

CUMYL-5F-P7AICA

Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-(5-fluoropentyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-7-azaindole-3-carboxamide

Kemiskt namn: N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karboxamid

Kortnamn: CUMYL-5F-P7AICA

CAS: 2171492-36-5

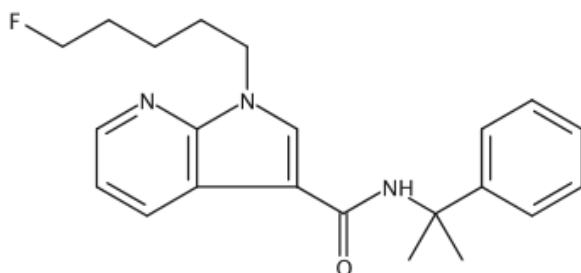
Övriga namn: 1-(5-fluoropentyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide, 1-(5-fluoropentyl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-; 5F-CUMYL-P7AICA och SGT-263

(Banister et al., 2019; EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₂₂H₂₆FN₃O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturella substanser: CUMYL-4CN-BINACA är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som narkotika eller hälsofarliga varor. CUMYL-4CN-B7AICA, CUMYL-5F-PICA och CUMYL-5F-PINACA är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som hälsofarliga varor.

Syntetiska cannabinoider är en strukturellt komplex grupp av substanser och många ges nu kodnamn baserat på deras långa kemiska namn. Strukturerna kan kategoriseras i fyra komponenter: svans, kärna, brygga och länkad grupp.

CUMYL-5F-P7AICA är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **cumyl** (CUMYL) är den länkade gruppen som binds samman med **karboxamid** (CA) som är brygga till en **7-azaindol** (pyrrolo[2,3-b]pyridin) som är kärnan, och där **5-fluoropentyl-kedjan** (5F-P) är svansen.

CUMYL-5F-P7AICA skiljer sig från CUMYL-4CN-BINACA genom att ha en 5 kolatomer lång svans samt en fluor och en 7-azaindol som kärna istället för 4-cyanobutylsvans och en indazol-kärna.

(EMCDDA, 2019; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631)*; LäkeMedelsverket, 2019; SciFinder, 2019)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. CUMYL-5F-P7AICA har identifierats i pulver och växtmaterial.

Molekylvikt (g/mol): 367,46

Kokpunkt (°C): 588,1 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,13±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

Framställning

Syntesen av CUMYL-5F-P7AICA finns vetenskapligt beskrivet (Banister et al., 2019).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för CUMYL-5F-P7AICA.

- *In vitro- och in vivo-*studier på transfekterade celler med de humana cannabinoid-1- (CB₁)- eller CB₂-receptorerna samt möss. CUMYL-5F-P7AICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider (CUMYL-5F-PICA och CUMYL-5F-PINACA). Samtliga substanser uppvisade affinitet till både humana CB₁- och CB₂-receptorn i nanomolära nivåer. Funktionella studier visade att CUMYL-5F-P7AICA är en potent CB₁-receptoragonist och den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) var 4,7 nM CB₁- och 11,3 nM för CB₂-receptorn. Den maximala effekten var 110% av den som framkallas av 1 µM CP 55,940 (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptoragonist) och CUMYL-5F-P7AICA bedömdes vara en full agonist för CB₁-receptorn. Hypotermi noterades efter intraperitoneal injektion av CUMYL-5F-P7AICA i doserna 0,3, 1 och 3 mg/kg under den första timmen från administrationstillfället. Dosen 3 mg/kg sänkte kroppstemperaturen 6 °C. Effekten hämmades om mössen förbehandlades med en selektiv CB₁-antagonist vilket ger stöd för att effekterna är cannabimimetiska och kopplade till CB₁-receptornaktivitet (Banister et al., 2019).

- *In vitro*-studier på celler. CUMYL-5F-P7AICA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). CUMYL-5F-P7AICA uppvisade affinitet till CB₁-receptorn i radioligandbindningsstudier ($K_i = 31,8 \pm 7,0$ nM). Funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att EC₅₀ vid CB₁-receptorn är lägre för CUMYL-5F-P7AICA (EC₅₀ = $2,33 \pm 0,61$ nM) jämfört med THC (EC₅₀ = $30,5 \pm 9,3$ nM) men högre jämfört med CP 55,940 (EC₅₀ = $0,478 \pm 0,083$ nM). Den maximala effekten var $107,3 \pm 4,9$ % av den maximala effekten som CP 55,940 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptorr agonist) (UNODC, 2019).
- CUMYL-5F-P7AICA:s metabolism har studerats *in vitro* där substansen (10 µg/ml) blandades med humana levermicrosomer (1 mg/ml) under 1 h i ett kroppstemperat (37 °C) inkuberingsbad. Resultaten visade på en omfattande metabolism av modersubstansen, huvudsakligen genom hydroxilering, dihydroxilering och oxidativ defluorinering. Metabolitmönstret jämfördes med strukturellt snarlika substanser som i några fall bildade exakt samma metaboliter. Metabolismen *in vivo* och vilken påverkan metaboliterna har på kroppen studerades inte (Stacheli et al., 2017).

CUMYL-5F-P7AICA har identifierats i 3 olika drogmaterial inköpta från tyska webbshoppar. Substansen identifierades som enda psykoaktiva substans i mängderna 109–153 mg/g i växtmaterial som var ämnat för rökning (Ernst et al., 2017).

CUMYL-5F-P7AICA säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid. Användare på drogforum beskriver effekter som liknar de från andra cannabinoider (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

Grupp-specifika

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB₁-receptorn i det endocannabinoida systemet. Det är samma receptor som THC, substansen som är huvudsakligen ansvarigt för de största psykoaktiva effekterna av cannabis, binder partiellt agonistiskt till (Banister & Connor, 2018; Wiley et al., 2014).

Många syntetiska cannabinoider som redan har reglerats i Sverige är fulla CB₁-receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB₁-receptorn är associerat med euforiska och relaxerande, dvs avkopplande, effekter. Bruk av syntetiska cannabinoider har under senare år varit förknippade med ett stort antal förgiftningar som har krävt intensivvård, och även ett antal dödsfall finns bekräftade (EMCDDA, 2017, 2019; Wouters et al., 2019).

Dokumenterad förekomst

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

Uppgiftslämnare	2016	2018	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	0	1 (växtmaterial)	0
Tullverkets laboratorium	6 (pulver)	8 (pulver)	1 (pulver)
Rättsmedicinalverket*	-	-	-
Giftinformationscentralen	0	0	0

*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (december 2019) och därmed kan inte CUMYL-5F-P7AICA bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). 6 beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången oktober 2016 i beslag.

(GIC, 2019; NFC, 2019; RMV, 2019; TVL, 2019)

b) *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i februari 2015 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Belgien, Danmark, Italien, Kroatien, Lettland, Rumänien, Schweiz, Serbien, Slovenien, Sverige, Tyskland, Ungern och Österrike) och i testköp (Spanien).

(Banister et al., 2019; EMCDDA, 2019; UNODC, 2019).

c) *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i februari 2015 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Japan).

(EMCDDA, 2019; Labs, 2019; UNODC, 2019)

d) *Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver och växtmaterial (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 1 kg (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet diskuterar intag som rökmix eller e-juice avsedd för inhalering (rökning och vejpa) (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Andra syntetiska cannabinoider (Drogforum, 2019).

Hälsorisker

Substansspecifika

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Substansens effekter jämförs med de från andra cannabinoider och cannabis. CUMYL-5F-P7AICA anses ge ett rus med psykoaktiva effekter. Negativa effekter som beskrivs är trötthet (Drogforum, 2019).

Grupppecifika

I 55 dödsfall där syntetiska cannabinoider identifierats i blod var de vanligaste dödsorsakerna oavsiktliga akuta förgiftningar (47,3 %), varav oavsiktliga akuta förgiftningar i kombination med hjärt-kärlsjukdom (9,1 %), naturliga sjukdomsorsaker (20,0 %), självmord (10,9 %) och trauma efter olycka (10,9 %). De vanligaste kliniska symtomen innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium. Endast 15 % nådde sjukhus innan döden och över 90 % var män. De flesta (61,8 %) identifierade syntetiska cannabinoiderna i dödsfallen tillhörde den farmakologiska undergruppen indazolkarboxamider, som CUMYL-5F-P7AICA är nära strukturellt besläktad med. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), där de vanligaste övriga substanserna var alkohol (34,5 %) och THC (indikerar cannabisanvändning; 23,6%) (Darke et al., 2019).

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 CUMYL-5F-P7AICA kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att det finns ett intresse att inhandla och bruka farmakologiskt otestade men lagliga cannabinoider, med tron att de psykoaktiva effekterna liknar de som fås av THC. Vissa syntetiska cannabinoider har orsakat utbrott av massförgiftningar och även dödsfall. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till dessa substansers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk vid bruk (EMCDDA, 2017; NADiS, 2019).

Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av CUMYL-5F-P7AICA befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 28 juli 2017.

Reglerad i Danmark, Lettland, Slovenien, Storbritannien, Tyskland, Ungern och USA (EMCDDA, 2019).

Övrig information

-

Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karboxamid 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 N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-karboxamid *med kortnamn* CUMYL-5F-P7AICA förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

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. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Referenser

Banister, S. D., Adams, A., Kevin, R. C., Macdonald, C., Glass, M., Boyd, R., Connor, M., McGregor, I. S., Havel, C. M., Bright, S. J., Vilamala, M. V., Lladanosa, C. G., Barratt, M. J. & Gerona, R. R. (2019). Synthesis and pharmacology of new psychoactive substance 5F-CUMYL-P7AICA, a scaffold-hopping analog of synthetic cannabinoid receptor agonists 5F-CUMYL-PICA and 5F-CUMYL-PINACA. *Drug Test Anal*, 11(2), 279-291.

Banister, S. D. & Connor, M. (2018). The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins *Handb Exp Pharmacol* (pp. 1-26). Berlin, Heidelberg.

Darke, S., Duflou, J., Farrell, M., Peacock, A. & Lappin, J. (2019). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clinical Toxicology*, 1-7. doi: 10.1080/15563650.2019.1647344 [Epub ahead of print].

Drogforum (2019).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). Synthetic cannabinoids in Europe - Update 6.6 2017. Tillgängligt från: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_en

EMCDDA (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2019).

Ernst, L., Brandhorst, K., Papke, U., Altrogge, A., Zodel, S., Langer, N. & Beuerle, T. (2017). Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: Update of the German situation in early 2017. *Forensic Sci Int*, 277, 51-58.

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611). Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svenskforfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat december 2019).

Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2019:631). Tillgängligt från: http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/ (inhämtat december 2019).

Giftinformationscentralen (GIC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Läkemedelsverket (2019). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf

Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

National Medical Services (NMS) Labs (2019). NPS Discovery. Tillgängligt från: <https://www.forensicscienceeducation.org/resources/nps-discovery/> (inhämtat december 2019).

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2019). Information delat inom nätverket.

Rättsmedicinalverket (RMV) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

SciFinder (2019). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat december 2019).

Staheli, S. N., Poetzsch, M., Veloso, V. P., Bovens, M., Bissig, C., Steuer, A. E. & Kraemer, T. (2017). In vitro metabolism of the synthetic cannabinoids CUMYL-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA, 5F-CUMYL-P7AICA and CUMYL-4CN-B7AICA. *Drug Test Anal.* 10(1):148-157

Tullverkets laboratorium (TVL) (2019). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2019). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat december 2019).

Webbshop (2019).

Wiley, J. L., Marusich, J. A. & Huffman, J. W. (2014). Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci*, 97(1), 55-63.

Wouters, E., Walraed, J., Banister, S. D. & Stove, C. P. (2019). Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol*, 169, 113623.