



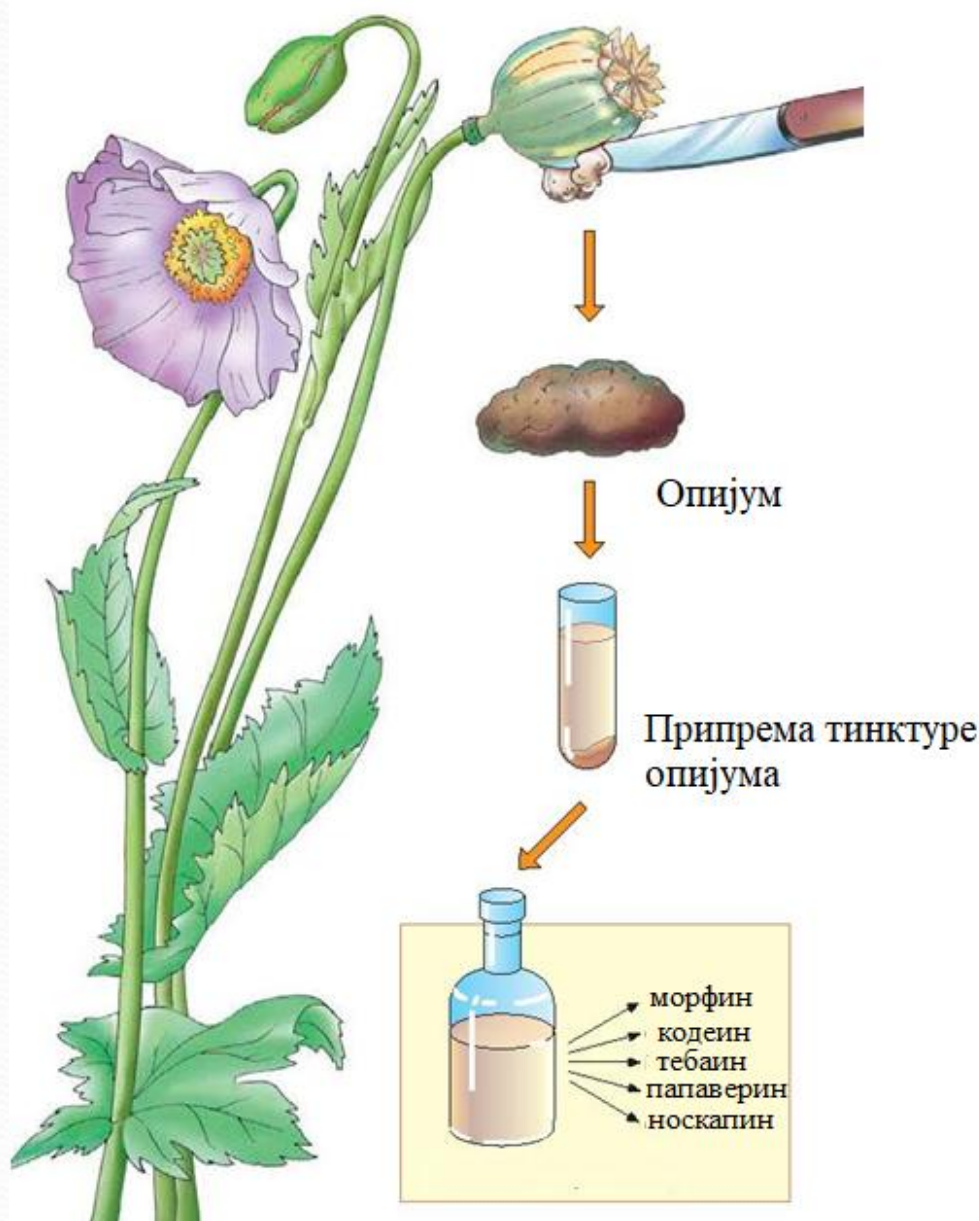
Интегрисане академске студије фармације

В20 Фармацеутска хемија 2

6. Опииодни аналгетици – први део

доц. др Милош В. Николић

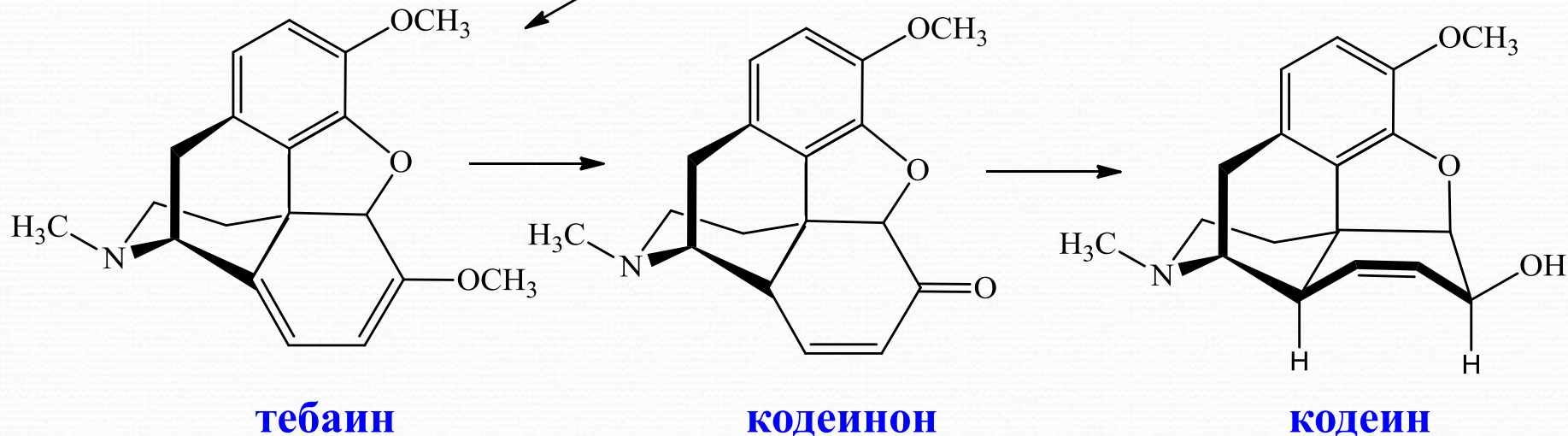
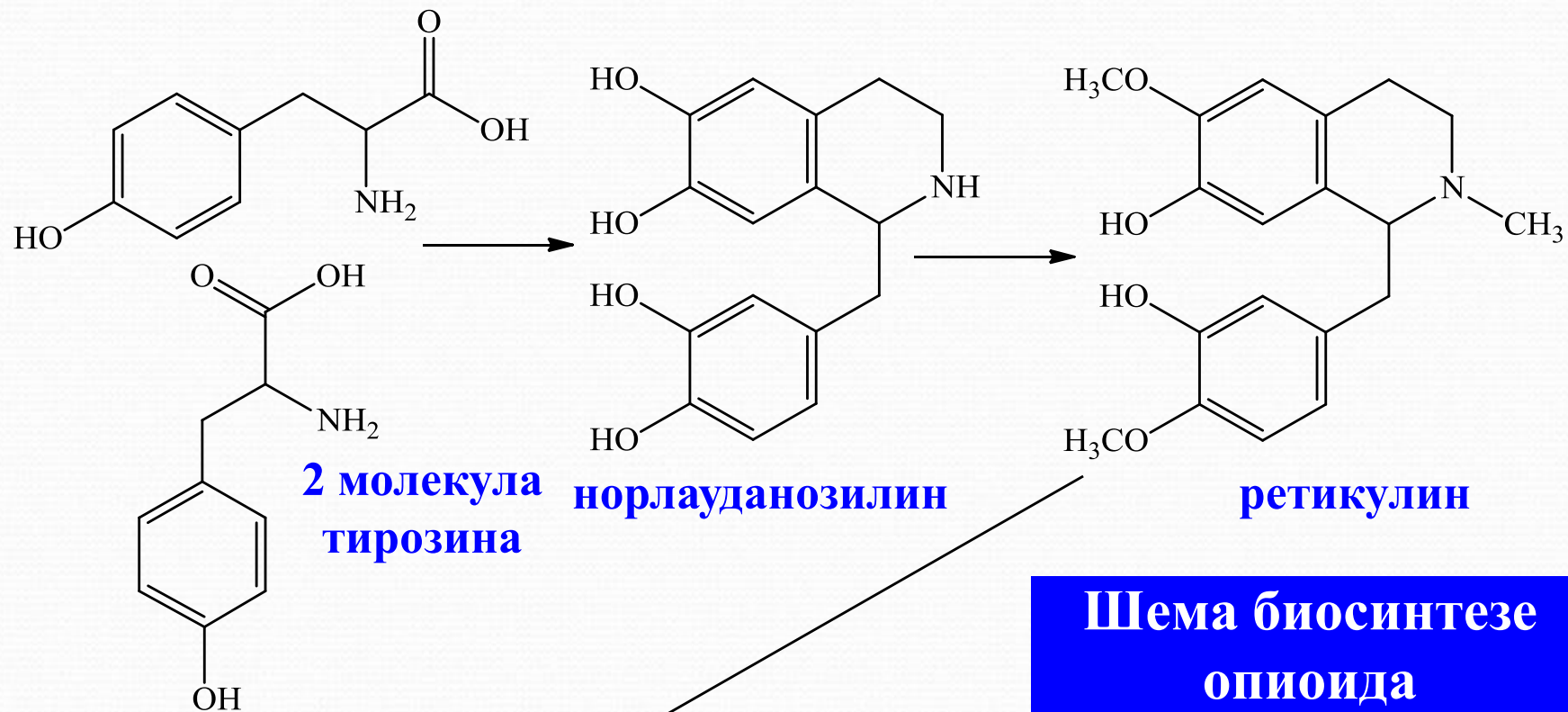
Опиоидни аналгетици



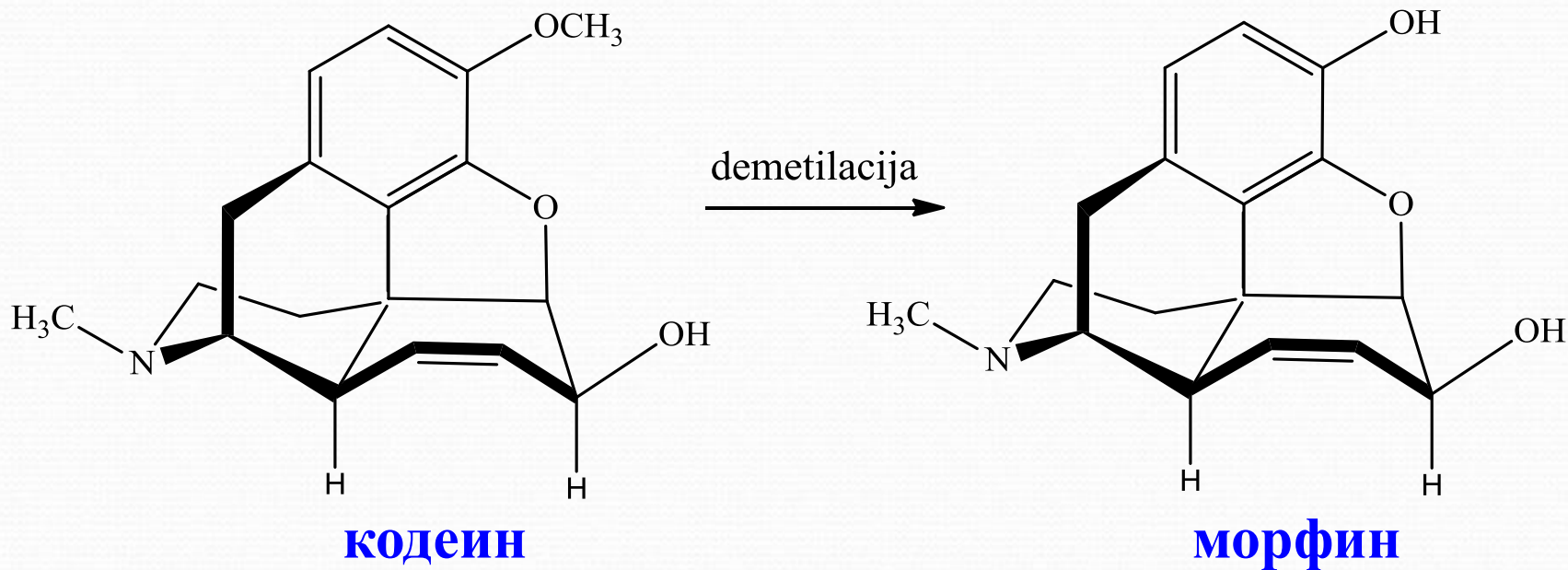
Опиоидни аналгетици

- Опиоидни аналгетици – снажни депресори ЦНС-а везују се за опиоидне рецепторе
- Употреба **опијума** у Кини и Месопотамији
- Алкалоид изолован из опијума – **морфин** (*Morpheus*)
- У биљци се налази као со са меконском (3-хидрокси-4-пирон-2,6-дикарбоксилном киселином) и сумпорном киселином



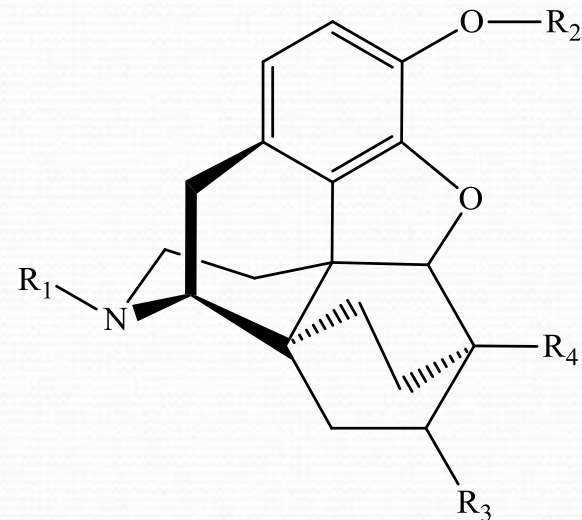
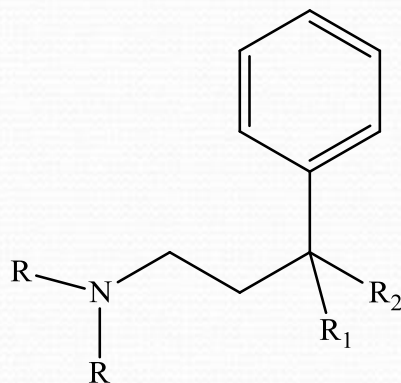
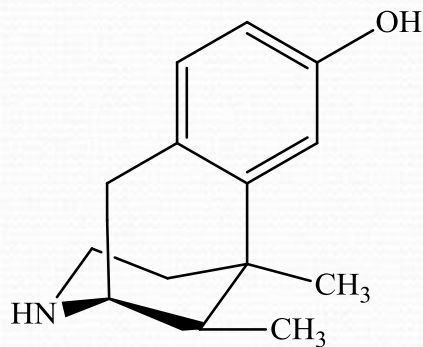
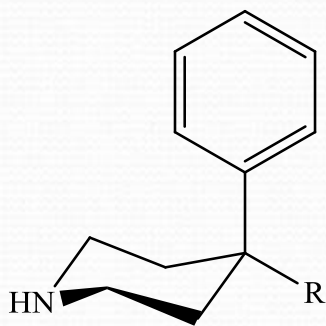
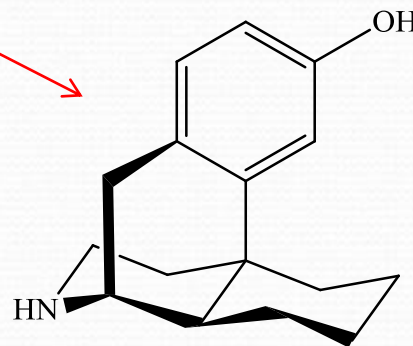
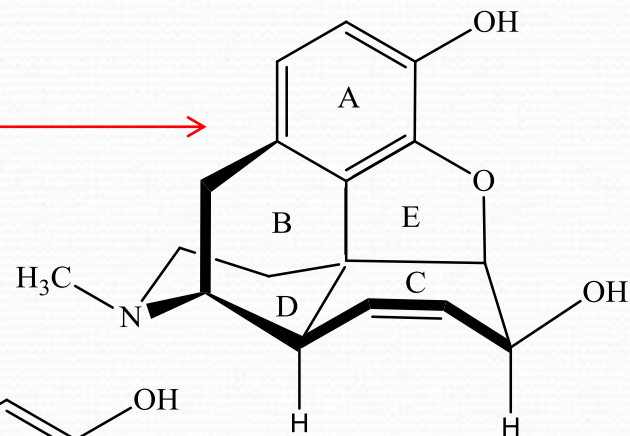


Биосинтеза опиоида

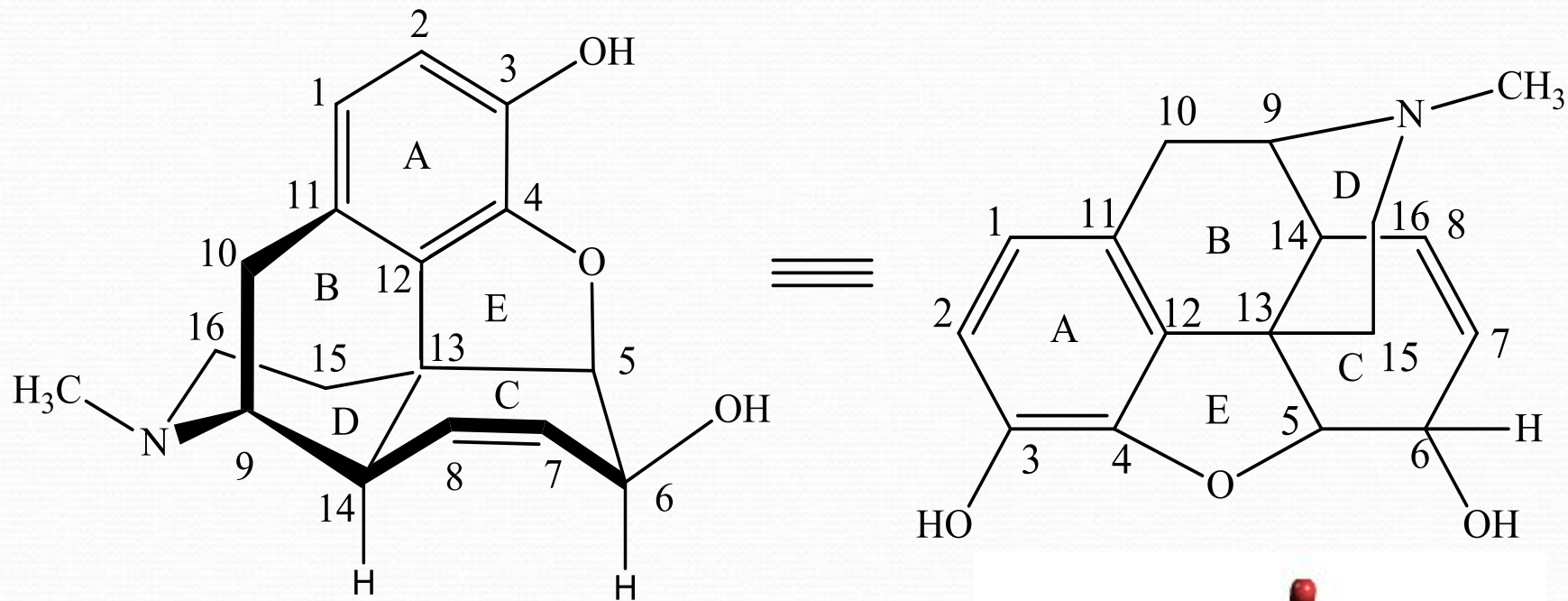


Групе опиоидних аналгетика

- 1) Морфин и његови деривати
- 2) Морфинани
- 3) Фенилпиперидини (петидини)
- 4) Диметилбензоморфани (бензазоцини)
- 5) Фенилпропиламини (метадоли)
- 6) Орвиноли (орипавини)
- 7) Опиоиди различитих структура



Хемијска структура морфина



Пентациклична структура - *ABCDE*

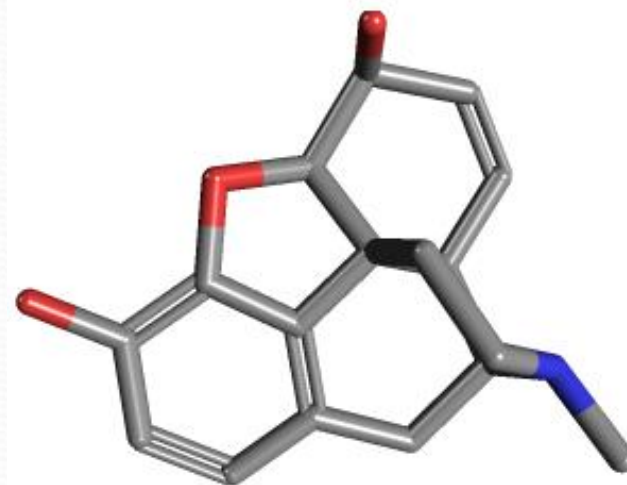
прстен А ароматичан (бензен)

прстен В циклохексан !

прстен С циклохексен

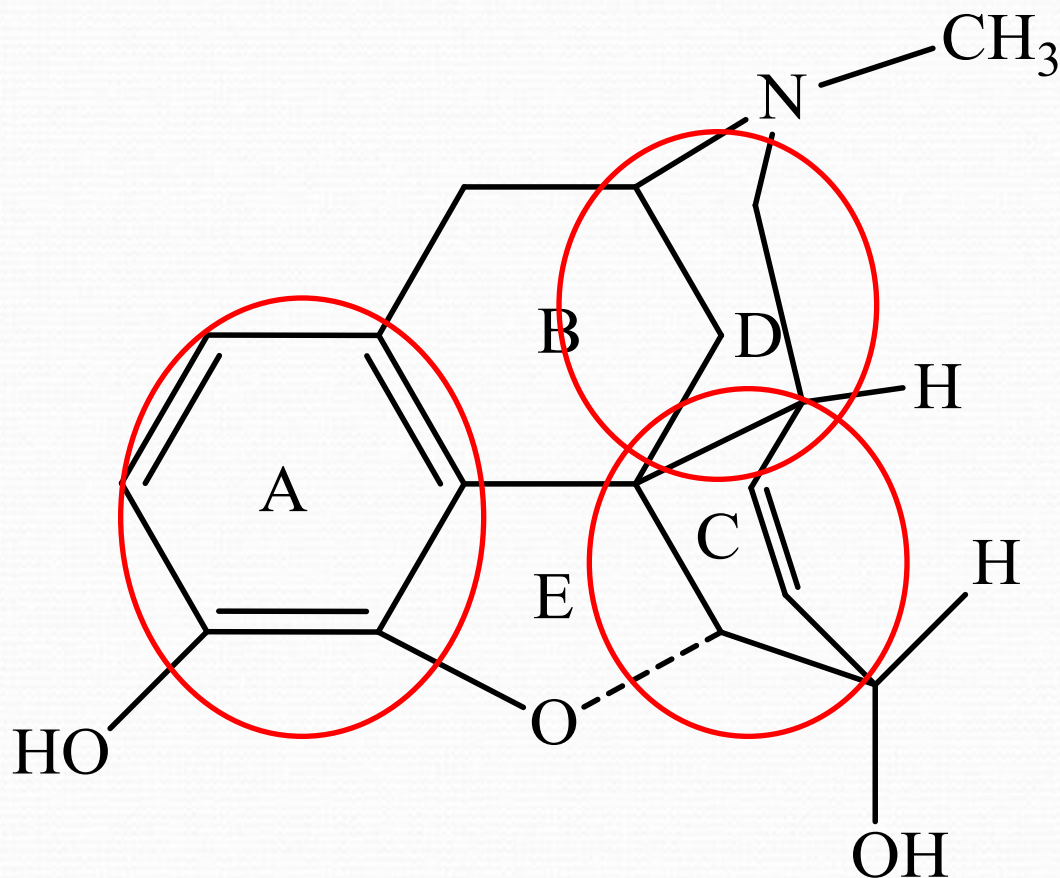
прстен D пиперидин

прстен Е дихидрофуран



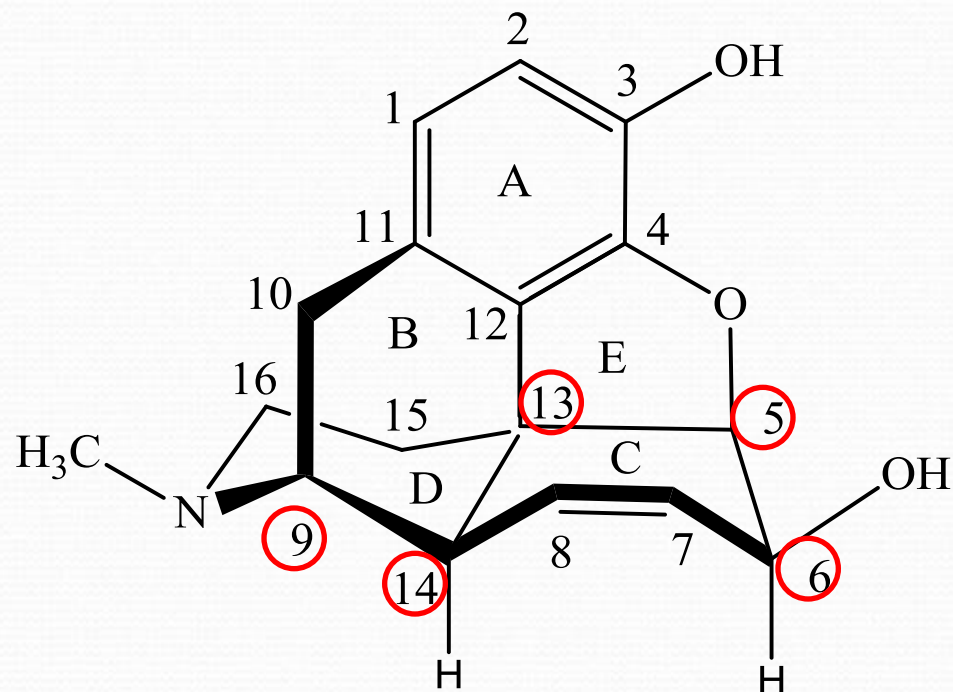
Стереохемија морфина

- Прстен А – ароматичан, прстен С облик колевке (лађе), прстен D столицаста конформација



Стереохемија морфина

- У терапији се природни морфин (-).



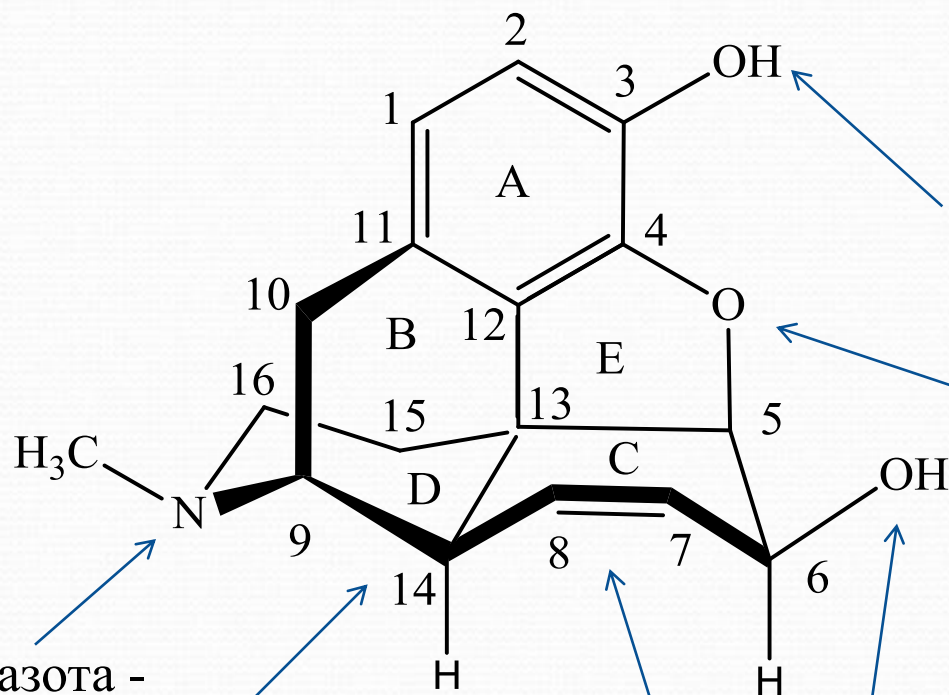
Природни морфин левоактиван (-), (+) нема аналгетичко дејство.

5 хиралних С атома 5(*R*), 6(*S*), 9(*R*), 13(*S*), 14(*R*), постоји могућност за 2^5 изомера, познато је 16.

Однос хемијске структуре и дејства

- Морфин - прототип опиоида који има афинитет за μ- опиоидне рецепторе
- Тесна веза између промена у хемијској структури и афинитета везивања за рецепторе
- Ароматични прстен и слободан пар електрона азота су најодговорнији за μ-агонистичку активност
- Могу се синтетисати бројни деривати

SAR



Уклањање OH групе
смањује активност

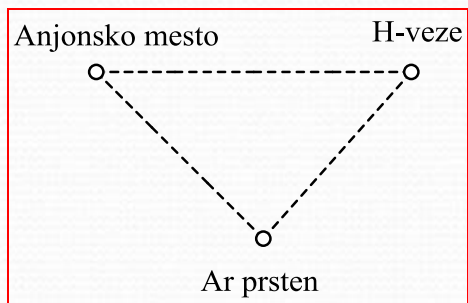
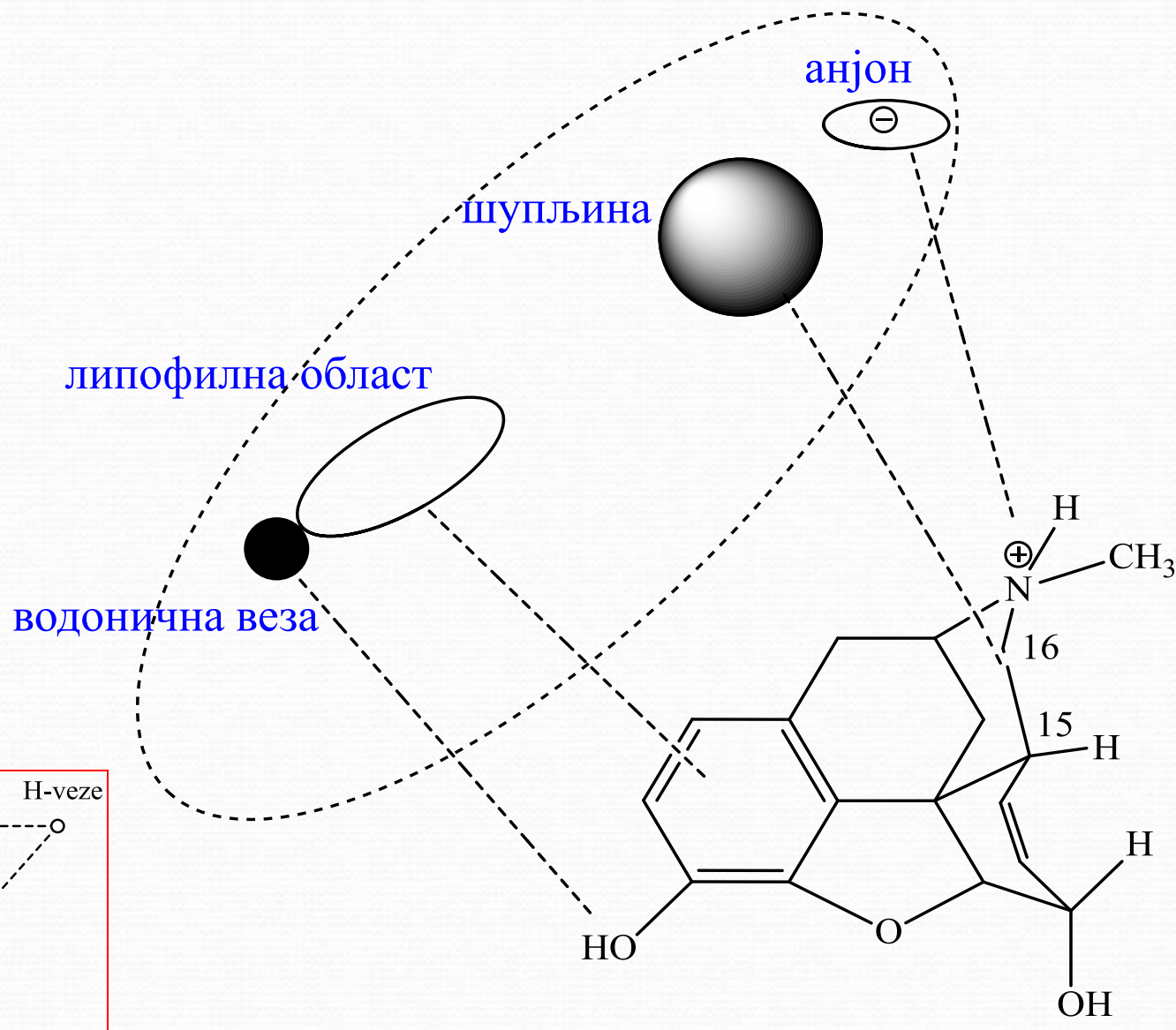
Уклањање прстена E
повећава активност

алкиловање азота -
антагонисти

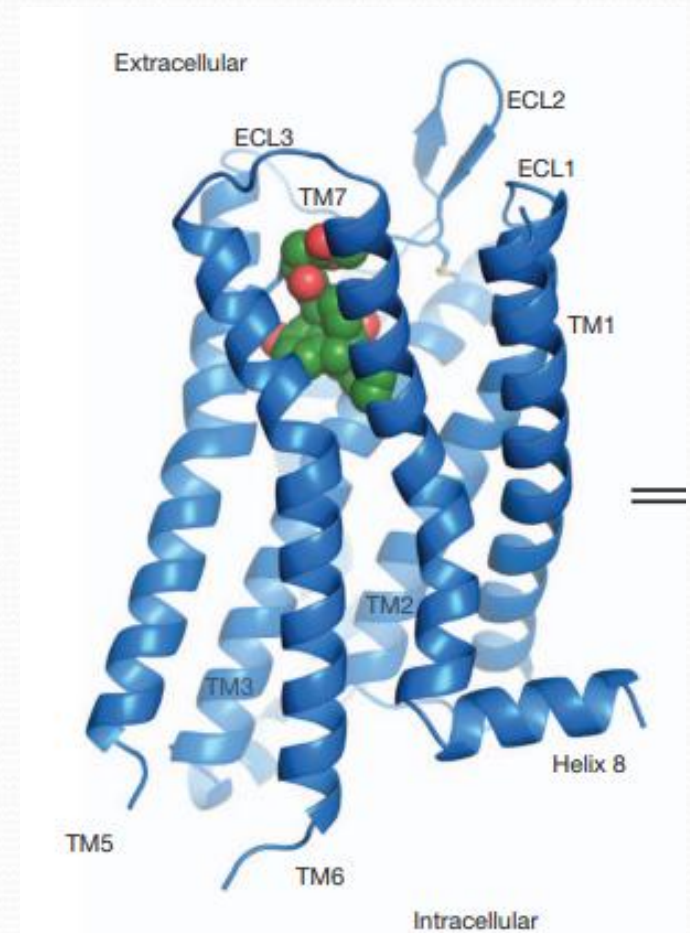
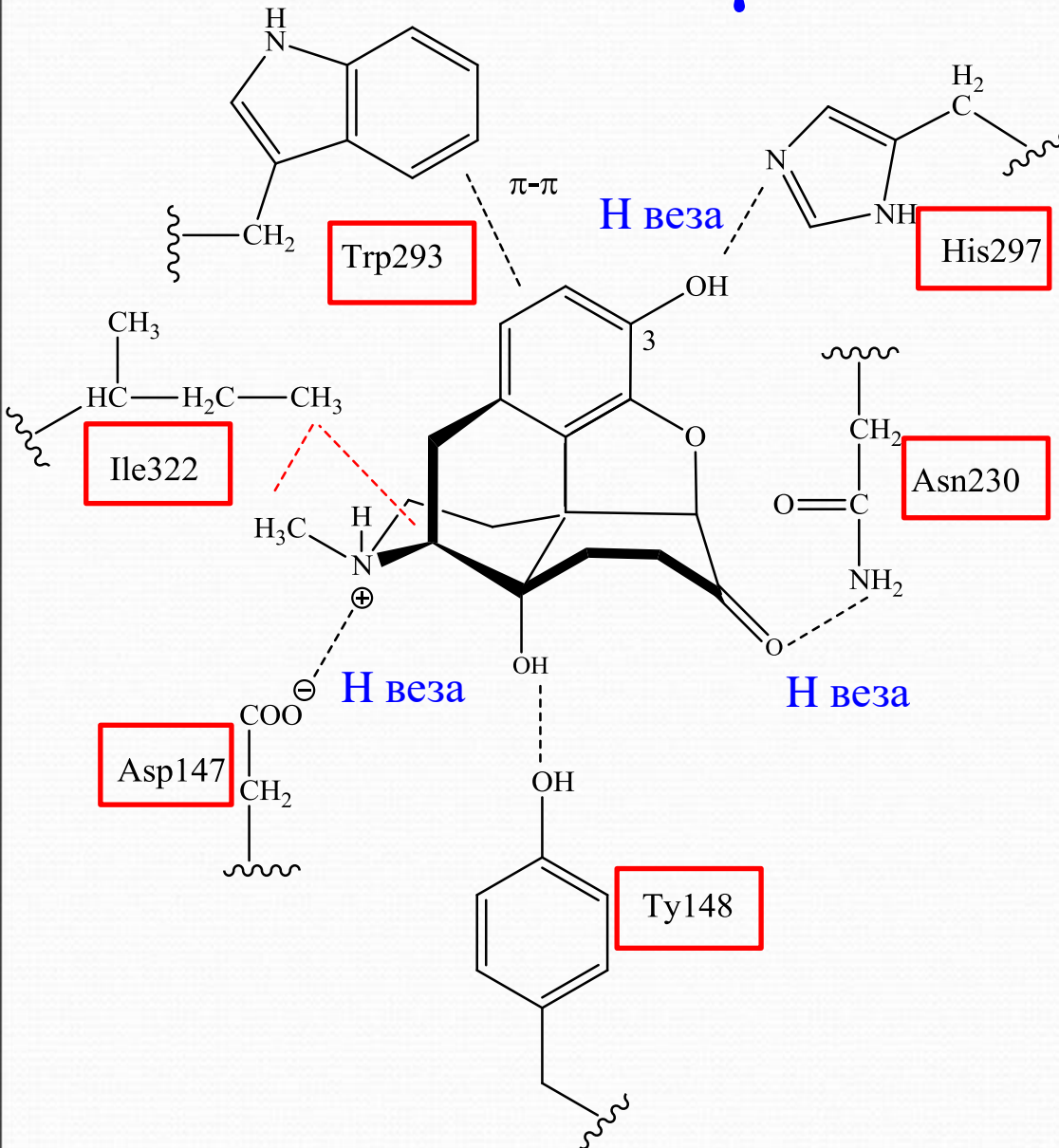
Оксидација C14
повећава активност

Редукција C7-C8 заједно са оксидацијом
C6 повећава активност

Везивање морфина за рецептор



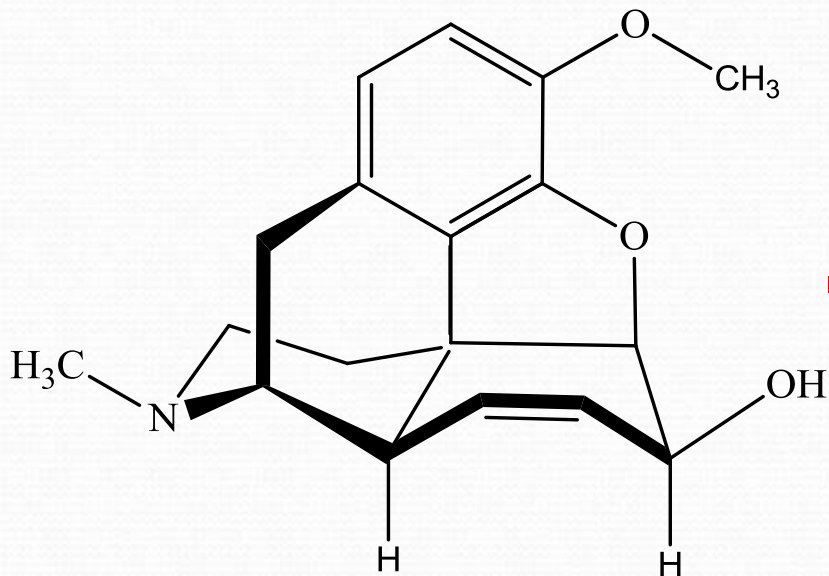
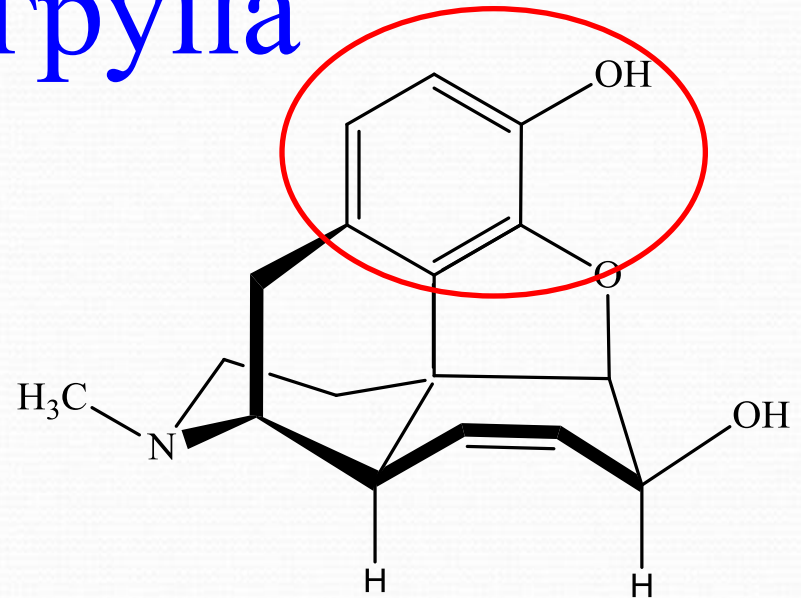
Везивање за μ опиоидни рецептор



Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK, Pardo L, Weis WI, Kobilka BK, Granier S. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*. 2012;485(7398):321-6.

Фенолна група

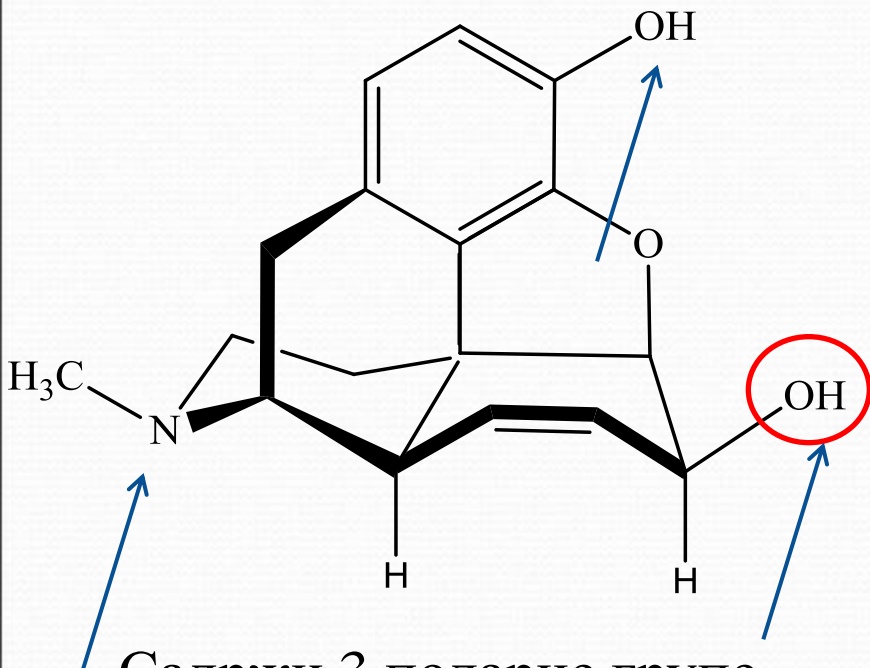
- Фенолна група повећава афинитет за опиоидне рецепторе али није услов за дејство!



- Метиловањем фенолне групе добија се **кодеин**

Кодеин показује бољи аналгетички ефекат од очекиваног, сулфат

Алкохолна група



Елиминисањем секундарне алкохолне групе у положају С6 не смањује се аналгетичка активност.

Садржи 3 поларне групе

Деривати морфина са заштићеним поларним групама брже и боље доспевају до опиоидних рецептора.

Промена конформације прстена С и оксидација *sec.* алкохола до кетона (дихидроморфинон, дихидрокодеинон) појачава аналгетску активност.

Алкохолна група

Поларност:

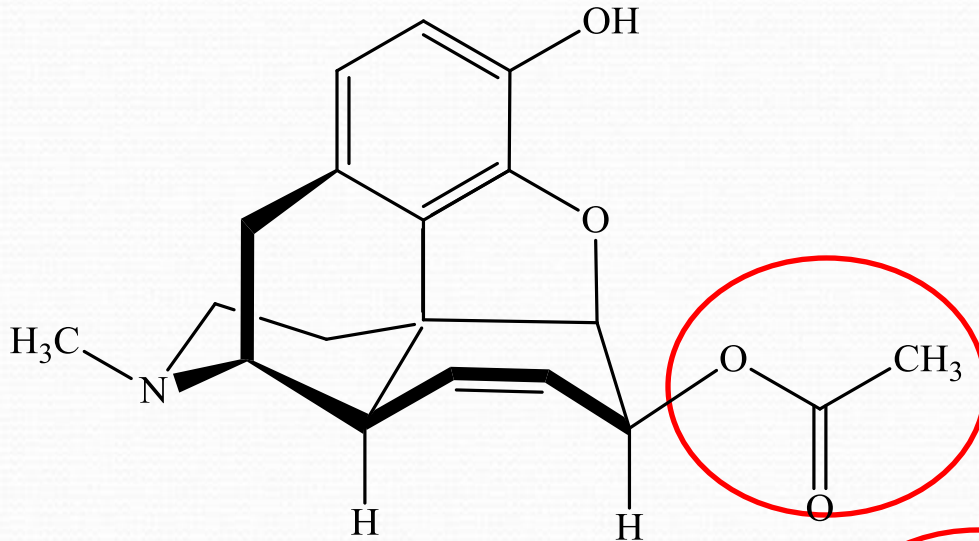
морфин > 6-ацетилморфин > хероин

Ефикасност:

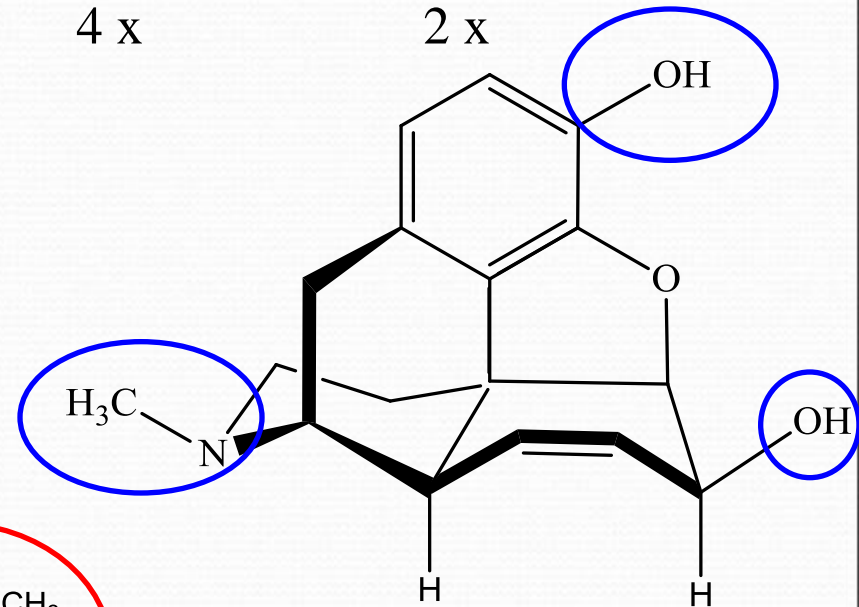
6-ацетилморфин > хероин > морфин

4 x

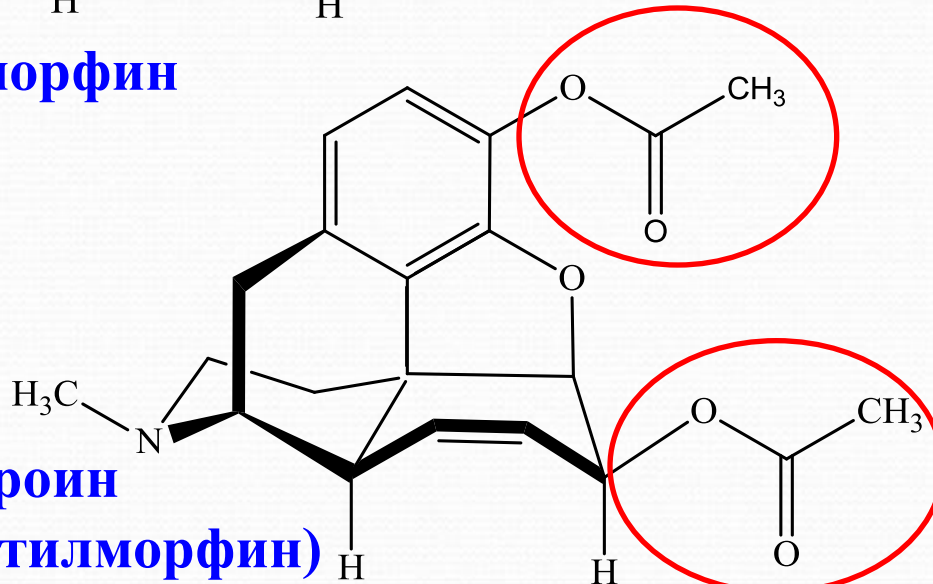
2 x



6-ацетилморфин



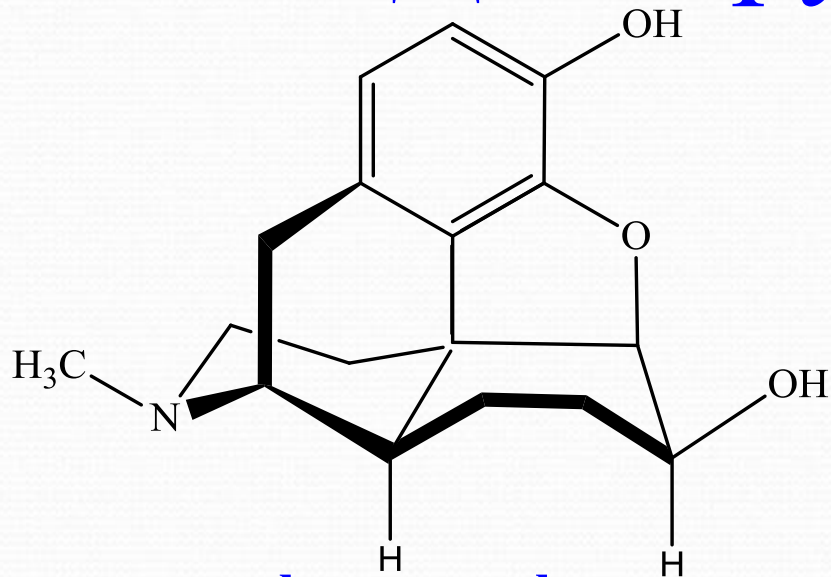
морфин



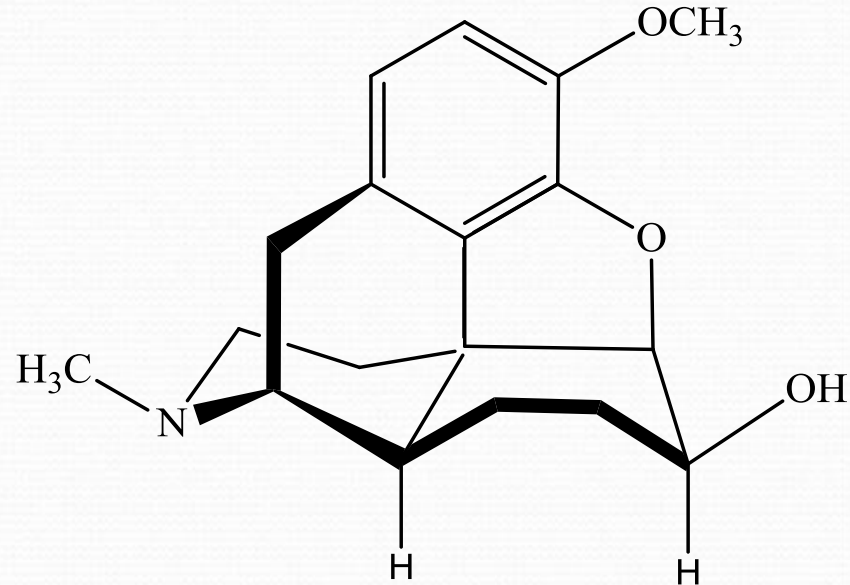
хероин

(3,6-диацетилморфин)

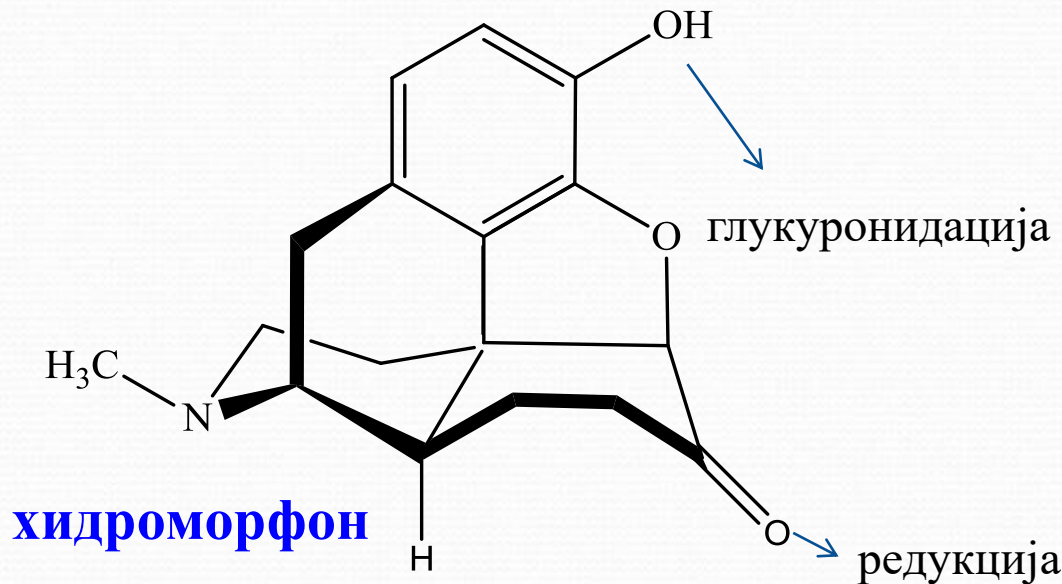
Двострука веза



дихидроморфин = морфин



дихидрокодеин = кодеин



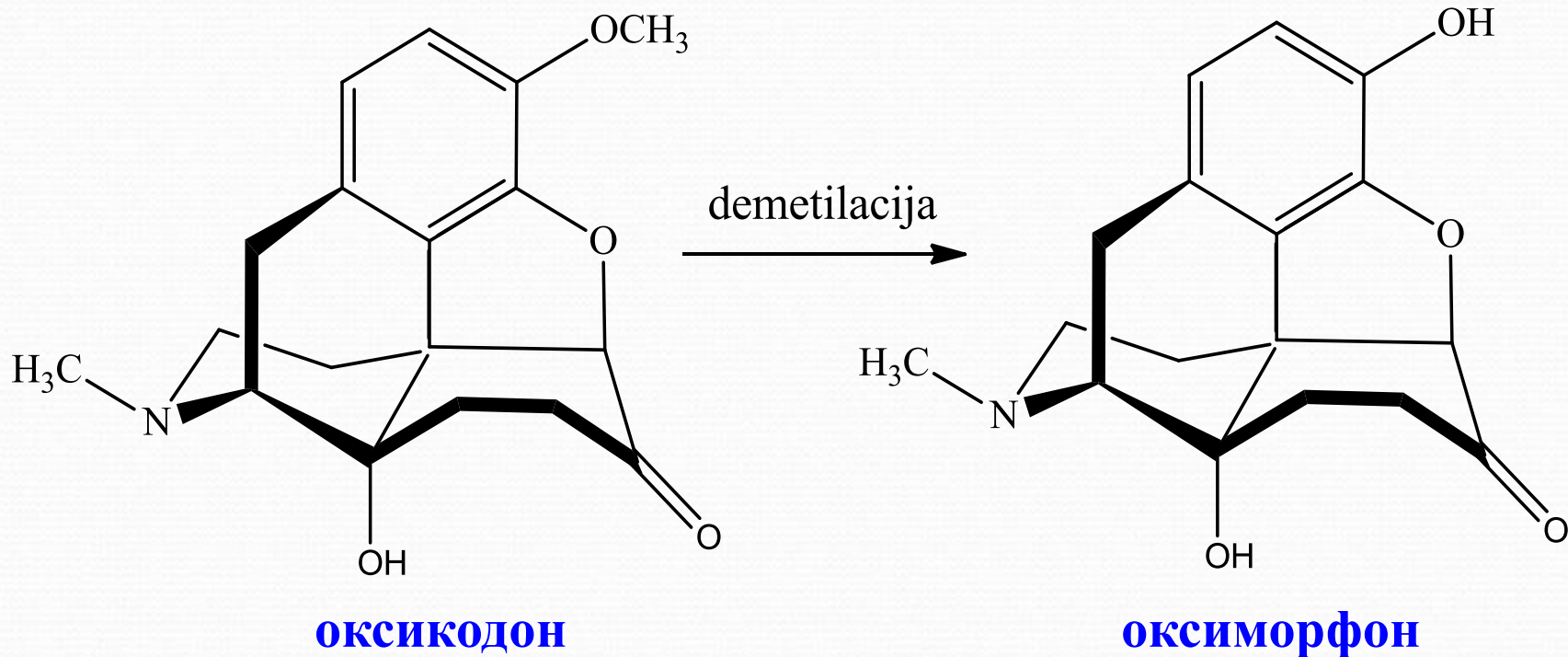
хидроморфон



хидрокодон

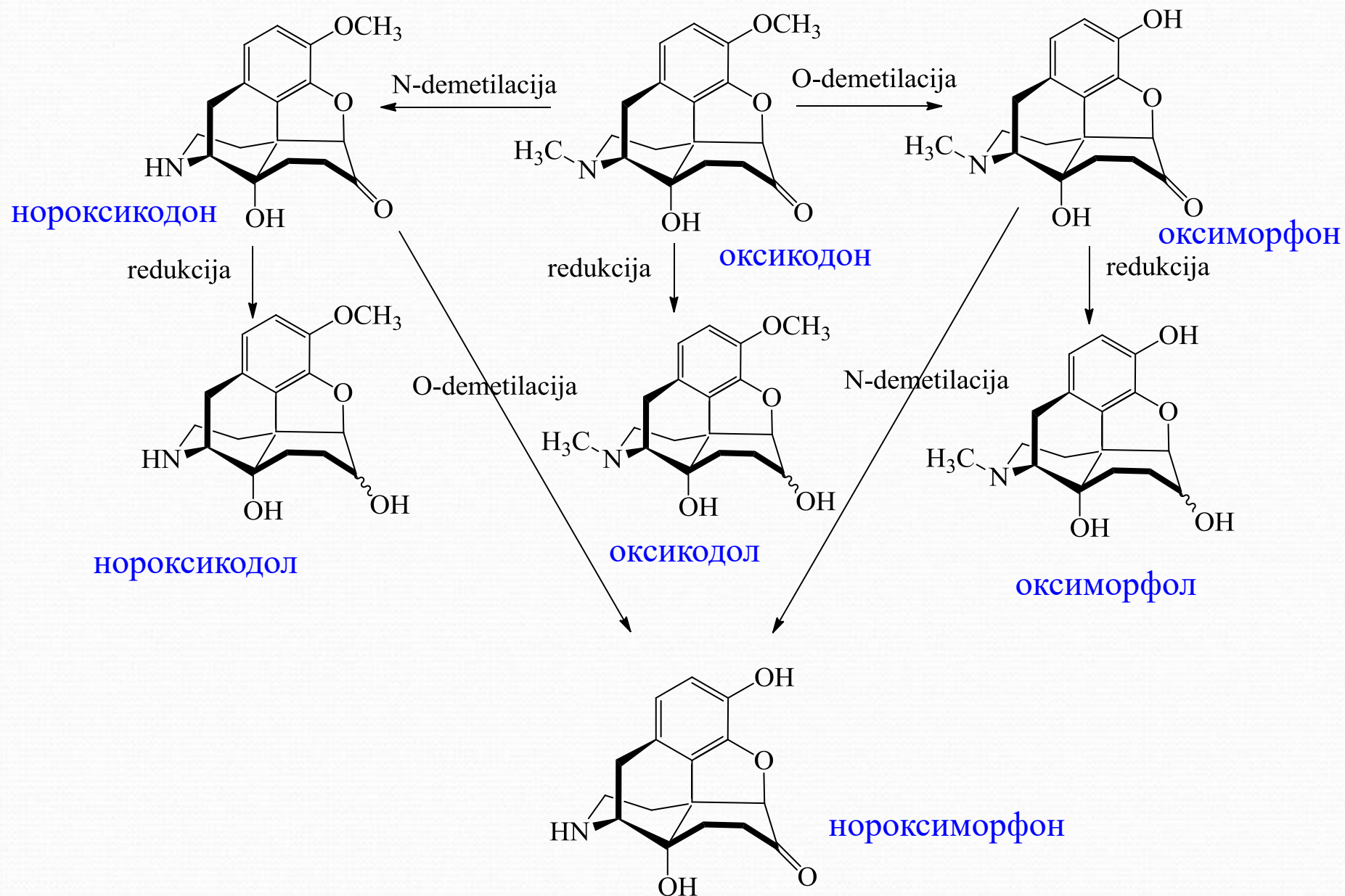
Двострука веза

Хидрокодон, оксикодон, дихидрокодеин и оксиморфон

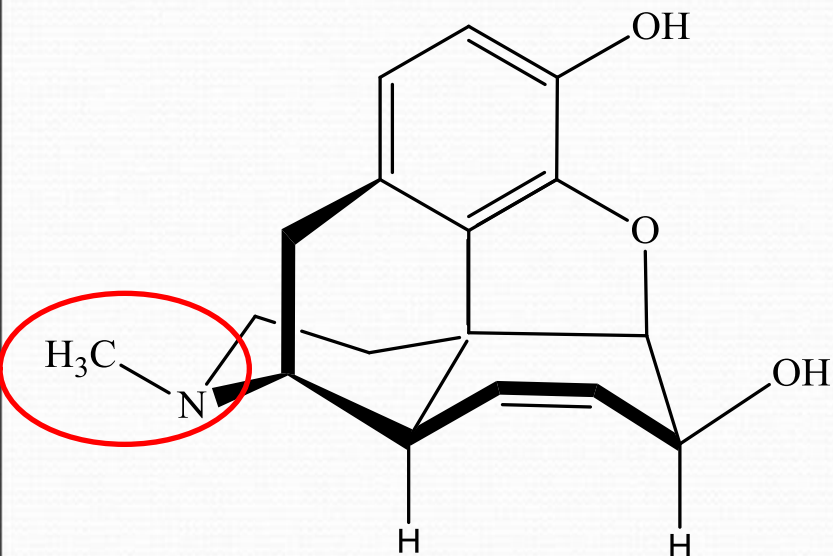


Оксикодон нема антитусивно дејство

Оксикодон



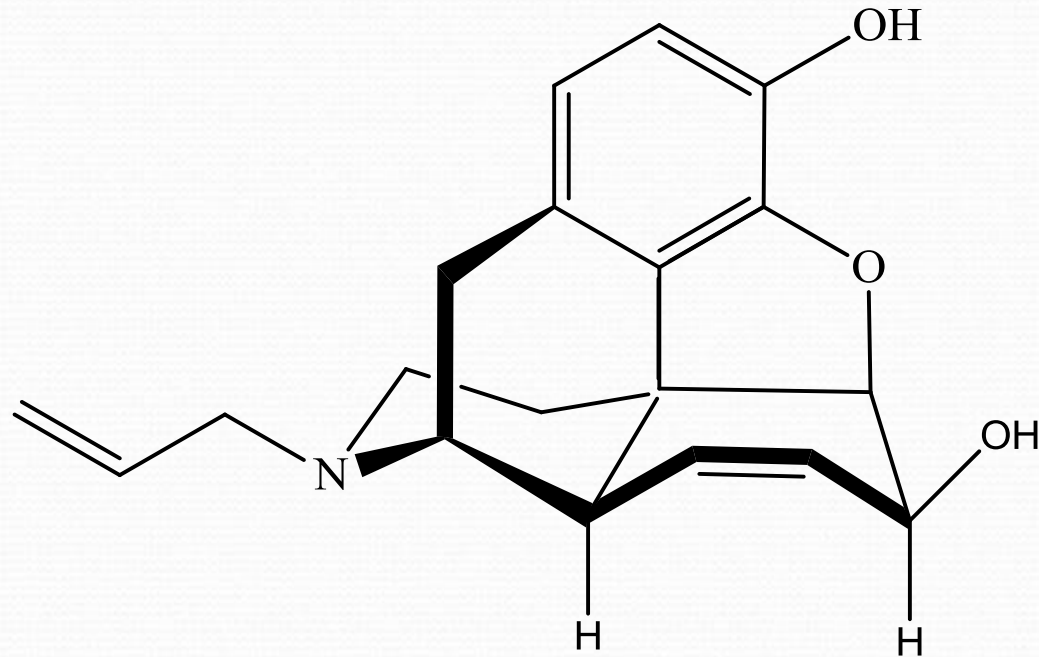
Азотов атом



- Терцијарни амин је обично неопходан за добру опиоидну активност.
- N-метил супституција доводи до једињења са добром активношћу!
- Повећање величине супституената (3-5 C атома), незасићени или мали карбоциклични прстенови условљава антагонистичко дејство.
- Оксидација алкохолне групе на C6, оксидација C14 и алкиловање азота незасићеним или циклолакил радикалима компететивно антагонизује дејство морфина на μ -рецепторе.

Налорфин

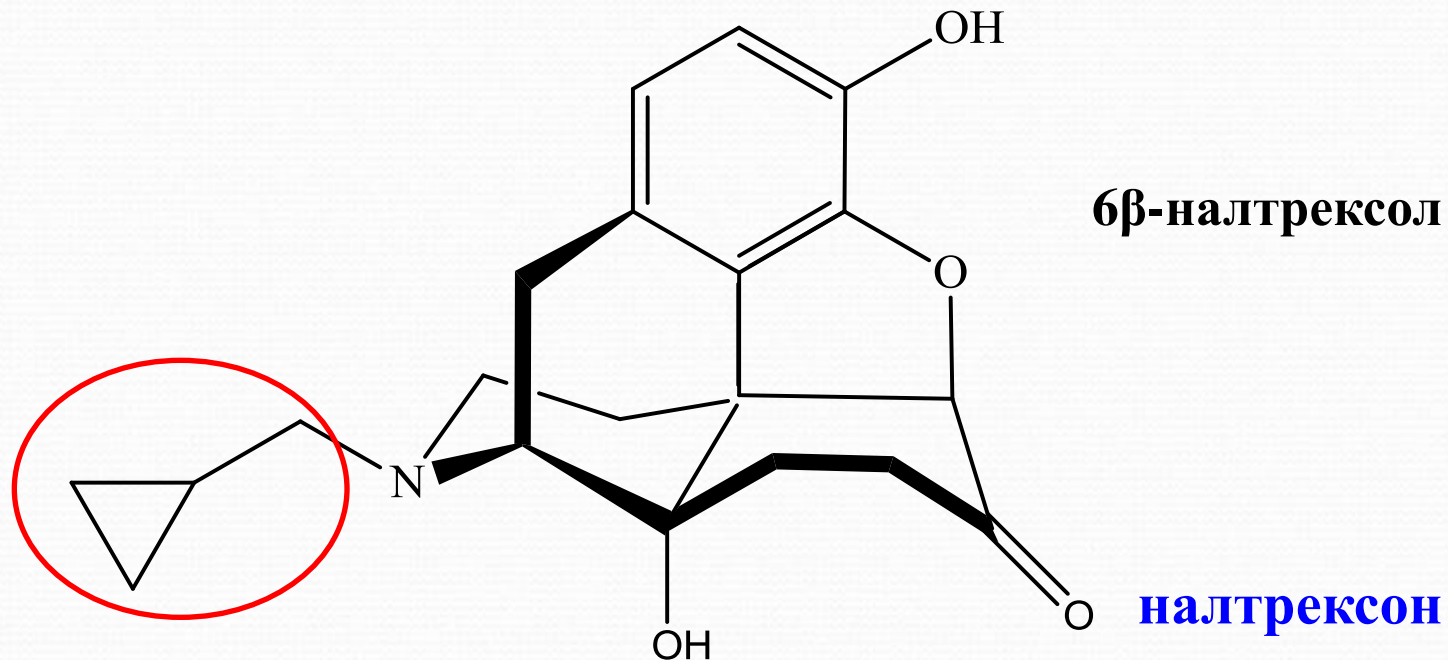
N-алилнорморфин, први опоидни антагонист



Примењује се интравенски у лечењу респираторне депресије изазване наркотицима.

Налтрексон

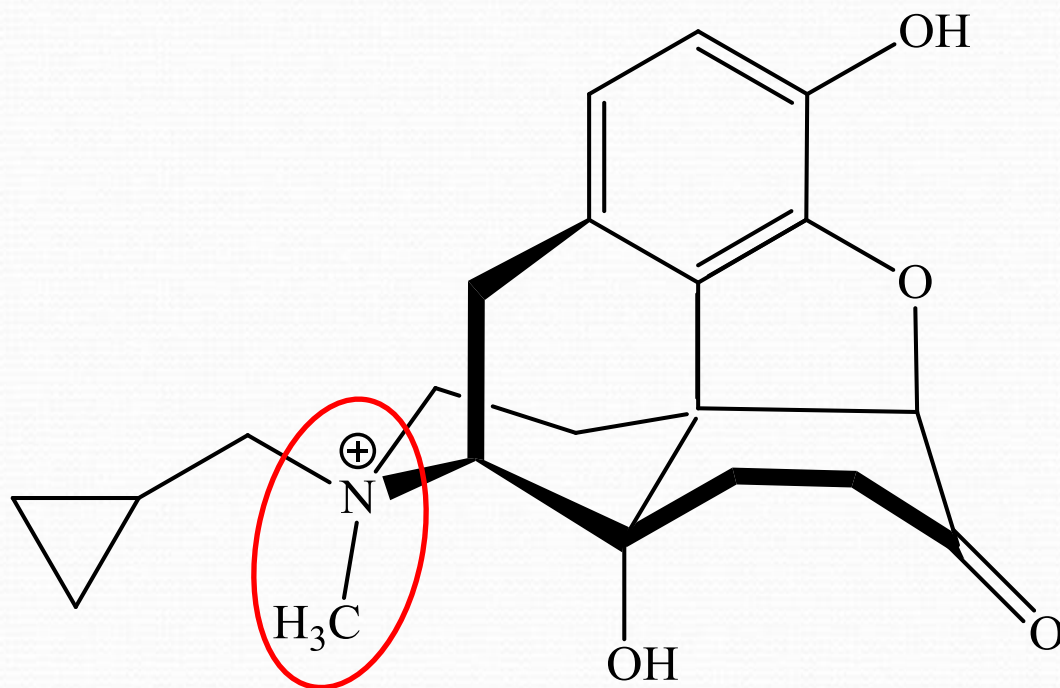
Налтрексон - пуни антагониста свих подтипова опиоидних рецептора са највећим афинитетом према μ -рецепторима.



Примењује се орално и користи за одржавање апстиненције код зависника од хероина и за лечење алкохолизма.

Метилналтрексон

Метилована, кватернерна форма налтрексона.



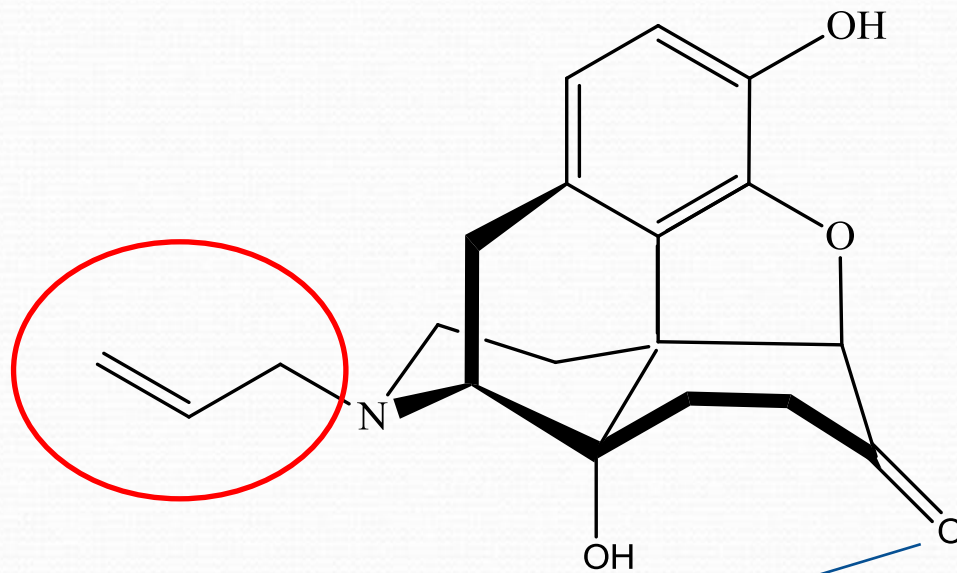
метилналтрексон

Делује на периферне опиоидне рецепторе.

Користи се за лечење опиоид-индуковане констипације.

Налоксон

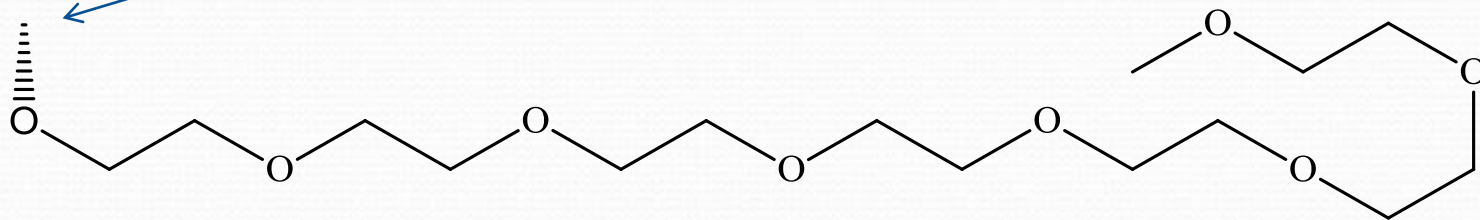
Налоксон - пуни антагониста свих подтипова опоидних рецептора, дериват је оксиморфона



N-деалкилација
6 α -налуксол
глукуронидација

налуксон

Налуксон се користи за лечење тровања морфином и другим опиоидима, даје се само интравенски.



налуксегол оксалат

Налмефен

Налмефен - пуни антагониста свих подтипова опоидних рецептора, 6-метиленски аналог налтрексона.



Дејство намелфена је 5 – 10 пута дуже у односу на налоксон. Користи се само парентерално (*i.m.*, *i.v.*, и *s.c.*) за отклањање респираторне депресије у постоперативном периоду.

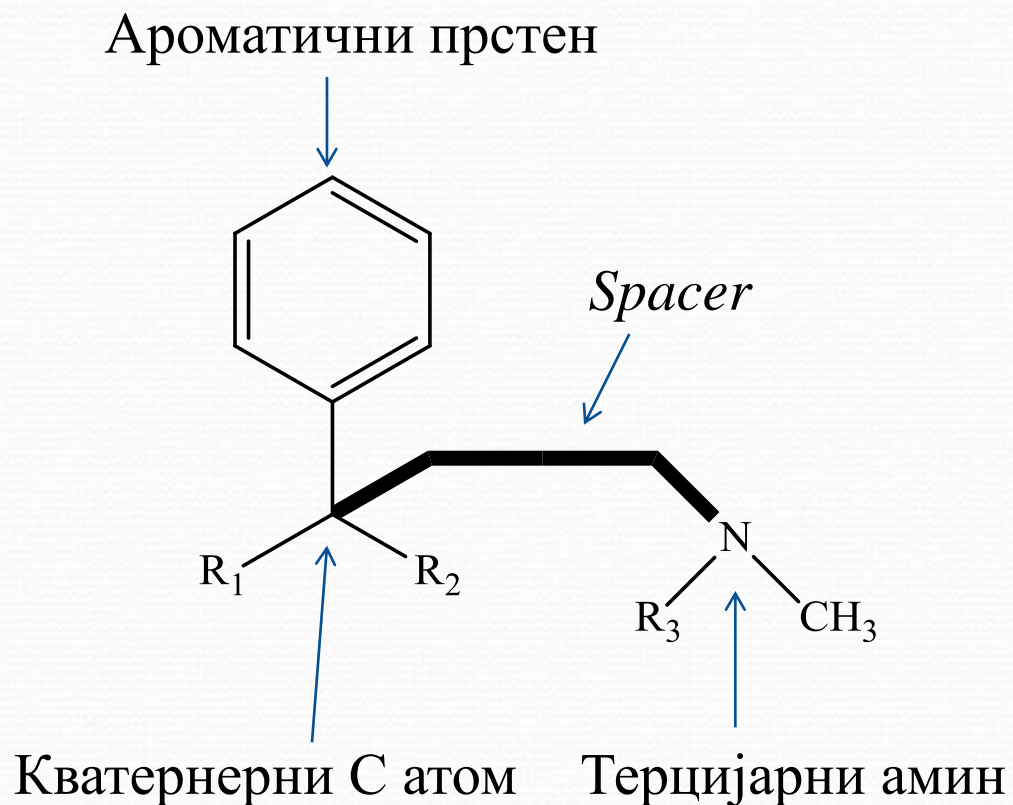
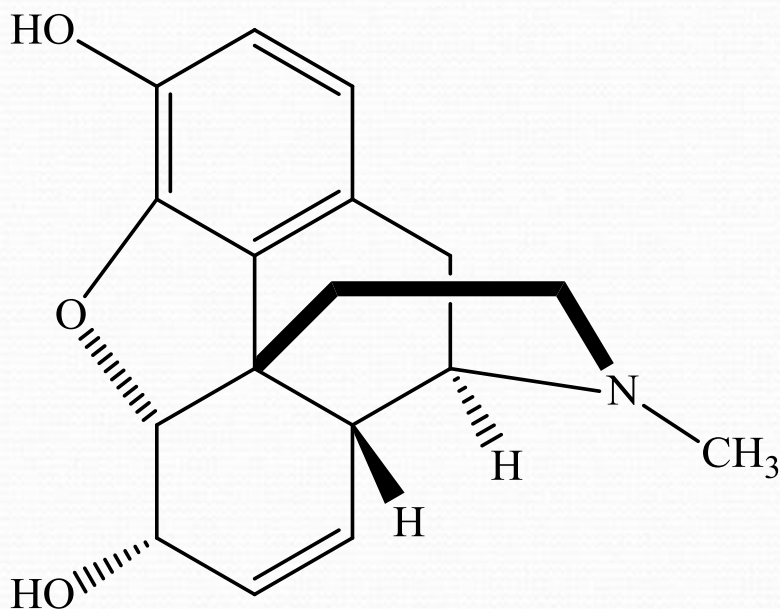
Ароматични прстен и етарски мост

- Ароматични прстен - неопходан за дејство.
- Ароматични прстен мора бити оријентисан у простору, грађење *Van der Waals*-ових веза са рецептором.
- Етарски мост није неопходан за аналгетичко дејство морфина.

На основу *SAR* анализе закључено је да је за опиоидну активност неопходно присуство: једног кватернерног С-атома, базног азота и ароматичног прстена са фенолном групом.

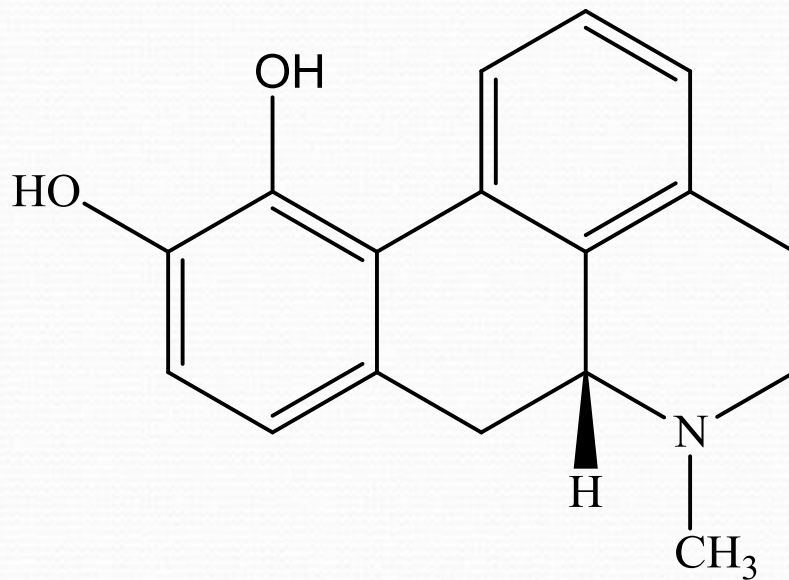
Фармакофора синтетских опиоида

- Ароматични прстен, кватернерни С атом, слободан електронски пар азота (амин), растојање између кватернерног С атома и терцијарног азота (*spacer*)



Апоморфин

- Настаје деградацијом морфина у аутоклаву на повишеном Р и Т у присуству HCl
- Није аналгетик, неселективни агониста допаминских рецептора



апоморфин

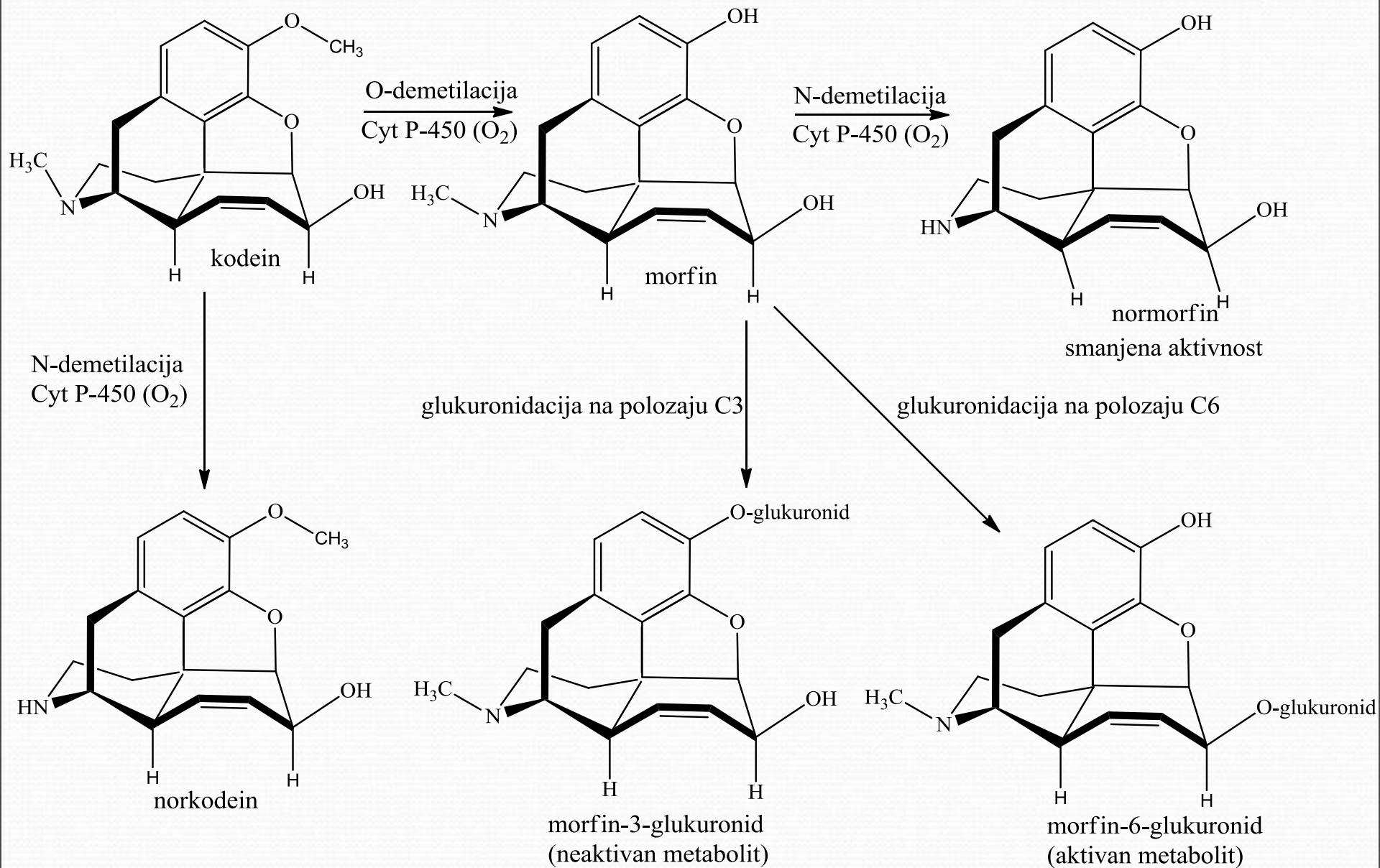
Дејства морфина

- еуфорија
- дисфорија
- (-) морфин делује депресивно на центар за бол у хипоталамусу и на путеве бола до коре великог мозга при потпуно очуваној свести, повећава праг осетљивости за бол.
- Примена јако ограничена због појаве зависности !
- Терапијске дозе: повраћање, спазам дигестивног тракта и опстипација, депресија дисања.
- Примењује се код постоперативних и трауматских болова, тешких опекотина, инфаркта миокарда, код болесника са малигним туморима.

Морфин

- У терапији се користе соли морфина растворне у води (сулфат)
- Метаболичка трансформација одвија се у јетри (коњугација фенолне групе у положају С3 са сумпорном или глукуронском киселином, 3-О коњугати су **неактивни**).
- Коњугација секундарне алкохолне групе на положају С6 са глукуронском киселином доводи до **активних** метаболита.
- Морфин N-деметилацијом даје норморфин који има слабију опиоидну активност.
- Кодеин подлеже N и O-деметилацији при чему настају норкодеин и морфин.

Метаболизам морфина и кодеина



Ендогени опиодини пептиди

- Биолошки активни пептиди по дејству слични морфину - ендогени опиоиди: **ендорфини**, **енкефалини** и **динорфини**
- β -ендорфин има 1/20 дејства морфина. Сви делују као **аналгетици**.
- Заједничко у структури за све ендогене опиоиде је распоред аминокиселина: (*Tyr-Gly-Gly-Phe*).
- **Тирозин** и **фенилаланин** су есенцијалне аминокиселине за **аналгетичку активност**
- Met-енкефалин = Tyr-Gly-Gly-Phe + Met
- Leu-енкефалин = Tyr-Gly-Gly-Phe + Leu
- Динорфин = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

Опоидни рецептори

- **μ-(ми) рецептор (OP₃):** морфин се снажно везује и изазива аналгезију, респираторну депресију, еуфорију и зависност; **μ₁** и **μ₂** подтипови, **ендорфини**
- **κ-(капа) рецептор (OP₂):** активира се везивањем морфина а као одговор настају аналгезија и седација. Стимулација κ рецептора изазива диурезу и друге нежељене ефекте. **κ₁**, **κ₂** и **κ₃** подтипови, **динорфин**
- **δ-(делта) рецептор (OP₁):** место је деловања природних биолошких аналгетика – **енкефалина**, морфин се такође врло снажно везује за њих
- **σ-(сигма) рецептор:** овај тип рецептора не припада аналгетичким рецепторима али га могу активирати поједини опиоидни аналгетици, њиховом активацијом настају халуциногени ефекти.
- **Orphan опиоидни рецептор (ноцицептин - хипералгезија)**
- Периферни опиоидни рецептори

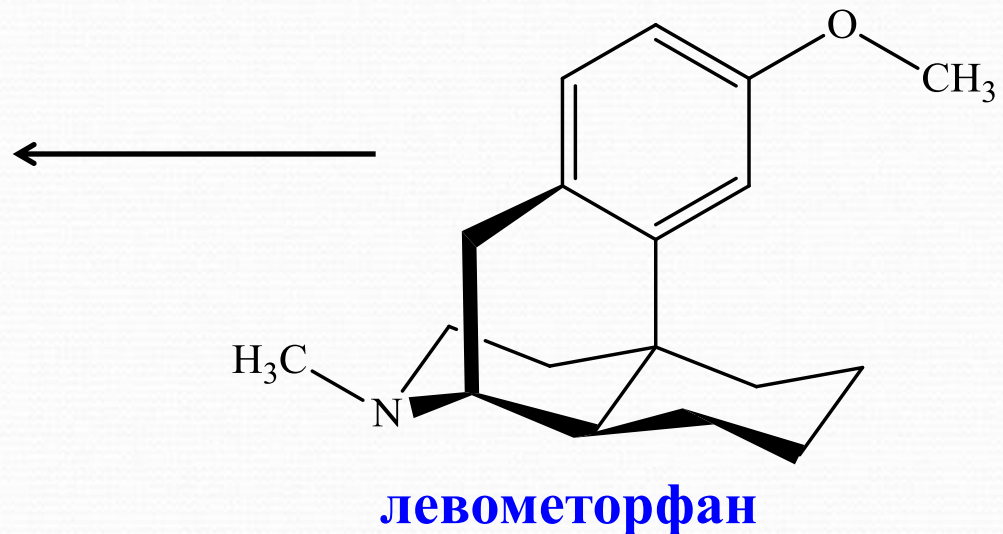
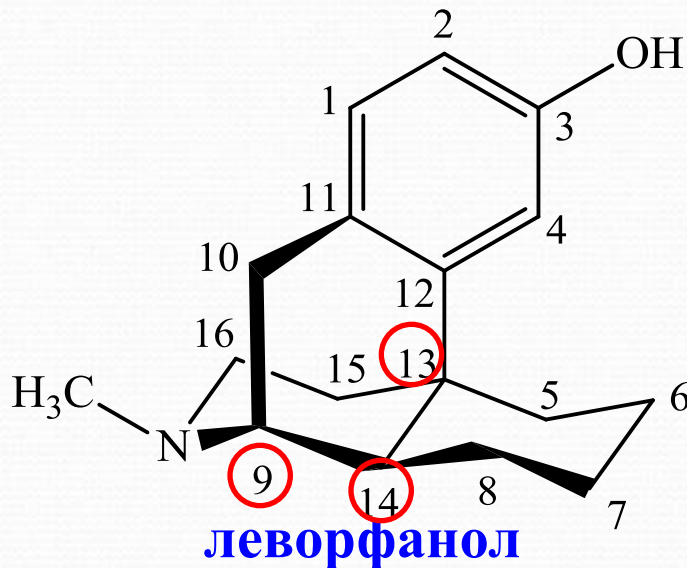
Опoидни рецептори

- **Активација:** G-протеин, аденилат циклаза, cAMP, K^+ , Ca^{2+}
- Теорија рецептора: мора постојати **слободан пар електрона** на N атому који се јонизује при физиолошким pH па гради јонску везу са негативно наелектрисаном групом на рецептору.
- Аналгетик, $pK_a = 7,8 - 8,9$
- Споредни ефекти настају због везивања лека за нежељене рецепторе. До интеракција долази зато што молекули заузимају различите конформације.
- Нефлексибилни и флексибилни молекули.

Синтетски опиоидни аналгетици

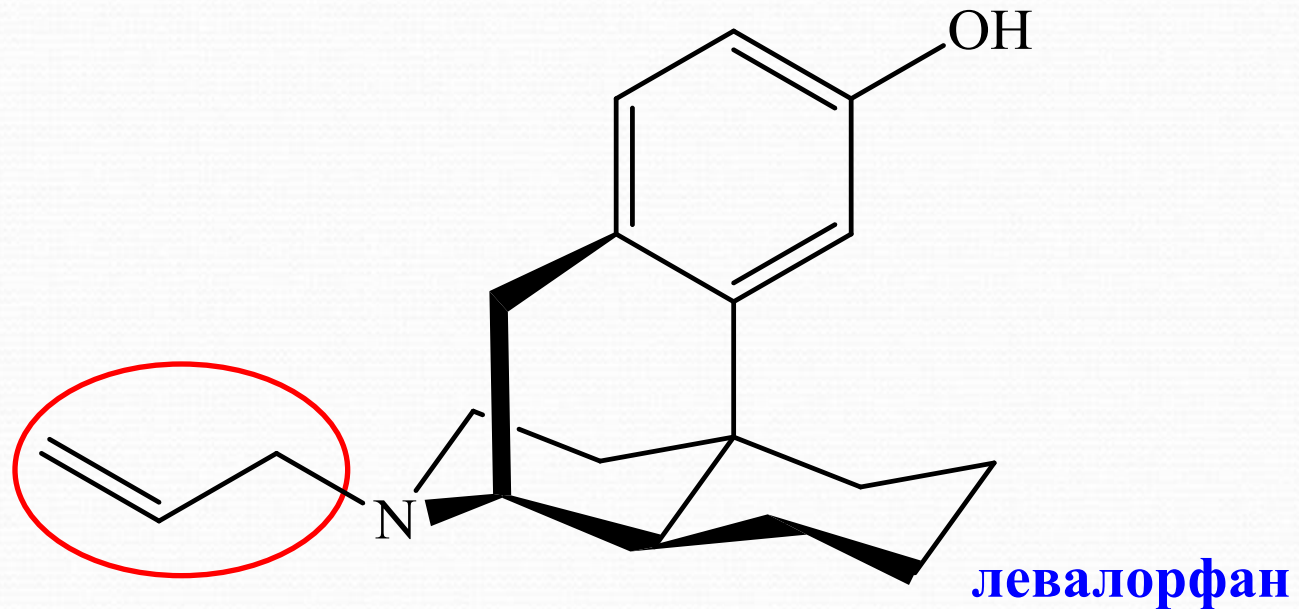
Морфинани

- У односу на структуру морфина недостаје прстен Е!
- **Леворфанол** – снажан агониста μ , κ и δ -рецептора, јачи аналгетик од морфина, има 3 асиметрична центра (C9, C13 и C14), активан је (-) леворфанол
- **Левометорфан** – *prodrug* супстанца која се деметилује у јетри до леворфанолола



Морфинани

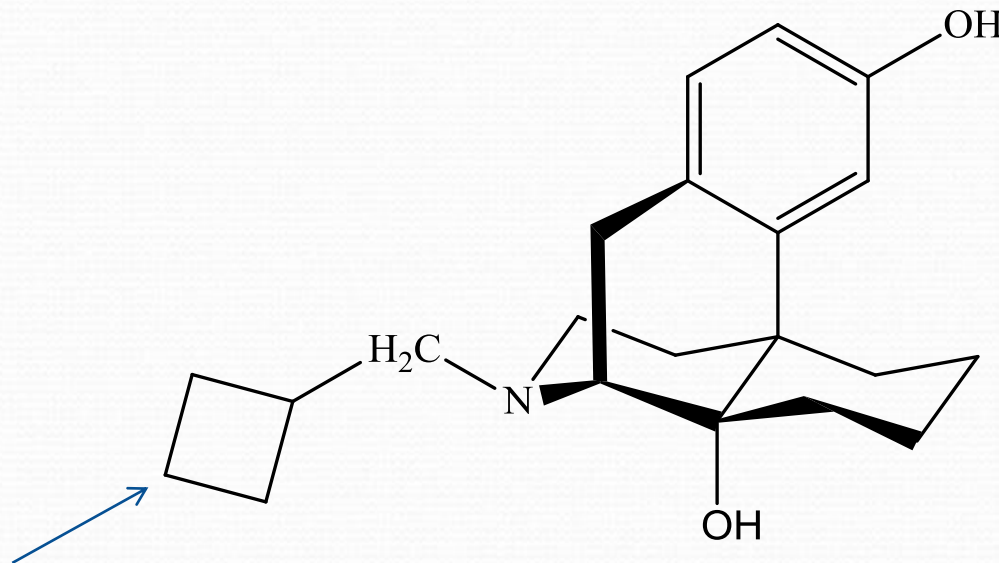
Левалорфан се понаша као антагониста μ -рецептора, сличан је налоксону, агониста је κ -рецептора.



Користи се у општој анестезији за отклањање респираторне депресије изазване опиоидним аналгетичима и барбитуратима.

Морфинани

- Агониста κ -рецептора, аналгетско дејство и ЦНС нежељена дејства, парцијални агониста/антагониста μ -рецептора
- Примењује се парентерално у лечењу бола након ортопедских процедура и опекотина
- У форми интраназалног спреја користи се у лечењу мигренозних напада и у стоматологији



буторфанол

хидроксилација: 3 ОН-буторфанол