

## CUMYL-CHMGACLONE

### Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* 5-(cyclohexylmethyl)-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)pyrido[4,3-b]indol-1-one

*Kemiskt namn:* 5-(cyklohexylmetyl)-2-(2-fenylpropan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-on

*Kortnamn:* CUMYL-CHMGACLONE

*CAS:* -

*Övriga namn:* 5-cyclohexylmethyl-2-(2-phenylpropan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-one; CHM-SGT-151; CUMYL-CHMeGACLONE och Cumyl-CH-MeGaClone

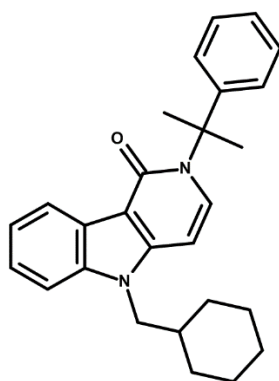
(Alam & Keating, 2019; EMCDDA, 2020; NFC, 2020; TVL, 2020)

### Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Cannabinoider

*Strukturlika substanser:* CUMYL-PeGACLONE som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som narkotika. 5F-CUMYL-PeGACLONE som är utredd av Folkhälsomyndigheten och är reglerad som hälsofarlig vara.

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-CHMGACLONE är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **cumyl** (CUMYL) är den länkade gruppen som binds samman direkt med en **gamma-karbolin-1-on** (GACLONE) som är kärnan och där **cyklohexylmetyl** är svansen. CUMYL-CHMGACLONE saknar en brygga.

CUMYL-CHMGACLONE skiljer sig från CUMYL-PeGACLONE genom att ha en cyklohexylmetylgrupp istället för en pentylkedja som svans.

(EMCDDA, 2020; Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2); Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12); Läkemedelsverket, 2020)

## Fysikaliska data

---

*Fysikaliskt tillstånd:* Fast form. CUMYL-CHMGACLONE har identifierats i växtmaterial.

*Molekylvikt (g/mol):* 398,54

*Kokpunkt (°C):* -

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* -

*Föreningar/blandningar:* -

(EMCDDA, 2020; SciFinder, 2020)

## Framställning

---

Framställning kan inhämtas från generella syntesmetoder av snarlika substanser (Bowden & Williamson, 2014).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för CUMYL-CHMGACLONE.

- *In vitro*-studier på celler. CUMYL-CHMGACLONE utvärderades farmakologiskt och jämfördes med till JWH-018 och CP 55,940 (referenssubstanser och fulla cannabinoid-1 (CB<sub>1</sub>)-receptoragonister). CUMYL-CHMGACLONE uppvisade affinitet till humana CB<sub>1</sub>-receptorn i radioligandbindningsstudier ( $K_i = 1,01$  nM och 2,5 gånger högre än JWH-018). Funktionella studier ([<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S bindningsassay) visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC<sub>50</sub>) vid CB<sub>1</sub>-receptorn är 1,13 gånger högre för CUMYL-CHMGACLONE (EC<sub>50</sub> = 1,22 nM) jämfört med JWH-018. Den maximala effekten var 143,4 % av den maximala effekten som JWH-018 framkallar. CUMYL-CHMGACLONE bedöms ha aktivitet vid humana CB<sub>1</sub>-receptorer och dess potensgrad är jämförbar med narkotikaklassade CUMYL-PeGACLONE (Haschimi et al., 2020).
- CUMYL-CHMGACLONE:s metabolitmönster har studerats *in vitro* och *in vivo*. I sammanslagna humana levercellsmikrosomer (pooled human liver microsomes [pHLM]) identifierades fas-I-metaboliterna för CUMYL-CHMGACLONE. Studien ledde till 3 monohydroxilerade metaboliter bedömdes som pålitliga och unika drogmarkörer (referenser) i urin som konfirmerade CUMYL-CHMGACLONE-bruk. De identifierade fas-I-metaboliterna användes som referens och CUMYL-CHMGACLONE

bruk kunde därmed bekräftas i drogprover från 10 personer (3 patienter och 7 polisärenden). Därefter har identifieringsmetoden använts i rutinanalyser i Tyskland och ytterligare 7 personer har testat positivt för CUMYL-CHMGACLONE-bruk. I Ungern har CUMYL-CHMGACLONE bekräftats 260 rättsfall kopplat till droganvändning (varav 4 dödsfall) (Haschimi et al., 2020).

Att CUMYL-CHMGACLONE säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid är förknippat med att substansen används i syfte att uppnå ett rus. Användare på drogforum jämför ruseffekter med de från andra cannabinoider (Drogforum, 2020; Webbshop, 2020).

### *Gruppsspecifika*

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB<sub>1</sub>-receptorn i det endocannabinoida systemet. Det är samma receptor som delta-9-tetrahydrocannabinol (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 CB<sub>1</sub>-receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB<sub>1</sub>-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, 2020; Wouters et al., 2019).

## Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2019	2020 (till februari)
Nationellt forensiskt centrum	12 (växtmaterial)	7 (växtmaterial)
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	-	-
Giftinformationscentralen	0	0

\*Rättsmedicinalverket saknar analytisk referens (februari 2020) och därmed kan inte CUMYL-CHMGACLONE bekräftas i dödsfall eller i deras övriga ärenden.

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

Identifierad i Sverige första gången september 2019 i beslag.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

### *Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i november 2018 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Slovakien, Sverige, Tyskland och Ungern), dödsfall (Ungern) och patientfall (Tyskland).

(EMCDDA, 2020; Haschimi et al., 2020; UNODC, 2020)

### *Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i december 2018 hos UNODC.

(EMCDDA, 2020; NMS Labs, 2020; UNODC, 2020)

### *Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning*

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

## **Beredningsform, exponering, administrering, dos**

---

Identifierad i växtmaterial (EMCDDA, 2020; NFC, 2020).

Säljs i olika kvantiteter, bl a 100 gram (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 50 mg blandat med 3 gram tobak. Substansen administreras genom inhalation (rökning) (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## **Kombinationsmissbruk**

---

-

## **Hälsomässiga och sociala risker**

---

### *Substansspecifika*

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

I Ungern har 134 biologiska prover från personer involverade i rättsfall kopplat till droganvändning, testat positivt för CUMYL-CHMGACLONE. Fallen rörde: 4 avlidna, 2 trafikolyckor, 37 fordonsförare under påverkan av droger och 92 drogbruk generellt. I Tyskland har CUMYL-CHMGACLONE identifierats i urinprover från patienter (Haschimi et al., 2020).

På drogforum jämförs effekten med andra cannabinoider. CUMYL-CHMGACLONE anses ge ruseffekter och ha psykoaktiva egenskaper. Effekten blir märkbar inom 10 minuter och var långvarig jämfört med andra cannabinoider (2-5 timmar) (Drogforum, 2020).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och deras omgivning.

### *Grupp-specifika*

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 %). I den kliniska bilden innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium de vanligaste noterade symtomen. Endast 15 % nådde sjukhus innan döden och över 90 % var män. De flesta (61,8 %) identifierade syntetiska cannabinoider i dödsfallen tillhörde den kemiska undergruppen indazolkarboxamider, som CUMYL-CHMGACLONE är strukturellt besläktad med. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), 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 webshops och utbyte av information på nätforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska cannabinoider (inkl CUMYL-CHMGACLONE) 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 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, 2020).

## 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.

## Nuvarande kontrollstatus

---

Oreglerad i Sverige.

Reglerad i Tyskland och Ungern (EMCDDA, 2020).

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

### *Bakgrund*

Av 8 § narkotikastrafflagen (1968:64) framgår följande:

Med narkotika förstås i denna lag läkemedel eller hälsofarliga varor med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter eller varor som med lätthet kan omvandlas till varor med sådana egenskaper eller effekter och som

- på sådan grund är föremål för kontroll enligt en internationell överenskommelse som Sverige har biträtt, eller
- av regeringen har förklarats vara att anse som narkotika enligt lagen. Lag (1999:43).

För att en substans ska kunna klassificeras som narkotika ska rekvisiten beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter vara uppfyllda.

Med termen euforiserande effekter i 8 § avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning förhöjd grundstämning, upprymdhet, känsla av allmänt välbefinnande, avspändhet och sorglöshet (motsats dysfori). Höggradiga former av eufori anses patologiska och förekommer vid mani tillsammans med ökat tempo, förhöjd självkänsla och okritisk uppslagsrikedom. Den är också en gemensam effekt av rusmedel som alkohol, amfetamin, kokain, cannabis och opioider (NE, 2020a).

Med begreppet rus avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ett tillstånd med påverkan på omdöme och reaktionsförmåga som uppstått genom drogpåverkan. Rus är en gemensam effekt av droger som missbrukas och en förutsättning för utveckling av beroende. Rusets karaktär varierar med drogen: upprymdhet och talträngdhet är vanligt efter alkohol, stillsamt välbefinnande efter opioider och ökad självkänsla och tankeskärpa efter centralstimulantia. Gemensamt för alla rus är lustprägeln, eufori. Dock kan drogeffekten redan från början bli den motsatta och ruset avlöses av ett olustpräglat bakrus (NE, 2020b).

Underlag för att bedöma om en vara är euforiserande eller beroendeframkallande kan enligt Regeringens proposition 1997/98:183 Kontroll av syntetiska droger m.m. sid 32, 33 ”t.ex. bestå av missbrukarnas egna skildringar av effekterna samt utfallet av djurförsök”.

Enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ska termen ”hälsofarlig vara” i narkotikastrafflagen, som först användes i narkotikaförordningen 1962, inte sammanblandas med det som avses med ”hälsofarlig vara” i lagen (1999:42) om förbud om hälsofarliga varor som är av betydligt senare datum.

Folkhälsomyndigheten konstaterar bland annat i sammanhanget att det av Kungl. Maj:ts prop. nr 7 år 1968 sid 17 framgår följande: ”Gemensamt för samtliga grupper av preparat som kan leda till missbruk var beroende eller behovet att fortsätta att inta medlet. De olika preparaten sammanfattades därför i begreppet beroendeframkallande medel. Beroende eller bundenhet karakteriseras av behovet att fortsätta konsumtionen av ett medel för att framkalla vissa eftersträvarvärdade verkningar eller för att förhindra uppkomsten av abstinenssymptom. Dessa kan vara av psykiskt och ofta även av kroppsligt slag. Medel som kan framkalla beroende är bl. a. bedövande medel av typen opiater, sömnmedel, alkohol och lugnande medel samt stimulerande medel av typen kokain, cannabis, centralstimulantia och hallucinogener”.

Vidare framgår på sid 75 att ”Den grundläggande författningen på narkotikakontrollens område, narkotikaförordningen den 14 december 1962 (nr

704), upptar följande bestämmelser. I 1 § definieras de ämnen som är att beteckna som narkotika, dvs. dels läkemedel och hälsofarliga varor som omfattas av narkotikakonventionen och *dels varor* som Kungl. Maj:t förklarar att de skall anses som narkotika.

### *Skäl*

Tillgängligt underlag, d.v.s. vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (se punkt 5, 6 och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället är det sannolikt att CUMYL-CHMGACLONE kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka syntetiska cannabinoider. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

### *Rekommendation*

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 5-(cyklohexylmetyl)-2-(2-fenylpropan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-on *med kortnamn* CUMYL-CHMGACLONE 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

---

- Alam, R. M. & Keating, J. J. (2019). Adding more "spice" to the pot: A review of the chemistry and pharmacology of newly emerging heterocyclic synthetic cannabinoid receptor agonists. *Drug Test Anal.* 12(3) 297-315.
- 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.
- Bowden, M. J. & Williamson, J. P. B. *Assignee*: (2014). *Patent*: Cannabinoid compounds. Patent No. WO2014167530 A1. Tillgängligt från: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014167530&tab=PCTBIBLIO&maxRec=1000> (inhämtat februari 2020).

Darke, S., Duflou, J., Farrell, M., Peacock, A. & Lappin, J. (2019). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clin Toxicol (Phila)*, 1-7.

Drogforum (2020).

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](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_en)

EMCDDA (2020). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat februari 2020).

*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2).*

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 februari 2020).

*Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12).* 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 februari 2020).

Giftinformationscentralen (GIC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Haschimi, B., Giorgetti, A., Mogler, L., Nagy, T. Z., Kramer, T., Halter, S., Boros, S., Dobos, A., Hidvégi, E. & Auwärter, V. (2020). The novel psychoactive substance Cumyl-CH-MEGACLONE: Human phase-I metabolism, basic pharmacological characterization, and comparison to other synthetic cannabinoid receptor agonists with a  $\gamma$ -carboline-1-one core. (*inskickat manuskript*).

Läkemedelsverket (2020). *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)

Nationalencyklopedin (NE) (inhämtat februari 2020).

NE (2020b). Rus. Tillgängligt från: [https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/rus-\(2\)](https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/rus-(2)) (inhämtat februari 2020).

National Medical Services (NMS) Labs (2020). NPS Discovery. Tillgängligt från: <https://www.forensicscienceeducation.org/resources/nps-discovery/> (inhämtat februari 2020).

Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).

Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2020). Information delat inom nätverket.



- Rättsmedicinalverket (RMV) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2020). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat februari 2020).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2020). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat februari 2020).
- Webbshop (2020).
- 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.