Appunti di studio — Lisergamidi

Tutto ciò che ti serve trovare, in un unico posto: fonti verificate e revisionate da VelarIndustries® & VanillaCorp®.

Le sostanze discusse su questo sito sono controllate in molte giurisdizioni (in Italia: Tabella I, DPR 309/90, inclusi gli analoghi strutturali). Questo materiale distingue sempre dati umani, dati animali e previsioni in silico, e cita fonti sottoposte a peer review. Non contiene istruzioni per procurarsi, preparare o consumare alcuna sostanza.

Documenti disponibili

01 Chimica di base e relazioni struttura–attività

02 La serie N1-acilata: profarmaci dell'LSD

03 La serie N6-sostituita: attivi di per sé

04 Dati di sicurezza nell'uomo

05 Metodi analitici

CAPITOLO 01

Chimica di base e relazioni struttura–attività

Il nucleo ergolinico tetraciclico dell'LSD, le posizioni che contano (N1, N6, il nucleo stesso) e ciò che la destrutturazione sistematica della molecola ha rivelato.

1.1 — Il nucleo ergolinico tetraciclico

L'LSD (dietilamide dell'acido lisergico) possiede un **nucleo ergolinico tetraciclico**: quattro anelli fusi (convenzionalmente A, B, C e D) che ne costituiscono l'impalcatura molecolare. Gli anelli A e B formano la porzione indolica — con l'azoto indolico in posizione **N1** — l'anello C è un anello a sei termini insaturo, e l'anello D è un anello tipo piperidina contenente l'azoto amminico terziario in posizione **N6**. In C8 si trova la catena laterale ammidica — nell'LSD un **dietilamide** — cruciale per il riconoscimento recettoriale (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123).

Questa architettura, che combina caratteristiche strutturali delle famiglie allucinogene delle triptamine e delle fenetilamine, ha storicamente limitato gli studi di relazione struttura–attività (SAR): il numero di modifiche accessibili è ridotto e la sintesi di analoghi semplificati è tutt'altro che banale (DOI 10.1073/pnas.2603412123).

1.2 — Le posizioni che contano: N1, N6 e il nucleo ergolinico

Posizione	Caratteristica strutturale	Rilevanza farmacologica
N1	Azoto indolico degli anelli A/B; N–H libero nell'LSD	Il blocco con gruppi acilici (acetile, propionile, butirrile…) sopprime l'affinità 5-HT2A in vitro; in vivo l'idrolisi rimuove il gruppo acilico e rigenera LSD (Cap. 2)
N6	Azoto amminico terziario dell'anello D	La sostituzione con allile (AL-LAD) o etile (ETH-LAD) produce analoghi attivi di per sé, non profarmaci (Cap. 3)
Nucleo ergolinico	L'impalcatura tetraciclica nel suo complesso	La destrutturazione sistematica (function-oriented synthesis) ha identificato il farmacoforo minimo per l'agonismo massimale di 5-HT2A e gli effetti comportamentali allucinogeni (DOI 10.1073/pnas.2603412123)

1.3 — Destrutturare l'LSD: il contributo PNAS

Lo studio "Deconstruction of lysergic acid diethylamide" (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123) ha applicato i principi della function-oriented synthesis per rimuovere sistematicamente porzioni del nucleo ergolinico, generando **nove analoghi semplificati** ("ergologs") valutati in saggi rilevanti per 5-HT2A, 5-HT2B e 5-HT2C. Risultati chiave:

- identificazione delle **caratteristiche molecolari chiave** e del **farmacoforo minimo** necessari all'agonismo massimale di 5-HT2A e agli effetti comportamentali allucinogeni (misurati come head-twitch response, HTR, nel topo — dati animali);
- strategie per **ridurre il potenziale allucinogeno e cardiotorossico** (l'attivazione di 5-HT2B è associata a valvulopatie cardiache), con identificazione degli ergologs **UCD0094** e **UCD0076** come profili di sicurezza migliorati;
- UCD0076 mostra **preferenza per 5-HT2C** sugli altri recettori 5-HT2 e ha prodotto effetti di tipo antipsicotico in saggi comportamentali murini (dati animali).

1.4 — Perché la modifica N1 è "muta in vitro, attiva in vivo"

Un risultato paradigmatico della SAR: l'acilazione dell'azoto indolico N1 **abolisce l'affinità 5-HT2A in vitro-**, perché il gruppo acilico ingombrante e la perdita dell'N–H indolico compromettono le interazioni chiave con la tasca recettoriale. Eppure i composti N1-acilati **sono attivi in vivo**: dopo la somministrazione, il gruppo acilico viene rimosso per **idrolisi (chimica ed epatica)**, liberando LSD intatta — il vero agente attivo (Cap. 2; DOI 10.1073/pnas.2603412123). Sono dunque **profarmaci**, non agonisti autonomi.

> **Da ricordare**
>
> Il nucleo ergolinico tetraciclico è lo scaffold di tutte le lisergamidi. Le due posizioni modificabili "storiche" sono N1 (azoto indolico: modifiche → profarmaci) e N6 (azoto amminico: modifiche → analoghi attivi di per sé). La destrutturazione sistematica del nucleo (PNAS 2026) ha individuato il farmacoforo minimo 5-HT2A e analoghi semplificati con profili di sicurezza migliorati.

RIFERIMENTI

• Basargin AG, Domokos A, Hennessey JJ, et al. Deconstruction of lysergic acid diethylamide. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856

CAPITOLO 02

La serie N1-acilata: profarmaci dell'LSD

ALD-52, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD e 1cP-LSD — composti il cui azoto indolico è bloccato da un gruppo acilico e che rilasciano LSD per idrolisi in vivo.

2.1 — I composti della serie

Sostanza	Gruppo acilico in N1
ALD-52	Acetile — il più antico della serie, descritto negli anni '50
1P-LSD	Propionile
1B-LSD	Butirrile
1V-LSD	Valeroile (pentanoile)
1cP-LSD	Ciclopropanecarbonile
1S-LSD	3-(Trimetilsilil)propanoile — gruppo acilico contenente silicio

In ogni membro della serie l'azoto indolico N1 è bloccato da un gruppo acilico di diversa lunghezza o forma. Questa singola modifica definisce la farmacologia dell'intera famiglia.

2.2 — Meccanismo: idrolisi → LSD

Tutti i composti N1-acilati si comportano come **profarmaci**: il legame acilico in N1 è labile e viene scisso sia per **idrolisi chimica** (non enzimatica, favorita al pH fisiologico) sia per **idrolisi epatica** da parte di esterasi, liberando LSD intatta. La molecola progenitore ha affinità 5-HT2A trascurabile in vitro — 1–2 ordini di grandezza al di sotto dell'LSD (DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; DOI 10.1073/pnas.2603412123).

2.3 — Dati chiave, per livello di evidenza

- **1P-LSD** — dati umani (n = 2): biodisponibilità orale di LSD vicina al **100%**; nel siero, dopo somministrazione orale, si rileva solo LSD — mai il composto progenitore (DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).
- **1B-LSD** — dati animali: potenza HTR murina solo **14% dell'LSD** (ED50 976,7 vs 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768), coerente con un profarmaco la cui attivazione dipende dall'efficienza di idrolisi.
- **1V-LSD** — solo in silico: rischio polmonare previsto **92%** e inibizione di hERG con IC50 **1,4 µM** (Percepta; DOI 10.1007/s00204-025-04255-1) — un potenziale segnale proaritmico mai verificato sperimentalmente.
- **1cP-LSD** — in silico: rischio polmonare previsto **81%** e segnalazioni di genotossicità fino al 90% di probabilità, non verificate (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).
- **1S-LSD** — metabolismo in vitro: precoce formazione di LSD in microsomi epatici umani, a conferma del comportamento da profarmaco della serie acilica siliconica (dati in vitro; PMID 40730742).

Box — "Debole in vitro, attivo in vivo": perché

Nei saggi di legame su 5-HT2A eseguiti in vitro (preparazione recettoriale, senza metabolismo), i composti N1-acilati non legano il recettore: il gruppo acilico in N1 abolisce l'affinità. In vivo, invece, l'organismo idrolizza il gruppo acilico (chimicamente + tramite esterasi epatiche) e rilascia LSD, che raggiunge il SNC e produce l'effetto. Il fenotipo comportamentale osservato — inclusa la potenza del composto somministrato — è quindi interamente attribuibile a LSD liberata, non al profarmaco. Conseguenze: (a) non si tratta di "nuove sostanze con nuovi effetti" ma di vie di erogazione di LSD; (b) le differenze di potenza in vivo riflettono l'efficienza di idrolisi e la farmacocinetica, non un'azione recettoriale intrinseca.

Da ricordare

Serie N1-acilata = profarmaci. Idrolisi (chimica + epatica) → LSD. 1P-LSD: biodisponibilità orale ~100%, solo LSD nel siero (dati umani, PMID 32415750). 1B-LSD: potenza HTR 14% dell'LSD (dati animali, PMID 31083768). 1V-LSD: rischio polmonare 92% e hERG IC50 1,4 µM (in silico, DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

RIFERIMENTI

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — dati umani (n = 2)

• Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — dati animali

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; PMID 31756337 — meccanismo profarmaco

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — previsioni in silico

CAPITOLO 03

La serie N6-sostituita: attivi di per sé

AL-LAD (N6-allile) ed ETH-LAD (N6-etile) — analoghi modificati sull'azoto amminico che sono molecole farmacologicamente attive di per sé, non profarmaci.

3.1 — I composti della serie

Nella serie N6-sostituita la modifica interessa l'azoto amminico terziario dell'anello D:

- **AL-LAD** — 6-allil-6-nor-LSD (gruppo allilico in N6);
- **ETH-LAD** — 6-etil-6-nor-LSD (gruppo etilico in N6).
- **PRO-LAD** — 6-propil-6-nor-LSD (gruppo propilico in N6).

3.2 — Non profarmaci, ma agonisti autonomi

A differenza della serie N1-acilata, gli analoghi N6-sostituiti **non si convertono in LSD** nell'organismo: la sostituzione su un'ammina terziaria non è idrolizzabile. Sono quindi **attivi di per sé**, con un profilo recettoriale proprio. Questo ha due conseguenze importanti:

- il loro effetto non è riducibile farmacocineticamente a LSD: i dati di potenza vanno interpretati come attività intrinseca di ogni singola molecola;
- i loro profili di sicurezza e metabolismo sono **indipendenti** da quelli dell'LSD e non deducibili da essa.

3.3 — Dati di potenza e sicurezza

- **AL-LAD** — dati animali: nel saggio HTR murino la sua potenza è circa il **76% di quella dell'LSD** (ED50 174,9 vs 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891), a indicare un agonismo 5-HT2A solo moderatamente ridotto rispetto alla molecola progenitore.
- **ETH-LAD** — nessun dato umano controllato. Le informazioni disponibili provengono da modelli preclinici e segnalazioni non controllate; il principio di cautela impone di trattare ogni stima di potenza e sicurezza nell'uomo come incerta.
- **PRO-LAD** — dati animali: negli studi di discriminazione farmacologica nel ratto sostituisce completamente LSD (~100% della potenza dell'LSD, riportato); nessun valore HTR murino consolidato in letteratura.

> **Da ricordare**
>
> Serie N6-sostituita = analoghi attivi di per sé, non profarmaci; non si convertono in LSD. AL-LAD: potenza HTR ~76% dell'LSD (dati animali). ETH-LAD: nessun dato umano → massima cautela in ogni affermazione.

RIFERIMENTI

• Brandt SD, et al. Return of the lysergamides. Part II. Drug Test Anal 9(1): 38–50 (2016). DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891 — dati animali

• Basargin AG, et al. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123 — contesto SAR

CAPITOLO 04

Dati di sicurezza nell'uomo

Il più ampio dataset umano controllato per l'LSD — e il quasi totale vuoto di evidenze per ogni analogo discusso in questa wiki.

4.1 — LSD: lo studio pooled su 83 volontari sani

Il quadro di sicurezza umana più solido per l'LSD proviene da un'analisi pooled di quattro studi crossover in doppio cieco, randomizzati e placebo-controllati su **83 volontari sani** (131 somministrazioni a dose singola) a **25, 50, 100 e 200 µg** di base LSD (Holze et al. 2021, DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — dati umani, in contesto clinico controllato). Risultati chiave:

Parametro	Risultato
Effetti avversi comuni	Cefalea, ansia, nausea, vertigini
200 µg — picco di frequenza cardiaca >100 bpm	25% dei soggetti
200 µg — picco di temperatura corporea >38 °C	34% dei soggetti
Funzionalità epatica e renale	Nessuna alterazione clinicamente rilevante

Il quadro complessivo — in un contesto clinico monitorato — indica che gli effetti avversi sono prevalentemente **simpaticomimetici acuti** (tachicardia, ipertermia) e **psichici** (ansia), senza segni di tossicità d'organo renale o epatica alle dosi studiate (dati umani).

4.2 — Gli analoghi: un vuoto di evidenze

- **Non esistono dati clinici umani controllati** per ALD-52, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD o ETH-LAD.
- Per **1P-LSD** esistono solo dati umani estremamente limitati (**n = 2**), relativi alla conferma analitica che nel siero compaia LSD (PMID 32415750) — non uno studio di sicurezza.
- La **tossicità degli analoghi** (cardiotorossicità hERG, rischio polmonare, ematotossicità, genotossicità) è oggi valutata quasi esclusivamente tramite **previsioni in silico**, che sono ipotetiche e non possono sostituire dati sperimentali (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

> **Da ricordare**
>
> LSD: l'unico composto di questa wiki con un vero studio di sicurezza umana (83 soggetti, 25–200 µg; effetti avversi simpaticomimetici acuti e psichici; nessuna alterazione renale/epatica). Per tutti gli analoghi: nessun dato clinico controllato (solo 1P-LSD n = 2); tossicità stimata solo in silico.

RIFERIMENTI

• Holze F, Caluori TV, Vizeli P, Liechti ME. Psychopharmacology (2021). DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — dati umani

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — dati umani limitati (n = 2)

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — previsioni in silico

CAPITOLO 05

Metodi analitici

Perché i test economici da campo non distinguono le lisergamidi — e cosa possono fare LC-MS/MS e NMR.

5.1 — Test immunocromatografici e colorimetrici

I test da campo (strisce immunocromatografiche; reattivi colorimetrici come quello di Ehrlich) si basano sul riconoscimento della **struttura indolica** condivisa da tutte le lisergamidi. Conseguenza diretta: **rilevano gli indoli ma non distinguono LSD da 1P-LSD, 1V-LSD o dagli altri analoghi**. Un risultato "positivo" segnala genericamente la presenza di una lisergamide, senza identificarla.

5.2 — LC-MS/MS: lo standard di riferimento

La cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa in tandem (**LC-MS/MS**) è il metodo di riferimento: **separa e identifica simultaneamente tutti gli analoghi** (LSD, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD, ETH-LAD e metaboliti) combinando tempo di ritenzione, ioni precursori e transizioni di frammentazione. È il metodo usato negli studi clinici e tossicologici (es. DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).

5.3 — NMR: caratterizzazione strutturale completa

La spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (**NMR**) fornisce la **caratterizzazione strutturale completa** di un nuovo analogo: assegnazione di tutte le risonanze protoniche e carboniche, conferma della posizione di sostituzione (N1 vs N6), stereochimica e purezza. È il metodo con cui nuovi composti come **1B-LSD** sono stati caratterizzati per la prima volta in letteratura (DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768).

5.4 — Limiti dei test economici

- **Non specifici**: rispondono alla classe chimica (indoli), non alla singola sostanza;
- **non quantitativi**: non distinguono le dosi;
- **proni a falsi positivi/negativi** a seconda della matrice e degli interferenti;
- **non dicono quale sostanza** sia effettivamente presente — informazione cruciale sia in tossicologia clinica sia per la riduzione del danno.

> **Da ricordare**
>
> I test rapidi (immunocromatografici/colorimetrici) rilevano la classe indolica ma non distinguono gli analoghi. LC-MS/MS = separa e identifica tutti gli analoghi simultaneamente (metodo di riferimento). NMR = caratterizzazione strutturale completa (es. 1B-LSD). I test economici hanno limiti di specificità e quantificazione.

RIFERIMENTI

- Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — applicazione LC-MS/MS
- Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — caratterizzazione NMR di 1B-LSD