

# CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE ET NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

**Pr Jean-Pierre Goullé**

**Université de Rouen, Faculté de Médecine et de Pharmacie,  
Laboratoire de Toxicologie, ABTE EA 4651**

**51<sup>èmes</sup> Journées Médicales Havraises  
23-24 janvier 2015**



# Cannabis : une nouvelle drogue ?

Oui en raison de pathologies nouvelles,  
accumulation de données sur la toxicité

- Des atteintes vasculaires multiples :

- Coronariennes (IDM)

- J. of Amer. Heart Ass. 2014

- Cérébrales (AVC – neuroimagerie IRM)

- Stroke 2012, Neuropsychopharmacol. 2014, J Neurosci. 2014

- Membres inférieurs (artérites)

- J. of Amer. Heart Ass. 2014

# Cannabis : une nouvelle drogue ?

## Pourquoi toutes ces nouvelles pathologies ?

### Teneur moyenne en THC dans la résine

- En 1993 : THC = 4,4 %<sup>1</sup>
- En 2004 : THC = 8,8 %<sup>1</sup>
- En 2012 : THC = 16 %<sup>2</sup>

Teneur moyenne X 4 en 20 ans !

**4 % en 1993 → 16 % en 2012 !**

**Il y a mieux les nouveaux cannabinoïdes de synthèse**

# Consommation de résine de cannabis

## Technique d'inhalation : évolution : ↗ THC

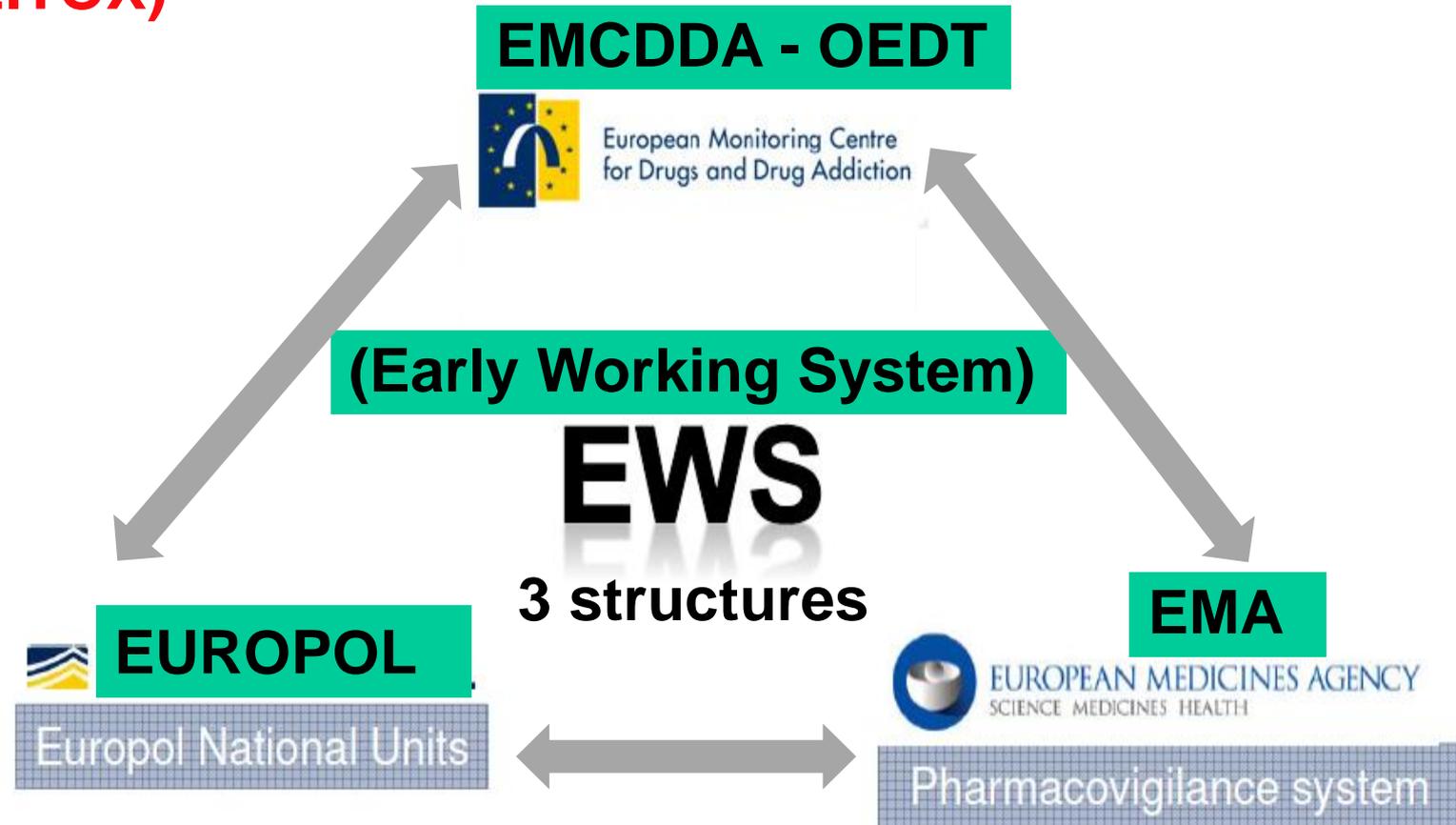
↗ Plus efficace chez les gros consommateurs

↗ Du joint classique à la pipe à eau « bang »



# Un système d'alerte Européen : Early Working System

## Réseau Européen d'Information / drogues et TOXicomanies (REITOX)



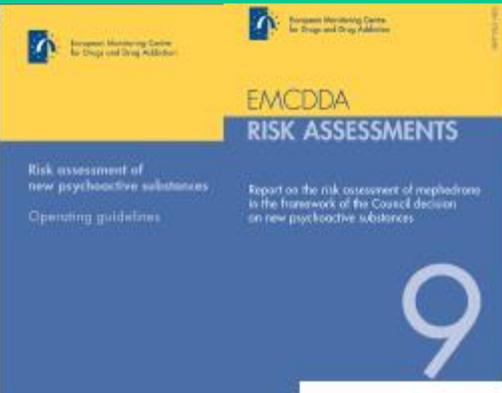
# NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES (NSP) EVALUATION DES RISQUES

- Guides officiels OEDT
- Risques pour la santé, pour la société
- Quelle diffusion potentielle ?

## Substances réglementées ou non

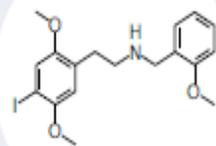
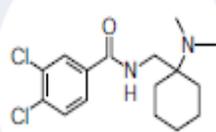
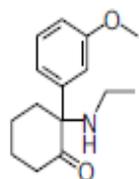
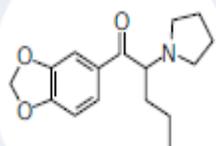
- **MBDB** (1998) — not controlled EU
- **4-MTA** (1999) — controlled EU
- **GHB** (2000) — controlled UN
- **Ketamine** (2000) —
- **PMMA** (2002) — controlled EU
- **2C-I, 2C-T-2, 2C-T-7, TMA-2** (2003) — controlled EU
- **BZP** (2007) — controlled EU
- **Mephedrone** (2010) — controlled EU
- **4-MA** (2012) — proposal for control EU
- **5-IT** (2013) — risk assessment held April 2013

Une liste en perpétuel renouvellement



# NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES (NSP) UNE SUIVEILLANCE ACCRUE (OEDT)

## 4 SUBSTANCES : ÉVALUATION DES RISQUES EN 2014

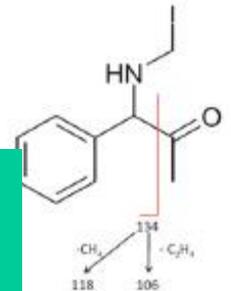
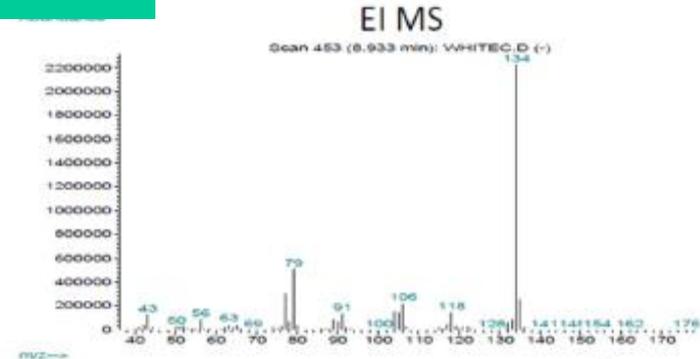
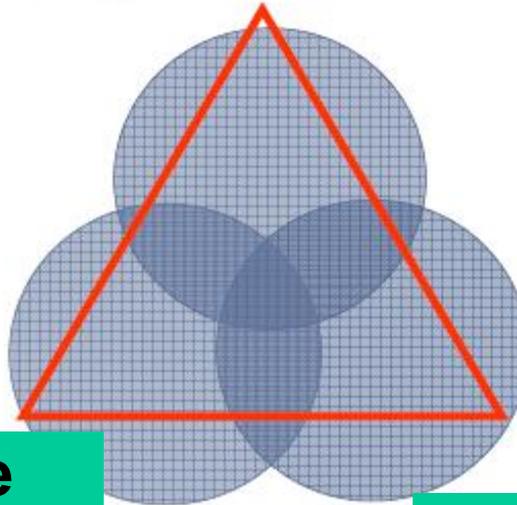


| MDPV       | Méthoxétamine        | AH-7921   | 25I-NBOMe       | Substance  |
|------------|----------------------|-----------|-----------------|--|
| Cathinones | Arylcyclohexylamines | Opiacés   | Phénéthylamines | Famille pharmacologique  |
| 2008       | 2010                 | 2012      | 2012            | Année de la première notification via l'EWS  |
| <b>99</b>  | <b>20</b>            | <b>15</b> | <b>1</b>        | <b>Nombre de décès associés à la substance</b>   |
| 107        | 110                  | 6         | 15              | Nombre d'intoxications non mortelles   |
| 29         | 24                   | 8         | 24              | Nombre de pays où la substance a été détectée (UE, Turquie et Norvège)   |
| 22         | 9                    | 1         | 6               | Nombre de pays où la substance est soumise à des mesures de contrôle dans le cadre de la législation relative au contrôle des drogues (UE, Turquie et Norvège) |

# CROISEMENT DES INFORMATIONS A PARTIR DE DIFFERENTES SOURCES



Internet, médias, utilisateurs



Recherche  
Achat  
Analyse H<sub>2</sub>O

Données Tox. ML  
et Tox. clinique

Base européenne de données sur les nouvelles drogues

# UN SYSTÈME D'ALERTE EN TEMPS REEL



EDND – European information system and database on new drugs

Search  Advanced search

Substances Reporting forms Reports Search EDND Alerts Trainings Meetings Announcements Analytical databank Miscellaneous

Substances: 5-IT

**Created**  
June 2012

**Updated**  
February 2013

**Type**  
Psychotropic substances

**Group**  
Others

**Name**  
5-IT

- Information tps réel
- Faible coût
- Partage au niveau UE

**Nature of substance**  
5-(2-Amino propyl) indole is a substituted indole and a positional isomer of alpha-methyltryptamine (AMT), however it is substituted on the aromatic side of the indole ring system. It is also structurally related to 5-APB (indole analogue, h effects (Shulgin).

**Systematic chemical name**  
5-(2-Amino propyl) indole

**Other names**  
5-API

**Formulaires de déclaration**

## Alerts

[5-IT related deaths in Hungary, 1 October 2012](#)  
(Last Update: 01/10/2012)

[Two fatal intoxications following ingestion of 'Beauze Fury', UK, updated on 27 September 2012](#)  
(Last Update: 01/10/2012)

[Deaths cases \(due to 5-IT, Sweden, July 2012\)](#)  
(Last Update: 07/08/2012)

## Reports to EMCDDA

**United Kingdom (Reporting Form):** On 20 December 2012 the UK NFP reported a biological sample identified in police area of Gramplan, Aberdeen Royal Infirmary in Inverness on 13 June 2012.

**Denmark (Reporting Form):** On 21 September 2012 the NFP reported a seizure of 5,1g light brown powder seized from a small transparent bag and with labeling: "5g 5-IT, Research Chemical, Not for human consumption" and without any sender. The post came from UK. The method used for analysing: GC-MS, UPLC-TOF, H-NMR.

**Réglementation : 5-IT : 4 sur 28**  
**Absence de réglementation**

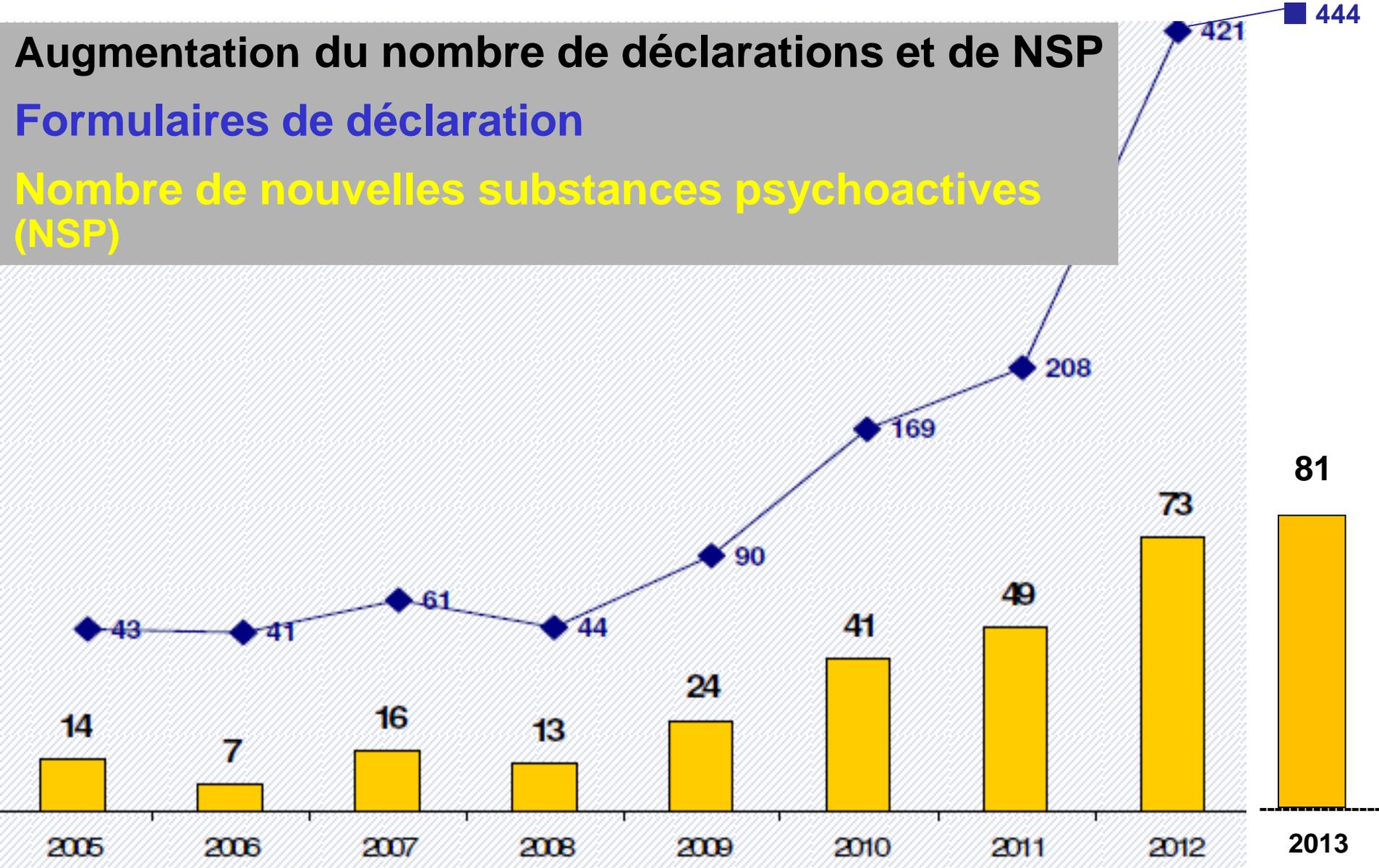


# Le nombre de déclarations via Early Working System

Augmentation du nombre de déclarations et de NSP

Formulaires de déclaration

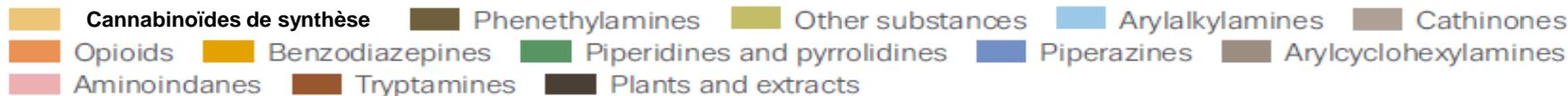
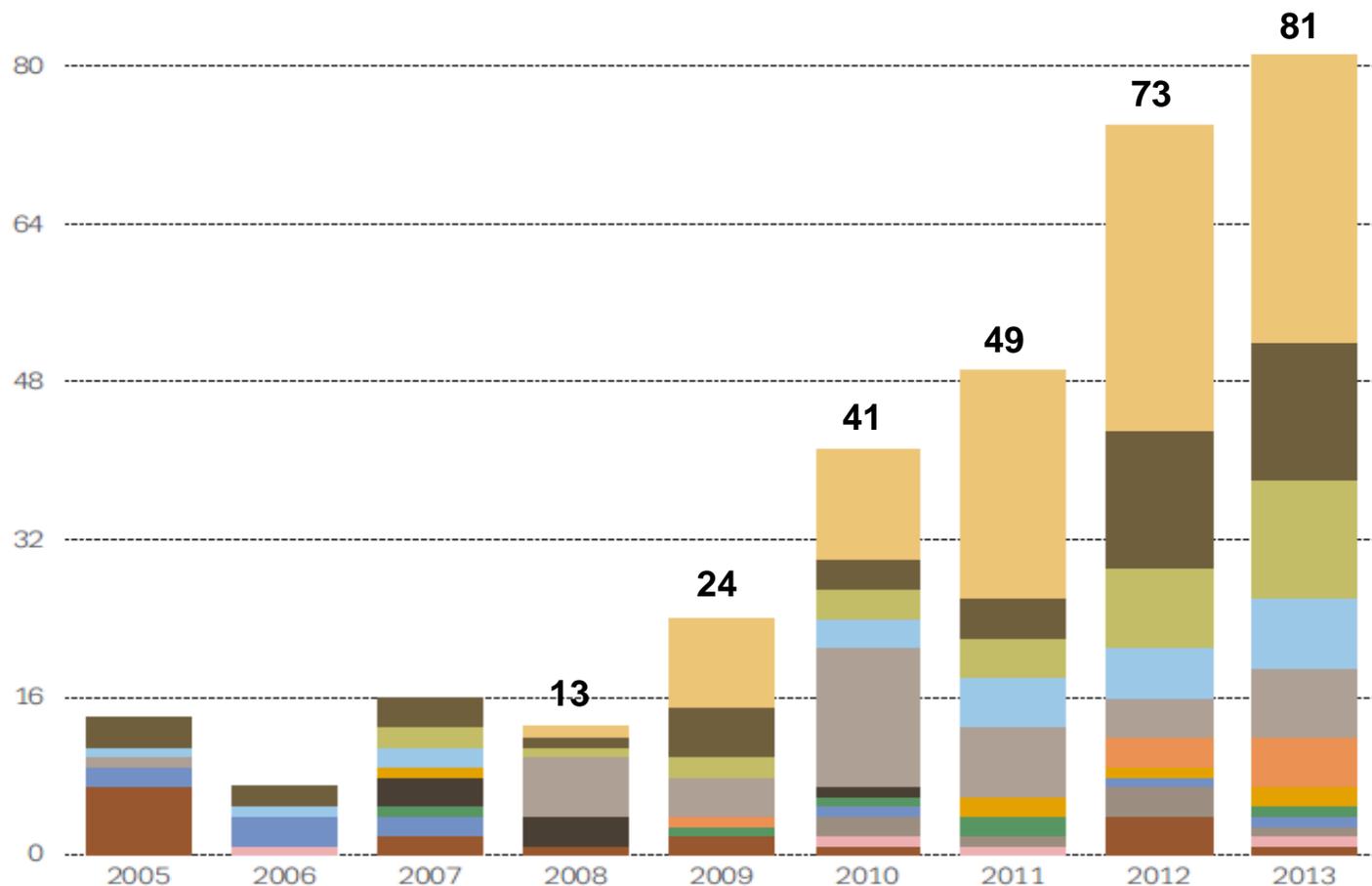
Nombre de nouvelles substances psychoactives (NSP)



# NOUVELLES DROGUES PERIODE 2005-2013 (OEDT)

## 317 nouvelles drogues depuis 2005 !

### De nouvelles substances en vente non encore identifiées



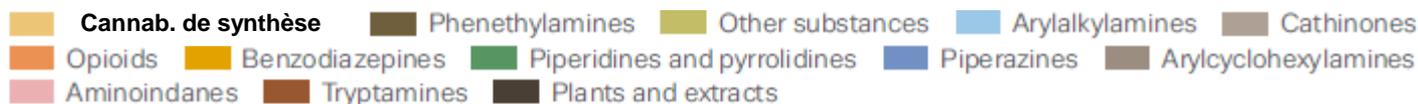
# Drogues par catégories : 1- cannabinoïdes de synthèse 2- phenethylamines 3- autres NSP 4- cathinones

Année  
2013

81



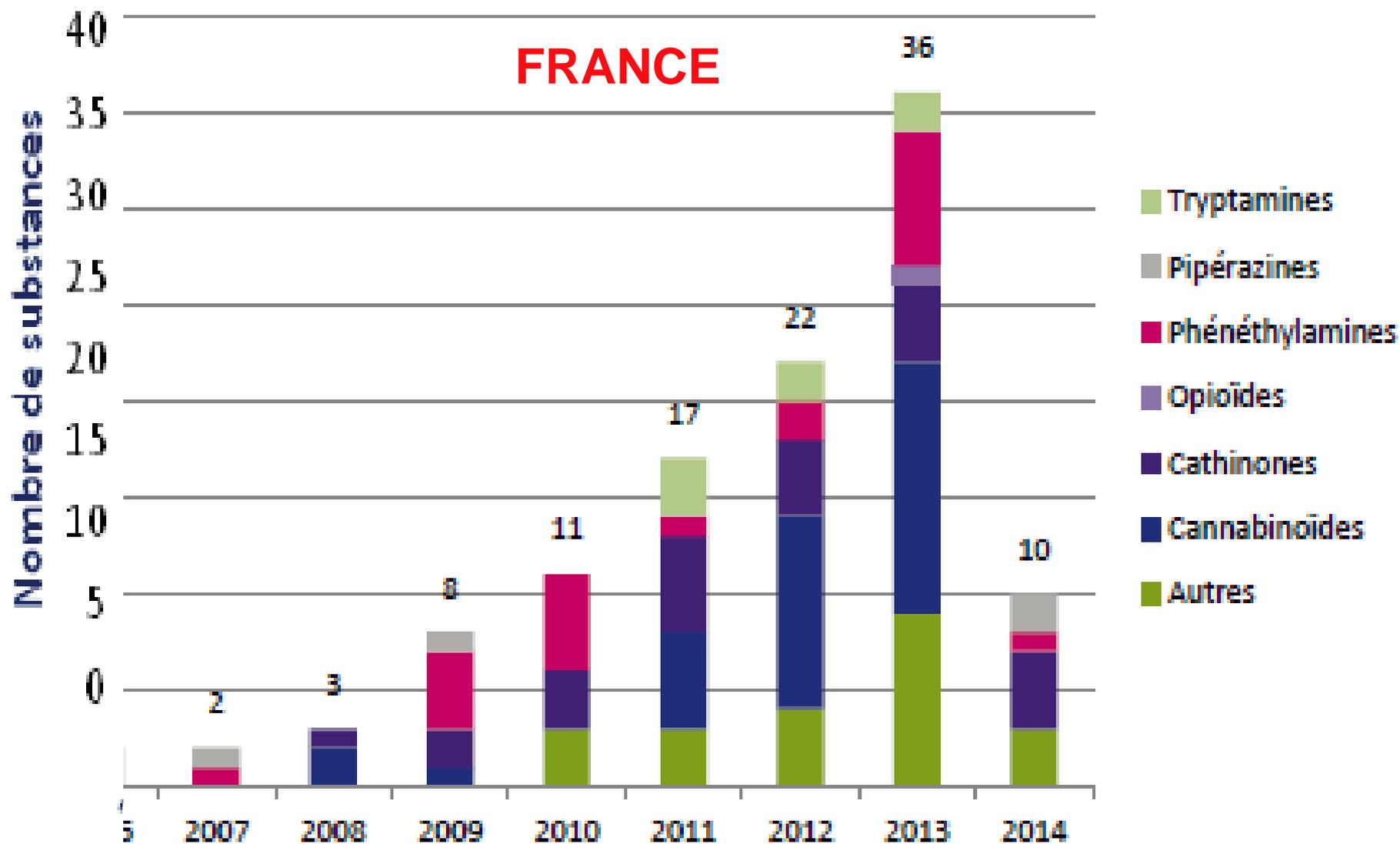
2013



| Substance category           | 2013 |
|------------------------------|------|
| Synthetic cannabinoids       | 29   |
| Phenethylamines              | 14   |
| Other substances             | 12   |
| Arylalkylamines              | 7    |
| Cathinones                   | 7    |
| Opioids                      | 5    |
| Benzodiazepines              | 2    |
| Tryptamines                  | 1    |
| Aminoindanes                 | 1    |
| Arylcyclohexylamines         | 1    |
| Piperazines                  | 1    |
| Piperidines and pyrrolidines | 1    |
| Plants and extracts          | 0    |

Source OEDT, 2014

# Nombre de substances identifiées en France (2007-2014) (OFDT / SINTES = Système d'Identification National de Toxiques et de Substances)



## Dès 1988 Gary Henderson avait tout prédit sur les NSP

- les futures drogues seront synthétiques (≠ végétales)
- la synthèse se fera à partir produits chimiques disponibles
- elles seront puissantes et sélectives
- elles seront commercialisées avec ingéniosité...

*Gary L. Henderson,<sup>1</sup> Ph.D.*

### Designer Drugs: Past History and Future Prospects

---

**REFERENCE:** Henderson, G. L., "Designer Drugs: Past History and Future Prospects," *Journal of Forensic Sciences*, JFSCA, Vol. 33, No. 2, March 1988, pp. 569-575.

#### **Future Trends**

In the view of this author, it is likely that the future drugs of abuse will be synthetics rather than plant products. They will be synthesized from readily available chemicals, may be derivatives of pharmaceuticals, will be very potent, and often very selective in their action. In addition, they will be marketed very cleverly.

## Dès 1988 Gary Henderson avait tout prédit sur les NSP

- les futures drogues seront synthétiques ( $\neq$  végétales)
- la synthèse se fera à partir produits chimiques disponibles
- elles seront puissantes et sélectives
- elles seront commercialisées avec ingéniosité...

COMBIEN DE DROGUE PURE FAUT-IL POUR PRODUIRE 10 000 DOSES ?

### Nouvelles drogues

Carfentanyl  
0,1 g

Méthylfentanyl  
2,5g

25-NBOMe  
5 g

### Anciennes drogues

Amphétamine  
100 g

Cocaïne  
200 g

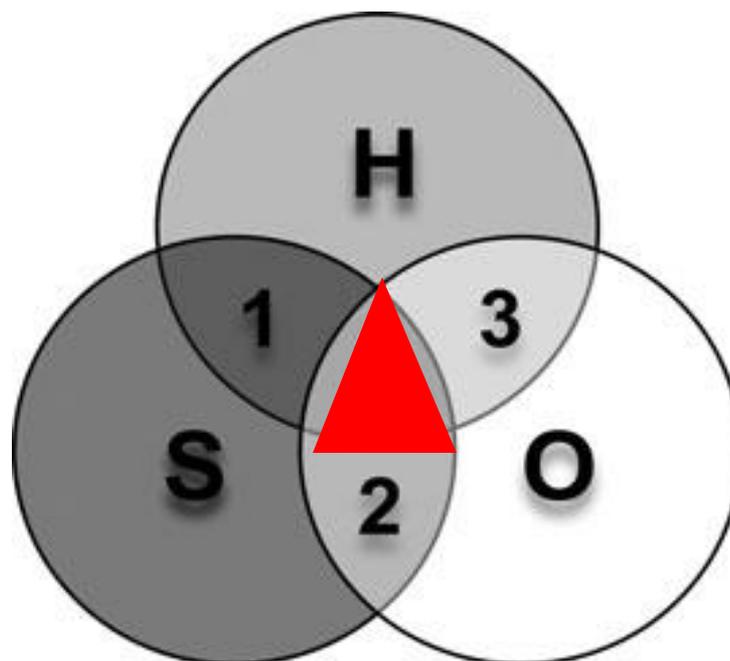
Ecstasy  
750 g

« Nouvelles drogues » « Anciennes drogues »

## POURQUOI TOUTES CES NOUVELLES DROGUES ?

La recherche de sensations toujours plus fortes...

Classification des drogues selon le diagramme de Venn



**S : central stimulants – H : hallucinogens – O : other**

# QUI PILOTE TOUT CELA ?

Un web des plus COMPLEXES.....une toile d'araignée...

Le web au centre des informations à la pointe de la technologie

Internet = un très puissant outil de communication

- **Accès aux informations sur la chimie** et celle des médicaments en particulier, sur les nouveaux brevets
- **Accès aux informations** sur le marché des NSP

Accès à la synthèse organique bon marché des **noyaux +++**

- **Produits légalement** hors de l'UE (**Asie +++**)
- **La réglementation ne concerne pas les précurseurs** chimiques disponibles sur le marché mondial utilisés ensuite par les laboratoires clandestins
- **Des réglementations nationales** des plus variables / UE

# QUI PILOTE TOUT CELA ?

Un web des plus COMPLEXES.....une toile d'araignée...

## Des boutiques spécialisées très présentes sur le net

- En très grand nombre et très actives

## Internet

- Un véritable challenge, car il **échappe à tout contrôle !**

## Le champ du marché illicite...

- Le nombre de NSP autorisées et non autorisées en très forte et constante progression
- Des expérimentateurs en quête d'expériences avec des produits nouveaux

## Le web sombre et les cybermarchés noirs...

# QUI PILOTE TOUT CELA ?

## Un web des plus COMPLEXES.....une toile d'araignée...

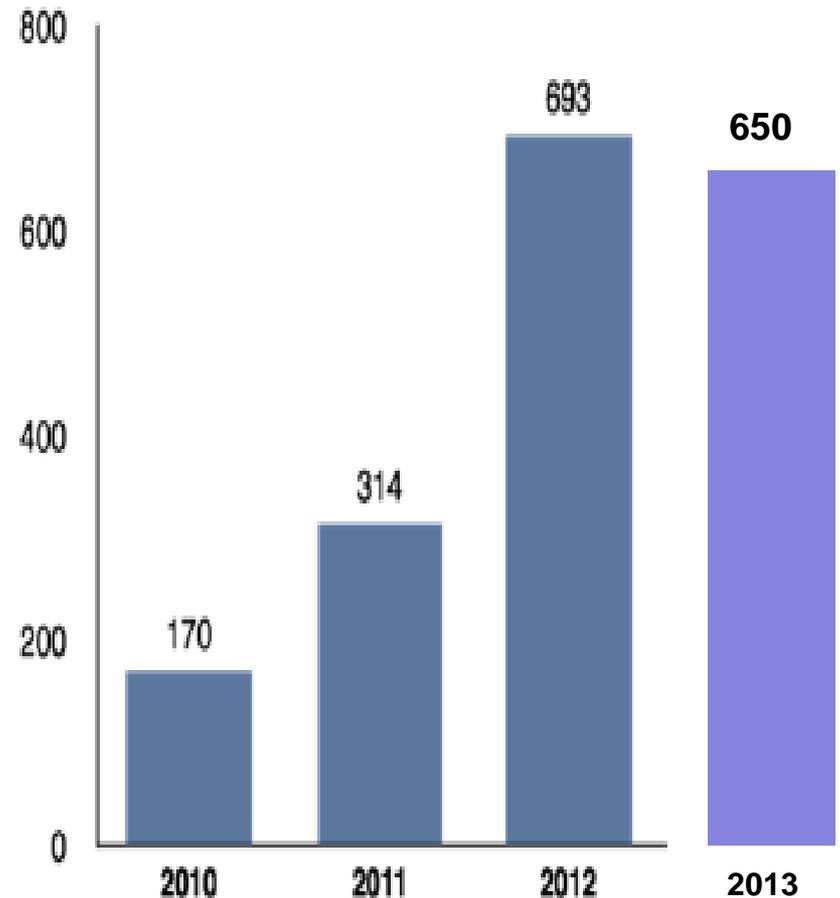
### AU NIVEAU DE L'UE (OEDT) :

- 170 boutiques en ligne en 2010
- 314 boutiques en ligne en 2011
- 693 boutiques en ligne en 2012
- 650 boutiques en ligne en 2013

### Un marché très « ouvert »

#### **stratégies de vente complexes :**

- suppléments diététiques
- médicaments de confort
- médicaments d'auto médication
- euphorisants « légaux »



**Nombre de boutiques assurant la vente sur Internet au sein de l'UE**

# QUI PILOTE TOUT CELA ?

Les précurseurs et noyaux de ces NSP

synthèse légale (**Chine +++ et Inde ++**)

En Europe des laboratoires clandestins synthétisent

les NSP, confectionnent les comprimés et formes galéniques diverses et les commercialisent

Plus d'une NSP par semaine (**81 en 2013 !**)

Ces NSP sont ensuite proposées sur Internet

- Comme médicaments
- En tant que drogues, parfois présentées comme légales
- Avec des appellations fantaisistes
- Un grand nombre échappe aux lois en vigueur
- Infiltration des réseaux sociaux (y compris les + jeunes)

Criminalité organisée impliquée dans ce vaste trafic

# QUELLES CONSEQUENCES SANITAIRES EN EUROPE ?

## Un nombre important de décès en Europe avec ces NSP

- . 22 morts en 1 an avec la seule 4-MTA
- . 24 décès en 4 mois avec le 5-IT
- . 99 surdoses fatales avec la MDPV
- . 15 morts récentes avec AH-7921

Il faut alerter le plus largement possible face à

un nouveau problème de santé publique préoccupant +++

# **NOUVELLES CATEGORIES DE DROGUES**

## **Des stimulants centraux et des hallucinogènes**

- 1. Cannabinoïdes de synthèse**
- 2. Cathinones de synthèse**
- 3. Phénéyléthylamines et nouveaux hallucinogènes**

# 1- LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE ET “SPICES” HALLUCINOGENES

- Depuis 6 ans sur le marché des drogues
- Le groupe le plus important parmi les substances surveillées au sein des NSP par l'OEDT (104 fin 2013)
- De très nombreux dérivés nouveaux sur le marché depuis plusieurs années : 2014 n'échappe pas à la règle (une dizaine de nouveaux en juin 2014)

# LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE : UNE VASTE FAMILLE CONNUE DE LONGUE DATE!

CANNABINOIDE DE SYNTHÈSE **JWH-018** (John W Huffman)

Premier identifié : décembre 2008



**l'Europe surveille > 120 Cannabinoid Receptor Agonists**

# MODE DE FABRICATION DES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE ET “SPICES” HALLUCINOGENES

- Synthèse chimique du **cannabinoïde**
- Pulvérisation du **cannabinoïde** sur support végétal
- Séchage et broyage du mélange végétal « **spice** »
- Le « **spice** » est mélangé à du tabac et fumé



# DES NOMS DES PLUS FANTAISISTES !

Albino Rhino Buds  
Aroma  
Barely legal  
Black Mamba  
Bliss

Bombay Blue  
Caneff 5 star  
Chillin XXX  
D-Raw  
Dark Matter  
Dream  
Everlast  
Ex-ses (Platinum)  
Experience: Chill  
Experience: Ignite  
Experience: Red Ball  
Fake marijuana  
Fake Weed  
Fusion  
Galaxy

Genie  
Gorilla  
Herb Dream  
Herbal incense  
Ice Bud Extra  
Cold

K2  
K3  
K3 Legal  
Kronic  
Krypto Buds  
Magic  
Mojo  
Moon Rocks  
Pep Spice  
Red Magic  
Sence  
Skunk  
Smoke  
Solar Flare  
Space

Space Truckin'  
Spice  
Spice Arctic Synergy  
Spice Tropical Synergy  
Spice Diamond

Spice Gold  
Spice Gold Spirit  
Spice Silver  
Spicey XXX  
SpiceWorld420  
Spice99 (Ultra)  
Spike99  
Smoke  
Splice Platinum  
Star Fire  
Syn  
Yucatan Fire  
Zohai  
Zohai SX

Banana Cream



NUKE

INCENSE



NUKE incense



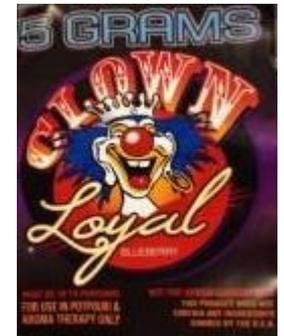
INGREDIENTS

alfalfa, marshmallow, blue violet, nettle leaf,  
comfrey leaf, gymnema sylvestre, passion  
flower leaf, horehound, neem leaf

- NOT FOR HUMAN CONSUMPTION -

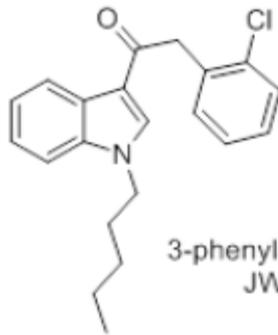




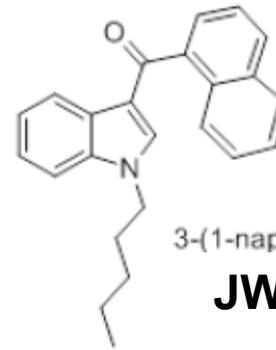


# SYNTHESE CHIMIQUE

## Formules de quelques cannabinoïdes

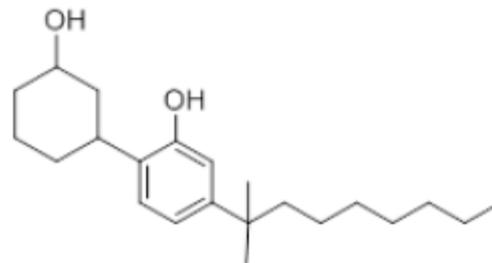


3-phenylacetylindole  
JWH 203

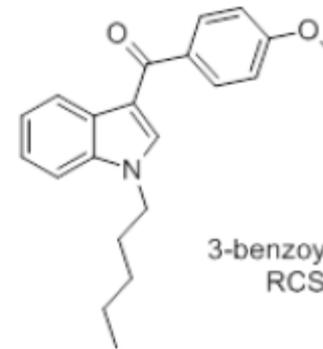


3-(1-naphthoyl)indole  
**JWH 018**

**Le premier  
identifié en  
Europe  
(dec 2008)**



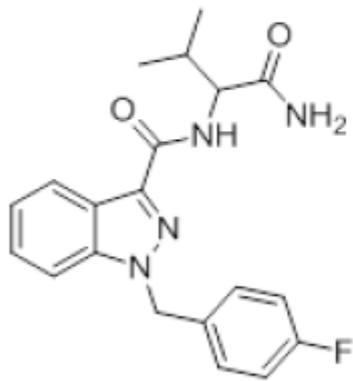
2-(3-hydroxycyclohexyl)phenol  
CP 47,497 C8



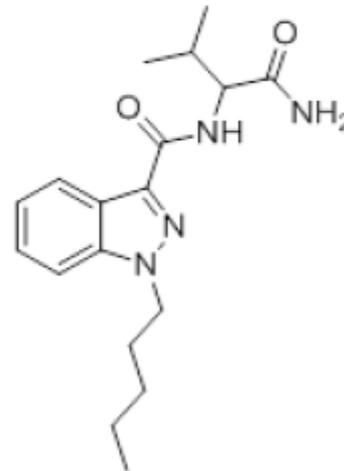
3-benzoylindole  
RCS-4

# Des nouveautés 2013...

Du dérivé breveté Pfizer à la synthèse clandestine...



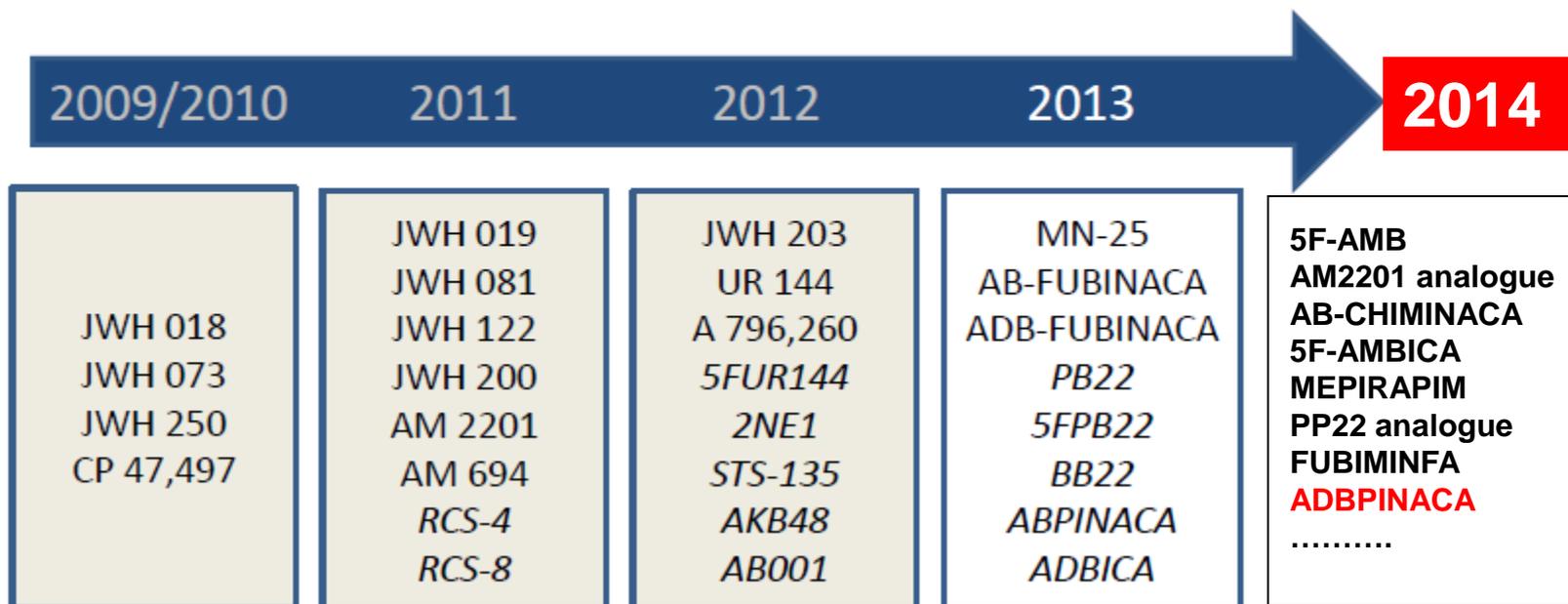
**AB-FUBINACA**  
Licence Pfizer 2009



**AB-PINACA dérivé  
clandestin 2013**

# SYNTHESE CHIMIQUE

## Nouveaux dérivés et nouvelles classes...



# Métabolisme du THC

**F**  
**O**  
**I**  
**E**

**THC** [Lipoprotéines]

Hydroxylation

Cyt. P-450 (CYP-2C9)

**11-OH-THC** [Albumine]

Oxydation

Cyt. P-450 (CYP-2C9)

Conjugaison

**THC-COOH-glucuronide**

Élimination digestive,  
urinaire

# Métabolisme des cannabinoïdes de S.

**F**  
**O**  
**I**  
**E**

Hydroxylation

**Cannabinoïde de S.**

Cyt. P-450 (CYP-2C9  
et CYP-1A2)

**Nb dérivés hydroxylés**

Oxydation

Cyt. P450 (CYP2C9)

Conjugaison

**Dérivés  
glucuronoconjugés**

Élimination digestive,  
urinaire

# Métabolisme du C. de Synt. CP 47,497

**F**  
**O**  
**I**  
**E**

Hydroxylation

Oxydation

Conjugaison

**Cannabinoïde CP 47,497**

Cyt. P-450 (CYP 2C9  
et CYP-1A2)

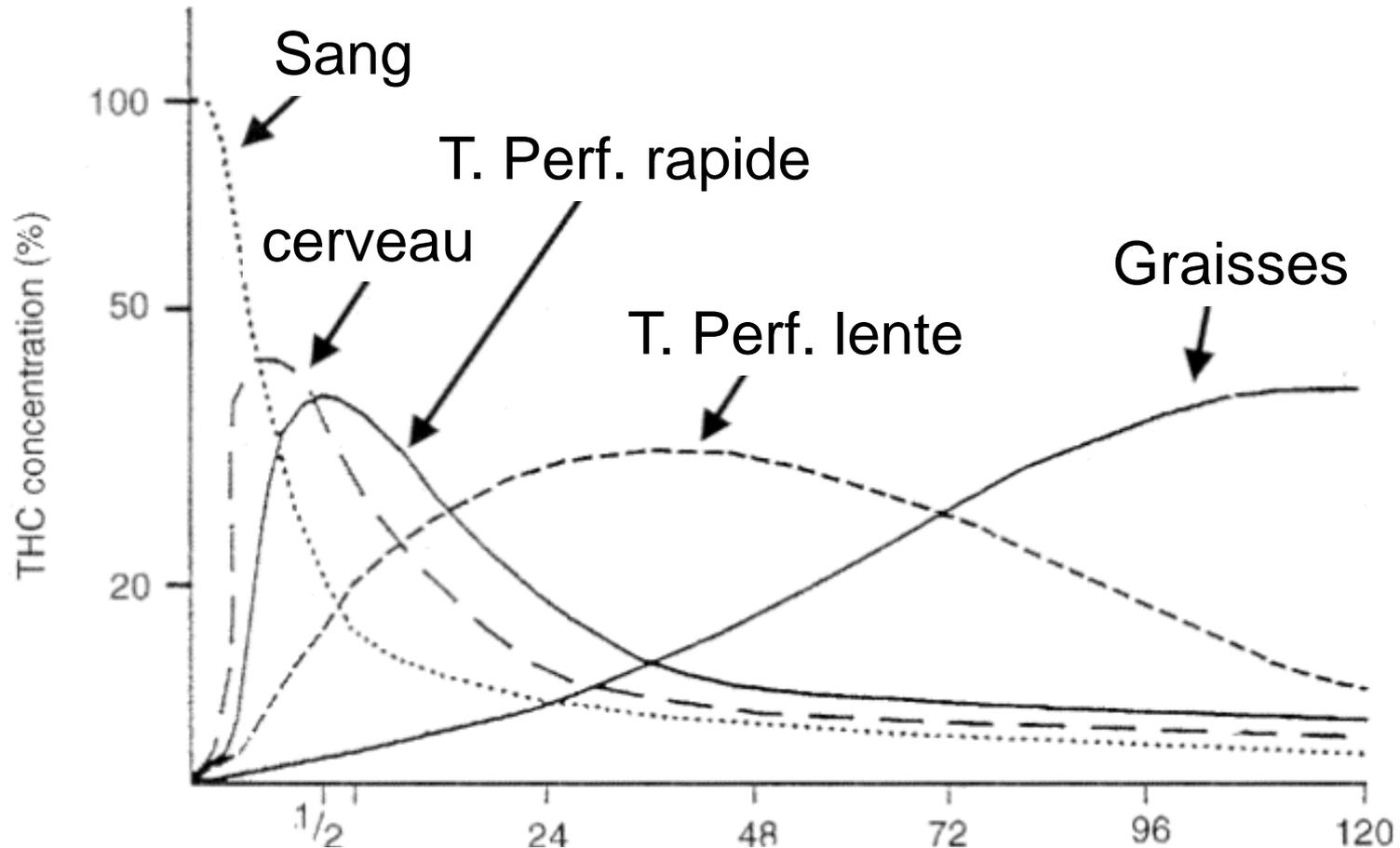
**8 dérivés hydroxylés !**  
**3 dérivés oxygénés !**

Cyt. P450 (CYP2C9)

**Dérivés  
glucuronoconjugués**

Élimination digestive,  
urinaire

# Distribution du THC (et des C. de synthèse)



**Distribution du THC dans l'organisme**

## Affinité du THC et des C. de synthèse pour les récepteurs CB1 (Gurney et al. 2014)

| Substance        | Ki (nM)            | Affinité pour les récepteurs CB1 comparée à celle du THC |
|------------------|--------------------|--|
| <b>THC</b>       | <b>41 ± 2</b>      | <b>1</b>   |
| <b>XLR-11</b>    | <b>24 ± 5</b>      | <b>X 2</b>   |
| <b>JWH-018</b>   | <b>9 ± 5</b>       | <b>X 5</b>   |
| <b>JWH-073</b>   | <b>8,9 ± 2</b>     | <b>X 5</b>   |
| <b>CP 47,497</b> | <b>2,2 ± 0,5</b>   | <b>X 20</b>  |
| <b>AM-2201</b>   | <b>1</b>           | <b>X 40</b>  |
| <b>HU-210</b>    | <b>0,06 ± 0,01</b> | <b>X 700</b>   |

# LE CANNABIS VERSUS LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

## DURÉE DES EFFETS AIGUS ?

- THC : 4 à 6 heures
- Cannabinoïdes de synthèse : souvent supérieure au THC  
**De 2 heures jusqu'à 24 heures pour certains**

# PHARMACOCINETIQUE et PHARMACODYNAMIE

## Effets comparés du THC et des “spices”

Forrester et al. Hum Exp Toxicol 2012

|                       | <b>THC</b><br>(n = 418) | <b>Spices</b><br>(n = 99) | <b>Facteur</b><br><b>X</b> |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Tachycardie</b>    | <b>13 %</b>             | <b>37 %</b>               | <b>2,8</b>                 |
| <b>Agitation</b>      | <b>08 %</b>             | <b>19 %</b>               | <b>2,4</b>                 |
| <b>Somnolence</b>     | <b>14 %</b>             | <b>18 %</b>               | <b>1,2</b>                 |
| <b>Vomissements</b>   | <b>08 %</b>             | <b>15 %</b>               | <b>1,8</b>                 |
| <b>Hallucinations</b> | <b>02 %</b>             | <b>11 %</b>               | <b>5,6</b>                 |
| <b>HTA</b>            | <b>03 %</b>             | <b>10 %</b>               | <b>3,2</b>                 |
| <b>Nausées</b>        | <b>03 %</b>             | <b>09 %</b>               | <b>3,1</b>                 |
| <b>Confusion</b>      | <b>07 %</b>             | <b>09 %</b>               | <b>1,3</b>                 |
| <b>Vertiges</b>       | <b>03 %</b>             | <b>09 %</b>               | <b>2,9</b>                 |
| <b>Doul. thorac.</b>  | <b>09 %</b>             | <b>07 %</b>               | <b>0,8</b>                 |

# LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

## QUELLE TOXICITÉ ?

### Des intoxications beaucoup plus sévères qu'avec le THC

- Kronstrand et al. J Anal Toxicol 2013
- Takematsu et al. Clin Tox 2014
- Buser et al. Clin Tox 2014
- Smith et al. Minn Med 2014
- Ukaigwe et al. Case Res Emerg Med 2014
- Monte et al. N Engl J Med 2014

263 cas (ADB-PINACA ) en 1 mois USA

dont 7 en USI

“black mamba”



# LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE QUELLE TOXICITÉ ?

## Des intoxications à conséquence mortelle...

- Les premiers décès : Gay et al 2012 : 2 cas mortels

- Kronstrand et al. J Anal Toxicol 2013

- Patton AL et al, J Forensic Sci. nov 2013

- Hohmann et al. Dtsch Arztebl Int 2014

- Tse et al. J 2014

INTERNAL MEDICINE JOURNAL

Sudden cardiac death complicating acute myocardial infarction following synthetic cannabinoid use

- Ibrahim et al. Case Rep Cardiol 2014

A Unique Case of Cardiac Arrest following K2 Abuse

- Behonick G et al. J Anal Toxicol 2014

Four Postmortem Case Reports with Quantitative Detection of the Synthetic Cannabinoid, 5F-PB-22

**K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications**  
**Following AM2201 Exposure**  
**Patton AL et al, J Forensic Sci. nov 2013**



**Type de spice**



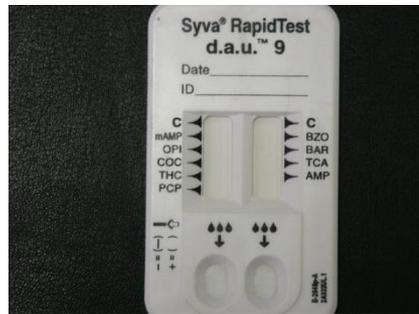
**Auto mutilations**

# LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

UN VÉRITABLE CHALLENGE ANALYTIQUE !

## IMMUNOANALYSE (IA)

Urines : tests de dépistage usuels inopérants



Salive : tests de dépistage usuels inopérants



Dépistage : IA - Technique de choix : LC-MS/MS

# LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

Technique de choix : LC-MS/MS



## **2- LES CATHINONES DE SYNTHÈSE**

### **DES STIMULANTS HALLUCINOGENES**

- **Des dérivés “haute couture”**  
analogues cathinone principe actif / khat végétal
- **Mephédrone et MDPV (Méthylène Dioxy Pyro Valérone)**  
sont les plus répandus
- **Nombreux autres dérivés “haute couture”**  
ou “designer drugs”
- **Effets indésirables : CV et psychiatriques**

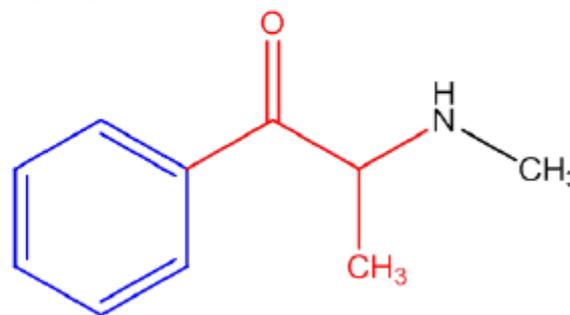
## Cathinones “haute couture”

Three parts of methcathinone can be modified:

Aromatic ring

Alkyl group

Amine group

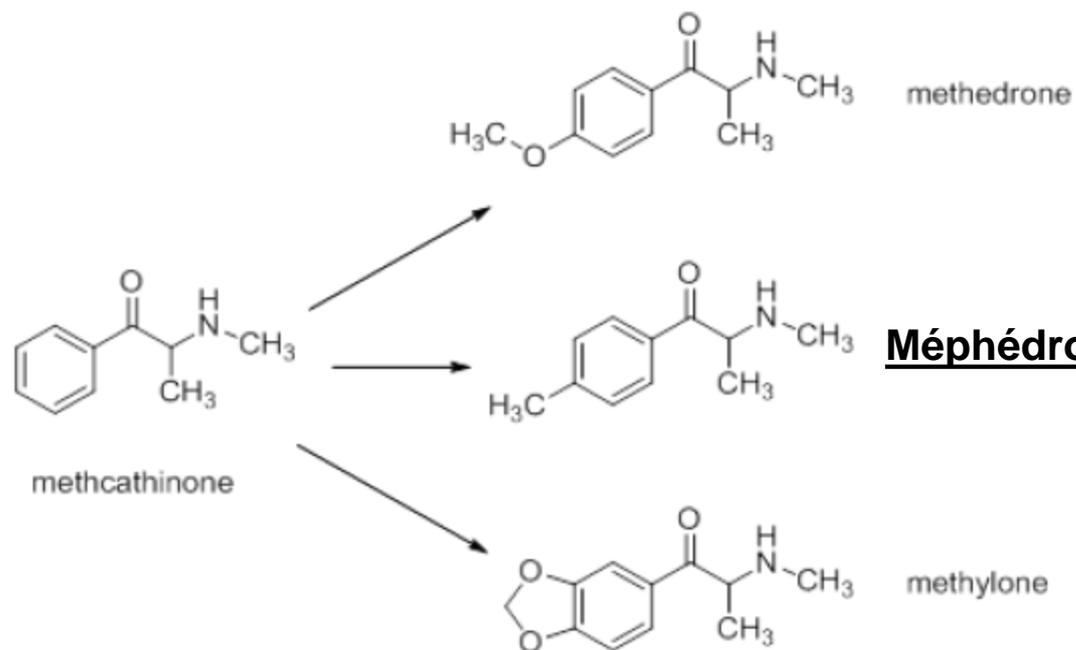


Aromatic

Alkyl

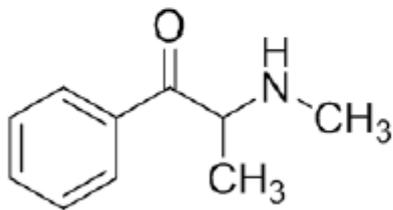
Amine

## Cathinones “haute couture” modifications sur le noyau aromatique

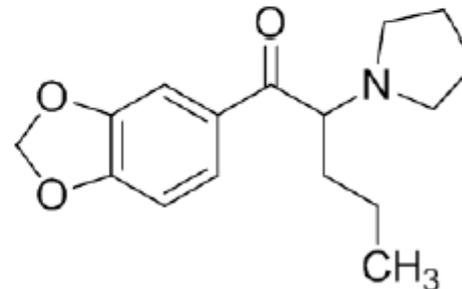


**Une des plus  
répandues**

**Cathinones “haute couture” modifications**  
**sur tous les groupements**



methcathinone

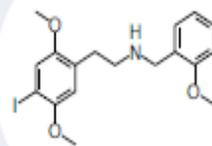
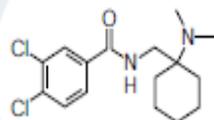
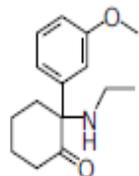
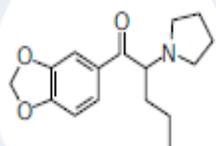


MDPV

**MéthylèneDioxyPyroValérone**  
**très répandue**

# NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES (NSP) UNE SUIVEILLANCE ACCRUE

## 4 SUBSTANCES : ÉVALUATION DES RISQUES EN 2014



| MDPV       | Méthoxétamine        | AH-7921   | 25I-NBOMe       | Substance  |
|------------|----------------------|-----------|-----------------|--|
| Cathinones | Arylcyclohexylamines | Opiacés   | Phénéthylamines | Famille pharmacologique  |
| 2008       | 2010                 | 2012      | 2012            | Année de la première notification via l'EWS  |
| <b>99</b>  | <b>20</b>            | <b>15</b> | <b>1</b>        | <b>Nombre de décès associés à la substance</b>   |
| 107        | 110                  | 6         | 15              | Nombre d'intoxications non mortelles   |
| 29         | 24                   | 8         | 24              | Nombre de pays où la substance a été détectée (UE, Turquie et Norvège)   |
| 22         | 9                    | 1         | 6               | Nombre de pays où la substance est soumise à des mesures de contrôle dans le cadre de la législation relative au contrôle des drogues (UE, Turquie et Norvège) |

# 3- PHENYLETHYLAMINES HALLUCINOGENES

- **3-1 Phényléthylamines de synthèse ++**
  - 2C Compounds
  - NBOMe Compounds
  - DOX Compounds
- **3-2 Empathogènes – Entactogènes**

“empathie” avec autrui

  - Aminoindanes
  - APDB
  - APB

# 3-1 LES PHENETHYLAMINES DE SYNTHÈSE

## DES STIMULANTS ET DES HALLUCINOGENES

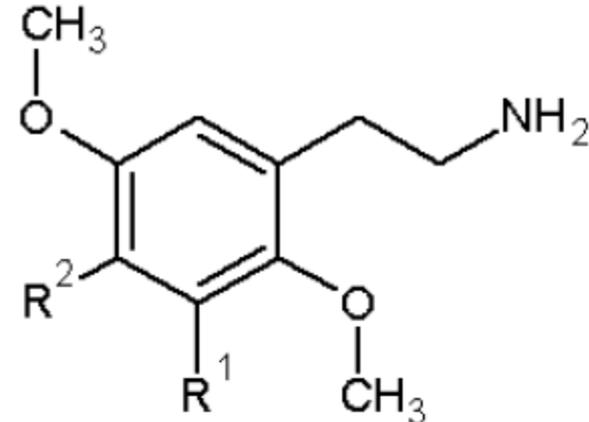
- Des drogues “haute couture” apparentées à l'amphétamine et à la méthamphétamine donc stimulantes
- Des modifications de leur structure peuvent être à l'origine de propriétés hallucinogènes (bromo-dragonfly)
- Un très grand nombre de composés principalement hallucinogènes (> 60) :
  - Composés 2C (au nombre de 27 !)
  - Composés NBOMe (au nombre de 33 !)
  - Composés DOX (DOB, DOC, DOI, DOM)

### 3-1-1 Composés 2C : des dérivés hallucinogènes

- Psychedelic phenethylamines
- Synthesized by Alexander Shulgin
  - Published in PiHKAL
- 27 known compounds
  - Most common: 2C-C, 2C-B, and 2C-I

# 2C Compounds

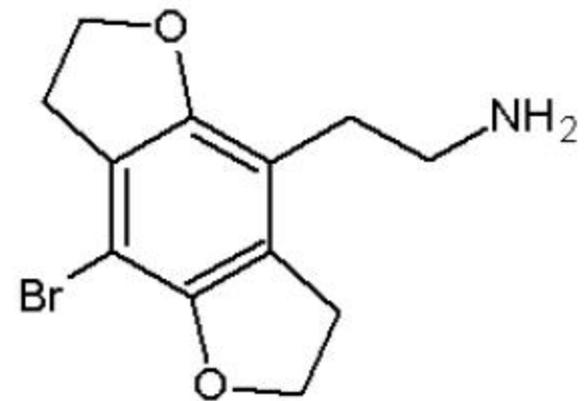
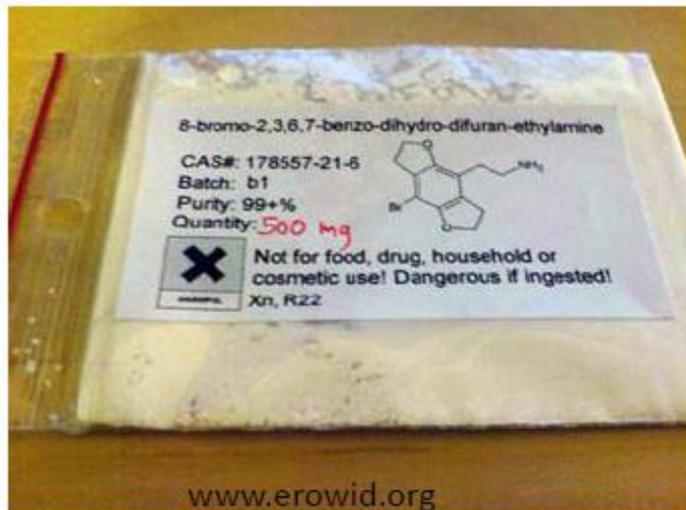
| Name   | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>                                  |
|--------|-----------------|---|
| 2C-B   | H               | Br  |
| 2C-C*  | H               | Cl  |
| 2C-D*  | H               | CH <sub>3</sub>                                 |
| 2C-E*  | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| 2C-F   | H               | F   |
| 2C-G   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |
| 2C-G-3 |                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                 |
| 2C-G-4 |                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>                 |
| 2C-G-N |                 | (CH) <sub>4</sub>                               |
| 2C-H*  | H               | H   |
| 2C-I*  | H               | I   |
| 2C-N*  | H               | NO <sub>2</sub>                                 |
| 2C-O   | H               | OCH <sub>3</sub>                                |
| 2C-O-4 | H               | OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              |
| 2C-P*  | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |



| Name    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                       |
|---------|----------------|--|
| 2C-Se   | H              | SeCH <sub>3</sub>                                    |
| 2C-T    | H              | SCH <sub>3</sub>                                     |
| 2C-T-2* | H              | SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     |
| 2C-T-4* | H              | SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   |
| 2C-T-7  | H              | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     |
| 2C-T-8  | H              | SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   |
| 2C-T-9  | H              | SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                    |
| 2C-T-13 | H              | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>    |
| 2C-T-15 | H              | SCH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                   |
| 2C-T-17 | H              | SCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 2C-T-21 | H              | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F                   |
| 2C-TFM  | H              | CF <sub>3</sub>                                      |

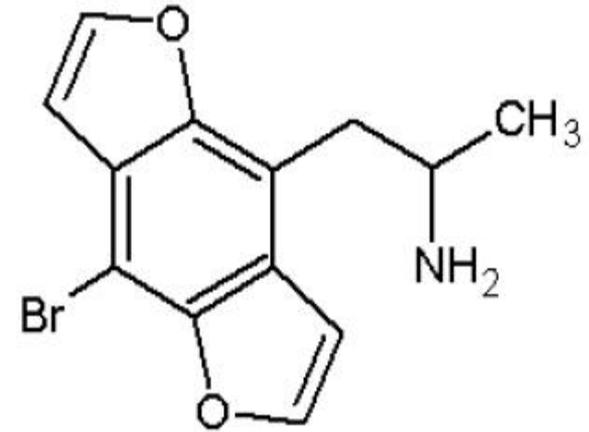
# 2C-B-FLY

- Psychedelic phenethylamine
- Synthesized by Aaron Monte



# Bromo-DragonFLY

- Psychedelic phenethylamine
- Synthesized in the lab of David Nichols
- Deaths associated with misrepresentation as 2C-B-FLY

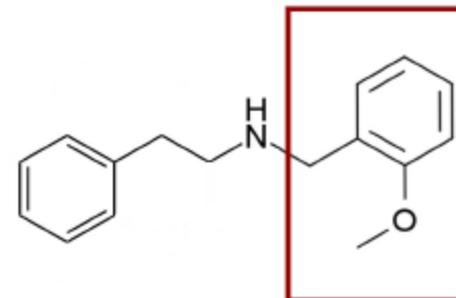


The image shows a blue product label for Dragonfly. The label contains the following information:

| PRODUCT NAME   | Dragonfly  |
|----------------|--|
| CHEM. NAME     | 1-(2-bromo-5-(2-(2-aminoethyl)ethyl)furan-2-yl)furan |
| CHEM. FORMULA  | C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>    |
| MOLECULAR MASS | 294.15 g/mol   |
| CONTENTS       | solution   |

FOR EXTERNAL USE ONLY  
MORNING

## 3-1-2 Dérivés N-méthoxybenzyl = NBOMe (série des phenéthylamines)



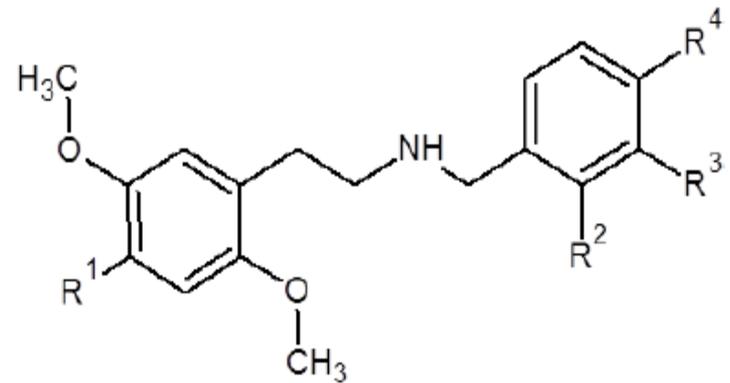
### Une série avec de nombreuses nouvelles drogues

| <u>Phenethylamine</u> | <u>-NBOMe derivative</u> | <u>Date</u> | <u>Country</u> |
|-----------------------|--------------------------|-------------|----------------|
| 2C-B                  | 25B-NBOMe                | Dec-12      | Sweden         |
| 2C-C                  | 25C-NBOMe                | Jun-11      | Finland        |
| 2C-D                  | 25D-NBOMe                | Apr-12      | UK             |
| 2C-E                  | 25E-NBOMe                | Dec-12      | Poland         |
| 2C-G                  | 25G-NBOMe                | Dec-12      | Poland         |
| 2C-I                  | 25I-NBOMe                | Jun-12      | Sweden         |
| 2C-N                  | 25N-NBOMe                | Dec-12      | Poland         |



## 3-1-2 Composés NBOMe : des dérivés hallucinogènes

- Hallucinogenic phenethylamines
- Synthesized by Heim, *et al.*



| Name       | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   | Name        | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|---|------------------|------------------|------------------|
| 25B-NB2OMe | Br                            | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | 25N-NB2OMe  | NO <sub>2</sub>                                   | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| 25B-NB3OMe | Br                            | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | 25N-NB3OMe  | NO <sub>2</sub>                                   | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 25B-NB4OMe | Br                            | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | 25N-NB4OMe  | NO <sub>2</sub>                                   | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| 25C-NB2OMe | Cl                            | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | 25P-NB2OMe  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| 25C-NB3OMe | Cl                            | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | 25P-NB3OMe  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 25C-NB4OMe | Cl                            | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | 25P-NB4OMe  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| 25D-NB2OMe | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | 25T2-NB2OMe | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> S                 | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| 25D-NB3OMe | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | 25T2-NB3OMe | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> S                 | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 25D-NB4OMe | CH <sub>3</sub>               | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | 25T2-NB4OMe | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> S                 | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| 25E-NB2OMe | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | 25T4-NB2OMe | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHS               | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| 25E-NB3OMe | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | 25T4-NB3OMe | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHS               | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 25E-NB4OMe | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | 25T4-NB4OMe | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHS               | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| 25H-NB2OMe | H                             | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | 25T7-NB2OMe | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| 25H-NB3OMe | H                             | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | 25T7-NB3OMe | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| 25H-NB4OMe | H                             | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | 25T7-NB4OMe | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| 25I-NB2OMe | I                             | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |             |   |                  |                  |                  |
| 25I-NB3OMe | I                             | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |             |   |                  |                  |                  |
| 25I-NB4OMe | I                             | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |             |   |                  |                  |                  |

# NBOMe Compounds

# Dangers particuliers des NBOMe

## Des dérivés très hallucinogènes :

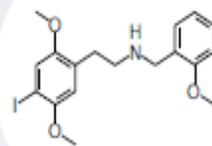
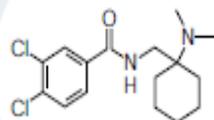
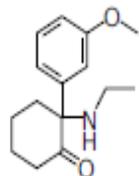
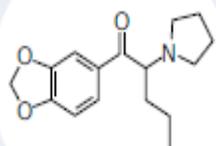
- actifs à la dose de 50 microgrammes
- des saisies de plusieurs Kg ont été réalisées

## Des dérivés hautement toxiques :

- même en cas de légère inhalation
- par contact accidentel avec les muqueuses (oculaire, buccale)
- manipulations avec lunettes, gants, masque +++

# NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES (NSP) UNE SUIVEILLANCE ACCRUE

## 4 SUBSTANCES : ÉVALUATION DES RISQUES EN 2014



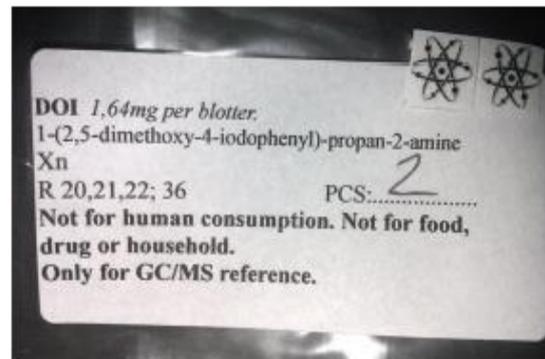
| MDPV       | Méthoxétamine        | AH-7921   | 25I-NBOMe       | Substance  |
|------------|----------------------|-----------|-----------------|--|
| Cathinones | Arylcyclohexylamines | Opiacés   | Phénéthylamines | Famille pharmacologique  |
| 2008       | 2010                 | 2012      | 2012            | Année de la première notification via l'EWS  |
| <b>99</b>  | <b>20</b>            | <b>15</b> | <b>1</b>        | <b>Nombre de décès associés à la substance</b>   |
| 107        | 110                  | 6         | 15              | Nombre d'intoxications non mortelles   |
| 29         | 24                   | 8         | 24              | Nombre de pays où la substance a été détectée (UE, Turquie et Norvège)   |
| 22         | 9                    | 1         | 6               | Nombre de pays où la substance est soumise à des mesures de contrôle dans le cadre de la législation relative au contrôle des drogues (UE, Turquie et Norvège) |

## 3-1-3 Composés DOX des dérivés hallucinogènes



[www.erowid.org](http://www.erowid.org)

- Psychedelic phenethylamine
- Synthesized by Alexander Shulgin
  - Published in PiHKAL
- Most common: DOB, DOC, DOI, DOM



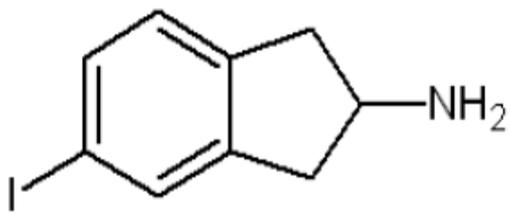
[www.erowid.org](http://www.erowid.org)

## **3-2 EMPATHOGENES – ENTACTOGENES**

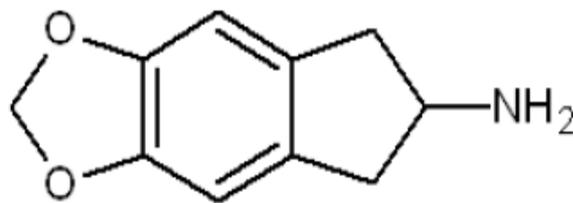
**“Empathie avec autrui”**

## 3-2-1 Aminoindanes hallucinogènes

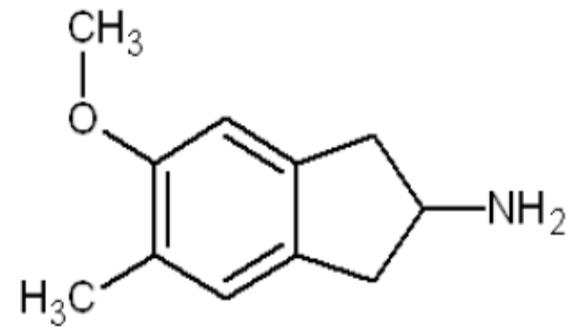
- Psychoactive empathogen
- Synthesized in the lab of David Nichols



5-IAI



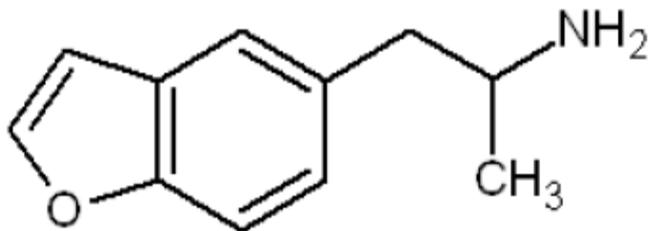
MDAI



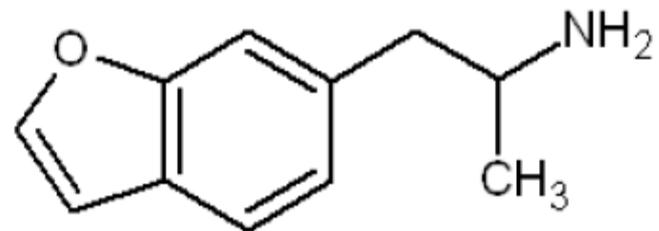
MMAI

## 3-2-2 : AminoPropylBenzofurane : 5-APB et 6-APB hallucinog.

- Phenethylamine empathogen
- Difficult to differentiate via RT or MS, but IR is different



5-APB



6-APB

# Commission européenne : communiqué de presse

Bruxelles, le 17 septembre 2013

## La Commission européenne engage une action décisive contre les euphorisants légaux

« La Commission européenne a présenté aujourd'hui une **proposition visant à renforcer la capacité d'action de l'UE contre les «euphorisants légaux»**, ces nouvelles substances psychoactives utilisées comme substituts aux drogues illicites telles que la cocaïne ou l'ecstasy. En vertu des règles proposées aujourd'hui, **les substances psychoactives nocives seront rapidement retirées du marché**, sans que leurs différentes utilisations industrielles et commerciales légitimes en pâtissent. Cette proposition fait suite aux avertissements lancés par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) et par Europol sur l'ampleur du problème, ainsi qu'à un rapport de 2011 qui concluait à la **nécessité de renforcer le dispositif européen de lutte contre ces nouvelles substances** »