

**Kierunki modyfikacji  
chemicznych środków  
zastępczych zidentyfikowanych  
podczas działań Państwowej  
Inspekcji Sanitarnej**

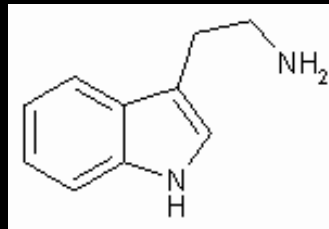
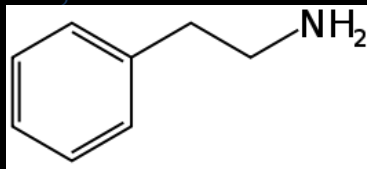
**Posiedzenie Zespołu Roboczego ds. Nowych  
Substancji Psychoaktywnych**

Sylwia Sobera-Madej

# Nowe substancje psychoaktywne - początki

## Początek lat 70-tych i 80-te XX w.

prowadzenie badań dotyczących tworzenia i działania substancji psychoaktywnych z grupy fenyloetyloamin i tryptamin,



**Alexander Shulgin** –  
profesor farmakologii,  
doktor biochemii  
Uniwersytetu w Berkley



**Anna Shulgin** -  
psychiatra

## Początek lat 90-tych XX w.

stworzenie usystematyzowanego sposobu oceny działania psychoaktywnej substancji zwanego **Skalą Oceny Shulgina** (*Shulgin Rating Scale*)

**(PLUS/MINUS (+/-))**

**DWA (++)**

**PLUS CZTERY (++++)**

**PLUS JEDEN (+)**

**PLUS TRZY (+++)**

**PLUS**

Jśli zostanie znaleziona substancja pozwalająca osiągać plus cztery na zawołanie, w dowolnej chwili, będzie to oznaczać – według Shulgina – kres naszych starań, koniec drogi i koniec eksperymentu ludzkiej ewolucji.

# Nowe substancje psychoaktywne - początki

1991 - *PIHKAL Phenethylamines I Have Known And Loved: A Chemical Story Of Love*  
„Fenetylaminy, które poznałem i pokochałem: chemiczna historia miłości”.

1997 - *THIKAL Tryptamines I Have Known And Loved: The Continuation*  
„Tryptaminy, które poznałem i pokochałem: kontynuacja”.

Publikacje Shulgina zapoczątkowały zjawisko tzw. narkotyków projektowanych, narkotyków modyfikowanych (*designer drugs*) a obecnie substancji badawczych (*research chemicals*)



# RESEARCH CHEMICALS – główne grupy

## Psychedelics

### 5'-substituted tryptamines

Related to: bufotenin

5-MeO-DMT    5-MeO-DALT  
5-MeO-MIPT    5-MeO-MET  
5-MeO-DIPT    5-MeO-DPT  
5-MeO-AMT  
5-MeO-AET

AMT  
AET  
MIPT  
DIPT  
DALT  
NMT  
DET  
DPT

### 4'-substituted tryptamines

Related to: psilocin

4-AcO-DMT    4-HO-DPT  
4-AcO-DET    4-HO-DALT  
4-HO-MIPT    4-HO-DIPT

4-MES-DMT

### NBOMe series

Related to: 2C-x series

25C-NBOMe  
25I-NBOMe  
25D-NBOMe

### 2C-x series

Related to: mescaline

2C-B    2C-D  
2C-I    2C-E  
2C-T-7    2C-P  
2C-B-FLY

### Ergolines

Related to: LSD, LSA

ALD-52  
LA-SS-Az (LSZ)  
PRO-LAD  
ETH-LAD

### Psychedelic amphetamines

Related to: 2C-x, amphetamine

DOB    DOM  
DOC    DOET  
DOI    TMA-2

Bromo-dragonFLY

## Cannabinoids

Functionally related to naturally occurring cannabinoids including THC

### Naphthoylindoles

JWH-018    JWH-019  
JWH-073    JWH-081  
JWH-122    JWH-200

AM-1221  
AM-2201

### Benzoylindoles

AM-694  
AM-1241  
AM-2233  
RCS-4

WIN-55,212-2

AB-001

### Phenylacetylindoles

JWH-250  
JWH-251  
JWH-203  
RCS-8

CP-47,497  
CP-47,497, C8 homologue  
CP-55,940

JWH-133  
JWH-161

CB25  
CB52

### Cyclopropanoylindoles

UR-144  
5F-UR-144  
A-834,735  
A-796,260

JWH-175

### Naphthoylpyrroles

JWH-307  
JWH-147  
JWH-030

HU-210  
HU-211  
HU-331

O-1812

## Stimulants

### Cathinones

Related to: methcathinone, cathinone, amphetamine, MDMA

Mephedrone    Pentedrone  
Methylone    Flephedrone  
Butylone    bk-PMMA  
Benzedrone  
4-MEC

Desoxypipradrol

### Phenylalkylpyrrolidines

Related to: Pyrovalerone, Prolintane

MDPV    α-PPP  
α-PVP    MDPVP  
α-PBP    MOPVP

Methiopropamine

Ethylphenidate

Camfetamine

### Piperazines

Related to: piperazine

BZP    mCPP  
MBZP    pPPP  
DBZP    MeOPP  
MDBZP    TFMPP

5-APB  
6-APB  
6-ADPB

4-methylaminorex  
4-ethylaminorex

MDAI  
MDAT  
2-AI  
5-IAI

Dimethocaine

### Substituted amphetamines

Related to: amphetamine, methamphetamine

4-FA    3-FMA  
4-FMA    PMA  
3-FA    PMMA

## Dissociatives

Related to: ketamine, PCP

Methoxetamine  
3-MeO-PCP  
4-MeO-PCP  
3-MeO-PCE  
2-MeO-ketamine

## Sedatives

### Opioids

Related to: morphine, fentanyl, heroin

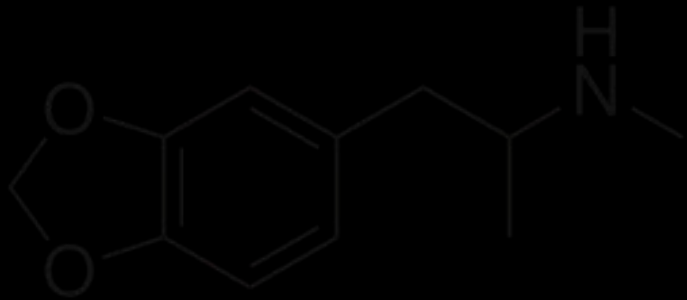
α-methylfentanyl  
3-methylfentanyl  
MPPP  
O-desmethyltramadol  
7-acetoxymitragynine  
Metonitazene  
AH-7921

Phenazepam

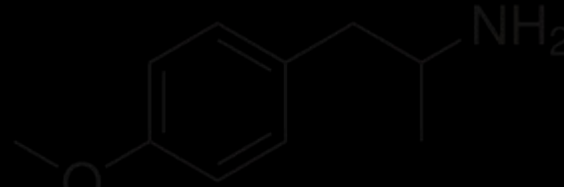
\*

# Substancje psychoaktywne – niebezpieczne modyfikacje

drobne modyfikacje struktury chemicznej mogą wpływać na zmianę działania psychoaktywnego, a tym samym doprowadzić do wzrostu zagrożenia dla potencjalnych użytkowników



**MDMA**  
(3,4-Metylenodioksymetamfetamina)



**PMA**  
(p-metoksiamfetamina) **bardzo toksyczna**

**PMMA**  
(p-metoksymetamfetamina) **bardzo toksyczna**

**TIHKAL** A CHEMICAL LOVE STORY  
ALEXANDER & ANN SHULGIN  
hosted by erowid.org

← BACK MAIN INDEX TIHKAL FORWARD →

### #109 MDMA

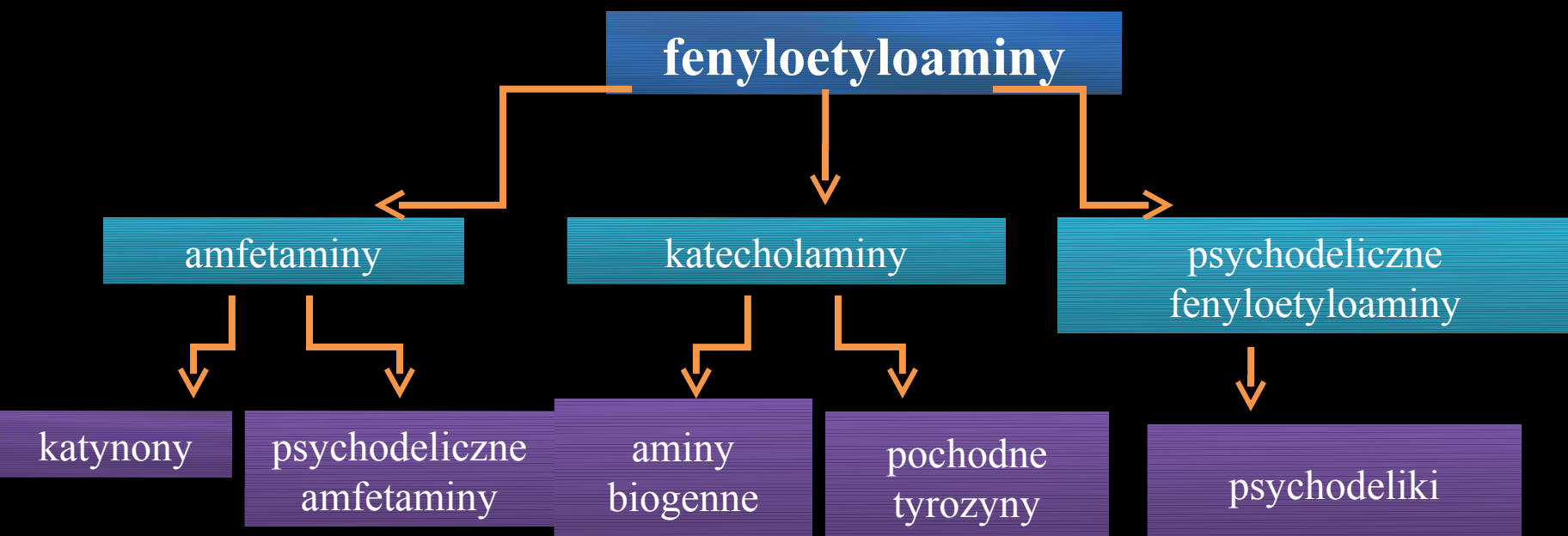
MDM; ADAM; ECSTASY; 3,4-METHYLENEDIOXY-N-METHYLAMPHETAMINE

[\[3D .jpg image\]](#)  
[\[3D .mol structure\]](#)

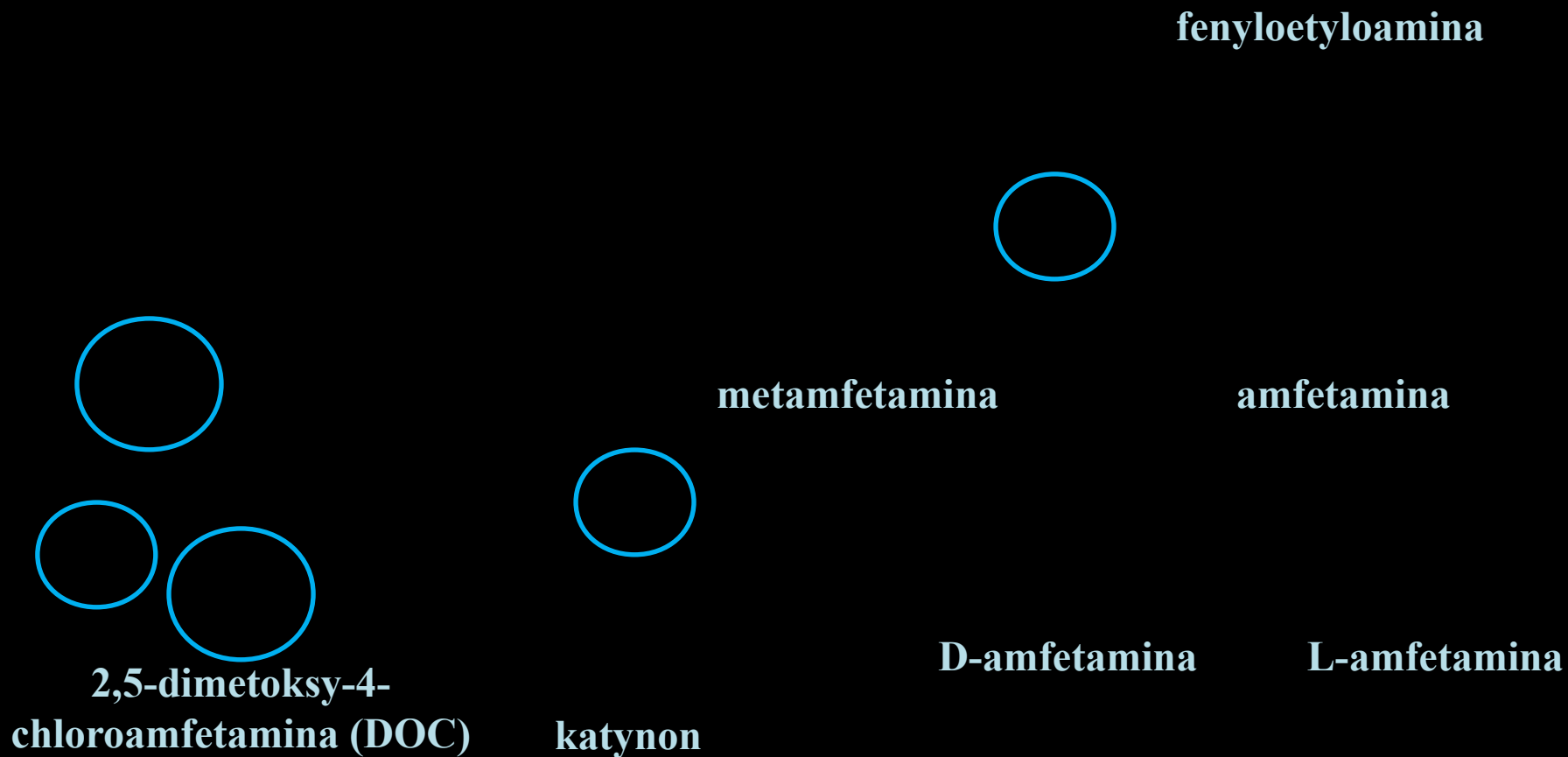
**SYNTHESIS:** (from MDA) A solution of 6.55 g of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) as the free base and 2.8 mL formic acid in 150 mL benzene was held at reflux under a Dean Stark trap until no further H<sub>2</sub>O was generated (about 20 h was sufficient, and 1.4 mL H<sub>2</sub>O was collected). Removal of the solvent gave an 8.8 g of an amber oil which was dissolved in 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed first with dilute HCl, then with dilute NaOH, and finally once again with dilute acid. The solvent was removed under vacuum giving 7.7 g of an amber oil that, on standing, formed crystals of N-formyl-3,4-methylenedioxyamphetamine. An alternate process for the synthesis of this amide involved holding at reflux for 16 h a solution of 10 g of MDA as the free base in 20 mL fresh ethyl formate. Removal of the volatiles yielded an oil that set up to white crystals, weighing 7.8 g.



na podstawie tylko jednego związku podstawowego można otrzymać wiele różnych substancji



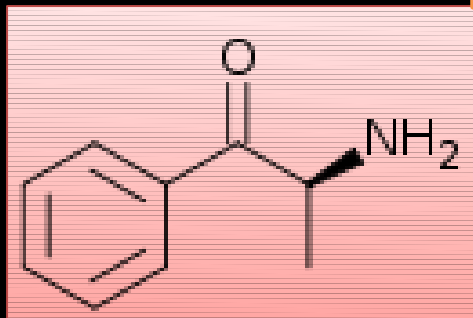
# Nowe substancje psychoaktywne – pochodne fenyloetyloaminy





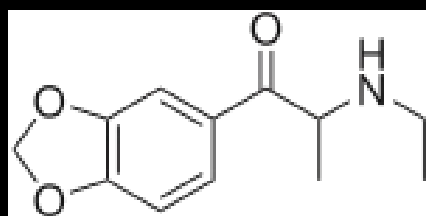
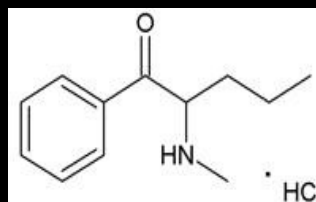
# Nowe substancje psychoaktywne – pochodne fenyloetyloaminy – pochodne katynonu

Nowe substancje psychoaktywne zidentyfikowane podczas działań Państwowego Inspektoratu Sanitarnego – pochodne katynonu

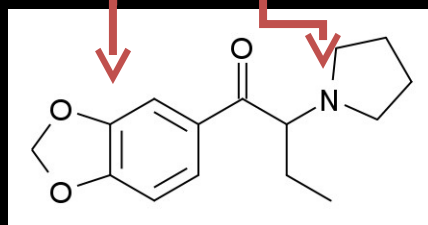


katynon

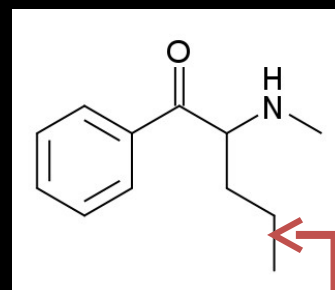
chlorowodorek pentedronu



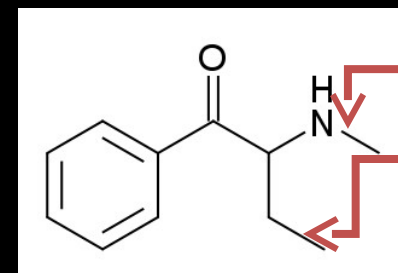
etylon



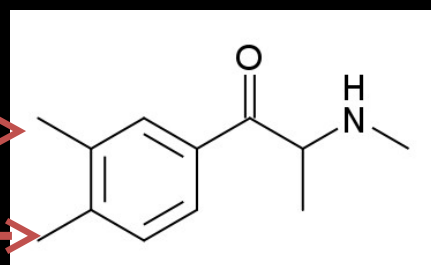
MDPBP



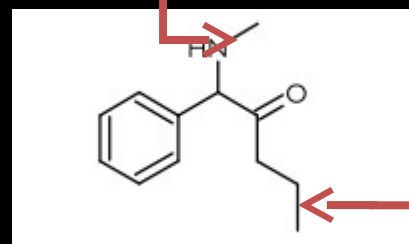
pentadron



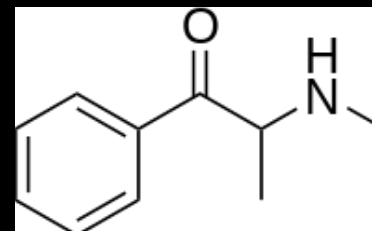
bufedron



3,4-DMMC



izo-pentadron

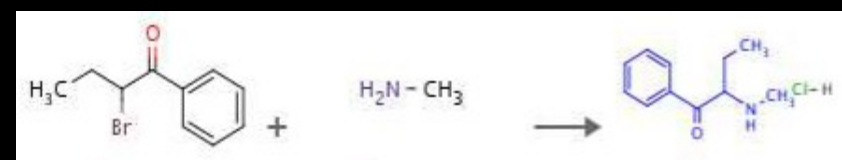
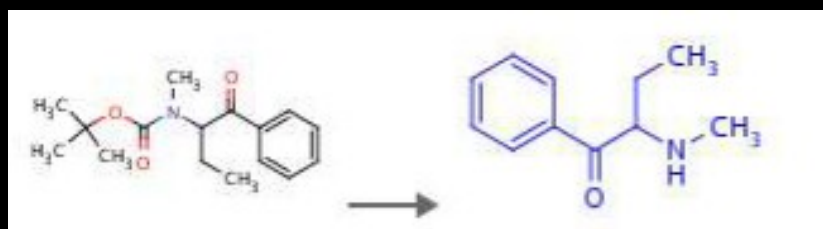
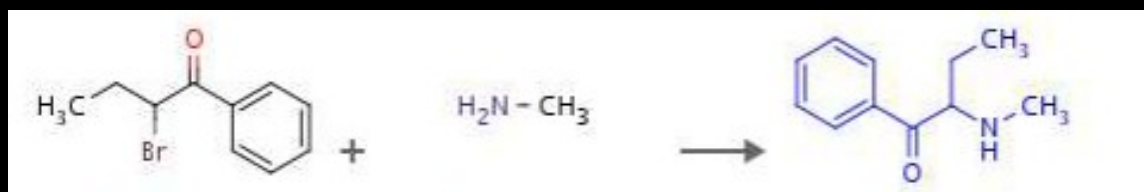
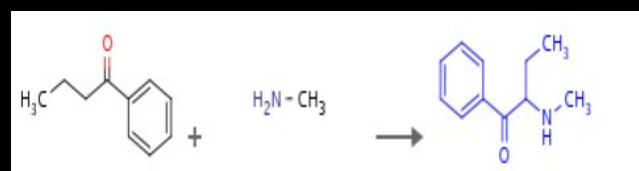
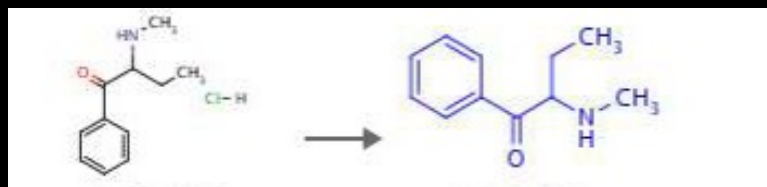
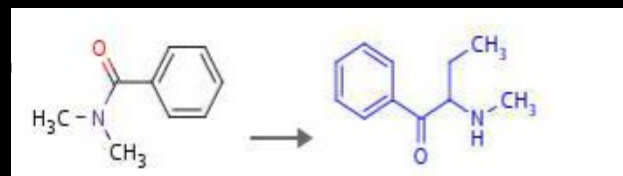


etkatynon

Alkilofenony  
stosowane w  
synteze:

1. Asetanilida
2. Asetofenon
3. Propiofenon
4. Butirofenon
5. Benzofenon
6. Valerofenon
7. Heksanofenon
8. Heptanofenon
9. Oktanofenon

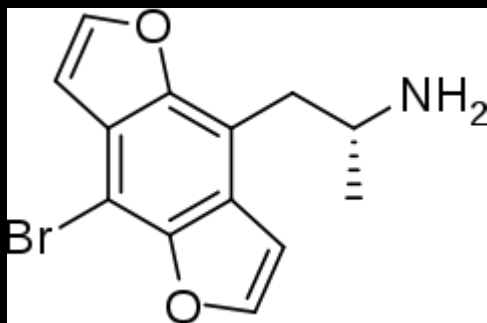
## Przykład syntezy pochodnych katynonu



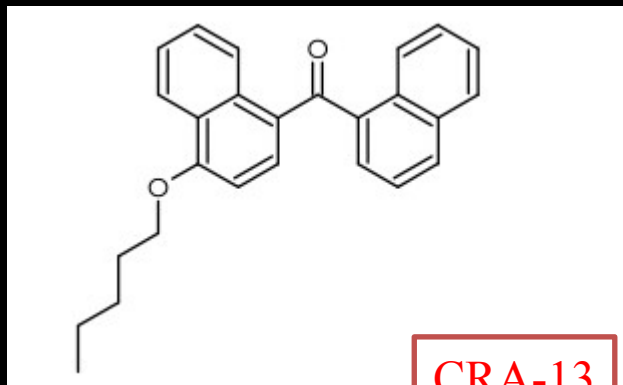
**Synteza 5:** Reakcję przeprowadza się w środowisku czystego alkoholu etylowego, katalizatorem redukcji jest tlenek platyny (IV)

**Ogólna procedura (1):** Wodny roztwór chlorowodorków poszczególnych substancji jest alkalizowany za pomocą  $K_2CO_3$ . Odczynniki są mieszane przez kilka minut. Mieszaninę wlewa się do chlorku metylenu ( $CH_2Cl_2$ ), a następnie oddziela i dosusza w eksykatorze za pomocą siarczanu magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozdziela się chromatograficznie.

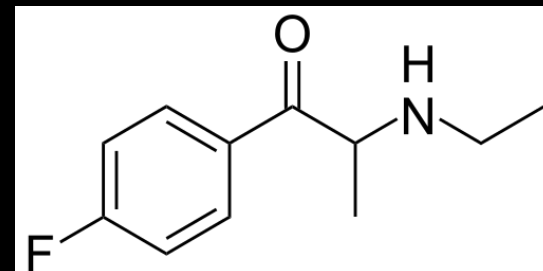
# Nowe substancje psychoaktywne – przykłady



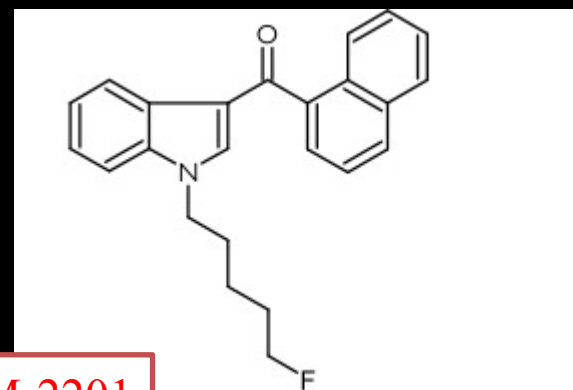
bromo-dragon FLY



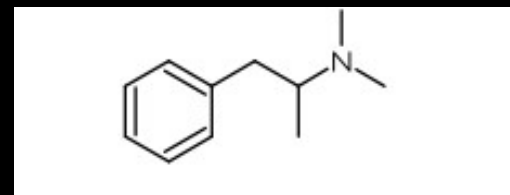
CRA-13



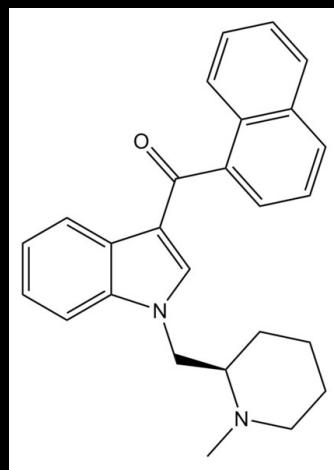
4-fluoroetkatynon



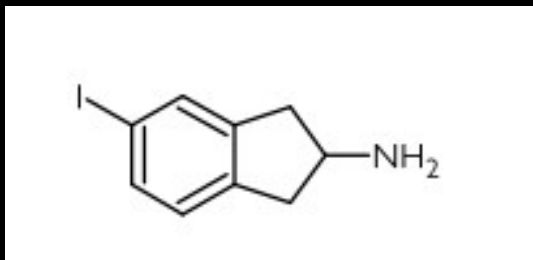
AM-2201



N,N-dimetyloamfetamina

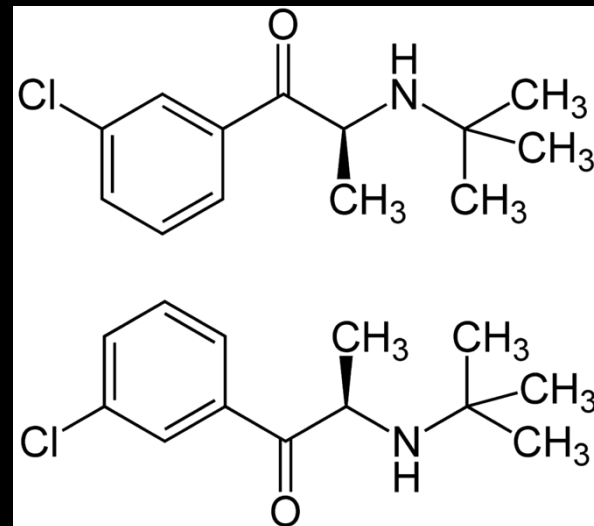


AM-1220



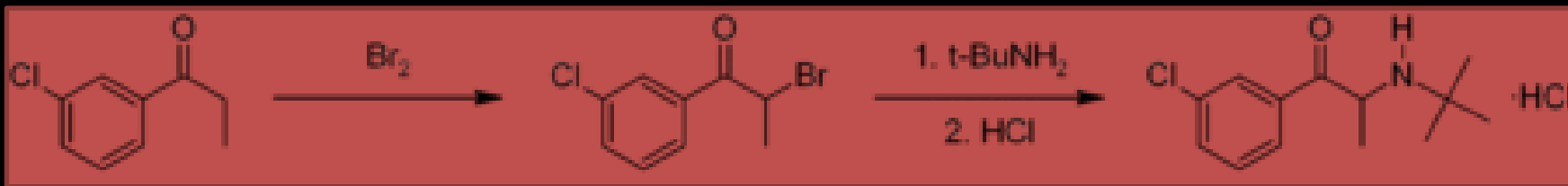
5-IAI

## Pochodne fenyloetyloaminy

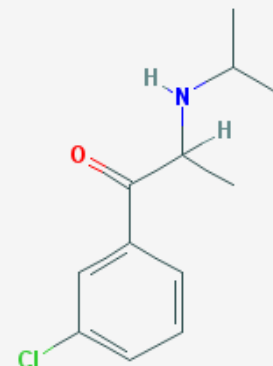


**Bupropion** - w postaci chlorowodoru stosowany jako atypowy lek przeciwdepresyjny oraz do leczenia nikotynizmu. Zwykle zmniejsza potrzebę snu, pobudzenie i niekiedy lekka poprawa nastroju (przypadki umiarkowanej euforii zdarzają się rzadko, głównie po zażyciu pierwszych kilku dawek).

Bupropion o czystości >98% można otrzymać z dobrą wydajnością (ok. 80%) w szybkiej procedurze (<2 h) w jednym naczyniu, stosując jako materiał wyjściowy *m*-chloropropiofenon. Związek ten poddaje się bromowaniu, a następnie reakcji z *tert*-butyloaminą. Drugi etap należy prowadzić w *N*-metylopirolidynie, zamiast w dimetyloformamidzie stosowanym w dawniejszych procedurach, co pozwala skrócić go z wielu godzin do 10 min i chroni nietrwały produkt przed rozpadem. Ostatnim etapem jest przeprowadzenie otrzymanej aminy w trwały chlorowodorek:



## Pochodne fenyloetyloaminy



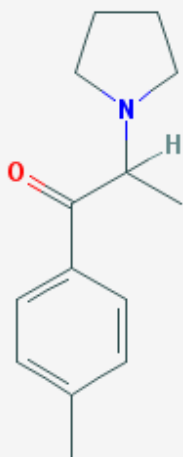
*J. Med. Chem.* 2009 Nov 12;52(21):6768-81. doi: 10.1021/jm901189z.

### Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for cocaine addiction.

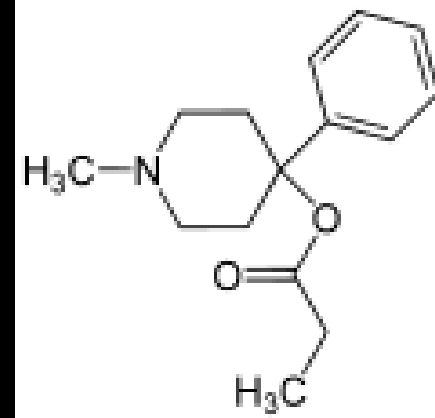
Carroll FI, Blough BE, Abraham P, Mills AC, Holleman JA, Wolckenhauer SA, Decker AM, Landavazo A, McElroy KT, Navarro HA, Gatch MB, Forster MJ.  
Center for Organic and Medicinal Chemistry, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina 27709-2194, USA. fic@rti.org

#### Abstract

A series of bupropion (1a) analogues (1b-1ff) were synthesized, and their in vitro and in vivo pharmacological properties evaluated with the goal of developing a 1a analogue that had better properties for treating addictions. Their in vitro pharmacological properties were examined by [(3)H]dopamine [(3)H]DA), [(3)H]serotonin [(3)H]5HT), and [(3)H]norepinephrine [(3)H]NE) uptake inhibition studies, and by binding studies at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters using [(125)I]RTI-55 in cloned transporters. Several analogues showed increased [(3)H]DA uptake inhibition with reduced or little change in [(3)H]5HT and [(3)H]NE uptake inhibition relative to bupropion. Thirty-five analogues were evaluated in a 1 h locomotor activity observation test and 32 in an 8 h locomotor activity observation test and compared to the locomotor activity of cocaine. Twenty-four analogues were evaluated for generalization to cocaine drug discrimination after i.p. administration, and twelve analogues were tested in a time course cocaine discrimination study using oral administration. 2-(N-Cyclopropylamino)-3-chloropropiophenone (1x) had the most favorable in vitro efficacy and in vivo pharmacological profile for an indirect dopamine agonist pharmacotherapy for treating cocaine, methamphetamine, nicotine, and other drugs of abuse addiction.



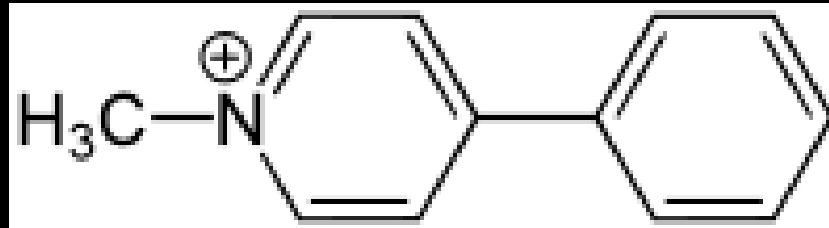
MPPP,  
kontrolowana,  
stymulant



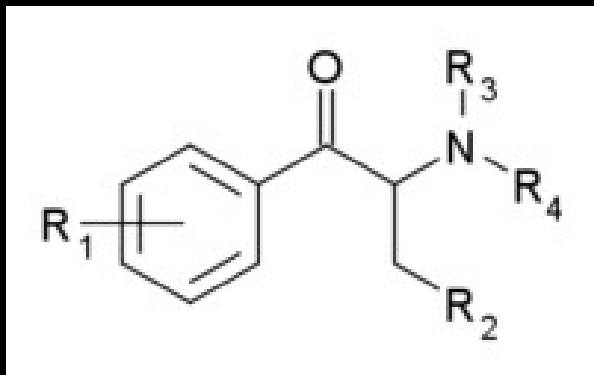
MPPP (1-metylo-4-fenyl-4-  
propionoksyperydydy) –  
lek opioidowy



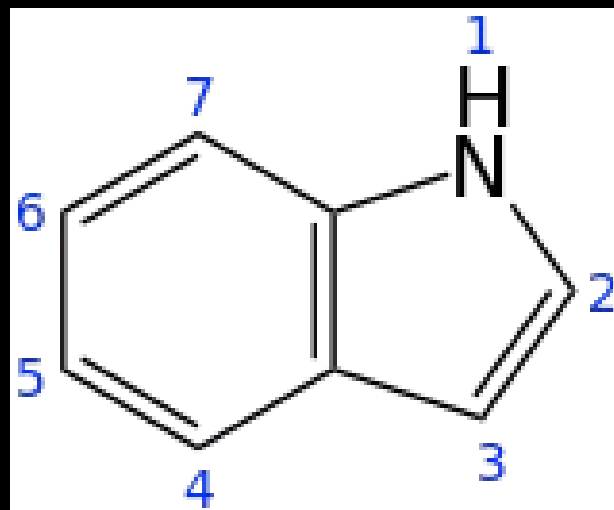
MPTP neurotoksyczne zanieczyszczenie  
powstające podczas syntezy MPPP, nie  
psychoaktywny



MPP+ metabolit MPTP,  
neurotoksyczny, a chlorek MPP+  
stosowany jako herbicyd



Pochodne katynonu



Pochodne indolu