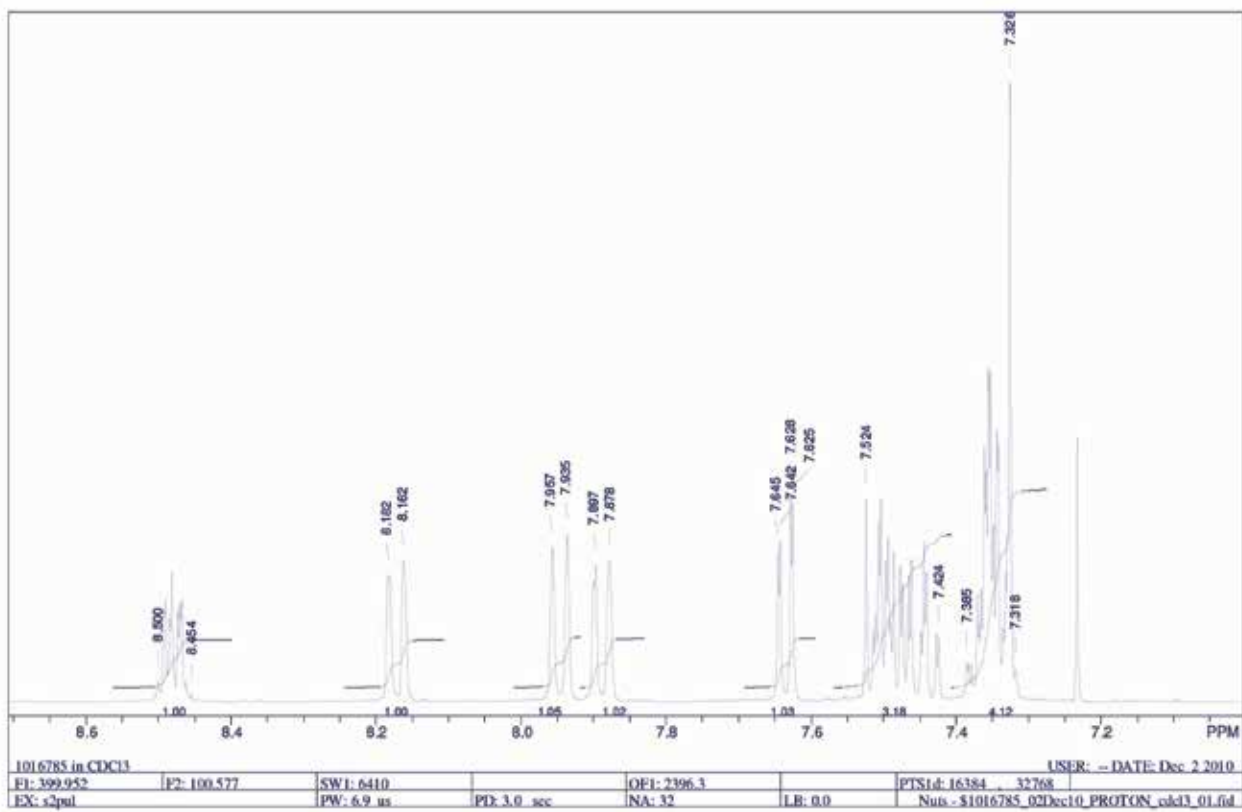
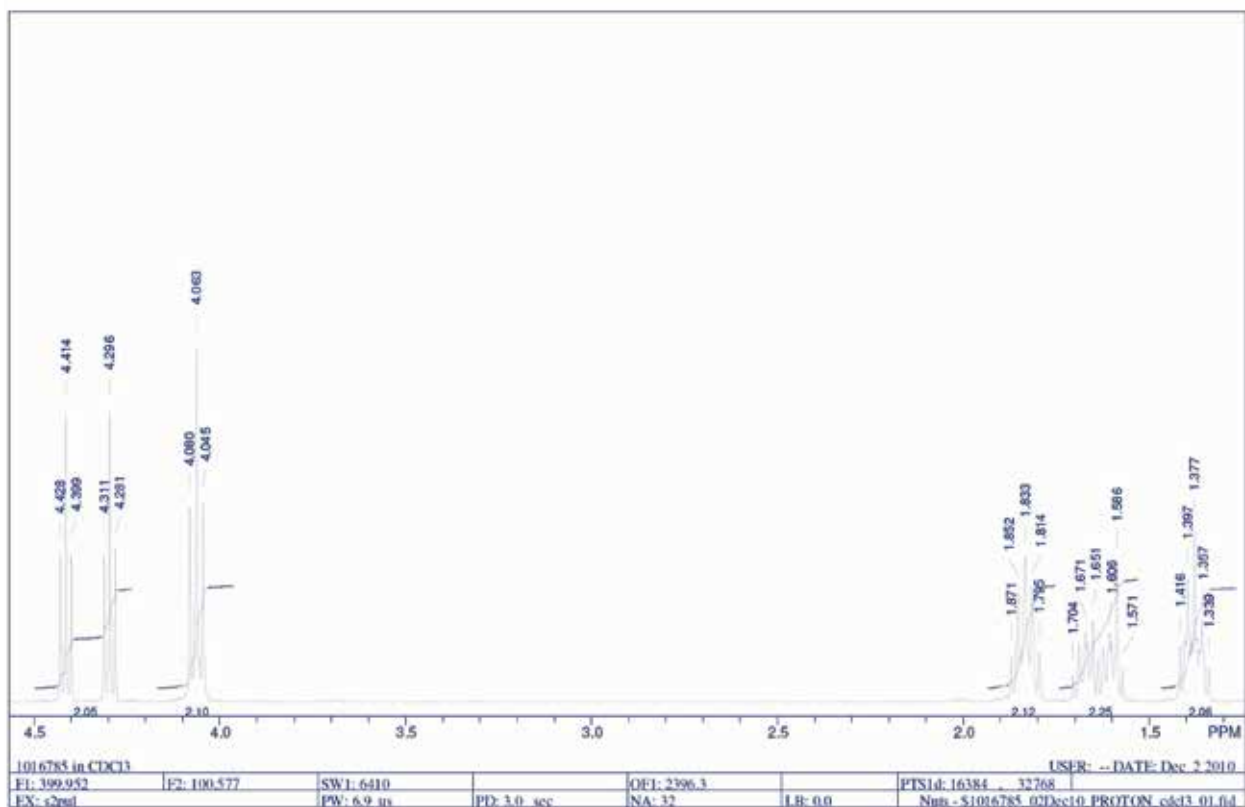
Fonte: Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Di seguito si riportano le assegnazioni dei segnali 1H -NMR (400MHz) dell'AM-2201:

400MHz 1H -NMR, $CDCl_3$, δ , ppm: 1.33-1.41 (m, 2H, F-C-C-CH₂), 1.56-1.69 (m, 2H, F-C-CH₂), 1.83 (m, 2H, N-C-CH₂), 4.06 (t, J=7.2Hz, 2H, N-CH₂), 4.35 (dt, J₁=47.2Hz, J₂=6.0Hz, 2H, FCH₂), 7.30-7.39 (m, 4H, arom.), 7.42-7.52 (m, 3H, arom.), 7.62-7.64 (m, 1H, arom.) 7.87-7.90 (m, 1H, arom.), 7.93-7.96 (m, 1H, arom.), 8.16-8.18 (m, 1H, arom.), 8.45-8.50 (m, 1H, arom.).

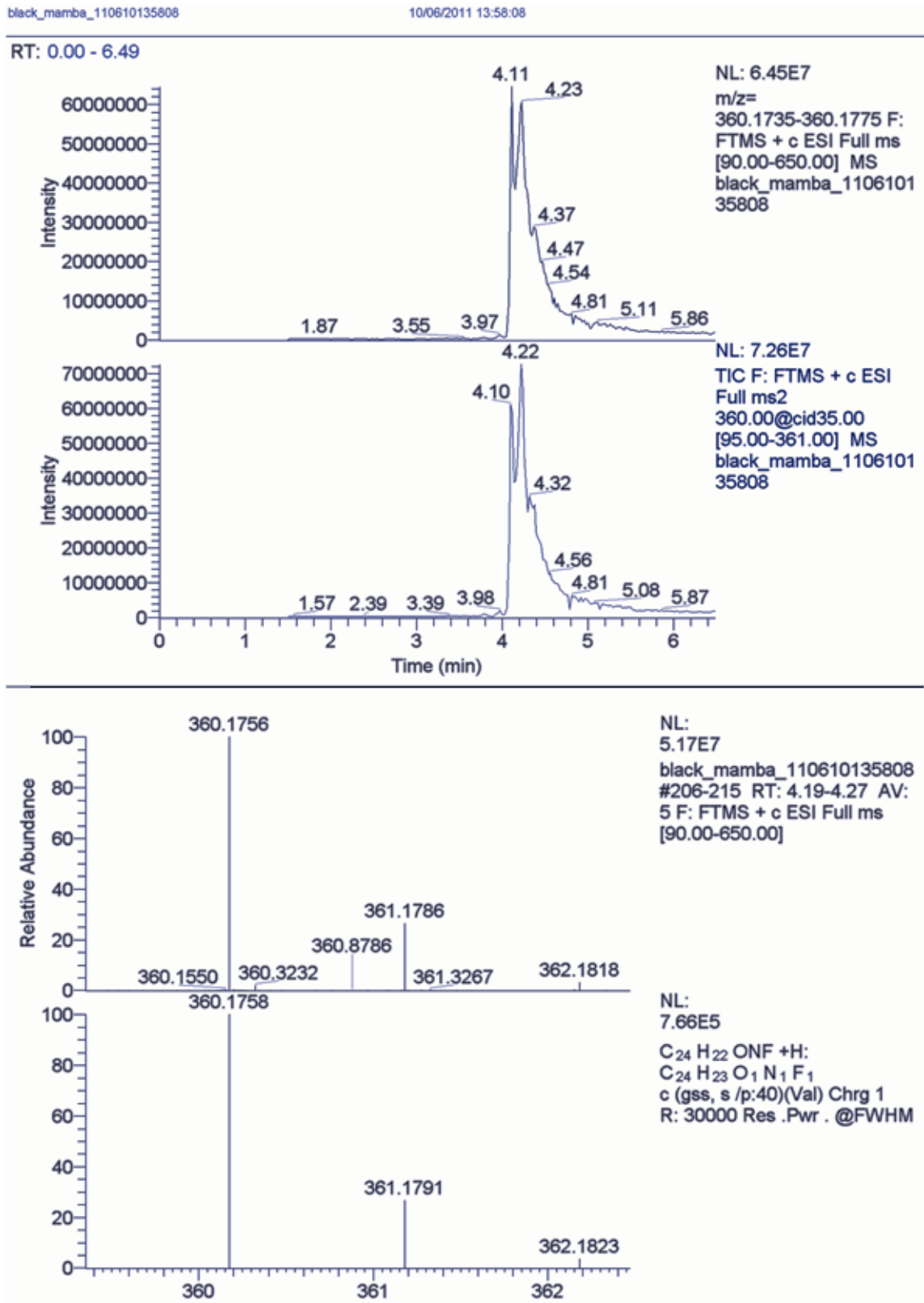
Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis, attraverso il Punto Focale Lettone.

Di seguito si riporta lo spettro $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) in CDCl_3 dell'AM-2201:



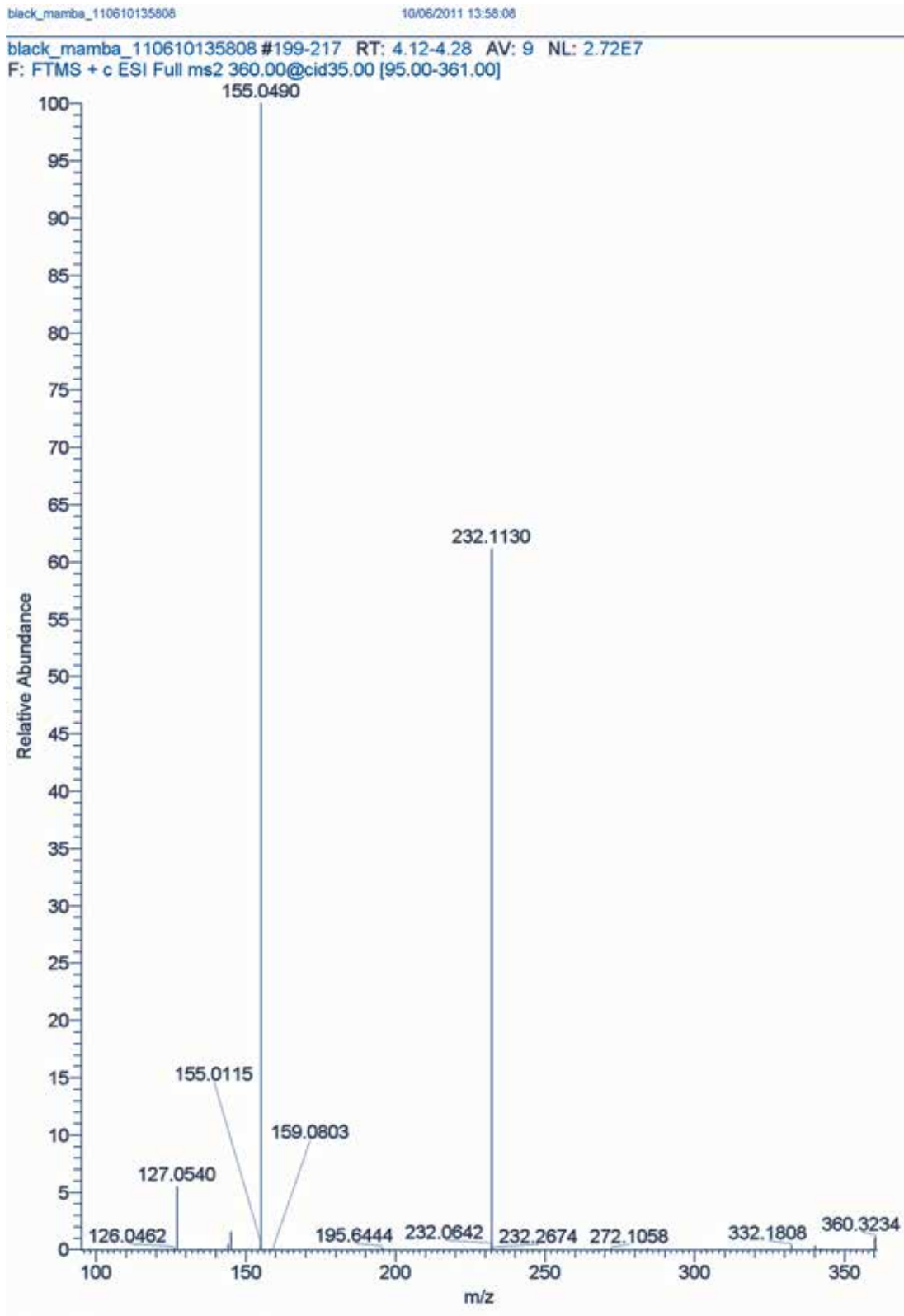
Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis, attraverso il Punto Focale Lettone.

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in LCMS da HFL Sport Science (UK) per l'AM-2201 riscontrato in un prodotto denominato 'Black Mamba'.



Fonte: HFL Sport Science, UK.

Di seguito si riporta lo spettro di massa MS² di AM-2201.



Fonte: HFL Sport Science, UK.

La caratterizzazione della molecola AM-2201 in prodotti acquistati attraverso internet è descritta in un articolo di letteratura.

Nakajima, J., Takahashi, M., Nonaka, R., Takako Seto, T., Suzuki, J., Yoshida, M., Kanai, C. and Hamano, T. 2011. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [35S]GTPγS binding assays. Forensic Toxicology. 29(2)132-141.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportati alcuni effetti correlati all'assunzione di AM-2201 quali euforia, high corporeo, relax, effetti psichedelici indicando invece tra gli effetti collaterali, fotosensibilità, fame e xerostomia. Tra gli effetti "comedown" vengono elencati: letargia e mal di testa. I sintomi da astinenza sono stati descritti come sgradevoli (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=172322>, <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=AM-2201>, ultimo accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.sensearomatics.net/am2201buds/> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola AM-2201 risulta inclusa nella Tabella I del DPR 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Svezia e Giappone. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, AM-2201. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "Bonzaï summer boost" e del suo contenuto in cui è stata riscontrata la presenza della molecola AM-2201 (Fonte: Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona) (Prot. EWS 211/12 dello 03/02/2012).

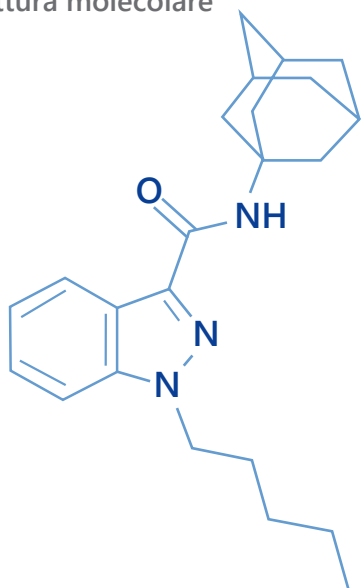
Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, AM-2201. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10707/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10707.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10707m.pdf>
- Makriyannis and Deng. Cannabimimetic indole derivatives. United States patent N°: US 6,900,236 B1, 31 May 2005.
- Nakajima, J., Takahashi, M., Nonaka, R., Takako Seto, T., Suzuki, J., Yoshida, M., Kanai, C. and Hamano, T. 2011. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [35S]GTPγS binding assays. *Forensic Toxicology*. 29(2)132-141.
- Hopkins C. Y., Gilchrist B. L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids, *The Journal of Emergency Medicine*. 2013. pp. 1–3.
- McQuade D., Hudson S., Dargan P. I., Wood D. M. First European case of convulsions related to analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012. DOI 10.1007/s00228-012-1379-2
- Schneir A. B., Baumbacher T. Convulsions Associated with the Use of a Synthetic Cannabinoid Product. *Journal of Medical Toxicology*. 2012. 8: 62–64.
- Pattison F.L.M., Howell W.C., McNamara A.J., Schneider J.C., Walker J.F. Toxic Fluorine Compounds. III.1 ω-Fluoroalcohols. *J. Org. Chem*. 1956. 21: 739–747.
- Hutter M., Moosmann B., Kneisel S., Auwärter V. Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism, *J. Mass Spectrom*. 2013. 48: 885–894.
- Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, Kokes C, Moran JH. K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure. *J Forensic Sci*. 2013 Jul 3. doi: 10.1111/1556-4029.12216. [Epub ahead of print]
- Latvian Institute of Organic Synthesis, attraverso il Punto Focale Lettone.
- Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
- HFL Sport Science, UK
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

Apinaca (AKB48)

Nome
APINACA

Struttura molecolare



Formula di struttura
 $C_{23}H_{31}N_3O$

Numero CAS
1345973-53-6

Nome IUPAC
N-(adamantan-1-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide

Altri nomi
AKB48; N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide; N-(1-Adamantyl)-1-pentylindazole-3-carboxamide; 1-pentyl-N-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide; AKB-48

Peso molecolare
365.510 g/mol

Aspetto
Identificato in trinciato di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola APINACA:

La molecola APINACA (AKB48) è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia degli indazoli e possiede un gruppo ammidico legato ad un sostituente alchilico di tipo adamantile.

EMCDDA, EDND database, Apinaca. 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, Apinaca risulta solubile a circa 30 mg/mL in etanolo e in DMF, e 5 mg/mL in DMSO. Viene inoltre riportata una lunghezza d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 303 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio. Nel sito viene inoltre riportato che la molecola si intende per scopi di ricerca e applicazioni forensi.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11566.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11566m.pdf>

Farmacologia e tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola APINACA.

Sul sito di un rivenditore di prodotti per la ricerca, viene riportato che per la molecola AKB48 non si hanno informazioni biologiche. Viene riportato che tuttavia è noto che chinoloni con catena adamantil-carbossamidica (come la catena presente nell'AKB48), presentano elevata affinità per i recettori periferici CB2 e bassa affinità per i CB1.

a) <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566>;

b) Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. *J Med Chem.* 2011 Aug 11;54(15):5444-53. Epub 2011 Jul 6.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola APINACA.

Metabolismo

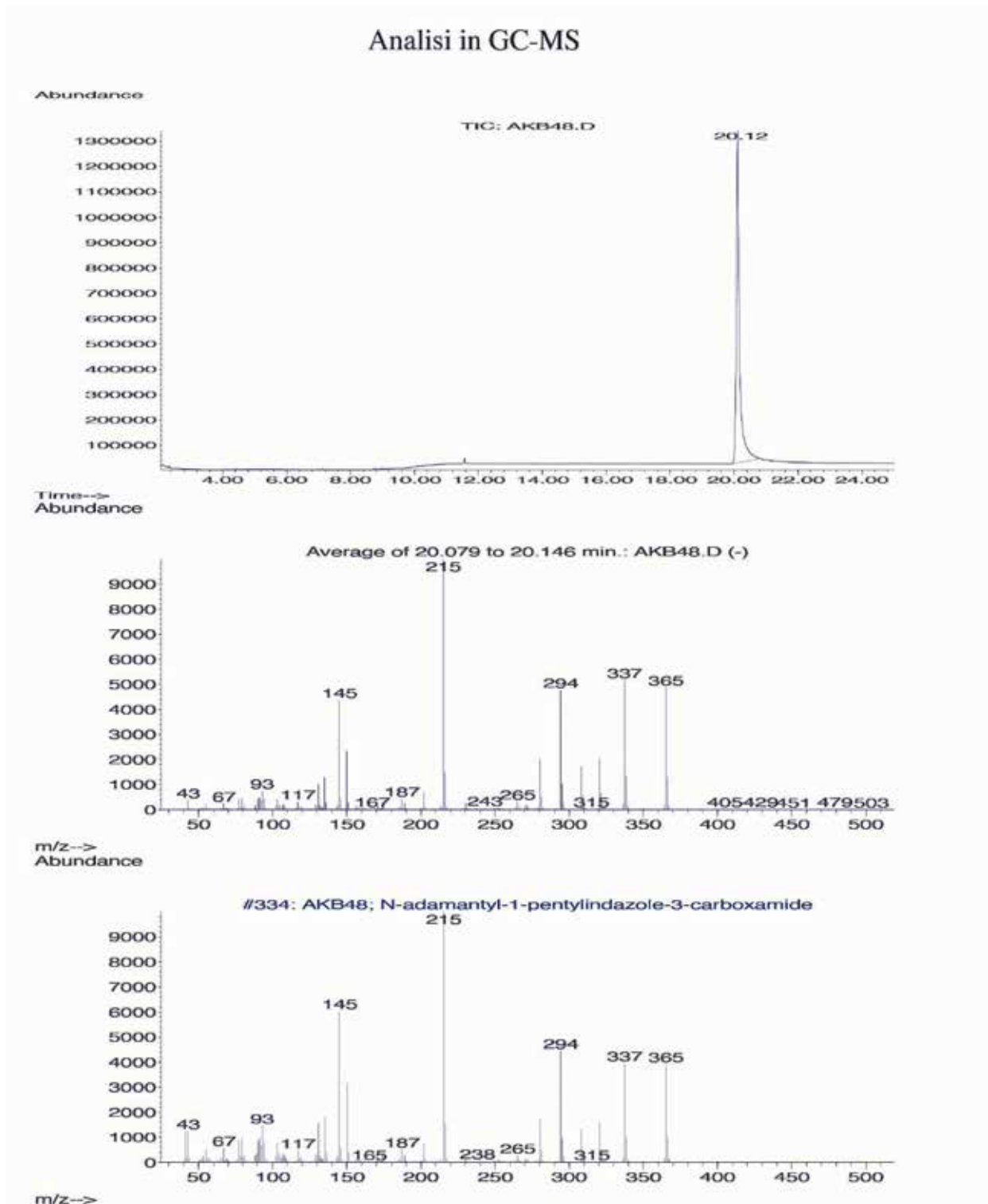
Uno studio sul metabolismo della molecola AKB-48 è stato condotto in vitro su colture di epatociti umani, attraverso l'analisi dei metaboliti mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione. I risultati hanno portato all'identificazione di 17 metaboliti di fase I e II della molecola AKB-48, prodotti attraverso processi di monoidrossilazione, diidrossilazione o triidrossilazione a livello dell'anello dell'adamantano o sulla catena laterale N-pentilica. Studiata inoltre la glucuronazione di alcuni metaboliti mono- e diidrossilati.

Gandhi AS, Zhu M, Pang S, Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Liu HF, Huestis MA. First Characterization of AKB-48 Metabolism, a Novel Synthetic Cannabinoid, Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J.* 2013. [Epub ahead of print]

Caratterizzazione analitica

La molecola Apinaca (AKB48) è stata riscontrata, per la prima volta in Italia, all'interno di una sostanza vegetale essiccata sequestrata dalle forze dell'ordine italiane. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola Apinaca, ottenuti mediante GC-MS utilizzando colonna Restek RTX 5MS (lungh.: 30 m; D.I.: 0,25 mm; sp. film: 0,25 µm), carrier (elio) a flusso costante di 1,0 ml/minuto e le seguenti

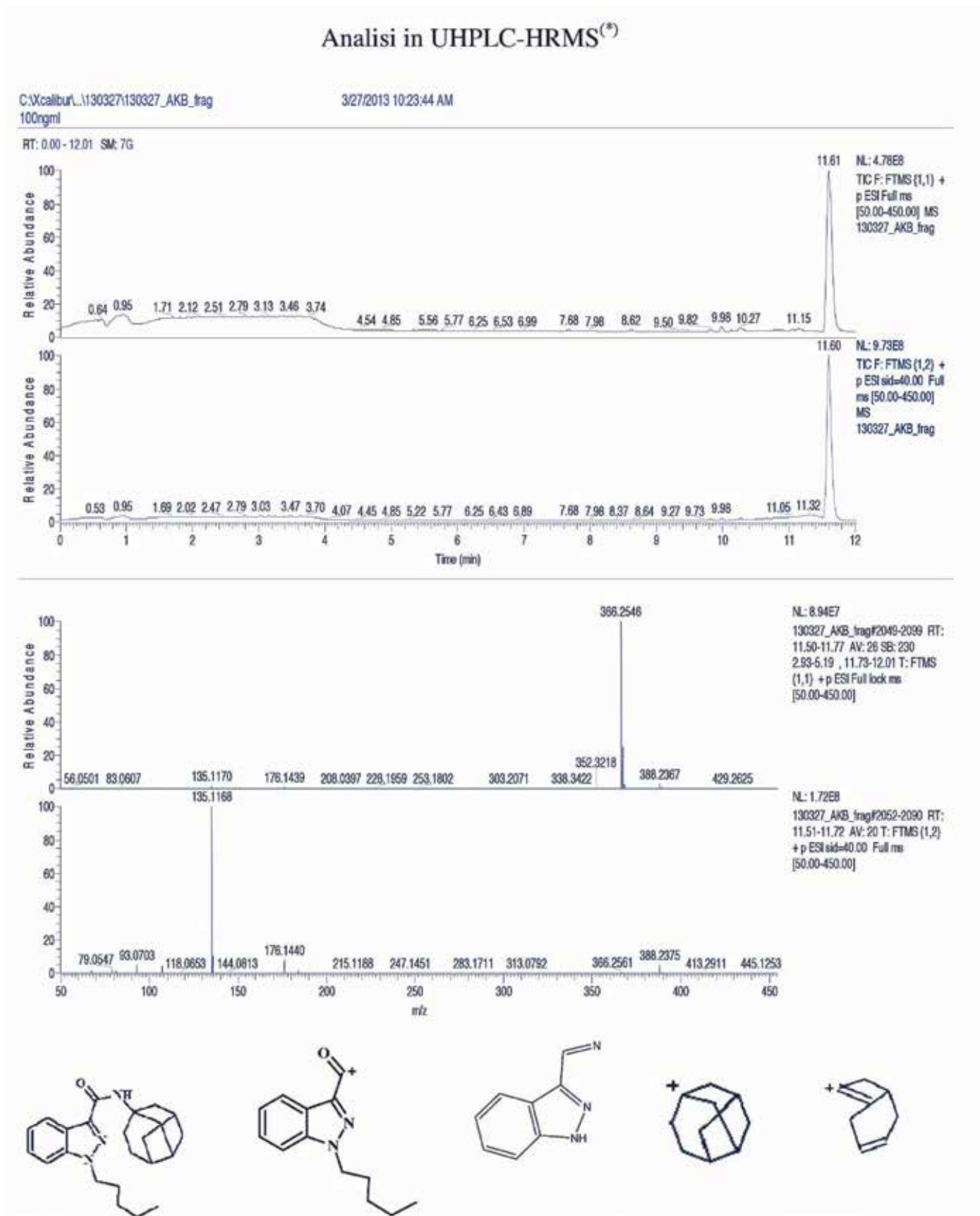
rampe di temperatura (i risultati sono stati confrontati con la banca dati "2012ENFSI.L"): 80°C per 2 minuti (temperatura iniziale), 25°C/minuto (incremento), 280°C per 15 minuti (temperatura finale).



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma.

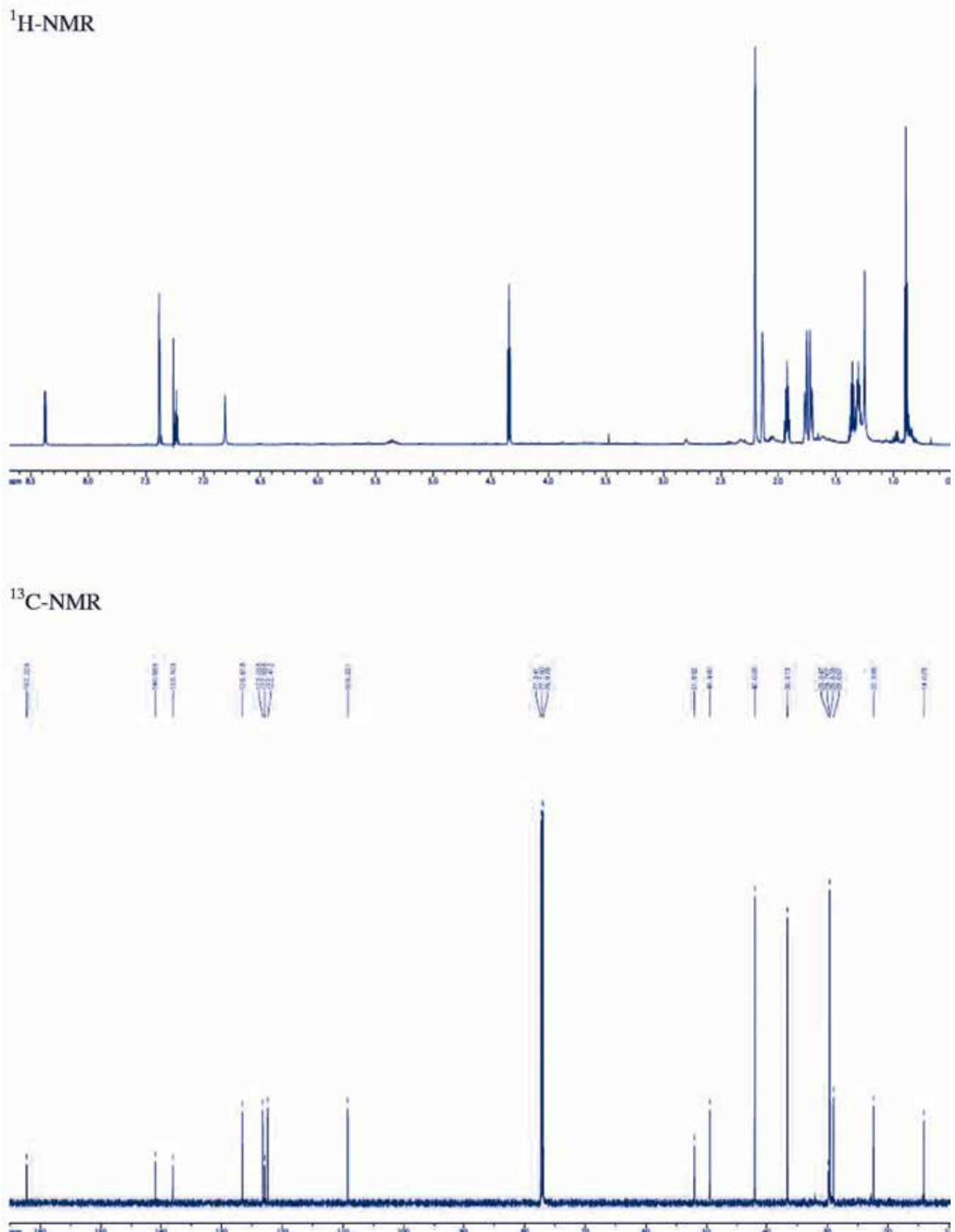
Il reperto, inoltre, è stato analizzato presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma mediante UHPLC-HRMS, e presso la Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" mediante NMR.

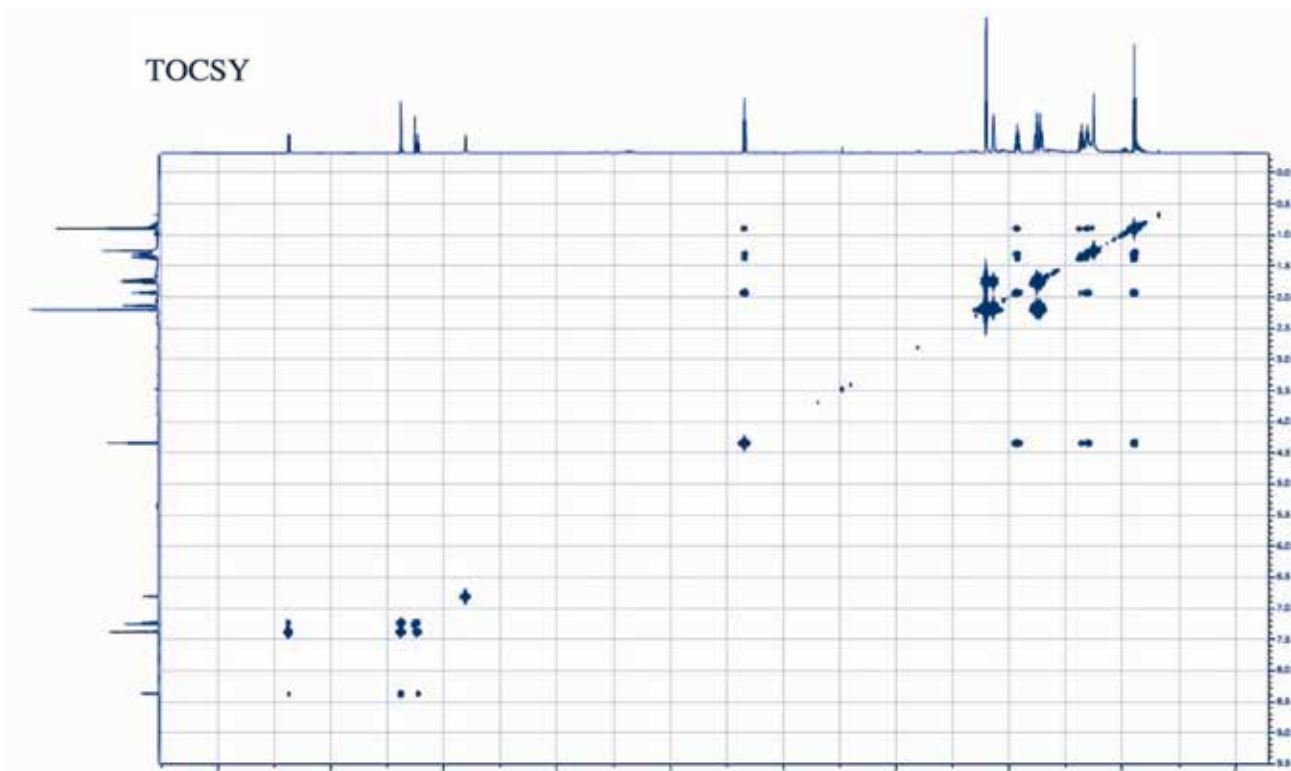
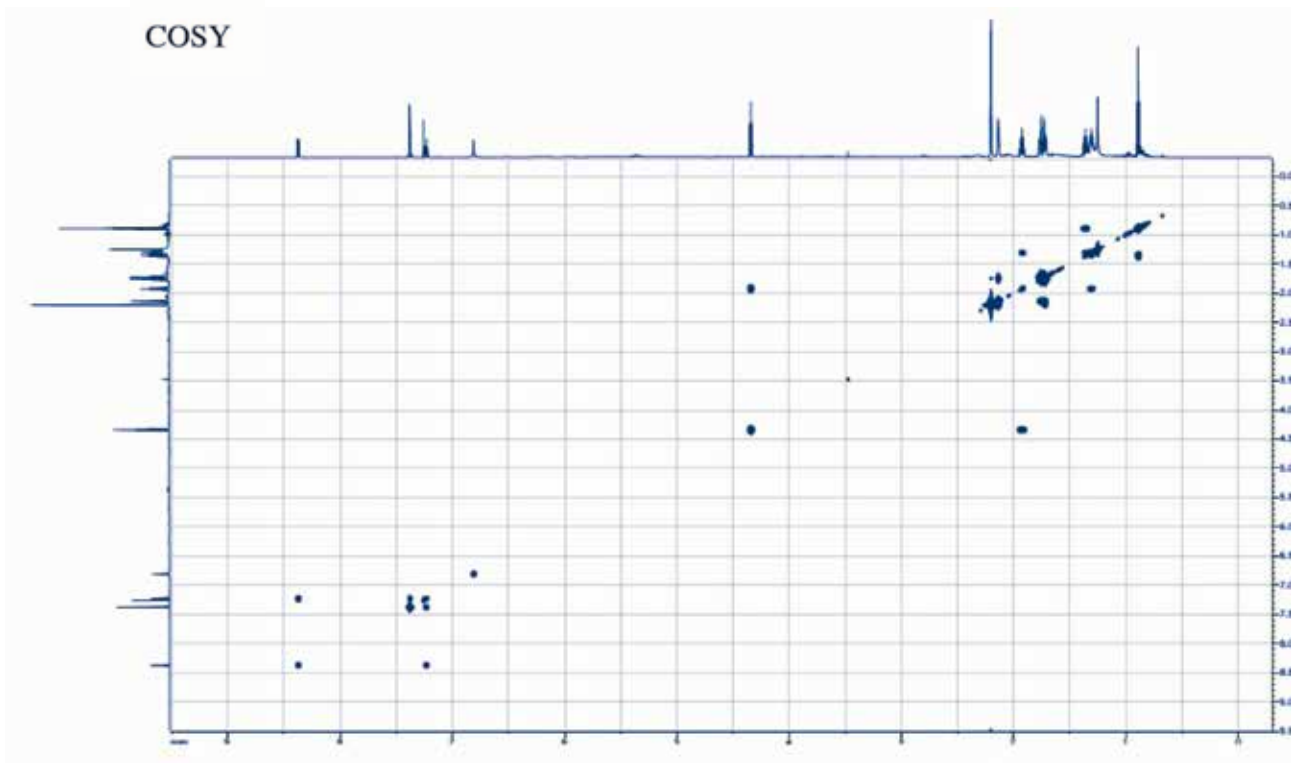
Di seguito sono riportati gli spettri MS e le corrispondenti frammentazioni di massa ottenute:



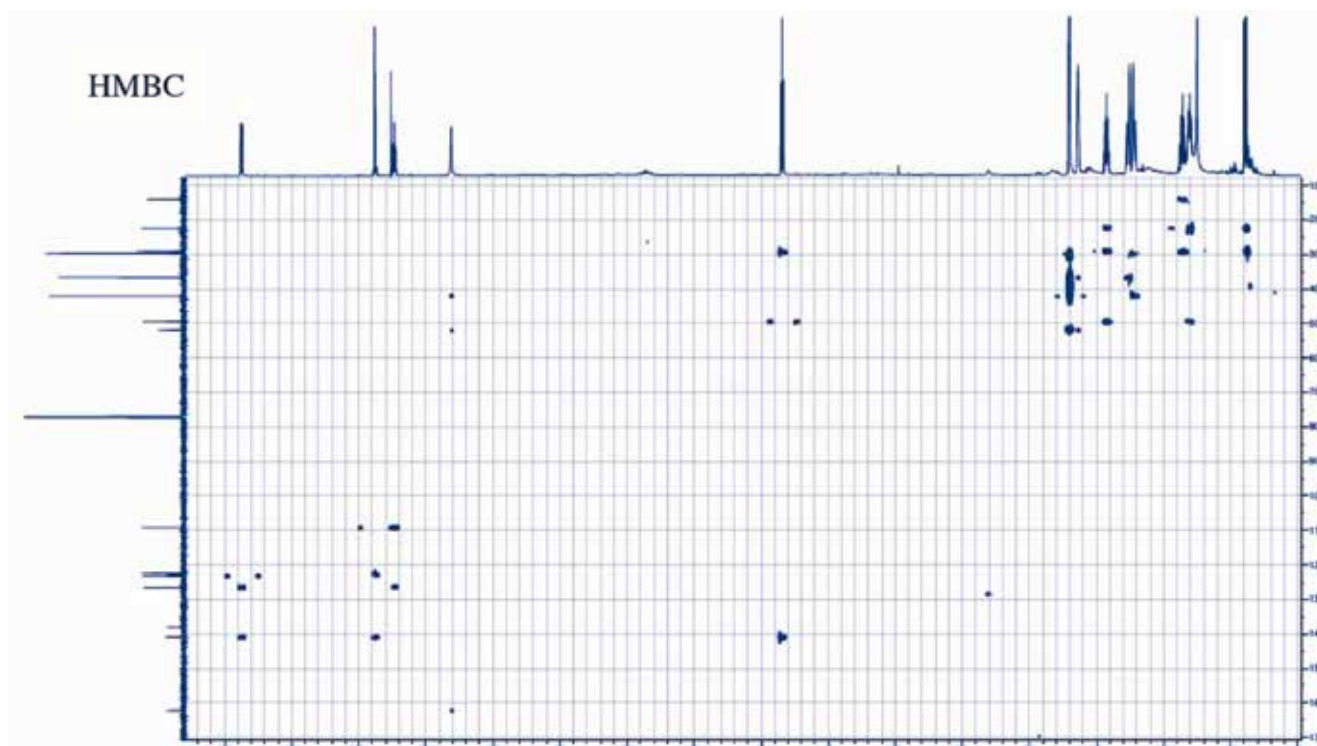
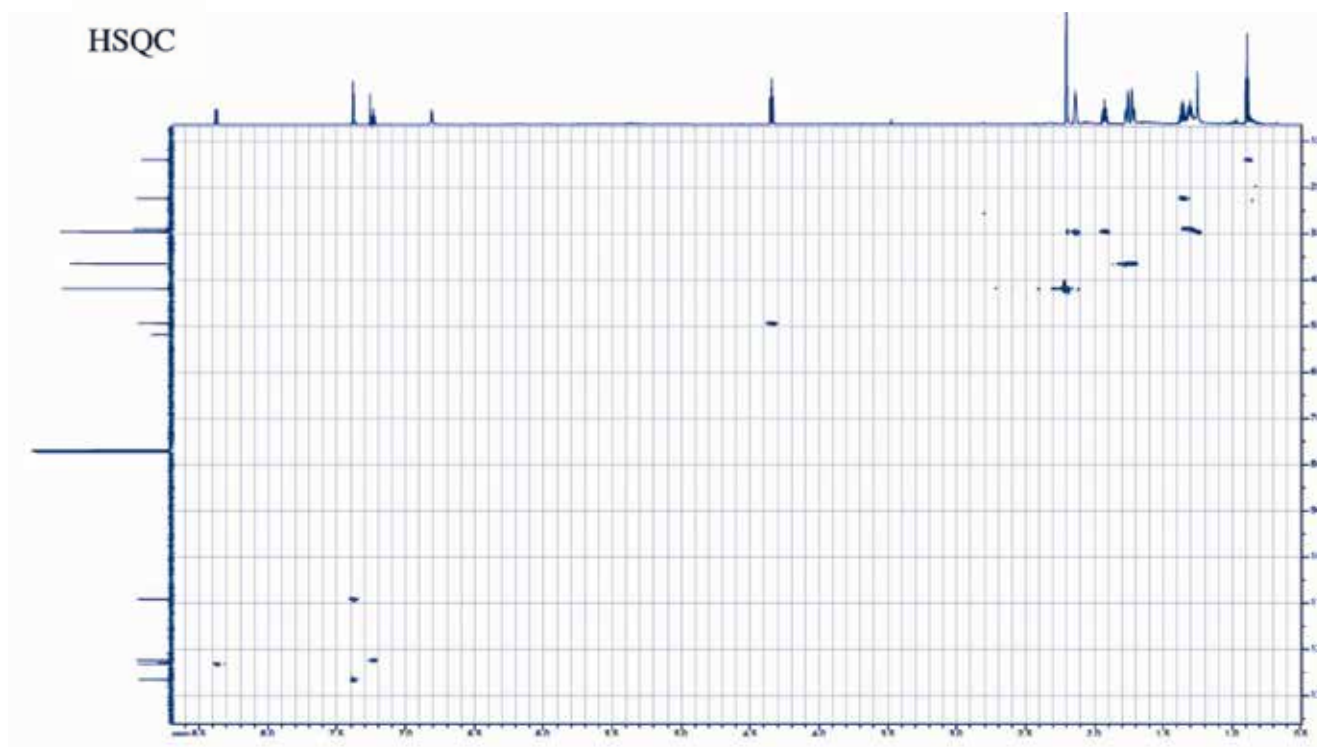
Fonte: Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Di seguito viene riportata la caratterizzazione NMR della molecola APINACA (AKB48):



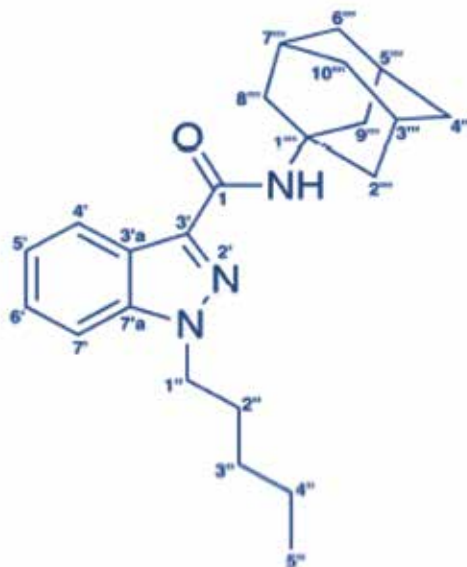


Fonte: Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".



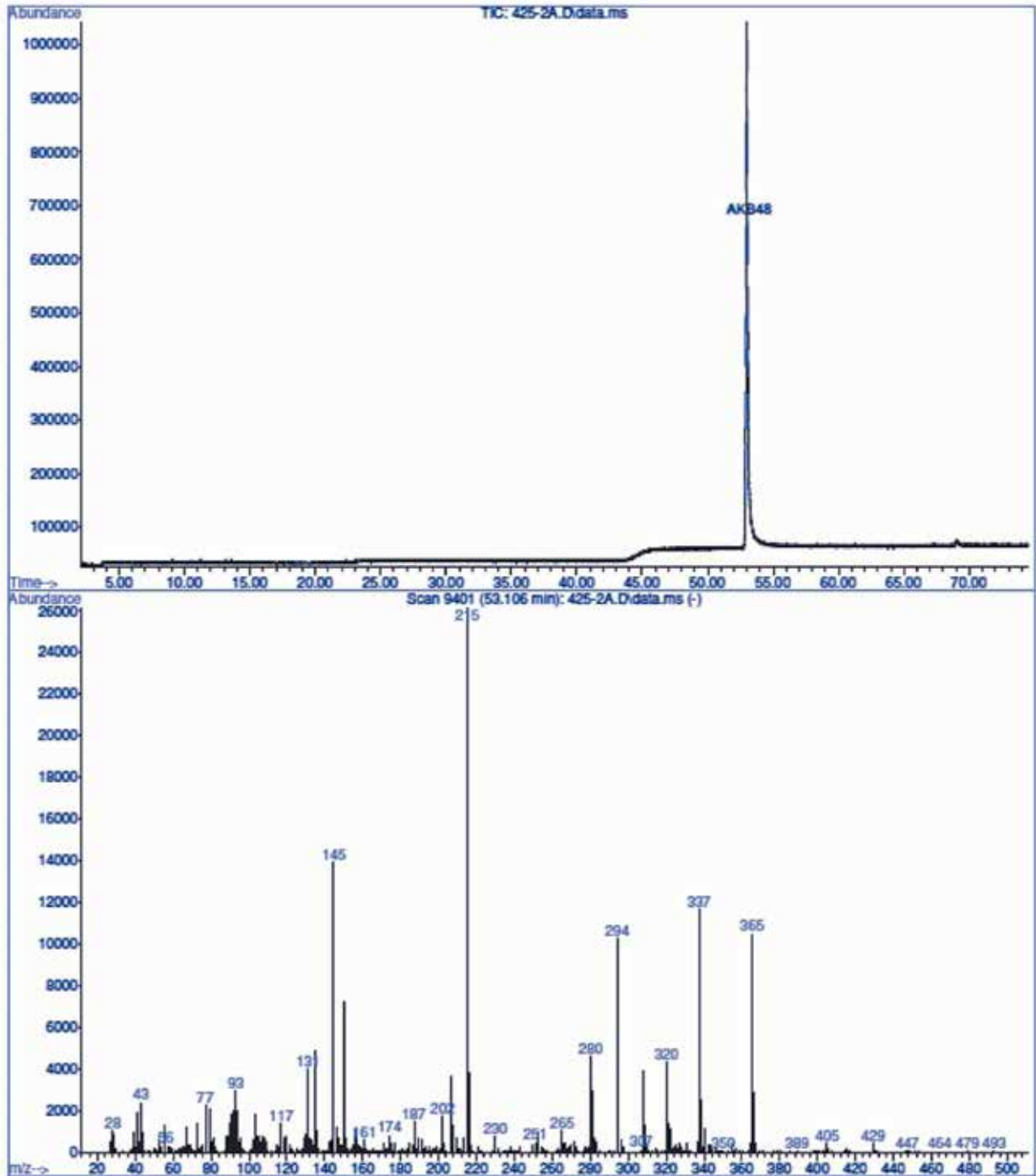
Fonte: Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".

atom	¹ H δ (ppm)	¹³ C δ (ppm)
1	-	162.2
2'	-	-
3'	-	138.1
3'a	-	122.9
4'	8.37	123.3
5'	7.23	122.4
6'	7.38	126.7
7'	7.37	109.2
7'a	-	141.0
1''	4.34 2H	49.5
2''	1.93 2H	29.6
3''	1.31 2H	29.1
4''	1.36 2H	22.4
5''	0.89 3H	14.1
1'''	-	52.2
2'''	2.20 2H	42.0
3'''	2.13	29.7
4'''	1.72 ; 1.76	36.6
5'''	2.13	29.7
6'''	1.72 ; 1.76	36.6
7'''	2.13	29.7
8'''	2.20 2H	42.0
9'''	2.20 2H	42.0
10'''	1.72 ; 1.76	36.6
NH	6.81	-



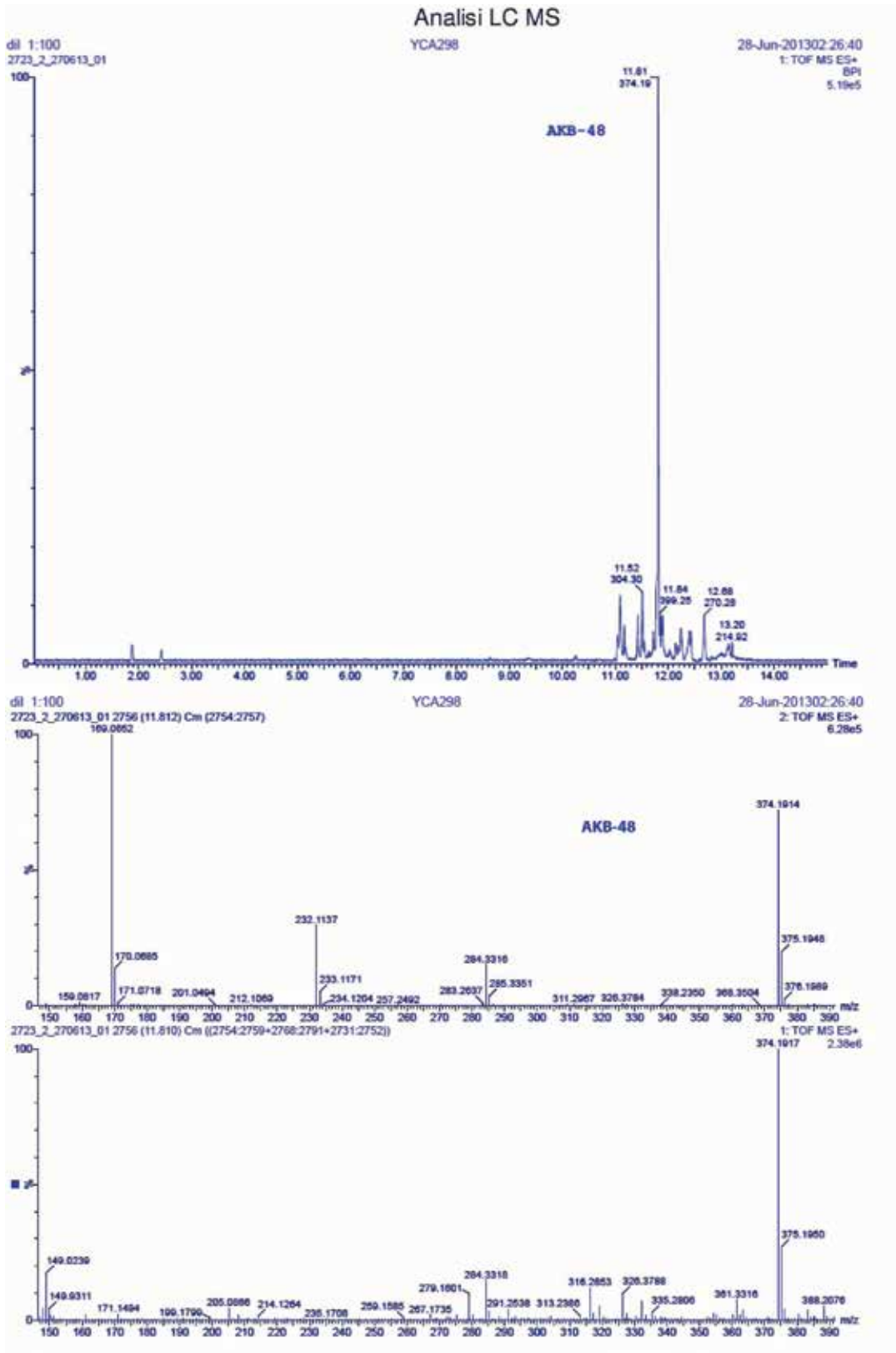
Fonte: Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola APINACA, ottenuti mediante GC-MS e riscontrata in campioni sequestrati dalle autorità in Italia a giugno 2013:



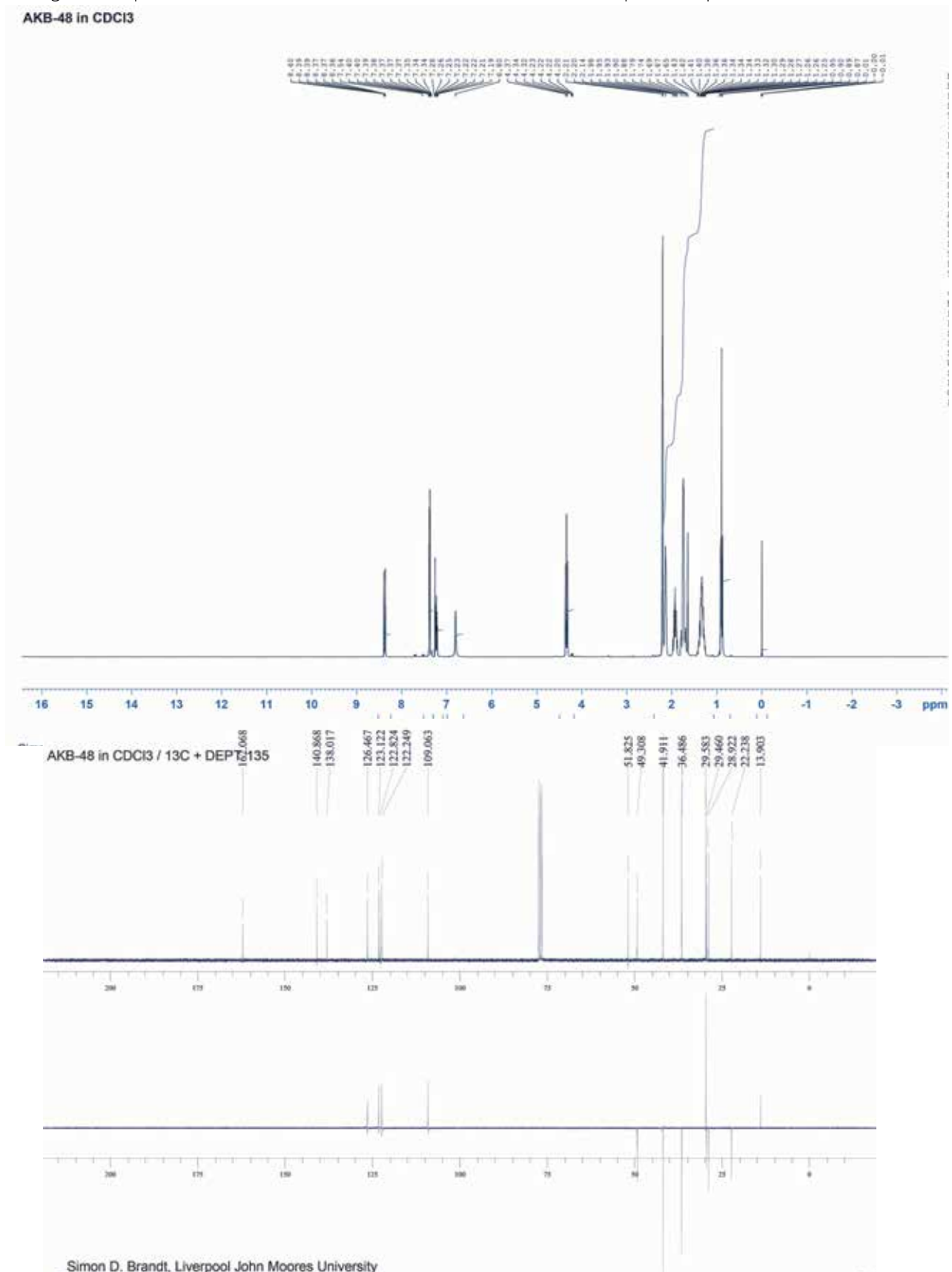
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola APINACA, ottenuti mediante LC-MS:

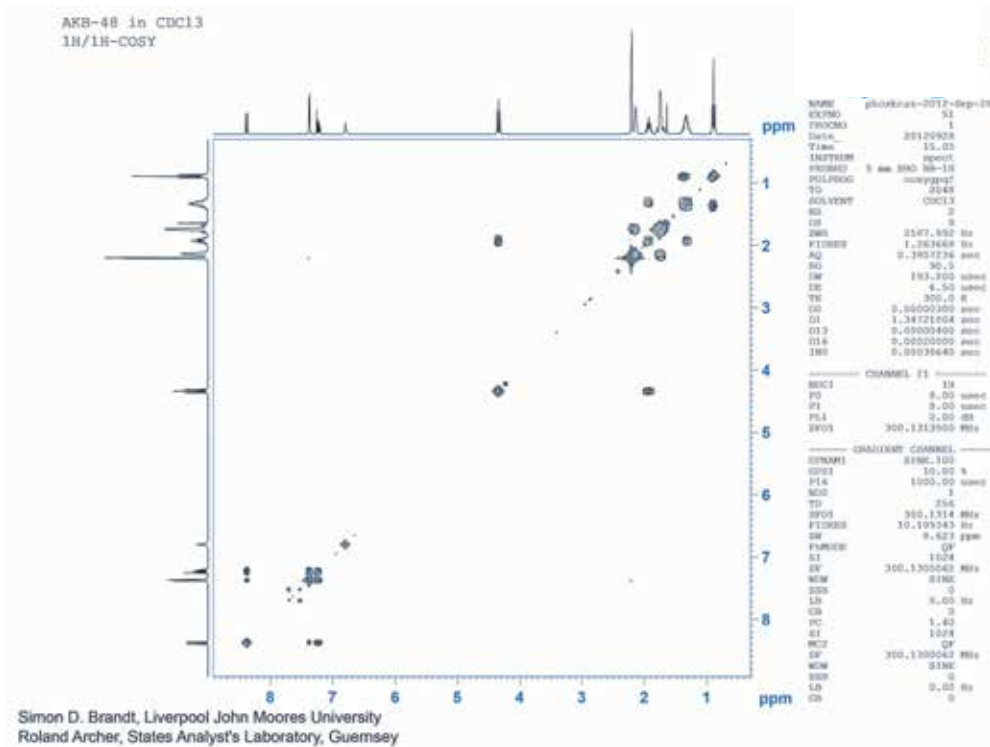
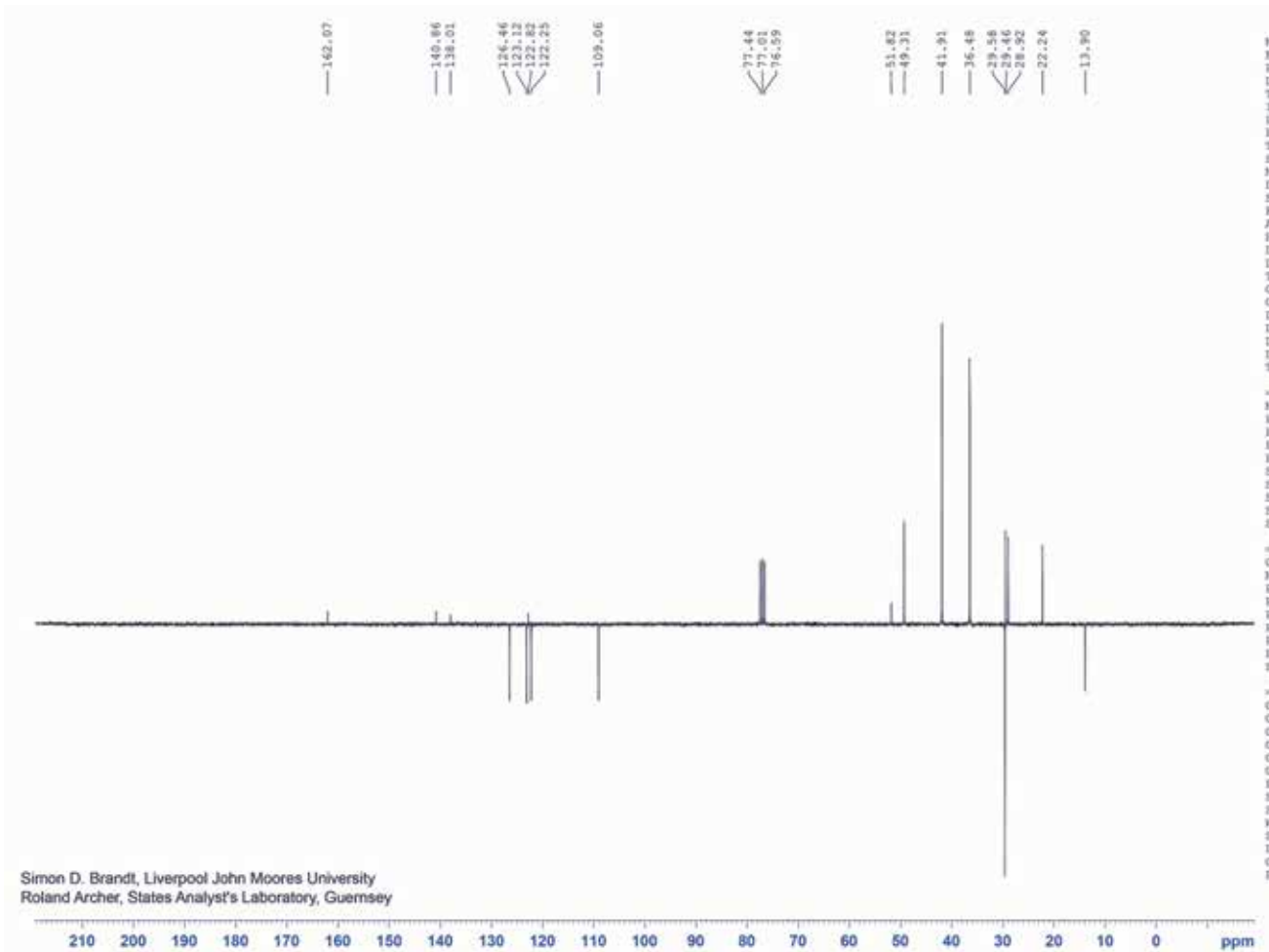


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma

Di seguito si riporta un'altra caratterizzazione NMR della molecola Apinaca, ripostata in letteratura:

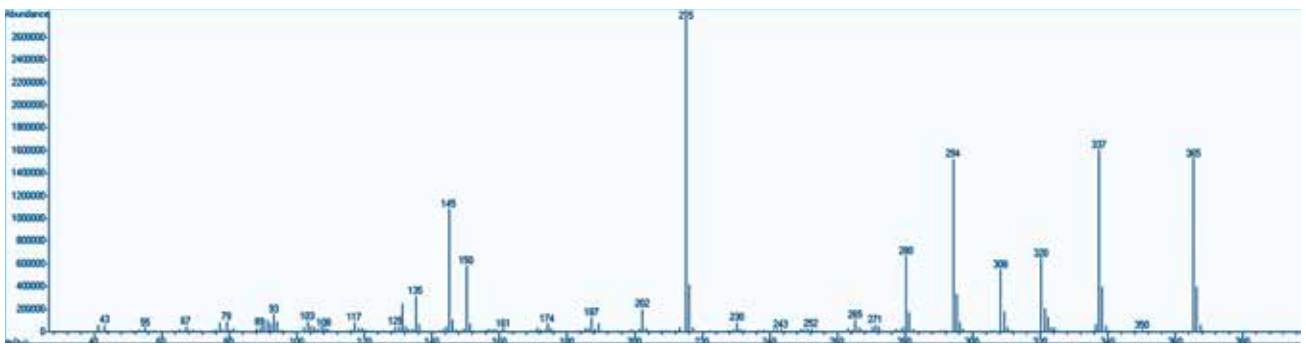


Fonte: Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University and Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey attraverso EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013.

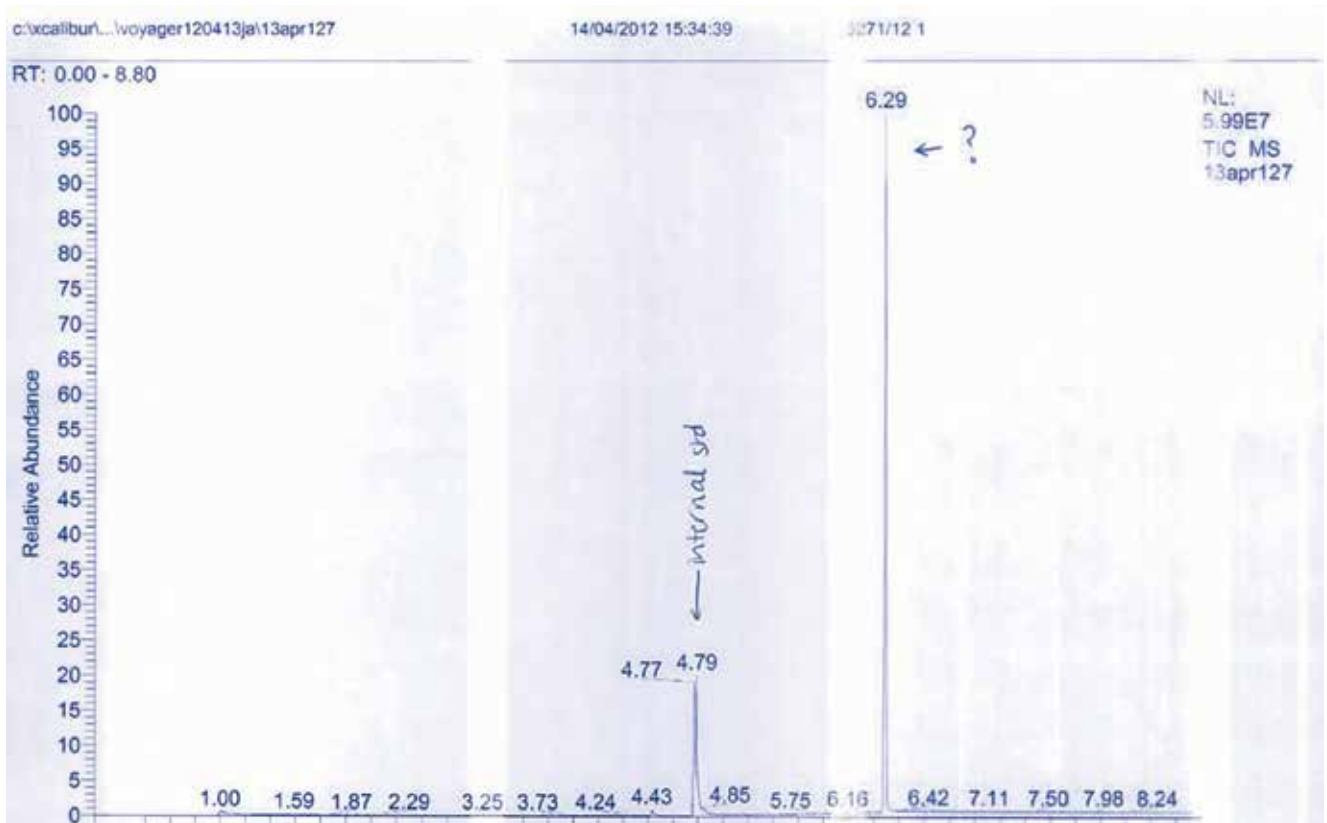


Fonte: Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University and Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey attraverso EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013.

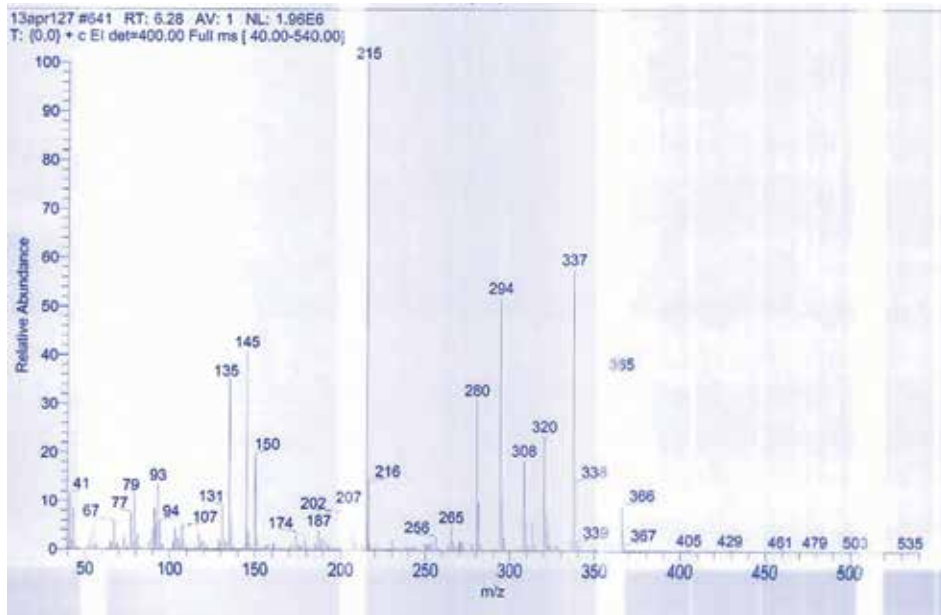
Di seguito si riporta lo spettro di massa di un campione etichettato come "White Widow" nel quale è stata identificata la molecola Apinaca:



Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola Apinaca:



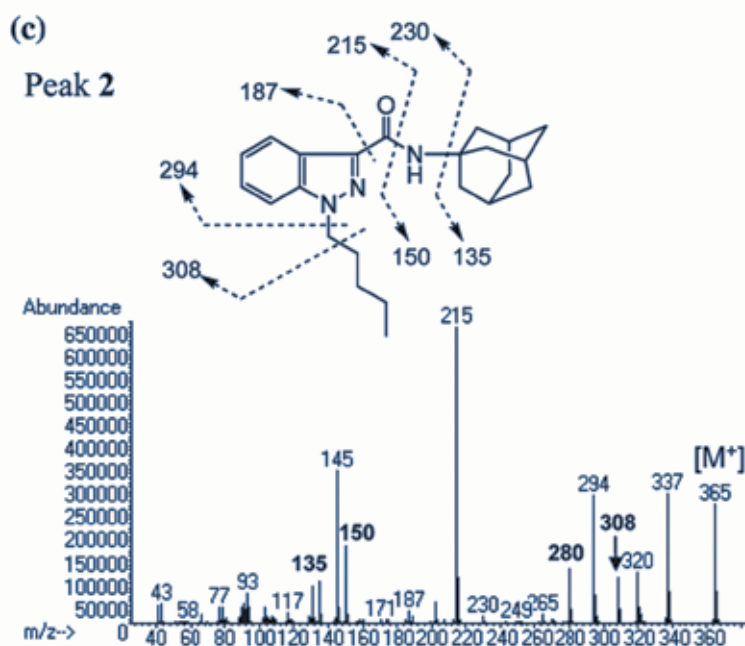
Fonte: Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA).



Fonte: Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA).

Un articolo di letteratura descrive la caratterizzazione analitica dei due cannabinoidi sintetici N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indolo-3-carbossammide (denominato APICA) e l’N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carbossammide (denominato APINACA), identificati quali “designer drugs” in prodotti vegetali venduti in Giappone. L’identificazione si è basata sull’uso della cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS), della gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS), della spettrometria di massa ad alta risoluzione e della risonanza magnetica nucleare (NMR). Di seguito vengono riportati alcuni dei dati analitici descritti. Sebbene molti dei cannabinoidi sintetici rilevati in prodotti vegetali, come il JWH-018, sono di tipo 3-carbonil indolico, le due molecole rappresentano un nuovo tipo di cannabinoidi sintetici, aventi una funzione ammidica legata ad un gruppo adamantile; inoltre l’apinaca presenta lo scheletro indazolico al posto dell’indolo. Al momento non sono disponibili informazioni biologiche, chimiche e sintetiche sulle due nuove molecole.

Di seguito si riporta lo spettro di massa (EI) ottenuto in GCMS per la molecola Apinaca e le possibili frammentazioni di massa:



Nahoko Uchiyama, Maiko Kawamura, Ruri Kikura-Hanajiri, Yukihiro Goda (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

Di seguito si riportano i dati NMR di letteratura delle molecole Apica e Apinaca:

Position	APICA (1) in pyridine-d ₅ ^a			APINACA (2) in benzene-d ₆ ^b		
	¹³ C	¹ H	HMBC ^c	¹³ C	¹ H	HMBC ^c
1	165.2	-	-	161.8	-	-
2'	130.7	8.14, 1H, s	1, 3', 3'a, 7'a, 1''	-	-	-
3'	112.6	-	-	139.3	-	-
3'a	127.8	-	-	123.8	-	-
4'	122.4	8.86, 1H, m	3', 3'a, 5', 6', 7'a	124.2	8.97, 1H, dd-like, J = 7.9, 1.0 Hz	3', 3'a, 5', 6', 7'a
5'	121.3	7.36, 1H, td, J = 6.9, 1.4 Hz, overlapped	3'a, 7'	122.5	7.07, 1H, td, J = 7.9, 1.0 Hz, overlapped	3'a, 6', 7'
6'	122.6	7.34, 1H, td, J = 6.9, 1.4 Hz, overlapped	4', 7', 7'a	126.6	7.10, 1H, td, J = 7.9, 1.0 Hz, overlapped	4', 5', 7'a
7'	110.5	7.48, 1H, dd-like, J = 6.9, 1.4 Hz	3'a, 5', 6'	109.1	6.95, 1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz	3'a, 5'
7'a	137.1	-	-	141.3	-	-
1''	46.5	3.92, 2H, t, J = 7.2 Hz	2', 7'a, 2'', 3''	49.1	3.87, 2H, t, J = 7.2 Hz	7'a, 2'', 3''
2''	29.9	1.53, 2H, quintet, J = 7.6 Hz	1'', 3'', 4''	29.6	1.60, 2H, m, overlapped	1'', 3'', 4''
3''	29.0	0.99, 2H, m	2'', 4'', 5''	29.0	0.98, 2H, m	1'', 2'', 4'', 5''
4''	22.4	1.05, 2H, m	2'', 3'', 5''	22.4	1.06, 2H, m	2'', 3'', 5''
5''	13.9	0.66, 3H, t, J = 7.2 Hz	3'', 4''	13.9	0.71, 3H, t, J = 7.2 Hz	3'', 4''
1'''	52.0	-	-	51.7	-	-
2'''(8'''/9''')	42.5	2.36, 6H, brs	1'''', 3'''(5'''/7'''), 4'''/6'''/10'''	42.1	2.21, 6H, brs	1'''', 3'''(5'''/7'''), 4'''/6'''/10'''
3'''(5'''/7''')	30.0	1.99, 3H, brs	1'''	29.9	1.92, 3H, brs	1'''', 4'''(6'''/10''')
4'''(6'''/10''')	36.8	1.65, 3H, brd, J = 11.3 Hz	3'''(5'''/7''')	36.7	1.59, 3H, brd, J = 12.4 Hz, overlapped	3'''(5'''/7'''), 2'''(8'''/9''')
		1.57, 3H, brd, J = 11.3 Hz	3'''(5'''/7'''), 2'''(8'''/9''')		1.51, 3H, brd, J = 12.4 Hz	3'''(5'''/7'''), 2'''(8'''/9''')
NH	-	7.20, 1H, brs	1, 1'''', 2'''(8'''/9''')	-	6.92, 1H, brs	1, 1'''', 2'''(8'''/9''')

^a Recorded at 600 MHz (¹H) and 150 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (J in Hz)
^b Recorded at 30 °C
^c J = 8 or 4 Hz; the proton signal correlated with the indicated carbons

Fonte: Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

In un recente articolo viene riportato che in un campione di miscele di erbe acquistato attraverso Internet in Giappone, è stata riscontrata la presenza della triptamina 4-idrossidietilica (4-OH-DET) in miscela con il cannabinoide sintetico APINACA.

Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci Int*. 2013 Apr 10;227(1-3):21-32. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.047. Epub 2012 Oct 9.

Ulteriori dati analitici sono disponibili presso il sito Forendex.

<http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1221>

Informazioni da Internet

Per la molecola AKB48 presso il sito <http://wiki.bluelight.ru/index.php/AKB48> viene riportato che, anche se il suo nome suggerisce una provenienza giapponese, la sigla AKB48 sembra abbia avuto origine in Thailandia. Su un forum di consumatori (Drugs-Forum), per l'assunzione attraverso il fumo o per vaporizzazione della molecola AKB48, vengono riportate dosi di consumo definite basse (1 - 2 mg), moderate (2 - 4 mg), alte (4 - 6 mg); viene inoltre riportato che non sono disponibili informazioni circa l'assunzione per via orale. Gli effetti prodotti dalla molecola vengono descritti come positivi (euforia, rilassamento, high corporeo, sensazione di gioia e benessere) e negativi (ansia, paranoia, high corporeo, secchezza della bocca, fame) (<http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=AKB48>; ultimo accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile al prezzo di 68\$ per 3 grammi presso il sito Internet <http://www.kimschemicals.com/index.php?productID=26> e presso altri siti (<https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/akb48.html> ; <http://www.isomerism.org/researchchemicals/115-akb48.html> ; ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

La molecola APINACA (AKB48) non risulta inclusa nelle Tabelle del DPR 309/90.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Germania, Ungheria, Lituania e Giappone.

EMCDDA, EDND database, Apinaca 2013.

La molecola risulta essere posta sotto controlli legislative temporaneo negli Stati Uniti a partire dal 16 maggio 2013.

La molecola APINACA (AKB48) è stata recentemente posta sotto controllo temporaneo negli Stati Uniti.

Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. Fed Regist. 2013 May 16;78(95):28735-9. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-05-16/pdf/2013-11593.pdf>

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del materiale vegetale essiccato analizzato dal Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, Apinaca. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/11566.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11566m.pdf>
- a) <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11566>; b) Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. *J Med Chem.* 2011 Aug 11;54(15):5444-53. Epub 2011 Jul 6.
- Gandhi AS, Zhu M, Pang S, Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Liu HF, Huestis MA. First Characterization of AKB-48 Metabolism, a Novel Synthetic Cannabinoid, Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry. *AAPS J.* 2013. [Epub ahead of print]
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Roma.
- Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.
- Facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- EMCDDA, EDND database, Apinaca, 2013, mediante Simon D. Brandt, Liverpool John Moores University e Roland Archer, States Analyst's Laboratory, Guernsey.
- Scottish Police Services Authority (SPSA) Forensic Services and the Scottish Crime and Drug Enforcement Agency (SCDEA)
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2012) Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*, doi:10.1007/s11419-012-0136-7.

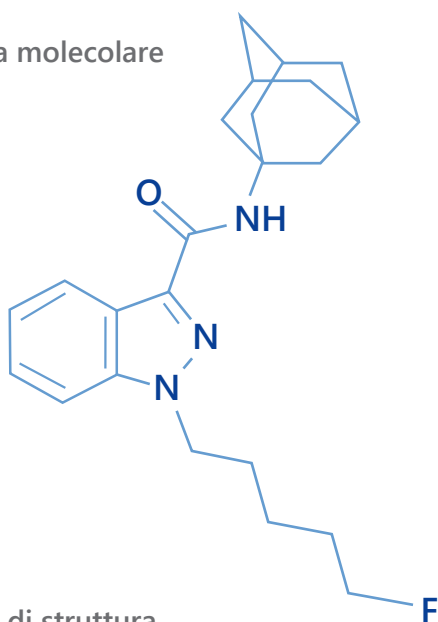
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci Int.* 2013 Apr 10;227(1-3):21-32. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.047. Epub 2012 Oct 9.
- <http://wiki.bluelight.ru/index.php/AKB48>
- <http://chemicals-trade.com/64-akb48.html>
- <http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1221>
- Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. *Fed Regist.* 2013 May 16;78(95):28735-9.

N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazolo-3-carbossamide (AKB-48F)

Nome

N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazolo-3-carbossamide (N-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{23}H_{30}FN_3O$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazole-3-carbossamide

Altri nomi

AKB48 N-(5-fluoropentyl) analog; 5F-AKB48; AKB48 fluorderivative; APINACA fluoropentyl analog; APINACA fluorderivative; 5F-APINACA

Peso molecolare

383.510 g/mol

Aspetto

Riscontrato in trinciato d'erbe; polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola AKB-48F:

AKB-48F è un derivato indazolico con sostituzione adamantil carbossamidica. AKB-48F rappresenta l'analogo N-(5-fluoropentile) dell'AKB-48 (Comunicazione OEDT 22), dal quale differisce per la presenza di un atomo di fluoro al carbonio terminale della catena pentilica.

EMCDDA, EDND database, AKB-48F.2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore di prodotti per ricerca, AKB-48F risulta solubile in etanolo e DMF con una solubilità di circa 30 mg/ml e in DMSO a circa 5 mg/ml. Mostra invece una solubilità di circa 0,3 mg/ml in una soluzione 1:2 di etanolo:PBS (pH 7,2). Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 209 e 302 nm. Viene riportato che le proprietà tossicologiche del prodotto non sono state determinate e che il prodotto si intende per applicazioni forensi e di ricerca. Nella scheda di sicurezza del prodotto viene riportato che potrebbe essere nocivo per inalazione, ingestione o contatto con la pelle.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12065>;

<http://www.caymaneuropa.com/pdfs/12065.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/12065m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Le proprietà farmacologiche della molecola non sono note, tuttavia sul sito di un rivenditore di prodotti per la ricerca viene riportato che è noto che chinoloni con catena adamantil-carbossamidica (come la catena presente nell'AKB48), presentano elevata affinità per i recettori periferici CB2 e bassa affinità per i CB1.

a) <http://www.caymaneuropa.com/pdfs/12065.pdf>

b) Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. *J Med Chem.* 2011. 54: 5444-53.

Effetti

Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha registrato nel giugno 2013, un caso di intossicazione acuta correlato all'assunzione della molecola AKB-48F, registrato in provincia di Bologna. I segni e sintomi osservati erano tachicardia, miosi, malessere generale, grave sintomatologia cardiaca e allucinazioni riferite.

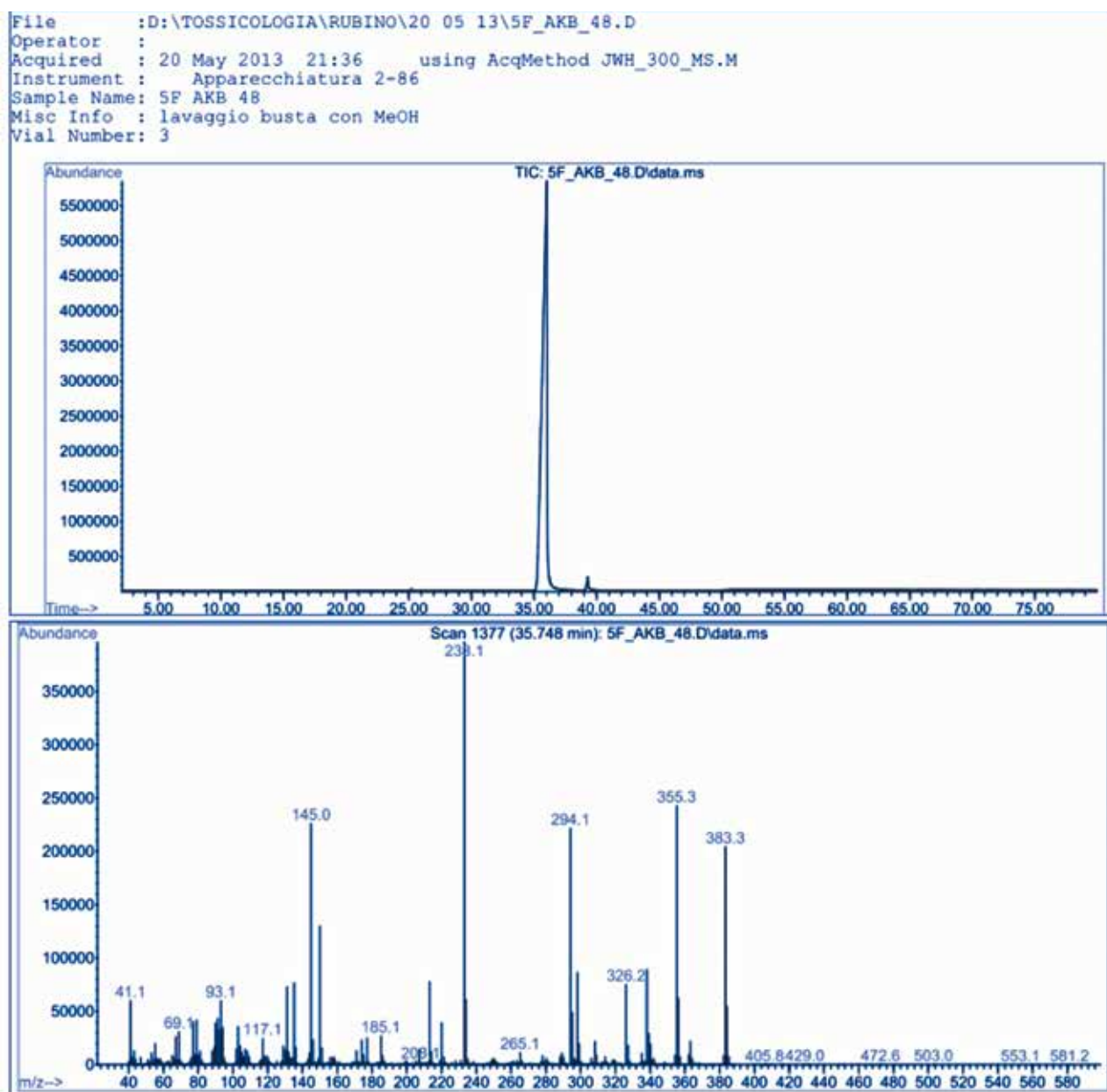
Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del consiglio dei Ministri.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola AKB-48F.

| Caratterizzazione analitica

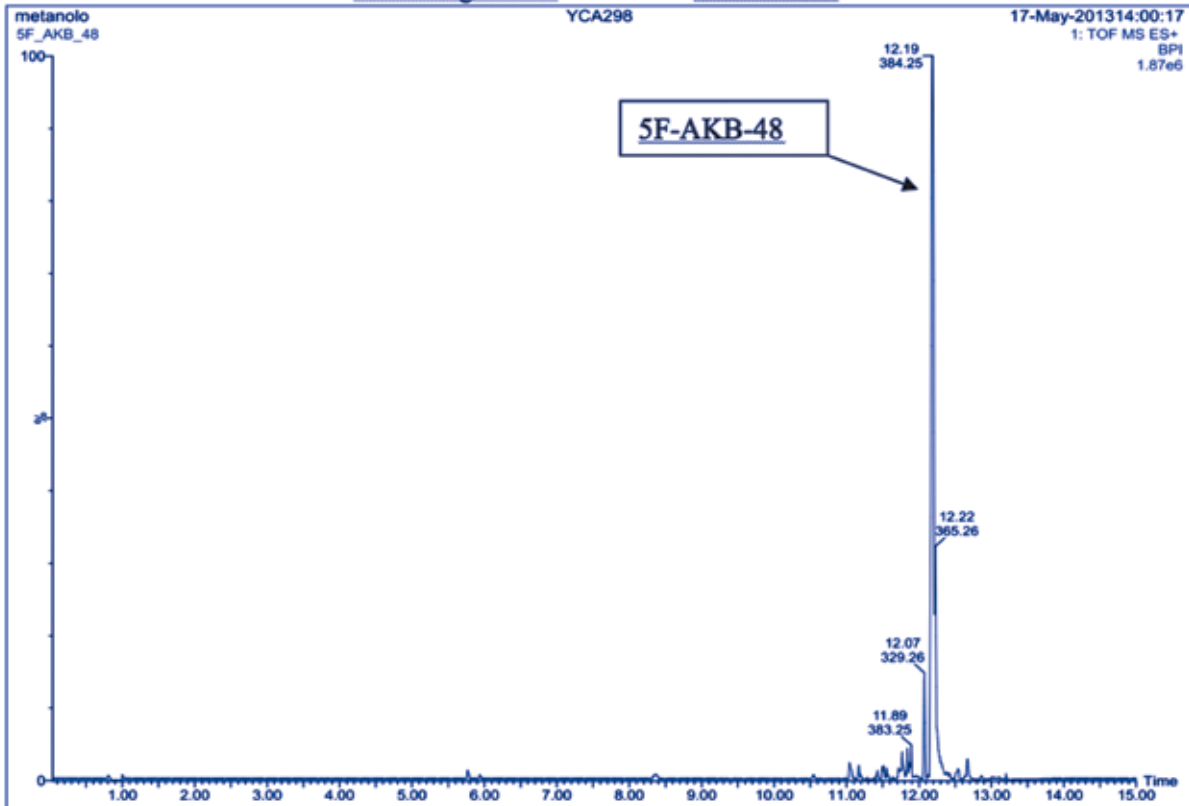
Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola AKB-48F riscontrata, mediante GC-MS, in un reperto acquistato online sul sito della ditta "Chemical Service":



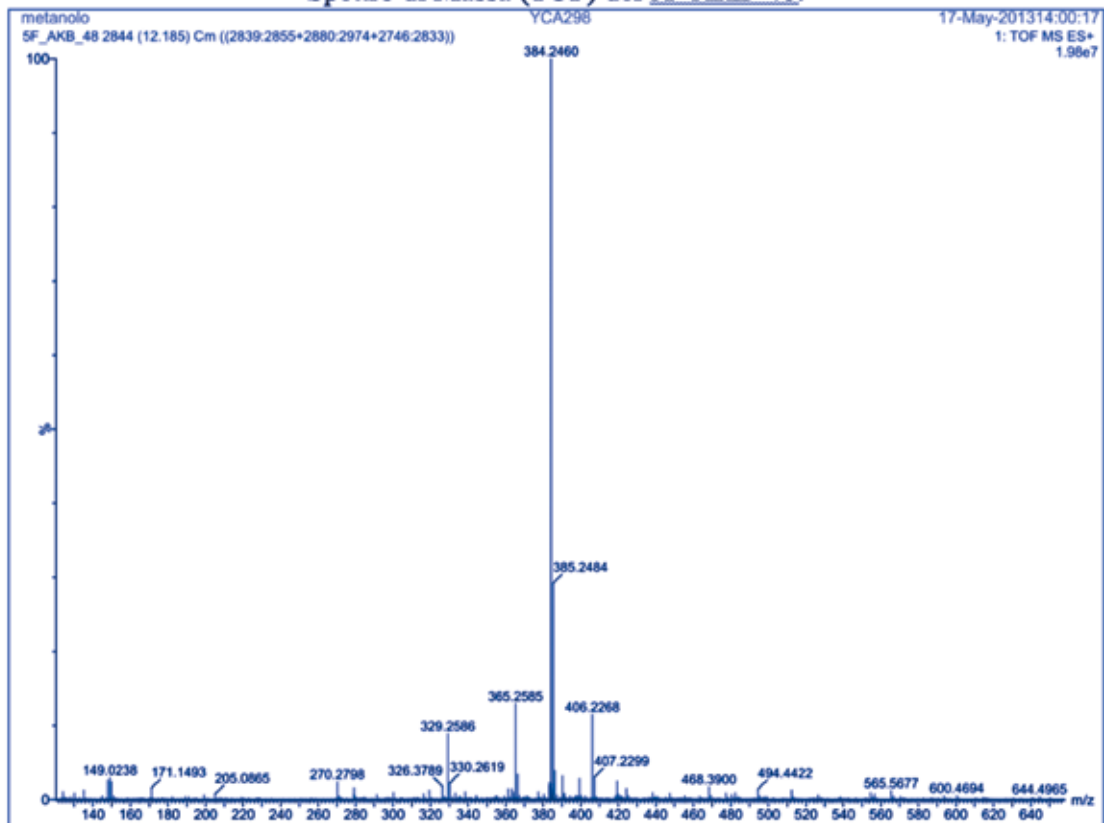
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro MS (TOF) e lo spettro MS-MS (TOF) della molecola AKB-48F ottenuti mediante analisi LC-MS:

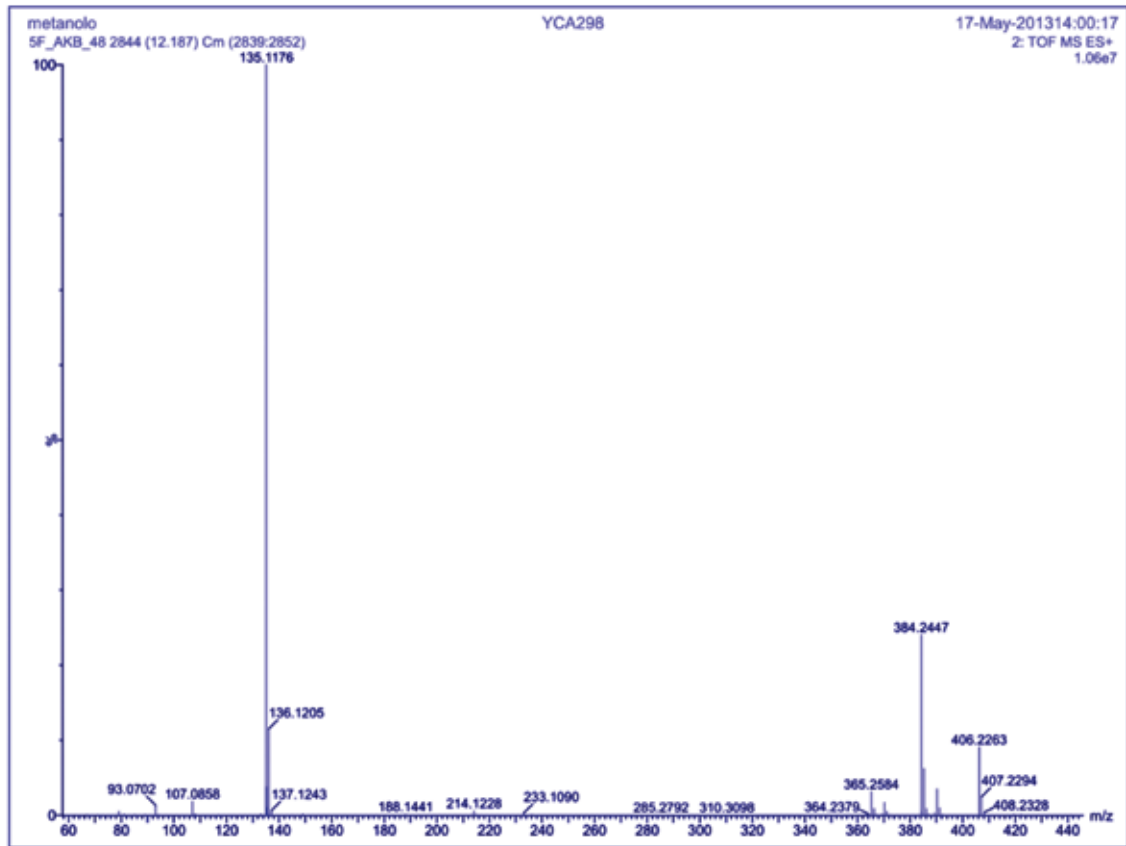
Cromatogramma UPLC del 5F-AKB-48.



Spettro di Massa (TOF) del 5F-AKB-48.

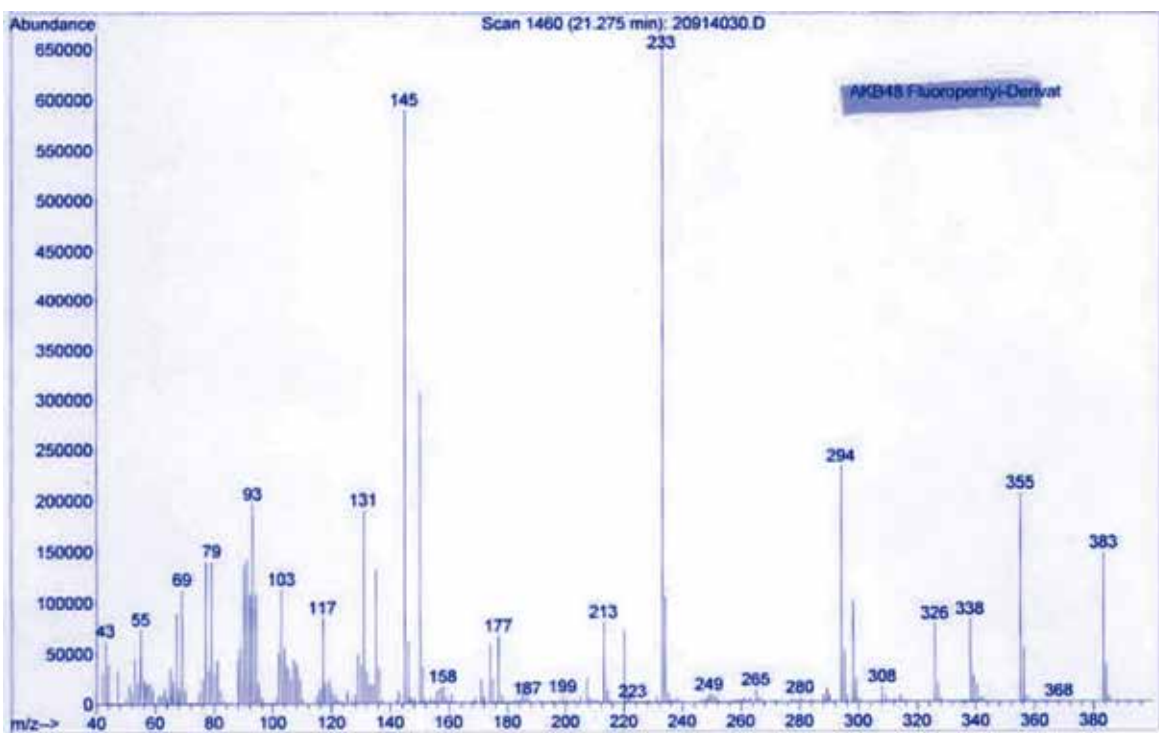


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

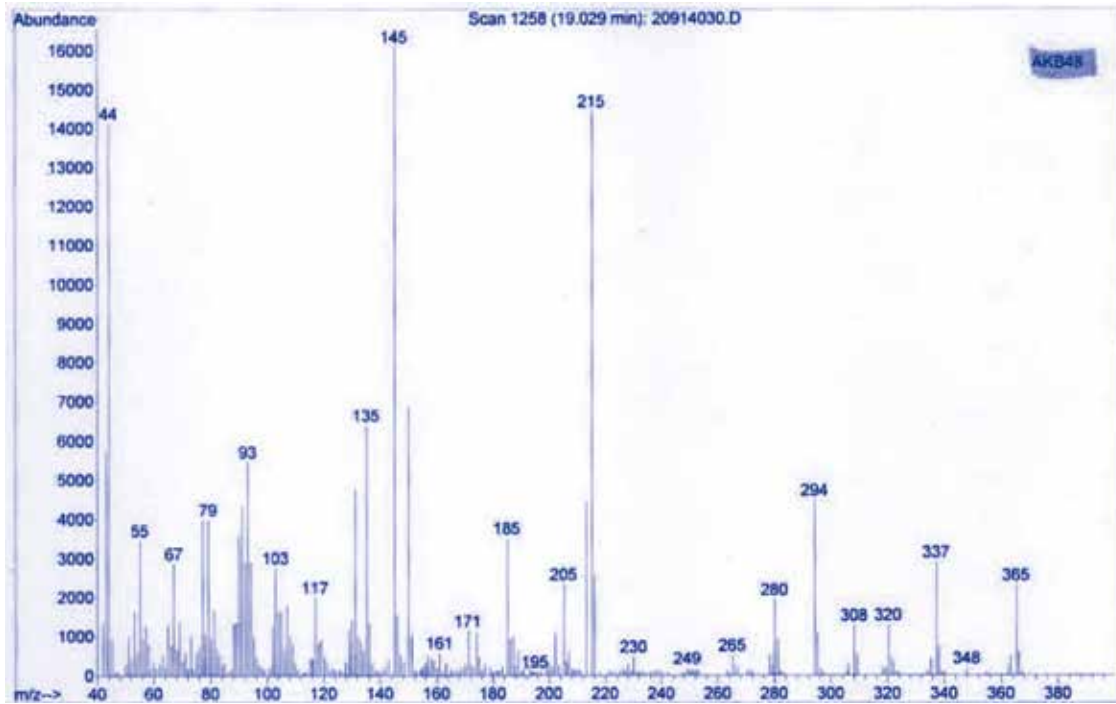


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito si riporta lo spettro di massa della molecola AKB-48F e quello dell'analogo AKB-48 per confronto:

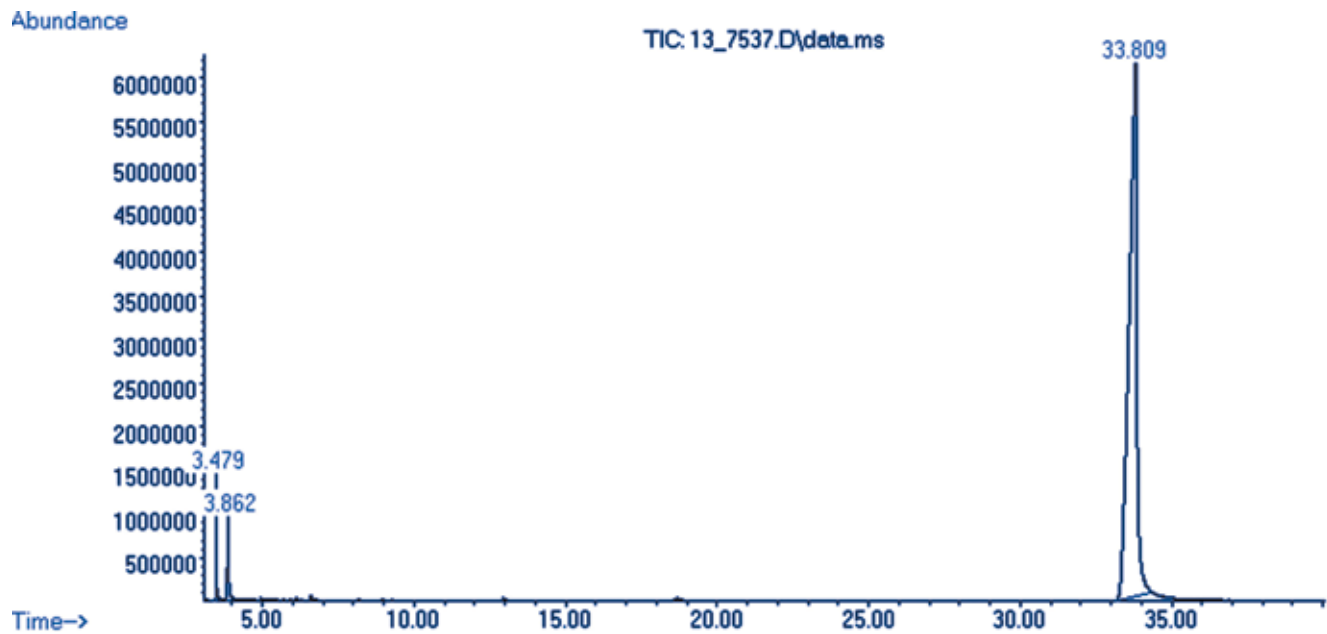


Fonte: Punto Focale Tedesco.

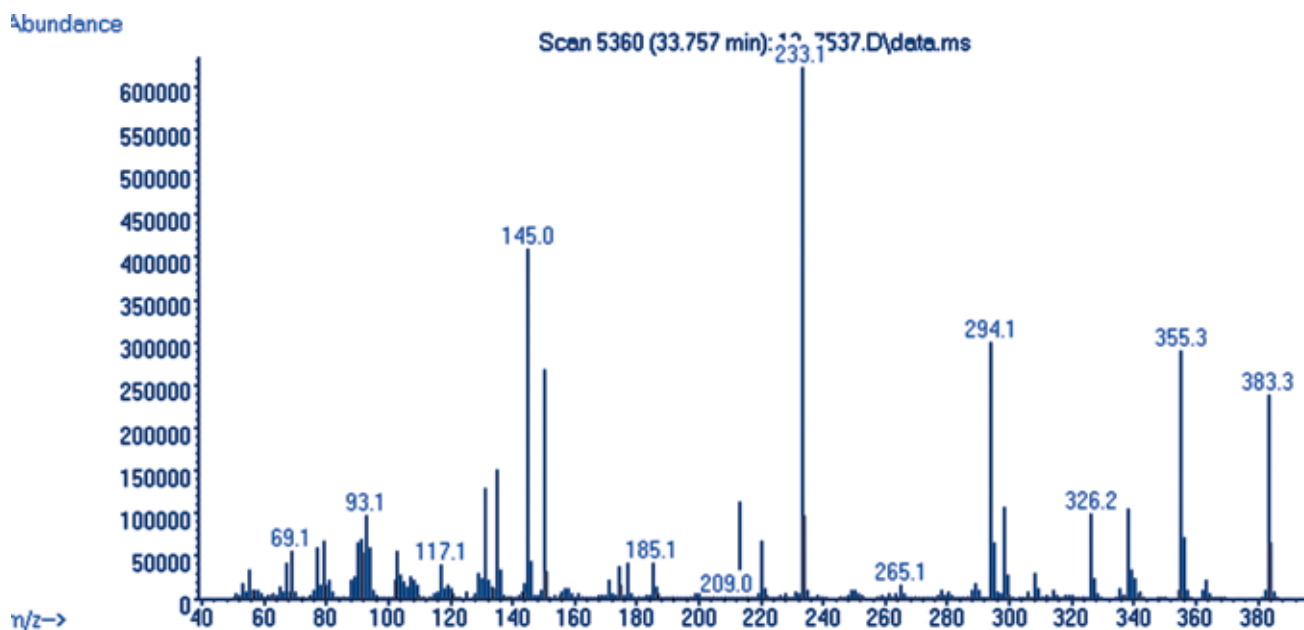


Fonte: Punto Focale Tedesco.

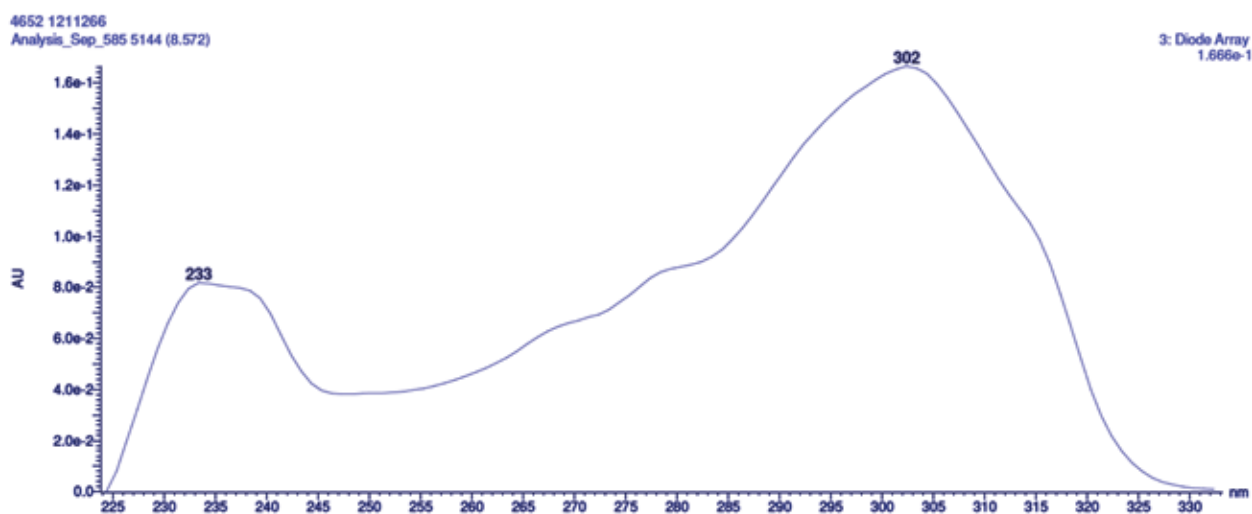
Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola AKB-48F:



Fonte: Punto Focale Lettone



Di seguito si riporta lo spettro UV della molecola AKB-48F:



Fonte: Punto Focale Lettone

Informazioni da Internet

Sul sito <http://www.stuff.co.nz/>, portale neozelandese di informazione, viene riportata una notizia in merito alla messa al bando di due molecole presenti nel prodotto K2, la BB-22 e la 5F-AKB48. Con il disegno di legge proposto, verrà reso illegale in Nuova Zelanda, importare, produrre, vendere o fornire le sostanze. (<http://www.stuff.co.nz/national/politics/8614663/Govt-bans-more-legal-high-chemicals>, ultimo accesso 21 agosto 2013). Secondo quanto riportato nei forum di consumatori online, l'AKB-48F risulterebbe essere una sostanza non molto conosciuta. Un utente riferisce che l'AKB-48F viene principalmente assunto per via respiratoria (inalazione e vaporizzazione). Per inalazione si riporta una dose di assunzione pari a circa 1mg. La molecola AKB-48F sembra provocare lievi allucinazioni dissociative, paranoia e mancata percezione del tempo. Sul medesimo sito il consumatore riferisce che gli effetti si percepiscono circa 5 minuti dopo l'assunzione e permangono per circa 45 minuti, al termine dei quali si può manifestare cefalea (<http://www.bluelight.ru/vb/threads/647964-AKB-48->

F-Experience-report; ultimo accesso 21 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.buyanychem.com/akb-48f>; <http://chemicalwire.com/cannabinoids/5f-akb48-powder.html>; <http://www.purechemicals.net/5f-akb48-powder-92-c.asp> e <http://www.chemicalservices.net/buy-research-chemicals/synthetic-cannabinoids/buy-5f-akb48.html> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola AKB-48F non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola non risulta essere posta sotto controllo in Danimarca e in Ungheria.

EMCDDA, EDND database, AKB-48F. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Campione di materiale vegetale fornito dal Ser.T. al Laboratorio di Tossicologia Forense ed analizzato dal Laboratorio di Tossicologia Forense c/o "Istituto di Medicina Legale" – Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna (Fonte: Laboratorio di Tossicologia Forense c/o "Istituto di Medicina Legale" – Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna).

Fonti e database consultati

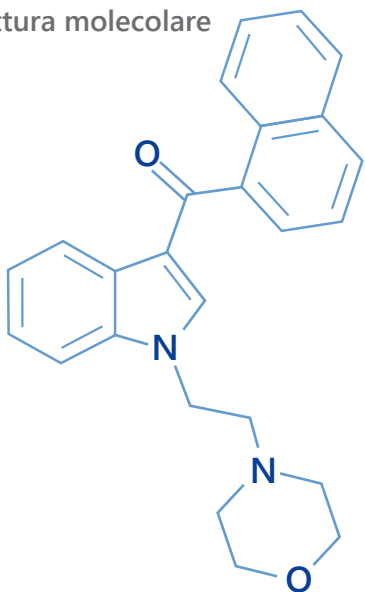
- EMCDDA, EDND database, AKB-48F. 2013
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/12065>; <http://www.caymanchem.com/pdfs/12065.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/12065m.pdf> EMCDDA, EDND database, AKB-48F. 2013.
- Pasquini S, De Rosa M, Pedani V, Mugnaini C, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Maione S, Dragoni S, Frosini M, Ligresti A, Di Marzo V, Corelli F. Investigations on the 4-quinolone-3-carboxylic acid motif. 4. Identification of new potent and selective ligands for the cannabinoid type 2 receptor with diverse substitution patterns and antihyperalgesic effects in mice. *J Med Chem.* 2011. 54: 5444-53.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri.
- Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.
- Punto Focale Tedesco.
- Punto Focale Lettone.

JWH-200

Nome

JWH-200

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{25}H_{24}N_2O_2$

Numero CAS

103610-04-4

Nome IUPAC

[1-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-3-yl]-naphthalen-1-ylmethanone

Altri nomi

(1-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-3-yl)-naphthalen-1-ylmethanone; 1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-3-(1-naphthoyl)indole; WIN 55,225

Peso molecolare

384.469 g/mol

Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili circa gli effetti del JWH-200:

JWH-200 è un cannabinoide sintetico, il quale agisce come agonista per il recettore dei cannabinoidi CB1, con una potenza comparabile a quella del Δ^9 -THC.

EMCDDA, EDND database, JWH-200. 2013

JWH-200 è solubile in solventi organici quali il DMSO e la DMF con solubilità pari a circa 20 mg/ml. JWH-200 è moderatamente solubile in tampone acquoso; per aumentarne la solubilità si consiglia di sciogliere il JWH-200 in DMF e poi diluire con il tampone acquoso. JWH-200 approssimativamente ha una solubilità pari a 0.1 mg/ml in una soluzione 1:6 di DMF:PBS (pH 7.2) usando questo metodo. Si raccomanda di non conservare il campione in soluzione acquosa per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13171>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/13171.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/13171m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

JWH-200 è aminoalchilindolo che agisce come agonista per il recettore dei cannabinoidi legandosi al recettore CB1 con un'elevata affinità (IC50 = 7.8; Ki 42 nM).

a) Eissenstat, M.A., Bell, M.R., D'Ambra, T.E., et al. Aminoalkylindoles: Structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics. *J Med Chem* 38 3094-3105 (1995);

b) Huffman, J.W., Mabon, R., Wu, M., et al. 3-indolyl-1-naphthylmethanes: New cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem* 11 539-549 (2003);

c) Huffman JW (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)

Il JWH-200 inibisce fortemente la contrazione dei dotti deferenti dei roditori stimolati elettricamente (IC50 = 3.7-6.0 nM).

a) Pacheco, M., Childers, S.R., Arnold, R., et al. Aminoalkylindoles: Actions on specific G-protein-linked receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 257(1) 170-183 (1991);

b) Bell, M.R., D'Ambra, T.E., Kumar, V., et al. Antinociceptive (aminoalkyl) indoles. *J Med Chem* 34 1099 1110 (1991).

Effetti

Gli effetti del JWH-200 su test preclinici quali l'attività locomotoria, il tail-flick latency, l'ipotermia e i test di immobilità (ring-immobility tests) sono superiori o confrontabili a quelli del Δ^9 -THC e del WIN-55,212, un altro aminoalchilindolo sintetico affine al recettore cannabinoide CB1.

Compton, D.R., Gold, L.H., Ward, S.J., et al. Aminoalkylindole analogs: Cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 263(3) 1118-1126 (1992).

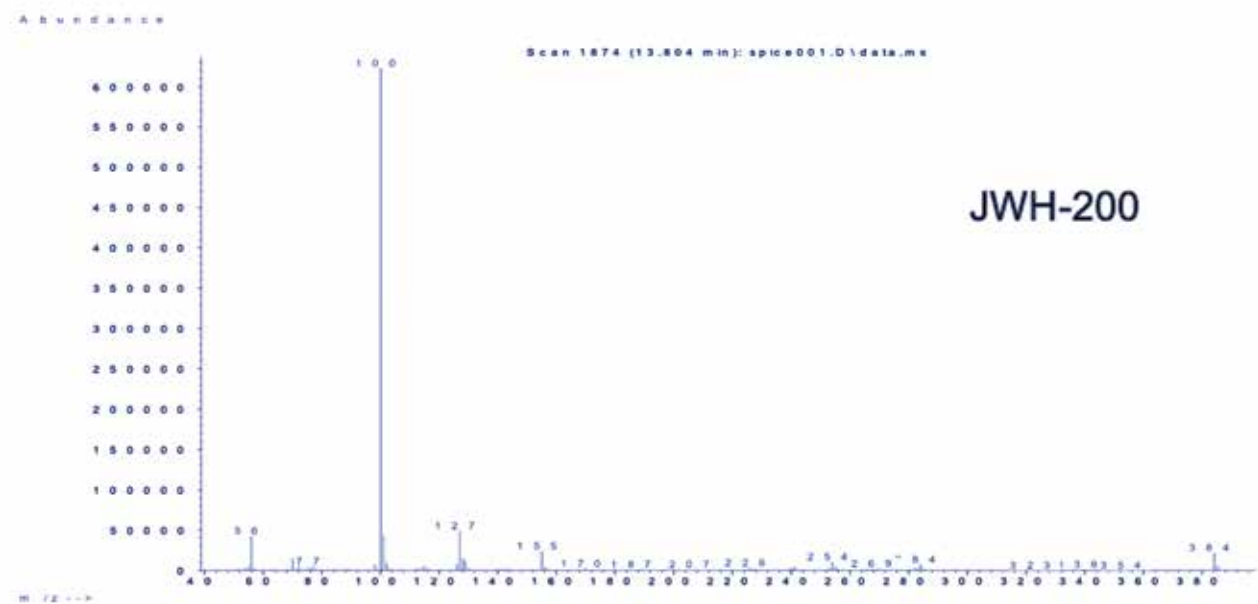
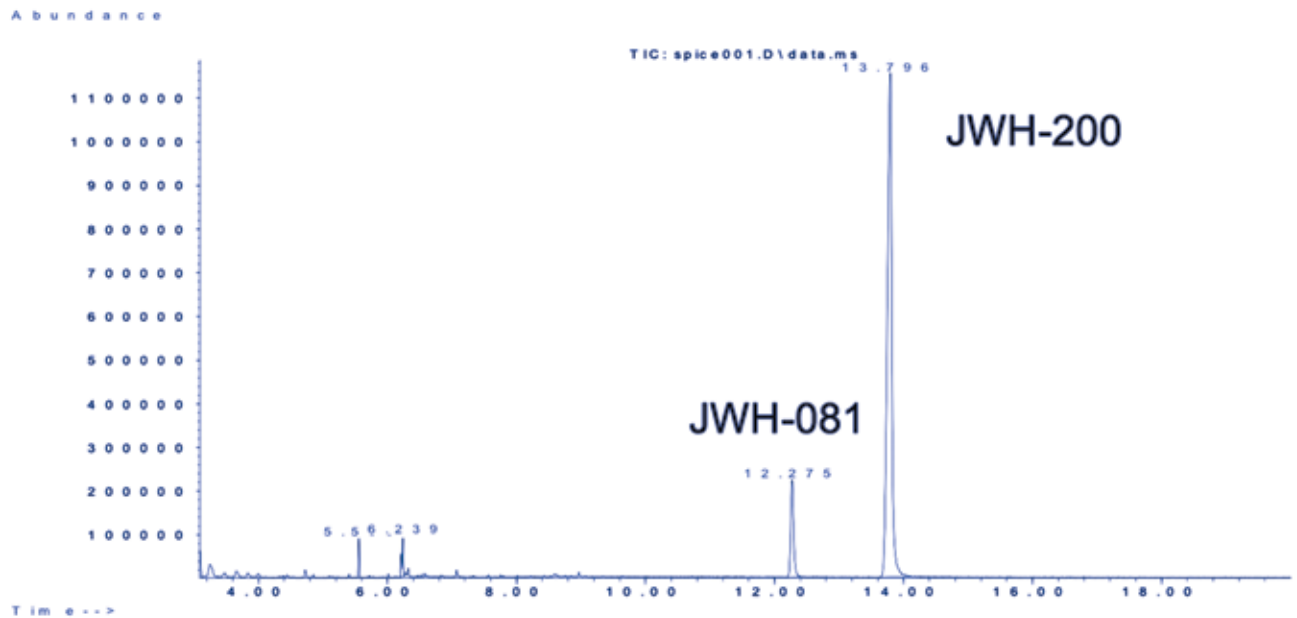
Metabolismo

È stato valutato il processo metabolico della molecola JWH-200 utilizzando dei modelli in vivo e in vitro (con e senza idrolisi enzimatica). Nel modello in vitro (microsomi epatici umani) sono stati identificati 22 metaboliti, i quali possono essere suddivisi in 11 classi. La maggior parte di questi metaboliti sono stati rilevati, anche in vivo (topi chimerici). I risultati hanno mostrato come tutti i metaboliti vengono escreti come coniugati, per lo più come glucuronidi con diversi tassi di coniugazione. Il metabolita principale rilevato è risultato essere il prodotto di apertura dell'anello morfolinico e successiva ossidazione della catena a gruppo carbossilico.

De Brabanter N., Esposito S., Tudela E., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K., Van Eenoo P. In vivo and in vitro metabolism of the synthetic cannabinoid JWH-200. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2013. 27: 2115-26.

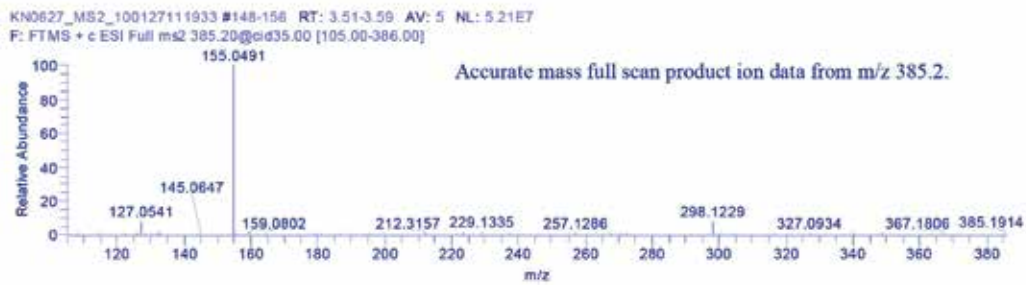
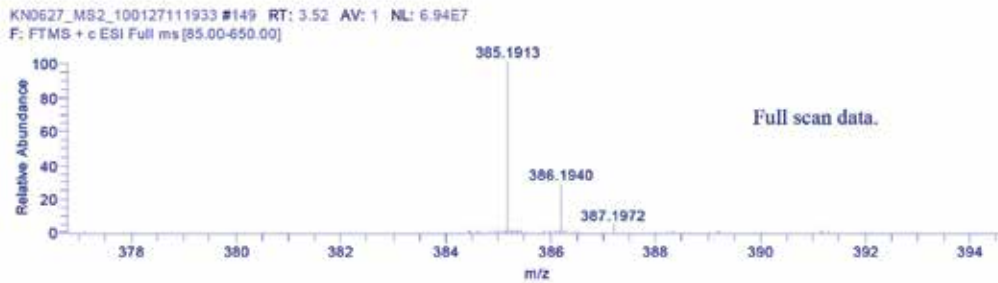
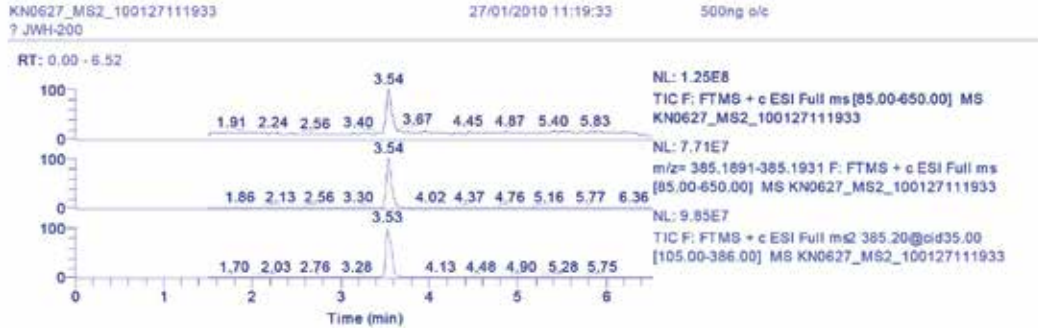
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta il cromatogramma e il corrispondente spettro di massa (GC-MS) del JWH-200 identificato in un campione di miscela di erbe denominato "Jamaican Spirit" sequestrato a Trieste. L'analisi quantitativa dei composti non è stata possibile per mancanza di standard puri.

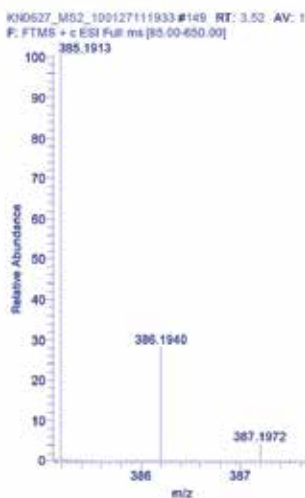


Fonte. Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Medicina Legale, Università di Verona.

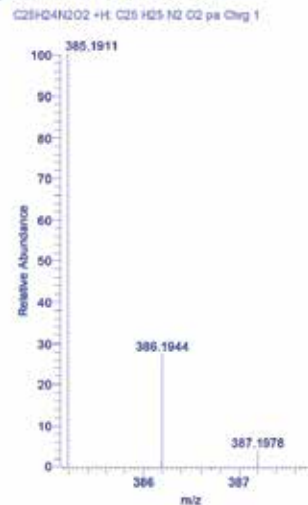
Di seguito si riportano i risultati ottenuti per un campione di polvere bianca segnalato al Punto Focale Inglese. La massa teorica del JWH-200 (i.e. C₂₅H₂₄N₂O₂ +H) è 385.1911 mentre la massa misurata per il componente principale del reperto è stata 385.1913. La differenza nei valori di massa osservata rientra nel normale range di errore dello strumento. Inoltre il pattern isotopico osservato era consistente con quello teorico del JWH-200.



Measured isotopic cluster for protonated analyte.



Theoretical isotopic cluster for protonated JWH-200.



L'articolo riporta la sintesi dell'1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-3-(1-naphthoyl)indole per acilazione di 0.50 g (2.17 mmol) di 1-[2-(4-Morpholino)-ethyl]-indole con 0.83 g (4.34 mmol) di 1-naphthoylchloride. Dopo purificazione per cromatografia flash con etere di petrolio e etere 1:1, sono stati ottenuti 0.40 g (48%) del composto come olio giallino:

- Rf 0.16 (ether);
- **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.70 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J=4.6 Hz, 4H), 4.16 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.27–7.55 (m, 7H), 7.66 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.52–8.54 (m, 1H);
- **¹³C-NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 44.0, 53.5, 57.4, 66.7, 109.6, 117.9, 122.9, 123.6, 124.4, 125.6, 126.2, 126.7, 128.1, 129.9, 131.0, 137.2, 138.9, 192.0;
- **IR** (Nujol) 1617, 1519, 1380 cm⁻¹;
- **MS** (EI) m/z 384 (70), 155 (90), 100 (100);
- **HRMS** calcolato per C₂₅H₂₄N₂O₂: 384.1832; trovato: 384.1833.

J. W. Huffman et al. / Bioorg. Med. Chem. 11 (2003) 539–549.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono descritti gli effetti correlati all'assunzione di JWH-200. Gli utenti trovano JWH-200 meno potente di altri cannabinoidi sintetici, come JWH-018, JWH-073 e JWH-250. Riportano un'esperienza rilassante con un'insorgenza lieve, euforia e un "high" morbido. Gli effetti collaterali includono: secchezza delle fauci, congiuntive e un aumento di appetito (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=94320>, ultimo accesso 7 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito http://www.weiku.com/products/13671759/JWH_073_JWH_018_JWH_250_JWH_200.html (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-200 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale del 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Bielorussia e temporaneamente in USA. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e a Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-200. 2013

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "Jamaican Spirit" e del suo contenuto in cui è stata riscontrata la molecola JWH-200. (Fonte: Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Medicina Forense, Università di Verona).

| Fonti e database consultati

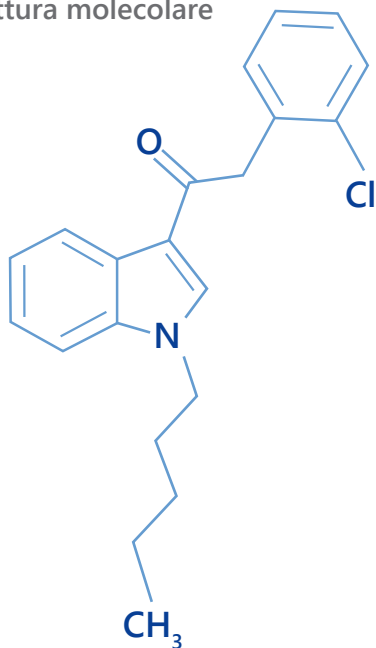
- EMCDDA, EDND database, JWH-200. 2013
- Pub Med database
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/13171>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/13171.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/13171m.pdf>
- Eissenstat, M.A., Bell, M.R., D'Ambra, T.E., et al. Aminoalkylindoles: Structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics. *J Med Chem* 38 3094-3105 (1995).
- Huffman, J.W., Mabon, R., Wu, M., et al. 3-indolyl-1-naphthylmethanes: New cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem* 11 539-549 (2003).
- Huffman JW (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)
- Compton, D.R., Gold, L.H., Ward, S.J., et al. Aminoalkylindole analogs: Cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from D9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 263(3) 1118-1126 (1992).
- Pacheco, M., Childers, S.R., Arnold, R., et al. Aminoalkylindoles: Actions on specific G-protein-linked receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 257(1) 170-183 (1991).
- Bell, M.R., D'Ambra, T.E., Kumar, V., et al. Antinociceptive (aminoalkyl) indoles. *J Med Chem* 34 1099 1110 (1991).
- De Brabanter N., Esposito S., Tudela E., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K., Van Eenoo P. In vivo and in vitro metabolism of the synthetic cannabinoid JWH-200. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2013. 27: 2115-26.
- Laboratorio di Medicina Legale, Policlinico G.B. Rossi - Università di Verona.
- Hudson, S. Febbraio 2010 , HFL Sport Science, Quotient Bioresearch.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

JWH-203

Nome

JWH-203

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₂₁H₂₂ClNO

Numero CAS

864445-54-5

Nome IUPAC

2-(2-chlorophenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)ethanone

Altri nomi

(2-(2-chlorophenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)ethanone); 1-pentyl-3-(2-chlorophenylacetyl)indole

Peso molecolare

339.858 g/mol

Aspetto

Polvere color crema; polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-203:

JWH-203 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei fenilacetilindoli. E' un analogo strutturale del JWH-250, dal quale differisce per la presenza di un sostituito cloro in orto all'anello fenilico al posto del gruppo metossi.

EMCDDA, EDND database, JWH-203, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-203 risulta solubile a circa 10 mg/mL in DMF e a circa 5 mg/mL in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9000736/promo/emolecules;>
<https://www.caymanchem.com/pdfs/9000736.pdf>: <https://www.caymanchem.com/msdss/9000736m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

E' un agonista dei recettori cannabinoidi con costanti di attività pari a $K_i=8.0 \pm 0.9$ nM per il CB1, e $K_i=7.0 \pm 1.3$ nM per il CB2 .

J.W. Huffman (2009) *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3

| Effetti

Publicato un articolo sulla valutazione dell'attività in vivo (modello animale), di una serie di cannabinoidi sintetici del tipo 1-pentil-3-fenilacetilindolici incluso il JWH-203.

Le potenze dei vari analoghi nel produrre gli effetti tipici degli agonisti per i recettori cannabinoidi, quali gli effetti antinocicettivi, l'ipotermia e la soppressione dell'attività locomotoria, sono stati valutati sul topo.

I risultati hanno evidenziato come la potenza in termini di effetti prodotti da questa serie di cannabinoidi sintetici è correlata alle affinità sui recettori CB1. Le molecole attive producono un profilo di effetti analogo a quello del THC. La posizione del sostituito sull'anello aromatico rappresenta il fattore critico nell'influenzare la potenza in vivo di questi analoghi. I derivati con sostituzione del tipo 2 o 3-fenilacetilica risultano efficaci con buone potenze, mentre i 4-sostituiti risultano meno potenti o addirittura inattivi.

Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Nov 27. [Epub ahead of print]

Gli utenti dei forum di consumatori indicano che il JWH-203 di solito viene assunto per via inalatoria a dosi di 3-6 mg provocando effetti analoghi a quelli dalla cannabis per una durata di 45-75 minuti.

EMCDDA, EDND database, JWH-203, 2013.

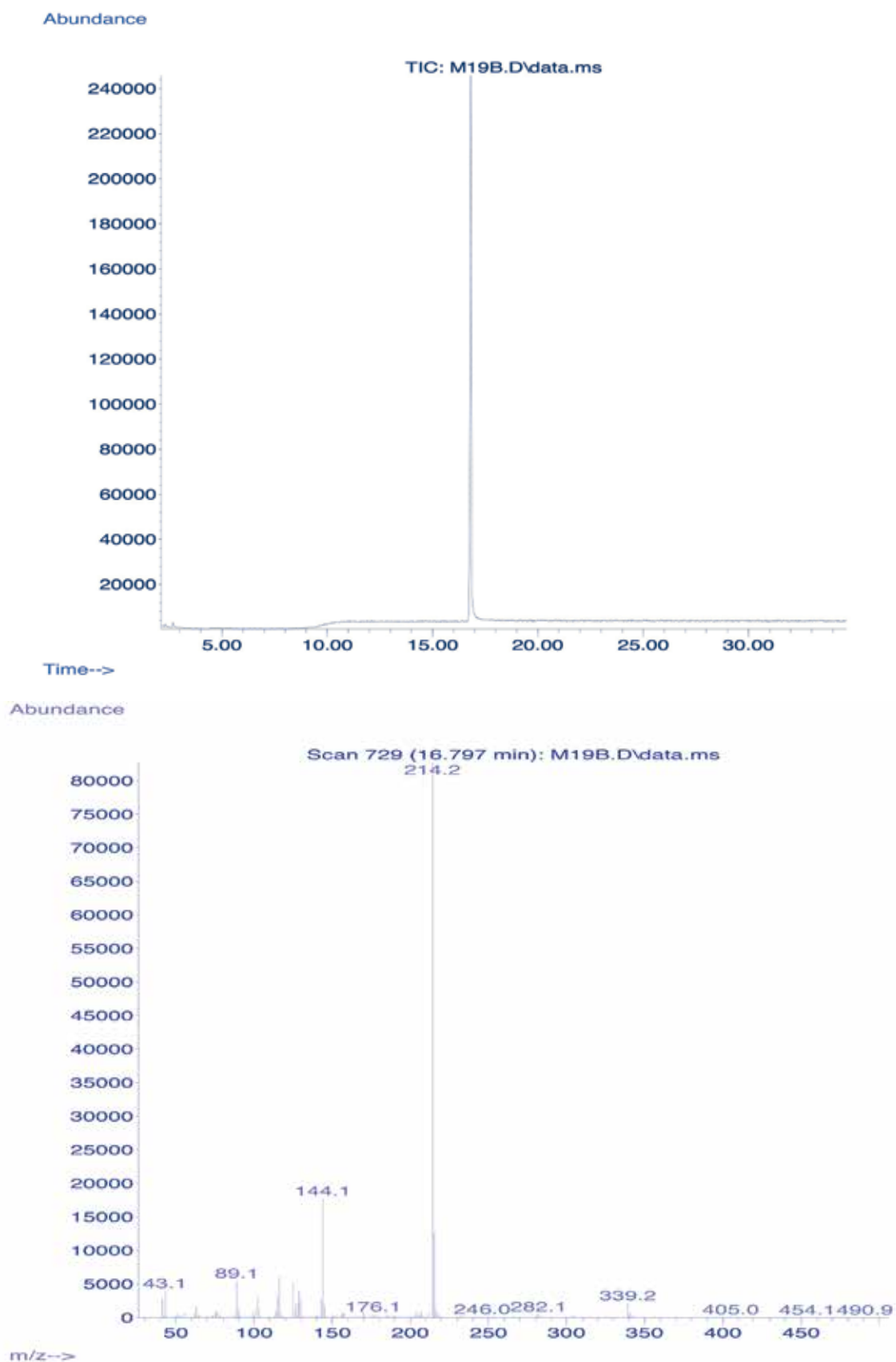
| Metabolismo

Mediante GC-MS e LC-MS/MS si sono analizzati dei campioni di urina, con l'obiettivo di identificare la presenza di metaboliti di cannabinoidi sintetici, tra i quali, JWH-203. I risultati hanno mostrato come i prodotti riscontrati derivano da processi di mono e diidrossilazione, con formazione di un gruppo carbonile sulla catena pentilica, carbossilazione della catena pentilica e N-dealchilazione. Per la molecola JWH-203 sono stati individuate metaboliti triidrossilati.

Kavanagh P, Grigoryev A, Melnik A, Savchuk S, Simonov A, Rozhanets V. Detection and tentative identification of urinary phase I metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC-MS and LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B.* 2013. 934: 102-108.

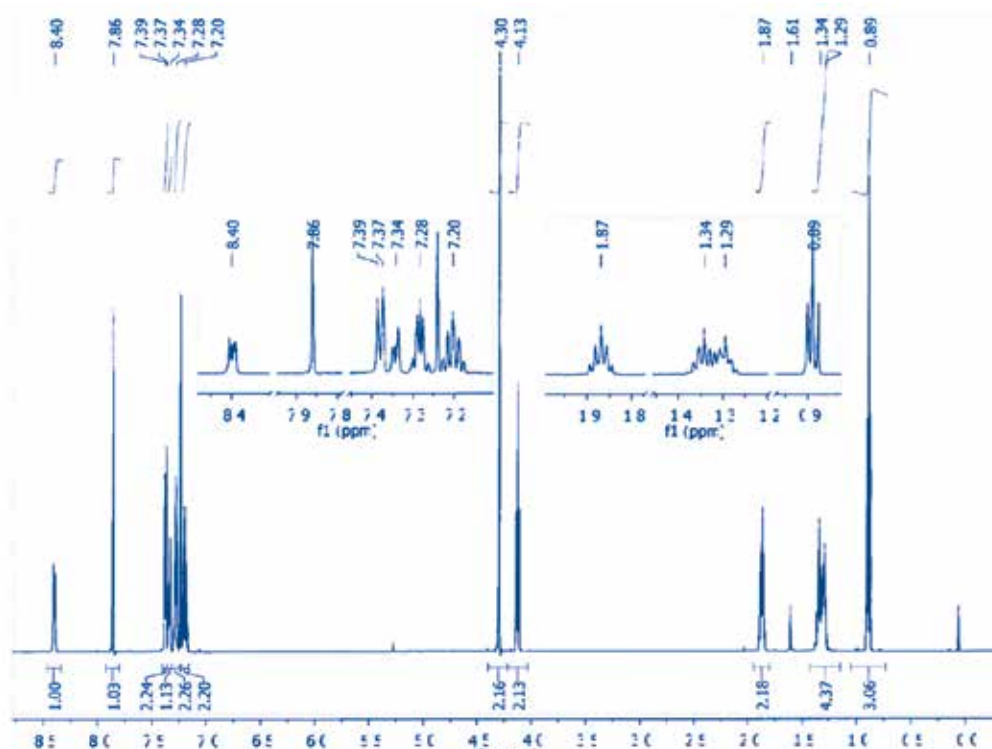
| Caratterizzazione analitica

Di seguito sono riportati il cromatogramma e lo spettro di massa del JWH-203 in GC-MS:



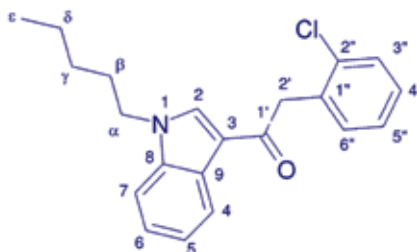
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

Spettro $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 del JWH-203.



Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis. Attraverso il Punto Focale Lettone.

Assegnazione chemical shift del JWH-203.



Atoms	$\delta^{13}\text{C}$, m.d.	$\delta^1\text{H}$, m.d.	H signălu multiplicitate	J,Hz
α	46,6	4,13	t	7,2
β	28,9	1,87	kvintets	7,2
γ	21,8	1,34	kvintets	7,2
δ	28,4	1,29	m	
ϵ	13,5	0,89	t	7,2
2	134,4	7,86	s	-
3	115,5	-	-	-
4	122,3	8,40	m	-
5	122,1	7,28	m	-
6	109,3	7,34	m	-
7	109,3	7,34	m	-
8	136,4	-	-	-
9	126,3	-	-	-

1"	190,9	-	-	-
2"	43,5	4,30	s	-
3"	128,9	7,38	dd	7,6; 1,5
4"	127,7	7,20	m	-
5"	126,4	7,20	m	-
6"	131,1	7,38	dd	7,6; 1,5

Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis. Attraverso il Punto Focale Lettone.

Un recente articolo descrive l'identificazione del cannabinoide sintetico JWH-203 attraverso l'utilizzo di metodi sia in cromatografia liquida che in gascromatografia, entrambi accoppiati alla spettrometria di massa, l'uso della cromatografia liquida accoppiata alla spettroscopia ultravioletta, esperimenti di coupling a lungo raggio in risonanza magnetica (NMR HETCOR) e la determinazione della massa accurata ad alta risoluzione.

Bononi M, Belgi P, Tateo F. Analytical data for identification of the Cannabimimetic Phenylacetylindole JWH-203. *J Anal Toxicol.* 2011 Jul;35(6):360-3.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso i siti https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=67&category_id=23&option=com_virtuemart&Itemid=1 e http://buy-jwh.com/?/EN/buy/buy_jwh_203_online/ (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-250 risulta inclusa nella Tabella I D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-fenilacetilindolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Norvegia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia, Regno Unito, Federazione Russa. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e Malta.

EMCDDA, EDND database, JWH-203, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della polvere bianca, sequestrata a Milano, in cui è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-203 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 208/12 del 30/01/2012).

Fonti e database consultati

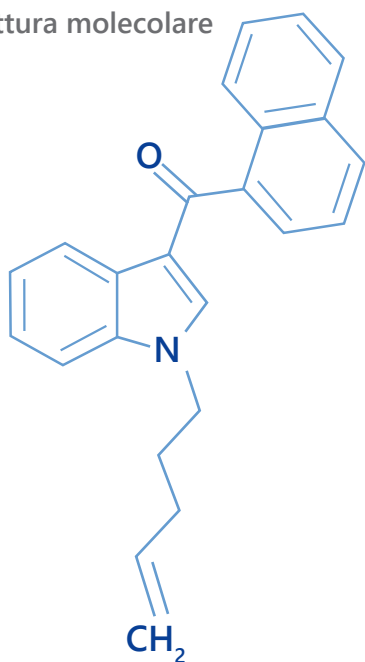
- EMCDDA, EDND database, JWH-203, 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9000736/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/9000736.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/9000736m.pdf>
- J.W. Huffman (2009) Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3
- Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Nov 27. [Epub ahead of print]
- Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Savchuk S., Simonov A., Rozhanets V. Detection and tentative identification of urinary phase I metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC-MS and LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B.* 2013. 934: 102-108.
- Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - laboratorio chimico di Napoli.
- Punto Focale Lettone
- Bononi M, Belgi P, Tateo F. Analytical data for identification of the Cannabimimetic Phenylacetylindole JWH-203. *J Anal Toxicol.* 2011 Jul;35(6):360-3.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

JWH-022

Nome

JWH-022

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{21}NO$

Numero CAS

209414-16-4

Nome IUPAC

Naphthalen-1-yl[1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indol-3-yl]methanone

Altri nomi

1-(4-Pentene-yl)-3-(1-naphthoyl)indole; 1-[(4-pent-ene)-1H-indol-3-yl]-(naphthalen-1-yl)methanone; 1-naphthalenyl[1-(4-penten-1-yl)-1H-indol-3-yl]-methanone

Peso molecolare

339.429 g/mol

Aspetto

Riscontrato in un trinciato di erbe marrone chiaro

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sul JWH-022:

Il JWH-022 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli la cui attività biologica non è nota. E' strutturalmente simile al JWH-018 (deidrogenazione della catena pentilica) e all'AM2201 (perdita di HF dalla catena fluoroalchilica).

EMCDDA, EDND database, JWH-022. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-022 risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 218, 247 e 316 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio. Nella scheda di sicurezza viene riportato che gli effetti tossicologici della molecola non sono stati studiati.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001056/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/9001056.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/9001056m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Studi in vitro e in vivo su modello animale (ratto, topo) hanno mostrato che la sostituzione del pentile con il 4-pentenile risulta in una diminuzione dell'affinità per il recettore CB1 ($K_i=43 \pm 21$ nM) come riportato in uno studio di relazione struttura-attività di derivati indolici e pirrolici, per i quali l'affinità per il recettore CB1 e la potenza di questi cannabinoidi sono risultati dipendenti dalla lunghezza della catena alchilica.

Wiley, J. L., Compton, D. R., Dai, D., Lainton, J. A. H., Phillips, M., Huffman, J. W., et al. (1998). Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285, 995-1004.

| Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-022.

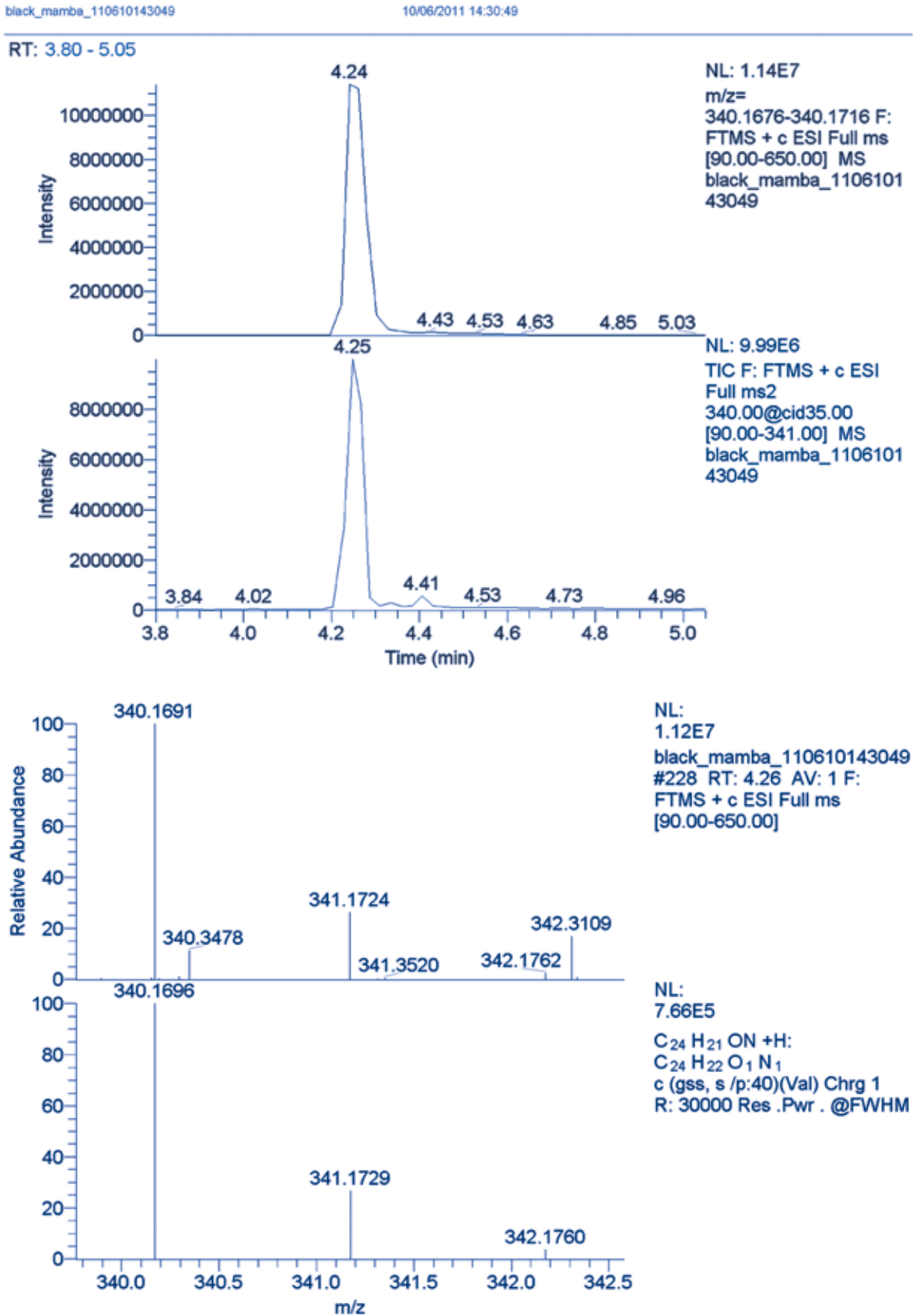
| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-022.

| Caratterizzazione analitica

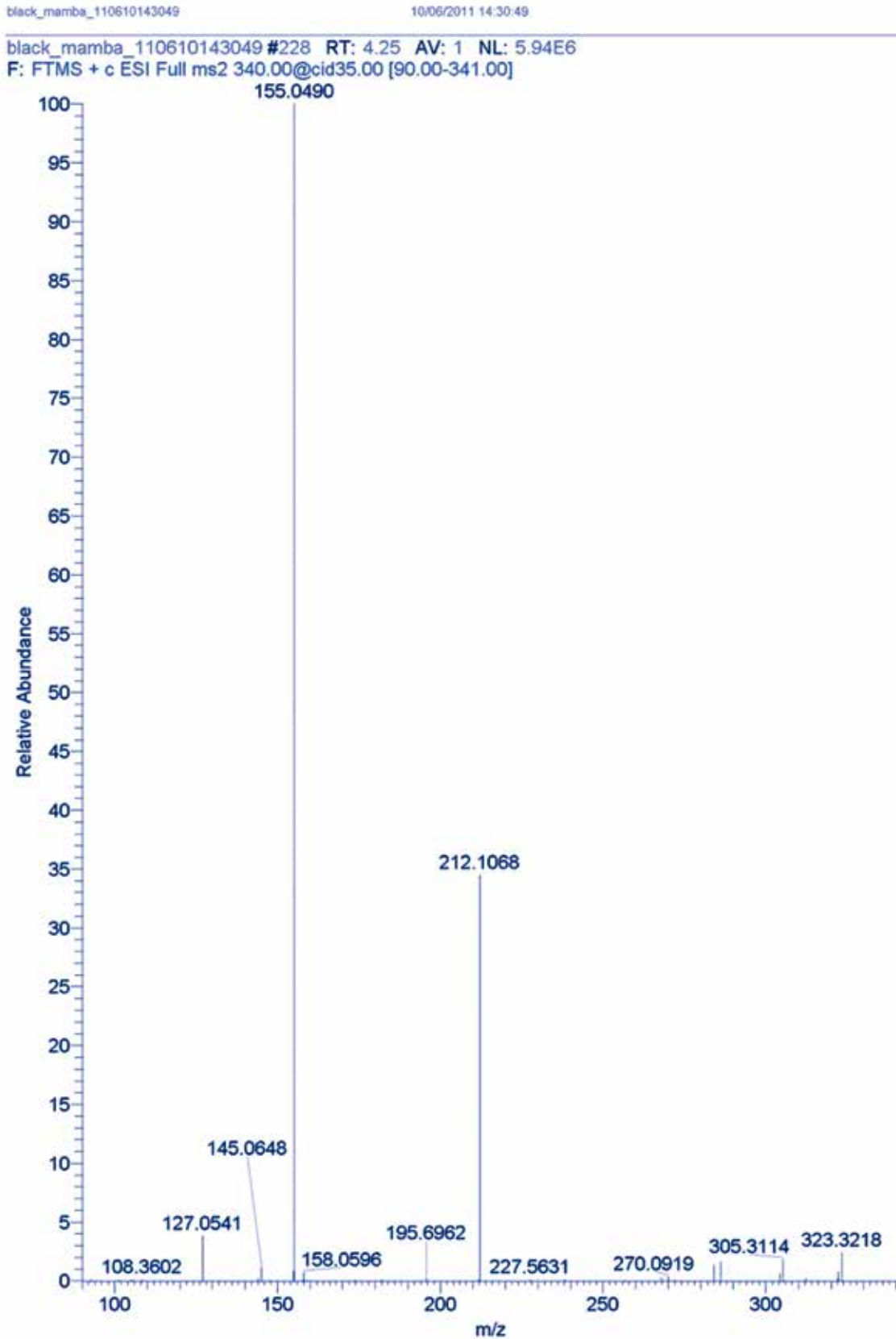
Il JWH-022 è stato identificato (in assenza di standard di riferimento) dalla TICTAC Communications della St George's Hospital Medical School in collaborazione con HFL Sport Science (LGC) nel Regno Unito, in un prodotto denominato Black Mamba costituito da un trinciato d'erbe di colore marrone chiaro. Nel medesimo prodotto è stato individuato anche il cannabinoide sintetico già noto AM-2201 quale componente principale della miscela.

Di seguito viene riportato lo spettro HRAM LCMS per il JWH-022:



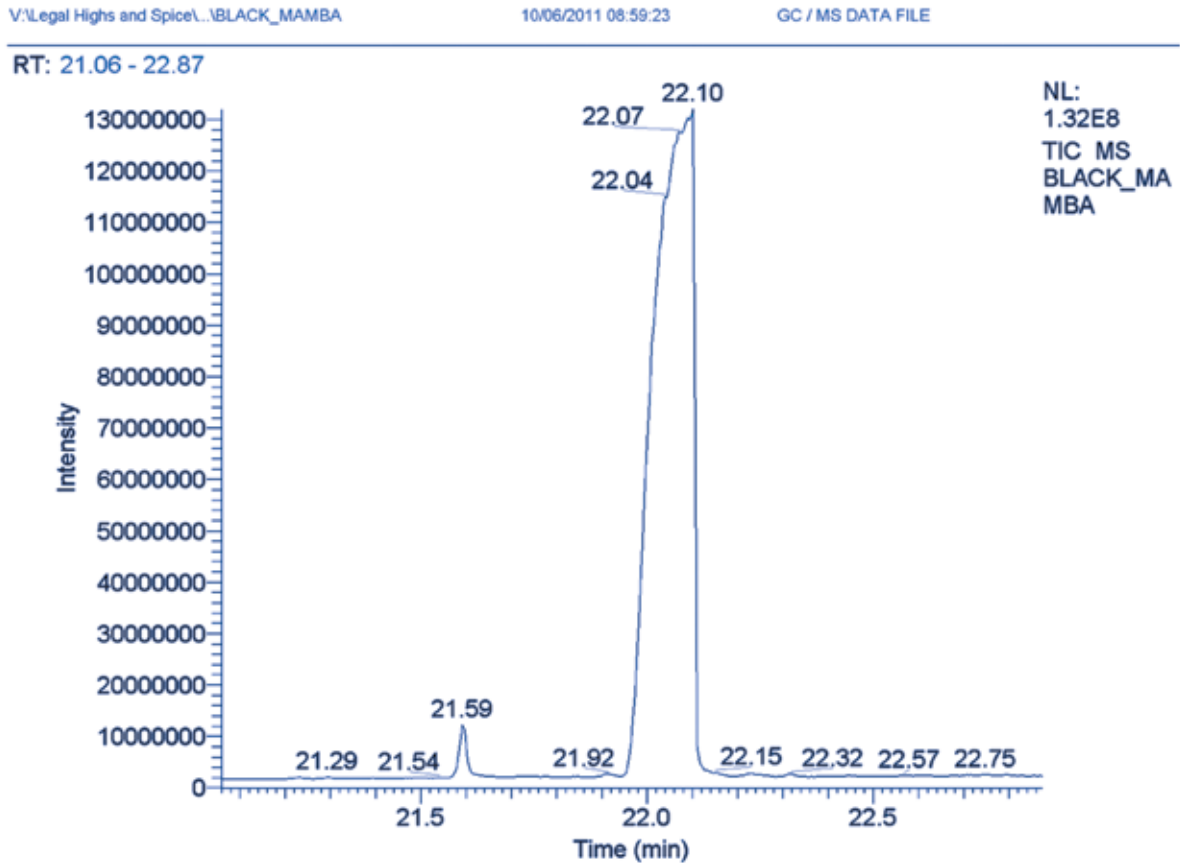
Fonte: TICTAC Communications della St George'S Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito viene riportato lo spettro di massa ottenuto in LCMS per il JWH-022:

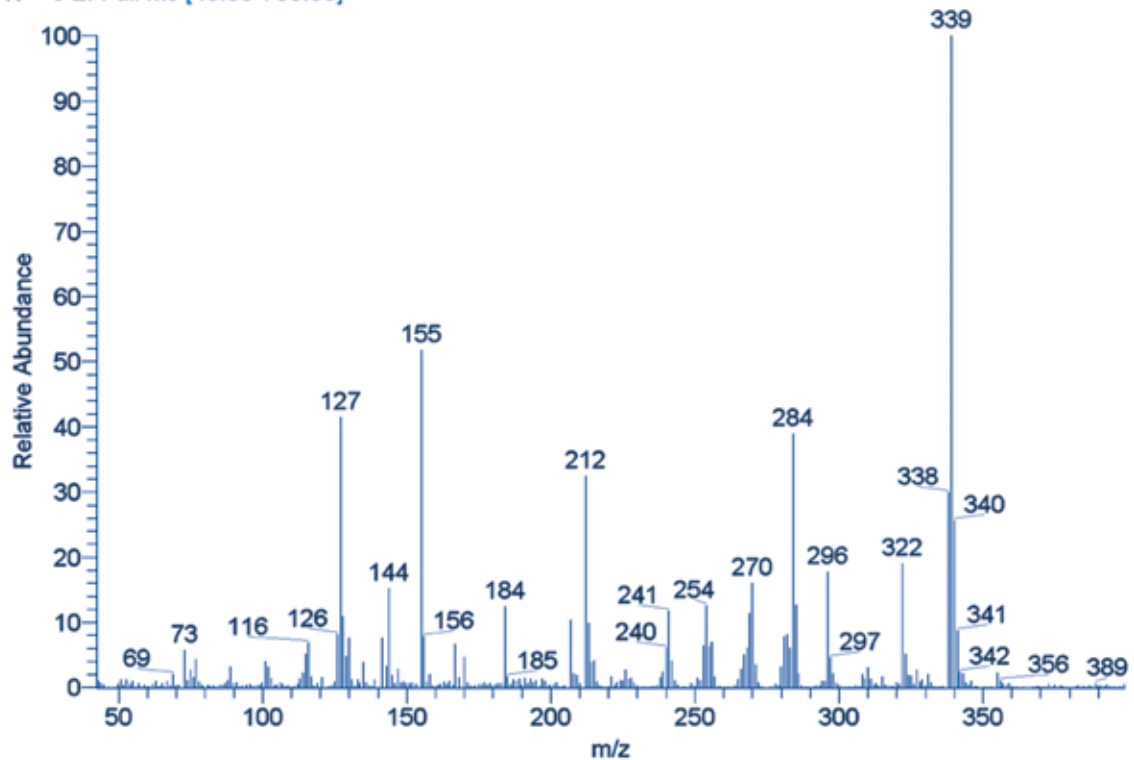


Fonte: TICTAC Communications della St George'S Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito viene riportata l'analisi GCMS per il JWH-022:

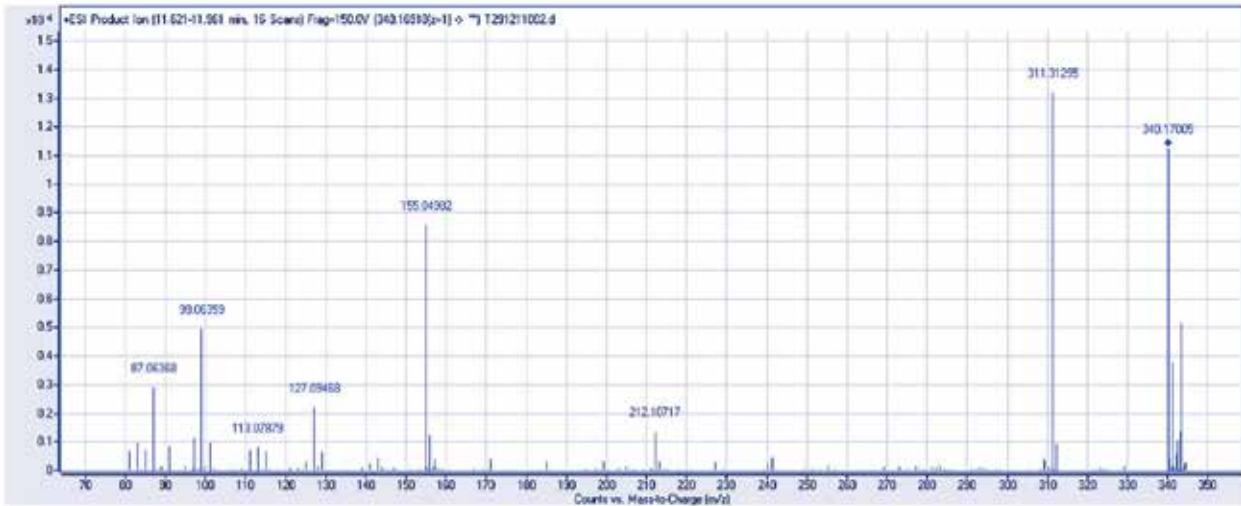


BLACK_MAMBA #4221 RT: 21.59 AV: 1 NL: 1.37E6
T: + c EI Full ms [40.00-750.00]

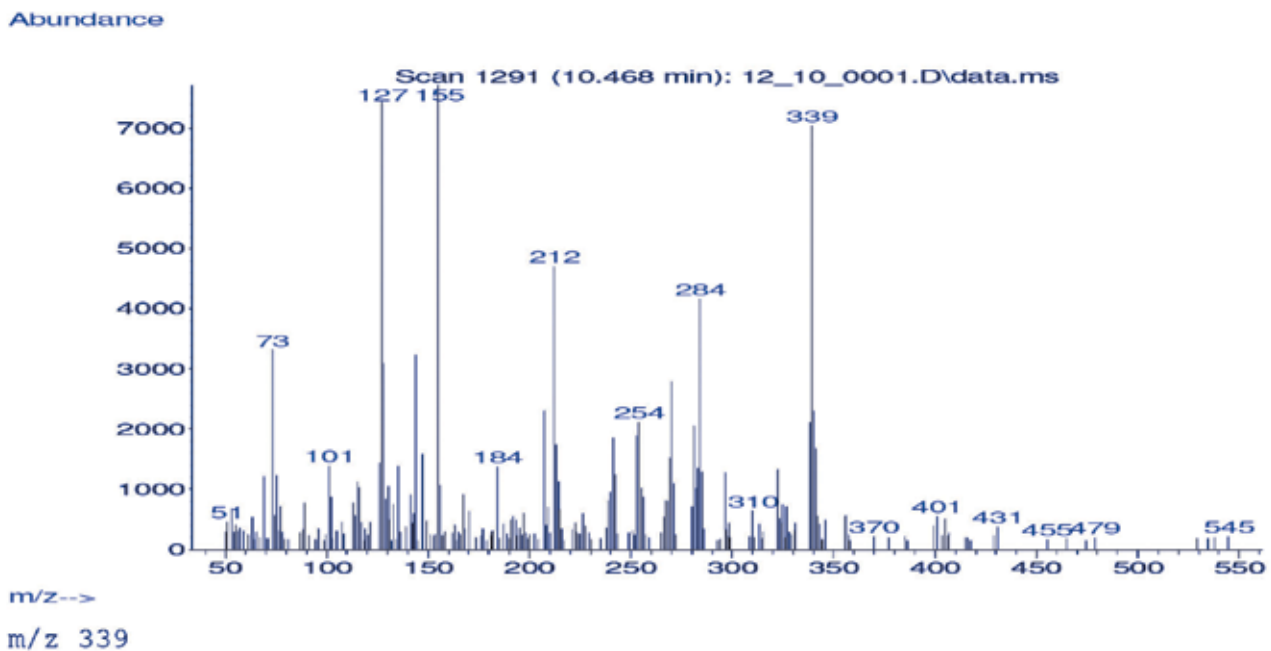


Le analisi chimico-tossicologiche effettuate su un campione di miscela di erbe denominato "Bonzai Summer Boost" dall'Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, con tecnica LC-ESI-QTOF MS, hanno rilevato la presenza dello ione $[M+H]^+ = 340.1701$ m/z, identificato come una struttura con formula bruta $C_{24}H_{21}NO$ e pattern di frammentazione corrispondenti alla molecola JWH-022 come riportato nella figura seguente.

Spettro QTOF del JWH-022.



Di seguito viene riportato lo spettro di massa con picco base di m/z 339, acquisito in GC-EI-MS.



Fonte: Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Medicina Legale, Università di Verona.

Descritto un metodo analitico per l'identificazione di cannabinodi sintetici incluso il JWH-022, in fluidi orali.

Rodrigues WC, Catbagan P, Rana S, Wang G, Moore C. *Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid Using ELISA and LC-MS-MS. J Anal Toxicol.* 2013 Aug 14. [Epub ahead of print].

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://bioreagent.bertinpharma.com/product-13825.aspx> (ultimo accesso 14 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-022 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Ungheria, Irlanda, Lituania Lussemburgo, Portogallo, Turchia, Regno Unito, Nuova Zelanda e Giappone.

EMCDDA, EDND database, JWH-022. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto etichettato "Bonzai summer boost" e del suo contenuto in cui è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-022 (Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona) (Prot. EWS 211/12 dello 03/02/2012).

Fonti e database consultati

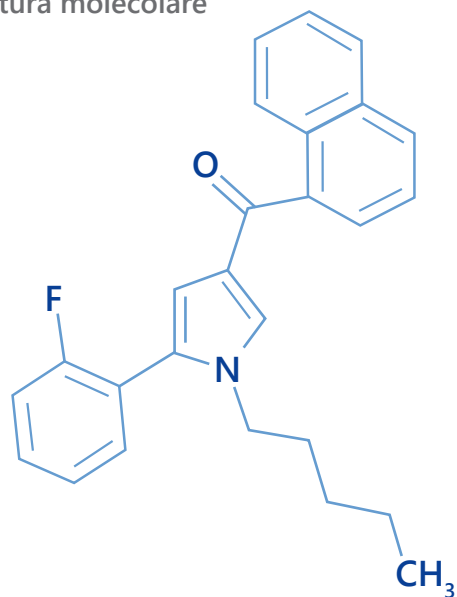
- EMCDDA, EDND database, JWH-022. 2013.
- Pub Med database.
- Wiley, J. L., Compton, D. R., Dai, D., Lainton, J. A. H., Phillips, M., Huffman, J. W., et al. (1998). Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285, 995-1004.
- Material Safety Data Sheet, Cayman, 2011.
- TICTAC Communications della St George'S Hospital Medical School e HFL Sport Science (LGC) attraverso il Punto Focale del Regno Unito.
- Unità Operativa di Medicina Legale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
- Rodrigues WC, Catbagan P, Rana S, Wang G, Moore C. *Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid Using ELISA and LC-MS-MS. J Anal Toxicol.* 2013 Aug 14. [Epub ahead of print].
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

JWH-037

Nome

JWH-037

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{26}H_{24}FNO$

Numero CAS

914458-26-7

Nome IUPAC

[5-(2-fluorophenyl)-1-pentylpyrrol-3-yl]-naphthalen-1-ylmethanone

Altri nomi

AK102850

Peso molecolare

385.473 g/mol

Aspetto

Identificato in un trinciato di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-307:

Il JWH-307 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilpirroli.

EMCDDA, EDND database, JWH-307. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-307 risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 217 e 250 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10797/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10797.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10797m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-307 è un ligando dei recettori cannabinoidi con valori di K_i pari a 7.7 ± 1.8 nM sul recettore CB1 e 3.3 ± 0.2 nM sul CB2.

Huffman JW, Padgett LW, Isherwood ML, Wiley JL, Martin BR. 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl)pyrroles: new high affinity ligands for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006, 16(20), pp. 5432-5.

In un altro articolo vengono riportate le K_i di affinità del JWH-307 per i recettori cannabinoidi CB1 e CB2, pari, rispettivamente, a 7.7 ± 1.8 nM e 7.1 ± 0.1 nM.

J.W. Huffman, *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).

| Effetti

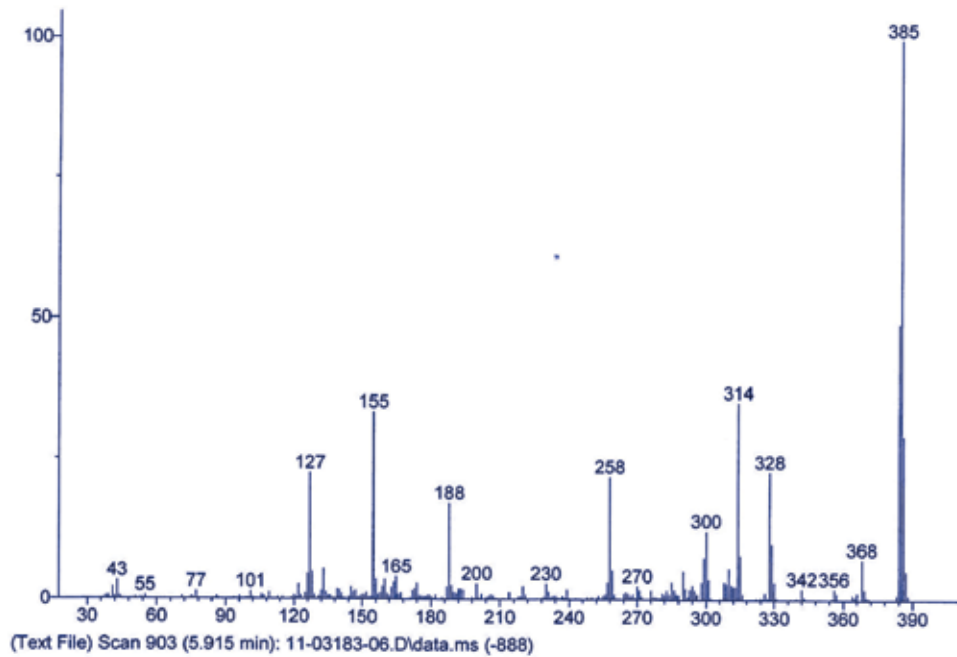
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-307.

| Metabolismo

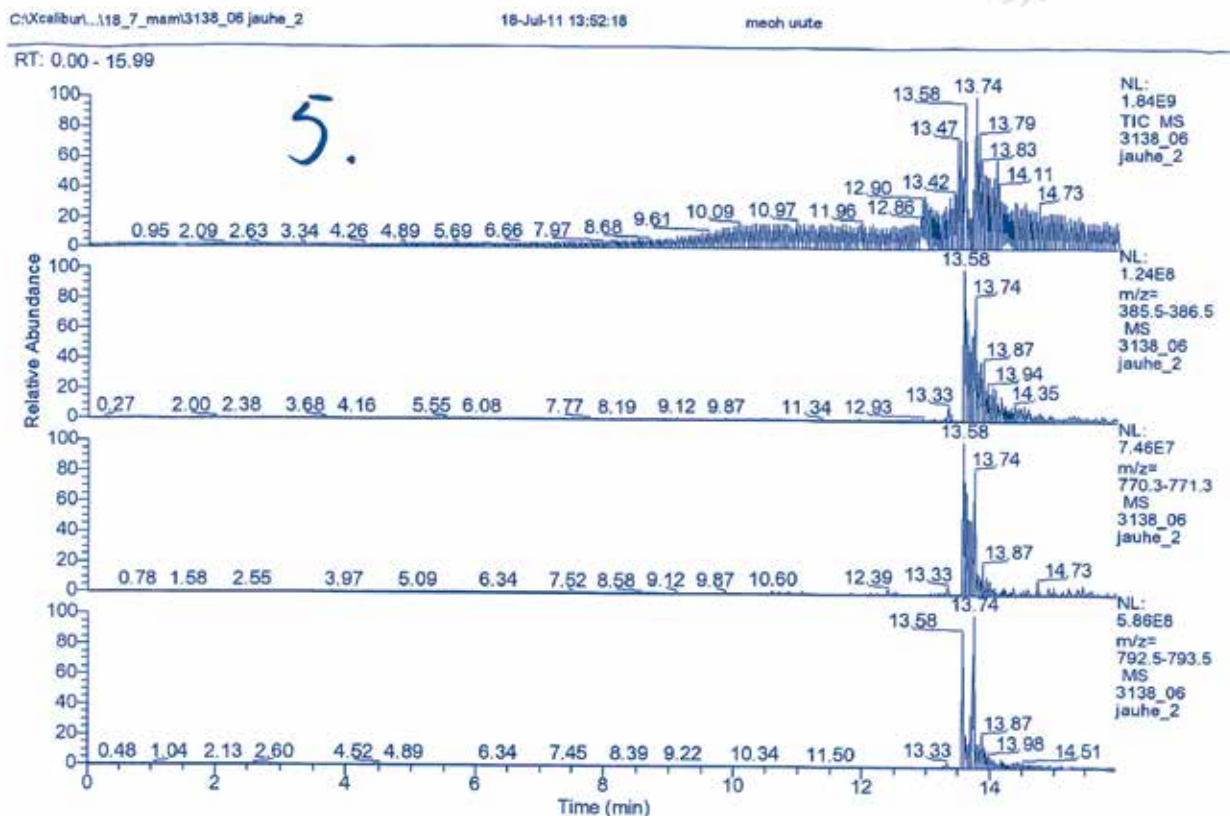
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-307.

Caratterizzazione analitica

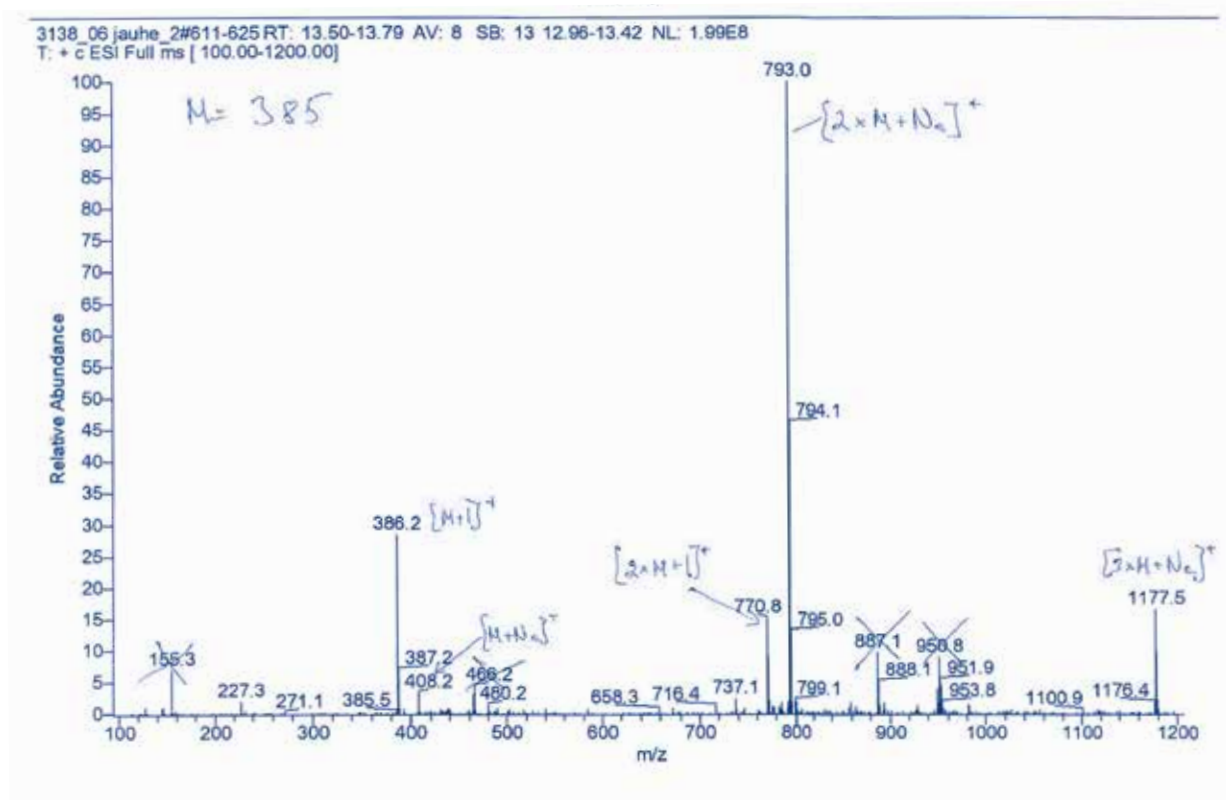
Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto GC-MS del JWH-307 fornito dal Punto Focale Finlandese:



Di seguito si riportano gli spettri ottenuti in LC-MS del JWH-307 fornito dal Punto Focale Finlandese.



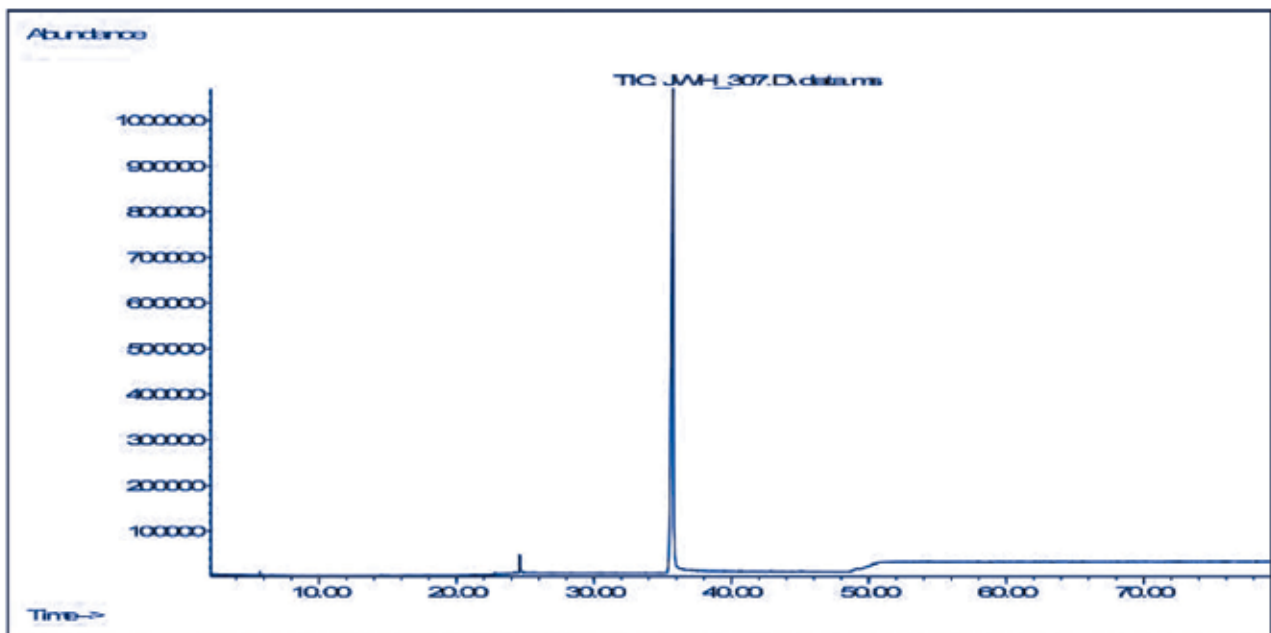
Fonte: Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.



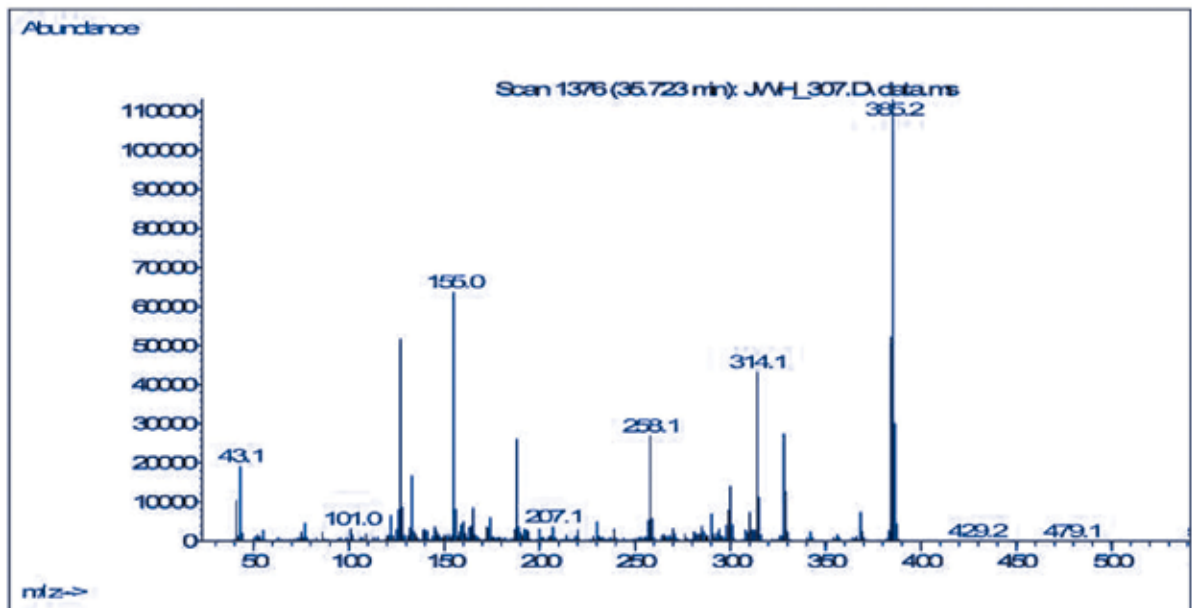
Fonte: Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa GC-MS della molecola JWH-307:

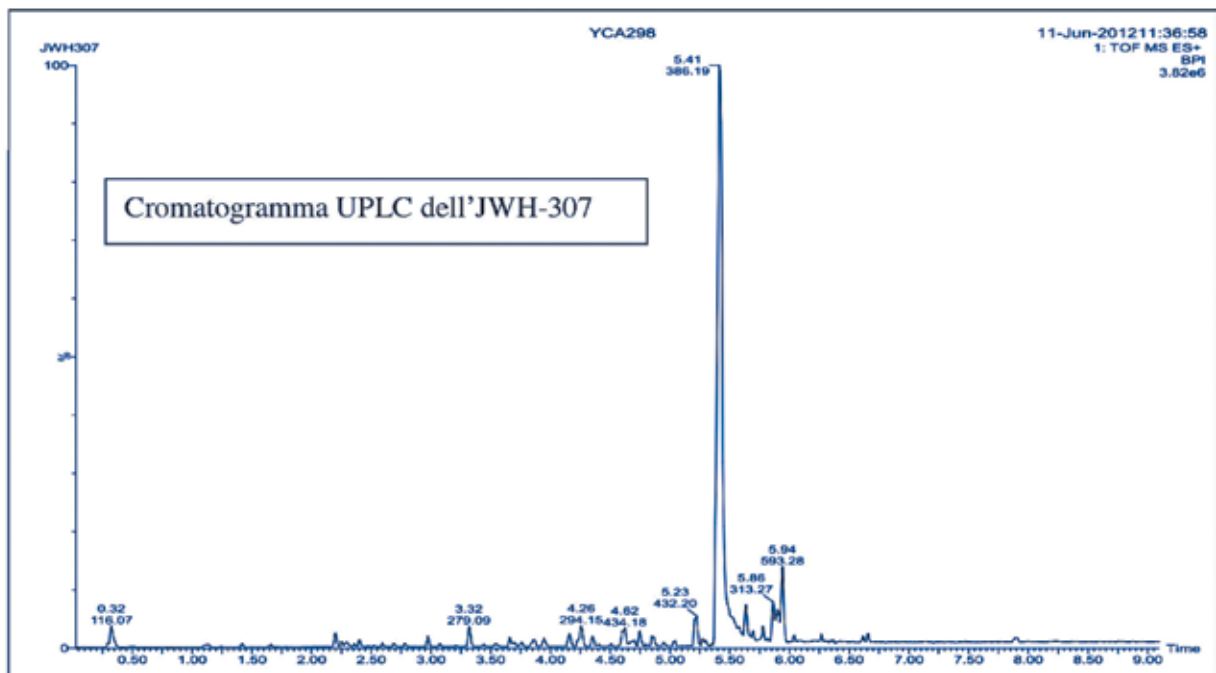
Cromatogramma e spettro GC-MS EI della sostanza



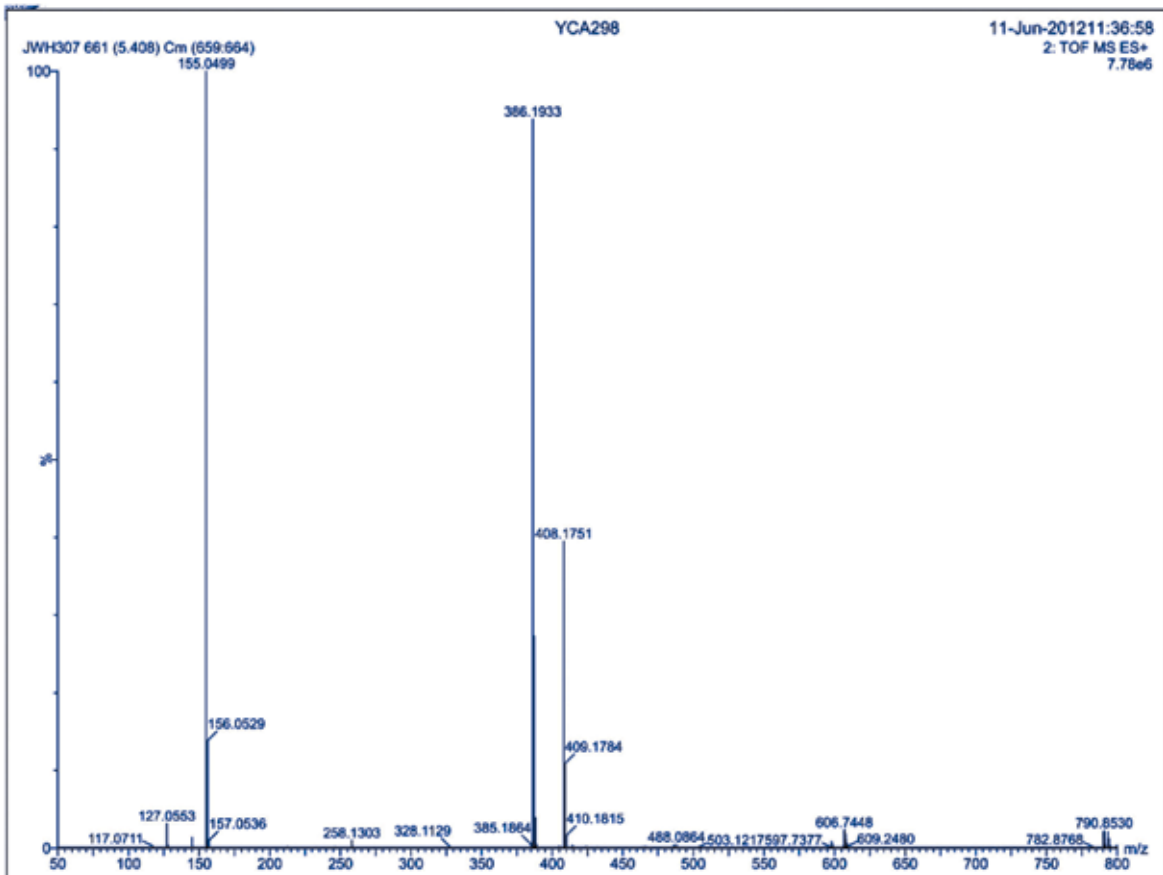
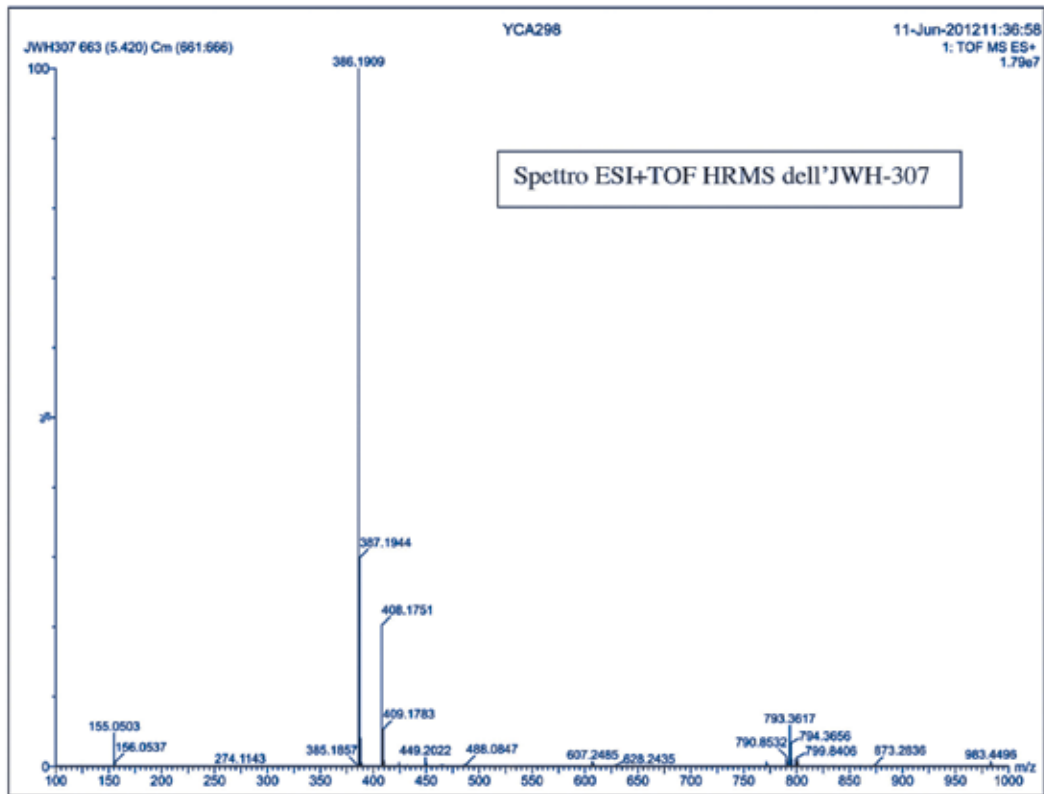
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.



Di seguito si riporta lo spettro UPLC e lo spettro ESI+TOF HRMS del JWH-307:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riportano i frammenti MS/MS della molecola JWH-307:

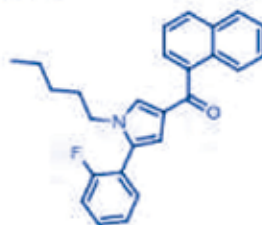
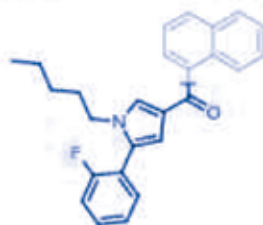
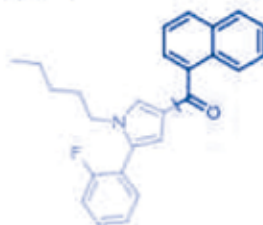
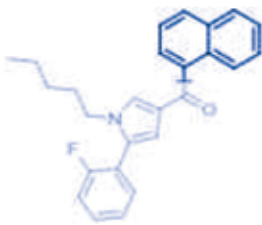
Assegnazione dei frammenti MS/MS del JWH-307

	ID (job)	22
	Mass (Da)	385,1842
	Formula	C ₂₆ H ₂₄ NOF
	DBE	15

Experiment:

Product ion(s) (Da)	155.0500 156.0528 386.1935 387.1965 388.2001 408.1752 409.1785 606.7449 790.8530 793.3610 +/- 0.01 in positive mode, structure filter 1
DBE	-10 to 50
Electron count	both
Maximum H deficit	6
Fragment number of bonds	4
Scoring	aromatic: 6, multiple: 4, ring: 2, phenyl: 8, other: 1 H-deficit: 0, hetero modifier: 0.5, max score: 16
Order:	mass
Plot:	show <input checked="" type="radio"/> hide <input type="radio"/>
Files:	CSV

Results:

<p>386.1935 \rightarrow (+1H)</p>  <p>386.1920 (+1.5.mDa) C₂₆H₂₅NOF (-none)</p>	<p>256.1304 \rightarrow (+0H)</p>  <p>258.1294 (+1.0.mDa) (S:10.0, B:1) C₁₆H₁₇NOF (-C₁₀H₉)</p>	<p>155.0500 \rightarrow (+0H)</p>  <p>155.0497 (+0.3.mDa) (S:10.0, B:1) C₁₁H₇O (-C₁₅H₁₈NF)</p>
<p>127.0554 \rightarrow (+0H)</p>  <p>127.0548 (+0.6.mDa) (S:10.0, B:1) C₁₀H₇ (-C₁₆H₁₈NOF)</p>		

In letteratura sono disponibili dati GC-HRMS, ESI-MS/MS, UV e IR per l'identificazione della molecola JWH-307.
Ernst L, Krüger K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Beuerle T. Synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market. Forensic Sci Int. 2012 Oct 10;222(1-3):216-22. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.05.027. Epub 2012 Jun 28.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito http://herbsmix.info/index.php?main_page=product_info&cPath=44&products_id=706 (ultimo accesso 14 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-307 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Belgio, Ungheria, Irlanda, Germania, Lituania, Lussemburgo, Portogallo, Turchia, Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, JWH-307. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della bustina sequestrata etichettata "Blaze" nel cui contenuto è stata riscontrata la presenza della molecola JWH-307 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).

Fonti e database consultati

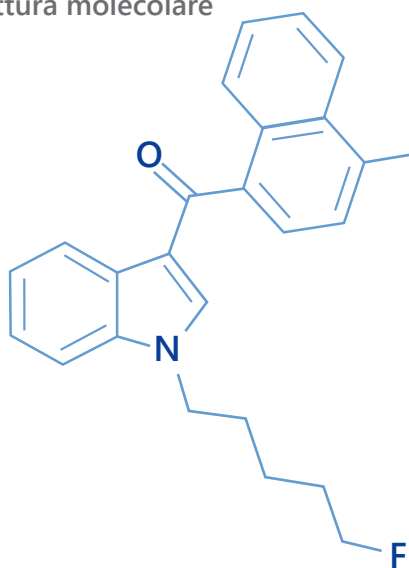
- EMCDDA, EDND database, JWH-307. 2013.
- Pub Med database.
- Huffman JW, Padgett LW, Isherwood ML, Wiley JL, Martin BR. 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl)pyrroles: new high affinity ligands for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006, 16(20), pp. 5432-5.
- J.W. Huffman, Cannabinimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).
- Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.
- Ernst L, Krüger K, Lindigkeit R, Schiebel HM, Beuerle T. Synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market. *Forensic Sci Int.* 2012 Oct 10;222(1-3):216-22. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.05.027. Epub 2012 Jun 28.

1-(5-fluoropentil)-3-(4-metil-1-naftoil) indolo (MAM-2201)

Nome

1-(5-fluoropentil)-3-(4-metil-1-naftoil)indolo (MAM-2201)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{25}H_{24}FNO$

Numero CAS

1354631-24-5

Nome IUPAC

(1-(5-fluoropentil)-3-(4-metil-1-naftoil)indolo)

Altri nomi

(4-Methyl-1-naphthalenyl)(1-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)methanone; 1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-yl]-(4-metil-naftalen-1-yl)methanone; AM2201 4-methylnaphthyl analog; JWH 122 N-(5-fluoropentil) analog

Peso molecolare

373.462 g/mol

Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola MAM-2201:

MAM-2201 è un cannabinoide sintetico che appartiene alla famiglia dei naftoilindoli. Si tratta di un derivato metilico in posizione 4 del gruppo naftile dell'AM-2201.

EMCDDA, EDND database, (1-(5-fluoropentyl)-3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole) (MAM-2201). 2013.

MAM-2201 è solubile in solventi organici quali etanolo, DMSO, DMF e moderatamente solubile in acqua. Le proprietà fisiologiche e tossicologiche di questa molecola non sono state definite. La molecola è destinata ad usi di ricerca medico-legale.

Product Information MAM2201. Cayman Chemical. <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001219>

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola MAM-2201.

MAM-2201 è un analogo strutturale della molecola AM-2201 il quale risulta essere un potente cannabinoide sintetico (affinità per i recettori CB1 e CB2 pari rispettivamente a $K_i = 1,0$ e $2,6$ nM).

Makriyannis A. and Deng H. Cannabimimetic indole derivatives. WO 01/28557 A1 (2001), 1-25, PCT/UN00/28832. <http://ip.com/patent/US7241799>

Effetti

Descritto un caso di intossicazione relativo ad un soggetto (maschio, 31 anni), che dopo aver assunto attraverso il fumo, circa 300 mg di una miscela di erbe, aveva manifestato stato psicotico transitorio con agitazione, aggressività, ansia, emesi, associati ad una sindrome simpaticomimetica. All'ingresso in ospedale il paziente si presentava agitato e in uno stato di panico, con battito cardiaco pari a 120 bpm, pressione sanguigna di 136/77 mmHg, temperatura corporea di 36,9°C. Le analisi di laboratorio indicavano ipokalemia (3,2 mmol/L), elevata alanina-aspartato transferasi (50 U/l), iperglicemia (9.5 mmol/l), ipocalcemia (2.06 mmol/l), e ipofosfemia (0.74 mmol/l). Le analisi del plasma del paziente hanno riscontrato la presenza della molecola MAM-2201 dopo 1 ora dall'assunzione, a concentrazione pari a 49 ng/ml (metodo LC-MS/MS). La presenza di MAM-2201 è stata confermata anche in residuo di miscela di erbe assunta dal paziente (metodo GC-MS e LC-MS ad alta risoluzione).

Derungs A., Schwaninger A. E., Mansella G, Bingisser R., Kraemer T., Liechti M. E. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic Toxicol.* 2013. 31: 164–171.

Si riporta di un caso di decesso correlato all'assunzione di una miscela di erbe denominata "Mary Joy Annihilation". Un uomo di 36 anni dopo aver fumato questa miscela di erbe, è deceduto all'arrivo di in ospedale. Lo screening tossicologico ha riguardato i campioni di sangue femorale, bile, contenuto gastrico, capelli, cervello, polmoni, reni, fegato, e campioni di tessuto adiposo prelevati post mortem, mediante LC-MS/MS (MRM / ESI +). Inoltre, il campione vegetale, prelevato dalle autorità, da parte delle forze dell'ordine, è stato analizzato mediante GC-MS. I risultati hanno mostrato: sangue femorale 0,1 ng/mL di JWH-018, 0,3 ng/mL JWH-122, 1,4 ng/mL AM-2201, 1,5 ng/mL MAM-2201, circa 6 ng / mL UR-144, e 250 ng / mL.

Schaefer N., Peters B., Bregel D., Kneisel S., Auwärter V., Schmidt P. H., Ewald A. H. A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxicchem Krimtech.* 2013. 80: 113.

Viene descritto il caso di decesso di un uomo di 59 anni, correlabile all'assunzione di una miscela di erbe. Le analisi tossicologiche del campione di erbe, trovato accanto al deceduto, è stato analizzato mediante GC-MS, rilevando la molecola [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il] (4-metil-1-naftalenil) metanone (MAM-2201). Mediante LC-MS-MS è stata quantificata la molecola MAM-2201 in campioni prelevati post mortem, ottenendo questi risultati: 12,4 ng/ml (campioni di sangue); 18,1 ng/g (fegato); 11,2 ng/g (rene); 4,3 ng/g (cervello), 1,535 ng/g (tessuto adiposo).

Saito T., Namera A., Miura N., Ohta S., Miyazaki S., Osawa M., Inokuchi S. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol.* 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0190-9.

Descritti gli effetti correlati all'assunzione di cannabinoidi sintetici e come possono influenzare la guida di un veicolo. Il consumo di cannabinoidi sintetici può portare ad effetti sedativi ed effetti sulle capacità motorie, necessarie per mantenere il veicolo in pista.

Musshoff F., Madea B., Kernbach-Wighton G., Bicker W., Kneisel S., Hutter M., Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013. DOI 10.1007/s00414-013-0864-1

A luglio 2012 il Centro Antiveleeni di Pavia segnalava un caso di intossicazione correlato all'assunzione di MAM-2201. Il paziente si è presentato in pronto soccorso dopo l'assunzione per "sniffing" di un prodotto acquistato in Internet come "cocaina legale" e denominato "Sintacaina". All'ingresso in pronto soccorso il paziente presentava: agitazione, tachicardia (FC 149 bpm) e ipertensione (PA 160/80), e riferiva secchezza delle fauci, dispnea, cardiopalmo e dolore toracico. Il paziente riferisce che la sintomatologia è comparsa subito dopo l'assunzione per "sniffing" del prodotto. Le analisi tossicologiche sono state eseguite sul prodotto e sui campioni biologici presso il Laboratorio di Tossicologia Clinica Analitica della Fondazione Policlinico San Matteo. Il residuo del prodotto consumato è risultato positivo (oltre che per zuccheri) per benzocaina e MAM-2201.

Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 235/12, 01/08/2012).

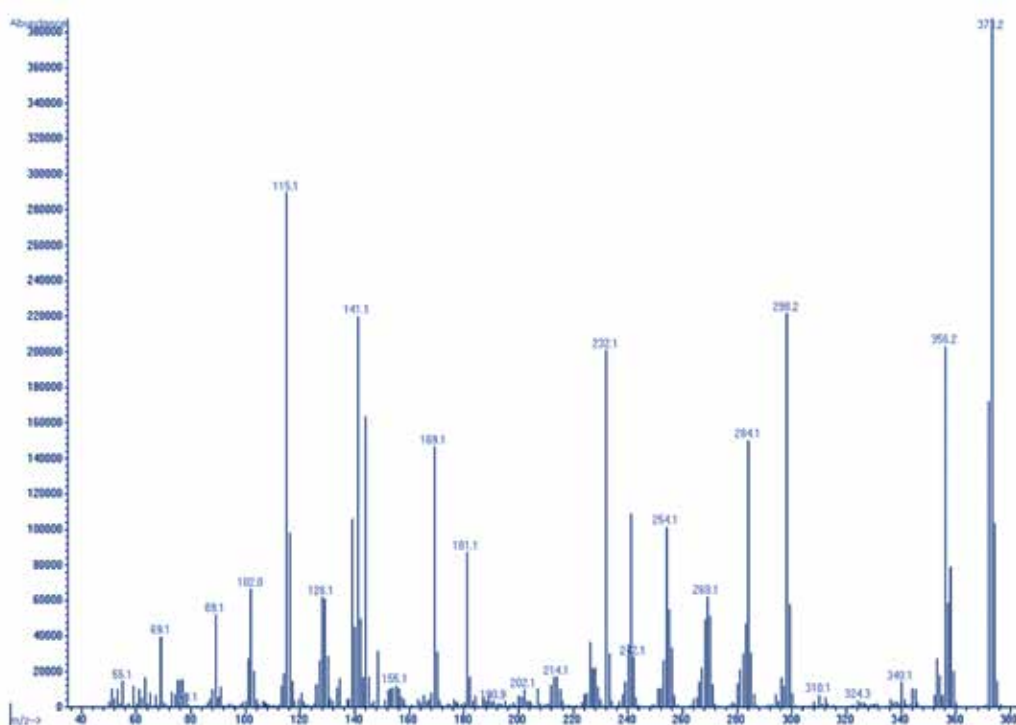
Metabolismo

Il metabolismo della molecola MAM-2201 differisce solo leggermente da quella del JWH-018, dove la via metabolica principale è rappresentata dall'idrossilazione, seguita da glucuronidazione dei metaboliti idrossilati. È probabile che si verifichi anche un processo di N-dealchilazione, durante la quale vengono prodotti metaboliti fluoroalchilici.

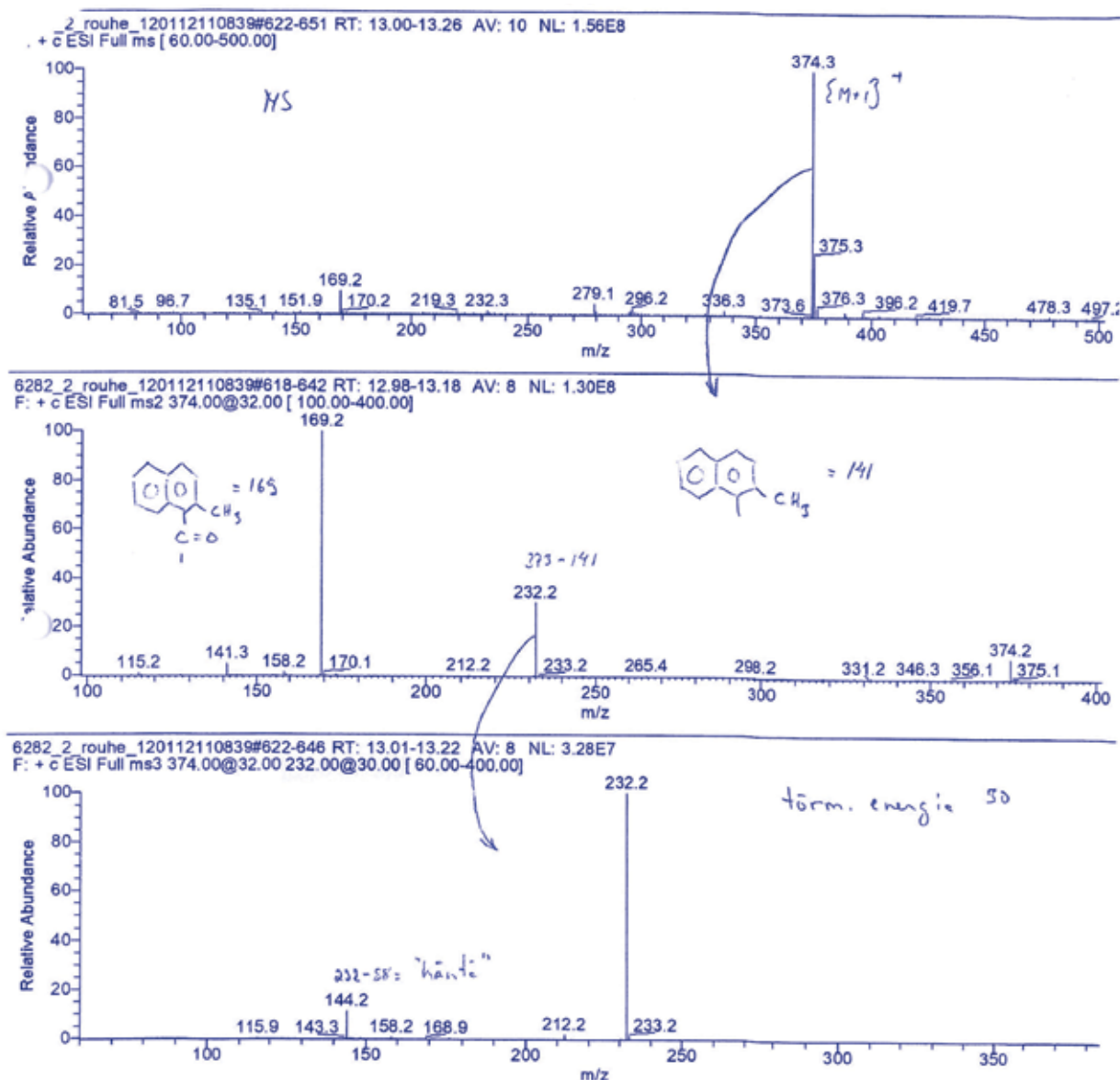
<http://en.wikipedia.org/wiki/MAM-2201>

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto con tecnica GC-EI-MS, del prodotto MAM-2201:



Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.



Fonte: Stefan Kneisel, University Freiburg

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum viene riportato che gli effetti correlati all'assunzione di MAM-2201 sono molto simili a quelli della AM-2201, ma più duraturi. Gli utenti segnalano un'esperienza senza perdita di controllo (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=172713>, ultimo accesso 20 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://buzz-wholesale.co/index.php/mam-2201> e <http://www.isomerism.org/cannabinoids/72-mam2201.html> (ultimo accesso 5 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola MAM-2201 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Portogallo, Turchia, Giappone.

EMCDDA, EDND database, MAM-2201. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagini dei prodotti sequestrati dalle autorità polacche. (Fonte: Punto Focale Polacco, 2013).

Fonti e database consultati

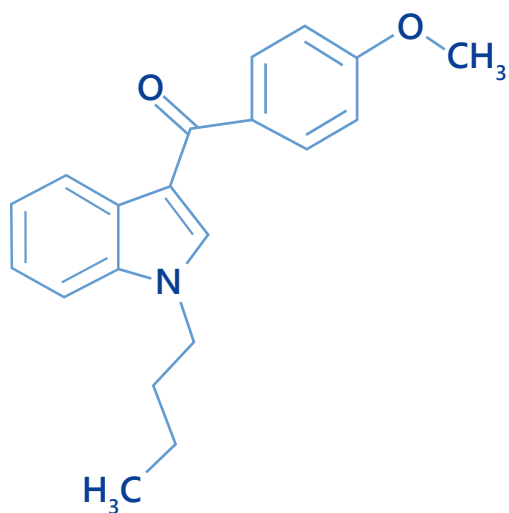
- EMCDDA, EDND database, (1-(5-fluoropentyl)-3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole) (MAM-2201). 2012.
- Pub Med database.
- Makriyannis A. and Deng H. Cannabimimetic indole derivatives. WO 01/28557 A1 (2001), 1-25, PCT/UN00/28832. <http://ip.com/patent/US7241799>
- Derungs A., Schwaninger A. E., Mansella G, Bingisser R., Kraemer T., Liechti M. E. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic Toxicol.* 2013. 31: 164–171
- Schaefer N., Peters B., Bregel D., Kneisel S., Auwärter V., Schmidt P. H., Ewald A. H. A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxichem Krimtech.* 2013. 80: 113
- Saito T., Namera A., Miura N., Ohta S., Miyazaki S., Osawa M., Inokuchi S. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol.* 2013. DOI 10.1007/s11419-013-0190-9
- Musshoff F., Madea B., Kernbach-Wighton G., Bicker W., Kneisel S., Hutter M., Auwärter V. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med.* 2013. DOI 10.1007/s00414-013-0864-1
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri (Prot. EWS 235/12, 01/08/2012).
- <http://en.wikipedia.org/wiki/MAM-2201>
- Product Information MAM2201. Cayman Chemical. <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001219>
- Stefan Kneisel, University Freiburg.
- Punto Focale Tedesco
- Punto Focale Olandese
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

RCS-4 (C4)

Nome

RCS-4 (C4)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{20}H_{21}NO_2$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

(1-butyl-1H-indol-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone

Altri nomi

3-(4-methoxybenzoyl)-1-butylindole; 4-methoxyphenyl-(1-butyl-1H-indol-3-yl)methanone; RCS-4(C4)

Peso molecolare

307.386 g/mol

Aspetto

Identificato in materiale vegetale

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul RCS-4(C4):

RCS-4(C4) è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei benzoilindoli alla quale appartiene il più noto AM-694. RCS-4(C4) è l'omologo con catena C4 del cannabinoide sintetico RCS-4 che invece ha catena C5. *EMCDDA, EDND database, RCS-4(C4). 2013.*

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, RCS-4(C4) risulta solubile a circa 0,3 mg/mL in etanolo e a circa 1 mg/mL in DMF e DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 214, 263 e 320 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10798>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10798.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10798m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola RCS-4(C4).

Effetti

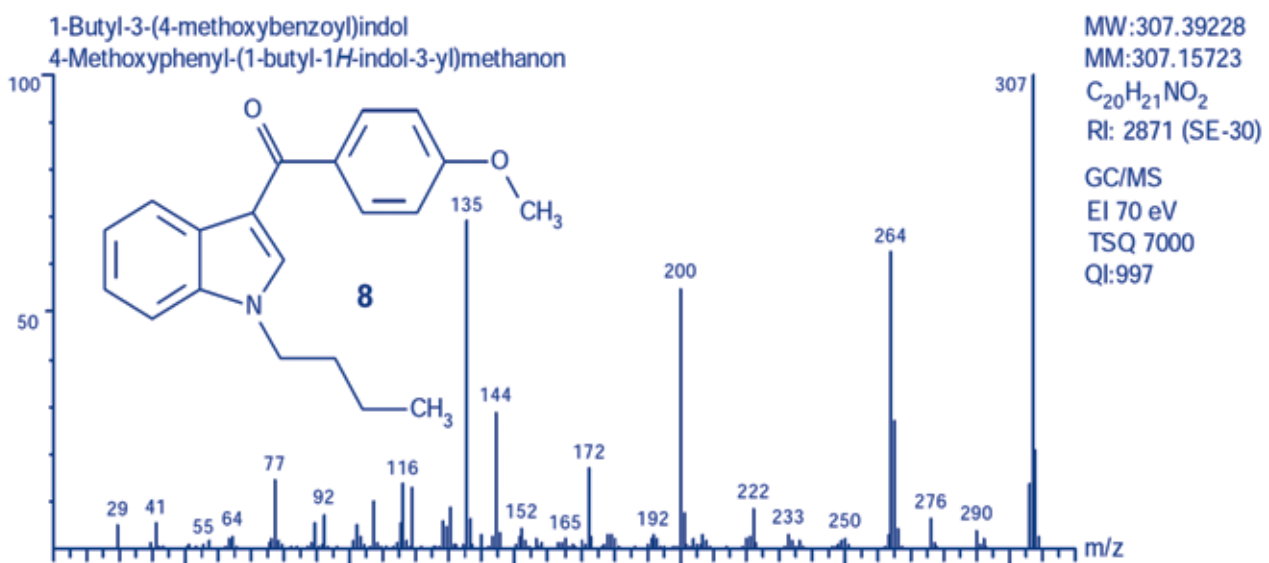
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola RCS-4(C4).

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola RCS-4(C4).

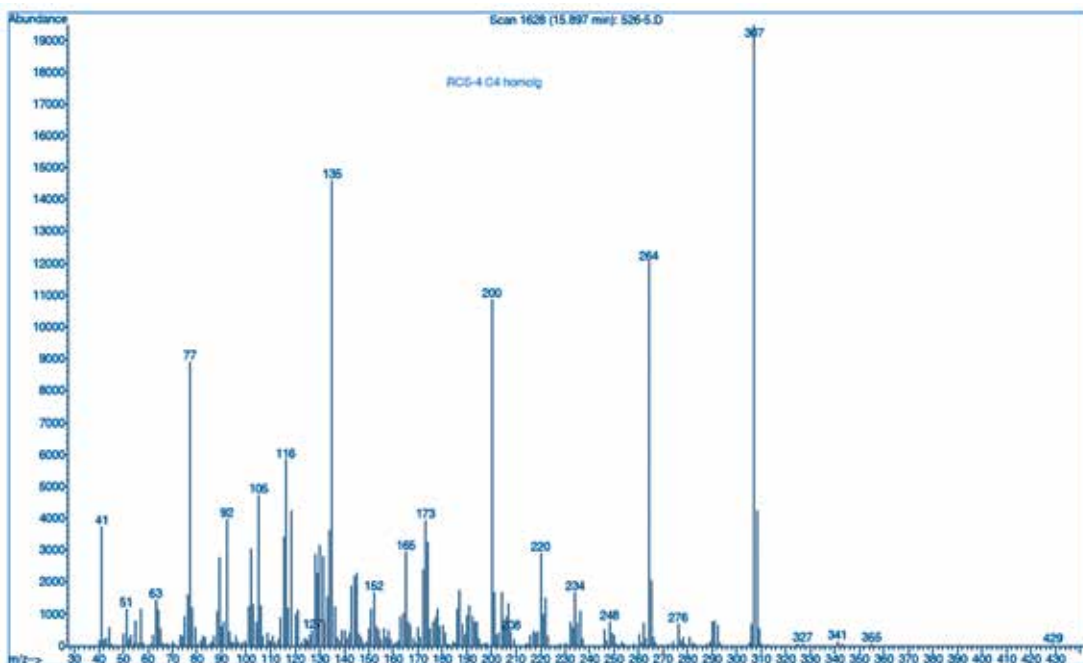
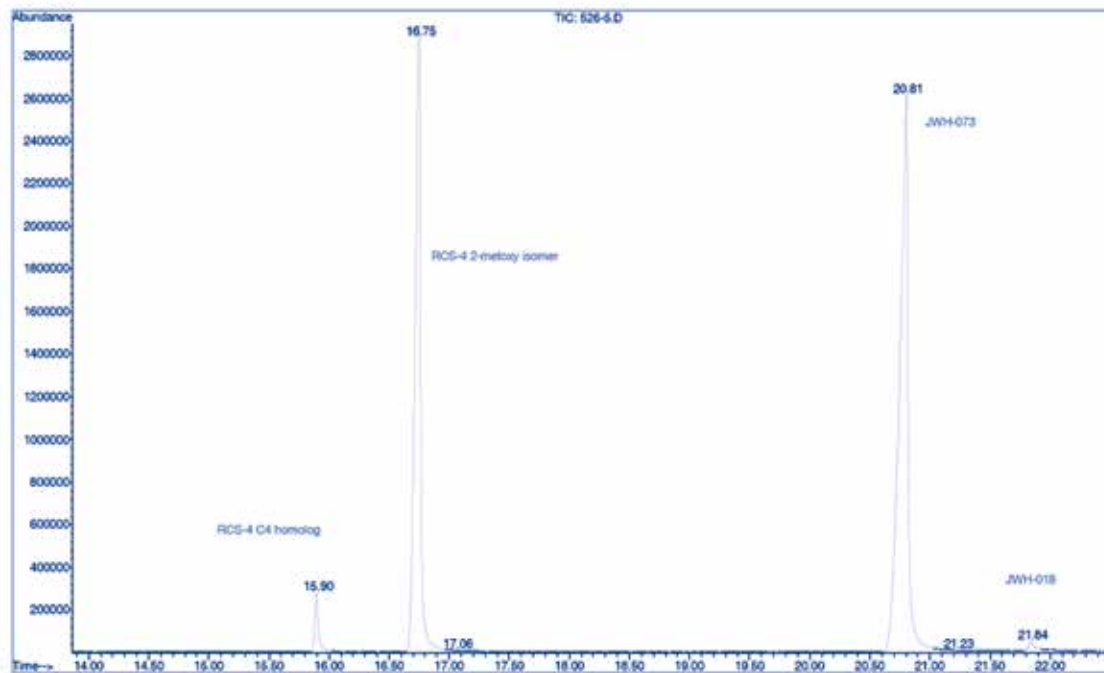
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto con GC-MS, del prodotto RCS-4(C4):



Kneisel S. et al., Cannabimimetics: Mass spectra and IRATR spectra of new compounds from the years 2009 and 2010, Tiaft Bulletin Volume 41, 2011, No 1.

Di seguito si riportano i risultati delle analisi condotte dai LASS Carabinieri di Verona su un campione di miscele di erbe denominato "XXX HURRICANE". Nel prodotto, oltre alla molecola RCS-4 (C4) sono stati riscontrati altri cannabinoidi sintetici (RCS-4-isomero orto, JWH-018 e JWH-073) come evidenziato sul cromatogramma:



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti, Carabinieri, Verona.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola RCS-4(C4).

Stato legale

In Italia la molecola RCS-4(C4) risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(benzoilindolo).

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria, Irlanda, Lussemburgo Portogallo e Turchia. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database, RCS-4(C4). 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Prodotto venduto come profumatore per ambienti analizzato dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Verona e risultato contenere la molecola RCS-4 (C4) (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Verona) (Prot. EWS 191/11 dello 01/12/2011).

Fonti e database consultati

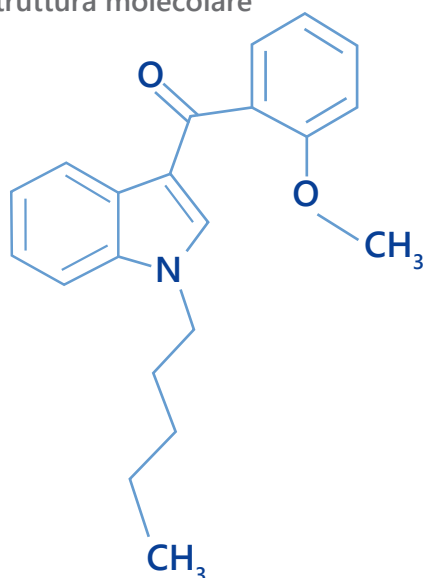
- EMCDDA, EDND database, RCS-4(C4). 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10798>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10798.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10798m.pdf>
- Kneisel S. et al., Cannabimimetics: Mass spectra and IRATR spectra of new compounds from the years 2009 and 2010, *Tiaft Bulletin Volume 41, 2011, No 1.*
- *Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).*

RCS-4 isomero orto

Nome

RCS-4 isomero orto (RCS-4 ortho isomer)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{21}H_{23}NO_2$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

(2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Altri nomi

RCS-4 2-methoxy isomer

Peso molecolare

321.413 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sull'RCS-4 isomero orto:

Questo cannabinoide sintetico appartiene alla famiglia dei benzoilindoli. Costituisce l'isomero posizionale orto di un altro cannabinoide sintetico noto, l'RCS-4 (derivato para metossi) e l'analogo dell'AM-679 dal quale differisce per la presenza del metossi al posto dello iodio in posizione orto. E' correlabile anche alla struttura del JWH-250.

EMCDDA, EDND database, RCS-4 ortho isomer. 2013.

| Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola RCS-4 isomero orto.

| Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola RCS-4 isomero orto.

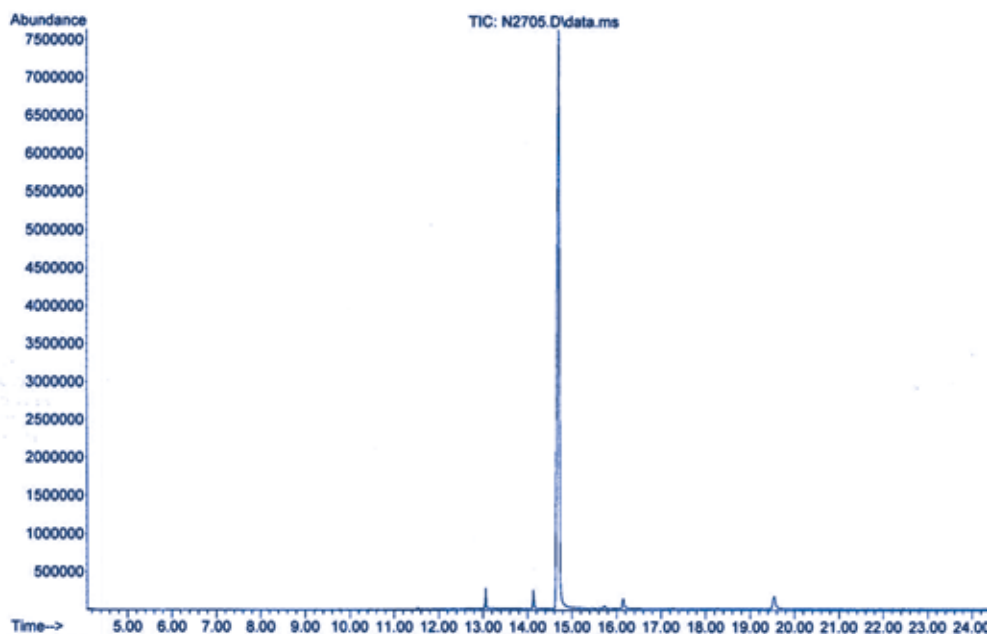
| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola RCS-4 isomero orto.

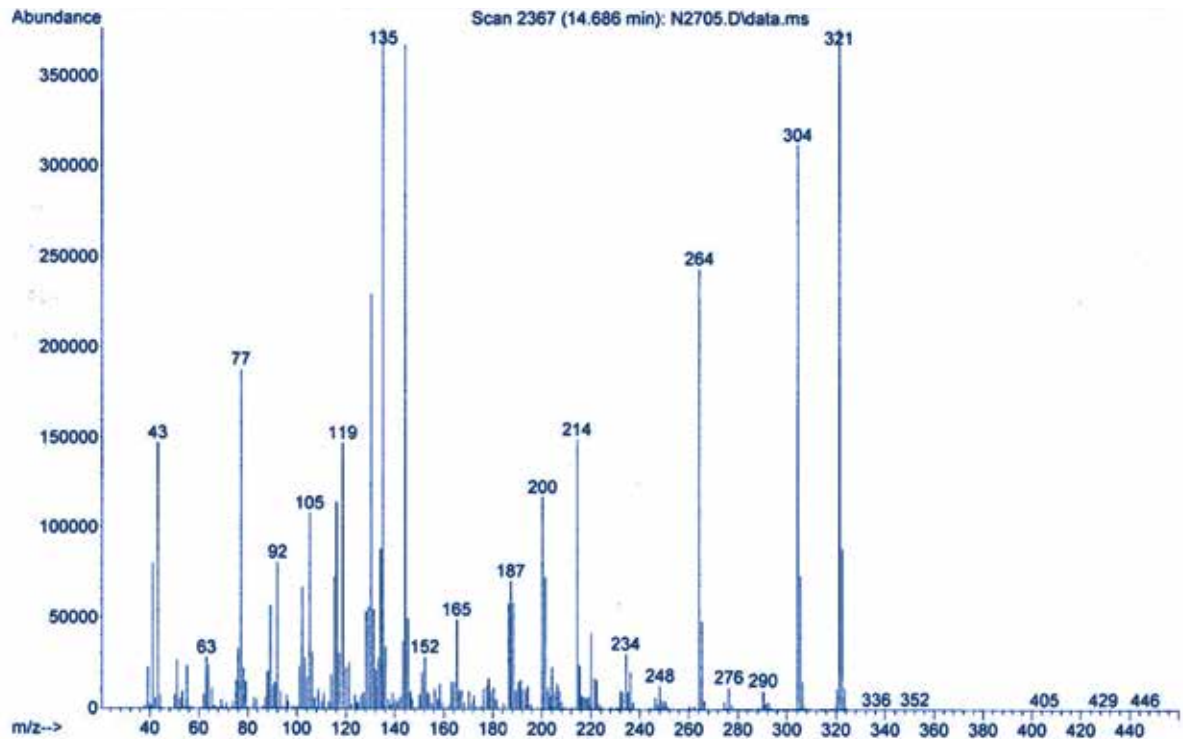
| Caratterizzazione analitica

Di seguito si riportano gli spettri di massa ottenuto da analisi GCMS del prodotto. La struttura è stata confermata con spettrometria di massa ad alta risoluzione, 1H- e 13C-NMR (dati non disponibili).

```
File       : C:\msdchem\1\DATA\I18 2010\101117\N2705.D
Operator   : jò
Acquired   : 17 Nov 2010  23:07   using AcqMethod DRUG.M
Instrument  : 18
Sample Name:
Misc Info  : Etanolextrakt
Vial Number: 18
```

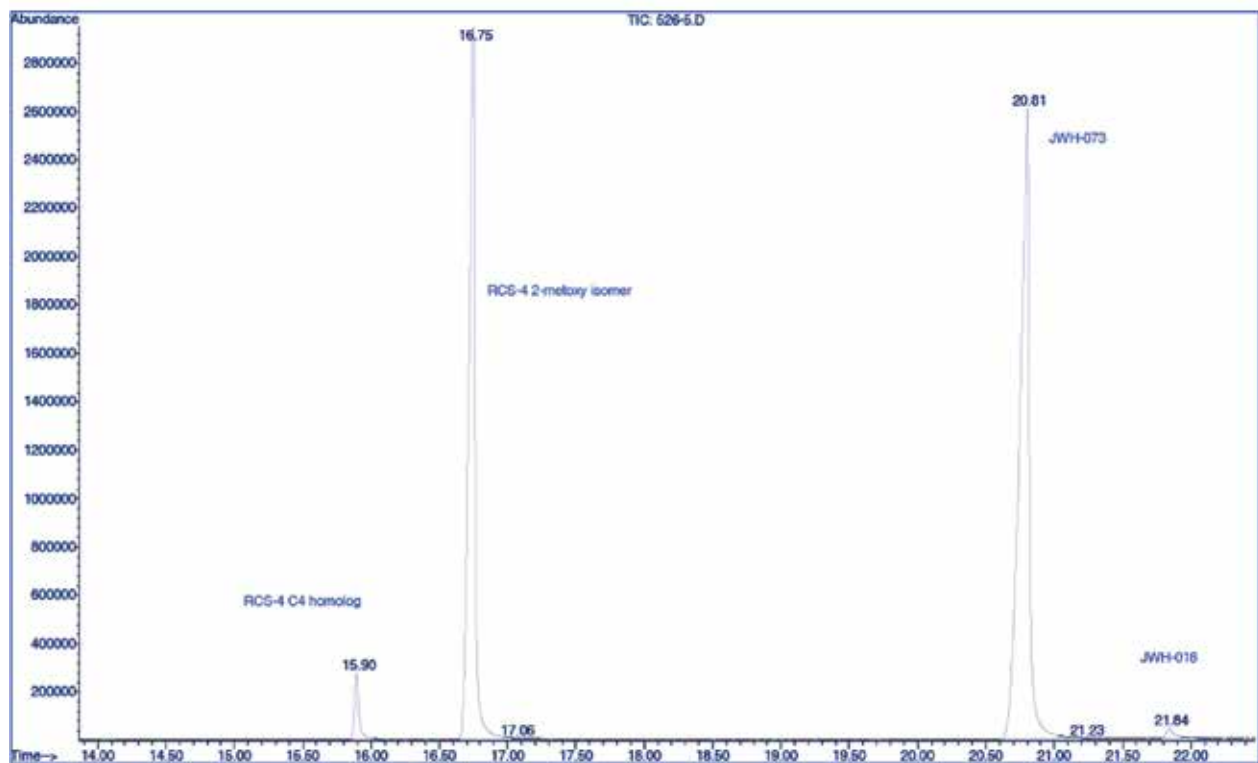


Fonte: Punto Focale Svedese.

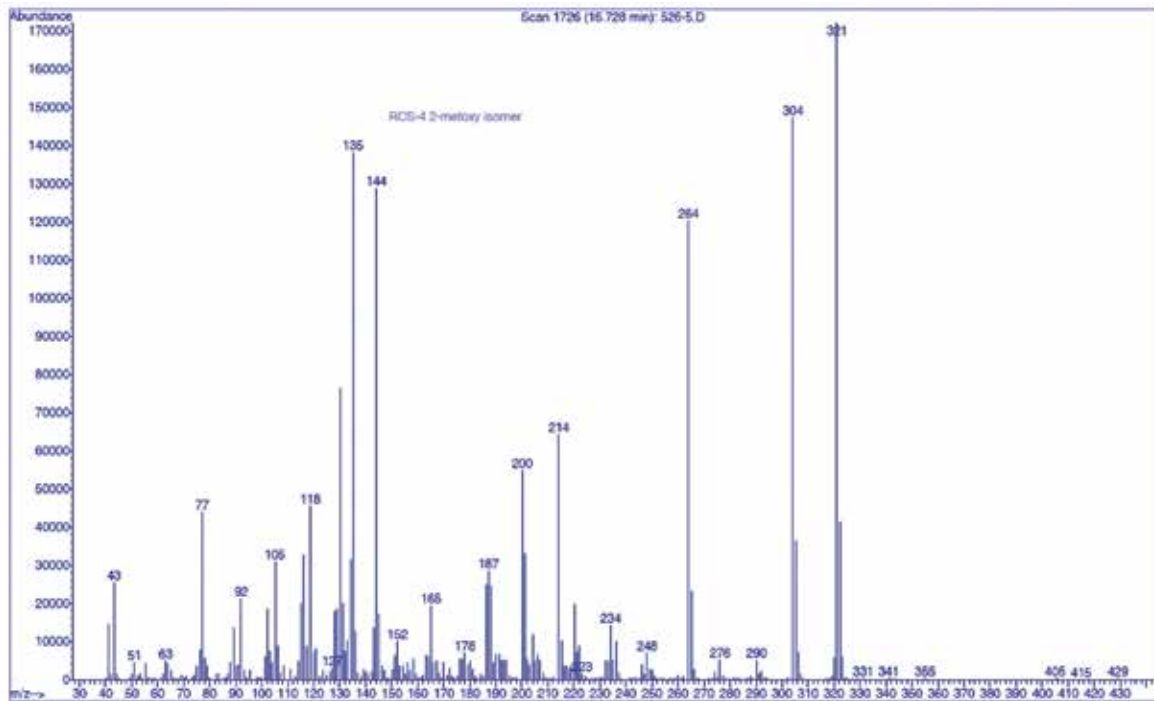


Fonte: Punto Focale Svedese.

Di seguito si riportano i risultati delle analisi condotte dai LASS Carabinieri di Verona su un campione di miscele di erbe denominato "XXX HURRICANE". Nel prodotto, oltre alla molecola "RCS-4 isomero orto" sono stati riscontrati altri cannabinoidi sintetici: RCS-4 (C4), JWH-018 e JWH-073 come evidenziato sul cromatogramma:



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti, Carabinieri, Verona.



Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti, Carabinieri, Verona.

Descritto in letteratura lo sviluppo e validazione di un metodo in LC-MS/MS per l'identificazione di 22 cannabinoidi sintetici, incluso l'RCS-4 isomero orto, in campioni di capello.

Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola RCS-4 isomero orto.

Stato legale

In Italia la molecola RCS-4 isomero orto risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-benzoilindolo.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Ungheria, Germania, Irlanda, Lussemburgo, Portogallo, Turchia e Svezia. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania e nel Regno Unito

EMCDDA, EDND database, RCS-4 ortho isomer. 2013.

Immagine dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Prodotto venduto come profumatore per ambienti analizzato dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Verona e risultato contenere la molecola RCS-4 (C4) (Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti Carabinieri di Verona) (Prot. EWS 191/11 dello 01/12/2011).

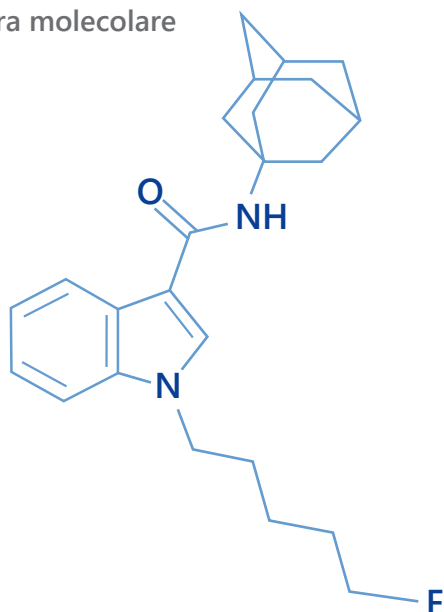
Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, RCS-4 ortho isomer. 2013.
- Punto Focale Svedese.
- Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti, Carabinieri, Verona.
- Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 Aug 15;903:95-101. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 17.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

STS-135

Nome
STS-135

Struttura molecolare



Formula di struttura
 $C_{24}H_{31}FN_2O$

Numero CAS
1354631-26-7

Nome IUPAC
1-(5-fluoropentyl)-N-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1H-indole-3-carboxamide

Altri nomi
N-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide; N-adamantyl-1-fluoropentylindole-3-carboxamide

Peso molecolare
382.510 g/mol

Aspetto
Riscontrato in materiale vegetale; cristalli di colore bianco spento

Di seguito si riportano alcune informazioni relative alla molecola STS-135:

La molecola STS-135 è un cannabinoide sintetico caratterizzato dalla presenza di un gruppo adamantil-carbossamidico. Le informazioni disponibili su questa molecola sono scarse.

EMCDDA, EDND database, STS-135. 2013

La molecola STS-135 viene riportata essere un componente comunemente presente in miscele di erbe. La molecola STS-135 è solubile in etanolo a concentrazioni di circa 10 mg/mL e in DMSO e DMF a circa 20 mg/mL. Le lunghezze d'onda di assorbimento della luce UV/Vis riportate sono le seguenti: $\lambda_{\text{max}} = 219, 290 \text{ nM}$. Le proprietà biologiche e tossicologiche di questo composto non sono state valutate. Il prodotto si intende per usi di ricerca e tossicologia forense.

*Cayman Product Information. STS-135. <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11564>;
<http://www.caymanchem.com/pdfs/11564.pdf>*

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola STS-135.

Effetti

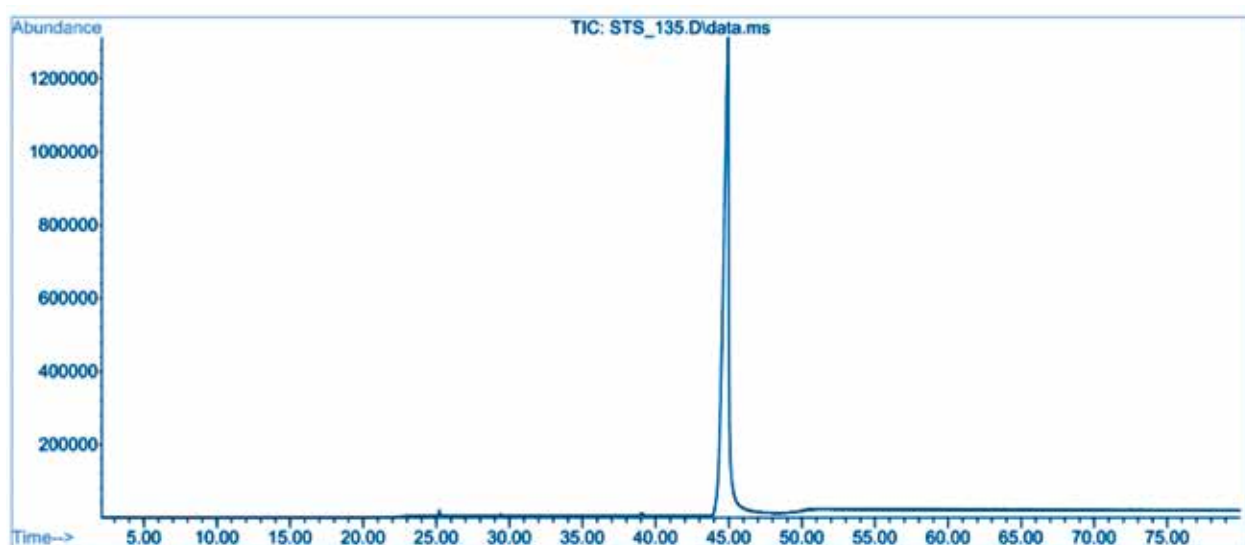
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola STS-135.

Metabolismo

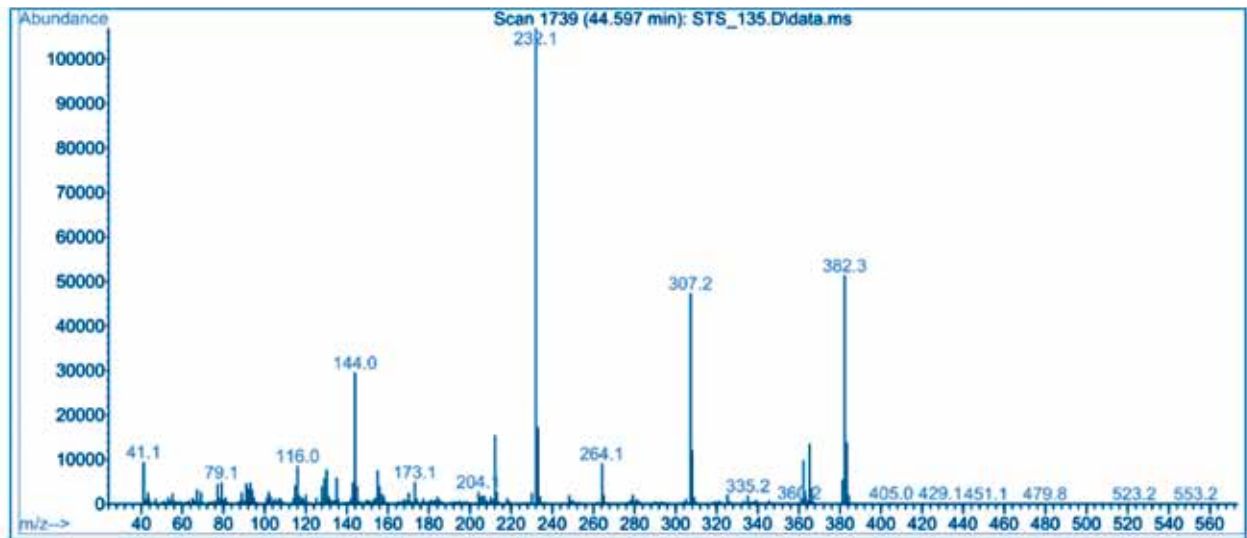
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola STS-135.

Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola STS-135 riscontrata, mediante GC-MS, in un reperto acquistato online sul sito della ditta "Chemical Service":

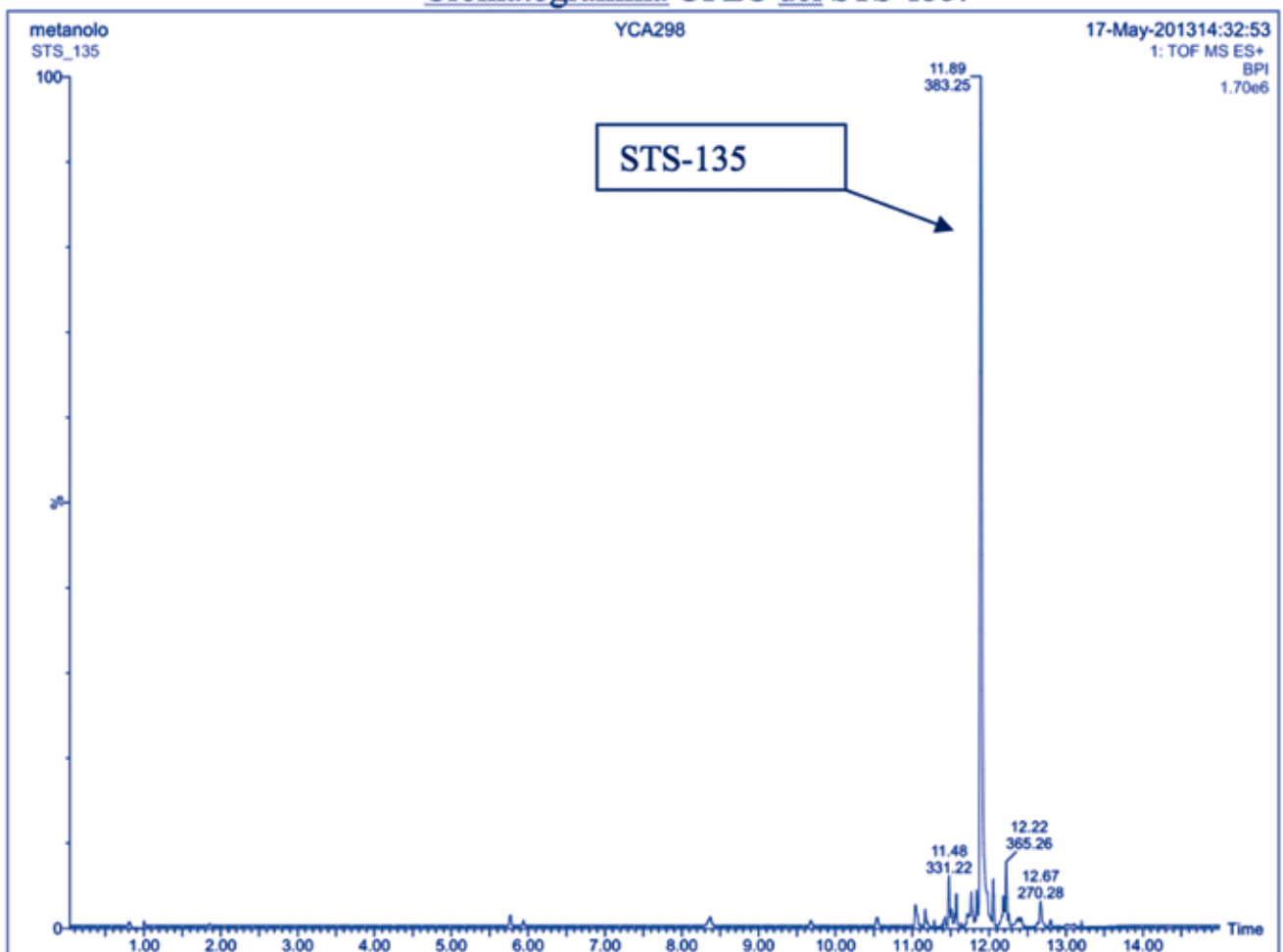


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

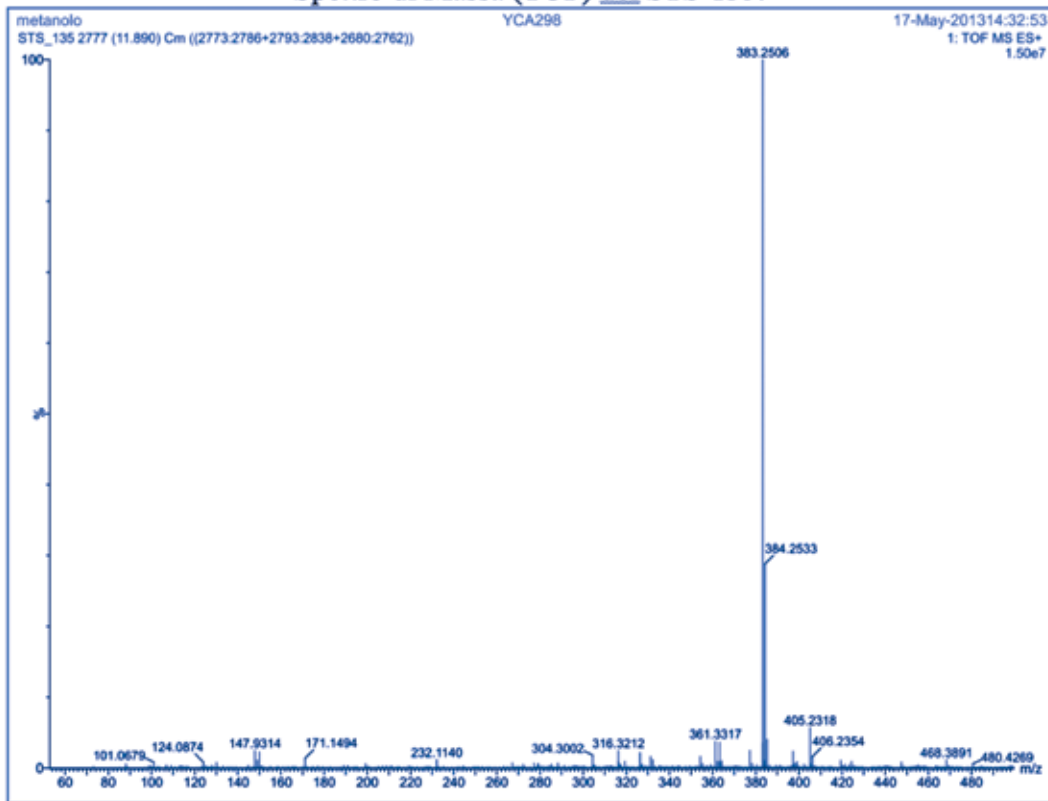


Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro MS (TOF) e lo spettro MS-MS (TOF) della molecola STS-135 ottenuti mediante analisi LC-MS:

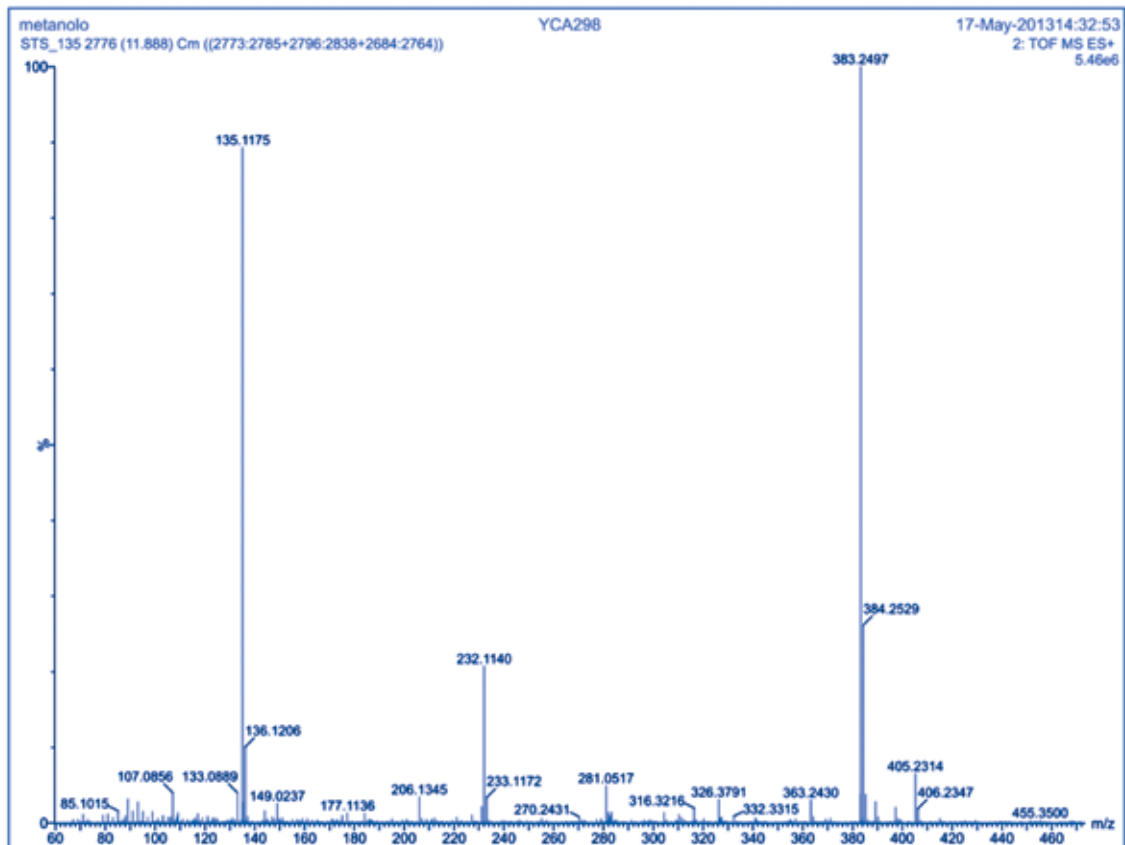
Cromatogramma UPLC del STS-135.



Spettro di Massa (TOF) del STS-135.

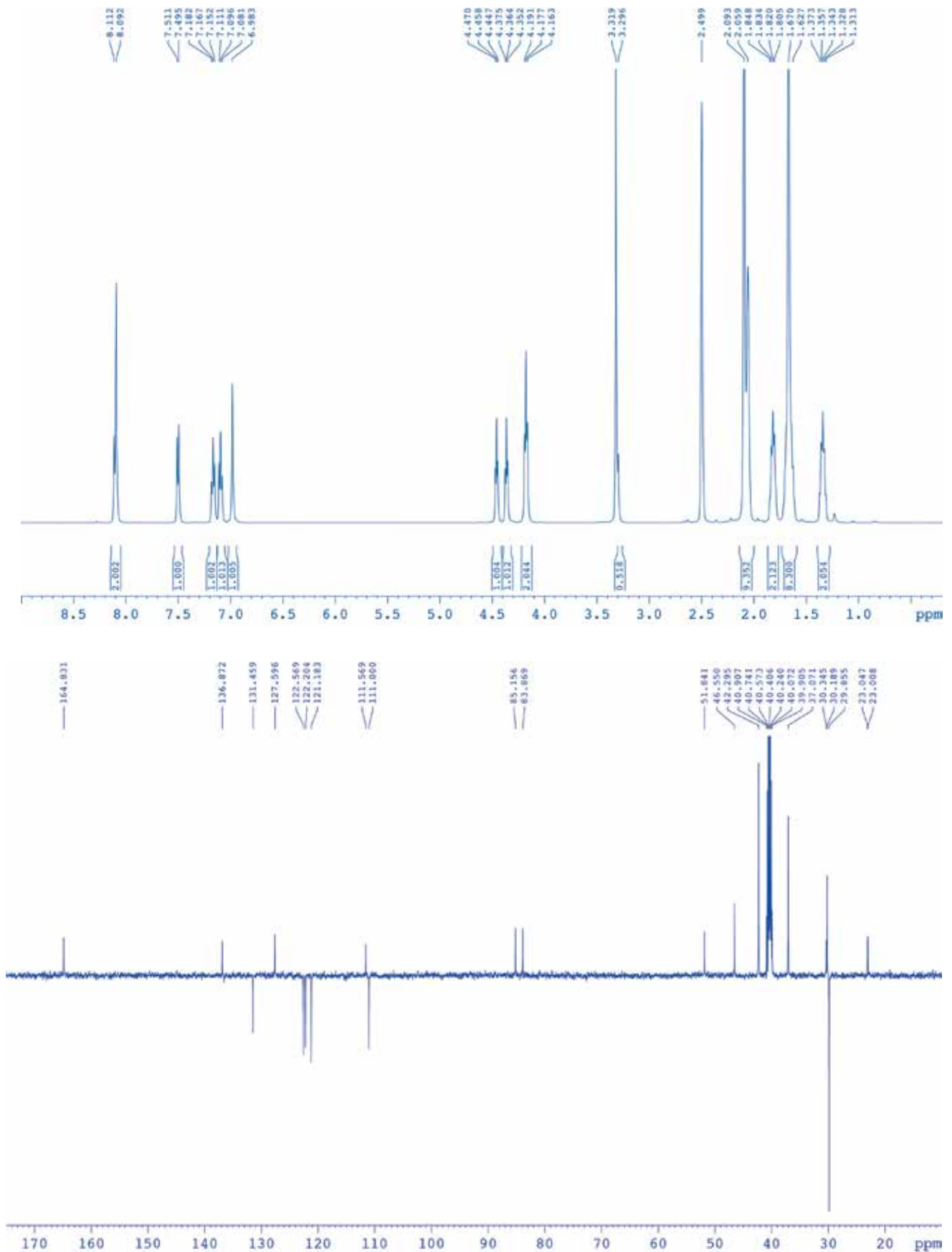


Spettro MS-MS (TOF) del STS-135.



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito si riportano gli spettri ^1H - e ^{13}C -NMR della molecola STS-135:



Fonte: Istituto di Scienze Forensi Ungherese.

Informazioni da Internet

Nella pagina wiki di Bluelight, un sito di informazioni sulle "designer drug", l'STS-135 è descritto come potente agonista su entrambi i recettori dei cannabinoidi CB1 e CB2. Tuttavia si riporta anche che non è stata ancora pubblicata nessuna informazione sulla farmacologia o sul suo profilo di legame al recettore, ma che la molecola è strutturalmente correlata a molecole quali AM-1248, 2NE1, AKB48 e AB-001, note per essere potenti agonisti dei cannabinoidi. Si riporta inoltre che la molecola è stata rilevata in miscele di erbe e che, sebbene il nome suggerisca un'origine americana, sembra abbia avuto origine in Thailandia (<http://wiki.bluelight.ru/index.php/STS-135>; ultimo accesso, 26 agosto 2013).

La molecola risulta acquistabile presso i siti <http://www.tradeindia.com/fp1064413/1-5-fluoropentyl-N-tricyclo-3-3-1-13-7-dec-1-yl-1H-indole-3-carboxamide.html> e <http://www.chemicalservices.net/buy-research-chemicals/synthetic-cannabinoids/buy-sts-135-powder.html> (ultimo accesso, 26 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola STS-135 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database STS-135. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della bustina contenente la polvere acquistata online in cui è stata identificata la molecola STS-135 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma).

Fonti e database consultati

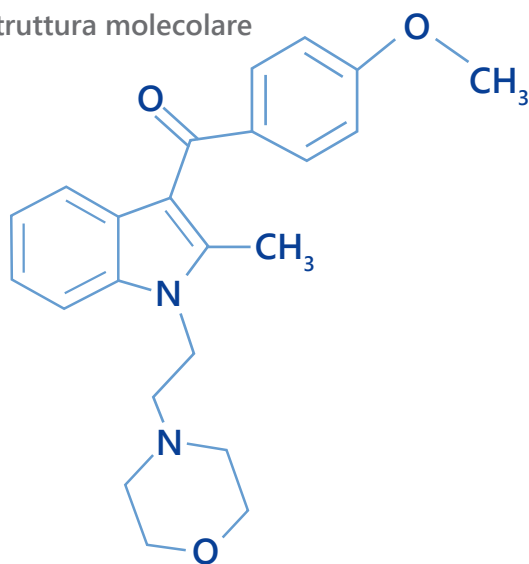
- EMCDDA, EDND STS-135. 2013
- Pub Med database
- Cayman Product Information. STS-135. <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11564>; <http://www.caymanchem.com/pdfs/11564.pdf>
- Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.
- Istituto di Scienze Forensi Ungherese.

WIN 48,098 (Pravadoline)

Nome

WIN 48,098 (Pravadoline)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{23}H_{26}N_2O_3$

Numero CAS

92623-83-1

Nome IUPAC

(4-Methoxyphenyl){2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl}methanone

Altri nomi

(4-methoxyphenyl)-[2-methyl-1-(2-morpholin-4-ylethyl)indol-3-yl]methanone; WIN 48,098; WIN 48098; p-methoxyphenyl 2-methyl-1-(2-morpholinoethyl)indol-3-yl ketone

Peso molecolare

378.464 g/mol

Aspetto

Riscontrato in miscele di erbe e in una polvere marrone molto chiaro

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul WIN 48,098:

Il WIN 48,098 è un cannabinoide sintetico del gruppo dei benzoilindoli ad attività agonista sui recettori cannabinoidi.

EMCDDA, EDND, WIN 48,098 /Pravadoline. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, Pravadoline risulta solubile a circa 0,15 mg/mL in etanolo e a circa 5 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 219, 272 e 322 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10006973/promo/emolecules>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10006973.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10006973m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Il WIN 48,098 è un benzoilindolo studiato negli anni novanta tra nuove molecole ad azione antiinfiammatoria (inibitori delle cicloossigenasi). Nello specifico il WIN 48,098 ha mostrato in vitro ed in vivo, inibizione della sintesi delle prostaglandine (nel cervello di ratto, in vitro con IC50, 4.9 microM e ex vivo con ED50, 20 mg/kg p.o.) con conseguente effetto analgesico tipico della classe dei farmaci antiinfiammatori non steroidei. I risultati sperimentali hanno anche dimostrato che la molecola è in grado di inibire la contrazione dei vasi deferenti dei ratti dopo stimolazione elettrica e di produrre effetti farmacologici tipici degli agonisti dei recettori cannabinoidi.

a) Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, Bell MR, Bradford J, Ferrari R, Miller M, Perrone M, Pierson AK, Saelens JK, et al. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Nov;255(2):511-22.

b) Ward SJ, Mastriani D, Casiano F, Arnold R. Pravadoline: profile in isolated tissue preparations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Dec;255(3):1230-9.

c) Bell MR, D'Ambra TE, Kumar V, Eissenstat MA, Herrmann JL Jr, Wetzel JR, Rosi D, Phillion RE, Daum SJ, Hlasta DJ, et al. Antinociceptive (aminoalkyl)indoles. *J Med Chem.* 1991 Mar;34(3):1099-110.

L'affinità del WIN 48,098 per il recettore CB1 è pari ad una $K_i = 2511 \pm 177$ nM; l'attività in vivo è stata misurata su modelli animali, in termini di soppressione dell'attività spontanea (SA) e della temperatura rettale (TR), quest'ultima, espressa come differenza di temperatura prima e dopo la somministrazione del cannabinoide; l'ED50 era >20 micromoli/Kg in entrambi gli esperimenti.

Huffman JW, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).

In uno studio su modello animale viene riportata tossicità renale dopo singola somministrazione di pravadolina - sale maleato (WIN 98,098-6): tale effetto è stato ascritto all'acido maleico usato per salificare la molecola.

Everett RM, Descotes G, Rollin M, Greener Y, Bradford JC, Benziger DP, Ward SJ. Nephrotoxicity of pravadoline maleate (WIN 48098-6) in dogs: evidence of maleic acid-induced acute tubular necrosis. *Fundam Appl Toxicol.* 1993 Jul;21(1):59-65.

Effetti

Il WIN 48,098 è una molecola studiata per l'effetto analgesico.

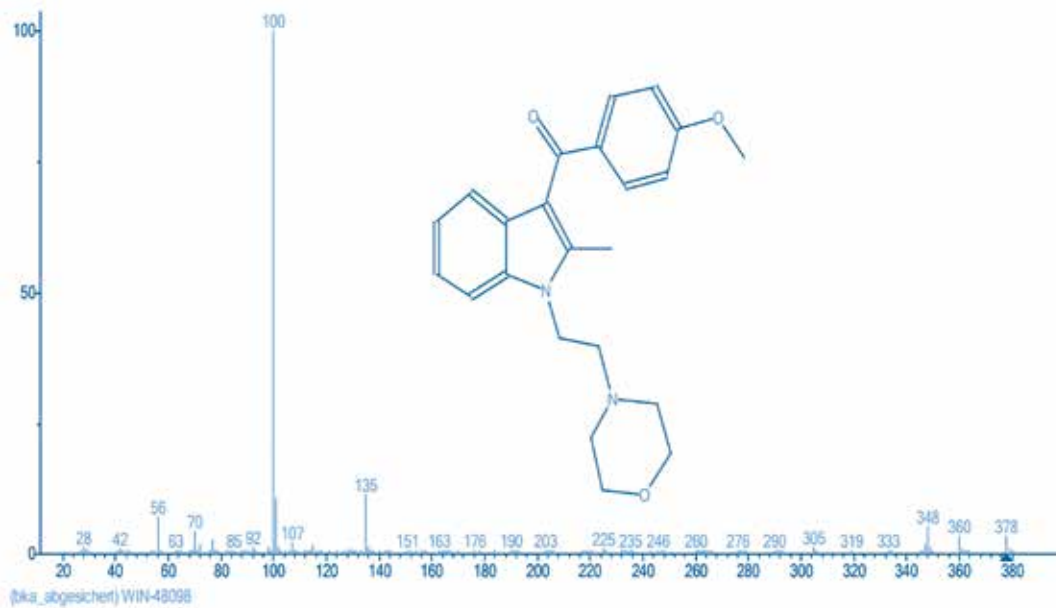
Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, Bell MR, Bradford J, Ferrari R, Miller M, Perrone M, Pierson AK, Saelens JK, et al. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Nov;255(2):511-22.

Metabolismo

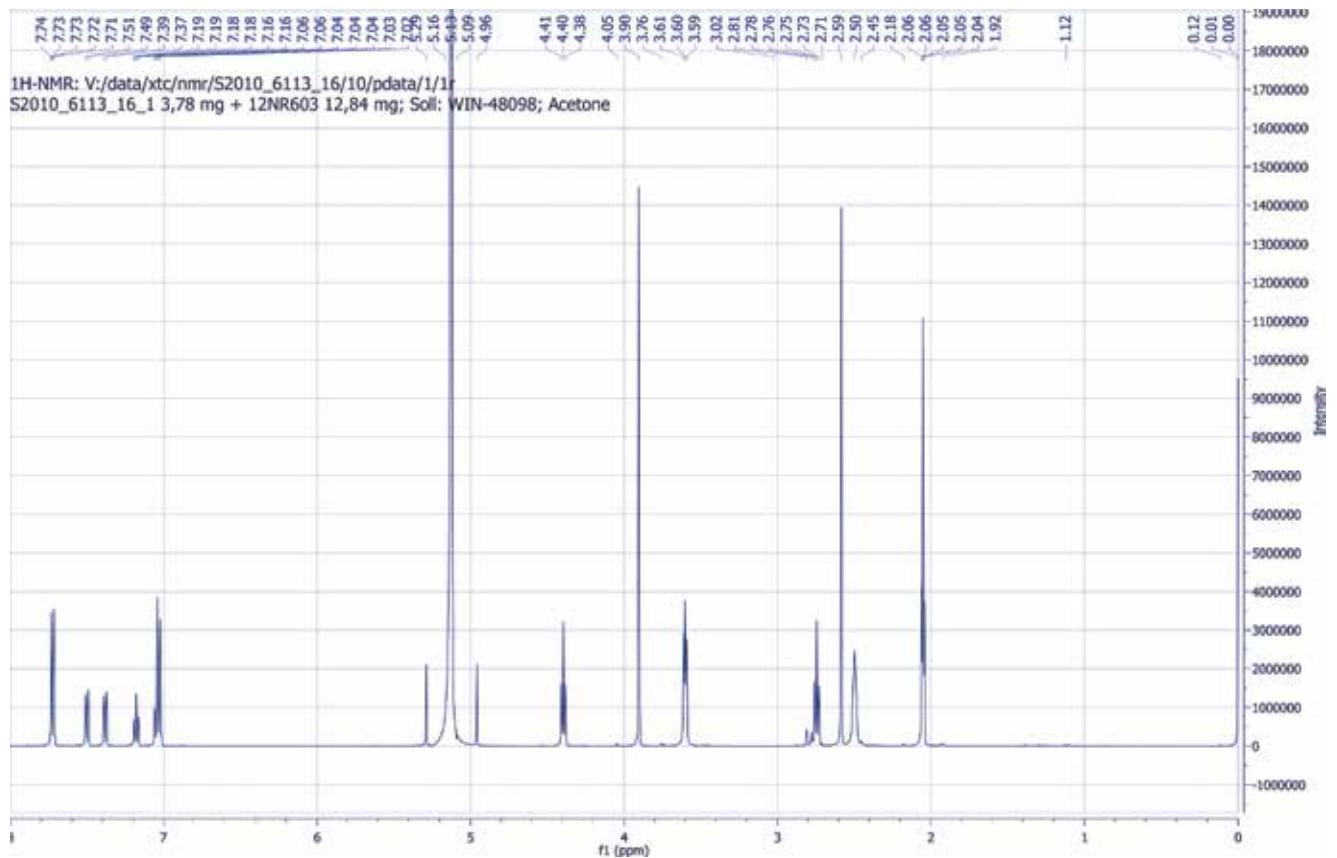
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola WIN 48,098.

Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato lo spettro di massa (ES-MS) della molecola WIN 48,098 fornito dal Punto Focale Tedesco:



Di seguito viene riportato lo spettro ¹H-NMR della molecola WIN 48,098 fornito dal Punto Focale Tedesco:

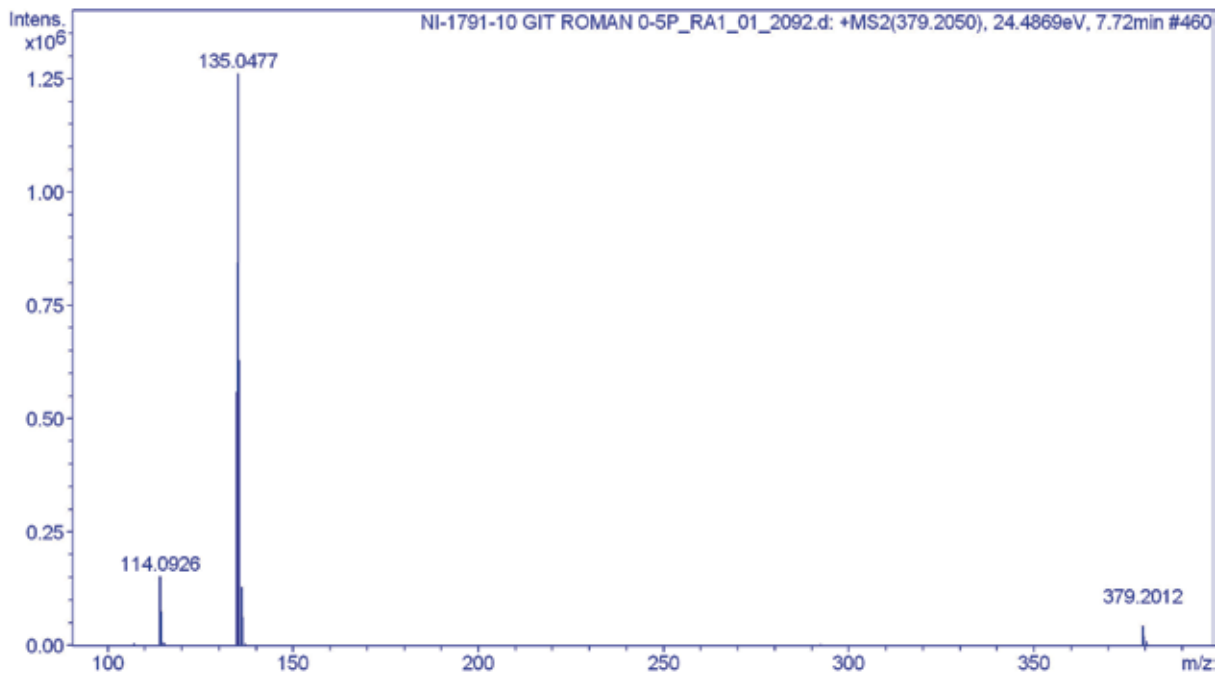
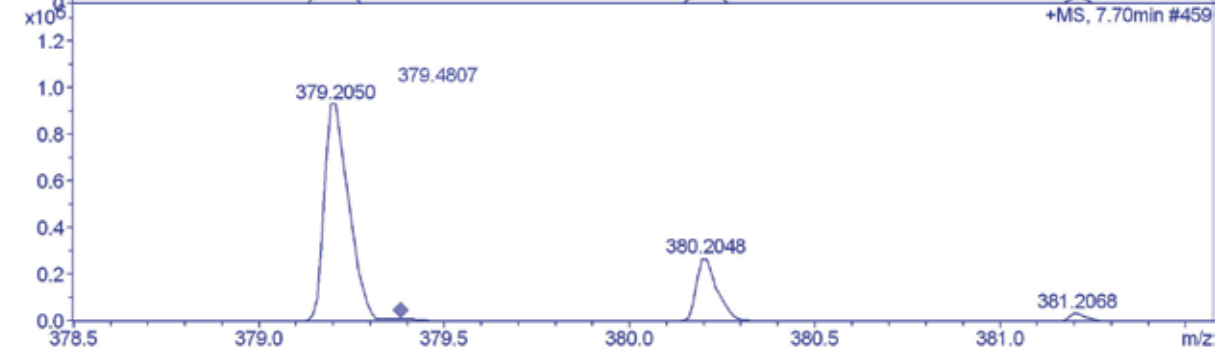
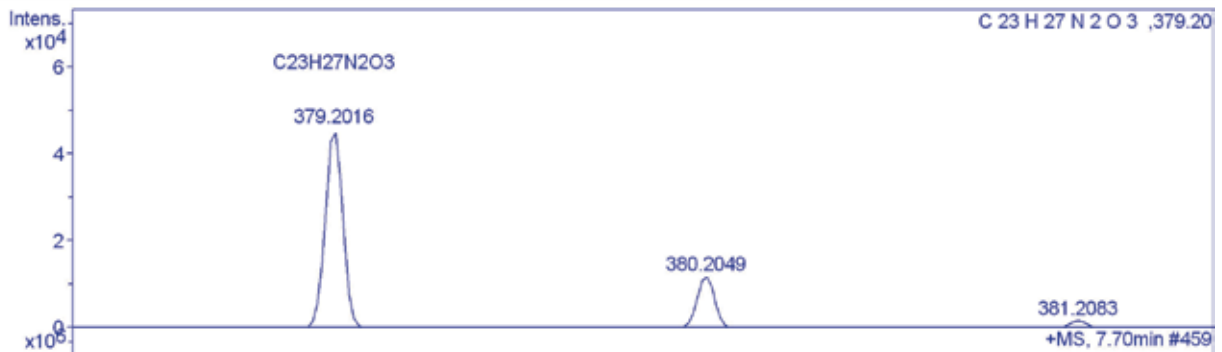


Di seguito si riporta lo spettro di massa fornito dal Punto Focale Polacco per la molecola WIN 48,098 identificata in campioni di miscele di erbe. La struttura era stata confermata tramite 1H- e 13C-NMR (dati non disponibili):

Analysis Info		Acquisition Date	2010-11-06 21:06:38
Analysis Name	R:\DOPALACZE \NI-1791-10\NI-1791-10 GIT ROMAN 0-5P_RA1_01_2092.d	Operator	P
Method	metoda-hystar-grad-pos 10-90.m	Instrument	micrOTOF-Q 10159
Sample Name	NI-1791-10 GIT ROMAN 0-5P		
Comment			

Acquisition Parameter

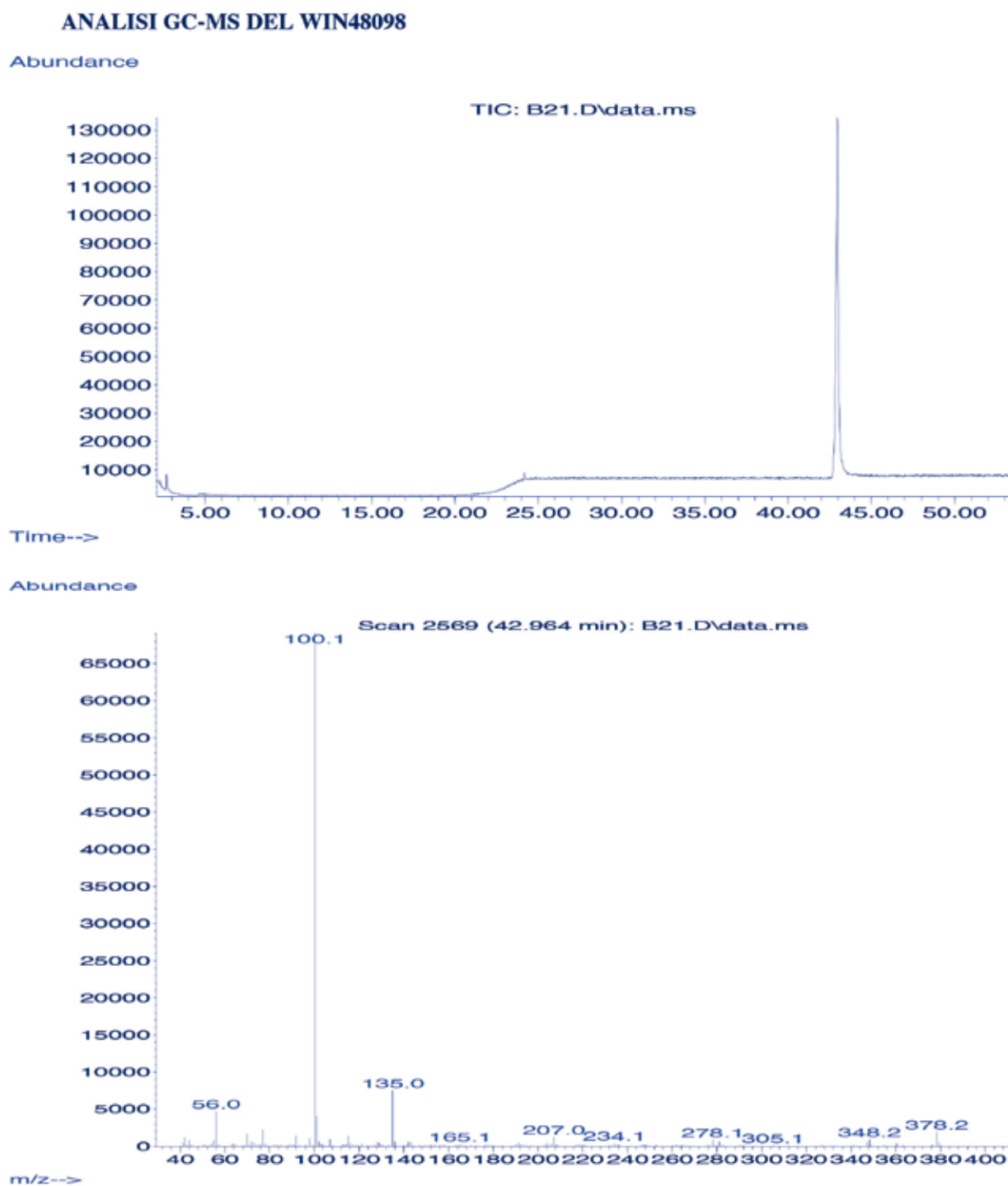
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.8 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	170 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	800 m/z	Set Collision Cell RF	139.5 Vpp	Set Divert Valve	Waste



Fonte: Punto Focale Polacco.

Caratterizzazione del WIN 48,098 riscontrato in un reperto proveniente da un sequestro effettuata dai laboratori del Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane - laboratorio chimico di Napoli. Gli spettri NMR e di massa all'Orbitrap sono stati ottenuti con la collaborazione di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

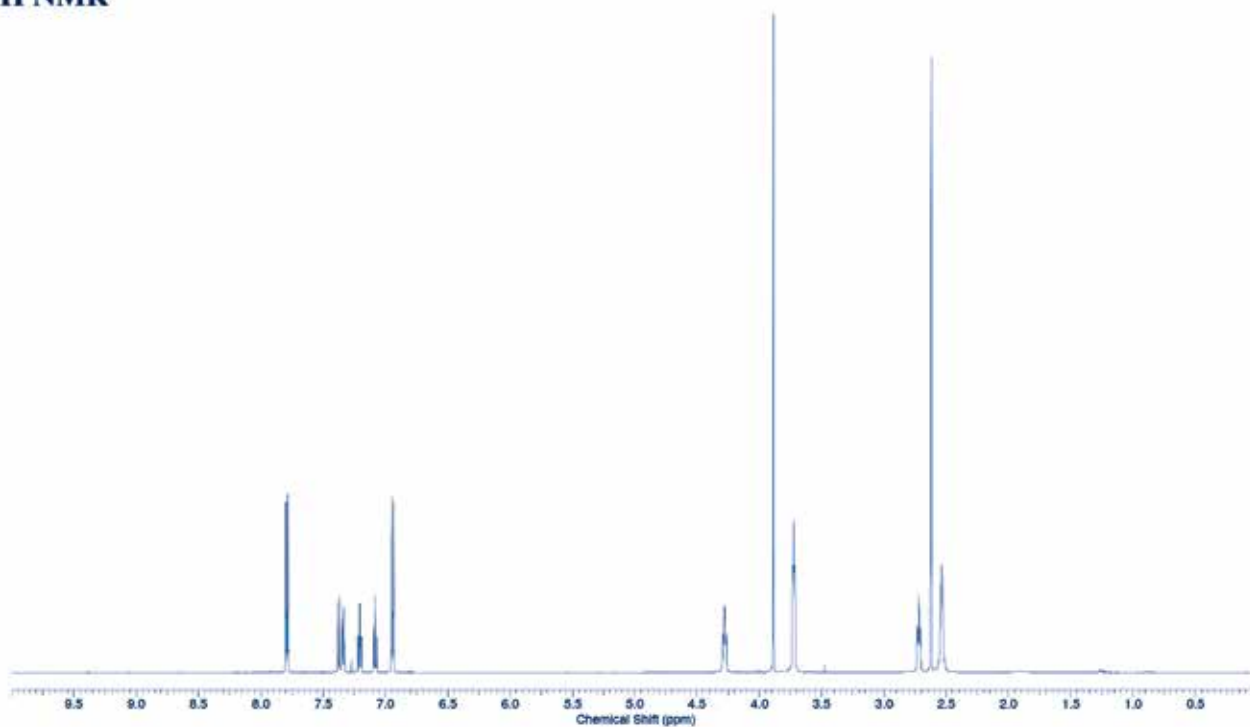
Cromatogramma e spettro di massa ottenuti in GC-MS per la molecola WIN 48,098:



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

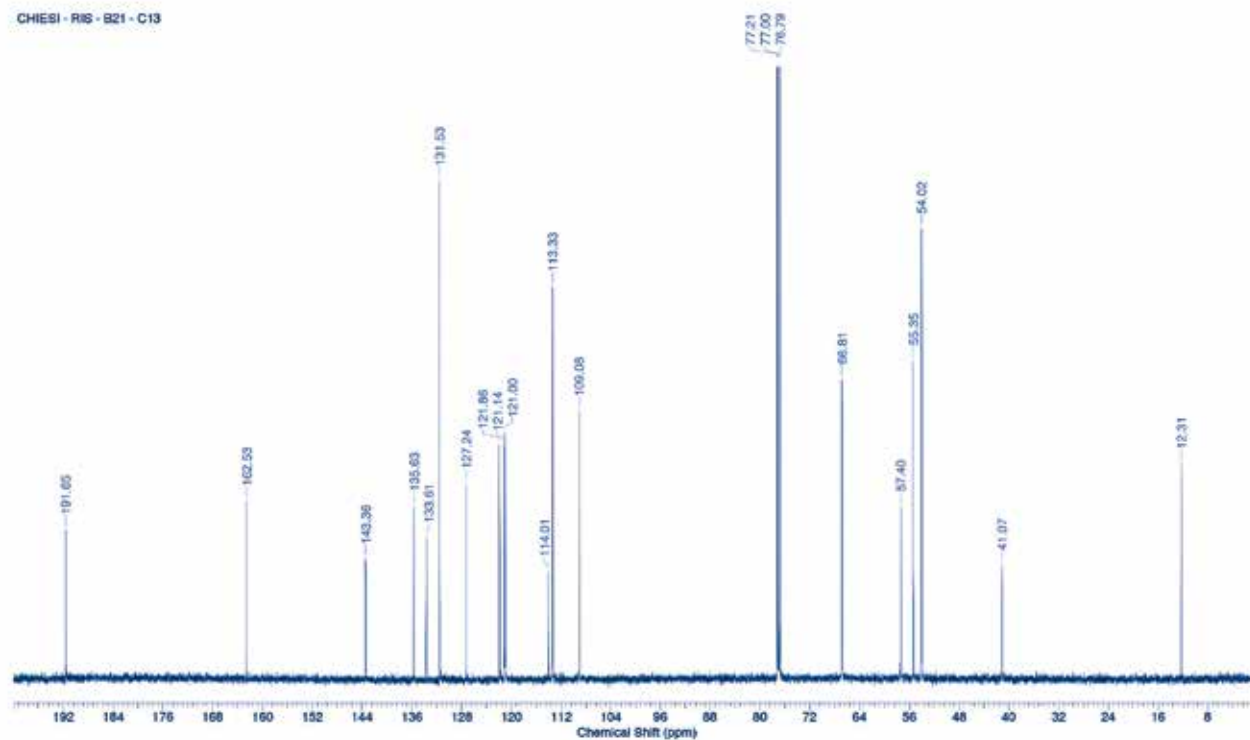
Caratterizzazione NMR per la molecola WIN 48,098:

^1H NMR



^{13}C NMR

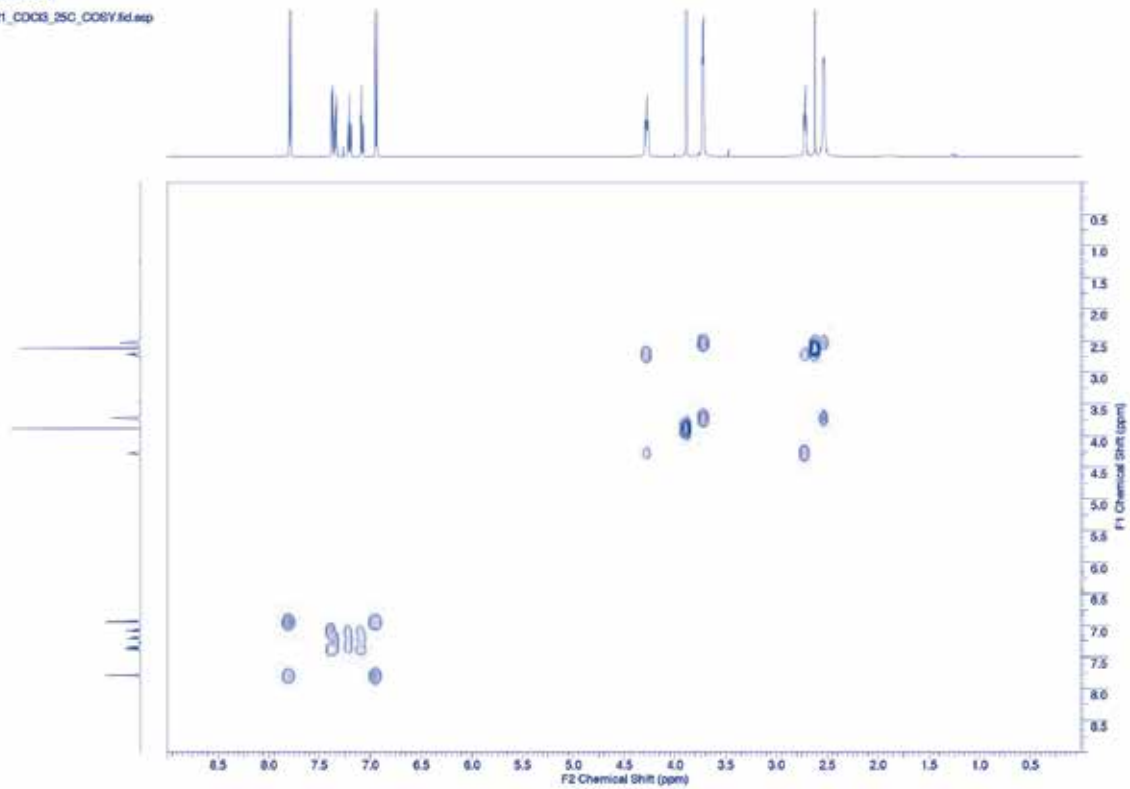
CHIESI - RIS - B21 - C13



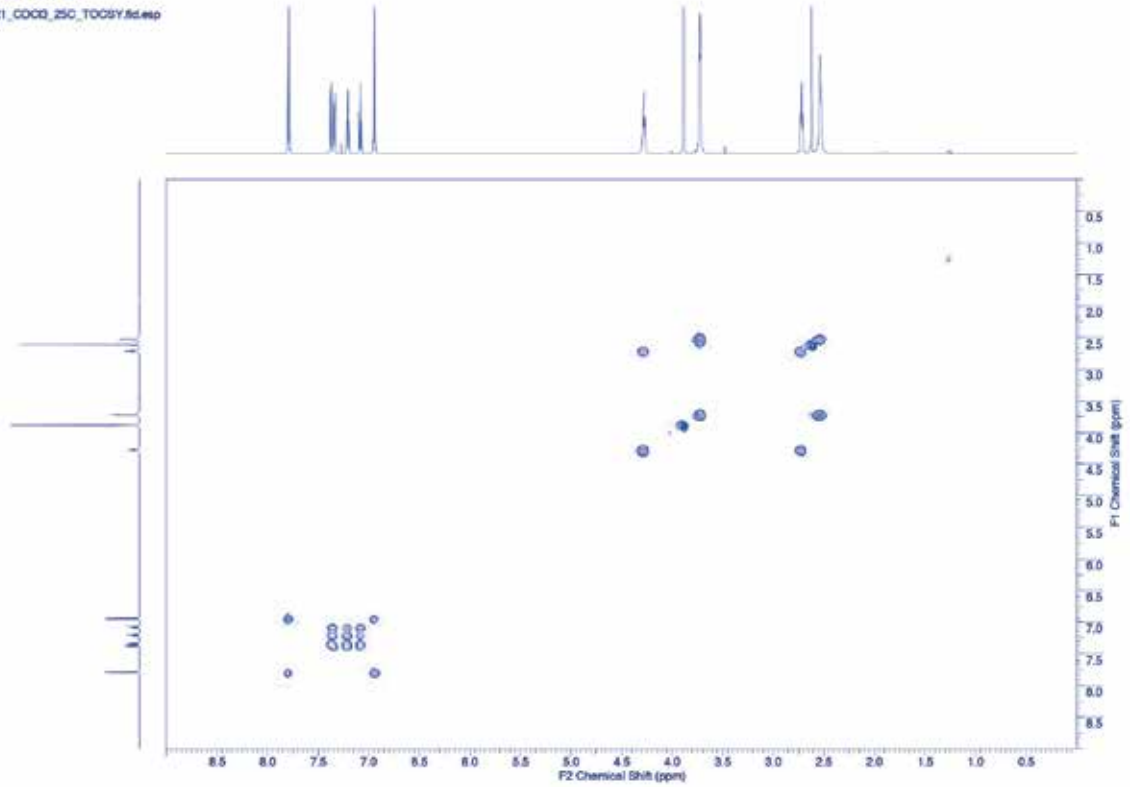
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

COSY

B21_CD08_250_COSY.fid.esp

**TOCSY**

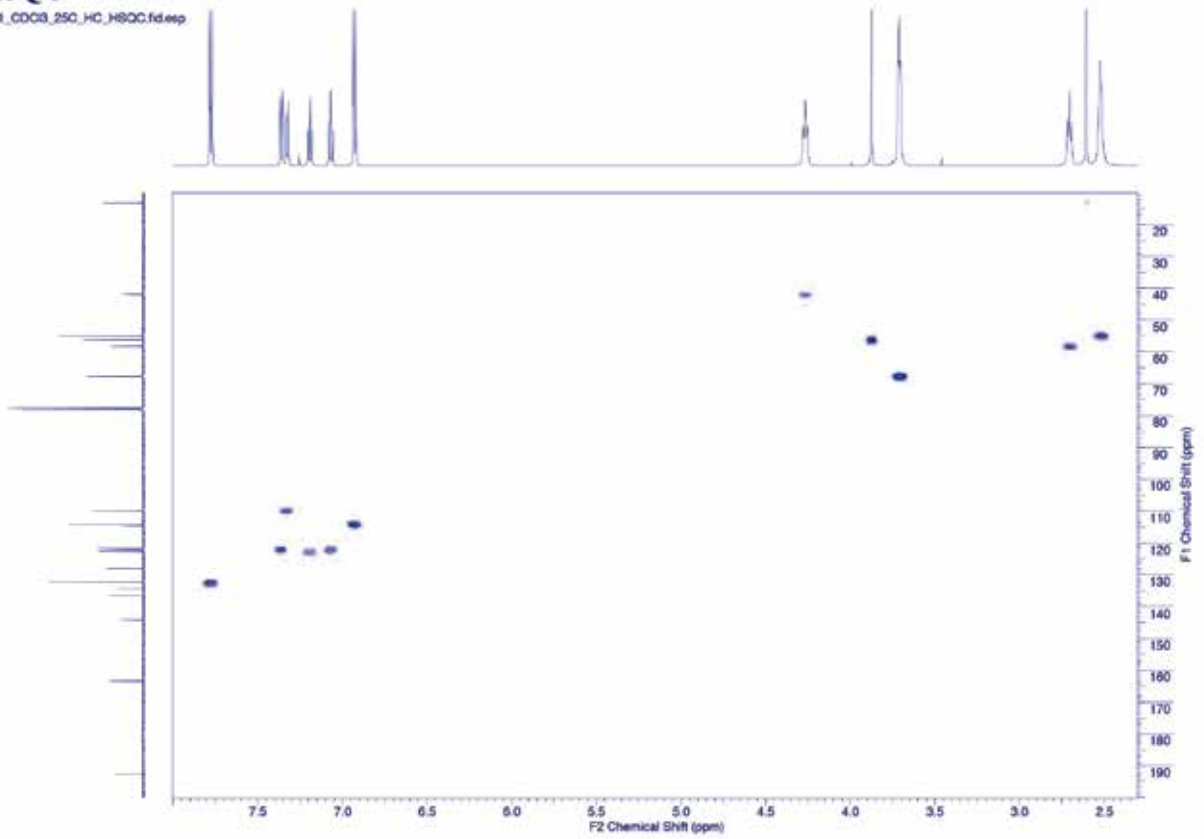
B21_CD08_250_TOCSY.fid.esp



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

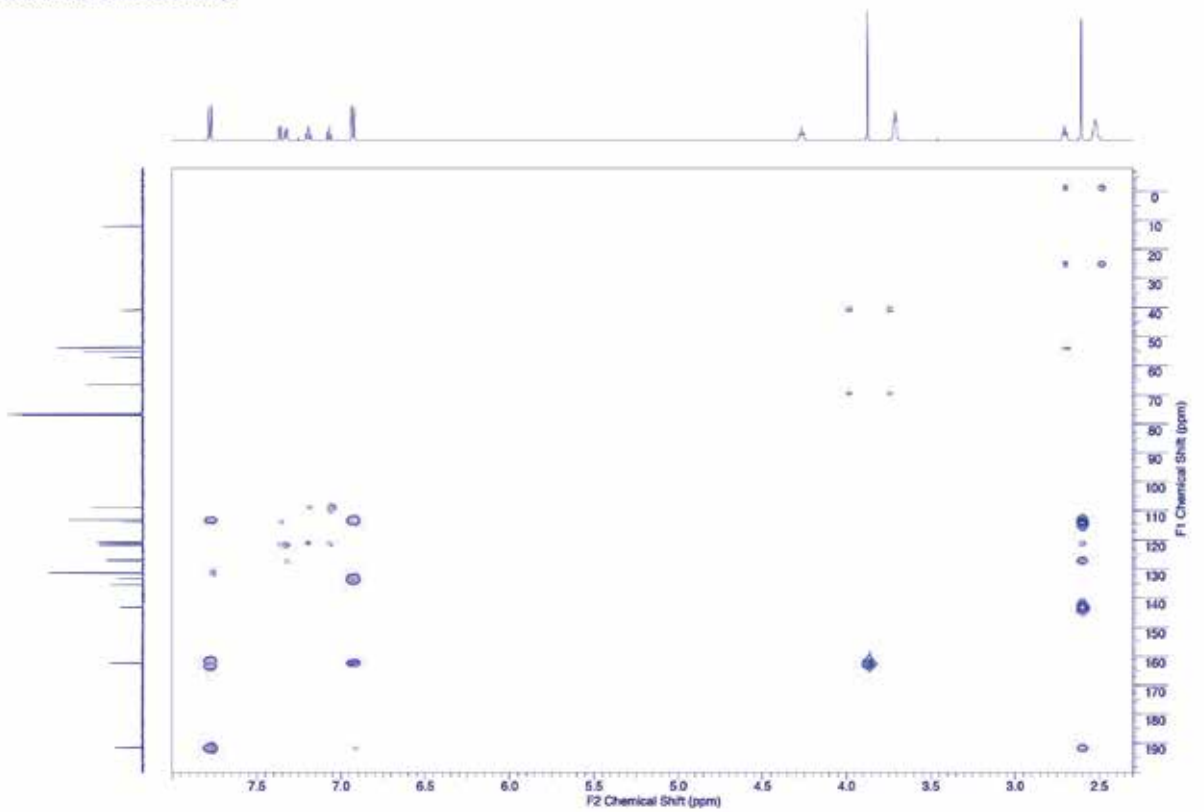
HSQC

B21_C003_25C_HC_HSQC.fid.esp

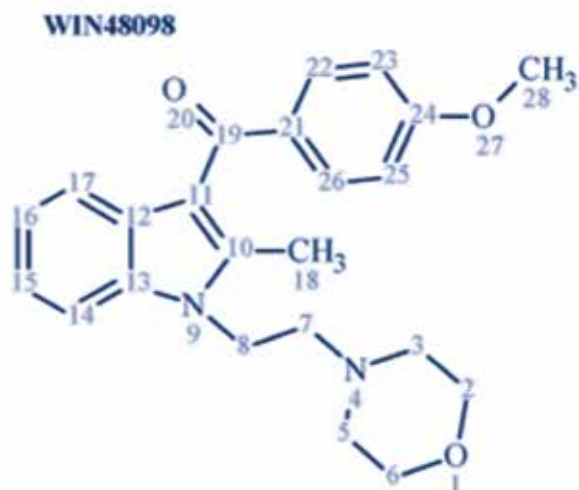


HMBC

B21_C003_25C_HC_HMBC-CIGAR.fid.esp



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.



p.n.	$^1\text{H } \delta$ (ppm)	area	molt.	$^{13}\text{C } \delta$ (ppm)
18	2.62	300	s	12.31
8	4.28	200	t	41.07
3	2.54	387	t b	54.02
28	3.89	305	s	55.35
7	2.72	201	t	57.40
2	3.72	393	t b	66.81
14	7.34	99.4	d	109.08
23,25	6.94	200	d	113.33
11	--	--	--	114.01
17	7.38	100	d	121.00
16	7.08	101	t	121.14
15	7.20	101	t	121.86
12	--	--	--	127.24
22,26	7.79	200	d	131.53
21	--	--	--	133.61
13	--	--	--	135.63
10	--	--	--	143.36
24	--	--	--	162.53
19	--	--	--	191.65

22,26	17	14	15	16	23,25	8	28	2	7	18	3	p.n.	
7.79	7.38	7.34	7.20	7.08	6.94	4.28	3.89	3.72	2.72	2.62	2.54	$^1\text{H } \delta$	
CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH ₂	CH ₃	2xCH ₂	CH ₂	CH ₃	2xCH ₂	area	
■		x	x		■	▽	s	▼	▽	s	▼	COSY	
			x	x								COSY	
	x			x								COSY	
■	x	x	x	x	■	▽	s	▼	▽	s	▼	TOCSY	
■					■		■					TOCSY	
■ (d)					■ (d)				■ (d)			TOCSY	
		x							x			TOCSY	
		x				x						TOCSY	
	x (d)					x (d)						TOCSY	
			x (d)			x (d)						TOCSY	
				x (d)		x (d)						TOCSY	
												HMBC	
									■	■		41.07	C8
								■	■			54.02	C3
	■				■					■		114.01	C11
										■		121.14	C18
	■	■								■		127.24	C12
					■							133.61	C21
		■ (d)				■						135.63	C13
						■				■		143.36	C10
■					■		■					162.53	C24
■					■ (d)					■		191.65	C19

Commenti

- Le correlazioni COSY e TOCSY individuano senza dubbi i diversi frammenti.
- Le correlazioni TOCSY e HMBC individuano senza dubbi l'anello col metossile ed il C=O in posizione para ed i relativi C quaternari.
- La HMBC mostra la correlazione fra il carbossile ed il metile a 2.62. Questa è l'unica correlazione che connette i due sistemi aromatici.
- La HMBC mostra le correlazioni fra il metile a 2.62 e i tre C quaternari che rimangono da assegnare. Questi carboni quaternari correlano con i protoni dell'anello roto-sostituito per cui almeno due di essi appartengono a tale anello. Le correlazioni non consentono di assegnare con certezza la posizione dei

tre C quaternari ma i relativi chemical shift sono parecchio diversi e l'analisi dello spettro simulato consente di assegnare tali carboni

- L'assegnazione del C13, consente di assegnare H14 la cui identificazione è in accordo con le correlazioni osservate fra H14 e H7 e H8.
- La correlazione HMBC fra C3 e H7 consente di connettere i due sistemi 7-8 con 3-2.
- I chemical shift sono in accordo con le assegnazioni date sulla base delle correlazioni osservate.

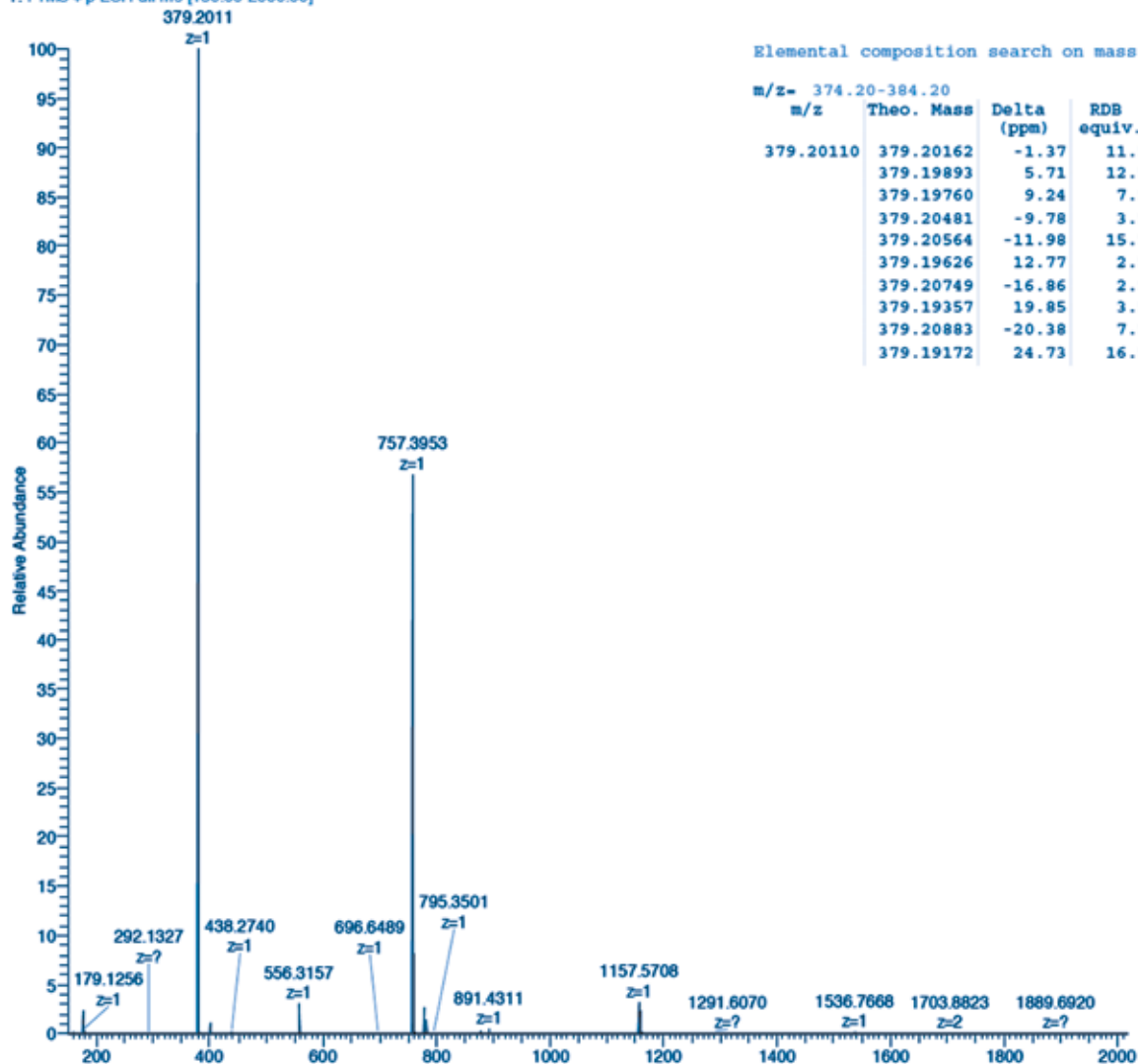
SPETTRO HRMS ORBITRAP

C:\calibur\data\FISWIN48098_01

12/22/2010 9:31:22 AM

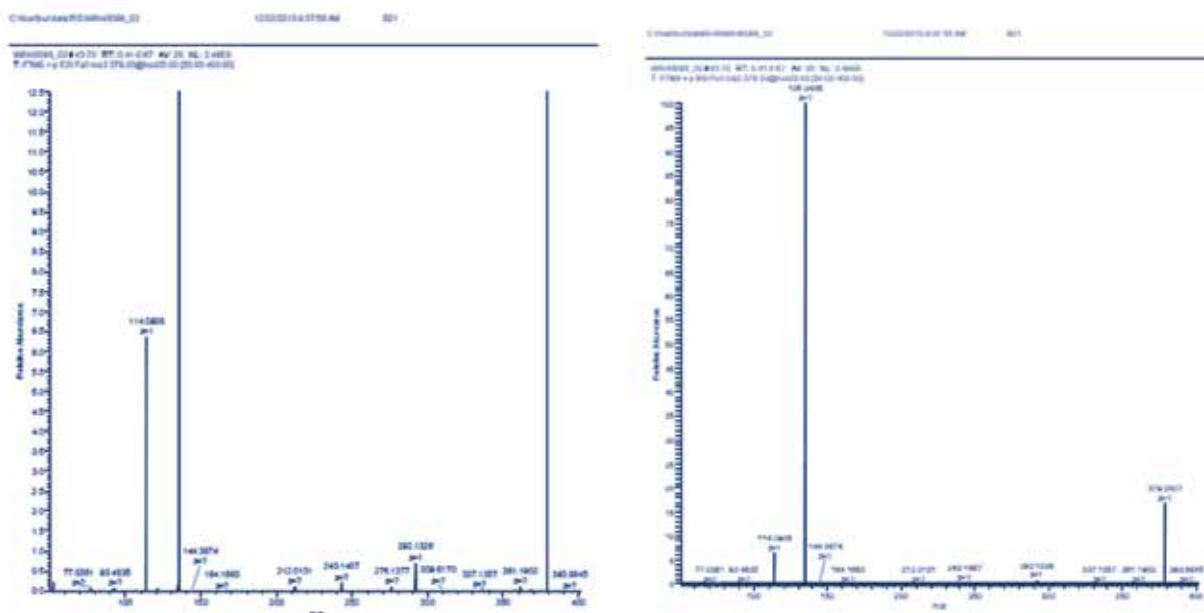
B21

WIN48098_01 #10-56 RT: 0.22-1.32 AV: 47 NL: 8.99E8
T: FTMS +p ESI Full ms [150.00-2000.00]

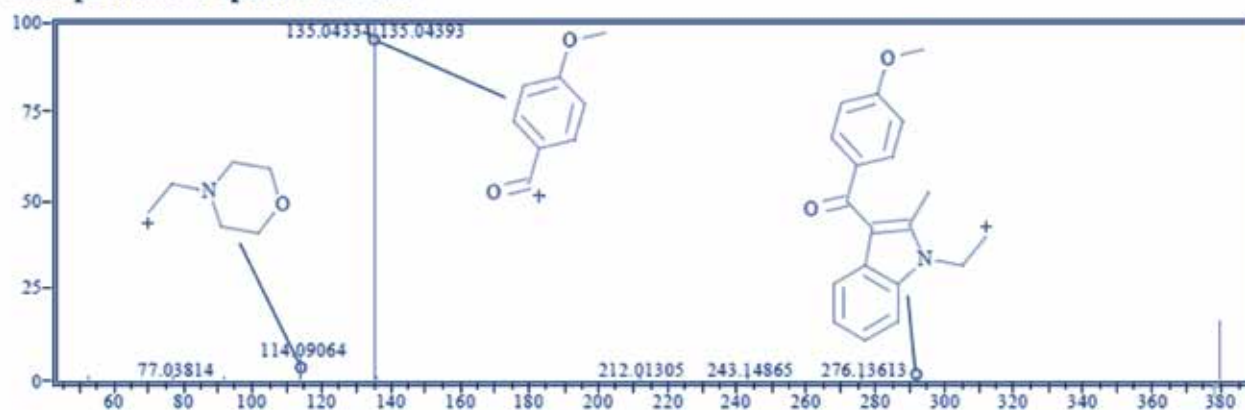


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

SPETTRI MS/MS ORBITRAP



Interpretazione spettro MS/MS



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - Laboratorio chimico di Napoli.

| Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=164&category_id=23&option=com_virtuemart&Itemid=1 (ultimo accesso 21 agosto 2013).

| Stato legale

In Italia la molecola WIN 48,098/Pravadoline risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-benzoilindolo.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Belgio, Irlanda, Lussemburgo, Portogallo, Turchia. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND, WIN 48,098 / Pravadoline. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola

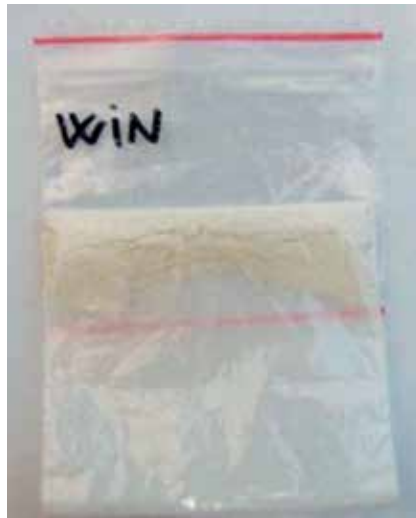


Figura 1: Polvere beige contenente il cannabinoide sintetico WIN 48098 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 208/12 del 30/01/2012).

Fonti e database consultati

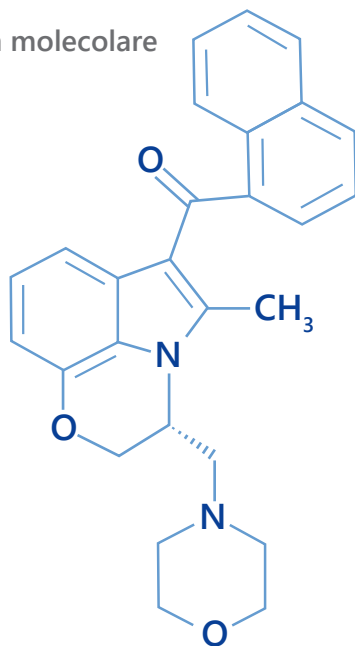
- EMCDDA, EDND, WIN 48,098 / Pravadoline. 2013.
- Pub Med datadase.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10006973/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10006973.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10006973m.pdf>
- Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, Bell MR, Bradford J, Ferrari R, Miller M, Perrone M, Pierson AK, Saelens JK, et al. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Nov;255(2):511-22.
- Ward SJ, Mastriani D, Casiano F, Arnold R. Pravadoline: profile in isolated tissue preparations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Dec;255(3):1230-9.
- Bell MR, D'Ambra TE, Kumar V, Eissenstat MA, Herrmann JL Jr, Wetzel JR, Rosi D, Phillion RE, Daum SJ, Hlasta DJ, et al. Antinociceptive (aminoalkyl)indoles. *J Med Chem.* 1991 Mar;34(3):1099-110.
- Huffman JW, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).
- Everett RM, Descotes G, Rollin M, Greener Y, Bradford JC, Benziger DP, Ward SJ. Nephrotoxicity of pravadoline maleate (WIN 48098-6) in dogs: evidence of maleic acidinduced acute tubular necrosis. *Fundam Appl Toxicol.* 1993 Jul;21(1):59-65.
- Punto Focale Tedesco.
- Punto Focale Polacco.
- Reparto Investigazioni Scientifiche dei Carabinieri di Parma e Agenzia delle Dogane - laboratorio chimico di Napoli.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

WIN55,212-2

Nome

WIN55,212-2

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{27}H_{26}N_2O_3$

Numero CAS

131543-22-1 (base libera)

131543-23-2 (sale mesilato)

Nome IUPAC

(R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenyl-methanone

Altri nomi

[5-methyl-3-(morpholin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-hi]indol-6-yl](1-naphthyl)methanone; ((3R)-2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-yl)-1-naphthalenyl- methanone

Peso molecolare

426.507 g/mol

Aspetto

Polvere marrone

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola WIN55,212-2:

Il WIN 55,212-2 è un cannabinoide sintetico, agonista dei recettori cannabinoidi, strutturalmente correlato ai naftoilindoli.

Presso il sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato che il WIN55,212-2 viene generalmente assunto attraverso il fumo, per ingestione o insufflazione, con effetti più forte, secondo quanto riportato dagli utilizzatori, se ingerito o insufflato. Le dosi di assunzione sono pari a 3-10 mg. La durata degli effetti pari a circa 1-3 ore.

EMCDDA, EDND database, WIN55212-2. 2012.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, WIN55,212-2 (mesilato) risulta solubile a circa 5 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 219, 246 e 330 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10009023>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10009023.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10009023m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

In un articolo del 1998 sono state misurate le affinità (binding sui recettori CB1) e la potenza in vivo del THC e di alcuni cannabinoidi sintetici incluso il WIN 55,212-2. Le attività in vivo sono state misurate con esperimenti su modelli animali, quali la soppressione dell'attività spontanea (SA); la temperatura rettale (TR) espressa come differenza di temperatura prima e dopo la somministrazione del cannabinoide; la percentuale di massimo effetto antinocicettivo possibile nel test denominato "tail-flick" (MPE). I valori di ED50 sono espressi in micromoli per chilogrammo. Per il WIN 55,212-2 sono stati riscontrati i seguenti valori: K_i 24 nM; SA = 0.19; TR= 1,5 ($\Delta^\circ\text{C}$); MPE 1,4.

Wiley JL, Compton DR, Dai D, Lainton JAH, Phillips M, Huffman JW, Martin BR. Structure-Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 285:995-1004, 1998.

In uno studio di affinità per i recettori CB1 e CB2 effettuato con recettori di tipo umano, il WIN 55,212-2 ha mostrato affinità pari a $K_i=1,89 \pm 0,09$ nM per il CB1 e $K_i= 0,28 \pm 0,16$ nM per il recettore CB2.

Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. J Pharmacol Exp Ther. 1996 Sep;278(3):989-99.

L'articolo descrive un test di binding per il WIN 55,212-2 nei roditori. $[^3\text{H}]$ WIN 55,212-2 si lega alle membrane cerebrali di ratto con una K_d pari a 2 nM.

J E Kuster, J I Stevenson, S J Ward, T E D'Ambra and D A Haycock. Aminoalkylindole binding in rat cerebellum: selective displacement by natural and synthetic cannabinoids. JPET March 1993 vol. 264 no. 3 1352-1363.

Effetti

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione sistemica dell'agonista cannabinoide WIN55,212-2 ha migliorato i movimenti anomali involontari (AIMs) indotti dal trattamento cronico con L-DOPA in un modello animale (ratto) della malattia di Parkinson e ridotto l'iperattività della proteina kinasi A (PKA) indotta dalla L-DOPA attraverso un meccanismo CB1-mediato. I risultati dello studio indicano che l'attivazione dei recettori CB1, così come la riduzione dell'iperattività striatale della PKA, potrebbe essere una strategia efficace per il trattamento delle discinesie indotte dalla L-DOPA.

Martinez A, Macheda T, Morgese MG, Trabace L, Giuffrida A. The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases L-DOPA-induced PKA activation and dyskinesic behavior in 6-OHDA-treated rats. Neuroscience Research (December 2011) doi:10.1016/j.neures.2011.12.006 Key: citeulike:10143483.

Uno studio su coniglio ha valutato l'azione cardiovascolare del cannabinoide sintetico WIN55,212-2. I risultati indicano che l'attivazione dei recettori CB1 porta ad una marcata inibizione a livello periferico del rilascio della noradrenalina dagli assoni simpatici postgangliari. L'applicazione intracisternale del WIN55,212-2 ha evidenziato due effetti sui centri cardiovascolari del tronco encefalico: simpatoeccitazione e attivazione delle fibre cardiache vagali. Alle dosi più alte di WIN55,212-2 somministrato per via sistemica ha determinato inibizione simpatica centrale.

Niederhoffer N, Szabo B. Effect of the cannabinoid receptor agonist WIN55212-2 on sympathetic cardiovascular regulation. Br J Pharmacol. 1999 Jan;126(2):457-66.

La molecola WIN 55,212-2 mesilato ha prodotto effetto anticonvulsivante in un modello animale (ratto).

Luszczki JJ et al. WIN 55,212-2 mesylate (a highly potent non-selective cannabinoid CB1 and CB2 receptor agonist) elevates the threshold for maximal electroshock-induced seizures in mice. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 2009, Vol 3, No 2, 110-113.

La molecola WIN 55,212-2 mesilato ha prodotto effetto analgesico in un modello animale (ratto) di dolore neuropatico.

Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin JJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett. 1997 Jan 17;221(2-3):157-60.

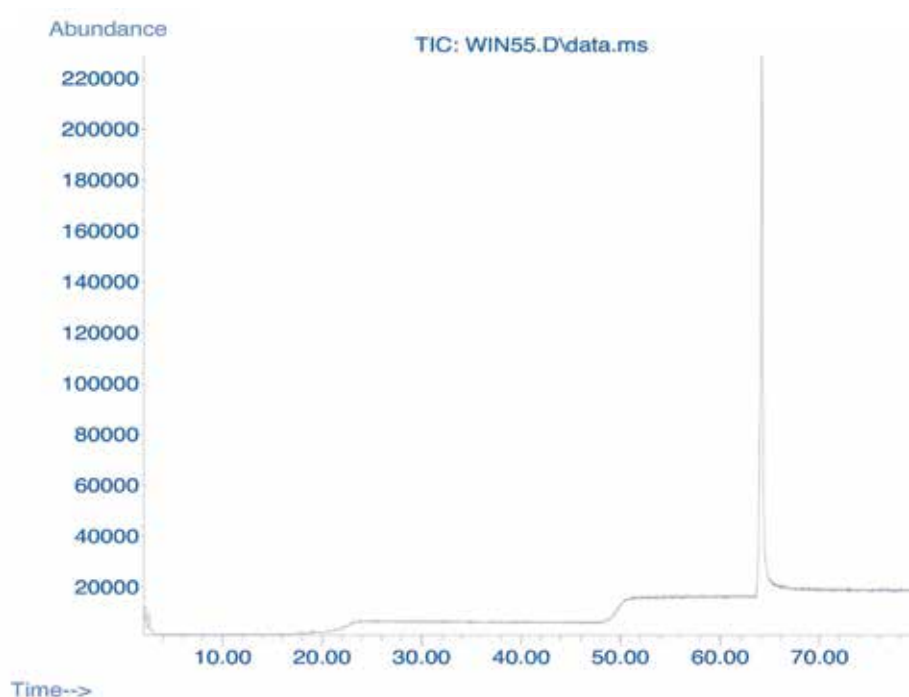
Metabolismo

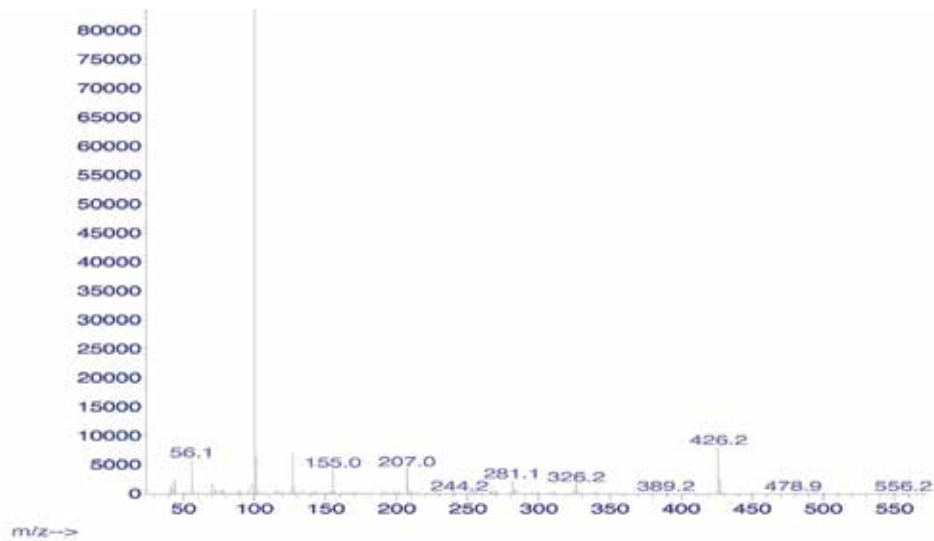
Lo studio del metabolismo in vitro (microsomi epatici di ratto), della molecola WIN55,212-2, ha condotto all'identificazione di metaboliti prodotti da ossidazione dell'arene e formazione di diidrodioli.

Zhang Q, Ma P, Iszard M, Cole RB, Wang W, Wang G. In vitro metabolism of R(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo [1,2,3-de]1,4-benzoxazinyl)-(1-naphthalenyl) methanone mesylate, a cannabinoid receptor agonist. Drug Metab Dispos. 2002 Oct;30(10):1077-86.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto per analisi GC-MS del WIN 55212-2 mesilato:





Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportati gli effetti correlati all'assunzione di WIN55,212-2. Gli utenti riferiscono di un aumento del tono dell'umore, ronzio, assenza di ansia, paranoia e disturbi visivi, e sostengono che gli effetti sono più fisici che psichedelici. Gli effetti collaterali includono congiuntive e xerostomia (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=94327>, ultimo accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/win-55212-2.html> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola WIN55,212-2 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.
EMCDDA, EDND database, WIN55212-2. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Confezione di polvere contenente il cannabinoide sintetico WIN 55212-2 mesilato (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 208/12 del 30/01/2012).

Fonti e database consultati

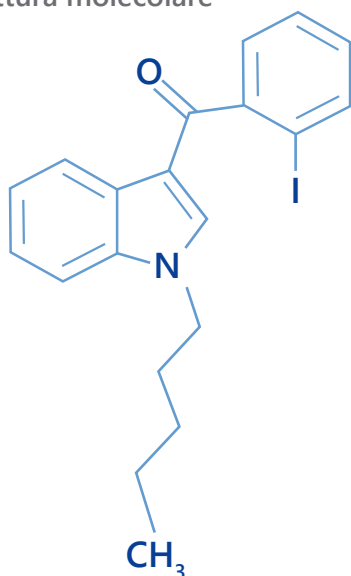
- EMCDDA, EDND database, WIN55212-2. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10009023>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10009023.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10009023m.pdf>
- Wiley JL, Compton DR, Dai D, Lainton JAH, Phillips M, Huffman JW, Martin BR. Structure-Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 285:995–1004, 1998.
- Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME. Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Sep;278(3):989-99.
- J E Kuster, J I Stevenson, S J Ward, T E D'Ambra and D A Haycock. Aminoalkylindole binding in rat cerebellum: selective displacement by natural and synthetic cannabinoids. *JPET* March 1993 vol. 264 no. 3 1352-1363.
- Martinez A, Macheda T, Morgese MG, Trabace L, Giuffrida A. The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases l-DOPA-induced PKA activation and dyskinetic behavior in 6-OHDA-treated rats. *Neuroscience Research* (December 2011) doi:10.1016/j.neures.2011.12.006 Key: citeulike:10143483.
- Niederhoffer N, Szabo B. Effect of the cannabinoid receptor agonist WIN55212-2 on sympathetic cardiovascular regulation. *Br J Pharmacol*. 1999 Jan;126(2):457-66.
- Luszczki JJ et al. WIN 55,212-2 mesylate (a highly potent non-selective cannabinoid CB1 and CB2 receptor agonist) elevates the threshold for maximal electroshock-induced seizures in mice. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 2009, Vol 3, No 2, 110-113.
- Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 1997 Jan 17;221(2-3):157-60.
- Zhang Q, Ma P, Iszard M, Cole RB, Wang W, Wang G. In vitro metabolism of R(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo [1,2,3-de]1,4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl) methanone mesylate, a cannabinoid receptor agonist. *Drug Metab Dispos*. 2002 Oct;30(10):1077-86.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

AM-679

Nome

AM-679

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{20}H_{20}INO$

Numero CAS

335160-91-3

Nome IUPAC

(2-iodophenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Altri nomi

(2-iodophenyl)-(1-pentylindol-3-yl)methanone; 1-(pentyl-1H-indol-3-yl)-(2-iodophenyl)methanone; 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole; AM XIAO; AM-694-F

Peso molecolare

417.283 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni disponibili sulla molecola AM-679:

L'1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole (AM-679), è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei benzilindoli. E' un analogo non fluorurato del più noto AM-694 (AM-694 -F), agonista potente e selettivo del recettore CB1. Si suppone che, analogamente ad altri cannabinoidei sintetici, sia in grado di produrre effetti cannabimimetici in chi lo assume.

EMCDDA, EDND database, AM-679. 2012

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AM-679 risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo e in DMF, a circa 14 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 213, 252 e 315 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11504>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11504.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11504m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

AM-679 viene riportato in un brevetto che include la sintesi e la caratterizzazione di diversi derivati indolici con proprietà cannabimimetiche e caratteristiche potenzialmente utili nel trattamento del dolore, del glaucoma, dell'epilessia e della nausea associata alla chemioterapia. Le affinità per i recettori cannabinoidei della molecola AM-679 sono rispettivamente pari a $K_i = 13,5$ nM sul CB1 e $K_i = 49,5$ nM sul CB2, suggerendo una potenza più contenuta rispetto all'analogo fluorurato AM-694 ($K_i = 0,08$ nM sul CB1).

A Makriyannis, H Deng. Patent. Cannabimimetic indole derivatives. US 6,900,236 B1, May 31, 2005.

| Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola AM-679.

| Metabolismo

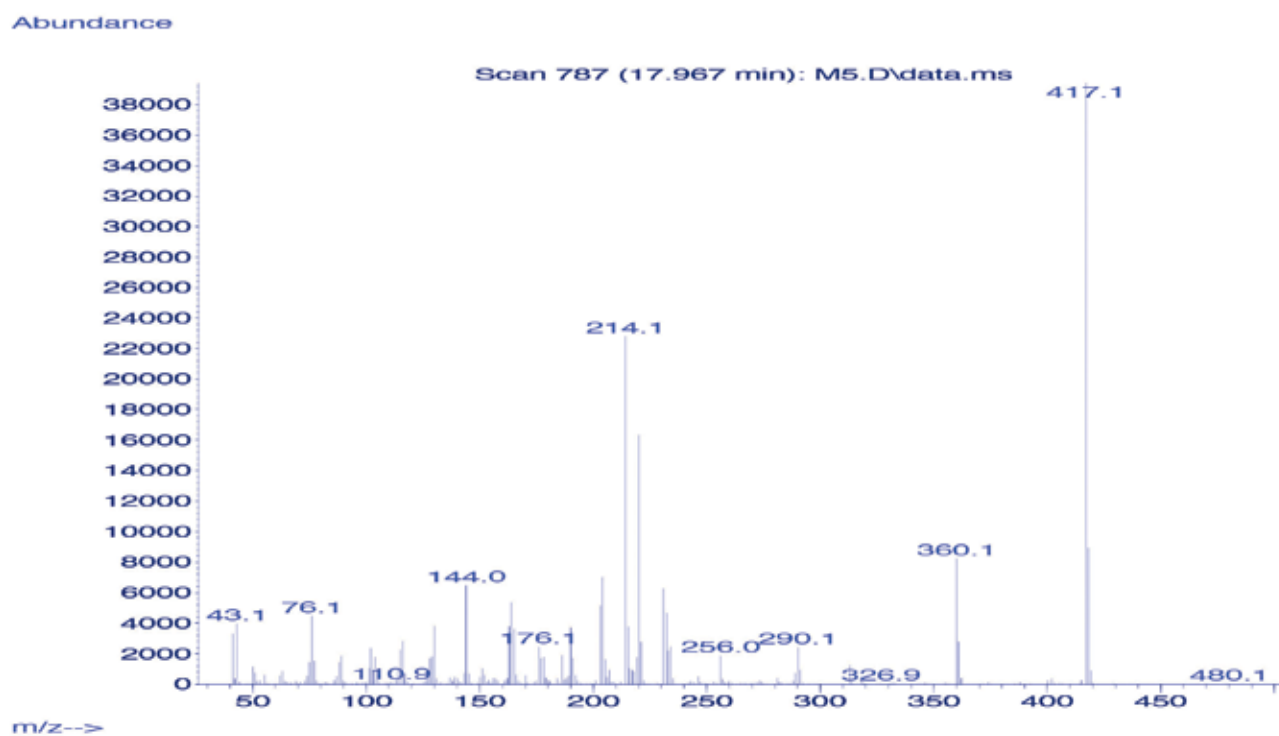
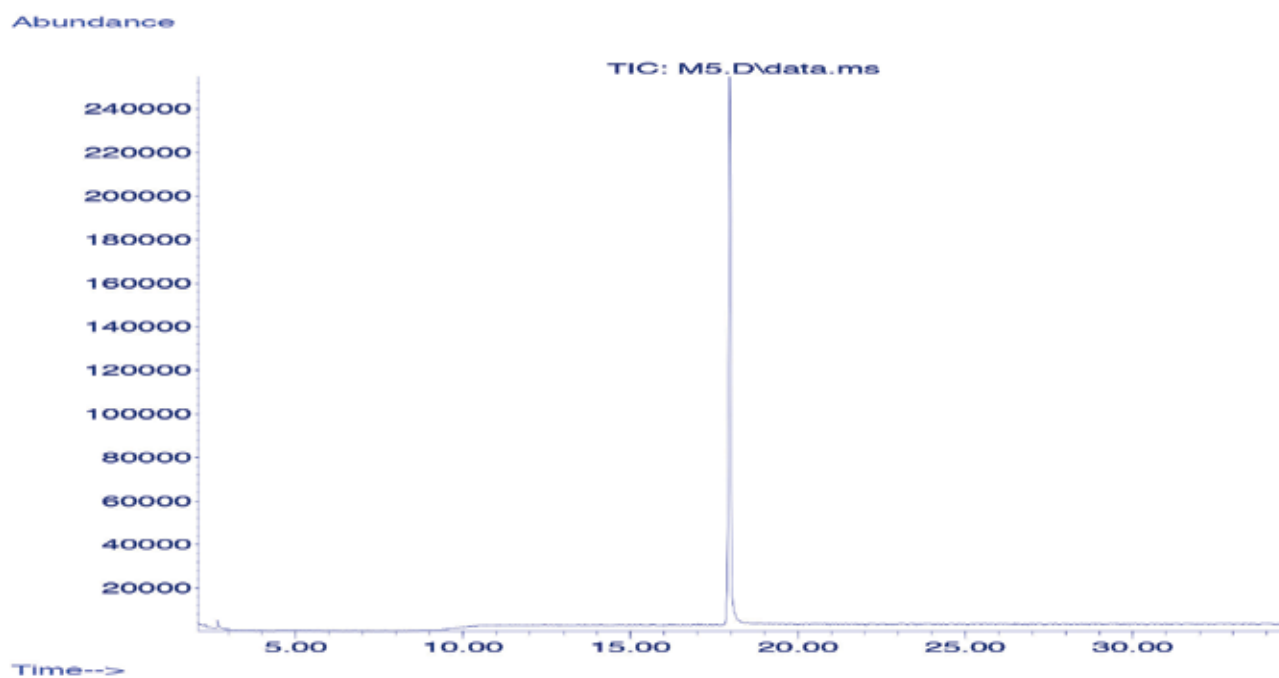
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola AM-679.

| Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta la caratterizzazione dell'AM-679 riscontrato in un reperto proveniente da sequestro. I dati sono stati prodotti dai laboratori del Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma in collaborazione con l'Agenzia delle Dogane di Napoli. Gli spettri NMR e di massa all'Orbitrap sono stati ottenuti con la collaborazione di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

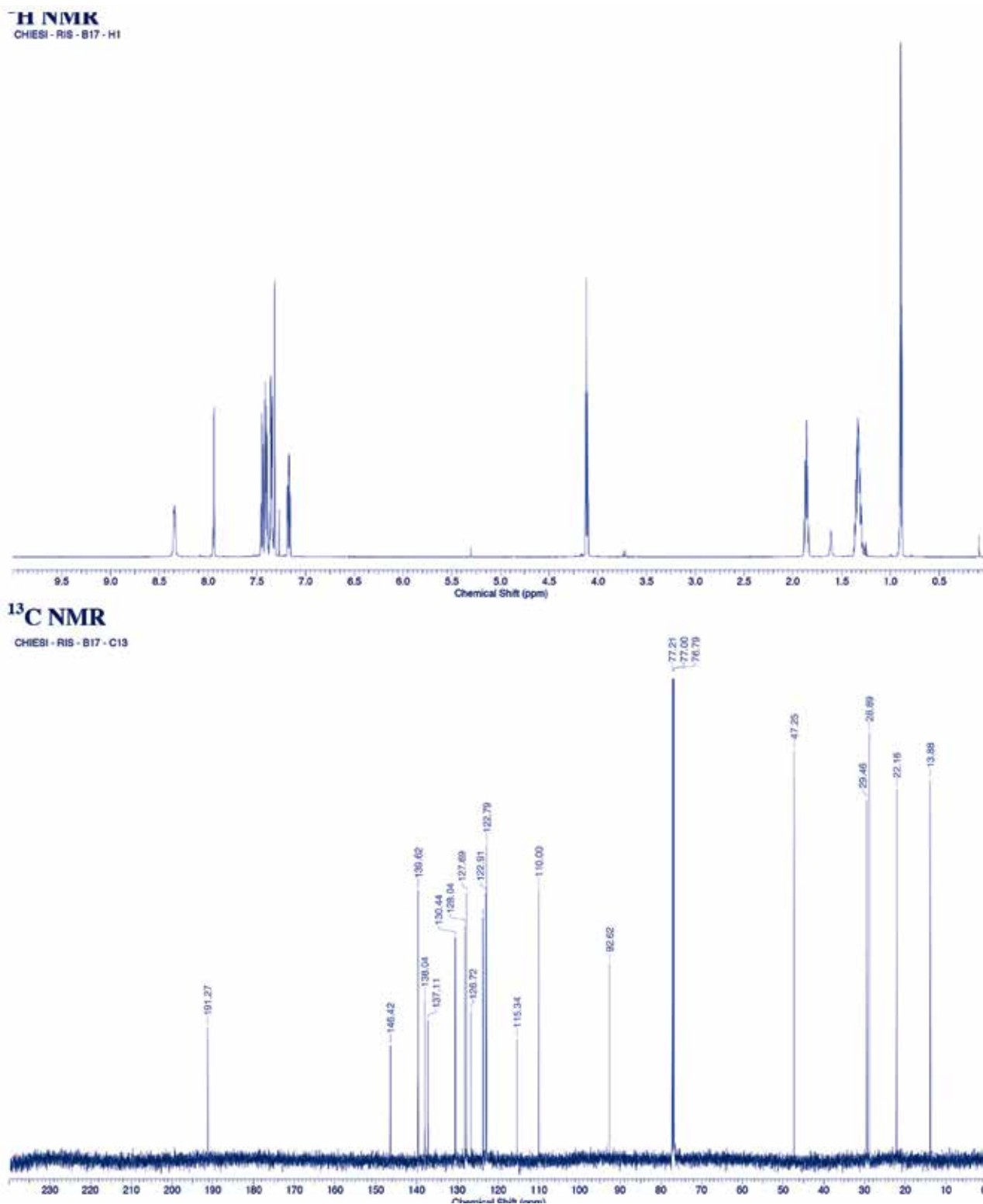
Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa dell'AM-679 [AM-694 (-F)] ottenuti in GC-MS:

ANALISI GC-MS DELL'AM694(-F)

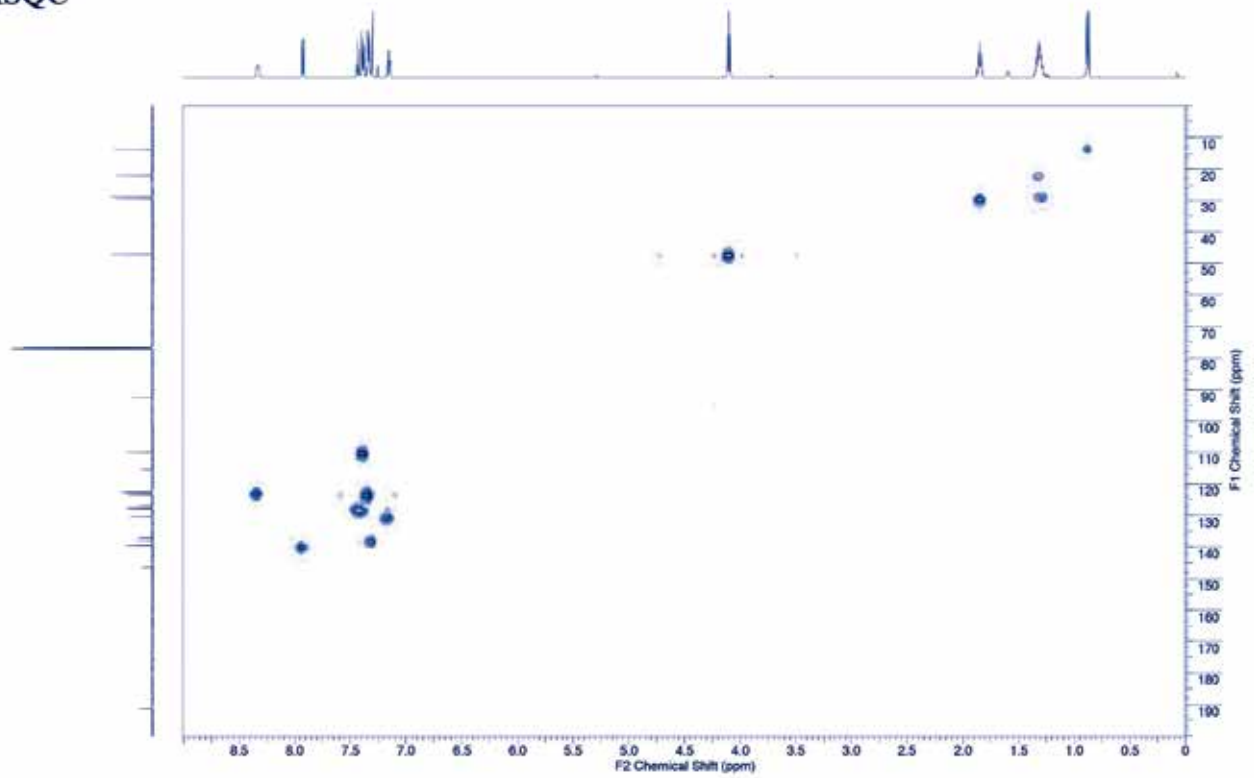
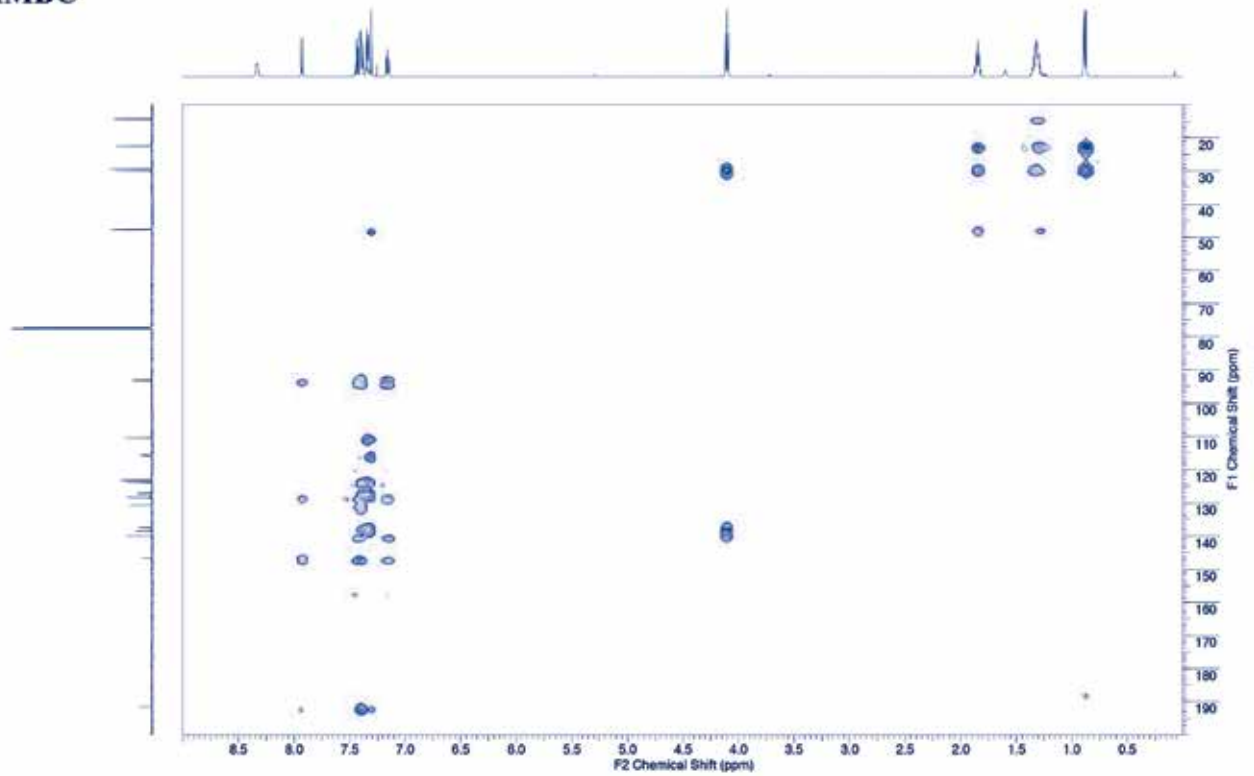


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

Di seguito si riporta la caratterizzazione NMR dell'AM-679:

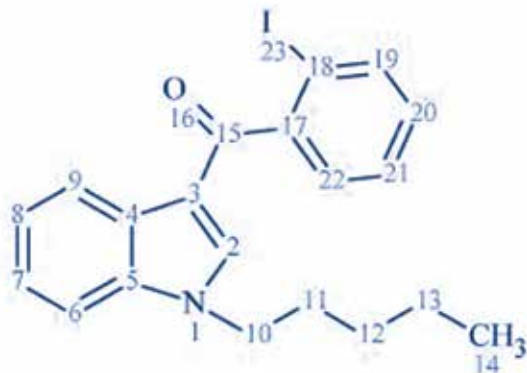


Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

HSQC**HMBC**

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

AM694(-F)



p.n.	¹ H δ (ppm)	area	molt.	¹³ C δ (ppm)
14	0.88	300	t	13.88
13	1.33	401	m ov	22.16
12	1.30		m ov	28.89
11	1.86	206	m	29.46
10	4.11	199	t	47.25
18	--	--	--	92.62
6	7.39	100	m ov	110.00
3	--	--	--	115.34
9	8.34	101.6	t broad	122.79
7	7.35	101	m ov	122.91
8	7.35	101	m ov	123.63
4	--	--	--	126.72
21	7.45	100	td	127.69
22	7.42	100	m ov	128.04
20	7.17	101.5	td	130.44
5	--	--	--	137.11
2	7.32	98.3	s	138.04
19	7.94	102	td	139.62
17	--	--	--	146.42
15	--	--	--	191.27

9	19	21	22	6	7	8	2	20	14	13	12	11	10	p.n.	
8.34	7.94	7.45	7.42	7.39	7.35	7.35	7.32	7.17	0.88	1.33	1.30	1.86	4.11	H δ	
CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH ₃	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	area	
■	x	x				■	■	x						COSY	
									▽	▽				COSY	
										▽				COSY	
											▽			COSY	
												▽	▽	COSY	
■	x	x	x	■	■	■		x						TOCSY	
									▽	▽	▽	▽	▽	TOCSY	
														HMBC	
	x	x (d)	x					x						191.27	C15
	x	x	x					x						146.42	C17
				■	■	■	s						■	137.11	C5
				■	■	■	s							126.72	C4
						■ (d)	s							115.34	C3
	x	x (d)	x					x						92.62	C18
														138.04	C2
							s							47.25	C10
														29.46	C11
														28.89	C12

Commenti

TOCSY: è evidente che i segnali x sono di un anello aromatico e i segnali ■ dell'altro anello aromatico.
 HMBC: le correlazioni dei carboni a 137.11 e 126.72 sono identiche e correlano con tutti i H ■;
 il carboni a 137.11 correla con H10.
 HMBC: il carbonile a 191.27 correla con i protoni di un solo anello.
 HMBC: i carboni quaternari 146.42; 96.62 appartengono all'anello x.
 HMBC: i carboni quaternari 137.11; 126.72; 115.34 appartengono all'anello ■.

Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

Di seguito si riporta lo spettro HRMS dell'AM-679:

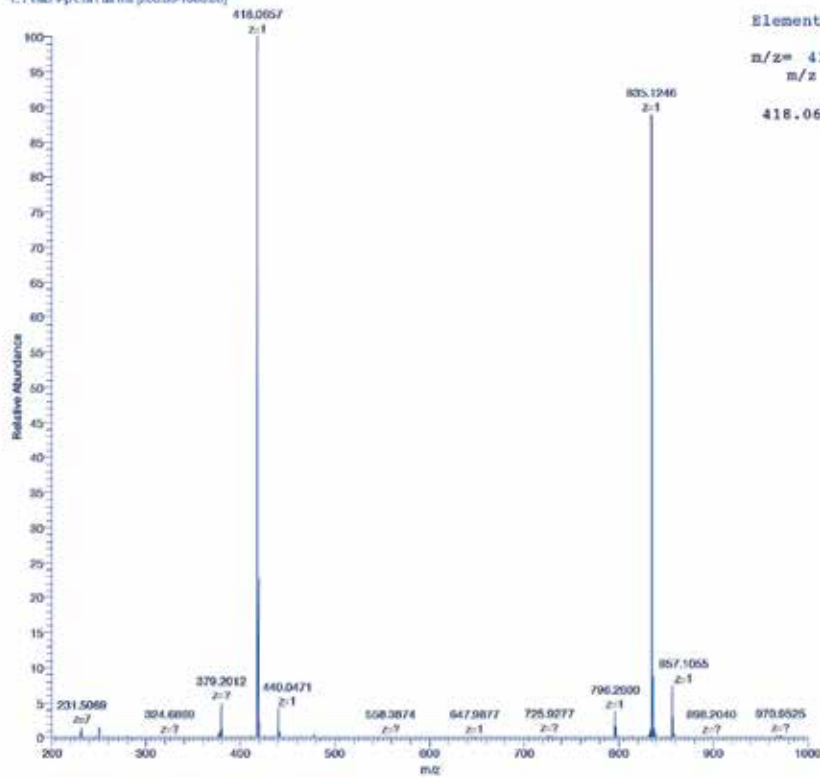
SPETTRO HRMS (ORBITRAP)

C:\Walther\data\FI5\AM679-F_01

12/22/2010 10:37:17 AM

517

AM679-F_01.F# 10 RT: 0.22 AM: 1 NL: 2.05E8
T: FTMS + p ESI Full ms (200.00-1000.00)



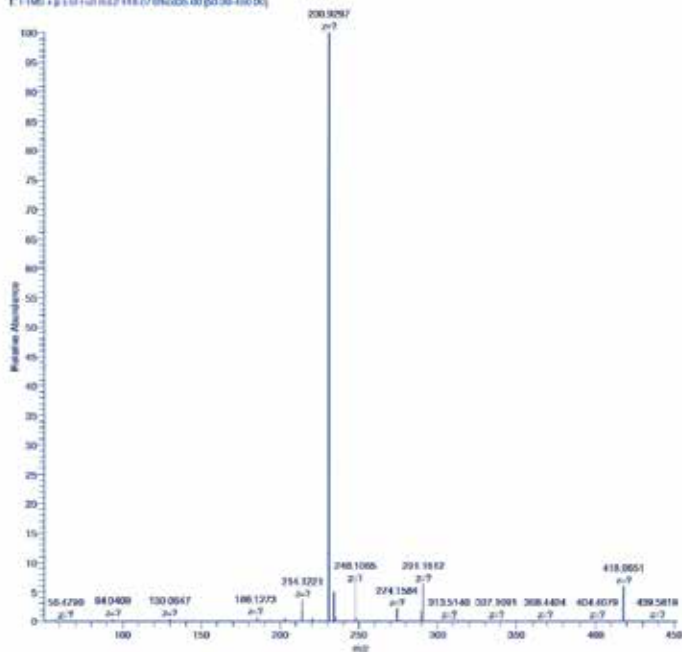
SPETTRO MS/MS ORBITRAP

C:\Walther\data\FI5\AM679-F_01

12/23/2010 16:27:06 AM

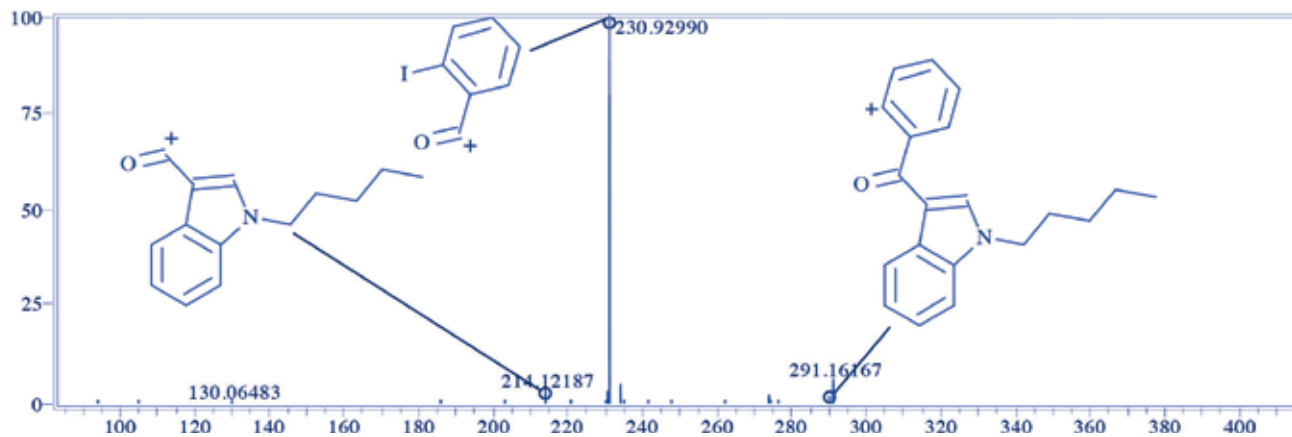
517

AM679-F_01.F# 10 RT: 0.24 AM: 10 NL: 2.13E5
T: FTMS + p ESI Full ms (418.07@mod05.00 [0.00-450.00])



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

Interpretazione dello spettro MS/MS



Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.

In un articolo viene descritta la caratterizzazione LC-UV-MS/MS, LC-TOF-MS, GC-MS e NMR della molecola rilevata in una polvere pura sequestrata alla dogana Ungherese.

Balla J. Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl)indole in seized bulk powders in Hungary. *Forensic Sci Int* . 2011.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola AM-679.

Stato legale

In Italia la molecola AM-679 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-benzoilindolo.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Ungheria, Irlanda. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database, AM-679. 2012

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Confezione di polvere contenente il cannabinoide sintetico AM-679 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 208/12 del 30/01/2012).

Fonti e database consultati

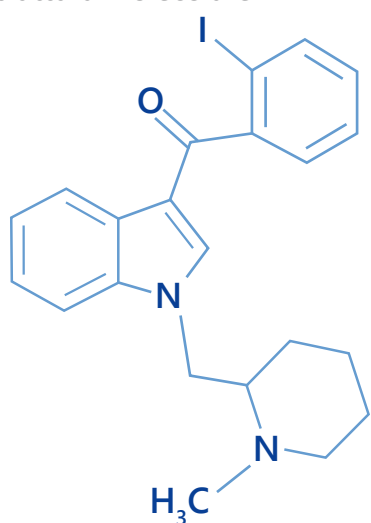
- EMCDDA, EDND database, AM-679. 2012
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11504>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/11504.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11504m.pdf>
- A Makriyannis, H Deng. Patent. Cannabimimetic indole derivatives. US 6,900,236 B1, May 31, 2005.
- Balla J. Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl)indole in seized bulk powders in Hungary. *Forensic Sci Int.* 2011.
- Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma e Agenzia delle Dogane di Napoli.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indolo (AM-2233)

Nome

1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indolo; (1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indolo)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{23}IN_2O$

Numero CAS

444912-75-8

Nome IUPAC

(2-iodophenyl)-[1-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]indol-3-yl]methanone

Altri nomi

(2-iodophenyl)(1-[(2R)-1-methylpiperidin-2-yl]methyl)-1H-indol-3-yl]methanone; 1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indolo; 1-(N-metil-2-piperidinil)metil-3-(2-iodo)benzoil-1 H-indolo; AM-2233

Peso molecolare

458.335 g/mol

Aspetto

Riscontrato in trinciato di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili su AM-2233:

AM-2233 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei benzoilindoli, strutturalmente correlato ai cannabinoidi sintetici già segnalati su territorio europeo AM-694 e AM-2201.

EMCDDA, EDND database, AM-2233. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AM-2233 risulta solubile a circa 0,5 mg/mL in etanolo, a circa 20 mg/mL in DMF e 15 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 213, 250 e 314 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11008/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/11008.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11008m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

AM-2233 è un agonista dei recettori cannabinoidi con valori di K_i pari a 3.4 nM sul recettore CB1 e 7.6 nM sul CB2, ed è stato identificato come radioligando ($[^{131}I]$ -AM2233) per studi di autoradiografia dei recettori CB1 nel cervello di roditori.

a) Hongfeng Deng (2000) *Design and synthesis of selective cannabinoid receptor ligands: Aminoalkylindole and other heterocyclic analogs*. PhD Dissertation, University of Connecticut.

b) Deng H, Gifford AN, Zvonok AM, Cui G, Li X, Fan P, Deschamps JR, Flippen-Anderson JL, Gatley SJ, Makriyannis A (October 2005). "Potent cannabinergic indole analogues as radioiodinatable brain imaging agents for the CB1 cannabinoid receptor". *Journal of Medicinal Chemistry* 48 (20): 6386–92. doi:10.1021/jm050135l.

Studio sulla caratterizzazione del binding in vivo dell'agonista CB1, R- $[^{125/131}I]$ AM2233 ((2- $[^{125/131}I]$ iodo-phenyl)-[1-(1-methyl-piperidin-2-yl-methyl)-1H-indol-3-yl]-methanone), e sul suo uso come radiotracciante per misurare selettivamente l'occupazione dei recettori CB1 da parte dell'agonista WIN55212-2.

In un test locomotorio su topo, sia il WIN55212-2 che l'AM2233 (racemo), producono un 60% di riduzione dell'attività ad 1 mg/kg, (i.v.) e inibiscono completamente l'attività a 3 mg/kg, confermando la loro natura di agonisti.

Dhawan, J.; Deng, H.; Gatley, S. J.; Makriyannis, A.; Akinfeleye, T.; Bruneus, M.; Dimaio, A. A.; Gifford, A. N. Evaluation of the in vivo receptor occupancy for the behavioral effects of cannabinoids using a radiolabeled cannabinoid receptor agonist, R- $[^{125/131}I]$ AM2233. *Synapse*. Volume 60, Issue 2, pages 93–101, 15 July 2006.

L'isomero (R)-AM2233 è un potente agonista cannabinoide con affinità per il recettore circa 8 volte superiore rispetto al WIN 55,212-2. R-2- $[^{131}I]$ iodophenyl-(1-(1-methylpiperidin-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)methanone (R- $[^{131}I]$ AM2233) è stato sviluppato come agente per la tomografia computerizzata per emissione di singolo fotone per studi sui recettori CB1 nel cervello non invasivi.

Leung K. R-2- $[^{131}I]$ iodophenyl-(1-(1-methylpiperidin-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)methanone. 2006 Dec 12 [updated 2008 Feb 12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20641836>.

Uno studio ha valutato l'abilità di alcuni cannabinoidi sintetici a sostituire il THC e l'abilità del rimonabant (antagonista/agonista inverso CB1) di bloccare questa sostituzione a 30 e 90 minuti dopo iniezione intraperitoneale. Per lo studio sono stati utilizzati ratti allenati a discriminare gli effetti del veicolo da quelli prodotti da 3 mg/Kg di THC. E' risultato il seguente ordine di potenza in entrambi gli intervalli a cui è stato effettuato il test: AM5983 ≥ AM678 (JWH-018) > AM2233 > WIN55212-2.

Järbe TU, Deng H, Vadivel SK, Makriyannis A (September 2011). "Cannabinergic aminoalkylindoles, including AM678=JWH018 found in 'Spice', examined using drug (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) discrimination for rats". *Behavioural Pharmacology* 22 (5-6): 498–507. doi:10.1097/FBP.0b013e328349fbd5.

Effetti

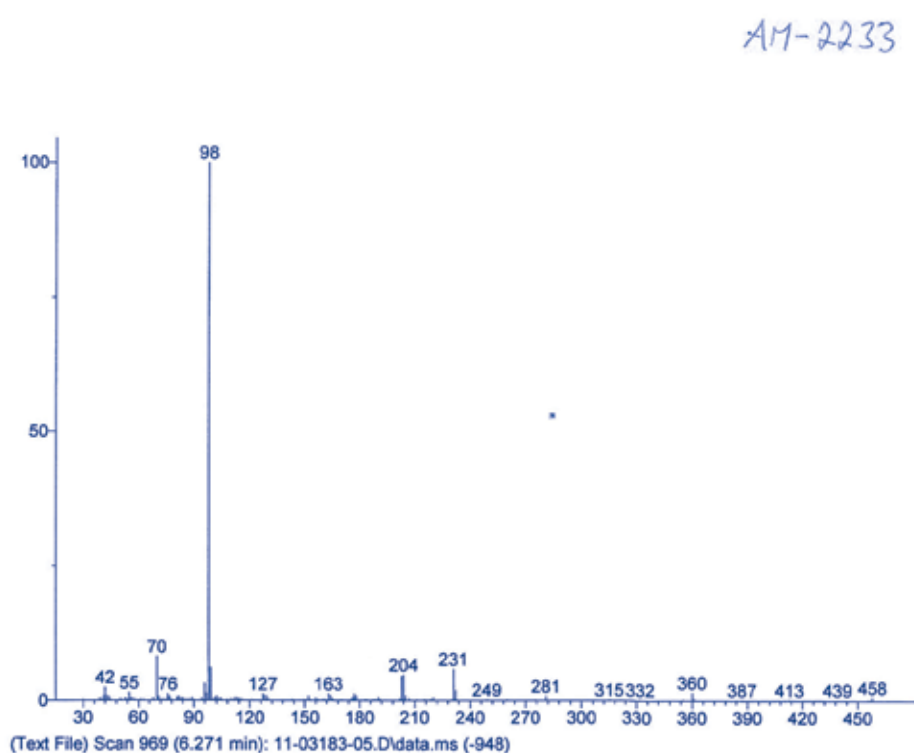
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola AM2233.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola AM2233.

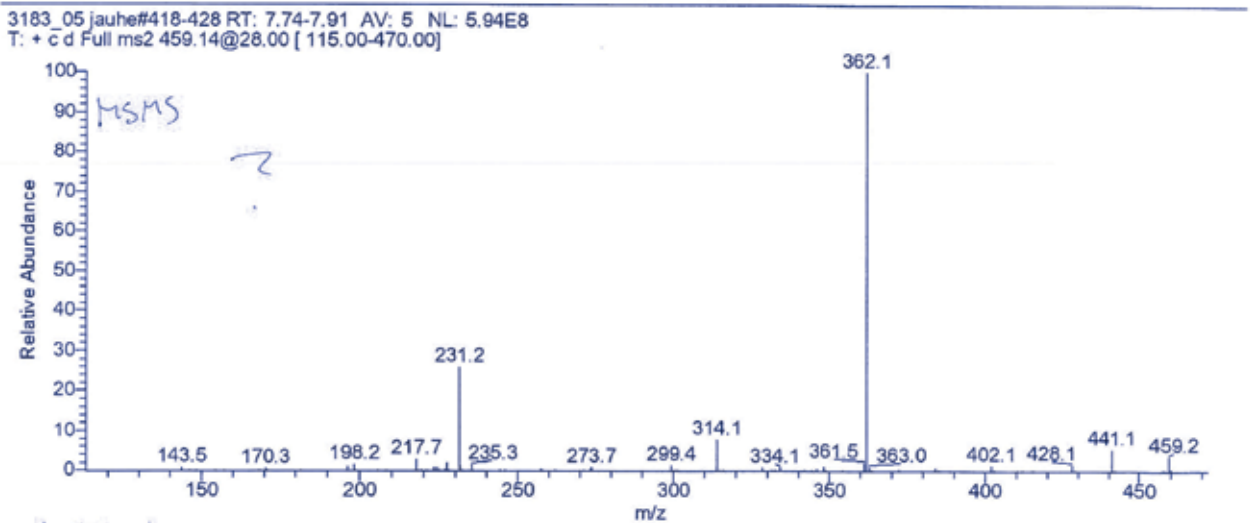
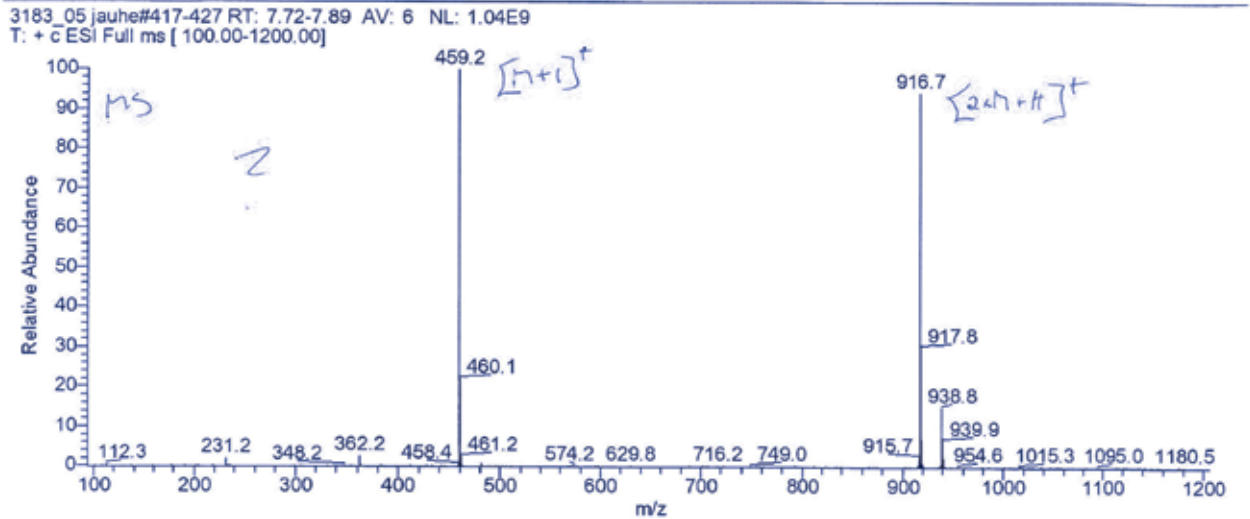
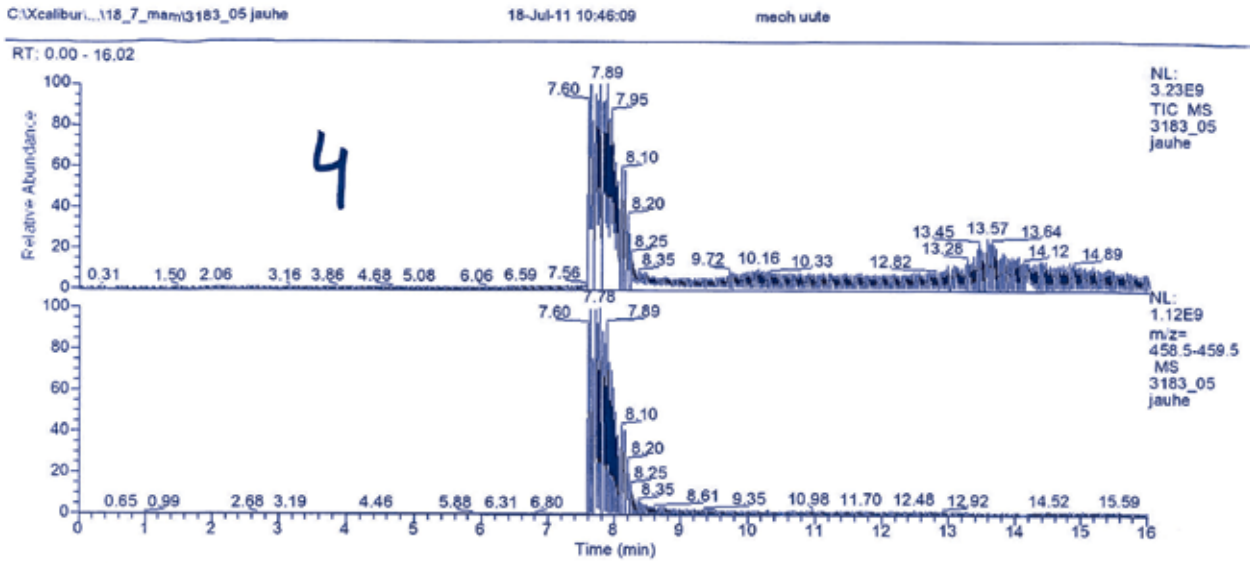
Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto in GC-MS del AM-2233 fornito dal Punto Focale Finlandese.



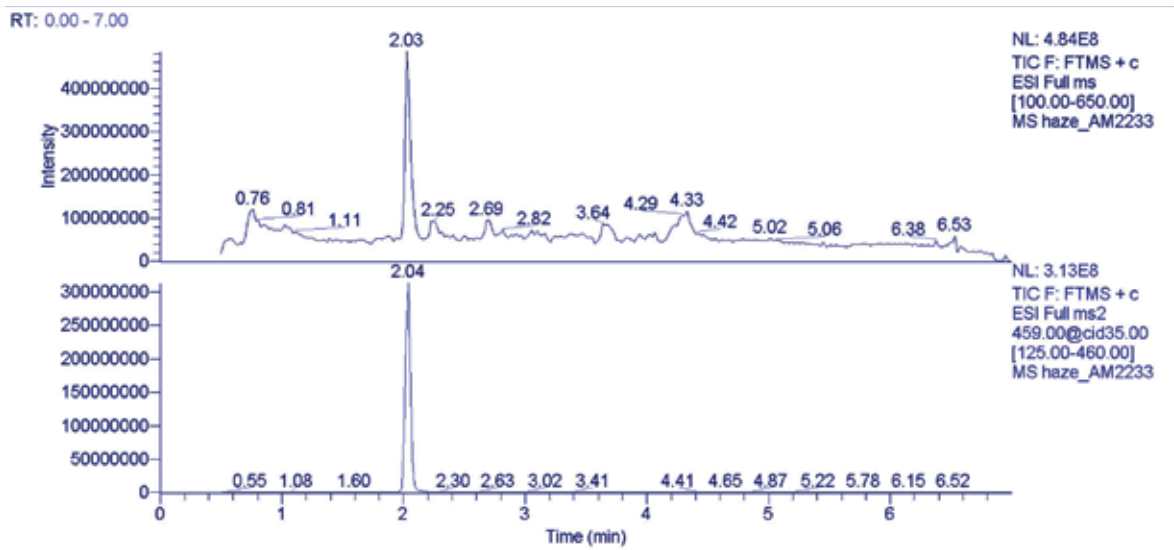
Fonte: Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.

Di seguito si riportano gli spettri ottenuti in LC-MS di AM-2233 fornito dal Punto Focale Finlandese.

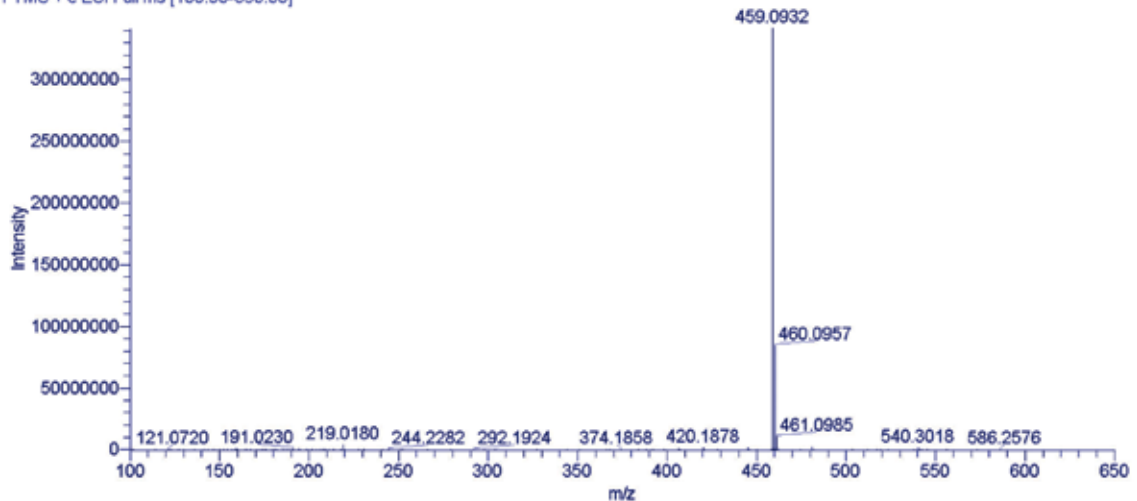


Fonte: Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.

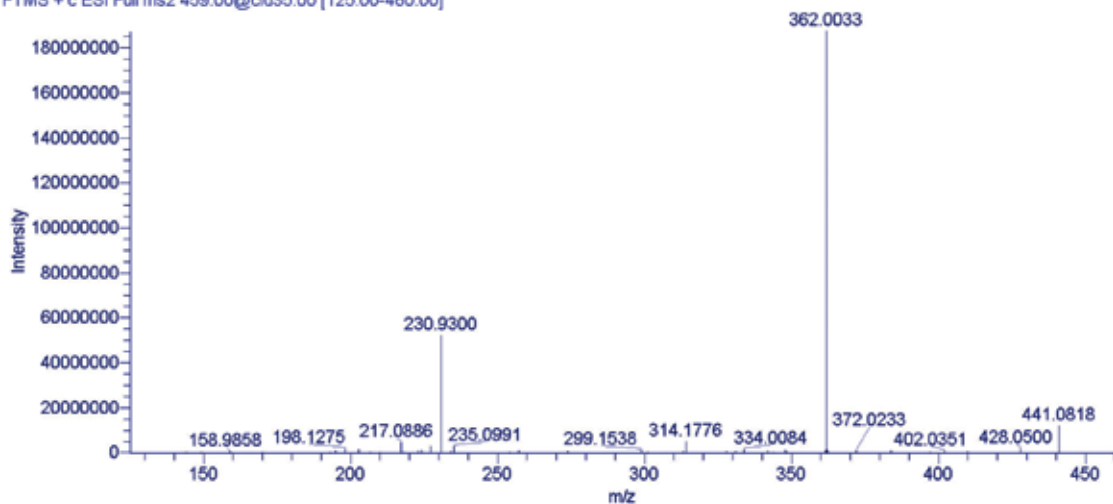
Di seguito si riporta il cromatogramma e gli spettri di massa LCMS, LCMS2 della molecola AM-2233:



haze_AM2233 #145 RT: 2.03 AV: 1 NL: 3.41E8
F: FTMS + c ESI Full ms [100.00-650.00]

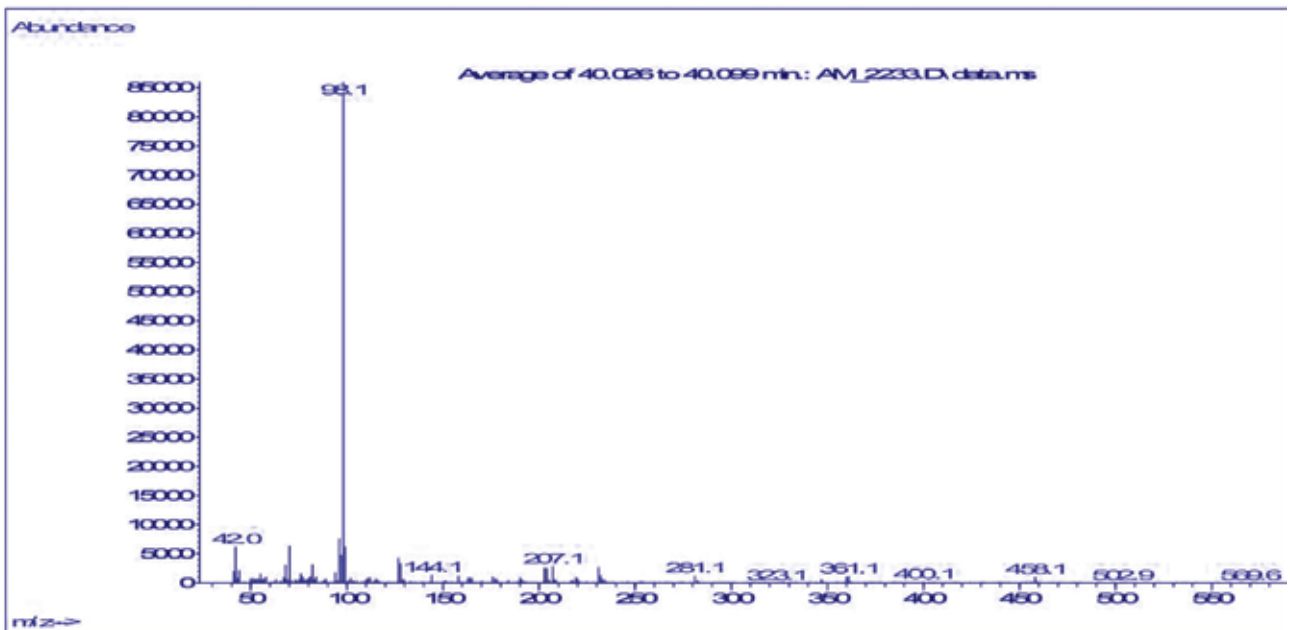
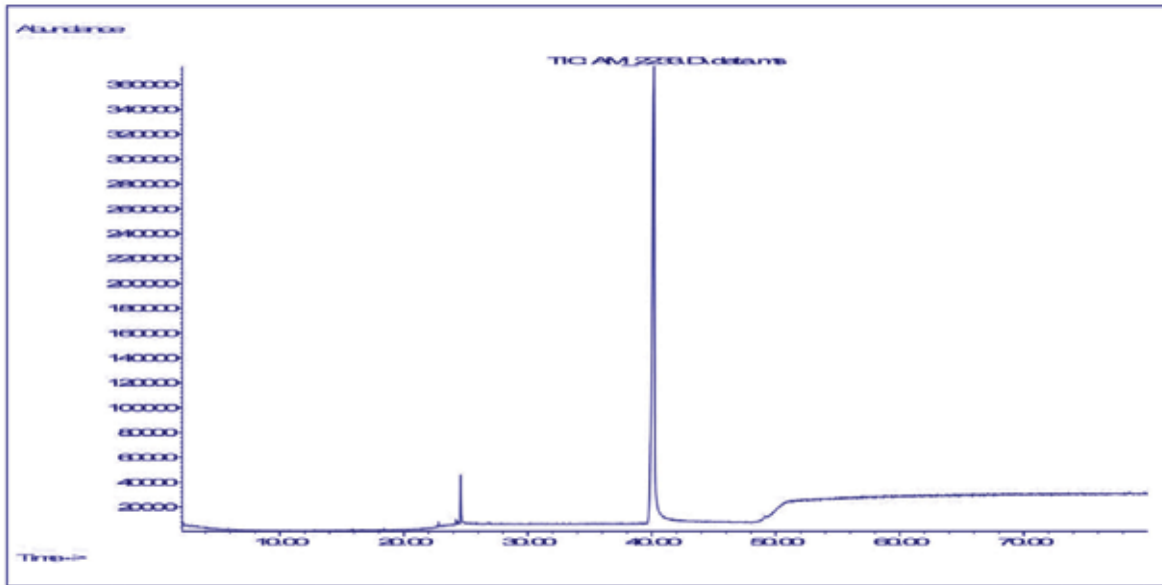


haze_AM2233 #146 RT: 2.04 AV: 1 NL: 1.87E8
F: FTMS + c ESI Full ms2 459.00@cid35.00 [125.00-460.00]



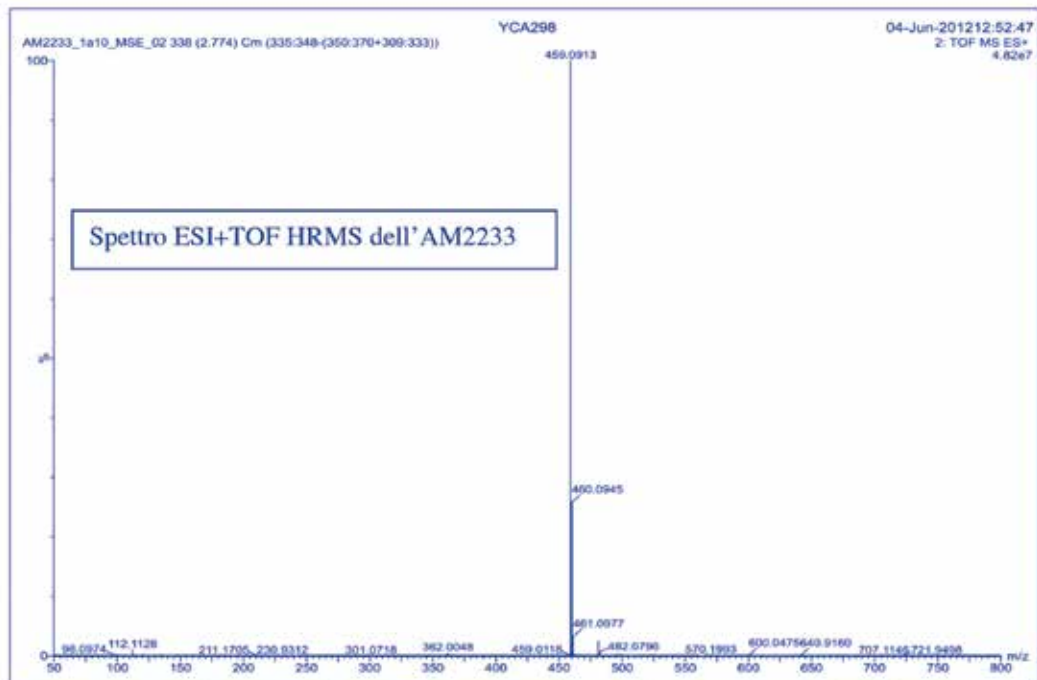
Fonte: Simon Hudson (HFL Sport Science (LGC)), UK

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro GC-MS EI dell'AM-2233:

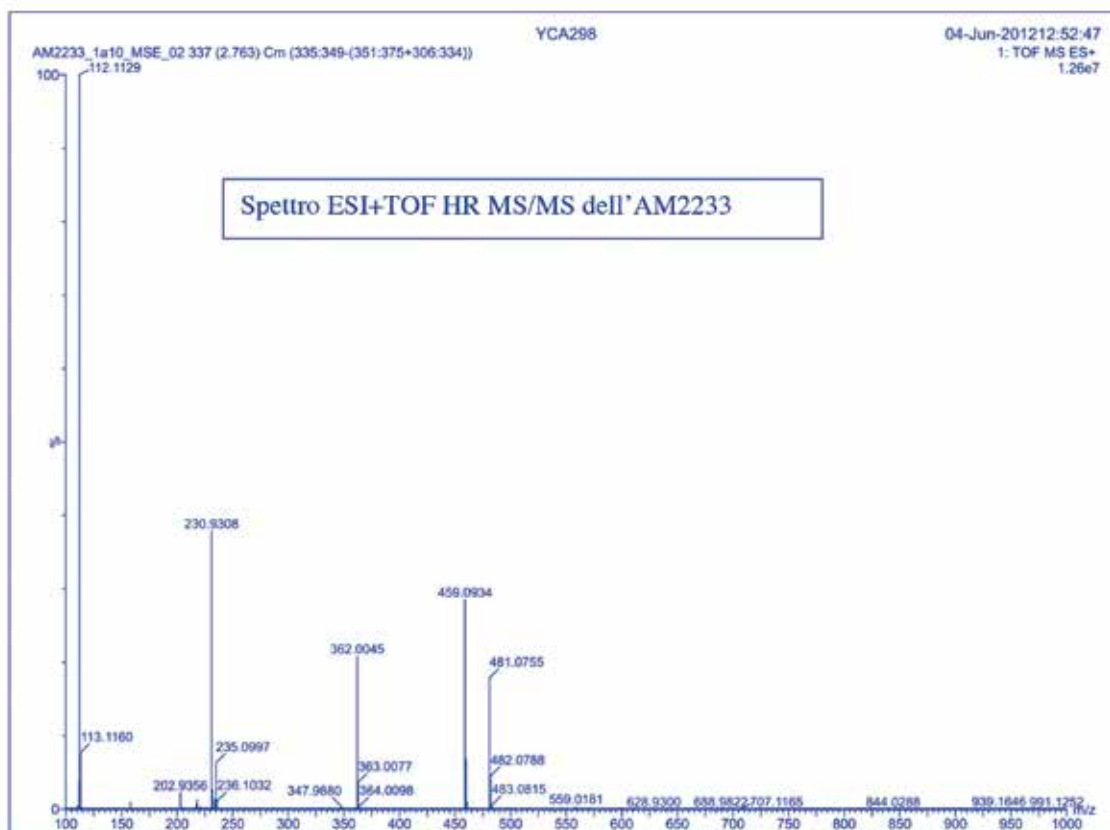


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riporta lo spettro ESI + TOF HRMS dell'AM-2233:



Di seguito si riporta lo spettro ESI + TOF HR MS/MS dell'AM-2233:



Di seguito si riportano i frammenti MS/MS della molecola AM-2233:

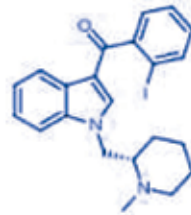
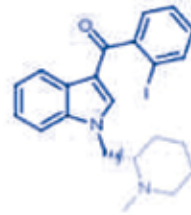
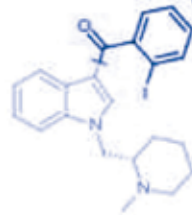
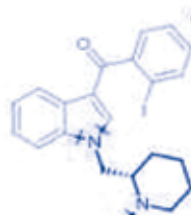
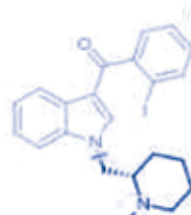
Input:

	ID (job)	20
	Mass (Da)	458.0855
	Formula	C ₂₂ H ₂₃ N ₂ OI
	DBE	12

Experiment:

Product Ion(s) (Da)	112.1129 112.1418 113.1160 230.9308 235.0998 362.0044 459.0934 460.0966 481.0755 482.0788 +/- 0.01 in positive mode, structure filter 1
DBE	-10 to 50
Electron count	both
Maximum H deficit	6
Fragment number of bonds	4
Scoring	aromatic: 6, multiple: 4, ring: 2, phenyl: 8, other: 1 H-deficit: 0, hetero modifier: 0.5, max score: 16
Order:	mass
Plot:	show <input checked="" type="radio"/> hide <input type="radio"/>
Files:	CSV

Results:

<p>459.0934 \rightarrow (+1H) Chiral</p>  <p>459.0933 (+0.1.mDa) C₂₂H₂₄N₂OI (-none)</p>	<p>362.0044 \rightarrow (+2H) Chiral</p>  <p>362.0042 (+0.2.mDa) (S:1.0, B:1) C₁₆H₁₃NOI (-C₆H₁₁N)</p>	<p>230.9308 \rightarrow (+0H) Chiral</p>  <p>230.9307 (+0.1.mDa) (S:10.0, B:1) C₇H₄OI (-C₁₅H₂₀N₂)</p>
<p>113.1160 \rightarrow (+2H) Chiral</p>  <p>113.1079 (+8.1.mDa) (S:9.0, B:3) C₆H₁₃N₂ (-C₁₆H₁₁OI)</p>	<p>112.1128 \rightarrow (+0H) Chiral</p>  <p>112.1126 (+0.3.mDa) (S:10.0, B:1) C₇H₁₄N (-C₁₅H₁₀NOI)</p>	

Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum vengono riportati gli effetti descritti da un consumatore, correlati all'assunzione per via inalatoria (fumo) di 9 mg di AM-2233: effetti insorti immediatamente dopo l'assunzione, con forte stimolazione dopo appena 20 secondi, high corporeo e una sorta di "viaggio" mentale, seguiti da intorpidimento del corpo, dolore allo stomaco, spasmi della parte superiore delle gambe e allo stomaco, sensazione di vertigini,

calo dell'udito, entrando nella fase di plateau degli effetti fino ad un lento declino degli effetti stessi (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=171306>, ultimo accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://chinarclub.com/en/100-grams-pack/309-am-2233.html> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

La molecola AM-2233 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-benzoilindolo.

Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Belgio, Danimarca, Ungheria, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Turchia e Giappone. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania e nel Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, AM-2233. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della bustina sequestrata etichettata come "Jamaican Gold Supreme" e risultata contenere il cannabinoide sintetico AM-2233 (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma) (Prot. EWS 233/12 del 29/07/2012).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND, AM-2233. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11008/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/11008.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/11008m.pdf>
- Hongfeng Deng (2000) *Design and synthesis of selective cannabinoid receptor ligands: Aminoalkylindole and other heterocyclic analogs*. PhD Dissertation, University of Connecticut.
- Deng H, Gifford AN, Zvonok AM, Cui G, Li X, Fan P, Deschamps JR, Flippen-Anderson JL, Gatley SJ, Makriyannis A (October 2005). "Potent cannabinergic indole analogues as radioiodinatable brain imaging agents for the CB1 cannabinoid receptor". *Journal of Medicinal Chemistry* 48 (20): 6386–92. doi:10.1021/jm050135l.
- Dhawan, J.; Deng, H.; Gatley, S. J.; Makriyannis, A.; Akinfeleye, T.; Bruneus, M.; Dimaio, A. A.; Gifford, A. N. Evaluation of the in vivo receptor occupancy for the behavioral effects of cannabinoids using a radiolabeled cannabinoid receptor agonist, R-[125/131] AM2233. *Synapse*. Volume 60, Issue 2, pages 93–101, 15 July 2006.

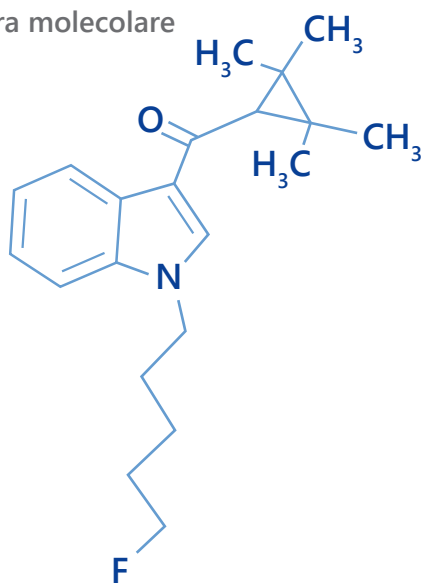
- Leung K. R-2-[131I]iodophenyl-(1-(1-methylpiperidin-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)methanone. 2006 Dec 12 [updated 2008 Feb 12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20641836>
- Järbe TU, Deng H, Vadivel SK, Makriyannis A (September 2011). "Cannabinergic aminoalkylindoles, including AM678=JWH018 found in 'Spice', examined using drug (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) discrimination for rats". *Behavioural Pharmacology* 22 (5-6): 498–507. doi:10.1097/FBP.0b013e328349fbd5.
- Finnish Customs Laboratory attraverso il Punto Focale Finlandese.
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche - Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.
- Decreto 29 dicembre 2011 (12A00013) (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012).

1-(5-Fluoropentil)-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanone (5FUR-144)

Nome

(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanone; (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{21}H_{28}FNO$

Numero CAS

1364933-54-9

Nome IUPAC

(1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone

Altri nomi

5-Fluoro-UR-144; 5'-Fluoro-UR-144; 5FUR-144; XLR-11; XLR11; AK120401

Peso molecolare

329.451 g/mol

Aspetto

Polvere bianca

Di seguito si riportano le informazioni chimico-fisiche disponibili sulla molecola 5FUR-144:

5FUR-144 è un cannabinoide sintetico e rappresenta il 5-fluoro derivato della molecola UR-144.

EMCDDA, EDND database, 5FUR-144. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, il 5FUR-144 risulta solubile a circa 30 mg/mL in etanolo, in DMSO e in DMF. Vengono riportate lunghezze d'onda di assorbimento pari a 217, 246, e 304 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11565>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11565.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11565m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola 5FUR-144 è l'analogo fluorurato della molecola UR-144. Quest'ultima è una molecola che agisce come agonista selettivo del recettore cannabinoide CB2. La molecola UR-144 in uno studio di relazione struttura attività su derivati sintetici 3-acilindolici, è risultata infatti essere un agonista selettivo per il recettore umano CB2 ($K_i = 1.8$ nM), rispetto al recettore ad azione centrale CB1, per il quale la molecola ha mostrato bassa affinità ($K_i = 150$), con un rapporto delle K_i (CB1)/ K_i (CB2) pari ad 83. L'attivazione selettiva dei recettori CB2 può produrre analgesia senza gli effetti psicotropi associati alla modulazione dei recettori CB1. Poiché il meccanismo d'azione di 5FUR-144 potrebbe essere analogo a quello dell'UR-144, non sono ipotizzabili per la molecola 5FUR-144 proprietà psicoattive.

a)EMCDDA, EDND database, 5FUR-144. 2013;

b)Frost J. M., Dart M. J., Tietje K. R., Garrison T. R., Grayson G. K., Daza A. V., El-Kouhen O. F., Yao B. B., Hsieh G. C., Pai M., Zhu C. Z., Chandran P., Meyer M. D. Indol-3-ylcycloalkyl ketones: effects of N1 substituted indole side chain variations on CB(2) cannabinoid receptor activity. *J Med Chem.* 2010, 53(1):295-315. doi: 10.1021/jm901214q.

Effetti

Il Centers for Disease Control and Prevention ha riportato nel suo Morbidity and Mortality Weekly Report 16 casi clinici di danno renale acuto correlati all'assunzione di cannabinoidi sintetici. I casi sono stati registrati a Febbraio del 2013 negli Stati Uniti. Gli effetti riscontrati nei casi descritti e correlati all'assunzione di cannabinoidi sintetici sono stati nausea, vomito, dolore addominale, dolore alla schiena e al fianco. Inoltre, su alcuni pazienti è stata effettuata biopsia renale, riscontrando danno tubulare acuto o nefrite interstiziale acuta. 5 dei 16 pazienti ricoverati avevano fatto uso di prodotti che contenevano l'analogo fluorurato della UR-144, la molecola 5FUR-144 (o XLR-11). Le analisi tossicologiche su campioni biologici (siero, sangue e urine) hanno permesso di identificare la molecola 5FUR-144 e il suo metabolita, il derivato acido N-pentanoico.

Centers for Disease Control and Prevention. Acute Kidney Injury Associated with Synthetic Cannabinoid Use — Multiple States, 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm6206a1.htm?s_cid=mm6206a1_w#tab1

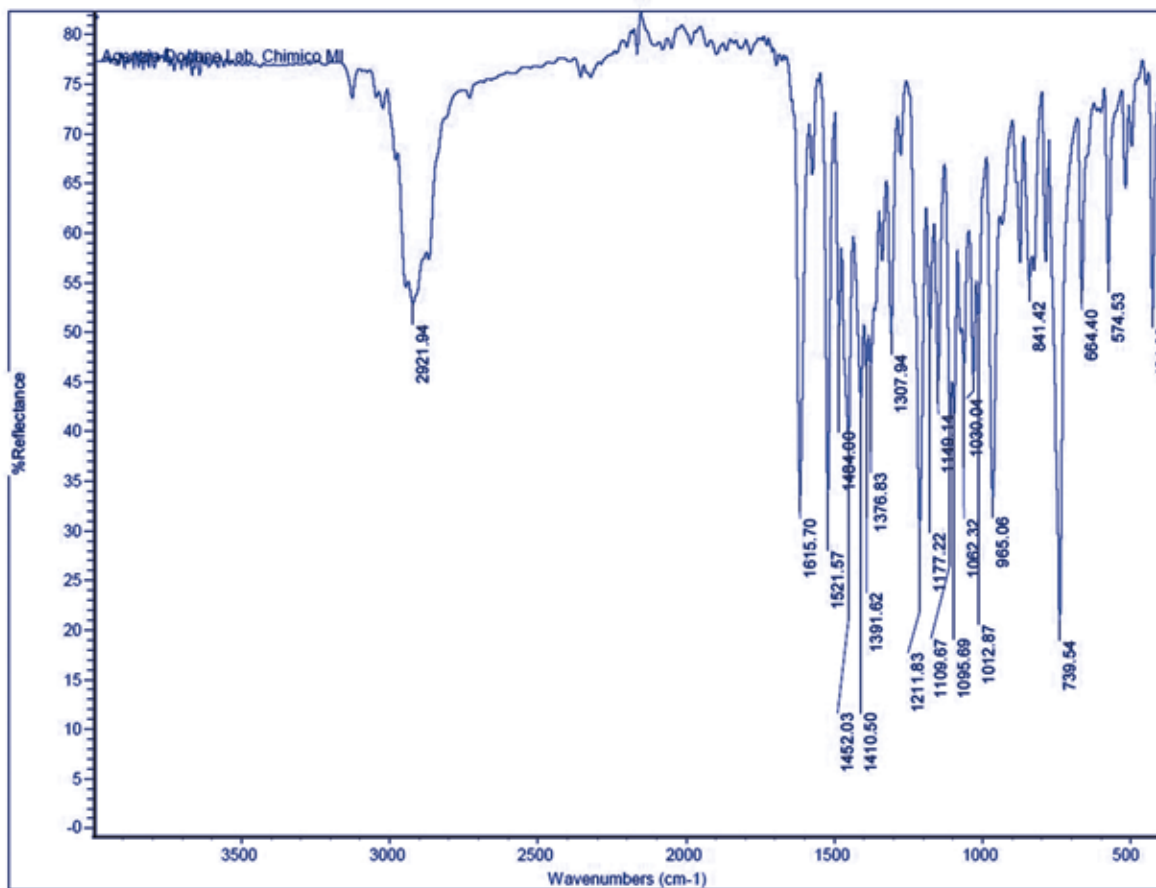
Metabolismo

Per la molecola 5FUR-144 viene riportata l'identificazione del metabolita derivato acido N-pentanoico della molecola, in campioni di sangue e urina di pazienti che avevano assunto la molecola stessa.

Centers for Disease Control and Prevention. Acute Kidney Injury Associated with Synthetic Cannabinoid Use — Multiple States, 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm6206a1.htm?s_cid=mm6206a1_w#tab1

Caratterizzazione analitica

La molecola 5FUR-144 è stata rilevata all'interno di un prodotto sequestrato in Italia dalle forze dell'ordine ed analizzato dai laboratori dell'Agenzia delle Dogane. Di seguito viene riportato lo spettro della molecola 5FUR-144 ottenuto mediante FTIR e la tabella che mostra i valori di intensità per i picchi individuati:



FIND PEAKS:

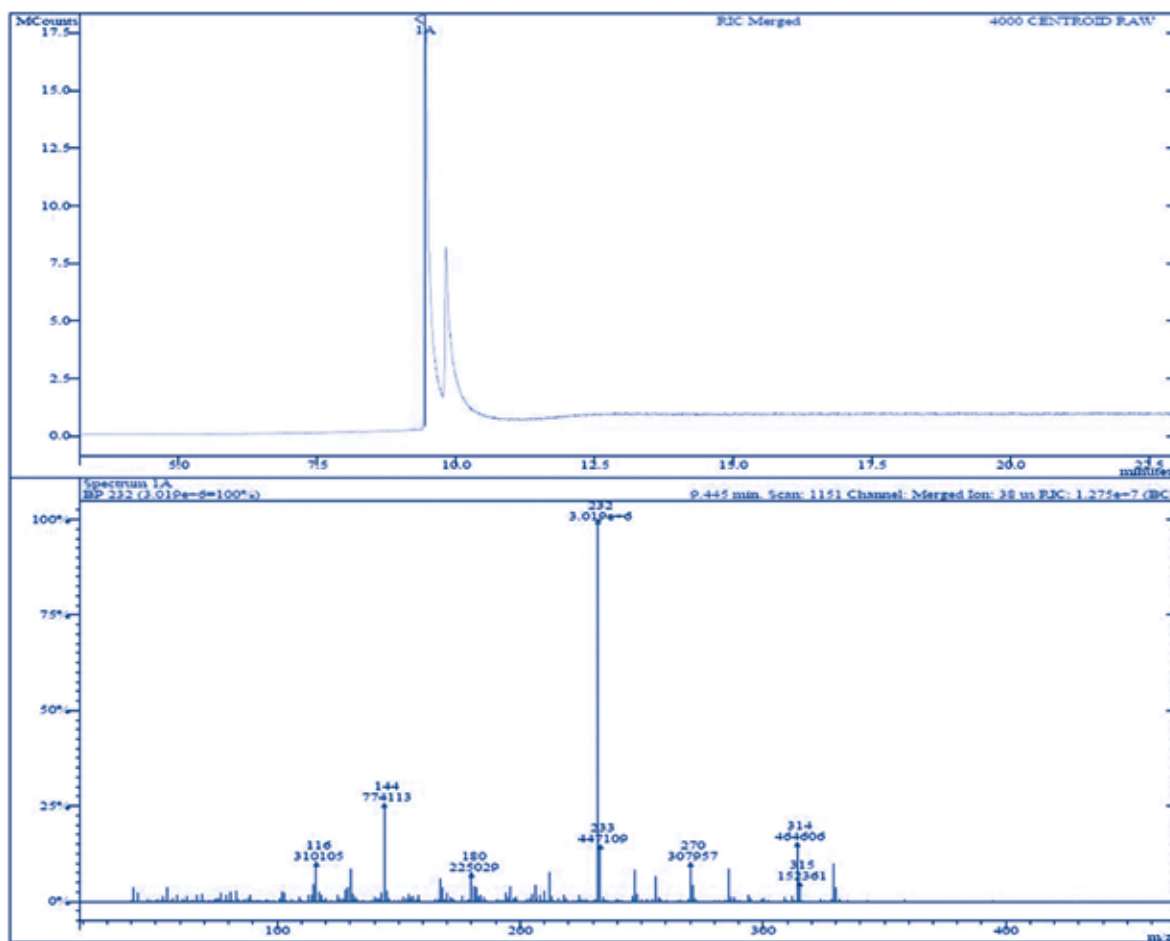
Spectrum:
 Region: 3999.84 399.21
 Absolute threshold: 56.700
 Sensitivity: 50

Peak list:

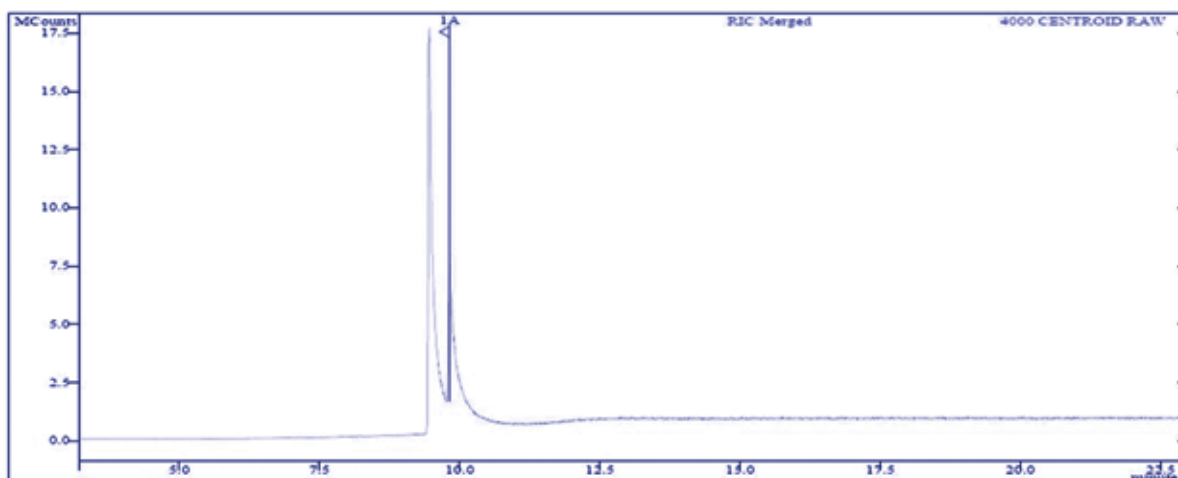
Position:	Intensity:
424.96	52.261
574.53	56.094
664.40	53.992
739.54	20.546
841.42	55.127
965.06	33.194
1012.87	51.340
1030.04	45.214
1062.32	46.641
1095.69	41.790
1109.67	41.496
1149.14	45.118
1177.22	50.281
1211.83	30.056
1307.94	49.742
1376.83	46.556
1391.62	46.653
1410.50	42.900
1452.03	39.691
1484.00	50.474
1521.57	33.554
1615.70	33.127
2921.94	52.810

Fonte: Laboratorio di Milano, attraverso Direzione Centrale Analisi Merceologica e Laboratori Chimici – Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane Roma.

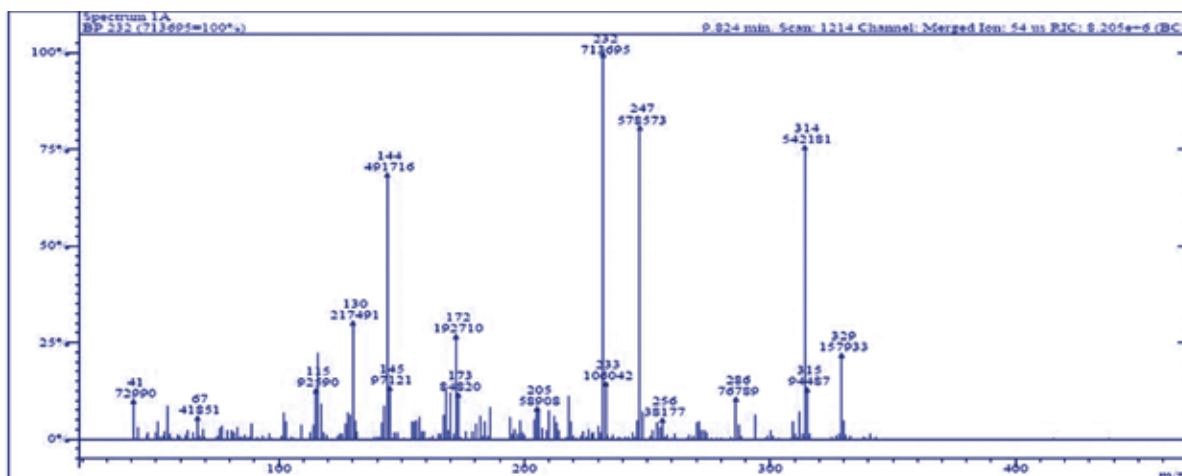
Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 5FUR-144, ottenuti mediante GC-MS:



Tramite GC-MS è stato rilevato anche un prodotto derivato dal riarrangiamento del ciclopropile della molecola 5FUR-144. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 5FUR-144 (riarrangiamento del ciclopropile), ottenuti mediante GC-MS:

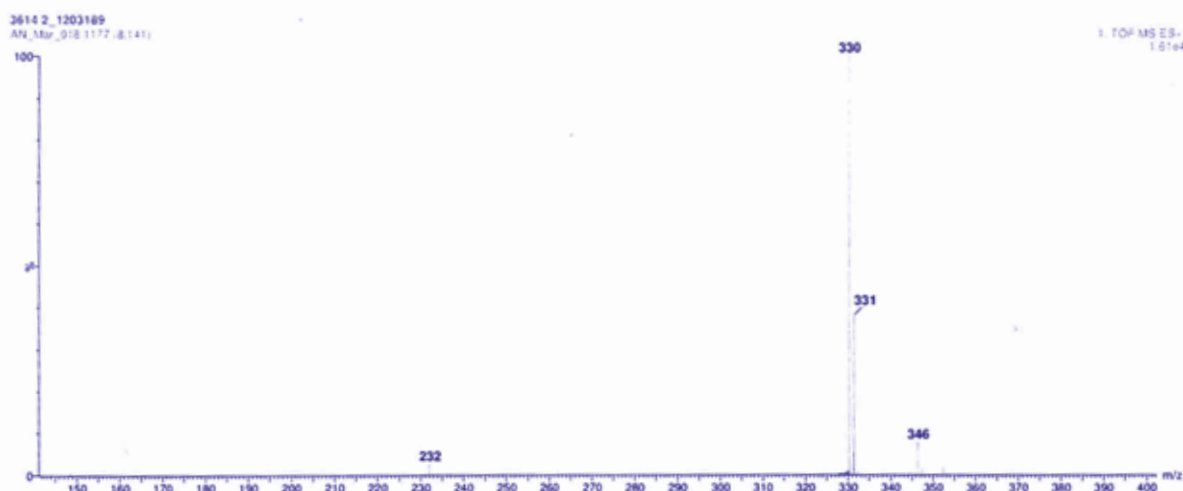
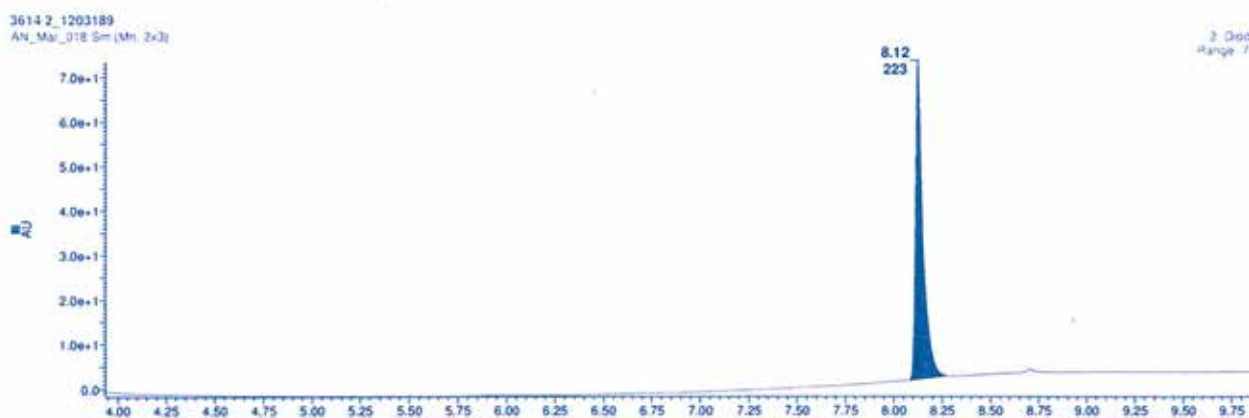


Fonte: Laboratorio di Milano, attraverso Direzione Centrale Analisi Merceologica e Laboratori Chimici – Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane Roma.



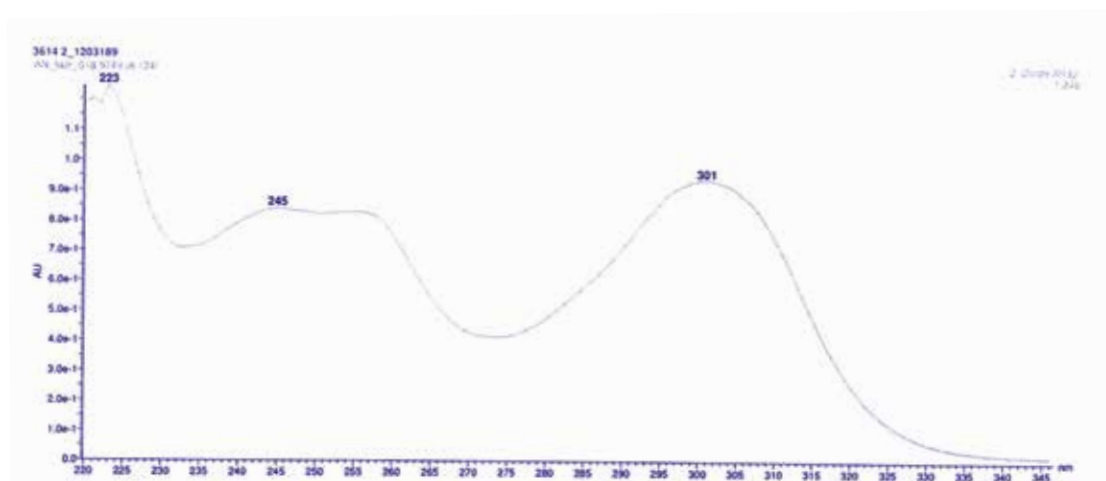
Fonte: Laboratorio di Milano, attraverso Direzione Centrale Analisi Merceologica e Laboratori Chimici – Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane Roma.

Di seguito si riporta il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 5FUR-144:



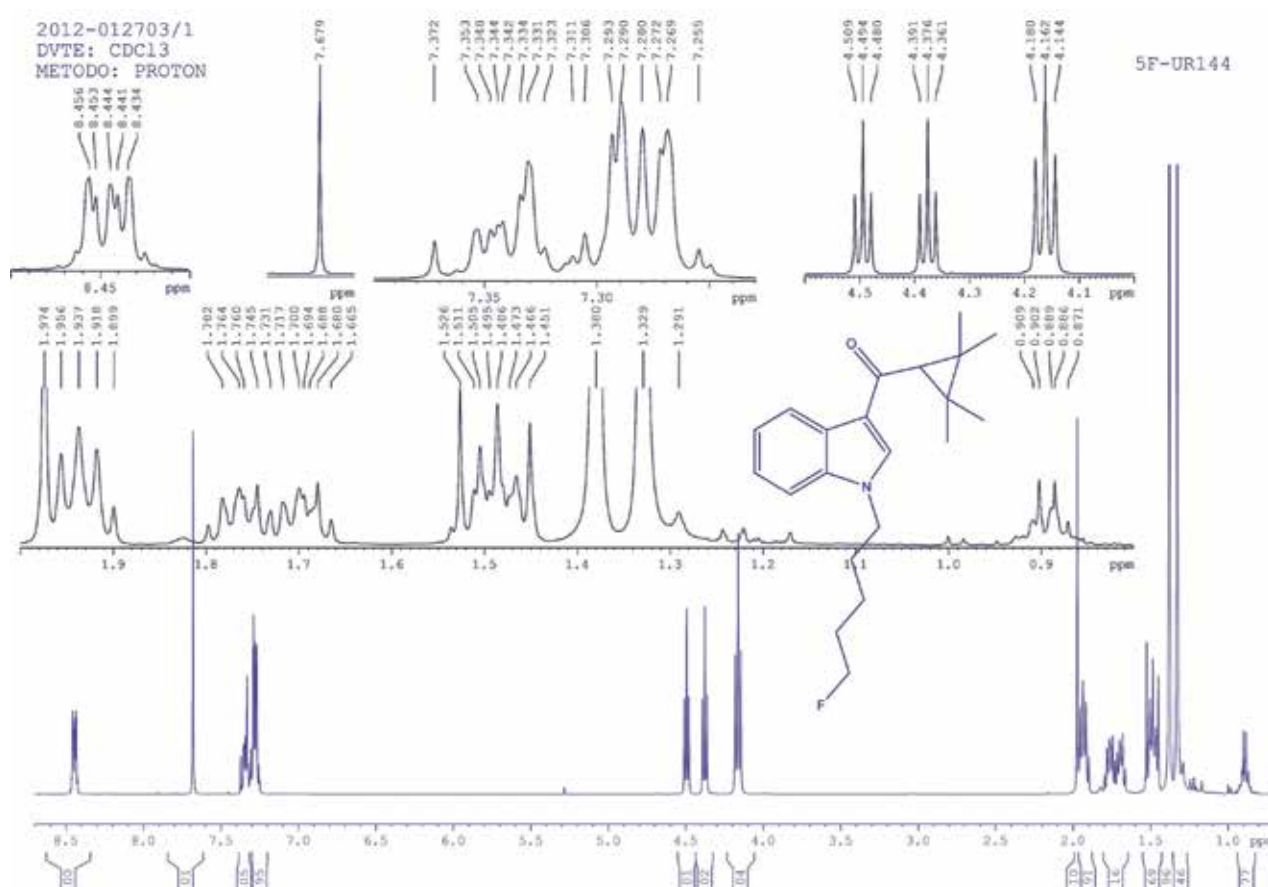
Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis.

Di seguito si riporta lo spettro UV della molecola 5FUR-144:

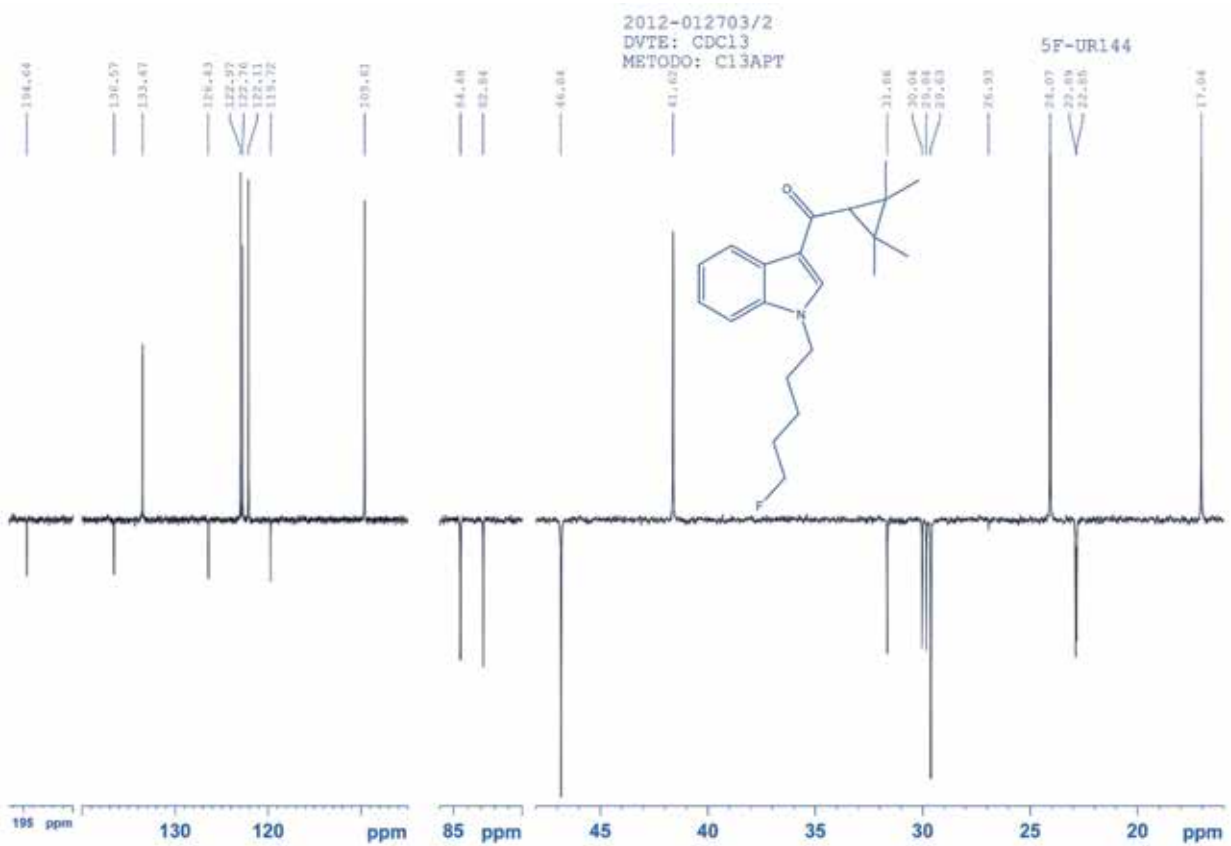
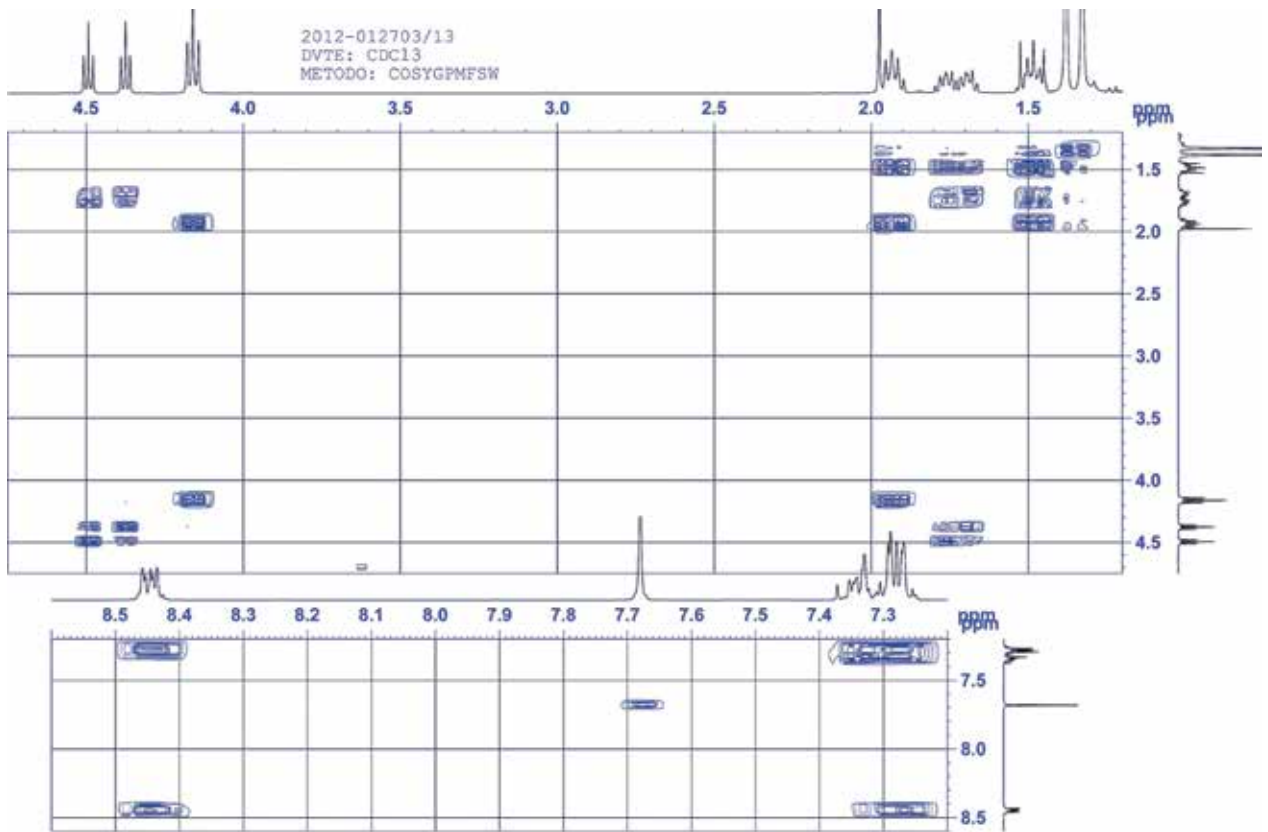


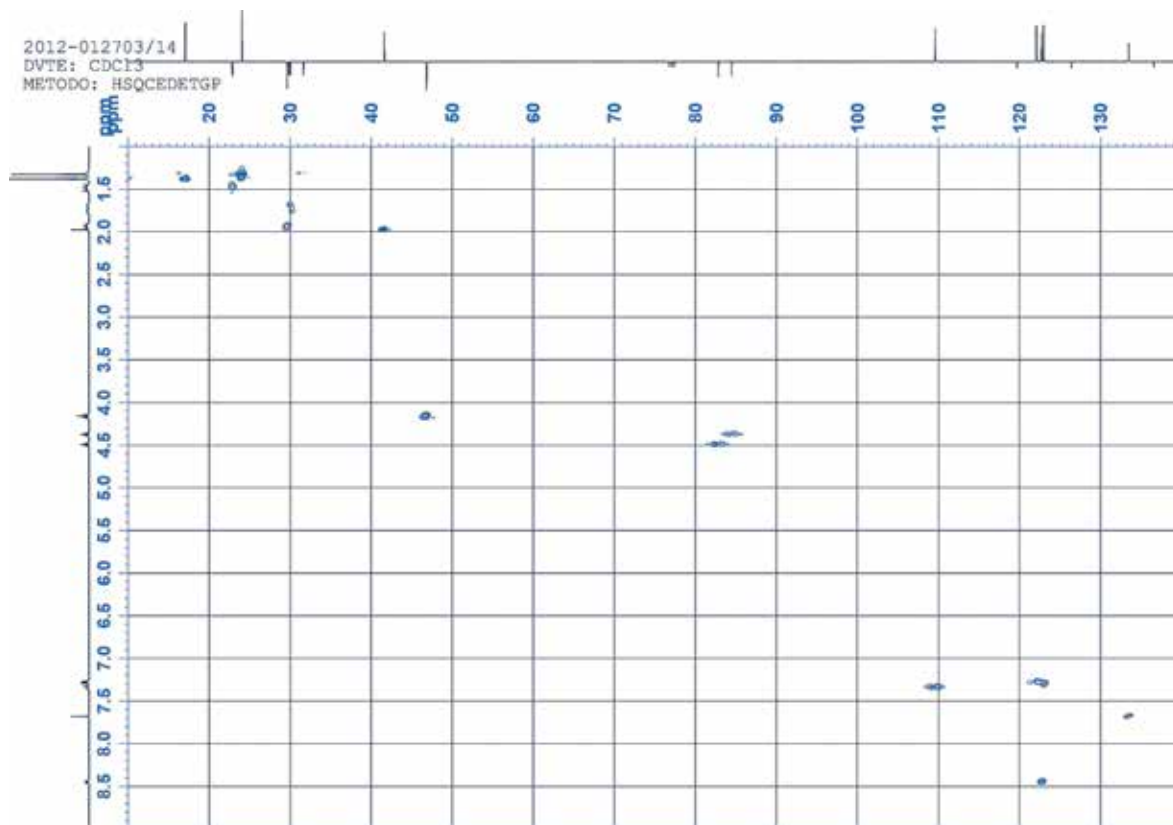
Fonte: Latvian Institute of Organic Synthesis.

Di seguito vengono riportati gli spettri NMR della molecola 5FUR-144:



Fonte: Punto Focale Spagnolo.





Fonte: Punto Focale Spagnolo.

Ulteriori dati analitici sulla molecola 5FUR-144 (XLR-11) sono disponibili presso il sito Forendex.
<http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1219>

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile tramite i siti Internet <http://www.purelegalincense.com/#!5-fur-144/c1zaz> e <http://www.herbchems.com/buy/5f-ur-144-100g-659177> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

La molecola 5FUR-144 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Belgio, Danimarca, Ungheria, Lituania, Turchia e Portogallo.
EMCDDA, EDND database, 5FUR-144. 2013.

Immagine dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine della polvere beige analizzata dal Laboratorio di Milano (Fonte: Direzione Centrale Analisi Merceologica e Laboratori Chimici – Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane Roma).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 5FUR-144. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11565>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/11565.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/11565m.pdf>
- Frost J. M., Dart M. J., Tietje K. R., Garrison T. R., Grayson G. K., Daza A. V., El-Kouhen O. F., Yao B. B., Hsieh G. C., Pai M., Zhu C. Z., Chandran P., Meyer M. D. Indol-3-ylcycloalkyl ketones: effects of N1 substituted indole side chain variations on CB(2) cannabinoid receptor activity. *J Med Chem.* 2010, 53(1):295-315. doi: 10.1021/jm901214q.
- Centers for Disease Control and Prevention. Acute Kidney Injury Associated with Synthetic Cannabinoid Use — Multiple States, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm6206a1.htm?s_cid=mm6206a1_w#tab1
- Laboratorio di Milano, attraverso Direzione Centrale Analisi Merceologica e Laboratori Chimici – Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane Roma
- Latvian Institute of Organic Synthesis.
- Punto Focale Spagnolo.
- <http://forendex.southernforensic.org/index.php/detail/index/1219>

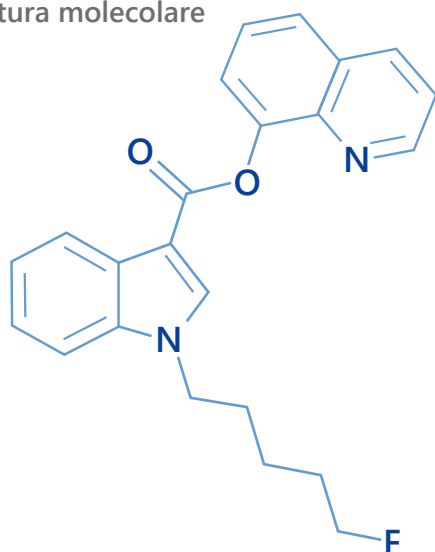


AM-2201 analogo carbossilato quinolinil derivato (5F-PB22)

Nome

AM-2201 analogo carbossilato quinolinil derivato (AM-2201 carboxylate analogue quinolinyl derivative)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{23}H_{21}FN_2O_2$

Numero CAS

1400742-41-7

Nome IUPAC

8-quinolinyl ester-1- (5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylic acid

Altri nomi

5F-PB-22; 5-fluoro-PB-22

Peso molecolare

376.420 g/mol

Aspetto

Identificato in campioni di polvere bianca

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola 5F-PB22:

La molecola 5F-PB22 rappresenta l'analogo carbossilato, quinolinil derivato della molecola AM-2201.

EMCDDA, EDND database, AM-2201 carboxylate analogue quinolinyl derivative (5F-PB22), 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 5F-PB22 risulta solubile a circa 11 mg/ml in DMSO e a circa 16 mg/ml in DMF. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 216, 230 e 294 nm. Inoltre si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Infine nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14095>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/14095.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/14095m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola 5F-PB22.

| Effetti

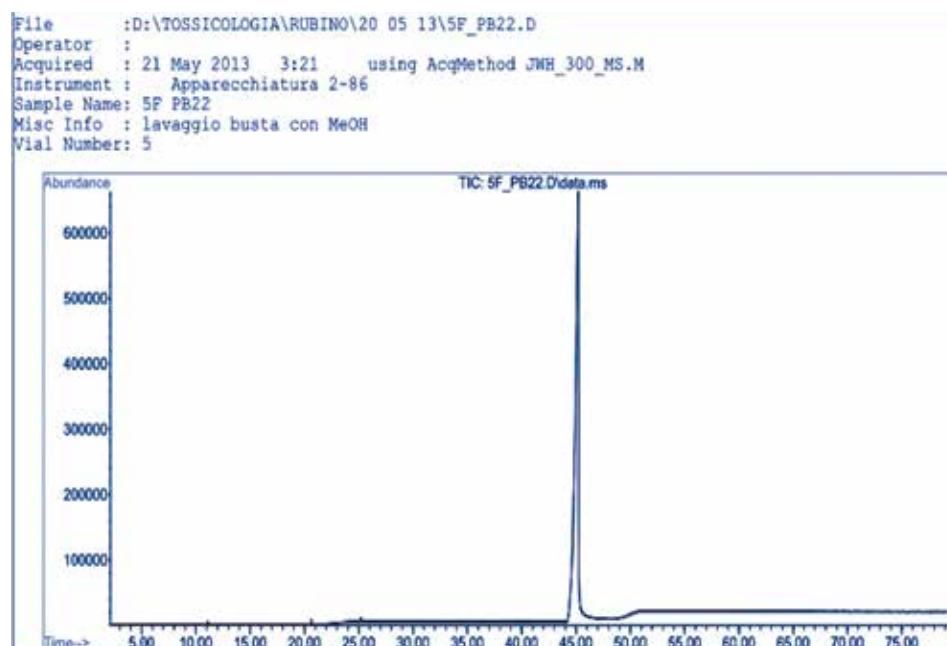
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola 5F-PB22.

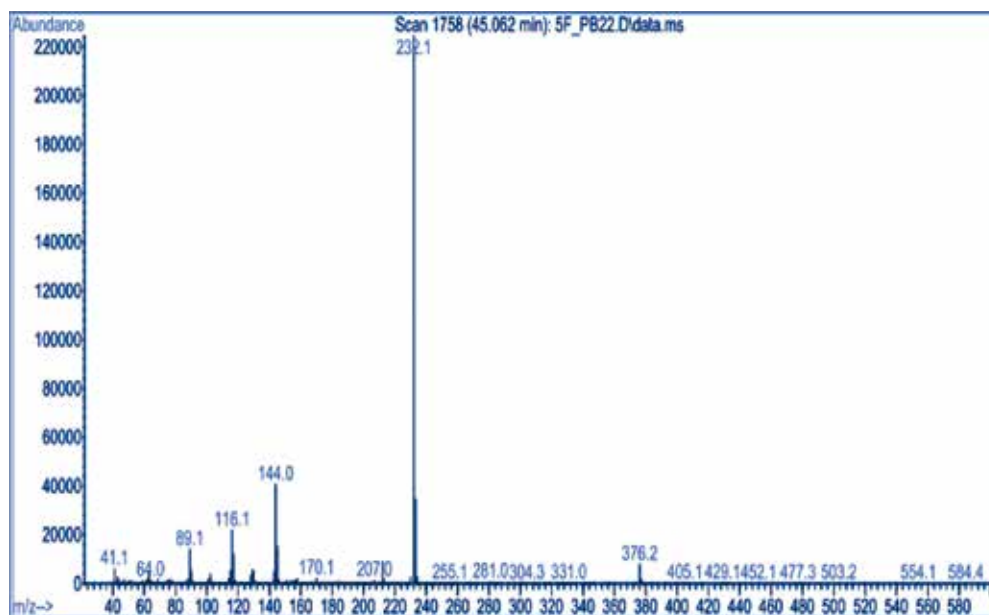
| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola 5F-PB22.

| Caratterizzazione analitica

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 5F-PB22 riscontrata, mediante GC-MS, in un reperto acquistato online sul sito della ditta "Chemical Service":

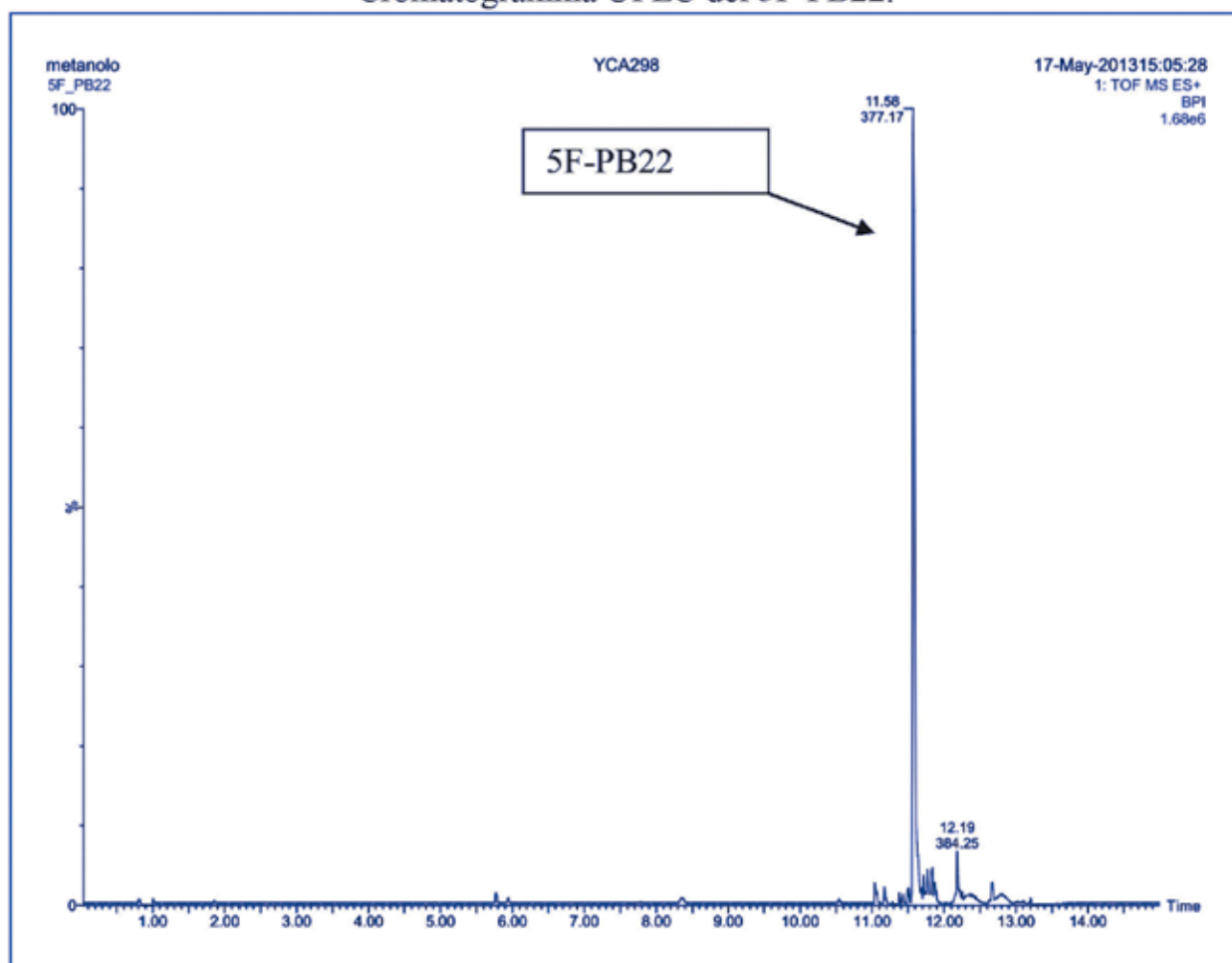




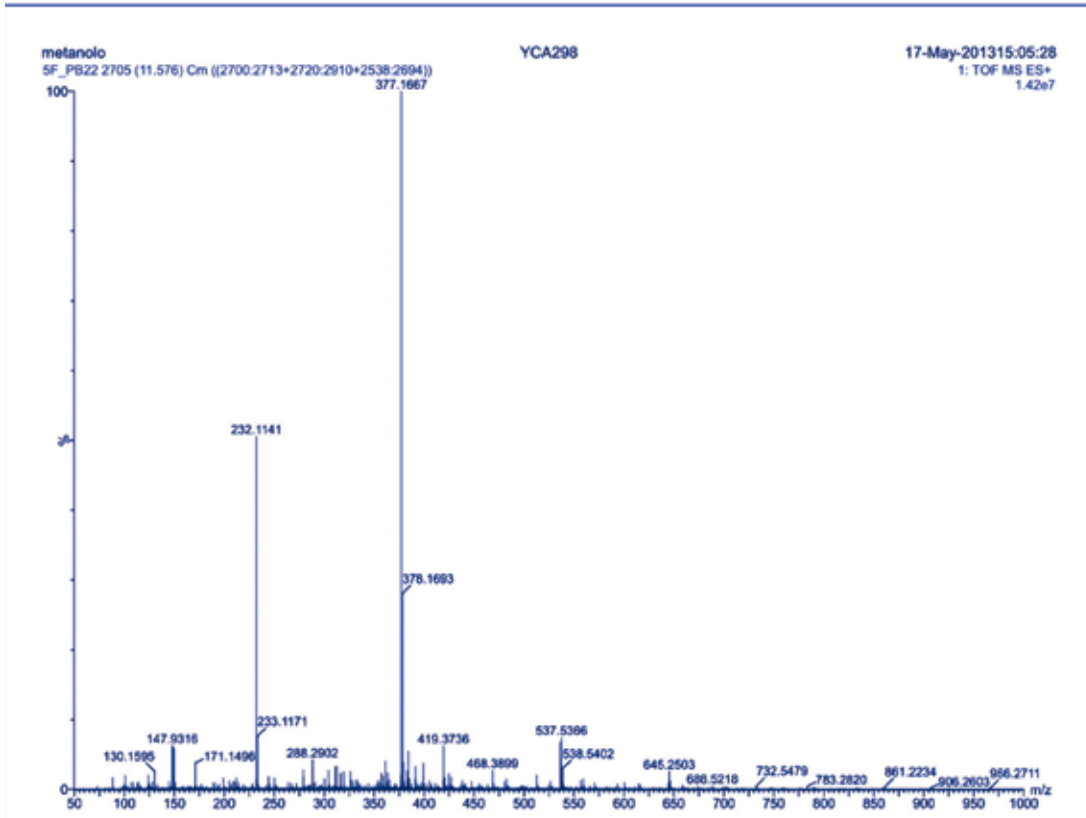
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro MS (TOF) e lo spettro MS-MS (TOF) della molecola 5F-PB22 ottenuti mediante analisi LC-MS:

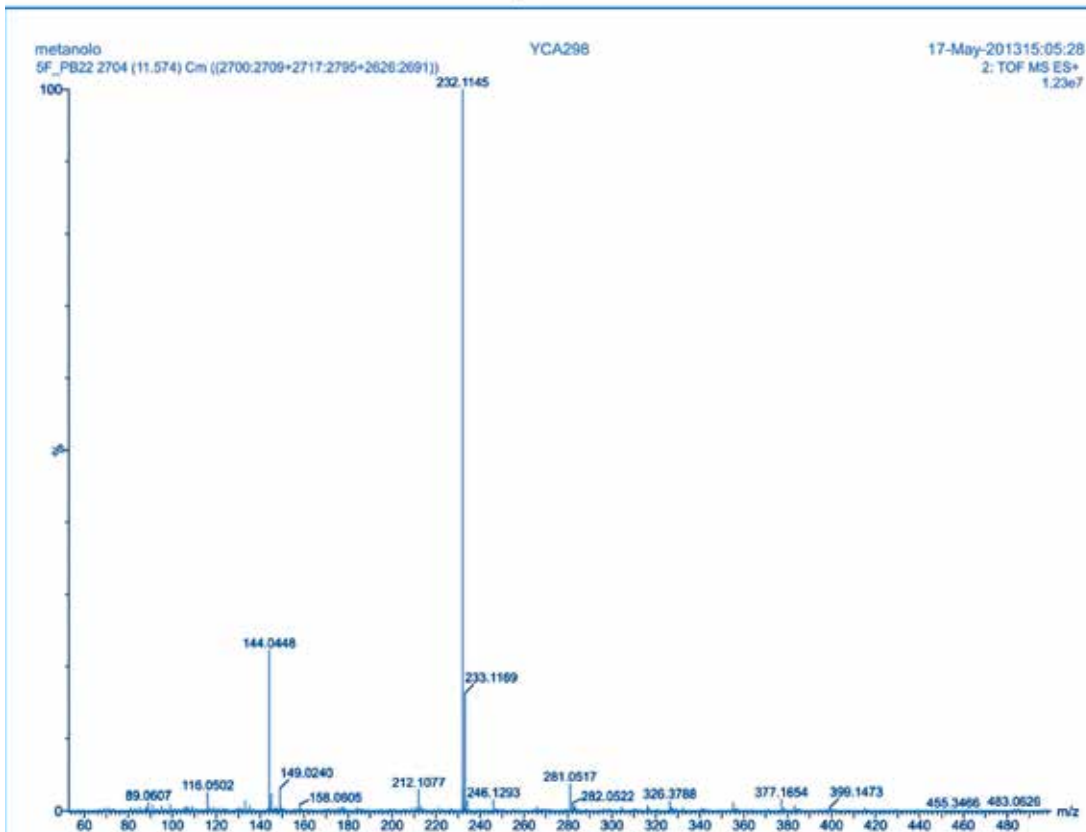
Cromatogramma UPLC del 5F-PB22.



Spettro di Massa (TOF) del 5F-PB22

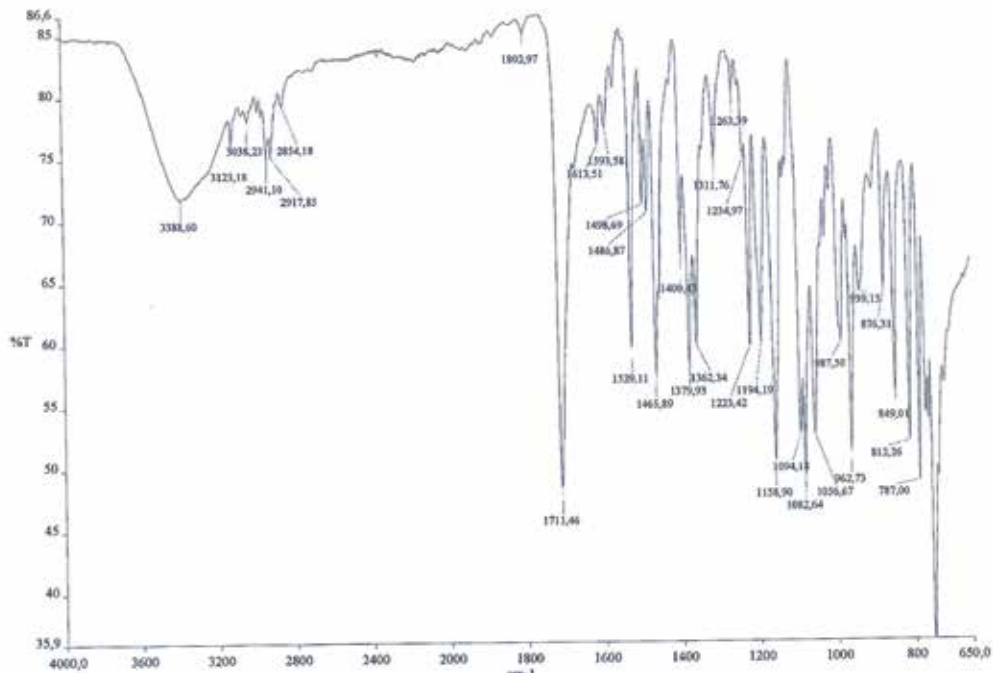


Spettro MS-MS (TOF) del 5F-PB22



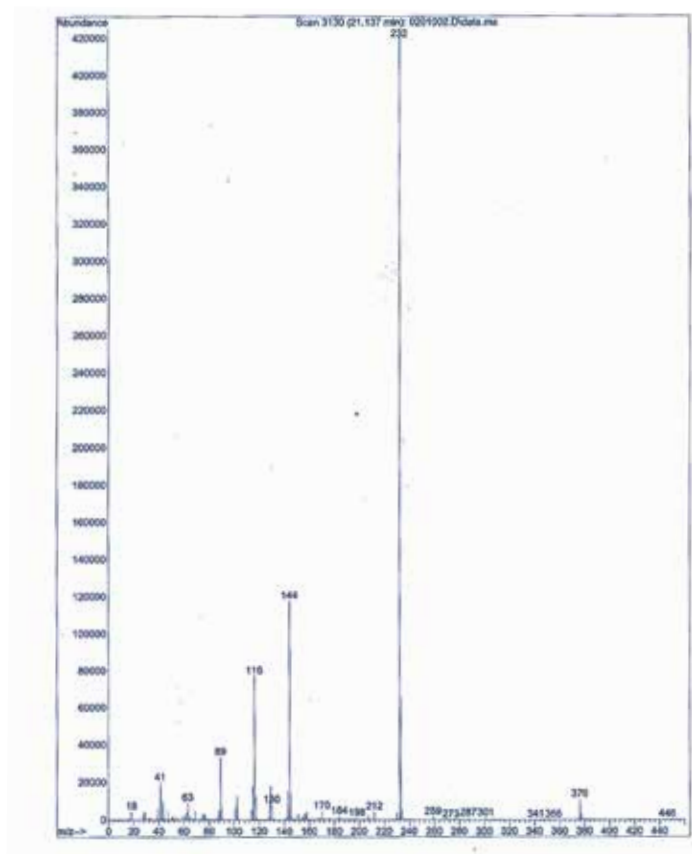
Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.

La molecola 5F-PB22 è stata identificata mediante FTIR e EI-MS. Di seguito si riporta lo spettro FTIR della molecola 5F-PB22:



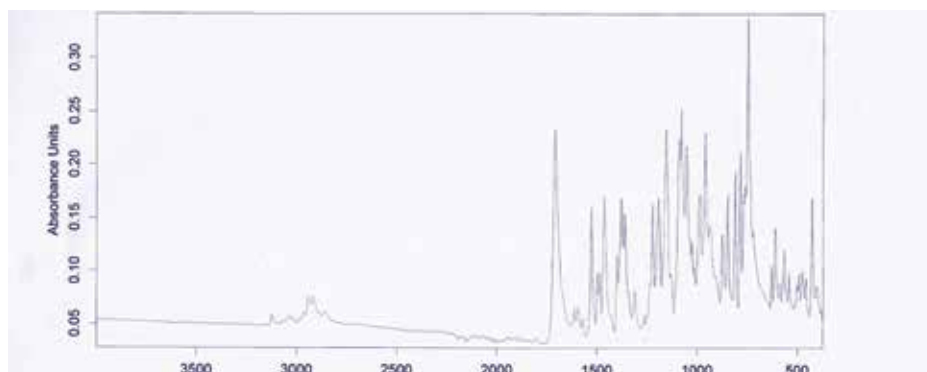
Fonte: Belgian Customs Laboratory, Belgio, attraverso il Punto Focale Belga.

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto mediante EI-MS:



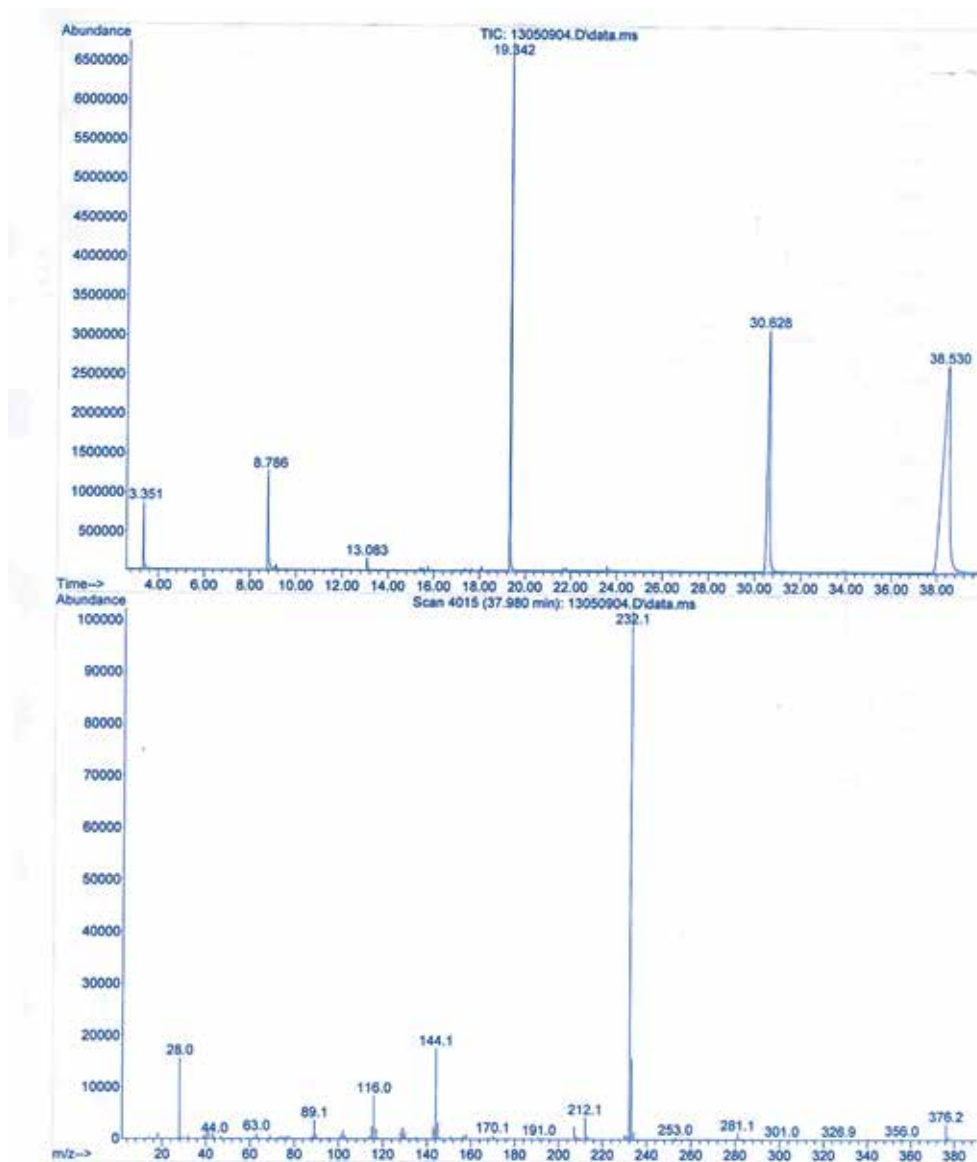
Fonte: Belgian Customs Laboratory, Belgio, attraverso il Punto Focale Belga.

Di seguito viene riportato un altro spettro FTIR della molecola 5F-PB22:



Fonte: John Ramsey, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.

Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 5F-PB22 ottenuto mediante GC-MS:



Fonte: Punto Focale Lettone.

Informazioni da Internet

Presso il sito Chemsrus.com un utente riporta l'assunzione attraverso il fumo di 12 mg di 5F-PB22, con picco di effetti a 8-15 minuti e durata di circa 1-1,5 ore. L'utente descrive gli effetti prodotti dall'assunzione di 5F-PB22 come leggermente più potente ma con una durata inferiore (10-15 minuti) rispetto alla PB-22. Inoltre, viene descritta sudorazione e nausea come effetti correlati ad un sovradosaggio di 5F-PB22 (<http://www.chemsrus.com/forum/14-trip-reports/4607-5f-pb-22-trip-report>, ultimo accesso 20 agosto 2013). La molecola risulta disponibile all'acquisto presso i siti Internet: <http://www.tootoo.com/s-ps/5f-pb22-5f-pb22-cas-no.-1400742-41-7--p-6826197.html>; http://www.ur144.net/html_products/5F-PB22-317.html; <http://www.buyanychem.com/5f-pb22>; <http://www.discofood.com/en/23-buy-5f-pb22>; <http://www.chemicalservices.net/buy-research-chemicals/synthetic-cannabinoids/buy-5f-pb22-powder.html>; <http://www.purechemicals.net/5f-pb22-blend-105-c.asp>; <http://www.officialbenzofury.com/products/5f%252dPB22.html> (ultimo accesso 20 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola 5F-PB22 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

Non si hanno informazioni sullo stato legale della molecola nei Paesi europei.

EMCDDA, EDND database, 5F-PB22, 2013.

Fonti e database consultati

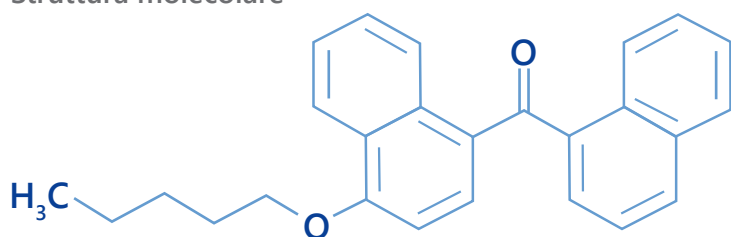
- *EMCDDA, EDND database, AM-2201 carboxylate analogue quinolinyl derivative (5F-PB22), 2013.*
- *Pub Med database.*
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14096>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/14096.pdf>; http://www.yipengchem.com/msds_1400742-41-7.htm
- *Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma.*
- *Belgian Customs Laboratory, Belgio, attraverso il Punto Focale Belga.*
- *John Ramsey, attraverso il Punto Focale del Regno Unito.*
- *Punto Focale Lettone.*

1-Naftil(4-pentossi-1-naftil)metanone (CRA-13)

Nome

1-Naftil(4-pentossi-1-naftil)metanone; (1-Naphthyl(4-pentoxy-1-naphthyl)methanone)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₂₆H₂₄O₂

Numero CAS

432047-72-8

Nome IUPAC

1-Naphthalenyl[4-(pentyloxy)-1-naphthalenyl]methanone

Altri nomi

1-Naphthyl(4-pentoxy-1-naphthyl)methanone; Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone; CB-13; CRA-13; SAB-378

Peso molecolare

368.467 g/mol

Aspetto

Polvere cristallina di colore rosato

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola CRA-13:

Il CRA-13 è un nuovo cannabinoide sintetico con elevata affinità per i recettori CB1 ($K_i = 6.1$ nM) e CB2 ($K_i = 27.9$ nM). E' il primo cannabinoide segnalato appartenente alla famiglia dei naftoilnaftaleni. E' una molecola che deriva dalla ricerca farmaceutica (Novartis), studiata sia dal punto di vista farmacocinetico che della sicurezza sull'uomo (studi clinici di fase I).

EMCDDA, EDND database, CRA-13. 2013.

La molecola CRA-13 è fotosensibile.

Dziadulewicz, E.K., et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone: A Potent, Orally Bioavailable Human CB1/CB2 Dual Agonist with Antihyperalgesic Properties and Restricted Central Nervous System Penetration, J. Med. Chem. 2007, 50, 3851-3856.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, CRA-13 risulta solubile a circa 0,2 mg/mL in etanolo, a circa 5 mg/mL in DMF e 20 mg/mL in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10010398>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10010398.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10010398m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Viene riportato lo studio e la sintesi del naftalen-1-il-(4-pentilossinaftalen-1-il)metanone (CRA-13), appartenente ad una nuova classe di ligandi per i recettori cannabinoidi, progettati a partire dalla struttura dei già conosciuti aminoalchilindoli. Lo studio aveva come obiettivo quello di individuare nuove molecole attive, selettivamente sui recettori cannabinoidi CB1 periferici di possibile interesse come potenziali farmaci per il dolore cronico se privi degli effetti sul Sistema Nervoso Centrale.

Il "design" razionale ha permesso agli autori di selezionare tra le molecole sintetizzate, il CRA-13 che ha mostrato buona attività di binding funzionale sui recettori CB1 e CB2 umani, una buona biodisponibilità orale, una potente attività anti-iperalgesica in un modello di dolore neuropatico sul ratto. La molecola ha mostrato una limitata capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica, non mostrando effetti sul Sistema Nervoso Centrale alla dose analgesica massima efficace pari a 3 mg/Kg po. La concentrazione massima raggiunta nel cervello dopo 4 ore post dose (3 mg/Kg orale), era di 0.24 $\mu\text{mol/Kg}$.

Nello specifico, per la molecola CRA-13 si sono misurate IC_{50} (nM) pari a 15 ± 5 sul recettore CB1 e 98 ± 7.6 sul CB2. L' EC_{50} (nM) per definirne l'attività agonista è risultata pari a 6.1 ± 1.1 sul recettore CB1 e 27.9 ± 14.8 sul CB2.

Dziadulewicz, E.K., et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone: A Potent, Orally Bioavailable Human CB1/CB2 Dual Agonist with Antihyperalgesic Properties and Restricted Central Nervous System Penetration, J. Med. Chem. 2007, 50, 3851-3856

Gli autori hanno studiato il ruolo dei recettori cannabinoidi periferici nella regolazione della motilità gastrointestinale e nello sviluppo di coliti nel topo. Il cannabinoide CRA-13 è stato utilizzato in quanto agonista per i recettori CB1 e CB2 ad azione periferica. Lo studio ha mostrato che il rallentamento della motilità gastrointestinale è mediato dall'attivazione dei recettori CB1 periferici mentre l'azione protettiva in modelli sperimentali di colite potrebbe dipendere da un'azione centrale.

Cluny, N.L., et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone (SAB378), a peripherally restricted, cannabinoid CB1-CB2 receptor agonist inhibits gastrointestinal motility, but has no effect on experimental colitis in mice, JPET Fast Forward. Published on June 22, 2010 as DOI:10.1124/jpet.110.169946.

In modelli animali il CRA-13 ha mostrato un profilo di sicurezza sia in studi di tossicità che in studi sugli effetti cardiovascolari. La dose massima non letale per somministrazione endovenosa è risultata pari a 20 mg/Kg nel topo e 50 mg/Kg nel ratto.

Gardin, A., et al., Cannabinoid Receptor Agonist 13, a Novel Cannabinoid Agonist: First in Human Pharmacokinetics and Safety, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol. 37, No. 4, DMD 37:827-833, 2009.

Effetti

Si riporta lo studio degli effetti sul dolore prodotti da agonisti e antagonisti dei recettori cannabinoidi in modelli animali. Il SAB-378 (CRA-13) è risultato produrre effetto analgesico nei ratti.

Brusberg, M., et al., CB1 Receptors Mediate the Analgesic Effects of Cannabinoids on Colorectal Distension-Induced Visceral Pain in Rodents, CB1 Receptors Mediate the Analgesic Effects of Cannabinoids on Colorectal Distension-Induced Visceral Pain in Rodents, The Journal of Neuroscience, February 4, 2009, 29(5):1554–1564.

La Novartis, ha pubblicato i risultati di uno studio di fase I relativo al CRA-13, sperimentato su 69 volontari sani. Dopo singola somministrazione il CRA-13 è ben tollerato e dimostra una farmacocinetica lineare nel range delle dosi studiate (da 1 a 80 mg). La somministrazione in concomitanza con cibo aumenta il C_{max} e l'AUC (l'area sotto la curva) di circa 2 volte rispetto alla somministrazione a digiuno, senza effetti sul t_{max}.

Si è inoltre osservato un aumento dell'incidenza degli effetti avversi in funzione delle dosi: quelli osservati più frequentemente sono capogiri, emicrania e nausea, seguiti da sonnolenza, stanchezza, letargia. L'incidenza più alta di effetti avversi si è manifestata con la dose di 80 mg a digiuno e 40 mg dopo assunzione di cibo. Non sono stati riportati casi di decesso né di effetti avversi gravi.

Gardin, A., et al., Cannabinoid Receptor Agonist 13, a Novel Cannabinoid Agonist: First in Human Pharmacokinetics and Safety, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol. 37, No. 4, DMD 37:827–833, 2009.

Metabolismo

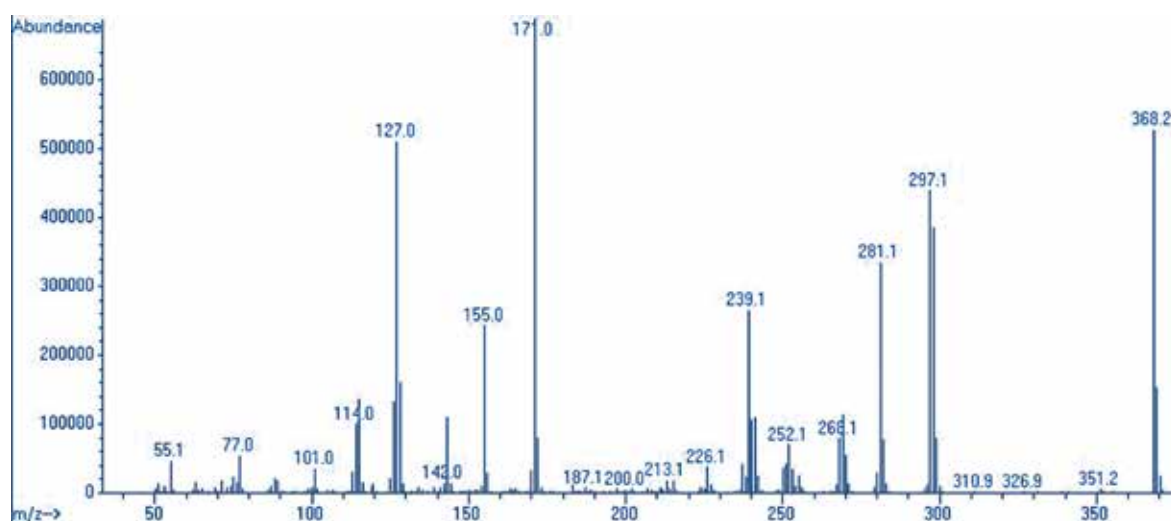
È stato esaminato l'effetto del cibo sulla biodisponibilità orale del cannabinoide CRA-13. I risultati hanno mostrato come l'aumento della biodisponibilità è mediata dal trasporto post-prandiale nella linfa, che porta ad una riduzione del metabolismo di primo passaggio.

Gardin, A., et al., Cannabinoid Receptor Agonist 13, a Novel Cannabinoid Agonist: First in Human Pharmacokinetics and Safety, DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol. 37, No. 4, DMD 37:827–833, 2009.

Caratterizzazione analitica

Il CRA-13 è stato inizialmente segnalato dal Punto Focale Tedesco, rilevato in piccole quantità in un campione di miscela di erbe che conteneva il JWH-250 come componente principale oltre a piccole quantità di JWH-081.

Di seguito si riporta lo spettro di massa del CRA-13 (il materiale di riferimento è stato reso disponibile da István Ujváry, iKem BT, Budapest, Hungary):



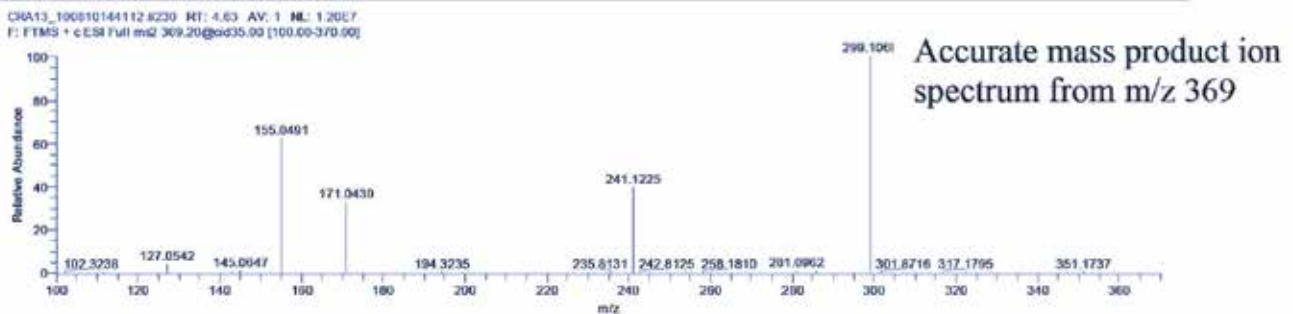
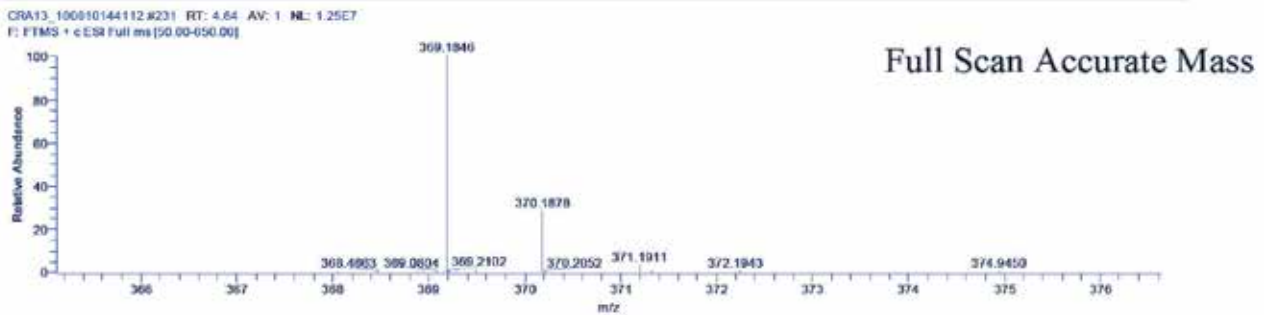
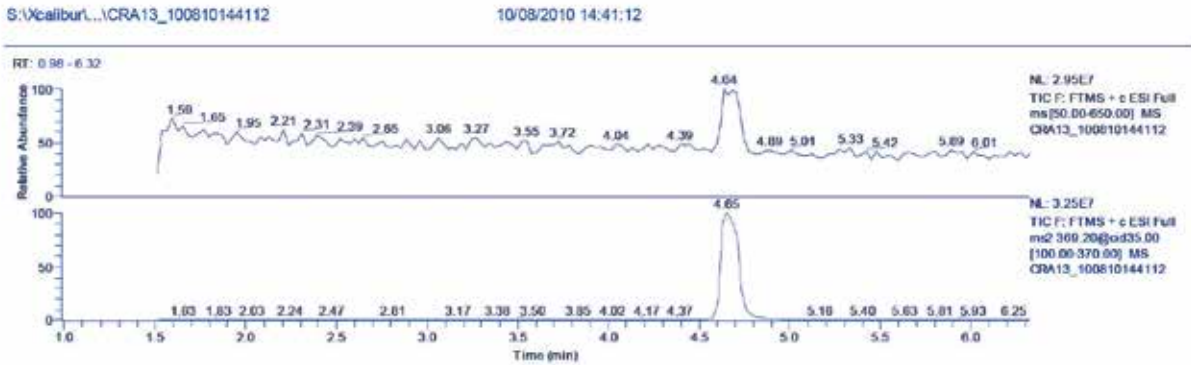
Fonte: University Medical Center Freiburg, Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology, attraverso il Punto Focale Tedesco.

Di seguito si riporta la massa accurata LCMS e LCMS² del CRA-13 (il materiale di riferimento è stato reso disponibile da István Ujváry):

CRA-13

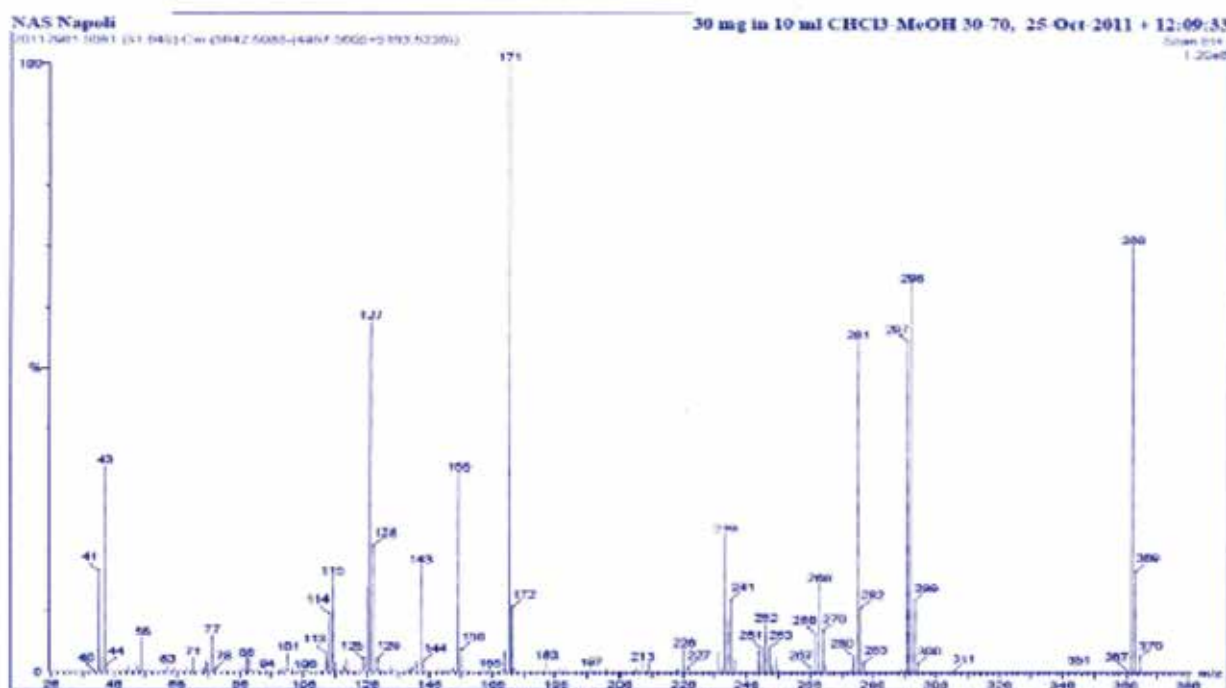
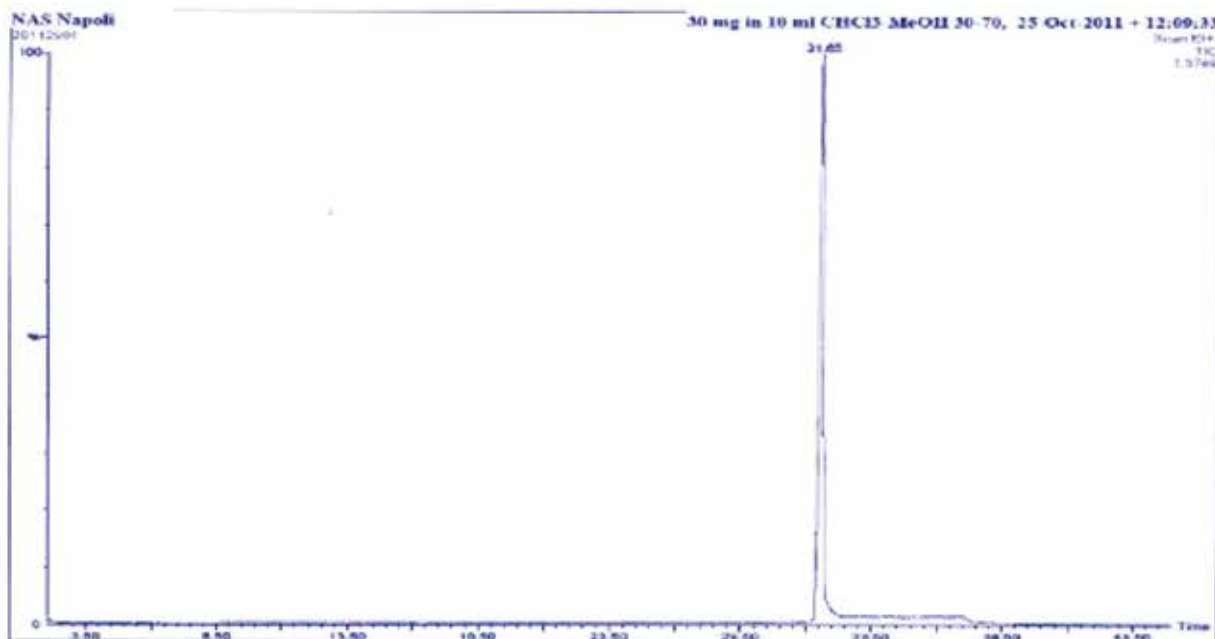
Elemental composition C₂₆H₂₄O₂ ([M+H]⁺ = 369.1849)

Accurate Mass LCMS /LCMS²

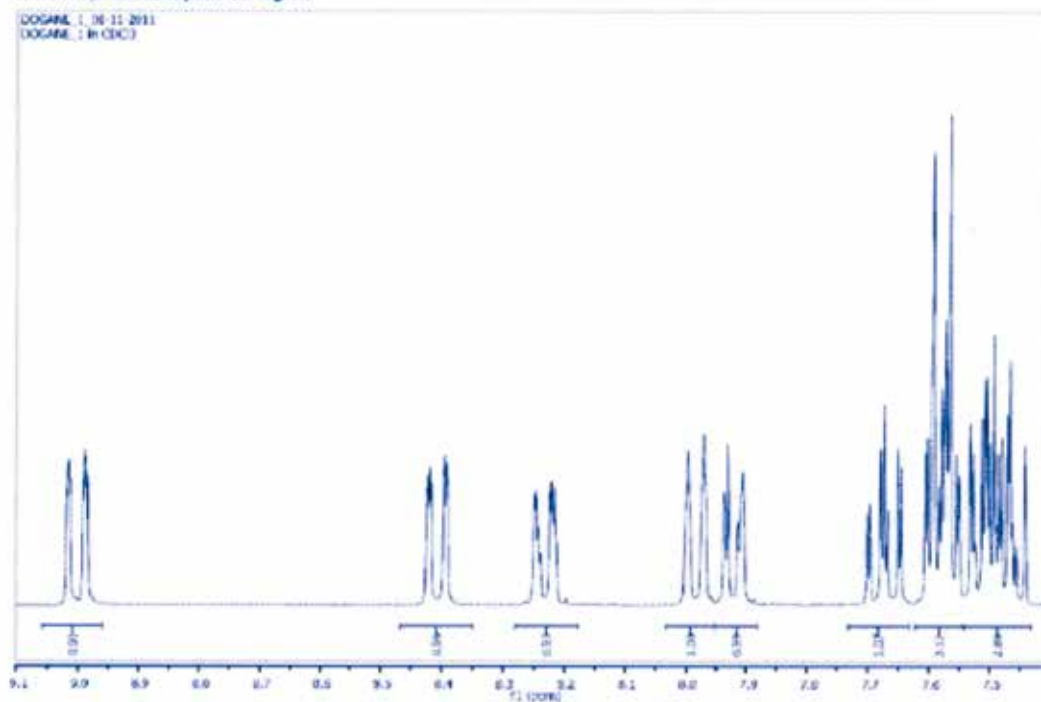
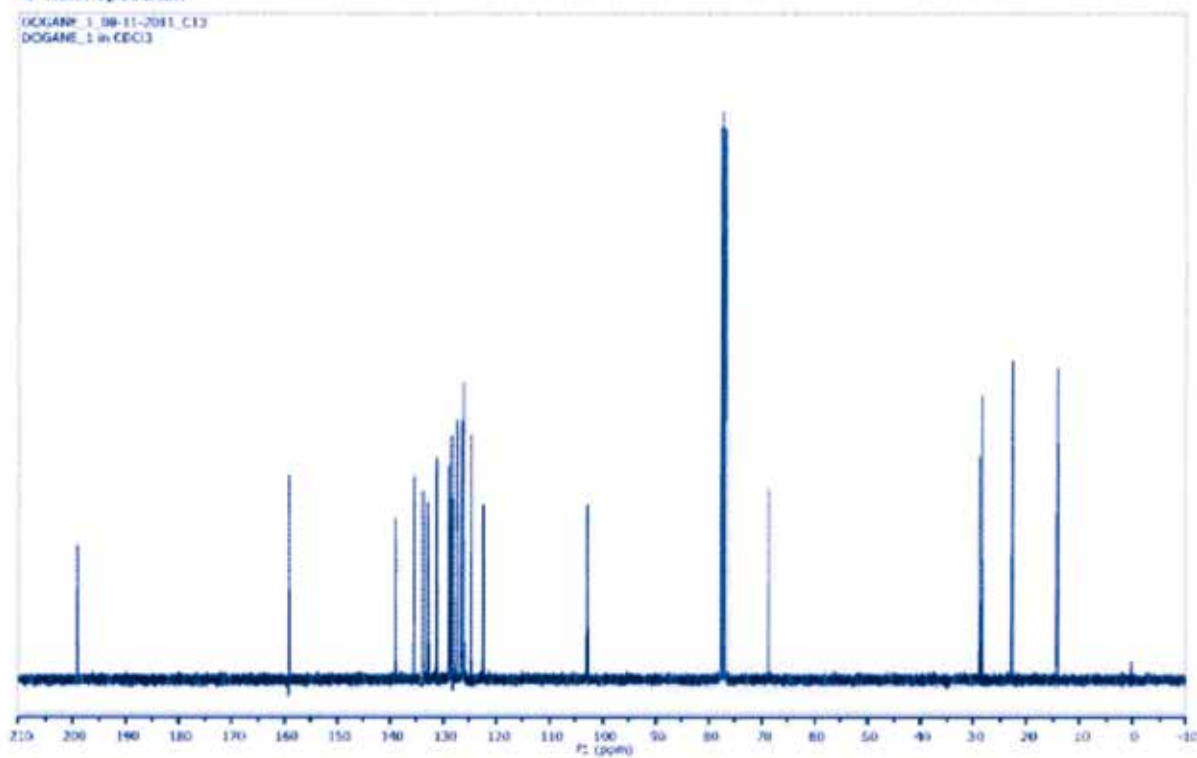


Fonte: Simon Hudson – HFL Sport Science Ltd.

Di seguito si riportano gli spettri GC-MS, FT-IR, ^{13}C e ^1H -NMR – questi ultimi ottenuti in collaborazione con l'Università degli Studi di Genova – forniti dai Laboratori chimici dell'Agenzia delle Dogane per CRA-13:

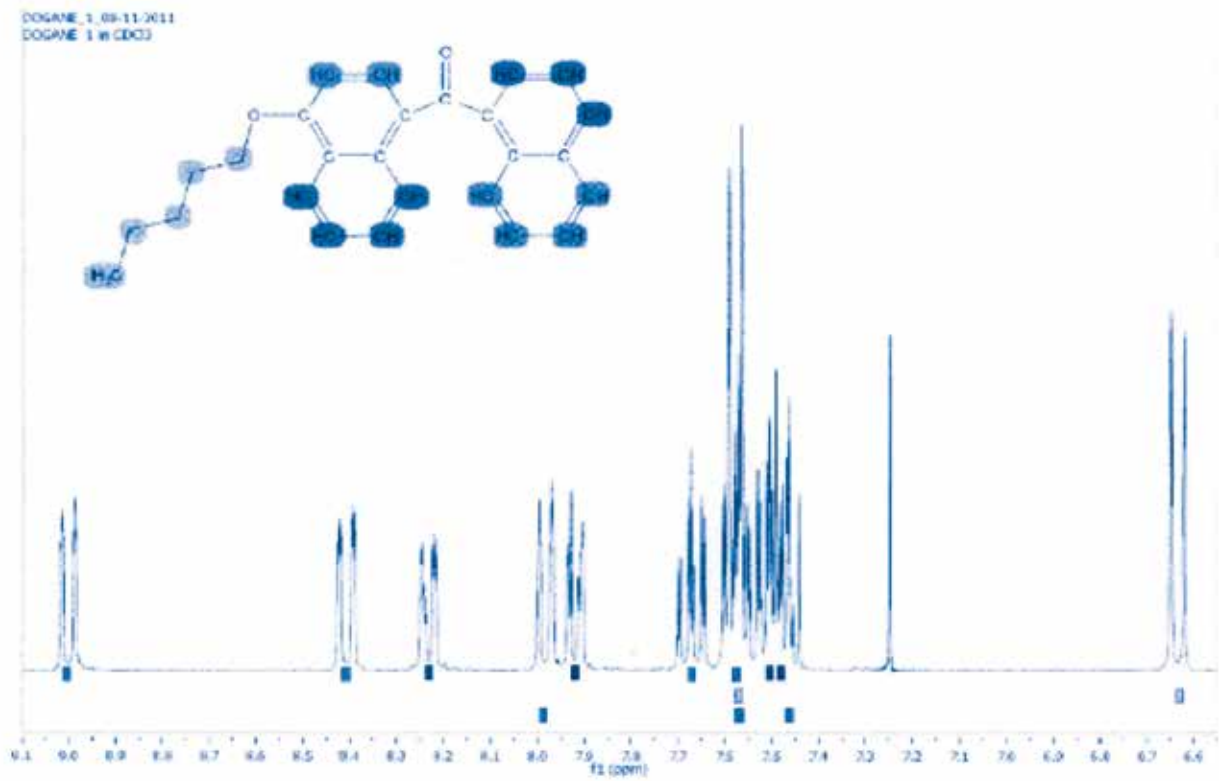
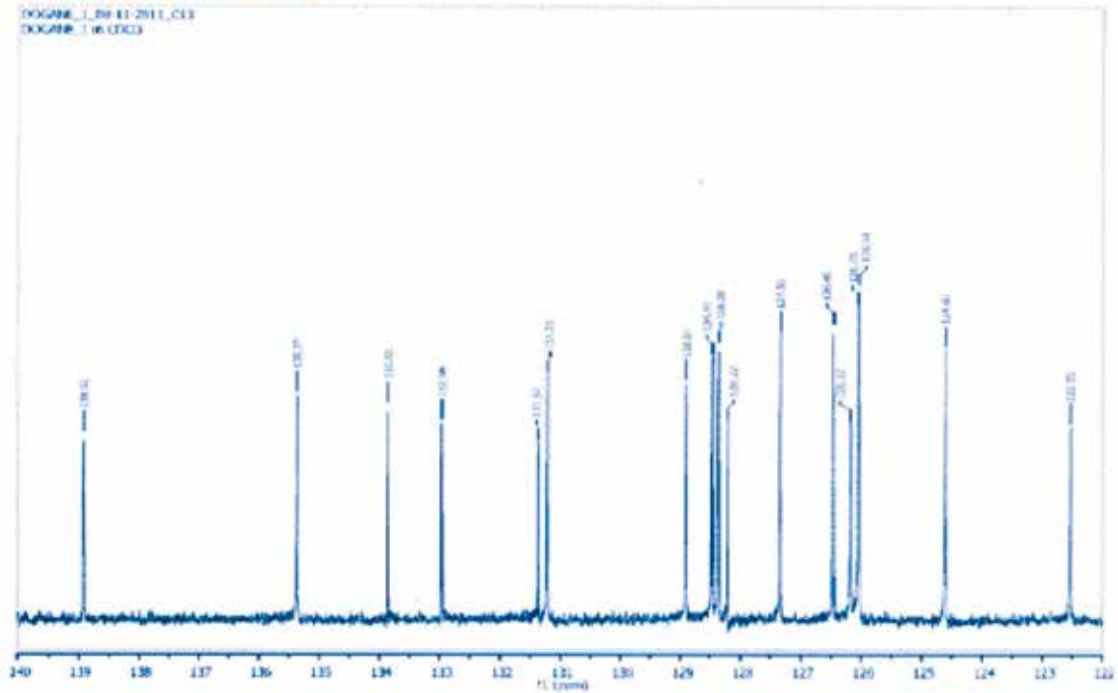


Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici. Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori, Roma. Laboratorio e servizi chimici di Genova.

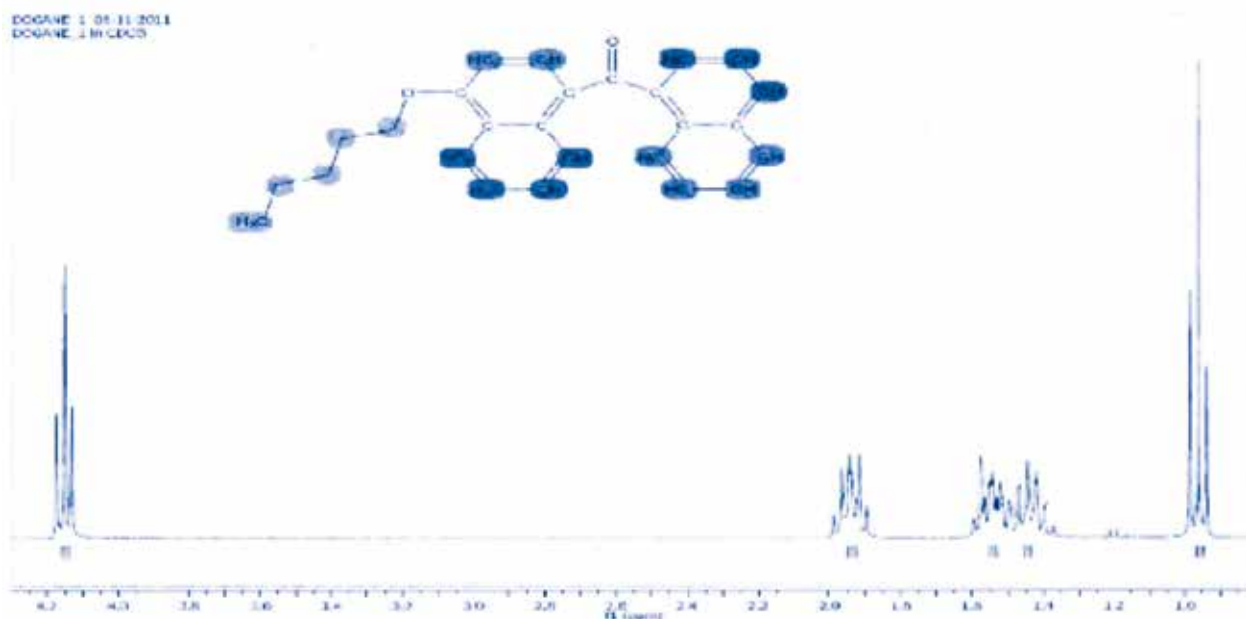
¹H-NMR spectrum expansion region**¹³C-NMR spectrum**

Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici. Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori, Roma. Laboratorio e servizi chimici di Genova.

¹³C-NMR spectrum expansion region



Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici. Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori, Roma. Laboratorio e servizi chimici di Genova.



Fonte: Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici. Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori, Roma. Laboratorio e servizi chimici di Genova.

L'identificazione della molecola CRA-13 in prodotti illegali è descritta anche in un articolo di letteratura scientifica.

Uchiyama N et al. Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. July 2012, Volume 30, Issue 2, pp 114-125.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.spicestore247.biz/cb-13-sab-378> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola CRA-13 non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria, Lussemburgo, Danimarca, Repubblica Ceca, Lituania, Portogallo, Turchia, Giappone. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio.

EMCDDA, EDND database, CRA-13. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Polvere in cui è stata rilevata la presenza del cannabinoide sintetico CRA-13 (Fonte: Direzione Centrale per l'Analisi Merceologica e per lo Sviluppo dei Laboratori Chimici - Ufficio Metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori – Agenzia delle Dogane, Roma) (Prot. EWS 208/12 del 30/01/2012).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, CRA-13. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10010398>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10010398.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10010398m.pdf>
- Dziadulewicz, E.K., et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone: A Potent, Orally Bioavailable Human CB1/CB2 Dual Agonist with Antihyperalgesic Properties and Restricted Central Nervous System Penetration, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 3851-3856.
- Cluny, N.L., et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone (SAB378), a peripherally restricted, cannabinoid CB1-CB2 receptor agonist inhibits gastrointestinal motility, but has no effect on experimental colitis in mice, *JPET Fast Forward*. Published on June 22, 2010 as DOI:10.1124/jpet.110.169946.
- Brusberg, M., et al., CB1 Receptors Mediate the Analgesic Effects of Cannabinoids on Colorectal Distension-Induced Visceral Pain in Rodents, *The Journal of Neuroscience*, February 4, 2009, 29(5):1554 –1564.
- Gardin, A., et al., Cannabinoid Receptor Agonist 13, a Novel Cannabinoid Agonist: First in Human Pharmacokinetics and Safety, *DRUG METABOLISM AND DISPOSITION*, Vol. 37, No. 4, DMD 37:827–833, 2009.
- University Medical Center Freiburg, Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology, attraverso il Punto Focale Tedesco.
- Simon Hudson – HFL Sport Science Ltd.
- Direzione Centrale per l'analisi merceologica e per lo sviluppo dei laboratori chimici. Ufficio metodologie e tecnologie chimiche e garanzia della qualità dei laboratori. Roma. Laboratorio e servizi chimici di Genova.
- Uchiyama N et al. Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. July 2012, Volume 30, Issue 2, pp 114-125.

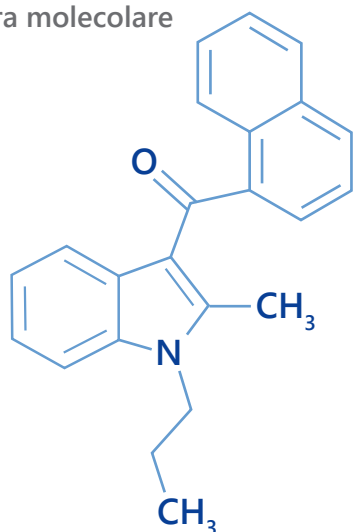
1-propil-2-metil-3-(1-naftoil)indolo

JWH-015

Nome

1-propil-2-metil-3-(1-naftoil)indolo; (1-propyl-2-methyl-3-(1-naphthoyl)indole; JWH-015)

Struttura molecolare



Formula di struttura

C₂₃H₂₁NO

Numero CAS

155471-08-2

Nome IUPAC

(2-methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenylmethanone

Altri nomi

1-propyl-2-methyl-3-(1-naphthoyl)indole; (2-methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone; (2-methyl-1-propylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylmethanone

Peso molecolare

327.419 g/mol

Aspetto

Solido cristallino

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-015:

Il JWH-015 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli. Possiede elevata affinità e selettività per il recettore CB2, rispetto al CB1.

EMCDDA, EDND database, JWH-015. 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-015 risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 219 e 320 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10009018>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10009018.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10009018m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

L'1-propil-2-metil-3-(1-naftoil)indolo (JWH-015) è un analogo dei più noti JWH-018 e JWH-073, dai quali differisce sia per la presenza di una catena C3 legata all'atomo di azoto, più corta rispetto a quella presente a numerosi JWH segnalati fino ad ora (catene C4, C5 e C6), sia per la presenza di un gruppo metile in posizione 2 dell'anello indolico. Rispetto agli analoghi inoltre, il JWH-015 possiede un'attività sul recettore CB1 piuttosto bassa e pari ad una $K_i=336 \pm 36$ nM (Aung 2000) e 164 nM (Huffmann, 2009) mentre possiede elevata attività sul recettore CB2 ($K_i=13.8 \pm 4.2$ nM, Aung 2000). Questo conferisce al JWH-015 attività principalmente periferica, piuttosto che centrale.

a) Aung et al. (2000) Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140;

b) J.W. Huffman, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009)

Utilizzando un modello per studiare la sclerosi multipla umana (il modello di Theiler "murine encephalomyelitis virus") è stato osservato che i cannabinoidi sintetici WIN 55212-2, ACEA, e JWH-015 miglioravano significativamente i deficit neurologici dovuti alla malattia. Il recupero delle funzioni motorie e la diminuzione dell'infiammazione procedevano in parallelo con un processo di rimielinizzazione. Lo studio implica un possibile coinvolgimento dei recettori cannabinoidi CB2 (azione periferica) che quindi permetterebbero un uso terapeutico a lungo termine senza effetti psicoattivi.

Arévalo-Martín, Á., Vela, J.M., Molina-Holgado, E., et al. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 23(7) 2511-2516 (2003).

Lo studio discute risultati di sperimentazioni che offrono una visione del meccanismo di modulazione dei recettori cannabinoidi CB2 e dei risultati benefici su disturbi neurodegenerativi, tra cui, in particolare, il morbo di Alzheimer. L'attivazione dei recettori CB2 con l'agonista JWH-015 comporta una riduzione dell'attivazione microgliale, inibendo, attraverso un'azione complessa, la produzione di citochine proinfiammatorie.

Enhart, J., Obregon, D., Mori, T., et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation* 2 29-41 (2005).

Effetti

Uno studio su modello animale (topo) di dolore infiammatorio cronico ha mostrato che gli effetti antinocicettivi del JWH-015 sono prodotti, principalmente, dall'attivazione del cascata di segnale ossido nitrico-cGMP-PKG-KATP, innescata da NOS1 e mediata dagli oppioidi endogeni.

Negrete R, Hervera A, Leánez S, Martín-Campos JM, Pol O (2011) The Antinociceptive Effects of JWH-015 in Chronic Inflammatory Pain Are Produced by Nitric Oxide-cGMP-PKG-KATP Pathway Activation Mediated by Opioids. *PLoS ONE* 6(10): e26688. doi:10.1371/journal.pone.0026688

Da uno studio è emerso che il JWH-015 induce apoptosi nelle cellule immunitarie indicando un potenziale ruolo dei legandi selettivi per i recettori CB2 come agenti immunosoppressori.

Lombard, C., Nagarkatti, M. and Nagarkatti, P. 2007. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015, triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2-selective ligands as immunosuppressive agents. Clinical Immunology. 122:(3):259-270.

In uno studio retrospettivo in Germania, alcuni cannabinoidi sintetici sono stati riscontrati in campioni biologici di soggetti ospedalizzati in seguito ad assunzione per fumo di miscele di erbe, quali "Spice" "Bonzai" e "Maya". Nel siero dei pazienti sono stati identificati: JWH-250 (n=4), JWH-015 (n=1), JWH-018 (n=8), JWH-073 (n=1), JWH-210 (n=12), JWH-122 (n=11), JWH-081 (n=7) e AM-694 (n=1).

Nello studio vengono riportati i sintomi riscontrati più frequentemente in questi pazienti in seguito ad intossicazione:

- sistema nervoso centrale: agitazione (41% dei pazienti), alterazione delle percezioni/allucinazioni (38%), ansia/attacchi di panico (21%), sonnolenza (17%), sopore (17%), disorientamento (14%) e amnesia (7 %)
- sistema cardiovascolare: tachicardia (76%), ipertensione (34%), ipotensione (7%) e dispnea (17%)
- sistema gastrointestinale: nausea/vomito (28%)
- parametri biochimico-clinici: ipopotassemia (28%), aumento della creatina chinasi (14%) e aumento della glicemia (31%).

Non sono tuttavia riportate informazioni specifiche sul solo JWH-015.

Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8-10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.

Metabolismo

Il metabolismo del JWH-015 è stato studiato incubando il composto con microsomi epatici di ratto. Sono stati identificati e caratterizzati 22 metaboliti che risultavano essere il prodotto dei seguenti processi: 1) monoidrossilazione sull'anello naftalenico (m/z 344), sull'anello indolico (m/z 344), o sul gruppo N-alchilico (m/z 344); 2) ossidazione dell'arene con formazione di diidrodiooli (m/z 362); 3) diidrossilazione all'anello naftalenico (m/z 360) o all'indolo (m/z 360), o come risultato della combinazione di monoidrossilazione del naftalene e dell'indolo (m/z 360), o della combinazione di monoidrossilazione del naftalene e del gruppo N-propilico (m/z 360); 4) triidrossilazione (m/z 378); 5) N-dealchilazione (m/z 286); 6) N-dealchilazione e monoidrossilazione dell'anello naftalenico (m/z 302); 7) N-dealchilazione e formazione di diidrodioolo dall'ossidazione dell'arene (m/z 320); 8) deidrogenazione dopo monoidrossilazione del gruppo N-alchilico (m/z 326); 9) deidrogenazione e monoidrossilazione sull'indolo (m/z 342).

Qiang Zhang, Peng Ma, Richard B. Cole and Guangdi Wang. Identification of in vitro metabolites of JWH-015, an aminoalkylindole agonist for the peripheral cannabinoid receptor (CB2) by HPLC-MS/MS. Analytical and Bioanalytical Chemistry. (2006) 386: 1345-1355.

Caratterizzazione analitica

La molecola JWH-015 è stata identificata all'interno di una miscela di erbe. L'identificazione si è basata sulle analisi: GC-MS, LC-MS, spettrometria di massa ad alta risoluzione e NMR.

Uchiyama N., et al. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. Forensic Toxicology. 2011. 29: 25-37.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito <https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/jwh-015.html> (ultimo accesso 7 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-015 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Croazia, Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Malta, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia e Regno Unito. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio.

EMCDDA, EDND database, JWH-015, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1 – Miscela a base di erbe denominata Topaz e contenete il cannabinoide sintetico JWH-015 e immagine fronte e retro della bustina contenente il prodotto. (Fonte: Punto Focale Austriaco) (Comunicazione OEDT 1, Prot. EWS 121/10 dello 06/09/2010).

Fonti e database consultati

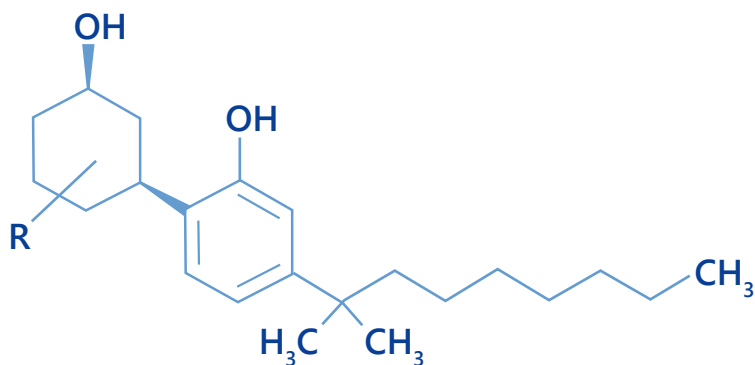
- EMCDDA, EDND database, JWH-015, 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10009018>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10009018.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10009018m.pdf>
- Aung et al. (2000) Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140.
- J.W. Huffman, *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, DOI 10.1007/978-1-59745-503-9_3 (2009).
- Arévalo-Martín, Á., Vela, J.M., Molina-Holgado, E., et al. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 23(7) 2511–2516 (2003).
- Enrhart, J., Obregon, D., Mori, T., et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation* 2 29–41 (2005).
- Qiang Zhang, Peng Ma, Richard B. Cole and Guangdi Wang. Identification of in vitro metabolites of JWH-015, an aminoalkylindole agonist for the peripheral cannabinoid receptor (CB2) by HPLC-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. (2006) 386: 1345–1355.
- Negrete R, Hervera A, Leáñez S, Martín-Campos JM, Pol O (2011) The Antinociceptive Effects of JWH-015 in Chronic Inflammatory Pain Are Produced by Nitric Oxide-cGMP-PKG-KATP Pathway Activation Mediated by Opioids. *PLoS ONE* 6(10): e26688. doi:10.1371/journal.pone.0026688.
- Lombard, C., Nagarkatti, M. and Nagarkatti, P. 2007. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015, triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2-selective ligands as immunosuppressive agents. *Clinical Immunology*. 122:(3):259–270.
- Szabo B., Auwaerter V., Kneisel S. and Hermanns-Clausen M. Intoxications Following Recreational use of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids, IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine and 5th European Workshop on Cannabinoid Research, 8–10 September 2011 disponibile in: EMCDDA, EDND database, JWH-250. 2011.
- Uchiyama N., et al. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology*. 2011. 29: 25–37.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

CP47,497 (C8 + C2)

Nome

CP47,497 (C8 + C2)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{40}O_2$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

Non disponibile

Altri nomi

Non disponibile

Peso molecolare

360.419 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili su CP47,497 (C8 + C2):

Il prodotto segnalato dall'EMCDDA è un cannabinoide sintetico analogo del CP-47,497. Dalle analisi in spettrometria di massa, risulta essere un omologo C8 del CP-47,497 (che è un C7) con in aggiunta un gruppo etile o due gruppi metile, legati all'anello cicloesanolico.

Vista l'analogia strutturale con il CP-47,497, si presume esso possieda proprietà farmacologiche del tutto analoghe.

EMCDDA, EDND database, CP47,497 (C8 + C2). 2013

| Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola segnalata a struttura non definita, del tipo CP47,497 (C8 + C2).

| Effetti

Viene valutato il meccanismo di citotossicità di alcuni cannabinoidei sintetici, tra i quali CP-47,497-C8, nei confronti di colture cellulari NG 108-15. I risultati hanno mostrato come tale fenomeno era dipendente dalla concentrazione del cannabinoide. Inoltre, la preincubazione delle cellule con un antagonista per il recettore CB1 (AM251) ha determinato la soppressione di citotossicità, indicando che tale meccanismo è mediato dal recettore CB1.

Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicology Letters. 2011. 207: 12-17.

| Metabolismo

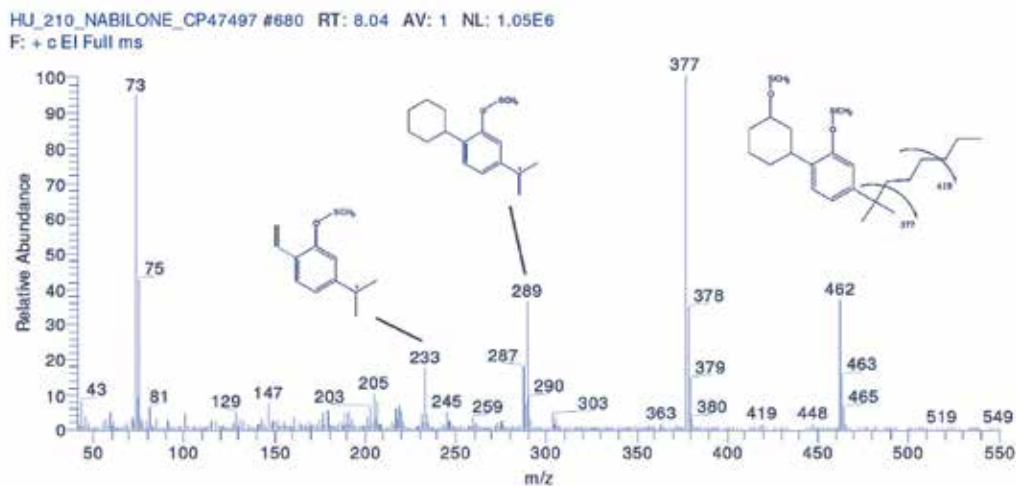
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola.

| Caratterizzazione analitica

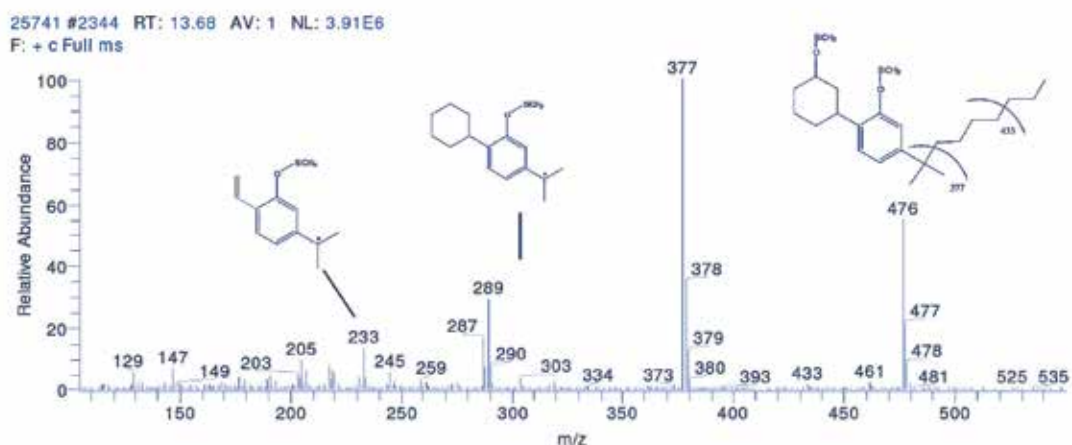
Dal confronto degli spettri di massa del prodotto incognito con campioni di CP-47,497 puro e del suo omologo C8 puro, si è giunti alla conclusione che il nuovo prodotto possiede la stessa catena laterale dell'omologo C8 in posizione 5 e una sostituzione sull'anello cicloesanolico costituita da un etile o da due gruppi metili, la/le cui posizioni non è stato possibile determinare.

Di seguito vengono riportati gli spettri di massa in EI GCMS dei derivati con TMS, gli spettri EI GCMS dei prodotti non derivatizzati e gli spettri LCMS in ionizzazione negativa, delle tre molecole analizzate (i due standard e la sostanza incognita).

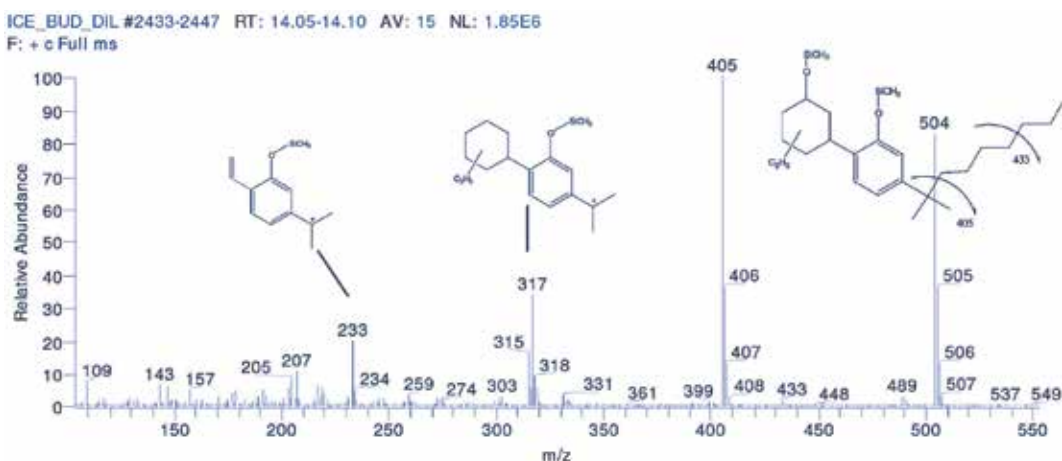
CP47,497



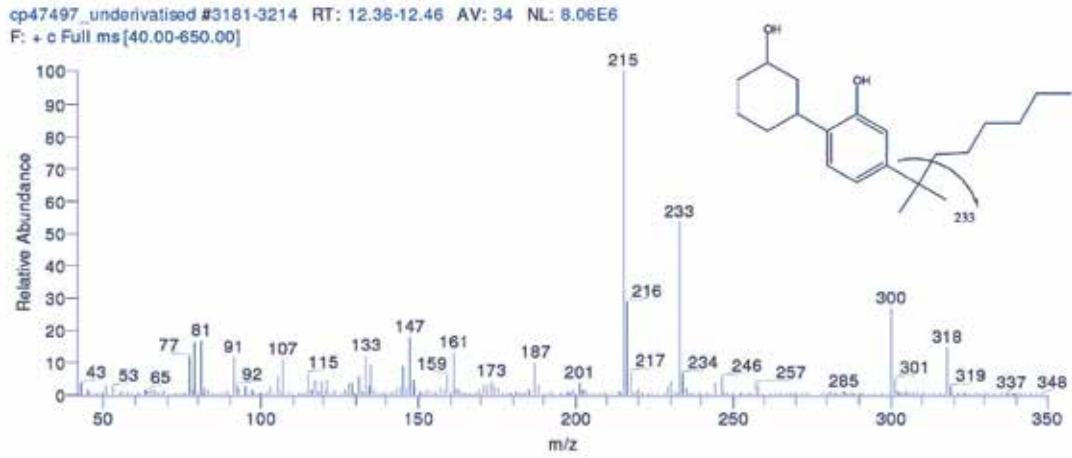
CP 47,497 omologo C8 (cannabicicloesano)



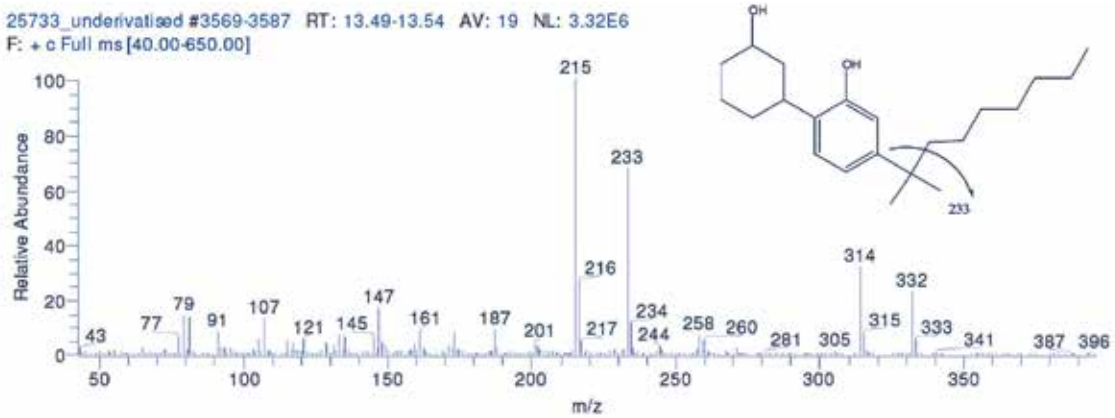
Etil/dimetil cannabicicloesano



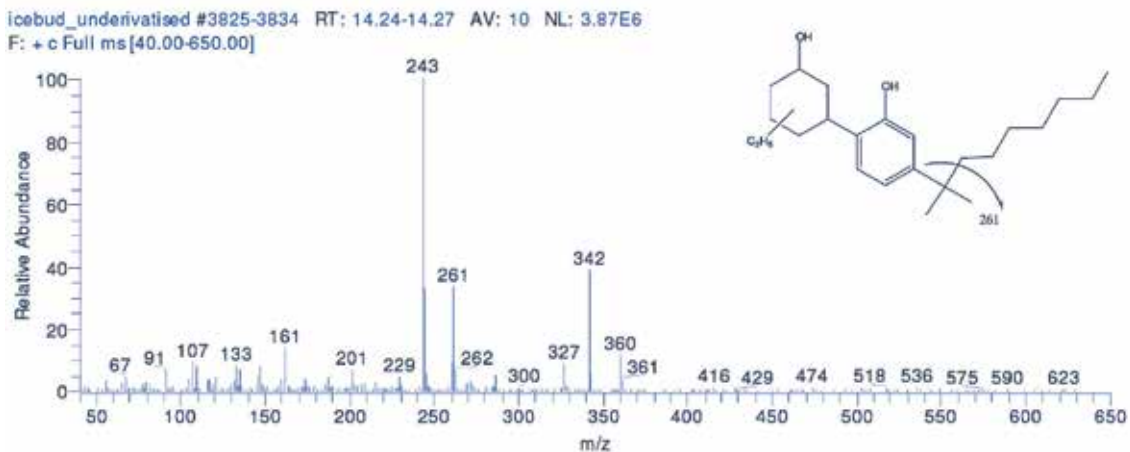
CP 47,497



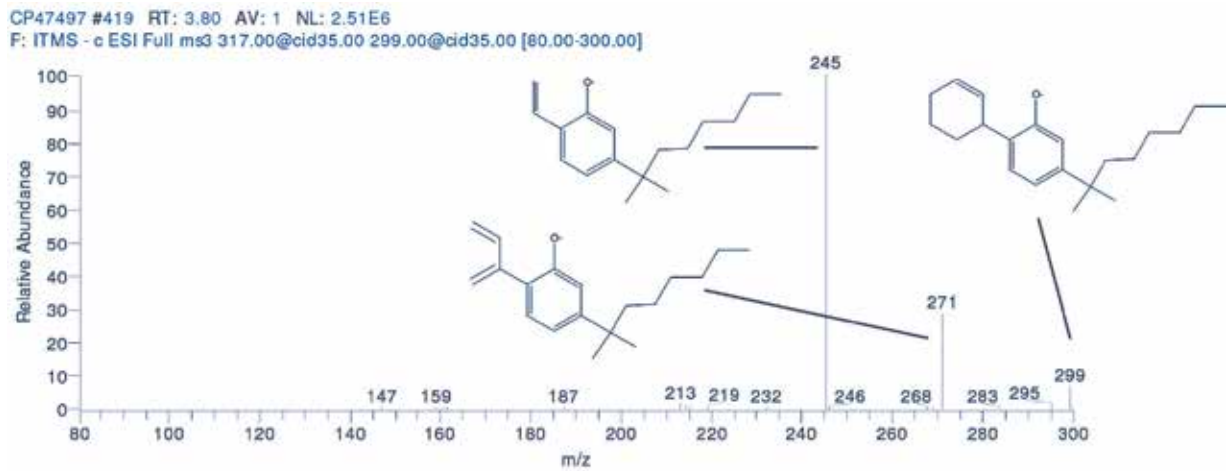
CP 47,497 omologo C8 (cannabicicloesano)



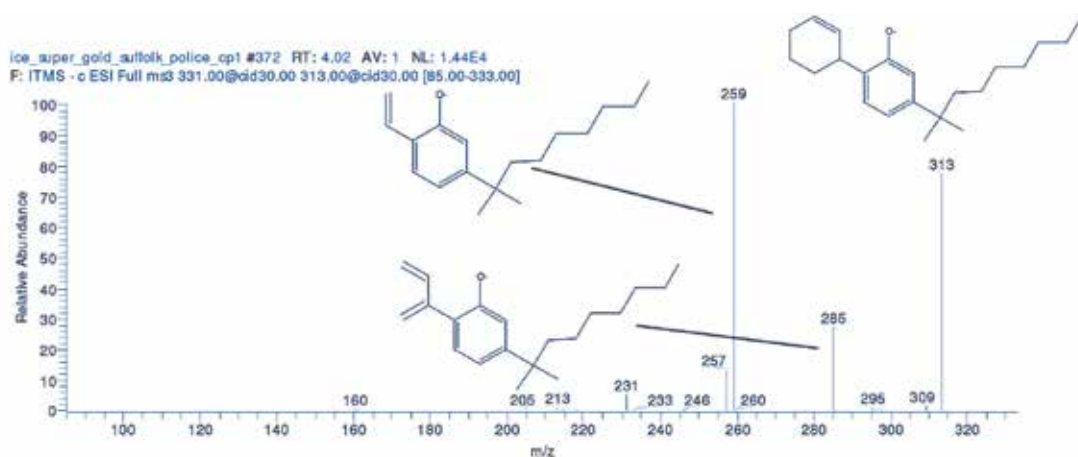
Etil/dimetil cannabicicloesano



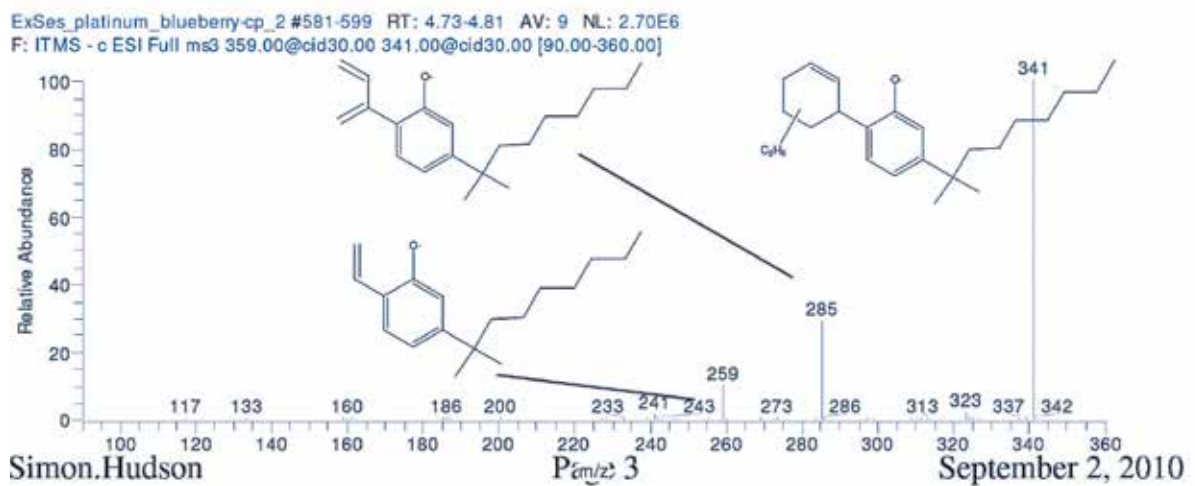
CP47,497



CP 47,497 omologo C8 (cannabicloesano)



Etil/dimetil cannabicloesano



Fonte: Simon Hudson. UK Focal Point.

| Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola CP47,497 (C8 + C2).

| Stato legale

In Italia le possibili combinazioni della molecola segnalata a struttura non definita, CP47,497 (C8 + C2) non risultano incluse nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola in quanto cannabinoide sintetico, risulterebbe essere posta sotto controllo in Austria, Bulgaria, Lettonia, Irlanda, Lussemburgo, Portogallo, Turchia, Regno Unito e Russia. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio e in Lituania.

EMCDDA, EDND database, CP47,497 (C8 + C2). 2013.

| Fonti e database consultati

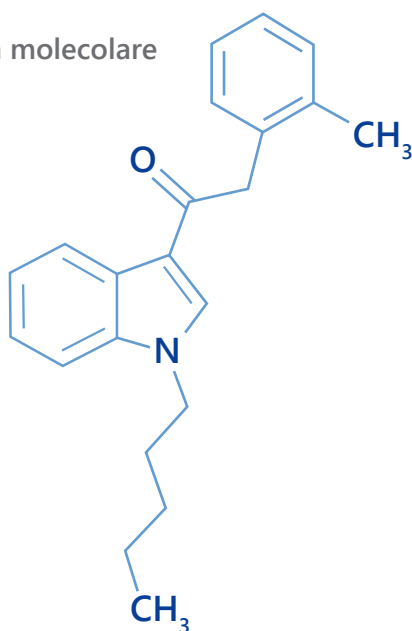
- *EMCDDA, EDND database, CP47,497 (C8 + C2). 2013*
- *Pub Med database.*
- *Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicology Letters. 2011. 207: 12-17.*
- *Simon Hudson. UK Focal Point.*

JWH-251

Nome

JWH-251

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{22}H_{25}NO$

Numero CAS

864445-39-6

Nome IUPAC

2-(2-methylphenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)ethanone

Altri nomi

2-(2-methylphenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)ethanone; 1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-o-tolyl-ethanone

Peso molecolare

319.440 g/mol

Aspetto

Identificato in miscele di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola JWH-251:

Il JWH-251 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei fenilacetil indoli. E' un analogo del JWH-250 dal quale differisce per la presenza di un gruppo metile al posto del metossile in posizione 2 dell'anello fenilico.

EMCDDA, EDND Database JWH-251, 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-251 risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, e a circa 2,5 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 212, 246 e 305 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10578>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/10578.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10578m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-251 è un potente cannabimimetico con affinità per i recettori CB1 e CB2 rispettivamente pari a K_i 29 \pm 3 nM e 146 \pm 36 nM.

L'efficacia del JWH-251 misurata con esperimenti di stimolazione del binding del [³⁵S]GTP γ S era pari ad una EC_{50} = 29,0 \pm 5,5, E_{max} =97,6 \pm 1,5 per il recettore CB1 e pari ad una EC_{50} = 8,3 \pm 0,8, E_{max} =47,0 \pm 2,4, per il CB2, indicando una elevata efficacia agonista per il CB1 e un agonismo parziale per il CB2.

a) John W. Huffman (2009). *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*. In P. H. Reggio (Ed), *The Cannabinoid Receptors* (pp. 49-94). New York (USA): Humana Press.

b) Huffman JW, Szklennik PV, Almond A, Bushell K, Selley DE, He H, Cassidy MP, Wiley JL et al. (2005). "1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles". *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15 (18): 4110-3.

c) Manera C, Tuccinardi T, Martinelli A (2008). "Indoles and related compounds as cannabinoid ligands". *Mini reviews in medicinal chemistry* 8 (4): 370-87.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-251.

Metabolismo

Campioni di urina sono stati analizzati mediante GC-MS e LC-MS/MS per l'identificazione di possibili metaboliti di cannabinoidi sintetici, incluso il JWH-251. I risultati hanno mostrato come i prodotti riscontrati derivano da processi di mono e diidrossilazione, combinati alla formazione di un gruppo carbonilico sulla catena N-pentilica, carbossilazione della catena N-pentilica e N-dealchilazione combinata a monoidrossilazione. Non è stata osservata presenza del composto parent; il metabolita monoidrossilato sulla catena N-pentilica è stato rilevato come metabolita più abbondante, a concentrazioni urinarie massime 6-10 ore dopo ingestione del JWH-251. I metaboliti sono stati rilevati via GC-MS fino a 8 giorni dall'assunzione della molecola.

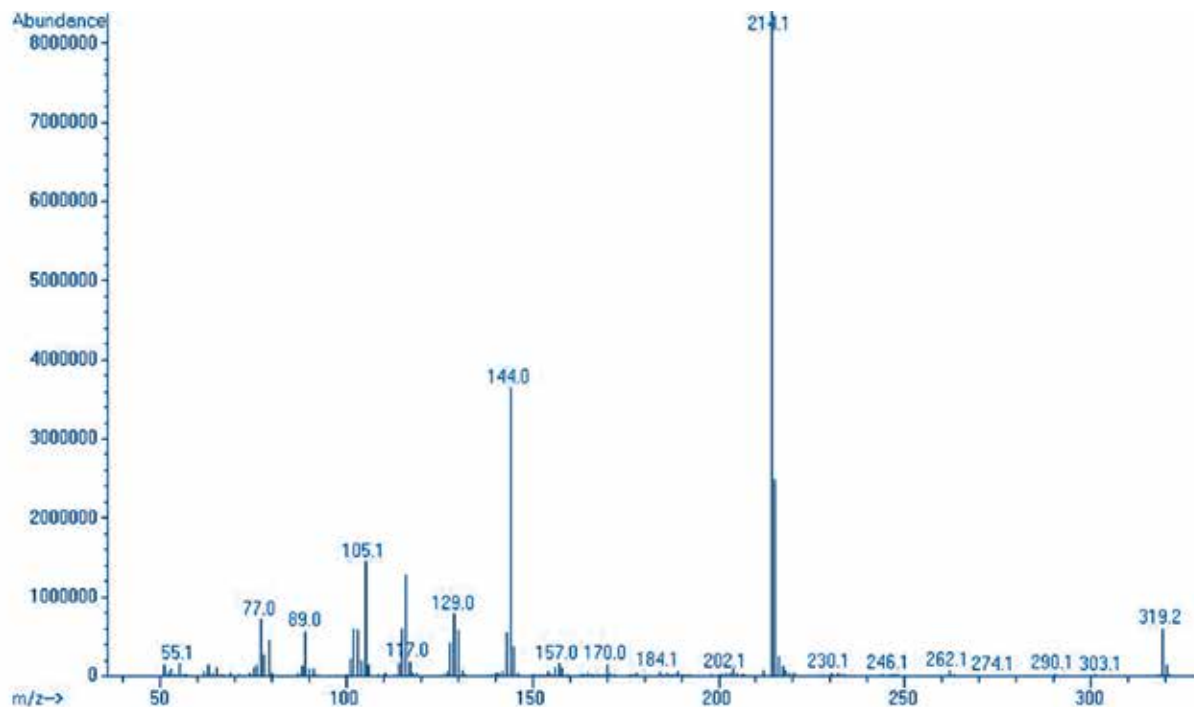
Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Savchuk S., Simonov A., Rozhanets V. *Detection and tentative identification of urinary phase I metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC-MS and LC-MS/MS. Journal of Chromatography B. 2013. 934: 102-108.*

Caratterizzazione analitica

Il JWH-251 è stato segnalato dal Punto Focale Tedesco, identificato in una miscela di erbe denominata 'Aura Silver', dalla University Medical Center Freiburg, Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology Department.

Di seguito si riportano i dati analitici in GC-EI-MS che ne hanno permesso l'identificazione. La struttura della molecola è stata confermata con ^1H - e ^{13}C -NMR (dati non disponibili).

Di seguito si riporta lo spettro in GC-EI-MS del JWH-251:



FONTE: Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg, attraverso il Punto Focale Tedesco.

Di seguito vengono riportati i chemical shift da ^1H NMR e ^{13}C NMR e le correlazioni HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) del JWH-251, riportati in letteratura. Gli spettri sono stati registrati in CDCl_3 a 600 MHz (^1H) e a 150 MHz (^{13}C); i dati sono espressi in δ ppm (J in Hz):

No.	JWH-251 (I) ^a		HMBC ^c
	^{13}C	^1H	
1	192.7	—	—
2	44.9	4.20, 2H, s	1, 3', 1''', 2''', 6'''
2'	134.4	7.74, 1H, s	1, 3', 3'a, 7'a, 1''
3'	116.2	—	—
3'a	126.7	—	—
4'	122.8	8.41, 1H, m	3', 3'a, 5', 6', 7'a
5'	122.6	7.28, 1H, td, $J=6.9, 1.7$ Hz,	3'a, 4', 6', 7'
		overlapped	
6'	123.3	7.30, 1H, td, $J=6.9, 1.7$ Hz,	4', 7', 7'a
		overlapped	
7'	109.8	7.04, 1H, m	3'a, 5', 7'a
7'a	136.6	—	—

Fonte: Uchiyama N. et al., (2010) Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products, *Forensic Toxicology* Volume 29, Number 1, 25-37, DOI: 10.1007/s11419-010-0100-3.

No.	JWH-251 (1) ^a		HMBC ^c
	¹³ C	¹ H	
1 ^{''}	47.1	4.14, 2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	2 ^{''} , 7 ^{''a} , 2 ^{'''} , 3 ^{'''}
2 ^{''}	29.5	1.87, 2H, q, <i>J</i> =7.2 Hz	1 ^{''} , 3 ^{''} , 4 ^{''}
3 ^{''}	29.0	1.30, 2H, m, overlapped	1 ^{''} , 2 ^{''} , 4 ^{''} , 5 ^{''}
4 ^{''}	22.2	1.35, 2H, m, overlapped	3 ^{''} , 5 ^{''}
5 ^{''}	13.9	0.90, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	3 ^{''} , 4 ^{''}
1 ^{'''}	137.0	—	—
2 ^{'''}	134.6	—	—
3 ^{'''}	130.3	7.19, 1H, m, overlapped	1 ^{'''} , 4 ^{'''} , Me
4 ^{'''}	126.0	7.16, 1H, m, overlapped	2 ^{'''} , 3 ^{'''} , 6 ^{'''}
4 ^{'''a}	—	—	—
5 ^{'''}	126.9	7.18, 1H, m, overlapped	1 ^{'''} , 3 ^{'''} , 6 ^{'''}
6 ^{'''}	130.3	7.22, 1H, m, overlapped	2, 1 ^{'''} , 2 ^{'''} , 5 ^{'''}
7 ^{'''}	—	—	—
8 ^{'''}	—	—	—
8 ^{'''a}	—	—	—
Me	20.0	2.33, 3H, s	1 ^{'''} , 2 ^{'''} , 3 ^{'''}
OMe	—	—	—

Fonte: Uchiyama N. et al., (2010) Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products, *Forensic Toxicology Volume 29, Number 1, 25-37*, DOI: 10.1007/s11419-010-0100-3.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso i siti <https://en.pharma-chem.biz/cannabinoids/jwh-251.html> e https://www.get-rc.to/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage_new.tpl&product_id=167&category_id=23&option=com_virtuemart&Itemid=1 (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-251 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-fenilacetilindolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Portogallo, Slovacchia, Turchia, Regno Unito. Non risulta essere posta sotto controllo in Belgio.

EMCDDA, EDND database. JWH-251. 2013.

Immagine dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Bustina contenenti l'herbal mixture analizzato dal University Medical Center Freiburg risultato contenere il cannabinoide sintetico JWH-251 (Fonte: Punto Focale Tedesco) (Comunicazione OEDT 7, Prot. EWS 145/11 dello 04/03/2011).

Fonti e database consultati

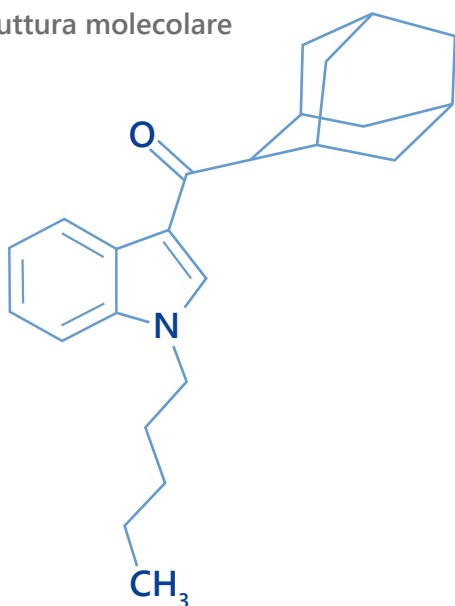
- EMCDDA, EDND database. JWH-251. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10578>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10578.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10578m.pdf>
- John W. Huffman (2009). Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions. In P. H. Reggio (Ed), *The Cannabinoid Receptors* (pp. 49-94). New York (USA): Humana Press.
- Huffman JW, Szklennik PV, Almond A, Bushell K, Selley DE, He H, Cassidy MP, Wiley JL et al. (2005). "1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles". *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15 (18): 4110-3.
- Manera C, Tuccinardi T, Martinelli A (2008). "Indoles and related compounds as cannabinoid ligands". *Mini reviews in medicinal chemistry* 8 (4): 370-87.
- Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Savchuk S., Simonov A., Rozhanets V. Detection and tentative identification of urinary phase I metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC-MS and LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. 2013. 934: 102-108.
- Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg, attraverso il Punto Focale tedesco.
- Uchiyama N. et al., (2010) Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products, *Forensic Toxicology Volume 29, Number 1, 25-37, DOI: 10.1007/s11419-010-0100-3*.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

JWH-018 adamantoil derivato

Nome

JWH-018 adamantoil derivato; (JWH-018 adamantoyl derivative)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{23}NO$

Numero CAS

1345973-49-0

Nome IUPAC

1-adamantyl(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone

Altri nomi

Adamantyl(1-pentylindol-3-yl)methanone; 1-adamantyl(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone; 3-(1-adamantoyl)-1-pentylindole; 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole; 1-Pentyl-3-(1-adamantoyl)indole; AB-001

Peso molecolare

349.509 g/mol

Aspetto

Identificato in miscele di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola JWH-018 adamantoil derivato:

JWH-018 adamantoil derivato è un analogo del JWH-018 dal quale differisce per la presenza di un gruppo adamantile al posto del naftile.

EMCDDA, EDND Database. JWH-018 adamantoyl derivative 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-018 adamantoil derivato risulta solubile a circa 1 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 214, 247 e 305 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9000799/promo/emolecules;>
[https://www.caymanchem.com/pdfs/9000799.pdf;](https://www.caymanchem.com/pdfs/9000799.pdf) <https://www.caymanchem.com/msdss/9000799m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola JWH-018 adamantoil derivato.

| Effetti

In un esperimento di autoassunzione della molecola JWH-018 adamantoil derivato da parte di due soggetti (uomo, 47 anni; donna, 45 anni), l'assunzione orale di una dose pari rispettivamente a 13 mg (0.22 mg/kg), e 26 mg (0.52 mg/Kg) della molecola, non ha prodotto effetti fisiologici osservabili.

Grigoryev A., Kavanagh P., Melnika A. *The detection of the urinary metabolites of 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography-mass spectrometry. Drug Testing and Analysis. 2011. DOI 10.1002/dta.350*

| Metabolismo

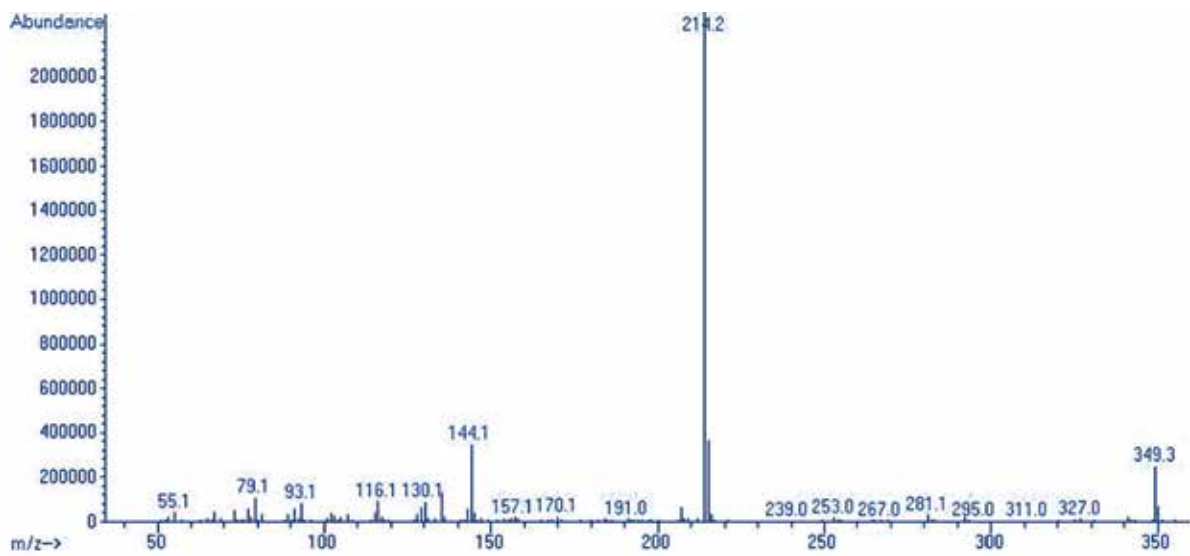
Lo studio riporta i risultati di uno screening tossicologico mediante analisi GC-MS di campioni di urine, dopo assunzione orale della molecola JWH-018 adamantoil derivato in due soggetti: un uomo, 47 anni, assunzione di 13 mg (0.22 mg/kg); una donna, 45 anni, assunzione di 26 mg (0.52 mg/Kg). Sono stati identificati sette metaboliti principali: tre adamantine N-dealchilate/mono-idrossilate; tre adamantine idrossilate, un adamantano mono-idrossilato (prodotto N-pentilico). Le più alte concentrazioni dei metaboliti sono state osservate 5-7 ore dopo la assunzione. La molecola parent non è stata rilevata nelle urine.

Grigoryev A., Kavanagh P., Melnika A. *The detection of the urinary metabolites of 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography-mass spectrometry. Drug Testing and Analysis. 2011. DOI 10.1002/dta.350*

| Caratterizzazione analitica

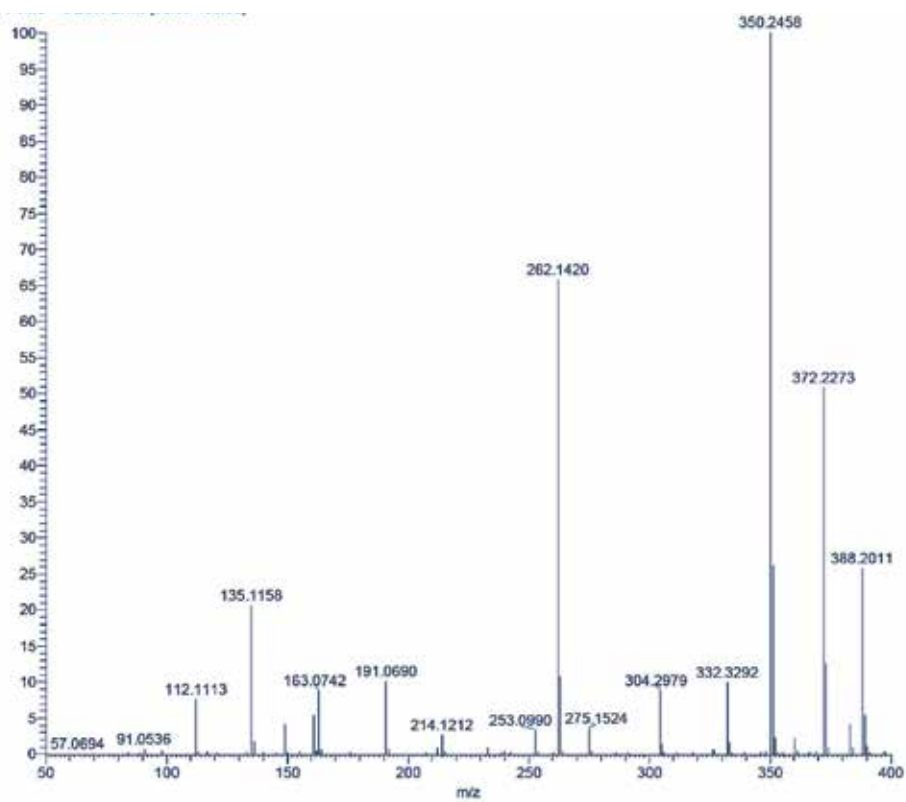
JWH-018 adamantoil derivato è stato segnalato dal Punto Focale Tedesco, identificato come presente in tre miscele di erbe denominate 'Nuclear Reactor', 'Toxic Waste' e 'Radio Active', raccolte dalla University Medical Center Freiburg, Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology Department. Di seguito si riportano i dati analitici che ne hanno permesso l'identificazione. La struttura è stata confermata con gas cromatografia accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione e con ¹H- e ¹³C-NMR (dati non disponibili).

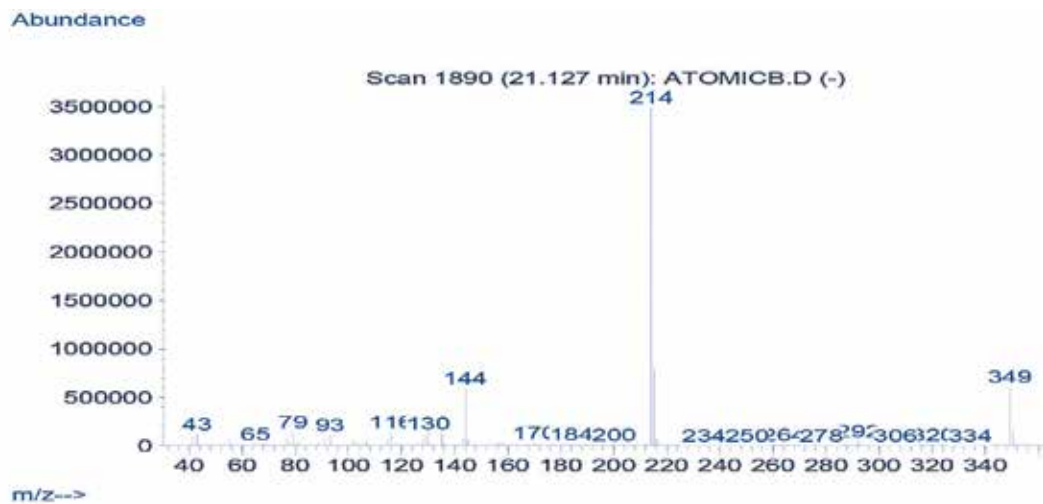
Spettro in GC-El-MS dell'1-Pentil-3-(1-adamantoil)indolo:



Fonte: Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg, attraverso il Punto Focale tedesco.

Di seguito vengono riportati gli spettri di massa della molecola JWH-018 adamantoil derivato:





FONTE: Trinity College, Dublino.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso i siti http://herbsmix.info/index.php?main_page=product_info&cPath=44&products_id=779 e <http://chinarclub.com/en/500-grams-pack/379-ab-001.html> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-018 adamantoil derivato non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Danimarca, Germania, Ungheria, Lussemburgo, Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo in Bulgaria.

EMCDDA, EDND Database. JWH-018 adamantoyl derivative 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine dei prodotti risultati contenere la molecola JWH-018 adamantoil derivato (Fonte: Punto Focale Ceco, 2013).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND Database. *JWH-018 adamantoyl derivative 2013*
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9000799/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/9000799.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/9000799m.pdf>
- Institut für Rechtsmedizin, University of Freiburg, attraverso il Punto Focale Tedesco.
- Trinity College, Dublino.
- Grigoryev A., Kavanagh P., Melnik A. *The detection of the urinary metabolites of 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography-mass spectrometry. Drug Testing and Analysis. 2011. DOI 10.1002/dta.350.*

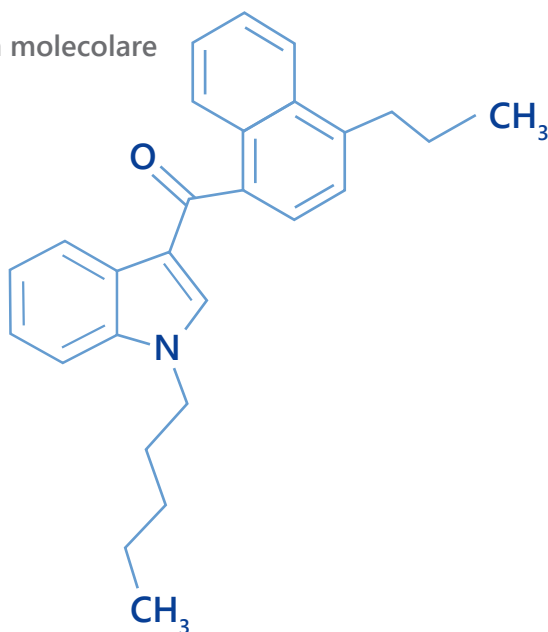


JWH-182

Nome

JWH-182

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{27}H_{29}NO$

Numero CAS

824960-02-3

Nome IUPAC

(1-pentylindol-3-yl)-(4-propylnaphthalen-1-yl)methanone

Altri nomi

1-pentyl-3-(4-propyl-1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

383.525 g/mol

Aspetto

Polvere marrone

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola JWH-182:

Il JWH-182 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoil indoli. E' un analogo del JWH-018 dal quale differisce per la presenza di un gruppo propile in posizione 4 dell'anello naftilico. Gli omologhi 4-metile e 4-etile sono il JWH-122 e il JWH-210, rispettivamente.

EMCDDA, EDND Database, JWH-182. 2013

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-182 risulta solubile a circa 0,5 mg/mL in etanolo, a circa 50 mg/mL in DMF e 20 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 222 e 315nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10643/promo/emolecules>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10643.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10643m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-182 è un potente cannabimimetico non selettivo, con affinità per i recettori CB1 e CB2 rispettivamente pari a K_i 0.65 ± 0.03 nM e 1.1 ± 0.1 nM.

John W. Huffman (2009). *Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions*. In P. H. Reggio (Ed), *The Cannabinoid Receptors* (pp. 49-94). New York (USA): Humana Press.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-182.

Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-182.

Caratterizzazione analitica

Non sono disponibili dati analitici per la molecola JWH-182.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito http://drugpowerstore.com/product_info.php/products_id/319 (ultimo accesso 6 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Portogallo, Regno Unito, Turchia.

EMCDDA, EDND Database, JWH-182. 2013.

Fonti e database consultati

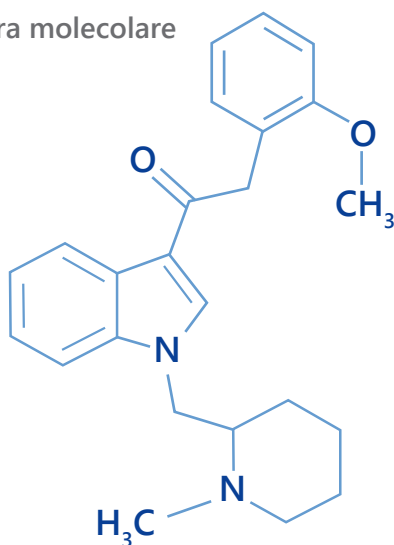
- EMCDDA, EDND database. JWH-182. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10643/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10643.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10643m.pdf>
- John W. Huffman (2009). Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions. In P. H. Reggio (Ed), *The Cannabinoid Receptors* (pp. 49-94). New York (USA): Humana Press.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)

JWH-250 1-(2-metilene-N-metil-piperidil) derivato (Derivato JWH-250)

Nome

JWH-250 1-(2-metilene-N-metil-piperidil) (JWH-250 1-(2-methylene-N-methyl-piperidyl) derivative)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{24}H_{28}N_2O_2$

Numero CAS

1345970-43-5

Nome IUPAC

2-(2-methoxyphenyl)-1-[1-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]-1H-indol-3-yl]ethanone

Altri nomi

1-(2-methylene-N-methylpiperidyl)-3-(2-methoxyphenylacetyl)indole; JWH-250 1-(2-methylene-N-methyl-piperidyl) derivative; Cannabipiperidiethanone; CPE

Peso molecolare

376.491 g/mol

Aspetto

Identificato in miscele di erbe

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola Derivato JWH-250:

Questo derivato del JWH-250 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei fenilacetil indoli. E' un analogo del JWH-250 dal quale differisce per la presenza, al posto della tipica catena alchilica a 5 atomi di carbonio, di una catena 2-metilene-N-metil-piperidil attaccata all'azoto indolico.

EMCDDA, EDND JWH-250 1-(2-methylene-N-methyl-piperidyl) derivative, 2013.

| Farmacologia e Tossicologia

In un esperimento di binding ($[3H]$ -CP-55,940) su recettori cannabinoidi umani, la molecola Derivato del JWH-250 ha mostrato affinità per i recettori CB1 e CB2 con valori di IC50 pari rispettivamente a 591 e 968 nM. Le affinità sono risultate più basse di 2,3 e 9,4 volte le affinità sui CB1 e CB2 misurate per il JWH-250.

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2011). "Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors". Chemical & Pharmaceutical Bulletin 59 (9): 1203-5.

| Effetti

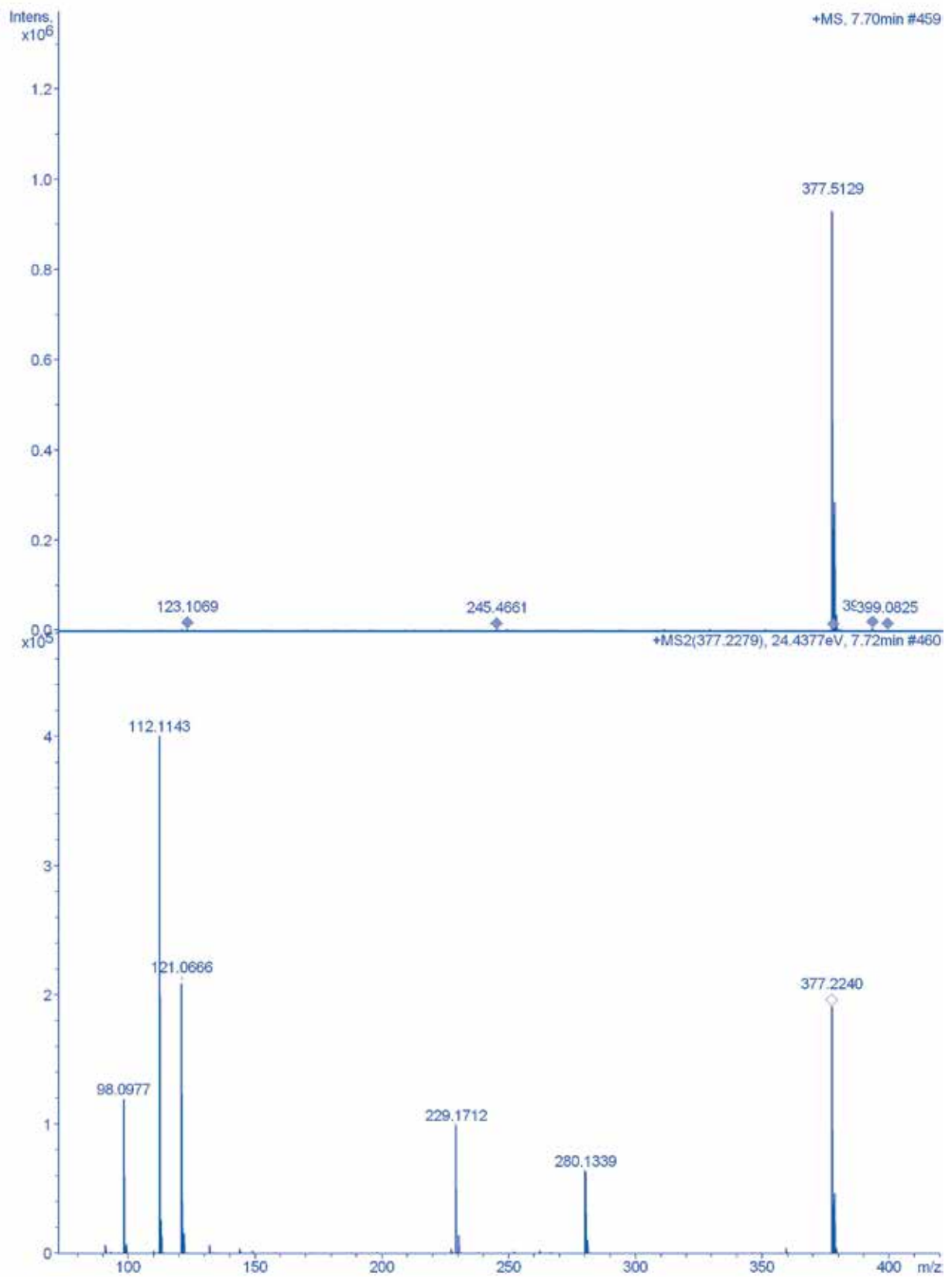
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola Derivato del JWH-250.

| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola Derivato del JWH-250.

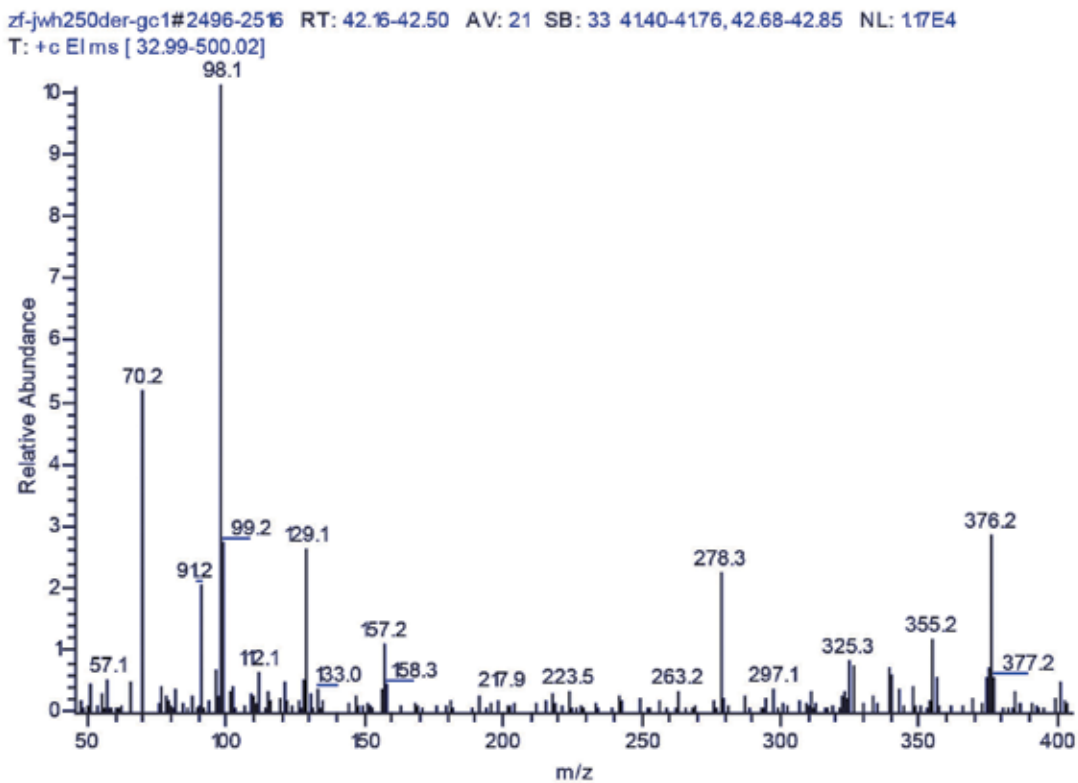
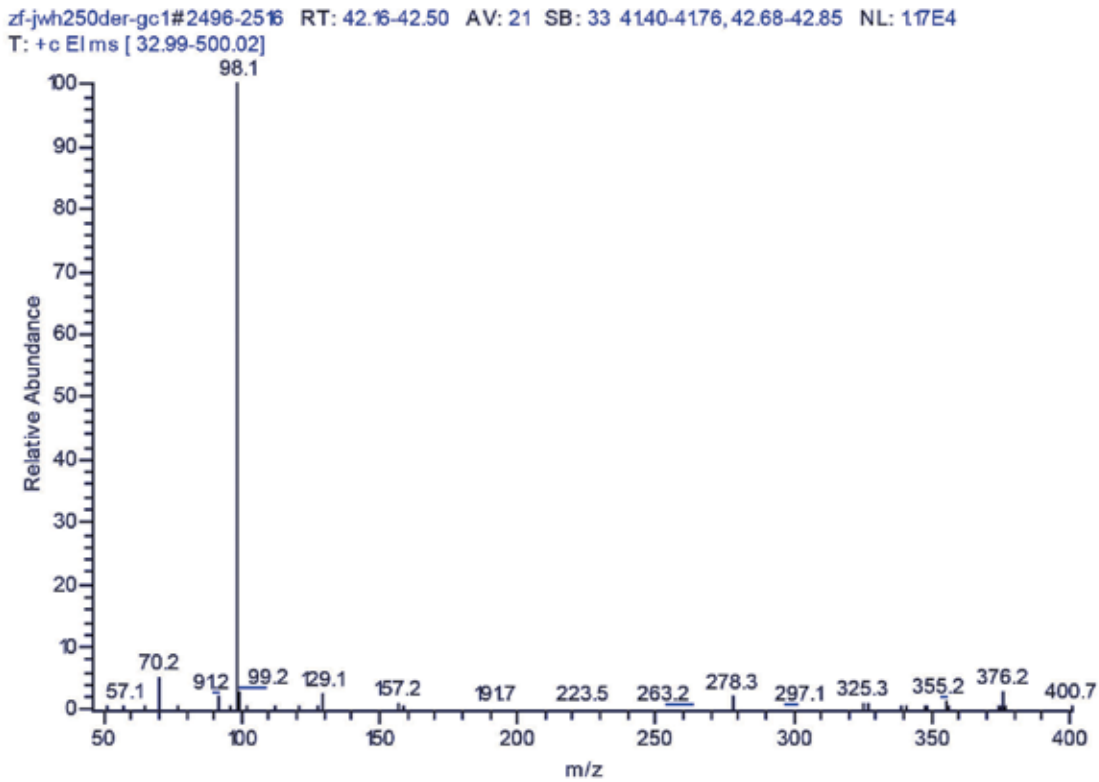
| Caratterizzazione analitica

Di seguito vengono riportati gli spettri in LC-MS/MS-TOF del derivato del JWH-250 forniti dal Punto Focale della Polonia. La formula molecolare è stata confermata da spettrometria di massa ad alta risoluzione. La struttura della molecola prodotto è stata confermata per spettrometria 1H - e ^{13}C -NMR (dati non disponibili).



Fonte: Punto Focale della Polonia.

Di seguito vengono riportati il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola Derivato JWH-250, ottenuti mediante analisi GC-MS:



Fonte: National Medicines Institute, attraverso il Punto Focale della Polonia.

Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso siti online (<http://www.78wy.com/products-search/cannabipiperidiethanone-pz55182bd-z59a5c20.html>; <http://www.chinaqualitycrafts.com/supplier/cannabipiperidiethanone-94855862-product.html>; ultimo accesso 28 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-fenilacetilindolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Germania, Ungheria, Lussemburgo, Portogallo, Lituania, Turchia.

EMCDDA, EDND JWH-250 1-(2-methylene-N-methyl-piperidyl) derivative, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto "Mean Green" risultato contenere la molecola JWH-250 (Fonte: Punto Focale Tedesco, 2013).

Fonti e database consultati:

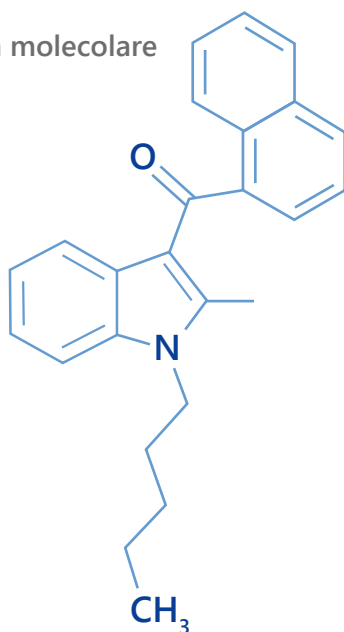
- EMCDDA, EDND JWH-250 1-(2-methylene-N-methyl-piperidyl) derivative, 2013
- Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2011). "Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors". *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 59 (9): 1203–5.
- Punto Focale della Polonia.
- National Medicines Institute, attraverso il Punto Focale della Polonia.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)

JWH-007

Nome

JWH-007

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{25}H_{25}NO$

Numero CAS

155471-10-6

Nome IUPAC

(2-methyl-1-pentyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone

Altri nomi

(2-methyl-1-pentylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylmethanone; (2-methyl-1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenylmethanone; 1-pentyl-2-methyl-3-(1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

355.472 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sul JWH-007:

Il JWH-007 è un cannabinoide sintetico analogo al JWH-018 dal quale si differenzia per la presenza di un gruppo metile in posizione 2 sull'anello indolico.

EMCDDA, EDND database, JWH-007. 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, JWH-007 risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10266/promo/emolecules>
<https://www.caymanchem.com/pdfs/10266.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/10266m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Il JWH-007 è un agonista del recettore CB1. Le affinità risultano pari a K_i 9.5 ± 4.5 nM per il recettore CB1 e K_i 2.9 ± 2.6 nM per il recettore CB2. Il prodotto è stato testato in vivo su modelli animali per studiare alcune proprietà caratteristiche dei cannabimimetici quali la soppressione dell'attività spontanea (SA) per la quale viene riportata una ED50 pari a 0.70; la percentuale di massimo effetto antinocicettivo possibile nel test denominato "tail-flick" che si è manifestato ad una concentrazione pari a 0.25 µg/kg; l'abbassamento della temperatura rettale (TR) espressa come differenza di temperatura prima e dopo la somministrazione del cannabinoide e risultata pari a 4.3.

Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenenes. Curr Med Chem. 2005;12(12):1395-411.

La molecola JWH-007 risulta essere più selettiva nei confronti del recettore CB2 (K_i = 2.94 nM) rispetto al recettore CB1 (K_i = 9.5 nM).

a) Aung, M. M., et al. (2000), 'Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding', Drug and Alcohol Dependence 60, pp. 133-140;

b) Wiley, J. L. et al. (1998), 'Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids', Pharmacol. Exp. Ther. 285, 995.

| Effetti

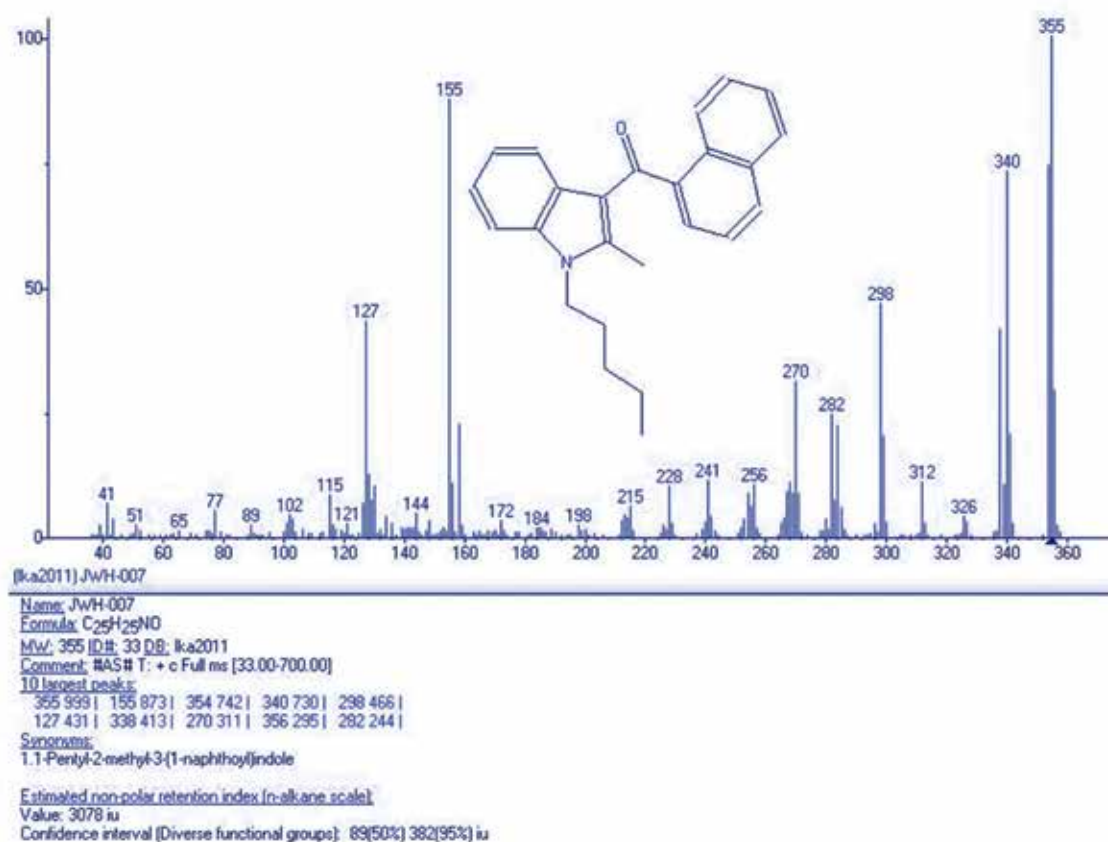
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola JWH-007.

| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola JWH-007.

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa del JWH-007:



Fonte: Punto Focale Tedesco.

Informazioni da Internet

Sul sito Drugs-Forum un utente riporta che dopo assunzione di 20 mg della molecola JWH-007 attraverso vaporizzazione si manifestano effetti prevalentemente euforici della durata da 45 minuti a un'ora. Vengono inoltre riportati effetti collaterali quali occhi rossi, perdita di equilibrio e di coordinamento a dosi oltre i 5 mg (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=105345>, ultimo accesso 21 agosto 2013). La molecola risulta acquistabile presso il sito <http://www.weiku.com/Pharmaceutical/buy-JWH-007.html> (ultimo accesso 21 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola JWH-007 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Danimarca, Finlandia, Germania, Ungheria, Irlanda, Lituania, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Svezia, Turchia e Regno Unito.

EMCDDA, EDND database, JWH-007. 2013

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine del prodotto denominato "Oceanic Herbs" nel quale è stata riscontrata la molecola JWH-007 (Fonte: Punto Focale Tedesco, 2013).

Fonti e database consultati

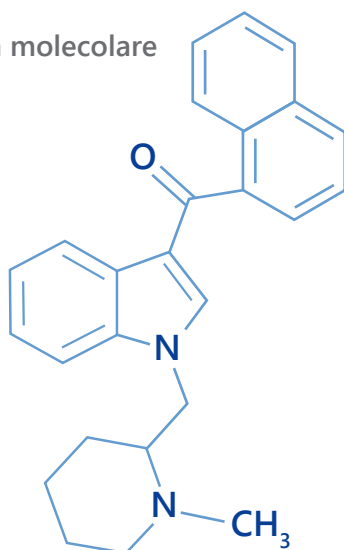
- EMCDDA, EDND database, JWH-007. 2013.
- Pub Med database.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10266/promo/emolecules>
- <https://www.caymanchem.com/pdfs/10266.pdf>
- <https://www.caymanchem.com/msdss/10266m.pdf>
- Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem.* 2005;12(12):1395-411.
- Aung, M. M., et al. (2000), 'Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding', *Drug and Alcohol Dependence* 60, pp. 133-140.
- Wiley, J. L. et al. (1998), 'Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids', *Pharmacol. Exp. Ther.* 285, 995.
- Punto Focale Tedesco.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

AM-1220

Nome

AM-1220

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{26}H_{26}N_2O$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

1-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]-1H-indol-3-yl}(naphthyl)-methanone

Altri nomi

AM-1220, [(N-methylpiperidin-2-yl)methyl]-3-(1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

382.497 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili su AM-1220:

L'AM-1220 è un cannabinoide sintetico appartenente alla famiglia dei naftoilindoli.

EMCDDA, EDND database, AM-1220. 2013.

| Farmacologia e Tossicologia

AM-1220 risulta essere un potente cannabimimetico con affinità pari a $K_i = 3.88$ nM sul recettore CB1 e 73.4 nM sul CB2.

Makriyannis et al. United States Patent No.: US 2008/0090871 A1).

Su un test di binding uno dei due enantiomeri risulta essere molto più attivo dell'altro sul recettore CB1, con attività pari a $K_i = 0.27$ nM per un enantiomero e $K_i = 217$ nM per l'altro.

D'ambra T. et al. C-Attached aminoalkylindoles: potent cannabinoid mimetics. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Volume 6, Issue 1, 9 January 1996, Pages 17-22.

In un altro articolo per l'AM-1220 viene riportata attività su un test di binding per il recettore CB1 pari a $K_i = 0.9 \pm 0,1$ nM.

Willis P.G. et al., Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Novel Series of Aminoalkylindoles with Potential for Imaging the Neuronal Cannabinoid Receptor by Positron Emission Tomography, J. Med. Chem. 2005, 48, 5813-5822.

Sul sito dell'Osservatorio Europeo viene riportato che gli utenti riferiscono dosi di assunzione comprese tra 0,5 mg - 5mg se vaporizzato e inalato. Inoltre, viene riportato che con questo cannabinoide sono più propensi ad una assunzione più volte al giorno a causa della breve durata degli effetti (picco dopo 30min).

EMCDDA, EDND database, AM-1220. 2013.

| Effetti

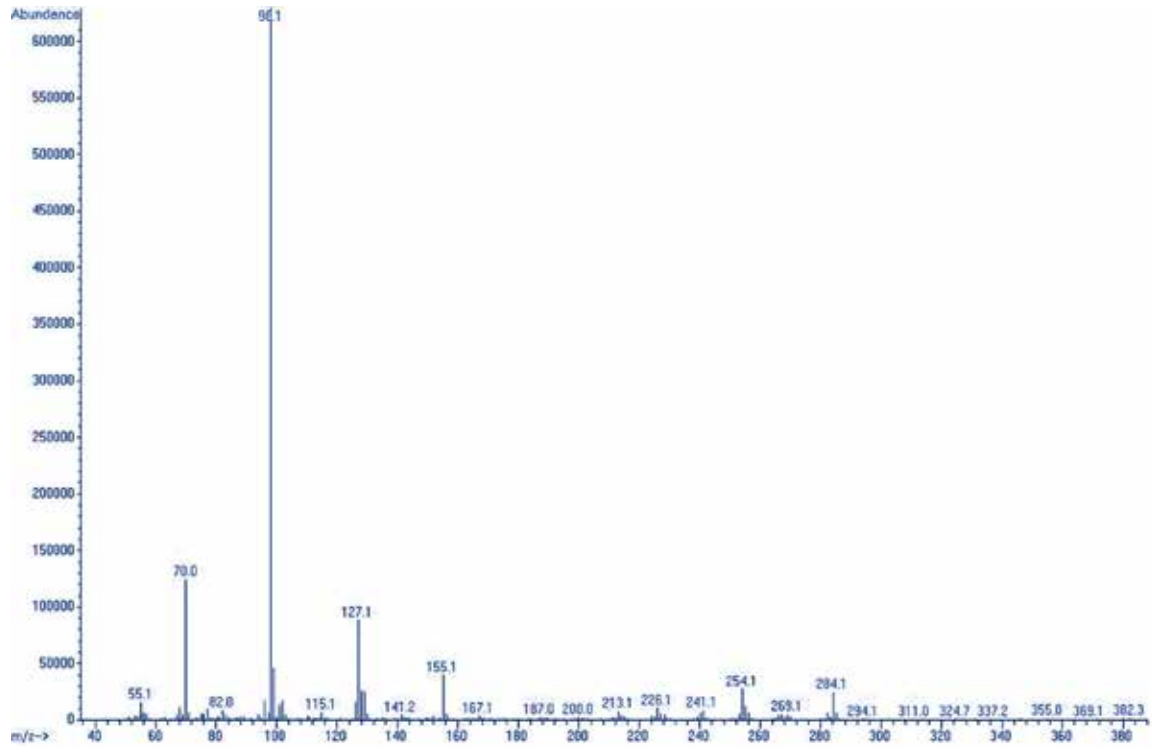
Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola AM-1220.

| Metabolismo

Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola AM-1220.

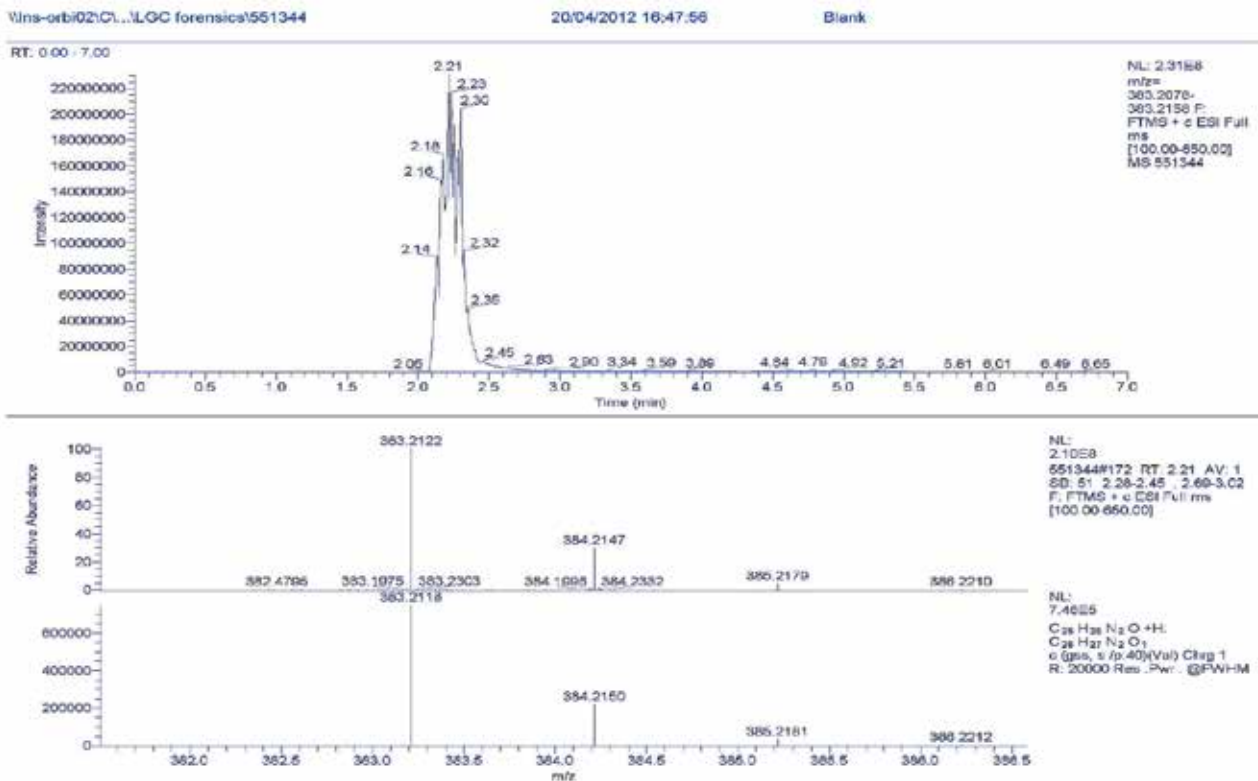
| Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto da analisi GC-EI-MS del prodotto AM-1220 identificato in una miscela di erbe denominata "Soulman". La conferma della struttura è stata effettuata per analisi 1H - and ^{13}C -NMR (dati non disponibili). Il prodotto è risultato contenere in proporzione maggiore anche l'analogo azepano, che in condizioni standard di programma di temperatura in GC-MS compariva insieme all'AM-1220 come unico prodotto nel cromatogramma (TIC) con analisi in full-scan. I due prodotti sono stati invece facilmente separati per cromatografia su strato sottile, eluendo con una miscela di cicloesano e dietilamina 9:1.

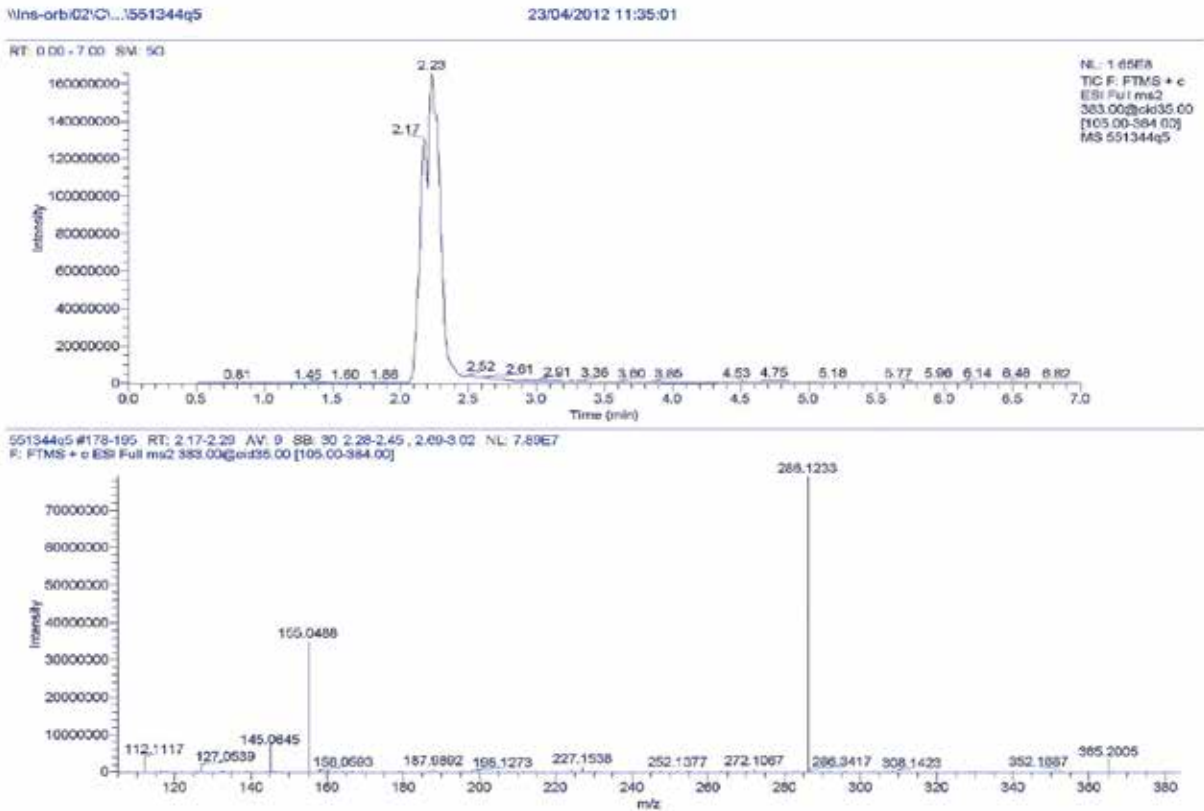


Fonte: Punto Focale Tedesco.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola AM-1220:

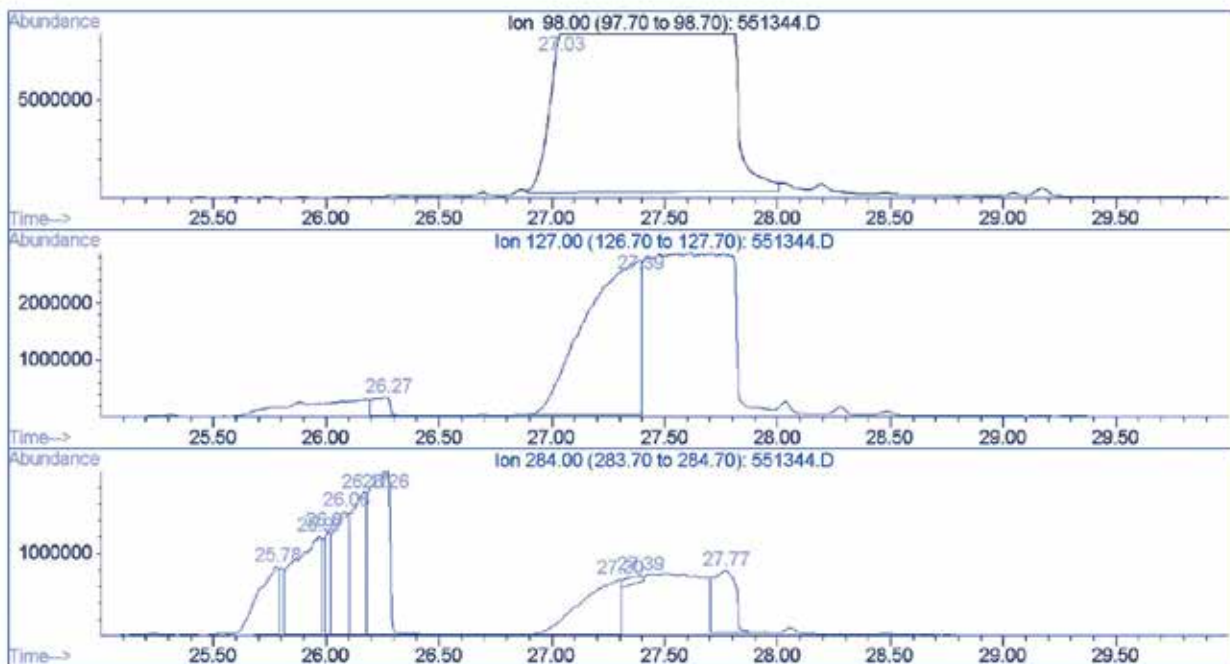


Fonte: Simon Hudson, HFL Sport Science/LGC Health Sciences, Regno Unito.

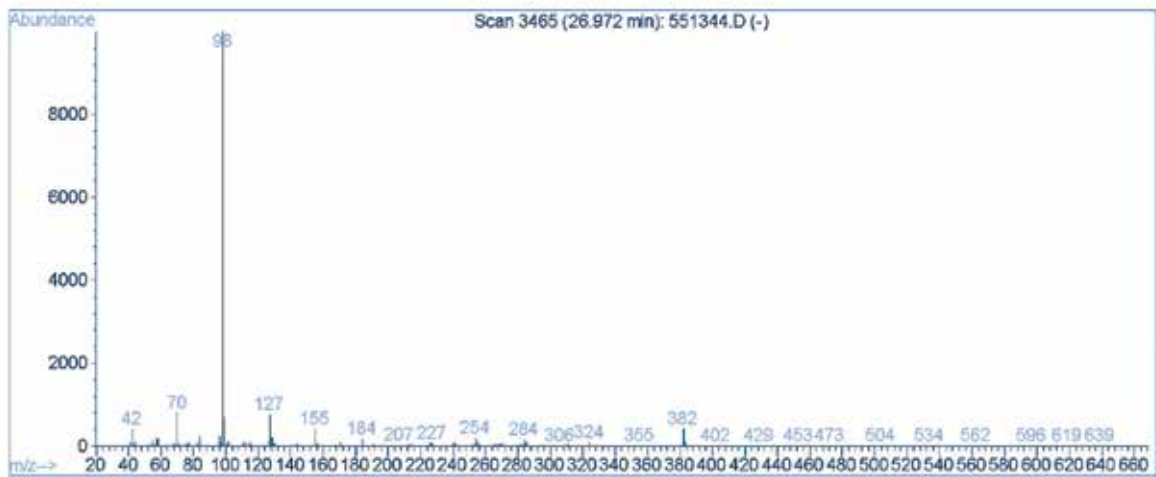
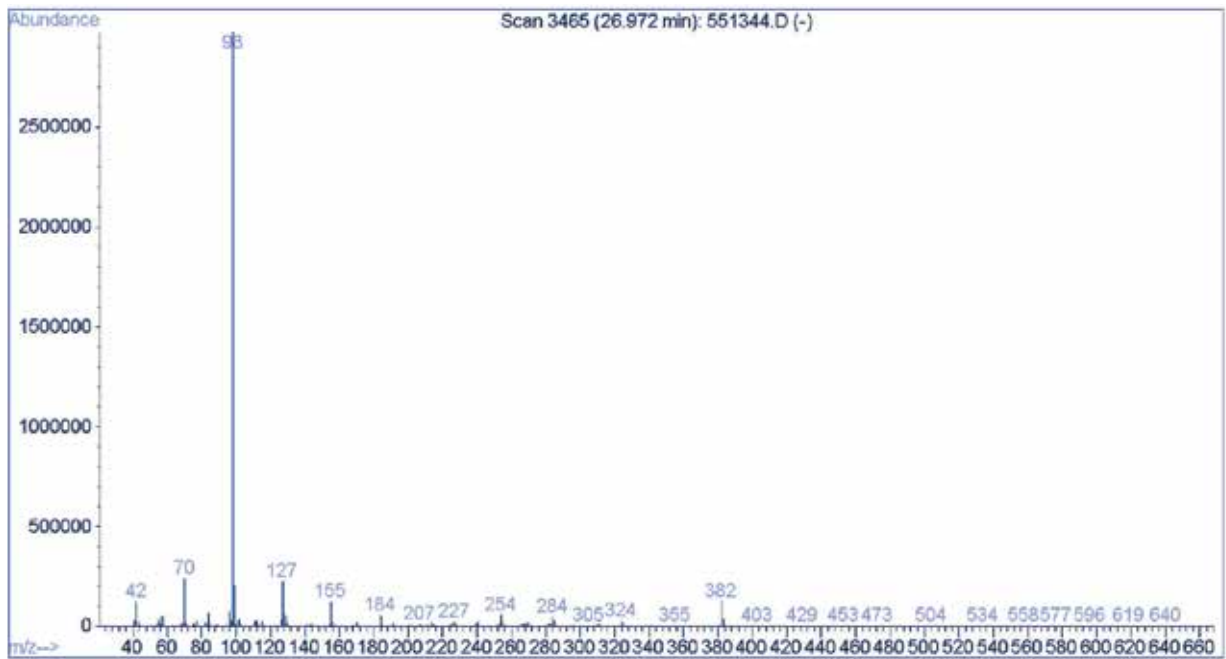


Fonte: Simon Hudson, HFL Sport Science/LGC Health Sciences, Regno Unito.

Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola AM-1220, ottenuti mediante GC-EI-MS:



Fonte: Simon Hudson, HFL Sport Science/LGC Health Sciences, Regno Unito.



Fonte: Simon Hudson, HFL Sport Science/LGC Health Sciences, Regno Unito.

Di seguito si riportano i dati relativi allo spettro NMR della molecola AM-1220:

Atom no.	δ ¹ H NMR (ppm)	HMBC	δ ¹³ C NMR (ppm)
1	–		–
2	7.40 (s, 1H)	8, 3, 3a, 7a, 1 ^o	138.6
3	–		117.8
3a	–		126.8
4	8.45–8.55 (m, 1H)	6, 7a	122.9
5	7.35–7.40 (m, 1H)		122.9
6	7.35–7.40 (m, 1H)		123.7
7	7.41–7.45 (m, 1H)		110.0
7a	–		137.4
8	–		192.0
1 ^o	–		138.9
2 ^o	7.69 (dd, 7.07 Hz, 1.10 Hz, 1H)	4 ^o , 8	125.9
3 ^o	7.55 (dt, 7.10 Hz, 1.04 Hz, 1H)	1 ^o , 4 ^o a	124.5
4 ^o	8.00 (d, 8.48 Hz, 1H)	2 ^o , 8 ^o a	130.1
4 ^o a	–		133.8
5 ^o	7.93 (d, 8.27 Hz, 1H)	7 ^o , 8 ^o a	128.1
6 ^o	7.50–7.60 (m, 1H)		126.3
7 ^o	7.46–7.52 (m, 1H)		126.7
8 ^o	8.23 (d, 8.33 Hz, 1H)	1 ^o , 4 ^o a	126.0
8 ^o a	–		130.8
1 ^o	4.55 (dd, 14.15 Hz, 4.16 Hz, 1H); 3.87 (dd, 14.15 Hz, 3.87 Hz, 1H)		49.7
2 ^o	2.35–2.45 (m, 1H)		62.6
3 ^o	1.0–1.2 (m, 1H); 1.25–1.3 (m, 1H)		29.8
4 ^o	1.0–1.2 (m, 1H); 1.55–1.70 (m, 1H)		23.3
5 ^o	1.40–1.50 (m, 1H); 1.55–1.65 (m, 1H)		25.4
6 ^o	2.80–2.90 (m, 1H); 2.13 (dt, 11.9 Hz, 3.2 Hz, 1H)		57.0
7 ^o	2.42 (s, 3H)		43.5

Kneisel S. et al., Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (N-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indole in a research chemical and several herbal mixtures, (2012), Forensic Toxicology DOI 10.1007/s11419-012-0137-6.

L'identificazione della molecola viene descritta anche con l'uso di metodo immunoenzimatico ELISA su campioni di fluido orale.

Rodrigues WC, Catbagan P, Rana S, Wang G, Moore C. Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid Using ELISA and LC-MS-MS. J Anal Toxicol. 2013 Aug 14. [Epub ahead of print]

Informazioni da Internet

In un forum di consumatori di sostanze stupefacenti viene riportato che AM-1220 provoca effetti euforici simili a JWH-018 e JWH-019 ma alcuni utenti riferiscono di fare attenzione ad eccessivi dosaggi perché l'AM-1220 può risultare molto tossica. La via di assunzione preferita sembrerebbe essere quella inalatoria. Con l'inalazione gli effetti insorgono prima, ma durano meno. Secondo le informazioni riportate dagli utenti, le dosi per assunzione inalatoria potrebbero essere di 3-5 mg (minime) e 15 mg (dose indicata come normale). L'AM-1220 provocherebbe tachicardia elevata, pressione sanguigna elevata, vasocostrizione (<http://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=155100>, ultimo accesso, 14 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola AM1220 risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo strutturale derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Ungheria, Lussemburgo, Portogallo, Giappone e Bielorussia, Turchia, Lituania.

EMCDDA, EDND database, AM-1220. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Bustina di "Soulman" analizzata dal laboratorio di tossicologia forense di Friburgo e risultata contenere (N-metilazepan-3-il)-3-(1-naftoil) indolo e AM-1220 (Fonte: Punto Focale Tedesco) (Comunicazione OEDT 8, Prot. EWS 163/11 del 20/06/2011).

Fonti e database consultati

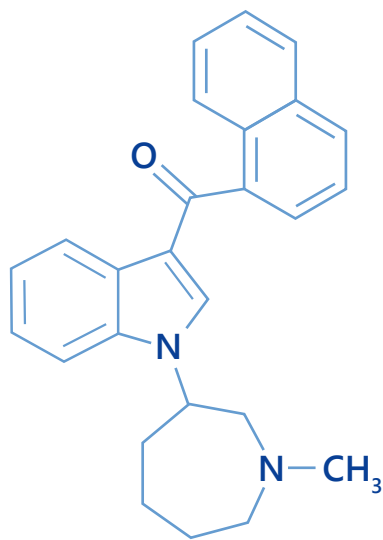
- EMCDDA, EDND database, AM-1220. 2013.
- Pub Med database.
- Makriyannis et al. United States Patent No.: US 2008/0090871 A1).
- D'ambra T. et al. C-Attached aminoalkylindoles: potent cannabinoid mimetics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Volume 6, Issue 1, 9 January 1996, Pages 17-22.
- Willis P.G. et al., Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Novel Series of Aminoalkylindoles with Potential for Imaging the Neuronal Cannabinoid Receptor by Positron Emission Tomography, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5813-5822.
- Punto Focale Tedesco.
- Simon Hudson, HFL Sport Science/LGC Health Sciences, Regno Unito.
- Kneisel S. et al., Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (N-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl) indole in a research chemical and several herbal mixtures, (2012), *Forensic Toxicology* DOI 10.1007/s11419-012-0137-6.
- Rodrigues WC, Catbagan P, Rana S, Wang G, Moore C. Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid Using ELISA and LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* 2013 Aug 14. [Epub ahead of print].
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

AM-1220 isomero azepano

Nome

AM-1220 isomero azepano; (AM-1220 azepane isomer)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{26}H_{26}N_2O$

Numero CAS

Non disponibile

Nome IUPAC

[1-(1-Methylazepan-3-yl)-1H-indol-3-yl](naphthyl)methanone

Altri nomi

AM-1220 azepane isomer; (N-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indole

Peso molecolare

382.497 g/mol

Aspetto

Non disponibile

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sull'AM-1220 isomero azepano:

L'AM-1220 isomero azepano è un cannabinoide sintetico che appartiene alla famiglia dei naftoilindoli e rappresenta l'isomero del cannabinoide sintetico AM-1220, dove la metil-piperidina è sostituita dal gruppo azepanico.

EMCDDA, EDND database, AM-1220 azepane isomer. 2013.

Da quanto comunicato all'OEDT dal referente del Punto Focale Ungherese, l'AM-1220 isomero azepano sarebbe in realtà un intermedio prodotto nel corso della sintesi finalizzata ad ottenere il cannabinoide sintetico AM-1220. Si presume quindi che l'azepano sia un contaminante che non è stato rimosso dal prodotto finale.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, AM-1220 isomero azepano risulta solubile a circa 0,15 mg/mL in etanolo, a circa 20 mg/mL in DMF e 5 mg/mL in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 218, 247 e 316 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11583>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/11583.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11583m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

Non sono disponibili informazioni sulla farmacologia e tossicologia della molecola AM-1220 isomero azepano.

Effetti

Non sono disponibili informazioni sugli effetti della molecola AM-1220 isomero azepano.

Metabolismo

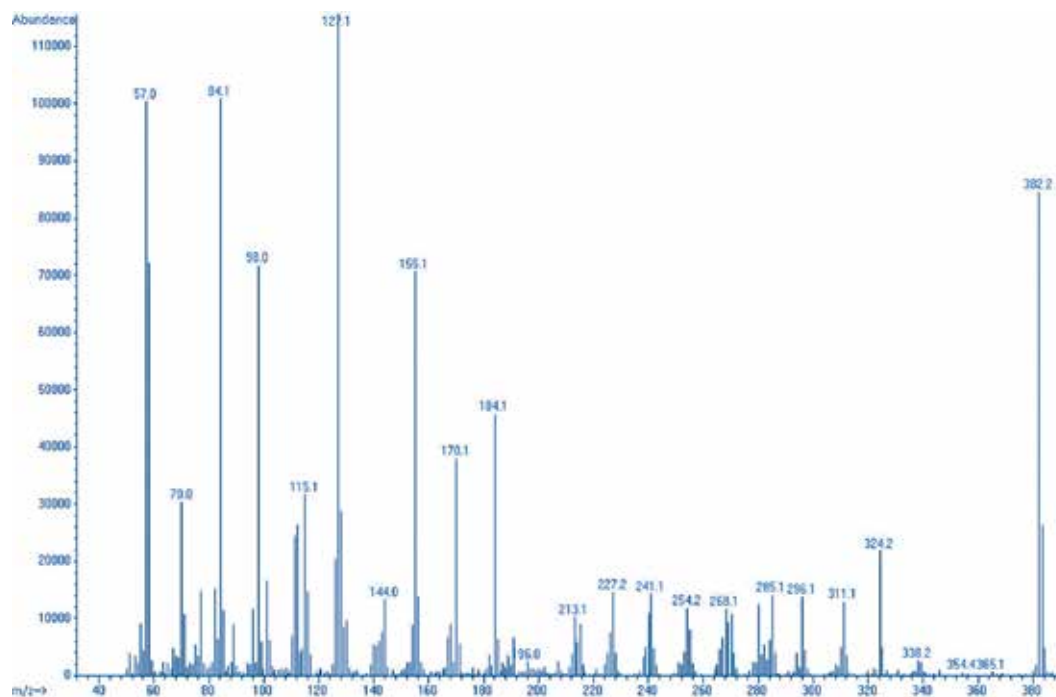
Non sono disponibili informazioni sul metabolismo della molecola AM-1220 isomero azepano.

Caratterizzazione analitica

L'AM-1220 isomero azepano è stato identificato in miscela con l'AM-1220. Si potrebbe ipotizzare che l'isomero azepano sia un sottoprodotto della sintesi dell'AM-1220 cannabinoide sintetico noto alla letteratura, nel quale la N-alchilazione dell'indolo con 2-(alo metil)-1-metilpiperidina può avvenire attraverso la formazione di un intermedio cationico ciclico che può produrre sia il prodotto desiderato (AM-1220) che l'isomero strutturale azepanico.

R. J. De Vita et al. Identification and initial structure-activity relationships of a novel non-peptide quinolone GnRH receptor antagonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2615-2620: letteratura segnalata da Istvan Ujvary, attraverso l'EMCDDA.

Di seguito si riporta lo spettro di massa ottenuto da analisi GC-EI-MS del prodotto AM-1220 isomero azepano identificato in una miscela di erbe denominata "Soulman". La conferma della struttura è stata effettuata per analisi ¹H- and ¹³C-NMR (dati non disponibili). Il prodotto è risultato contenere anche l'AM-1220, che in condizioni di programma di temperatura standard in GC-MS compariva insieme all'isomero azepano, come unico prodotto nel cromatogramma (TIC) con analisi in full-scan. I due prodotti sono stati invece facilmente separati per cromatografia su strato sottile, eluendo con una miscela di cicloesano e dietilamina 9:1.



Fonte: Punto Focale Tedesco.

Di seguito vengono riportati i dati ottenuti dalle analisi NMR della molecola AM1220 isomero azepano:

Atom no.	$\delta^1\text{H}$ NMR (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ NMR [ppm]
1	–	–
2	7.68 (s, 1H)	135.7
3	–	117.8
3a	–	126.7
4	8.44–8.54 (m, 1H)	122.8
5	7.32–7.40 (m, 1H)	122.8
6	7.32–7.40 (m, 1H)	123.5
7	7.47–7.51 (m, 1H)	110.0
7a	–	136.7
8	–	192.0
1'	–	139.1
2'	7.68 (dd, 7.0 Hz, 1.3 Hz, 1H)	125.9
3'	7.51–7.56 (m, 1H)	124.5
4'	8.00 (d, 8.34 Hz, 1H)	129.9
4'a	–	133.7
5'	7.94 (d, 8.37 Hz, 1H)	128.1
6'	7.49–7.57 (m, 1H)	126.2
7'	7.45–7.52 (m, 1H)	126.7
8'	8.24 (d, 8.32 Hz, 1H)	126.0
8'a	–	130.8
1''	4.52–4.62 (m, 1H)	56.6
2''	2.13–2.26 (m, 1H); 1.89–2.00 (m, 1H)	34.0
3''	1.60–1.70 (m, 1H); 1.74–1.83 (m, 1H)	23.0
4''	1.63–1.71 (m, 1H); 1.78–1.87 (m, 1H)	28.8
5''	2.56–2.66 (m, 2H)	59.3
6''	2.93 (dd, 13.68 Hz, 4.08 Hz, 1H); 2.82 (dd, 13.68 Hz, 6.84 Hz, 1H)	62.7
7''	2.31 (s, 3H)	48.0

Kneisel S. et al., Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (N-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indole in a research chemical and several herbal mixtures, (2012), *Forensic Toxicology* DOI 10.1007/s11419-012-0137-6.

Informazioni da Internet

Non sono disponibili informazioni online sulla molecola AM1220 isomero azepano.

Stato legale

In Italia la molecola AM1220 isomero azepano risulta inclusa nella Tabella I del D.P.R. 309/90 e s.m.i. in quanto analogo di struttura derivante dal 3-(1-naftoil)indolo.

Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Lussemburgo e Portogallo. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database, AM-1220. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Bustina di "Soulman" analizzata dal laboratorio di tossicologia forense di Friburgo e risultata contenere (N-metilazepan-3-il)-3-(1-naftoil) indolo e AM-1220 (Fonte: Punto Focale Tedesco) (Comunicazione OEDT 8, Prot. EWS 163/11 del 20/06/2011).

Fonti e database consultati

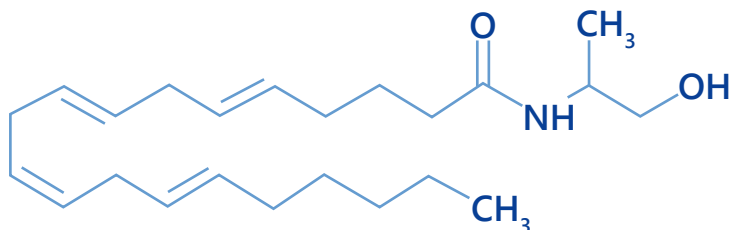
- EMCDDA, EDND database, AM-1220 azepane isomer. 2013.
- Pub Med database.
- Makriyannis, A. and Deng, H. Cannabimimetic indole derivatives. WO 01/28557 A1 (2001), 1-25, PCT/US00/28832
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11583>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/11583.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/11583m.pdf>
- R. J. De Vita et al. Identification and initial structure-activity relationships of a novel non-peptide quinolone GnRH receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 2615-2620: letteratura segnalata da Istvan Ujvary, attraverso l'EMCDDA.
- Punto Focale Tedesco.
- Kneisel S. et al., Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (N-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl) indole in a research chemical and several herbal mixtures, (2012), *Forensic Toxicology* DOI 10.1007/s11419-012-0137-6.
- Decreto 11 maggio 2011 (11A06400) (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011).

Metanandamide

Nome

Metanandamide (Methanandamide)

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{23}H_{39}NO_2$

Numero CAS

157182-49-5 (enantiomero R)

Nome IUPAC

N-(1-hydroxypropan-2-yl)icosa-5,8,11,14-tetraenamide

Altri nomi

L'enantiomero R della metanandamide è denominato anche N-(2-hydroxy-1R-methylethyl)-Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenamide; (5Z,8Z,11Z)-N-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)eicosa-5,8,11,14-tetraenamide; (R)-(+)-Arachidonyl-1'-Hydroxy-2'-Propylamide; AM-356; mAEA; R-1 methanandamide

Peso molecolare

361.561 g/mol

Aspetto

Olio color giallo oro

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla metanandamide:

La metanandamide è un analogo metilato dell'anandamide, il ligando endogeno dei recettori cannabinoidi. E' un agonista dei recettori cannabinoidi ed è disponibile commercialmente presso ditte specializzate in prodotti per la ricerca.

EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2013.

Nel certificato di analisi di un rivenditore di prodotti chimici per la ricerca, la metanandamide ((R)-(+)-Methanandamide) viene descritta come olio di colore oro, solubile in etanolo e sensibile alla luce. Viene riportato che in TLC possiede un $R_f = 0.33$ (eluente cloroformio:metanolo, 95:5); rotazione ottica $[\alpha]_D = 10$ (cloroformio).

http://www.tocris.com/literature/1121_7_coa.pdf?1333009264

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, R-1 Metanandamide risulta solubile a circa 10 mg/mL in etanolo, DMF e in DMSO. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/90070>;

<https://www.caymanchem.com/pdfs/90070.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/90070m.pdf>

| Farmacologia e Tossicologia

Per l'enantiomero R(+) della metanandamide (((5Z,8Z,11Z)-N-((R)-1-hydroxypropan-2-yl)icosa-5,8,11,14-tetraenamamide) vengono riportati i seguenti valori di affinità: K_i (CB1)=28 nM; K_i (CB2)=867 nM.

Järbe T.U.C., et al., Discriminative stimulus functions of methanandamide and Δ^9 -THC in rats: tests with aminoalkylindoles (WIN55,212-2 and AM678) and ethanol, Psychopharmacology (2010) 208:87-98.

Uno studio su primati (squirrel monkey) ha evidenziato le proprietà di rinforzo della metanandamide e della anandamide nei comportamenti di assunzione di droga per auto somministrazione endovenosa.

Justinova, Z., et al., The endogenous cannabinoid anandamide and its synthetic analog R(+)-methanandamide are intravenously self-administered by squirrel monkeys, J Neurosci. 2005 June 8; 25(23): 5645-5650. doi:10.1523/JNEUROSCI.0951-05.2005.

In uno studio dell'attività di analoghi sintetici dell'anandamide, il derivato (R)-(+)-arachidonyl-1'-hydroxy-2'-propylamide [(R)-methanandamide] ha mostrato una elevata affinità sul recettore cannabinoidi, pari ad una $K_i = 20 \pm 1.6$ nM, 4 volte inferiore rispetto a quella dell'anandamide ($K_i = 78 \pm 2$ nM).

1) *Abadji, V., Lin, S., Taha, G., et al. (R)-Methanandamide: A chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. J Med Chem 37 1889-1893 (1994).*

2) *Khanolkar, A.D., Abadji, V., Lin, S., et al. Head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. J Med Chem 39 4515-4519 (1996).*

In uno studio dell'attività di quattro agonisti cannabinoidi, inclusa la (R)-metanandamide (AM 356), in un esperimento centrato sull'inibire la pressione su una leva da parte del ratto (lever pressing), è stato evidenziato che, per tutte e quattro le molecole, la stimolazione dei recettori CB1 conduce ad effetti motori con soppressione del "lever pressing". Nel presente studio, l'ordine di potenza era in linea con l'ordine di affinità delle quattro molecole per il recettore CB1: CP-55,940 >> WIN-55,212-2 > delta8-THC > AM 356.

Carriero D, Aberman J, Lin SY, Hill A, Makriyannis A, Salamone JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. Psychopharmacology (Berl). 1998 May;137(2):147-56.

| Effetti

Attraverso un test in vivo su ratto è stato osservato che la metanandamide altera la memoria a breve termine con soppressione dell'attività ippocampale durante la fase di decodifica, con ritardo in funzione della dose.

Anushka V. et al. (2011), 'Pharmacological elevation of anandamide impairs short-term memory by altering the neurophysiology in the

hippocampus', *Neuropharmacology*, available online 13 July 2011, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.003, attraverso EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2011.

L'uso di metanandamide in concomitanza con cocaina esaspera l'ipertermia indotta dalla cocaina. L'attività sui recettori cannabinoidi non ha invece prodotto effetti sull'iperattività indotta dalla cocaina.

Rasmussen B.A. et al. (2009) 'Methanandamide attenuates cocaine-induced hyperthermia in rats by a cannabinoid CB1-dopamine D2 receptor mechanism', *Brain Research* 1260, 7-14 attraverso EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2011.

E' stata rilevata una perdita di sensibilità del recettore CB1 nel miometrio esposto per tempi prolungati alla metanandamide.

Brighton P.J. et al. (2011) 'Characterising the endocannabinoid system, CB1 receptor signalling and desensitization in human myometrium', *Br J Pharmacol*. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01425.x.

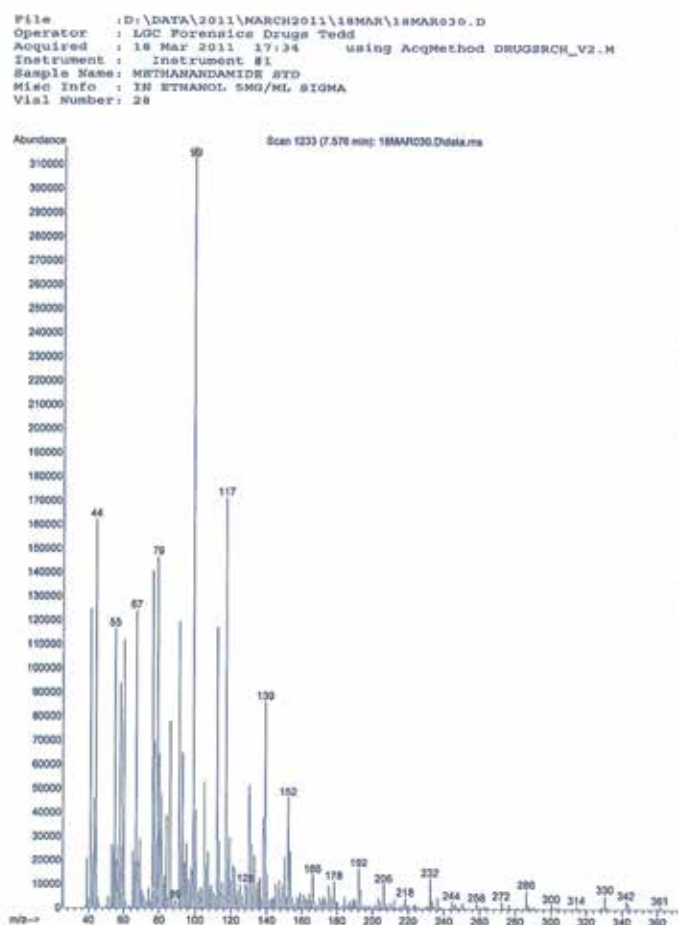
Metabolismo

La (R)-metanandamide risulta metabolicamente più stabile rispetto all'anandamide, dimostrandosi stabile all'idrolisi da aminopeptidasi.

Abadji, V., Lin, S., Taha, G., et al. (R)-Methanandamide: A chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. *J Med Chem* 37 1889-1893 (1994).

Caratterizzazione analitica

Di seguito si riporta lo spettro MS della metanandamide:



Informazioni da Internet

La molecola risulta acquistabile presso il sito http://www.thomasci.com/007635f0-aa41-4b24-b46a-05723d685997/_/METHANANDAMIDE-25MG/ (ultimo accesso 6 agosto 2013).

Stato legale

In Italia la molecola metanandamide non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo in Austria, Lussemburgo e Turchia. Non risulta essere posta sotto controllo in Lituania.

EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Liquido in cui è stata riscontrata la molecola methanandamide (Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche di Parma).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2013.
- Pub Med database.
- http://www.tocris.com/literature/1121_7_coa.pdf?1333009264
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/90070;>
[https://www.caymanchem.com/pdfs/90070.pdf;](https://www.caymanchem.com/pdfs/90070.pdf) <https://www.caymanchem.com/msdss/90070m.pdf>
- Järbe T.U.C., et al., Discriminative stimulus functions of methanandamide and Δ^9 -THC in rats: tests with aminoalkylindoles (WIN55,212-2 and AM678) and ethanol, *Psychopharmacology* (2010) 208:87–98.
- Justinova, Z., et al., The endogenous cannabinoid anandamide and its synthetic analog R(+)-methanandamide are intravenously self-administered by squirrel monkeys, *J Neurosci.* 2005 June 8; 25(23): 5645–5650. doi:10.1523/JNEUROSCI.0951-05.2005.
- Abadji, V., Lin, S., Taha, G., et al. (R)-Methanandamide: A chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. *J Med Chem* 37 1889-1893 (1994). 2) Khanolkar, A.D., Abadji, V., Lin, S., et al. Head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. *J Med Chem* 39 4515-4519 (1996).
- Carriero D, Aberman J, Lin SY, Hill A, Makriyannis A, Salamone JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 May;137(2):147-56.
- Anushka V. et al. (2011), 'Pharmacological elevation of anandamide impairs short-term memory by altering the neurophysiology in the hippocampus', *Neuropharmacology*, available online 13 July 2011, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.003, attraverso EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2011.
- Rasmussen B.A. et al. (2009) 'Methanandamide attenuates cocaine-induced hyperthermia in rats by a cannabinoid CB1-dopamine D2 receptor mechanism', *Brain Research* 1260, 7-14 attraverso EMCDDA, EDND database, methanandamide. 2011.
- Brighton P.J. et al. (2011) 'Characterising the endocannabinoid system, CB1 receptor signalling and desensitization in human myometrium', *Br J Pharmacol*. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01425.x.
- Punto Focale del Regno Unito.