

ANALGÉSICOS OPIÓIDES



Profa. Mônica T. Pupo
QUÍMICA FARMACÊUTICA I

Bibliografia

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).

Histórico

O Ópio é um dos medicamentos mais antigos da humanidade.

O uso de *Papaver somniferum*
(papoula) é descrito por
Theophrastus em torno de 200 AC.



No entanto, existem evidências que era usada pelos sumérios
(Mesopotâmia) antes de 3500 AC.

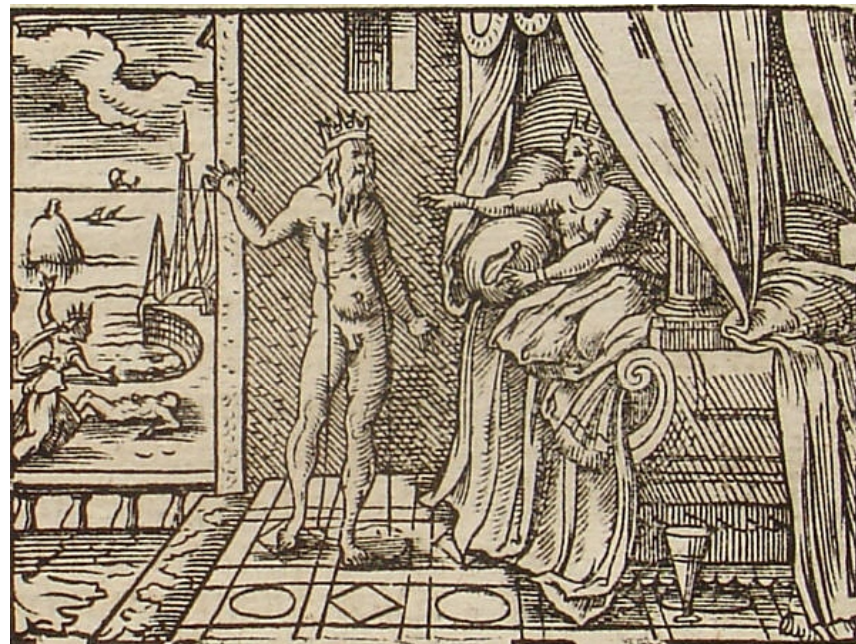
No início (sec. XII), o ópio era usado como tônico para tratar
disenteria e como sedativo.

Depois do sec. XVI, Paracelsus introduziu o uso do Láudano,
preparações a base de Ópio, como analgésico (vício).

Primeiro comercializado na Inglaterra pelo pirata Thomas Dover.

“Godfrey cordial” era um medicamento de livre comércio a base de Ópio, sassafrás e melão, usado para dor de dente, reumática e diarreia.

Sürtner, em 1803, isolou o alcalóide do Ópio que denominou de **morfina em homenagem a **Morfeu**, deus grego dos sonhos.**



Morfeu

No sec. XIX (1839-1842) ocorreu a guerra do Ópio, entre China e Inglaterra, quando o comércio do Ópio era tão comum como o comércio do cigarro e chá.

Foi também usada na guerra Civil Americana (1861-1865) e Franco-prussiana

Quando os Chineses imigrantes começaram a dissipar o uso da droga na América do Sul, Estados Unidos e Austrália, diversos países se reuniram para proibir o comércio do Ópio

1909-1914: Comissão Internacional do Ópio (34 países)

1924: Liga das Nações (62 países) assinou acordo impondo Restrições ao uso e comércio do Ópio.

Países como Índia, Paquistão, Afeganistão, Turquia, Irã e o Triângulo do Ouro (*Myanmar, Tailândia e Laos*) continuaram dependendo do comércio, que passou a ser realizado de forma ilegal



MORFINA, principal princípio ativo do Ópio, ainda é um dos analgésicos mais potentes usados na Medicina, para tratamento de dores crônicas e profundas.

ANTINOCICEPTIVOS

Agem no cérebro, elevando o limiar da dor e diminuindo a sensação da dor

Principais efeitos colaterais são:

- depressão do centro respiratório**
- constipação intestinal**
- excitação e euforia**
- náusea**
- constrição da pupila**
- tolerância e dependência**

Estratégias empregadas no desenvolvimento dos analgésicos opióides (química medicinal tradicional)

Estágio 1. Reconhecimento da propriedade farmacológica do produto natural bruto (ópio da papoula)

Estágio 2. Extração e identificação do princípio ativo (morfina)

Estágio 3. Estudos sintéticos (síntese total e parcial)

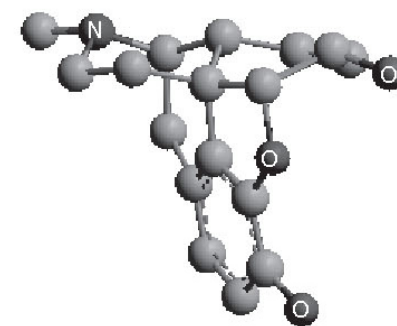
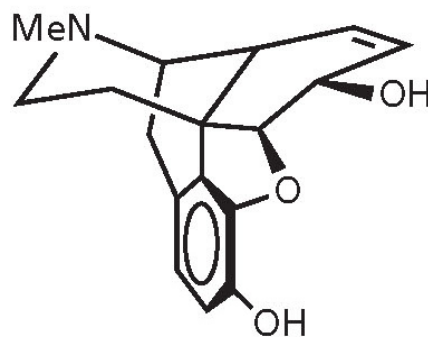
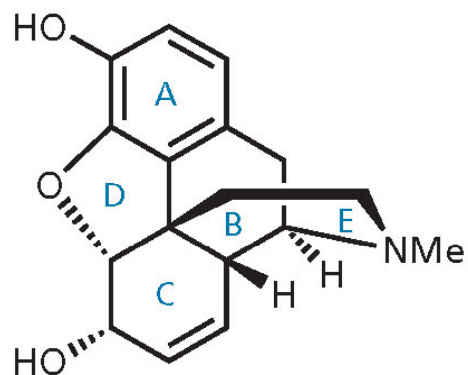
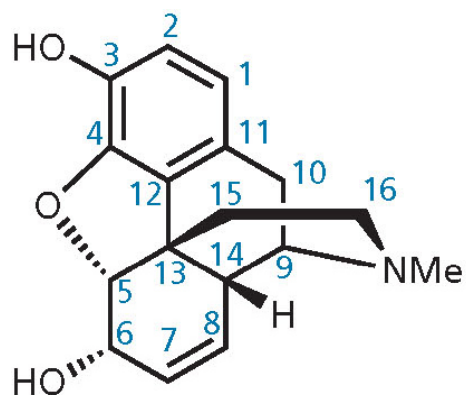
Estágio 4. SAR (REA) – síntese de análogos e verificação de quais subunidades estruturais são importantes para atividade

Estágio 5. Desenvolvimento de fármacos – síntese de análogos para tentar aumentar a atividade e diminuir os efeitos colaterais

Estágio 6. Teoria dos receptores analgésicos. Síntese de análogos para testar estas teorias.

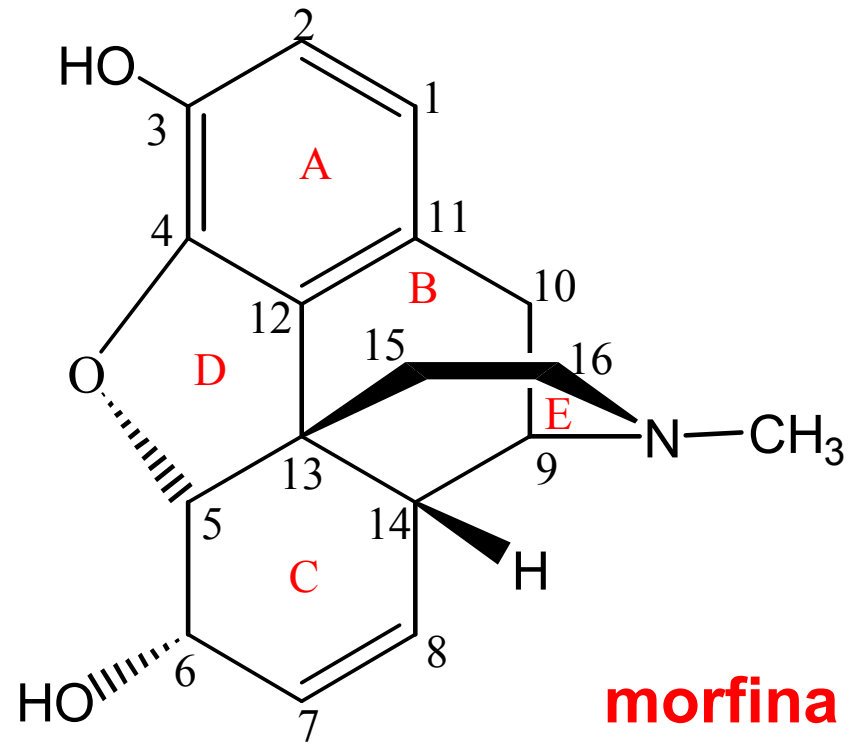
Estrutura da Morfina

Invenção da seringa hipodérmica em 1853.



Formato em T da morfina

Seus grupos funcionais foram identificados em 1881, mas somente em 1925, Sir Robert Robinson propôs a estrutura correta. Síntese total foi realizada apenas em 1952.



- ✓ O que deve ser importante para a atividade?
- ✓ O que vocês mudariam nesta estrutura?
- ✓ Por onde começar, e que tipo de estratégia usar?

exercícios

Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

Métodos

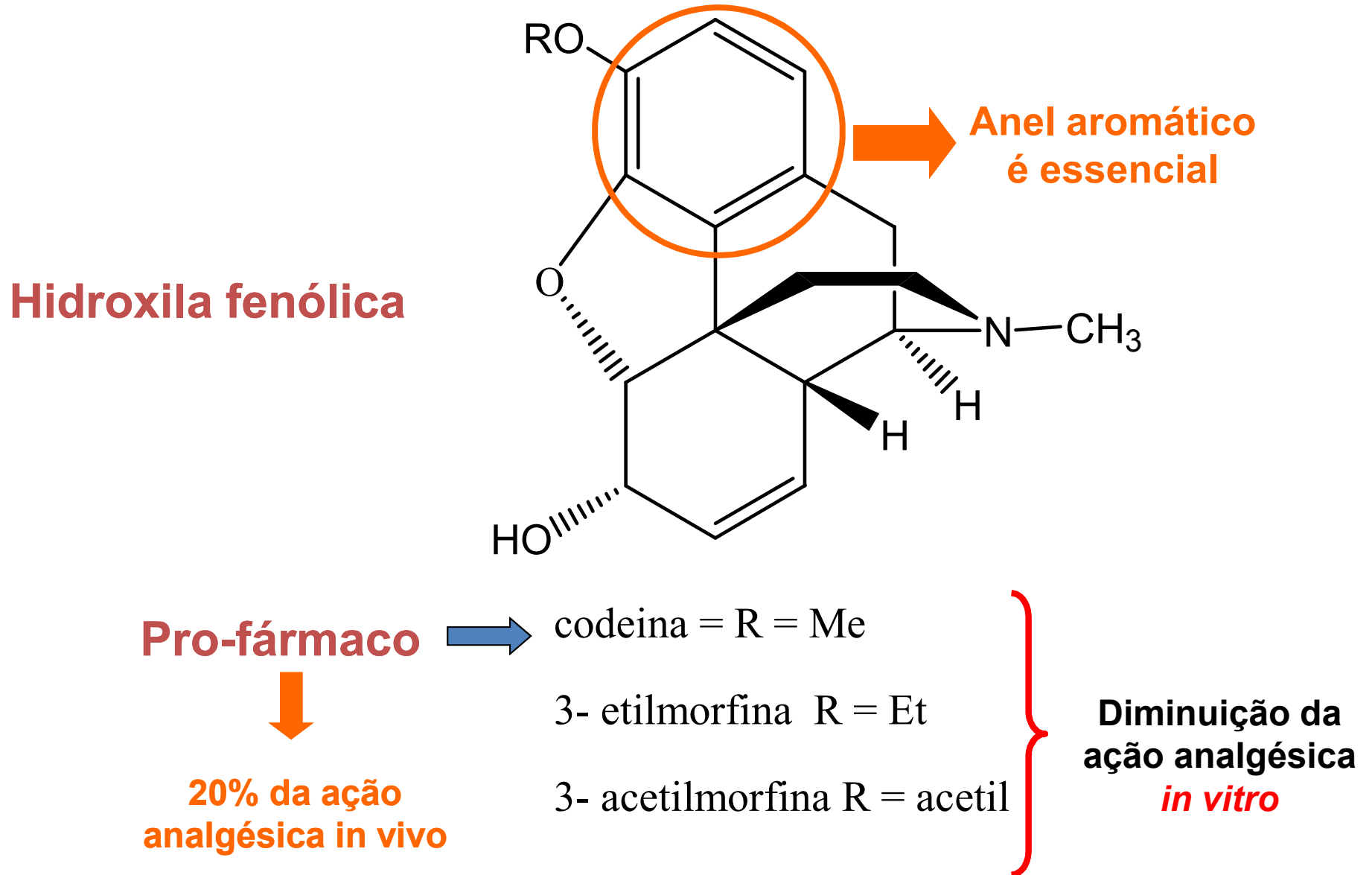
1. Variação dos Substituintes

2. Extensão dos Fármacos

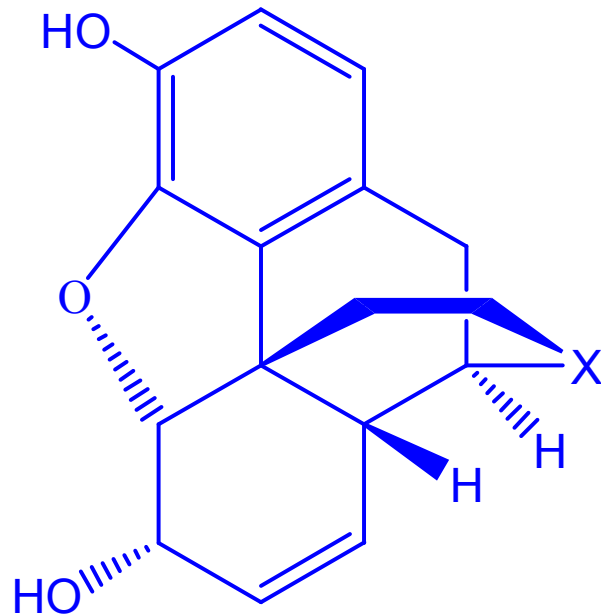
3. Simplificação Molecular

4. Introdução de Rigidez

1. Variação dos Substituintes

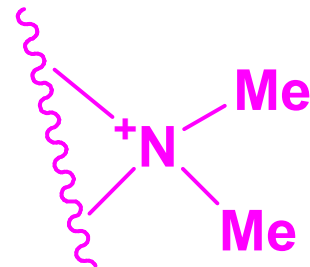
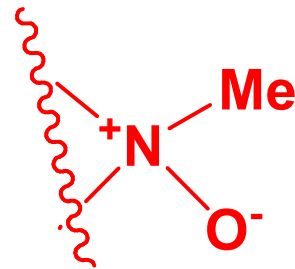


Grupo N-metílico



X

NH: Normorfina



Atividade analgésica

In vitro

25%

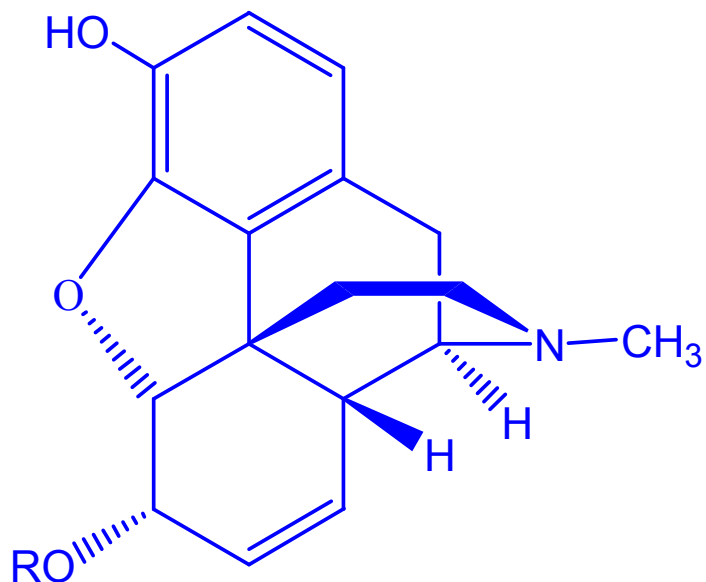
0%

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

Me: heterocodeína

Et: 6-etilmorfina

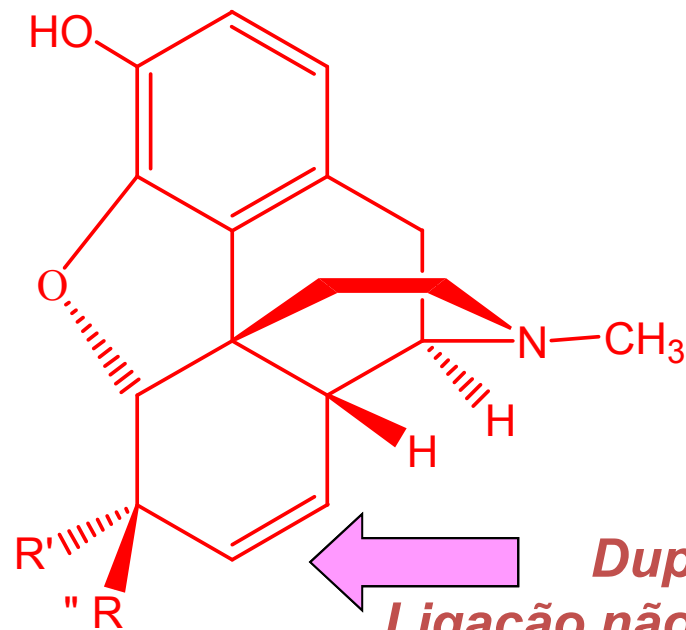
Acetil: 6-acetilmorfina

analgesia

5 vezes maior
maior ativ.

4 vezes maior

Propriedades farmacocinéticas alteradas (BHE)



*Dupla
Ligação não é
necessária*

R'

R''

H

OH

H

H

CO

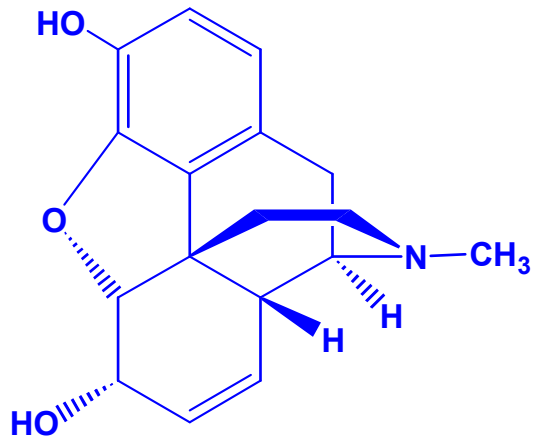
CO

**Atividade maior
ou similar**

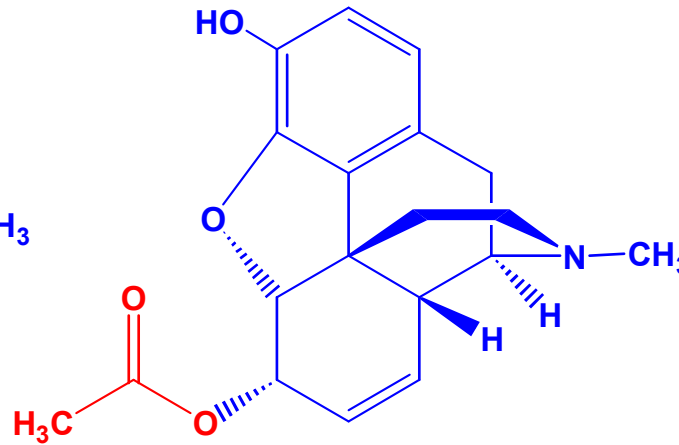
HEROÍNA

Mais apolar e portanto mais eficiente para cruzar BHE.
Deve ser hidrolisado pelas esterases do cérebro para atuar nos receptores

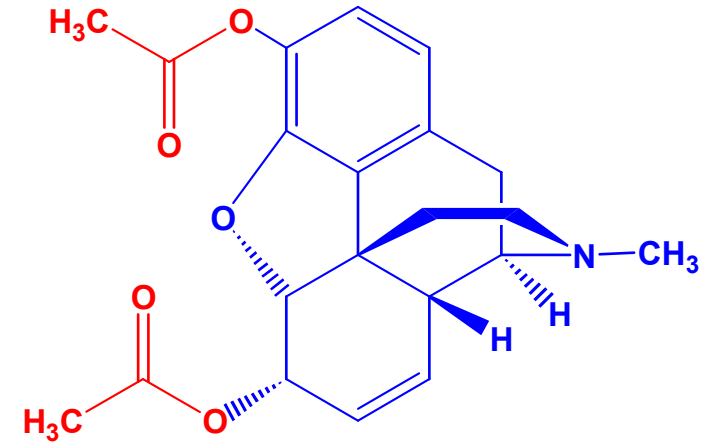
← Mais ativo (2X morfina)



MORFINA



6-ACETILMORFINA



DIAMORFINA (HEROÍNA)

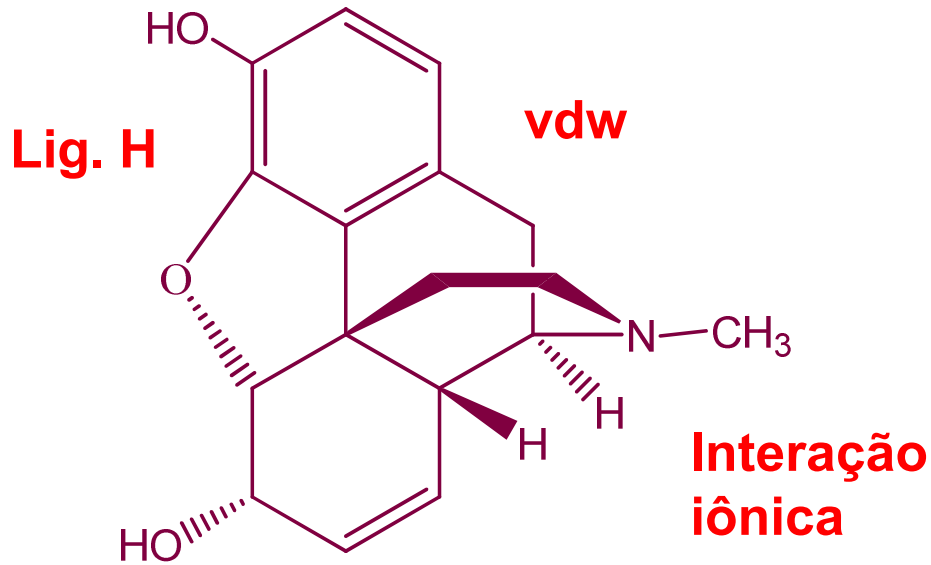
↓ *Vários efeitos colaterais limitam suas utilizações*

Mais ativo (4X morfina)
mais perigoso

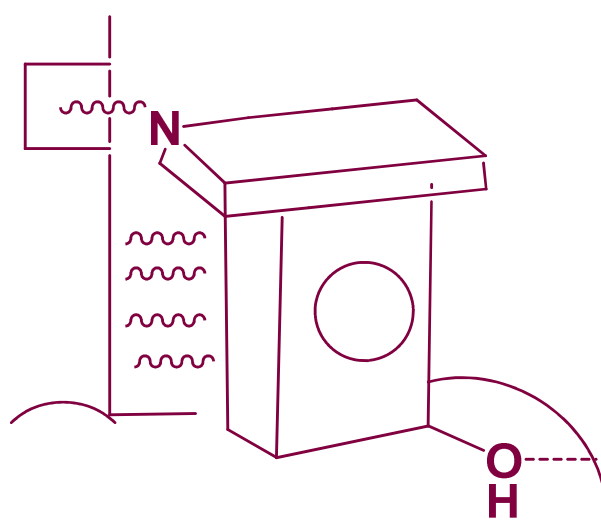
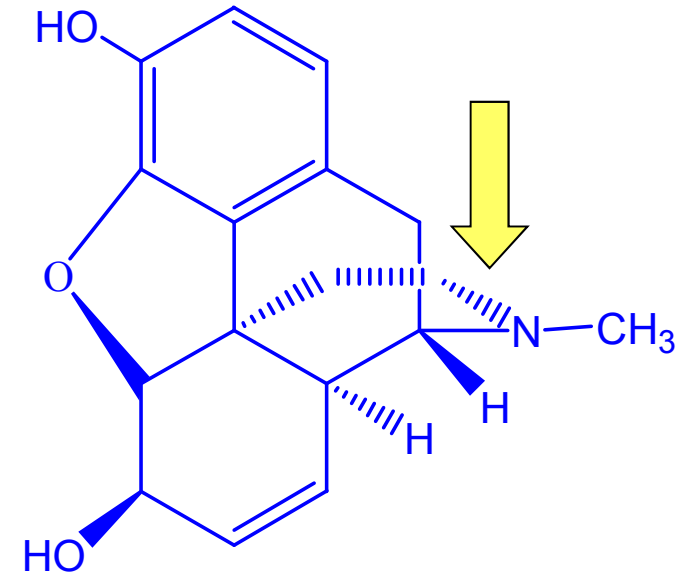


Menos polar que a morfina, portanto cruza BHE mais facilmente
OH fenólica livre para interagir com receptor

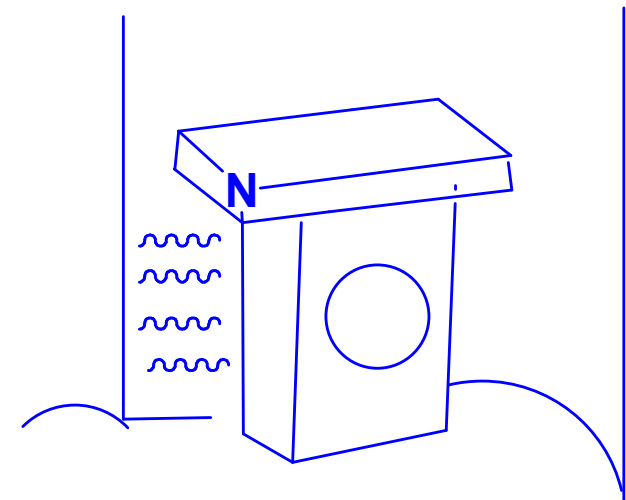
Grupos fundamentais para o reconhecimento molecular



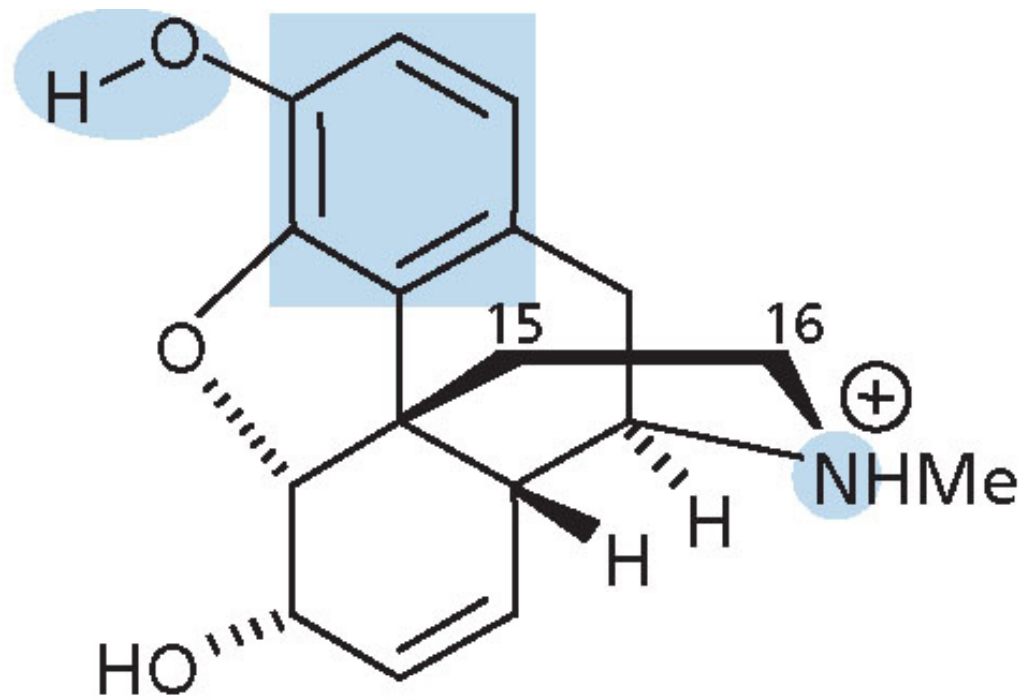
Estereoquímica: existe naturalmente como único isômero



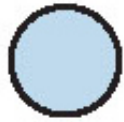


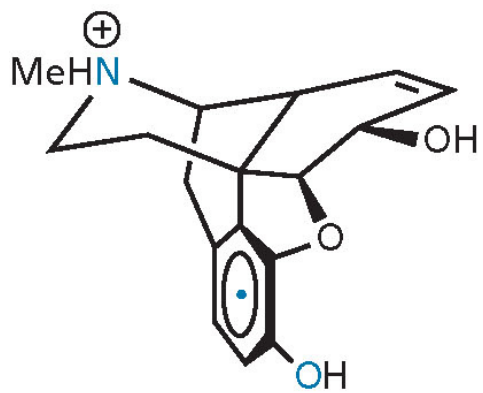
Três interações



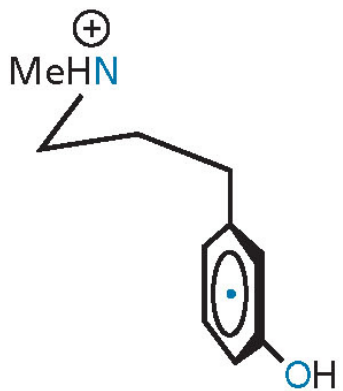
(OH está na outra face)
apenas 1 interação



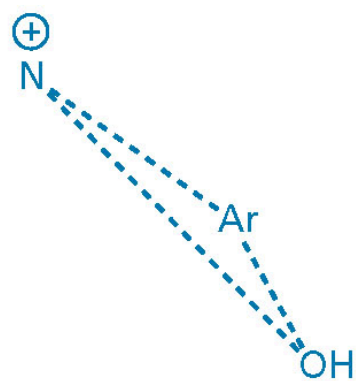
- Binding groups
-  Van der Waals
 -  H-bonding
 -  Ionic



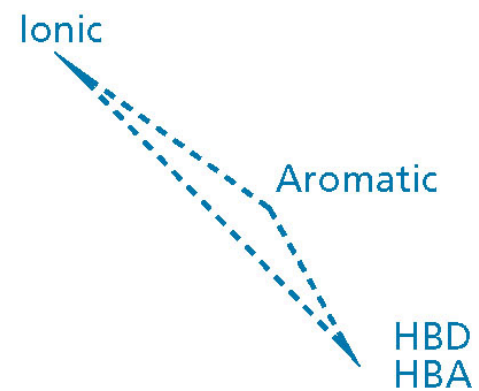
=



Skeletal pharmacophore



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

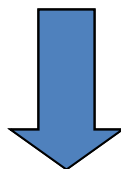
Substituintes no átomo de nitrogênio

Posição facilmente modificada por métodos químicos

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

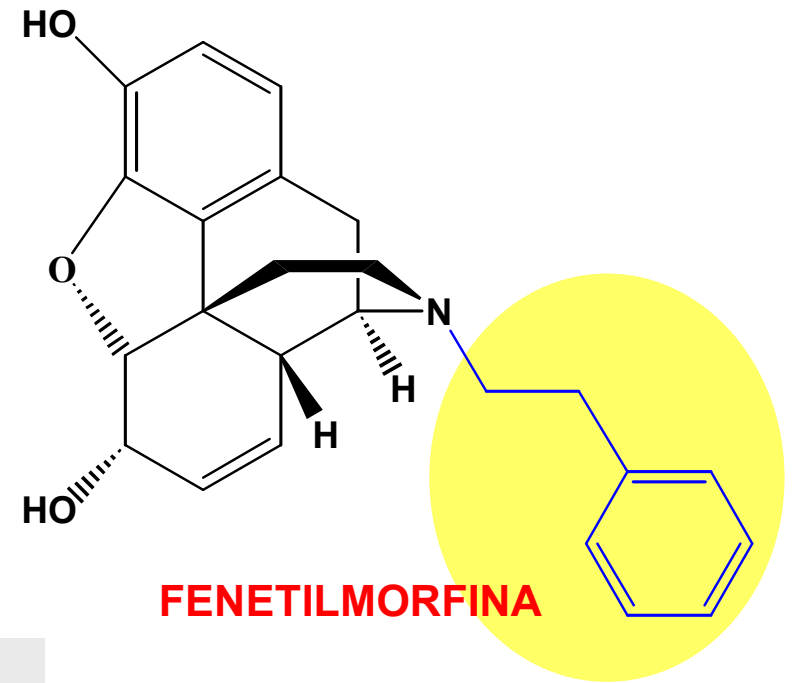
Grupos mais volumosos, como **pentila e hexila** –
atividade é recuperada.

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

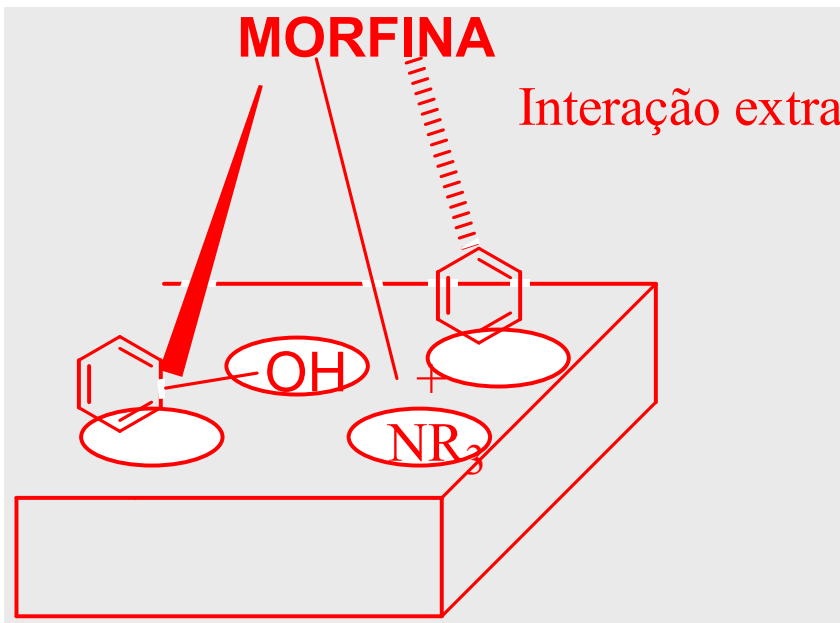


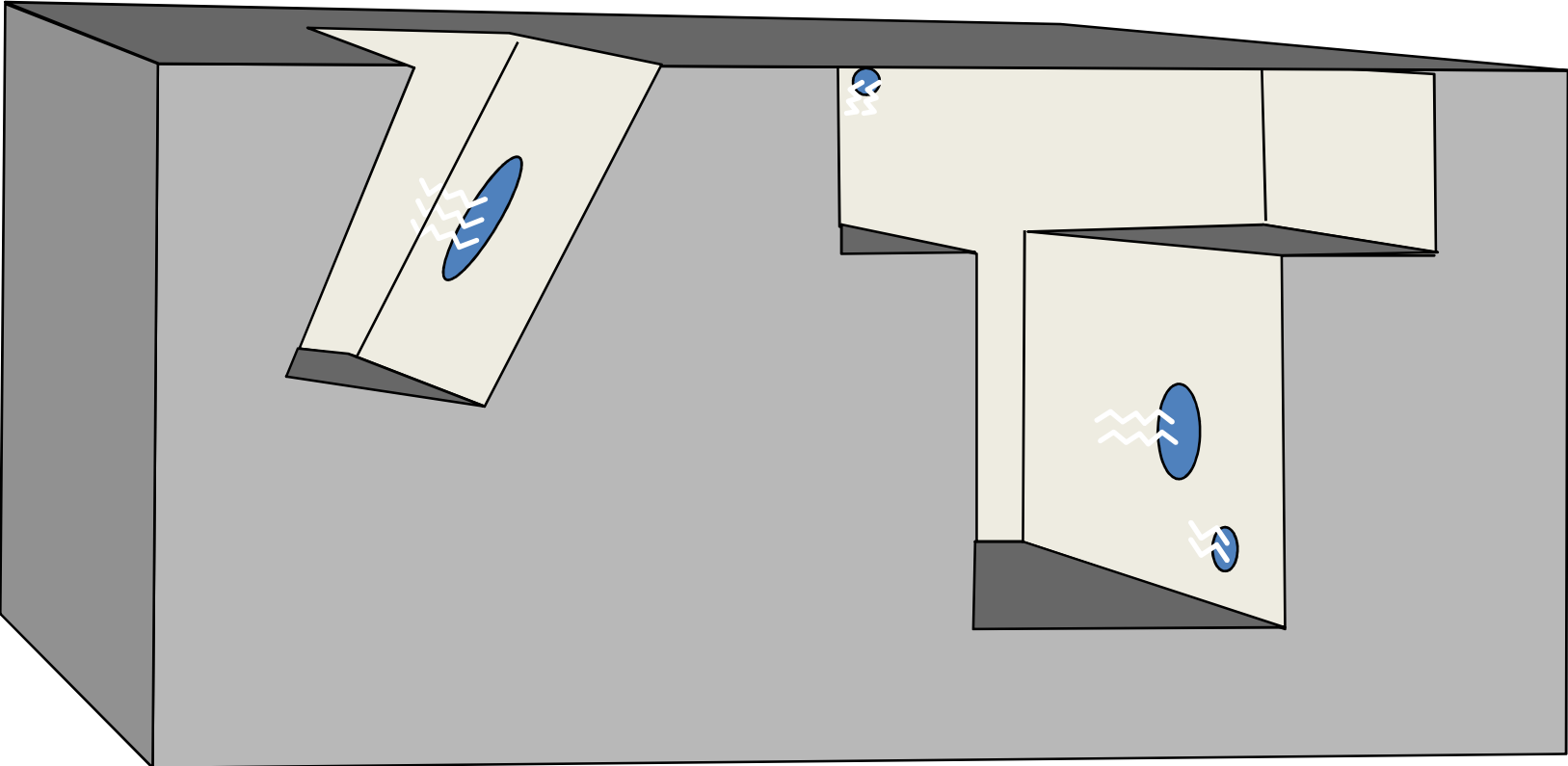
Este resultado indica uma forte interação hidrofóbica adicional e favorável no receptor

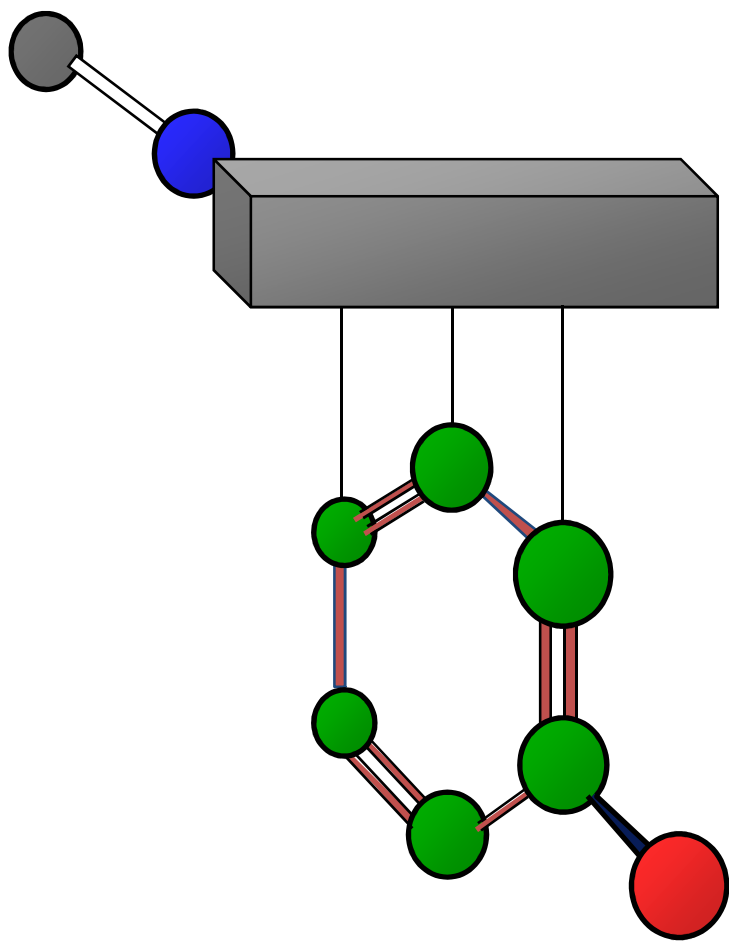
AGONISTA mais ativo

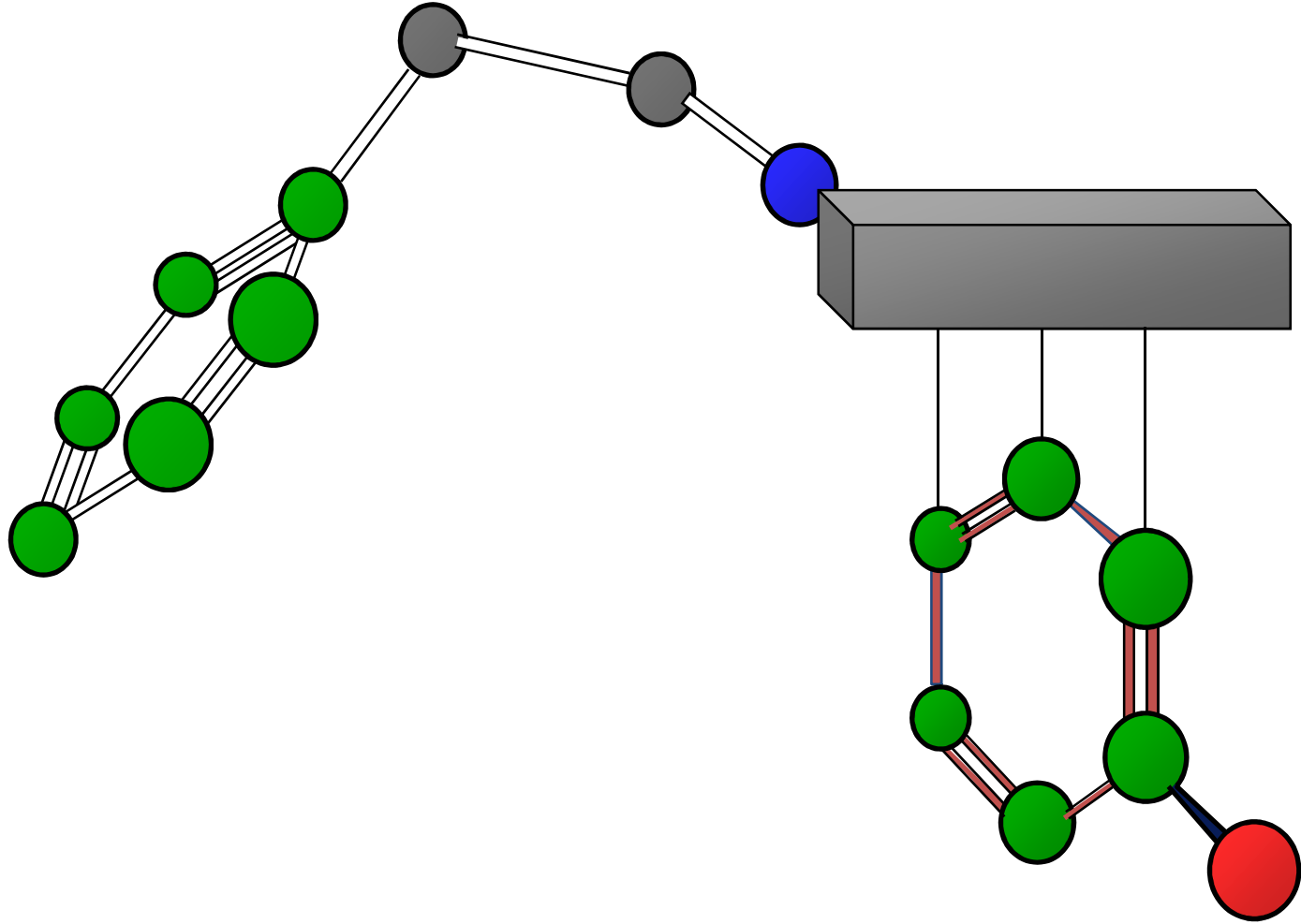


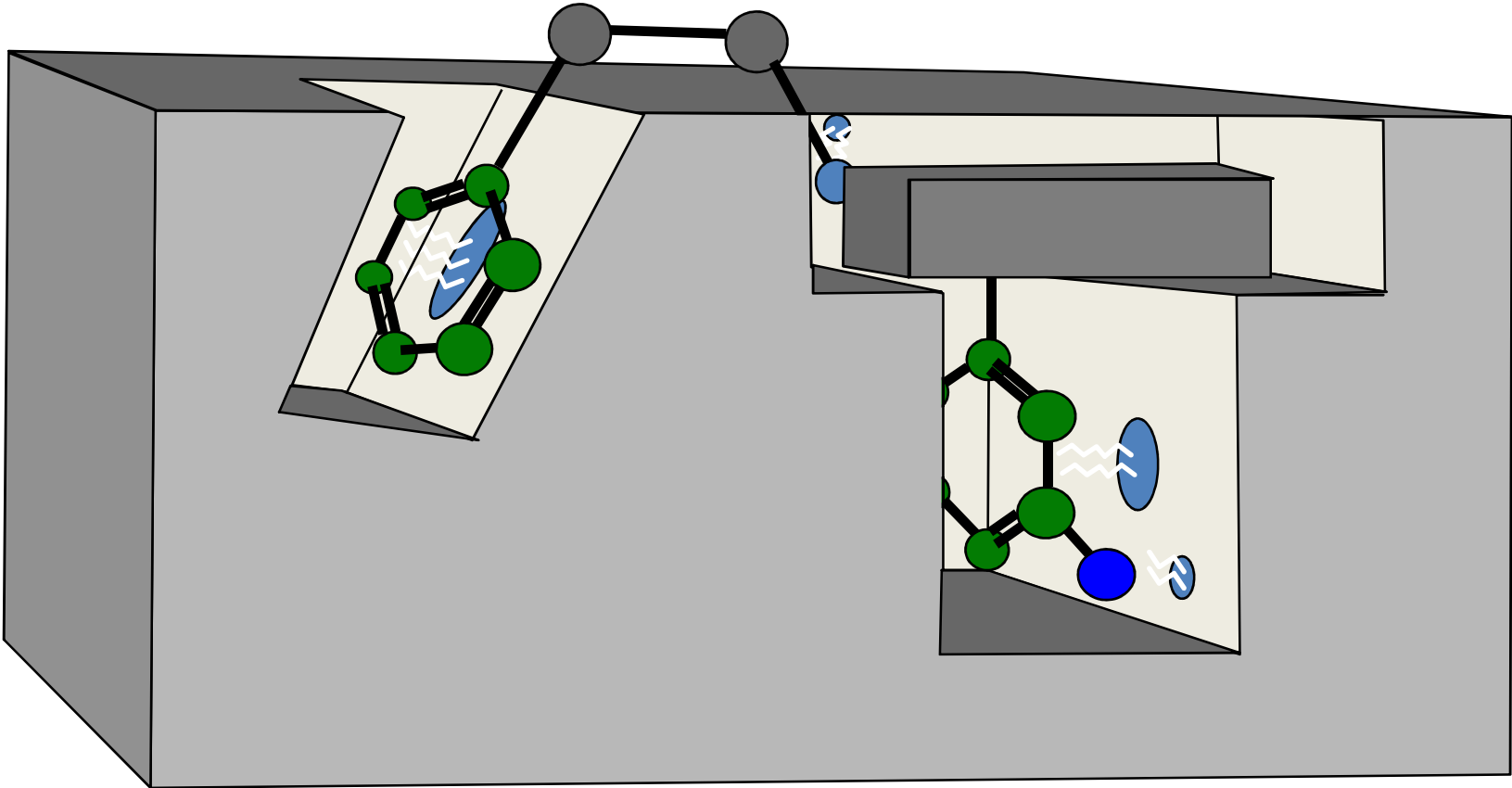
FENETILMORFINA



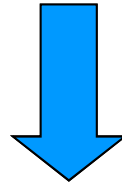




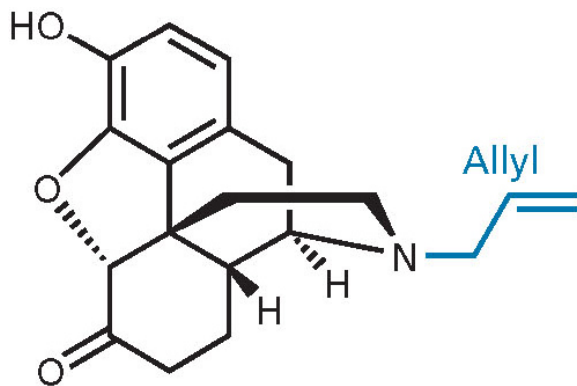




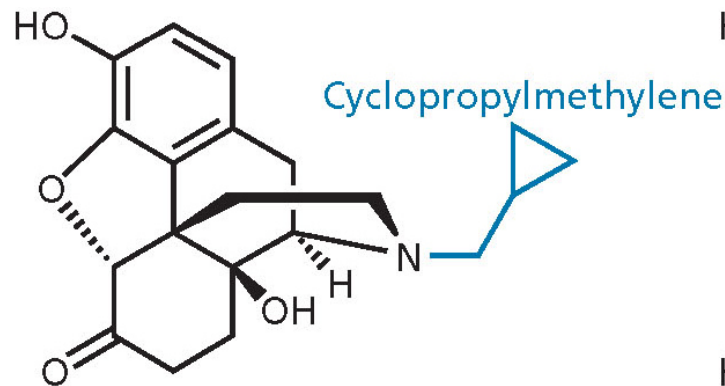
Outros substituintes testados: grupo alílico, ciclopropilmetilênico



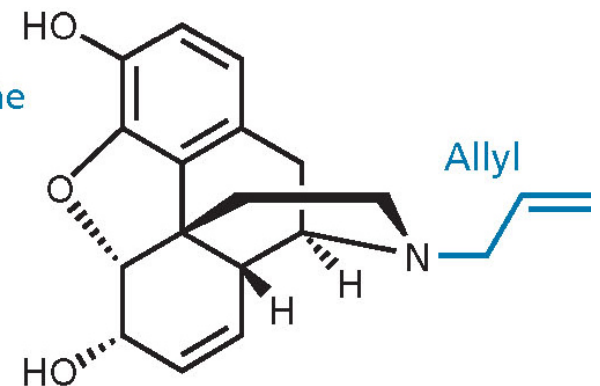
FÁRMACOS POTENTES ANTAGONISTAS
Úteis para bloquear os efeitos colaterais da morfina (overdose)



Naloxone

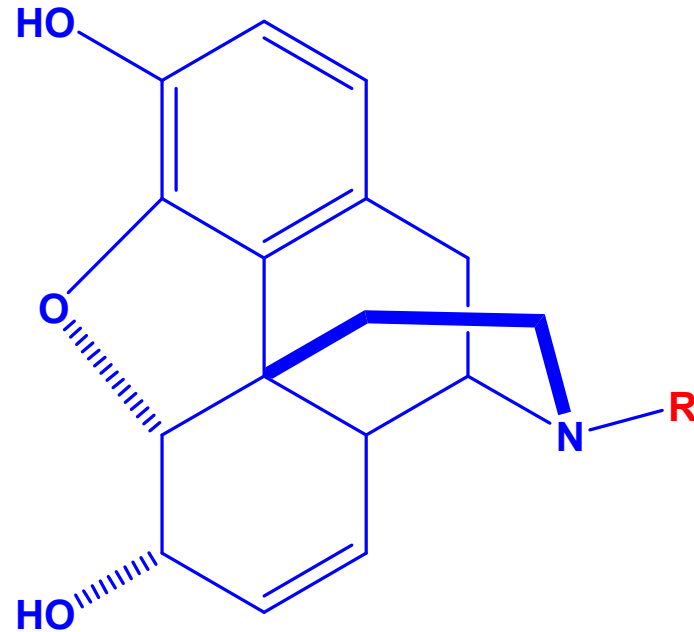


Naltrexone



Nalorphine

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



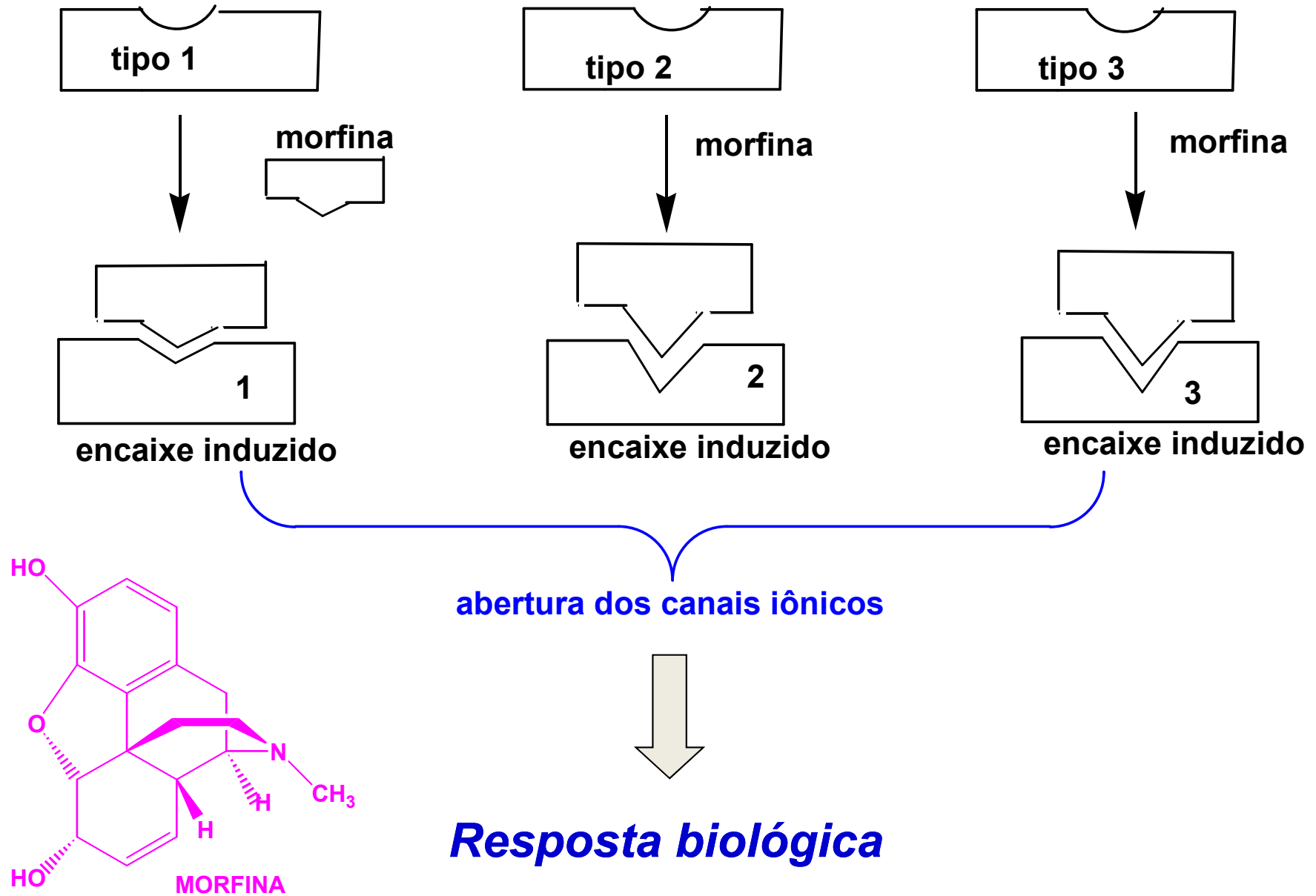
R = Metila, Etila, Propila: ↓ agonismo, ↑ antagonismo

R = Butila: atividade zero

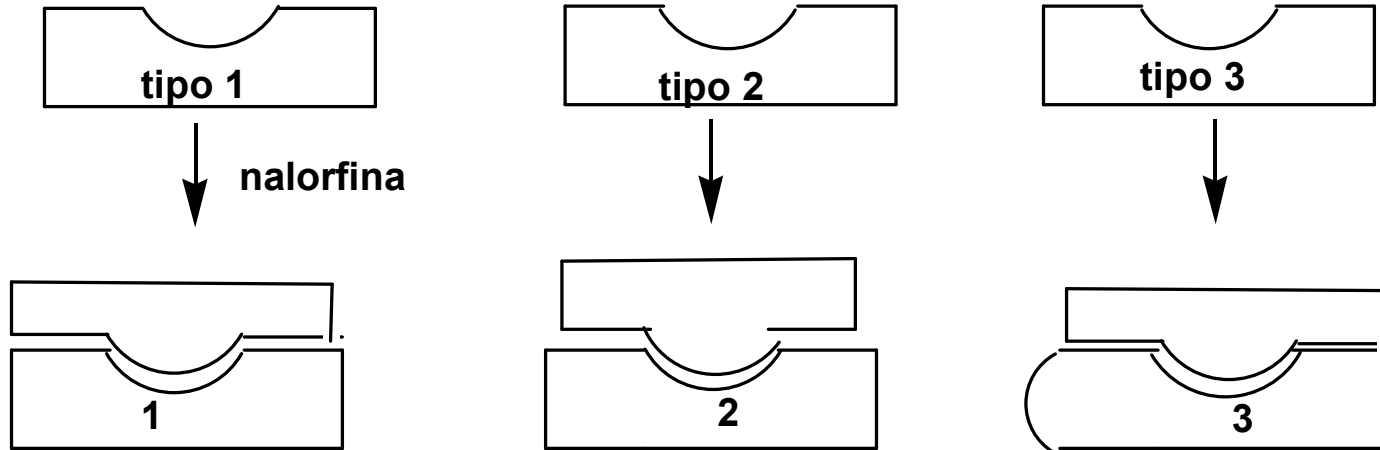
R = Pentila, Hexila: agonistas

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

ligação de morfina nos receptores analgésicos



ligação de Nalorfina aos receptores

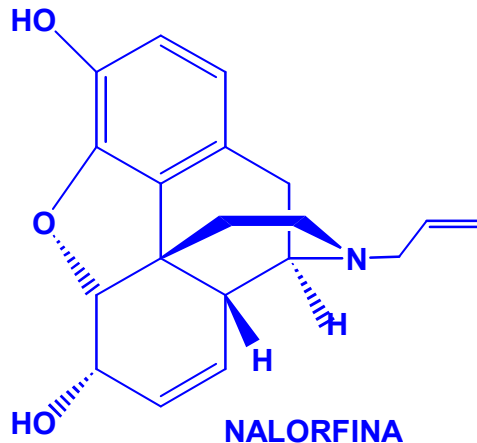


- receptor bloqueado
- nenhuma indução conformacional idem ao anterior
- nenhuma mensagem recebida

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

não há abertura dos canais iônicos

leve abertura dos canais iônicos



antagonista

Fraca ação agonista

Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

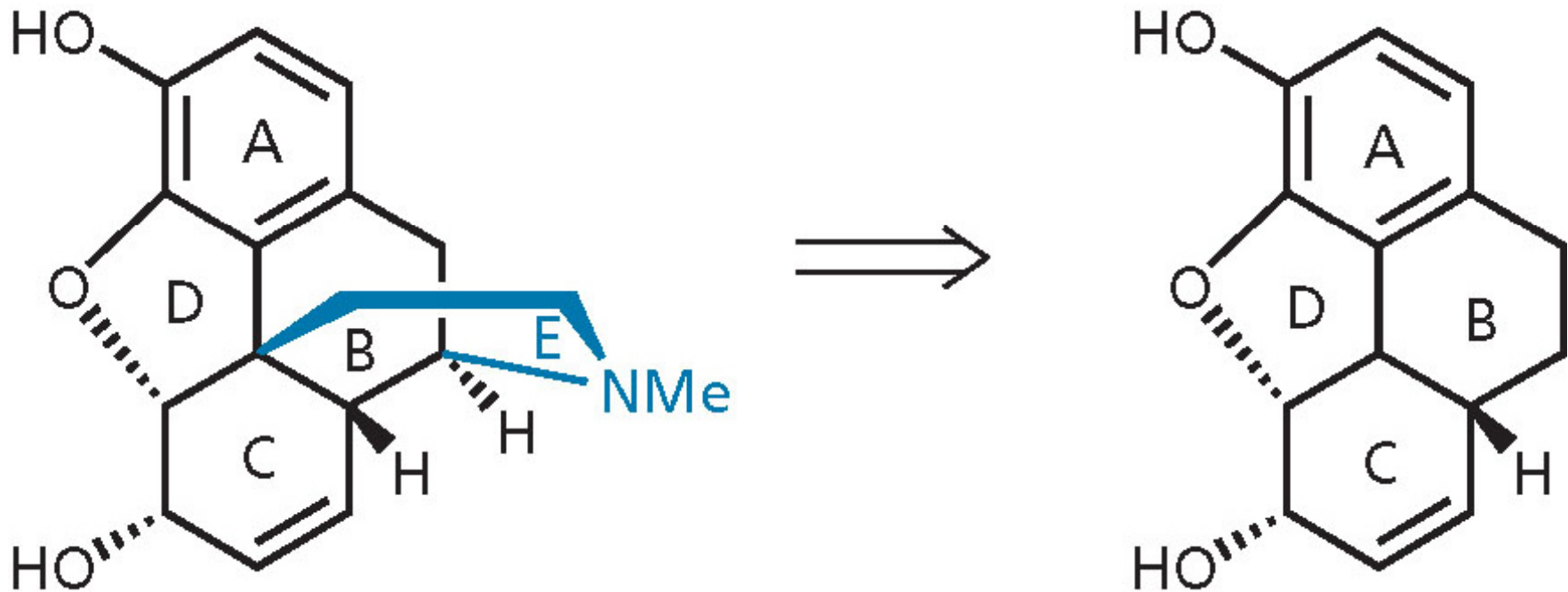
Métodos

3. Simplificação Molecular

3. Simplificação Molecular

Permite obter informações sobre o grupo farmacofórico e facilita a síntese

Remoção do anel E

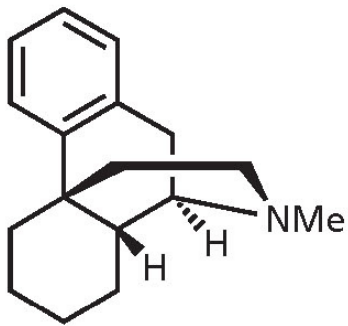


Completa perda de atividade – importância do N básico

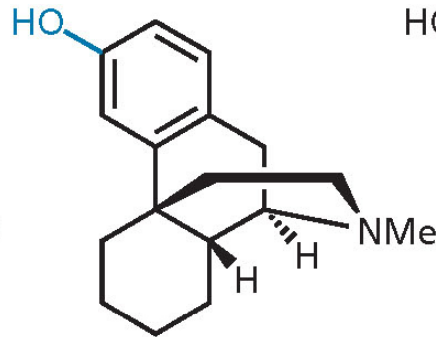
Remoção do anel D

Fármacos analgésicos da classe dos Morfinanos

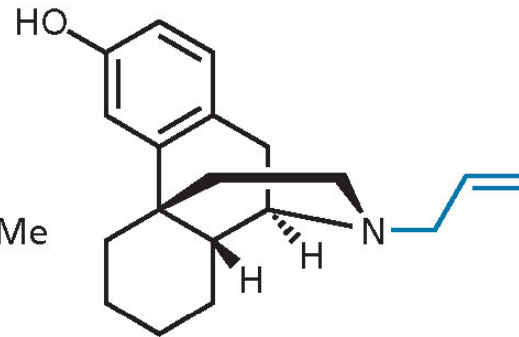
Ação oral



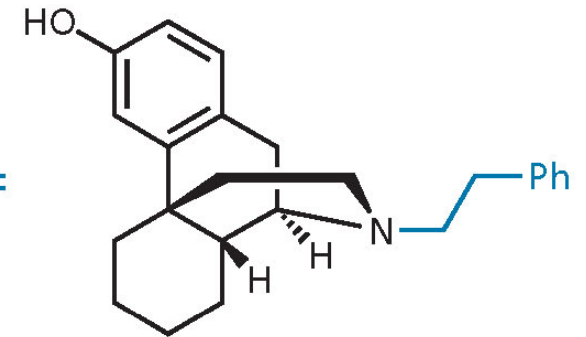
N-Methylmorphinan
(20% activity of morphine)



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

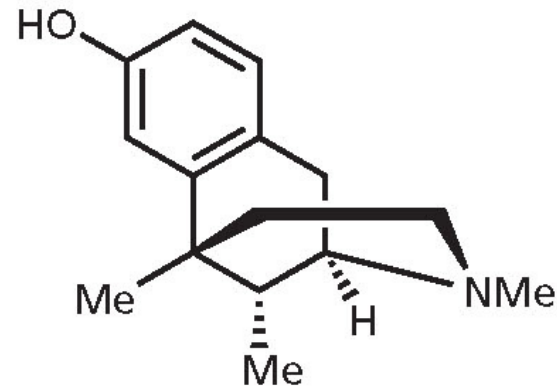
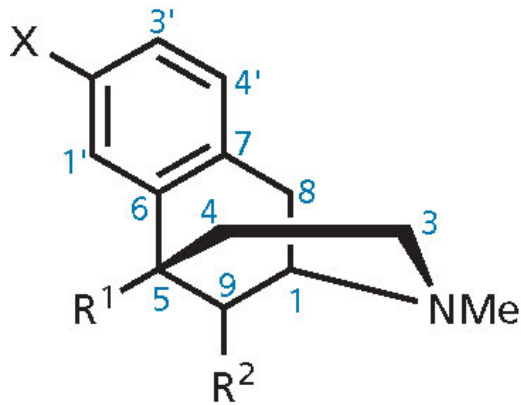
Morfinanos

- 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

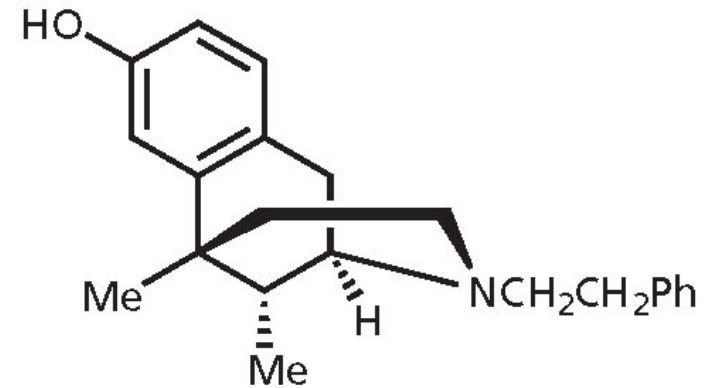
Remoção dos anéis C e D

Fármacos analgésicos da classe dos Benzomorfanos

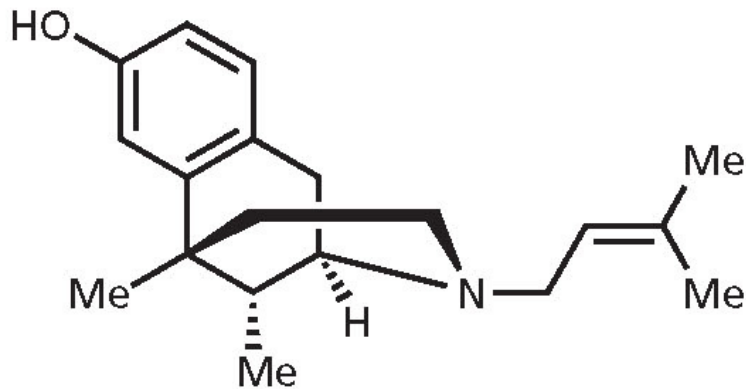
Menor tendência ao vício



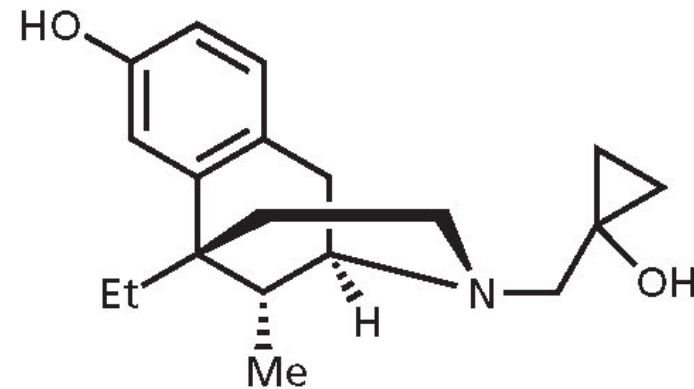
Metazocine
(same potency as morphine)



Phenazocine
(4 × more potent than morphine)



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

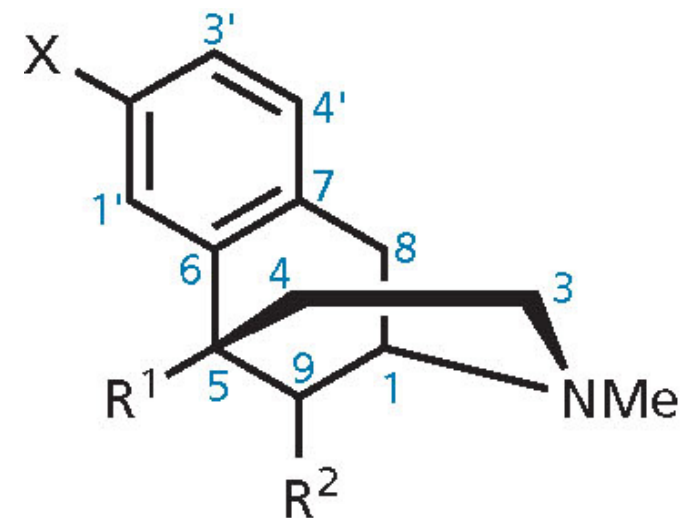


Bremazocine
**Bremazocina: tem ação mais
prolongada e é mais ativo que morfina**

Remoção dos anéis C e D

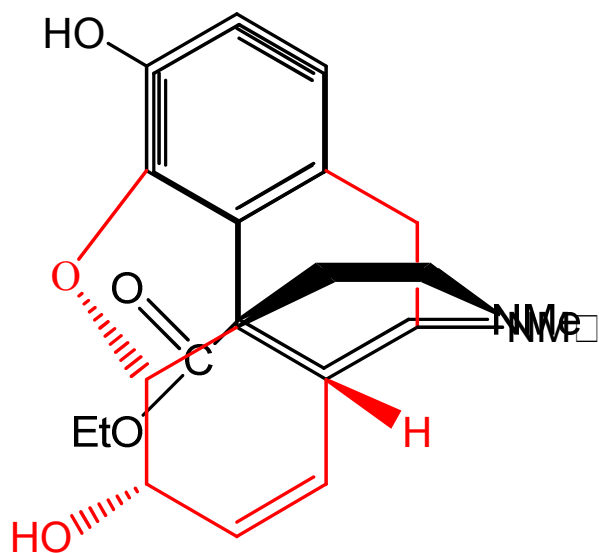
6,7-Benzomorfanos

- ✓ 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



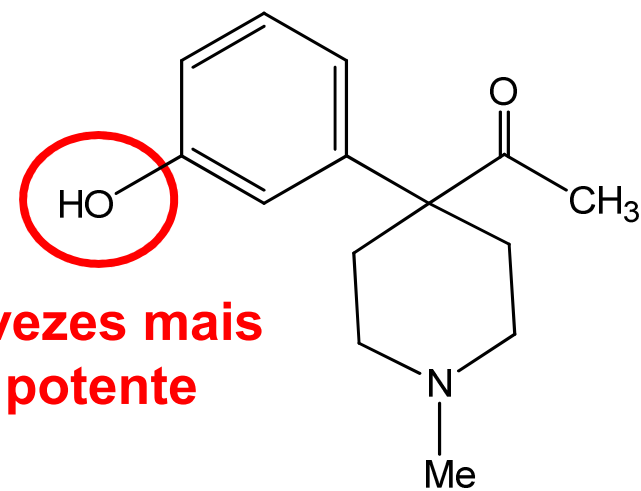
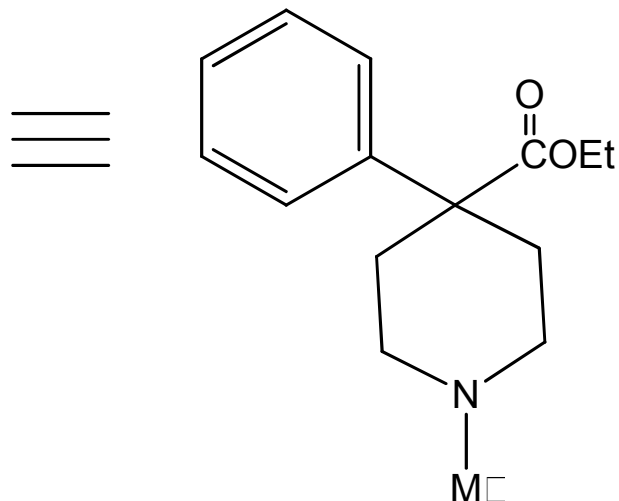
Remoção dos anéis B, C e D

4-FENILPIPERIDINAS (1940)



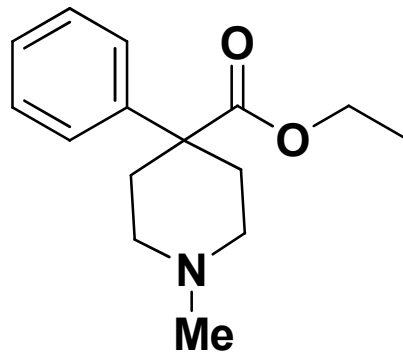
Meperidina ou petidina
(20% da atividade de
morfina)

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

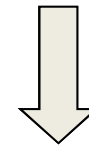
Fenilpiperidinas

São mais facilmente sintetizados

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

Existem dúvidas se o mecanismo de ação é similar a morfina

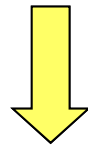
São moléculas com maior flexibilidade conformacional



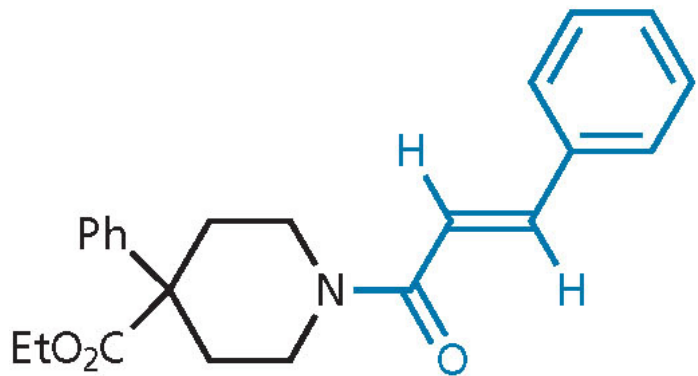
Outras conformações nos receptores?

Introdução de grupo alila ou ciclopropilmetileno não gera antagonistas

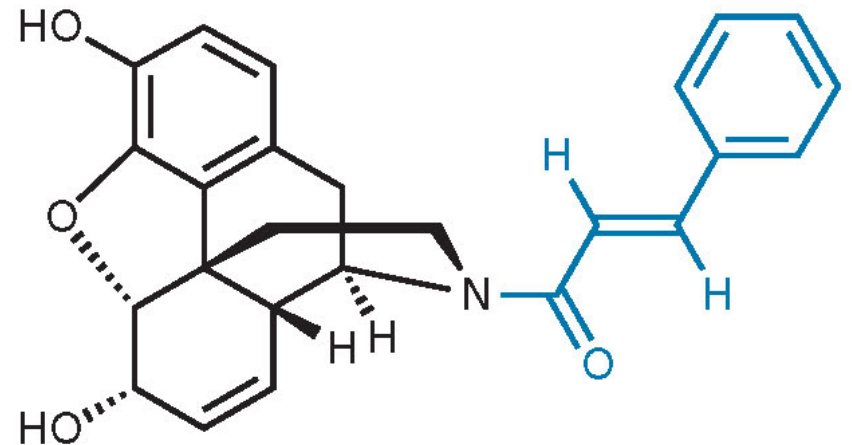
A substituição do grupamento Metila do N por resíduo de ácido cinâmico aumenta a atividade da fenilpiperidina, porém o mesmo grupo na morfina elimina a atividade



Outras conformações nos receptores?

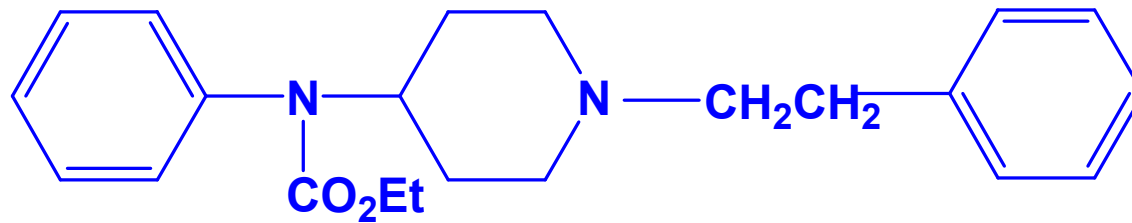


N-Cinnamoyl analogue of pethidine
30 × more potent than pethidine

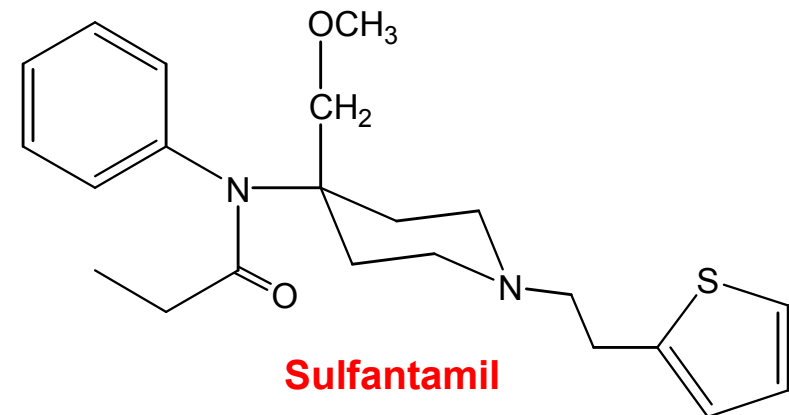
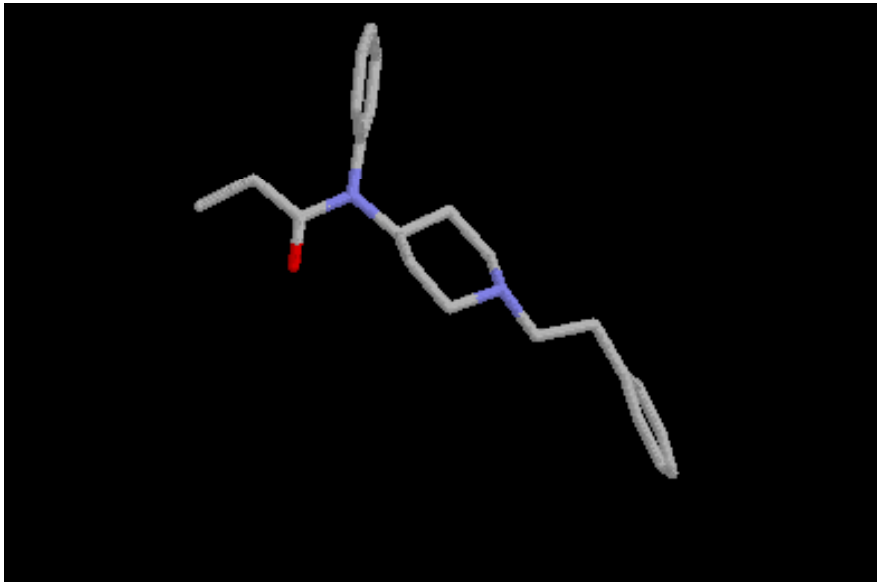


N-Cinnamoyl analogue of morphine
Zero activity

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

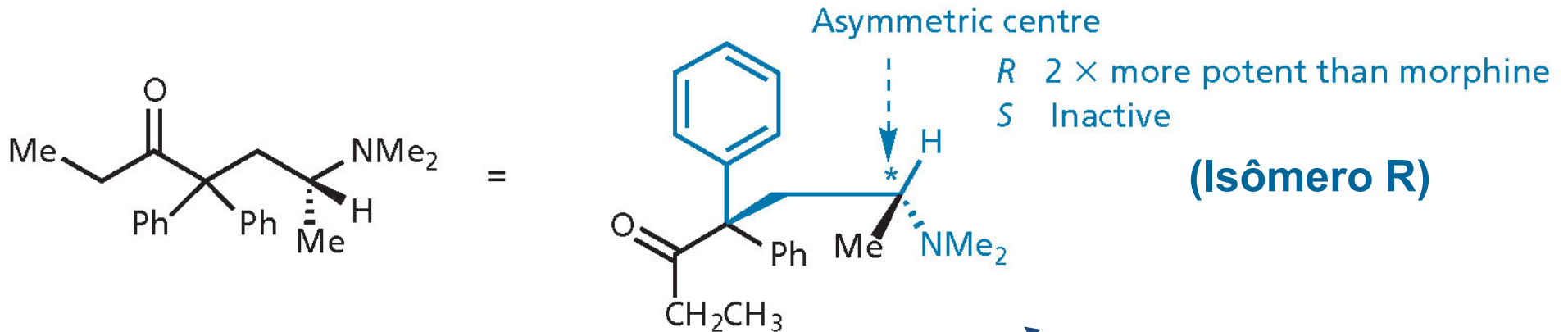
Agem rapidamente e possuem curto período de ação

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

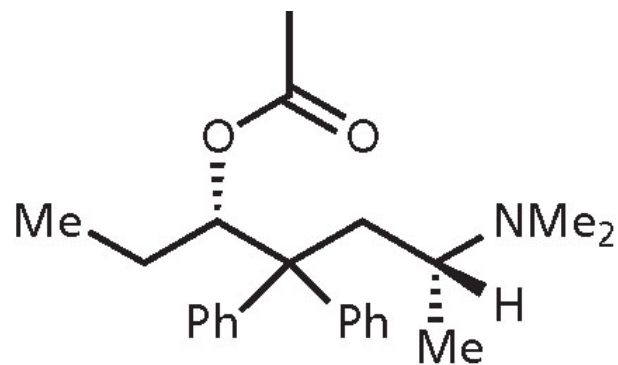


(Isômero R)

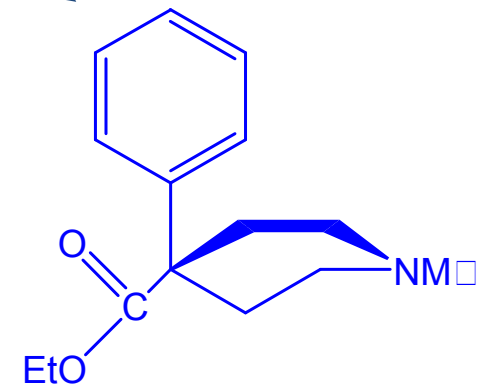
semelhança

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



L-α-acetilmetadol (LAAM)



Fenilpiperidina

Desenvolvimento de análogos de Morfina

Estudos de Relação Estrutura-atividade

Métodos

1. Variação dos Substituintes

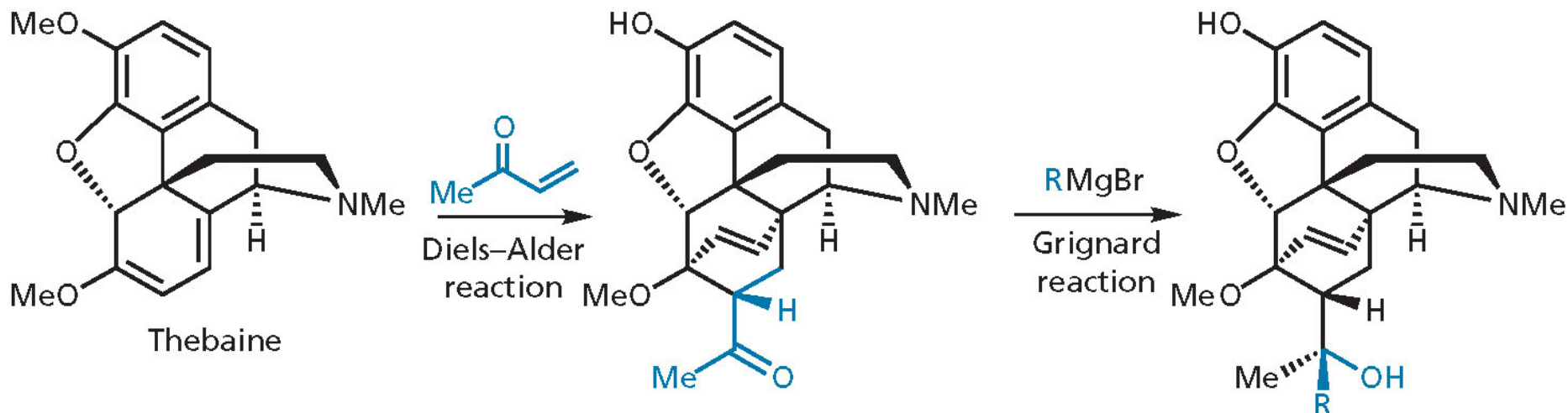
2. Extensão dos Fármacos

3. Simplificação Molecular

4. Introdução de Rigidez

4. Introdução de Rigidez

Oripavinas

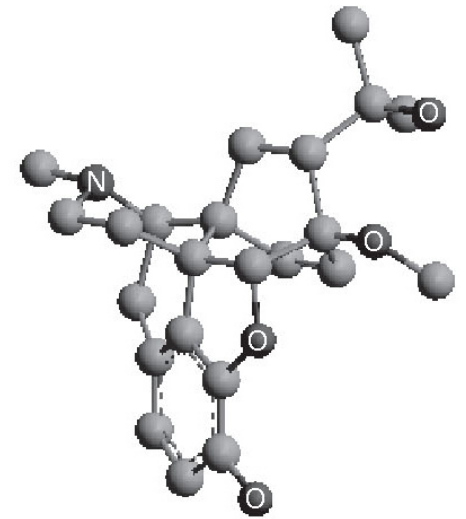
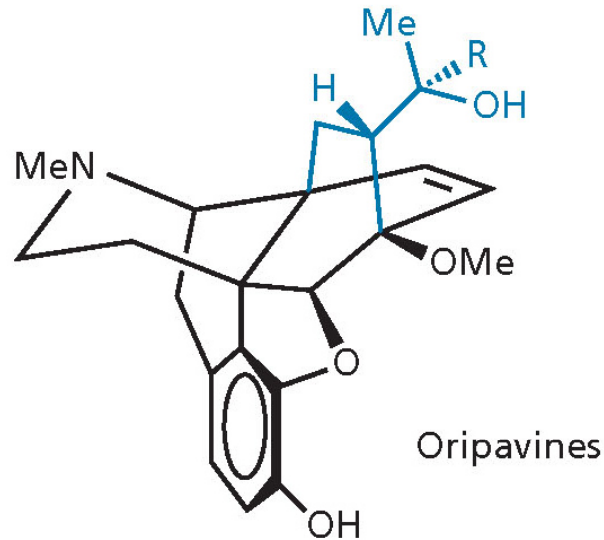
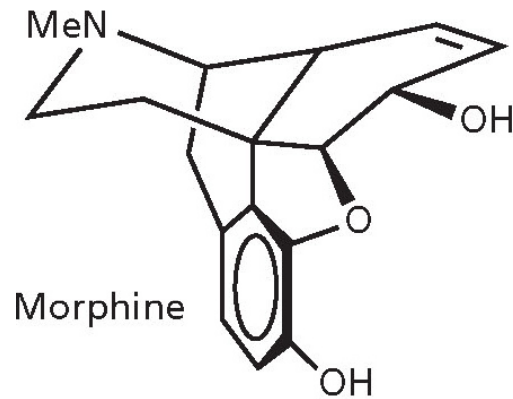


Estratégia que torna a molécula mais complexa e rígida para tentar remover os efeitos colaterais e aumentar a atividade

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

4. Introdução de Rigidez

Oripavinas

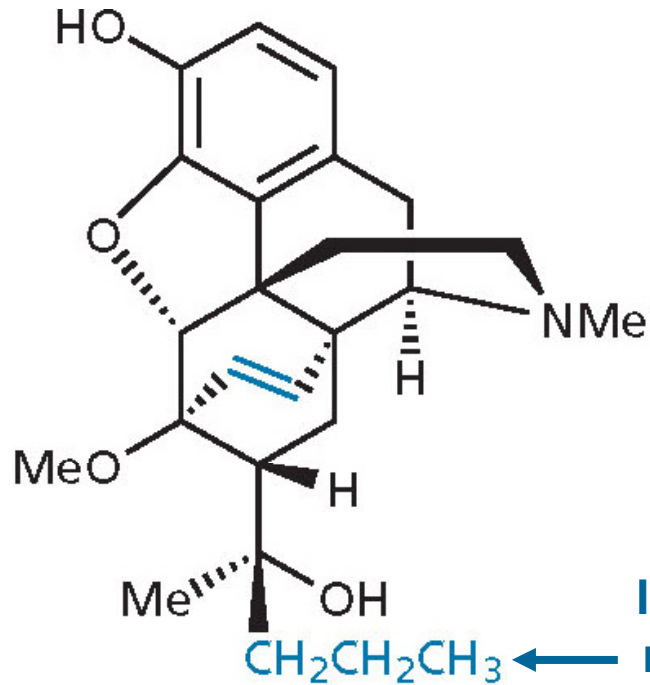


Limitação do número de conformações para aumento de seletividade por determinado receptor

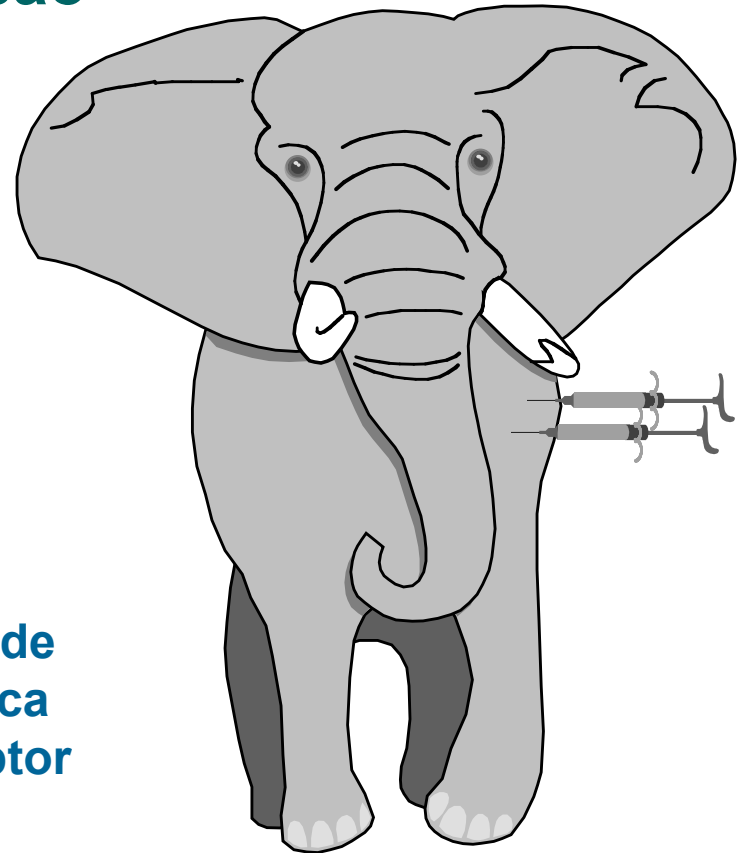
ATIVIDADE EXTREMAMENTE ELEVADA

Extensão da cadeia lateral de Oripavina

Rigidez + Extensão



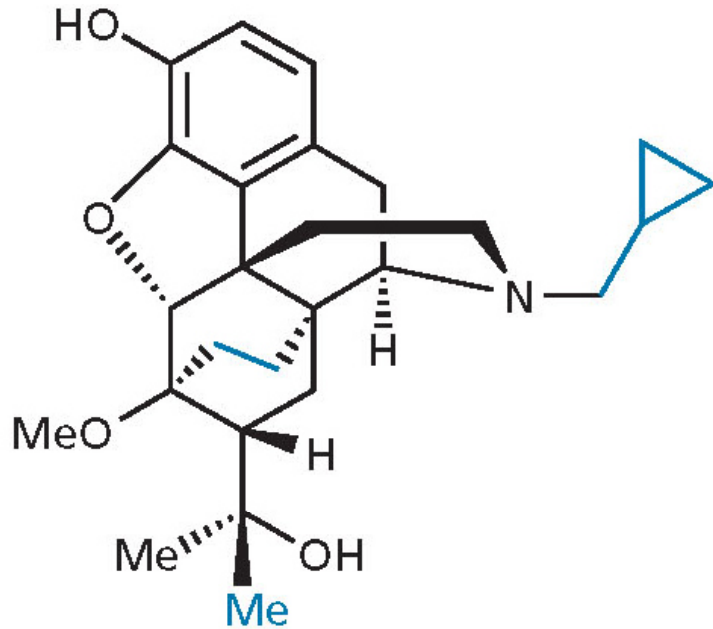
Etorphine



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

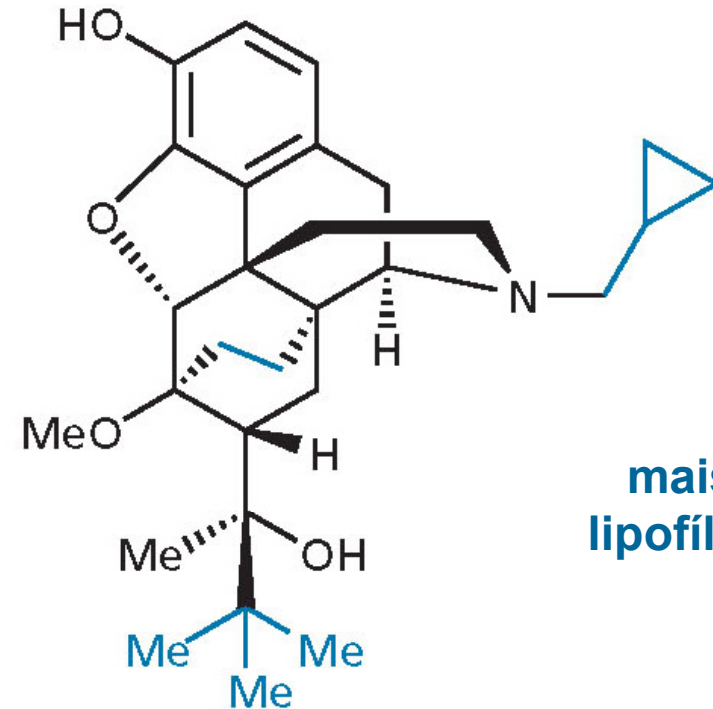
Antagonistas da classe da Oripavina



Diprenorphine



100 vezes mais potente que nalorfina. Não possui atividade analgésica
Reverte efeitos dos potentes opioides – uso e distribuição controlados



mais lipofílico

Buprenorphine (1968)



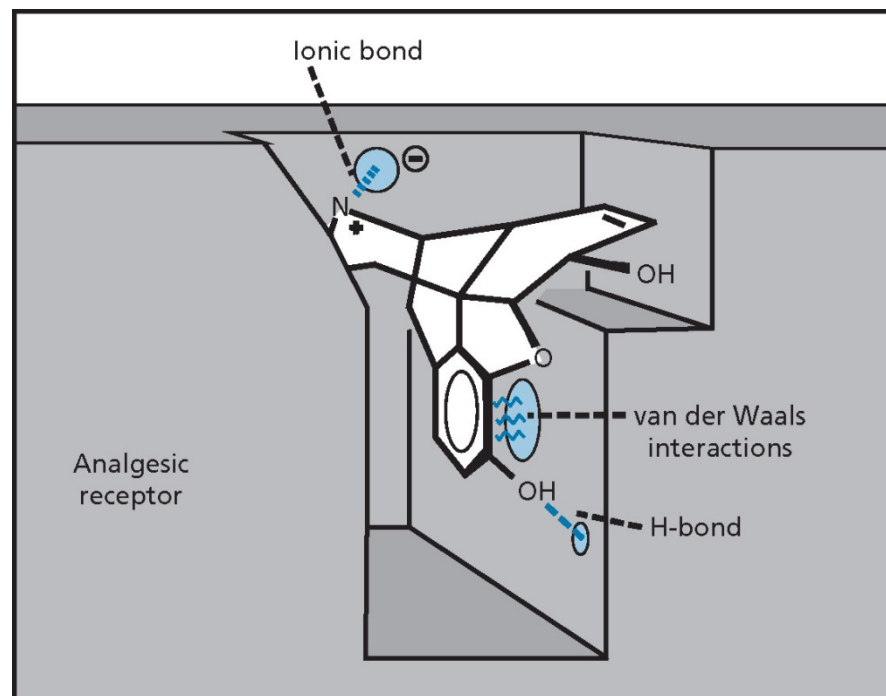
Semelhante a nalorfina e pentazocina, com ação analgésica (agonista parcial) e sem risco de vício

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 lig. lônica, 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.



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

Não inclui a região de ligação extra descoberta pela extensão molecular

Devem existir múltiplos tipos de receptores para analgésicos

TEORIA DE MÚLTIPLOS RECEPTORES

Três receptores analgésicos Sinal transmitido via proteína G

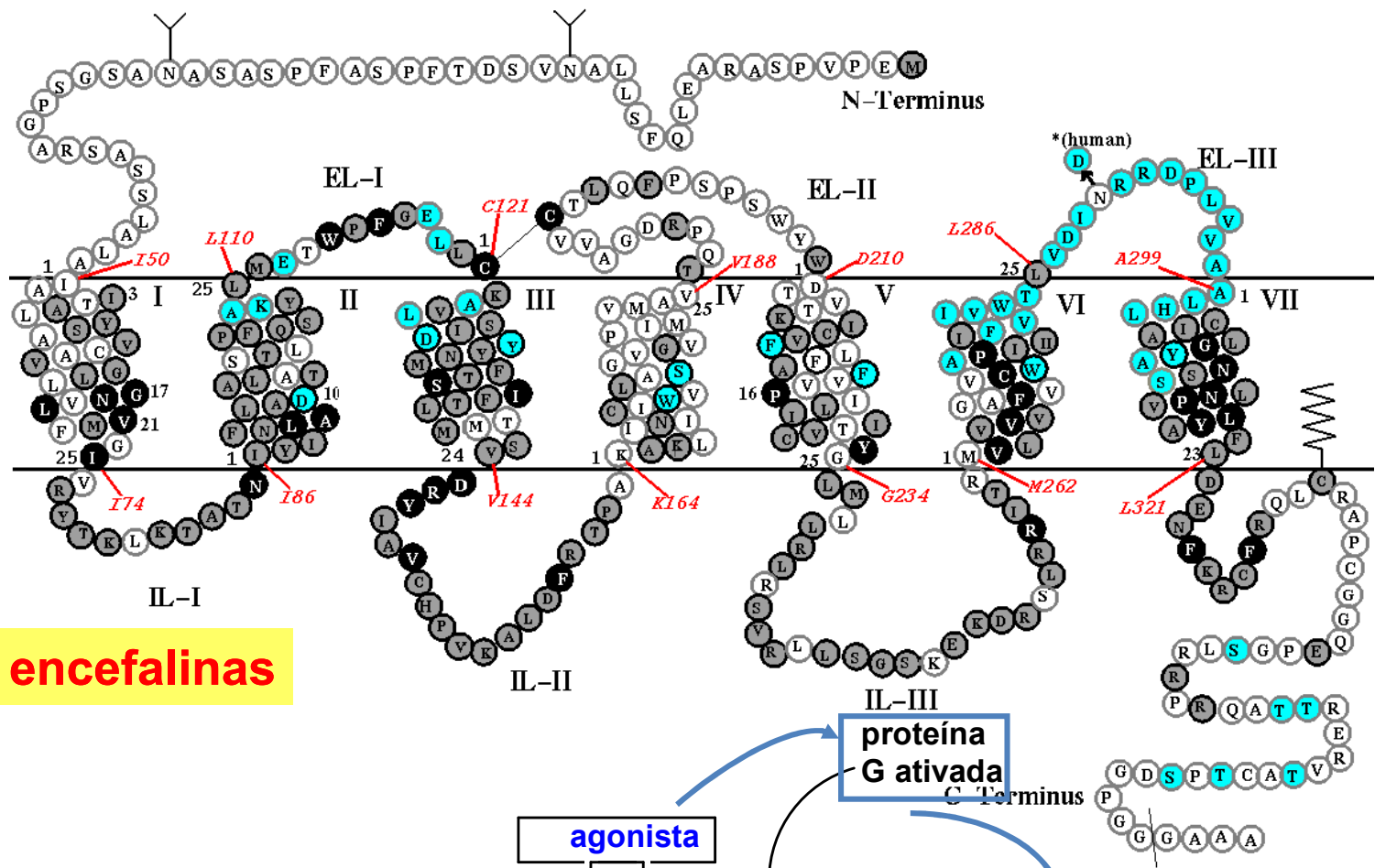
Para todos os receptores os grupos amino, anel aromático e hidroxila fenólica são fundamentais

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

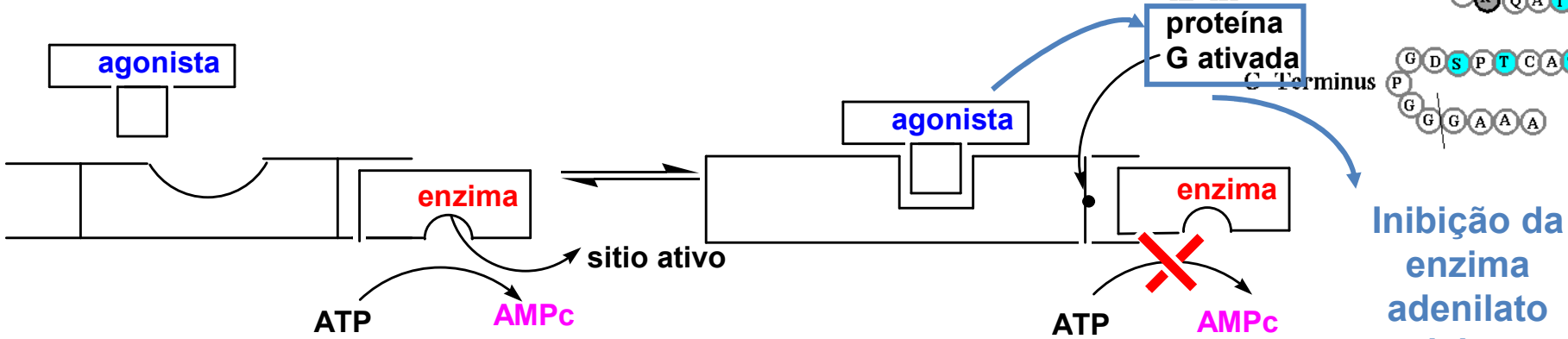
Receptor kappa (κ)-KOR: morfina liga-se com menor intensidade e produz analgesia acompanhada de sedação. *Ausência dos efeitos colaterais mais severos.* Grande esperança para o desenvolvimento de analgésicos seletivos (nalorfina é antagonista com fraca ação agonista).

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

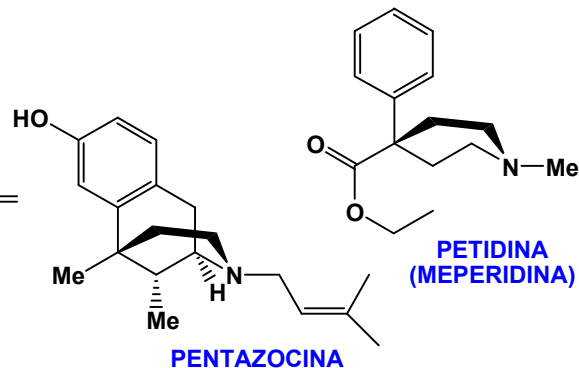
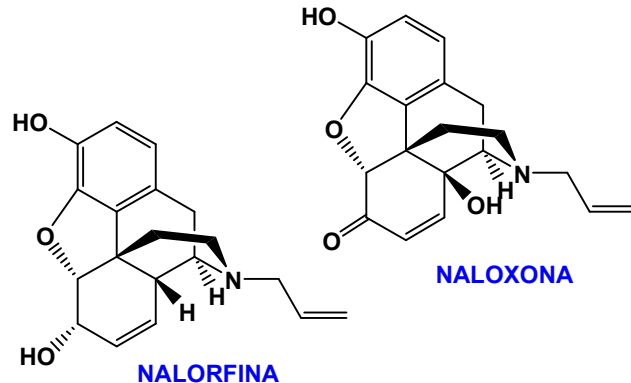
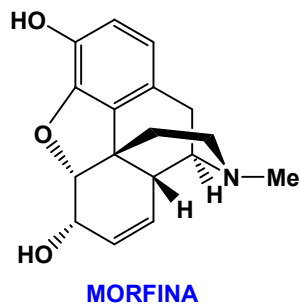
Receptor δ Delta



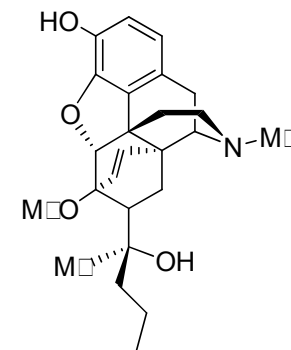
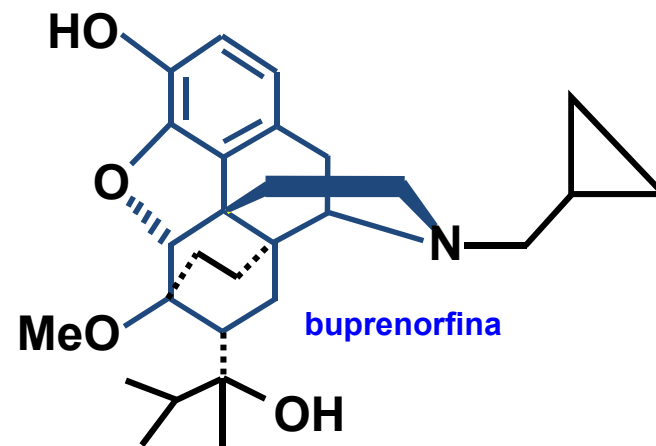
Receptor para encefalinas



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



	μ	δ	κ
Endogenous peptides			
β -endorphin	+++	+++	+++
Leu-enkephalin	+	+++	-
Met-enkephalin	++	+++	-
Dynorphin	++	+	+++
Opiate drugs			
Pure agonists			
Morphin, codein	+++	+	+
Methadon	+++	-	-
Pethidin	++	+	+
Etorphin	+++	+++	+++
Fentanyl	+++	+	-
Partial/mixed agonists			
Pentazocin	+	+	++
Nalorphin	++	-	(++)
Buprenorphin	(+++)	-	++
Antagonists			
Naloxon	+++	+	++
Naltrexon	+++	+	+++



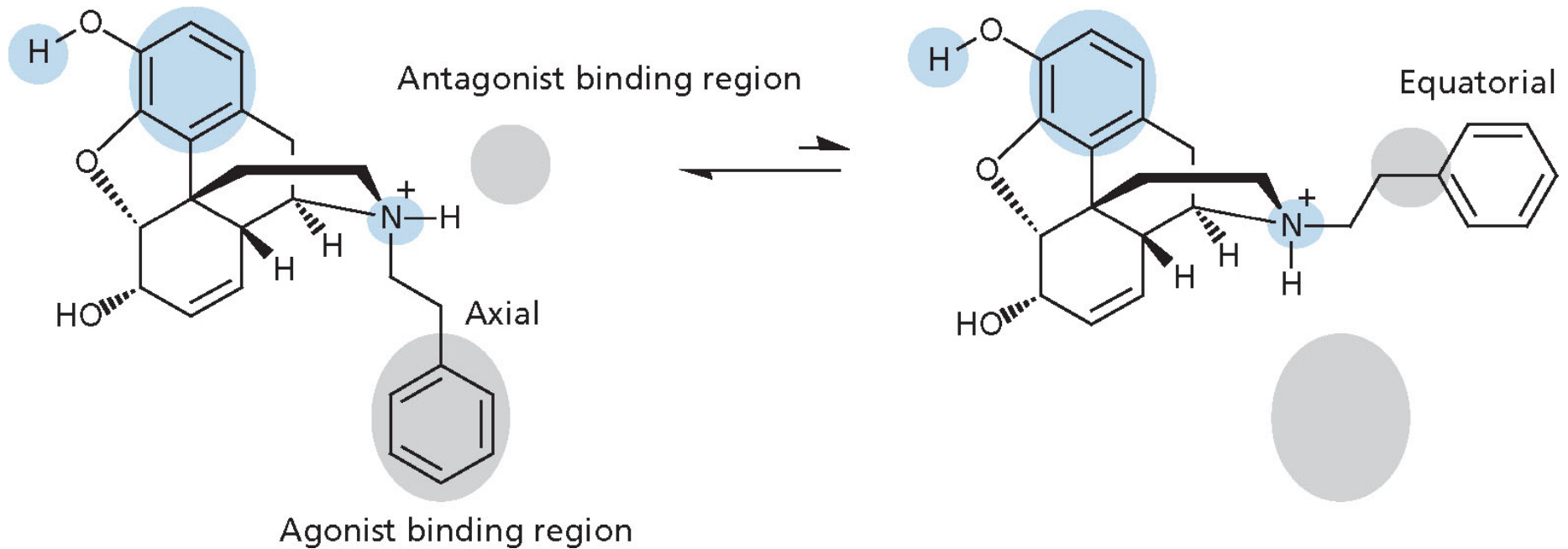
Blue = Agonist
 (Blue) = Partial agonist
 Red = Antagonist

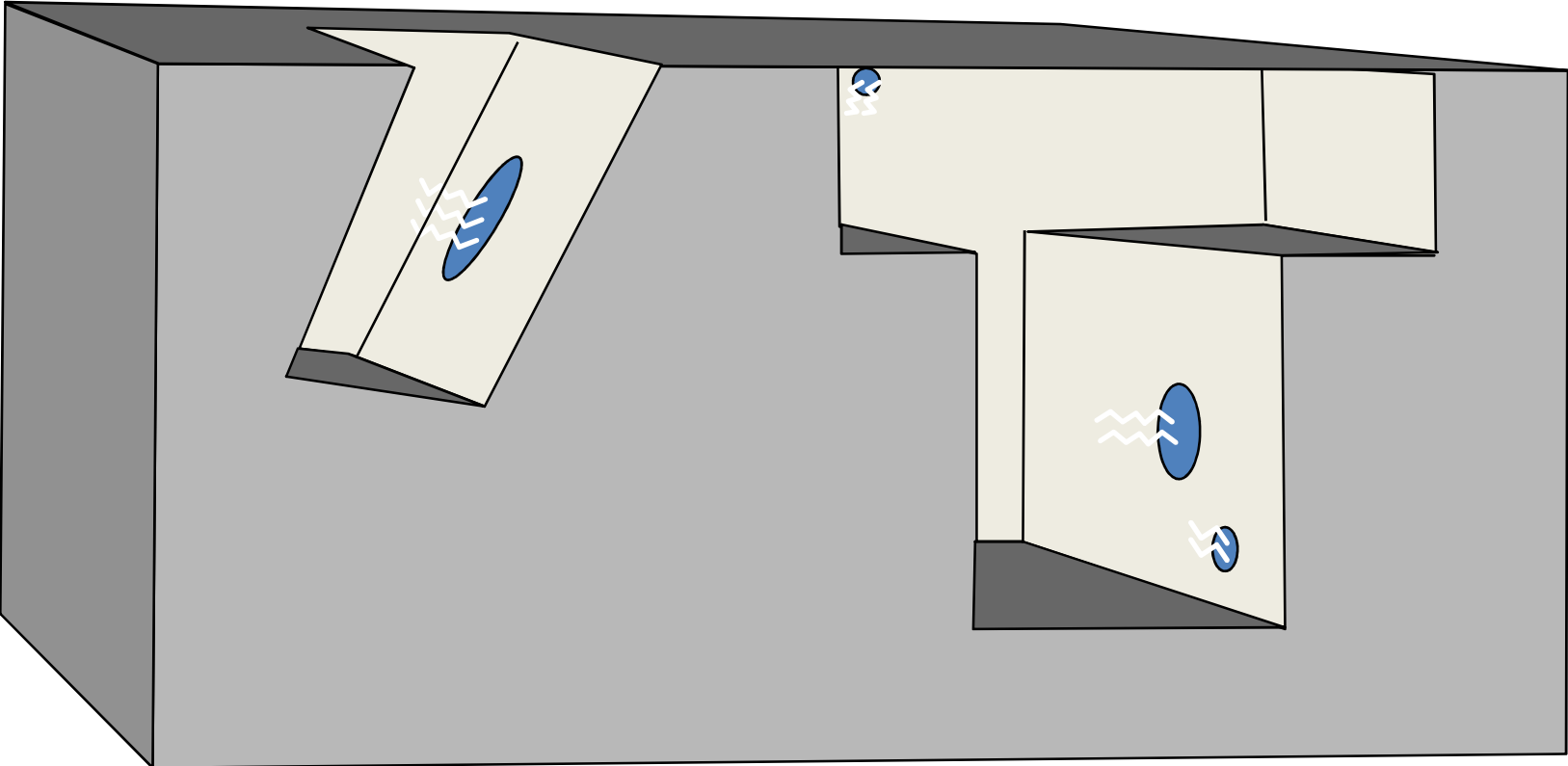
Parece que existem dois sítios hidrofóbicos adicionais no receptor analgésico.

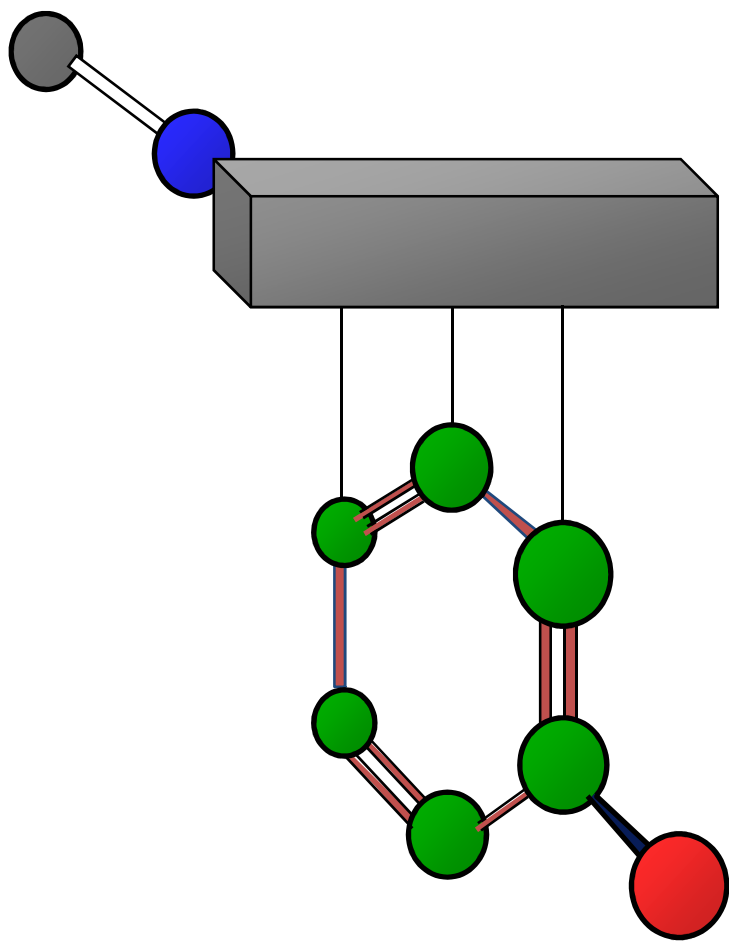
O fármaco irá interagir como agonista ou antagonista dependendo da região hidrofóbica que será usada para interação.

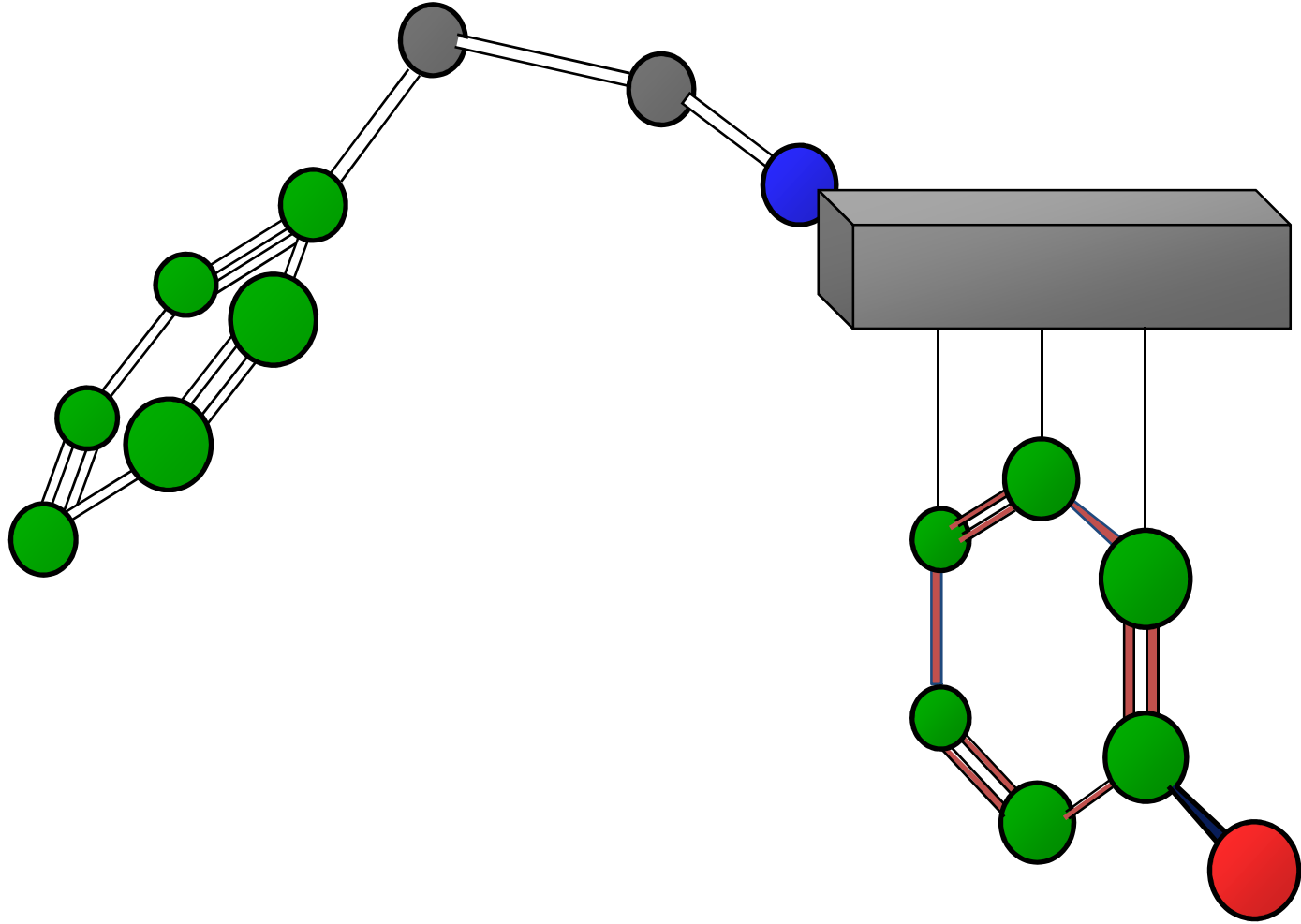
Modelo proposto por Snyder e col.

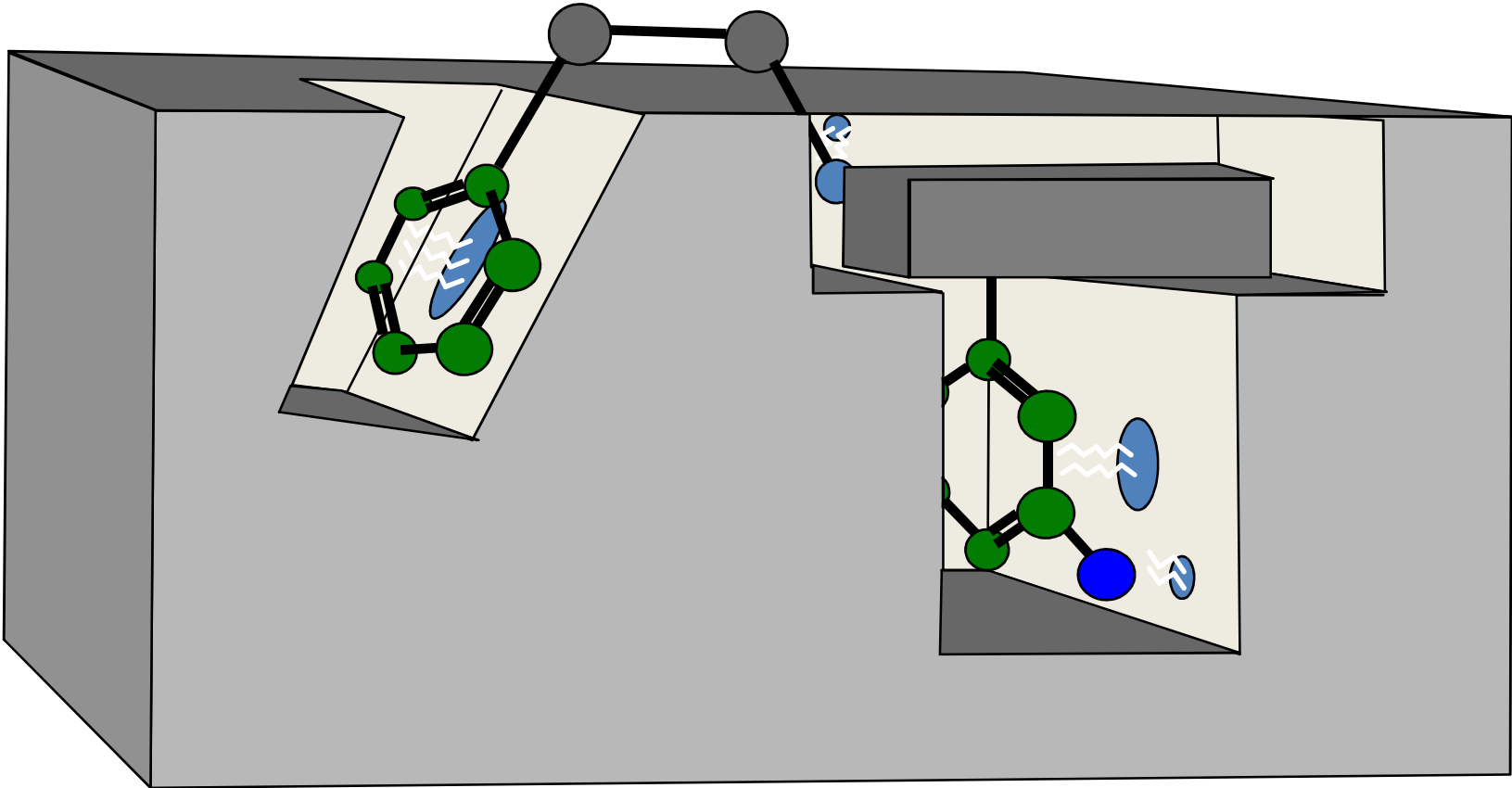
Interação como agonista (N-feniletilmorfina)





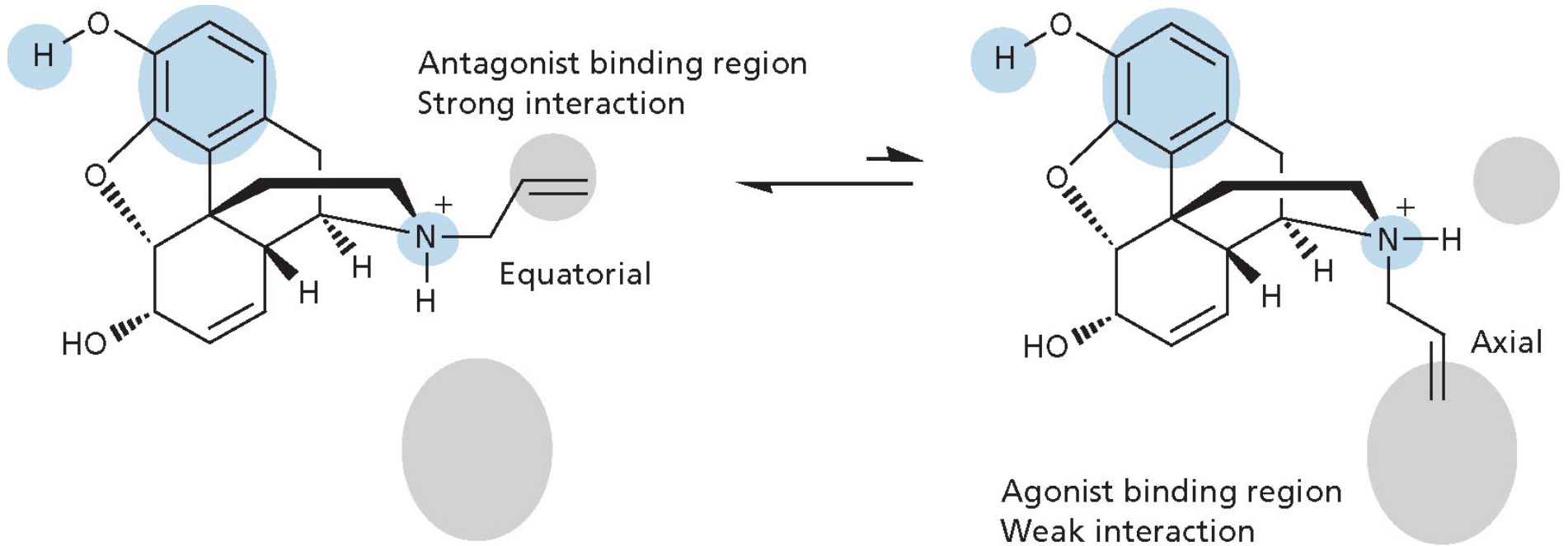






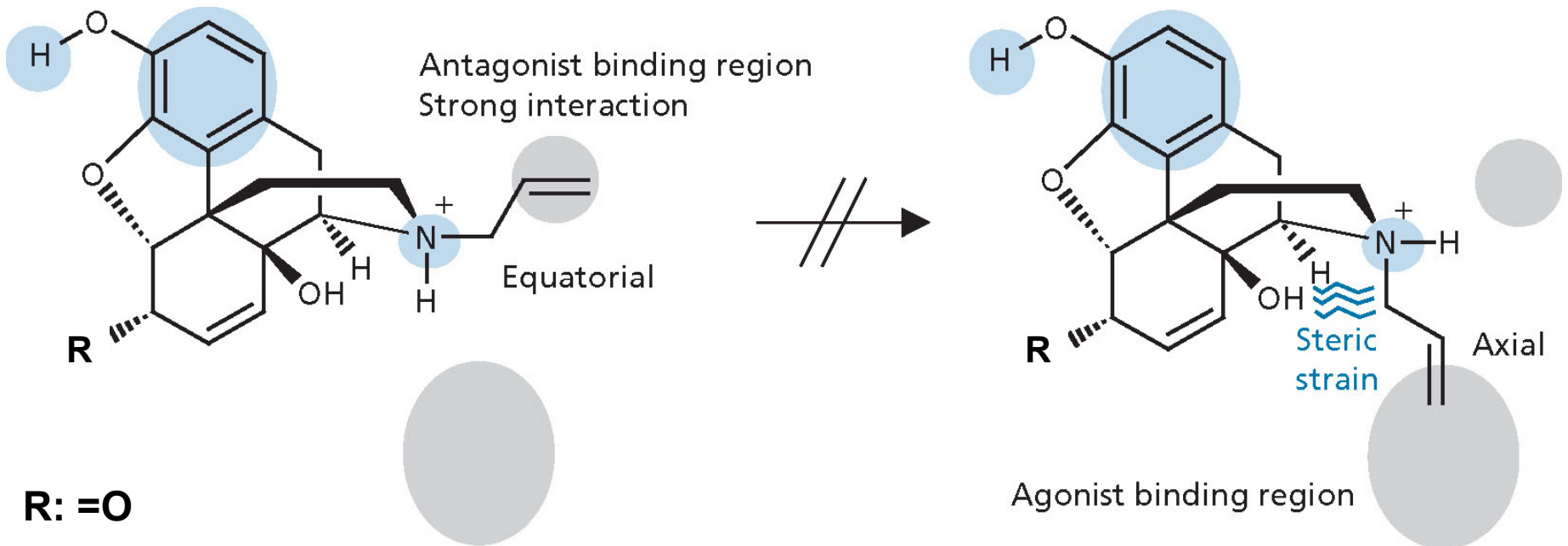
Interação como Antagonista

nalorfina



Influência da 14-OH nas interações do antagonista

naloxona



Encefalinas e Endorfinas

Primeiros **pentapeptídeos** descobertos foram Met-encefalina e

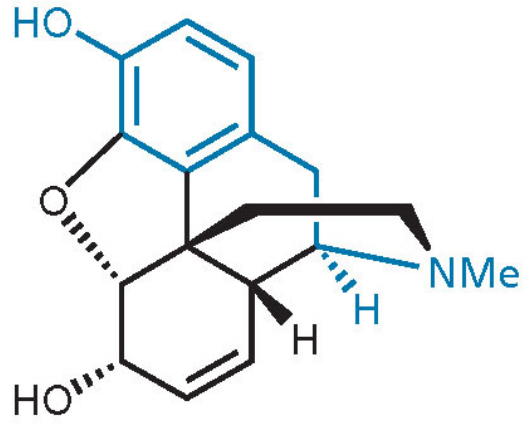
Leu-encefalina: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

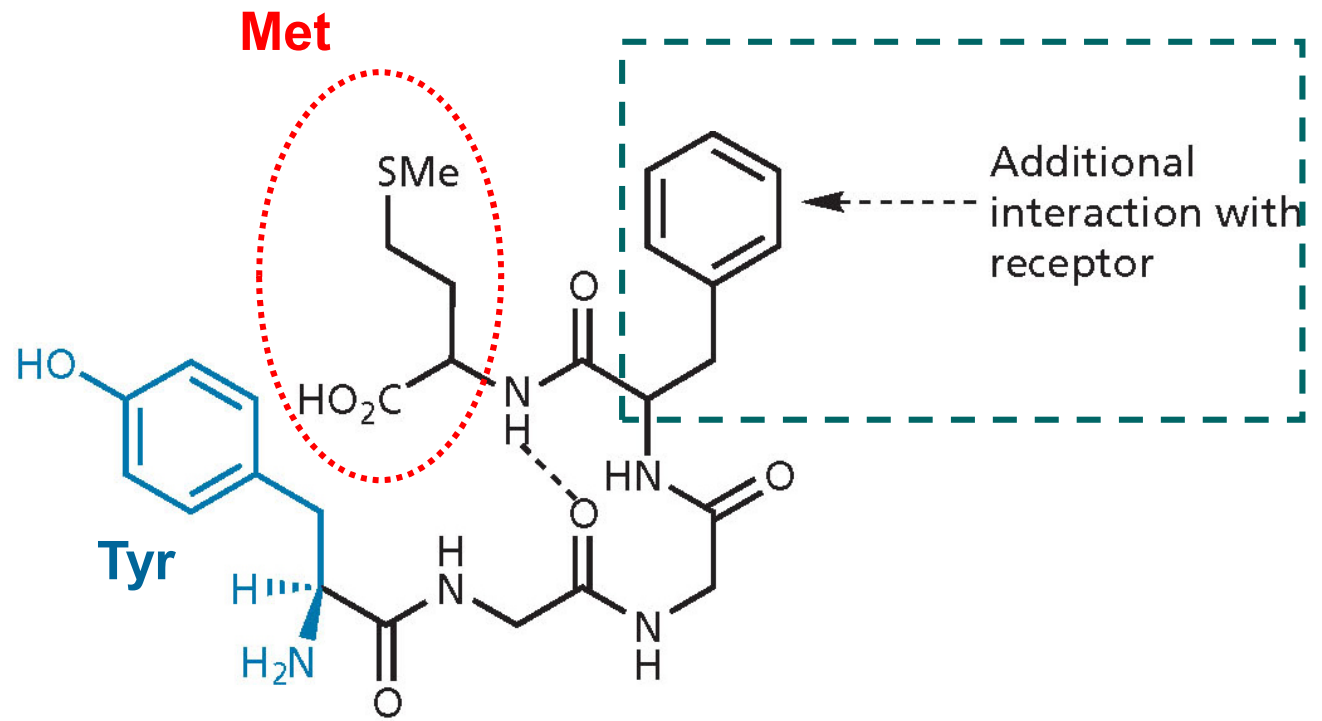
Já foram descobertos no mínimo 15 peptídeos endógenos com atividade analgésica. O tamanho da cadeia de aminoácidos varia de 5 a 33 resíduos.

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

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



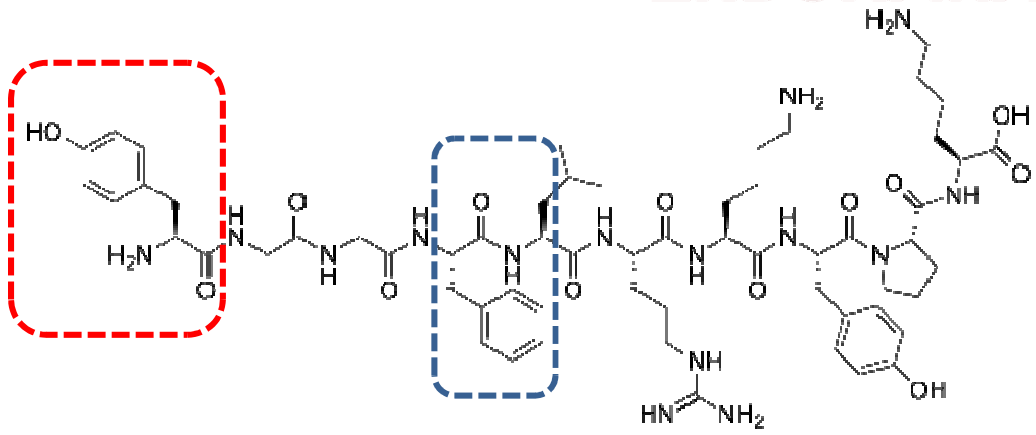
Morphine



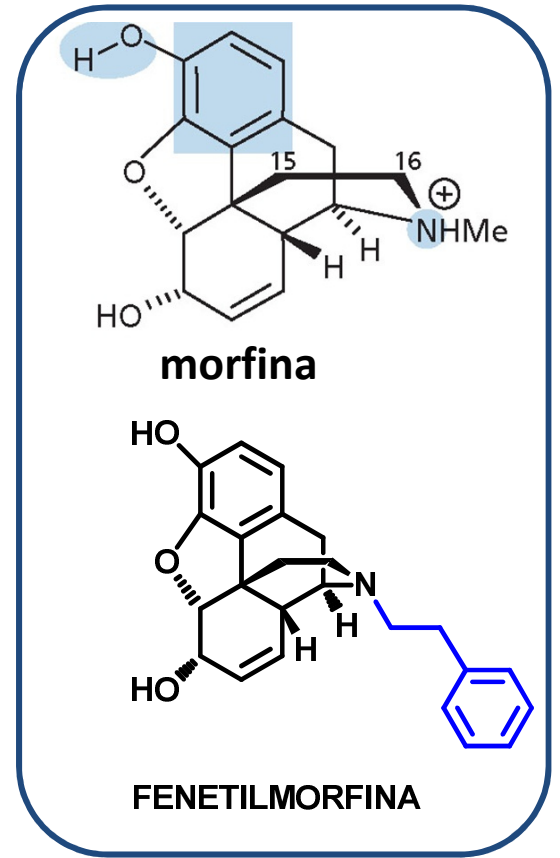
Met-enkephalin

Met-encefalina: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

ENDORFINAS

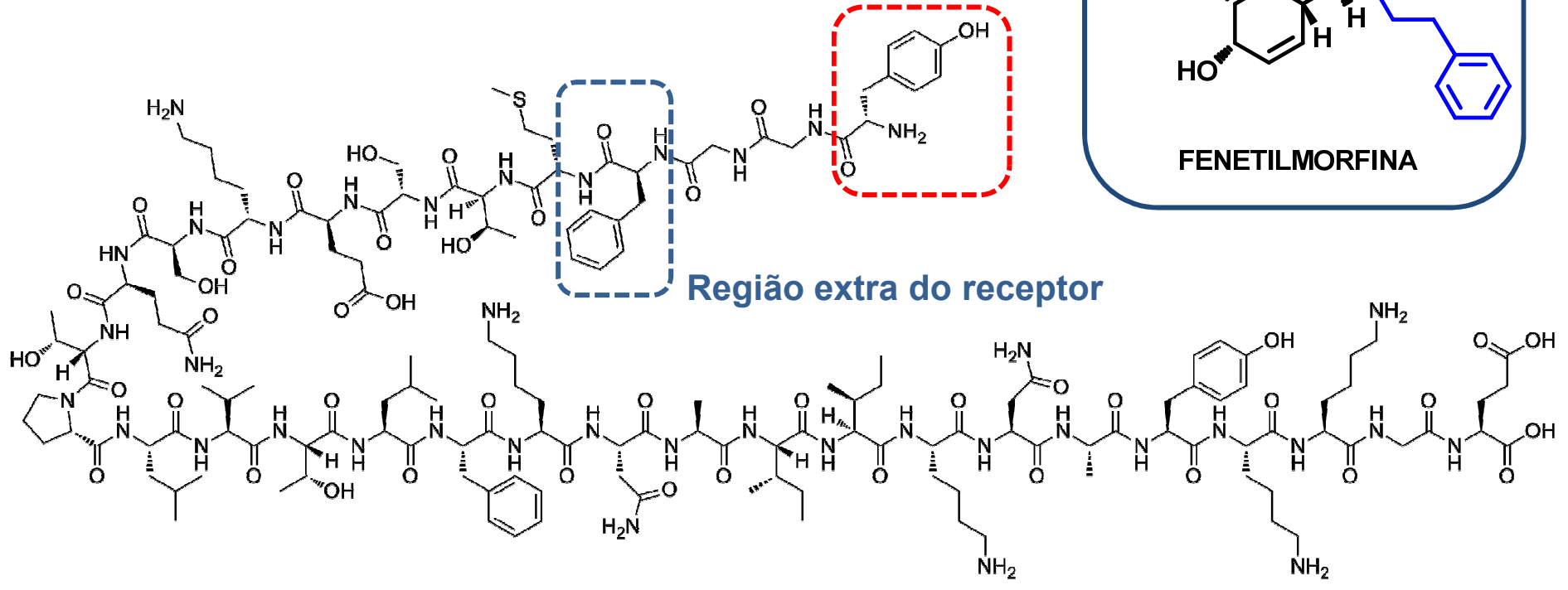


Alfa-neoendorfina (decapeptídeo)



morfina

FENETILMORFINA



Região extra do receptor

Beta-endorfina (31 aa)

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 solução injetável 10 mg/mL solução oral 10 mg/mL cápsula de liberação prolongada 60 mg comprimido 30 mg	H, R ⁴ H, R ⁴ R ⁴ R ⁴ R ⁴

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