

Agonisti in antagonisti na opioidnih receptorjih, SAR in delovanje

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

12. marec 2013

Derivati morfina

Agonisti:

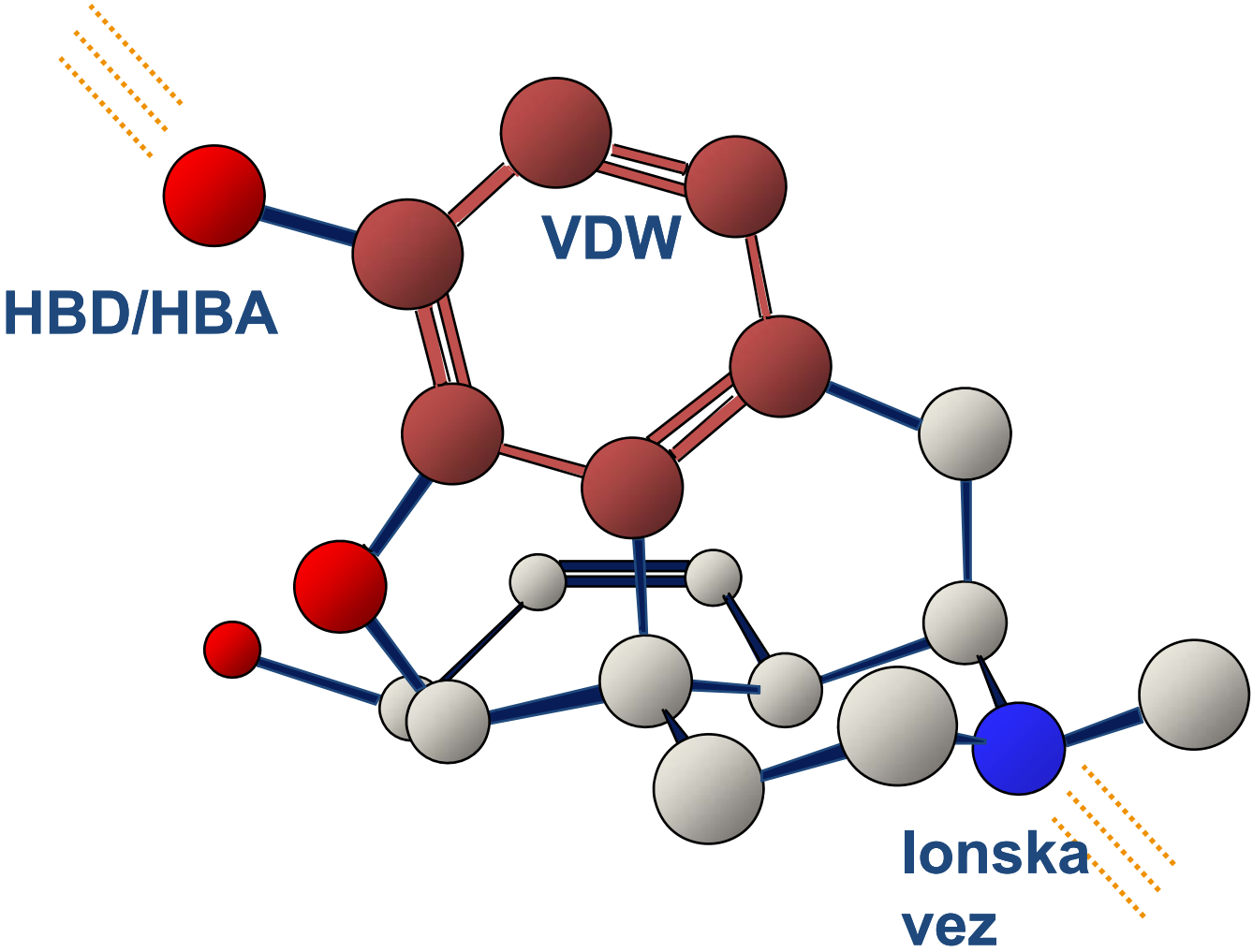
- Dihidromorfon (\uparrow učinek)
- 6-acetilmorfin (6x)
- 3-acetilmorfin (\downarrow učinek)
- 3,6-diacetilmorfin (heroin, 2x)
- Kodein (20% učinka per os)
- 6-oksomorfon (2,5 x)
- *N*-fenetilmorfin (14x)

Antagonisti:

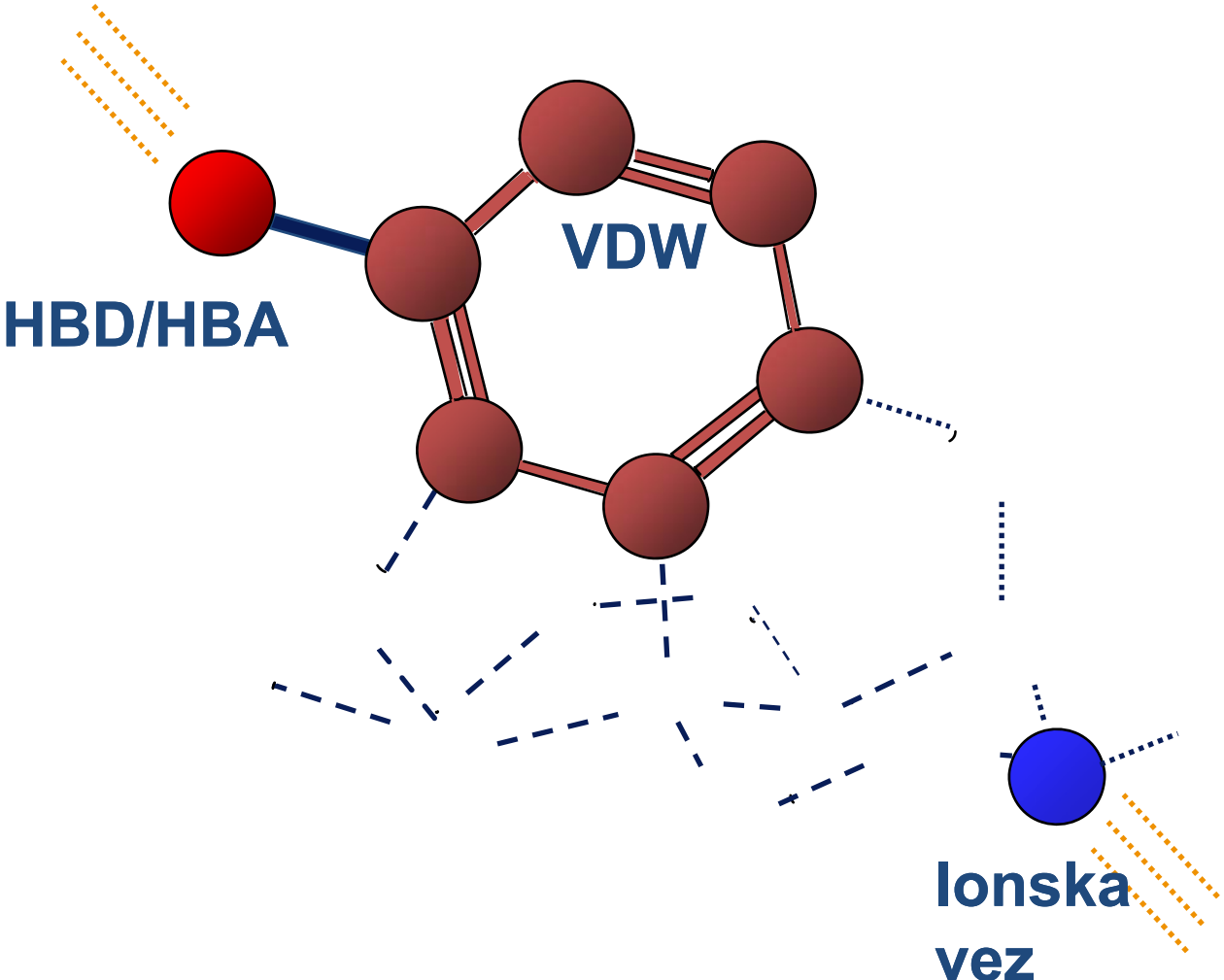
- Nalokson (polni antagonist)
- Naltrekson (polni antagonist)
- Nalorfin (delni agonist)

SAR derivatov morfina

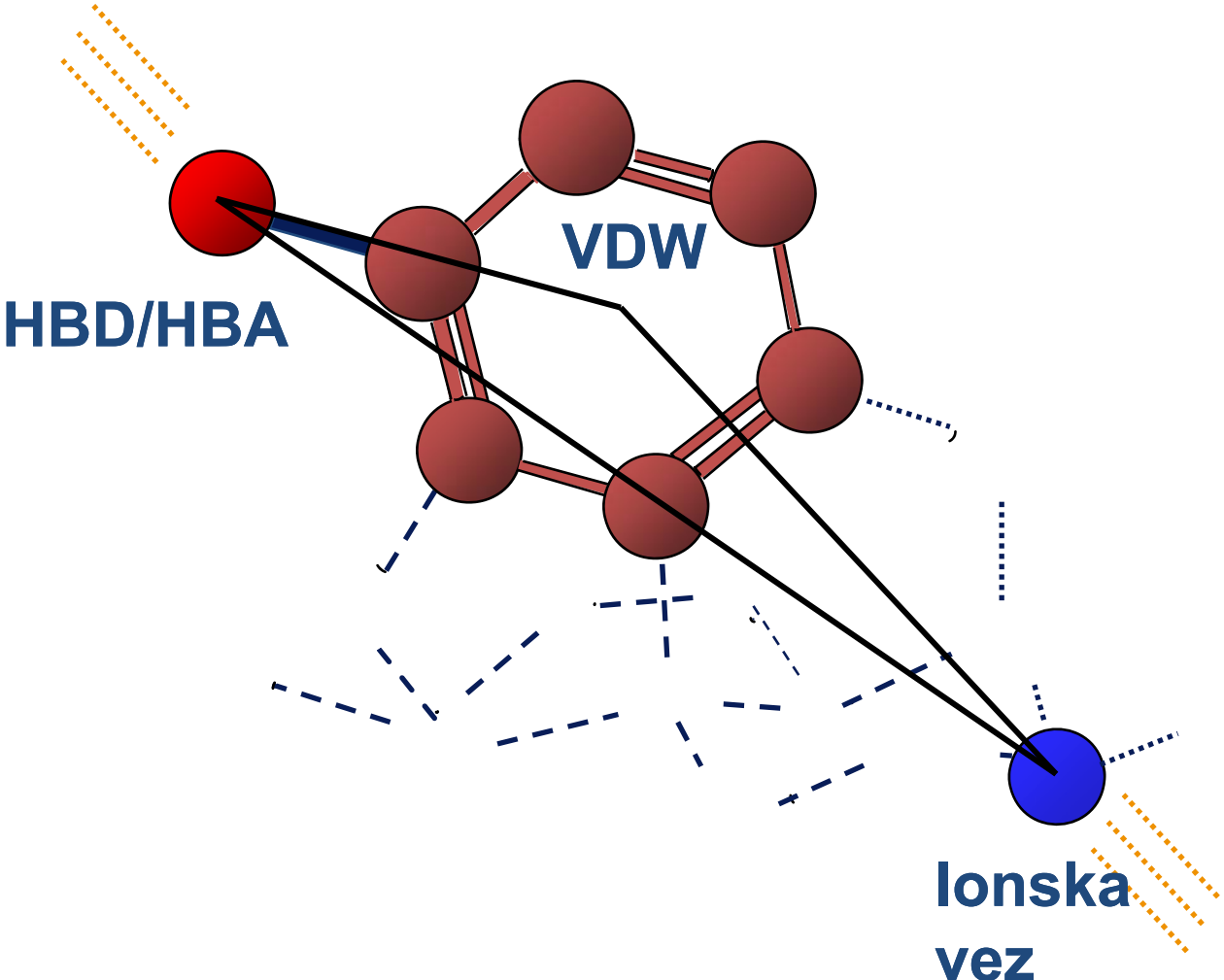
FARMAKOFOR



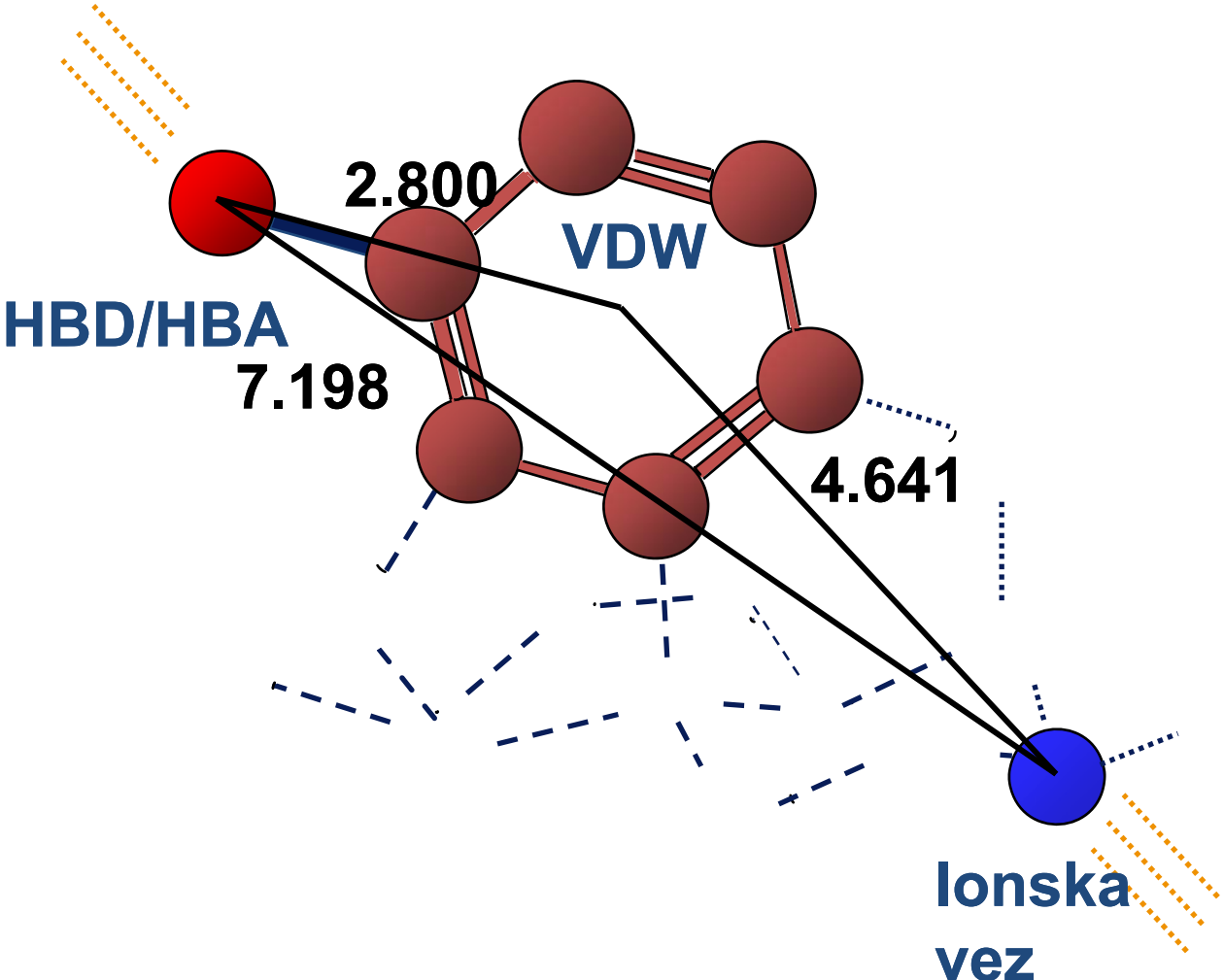
FARMAKOFOR



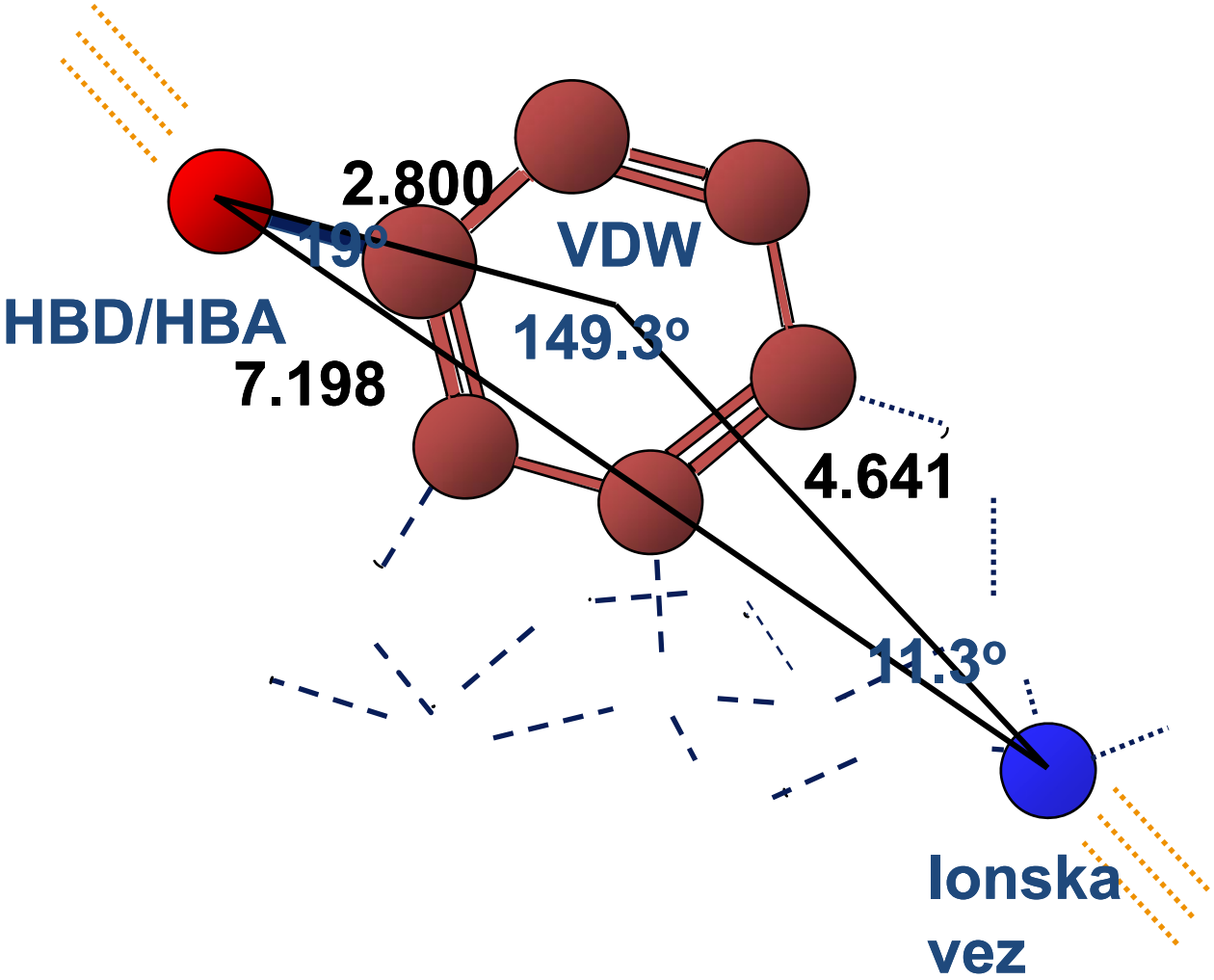
FARMAKOFOR



FARMAKOFOR

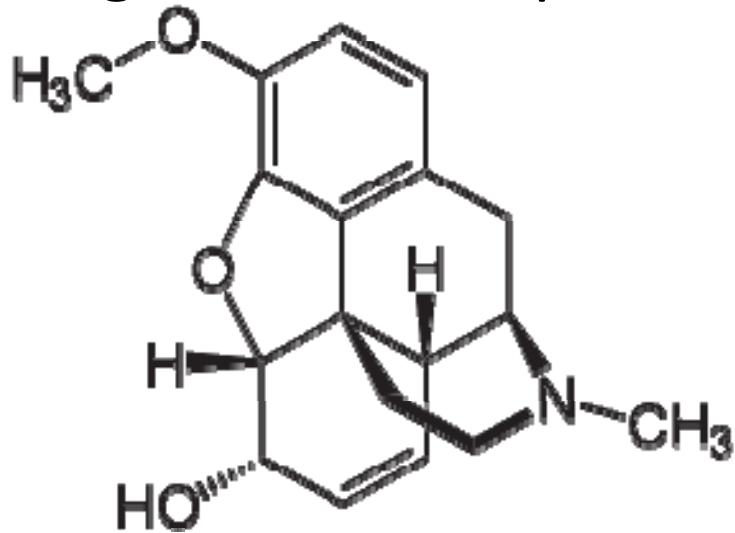


FARMAKOFOR

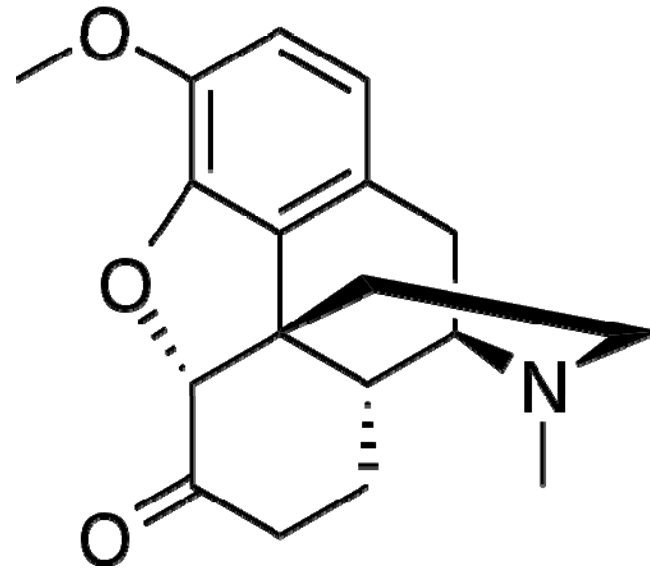


Kodein, hidrokodon

- Antitusika!
- Me-etri na mestu 3
- Analgetični učinek posledica metabolizma



Kodein



Hidrokonon – 12x učinek kodeina

Metabolizem morfina in derivatov

Optimizacija strukture morfina

Zahteve za idealne opioidne analgetike

- +analgetični učinek, evforija?
- - toleranca, fizična odvisnost, respiratorna depresija, emeza, zaprtje



Modifikacija strukture morfina
Selektivnost na μ , δ , κ

Optimizacija strukture morfina

Strategija:

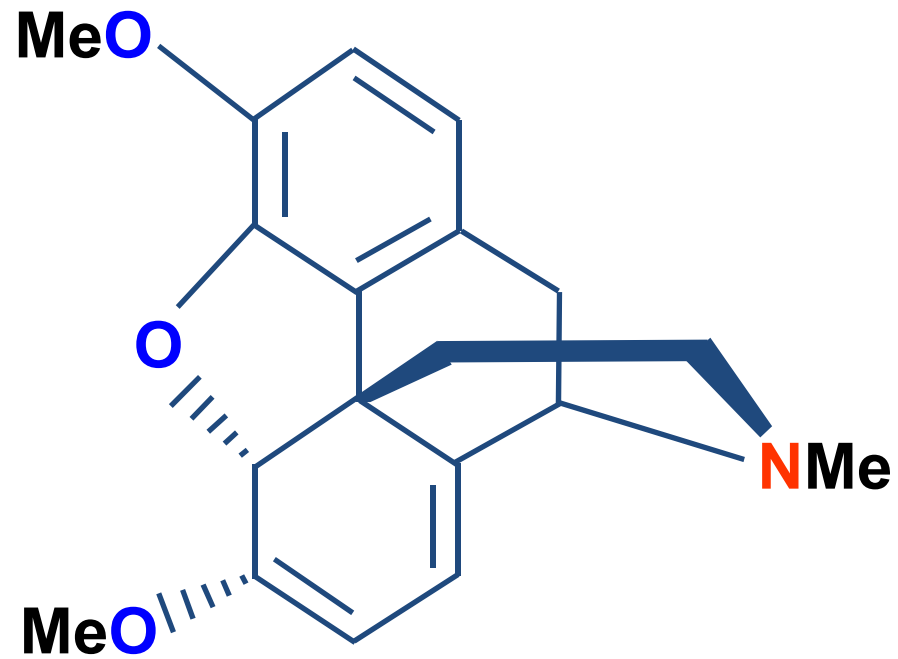
- Minimalne, postopne spremembe v strukturi
- Rigidizacija, dodatne hidrofobne interakcije
- Odstranjevanje nepomembnih skupin
- Odstranjevanje obročev
- Odstranjevanje stereogenih centrov

Optimizacija strukture morfina

Rigidizacija, dodatne hidrofobne interakcije

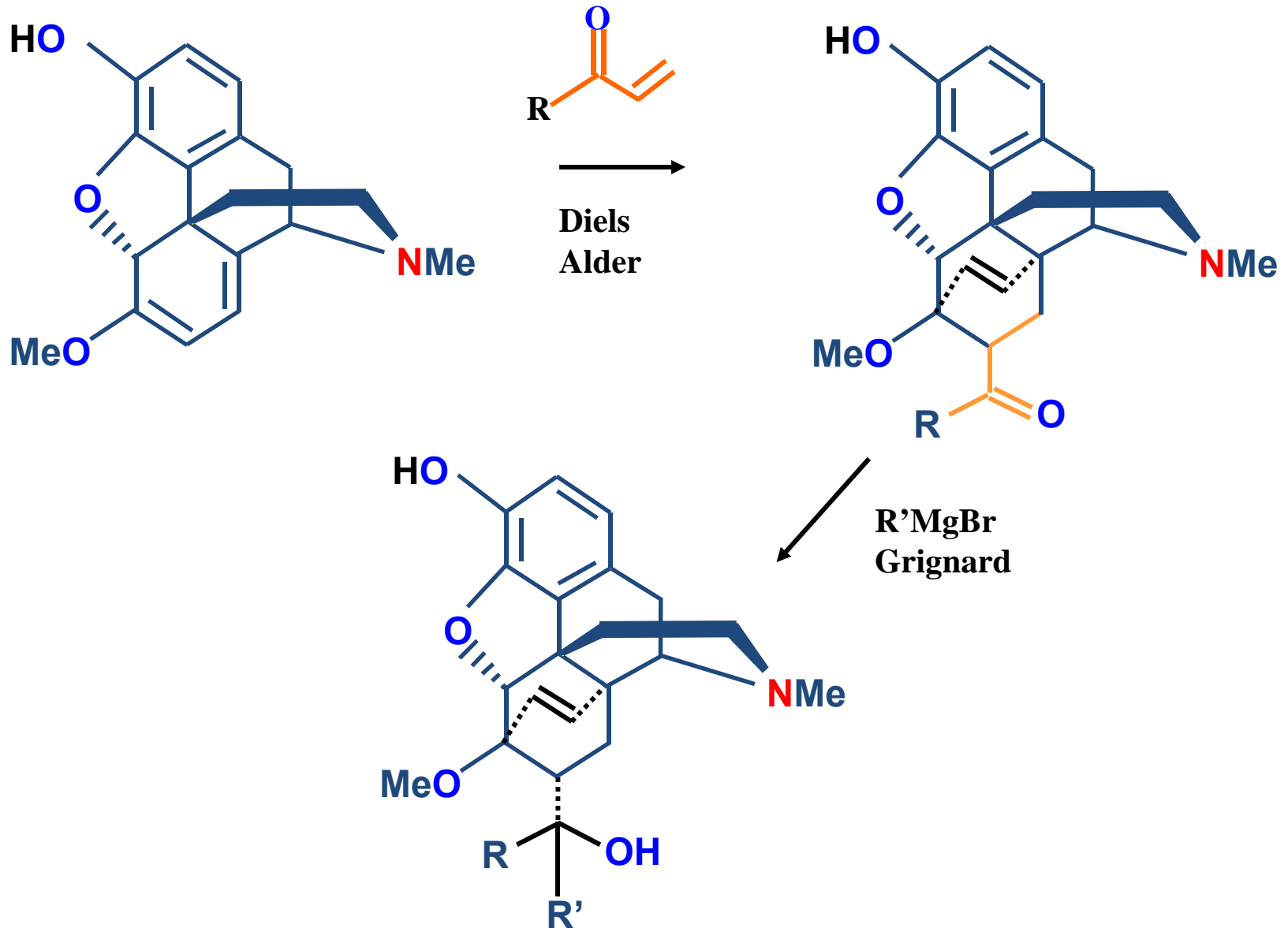
- Manj fleksibilne strukture
- + jakost; bioaktivna konformacija
- Manj stranskih učinkov
- + biološka uporabnost

Tebain



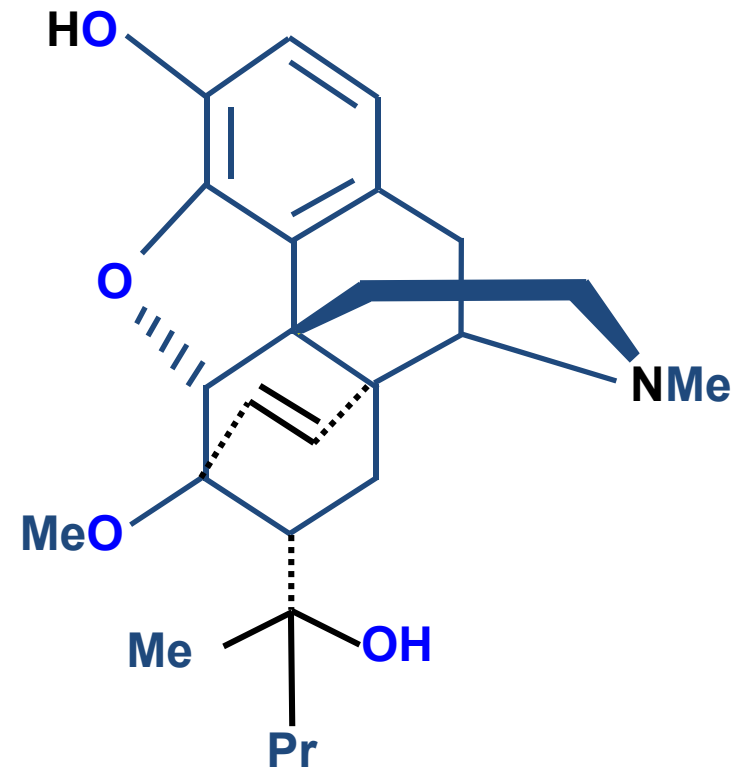
Neaktiven, vendar sintezno izhodišče!

Sinteza oripavinov



Optimizacija strukture morfina

- **Etorfin (M99)** – ekvipotenten na μ , δ , κ receptorje!

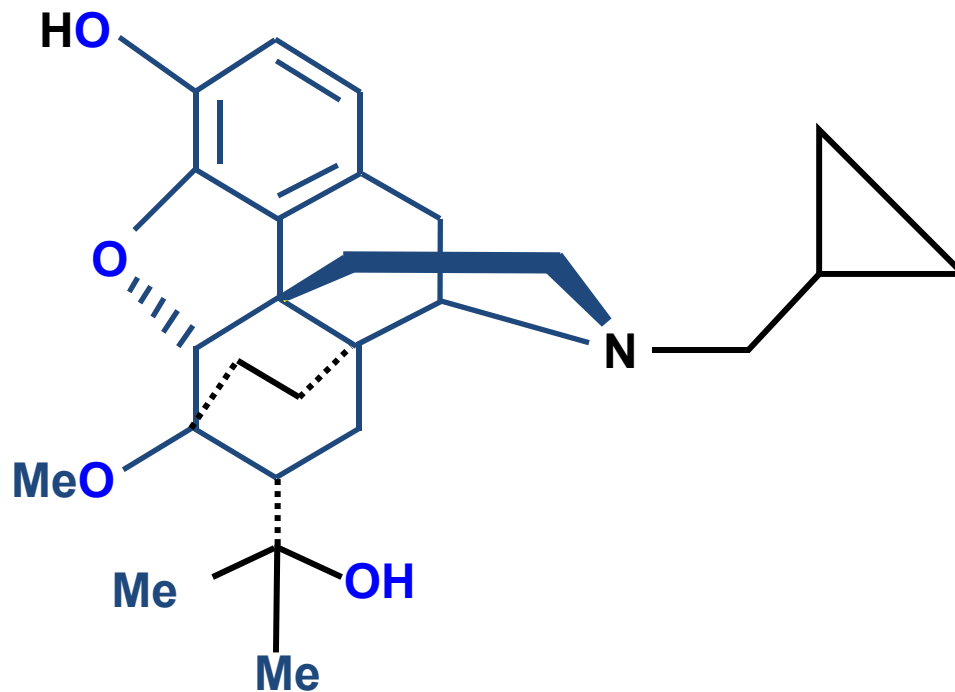


- 1000-3000 x morfin!
- 20 x afiniteta do receptorja
- 300 x penetracija HEB
- Sedativ za velike živali!

Optimizacija strukture morfina

- **Diprenorfin (M5050)**

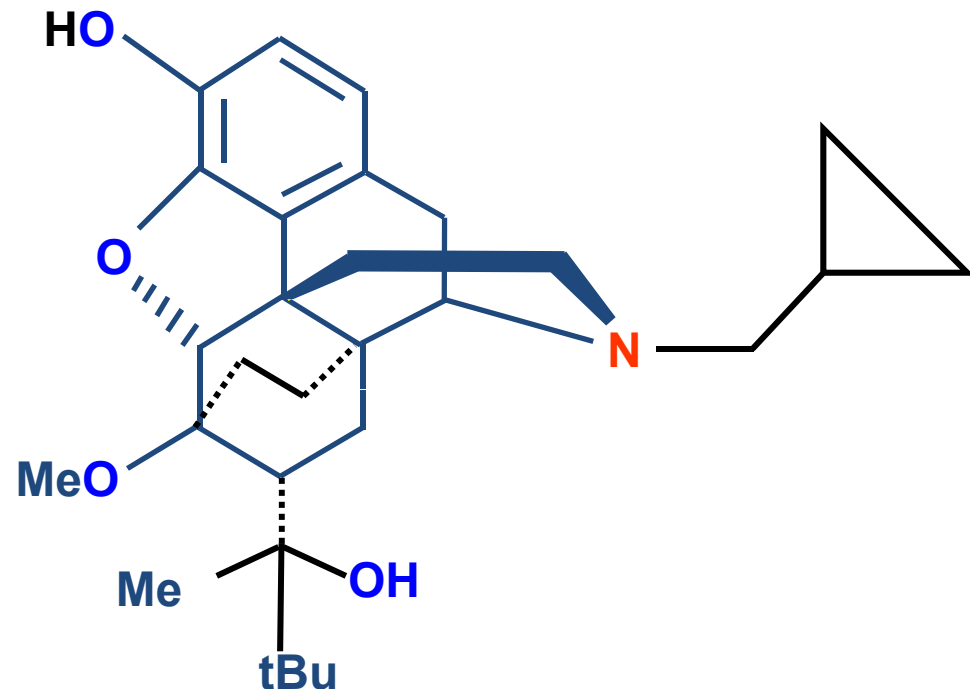
Najmočnejši antagonist, 100 x nalorfin, antidot!



Optimizacija strukture morfina

- **buprenorfin**

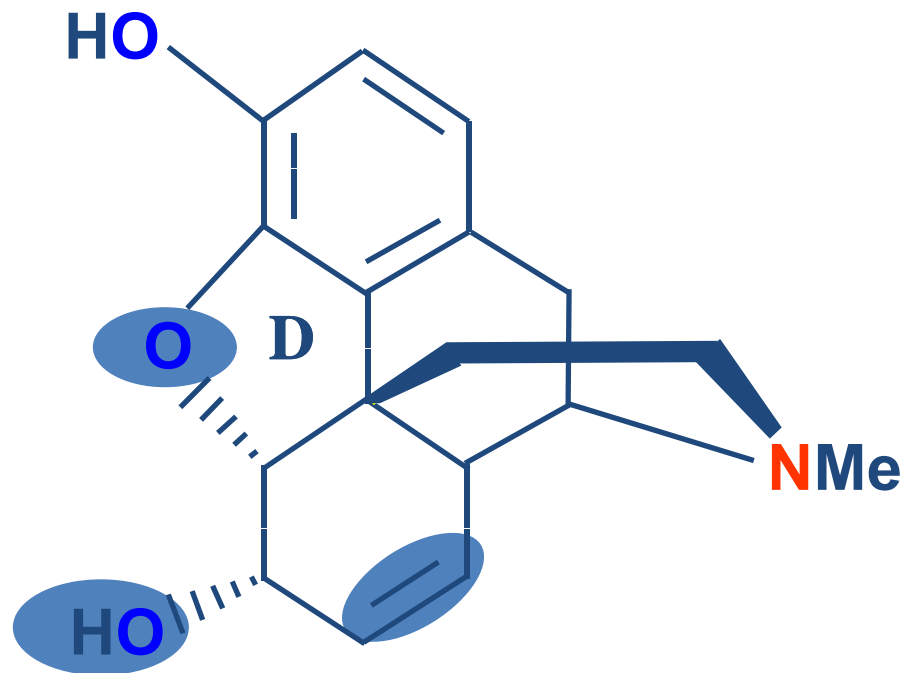
- μ delni agonist, antagonist na κ
- Analgetik, ni evforije, zasvojitvenega potenciala
- še vedno: respiratprna depresija, slabost, bruhanje
- Sublingualna aplikacija
- Daljši učinek



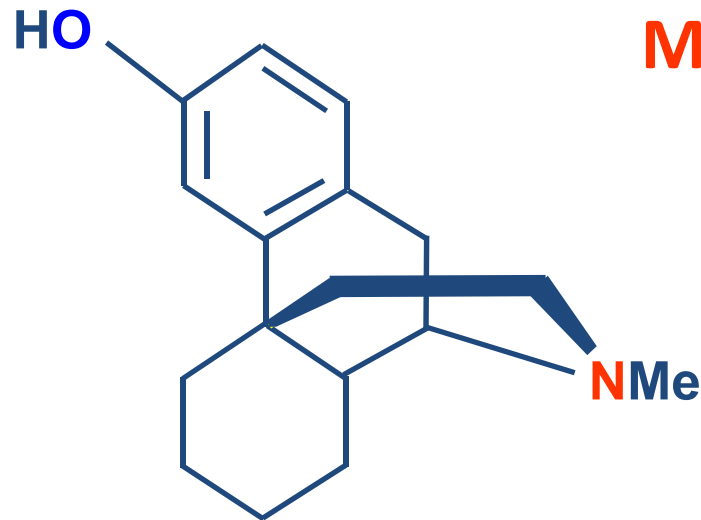
Optimizacija strukture morfina

Morfinani

- Odstranitev 3,4-epoksi mostička (obroč D)
- Odstranitev 6-OH in redukcija 7,8-dvojne vezi



Optimizacija strukture morfina



Levorfanol

- 5x morfin
- +stranski učinki
- učinkovit per os!
- podaljšan učinek:
omejen metabolizem

Morfinani



N-metilmorfinan

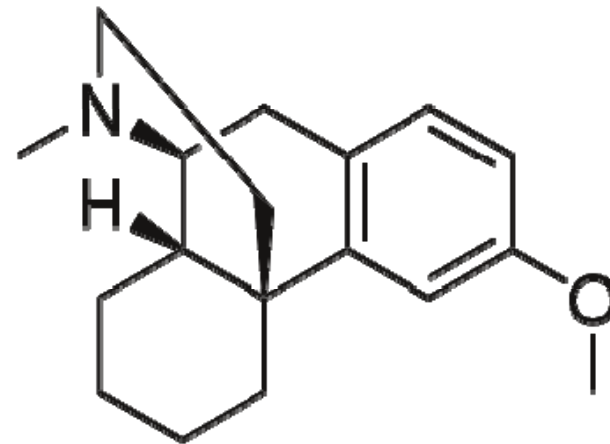
20% morfina (ni fenol!)

levalorfan (5x nalorfin)
N-feniletilevorfanol (15x morfin)

Optimizacija strukture morfina

Morfinani

- Dekstrometorfan
- 3-Me eter, anitusik
- (-)-izomeri analgetiki, (+)-izomeri antitusiki



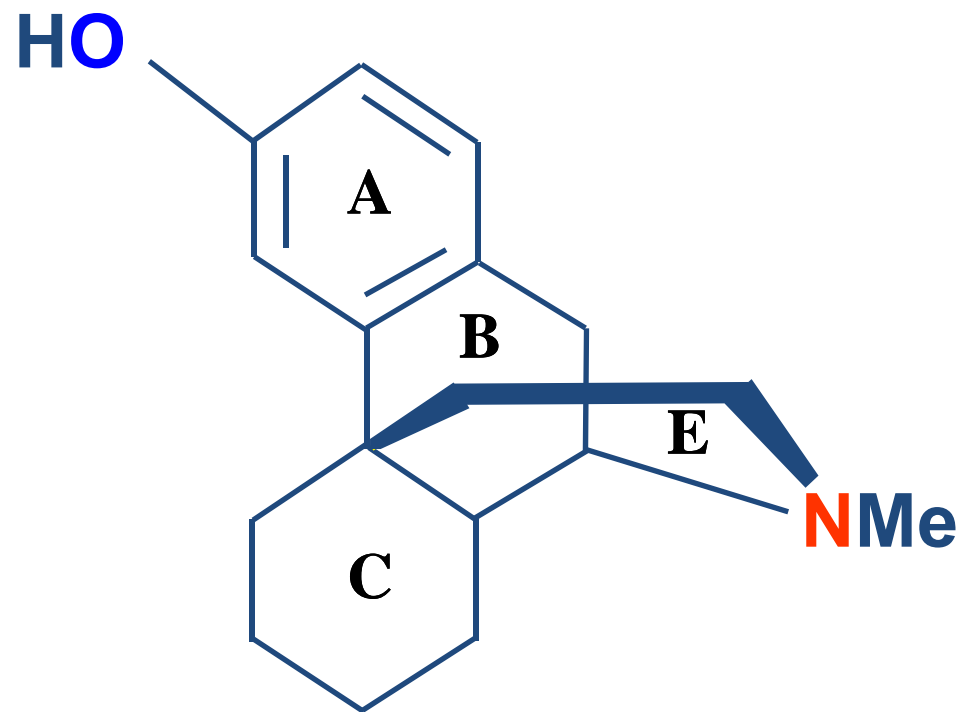
<http://www.krka.si/sl/zdravila-in-izdelki/samozdravljenje-in-kozmetika/daleron-cold3#title>

Optimizacija strukture morfina

Benzomorfani

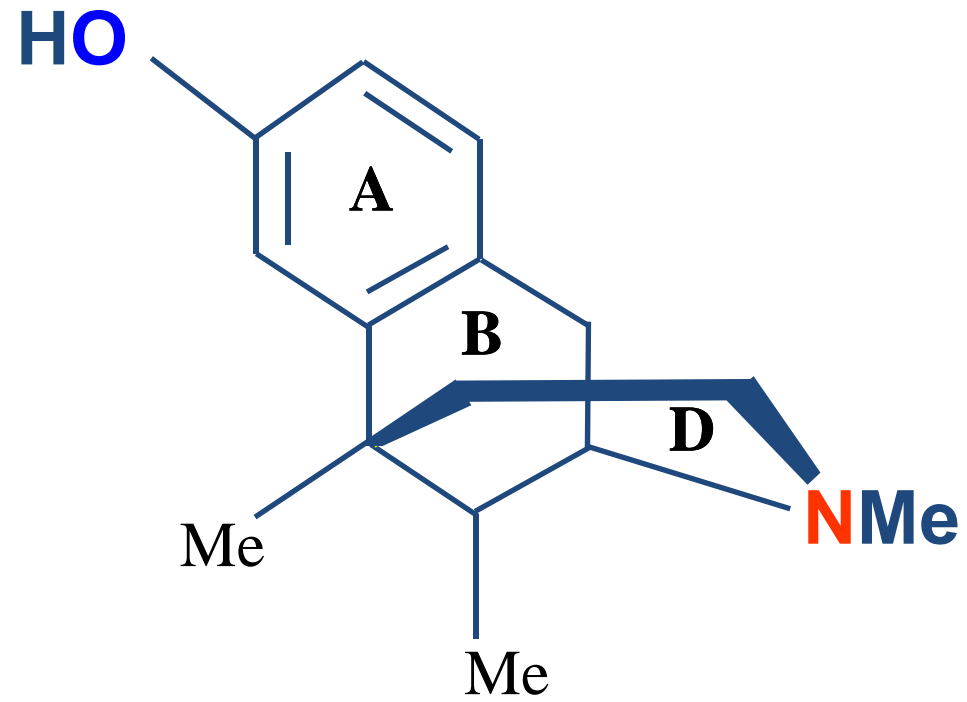
- Odstranitev obroča C iz strukture morfinanov; 6,7-benzomorfani

Morfinani

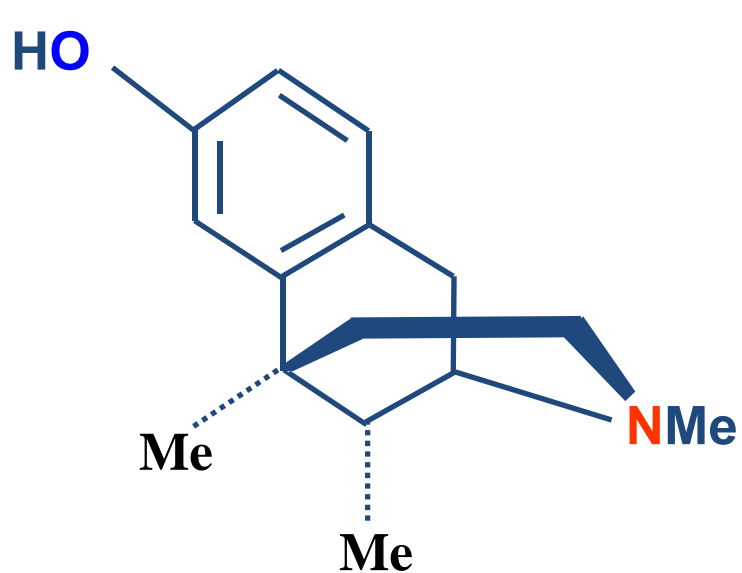


ODSTRANIMO OBROČ C

6,7-Benzomorfolani

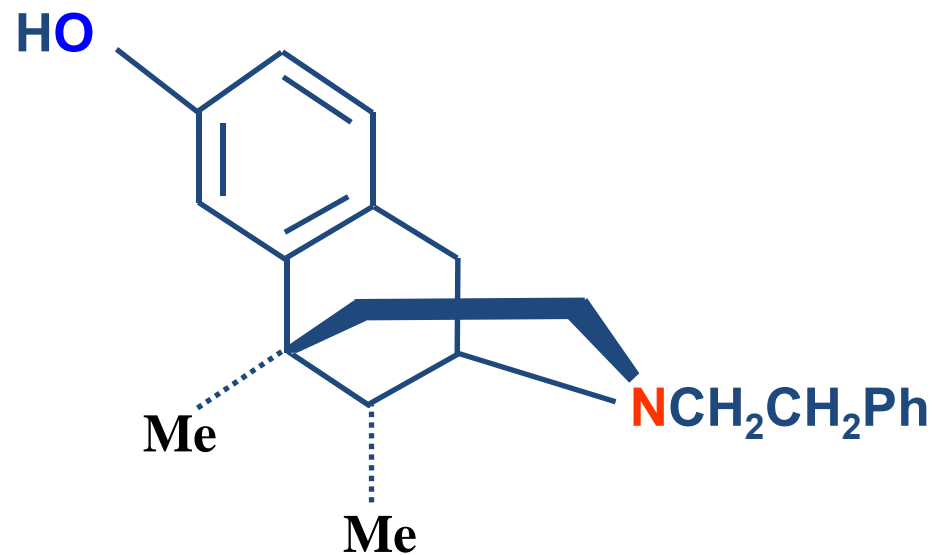


6,7-Benzomorfini



Metazocin

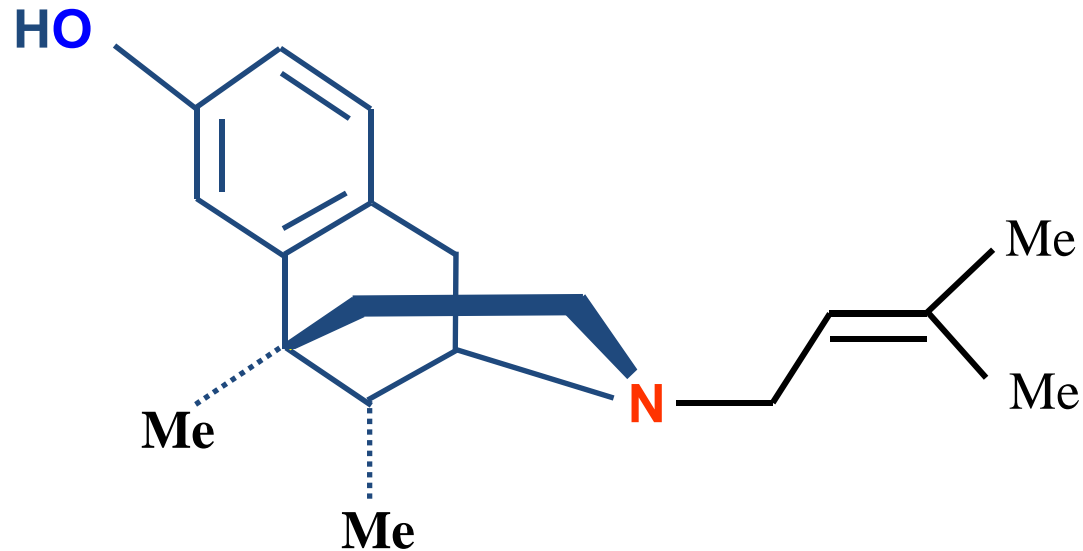
= jakost kot morfin



Fenazocin

4 x morfin

6,7-Benzomorfolani



Pentazocin

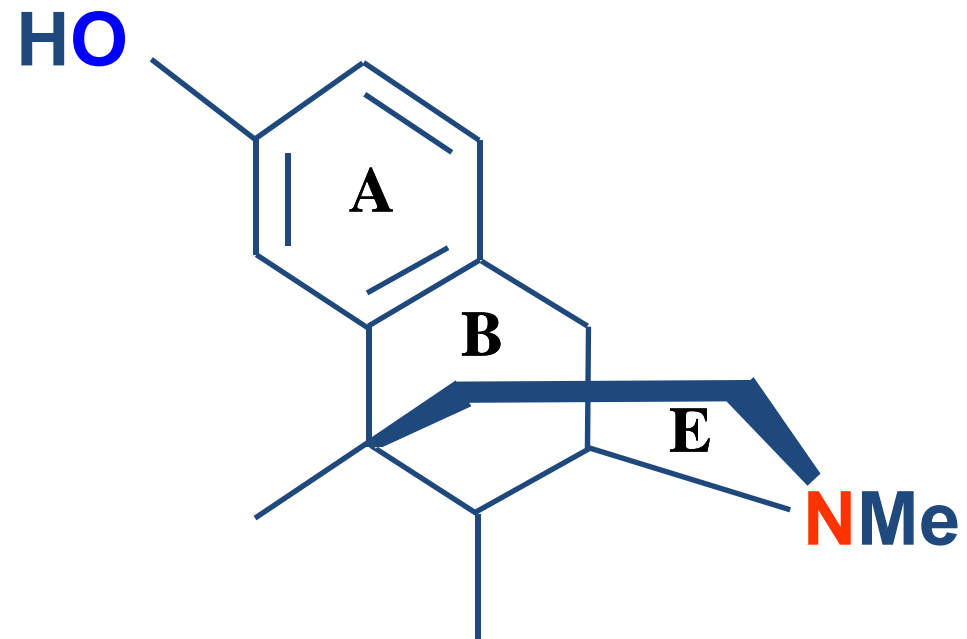
- 1/3 jakosti morfina (μ antagonist, κ polni agonist)
- Kratko trajanje učinka
- Manjši zasvojitveni potencial

Optimizacija strukture morfina

Benzomorfani

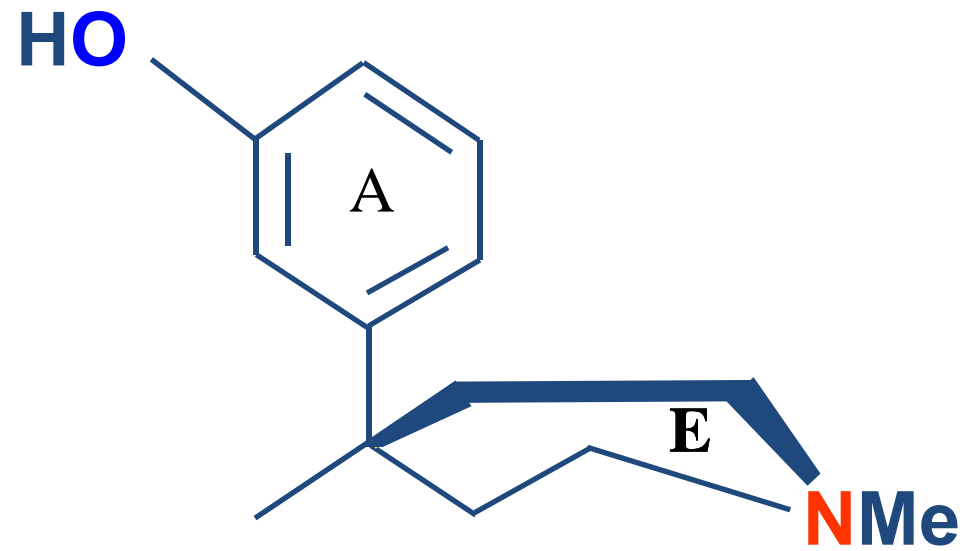
- Obroč C in D nista nujna za učinek
- Analgezija in zasvojitveni potencial nista nujno povezana
- Klinično uporabne spojine, manj zasvojitvenega potenciala in tolerance
- Enostavnejša sinteza

6,7-Benzomorfolani

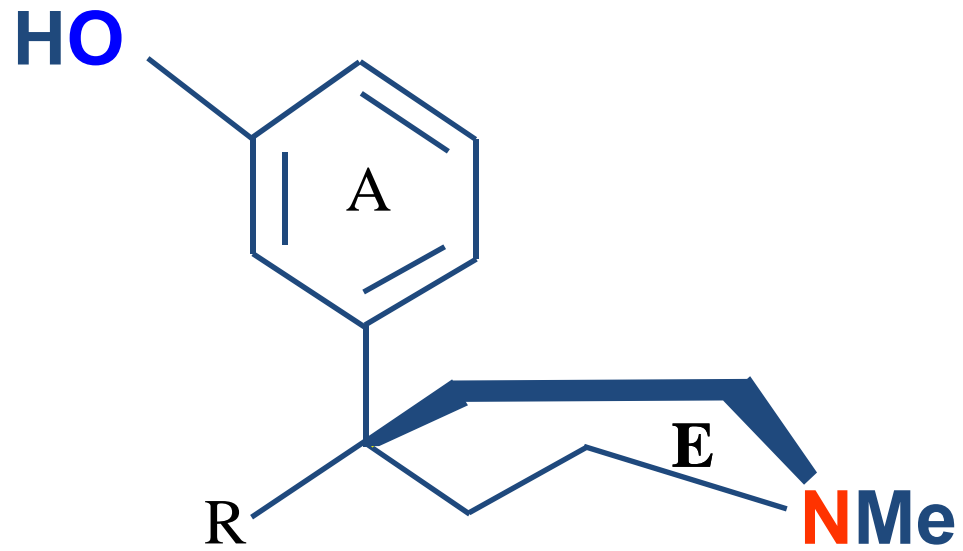


ODSTRANIMO OBROČ B

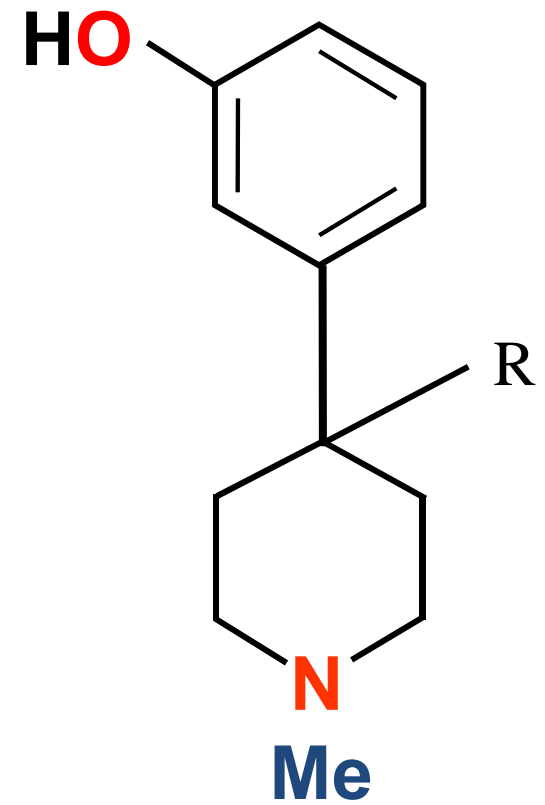
4-Fenilpiperidini



4-Fenilpiperidini

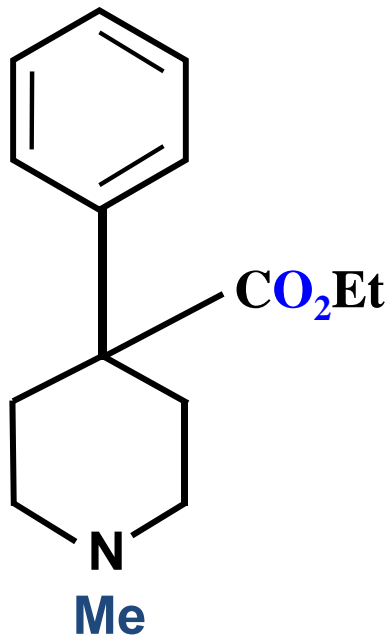


=



4-Fenilpiperidini

Meperidin = petidin



- 20% učinka morfina, μ agonist
- stranski učinki in sedacija
- Hiter nastop, kratkotrajno delovanje
- Pri porodu

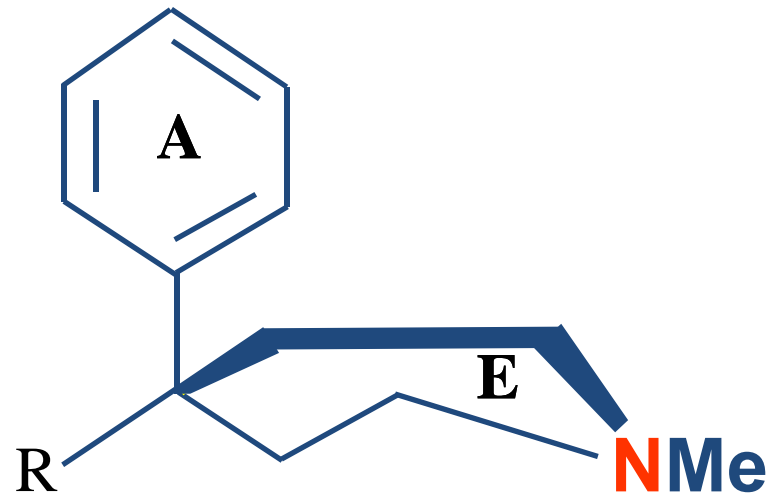
Metabolizem 4-fenilpiperidinov

Optimizacija strukture morfina

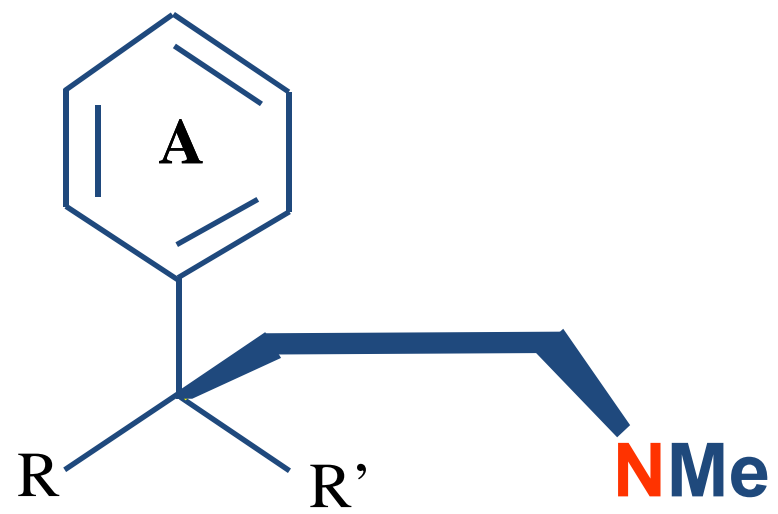
4-Fenilpiperidini

- Obroč B ni nujen za učinek
- Estrska skupina – hiter metabolizem!
- *N*-alil ali *N*-ciklopropilmetilna skupina ne pripeljeta do antagonizma
- **Drugačna interakcija z receptorjem!**
- Enostavnejša sinteza

4-Fenilpiperidini



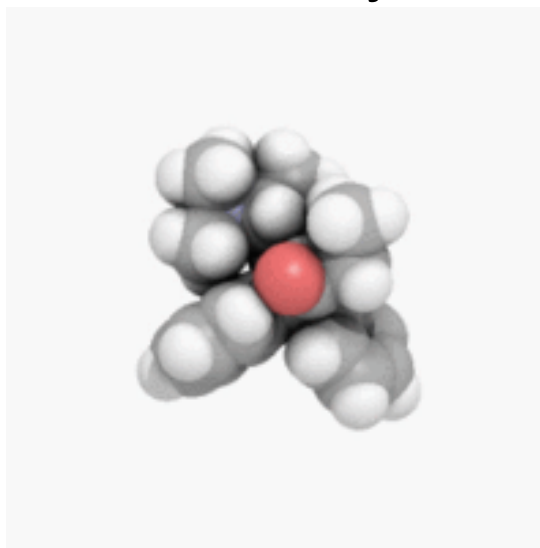
ODPIRANJE OBROČA E



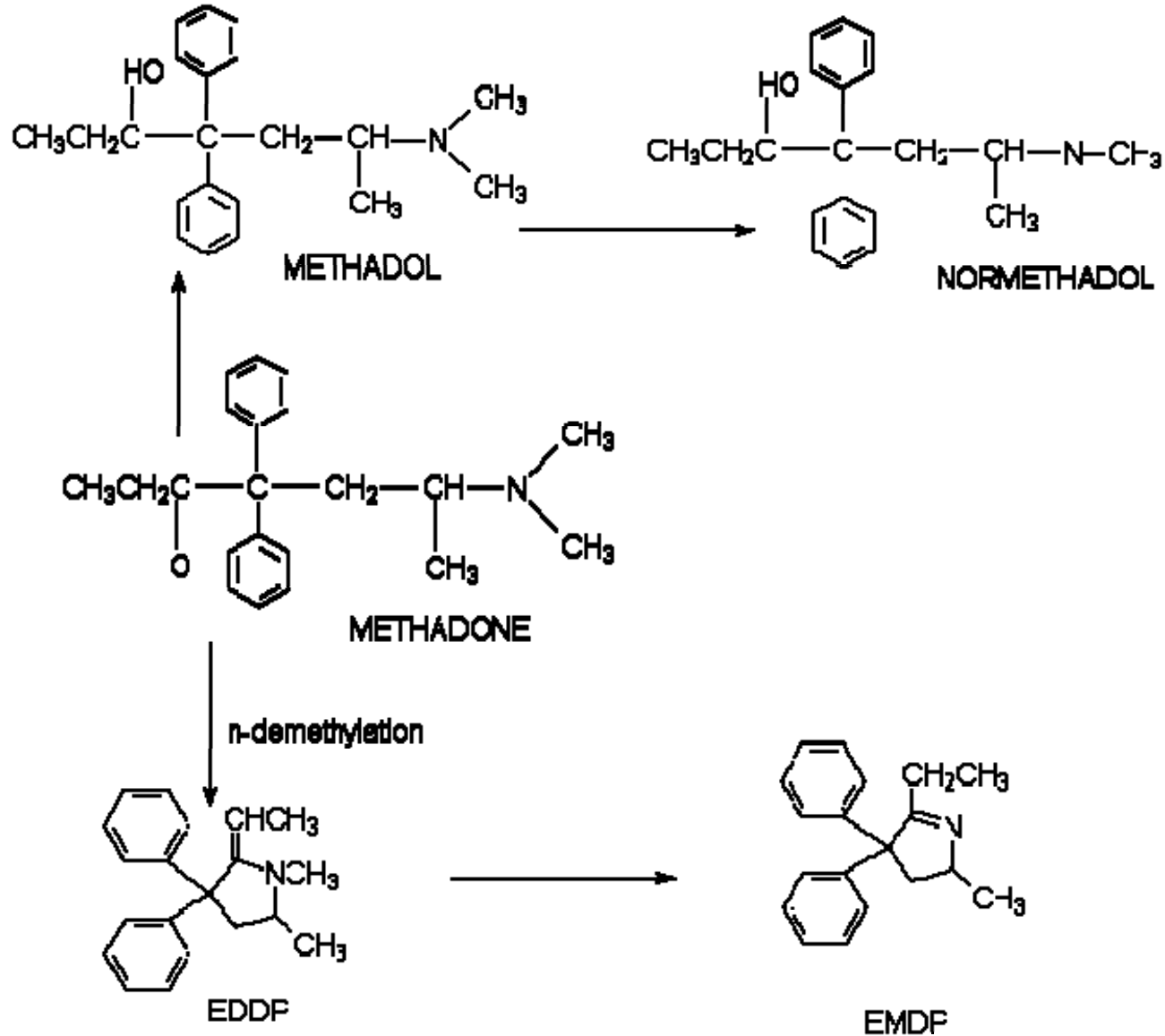
Optimizacija strukture morfina

Metadon

- Čisti μ agonist, vendar drugačen način vezave
- Per os izjemna absorpcija (do 90%), dolg $\frac{1}{2}$ čas
- Stranski učinki - depresija dihalnega centra, odvisnost
- Manj izražena emetični in konstipacijski učinek
- Minimalni evforični učinek in manj izrazit odtegnitveni sindrom



Metabolizem metadona



Optimizacija strukture morfina

Anilidopiperidini

- Fentanil, sufentanil, alfentanil

Optimizacija strukture morfina

Anilidopiperidini

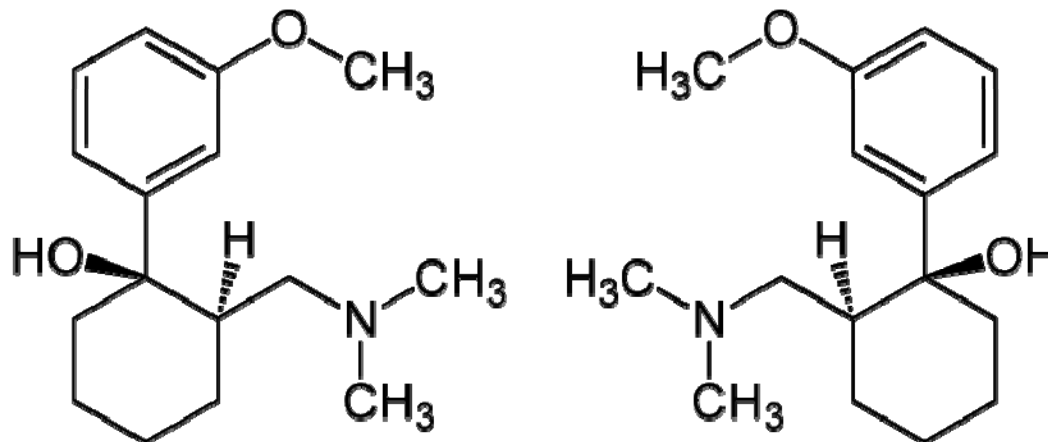
- Fentanil; ~100x morfin
- močan μ agonist
- Izjemno lipofilen – hiter prehod HEB, perkutana absorpcija (obliži)
- Hiter metabolizem; obliži idealna rešitev!
- Tudi anestetik
- <http://news.bbc.co.uk/2/hi/europe/2365383.stm>

Optimizacija strukture morfina

Različni derivati

Tramadol

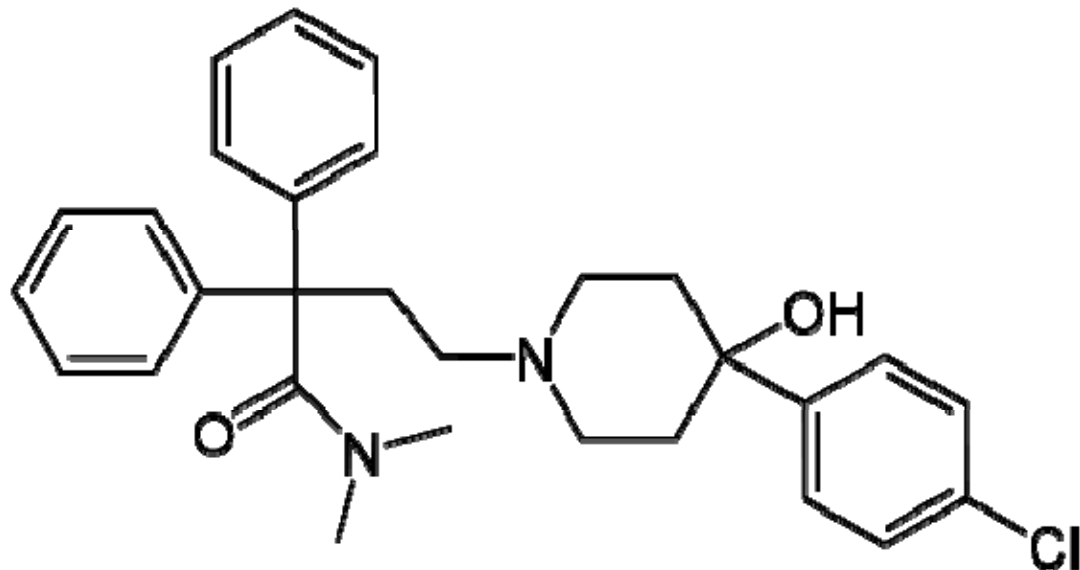
- (+)-enantiomer je šibki μ agonist; analgetični učinek
- (-)-enantiomer je zaviralec privzema adrenalina in serotonina; dodatno proti anksioznosti, depresijam
- Manj izraziti, a prisotni str. učinki + odvisnost, odtegnitveni sindrom



Optimizacija strukture morfina

Antidiaroiki - Loperamid

- Strukturno modificiranje: kombinacija 4-fenilpiperidina in metadona – ni analgezije!
- stranski učinek opioidov je zaprtje!
- Ne prehaja HEB!



Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry, Oxford University press, 4th ed., 2009:

- 24 poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5. (6.) izdaja:

- 19. (24.) poglavje