

Аналгетични лекарствени продукти (наркотични и ненаркотични).

Антимигренозни лекарствени продукти.

I. Наркотични аналгетици

Повлияват предимно централните механизми
в патогенезата на болката

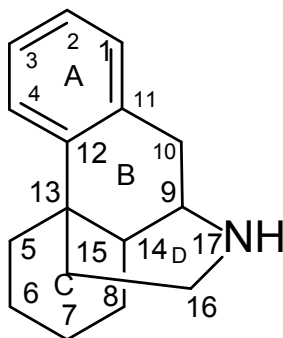
Мощен аналгетичен ефект

Класификация:

1. Производни на морфинана и бензоморфана (група на морфина)
2. Производни на фенилпиперидина
3. Производни на дифенилпропиламина (група на метадона)
4. Съединения с различен химичен строеж.

**1. Производни на морфинана и бензоморфана
(група на морфина)**

Производни на морфинана



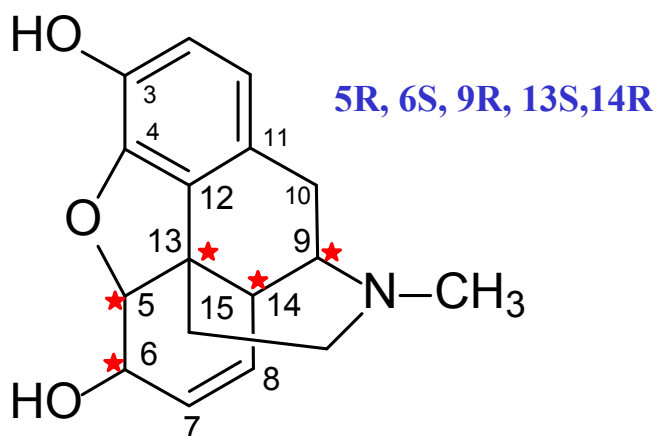
морфинан

➤ 4,5-епоксиморфинани, носещи кислородсъдържащи функционални групи на 3-то и 6-то място. Получават се чрез модифициране структурата на морфина или тебаина.

➤ 3-хидроксиморфинани. Получават се чрез тотален синтез.

4,5-епоксиморфинани

Morphine



7,8-дидехидро-4,5-епокси-17-метилморфинан-3,6-диол

Ефекти на морфина:

1. Аналгетично действие
2. Антитусивен ефект
3. Еуфория и сън, понякога е възможна дисфория
4. Потискане на дихателния център
5. Миотичен ефект - "точковидни" зеници
6. Еметичен ефект
7. Антидиуретичен ефект – стимулира освобождаването на АДХ
8. Спазмогенен ефект върху свинктерите
9. Хистаминолиберация - уртикария

Основен алкалоид на *Papaver somniferum*:

Opium



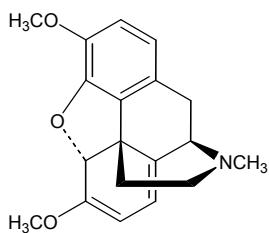
В опия се съдържат:

**Фенантренови
алкалоиди**

✓ **Morphine** - 10%

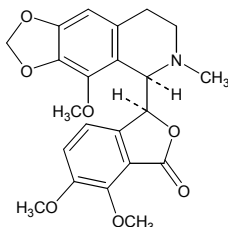
✓ **Codeine** - 0.5%

✓ **Thebaine** - 0.2%

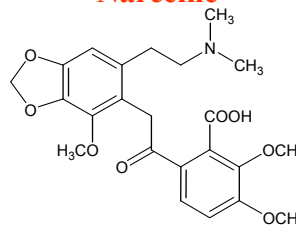


**Изохинолинови
алкалоиди**

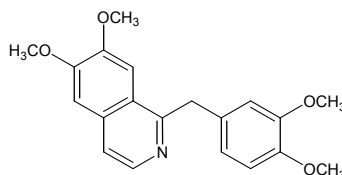
Narcotine



Narceine

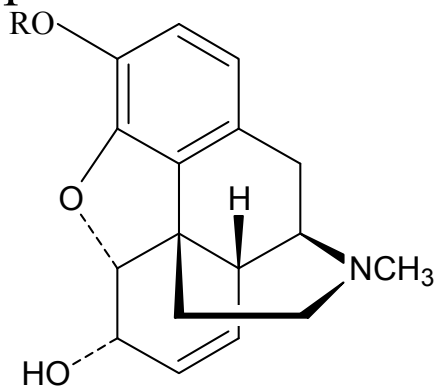


Papaverine



Структура-Активност

фенолна група

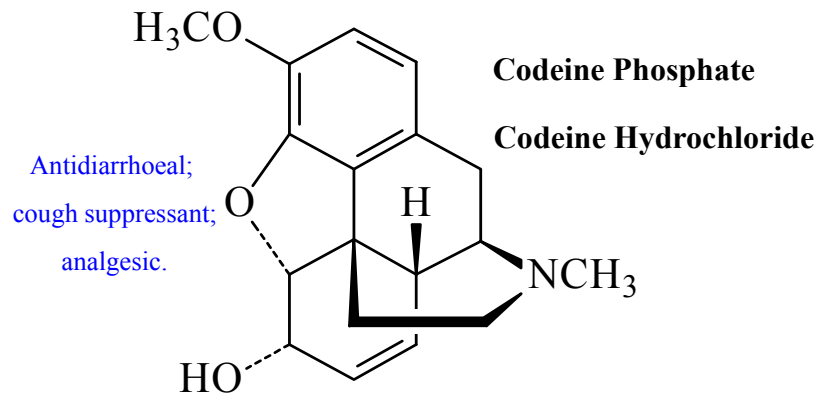


R=Me Codeine
R=Et 3-Ethylmorphine
R=Acetyl 3-Acetylmorphine

} Analgesis
Actyvity



CODEINE



Codeine Phosphate

Codeine Hydrochloride

Antidiarrhoeal;
cough suppressant;
analgesic.

7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α -ol

Codeine Phosphate Sesquihydrate

Свободната фенолна група е **решаваща** за аналгетичната активност.

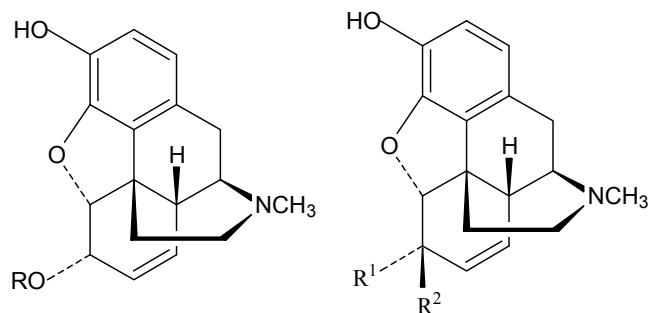
Метилирана фенолна група – Codeine – 0,1% от аналгетичната активност на Morphine (лабораторен експеримент).

Codeine – приложение:
при умерена болка; кашлица; диария.

При пациенти – 20% от аналгетичния ефект на Morphine.

Codeine – метаболизира в черния дроб – Morphine.

Алкохолна група



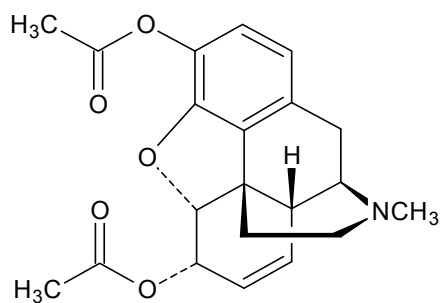
R=Me Heterocodeine
R=Et 6-Ethylmorphine
R=Acetyl⁶ - Acetylmorphine

R¹=R²=H
R¹=H R²=OH
R¹=R²=Ketone

Блокирането или редуцирането на алкохолната група

не намалява аналгетичната активност.

Активност на **Morphine, 6-Acetylmorphine Diamorphine (Heroin)**

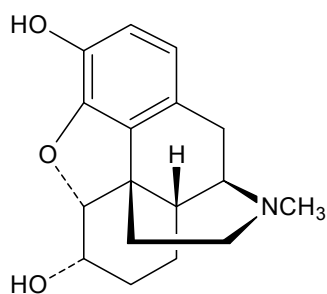


Най-активен е **6-Acetylmorphine**
-четири пъти по-активен от **Morphine**.
Heroin – по-активен от **Morphine**, по по-малко
активен от **6-Acetylmorphine**.
6-Acetylmorphine е по-малко полярен от **Morphine**
и навлиза в мозъка по-бързо и с по-голяма
концентрация. Фенолната група е свободна и
взаимодействието с аналгетичните рецептори е
незабавно.

Heroin – двете полярни групи са блокирани
и това съединение е най-ефикасно при
преминаването на кръво-мозъчната бариера.
Преди взаимодействието с рецепторите,
фенолната група се възстановява под
действието на естерази в мозъка. По-силен е от
Morphine, защото навлиза в мозъка лесно, но е
по-слаб от **6-Acetylmorphine**, защото 3-
ацетилната група трябва да хидролизира преди
осъществяване на неговото действие.

Двойна връзка C7-C8

Dihydromorphine и аналози – двойната връзка не е необходима за аналгетичната активност.



N-метилова група

N-оксид и N-метил кватернерна сол на **Morphine** – липса на активност.

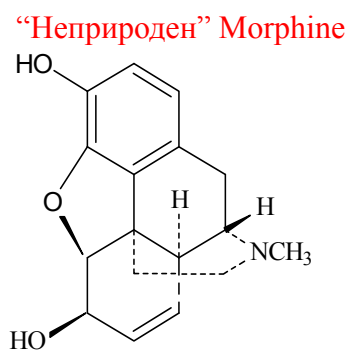
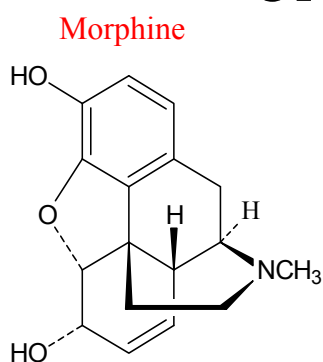
Замяната на NMe-група с NH, намалява, но не елиминира активността (вторичният амин е по-полярен от третичния и по-трудно преминава през кръво-мозъчната бариера. **Азотът** е решаващ за аналгетичната активност и взаимодейства с рецептора в йонизирана форма.

Ароматно ядро

Ароматното ядро е съществено за
аналгетичната активност. Съединения
без ароматен пръстен нямат аналгетично
действие.

Етерият мост не е изискване за
активността.

Стереохимия



Morphine – асиметрична молекула, съдържаща няколко асиметрични центъра, като природният е единичен енантиомер. С рецептора взаимодействат: N-атом; фенолната група и ароматното ядро.

Синтетичен – рацемична смес,
разделяне, “неприродният” продукт е без активност,
не взаимодейства с рецептора.

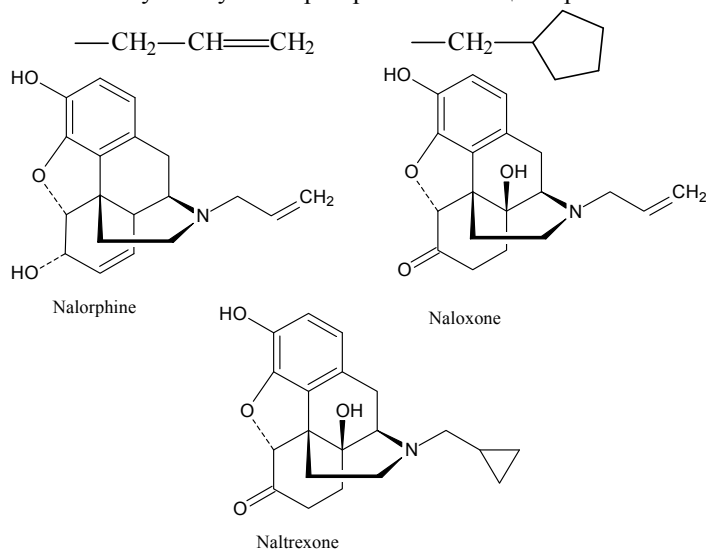
Епимеризация на единичен асиметричен център



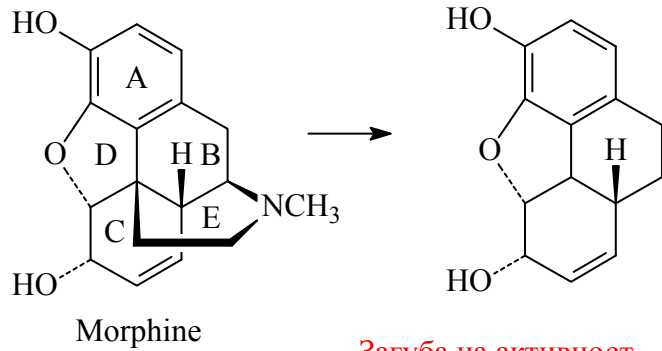
Морфинови аналози

Антагонисти на Morphine

Субституенти при базичния център

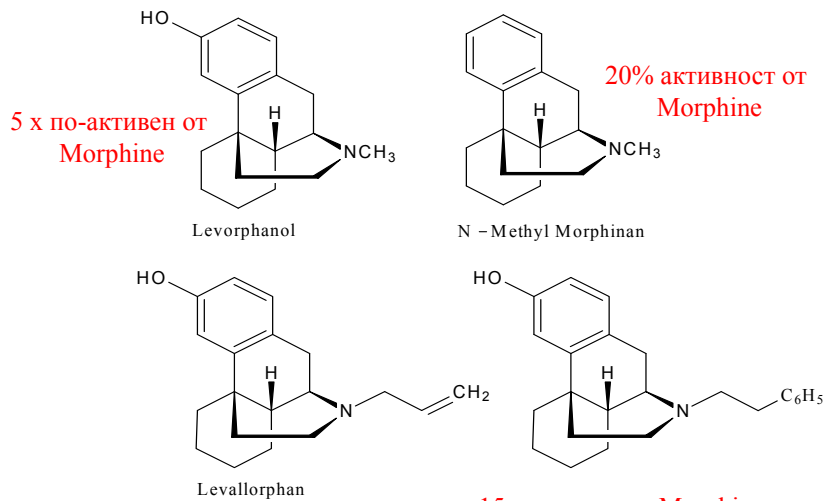


Опростяване молекулата на Morphine
 Без пръстен E



Загуба на активност,
 значение на базичния азотен атом
 за аналгетичната активност

Без пръстен D



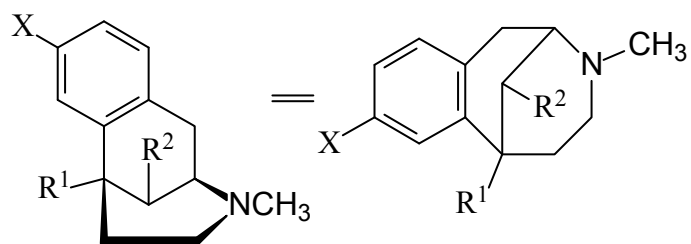
Без пръстен D

Изводи:

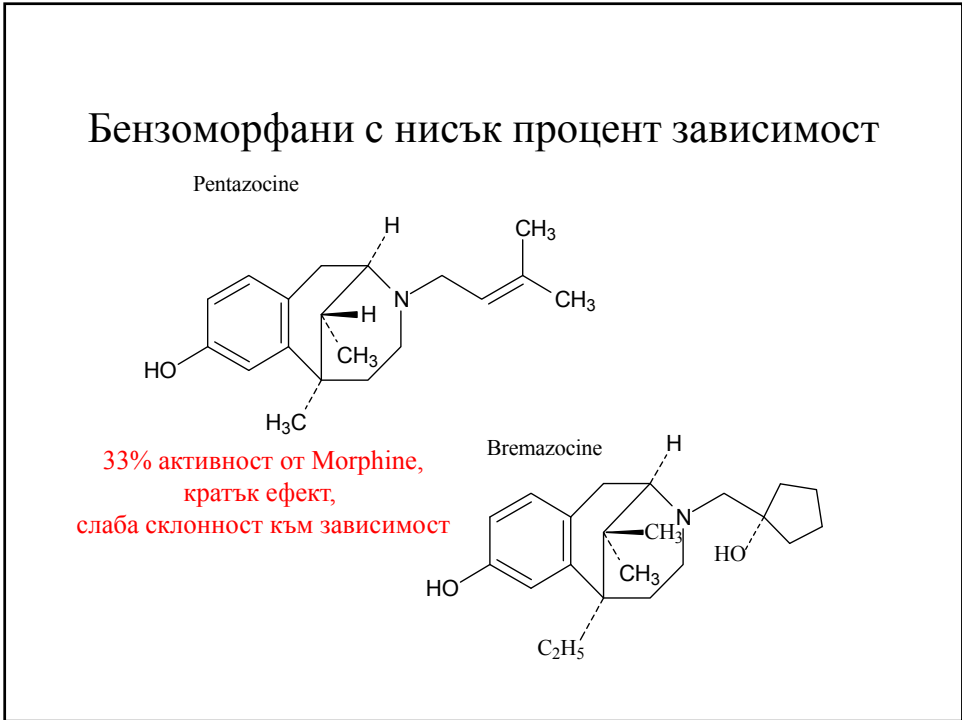
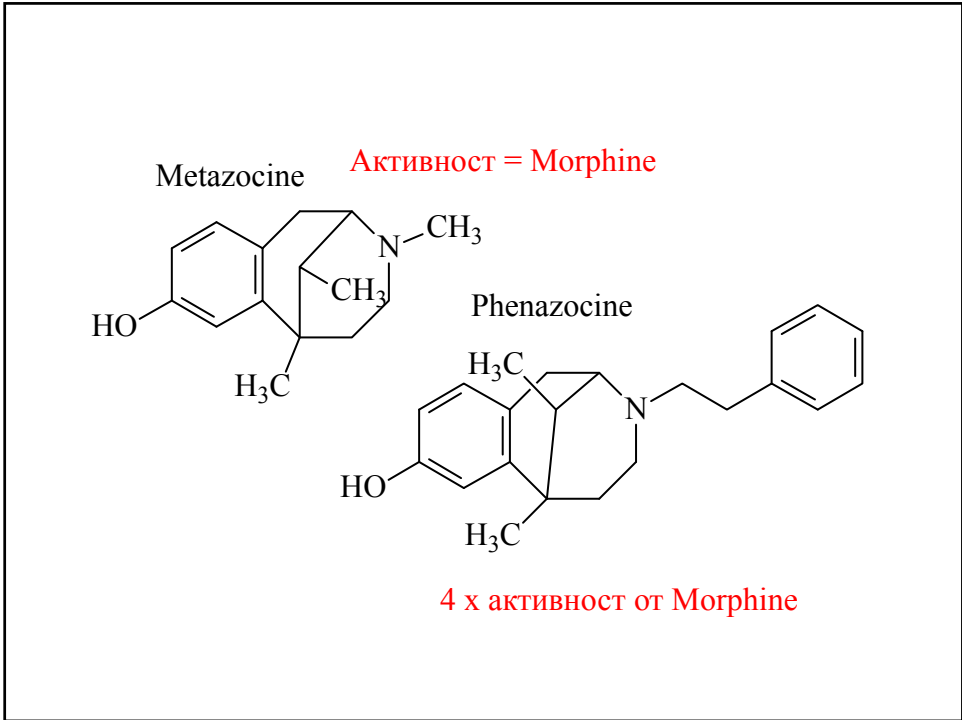
1. Морфинаните са по-активни и с по-дълго действие от техните морфинови аналози.
2. Имат по-висока токсичност и сравними характеристики на зависимост с морфиновите аналози.
3. Морфинаните се синтезират по-лесно, тъй като са по-опростени молекули.

Без пръстени C и D

Бензоморфани



запазват аналгетична активност



Без пръстени C и D

Изводи:

1. Пръстените C и D не са съществени за аналгетичната активност.
2. Аналгезията и зависимостта не съществуват едновременно и не са задължителни.
3. 6,7-Бензоморфаните са с умерен аналгетичен ефект, и предизвикват по-слаба зависимост.
4. Бензоморфаните се синтезират по-лесно.

Без пръстени B, C и D

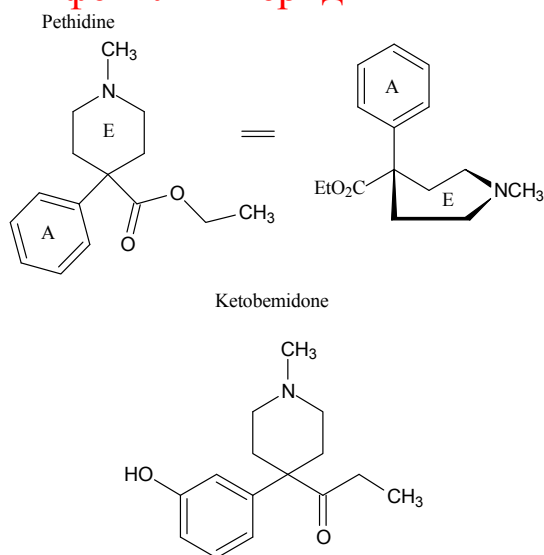
Изводи:

1. Пръстените B, C и D не са съществени за аналгетичната активност.
2. Пиперидините запазват страничните ефекти, като наркомания и подтискане на дихателния център.
3. Пиперидиновите аналгетици имат по-бързо и по-късо действие.
4. Кватернезиран център обикновено е необходим (изключение Fentanyl).
5. Ароматен пръстен и базичен азотен атом са съществен елемент за активността, но фенолната група – не.
6. Пиперидиновите аналгетици се свързват с аналгетичните рецептори по различен начин от разгледаните групи.

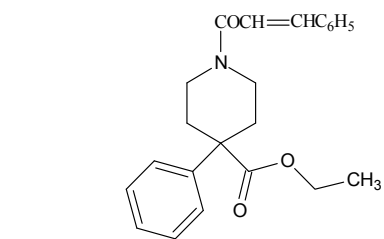
Без пръстени В, С и D

4-фенил-пиперидини

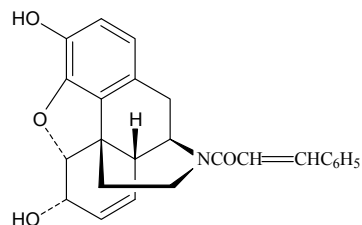
20% от
активността на
Morphine



Ефект от включване на канелена киселина, като
структурен остатък в Pethidine и Morphine

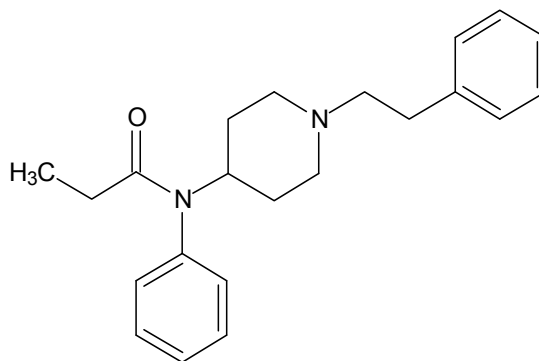


30% по-активен от Pethidine



нула активност

Fentanil – 100 пъти по активен от
Morphine



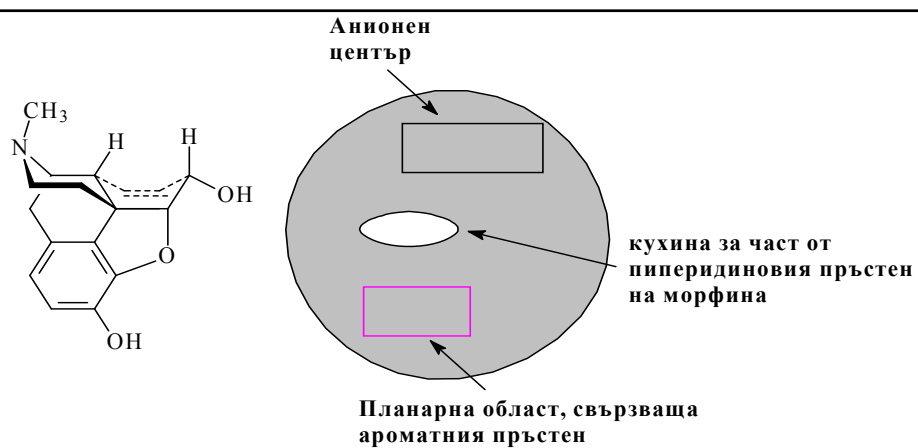
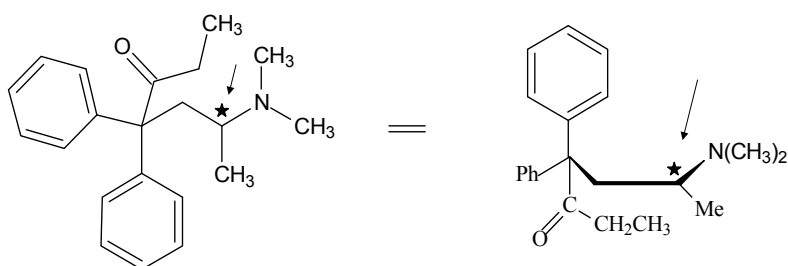
Без пръстени В, С и D

Изводи:

1. Пръстените В, С и D не са съществени за аналгетичната активност.
2. Пиперидините запазват страничните ефекти, като наркомания и подтискане на дихателния център.
3. Пиперидиновите аналгетици имат по-бързо и по-късо действие.
4. Кватернезиран център обикновено е необходим (изключение Fentanyl).
5. Ароматен пръстен и базичен азотен атом са съществен елемент за активността, но фенолната група – не.
6. Пиперидиновите аналгетици се свързват с аналгетичните рецептори по различен начин от разгледаните групи.

Без пръстени В, С, D и E Methadone

Асиметричен център
R 2x по-активен от Morphine
S неактивен



Опиоидните рецептори се разделят на четири подтипа:

1. мю (μ) – морфинов рецептор
2. сигма (σ) – фенциклидинов рецептор
3. капа (κ) – кетоциклазоцинов рецептор
4. делта (δ) – ендорфин/енкефалинов рецептор

Рецепторна Стимулация

- **mu**

- Физическа зависимост
- Еуфория
- Аналгезия (супраспинална)
- Потискане на дишането

- **каппа**

- Седация
- Аналгезия (спинална)
- Миоза

- **delta**

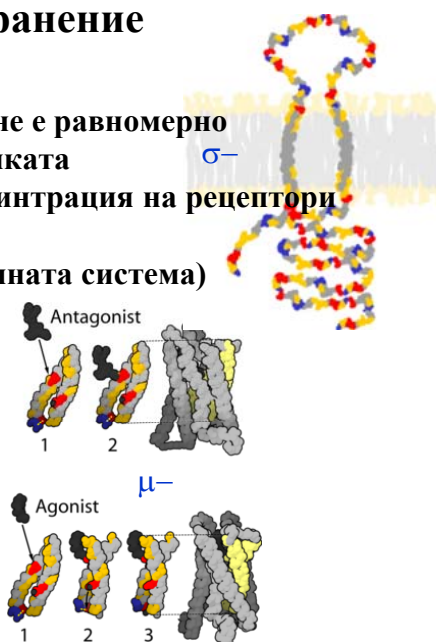
- аналгезия (спинална & супраспинална)
- освобождаване на растежен хормон

- **sigma**

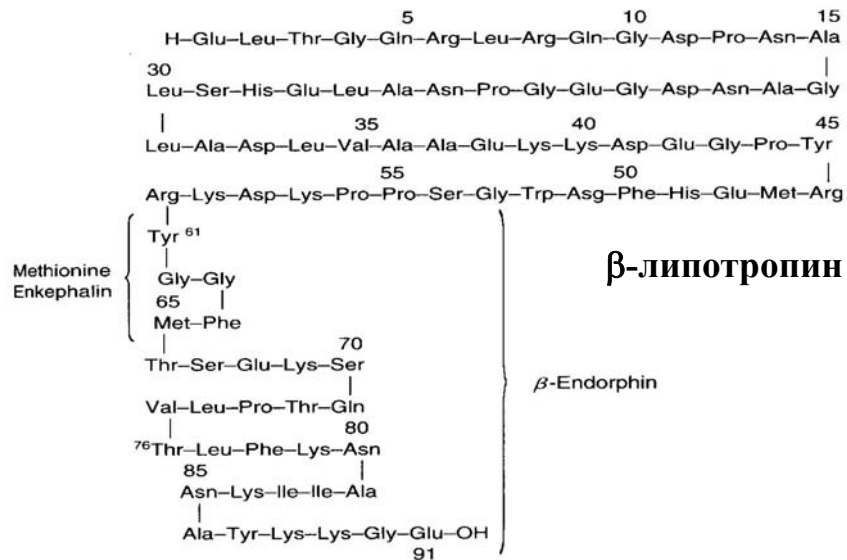
- дисфория (обратното на еуфория)
- халюцинации (визуални & слухови)
- дихателна и вазомоторна стимулация
- мидриаза

Опиоидни рецептори - разпространение

- Разпространението в ЦНС не е равномерно
- Има области свързани с болката
- Области с най-висока концентрация на рецептори
- 1. мозъчна кора
- 2. амигдала (част от лимбичната система)
- 3. септум
- 4. таламус
- 5. хипоталамус
- 6. среден мозък
- 7. спинална корда



Эндогенни Опиоидни Пептиди



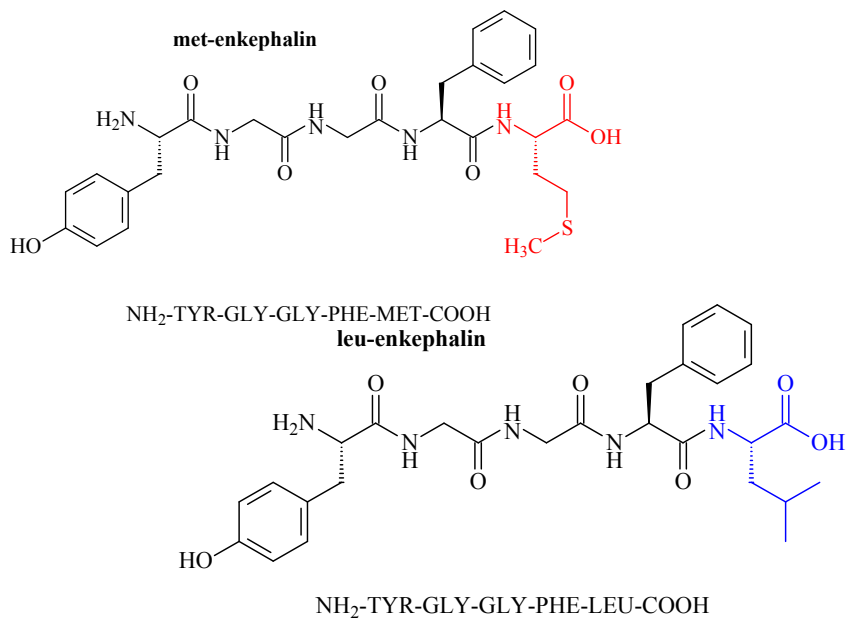
Methionine
Enkephalin

β-липотропин

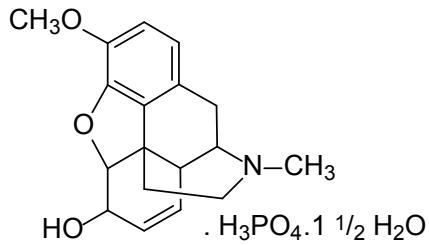
β-Endorphin

β-Lipotropin, β-Endorphin, Methionine Enkephalin Relationships

Эндогенни Опиоидни Пептиди

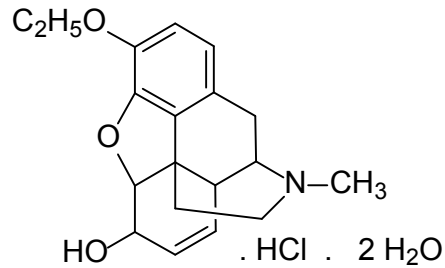


Codeine phosphate



3-метокси-6-хидрокси 7,8-дидехидро-4,5-епокси-17-метилморфинан

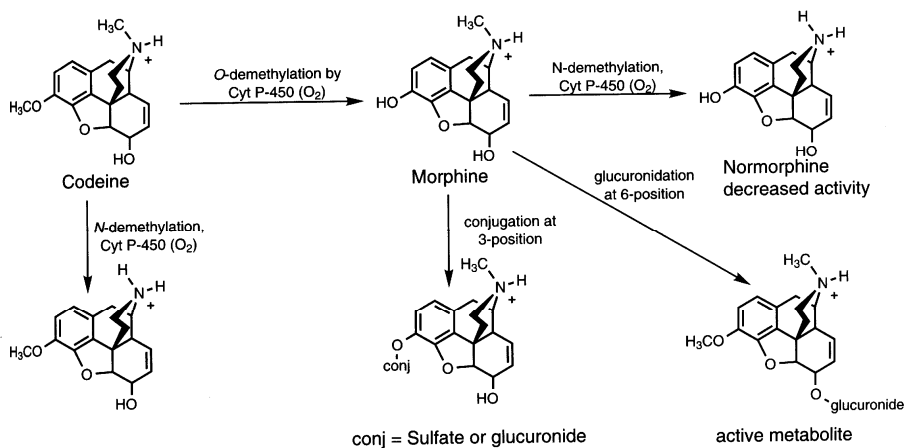
Aethylmorphine hydrochloride (Dionin)



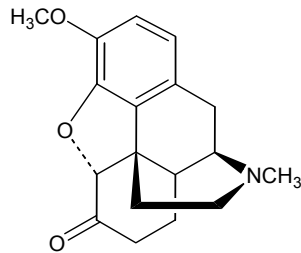
3-етокси-6-хидрокси 7,8-дидехидро-4,5-епокси-17-метилморфинан

полусинтетичен

Метаболизъм на Morphine и Codeine:



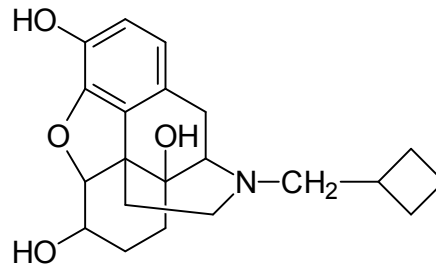
Hydrocodone (Dicodid)



3-метокси-4,5-епокси-17-метилморфинан-6-ОН



Nalbuphine (Nubain)

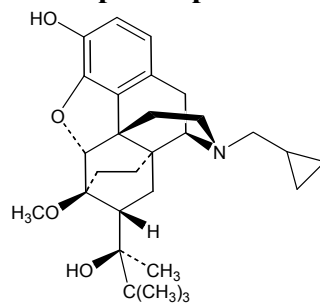


4,5-епокси-17-циклобутилметил-морфинан-3,6,14-триол

смесен агонист/антагонист
близък до butorphanol.

κ - агонист с антагонистично
действие върху μ - рецепторите

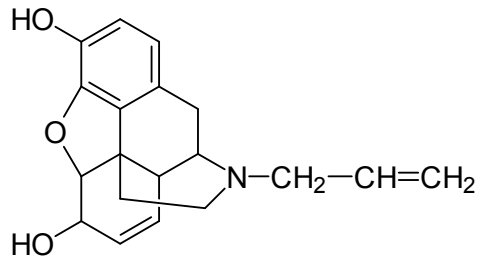
Vuprenorphine



- Парциален μ рецепторен агонист
- Ниска вътрешна активност
- Висок афинитет към рецептора

	<u>Стимулация</u>	<u>Афинитет</u>
Naloxone	-	++
Vuprenorphine	+	+++
Methadone	++	+

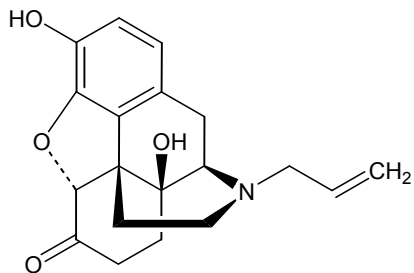
Nalorphine
(Allylnormorphine)



4,5-епокси-7,8-дидехидро-17-алилморфинан-3,6-диол

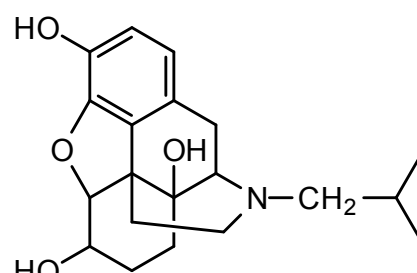
морфинов антагонист – измества опиоидите от μ – рецепторите

Naloxone



4,5-епокси-17-(2-пропенил)-3,14-дихидрокси-морфинан-6-он

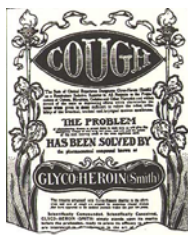
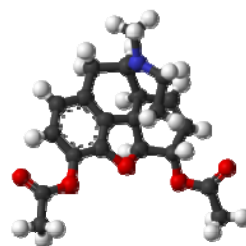
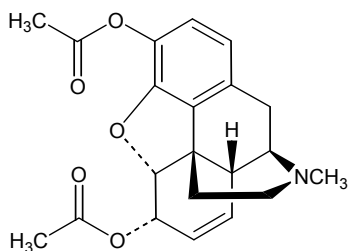
Naltrexon



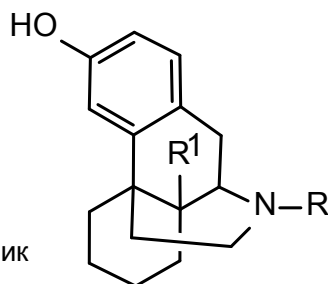
4,5-епокси-17-циклопропил-метилморфинан-3,6,14-триол

морфинови антагонисти – взаимодействат с μ -, κ - и σ - рецепторите

Heroin (Diacetylmorphine)



3-хидроксиморфинани



R = CH₃, R¹ = H - **Levorphanol**, аналгетик

R = -CH₂-CH=CH₂, R¹ = H - **Levallorphan**, морфинов антагонист

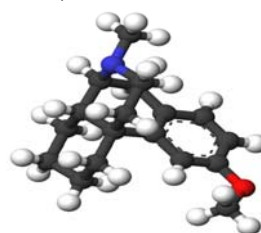
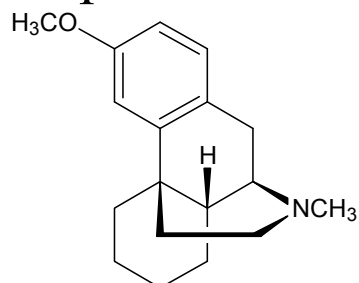
R = циклобутилметил, R¹ = OH - **Butorphanol**, аналгетик, антитусивен

butorphanol, както и **nalbuphine** е с умерено аналгетично действие със средна продължителност

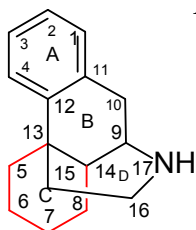
Dextromethorphan

Синтетичен,
няма аналгетична активност,
не предизвиква зависимост,
при суха кашлица.

(9S,13S,14S)-3-methoxy-17-methylmorphinan hydrobromide

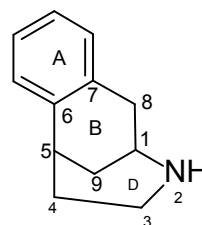


Производни на бензоморфана

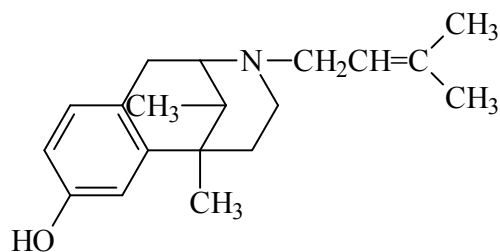


морфинан

бензоморфан



Pentazocine (Fortral)

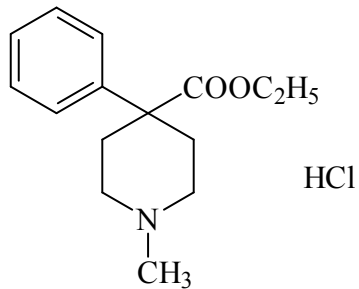


2'-хидрокси-2-(3,3-диметилаллил)-5,9-диметил-6,7-бензоморфан

**κ - агонист с антагонистично действие
върху μ - и δ- рецепторите**

2. Производни на фенилпиперидина

Pethidine (Lydol, Meperidine, Demerol)

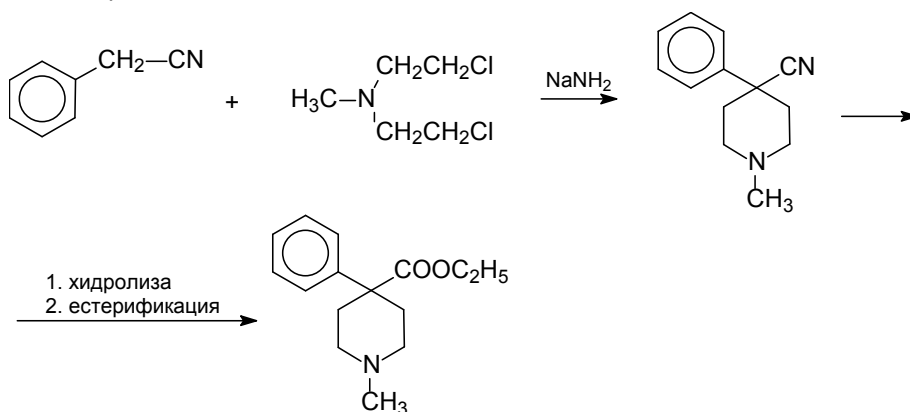


По-слаб и краткотраен ефект от морфина
За разлика от морфин- спазмолитична активност
Не потиска центъра на кашлицата и не предизвиква констипация

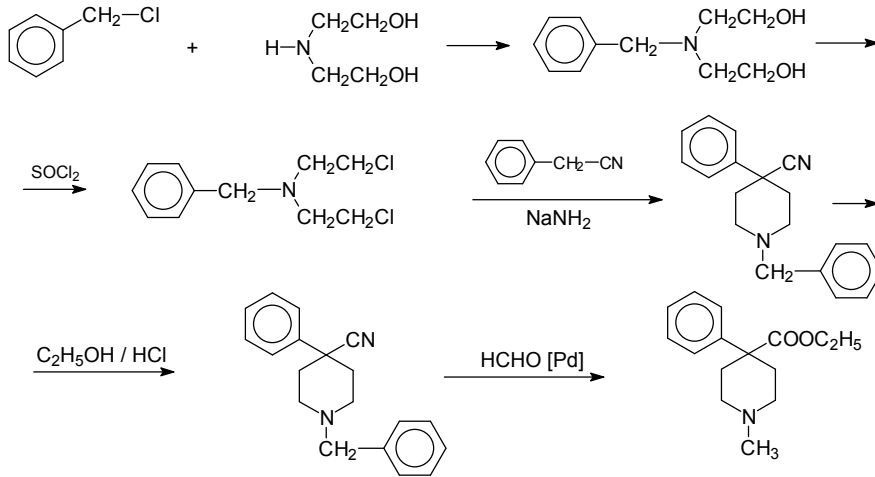
етил 1-метил-4-фенил-4-пиперидин карбоксилат
хидрохлорид

Получаване:

1.



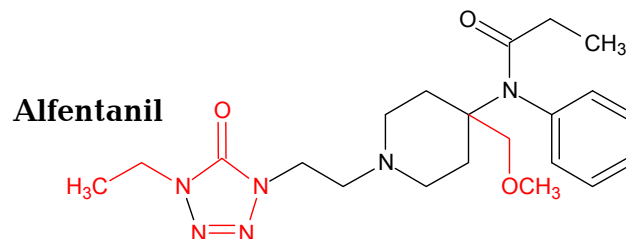
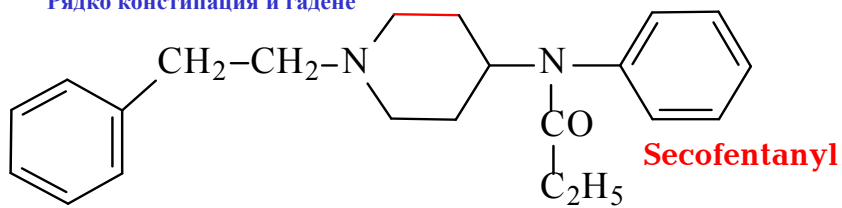
2. Промышлен метод:



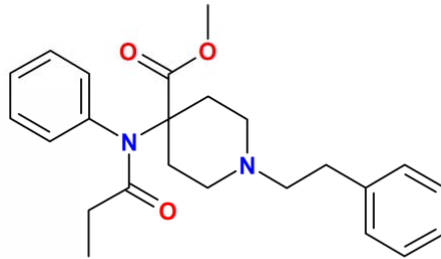
Fentanyl

N-фенил-*N*-[1-(2-фенилетил)-4-пиперидинил]пропан амид цитрат

100 пъти по-активен от Morphine
 Бързо и кратко действие
 Рядко констипация и гадене



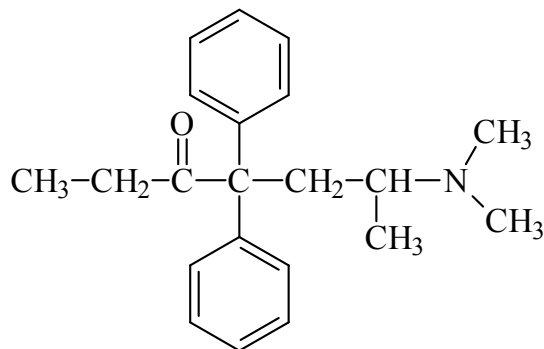
Carfentanil (Carfentanyl)



10 000 пъти по силен от морфина. Използва се за обездвижване на големи животни. Смята се, че е използван в кризата със затворниците в Московския театър. Московските служби за спешна помощ не са били известени за това и не са имали достатъчни количества опиоидни антагонисти, за да предотвратят усложненията, настъпили при много от заложниците.

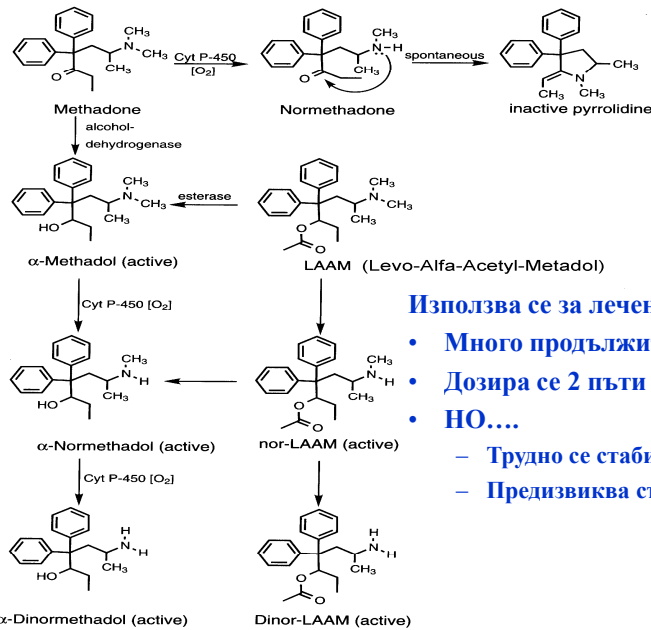
3. Производни на дифенилпропиламина (група на метадона)

Methadone (Phenadon)



6-диметиламино-4,4-дифенил-3-хептанон хидрохлорид

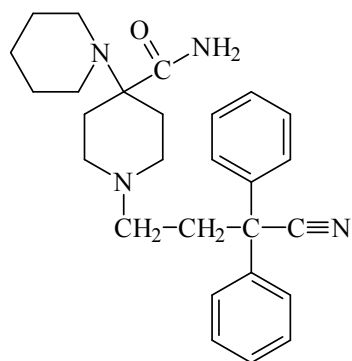
Метаболизъм на Methadone



Използва се за лечение на зависимост

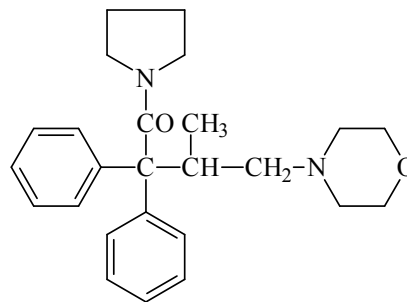
- Много продължително действие
- Дозира се 2 пъти седмично
- НО....
 - Трудно се стабилизира
 - Предиизвиква сърдечна аритмия

Piritramide (Dipidor)



1'-(3-циано-3,3-дифенилпропил)-[1,4'-дипиперидил]-4'-карбоксамид

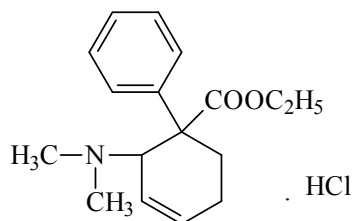
Dextromoramide (Palfium)



1-[3-метил-4-(4-морфолинил)-1-оксо-2,2-дифенилбутил]-пиролидин

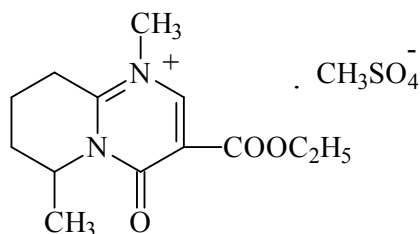
4. Съединения с различен химичен строеж.

Thilidine hydrochloride (Valoron)



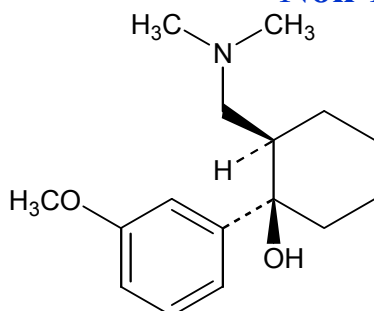
етил 2-(диметиламино)-1-фенил-3-циклохексен-1-карбоксилат хидрохлорид

Rimazolium methylsulfate (Probon)



3-(етоксикарбонил)-6,7,8,9-тетрахидро-1,6-диметил-4-оксо-4H-пиридо[1,2-a]пиримидиниев метил сулфат

Tramadol (Ultram, Tramal) Non-Narcotic Analgesic



- Зелена рецепта
- Ефекта е подобен на опиоидните аналгетици
- Инхибира реуптейка на невротрансмитери - норепинефрин & серотонин (централно действие)

II. Ненаркотични аналгетици

фармакологични ефекти:

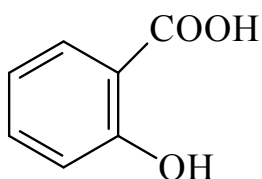
1. Аналгетично действие
2. Антипиретично действие
3. Противовъзпалително действие — **НЕ ВСИЧКИ**

Класификация:

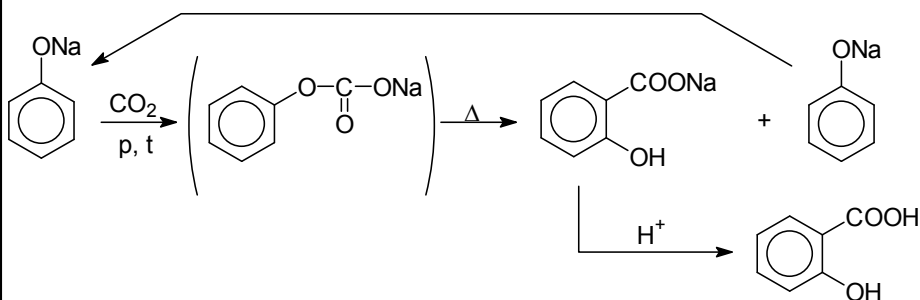
1. Салицилати
2. Производни на 5-пиразолона
3. Производни на анилина

1. Салицилати

Salicylic acid

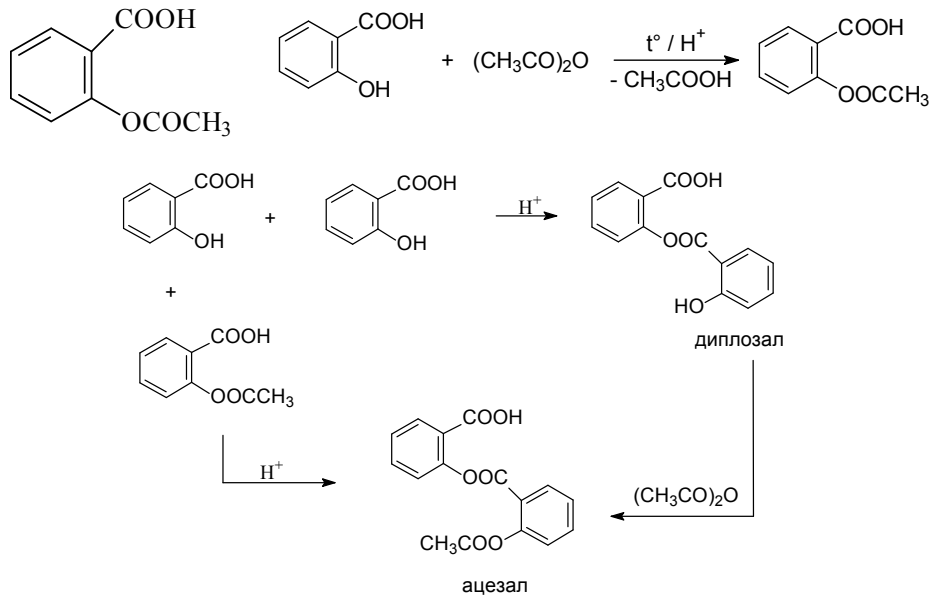


Метод на Колбе-Шмид:

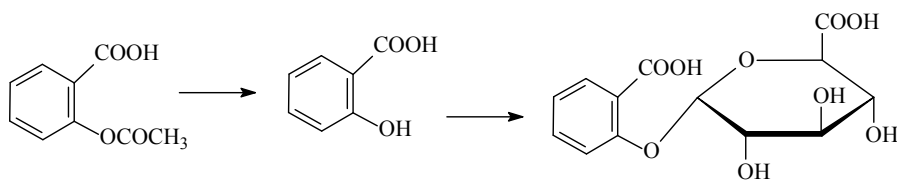


Acetysal (Aspirin)

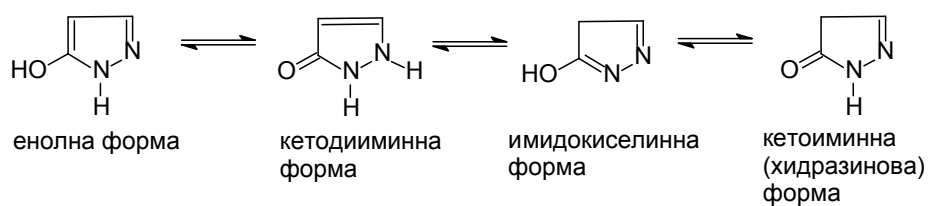
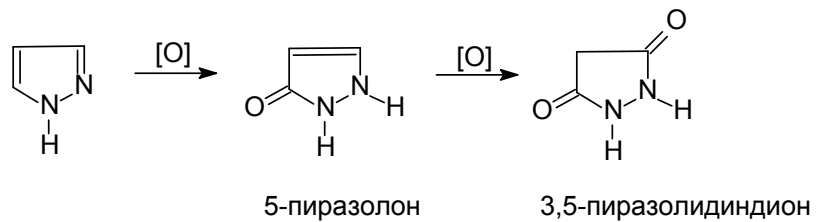
Получаване:



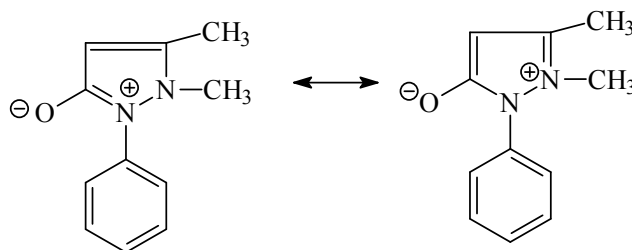
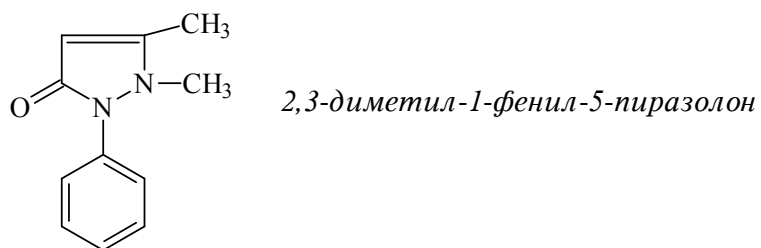
Метаболизъм на Acetysal



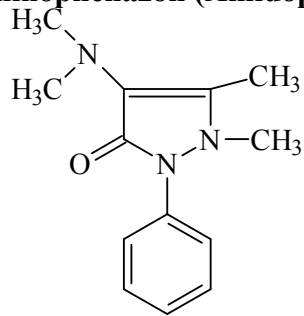
2. Производни на 5-пиразолон



Phenazon (Antipyrin)

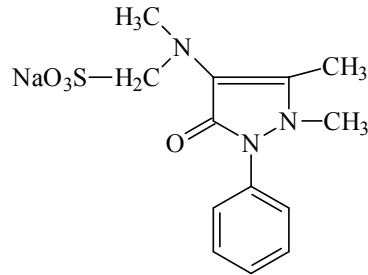


Aminophenazon (Amidophen)



2,3-диметил-4-
диметиламино-
1-фенил-5-пиразолон

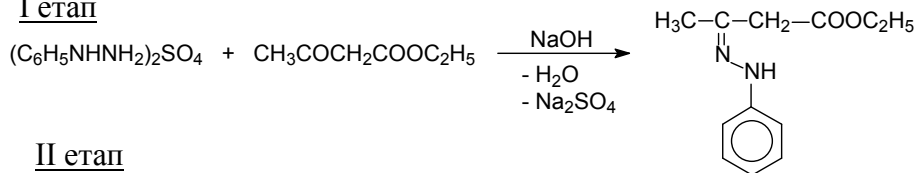
Methamisol (Analgin)



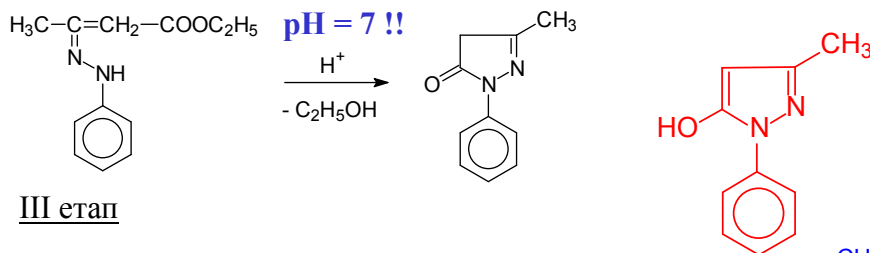
Натриев 2,3-диметил-4-метиламино-1-
фенил-5-пиразолон метансулфонат
монохидрат

Получаване на Phenazon :

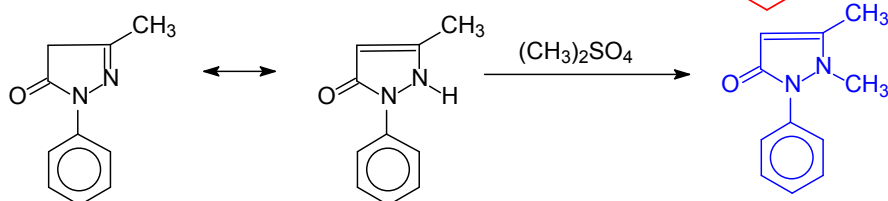
I етап



II етап

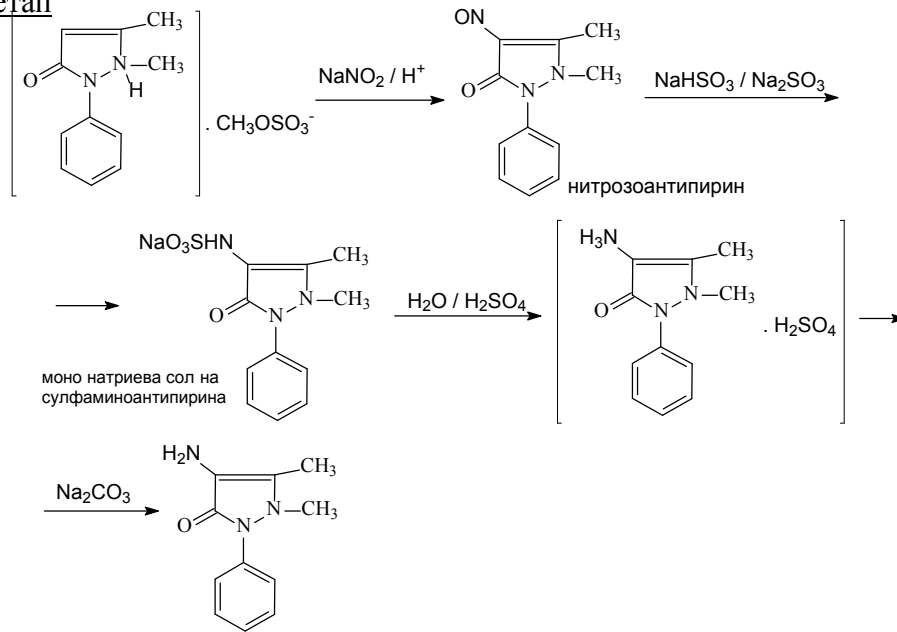


III етап

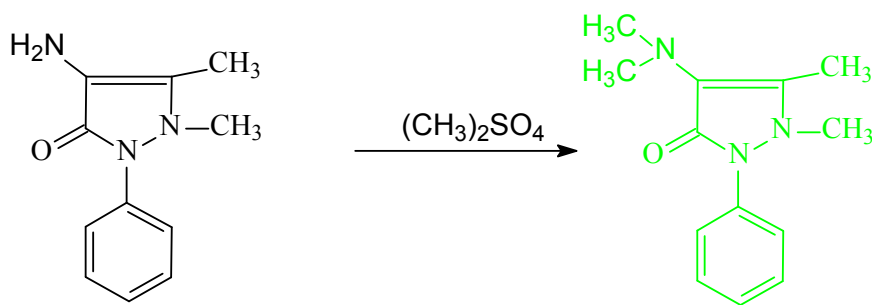


Получаване на Аминорфеназон :

I етап

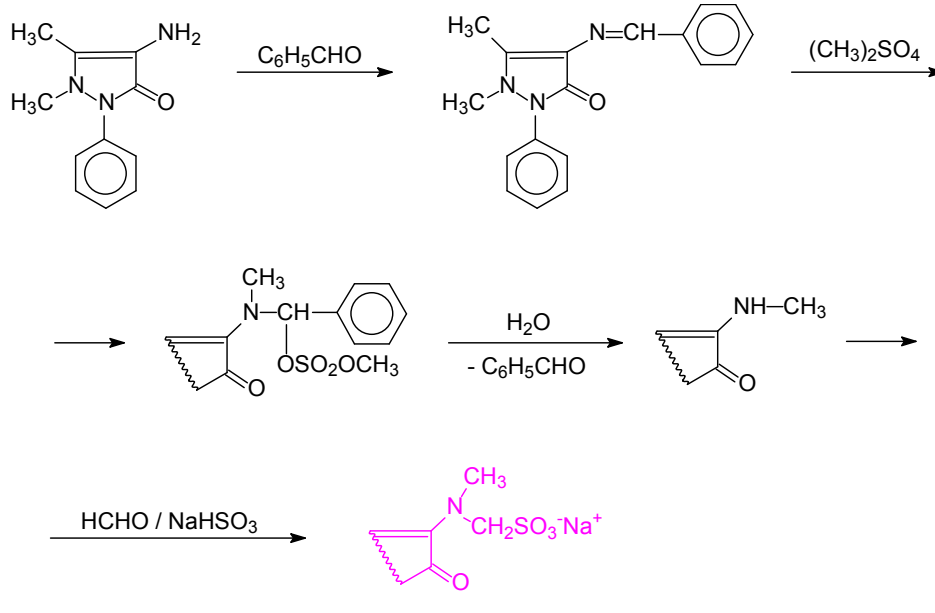


II етап

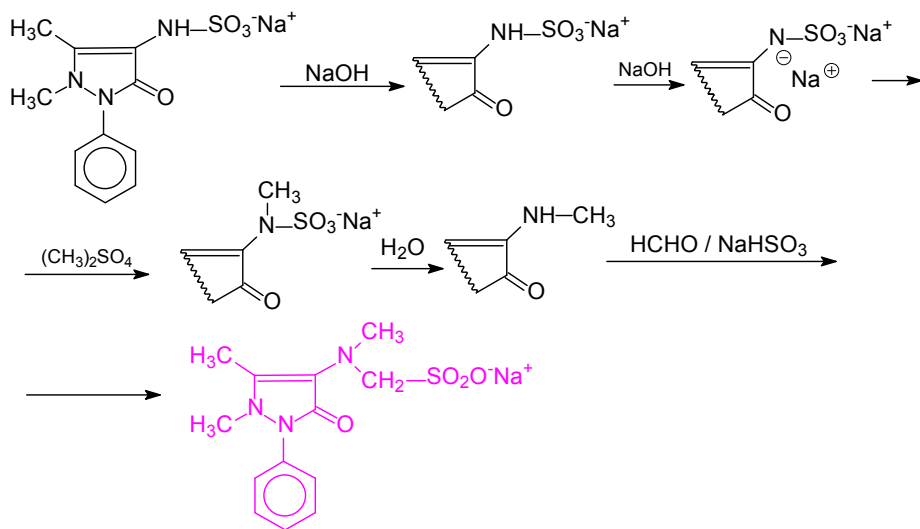


Получаване на Analgin :

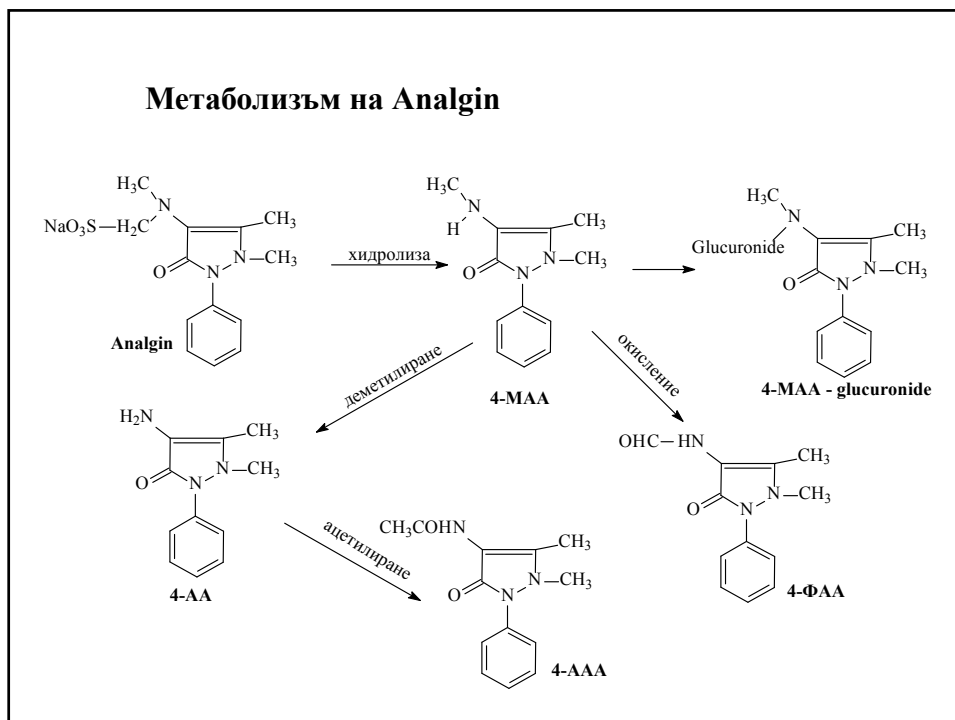
I схема: през бензилиден-аминоантипирин



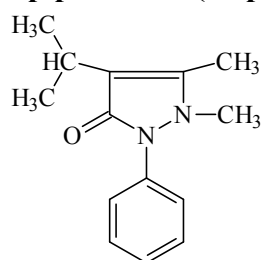
II схема: от моно натриева сол на сулфаминоантипирин:



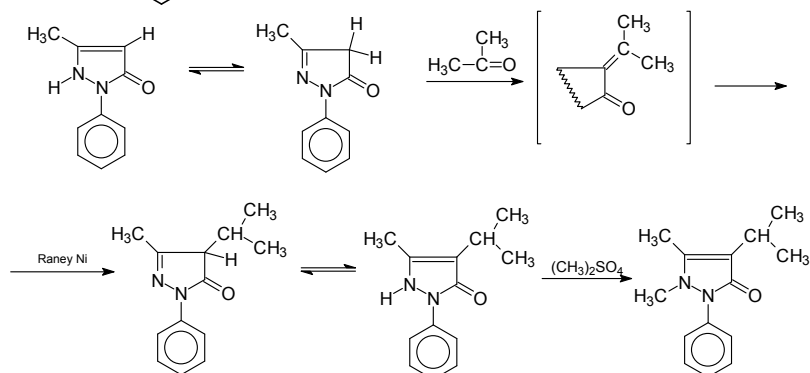
Метаболизъм на Analgin



Propiphenazon (Isopropylantipyrin)

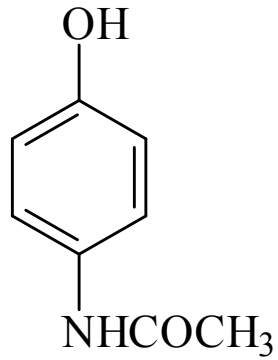


2,3-диметил-4-изопропил-1-фенил-5-пиразолон



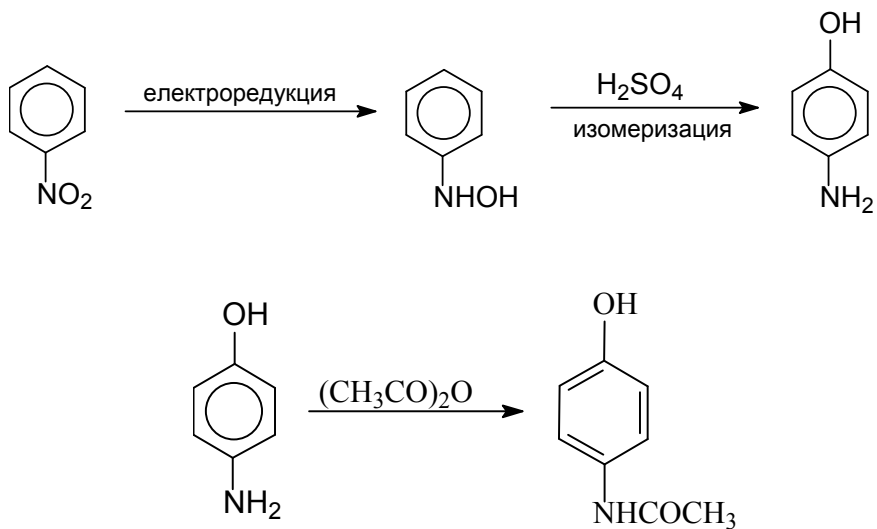
2. Производни на анилина

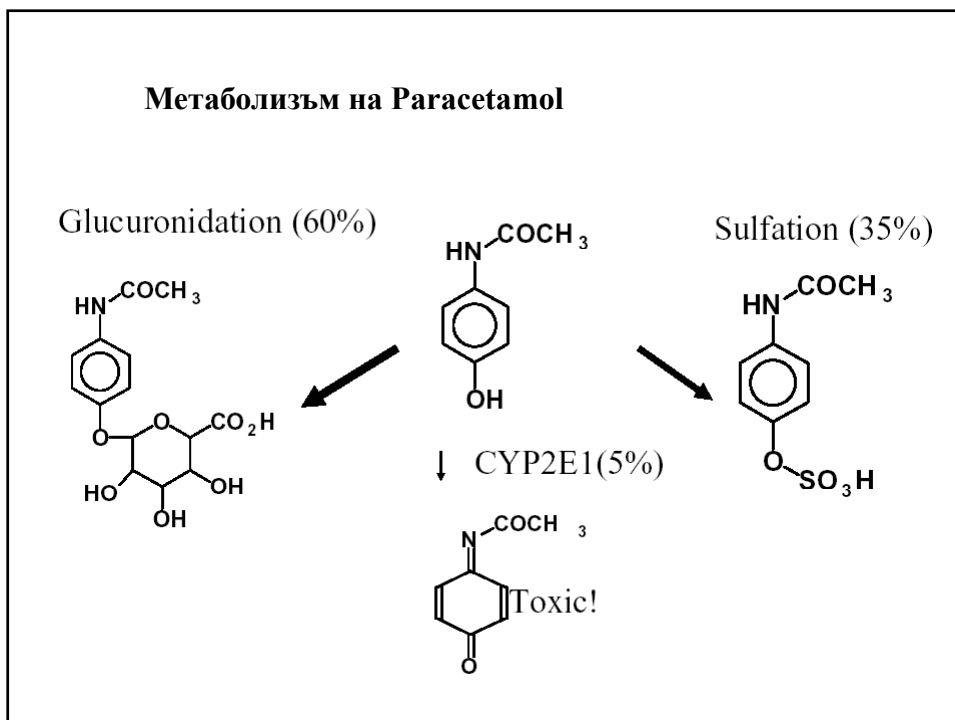
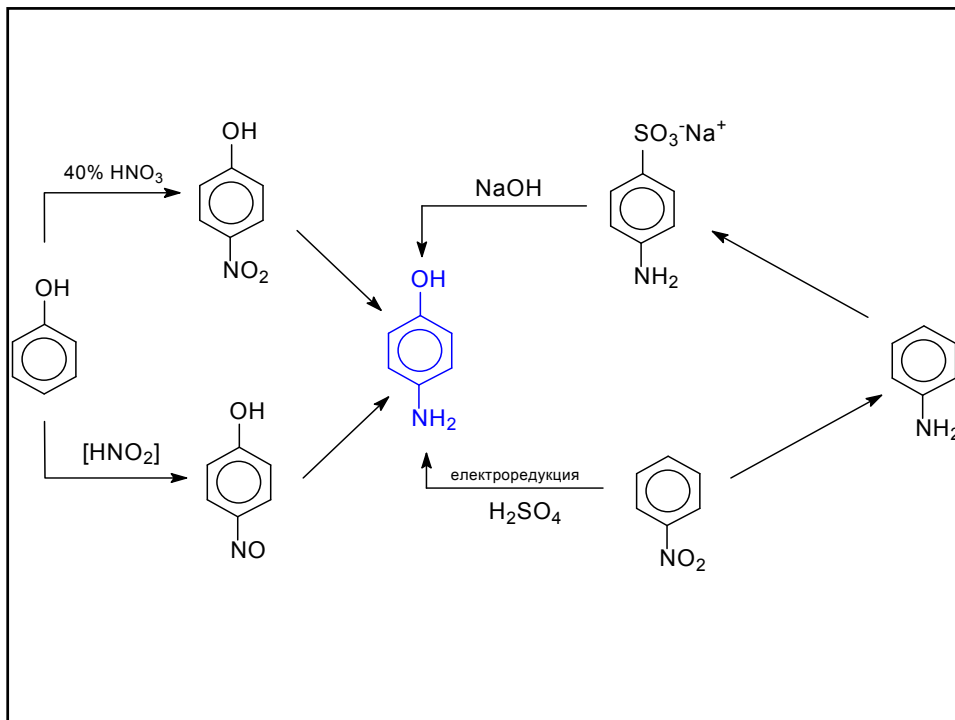
Paracetamol (Panadol)



4-хидрокси ацетанилид

Получаване





Migraine



Една от най-разпространените болести в света е **мигрената**.

Тя е по-честа от диабета, астмата и сърдечно-съдовите заболявания.

Близо всеки десети човек страда от мигренозно периодично главоболие и живее в очакването на следващия пристъп.

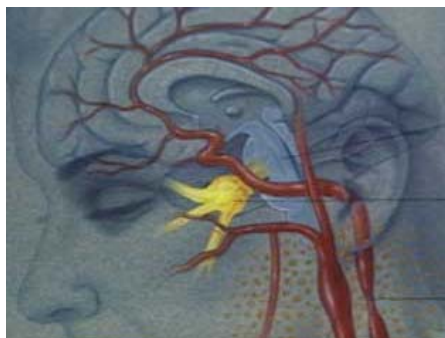
Болестта е позната от дълбока древност.

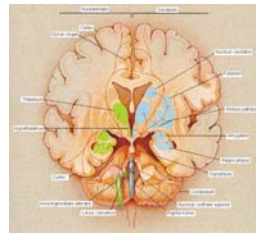
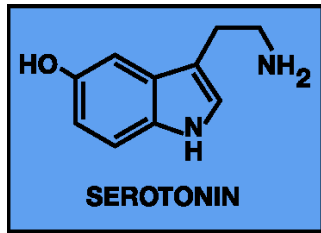
Най-старите писмени описания, които наподобяват мигрената, са от Вавилон (3000 пр. Хр.).

Симптомите са споменати и от Хипократ.

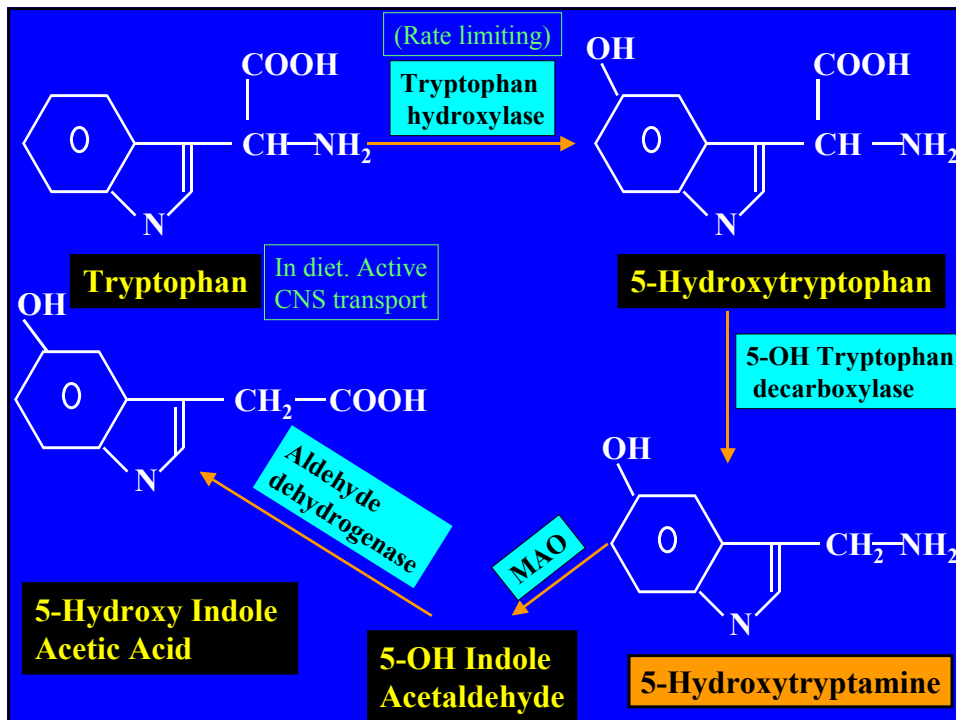
Механизъм на възникване - неизяснен

- Невроваскуларна теория.
 - ненормални мозъчни отговори.
 - Тригемино-вазкуларна система.
 - Calcitonin gene related peptide
 - Neurokinin A
 - Substance P
- Екстракраниална артериална вазодилатация.
 - временна
 - пулсираща болка.
- Екстракраниално неврогенно възпаление.
- Намалено потискане на предаването на болката на централно ниво.
 - Ендогенни опиоиди.



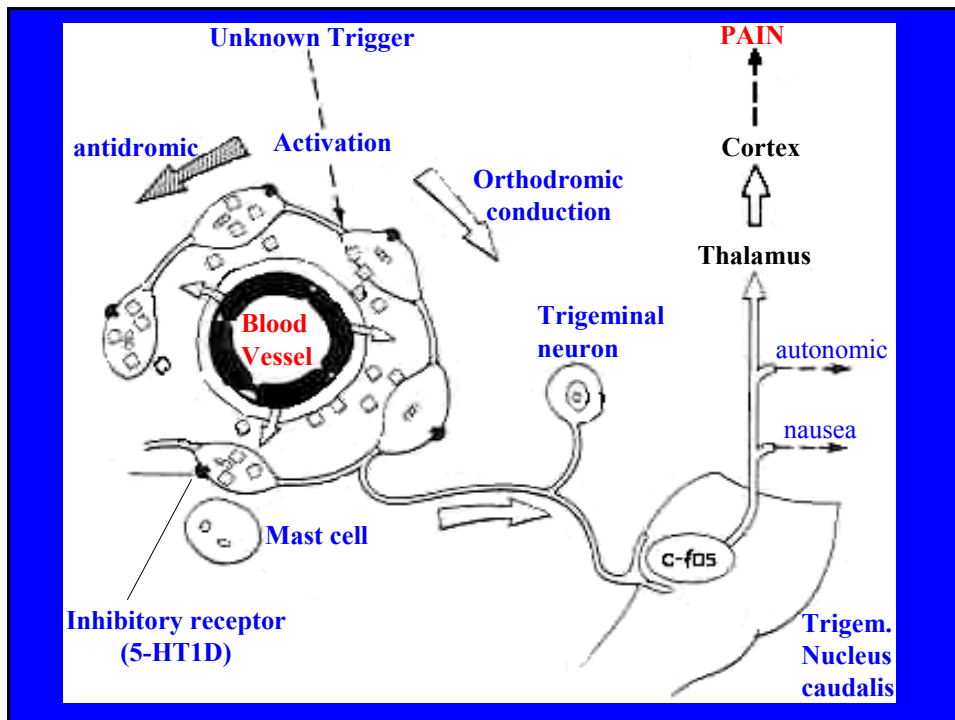


- Важна роля в патогенезата на мигрената.
- Механизмът на действие при мигрена не е напълно установен.
- Основни мишени при фармакотерапия.



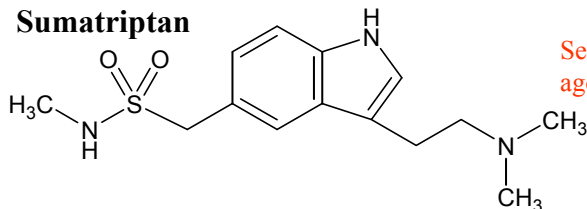
“ОТКЛЮЧАЩИ” фактори

- стрес
- инфекции на главата и врата
- черепна травма/операция
- стари сирена
- млечни произведения
- червено вино
- ядки
- изкуствени подсладители
- цитрусови плодове
- морски храни (миди, раци)
- пушена риба
- кофеин (чай, кафе)
- вазодилататори
- парфюми/силни миризми
- нередовно хранене/сън (вкл. преспиване)
- светлина (ярка или мигаща, флуорисцентно осветление)
- промяна в хормоналните нива



Антимигренозни лекарствени продукти.

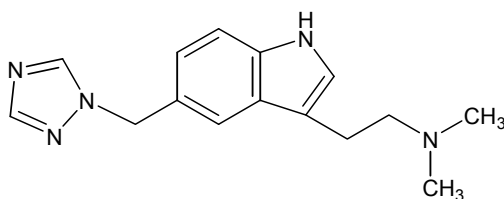
Sumatriptan



Serotonin 5HT₁ -receptor agonist.

3-[2-(диметиламино)етил]- N- метил-1H-индол-5-метансулфонамид

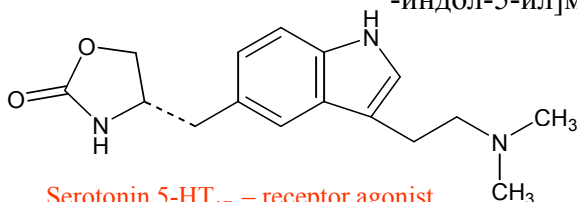
Rizatriptan



Selective serotonin 5-HT_{1D} – receptor agonist; structurally derived from tryptamine.

3-[2-(диметиламино)етил]-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-индол

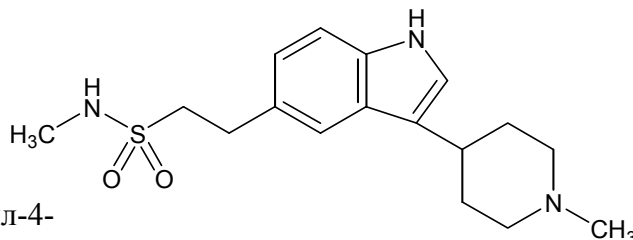
Zolmitriptan



(S)-4-[[3-[2-(диметиламино)етил]-1H-индол-5-ил]метил]-2-оксазолидинон

Serotonin 5-HT_{1D} – receptor agonist.

Naratriptan



N -метил-3-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-индол-5-етансулфонамид

Serotonin 5-HT_{1B/1D} – receptor agonist.