

**U-49900**

## Namn, CAS-nr

---

*IUPAC:* N-methyl-N-[2-(N',N'-diethylamino)cyclohexyl]-3,4-dichlorobenzamide

*Kemiskt namn:* N-[2-(diethylamino)cyklohexyl]-3,4-dikloro-N-metylbensamid

*Kortnamn:* U-49900

*CAS:* 75570-64-8

*Övriga namn:* 3,4-dichloro-N-[2-(diethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide och benzamide, 3,4-dichloro-N-[2-(diethylamino)cyclohexyl]-N-methyl-

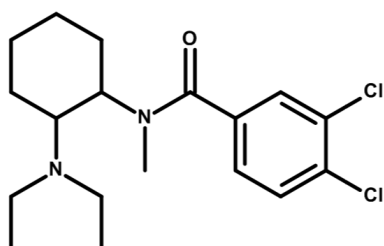
(EMCDDA, 2019; NFC, 2019; SciFinder, 2019; TVL, 2019)

## Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

---

*Summaformel:* C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Opioider

*Strukturlika substanser:* U-47700 som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika. Isopropyl-U-47700, 3,4-metylendioxi-U-47700 och U-48800 som är utredda av Folkhälsomyndigheten och reglerade som hälsofarliga varor.

U-49900 tillhör bensamidopioidklassen. U-49900 har en metylendioxigrupp i 3- och 4-positionen på fenylingen där U-47700 har två kloratomer på respektive plats.

(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. U-49900 har identifierats i pulver.

*Molekylvikt (g/mol):* 357,32

*Kokpunkt (°C):* 487,4±45,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,18±0,1 (beräknad)

Föroreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2019; SciFinder, 2019)

## Framställning

---

Metoder för framställning av U-49000 kan härledas från ett patent (Szmuszkovicz, 1978).

## Verkningsmekanismer, effekter

---

### *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för U-49000.

- *In vivo*-studier på möss. Smärtlindringen (typisk för opioider) efter intraperitoneal injektion av U-49900 jämfördes med effekterna från fentanyl och morfin i en djurmodell. Antinociceptiva effekterna studerades i ett "tail-flick"-test. Den effektiva dosen vid 50 % maximal respons ( $ED_{50}$ ) var högre för U-49900 (104,954 mg/kg) jämfört med fentanyl (0,113 mg/kg) och morfin (20,137 mg/kg). Effekten motverkades om mössen förbehandlades med naltrexon (opioidreceptorantagonist). U-49900 bedömdes vara en full opioidreceptoragonist *in vivo* (UNODC, 2019).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana  $\mu$ -opioidreceptorer. Resultaten visar att U-49000 är en full agonist med aktivitet vid  $\mu$ -opioidreceptorn med 88 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visar att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons ( $EC_{50}$ ) är högre för U-49000 ( $EC_{50} = 1,17 \mu\text{M}$ ) jämfört med fentanyl ( $EC_{50} = 1,45 \text{ nM}$ ) men inte skilt från morfin ( $EC_{50} = 1,94 \mu\text{M}$ ). U-49000 bedöms ha aktivitet vid humana  $\mu$ -opioidreceptorer men är mindre potent än fentanyl, men lika potent som morfin (RMV, 2019).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker råtts  $\mu$ -opioidreceptorer. U-49000 utvärderades farmakologiskt och jämfördes med morfin och fentanyl. U-49000 uppvisade affinitet till  $\mu$ -opioidreceptorer ( $k_i = 23,3 \text{ nM}$ ) i radioligandbindningsstudier. I funktionella studier ( $[^3\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -bindningsanalyser) visade att  $EC_{50}$  vid  $\mu$ -opioidreceptorer är högre för U-49000 ( $EC_{50} = 870 \pm 110 \text{ nM}$ ) jämfört med fentanyl ( $EC_{50} = 15,2 \pm 2 \text{ nM}$ ) och morfin ( $EC_{50} = 22 \pm 3 \text{ nM}$ ). Den maximala effekten var 40,5 % av den effekten som referenssubstanten DAMGO framkallar vilken var lägre än för fentanyl (90,4 %) och morfin (81 %) (UNODC, 2019).

U-49000 säljs och diskuteras som en opioid. Dess drogeffekter jämförs med de som U-47700 och andra opioider ger (Drogforum, 2019; Webbshop, 2019).

### *Grupp-specifika*

U-47000 som också tillhör bensamidopioidklassen är aktiv vid  $\mu$ -opioidreceptorn (Beardsley & Zhang, 2018).

De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till  $\mu$ -opioid receptorn. M-Opioidreceptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential (Contet et al., 2004; WHO, 2014).

## Dokumenterad förekomst

---

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

Uppgiftslämnare	2017	2019 (till december)
Nationellt forensiskt centrum	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0
Giftinformationscentralen	2 (sjukhus)	0

\*Rättsmedicinalverket har en analytisk referens sedan mars 2017.

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

Ännu inte identifierad i Sverige.

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

### *b) Rapporterad förekomst i Europa*

Formellt noterad i december 2016 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Norge, Polen, Spanien och Tyskland) och i testköp (Slovenien).

(EMCDDA, 2019; Fabregat-Safont et al., 2017; UNODC, 2019)

### *c) Rapporterad förekomst i övriga världen*

Formellt noterad i december 2016 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Kanada och USA).

(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 (EMCDDA, 2019; NFC, 2019).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 1000 gram (Webbshop, 2019).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 40 mg intravenöst, peroralt och 5 mg nasalt (snortning och genom sprayflaskor) (Drogforum, 2019).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

## Kombinationsmissbruk

---

-

## Hälsorisker

---

### *Substansspecifika*

Kännedom om dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Giftinformationscentralen har haft ett sjukhusfall med U-49900 med symtom som inkluderade somnolens, förhöjd puls samt små pupiller (GIC, 2019).

Effekten jämförs med andra opioider, bl a U-47000. U-49000 anses ge ett rus med psykoaktiva effekter som hallucinationer. Negativa effekter som beskrivs är smärta vid snortning, förlorad smak, känsel och lukt, neurologisk smärta och klåda samt långvarig skumbildning i lungorna inklusive hosta (Drogforum, 2019).

### *Gruppsspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen U-49900 kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till opioider potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2019; UNODC & WHO, 2013; WHO, 2014).

## Tillgänglighet

---

En fortsatt tillgänglighet och användning av U-49900 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 Finland och Tjeckien (EMCDDA, 2019).

## Övrig information

---

-

## Rekommendation

---

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att N-[2-(dietylamino)cyklohexyl]-3,4-dikloro-N-metylbensamid 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-(dietylamino)cyklohexyl]-3,4-dikloro-N-metylbensamid *med kortnamn* U-49900 förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

## Notifiera EU-kommissionen

---

Risken för att produkter störs 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

---

- Beardsley, P. M. & Zhang, Y. (2018). Synthetic Opioids. *Handb Exp Pharmacol*, 252, 353-381.
- Contet, C., Kieffer, B. L. & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 14(3), 370-378.
- Drogforum (2019).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2019). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat december 2019).
- Fabregat-Safont, D., Carbon, X., Ventura, M., Fornis, I., Guillamon, E., Sancho, J. V., Hernandez, F. & Ibanez, M. (2017). Updating the list of known opioids through identification and characterization of the new opioid derivative 3,4-dichloro-N-(2-(diethylamino)cyclohexyl)-N-methylbenzamide (U-49900). *Sci Rep*, 7(1), 6338.
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2019:611). 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 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/](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](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).
- 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).
- Szmuszkovicz, J. *Assignee*: Upjohn Co (1978). *Patent*: Analgesic n-(2-aminocycloaliphatic)benzamides. US4098904A. USA. Tillgängligt från: <https://www.google.com/patents/US4098904> (inhämtat septemeber 2018).
- 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).
- UNODC & World Health Organization (WHO) (2013). *Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality*. Tillgängligt från: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_overdose.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1) (inhämtat december 2019).
- Webbshop (2019).
- WHO (2014). *Community management of opioid overdose*. Tillgängligt från: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816\\_eng.pdf?ua%20&equals;1&ua%20&equals;1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua%20&equals;1&ua%20&equals;1) (inhämtat december 2019).

## **UR-144**

Preparatet tillhör gruppen syntetiska cannabinioider.

Preparatet är omklassificerat från hälsofarlig vara till narkotika beroende på ett beslut av FNs narkotikakommission att ta upp det i förteckning II till 1971 års psykotropkonvention. Underlag finns på Utvecklingscentrum.