

## 7.0. LEKOVİ KOJI DELUJU NA CENTRALNI NERVNI SISTEM

### 7.1. OPIOIDNI ANALGETICI

Analgetici su lekovi koji se koriste za ublažavanje ili uklanjanje bola različite etiologije i intenziteta, pri potpuno očuvanoj svesti. Bol je najrašireniji uzrok fiziološkog i psihičkog stresa i najčešći razlog traženja pomoći. Zbog toga su analgetici, kao sredstva u terapiji jakih bolova, izuzetno značajni.

Bol može biti nociceptivni-postoji uzrok (noksa), kao što su oštećenje tkiva, inflamacija, i neuropatski bol koji se javlja kada postoji poremećaj u sistemu nervnih vlakana u procesu prenosa bola. Opioidni analgetici, izolovani iz opijum, su jedni od najstarijih poznatih jedinjenja koja su se koristila za uklanjanje bolova. Upotreba opijuma je zabeležena pre 2000 godina u Kini, a postoje podaci da se i ranije koristio u Mesopotamiji. Opijum je osušeni mlečni sok nedozrelih čaura maka (*Papaver somniferum*). Opijum sadrži preko 40 alkaloida od kojih su najznačajniji: morfin (8-17 %), kodein (0,7-5%), tebain (0,1-2,5%), papaverin (0,5-1,5%) i noskapin (1-10%).

Termin opioid odnosi se na bilo koju supstancu koja proizvodi efekte slične morfinu; raniji naziv, narkoanalgetici, više se ne koristi jer ovi lekovi ne dovode do narkoze. Opioidi su jaki analgetici: blokiraju puteve prenosa bola od periferije ka CNS, menjaju limbički sistem i povećavaju osećaj zadovoljstva ali izazivaju brojne neželjene efekte (tolerancija i zavisnost, euforija, depresija disanja) zbog čega se primenjuju samo kada za to postoji medicinsko opravdanje.

#### 7.1.1. Opioidni receptori

Opioidi ostvaruju svoje efekte vezujući se za opioidne receptore koji se nalaze u mozgu, kičmenoj moždini i perifernim tkivima. Centralna i periferna distribucija opioidnih receptora je kompleksna jer se podtipovi opioidnih receptora često preklapaju što usložnjava interpretaciju farmakološkog dejstva opioidnog leka; lek može da se vezuje za više različitih podtipova opioidnih receptora.

Postoje tri vrste opioidnih receptora koji se označavaju sa  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  i sva tri imaju ulogu u medijaciji bola. Svi opioidni receptori pripadaju grupi receptora vezanih za G protein. Vezivanjem za receptore opioidi inhibiraju aktivnost adenilat ciklaze, smanjuju koncentraciju cAMP i na taj način regulišu brojne ćelijske procese. Danas se kao opioidni analgetici klinički koriste samo agonisti  $\mu$  i  $\kappa$  receptora.

**$\mu$  opioidni receptori** predstavljaju mesto dejstva endogenih peptida: endomorfina-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>), endomorfina-2 (Try-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>) i  $\beta$ -endorfina. Od egzogenih jedinjenja za ovaj receptor se vezuje većina klinički značajnih opioida: morfin, derivati morfinana, benzomorfana, anilidopiperidini i derivati difenilheptana. Agonisti  $\mu$  receptora dovode do analgezije, respiratorne depresije, euforije, smanjuju motilitet GIT i dovode do oslobadjanja hormona.

**$\kappa$  opioidni receptori**-za razliku od  $\mu$  i  $\delta$  receptora koji vezuju enkefaline (Tyr-Gly-Gly-Phe; Leu/Met),  $\kappa$  receptori su specifični za peptide koji na položaju 6 sadrže aminokisleinu arginin, tj specifično vezuju dinorfine. Od egzogenih jedinjenja interesantno je da se za  $\kappa$

receptore vezuje salvinorin, aktivno jedinjenje jedne vrste žalfije (*Salvia divinorum*). To je, za sada, prvo i jedino prirodno jedinjenje koje ne sadrži N u strukturi a vezuje se za opioidne receptore. U odnosu na  $\mu$  agoniste,  $\kappa$  agonisti ne izazivaju respiratornu depresiju, konstipaciju i fizičku zavisnost. Postojala je nada da će  $\kappa$  agonisti postati korisni lekovi, jaki analgetici koji ne pokazuju neželjene efekte morfina. Međutim, klinička ispitivanja sa nekoliko selektivnih i potentnih  $\kappa$  agonista ukazala su na neželjene efekte u CNS. Pretpostavlja se da postoje  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  i  $\kappa_3$  podgrupe  $\kappa$  receptora; ipak, fiziološka dejstva, izazvana podgrupama  $\kappa$  receptora, nisu dobro definisana.

**$\delta$  opioidni receptori** predstavljaju mesto vezivanja enkefalina ali ova endogena jedinjenja pokazuju slabu selektivnost za  $\delta$  receptore u odnosu na  $\mu$ . Promenama u strukturi aminokiseline enkefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe; Leu/Met) dobijena su jedinjenja koja pokazuju veću selektivnost za  $\delta$  receptor. Peptidi, koji se najčešće koriste kao selektivni  $\delta$  receptor ligandi su D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup> enkefalin (DADLE), D-Ser<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup> enkefalin-Thr (DSLET). Dobijeni selektivni peptidi korišćeni su u *in vitro* studijama, ali njihova metabolička nestabilnost i slaba penetracija kroz krvno-moždanu barijeru ograničila je njihovu *in vivo* upotrebu. Najnovija istraživanja pokazuju da agonisti  $\delta$  receptora deluju antidepresivno i da su otencijalno vodeća jedinjenja koja se mogu koristiti u terapiji šizofrenije, bipolarnog poremećaja i depresije.

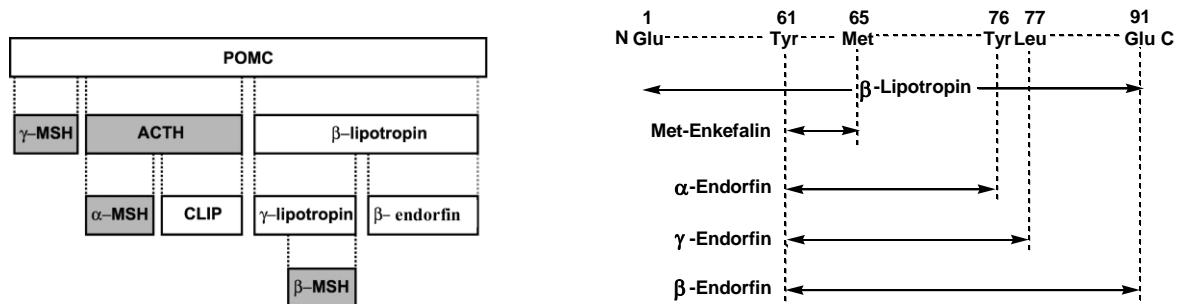
**Orfan opioidni receptor**-identifikovan je i četvrti opioidni receptor koji je nazvan orfan. Prva istraživanja su ukazivala da se za ovaj receptor ne vezuju poznati endogeni peptidi ali su kasnije dve grupe istraživača otkrili heptadekapeptid (Phe-Gly-Gly-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Lys-Ala-Asn-Gln), endogeni peptid, prirodni ligand za orfan opioidne receptore. Jedna grupa istraživača nazvala je ovaj heptadekapeptid nociceptin, pošto je utvrđeno da podstiče hiperalgeziju (nocicepciju). Druga grupa istraživača ga je nazvala orfanin FQ, po njegovom afinitetu za orfan opioidni receptor i po prvoj i poslednjoj aminokiselini u sekvenci peptida (tj., F = Phe i Q = Gln). Nociceptin/orfanin FQ je strukturno sličan dinorfinu-A, sa najuočljivijom razlikom na N kraju lanca gde je aminokiselina Tyr kod dinorfina zamenjena sa Phe. Rezultati, dobijeni eksperimentima na životinjama, protivureče jedni drugima u vezi sa sposobnošću nociceptin/orfanina FQ da podstakne hiperalgeziju nasuprot analgeziji. Nekoliko opioidnih lekova se vezuje za ovaj receptor (etorfin, buprenorfin) ali je ovaj efekat beznačajan u poredjenju sa dejstvom na druge opioidne receptore.

### 7.1.2. Endogeni opioidni peptidi

Opšte je poznato da bol ima svoje najjači intenzitet neposredno nakon javljanja i da se vremenom intenzitet bola smanjuje jer se organizam postepeno navikava na bol. Mehanizam tog prilagodjavanja sastoji se u činjenici da organizam stvara jedinjenja koja se vezuju za opioidne receptore i smanjuju bol (izazivaju analgeziju). Takodje, poznato je da morfin i egzogeni opioidi nisu prirodni ligandi za opioidne receptore te je logična pretpostavka da se u organizmu sintetišu jedinjenja koja su prirodni ligandi opioidnih receptora. Tako su 1975. godine, dve nezavisne grupe istraživača otkrile jedinjenja u CNS koja pokazuju dejstvo slično morfinu pa su nazvana endogeni opioidi tj. endogeni morfoni (endorfini). Endogeni opioidi su biološki aktivni peptidi, koji su po dejstvu slični morfinu i koji čine unutrašnji analgetski sistem organizma. Endogenim peptidima pripadaju endorfini, enkefalini i dinorfini.

## Endorfini

Nastaju iz polipeptidnog prekursora proopiomelanokortina (POMC). POMC je dugačak polipeptidni lanac od 241 aminokiseline iz koga, dejstvom proteaza, nastaje adenokortikotropni hormon (ACTH) i  $\beta$ -lipotropin iz kojih, dalje nastaje melanotropin (MSH) i  $\beta$ -endorfin.  $\beta$ -lipotropin ne pokazuje opioidnu aktivnost ali sadrži fragment od 61 do 91 aminokiseline koji se naziva  $\beta$ -endorfin.



Slika 1. Prekursor endorfina i struktura

Pored  $\beta$  postoje  $\alpha$  i  $\gamma$  endorfini. Endorfini se međusobno razlikuju po dužini polipeptidnog lanca; najduži polipeptid i najveći značaj ima  $\beta$ -endorfin.

## Enkefalini

Enkefalini su endogeni opioidi nađeni u CNS. To su pentapeptidi koji imaju identične 4 aminokiseline (Tyr-Gly-Gly-Phe) i razlikuju se po poslednjoj aminokiselini koja može biti metionin (met-enkefalin) ili leucin (leu-enkefalin). Nastaju iz dužeg polipeptidnog lanca proenkefalina A.

- Met-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met**.
- Leu-enkefalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu**.

Enkefalini u svojoj strukturi sadrže aromatičnu aminokiselinu tirozin koja je od značaja za vezivanje za receptor.

## Dinorfini

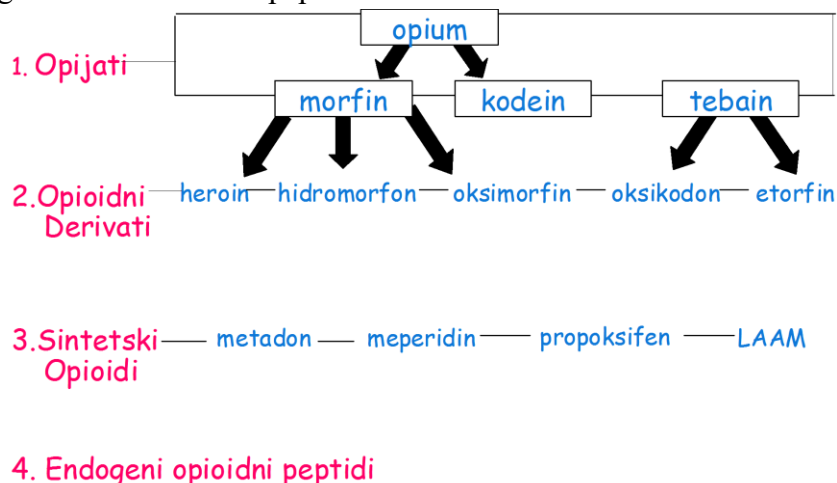
Nastaju u različitim delovima mozga iz polipeptidnog prekursora proenkefalina B (prodinorfina) koga čine 32 aminokiseline. Iz prodinorfina nastaje dinorfin (13 aminokiselina),  $\alpha$ -neoendorfin (10 aminokiselina) i  $\beta$ -neoendorfin (9 aminokiselina). Dinorfini sadrže veliki procenat baznih aminokiselina, lizin i arginin. Primarno se vezuju za  $\kappa$  opioidne receptore.

U ileumu je dokazano postojanje perifernih opioidnih receptora koji su odgovorni za antidijaroično dejstvo opioida. Kada bi periferni senzitivni nervi posedovali opioidne receptore mogli bi se sintetisati lekovi koji svoju aktivnost ostvaruju periferno, bez potrebe da prolaze krvno-moždanu barijeru. Smatra se da bi blokiranje sekundarnih glasnika (hemijska jedinjenja odgovorna za prenos nervnog impulsa kroz ćeliju) koji prenose bol, uz pomoć selektivnih antagonista, bio najbolji pristup razvoju opioidnih analgetika i najbolji način da se izbegnu sporedni efekti.

### 7.1.3. Opioidi

Termin opioid odnosi se na bilo koju supstancu koja proizvodi efekte slične morfinu. U opioidne analgetike ubrajaju se pre svega morfin, zatim većina derivata morfina (heroin, kodein

i sl.), sintetska jedinjenja (petidin, pentazocin, tramadol, metadon) koji imaju isti mehanizam dejstva i endogeni biološki aktivni peptidi.



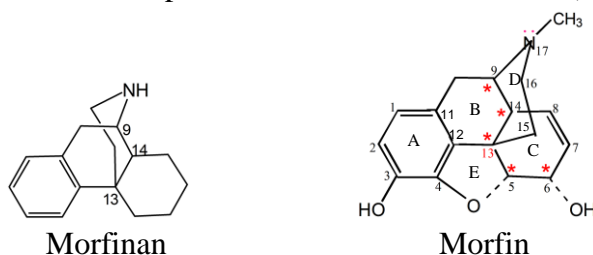
Slika 2. Opioidi

## Morfin

Najznačajniji alkaloid izolovan iz opijuma jeste morfin-naziv je dobio po rimskom bogu spavanja - *Morfiusu*. Morfin je 1806. godine izolovao nemački apotekar Serturner, struktura je utvrđena 1925, a sinteza realizovana tek 1952. godine.

Morfin je opioidni analgetik čiji su osnovni terapijski efekti analgezija i sedacija ali može dovesti i do promene raspoloženja kao što su euforija, disforija, pospanost. Morfin deluje depresorno na respiratorni centar i na refleks kašljanja, ublažava strah, osećaj umora i gladi, sužava zenice, povećava tonus glatke muskulature gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Danas se koristi u palijativnoj terapiji u obliku soli sulfata.

Morfin je derivat morfinana sa etarskom vezom između C4 i C5. Ova pentaciklična struktura obeležava se sa ABCDE. Prsten A je aromatičan (benzen), prsten B je cikloheksen, prsten C je cikloheksen, prsten D je piperidin i prsten E je dihidrofuran. U biljci se nalazi kao so sa mekonskom (3-hidroksi-4-piron-2,6-dikarboksilna kiselina) i sumpornom kiselinom.



Slika 3. Struktura morfinana i morfina

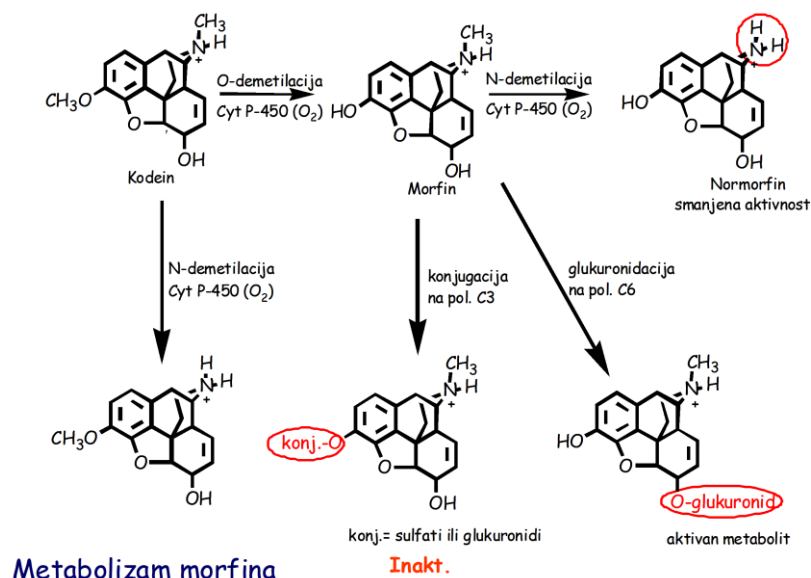
Morfinan: 1,2,3,9,10,10a-heksahidro-10,4a(4*H*)-iminoetanofenantren

Morfin: (5*α*,6*α*)-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-morfinan-3,6-diol

Morfin ima 5 hiralnih centara. Teorijski postoji  $2^5$  stereoizomera, a praktično je poznato 16 optičkih izomera (zbog postojanja etanaminskog mosta na položaju C9-C13). Prirodni, aktivni oblik morfina je levorotatorni sa apsolutnom konfiguracijom hiralnih centara: 5(R),6(S),9(R),13(S),14(R).

Morfin dominantno podleže reakcijama druge faze metabolizma-reakcijama konjugacije. Glavni metabolit je neaktivan morfin-3-glukuronid (60%) i aktivan morfin-6-glukuronid (9%).

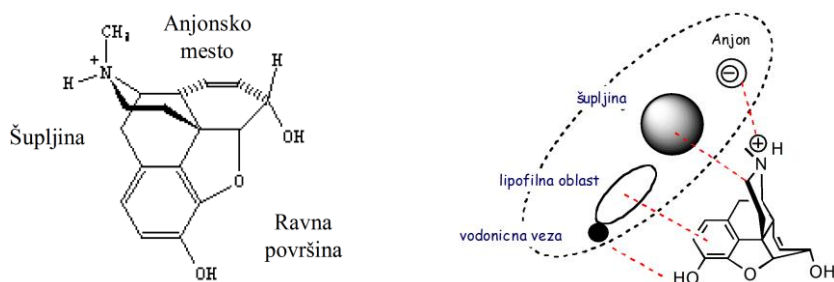
Reakcija prve faze, oksidativna N-dealkilacija (kojom nastaje normorfin) znatno manje je zastupljena (3%).



Slika 4: Metabolizam morfina

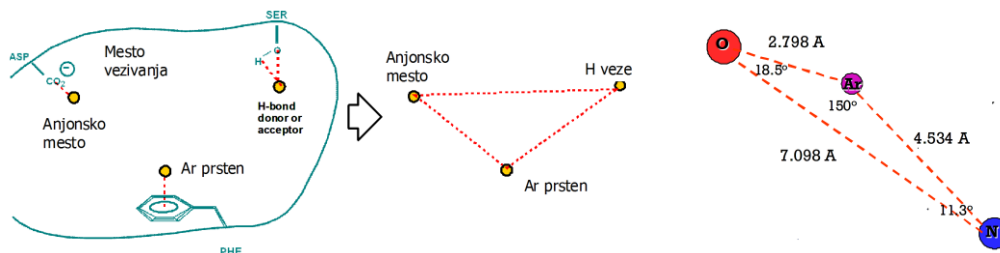
Morfin se uglavnom vezuje za  $\mu$  opioidne receptore. Za analgetičko dejstvo značajno je postojanje tercijarnog atoma azota koji se u fiziološkim uslovima protonuje i gradi jonsku vezu sa anjonskim mestom mestom na receptoru. Aromatični prsten morfina mora biti pravilno orijentisan tako da omogući građenje Van der Waalsovih veza sa ravnom površinom receptora (fenolna i hidroksilna grupa ostvaruju dodatne interakcije sa odgovarajućim delom receptora). Na receptoru se nalazi mesto označeno kao »šupljina« za koje se vezuje deo piperidinskog prstena (C15 i C16).

Opioidni analgetik mora da ima pKa između 7,8 i 8,9 jer lek mora da prođe krvno-moždanu barijeru kao slobodna baza, da bi zatim, u jonizovanom obliku, reagovao sa receptorom.



Slika 5: Vezivanje morfina za receptor

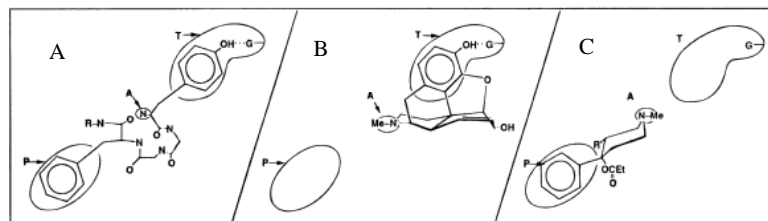
Za interakciju sa receptorom značajna je konformacija molekula: rastojanje između fenolne funkcionalne grupe (gradi vodonične veze), ravni u kojoj leži aromatičan prsten i tercijarnog azota (gradi jonske veze), kao i uglovi koje međusobno grade zamišljene linije koje povezuju navedene strukturne elemente jedinjenja.



Slika 6: Interakcija opioida sa receptorom

Na osnovu poznavanja strukture morfina i interakcije sa receptorom sintetisana su brojna jedinjenja sa selektivnim afinitetom prema opioidnim receptorima. Zbog različitih konformacionih oblika koje mogu da zauzimaju, opioidi se ne vezuju samo za jedan opioidni receptor već ostvaruju interakciju sa različitim receptorima i sa različitim delovima istog receptora čime se objašnjavaju sporedni efekti.

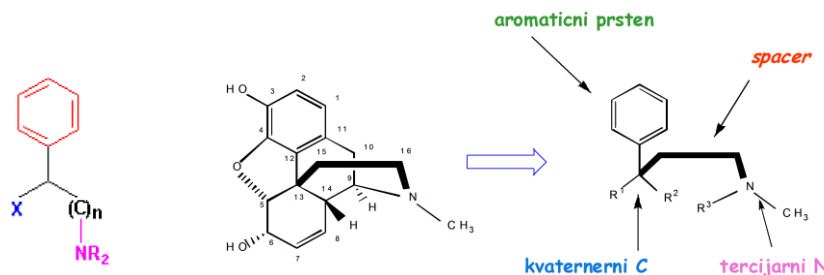
Jedinjenja koja imaju rigidnu i nefleksibilnu strukturu zauzimaju u prostoru manje konformacionih oblika čime se izbegavaju oni oblici koji bi se mogli vezivati za neželjene receptore ili delove receptora. Opioidi rigidne strukture koji sadrže fenolnu grupu vezuju se za  $\mu$ -receptor na isti način kao tirozin enkefalina (na slici A označeno sa T). Fleksibilne strukture opioida, kod kojih nedostaje fenolna grupa, reaguju sa receptorom kao fenilalanin enkefalina (slika A, označeno sa P). Slobodna amino grupa tirozina reaguje sa anjonskim delom receptora i to je zajedničko za obe serije opioida.



Slika 7: Vezivanje enkefalina, morfina i meperidina za  $\mu$ -opioidne receptore

### 7.1.3.1. Odnos hemijske strukture i dejstva opioida

Morfin je prototip opioida koji ima izražen afinitet za  $\mu$ -opioidne receptore. Aromatični prsten, slobodan elektronski par azota, kvaternerni C atom i odgovarajuće rastojanje izmedju kvaternernog C atoma i tercijarnog azota (*spacer*) su najodgovorniji strukturni elementi  $\mu$ -agonističkog dejstva.



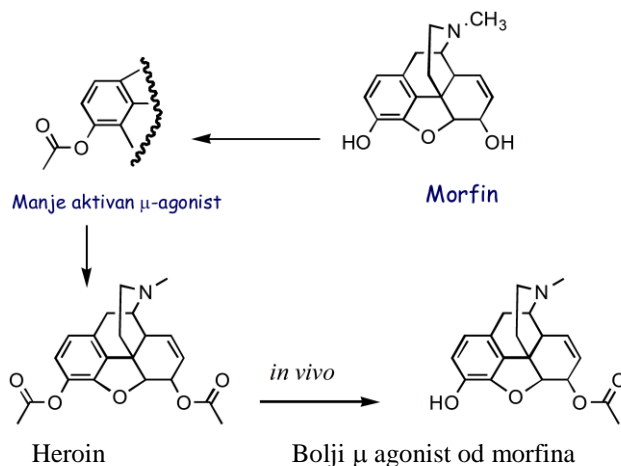
Slika 8. Farmakofora od značaja za analgetsko dejstvo opioida

## Fenolna grupa

Fenolna grupa u strukturi prirodnih, polusintetskih i sintetskih analgetika pojačava afinitet za opioidni receptor. Alikolovanjem fenolne grupe analgetičko dejstvo drastično opada, povećava se baznost (pKa kodeina 8,2; pKa morfina 8,0), lipofilnost i stabilnost molekula.

## Alkoholna grupa

Morfin sadrži tri polarne grupe (fenolna, amino i sekundarna alkoholna) i kao takav teško prolazi krvno-moždanu barijeru. Hemijske transformacije kojima se smanjuje polarnost alkoholne funkcionalne grupe (npr. oksidacija do karbonilne) lakše prolaze krvno-moždanu barijeru, brže dospevaju do opioidnih receptora u CNS i pojačavaju analgetičko dejstvo. Zanimljivo je uporediti efikasnost morfina, 6-acetilmorfina i 3,6-diacetilmorfina. 6-acetil morfin je manje polaran od morfina, lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i zbog slobodne fenolne grupe na položaju 3 može odmah da reaguje sa receptorom. 3,6-diacetilmorfin ima zaštićene dve polarne grupe pa najlakše prolazi krvno-moždanu barijeru, ali nema slobodnu fenolnu grupu da bi odmah reagovao sa receptorom pa je po dejstvu slabiji od 6-acetilmorfina ali je bolji analgetik od morfina.



Slika 9: Poredjenje aktivnosti esterifikovanih derivata morfina

I druge hemijske promene u prstenu C morfina i kodeina dovode do povećanja aktivnosti. Na primer, oksidacijom položaja C 14 nastaju 14 $\beta$ -hidroksi derivati kod kojih se povećava  $\mu$ -agonistička aktivnost, a smanjuje antitusička aktivnost.

## Dvostruka veza

Dvostruka veza nije uslov za dejstvo. Naprotiv, hidrogenacijom nastaju derivati sa povećanom aktivnošću. Aktivnost se dodatno pojačava ako se istovremeno oksidiše sekundarna alkoholna grupa. Tako je hidromorfin, 7,8-dihidro-6-okso derivat morfina 8 do 10 puta efikasniji od morfina, a hidrokodon, 3-metoksi derivat hidromorfona, efikasniji je od kodeina.

## Azotov atom (*terc.* amin)

Veličina supstituenta na N-atomu utiče na jačinu i vrstu dejstva. Povećanjem dužine radikala na N od 3-5 C-atoma, naročito ako su nezasićeni (nalorfin) ili mali karbociklični prstenovi (ciklopropil, ciklobutil) povećavaju antagonističku aktivnost prema nekim ili svim tipovima opioidnih receptora. Voluminozni supstituenti na azotu vraćaju agonističke osobine.

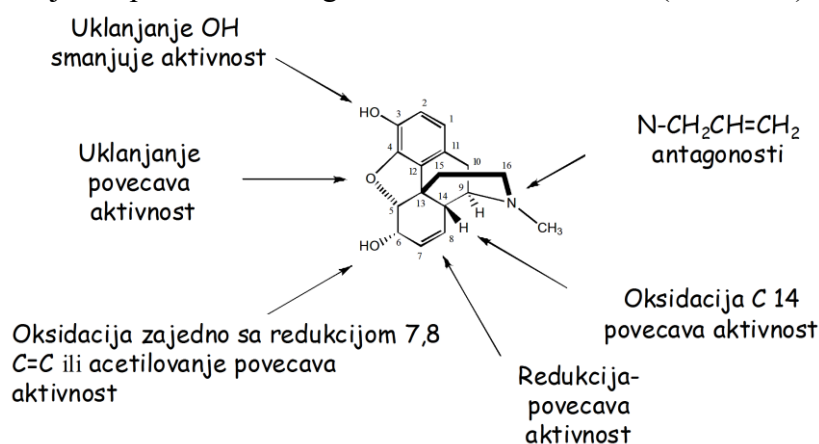
Tako je N-feniletil supstituisani analog morfina obično 10 puta jači agonist od odgovarajućeg N-metil analoga.

N-dealkilacijom nastaje sekundarni amin koji je polarniji od tercijarnog, ne može lako da prođe krvno-moždanu barijeru, pa je manje aktivan. Činjenica da je, ipak, značajan deo aktivnosti zadržan, pokazuje da prisustvo metil grupe nije uslov za dejstvo.

N-oksidi i N-metil kvaternerne soli morfina su inaktivni. Eliminisanjem azota iz molekula analgetičko dejstvo se potpuno gubi.

**Aromatični prsten** je neophodan za opioidno dejstvo. Jedinjenja koja ne sadrže aromatični prsten ne pokazuju analgetičko dejstvo. Aromatični prsten mora biti orijentisan u prostoru tako da omogući građenje Van der Waalsovih veza sa receptorom.

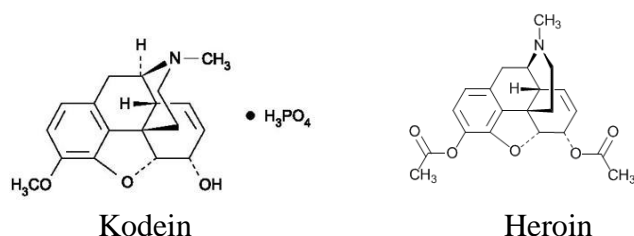
**Etarski most** nije neophodan za analgetičku aktivnost morfina (morfinani).



Slika 10: veza struktura-dejstvo opioida

#### 7.1.4. Polusintetski derivati morfina

Posmatranjem funkcionalnih grupa i proučavanjem veze između hemijske strukture i biološkog dejstva, mogu se sintetisati brojni derivati sa većom ili manjom aktivnošću od morfina. Promene se vršene na prisutnim funkcionalnim grupama ili uvođenjem novih supstituenata, sa ciljem da se zadrži dobro analgetičko dejstvo, a da se eliminišu sporedna, neželjena dejstva.



Slika 11. Polusintetski derivati morfina dobijeni eterifikacijom i esterifikacijom

Kodein: (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-ol

Heroin: (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-3,6-diol diacetat

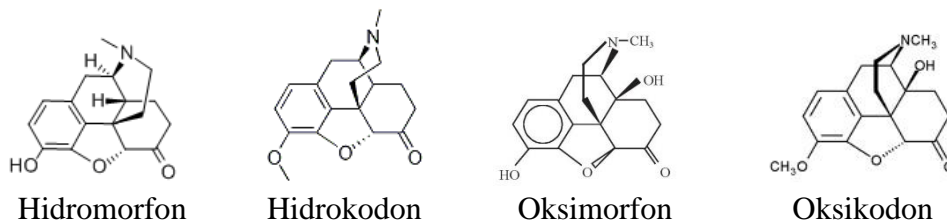
Metilovanjem fenolne grupe morfina dobija se kodein, koji je takođe prisutan u opijumu ali u malim količinama da bi se komercijalno koristio. Kodein se danas dobija polusintetski, iz



morfina; manje je aktivan od morfina iako pokazuje slično dejstvo. Analgetske osobine kodeina su manje izražene i, u odnosu na morfin, manje dovodi do zavisnosti. Aktivan je levorotatorni oblik; koristi se u obliku soli sulfata i fosfata. Oko 5 % unetog kodeina podleže reakciji O-demetilacije pri čemu nastaje morfin. Ova reakcija se odvija dejstvom izoenzima CYP2D6 koji pokazuje genetski polimorfizam. Ostale reakcije biotransformacije su slične reakcijama metabolizma morfina; kodein-6-glukuronid je aktivan metabolit. Kodein se često koristi u kombinaciji sa analgoantipiretskim smešama protiv bolova slabijeg intenziteta, kašlja i dijareje. Iako se kodein dugo koristio kao antitusik, najnovije studije nisu nedvosmisleno potvrdile da je efikasniji od placeba.

Heroin je diacetil derivat morfina. Kako su dve polarne grupe esterifikovane heroin lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i brzo hidrolizuje do 3-acetilmorfina koji je neaktivan i 6-acetilmorfina koje je 2-3 puta jači agonista  $\mu$  receptora od morfina.

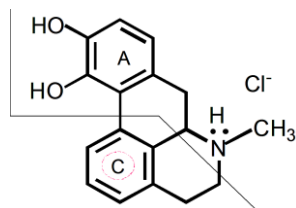
Hidromorfon i hidrokodon su derivati morfina nastali oksidacijom sekundarne alkoholne grupe položaja 6 i hidrogenacijom dvostruke veze na položaju 7,8. Hidrogenacijom dvostruke veze povećava se fleksibilnost molekule i olakšava interakcija sa receptorom pa je tako hidromorfon 5 puta aktivniji od morfina. Hidrokodon, slično kodeinu, koristi se kao antitusik.



Slika 12. Polusintetski derivati morfina dobijeni oksidacijom alkoholne grupe i hidrogenacijom dvostruke veze

Oksimorfon i oksikodon su 14 $\beta$ -hidroksi derivati hidromorfona i hidrokodona. I dok je oksikodon potentniji lek od hidrokodona i koristi se u kombinaciji sa paracetamolom, aspirinom i ibuprofenom više od 50 godina, oksimorfon ima manju bioraspodivnost od hidromorfona i lako podleže metabolizmu prvog prolaza.

Degradacijom morfina u autoklavu, na povišenom pritisku i temperaturi, u prisustvu HCl i katalizatora dolazi do intramolekulskog premeštanja uz istovremeno kidanje epoksidnog mosta i aromatizacije prstena C i nastaje apomorfin. Iako apomorfin nema strukturu morfina pošto nastaje njegovom degradacijom u nazivu ovog jedinjenja nalazi se sufiks *morfin*. Apomorfin ne pokazuje dejstvo morfina, nije analgetik već neselektivni agonista dopaminskih receptora. Koristi se u tretmanu Parkinsonove bolesti, a u novije vreme za lečenje erektilne disfunkcije. Ima izraženo emetično dejstvo; kao emetik koristi se u veterini. Apomorfin je nestabilno jedinjenje, lako se oksidiše do *orto* hinona zelene boje.

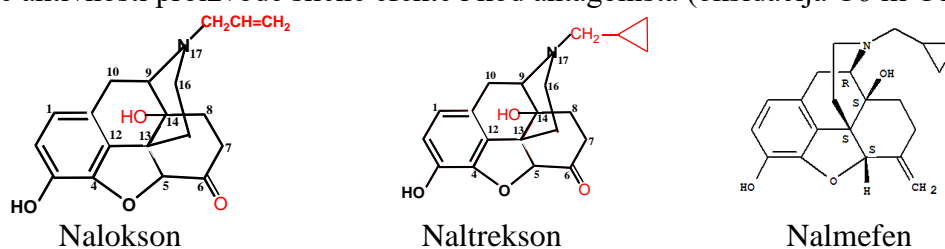


Slika 13: Struktura Apomorfina

(Na slici je prikazan deo strukture koji je sličan kateholaminima)

## Antagonisti opioidnih receptora

Opioidni antagonisti su jedinjenja strukturno slična morfinu od koga se, u većini slučajeva, razlikuju po dužini alkil radikala na azotu. Antagonisti se koriste kod trovanja opioidima, u tretmanu respiratorne depresije izazvane opioidnim analgeticima ili za lečenje opioidne zavisnosti. Tearpijski korisni antagonisti dobijeni su alkilovanjem azota alil ili ciklopropilmetil grupom. Hemijske promene u strukturi morfina kojima su dobijeni analozi veće aktivnosti proizvode slične efekte i kod antagonista (oksidacija C6 ili C14).



Slika 14. Struktura antagonista opioidnih receptora

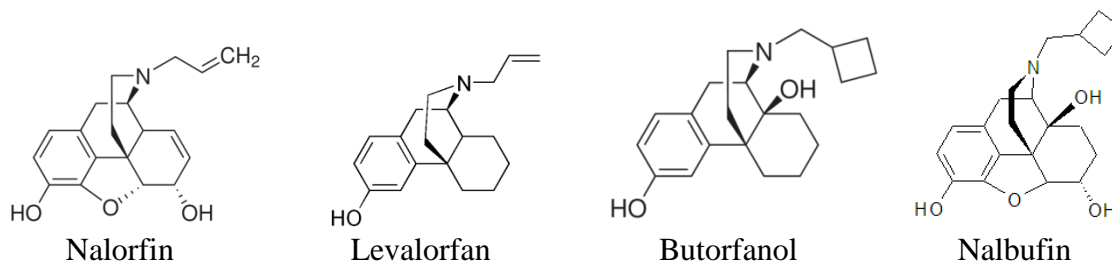
**Nalokson** je puni antagonista svih podtipova opioidnih receptora. Strukturno je sličan agonisti oksimorfonu od koga se razlikuje samo po supstituentu na azotu.

**Naltrekson** je antagonista bez agonističke aktivnosti i teoretski se može koristiti kod lečenja opioidne zavisnosti. Metabolizam naltreksona se razlikuje od metabolizma morfina: dominantna reakcija biotransformacije se ne odvija uz učešće mikrozomalnih enzima već dolazi do redukcije karbonilne grupe u položaju 6 i nastaje 6-β-naltreksol, aktivni metabolit. Naltrekson se danas koristi u obliku injekcija sa produženim oslobadjanjem za lečenje zavisnosti od alkohola.

**Nalmefen** je 6-metilenski analog naltreksona i koristi se kod trovanja opioidima.

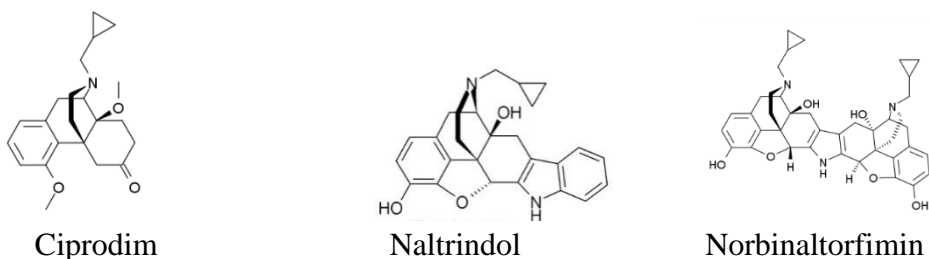
**Metilnaltrekson** je metilovani, kvaternerni, oblik naltreksona. Kao jonizovano jedinjenje ne prolazi krvno-moždanu barijeru i ne ispoljava centralno dejstvo. Koristi se kao antagonista perifernih opioidnih receptora za lečenje konstipacije koju izazivaju opioidi.

Neki opioidni antagonisti nisu puni antagonisti već pokazuju i slabu agonističku aktivnost. Drugim rečima, ova jedinjenja deluju kao parcijalni agonisti na opioidne receptore (u odsustvu punog agoniste, npr. morfina). Ako se uzimaju posle morfina (tj. u prisustvu punog agoniste) deluju kao kompetitivni antagonisti i mogu se koristiti kod trovanja opioidima.



Slika 15. Struktura parcijalnih agonista/ antagonista opioidnih receptora

Svi do sada navedeni opioidni antagonisti su neselektivni i blokiraju sva tri opioidna receptora. Danas su u poznati i selektivni antagonisti koji deluju na jedan opioidni receptor i ne pokazuju efekte na druga dva.



Slika 16. Struktura selektivnih antagonista opioidnih receptora

**Ciprodim** je derivat morfinana, selektivni antagonista  $\mu$  opioidnih receptora bez dejstva na  $\kappa$  i  $\delta$  receptore.

**Naltrindol**, 17-ciklopropilmetil-6,7-dehidro-4,5-epoksi-3,14-dihidroksi-6,7,2',3'-indolomorfinan, je nepeptidni antagonista  $\delta$  receptora ( $\delta$ -opioidni receptori su mesto dejstva endogenih pentapeptida enkefalina).

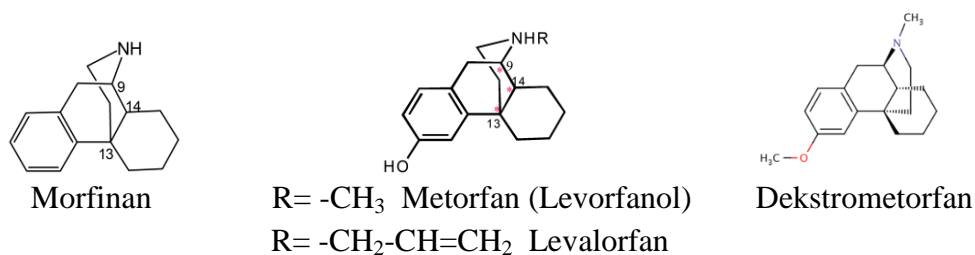
Za sintezu naltrindola (i drugih novih selektivnih liganada) korišćen je "*message-address*" koncept. "*Message*" je sekvenca aminokiselina u peptidu (po uzoru na endogene peptide koje se vezuju za opioidne receptore) koja je odgovorna za aktiviranje receptora i izaziva farmakološki odgovor, dok je "*address*" deo strukture molekula koji pojačava afinitet i selektivnost za receptor. Pretpostavka je da u endogenim enkefalina (zajednički deo strukture za endorfine i sve endogene opioide je: *Tyr-Gly-Gly-Phe*) aminokiselina *Tyr* ima ulogu aktivacije receptora (*message*), a fenil radikal *Phe* pojačava afinitet i selektivnost (*address*). Uloga *Gly-Gly* je da razdvaja dve farmakofore (*spacer*). Ovaj koncept je poslužio za sintezu brojnih selektivnih liganada za opioidne receptore. Kako je poznato da peptidi ne prolaze krvno-moždanu barijeru dizajniran je naltrindol kao antagonista, analog enkefalina, koji sadrži fenil grupu odgovornu za selektivnost (kao deo indola, kondenzovan sa C prstenom naltreksona).

**Norbinaltorfin**, 17,17'-(diciklopropilmetil)-6,6',7,7'-6,6'-imino-7,7'-binorfinan-3,4',14,14'-tetrol je opioidni antagonista  $\kappa$  receptora koji se koristio u naučnim istraživanjima. U strukturi norbinaltorfina pirol ima ulogu "*spacer*"-a.

## 7.1.5. Sintetski opioidi

### 7.1.5.1. Derivati morfinana

U cilju dobijanja jednostavnijih struktura sintetisani su sedrivati morfinana. U odnosu na morfin, kod ove grupe jedinjenja „nedostaje“ 4,5 $\alpha$ -epoksi, 6 $\alpha$  (a)-OH i dvoguba veza (7,8). Morfinani predstavljaju dokaz da prisustvo etarskog mosta, tj. tetrahidrofuranskog prstena, nije uslov za analgetičko dejstvo. U odnosu na morfin sadrže manji broj hiralnih centara (tri).



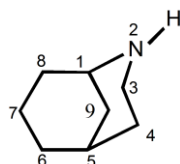
Slika 17. Polusintetski derivati morfinana

Terapijski značajni derivati morfinana su jedinjenja koja u položaju 3 imaju fenolnu funkcionalnu grupu (metorfan). Levorotatorni oblik metorfana je levorfanol, snažan agonista  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  opioidnih receptora. Jači je nalagetik od morfina ali ima izražene sporedne efekte (nekompetitivni antagonist NMDA receptora, promenljiva farmakokinetika). Desnorotatorni oblik metorfana, sa metoksi grupom u položaju 3, naziva se dekstrometorfan. Dekstrometorfan je antitusik koji se koristi za ublažavanje kašlja i prehlade, samostalno ili u kombinaciji sa analgoantipireticima. Iako se smatra sigurnim lekom koji se može nabaviti bez recepta nije namjenjen za lečenje dugotrajnog kašlja izazvanog pušenjem, astmom ili emfizemom. Hemijske promene na morfinanima daju iste farmakološke efekte kao i promene na morfinu; npr. alkilovanjem N dužim radikalima (alil) dobijaju se jedinjenja koja pokazuju antagonističku aktivnošću (levalorfan). Ova činjenica upućuje na zaključak da i morfin i morfinani reaguju sa opioidnim receptorima na isti način.

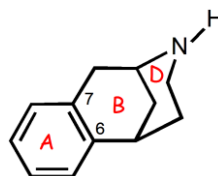
### 7.1.5.2. Derivati benzomorfana

Uklanjanjem prstena C i E u strukturi morfina dobijena su jedinjenja benzomorfani (benzazocini). Iako jednostavnije strukture, ova jedinjenja zadržavaju analgetičku aktivnost morfina sa kojim pokazuju određene strukturne sličnosti. Prsten C koji nedostaje fragmentarno je naglašen sa dve metil grupe u položajima C5 i C9 od kojih je značajnija metil grupa u položaju 5 jer ima ulogu centralnog, kvaternernog C-atoma. Kod aktivnih derivata benzazocina ove grupe su cis orijentisane. Derivati benzomorfana su dobri analgetici, jednostavniji su za sintezu, pokazuju manju sklonost ka navikavanju i toleranciji.

Ako se na benzomorfanima izvrše promene molekula koje su navedene kod morfina i morfinana, dobijaju se isti biološki efekti. To pokazuje da benzomorfani reaguju sa opioidnim receptorima na isti način kao morfin i morfinani.

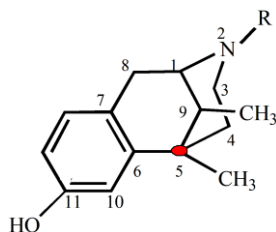


Morfan: 2-azabicyclo-[3,3,1]-nonan



6,7-benzomorfan

Slika 18. Struktura benzomorfana



R= -CH<sub>3</sub>

Metazocin

R= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Fenazocin

R= -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Pentazocin

Slika 19. Polusintetski derivati benzomorfana

Najznačajniji derivat benzomorfana je pentazocin:

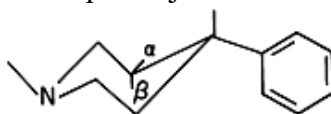
- 2-dimetilalil-5,9-dimetil-2-hidroksibenzomorfan
- (2*R*,6*R*,11*R*)-1,2,3,4,5,6-heksahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol

Pentazocin je parcijalni agonista-antagonista; agonista je  $\kappa$ -receptora i slab antagonist  $\mu$ -receptora. U malim dozama njegovo dejstvo je veoma slično morfinu, ali povećanje doze ne izaziva odgovarajuće povećanje efekta. U velikim dozama pentazocin izaziva blagu depresiju disanja i izraženu disforiju sa noćnim morama i halucinacijama.

U terapiji se koriste soli hlorid i laktat. Metabolise u jetri i izlučuje se urinom. Glavni metaboliti su 3-O-konjugati i oksidacioni proizvodi terminalnih metil grupa na azotu. Svi metaboliti su inaktivni.

### 7.1.5.3. Derivati 4-fenilpiperidina

Derivati fenilpiperidina su nastali eliminacijom prstenova B, C i E iz strukture morfina tj. ukljanjanjem prstena B iz strukture benzomorfa. Iako jednostavnije strukture ova jedinjenja, kao i svi do sada pomenuti opiodi, sadrže farmakoforu koja je od značaja za interakciju sa opiodnim receptorima: aromatični prsten, kvaternerni C atom i tercijarni amin na odredjenom rastojanju. Identične hemijske modifikacije kod ovih jedinjenja ne dovode do istih bioloških efekata kao kod morfina (2-propen-1-il radikal ili ciklopropil grupa na N ne dovode do antagonističkog dejstva) što ukazuje na njihovu fleksibilnu strukturu i mogućnost reagovanja sa receptorima na više načina. Uklanjanjem prstena B koji je konformaciju benzomorfa činio rigidnom omogućena je slobodna orijentacija prstena A u odnosu na piperidinski prsten: prsten A može biti u ekvatorijalnom ili aksijalnom položaju.



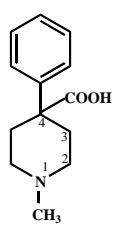
Slika 20. Struktura 4-fenilpiperidina

Derivati 4-fenilpiperidina se mogu podeliti u dve grupe:

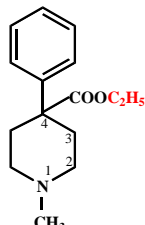
- Derivati 4-fenilpiperidinkarboksilne kiseline,
- Derivati 4-fenilpiperidinola.

#### Derivati 4-fenilpiperidinkarboksilne kiseline

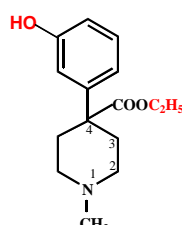
*N*-metil-4-fenilpiperidinkarboksilna kiselina nema analgetičko dejstvo i ne pokazuje optičku izomeriju (ima ravan simetrije). Aktivni su estri ove kiseline.



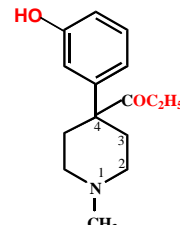
4-fenilpiperidin-  
-karboksilna kiselina



Petidin (Meperidin)



Bemidon



Ketobemidon

Slika 21. Struktura polusintetskih derivata 4-fenilpiperidinkarboksilne kiseline

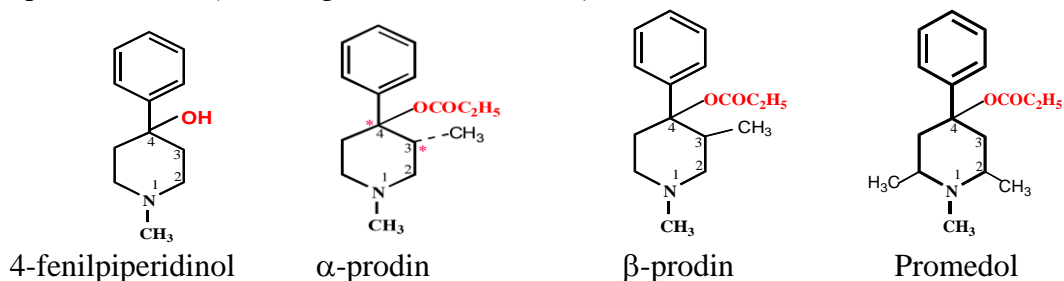
Petidin, etil-1-metil-4-fenilpiperidin-4-karboksilat, je manje aktivan od morfina ali brže prolazi krvno-moždanu barijeru. Isptivanja pokazuju da najveću aktivnost ima estar 4-fenilpiperidin-karboksilne kiseline sa etanolom. Viši alkoholi, kao i metanol, daju analoge

slabije aktivnosti. Povećanje aktivnosti nastaje C-H oksidacijom benzena u m-položaju (Bemidon) ili supstitucijom metil grupe piperidina nekim aromatičnim radikalom (feniletil ili p-aminofeniletil). Supstitucijom N-metil sa N-alil ili N-ciklopropilmetil ne nastaju antagonisti (za razliku od morfina). Petidin metaboliše primarno reakcijom oksidativne N-demetilacije dajući neurotoksični norpetidin koji se eliminiše putem bubrega. Norpetidin izaziva ekscitaciju CNS pa se kod pacijenata koji uzimaju veće doze petidina, ili su na terapiji duže od tri dana, ili imaju renalnu disfunkciju, može javiti tremor, uznemirenost i epilepsija. Petidin podleže i reakciji hidrolize estera pri čemu nastaju inaktivni metaboliti: petidinska kiselina ili norpetidinska kiselina. Drugi metaboliti (p-hidroksipetidin, petidin-N-oksid...) nisu od značaja za dejstvo leka.

Oksidacijom meta položaja aromatičnog prstena dobija se hidroksipetidin (Bemidon), koji pokazuje još jače dejstvo zbog smanjene elektronske gustine na kvaternernom C- atomu. Bemidon se koristi kao so. Zamenom estera karbonylnom grupom dobijen je ketobemidon. Karbonylna grupa još jače privlači elektrone - osiromašuje kvaternerni C atom i pojačava dejstvo.

#### Derivati 4-fenilpiperidinola

Derivati 4-fenilpiperidinola su prva grupa sintetskih opioida koji ne sadrže kvaternerni C atom u svojoj strukturi. N-metil-4-fenilpiperidinol nema analgetičko dejstvo, aktivni su estri aminoalkohola piperidinola. Ovi estri se zovu obrnuti (reverzni) u odnosu na derivate piperidin karboksilne kiseline. Naročito su značajni homolozi reverznih estara petidina sa alkil grupom u položaju C3. Zbog uvođenja CH<sub>3</sub> grupe u položaju 3 izostaje element simetrije pa je molekula optički aktivna (2 stereogena centra: C3 i C4).

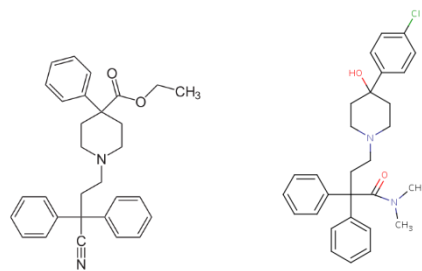


Slika 22. Struktura polusintetskih derivata 4-fenilpiperidinola

α-prodin i β-prodin su izomeri prodina (1,3-dimetil-4-fenilpiperidin-4-il) propanoat, strukturni analozi petidina. β-prodin je aktivniji od α ali brzo metaboliše pa se u terapiji koristi samo α-prodin.

#### 7.1.5.4. Opioidni antidijaroici

Modifikacijom u strukturu derivata 4-fenilpiperidina dobijaju se opioidni agonisti koji deluju na μ- i δ- periferni receptore, inhibiraju peristaltiku creva i koriste se za lečenje dijaree.



Difenoksilat

Loperamid

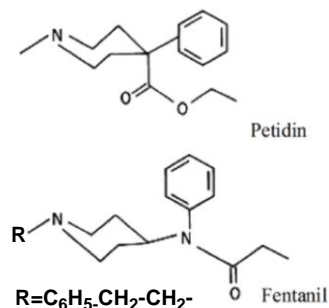
Slika 23. Struktura opioidnih antidijaroika

**Difenoksilat**, etil 1-(3-cijano-3,3-difenilpropil)-4-fenilpiperidin-4-karboxilat, je derivat petidina, slab opioidni agonista koji se koristi za lečenje dijaree. U organizmu podleže dejstvu esteraza pri čemu nastaje difenoksin (kiselina), aktivni metabolit. U malim dozama ne prolazi krvno-moždanu barijeru i ne dovodi do opioidnog efekta. Da bi se sprečila uzimanje većih doza i zloupotreba leka, često se koristi sa atropinom, antiholinergikom koji proizvodi slabost i mučninu u prevelikim dozama.

**Loperamid**, 4-(4-hlorfenil)-4-hidroksi -*N,N*-dimetil- $\alpha,\alpha$ -difenil-1-piperidinbutanamid-hidrohlorid, je derivat 4-fenilpiperidinola koji se koristi za lečenje dijaree. Loperamid ne prolazi krvno-moždanu barijeru i ne pokazuje opioidne efekte.

#### 7.1.5.5. Derivati 4-anilidopiperidina (analozi fentanila)

Derivati 4-anilidopiperidina su nastali supstitucijom fenil radikala petidina 4-anilinom pri čemu je veza ostvarena preko azota. Prvo sintetisano jedinjenje bio je fentanil po čemu je cela grupa dobila ime.



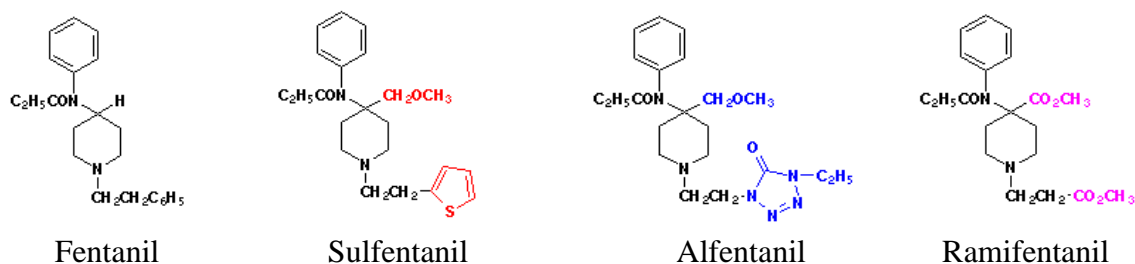
Slika 24. Struktura fentanila

Fentanil, *N*-fenil-*N*-[1-(feniletil)-piperidin-4-il] propanamid, je jedan pod najjačih opioidnih analgetika, prvi put uveden u terapiju 1960.godine. Fentanil je jako lipofilno jedinjenje, ima brz početak dejstva i intenzivno metaboliše u organizmu. Deluje dominantno kao agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, 80 puta je jači od morfina, deluje brže i kraće (30 min). Zbog pogodnih farmakokinetičkih osobina, fentanil se koristi kao anestetik i ima značaj internacionalnog standarda u anesteziologiji.

Ako se fentanil primeni intravenski u maloj dozi (od 0,3-0,4 mg), u kombinaciji sa droperidolom (antipsihotik), nastupa stanje poznato kao neuroleptanalgezija koje je pogodno za izvođenje jednostavnijih operativnih zahvata ili za invazivne dijagnostičke procedure. Zbog velike lipofilnosti fentanil se može primeniti u obliku transdermalnih flastera. Flaster sa

fentanilom se lepi na kožu pacijenta, odakle se polako otpušta lek konstantnom brzinom (flaster deluje kontinuirano 3 dana).

Supstitucijom feniletil grupe fentanila bioizosternim grupama nastali su analozi: sulfentanil, alfentanil i ramifentanil.



Slika 25. Struktura analoga fentanila

**Sulfentanil,** *N*-[4-(metoksimetil)-1-[(2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil]-*N*-fenilpropanamid, nastao je izosternom zamenom fenil grupe 2-tienil radikalom i uvođenjem etarske funkcionalne grupe (metoksimetil) u položaj C4 piperidina. Sulfentanil je veoma liposolubiln, ima brz početak dejstva koje kratko traje. Pokazuje sedativno dejstvo i manje izraženu respiratornu depresiju.

**Alfentanil,** *N*-[1(2-(4-etil-4,5-dihidro-5-okso-1*H*-tetrazol-1-il)etil]-4-(metoksimetil)-4-piperidinil]-*N*-fenilpropanamid, dobijen je bioizosternom zamenom 2-tienil radikala sulfentanila sa etil supstituisanim tetrazolonom. Na ovaj način smanjena je p*K*<sub>a</sub> vrednost piperidinskog azota (sa 8,4 kod fentanila na 6,5) pa je na fiziološkom pH alfentanil uglavnom prisutan u nejonizovanom obliku, lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i ima brz početak dejstva. Alfentanil je nekoliko puta slabiji analgetik od fentanila.

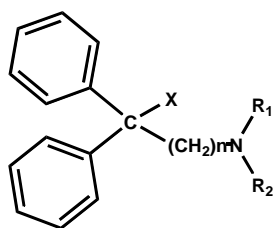
**Ramifentanil,** metilestar 4-(metoksikarbonil)-4-[(1-oksopropil)fenilamino]-1-piperidinpropan karboksilne kiseline, je dizajniran kao »soft drug«, lek koji brzo podleže metabolizmu. Umesto aromatičnih grupa ramifentanil sadrži estarske grupe koje brzo hidrolizuju u organizmu dajući slabo aktivne metabolite. Ramifentanil je lipofilno jedinjenje, u velikom procentu nejonizovan na fiziološkom pH i brzo prolazi krvno-moždanu barijeru. Ima brz početak dejstva i koristi se u premedikaciji anestezije.

#### 7.1.5.6. Derivati metadona (analozi metadona)

Ova grupa jedinjenja ne pokazuje strukturnu sličnost sa morfinom i derivatima i predstavlja prvu grupu sintetskih opioida koji nemaju piperidinski prsten. I pored razlika, u strukturi jedinjenja ove grupe uočava se farmakofora karakteristična za opioidne analgetike.

Metadonsku grupu analgetika čine derivati difenilheptana (najčešće). X je grupa bogata  $\pi$  elektronima, rastojanje između kvaternog C atoma i tercijarnog amina su dve metilenske grupe, tercijarni amin je supstituisan malim alkil grupama.





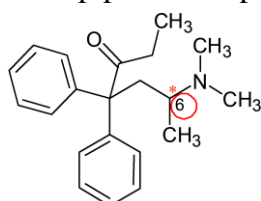
Slika 26. Opšta formula metadonske grupe analgetika

**X: -CO-R; -CHOH-R; -COO-R; -CONH<sub>2</sub>**

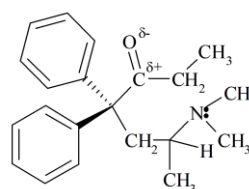
**"n" je najčešće 2**

**R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>**

Najznačajnije jedinjenje po kome je cela grupa dobila naziv je metadon (6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon). Iako metadon nema piperidinski prsten, postojanje dva aromatična prstena (fenil radikala) u velikoj meri ograničava slobodnu pokretljivost lančanog baznog niza koji je dodatno stabilizovan dipolarnim interakcijama tako da konformacija bočnog niza podseća na piperidinski prsten.



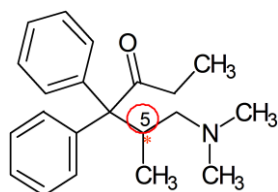
Metadon



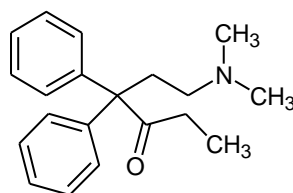
Konformacija metadona

Slika 27. Struktura i konformacija metadona

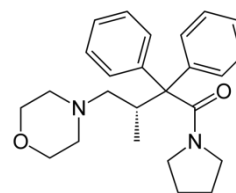
Metadon je sintetski opioidni analgetik, derivat ugljovodonika heptana. Ima jedan stereogeni centar (C6) i koristi se u obliku racemata (iako je poznato da je R enantiomer aktivniji od S). Metadon se danas koristi u tzv. metadonskoj terapiji tj. za lečenje zavisnosti od heroina i drugih opijata. Terapija je individualna a u lečenju se koriste samo oralni oblici metadona. Lečenje se zasniva na činjenici da je apstinencijalni sindrom po prestanku uzimanja metadona manje izražen nego kod heroina. Osim za lečenje zavisnosti metadon se može primeniti i za lečenje jakih bolova na koje ne deluju drugi opioidni analgetici, ali zbog razvoja zavisnosti danas je metadon kao analgetik uglavnom napušten.



Izometadon



Normetadon



Dekstromoramid

Slika 28. Analizi metadona

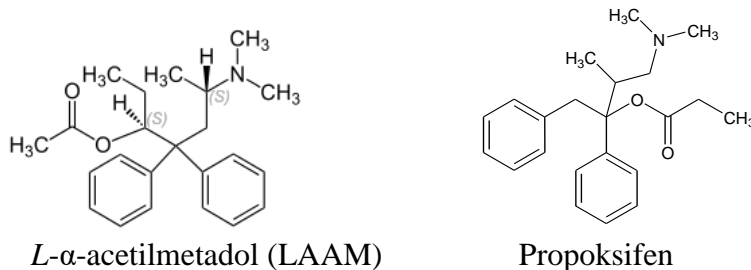
**Izometadon**, 6-dimetilamino-5-metil-3-heksanon, je analog metadona, derivat heksanona.

**Normetadon** je demetilderivat metadona, nema stereogeni centar i ne pokazuje optičku aktivnost. Koristi se kao antitusik.

**Dekstromoramid**, (R)-3-metil-4-morfolin-4-il-2,2-difenil-1-pirolidin-1-il-butan-1-on, je opioidni analgetik tri puta aktivniji od morfina ali kraćeg dejstva. Levoaktivni stereoizomer se naziva levomoramid i bez dejstva je. Racemat je poznat pod nazivom racemoramid ili samo moramid.

## Metadoli

Redukcijom karbonilne grupe metadona dobijeni su alkoholi – metadoli koji pokazuju slabu analgetičku aktivnost. Ovom redukcijom nastaje još jedan hiralan centar; veću aktivnost pokazuju 3(S) metadoli. Ako se metadoli esterifikuju sirćetnom kiselinom, dobijaju se aktivna jedinjenja.



L- $\alpha$ -acetilmetadol (LAAM)

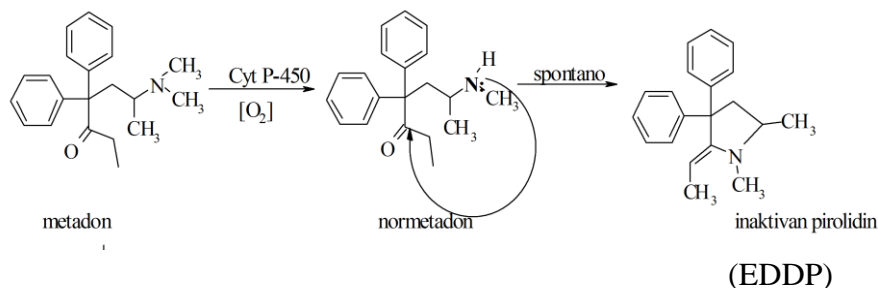
Propoksifen

Slika 29. Struktura metadola

**Dekstropropoksifen**, (1*S*,2*R*)-1-benzil-3-(dimetilamino)-2-metil-1-fenilpropil propionat, je desno aktivan stereoizomer propoksifena. Derivat je metadona, 10 puta je slabiji analgetik od morfina. Levopropoksifen je optički izomer dekstropropoksifena koji pokazuje dejstvo antitusika.

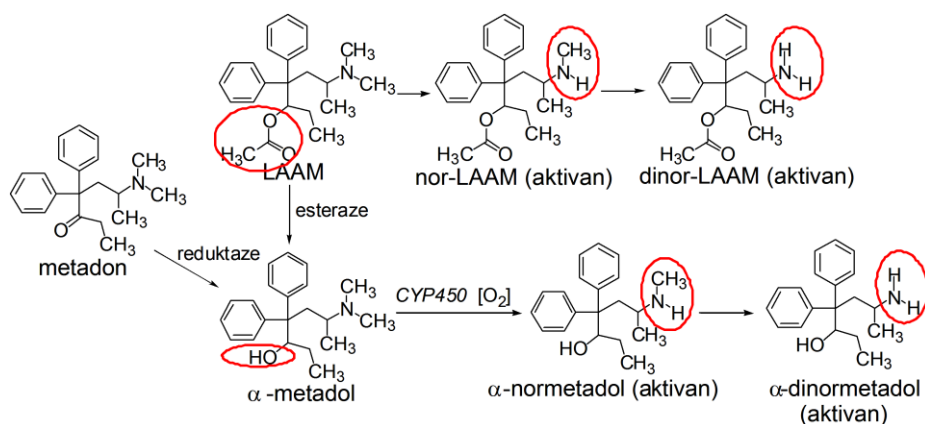
## Metabolizam metadona

Metabolizam metadona je značajan za njegovo dejstvo. Primarne reakcije biotransformacije su N-dealkilacija i redukcija karbonilne grupe a aktivnost nastalih metabolita zavisi od toga koja od navedene dve reakcije se prvo dešava. Ukoliko prvo dođe do N-dealkilacije nastaje nestabilan proizvod normetadon koji se spontano ciklizuje do nenaktivnog 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDDP).



Slika 30. Metabolizam metadona: N-dealkilacija

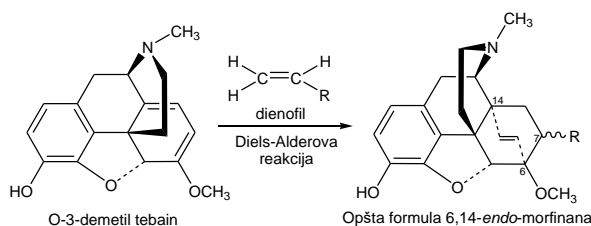
Drugi metabolički put započinje redukcijom karbonilne grupe do metadola, nakon čega dolazi do oksidativne N-demetilacije pri čemu nastaju normetadol i dinormetadol (manje aktivni metaboliti). Metadoli podležu sličnim reakcijama (N-dealkilacija i hidroliza estera) samo što u ovom slučaju nastaju aktivni metaboliti bez obzira koja se reakcija biotransformacije prvo dešava. Na ovaj način se objašnjava duže dejstvo LAAM od metadona.



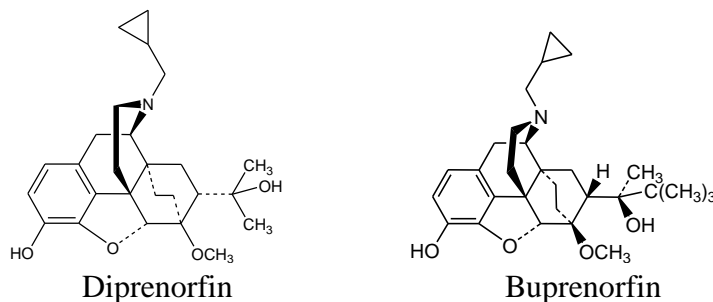
Slika 31: Metabolizam metadona (redukcija) i LAAM

### 7.1.5.7. Oripavini

Oripavini su polusintetska jedinjenja dobijena iz opioidnog alkaloida tebaina. Cilj sinteze oripavina bio je dobijanje konformaciono rigidnih struktura koje se vezuju za receptor i ispoljavaju dejstvo parcijalnog agonista. Oripavini u prstenu C imaju endoetanski most koji strukturu jedinjenja čini nefleksibilnom.



Slika 32. Dobijanje oripavina iz tebaina

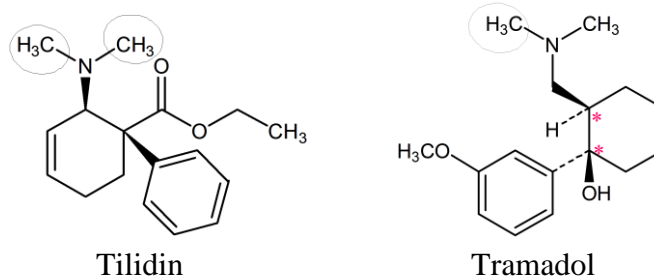


Slika 33. Struktura oripavina

**Diprenorfin** je najjači opioidni antagonista (100 puta jači od nalorfina) i teoretski se može koristiti kod predoziranja najjačim opioidima. Ne koristi se u humanoj medicini jer su doze toliko male da postoji rizik od predoziranja i fatalne respiratorne depresije.

**Buprenorfin** je polusintetsko, lipofilno jedinjenje koje pokazuje aktivnost parcijalnog agoniste  $\mu$  receptora i slabog antagoniste  $\kappa$  receptora. Pokazuje veliki afinitet za  $\mu$  receptore (1000 puta veći od morfina), gradi jake i stabilne veze sa receptorom od koga sporo disosuje. U slučajevima predoziranja buprenorfinom opioidni antagonisti (nalokson) su samo delimično efikasni. U jetri podleže metabolizmu prvog prolaza, ne koristi se oralno. 2002. godine odobrena je upotreba sublingvalnih tableta za lečenje opioidne zavisnosti. U organizmu metaboliše reakcijama N-dealkilacije pri čemu nastaje aktivni metabolit norbuprenorfin.

### 7.1.5.8. Opioidni analgetici različite strukture



Slika 34. Struktura opioida, derivata cikloheksana

#### Tilidin

(1*R*,2*S*)-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-cikloheksen-1-karboksilne kiseline ili  
(±)-*trans*-2-(dimetilamino)-1-fenil-3-cikloheksen-1-karboksietilestar

#### Tramadol

(1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil) cikloheksanol ili  
(±)-*trans*-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)cikloheksanol

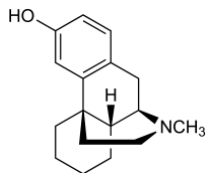
**Tilidin** je opioidni analgetik sa vrlo slabim antagonističkim dejstvom. Podjednako je efikasan kad se daje *per os* i parenteralno. Ne izaziva euforiju ni naviku, dobar je analgetik. Koristi se so, hidrohlorid. U biosredini dolazi do oksidativne demetilacije na azotu tilidina, pri čemu nastaje aktivni metabolit nortilidin, koji se koristi i kao lek. U nekim zemljama tilidin se upotrebljava u kombinaciji sa naloksonom (50 mg tilidina + 4 mg naloksona). Opravdanje za ovu kombinaciju zasniiva se na različitoj kinetici ova dva leka.

**Tramadol** je umereno jak analgetik sa 10-20 % aktivnosti morfina. Mnogo je slabiji respiratorni depresor, a rizik od navikavanja je minimalan. Koristi se so, hidrohlorid. Daje se *per os* ili parenteralno. Dobro se apsorbuje posle *per os* primene. U biosredini se oksidativno demetiluje, a izlučuje se kao glukuronid ili sulfat. Anagetička aktivnost tramadola je rezultat sinergističkog opioidnog dejstva (+) izomera i blokirajućeg efekta (-) izomera za preuzimanje neurotransmitera. (+) izomer ima slabo  $\mu$ - opioidno dejstvo (1/3800 deo aktivnosti morfina). O-demetil metabolit (±)-tramadola pokazuje 1/35 deo aktivnosti morfina. Ima afinitet za  $\delta$ -receptore i  $\kappa$ - receptore. (-)-Tramadol poseduje samo 1/20 deo opioidne aktivnosti (+)-izomera, ali je dobar inhibitor preuzimanja noradrenalina ( $K_1=0,78 \mu\text{M}$ ) i serotonina ( $K_1=0,99 \mu\text{M}$ ), što čini 1/20 deo aktivnosti tricikličnog antidepressiva imipramina. Tramadol je lek koji se koristi u Evropi više od 20 godina, a od 1995. i u Americi. Tramadol ne dovodi do navikavanja, ne prouzrokuje respiratornu depresiju ni konstipaciju.

## Test za proveru znanja:

1. Nacrtati strukturnu formulu prema nomenklaturi: **(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-morfinan-3,6-diola**. Nacrtati šemu metabolizma i označite aktivne/neaktivne metabolite.

2. Odgovorite na sledeća pitanja:

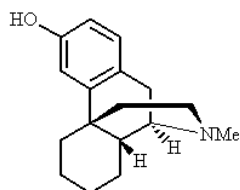


- 1) Prikazano jedinjenje je derivat:  
a) morfana b) 4-fenilpiperidina c) morfinana d) enkefalina
- 2) Ako se N-metil grupa jedinjenja zameni sa N-alil dolazi do:  
a) Povećanja aktivnosti b) smanjenja aktivnosti c) gubitka aktivnosti d) jedinjenje postaje antagonista
- 3) Napišite reakcije biotransformacije jedinjenja

3. Nacrtajte strukturu morfina i odgovorite na sledeća pitanja:

- a) Morin je prirodni proizvod DA    NE
- b) Pokazuje dejstvo \_\_\_\_\_.
- c) N-dealkilacijom se pojačava aktivnost DA    NE
- d) U terapiji se nalazi u obliku soli \_\_\_\_\_. Označite mesto gradjenja soli.
- e) U pogledu kiselo-baznih osobina jedinjenje je kiselo/bazno/amfoterno (zaokružite tačan odgovor).
- f) Na nacrtanoj strukturi prikažite hemijske transformacije kojima nastaje: heroin, nalorfin, folkodin

4. Levorfanol (na slici) je analgetik 5 puta jači od morfina.



- Zaokružite klasu jedinjenja kojoj pripada:
- a) Morfan b) 4-fenilpiperidin c) morfinan d) enkefalin
- Ako se N-metil grupa zameni N-alil dolazi do:
- a) Povećanja aktivnosti b) smanjenja aktivnosti c) gubitka aktivnosti d) jedinjenje postaje antagonista

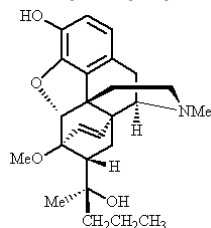
5. a) Sve promene u strukturi morfina će povećati aktivnost OSIM:

- A. Promena 6-OH u 6-H
- B. "Uvođenje" 14-beta-OH
- C. 7,8-dihidro
- D. CH<sub>3</sub>CO-estar na položaju 3
- E. Sve navedene reakcije će povećati aktivnost morfina

b) Supstitucija na azotu morfina (zaokružite tačne odgovore):

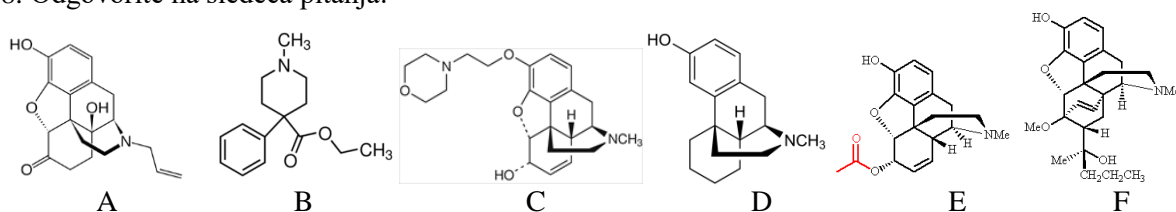
- A. sa propil grupom smanjuje agonističku aktivnost
- B. sa alil grupom rezultuje parcijalnom agonističkom aktivnošću
- C. sa pentili ili heksil radikalom rezultuje parcijalnom agonističkom aktivnošću
- D. Supstitucija sa CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph povećava aktivnost
- E. sve navedeno je tačno

6. Buprenofin (na slici) nastaje polusintezom iz prirodnog sastojka opijuma \_\_\_\_\_ i pripada klasi jedinjenja koju nazivamo \_\_\_\_\_. Buprenorfin je hidrosolubilniji od morfina DA    NE



7. Nacrtati strukturu i napisati nomenklaturu metadona. Napišite reakciju biotransformacije kojom nastaje neaktivan metabolit.

8. Odgovorite na sledeća pitanja:



a) Antagonističko dejstvo jedinjenja A na  $\mu$  receptore je zbog prisustva \_\_\_\_\_ grupe.  
 A. 3-hidroksilne      C. 6-keto      E. etarskog mosta  
 B. N-alil      D. 14-hidroksilne

b) jedinjenje B je derivat \_\_\_\_\_.

A. 4-fenilpiperidina      C. Difenilheptanona      E. Benzomorfana  
 B. Anilidopiperidina      D. Morfinana

c) N-demetilacijom morfina nastaje derivat koji ima \_\_\_\_\_ aktivnost od morfina.

d) Jedinjenje E je:

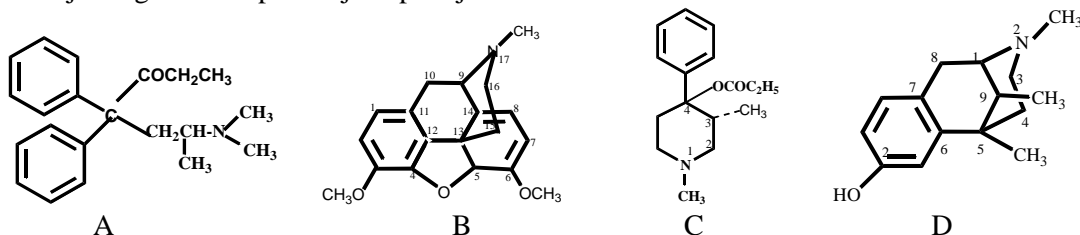
a) 6-acetilmorfin    b) 3-acetilmorfin    c) heterokodein    d) heteromorfin

e) lakše prolazi u CNS od morfina    f) manje lipofilan od morfina

e) Dejstvo antitusika pokazuje A B C D E F

f) Buprenofin (jedinjenje F) nastaje polusinteom iz prirodnog sastojka opijuma \_\_\_\_\_ i pripada klasi jedinjenja koju nazivamo \_\_\_\_\_. Buprenofin je hidrosolubilniji od morfina DA NE

9. Dajte odgovore na postavljena pitanja:



a) Prikazana jedinjenja pripadaju farmakoterapijskoj grupi \_\_\_\_\_

b) Jedinjenje D je derivat \_\_\_\_\_ (hemijski naziv)

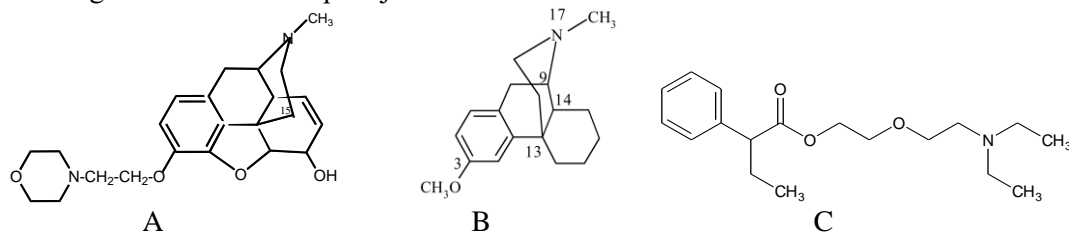
c) Prirodni proizvod (izolovan iz opijuma) je A B C D

d) Označite kvaternerni C atom kod jedinjenja B

e) Označite i navedite deo strukture jedinjenja C koji je od značaja za dejstvo \_\_\_\_\_

f) Prikažite reakciju gradjenja LAAM jedinjenja

10. Odgovorite na sledeća pitanja:



a) Prikazana jedinjenja pokazuju dejstvo \_\_\_\_\_

b) U položaju 3 jedinjenja A nalazi se \_\_\_\_\_ radikal

c) Sintetsko jedinjenje je A B C

d) Objasnite prednost terapijske primene jedinjenja C \_\_\_\_\_

e) Napišite nomenklaturu jedinjenja B \_\_\_\_\_. D-izomer se koristi kao \_\_\_\_\_ dok L-izomer deluje na \_\_\_\_\_ receptore i pokazuje \_\_\_\_\_ dejstvo.

f) Npišite reakcije biotransformacije jedinjenja A.