

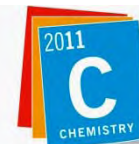


United Nations
Educational, Scientific and
Cultural Organization



International Union of
Pure and Applied
Chemistry

Chemistry – our life, our future
Kémia – a mi életünk, a mi jövőnk



IYC 2011

A KÉMIA
NEMZETKÖZI ÉVE

„Designer drogok”

Történelmi visszapillantás és előretekintés

Ujváry István

Nemzeti Drog Fókuszpont konferencia - „Designer Drogok” - Budapest, 2011. február 22.

*Designer jeans – „designer drugs”
psychotropes haute couture
dizájner drogok*



használat
eltérő forma & címke





Meghatározások (1985)



designer drug, *dizájner drog*, „átszabott”, „kitervelt” v. „törvénykerülő” drog

A kábítószer-listákon szereplő anyagokétól kissé eltérő kémiai szerkezetű (fél)szintetikus pszichoaktív szer. Ellenőrzés alá vonásáig jogi következmények nélkül terjeszthető.

Ennek ellenére jobbára a tiltott szerek piacán, olykor azok helyettesítőjeként jelennek meg.

Az ilyen drogot szakirodalmi közleményekből választják ki és állítják elő.

Új, korábbról nem ismert vegyület igen ritkán kerül forgalomba.

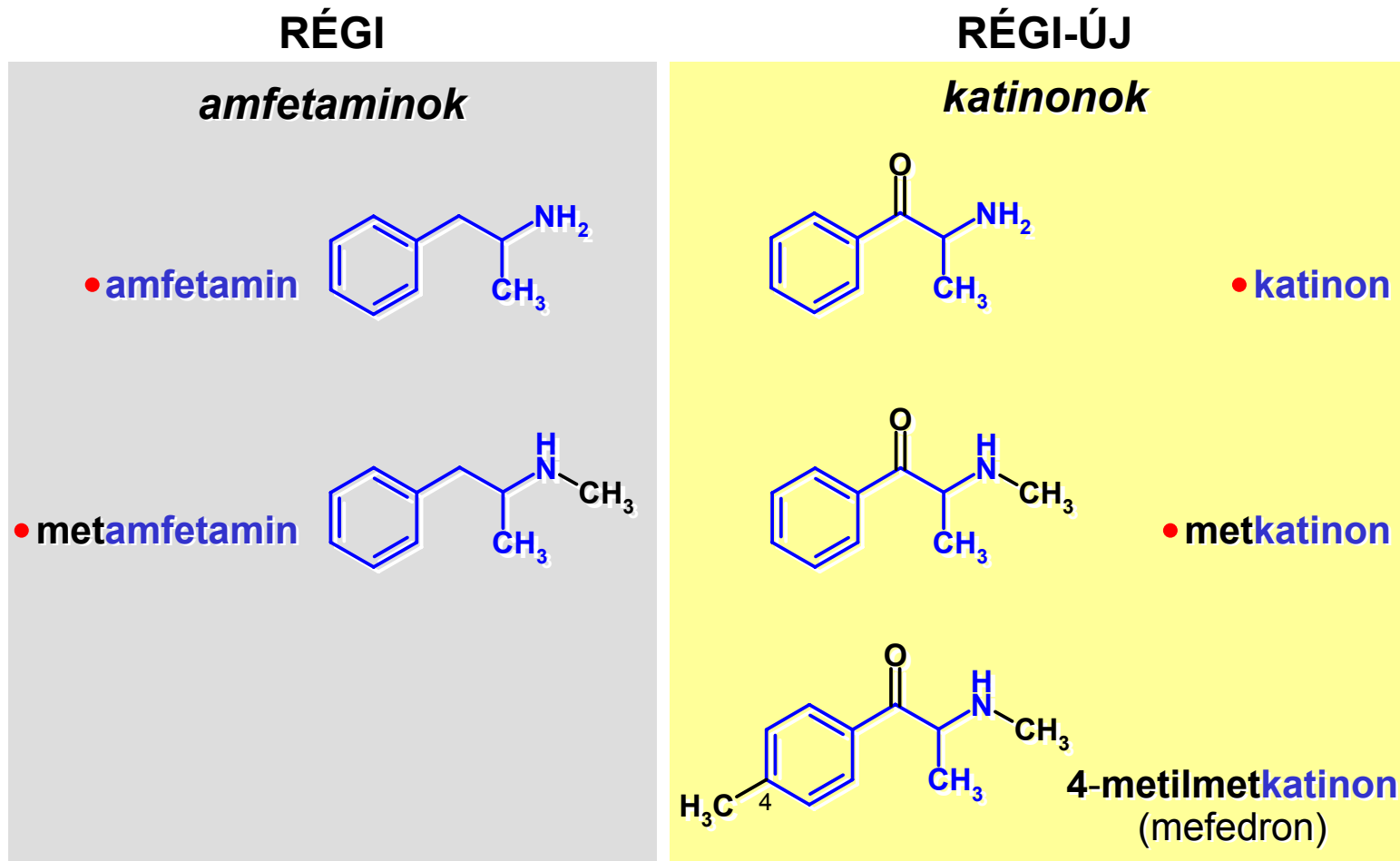
legal high, „legális hangulatjavító”

Többnyire ismeretlen összetételű növény(keverék)ek, szintetikus (dizájner) drogot tartalmazó porok és „partitabletták”, melyeket különböző módokon használnak (elszívják, szippantanak, lenyelnek). Bár illatosítóként, növényi füstölőként, fürdőszóként vagy kísérleti vegyszerként – „**Nem emberi fogyasztásra!**” – hirdetik és forgalmazzák őket, felhasználásuk célja sem az eladó, sem a vásárló előtt nem kétséges.

Sokféleségük miatt a „legális hangulatjavítókra” vonatkozó adatokat nehéz összegyűjteni és értelmezni.

legális ~~≠~~ biztonságos

A fenilizopropilamin-típusú pszichostimulánsok *alapváza* hasonló



- Az ENSZ Pszichotrop Anyagokra vonatkozó Egyezmény (1971) listáján

„Designer drogok” - történelem, példákkal 1920–2010

- **morfin-észterek** 3-benzoil-morfin, 6-acetil-3-propionil-morfin
- **fentanilok** α -metilfentanil, 3-metilfentanil, stb.
- **fenilpiperidinek** MPPP (prodin/petidin analogon) **MPTP**
- **fenetilaminok** MDMA, *PIHKAL* vegyületek, stb. **PMA, DOB**
- **triptaminok** *TIHKAL* vegyületek
- **piperazinok** mCPP, BZP, TFMPP, 2C-B-BZP, stb.
- **kannabinoidok** JWH-018 és más *Spice* hatóanyagok
- **katinonok** mefedron, naphyrone, MDPV, stb.
- **PCP/ketamin** metoxetamin, 4-MeO-PCP, 3-MeO-PCE **?**

Egy gyógyszer útja a kutatástól a forgalmazásig

5 - 15 év, 873 M US \$

219 millió \$ felfedezés, optimalizálás

62 millió \$ preklinikai vizsgálatok, állatkísérletek

128 millió \$ I-es fázisú

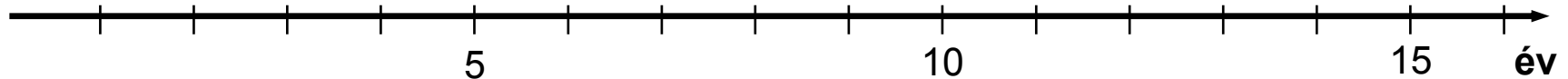
185 millió \$ II-es fázisú

235 millió \$ III-as fázisú

*klinikai
vizsgálatok*

törzskönyvezés

44 millió \$



Éves árbevétel (kisker. ár): 150–3.000 M US \$

A „legális drogok” (*legal highs*) élettartama

irodalomkutatás,
vegyületkiválasztás
0,2 – 0,5 év

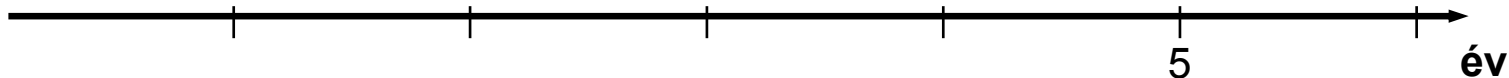
‘*legal high*’ gyártás & piacradobás
akár 5 éven át

a ‘*legal high*’ elterjedt használata
akár 4 éven át

addiktológiai & sürgősségi kezelések,
boncolási jelentések
0,5 – 3 év

észlelés, szerkezet-
azonosítás
0,2 – 0,5 év

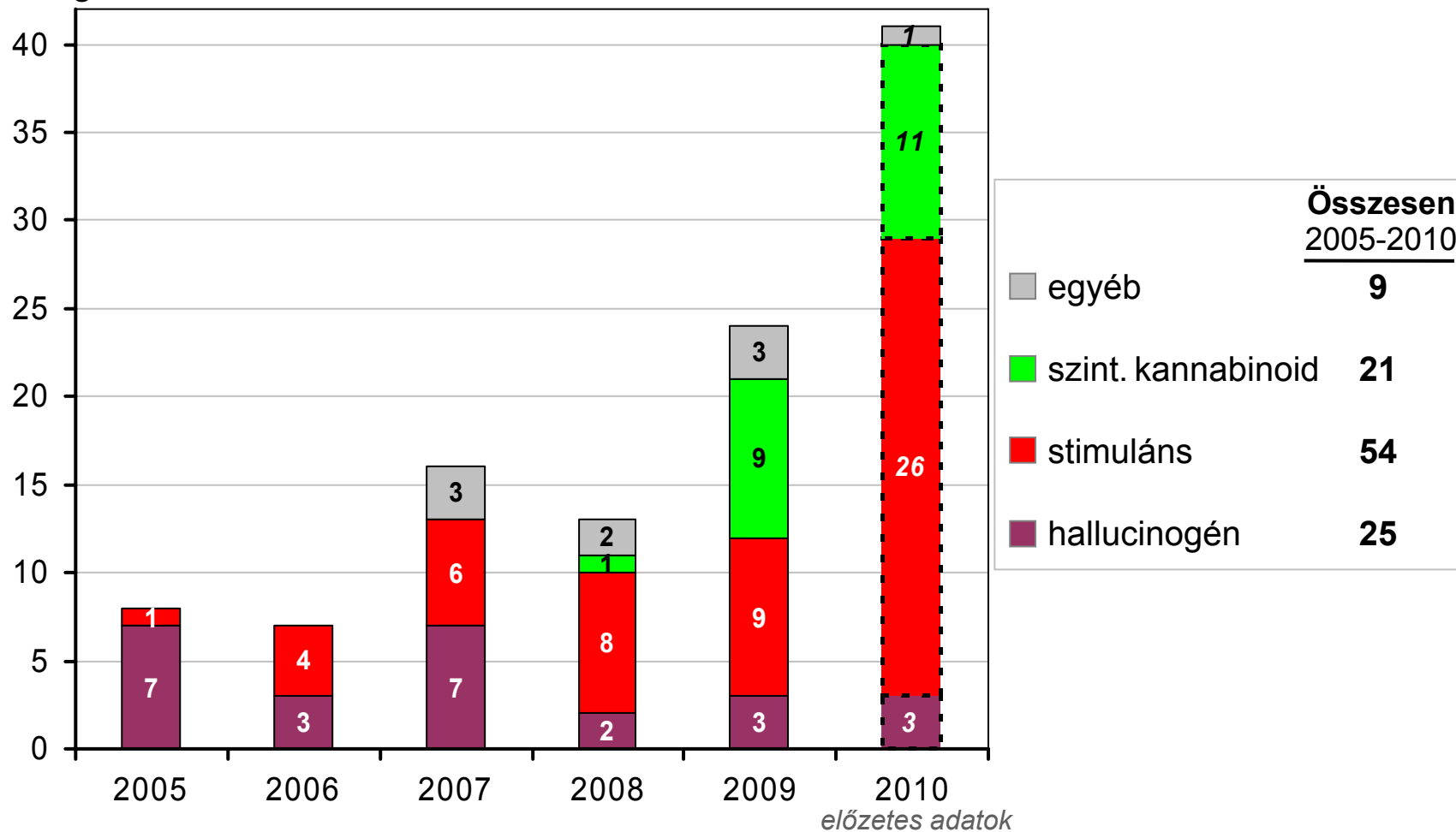
szabályozás
‘*illegal high*’
0,1 – 2 év



Új pszichoaktív szerek észlelése az EU-ban

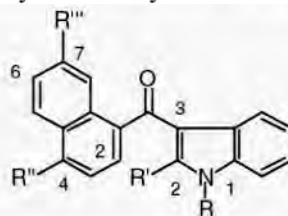
hatástípus szerinti csoportosítás

Újonnan azonosított
drogok száma



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

John W. Huffman,^{a,*} Gulay Zengin,^a Ming-Jung Wu,^a Jianzhong Lu,^a George Hynd,^a
Kristen Bushell,^a Alicia L. S. Thompson,^a Simon Bushell,^a Cindy Tartal,^b
Dow P. Hurst,^b Patricia H. Reggio,^b Dana E. Selley,^c Michael P. Cassidy,^c
Jenny L. Wiley^c and Billy R. Martin^c



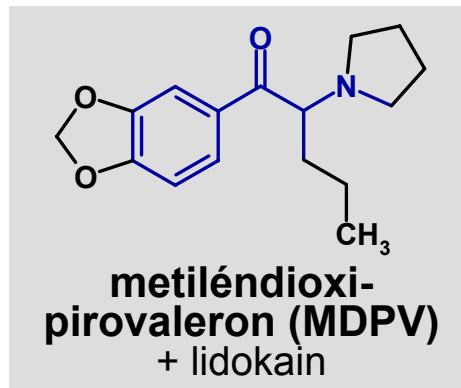
Compound	K _i (nM)							
	Synthesis	R	R'	R''	R'''	CB ₁	CB ₂	Ratio CB ₂ /CB ₁ ^a
Δ ⁹ -THC (1)						41 ± 2 ^a	36 ± 10 ^b	1.1
WIN-55,212-2 (4)						1.9 ± 0.1 ^b	0.28 ± 0.16 ^b	6.8
JWH-072 ^c		C ₃ H ₇	H	H	H	1050 ± 55 ^c	170 ± 54 ^c	6.2
→ JWH-015 ^{c,d} (6)		C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	164 ± 22 ^c	13.8 ± 4.6 ^b	11.9
→ JWH-018 ^c		C ₅ H ₁₁	H	H	H	9 ± 5 ^c	2.9 ± 2.6 ^c	3.3
JWH-007 ^{c,d} (5)		C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	H	9.5 ± 4.5 ^c	2.9 ± 2.6 ^c	3.3
JWH-120 (41)	B	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	1054 ± 31	6.1 ± 0.7	173
JWH-148	A	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	123 ± 8	14 ± 1.0	8.8
→ JWH-122 ^e		C ₅ H ₁₁	H	CH ₃	H	0.69 ± 0.5 ^e	1.2 ± 1.2	0.6
JWH-149 ^e		C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	H	5.0 ± 2.1 ^e	0.73 ± 0.03	6.8
JWH-212	C	C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	H	33 ± 0.9	10 ± 1.2	3.3
JWH-211	C	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₂ H ₅	H	70 ± 0.8	12 ± 0.8	5.8
→ JWH-210	C	C ₅ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	H	0.46 ± 0.03	0.69 ± 0.01	0.67
JWH-213	C	C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₂ H ₅	H	1.5 ± 0.2	0.42 ± 0.05	3.6
JWH-180	C	C ₃ H ₇	H	C ₃ H ₇	H	26 ± 2	9.6 ± 2.0	2.7
JWH-189	C	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₃ H ₇	H	52 ± 2	12 ± 0.8	4.3
JWH-182	C	C ₅ H ₁₁	H	C ₃ H ₇	H	0.65 ± 0.03	1.1 ± 0.1	0.6
JWH-181	C	C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₃ H ₇	H	1.3 ± 0.1	0.62 ± 0.04	2.1
JWH-239	C	C ₃ H ₇	H	C ₄ H ₉	H	342 ± 20	52 ± 6	6.6
JWH-241	C	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₄ H ₉	H	147 ± 20	49 ± 7	3.0
JWH-240	C	C ₅ H ₁₁	H	C ₄ H ₉	H	14 ± 1	7.2 ± 1.3	1.9
JWH-242	C	C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₄ H ₉	H	42 ± 9	6.5 ± 0.3	6.5
JWH-076	A	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	214 ± 11	106 ± 46	2.0
JWH-046 ^f (8)		C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	343 ± 38 ^f	16 ± 5 ^f	21
JWH-048 ^f (9)		C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	CH ₃	10.7 ± 1.0 ^f	0.49 ± 0.1 ^f	22
JWH-235	B	C ₃ H ₇	H	H	C ₂ H ₅	338 ± 34	123 ± 34	2.7
JWH-236	B	C ₃ H ₇	CH ₃	H	C ₂ H ₅	1351 ± 204	240 ± 63	5.6
JWH-234	B	C ₅ H ₁₁	H	H	C ₂ H ₅	8.4 ± 1.8	3.8 ± 0.7	2.2
JWH-262	B	C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	C ₂ H ₅	28 ± 3	5.6 ± 0.7	5.0

Interneten vásárolható NRG-termékminták hatóanyagai az Egyesült Királyságban (2010. április - 2010. május)

Termék	katinon hatóanyag	Egyéb alkotó
• NRG-1	mefedron	
• NRG-1	mefedron (nyomokban)	koffein
• NRG-1	–	koffein
• NRG-1	mefedron (nyomokban)	prokain
NRG-1	butylone + MDPV	
• NRG-1	flephedrone	
NRG-1	naphyrone	
• NRG-1	napyhyrone + flephedrone	
• NRG-1	flephedrone + MDPV	
• NRG-2	mefedron	
• NRG-2	mefedron	benzokain
NRG-2	–	szervetlen anyag
NRG-2	–	benzokain + koffein
• NRG-2	4-metil-N-etilkatinon	
• MDAI	mefedron	
MDAI	–	szervetlen anyag

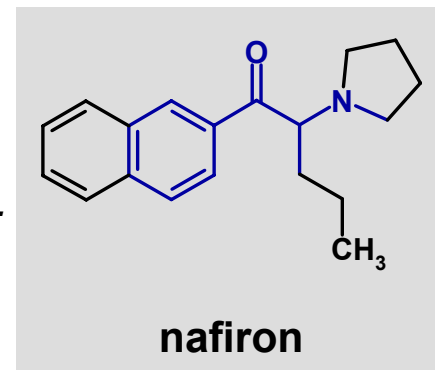
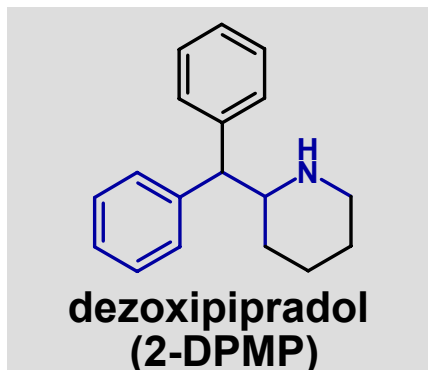
• „Legal high”-ként árulták, bár (egyik) hatóanyaga 2010. ápr. 16. óta az EK-ban tiltólistán van!

Az Ivory Wave „fürdősó” átalakulása (2006-2010) más néven: Purple Wave, Vanilla Sky ill. Whack



2006-2010

szabályozás után (UK & Íro.)
(2010. tavasz/nyár)



2010-

azonos márkanév
hasonló hatásmód
(dopamin & noradrenalin
visszavétel-gátló)
eltérő kémiai szerkezet
**Kiszámíthatatlan
mellékhatások**
(ingerlékenység, hallucinációk,
paranoia, stb.)

Keverékek? Új hatóanyag(ok)?

(12) **United States Patent**
Briner et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,045,545 B1**
(45) **Date of Patent:** **May 16, 2006**

(54) **AMINOALKYL BENZOFURANS AS**
SEROTONIN (5-HT_{2C}) AGONISTS

WO WO 97 43272 A 11/1997

OTHER PUBLICATIONS

(75) Inventors: **Karin Briner**, Indianapolis, IN (US);
Joseph Paul Burkhardt, Plainfield, IN (US);
Timothy Paul Burkholder, Carmel, IN (US);
Matthew Joseph Fisher, Mooresville, IN (US);
William Harlan Gritton, Zionsville, IN (US);
Daniel Timothy Kohlman, Camby, IN (US);
Sidney Xi Liang, Fishers, IN (US);
Shawn Christopher Miller, Noblesville, IN (US);
Jeffrey Thomas Mullaney, Indianapolis, IN (US);
Yao-Chang Xu, Fishers, IN (US);
Yanping Xu, Fishers, IN (US)

Schulze-Alexandru, M. et al 'Quasi-atomistic receptor surrogates for the 5-HT_{2A} receptor: a 3D-QSAR study on hallucinogenic substances' CA 132:202636 (2000).*

Ellis, F. et al 'Benzofurans and benzopyrans as chronobiological agents' CA 128:22811 (1997).*

Royer, R. et al 'Benzofurans. I. Access to furoisoquinolines' CA 78:71948 (1973).*

Wolff, M C et al The discriminative stimulus properties of LY233708, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the pigeon, Psychopharmacology, (1999) 146:275-279.*

H. Ishii, et al. "Total Synthesis of Lemaireocereine" Chem. Pharm. vol. 40, No. 8, 1992, pgs 1993-1996, XP00887200 p. 1994.

R. Royer, et al. "Recherches Sur le benzofuranne. I. — Étude de voies d'accès aux furoisoquinoléines" Bull. Soc. Chim. Fr., No. 11, 1972.m pp. 4201-4208, XP000088692 table VI.

Schulze-Alexandru, M., et al., n "Quasi-atomistic receptor surrogates for the 5-HT_{2A} receptor: a 3D-QSAR study on hallucinogenic substances" CA 132:202636 (2000).

Ellis, F., et al. "Benzofurans and benzopyrans as chronobiological agents" CA 128:22811 (1997).

Royer, R., et al. "Benzofurans. I. Access to furoisoquinolines" CA 78:71948 (1973).

* cited by examiner

Primary Examiner—Amelia A. Owens

(74) Attorney, Agent, or Firm—R. Craig Tucker

(73) Assignee: **Eli Lilly and Company**, Indianapolis, IN (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/890,311**

(22) PCT Filed: **Jan. 19, 2000**

(86) PCT No.: **PCT/US00/01342**

§ 371 (c)(1).

(2), (4) Date: **Dec. 2, 2002**

(87) PCT Pub. No.: **WO00/44737**

PCT Pub. Date: **Aug. 3, 2000**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/117,385, filed on Jan. 27, 1999.

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/36 (2006.01)

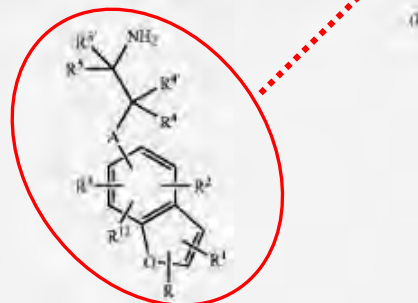
(52) **U.S. Cl.** **514/465; 514/466; 514/337;**
549/467; 546/284.1

(58) **Field of Classification Search** **514/337;**
514/465, 466; 546/284.1; 549/467
See application file for complete search history.

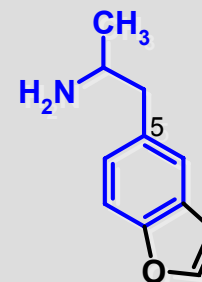
(56) **References Cited**

(57) **ABSTRACT**

The present invention provides serotonergic aminoalkylbenzofurans of Formula (I): where R, R', R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R¹² are as described in the specification.

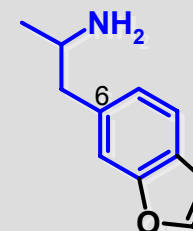


EXAMPLE 1



5-APB
benzo fury

EXAMPLE 3



6-APB
benzo fury

Összefoglalás – Kihívások

- az árult szerek kémiai összetétele ismeretlen / változó
- azonosításuk, (igazságügyi) vizsgálatuk új módszereket igényelhet
- akut / krónikus farmakotoxikológiai hatásuk ismeretlen
- a befolyásoltság következményei nem ismertek (baleset?)
- szabályozásuk megoldatlan (*Nem emberi fogyasztásra!...*)
- jogbizonytalanság (tudja-e az elkövető, mi tiltott, mi nem? szándékosság?)
- új anyagok előrejelzése szakirodalmi tájékozottsággal lehetséges

felkészültség – éberség – józan ész – előrelátás

„DROGVIGILANCIA”

a kémia kitüntetett szerepe!