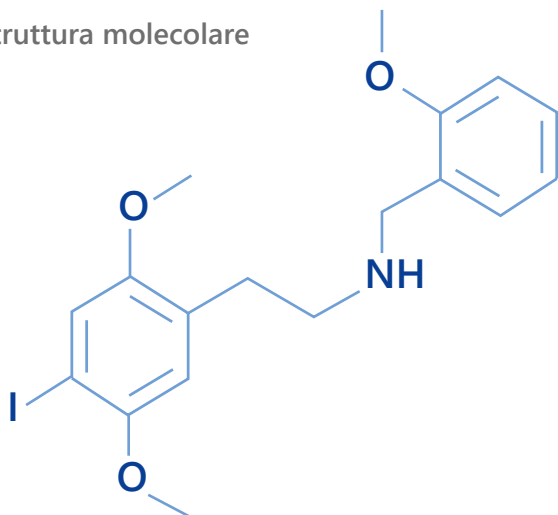


25I-NBOMe

Nome

25I-NBOMe

Struttura molecolare



Formula di struttura

$C_{18}H_{22}INO_3$

Numero CAS

919797-19-6

1043868-97-8 (sale HCl)

Nome IUPAC

4-iodo-2,5-dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine

Altri nomi

N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine; 4-iodo-2,5-dimethoxy-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]-benzeneethanamine; 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine; INBMeO; NBOMe-2C-I; 2C-I-NBOMe; BOM-Cl; Cimi-5; 25-I

Nomi gergali: Solaris; Smiles; N-Bomb

Peso molecolare

427.277 g/mol

Aspetto

Polvere

Di seguito si riportano alcune informazioni disponibili sulla molecola 25I-NBOMe:

25I-NBOMe è un analogo della fenetilamina allucinogena 2C-I.

EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

Nelle schede informative fornite da un rivenditore del prodotto, 25I-NBOMe cloridrato risulta solubile a circa 20 mg/mL in etanolo e a circa 30 mg/mL in DMF e in DMSO. Vengono inoltre riportate lunghezze d'onda di assorbimento UV/Vis pari a 203 e 300 nm. Si raccomanda di non conservare soluzioni acquose del prodotto per più di un giorno e di non conservare il materiale in metanolo per più di 24 ore. Nella scheda di sicurezza del prodotto disponibile presso il sito del fornitore viene riportato che il materiale potrebbe essere nocivo per inalazione ingestione o assorbimento cutaneo e che potrebbe causare irritazione degli occhi, della pelle o del sistema respiratorio.

<https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001128>

<https://www.caymanchem.com/pdfs/9001128.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msdss/9001128m.pdf>

Farmacologia e Tossicologia

La molecola 25I-NBOMe è un potente agonista dei recettori 5-HT_{2A} (umani) verso i quali presenta una K_i pari a $0.044 \pm 0,006$ nM e dei recettori 5-HT_{2A} di ratto con un K_i pari a $0,087 \pm 0,01$ nM.

Braden MR, Parrish JC, Naylor JC and Nichols DE. *Molecular Interaction of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with Superpotent N-Benzyl Phenethylamine Agonists. Molecular Pharmacology December 2006 vol. 70 no. 6 1956-1964.*

Uno studio del 2008 riporta la sintesi del derivato triziato della molecola 25I-NBOMe, quale ligando altamente specifico e attivo sui recettori 5-HT_{2A/2C}. Il radioligando ([³H]INBMeO) ha mostrato una affinità 20 volte superiore rispetto alla ketanserina (potente agonista dei recettori 5HT_{2A}) sui recettori 5-HT_{2A/2C}.

Nichols D. E. et al. *High specific activity tritium-labeled N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (INBMeO): A high-affinity 5-HT_{2A} receptor-selective agonist radioligand, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008) 6116–6123.*

Uno studio del 2010 riporta la sintesi di numerosi derivati marcati con Carbonio 11 (¹¹C) nell'ambito della ricerca di radiotraccianti PET con azione agonista dei recettori 5-HT_{2A}. Tra questi è descritto anche un derivato ¹¹C della molecola 25I-NBOMe (denominato [¹¹C]Cimbi-5-2).

Ettrup A. et al, *Radiosynthesis and in vivo evaluation of a series of substituted C-phenethylamines as 5-HT_{2A} agonist PET tracers, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) DOI 10.1007/s00259-010-1686-8*

Una review del 2008 riporta dati di studi di relazione struttura-attività che evidenziano come le diverse sostituzioni chimiche sulle fenilalchilammine influenzino l'attività a livello dei recettori 5-HT. Tra i vari analoghi studiati, è stata testata la 25I-NBOMe quale analogo N-(2-metossibenilico) della più nota 2C-I. La molecola 25I-NBOMe è risultata essere un potente agonista parziale per il recettore 5-HT_{2A}, con EC₅₀ pari a 0.0813 nM e stimolazione recettoriale pari al 30%. In un altro studio la 25I-NBOMe risulta essere un potente agonista ($K_i=0.087$ nM), con affinità superiori per recettori 5-HT_{2A} (ratto) rispetto agli analoghi 2C-I ($K_i=0.62$ nM), e DOI ($K_i=0.58$ nM). In un altro studio funzionale su recettori umani 5-HT_{2A} la molecola 25I-NBOMe ha mostrato caratteristiche agonistiche e potenze (EC₅₀=0.44 nM; 81% di stimolazione 5-HT), superiori rispetto all'analogo 2C-I (EC₅₀=2.54 nM; 82% di stimolazione 5-HT), mentre l'analogo N-(2-idrossibenilico) ha mostrato una potenza ancora più elevata (EC₅₀=0.19 nM; 86% di stimolazione 5-HT).

Blaazer AR, Smid P, Kruse CG. *Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT(2A) receptors. ChemMedChem. 2008 Sep;3(9):1299-309. doi: 10.1002/cmdc.200800133.*

Effetti

Presso il sito dell'Osservatorio europeo vengono riportate le allerte lanciate dal punto focale inglese, austriaco e belga, in merito all'identificazione della molecola 25I-NBOMe. Nel primo caso, a marzo 2013 il punto focale inglese ha segnalato 7 casi di intossicazione acuta correlabili al consumo della molecola 25I-NBOMe,

verificatisi a gennaio dello stesso anno nel Nord-Est dell'Inghilterra. In un caso la molecola è stata assunta per via endovenosa, per via orale in un altro caso e per sniffing in 4 casi: non è nota la via di assunzione nel settimo caso. All'accesso in ospedale i soggetti (maschi, adulti) presentavano un quadro clinico caratterizzato da tachicardia (tutti e 7 i casi) e ipertensione (in 4 casi); agitazione e aggressività (in 6 casi), allucinazioni visive e uditive (in 6 casi), convulsioni (in 2 casi) e clonie (in 2 casi); iperpiressia e acidosi metabolica (in 3 casi); elevati livelli di CPK (tutti e 7 i pazienti) e rabdomiolisi (1 caso); insufficienza renale (conseguente a rabdomiolisi) (1 caso); leucocitosi (2 pazienti). I casi sono stati descritti anche in un recente articolo di letteratura scientifica. Nel secondo caso, l'allerta è stata lanciata in Austria, in seguito all'identificazione della molecola 25I-NBOMe adsorbita su blotter venduti come LSD.

Nel terzo caso, ad agosto 2013 il punto focale belga ha segnalato tre casi di intossicazione correlati all'assunzione durante una festa in casa, di 25I-NBOMe descritta come "LSD sintetico". I pazienti presentavano anoressia periferica nelle estremità, pertanto sono stati sedati ed intubati; pupille midriatiche molto larghe, responsive alla luce. HR 90, BP 115/60, sats 96, Glasgow Coma Scale 3/15. Le analisi condotte su blotters sequestrati nella stessa città dei casi di intossicazione, hanno rilevato la presenza di 25I-NBOMe e tracce di 25C-NBOMe.

a) EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013; b) Hill S. et al., Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed recreational use of 25I-NBOMe: case series, Clinical Toxicology (2013), DOI: 10.3109/15563650.2013.802795.

Un articolo riporta la descrizione di 4 casi clinici correlati al consumo della molecola 25I-NBOMe, 3 dei quali sono supportati da dati analitici. Si trattava di 4 ragazzi (età compresa tra 18 e 19 anni), che avevano acquistato la sostanza da un altro soggetto che l'aveva acquistata online. L'assunzione è avvenuta per via orale o per sniffing. All'accesso in ospedale tutti i soggetti presentavano un quadro clinico caratterizzato da tachicardia e agitazione psicomotoria; solamente 3 soggetti presentavano fenomeni convulsivi, tanto da richiedere una terapia farmacologica e ventilazione meccanica. Un paziente ha presentato rabdomiolisi e insufficienza renale. L'analisi LC-MS delle urine di 3 dei 4 soggetti, hanno confermato l'assunzione della molecola 25I-NBOMe.

Kelly A., Eisenga B., Riley B., Judge B. Case series of 25I-NBOMe exposures with laboratory confirmation. Annual Meeting of the NACCT. 2012.

Descritto un caso clinico correlato al consumo della molecola 25-I (25I-NBOMe), e relativo ad un soggetto (maschio, 18 anni) il quale all'accesso in ospedale presentava agitazione, gravi allucinazioni, tachicardia (150 - 160 bpm) e ipertensione (150 - 170 mmHg sistolica e 110 mg Hg diastolica). Successivamente è stato sottoposto a terapia farmacologica con lorazepam portando a miglioramento del quadro clinico, dopo 48 ore. L'analisi per HPLC/MS/MS ha determinato la presenza nel siero di una concentrazione di 25I-NBOMe pari a 0,76 ng/ml.

Rose S. R., Poklis J. L., Poklis A. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug. Clinical Toxicology. 2013. 51: 174-177.

Un abstract ad un congresso descrive i casi relativi a 10 ragazzi (range 14 - 20 anni), ricoverati dopo assunzione per ingestione o insufflazione di una molecola denominata "25-I". 6 casi su 10 hanno riferito il consumo della sola 25-I; le altre sostanze assunte dai restanti pazienti sono state etanolo, 2C-E, THC e ketamina. Gli effetti riscontrati sono stati: tachicardia (90%) con una frequenza cardiaca riscontrata con valori medi pari a 123 battiti/minuto, ipertensione (70%), agitazione (60%) e allucinazioni (50%). 2 pazienti hanno presentato crisi epilettiche, solamente un paziente era non responsivo. Sono stati raccolti campioni di urina e di sangue per la caratterizzazione analitica, tuttavia non vengono riportati gli esiti delle analisi.

Rose S. R., Cumpston K. L., Stromberg P. E., Wills B. K. Severe poisoning following self-reported use of 25-I, a novel substituted amphetamine. Annual Meeting of the NACCT. 2012.

Sul sito dell'Osservatorio europeo è segnalato un documento di informazione sulla molecola 25I-NBOMe. In particolare vengono indicati come effetti correlati alla sua assunzione: aumento delle percezioni visive; euforia; aumento empatia; stimolazione mentale e fisica; aumento del buon umore e piacevoli sensazioni; calore e formicolio; aumento della creatività; cambiamenti nella percezione del tempo; midriasi e difficoltà di messa a fuoco; sensazioni di corpo estraneo (rossore al viso, brividi, pelle d'oca); aumento della frequenza cardiaca.

Information Sheet from Energy Control, Spain, February 2013, attraverso EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

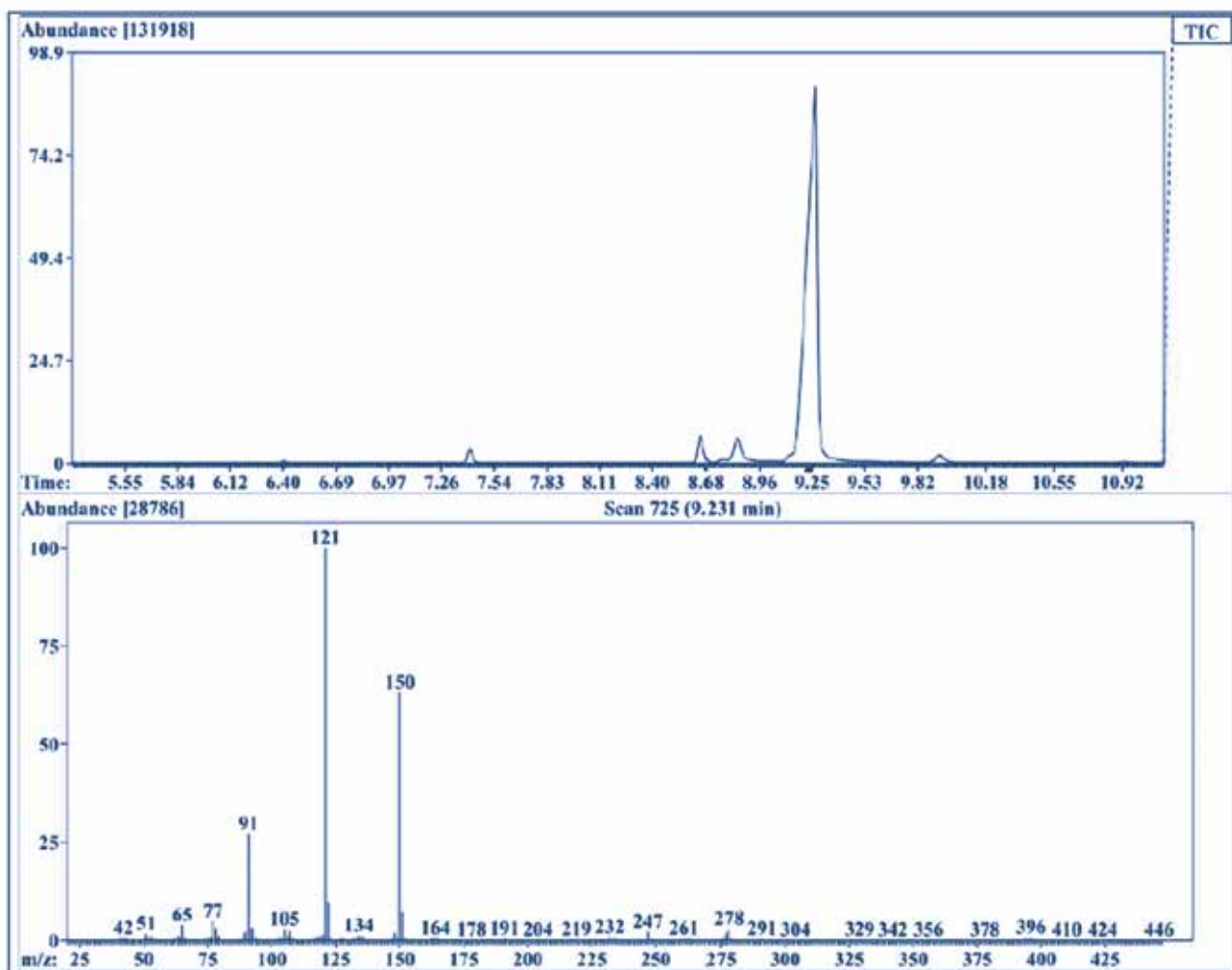
Metabolismo

In un caso di intossicazione acuta correlato all'assunzione di 25I-NBOME a carico di un soggetto (femmina, 18 anni) l'analisi delle urine collezionate dopo circa 3 ore dall'assunzione della sostanza, hanno condotto all'identificazione della molecola inalterata e di un metabolita demetilato a livelli circa 80 volte superiori rispetto alla molecola parent. Le urine sono risultate contenere anche le molecole 25H-NBOME e 2C-I.

Stellpflug SJ, Kealey SE, Hegarty CB, Janis GC. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOME): Clinical Case with Unique Confirmatory Testing. J Med Toxicol. 2013 Jul 20. [Epub ahead of print].

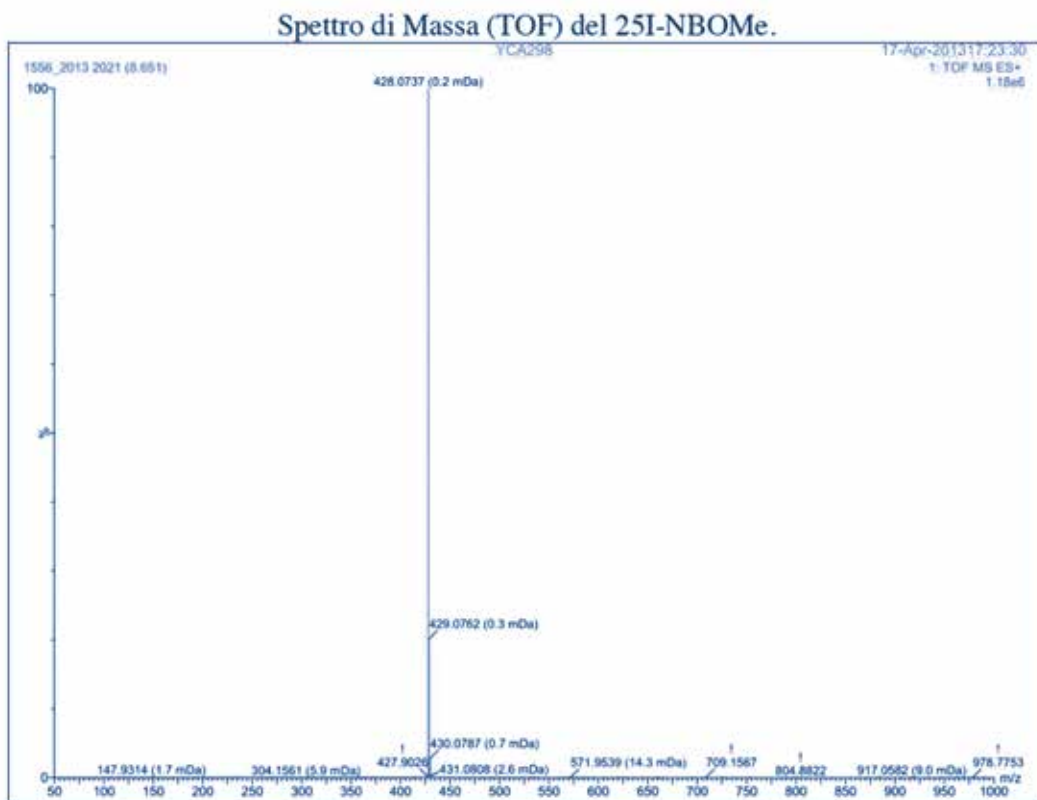
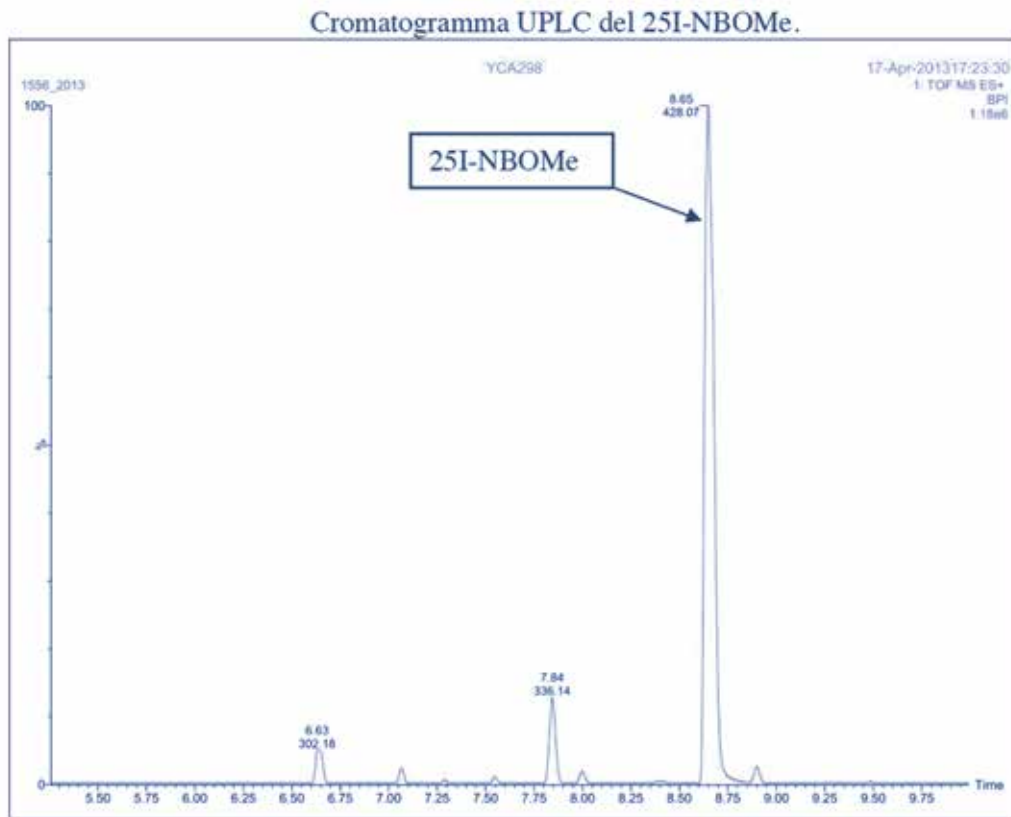
Caratterizzazione analitica

La molecola 25I-NBOME è stata riscontrata in blotter sequestrati dalle forze dell'ordine italiane. Di seguito viene riportato il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola 25I-NBOME, ottenuti mediante GC-MS:



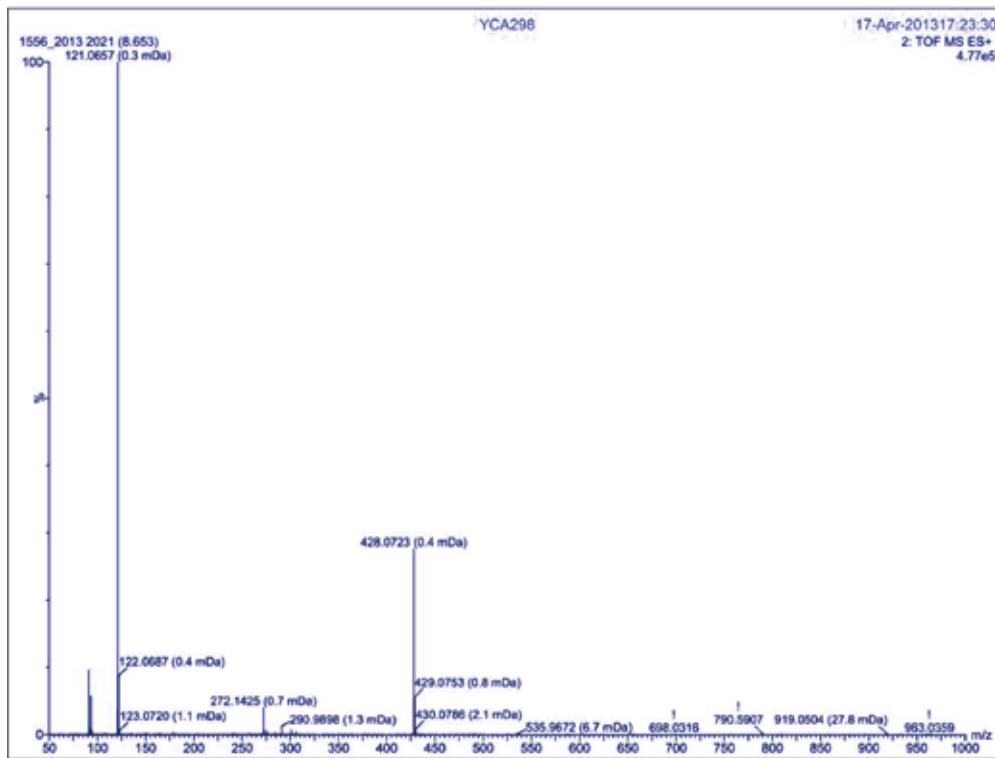
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Di seguito si riporta il cromatogramma UPLC, lo spettro di massa (TOF) e lo spettro MS-MS (TOF) della molecola 25I-NBOMe:



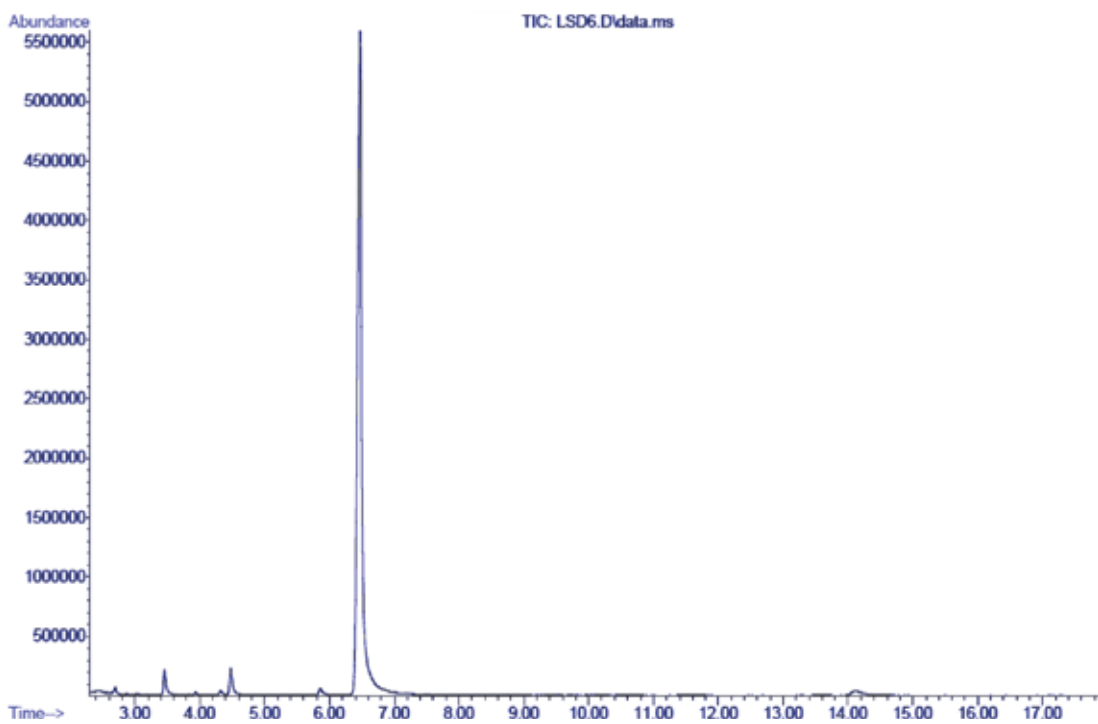
Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

Spettro MS-MS (TOF) del 25I-NBOMe.

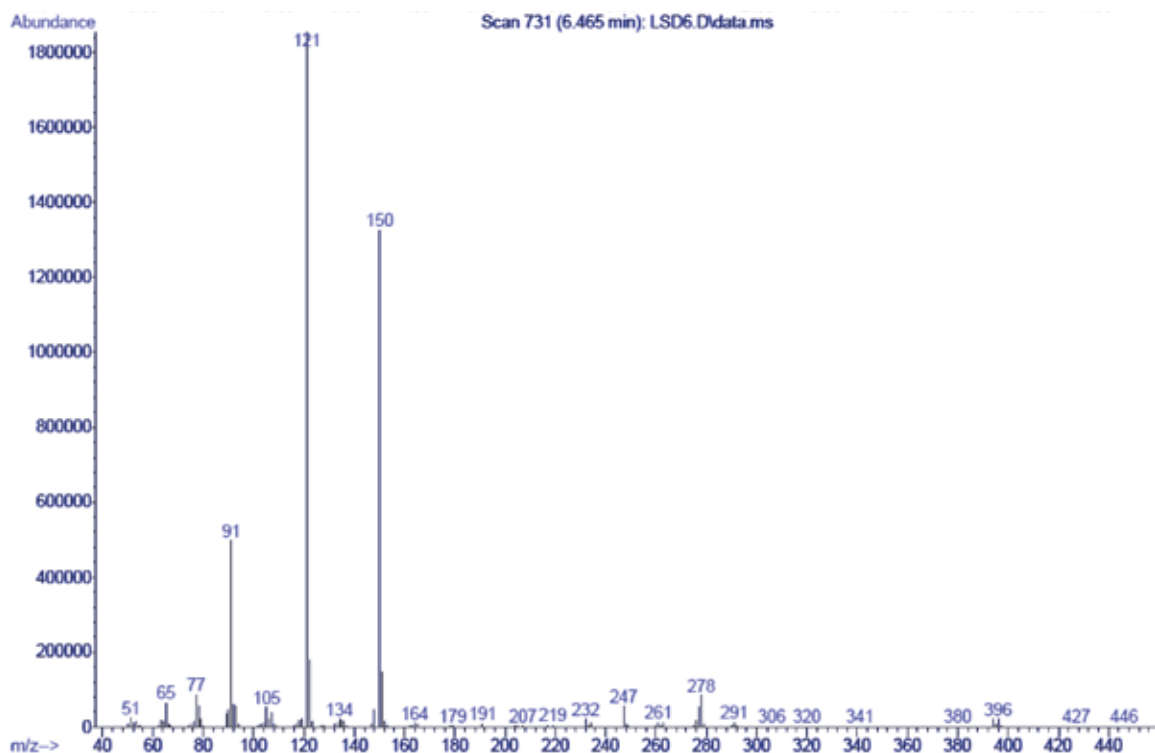


Fonte: Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.

La molecola 25I-NBOMe, è stata identificata anche in reperti (blotter) sequestrati in Italia ad aprile 2013. Di seguito si riportano il cromatogramma e lo spettro di massa della molecola:

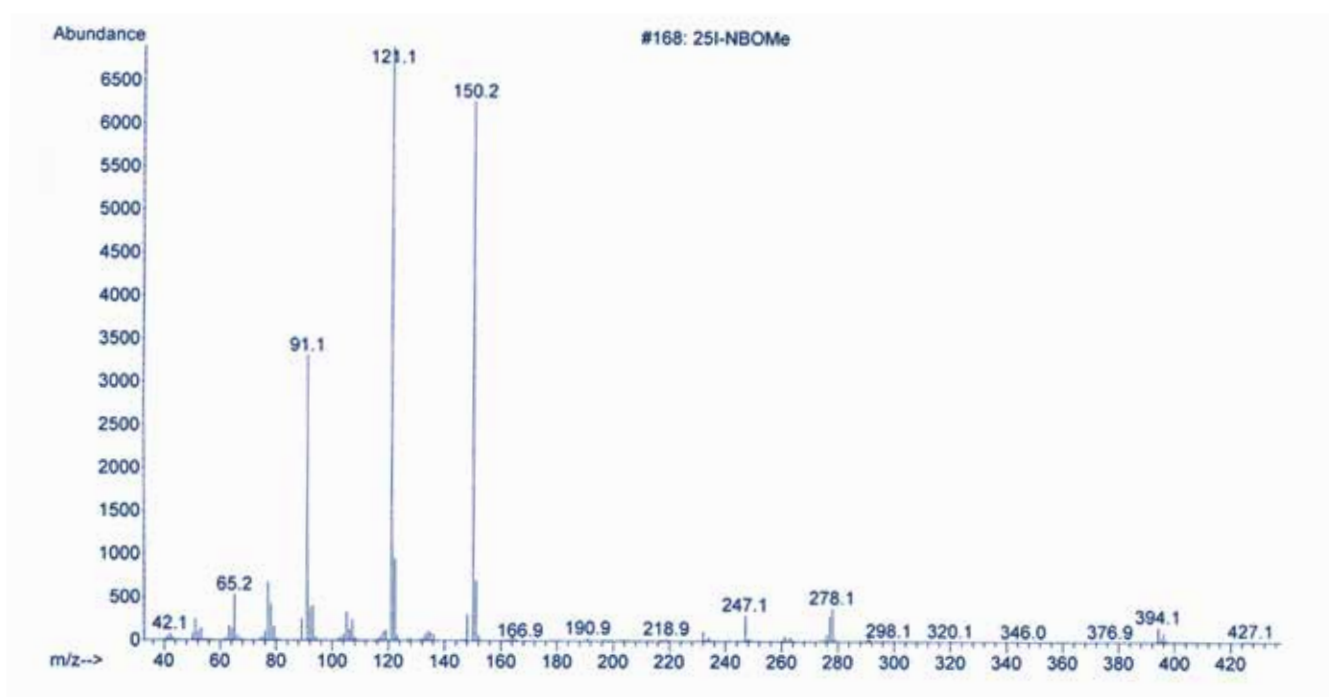


Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Alessandria.



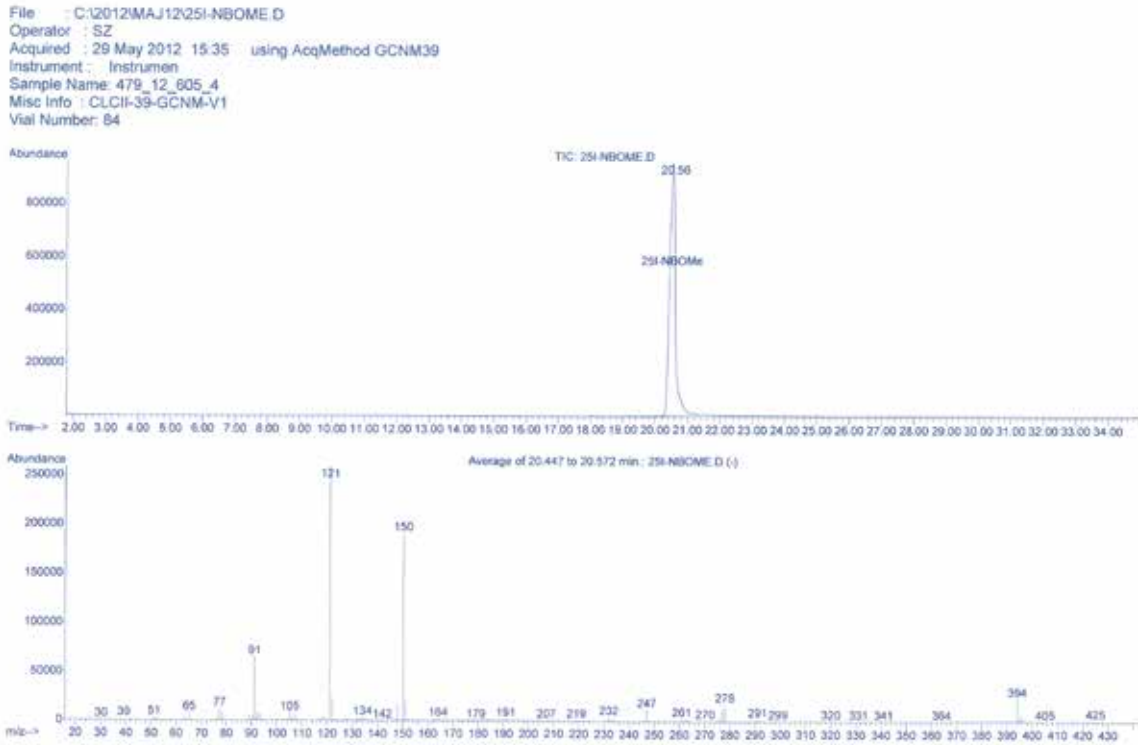
Fonte: Laboratorio Analisi Sostanze stupefacenti di Alessandria.

La molecola 25I-NBOMe è stata identificata dal National Laboratory of Forensic Science (SKL) via GC-MS. Gli autori riferiscono che lo spettro MS di seguito riportato, è stato confrontato con lo spettro disponibile nella CaymanSpectralLibrary2012:



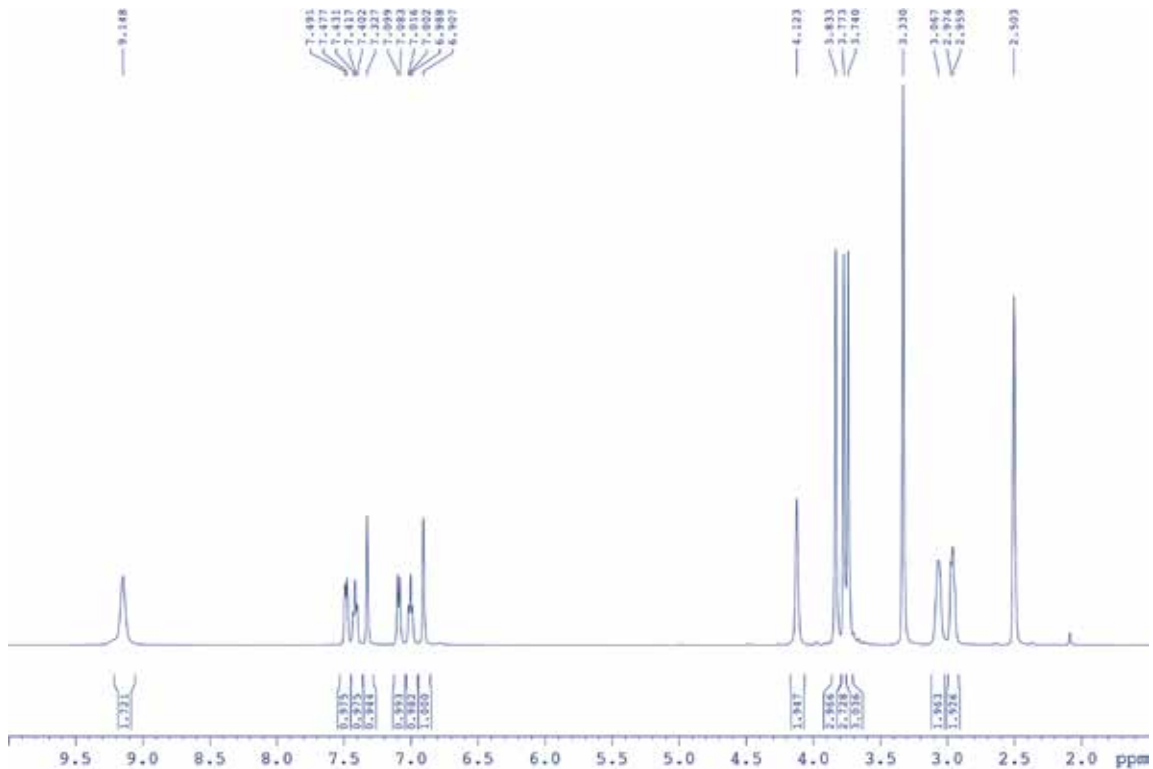
Fonte: Punto Focale Svedese.

Di seguito si riportano gli spettri GC-MS per la molecola 25I-NBOMe:



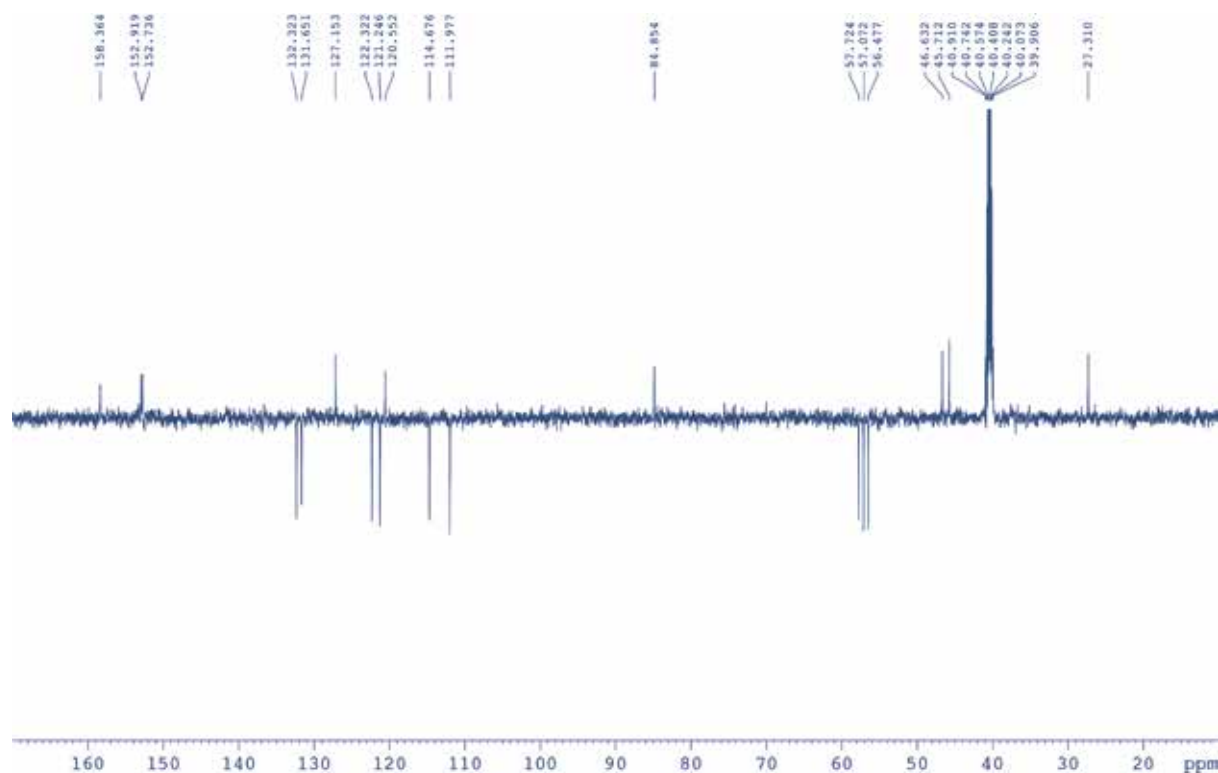
Fonte: Punto Focale Polacco.

Di seguito si riporta lo spettro 1H-NMR per la molecola 25I-NBOMe:



Fonte: Punto Focale Ungherese.

Di seguito si riporta lo spettro ^{13}C -NMR per la molecola 25I-NBOMe:



Fonte: Punto Focale Ungherese.

Informazioni da Internet

Presso il sito erowid.org vengono riportate le seguenti dosi, vie di assunzione ed effetti prodotti dalla molecola 25I-NBOMe: assunzione sublinguale/orale, effetti minimi a 50 - 250 μg ; leggeri, 200 - 600 μg , comuni 500 - 800 μg ; forti 700 - 1500 μg . Assunzione per insufflazione, effetti minimi 50 - 250 μg ; leggeri 200 - 600 μg ; comuni 500 - 800 μg ; forti 700 - 1500 μg (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_dose.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Inoltre viene evidenziato che la molecola è disponibile sotto diverse forme: polvere, blotter (per dosaggi più bassi) e come base libera o salificata (HCl) o complessata (con HPBCD) per aumentare la solubilità in acqua e la biodisponibilità. Pertanto si riporta che le dosi di assunzione possono variare a seconda della formulazione. Nello stesso sito gli effetti prodotti dall'assunzione della molecola vengono descritti come positivi (euforia, stimolazione mentale e fisica), e negativi (confusione, nausea, vomito) oltre a dilatazione delle pupille, cambiamento della percezione del tempo. La durata degli effetti va dalle 6-10 ore per assunzione sublinguale/orale a 4-6 ore per assunzione per insufflazione; viene riportato inoltre che effetti residuali possono perdurare per 1-7 giorni (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_effects.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Sempre presso il sito erowid.org, vengono riportate alcune notizie dei media internazionali circa decessi correlati all'assunzione della molecola 25I-NBOMe (http://www.erowid.org/chemicals/2ci_nbome/2ci_nbome_death.shtml; ultimo accesso 23 agosto 2013).

Presso un sito di informazione australiano (<http://www.abc.net.au/news/2012-09-12/death-and-overdoses-blamed-on-emerging-drugs/4257146>; ultimo accesso 23 agosto 2013) viene riportata una notizia datata 12 Settembre 2012, circa due casi di overdose e un decesso correlati all'assunzione delle molecole 25I-NBOMe e 25B-NBOMe. Presso il giornale online "The guardian" (<http://m.guardian.co.uk/society/2013/apr/26/hidden-dangers-of-legal-highs>; ultimo accesso 18 luglio 2013) un articolo datato 26 aprile 2013 sui pericoli correlati al consumo delle cosiddette "legal highs" e sull'espansione del loro mercato negli ultimi 5 anni, grazie alla facilità di acquisto attraverso farmacie online, riportata 5 casi di decesso negli Stati Uniti, correlati

all'assunzione di 25I-NBOMe. Un sito di informazione cileno (<http://www.24horas.cl/nacional/25i-nbome-la-potente-nueva-droga-que-llego-a-chile-640767>; ultimo accesso 23 agosto 2013) riporta, la notizia datata 10 Maggio 2013, di un sequestro di 800 francobolli, che in un primo momento si pensava essere LSD. La successiva caratterizzazione ha portato all'identificazione della molecola 25I-NBOMe. All'interno di un sito di informazione (http://www.lcsun-news.com/las_cruces-news/ci_23279625/dangerous-drug-family-believes-designer-form-lsd-killed; ultimo accesso 18 luglio 2013) viene riportata una notizia, datata 20 Maggio 2013, circa il decesso di un ragazzo di 17 anni a El Paso (USA), correlato al consumo di una nuova droga chiamata "N-Bomb", da confermare attraverso le analisi tossicologiche.

La molecola risulta inoltre disponibile all'acquisto presso alcuni siti Internet (<http://www.ec21.com/ks-25i-nbome/>; <http://www.isomerism.org/phenethylamine/74-buy-25i-nbome-online.html> [ultimo accesso 23 agosto 2013] e <http://www.rechemco.net/25i-nbome-1257.html>; <http://chinarclab.com/en/5-grams-pack/206-25i-nbome.html>; <http://www.ecplaza.net/trade-leads-seller/25i-nbome--7894130.html>; <http://www.benzo-fury.net/25i-nbome.html> [ultimo accesso 23 agosto 2013]).

Stato legale

La molecola 25I-NBOMe non risulta inclusa nelle Tabelle del D.P.R. 309/90 e s.m.i.

La molecola risulta essere posta sotto controllo temporaneo (12 mesi) nel Regno Unito a partire dal 10 giugno 2013. La molecola non risulta essere posta sotto controllo in Lituania

EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.

Immagini dei prodotti in cui è stata identificata la molecola



Figura 1: Immagine dei francobolli sequestrati dalla Compagnia CC di Lecco, analizzati dal Reparto Investigazioni Scientifiche - Carabinieri di Parma e dal L.A.S.S. di Milano e risultati contenere la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Reparto Investigazioni Scientifiche Carabinieri di Parma e L.A.S.S. di Milano)



Figura 2: Immagine del cartoncino analizzato dal Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense (LIAFT) del Dipartimento di Prevenzione - Azienda ULSS12 Veneziana e risultato contenere la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Laboratorio di Igiene Ambientale e Tossicologia Forense - Dipartimento di Prevenzione - ULSS12 Veneziana).



Figura 3: Immagine dei 4 francobolli di carta analizzati dal Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Alessandria, risultati contenere la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta – Comando Provinciale di Alessandria).



Figura 4: Immagine dei 45 francobolli in cui è stata identificata la molecola 25I-NBOMe (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta – Comando Provinciale di Alessandria).

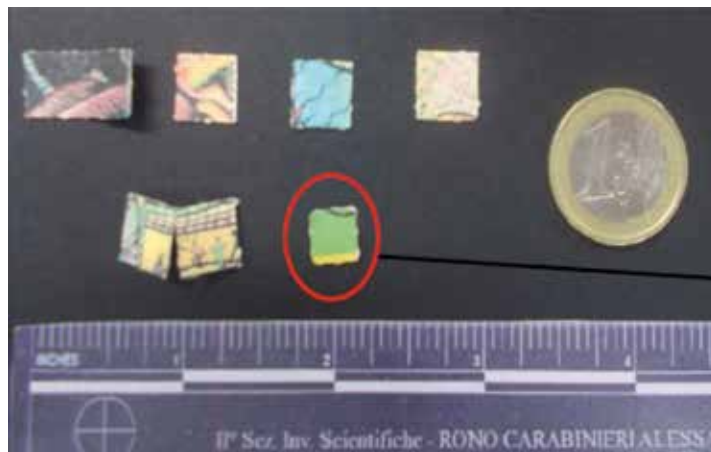


Figura 5: Immagine di altri 8 francobolli sequestrati dal Comando Stazione Carabinieri di Occimiano (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta – Comando Provinciale di Alessandria).



Figura 6: Immagine del retro di 52 francobolli riportante la scritta "25-i" (Fonte: Legione Carabinieri Piemonte e Valle d'Aosta – Comando Provinciale di Alessandria).

Fonti e database consultati

- EMCDDA, EDND database, 25I-NBOMe, 2013.
- PubMed; PubChem.
- <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/9001128>;
<https://www.caymanchem.com/pdfs/9001128.pdf>; <https://www.caymanchem.com/msds/9001128m.pdf>
- Braden MR, Parrish JC, Naylor JC and Nichols DE. Molecular Interaction of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with Superpotent N-Benzyl Phenethylamine Agonists. *Molecular Pharmacology* December 2006 vol. 70 no. 6 1956-1964.
- Nichols D. E. et al., High specific activity tritium-labeled N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (INBMeO): A high-affinity 5-HT_{2A} receptor-selective agonist radioligand, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (2008) 6116-6123.
- Ettrup A. et al., Radiosynthesis and in vivo evaluation of a series of substituted C-phenethylamines as 5-HT_{2A} agonist PET tracers, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) DOI 10.1007/s00259-010-1686-8
- Blaazer AR, Smid P, Kruse CG. Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT_{2A} receptors. *ChemMedChem*. 2008 Sep;3(9):1299-309. doi: 10.1002/cmdc.200800133.
- Hill S. et al., Severe clinical toxicity associated with analytically confirmed recreational use of 25I-NBOMe: case series, *Clinical Toxicology* (2013), DOI: 10.3109/15563650.2013.802795. Kelly A. , Eisenga B., Riley B., Judge B. Case series of 25I-NBOMe exposures with laboratory confirmation. *Annual Meeting of the NACCT*. 2012.
- Rose S. R., Poklis J. L., Poklis A. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT_{2A} agonist designer drug. *Clinical Toxicology*. 2013. 51: 174-177.
- Rose S. R., Cumpston K. L., Stromberg P. E., Wills B. K. Severe poisoning following self-reported use of 25-I, a novel substituted amphetamine. *Annual Meeting of the NACCT*. 2012.
- Information Sheet from Energy Control, Spain, February 2013. Stellpflug SJ, Kealey SE, Hegarty CB, Janis GC. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical Case with Unique Confirmatory Testing. *J Med Toxicol*. 2013 Jul 20. [Epub ahead of print].
- Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma.
- Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti di Alessandria.
- Punto Focale Svedese.
- Punto Focale Polacco.
- Punto Focale Ungherese.
- Punto Focale Spagnolo.