

ANALGÉSICOS OPIÓIDES



Profa. Mônica T. Pupo
QUÍMICA FARMACÊUTICA I

Bibliografia

G. L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. 6th Ed. Oxford University Press, **2017** (Cap. 24. *The opioid analgesics*. p. 678-704).

G. L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. 5th Ed. Oxford University Press, **2013** (Cap. 14. *The opium analgesics*. p. 632-657).

G. L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. 4th. Ed. Oxford, **2009** (Cap. 24. *Opioid analgesics*. p. 632-652)

G. L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. 3rd. Ed. Oxford, **2005** (Cap. 21. *The opium analgesics*. p. 616-641)

D. S. Fries. *Central Analgesics*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. D. A. Williams, T. L. Lemke (eds), 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, **2013**, p. 658-699, Cap. 19.

D. S. Fries. *Opioid analgesics*. In: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. D. A. Williams, T. L. Lemke (eds), 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p. 652-678, Cap. 24.

R.B. Silverman. *The organic chemistry of drug design and drug action*. 2nd Ed., Elsevier Academic Press, 2004 (Cap. 2 *Drug discovery, design, and development*. p. 18-21).

Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

Métodos

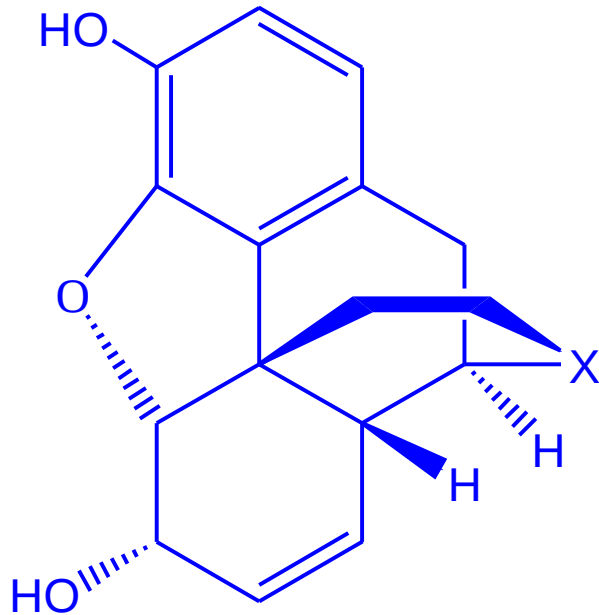
1. Variação dos Substituintes

2. Extensão dos Fármacos

3. Simplificação Molecular

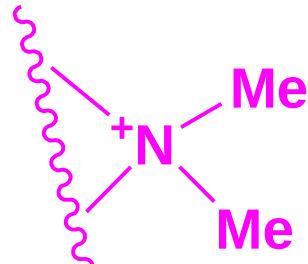
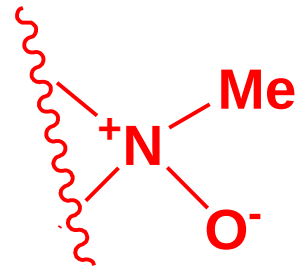
4. Introdução de Rigidez

Grupo N-metílico



X

NH: Normorfina



Atividade analgésica

In vitro

25%

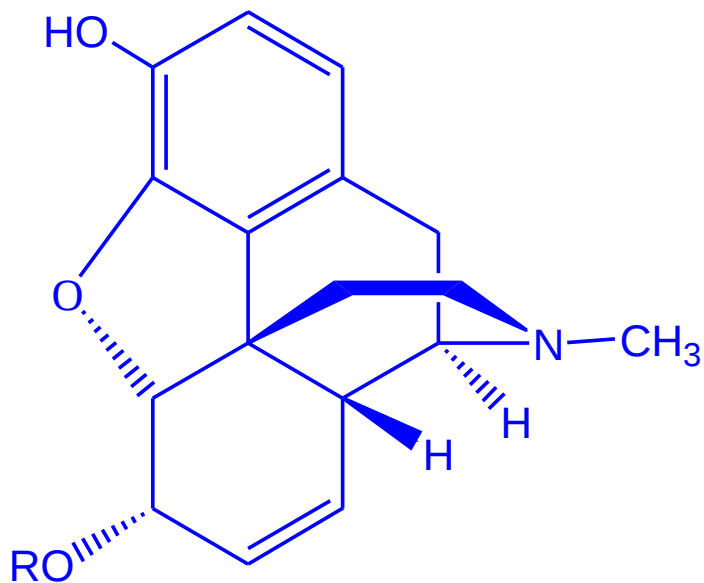
0%

0%

Diferenças dos resultados em relação a via de administração - quando injetada diretamente no SNC são ativos.

O **Nitrogênio** é crucial para atividade e interage no receptor na forma ionizada

Hidroxila alílica: 6-OH



R

analgesia

Me: heterocodeína

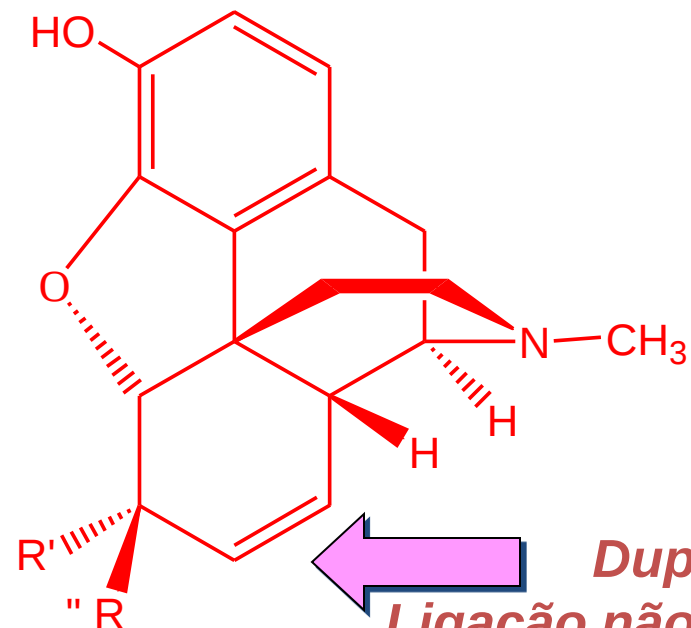
Et: 6-etilmorfina

Acetil: 6-acetilmorfina

5 vezes maior

maior ativ.

4 vezes maior



R'

R''

H

H

CO

OH

H

CO

Atividade maior
ou similar

*Dupla
Ligação não é
necessária*

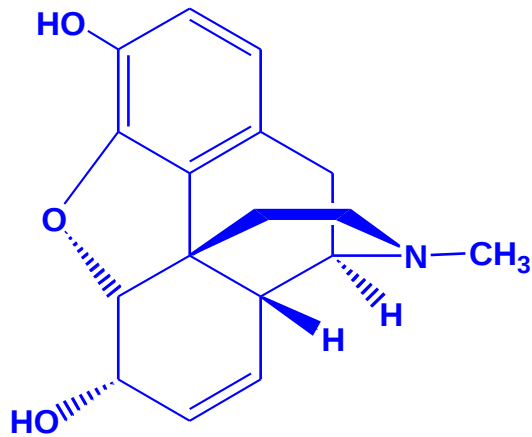
Propriedades farmacocinéticas alteradas (BHE)

HEROÍNA

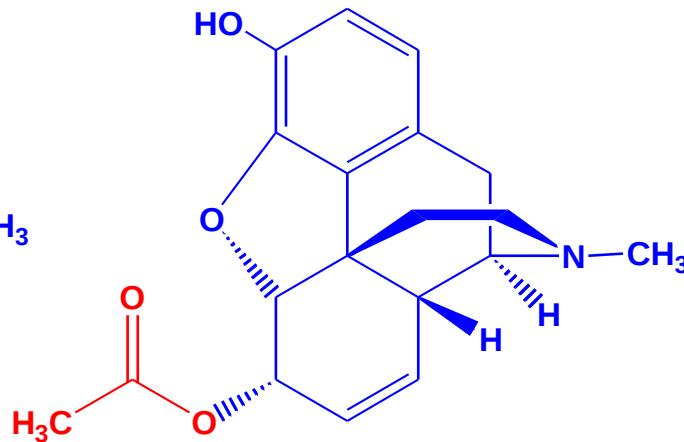
Mais apolar e portanto mais eficiente para cruzar BHE.

Deve ser hidrolisado pelas esterases do cérebro para atuar nos receptores

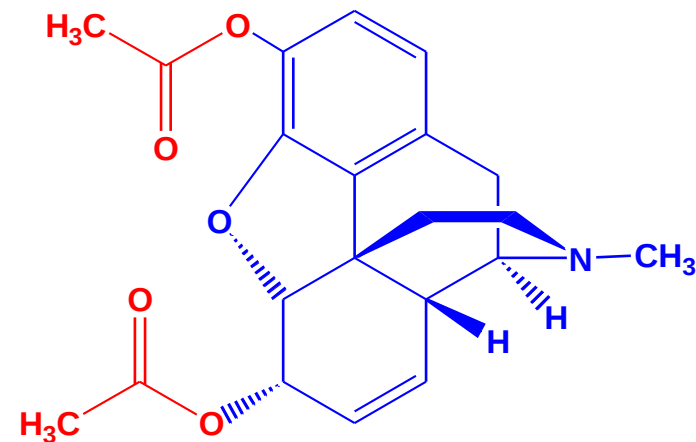
← Mais ativo (2X morfina)



MORFINA



6-ACETILMORFINA



DIAMORFINA
(HEROÍNA)

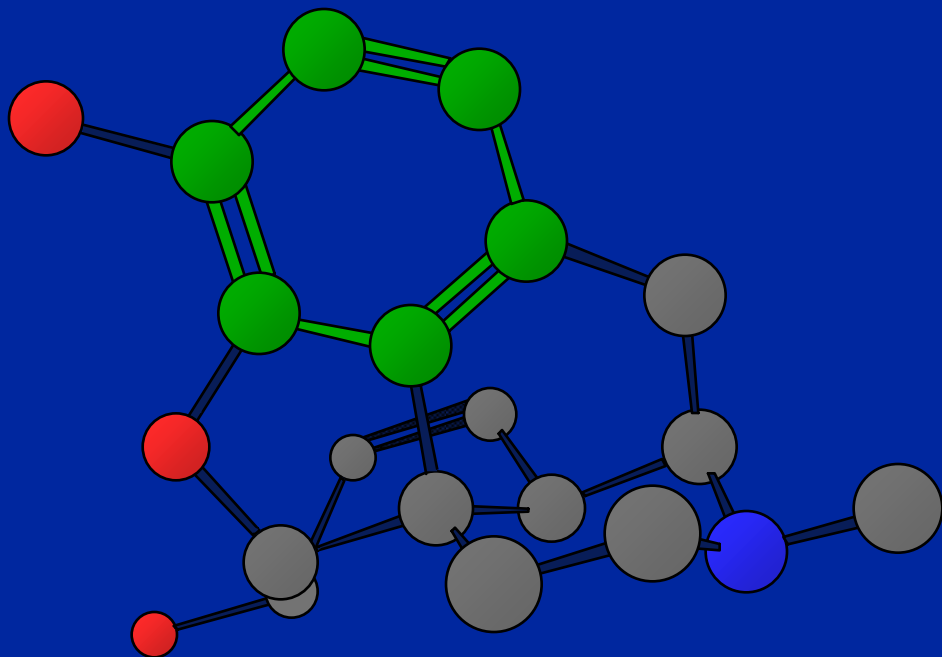
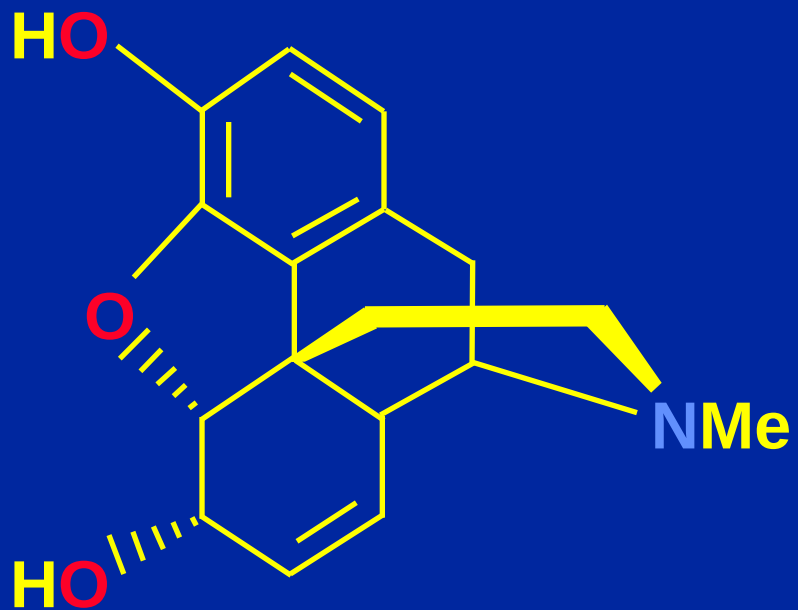


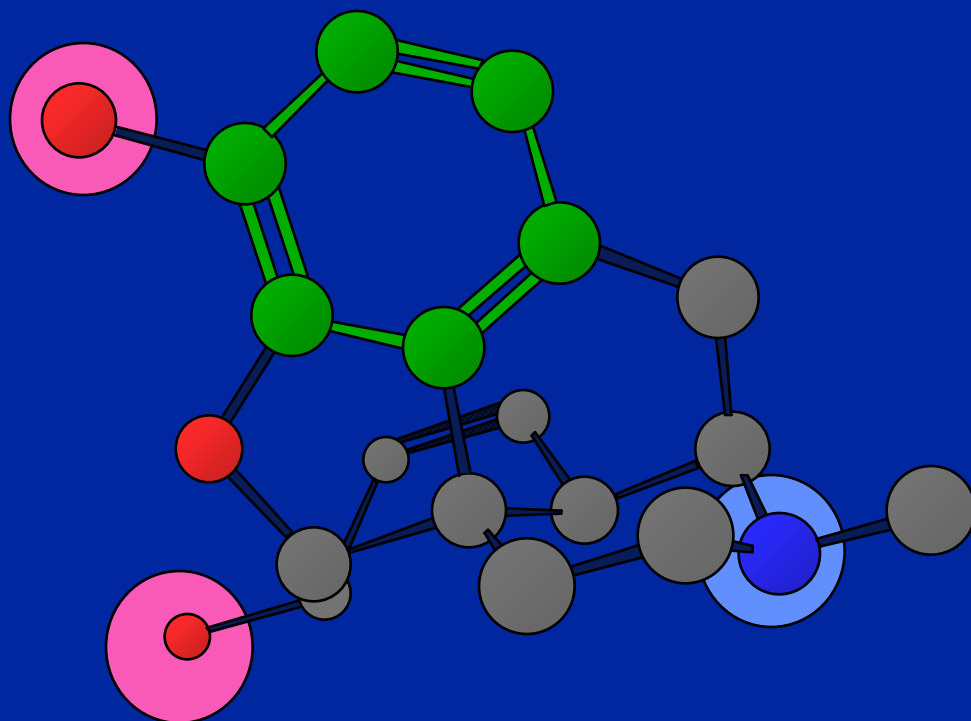
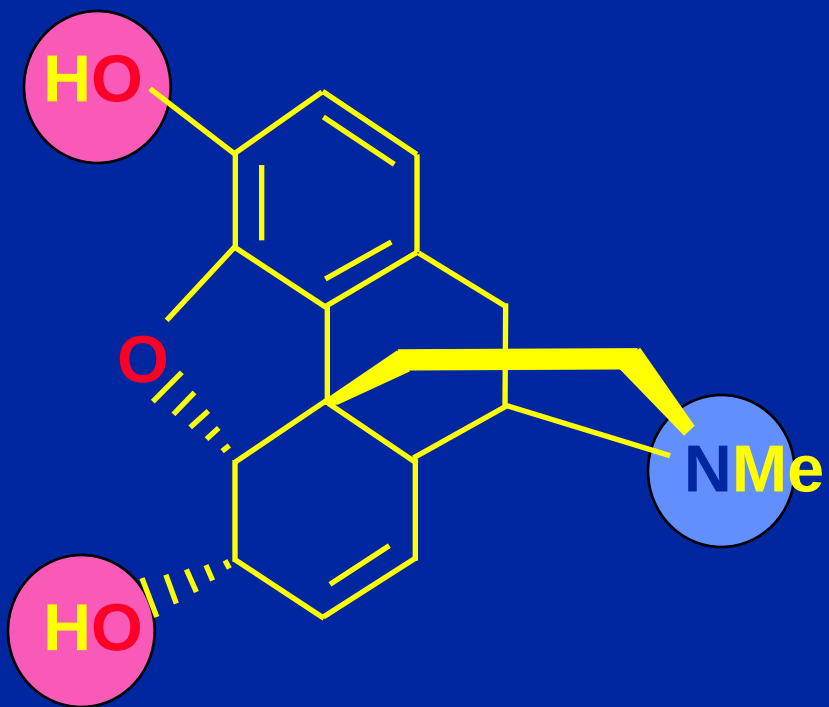
Mais ativo (4X morfina)
mais perigoso

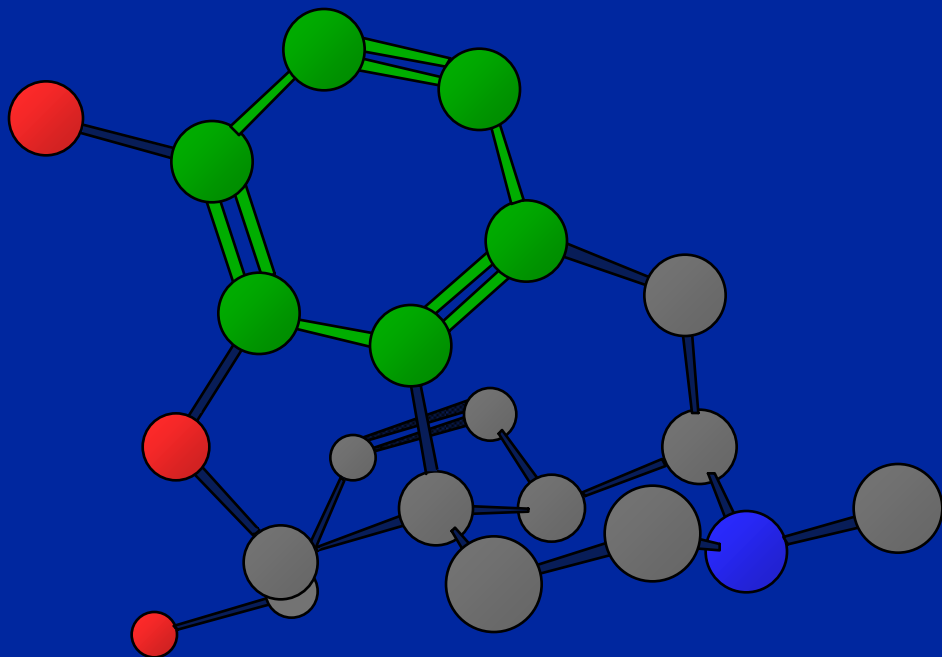
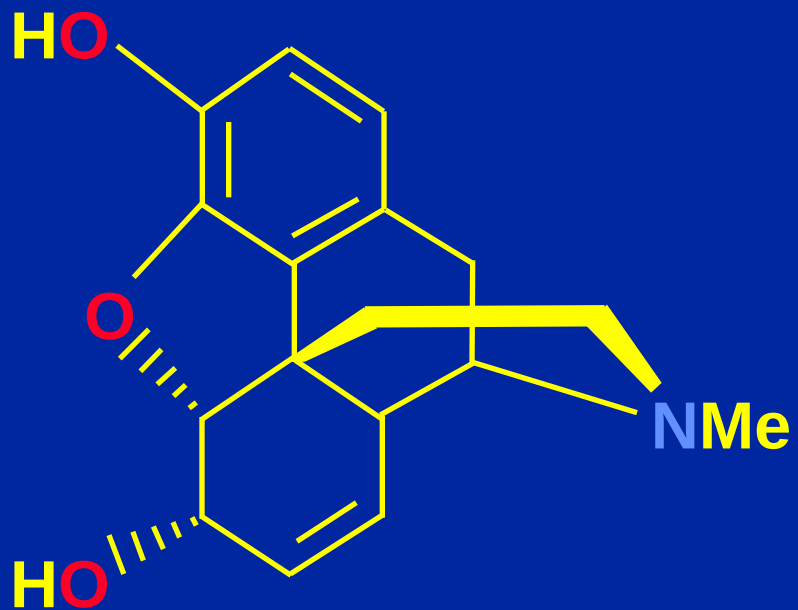
Vários efeitos colaterais limitam suas utilizações



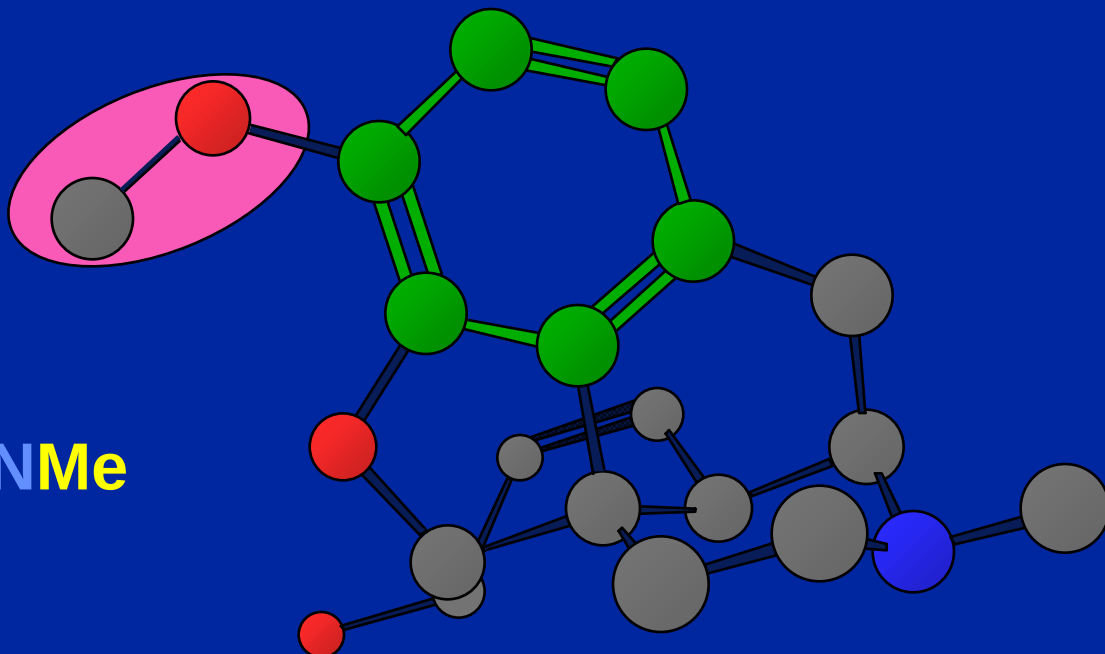
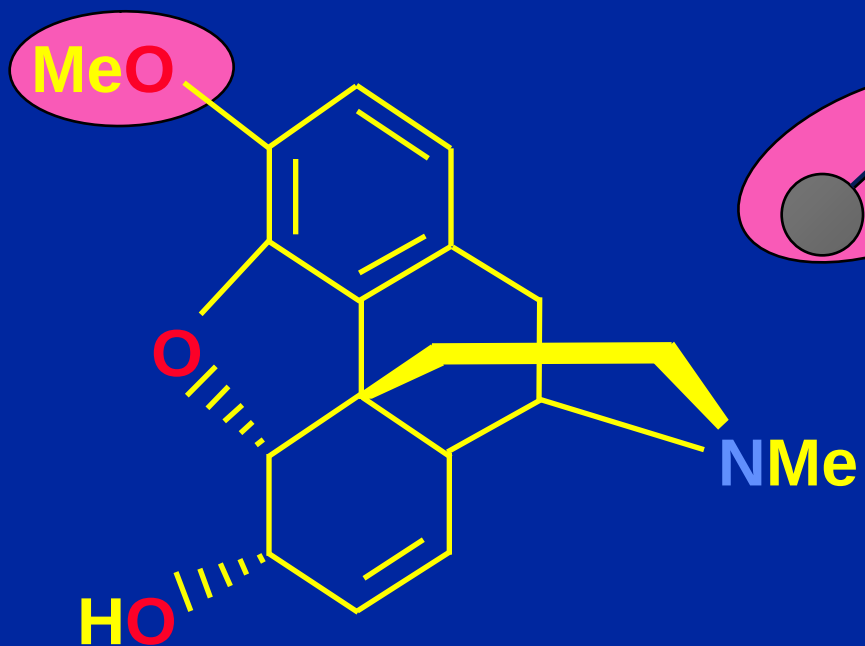
Menos polar que a morfina,
portanto cruza BHE mais
facilmente
OH fenólica livre para interagir
com receptor

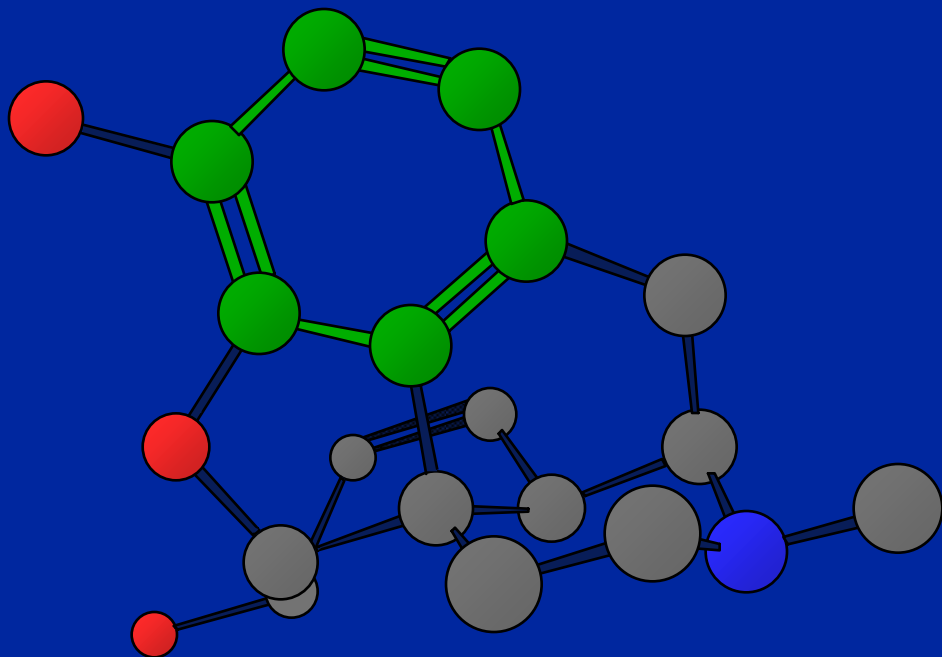
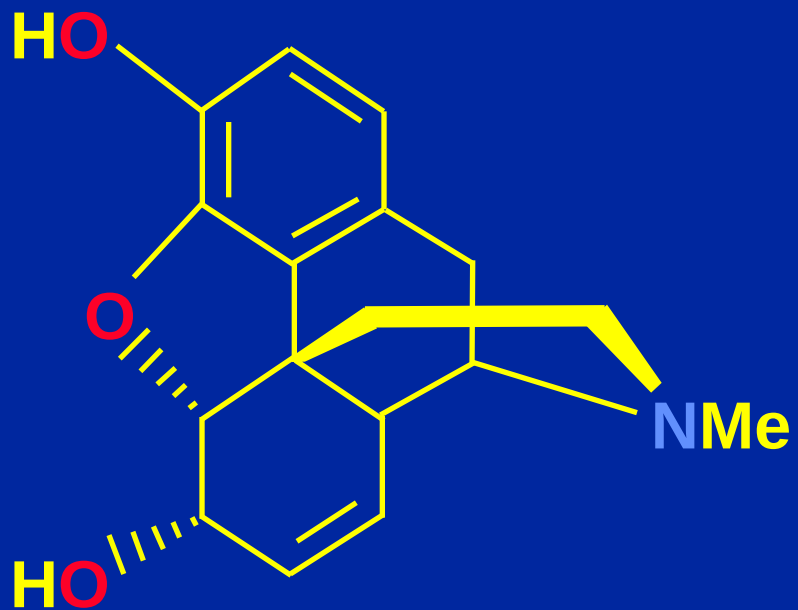




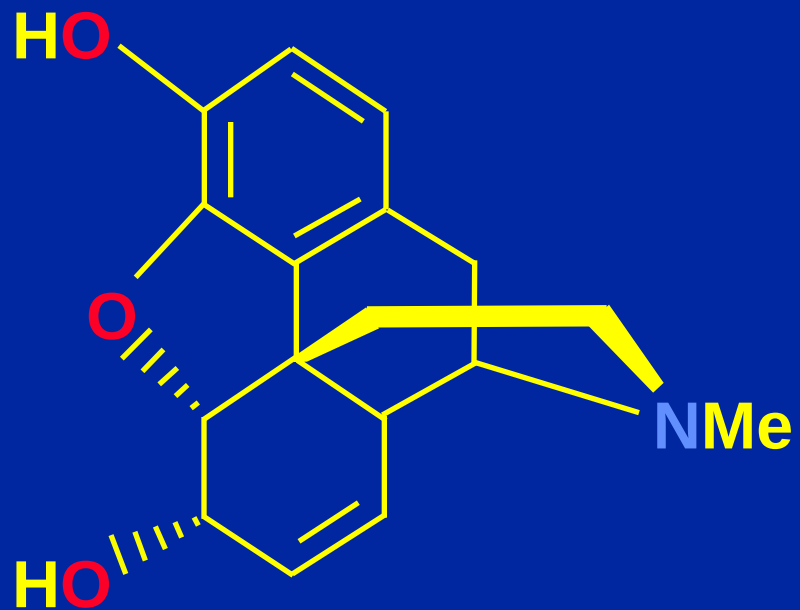


CODEINE

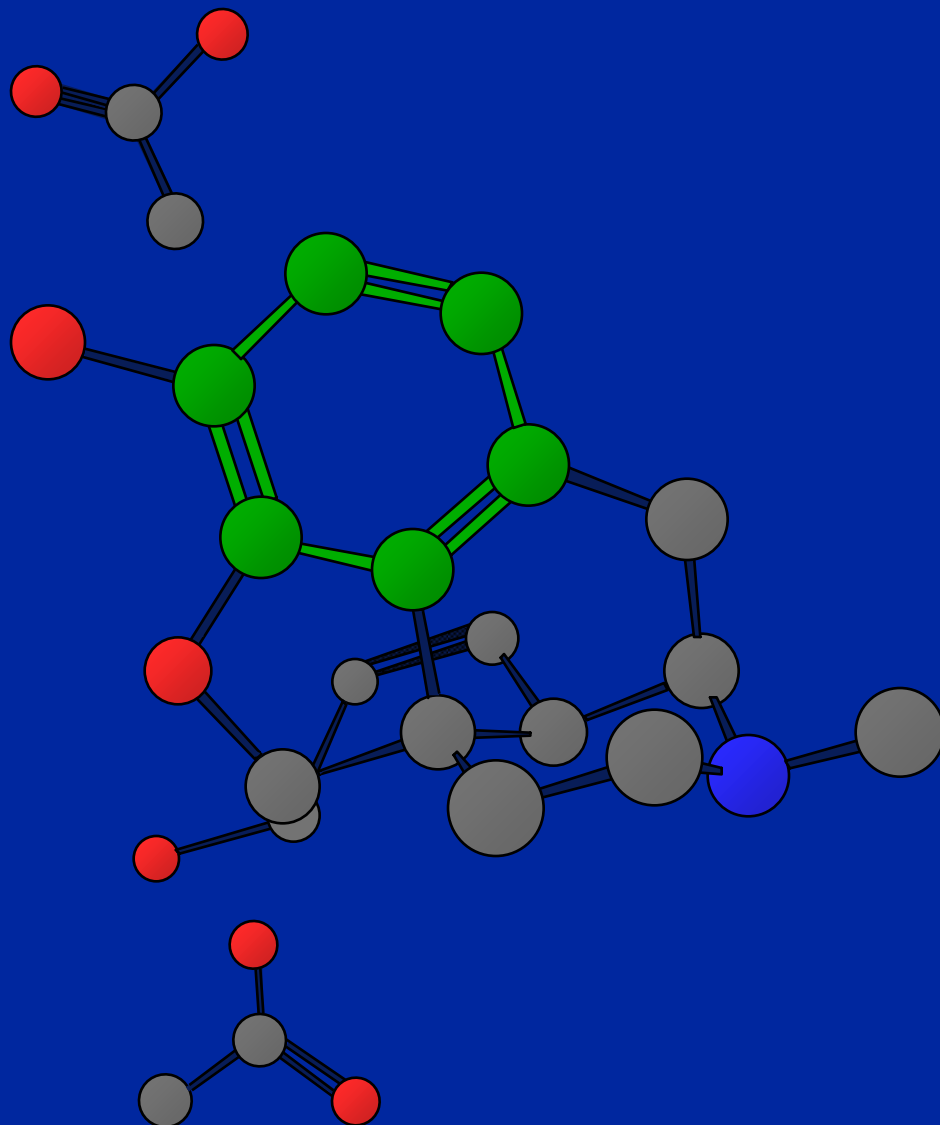




HOAc

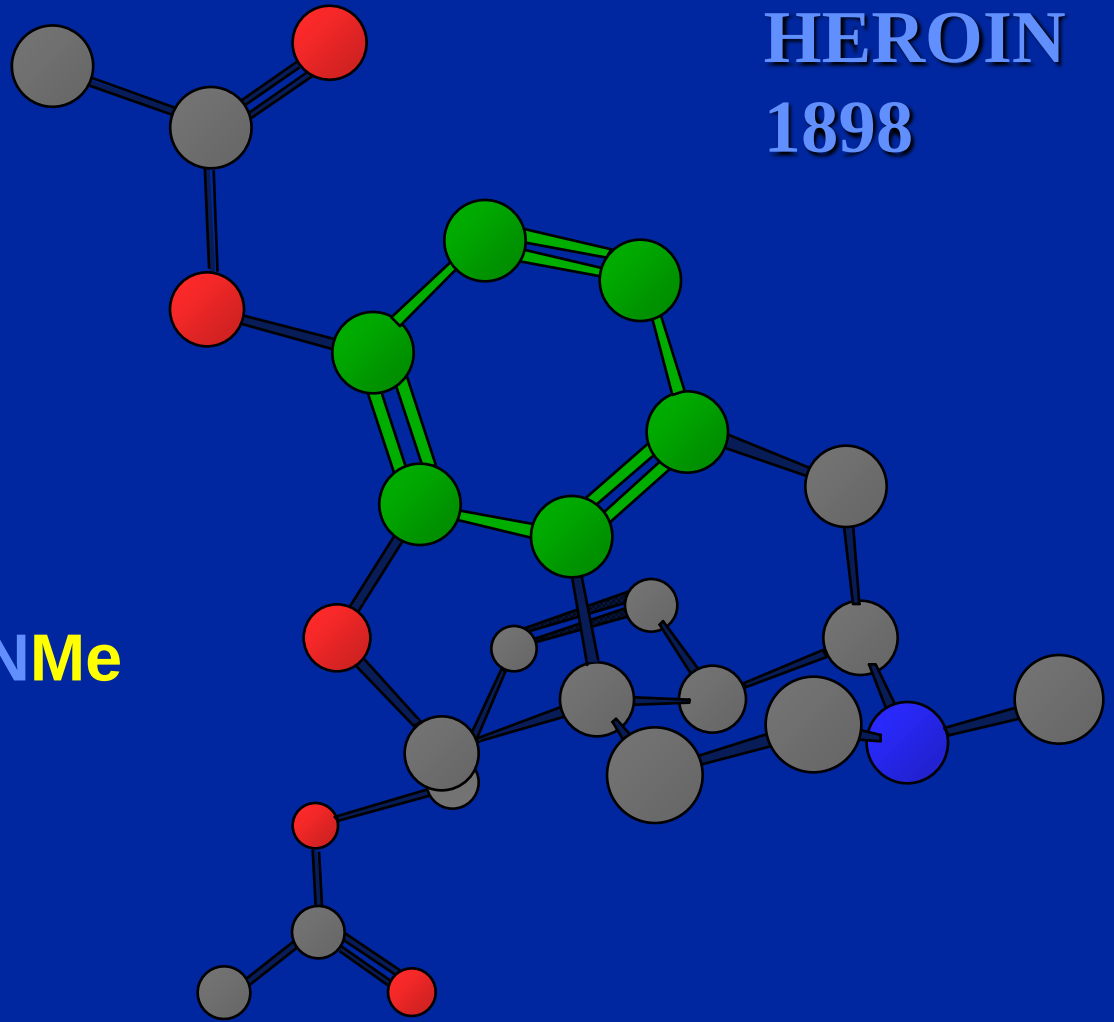
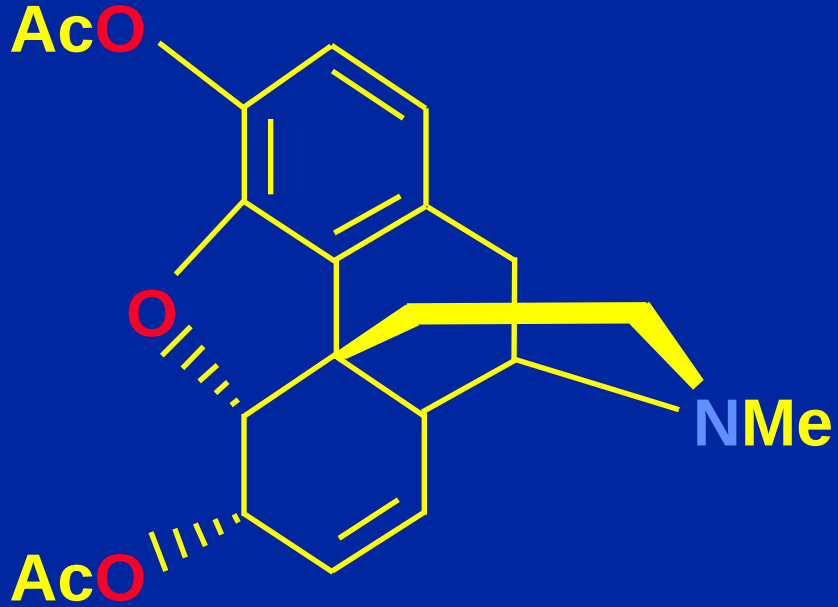


HOAc



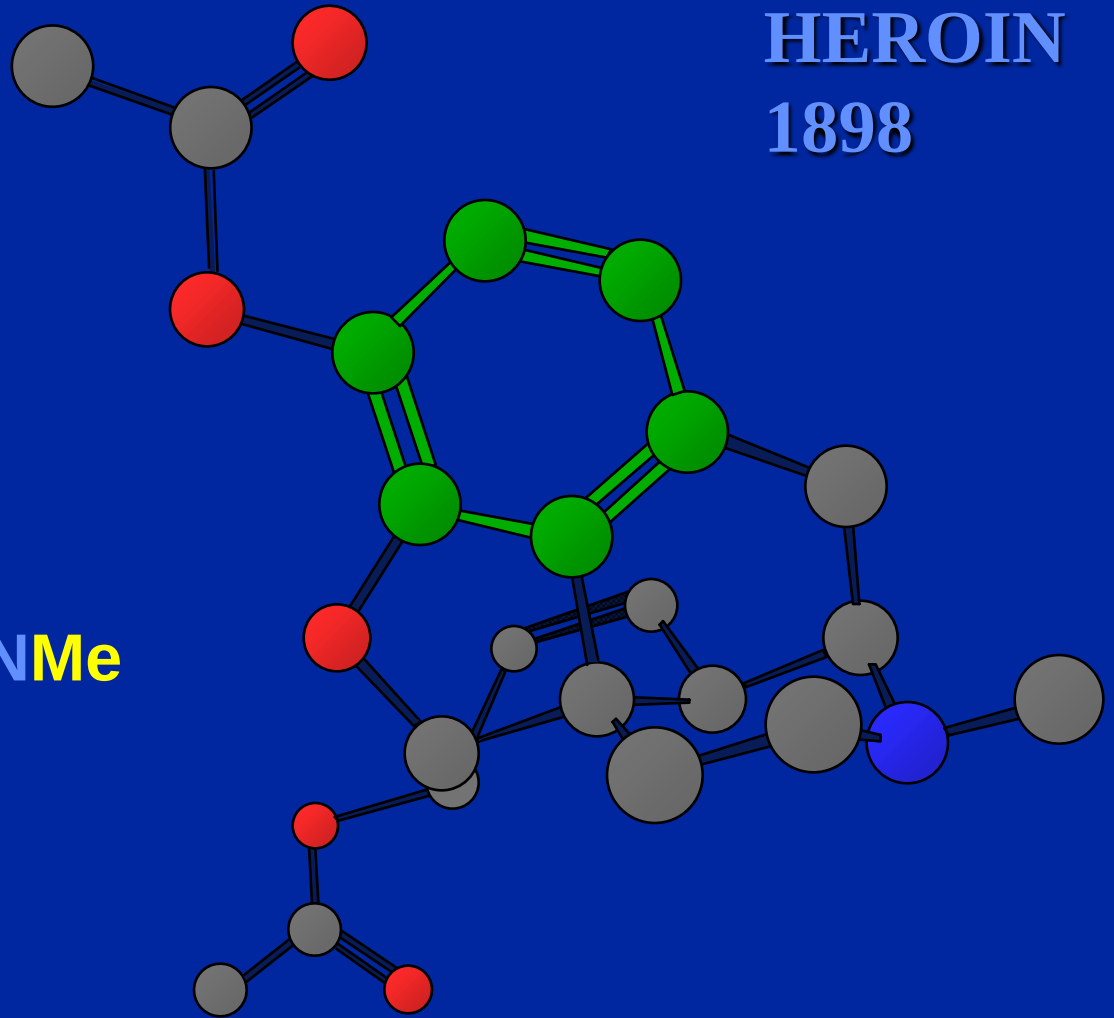
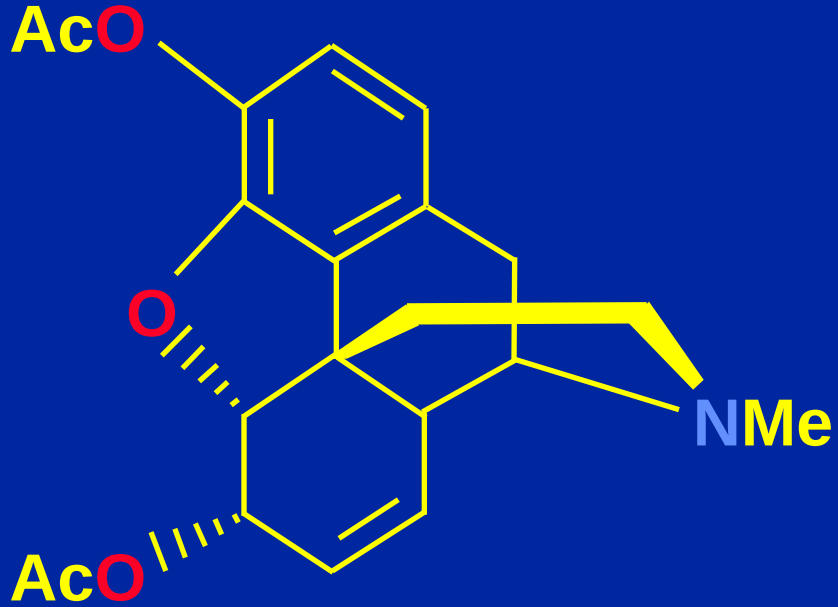
HEROIN

1898

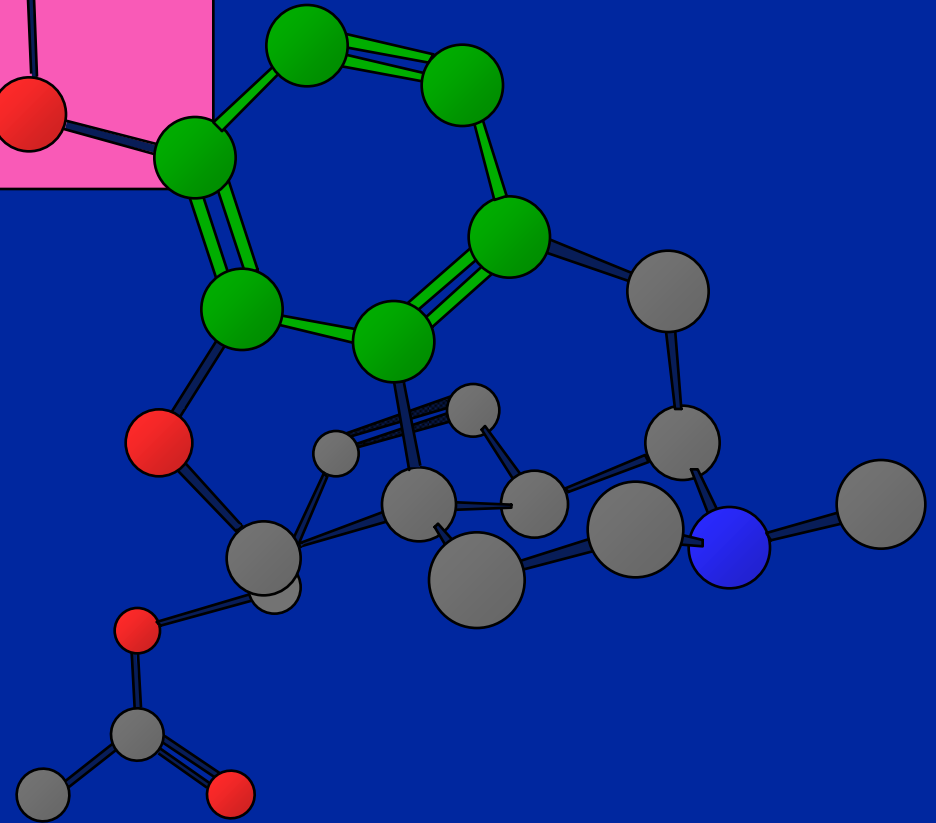
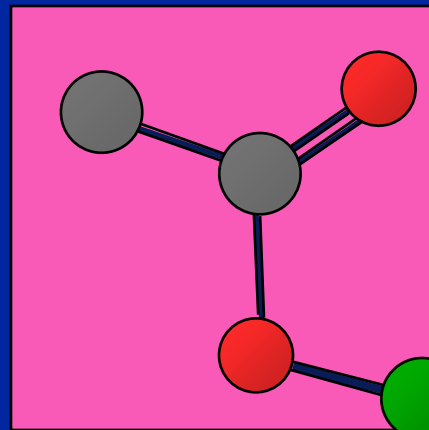
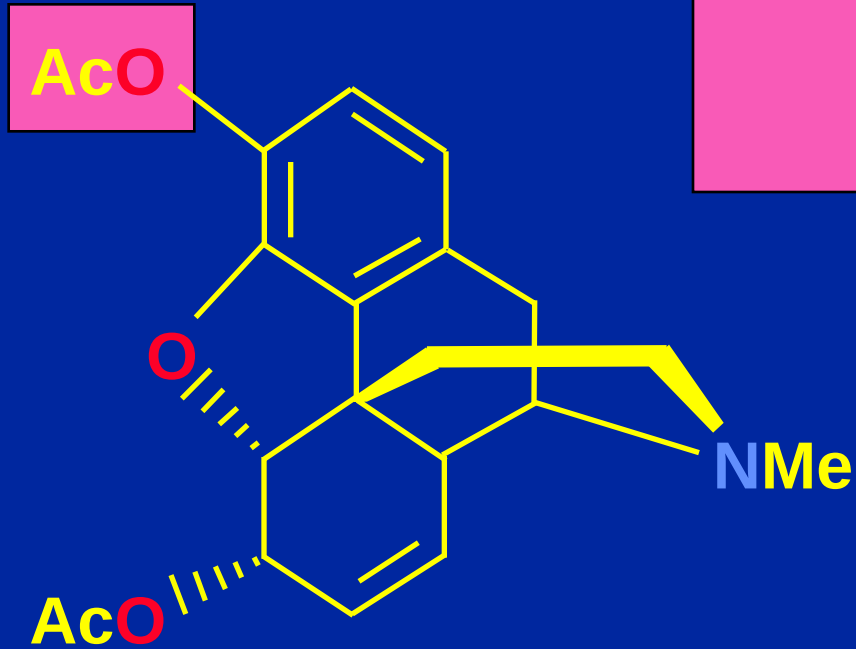


HEROIN

1898



HEROIN 1898



Phenol masked

Decreased polarity

But phenol important for analgesic activity

BRAIN CELLS

FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

FATTY LINING

BLOOD VESSEL

MORPHINE



BRAIN CELLS

FATTY LINING



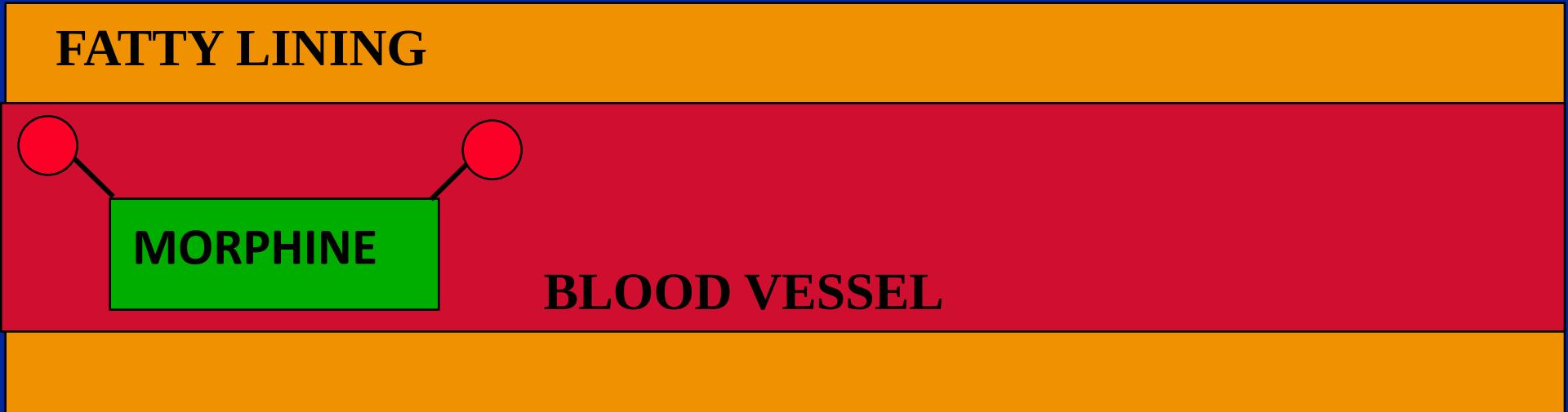
BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

FATTY LINING

MORPHINE

BLOOD VESSEL



BRAIN CELLS

FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

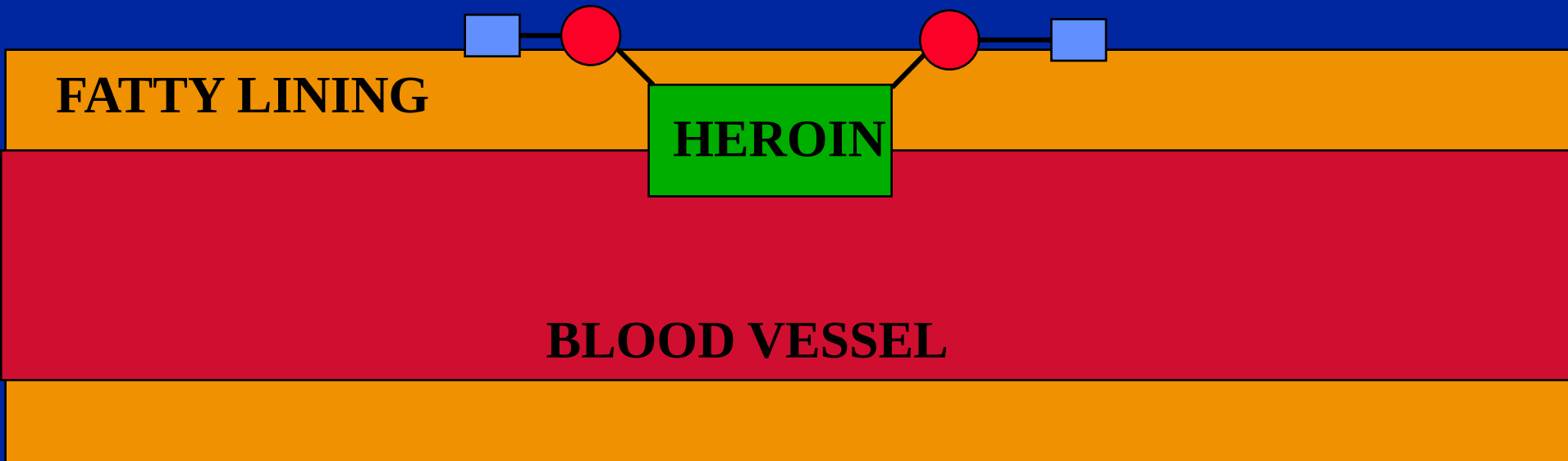
FATTY LINING

BLOOD VESSEL

HEROIN



BRAIN CELLS



FATTY LINING

HEROIN

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

ENZYME



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

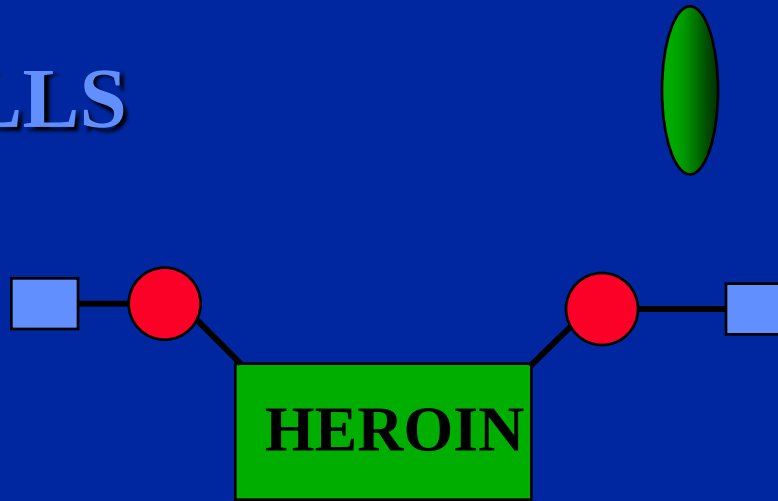
ENZYME



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

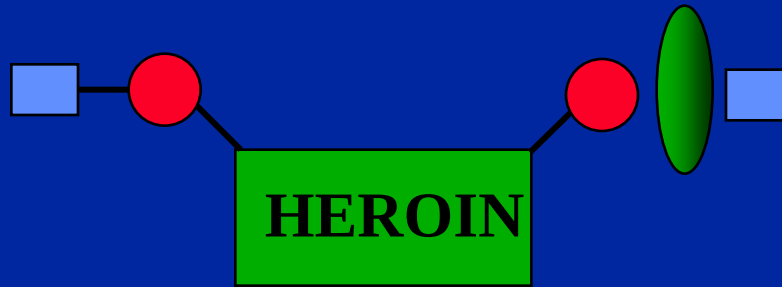
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

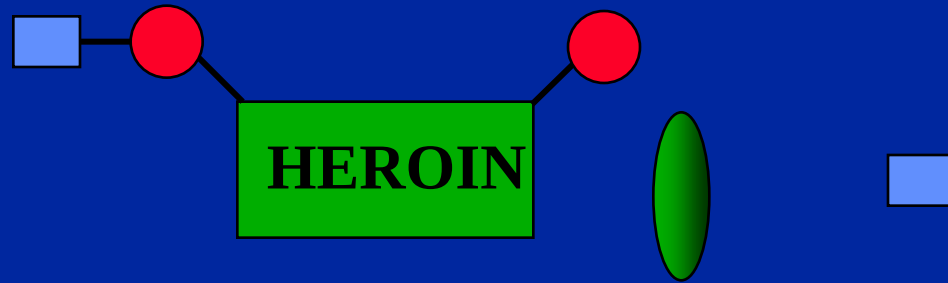
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

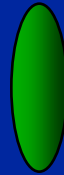
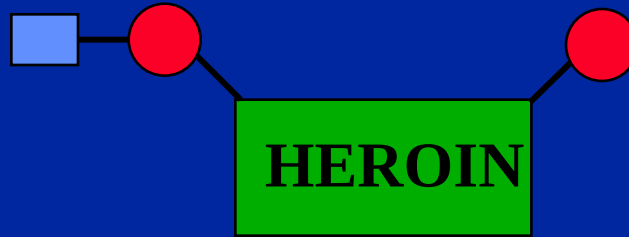
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

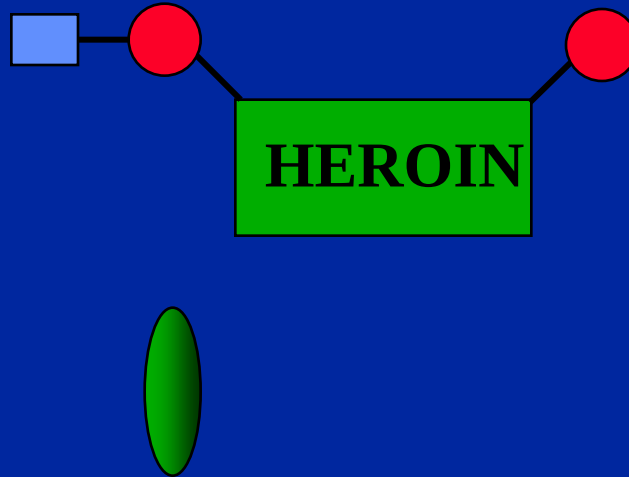
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

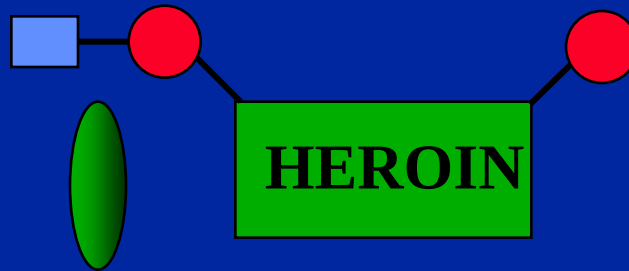
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

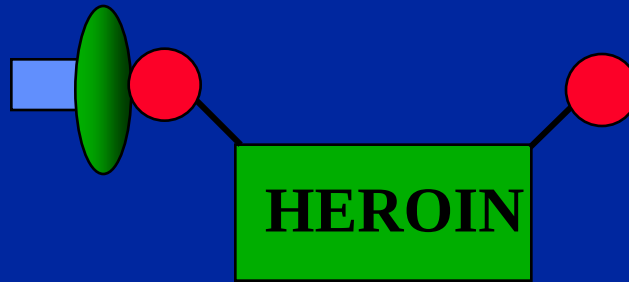
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

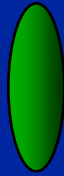
BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS



FATTY LINING

BLOOD VESSEL

BRAIN CELLS

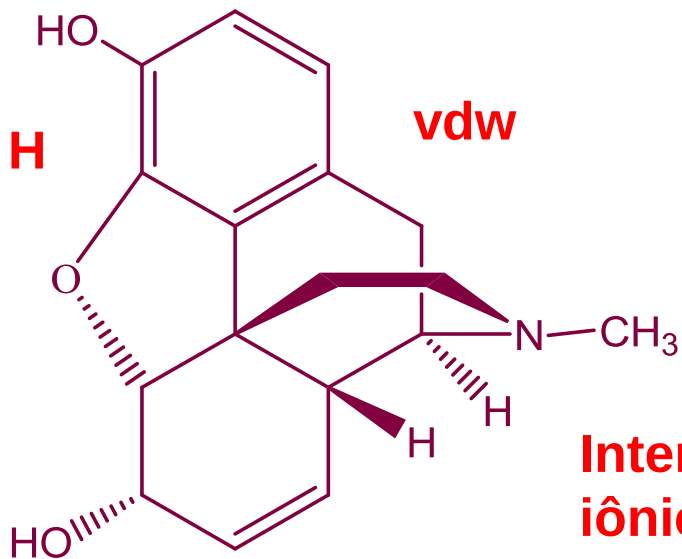


FATTY LINING

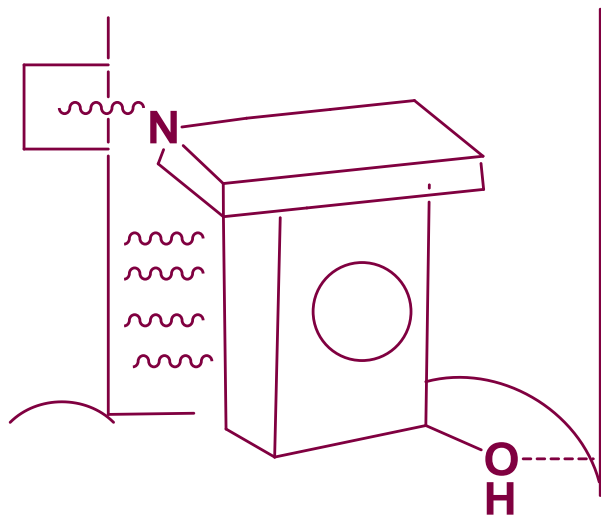
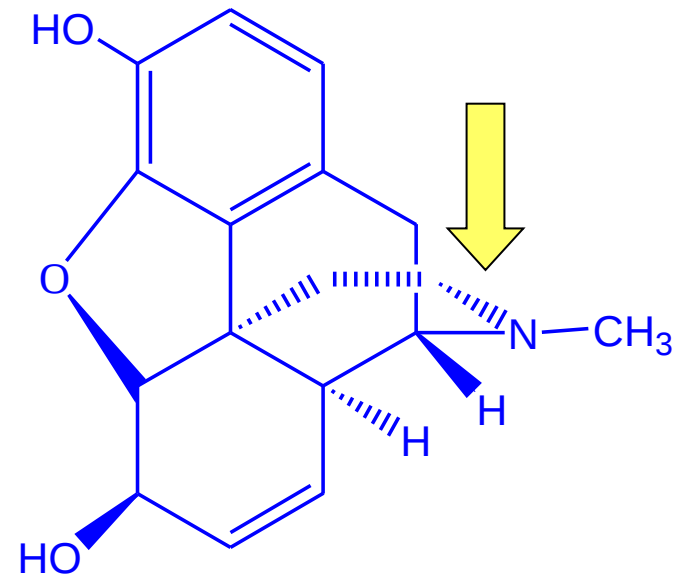
BLOOD VESSEL

Grupos fundamentais para o reconhecimento molecular

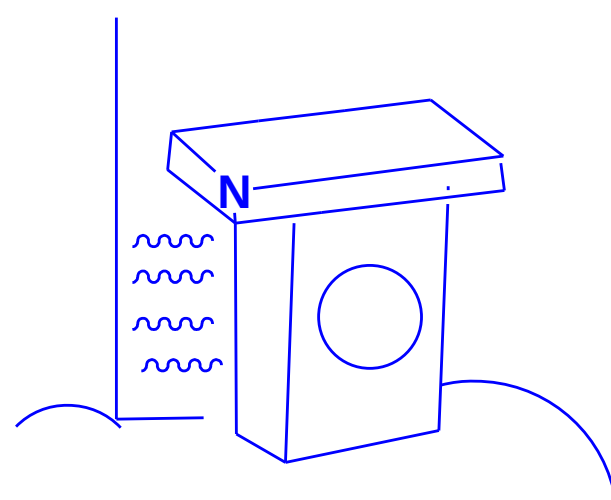
Lig. H



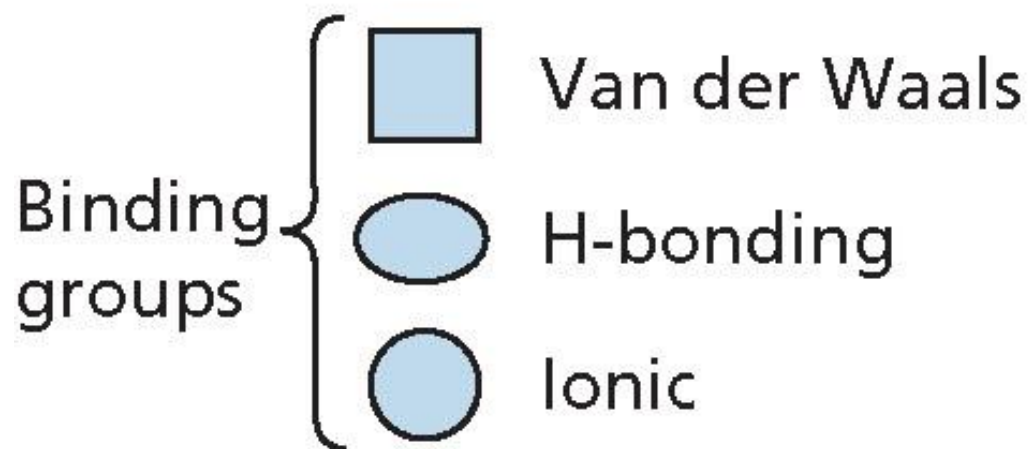
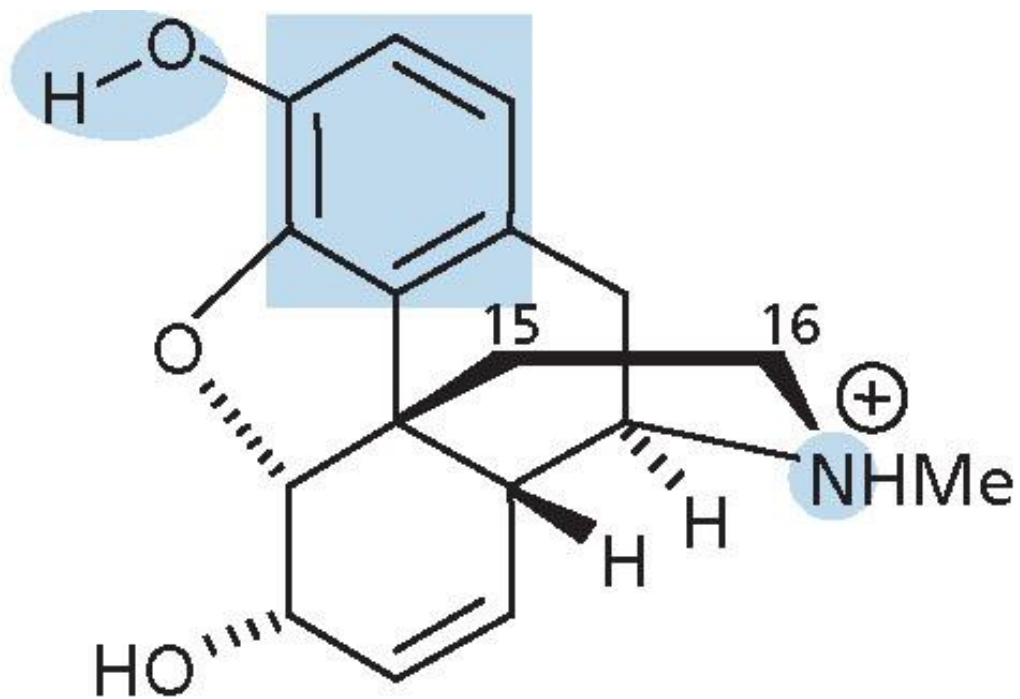
Estereoquímica: existe naturalmente como único isômero

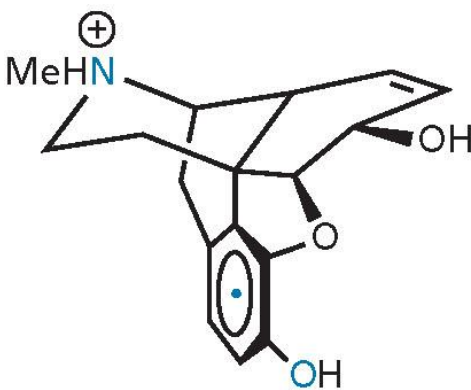


Três interações

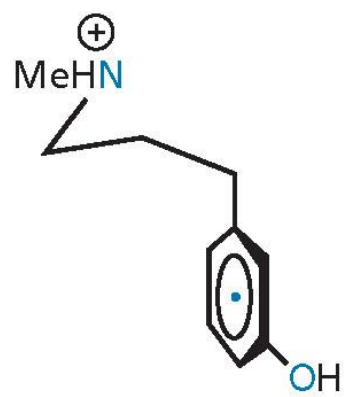


(OH está na outra face)
apenas 1 interação

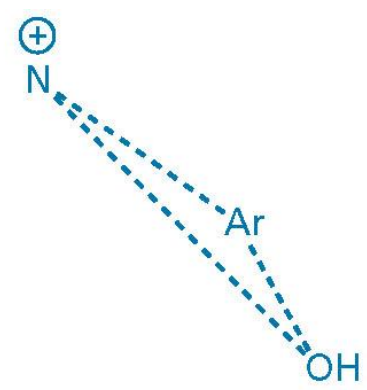




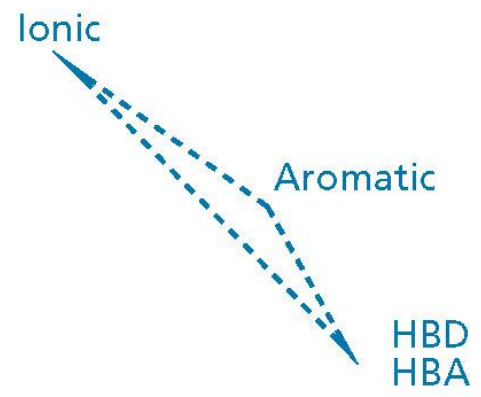
=



Skeletal pharmacopore



Pharmacophoric triangles



Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-Atividade

Métodos

1. Variação dos Substituintes

2. Extensão dos Fármacos

3. Simplificação Molecular

4. Introdução de Rigidez

2. Extensão dos Fármacos

Introdução de grupo funcional extra para aumento de interação no receptor.



Foram obtidos dois resultados interessantes

Substituintes no átomo de nitrogênio

Posição facilmente modificada por métodos químicos

Série homóloga: **Metila a Butila** a atividade cai a **zero**

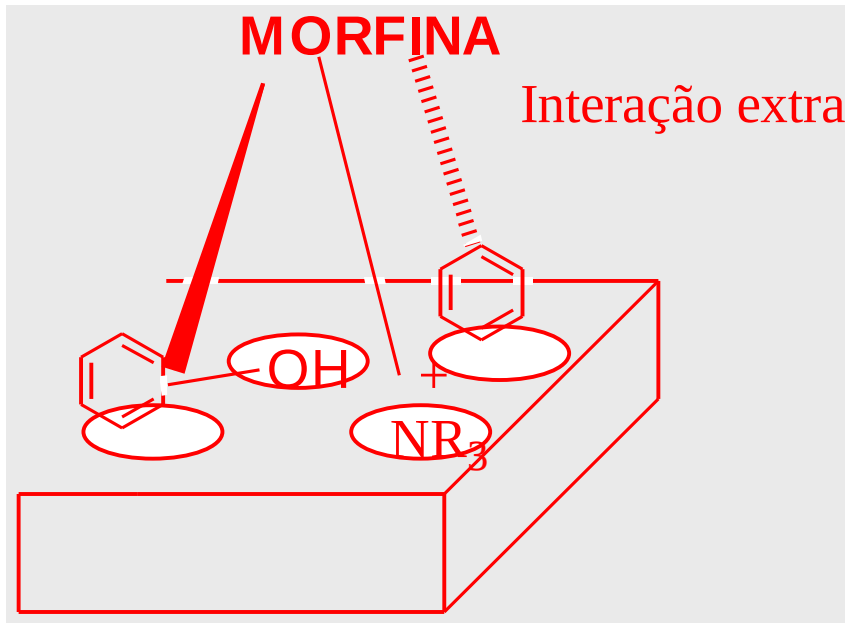
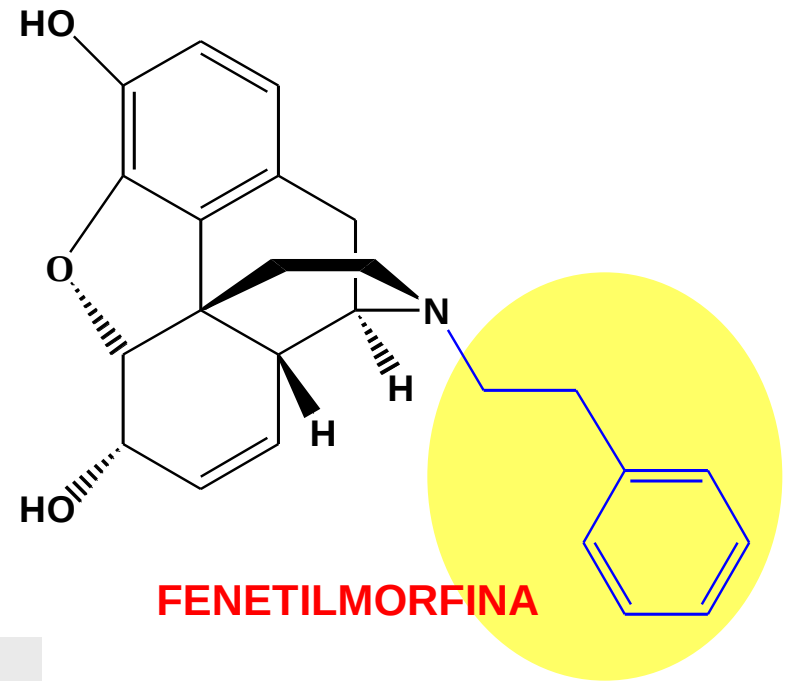
Grupos mais volumosos, como **pentila** e **hexila** –
atividade é recuperada.

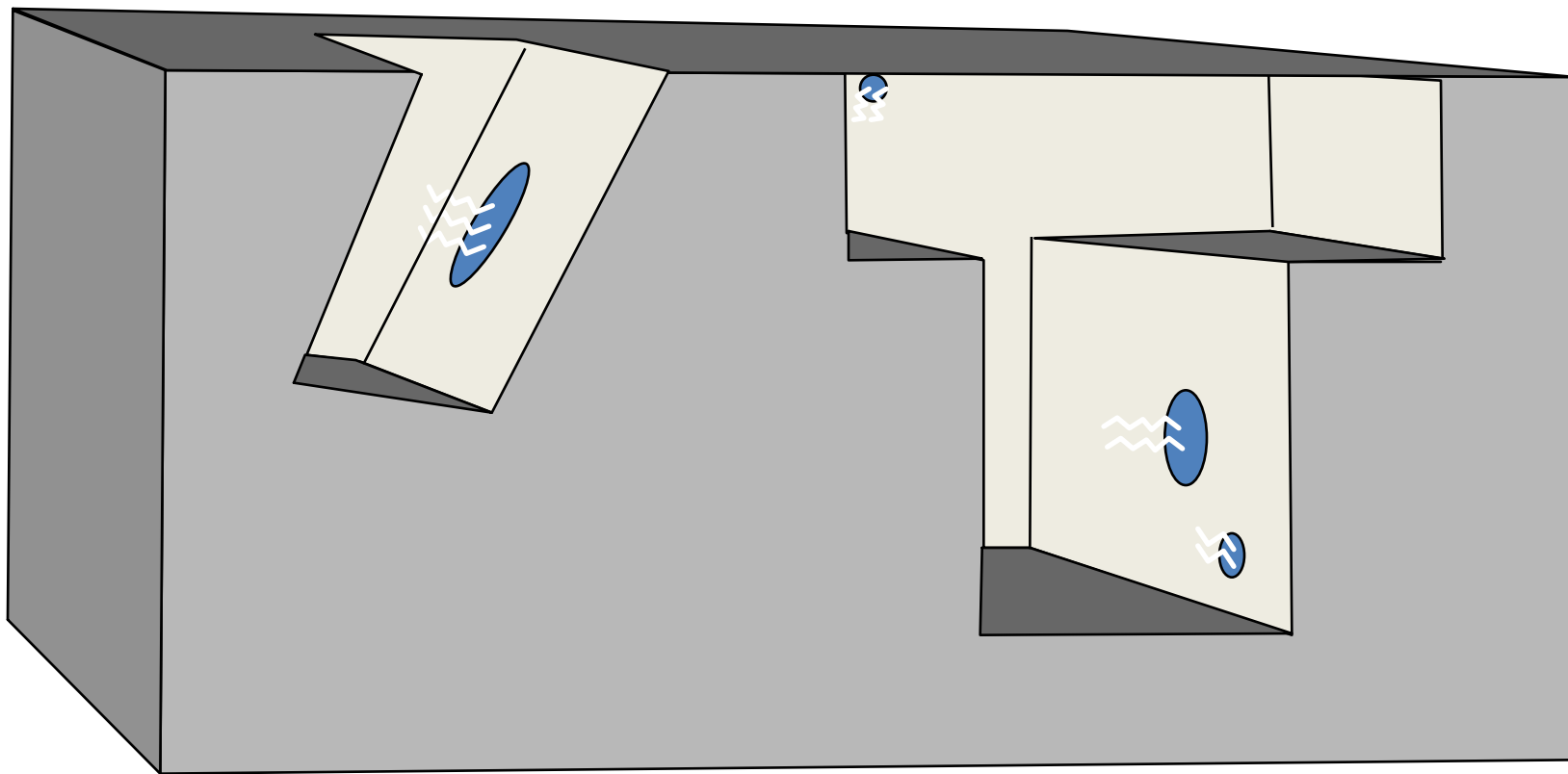
**Introdução de grupo fenetila (etilfenila) fornece produtos
cerca de 14 vezes mais potentes que a própria morfina**

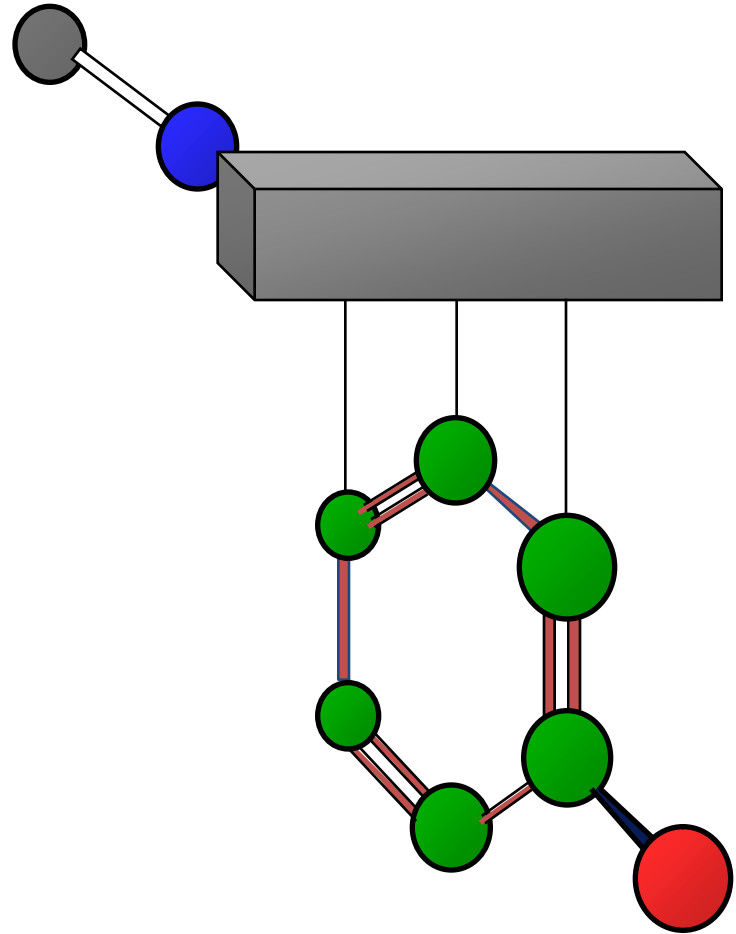


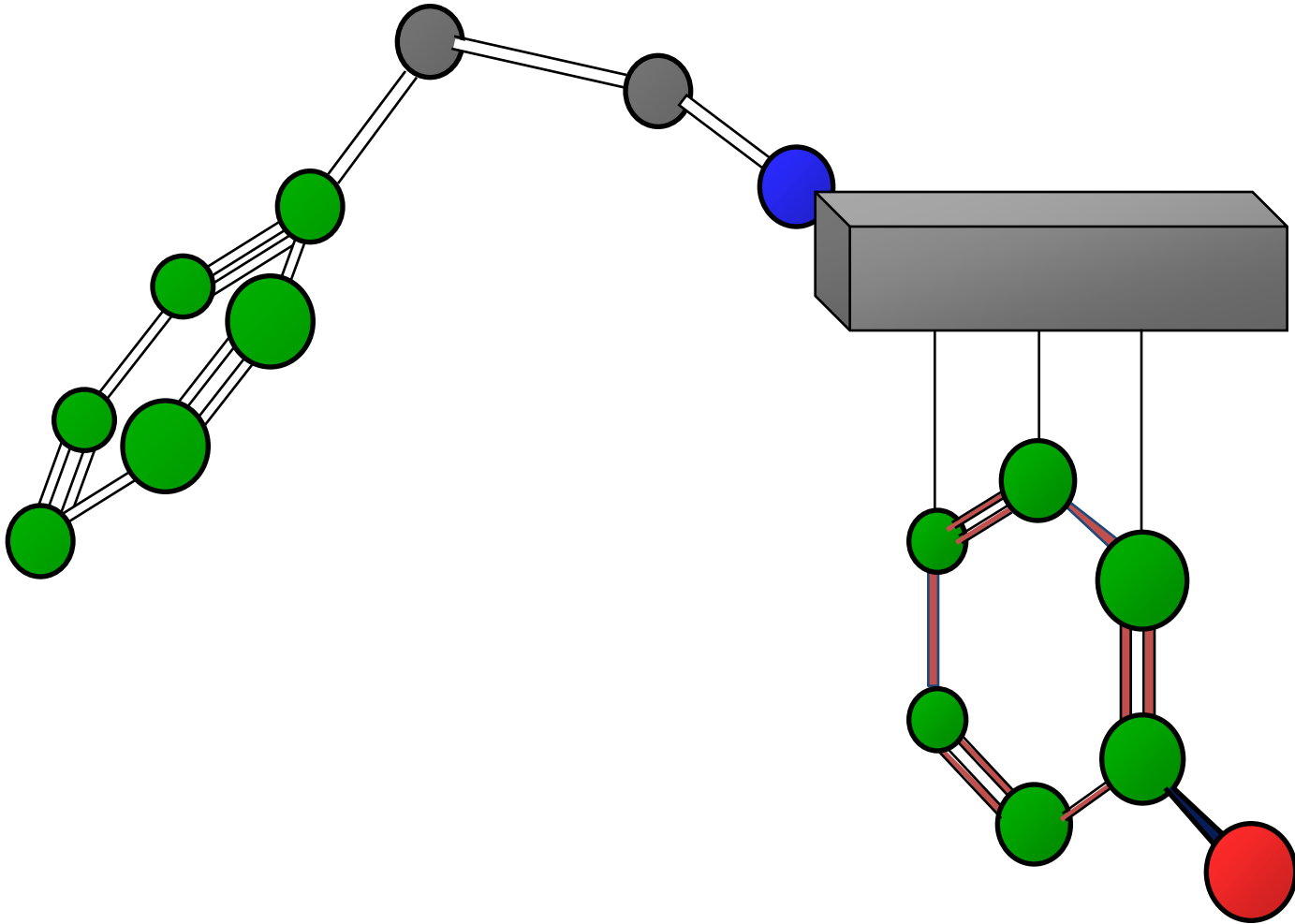
**Este resultado indica uma forte interação hidrofóbica
adicional e favorável no receptor**

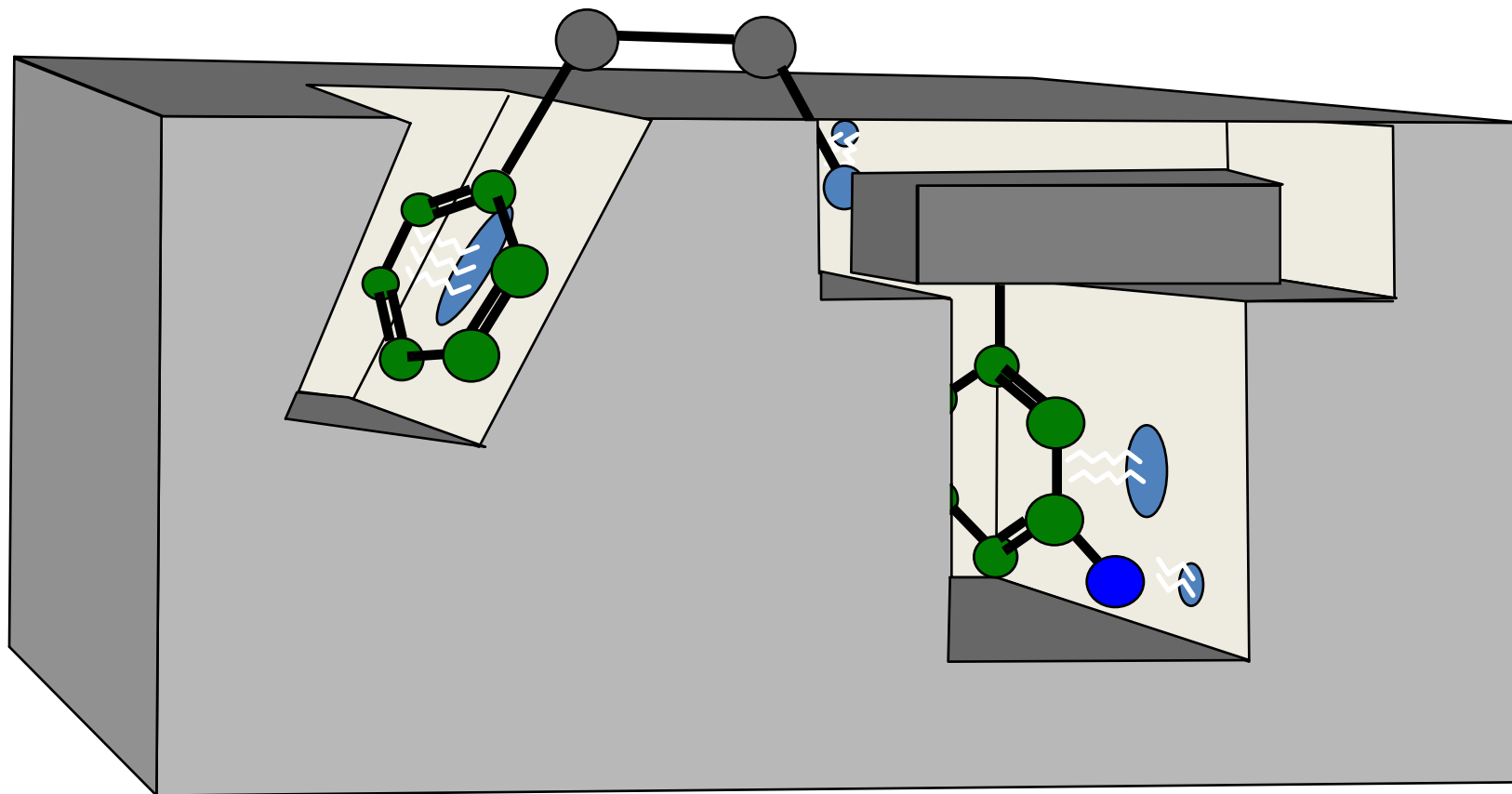
AGONISTA mais ativo



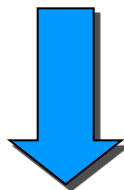






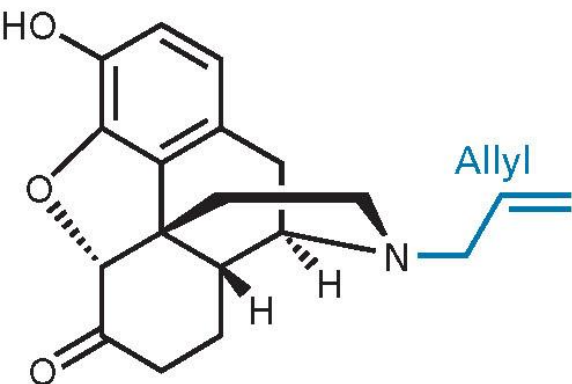


Outros substituintes testados: grupo alílico, ciclopropilmetilênico

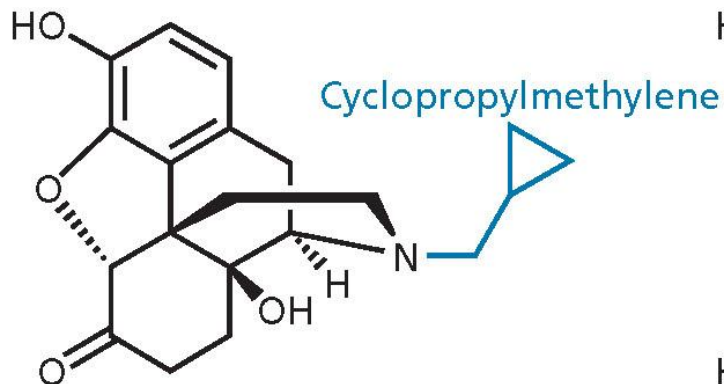


FÁRMACOS POTENTES ANTAGONISTAS

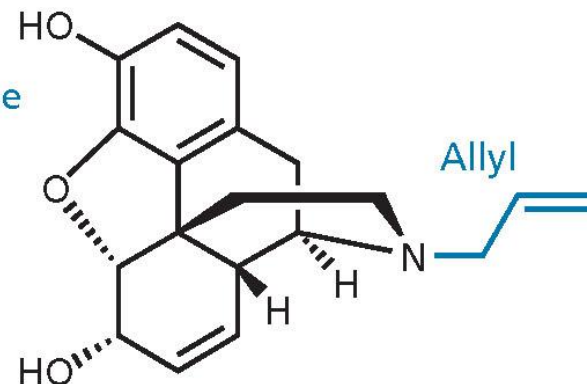
Úteis para bloquear os efeitos colaterais da morfina (overdose)



Naloxone

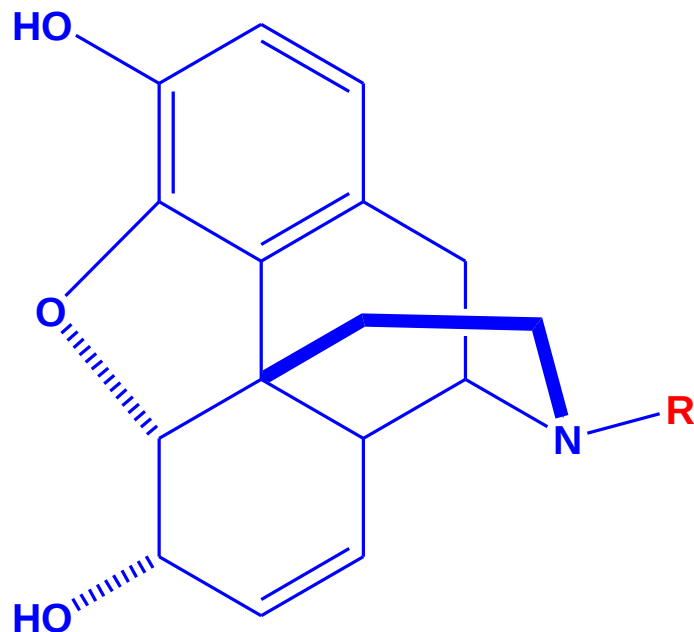


Naltrexone



Nalorphine

Atividade fraca como agonista, mas apresentam ação antagonista (inérita e interessante)



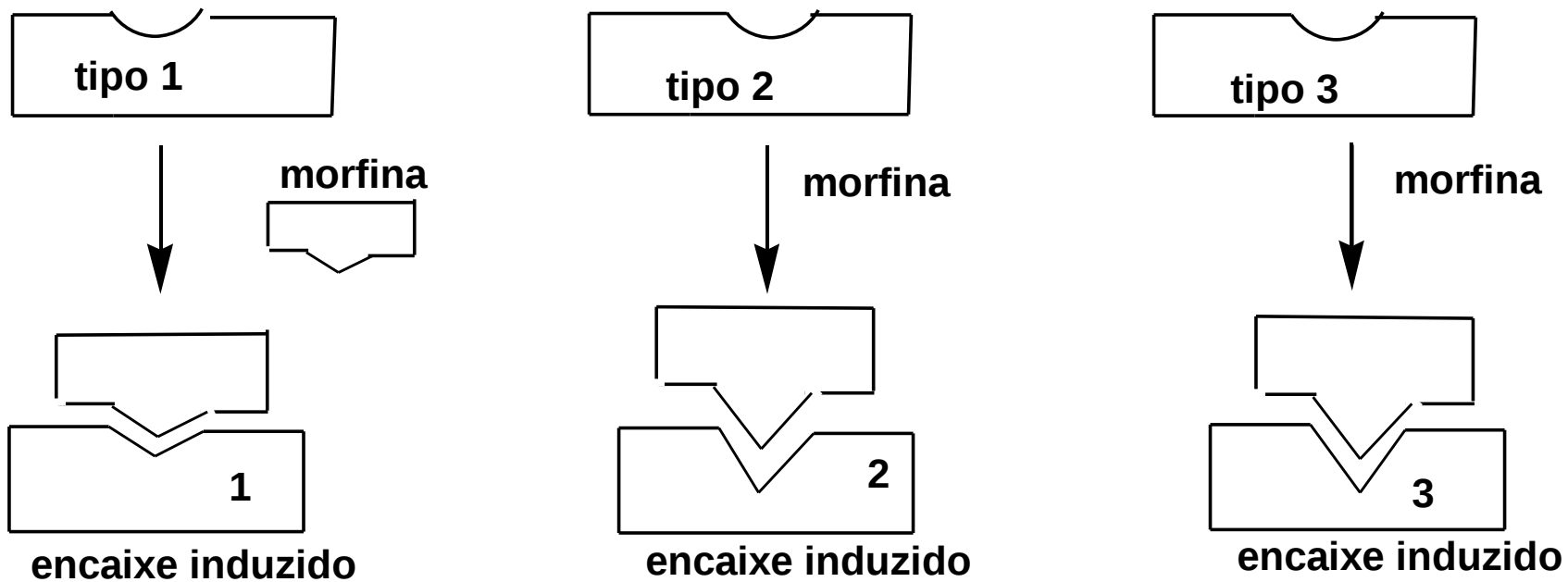
R = Metila, Etila, Propila: ↓ agonismo, ↑ antagonismo

R = Butila: atividade zero

R = Pentila, Hexila: agonistas

R = Etilfenila: ↑ agonismo (14X mais potente que morfina)

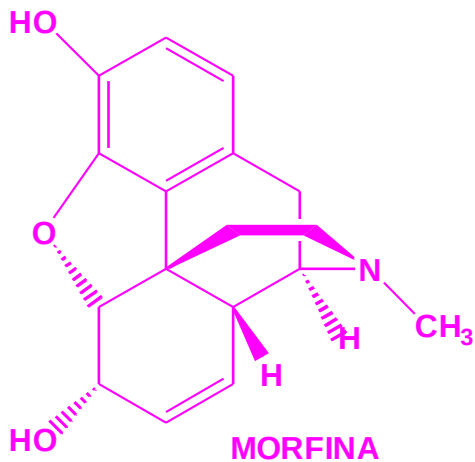
ligação de morfina nos receptores analgésicos



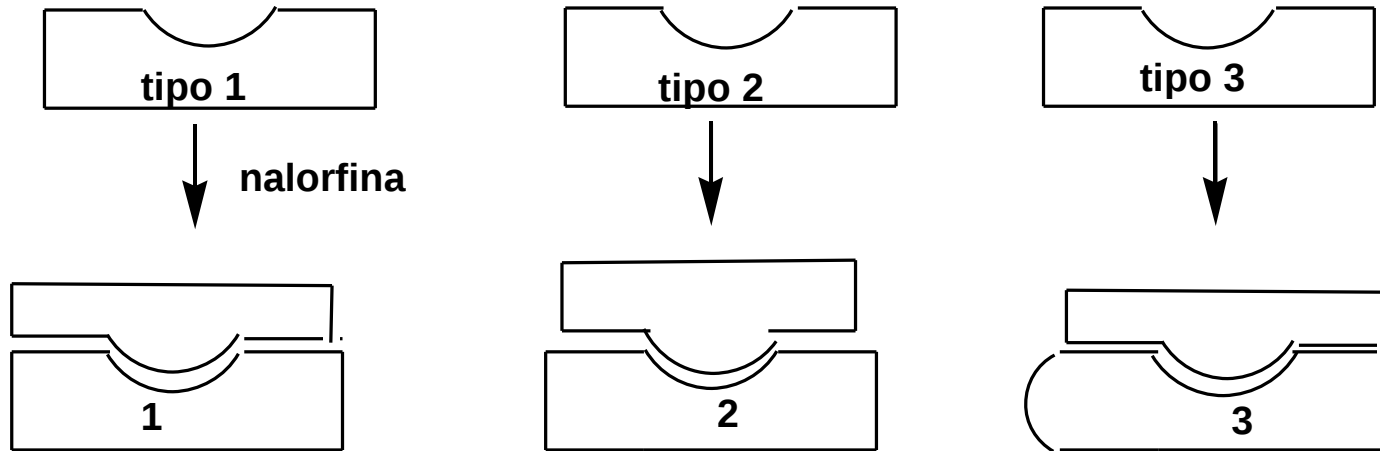
abertura dos canais iônicos



Resposta biológica



ligação de Nalorfina aos receptores



- receptor bloqueado
- nenhuma indução conformacional idem ao anterior
- nenhuma mensagem recebida

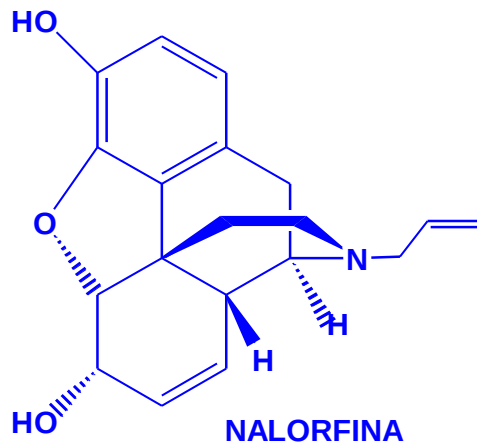
não há abertura dos canais iônicos

antagonista

- Receptor bloqueado
- Fraca indução após o encaixe
- Fraca mensagem recebida

leve abertura dos canais iônicos

Fraca ação agonista



Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

Métodos

1. Variação dos Substituintes

2. Extensão dos Fármacos

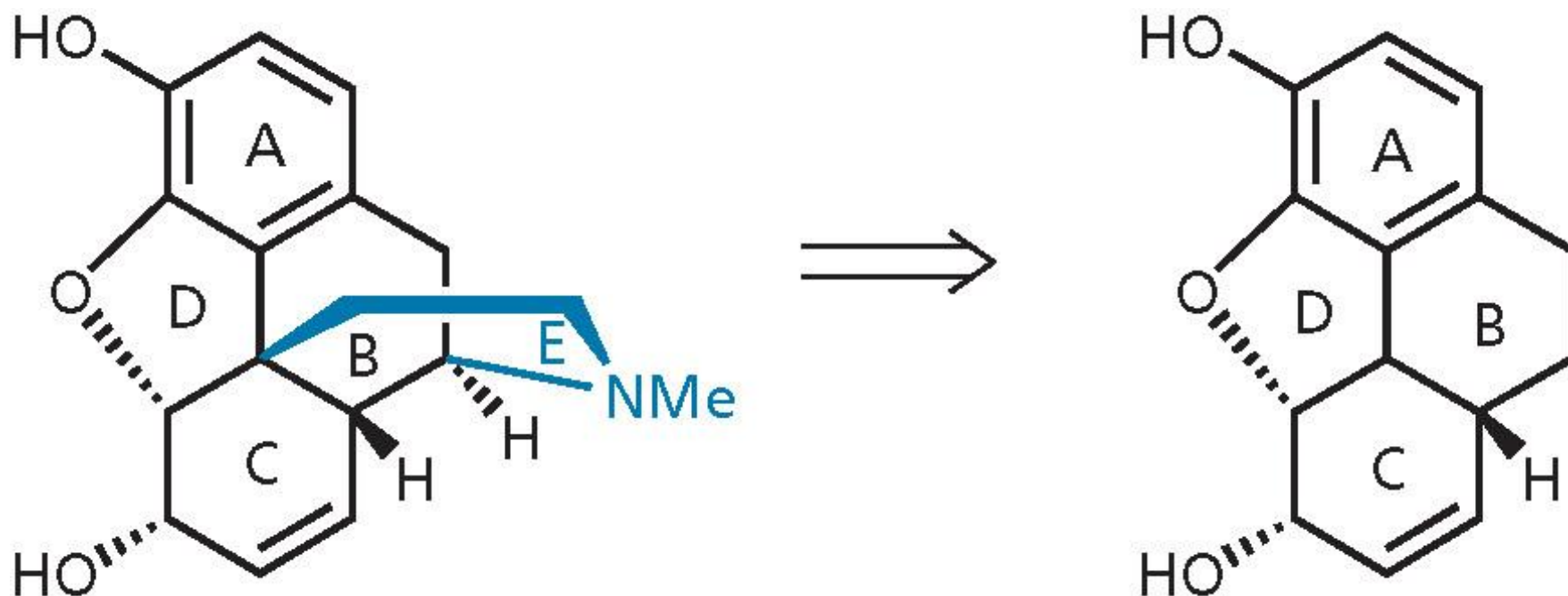
3. Simplificação Molecular

4. Introdução de Rigidez

3. Simplificação Molecular

Permite obter informações sobre o grupo farmacofórico e facilita a síntese

Remoção do anel E

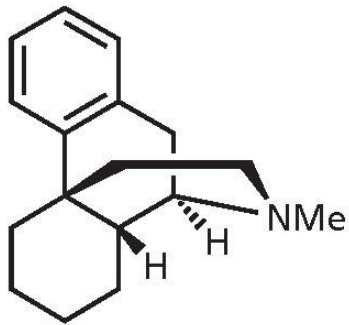


Completa perda de atividade – importância do N básico

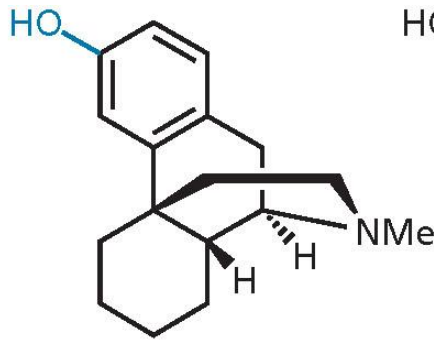
Remoção do anel D

Fármacos analgésicos da classe dos Morfinanos

Ação oral

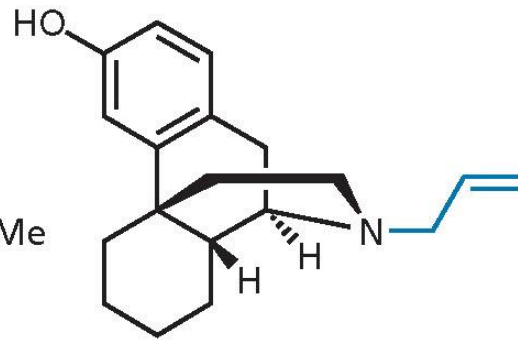


N-Methylmorphinan
(20% activity of morphine)

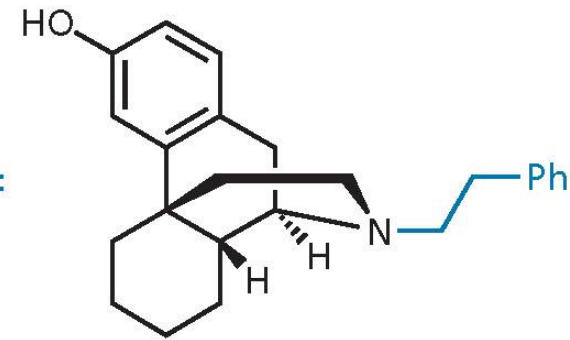


Levorphanol
(5 × more potent
than morphine)

Administração oral
Maior duração ação
Retém efeitos colaterais



Levallorphan
(Antagonist 5 × more
potent than nalorphine)



N-Phenethyllevorphanol
(15 × more potent than morphine)

Simplificação e extensão moleculares

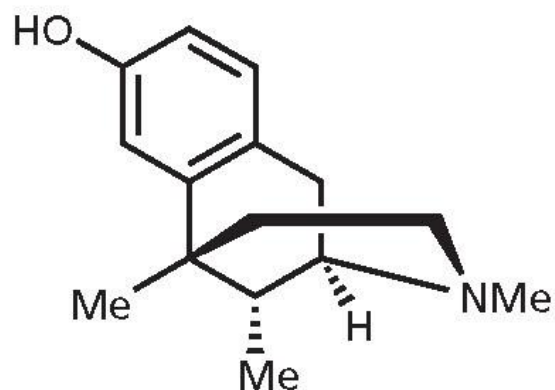
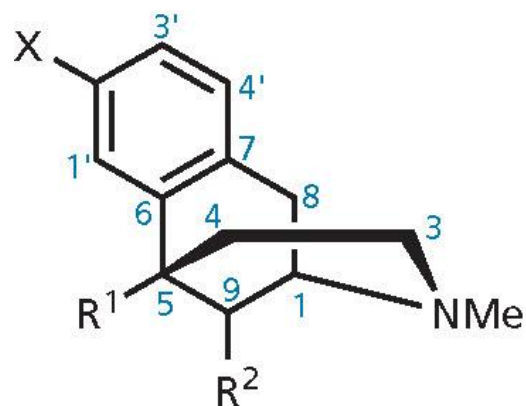
Morfinanos

- São mais potentes e possuem maior tempo de duração de ação que morfina, mas apresentam maior toxicidade e levam a dependência
- Sintetizados mais facilmente
- As modificações moleculares são semelhantes a morfina

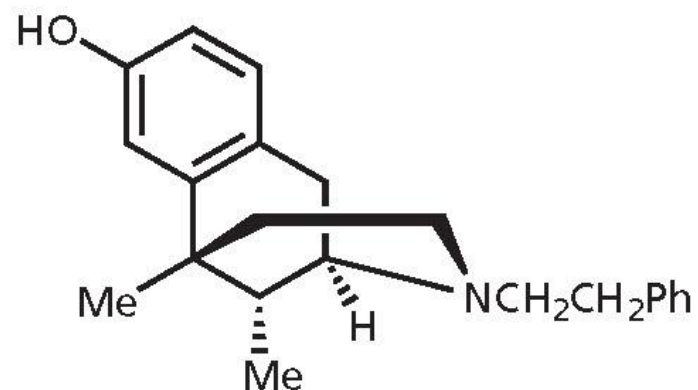
Remoção dos anéis C e D

Fármacos analgésicos da classe dos Benzomorfanos

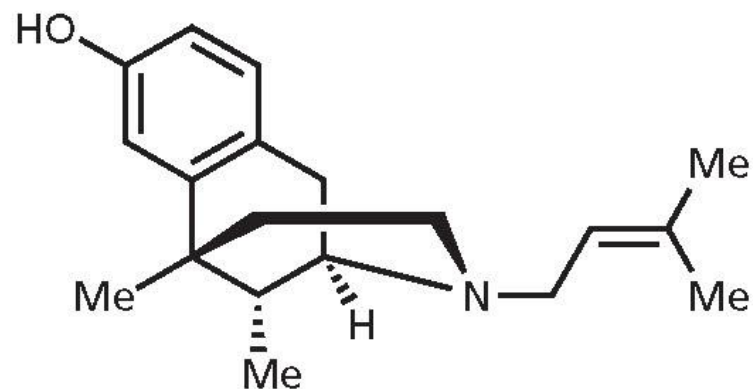
Menor tendência ao vício



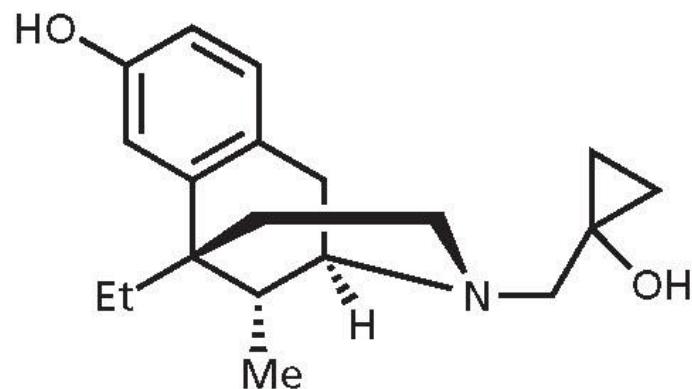
Metazocine
(same potency as morphine)



Phenazocine
(4 × more potent than morphine)



Pentazocine
(33% activity of morphine, short duration,
low addiction liability)

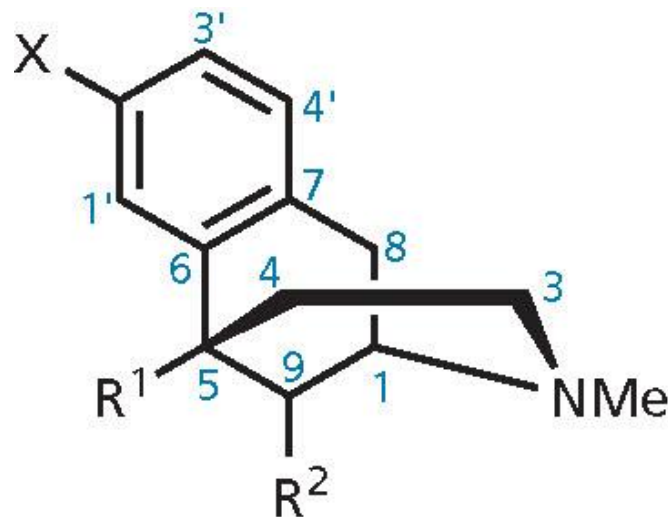


Bremazocine
**Bremazocina: tem ação mais
prolongada e é mais ativo que morfina**

Remoção dos anéis C e D

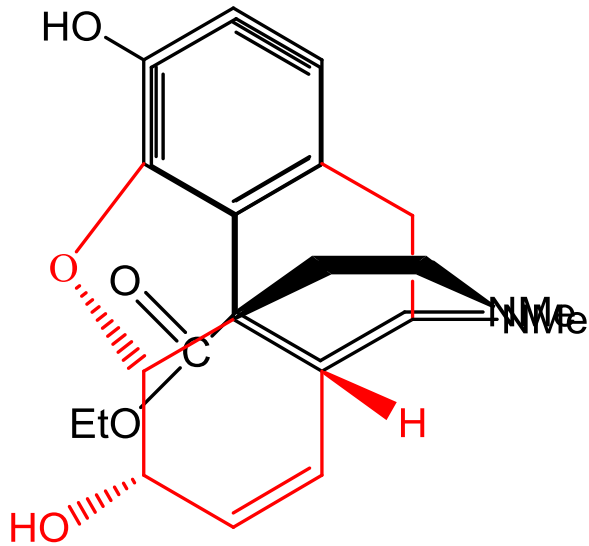
6,7-Benzomorfanos

- ✓ Retém atividade analgésica
- ✓ Os anéis C e D não são essenciais para atividade analgésica
- ✓ Analgesia e dependência não são necessariamente coexistentes
- ✓ Promovem razoável analgesia, menor disposição ao vício e menor tolerância
- ✓ Ligam-se aos receptores opióides da mesma maneira que a morfina e morfínicos
- ✓ Maior facilidade de síntese



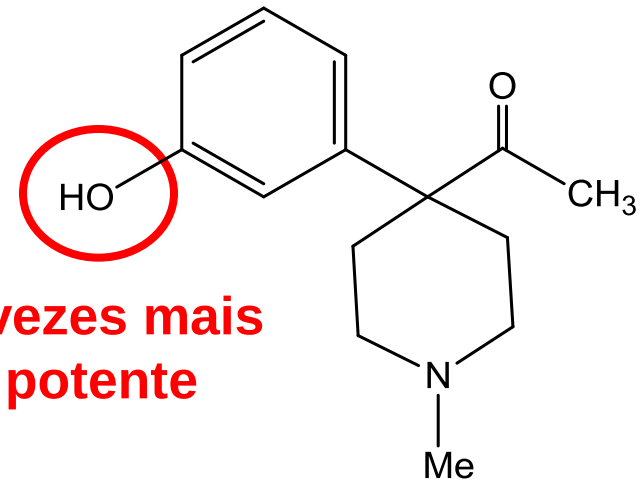
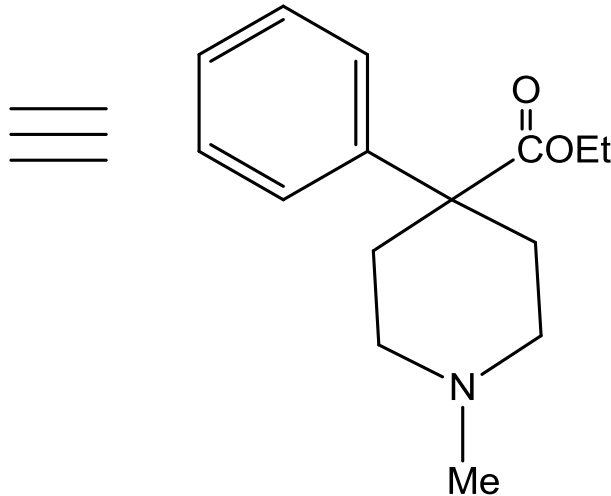
Remoção dos anéis B, C e D

4-FENILPIPERIDINAS (1940)



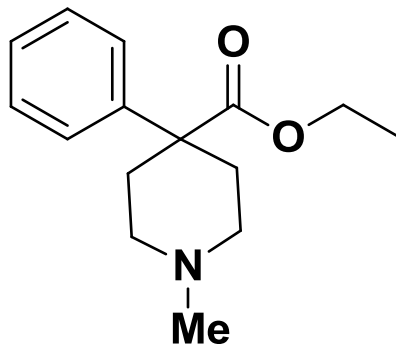
Meperidina ou petidina
(20% da atividade de
morfina)

A relação estrutural com a morfina só foi
identificada quando suas propriedades
analgésicas foram evidenciadas



5 vezes mais
potente

Cetobemidona



Petidina ou Meperidina

- ✓ analgésico mais fraco que a morfina
- ✓ mesmos efeitos colaterais que morfina
- ✓ usada como analgésico em partos
 - ✓ rápido início de ação
 - ✓ curta duração de ação

Fenilpiperidinas

São mais facilmente sintetizados

As modificações químicas, semelhantes às realizadas na morfina, morfinanos e benzomorfanos, não fornecem produtos com o mesmo perfil de atividade.

Existem dúvidas se o mecanismo de ação é similar a morfina

São moléculas com maior flexibilidade conformacional



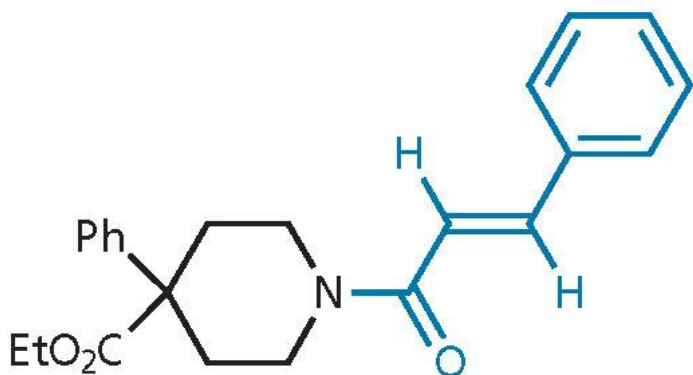
Outras conformações nos receptores?

Introdução de grupo alila ou ciclopropilmetileno não gera antagonistas

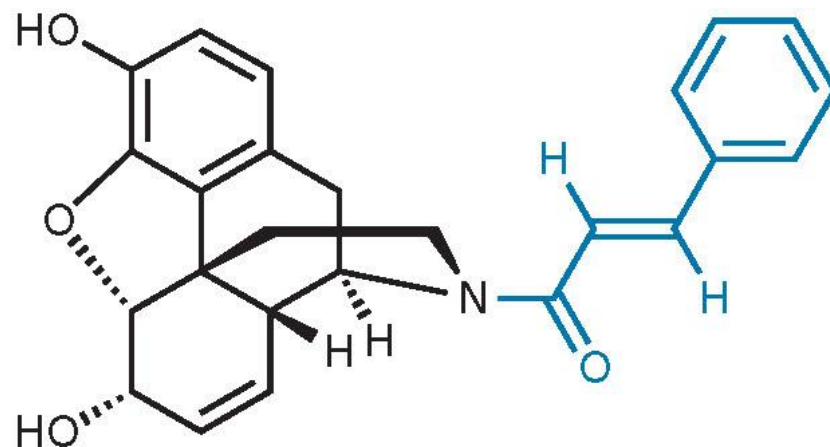
A substituição do grupamento Metila do N por resíduo de ácido cinâmico aumenta a atividade da fenilpiperidina, porém o mesmo grupo na morfina elimina a atividade



Outras conformações nos receptores?

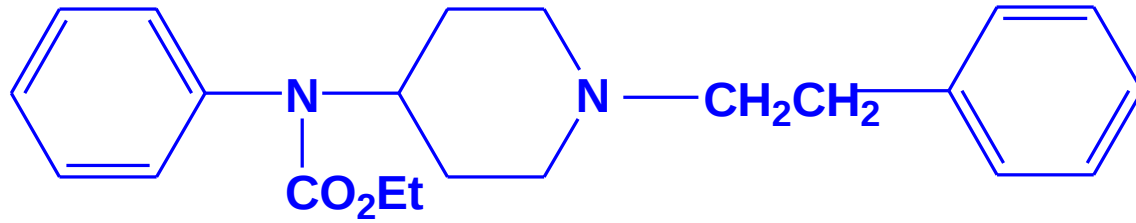


N-Cinnamoyl analogue of pethidine
30 × more potent than pethidine

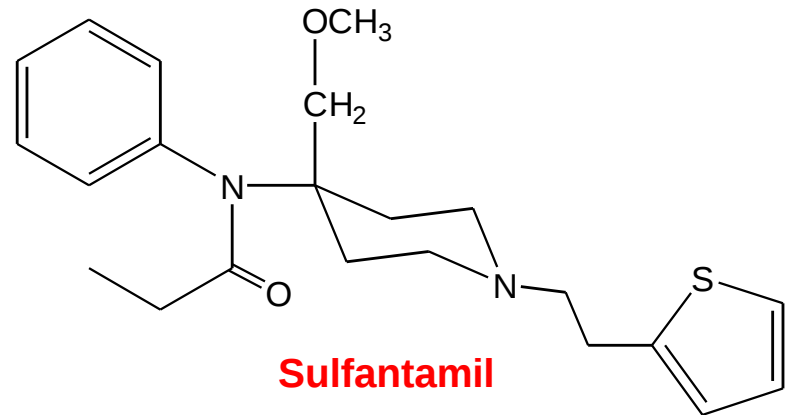
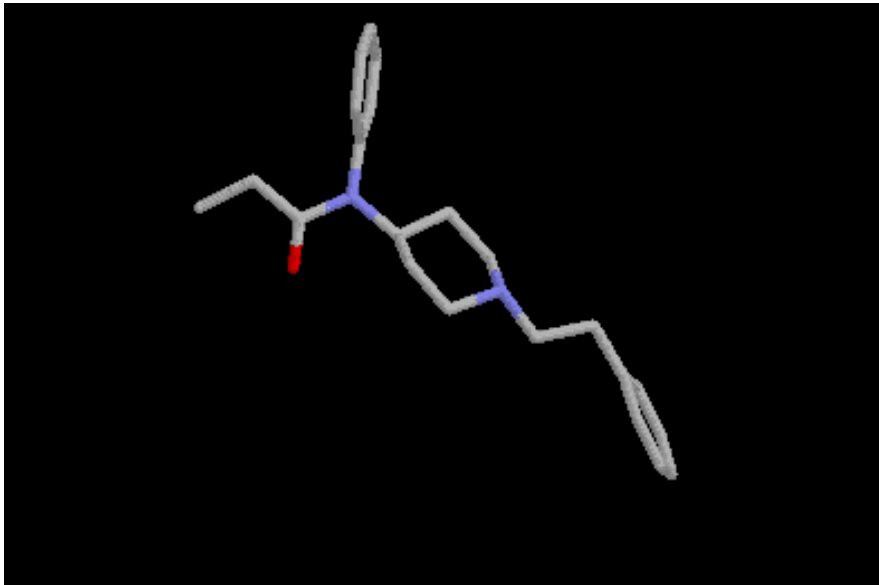


N-Cinnamoyl analogue of morphine
Zero activity

Fenilpiperidinas



Fentanil



Sulfantamil

fentanil

- 100 vezes mais potente que morfina,
- atravessa melhor a Barreira Hemato-Encefálica
- também causa depressão respiratória

Fenilpiperidinas

Os anéis C, D e E não são essenciais para a atividade

Piperidinas retém os efeitos indesejados, como vício e depressão respiratória

Agem rapidamente e possuem curto período de ação

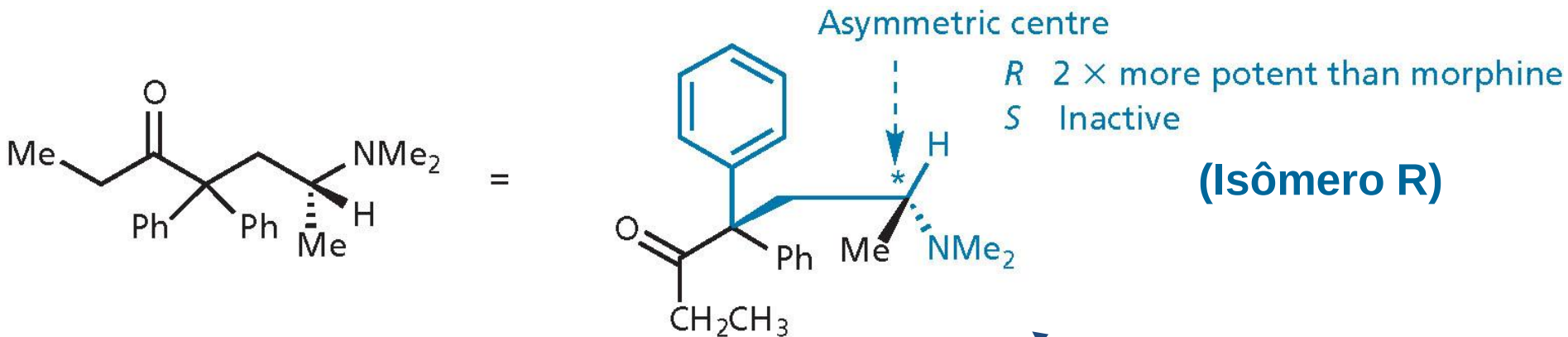
Grupos fundamentais para ação são o anel aromático e o nitrogênio básico, mas não o grupo hidroxílico

Parecem ligar diferentemente nos receptores analgésicos

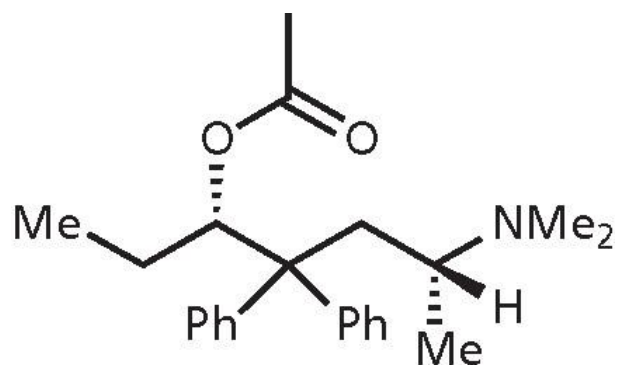
Remoção dos anéis B, C, D e E

DIFENILALQUILAMINAS – Metadona (2ª Guerra Mundial)

Efeitos colaterais menos severos



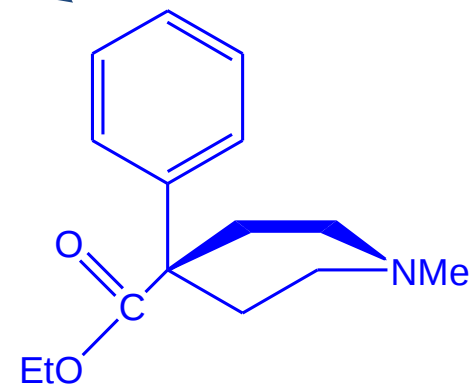
(Isômero R)



L-α-acetilmetadol (LAAM)

- Metadona**
- ❖ Administrada a viciados para “curá-los” da dependência da heroína
 - ❖ reduz significativamente os sintomas do síndrome de abstinência
 - ❖ usada também para alívio de dores oncológicas

semelhança



Fenilpiperidina

Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

Métodos

1. Variação dos Substituintes

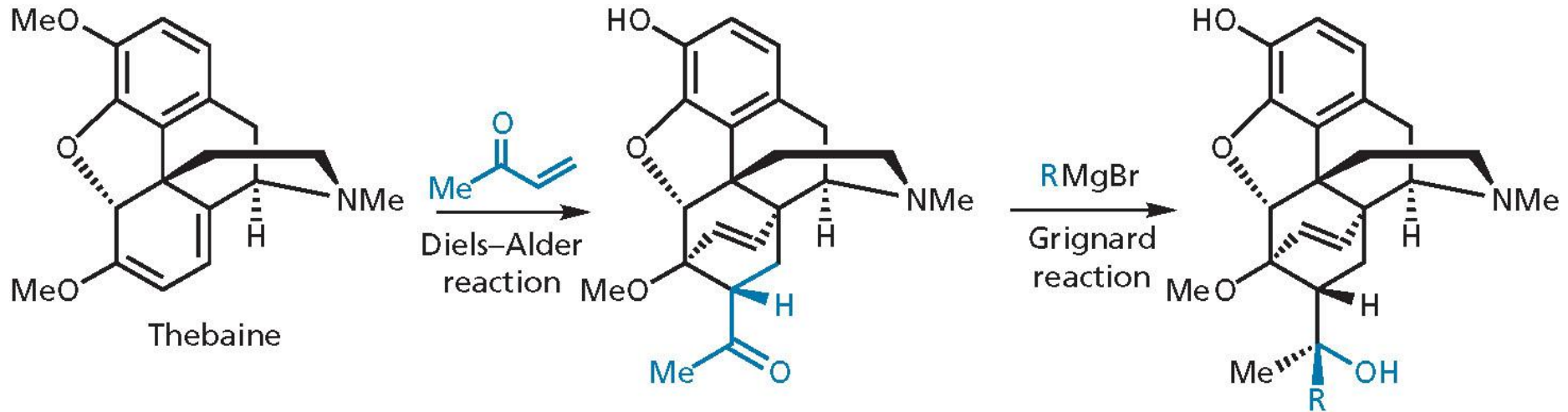
2. Extensão dos Fármacos

3. Simplificação Molecular

4. Introdução de Rigidez

4. Introdução de Rigidez

Oripavinas

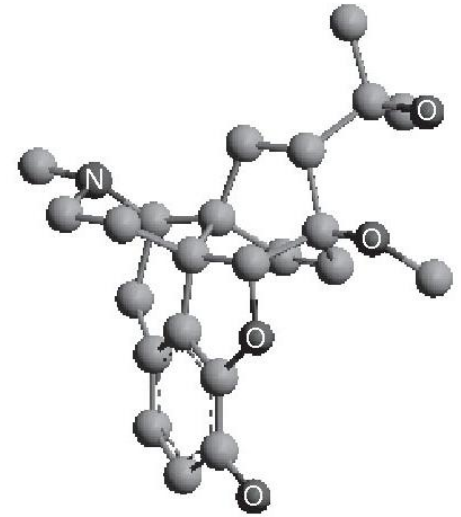
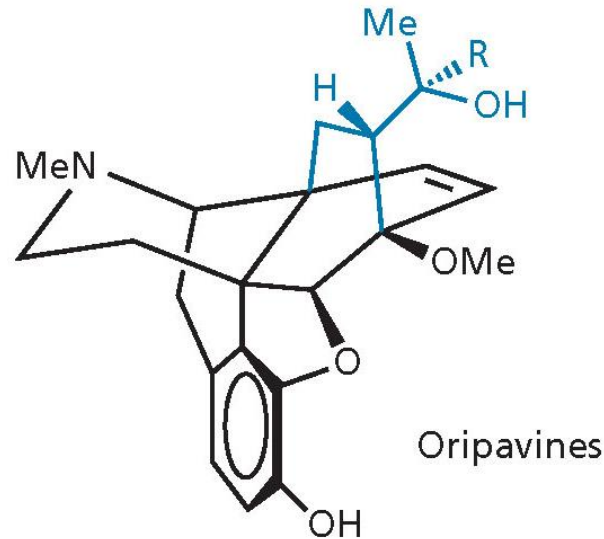
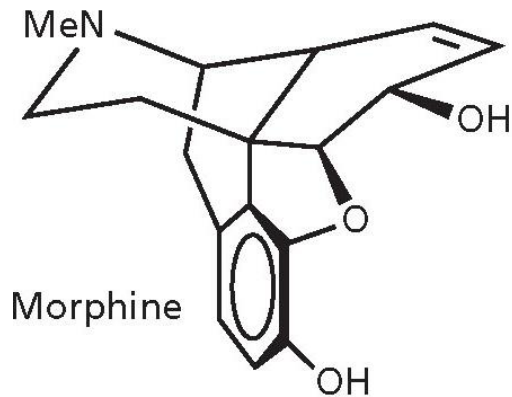


Estratégia que torna a molécula mais complexa e rígida para tentar remover os efeitos colaterais e aumentar a atividade

Diminuição das possibilidades de alteração conformacional → diminui interações com outros receptores

4. Introdução de Rigidez

Oripavinas

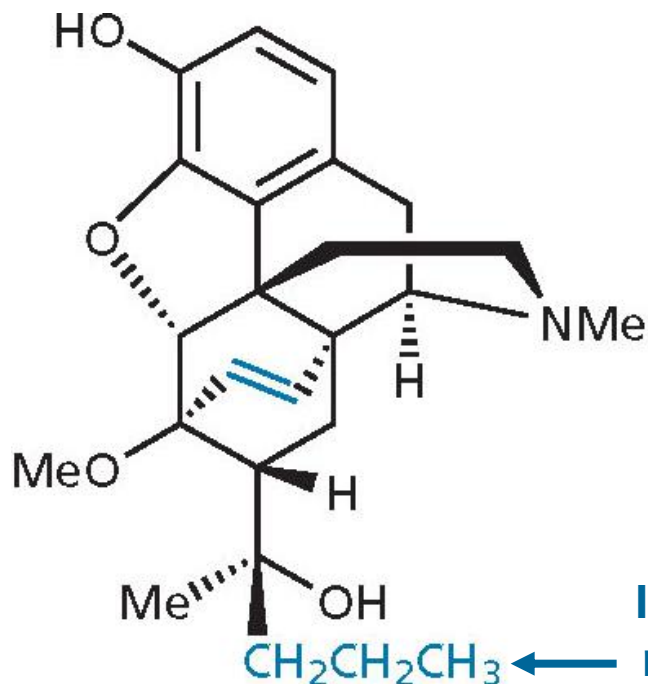


Limitação do número de conformações para aumento de seletividade por determinado receptor

ATIVIDADE EXTREMAMENTE ELEVADA

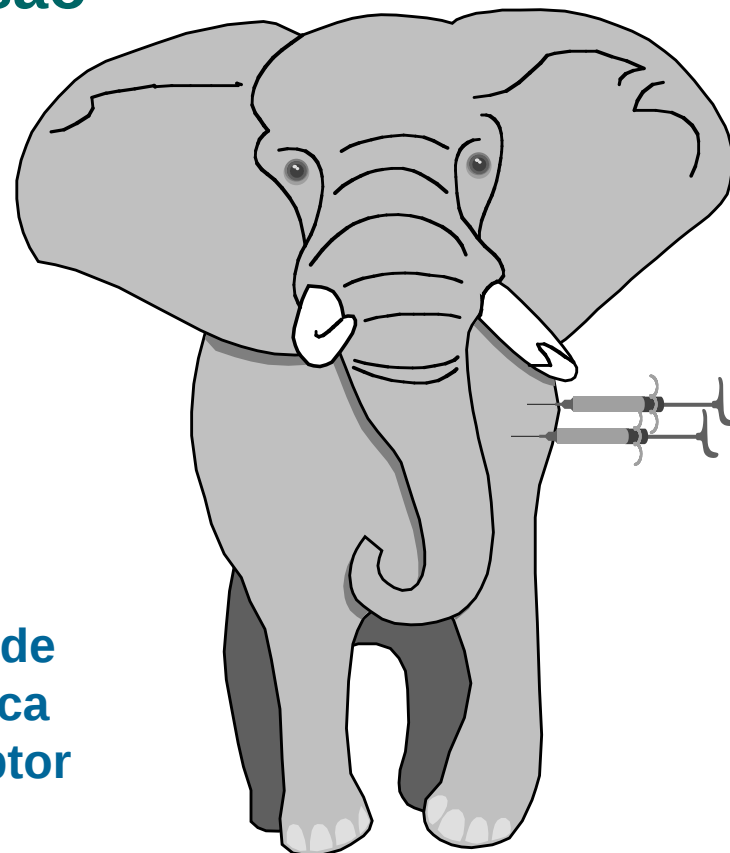
Extensão da cadeia lateral de Oripavina

Rigidez + Extensão



Etorphine

Indica presença de
região hidrofóbica
próxima no receptor



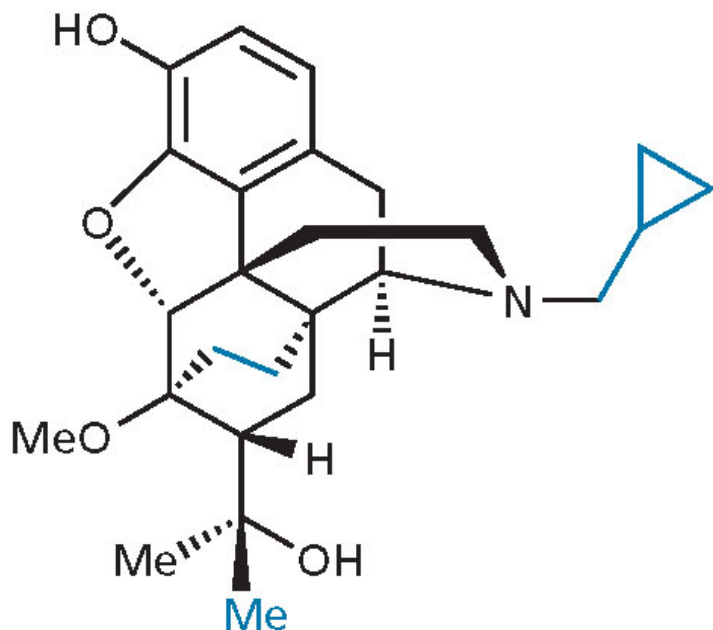
10.000X mais potente que morfina;

Altamente hidrofóbica – cruza BHE 300X mais facilmente

20X mais afinidade pelo receptor analgésico

Efeitos colaterais não aceitáveis

Antagonistas da classe da Oripavina

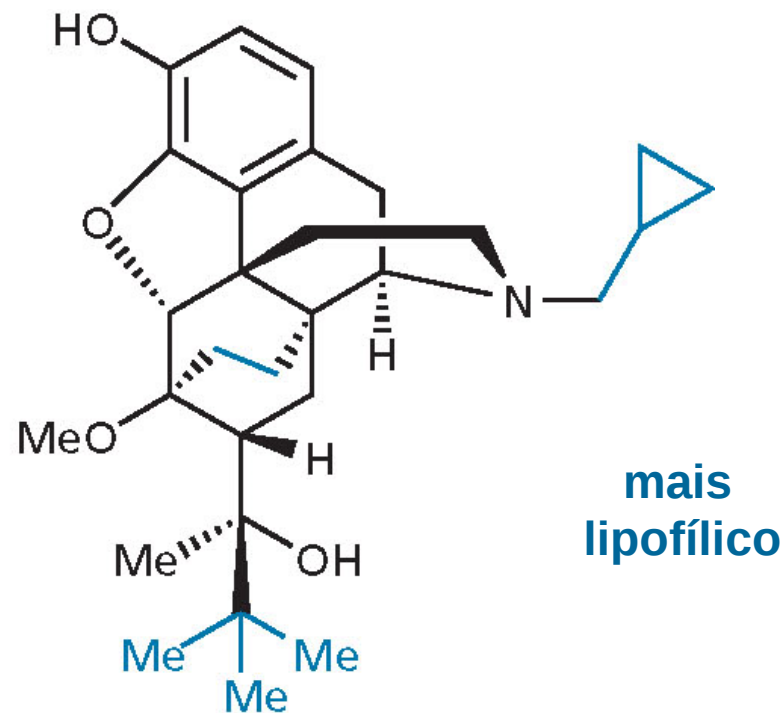


Diprenorphine



100 vezes mais potente que nalorfina. Não possui atividade analgésica

Reverte efeitos dos potentes opioides – uso e distribuição controlados



Buprenorphine (1968)



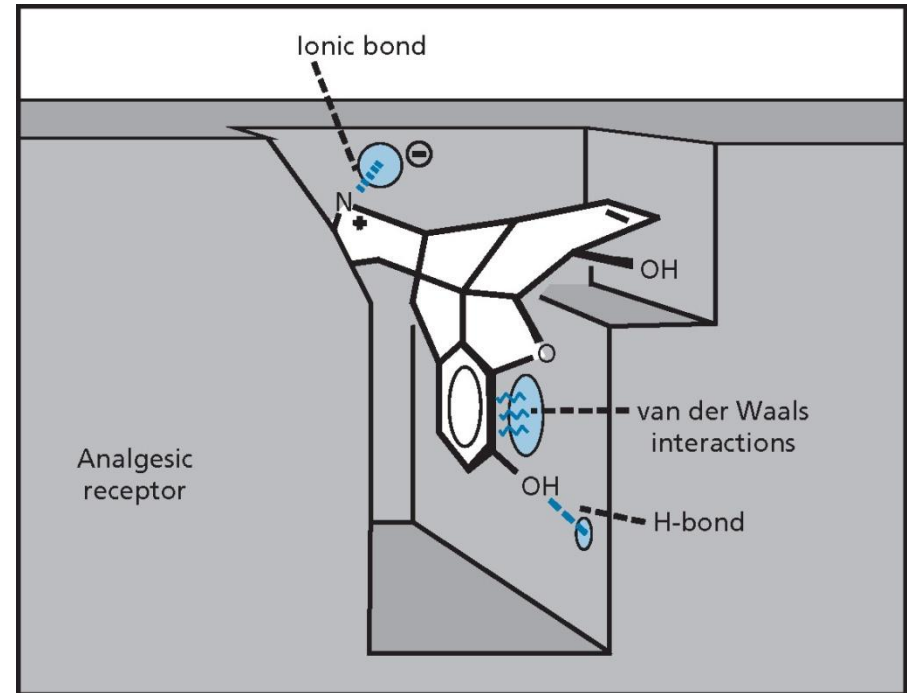
Semelhante a nalorfina e pentazocina, com ação analgésica (agonista parcial) e sem risco de vício

Teoria dos Receptores Analgésicos (1973)

HIPÓTESE DE BECKETT-CASY

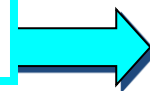
Modelo clássico de chave-fechadura – único receptor

- Deve existir um centro básico (nitrogênio, capaz de se ionizar no pH fisiológico e de interagir por ligação iônica, com pKa em torno de 7,8-8,9).
- A presença de um anel aromático, adequadamente posicionado em relação ao nitrogênio, para realizar interação por forças de van der Waals.
- Hidroxila fenólica, capaz de interagir por ligação de hidrogênio.



Não inclui a região de ligação extra descoberta pela extensão molecular

- Existência de uma cavidade para acomodar a ponte C-15, C-16



Devem existir múltiplos tipos de receptores para analgésicos

TEORIA DE MÚLTIPLOS RECEPTORES

Três receptores analgésicos Sinal transmitido via proteína G

Para todos os receptores os grupos amino, anel aromático e hidroxila fenólica são fundamentais

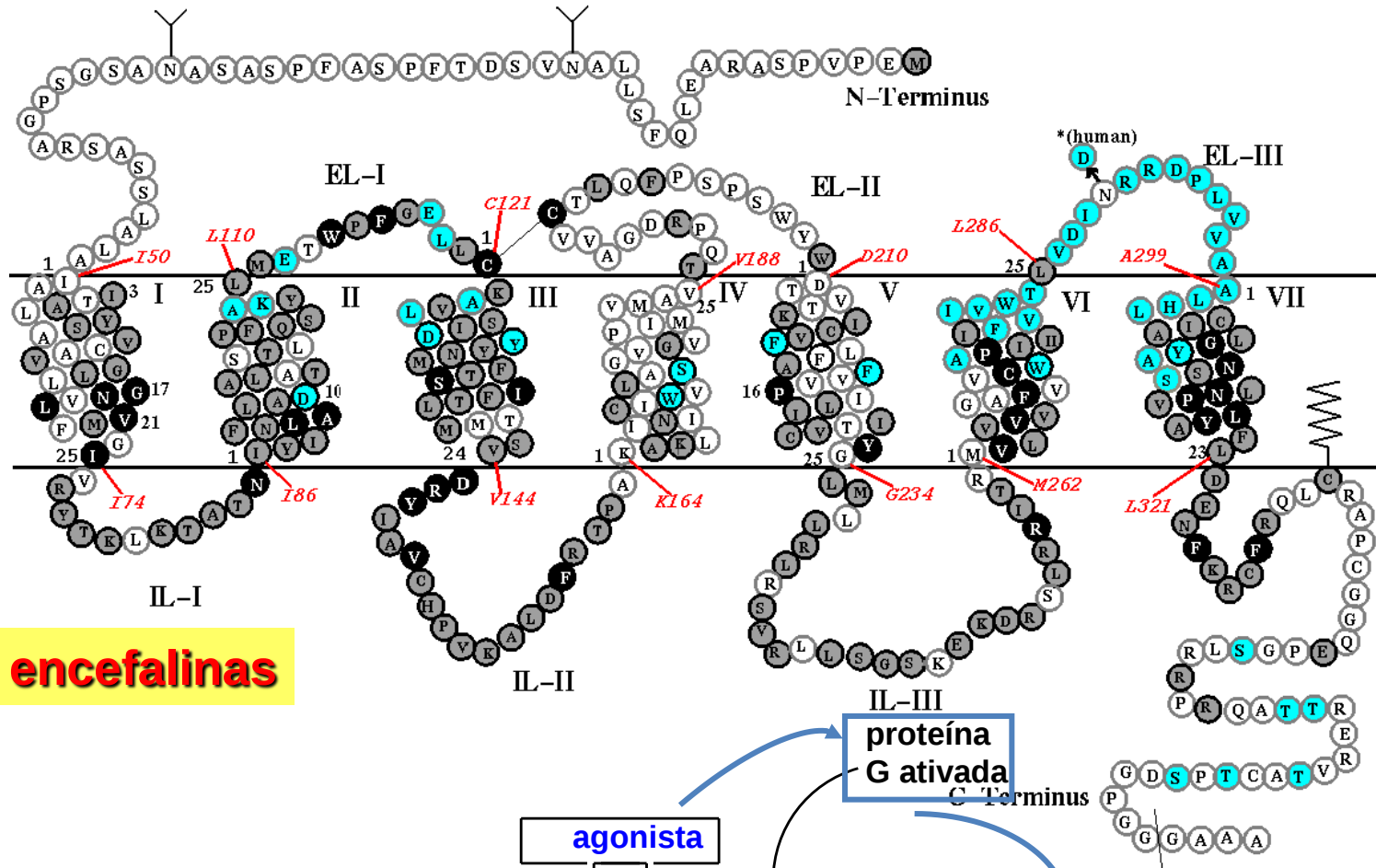
Receptor mu (μ)-MOR: morfina liga-se fortemente e produz analgesia e os efeitos indesejados e mais severos (depressão respiratória, euforia e dependência).

Receptor kappa (κ)-KOR: morfina liga-se com menor intensidade e produz analgesia acompanhada de sedação. *Ausência dos efeitos colaterais mais severos.* Grande esperança para o desenvolvimento de analgésicos seletivos (nalorfina é antagonista com fraca ação agonista).

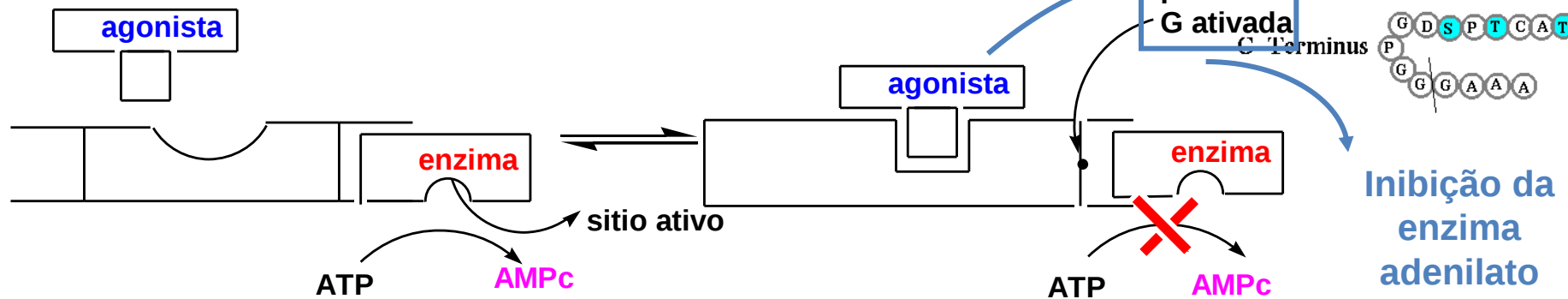
Receptor delta (δ)-DOR: ocorre interação dos analgésicos endógenos (encefalinas), morfina também interage neste receptor de forma potente. **Menores ef. colaterias.** Não causa sedação, euforia, dependência

Receptor δ

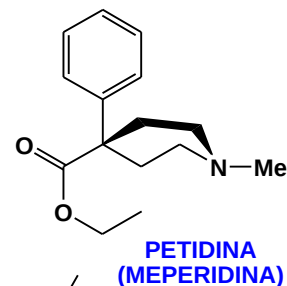
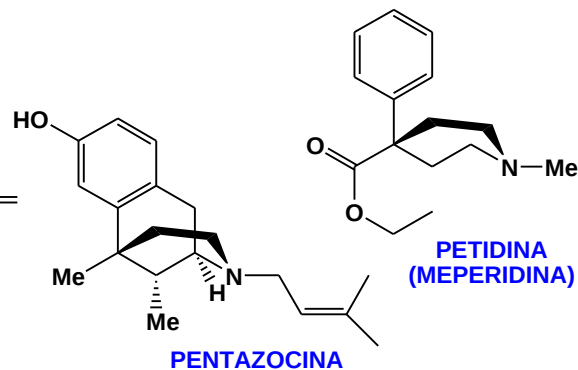
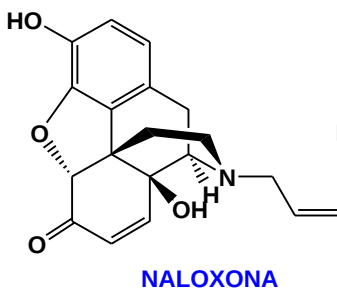
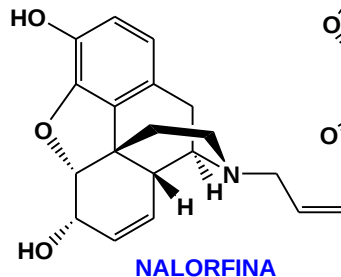
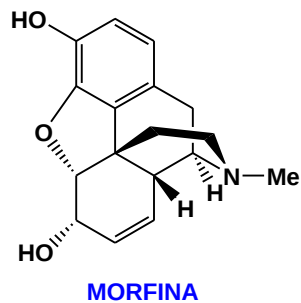
Delta



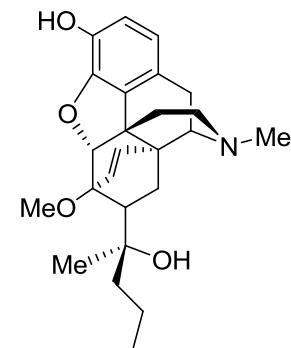
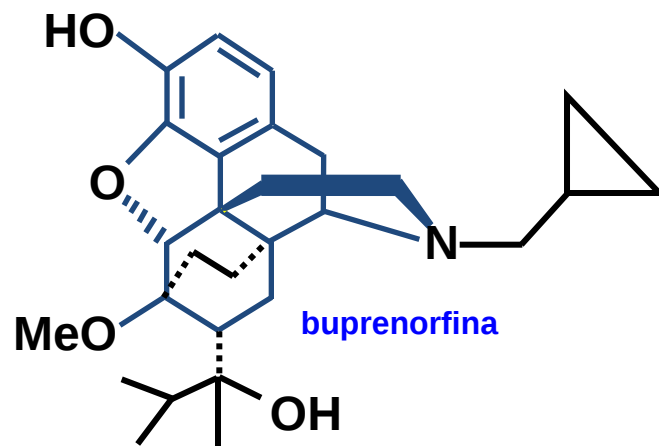
Receptor para encefalinas



↓ AMPc / efluxo de K^+ / fechamento canais de Ca^{++} :
hiperpolarização do neurônio e bloqueio da mensagem para transmissão da dor



	m	d	k
Endogenous peptides			
b-endorphin	+++	+++	+++
Leu-enkephalin	+	+++	-
Met-enkephalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++
Opiate drugs			
Pure agonists			
Morphine, codeine	+++	+	+
Methadone	+++	-	-
Pethidine	++	+	+
Etorphine	+++	+++	+++
Fentanyl	+++	+	-
Partial/mixed agonists			
Pentazocine	+	+	++
Nalorphine	++	-	(++)
Buprenorphine	(+++)	-	++
Antagonists			
Naloxone	+++	+	++
Naltrexone	+++	+	+++



Blue = Agonist
 (Blue) = Partial agonist
 Red = Antagonist

Parece que existem dois sítios hidrofóbicos adicionais no receptor analgésico.

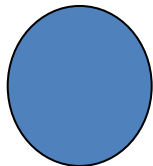
O fármaco irá interagir como agonista ou antagonista dependendo da região hidrofóbica que será usada para interação.

Binding Regions

H-Bond



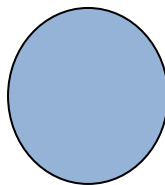
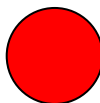
Hydrophobic



Ionic

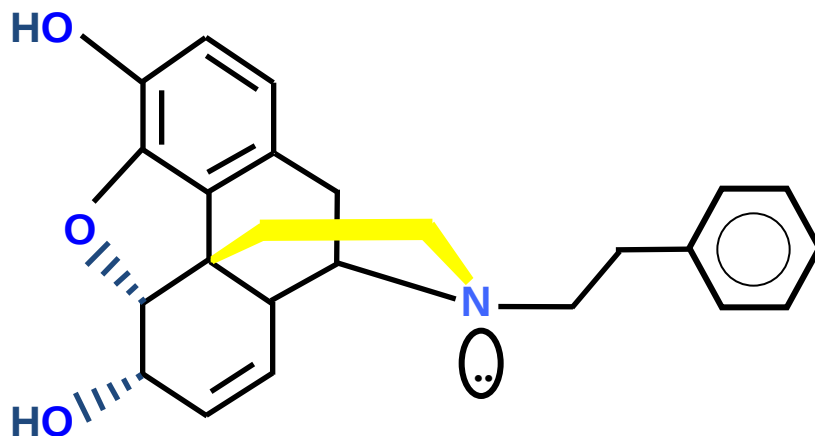


Antagonist hydrophobic binding region



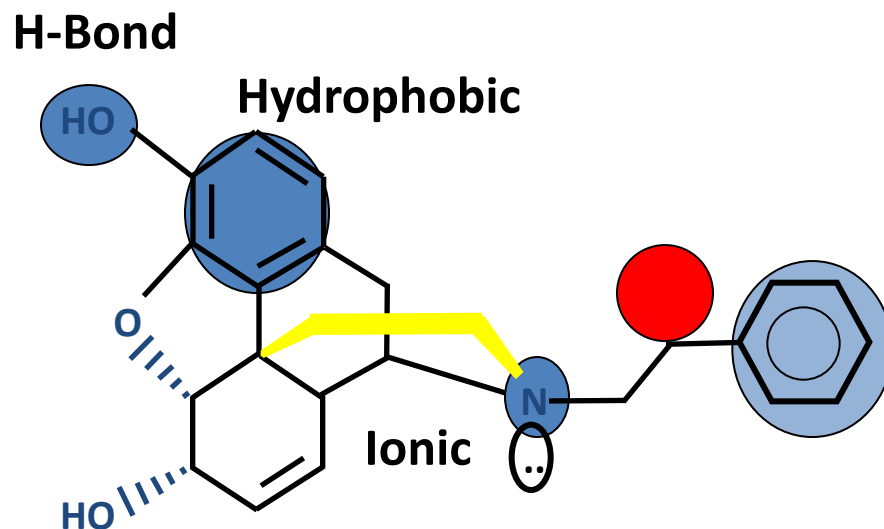
Agonist hydrophobic binding region

Binding Modes for *N*-Phenethylmorphine

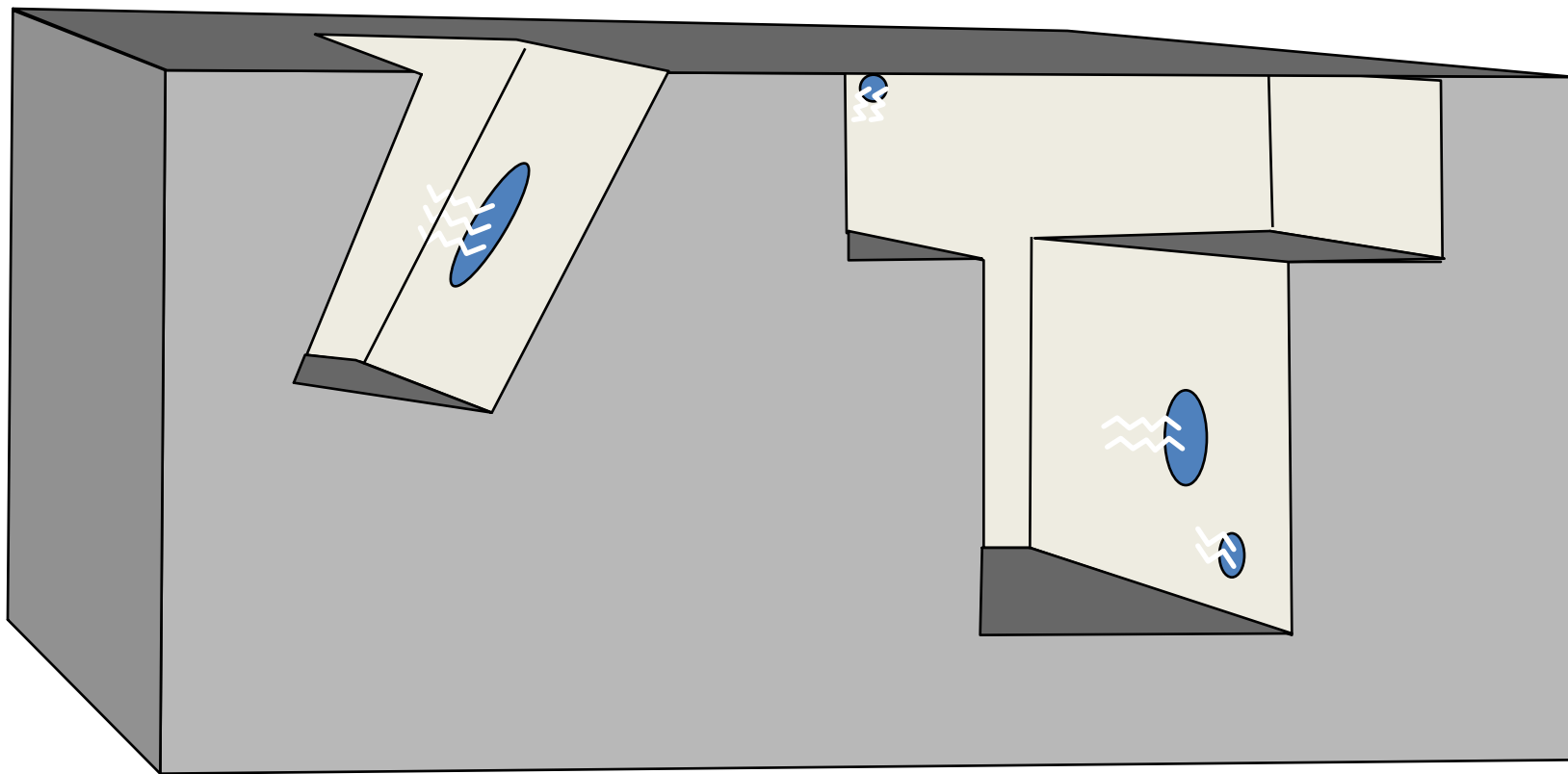


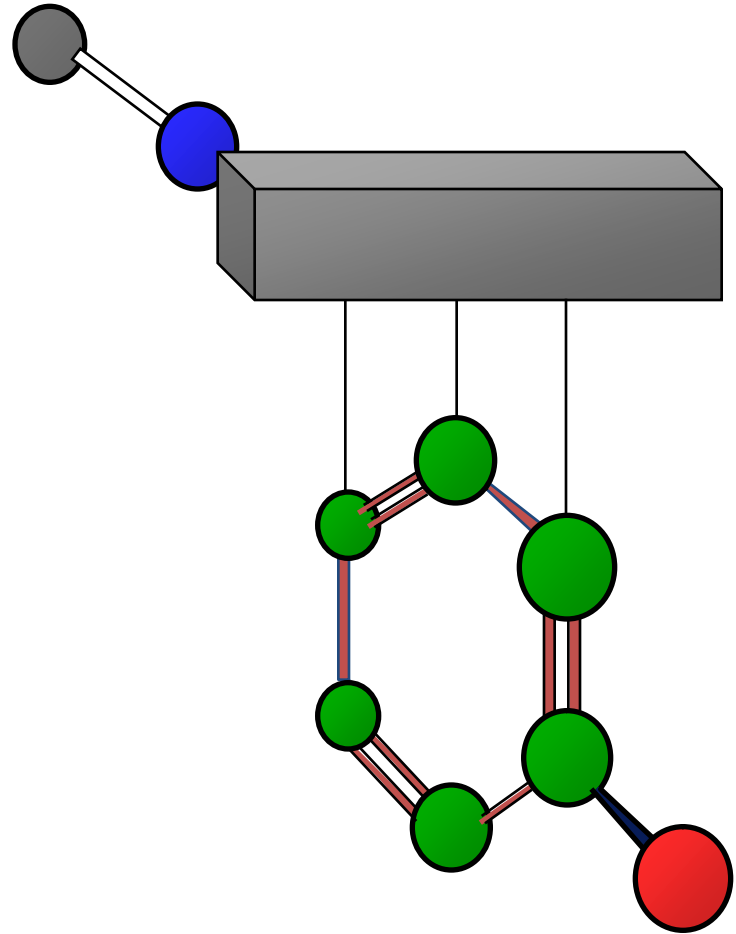
Pure agonist with enhanced activity

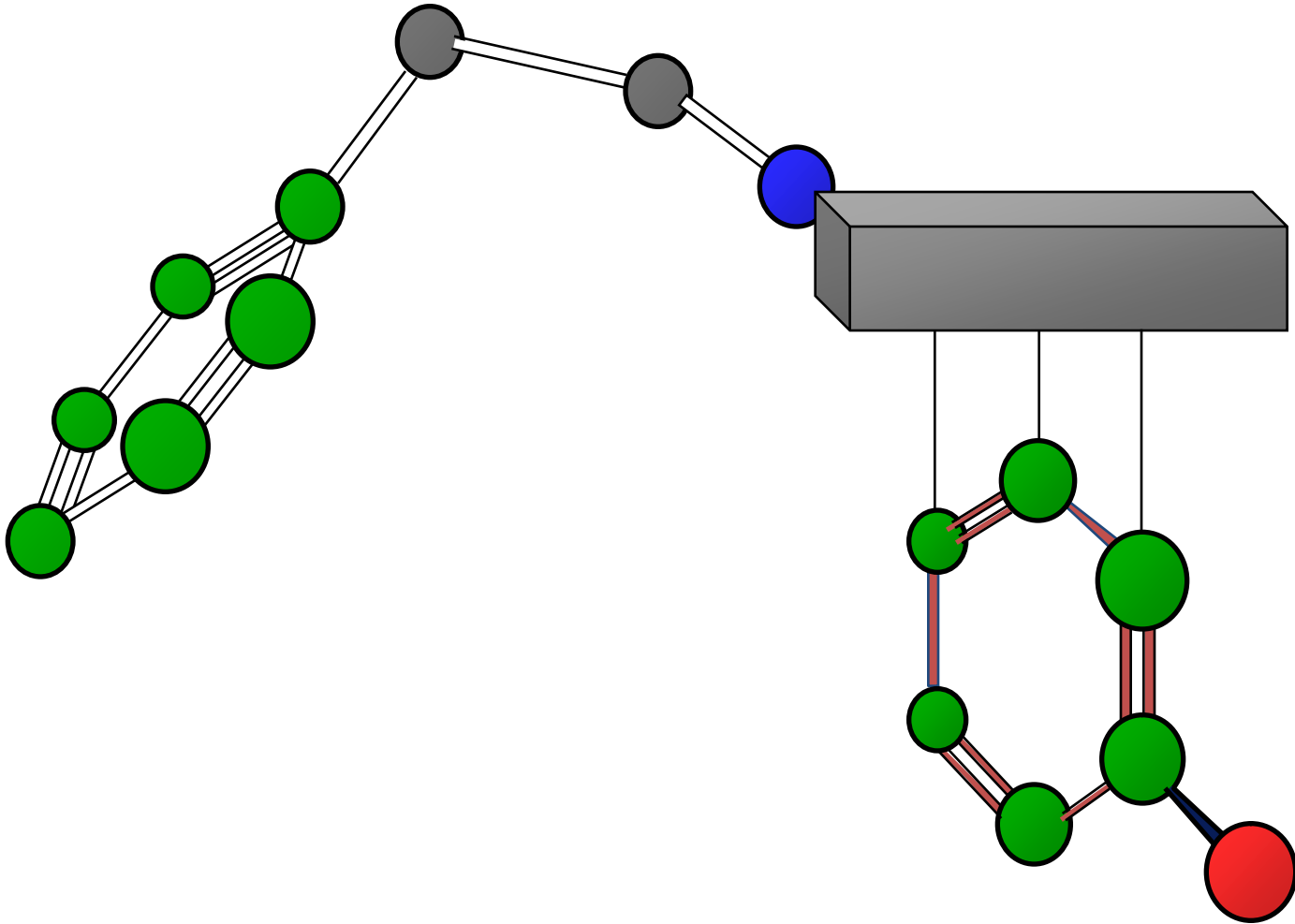
Binding Modes for *N*-Phenethylmorphine

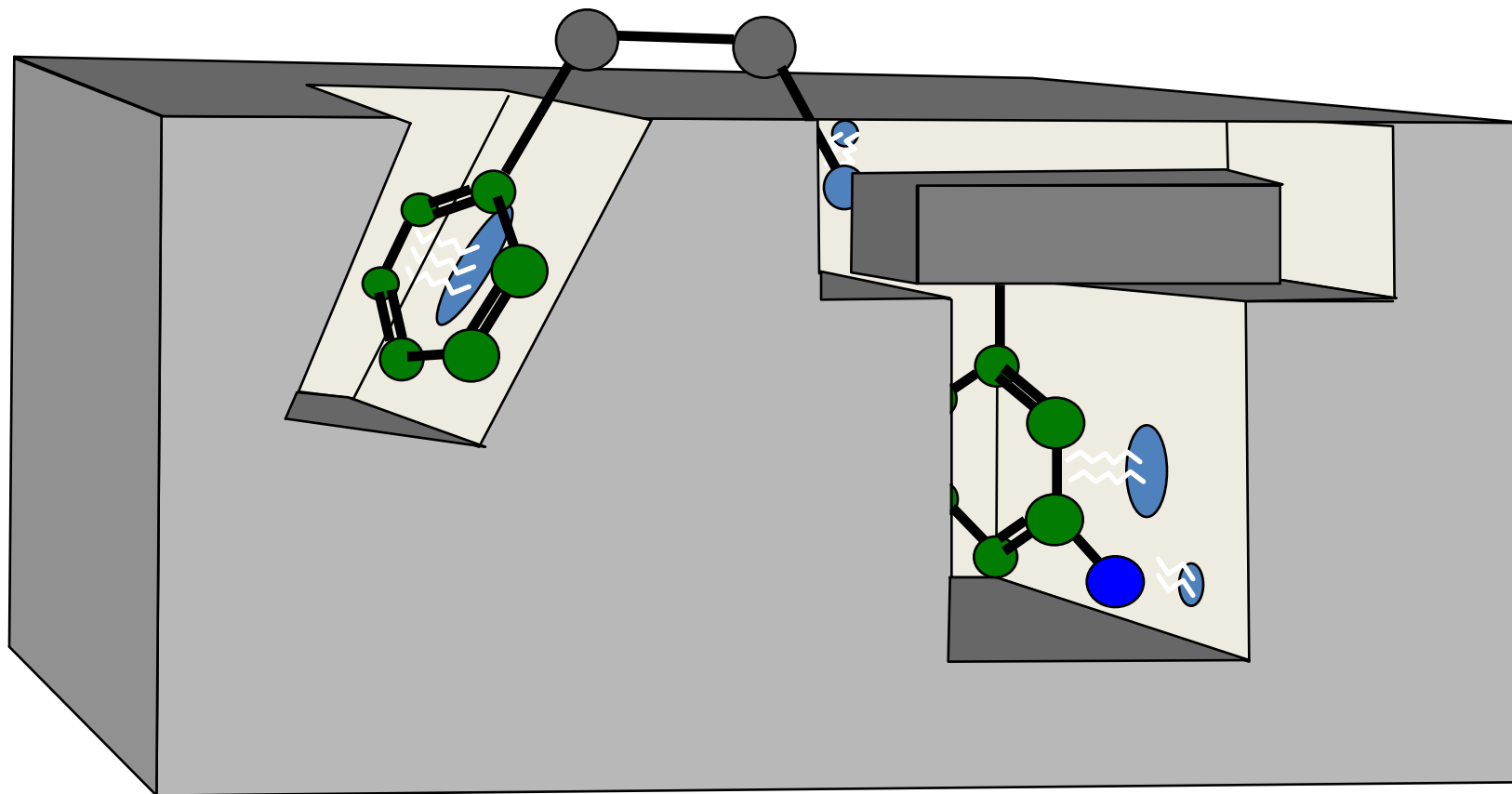


- Aromatic ring pushed beyond antagonist hydrophobic binding region
- Correct distance to bind to agonist hydrophobic binding region

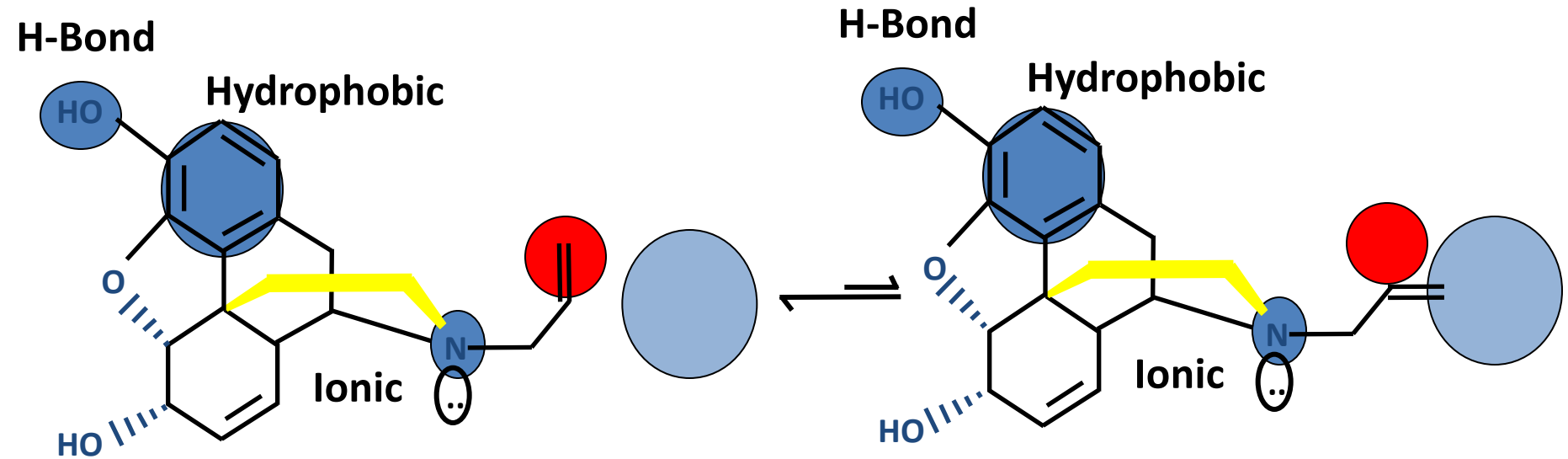








Binding Modes for *N*-Allylmorphine



- Allyl group binds well to the antagonist region
- Allyl group forms a weak interaction with the agonist region
- Antagonist with weak agonist properties

Enkefalinas e Endorfinas

Primeiros **pentapeptídeos** descobertos foram Met-enkefalina e Leu-enkefalina: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Já foram descobertos no mínimo 15 peptídeos endógenos com atividade analgésica. O tamanho da cadeia de aminoácidos varia de 5 a 33 resíduos.

São derivados de três proteínas precursoras inativas: pro-enkefalina, pro-dinorfina e pro-ópiomelanocortina

Possuem resíduos **Met** e **Leu** C-terminal e um resíduo de **Tyr** essencial para atividade.

NOTES - ENKEPHALINS

Endogenous peptides acting as neurotransmitters in brain

Enkephalin - Greek for 'in the head'

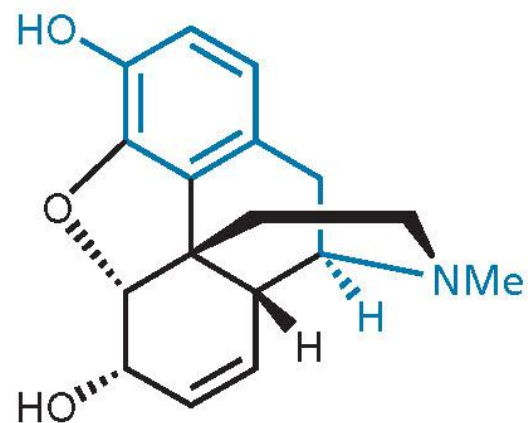
Bind to opioid receptors with some selectivity for delta receptors (δ)

Approximately 15 other endogenous peptides of 5-26 AA's (endorphins and enkephalins). All contain Met or Leu enkephalin at *N*-terminus

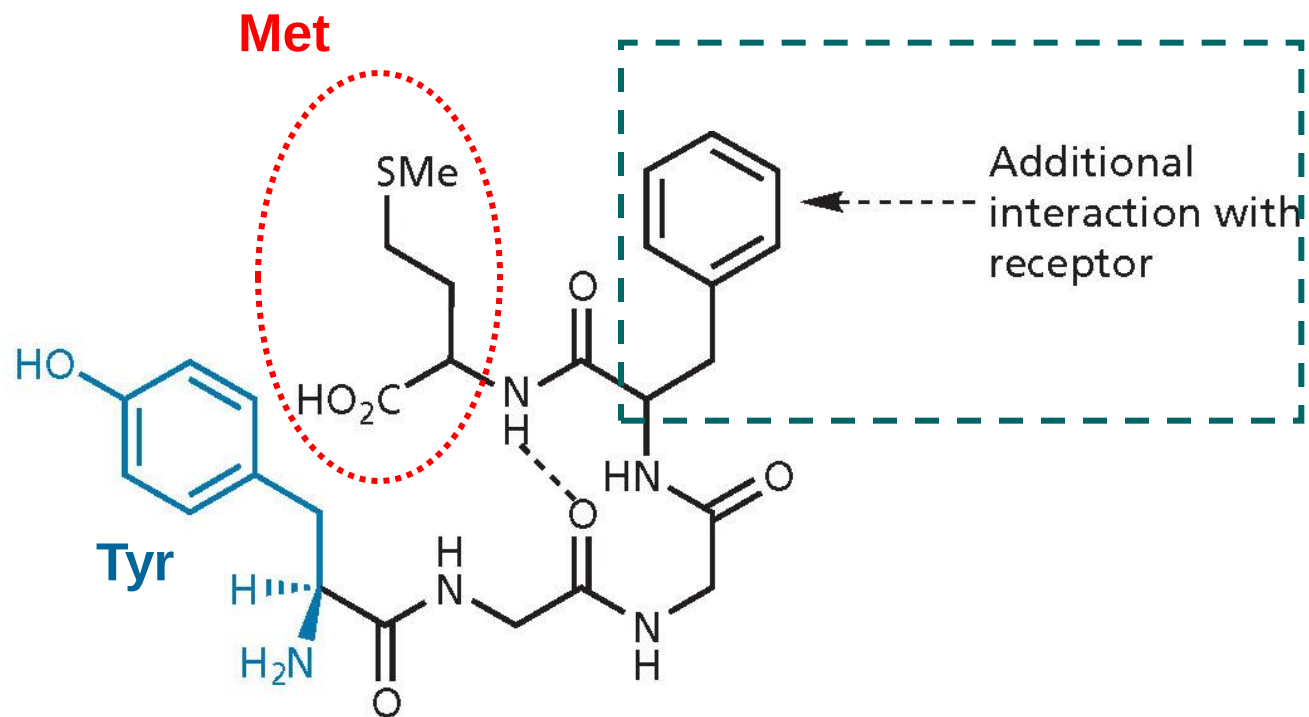
Biosynthesised from inactive protein precursors
(proenkephalin, prodynorphin etc)

Inactivated by peptidase enzymes *in vivo* (orally inactive) - hydrolysed between Tyr and Gly



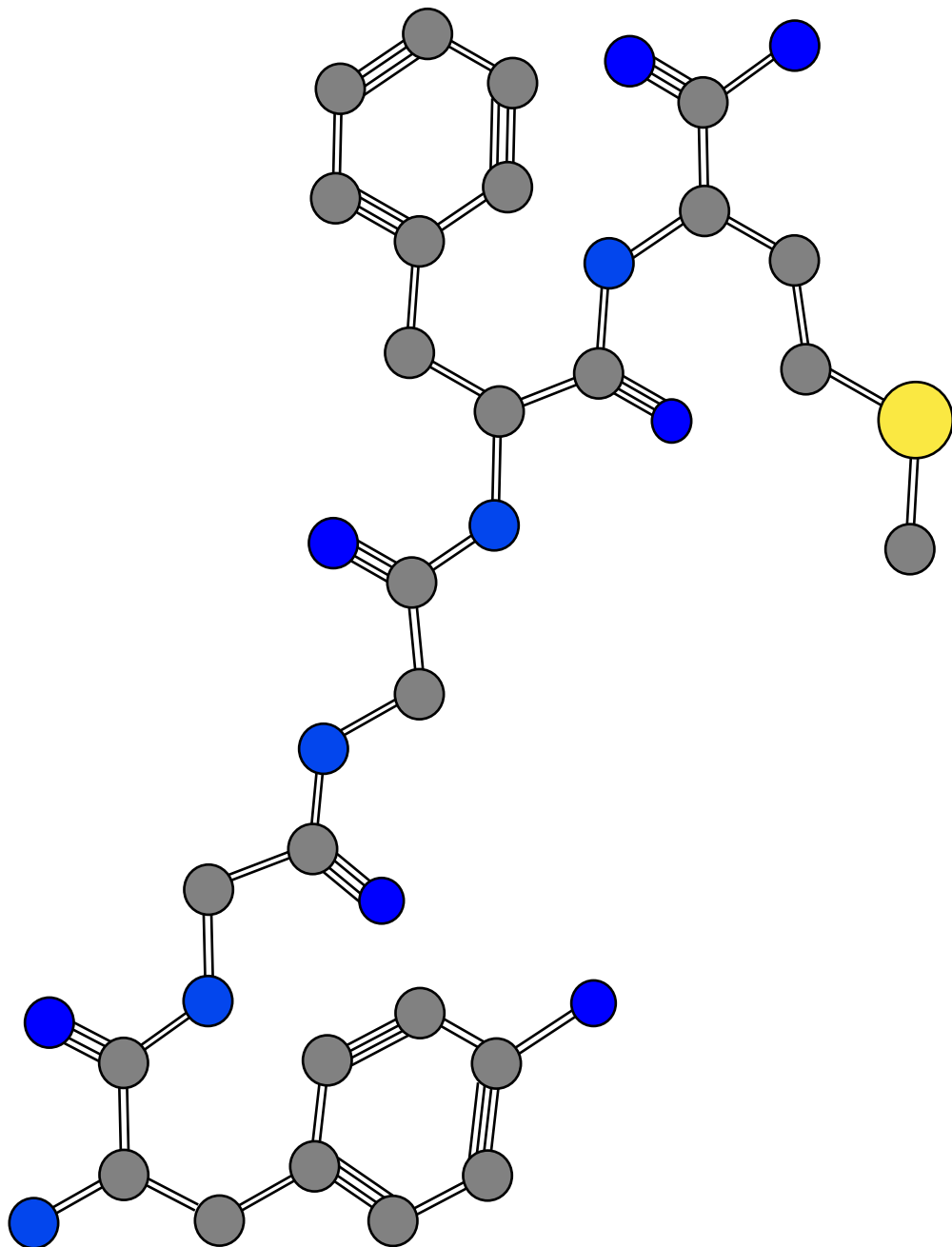


Morphine



Met-enkephalin

Met-enkefalina: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met



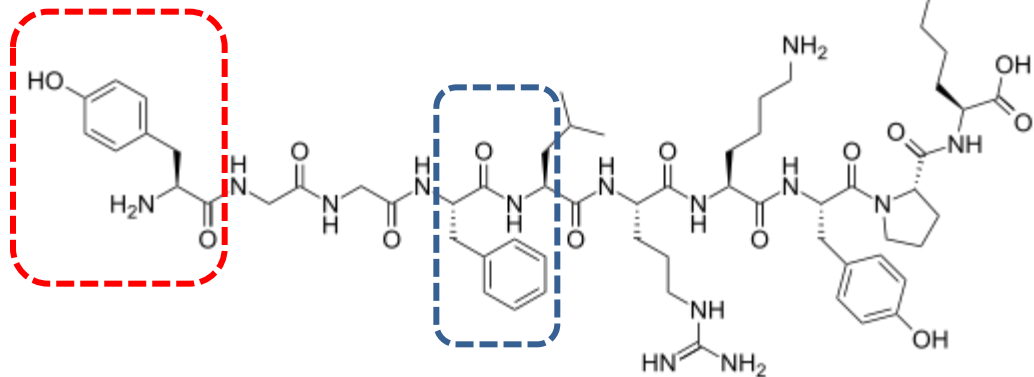
Met-Enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH

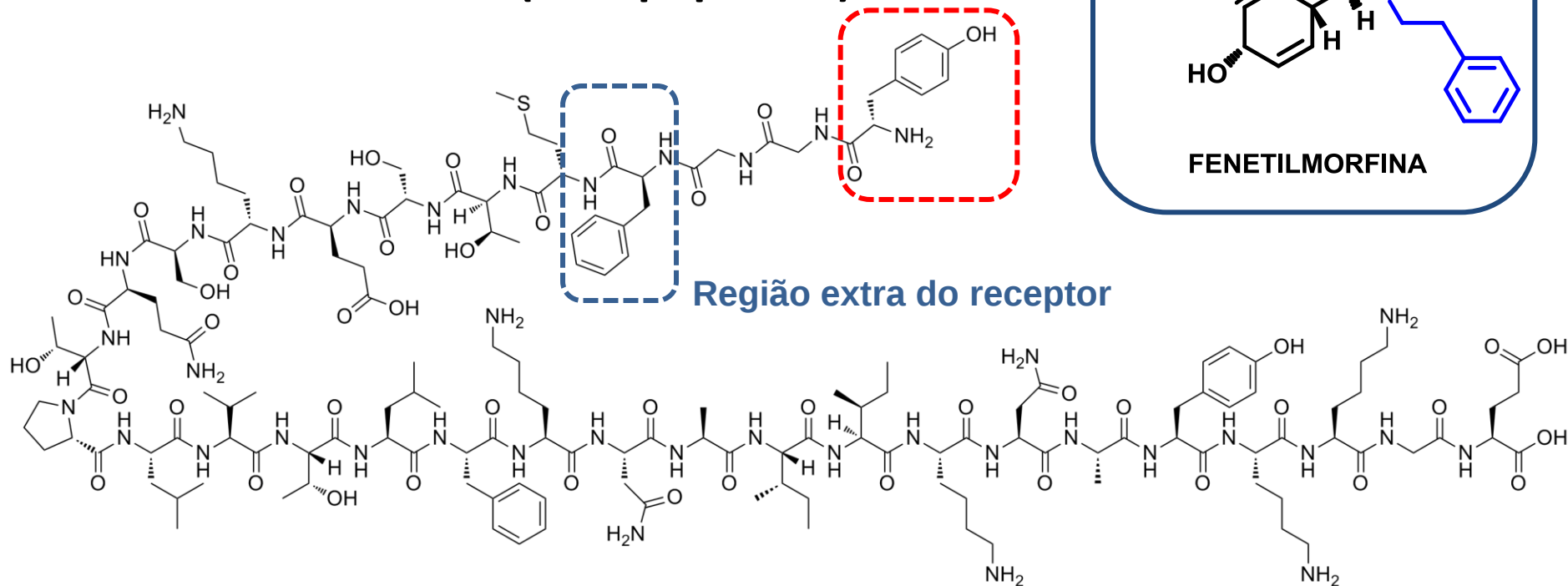
Leu-Enkephalin

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

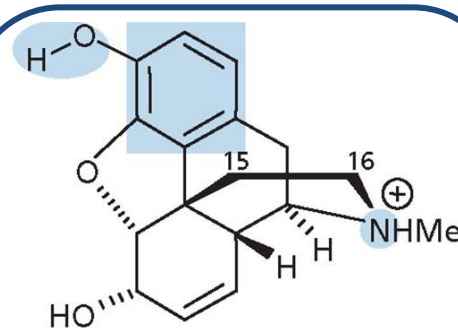
ENDORFINAS



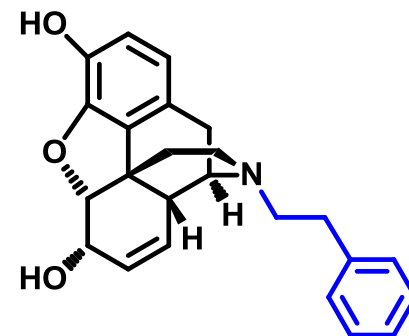
Alfa-neoendorfina (decapeptídeo)



Beta-endorfina (31 aa)

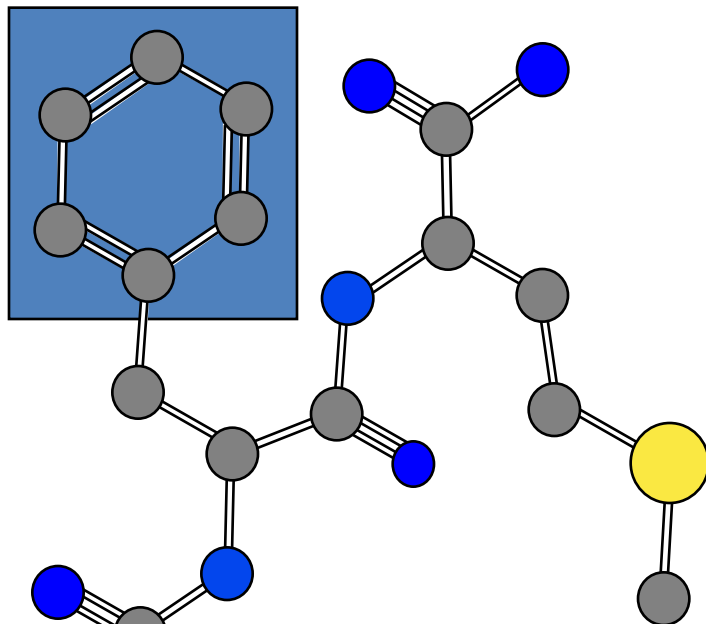


morfina

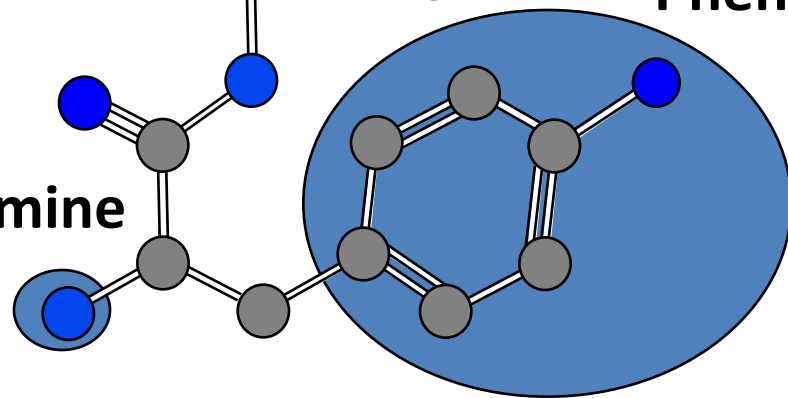


FENETILMORFINA

**Additional
Interaction**

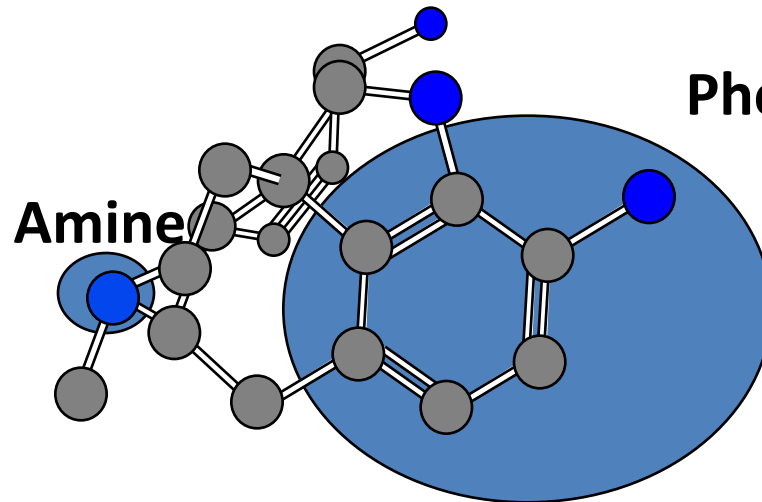


Phenol



Amine

Phenol



Amine

Lista RENAME 2010 – relação nacional de medicamentos essenciais (Ministério da Saúde)

2.2 Analgésicos opioides e antagonistas

Denominação genérica	Apresentação	Condição de uso
citrato de fentanila	solução injetável 78,5 µg/mL (equivalente a 50 µg fentanila/mL)	H, R ⁴
cloridrato de naloxona	solução injetável 0,4 mg/mL	H, R ²
fosfato de codeína	comprimido 30 mg	R ⁷
sulfato de morfina	solução injetável 1 mg/mL	H, R ⁴
	solução injetável 10 mg/mL	H, R ⁴
	solução oral 10 mg/mL	R ⁴
	cápsula de liberação prolongada 60 mg	R ⁴
	comprimido 30 mg	R ⁴

R⁷ Medicamento sujeito a controle especial; Lista A2 (Portaria SVS 344/98).

R⁴ Medicamento sujeito a controle especial; Lista B1

R² Medicamento sujeito a controle especial; Lista C1