

## 25E-NBOMe

### 1. Namn, CAS-nr

*IUPAC:* 2-(4-ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine

*Kemiska namn:* 2-(4-etyl-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin

*Kortnamn:* 25E-NBOMe

*CAS:* 1354632-14-6

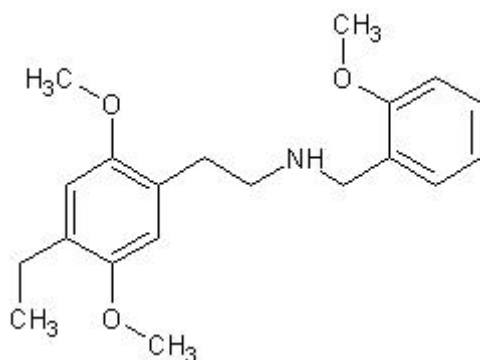
*Övriga namn:* 2-(2,5-dimethoxy-4-ethylphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine; 2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)-4-ethylphenethylamine; 2-(4-etylfenyl-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin; Benzeneethanamine, 4-ethyl-2,5-dimethoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-; NBOMe-2C-E och 25E.

([Drogforum, 2018](#); [EMCDDA, 2018](#); [NFC, 2018](#); [SciFinder, 2018](#); [TVL, 2018](#))

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

*Summaformel:* C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Fenetylaminer

*Strukturlika substanser:* Ett flertal N-2-metoxibensylfenetylaminer, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25D-NBOMe, 25G-NBOMe, 25H-NBOMe, 25I-NBOMe och 25N-NBOMe är utredda av Folkhälsainstitutet eller Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika.

25E-NBOMe är en substituerad fenetylamin som är metoxibensylderivatet av 2,5-dimetoxi-4-etylfenetylamin (2C-E) och är strukturellt relaterad till bl. a. 25C-NBOMe, som har ett klor i 4-position istället för en etylgrupp på dimetoxi-fenylgruppen.

([EMCDDA, 2018](#); [Förordning \(1992:1554\) om kontroll av narkotika \(t.o.m. SFS 2018:1586\)](#); [Förordning \(1999:58\) om förbud mot vissa hälsofarliga varor \(t.o.m. SFS 2018:1587\)](#); [Läkemedelsverket, 2018](#))

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. 25E-NBOMe har identifierats i pulver och blotters.

*Molekylvikt (g/mol):* 329,4

*Kokpunkt (°C):* 447,6±40,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,052±0,06 (beräknad)

*Föroreningar/blandningar:*

([EMCDDA, 2018](#); [Kaizaki-Mitsumoto et al., 2016](#); [SciFinder, 2018](#); [Zuba & Sekula, 2013](#))

#### 4. Framställning

Syntesen finns beskriven i vetenskaplig litteratur ([Hansen et al., 2014](#)).

Verkningsmekanismer, effekter

##### a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för 25E-NBOMe. Det finns flera publikationer om 25E-NBOMe som gäller metoder att bekräfta substansen i toxikologiska analyser. Därutöver har 25E-NBOMe:s affinitet, aktivitet och olika signaltransduktionsvägar studerats *in vitro* och *in silico*, framför allt med fokus på det serotonerga systemet och dess receptorer. Sammantaget bedöms 25E-NBOMe vara en potent 5-HT<sub>2A</sub>-receptoragonist ([Eshleman et al., 2018](#); [Gomez-Jeria & Robles-Navarro, 2015](#); [Hansen, 2010](#); [Hansen et al., 2014](#); [Rickli et al., 2015](#); [RMV, 2018](#); [Simmler et al., 2016](#); [SciFinder, 2018](#)).

- *In vitro*-studie på cellinjer. 25E-NBOMe testades för dess påverkan på humana  $\mu$ -opioid-, cannabinoid-1- (CB<sub>1</sub>), 5-hydroxitryptamin-2A- (5-HT<sub>2A</sub>) och 5-HT<sub>1A</sub> receptorernas aktivitet. 25E-NBOMe visade aktivitet på 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn och dess potensgrad var 73-faldigt högre än LSD:s. De funktionella analyserna visar att den beräknade effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) är lägre för 25E-NBOMe (0,145 ng/mL) jämfört med referenssubstansen LSD (6,55 ng/mL) vid 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn. 25E-NBOMe var även positiv för aktivering av  $\mu$ -opioidreceptorn, där aktiveringssignalen för 25E-NBOMe var 70% digitonin, med ett beräknat EC<sub>50</sub> på 7370 ng/ml ([RMV, 2018](#)).
- *In vitro*-studie på celler som uttrycker 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> eller 5-HT<sub>2C</sub>-receptorer eller dopamin-, serotonin- eller noradrenalintransportörer. 25E-NBOMe hade en fullständig agonistisk verkan på 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn med mycket hög potensgrad. Potensgraden var i nivå med lysergsyradietylamids (LSD). Däremot var affiniteten och potensgraden för monoamintransportörerna låga ([Eshleman et al., 2018](#)).
- *In vitro*-studie på transfekterade humanceller som uttrycker humana monoaminreceptorer, monoamintransportörer och andra monoaminerga målstrukturer. 25E-NBOMe och strukturellt snarlika substanser (bl a från 2C- och NBOMe-serien), klassiska hallucinogener (meskalin och LSD) och kontrollsubstanser (kända specifika monoaminåterupptagshämmare) jämfördes genom att mäta bindningsaffinitet samt aktivitet. Sammantaget var 25E-NBOMe var en mycket potent 5-HT<sub>2A</sub>-receptoragonist, med högre selektivitet för 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn än för 5-HT<sub>1A</sub>- och 5-HT<sub>2C</sub>-receptorn. I jämförelse med LSD hade 25E-NBOMe:s ungefär samma affinitet till adrenerga  $\alpha_1$ -receptorer och "trace amine-association receptor 1" (TAAR<sub>1</sub> [råttas]) men saknade affinitet till dopaminerga receptorer. TAAR<sub>1</sub> spelar en viktig roll för att reglera neurotransmission i dopaminerga, noradrenalinerga och serotoninerga neuron i centrala nervsystemet. 25E-NBOMe blockerade noradrenalin- och sertralintransportörerna i låga doser (11  $\mu$ M respektive 8,3  $\mu$ M) i ungefär samma koncentrationsnivåer som andra NBOMe-substanser ([Rickli et al., 2015](#); [Simmler et al., 2016](#)).

- *In vitro*-studie på celler om uttrycker 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>- och 5-HT<sub>2C</sub>-receptorer. 25E-NBOMe jämfördes med 47 strukturellt besläktade N-bensylfenetylaminer för att studera struktur-aktivitetssamband. Studien visade att 25E-NBOMe hade den näst högsta affiniteten till 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn. Trots att 25E-NBOMe inte uppvisade den högsta aktiviteten vid 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn i jämförelse med alla substanser, bedömdes substansen vara potent (jämför pEC<sub>50</sub> för 25E-NBOMe=8,55±0,14 och 5-HT=8,02±0,04). 25E-NBOMe har även affinitet till 5-HT<sub>2B</sub>- och till 5-HT<sub>2C</sub>-receptorn ([Hansen, 2010](#); [Hansen et al., 2014](#)).

25E-NBOMe säljs och diskuteras som en potent psykedelisk fenetylamin eller hallucinogen. Användare på drogforum beskriver effekter som liknar de som LSD ger; eufori, ökad empati och synhallucinationer ([Drogforum, 2018](#); [Webbshop, 2018](#)).

#### *b) Gruppsspecifika*

Fenetylamin är kärnstrukturen hos de klassiska centralstimulerande drogerna amfetamin, metamfetamin och 3,4-metylendioxymetamfetamin (MDMA, även kallat ecstasy) och interagerar med signalsubstanserna dopamin, noradrenalin och serotonin både i det centrala och perifera nervsystemet. Syntetiska fenetylaminers strukturella likhet till de kroppsegna signalsubstanserna där en aromatisk ring och ett kväve på aryl-sidokedjan ses som nödvändiga fysikalisk-kemiska egenskaper för att utgöra ett kompetitivt substrat för monoaminåterupptagningens transportörer vid synapserna. De syntetiska fenetylaminerna blockerar återupptaget av de monamina neurotransmittorerna, de synaptiska koncentrationerna av dopamin, noradrenalin och serotonin ökar och indirekt förstärks framför allt den dopaminerga och noradrenerga neurotransmissionen. Hallucinogena effekter förmedlas framför allt av 5-HT<sub>2A</sub>-receptor aktivering. Många fenetylaminer är inaktiva som hallucinogener, men genom att addera en N-bensylgrupp till fenetylaminstrukturen ökar aktiviteten vid 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn. N-bensylfenetylaminer anses kunna ha affinitet till 5-HT<sub>2A</sub>-receptorn i nanomolära nivåer, och några är bland de mest potenta partiella agonisterna för hallucinogena effekter som hittills är kända ([Halberstadt, 2015](#); [Heal et al., 2013](#); [Kyriakou et al., 2015](#); [Liechti, 2015](#); [Nichols, 2004](#)). NBOMe-substanser ger eufori och hallucinationer. I toxiska doser ses både serotonerga och sympatomimetiska symtom. Där ingår bl. a. agitation, aggression, förvirring, hallucinationer, takykardi, hypertension, hypertermi och kramper ([Kyriakou et al., 2015](#)).

## 6. Dokumenterad förekomst

### *a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

Uppgiftslämnare	2017	2018 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

Inget yttrande enligt Förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Ännu ej identifierad i Sverige.

([GIC, 2018](#); [NFC, 2018](#); [RMV, 2018](#); [TVL, 2018](#))

*b) Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i augusti 2012 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Polen, Italien och Storbritannien).  
([EMCDDA, 2018](#); [UNODC, 2018](#))

*c) Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i december 2012 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Canada, Colombia, Israel, Japan och USA).  
([UNODC, 2018](#))

*d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver och i blotters ([EMCDDA, 2018](#); [Kaizaki-Mitsumoto et al., 2016](#); [Zuba & Sekula, 2013](#))

Säljs som pulver från 10 mg upp till 20 kg ([Webbshop, 2018](#)).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av tabletter i dosen 1100 µg. Tabletten kan lösas upp i munhåla och slutligen sväljs resterna. Även inhalation (rökning och inandning av ångor), bukal, sublingual, intramuskulär, rektal och intranasal exponering finns beskrivet. Doser om 250 µg till 1 mg föreslås till blotters och intranasal administrering ([Drogforum, 2018](#)).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsorisker

*a) Substansspecifika*

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas ([GIC, 2018](#); [RMV, 2018](#)). Effekten jämförs med andra NBOMe-substanser och LSD. Anses vara potent och ge mental påverkan, starka känslorvall och hallucinationer. Effekter uppkommer snabbt och ruset pågår i timmar. Negativa effekter är bitter smak och brännande på munslemhinnan, muskel- och käkspänningar, förhöjt blodtryck och hjärtklappning ([Drogforum, 2018](#)).

*b) Gruppsspecifika*

NBOMe-substanser marknadsförs på liknande sätt till LSD och säljs som dekorerade blotters. Vid minskade tillgänglighet av LSD säljs NBOMe-substanser som LSD eller marknadsförs som legalt LSD. I 29 vetenskapligt publicerade akuta förgiftningsfall med koppling till bruk av NBOMe-substanser var de vanligast rapporterade kliniska symtomen; takykardi (96,6%), hypertoni (62,0%), agitation/aggressivitet (48,2%), kramper (37,9%) och hypertermi (27,6%). Fem patienter rapporterades ha utvecklat akut njurskada. Inget fall nämnde 25E-NBOMe specifikt ([Kyriakou et al., 2015](#); [Wood et al., 2015](#)).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen 25E-NBOMe kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska fenetylaminer förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till syntetiska fenetylaminer potential för missbruk ([NADiS, 2018](#)).

#### 10. Tillgänglighet

Substansen kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention. Reglerad i Danmark, Finland, Frankrike, Japan, Polen, Storbritannien och Turkiet.

#### 12. Övrig information

-

#### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 2-(4-etyl-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-(4-etyl-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin *med kortnamn* 25E-NBOMe förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

#### 14. Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådsakande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

#### 15. Referenser

Drogforum (2018).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2018). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2018).

Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., Kim, S. O., Johnson, R. A. & Janowsky, A. (2018). Neurochemical pharmacology of psychoactive substituted N-benzylphenethylamines: High potency agonists at 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Biochem Pharmacol*, 158, 27-34.

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2018:1586). Tillgängligt från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika\\_sfs-1992-1554](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554) (inhämtat november 2018).

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2018:1587). Tillgängligt från: [http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud\\_sfs-1999-58/](http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/) (inhämtat november 2018).

Giftinformationscentralen (GIC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Gomez-Jeria, J. S. & Robles-Navarro, A. (2015). DFT and Docking Studies of the Relationships between Electronic Structure and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding Affinity in N-Benzylphenethylamines. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 6(2), 1811-1841.

Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res*, 277, 99-120.

Hansen, M. (2010). *Design and synthesis of selective serotonin receptor agonists for positron emission tomography imaging of the brain (PhD thesis)*. University of Copenhagen.

Hansen, M., Phonekeo, K., Paine, J. S., Leth-Petersen, S., Begtrup, M., Brauner-Osborne, H. & Kristensen, J. L. (2014). Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl phenethylamines as 5-HT<sub>2A/2C</sub> agonists. *ACS Chem Neurosci*, 5(3), 243-249.

Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J. & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, 27(6), 479-496.

Kaizaki-Mitsumoto, A., Noguchi, N., Yamaguchi, S., Odanaka, Y., Matsubayashi, S., Kumamoto, H., Fukuhara, K., Funada, M., Wada, K. & Numazawa, S. (2016). Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34, and escaline), eight cathinone derivatives, and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. *Forensic Toxicology*, 34(1), 108-114.

Kyriakou, C., Marinelli, E., Frati, P., Santurro, A., Afxentiou, M., Zaami, S. & Busardo, F. P. (2015). NBOMe: new potent hallucinogens--pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(17), 3270-3281.

Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*, 145, w14043.

Läkemedelsverket. (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS\\_2011-10.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf)

Nationellt Forensiskt Centrum (NFC) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2018). Information delat inom nätverket.

Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther*, 101(2), 131-181.

Rickli, A., Luethi, D., Reinisch, J., Buchy, D., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl

(NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*, 99, 546-553.

Rättsmedicinalverket (RMV) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Simmler, L. D., Buchy, D., Chaboz, S., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. (2016). In Vitro Characterization of Psychoactive Substances at Rat, Mouse, and Human Trace Amine-Associated Receptor 1. *J Pharmacol Exp Ther*, 357(1), 134-144.

SciFinder (2018). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat september 2018).

Tullverkets laboratorium (TVL) (2018). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2018). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat november 2018).

Webbshop (2018).

Wood, D. M., Sedefov, R., Cunningham, A. & Dargan, P. I. (2015). Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. *Clin Toxicol (Phila)*, 53(2), 85-92.

Zuba, D. & Sekula, K. (2013). Analytical characterization of three hallucinogenic N-(2-methoxy)benzyl derivatives of the 2C-series of phenethylamine drugs. *Drug Test Anal*, 5(8), 634-645.