

Според Международното общество за изучаване на болката, тя се определя като неприятно емоционално преживяване, резултат от сложно и многопластово взаимодействие на физически, емоционални и психологически фактори.

**Извод -
болката има силно изразен психологичен компонент.**

АНАЛГЕТИЦИ

Потискат болката от нараняване, съдов спазъм, възпалителен процес.

Болката е реакция, сигнализираща за настъпили промени в организма.

Опиоидни аналгетици



Наркотични аналгетици

Производни на:

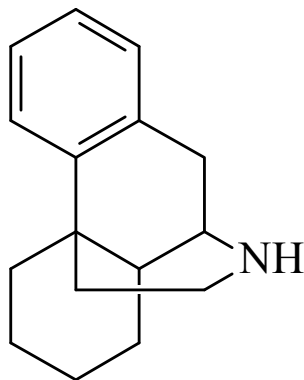
Морфинана и бензоморфана;

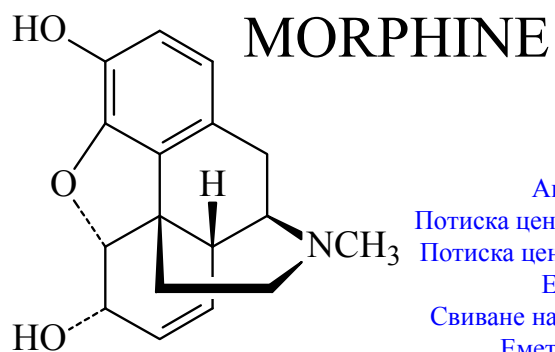
Пиперидина;

Дифенилпропиламина;

С друг строеж.

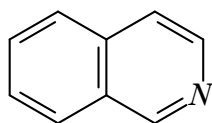
морфинан



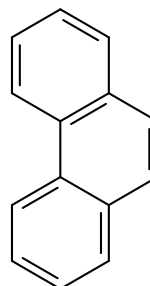


Аналгезия
 Потиска центъра на кашлицата
 Потиска центъра на дишането
 Еуфория
 Свиване на зениците(миоза)
 Еметичен ефект
 Намалява перисталтиката – запек
 Спазми на сфинктерите: жлъчни,
 пикочен
 Хистаминолиберация – утрикария

ИЗОХИНОЛИН

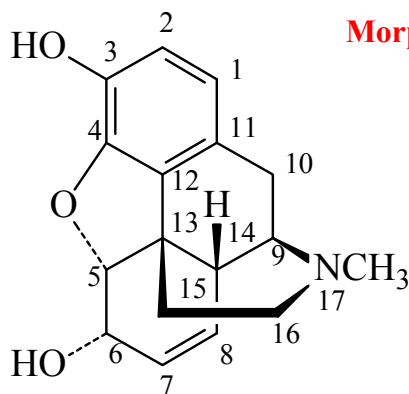


ФЕНАНТРЕН



MORPHINE

Ph Eur



Morphine Hydrochloride

Morphine Sulphate

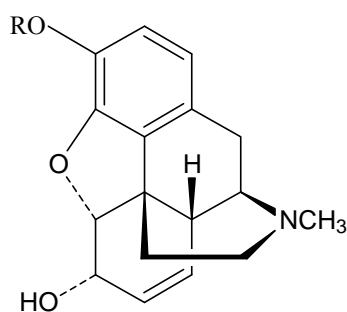
• HCl

7,8-didehydro-4,5a-epoxy-17-methylmorphinan-3,6a-diol hydrochloride trihydrate

di(7,8-didehydro-4,5a-epoxy-17-methylmorphinan-3,6a-diol) sulphate pentahydrate

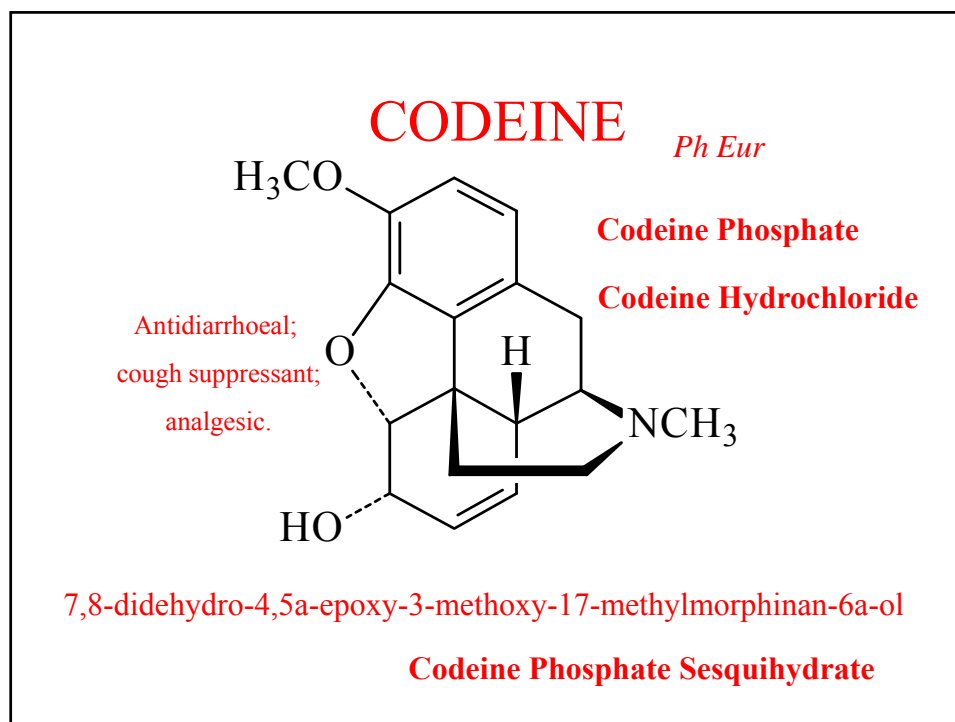
Структура-Активность

фенолна група



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

} Analgesis
 Actyivity ↓



Свободната фенолна група е решаваща за аналгетичната активност.

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

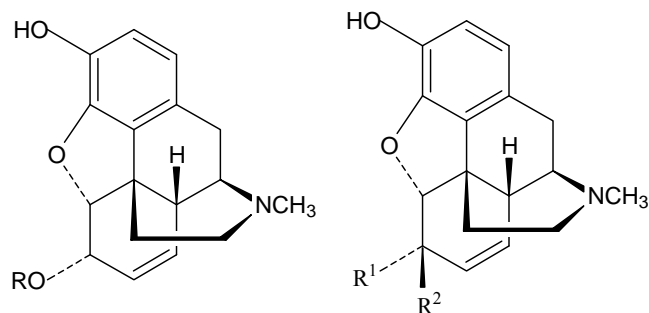
Codeine – приложение:

при умерена болка; кашлица; диария.

При пациенти – 20% от аналгетичния ефект на Morphine.

Codeine – метаболизира в черния дроб – Morphine.

Алкохолна група



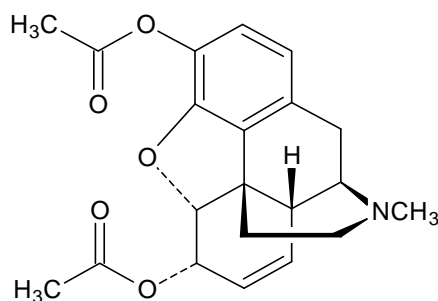
R=Me Heterocodeine
 R=Et 6-Ethylmorphine
 R=Acetyl⁶ - Acetylmorphine

R¹=R²=H
 R¹=H R²=OH
 R¹=R²=Ketone

Блокирането или редуцирането на алкохолната група

не намалява аналгетичната активност.

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



Най-активен е **6-Acetylmorphine**

-четири пъти по-активен от **Morphine**.

Heroin – по-активен от **Morphine**, по по-малко активен от **6-Acetylmorphine**.

6-Acetylmorphine е по-малко полярен от **Morphine** и навлиза в мозъка по-бързо и с по-голяма концентрация. Фенолната група е свободна и взаимодействието с аналгетичните рецептори е незабавно.

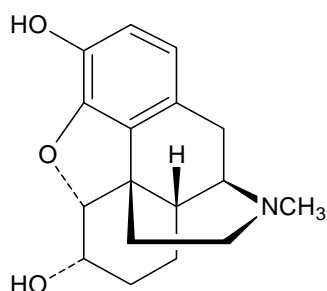
Heroin – двете поляни групи са блокирани

и това съединение е най-ефикасно при преминаването на кръво-мозъчната бариера.

Преди взаимодействието с рецепторите, фенолната група се възстановява под действието на естерази в мозъка. По-силен е от **Morphine**, защото навлиза в мозъка лесно, но е по-слаб от **6-Acetylmorphine**, защото 3-ацетилната група трябва да хидролизира преди осъществяване на неговото действие.

Двойна връзка C7-C8

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



N-метилова група

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

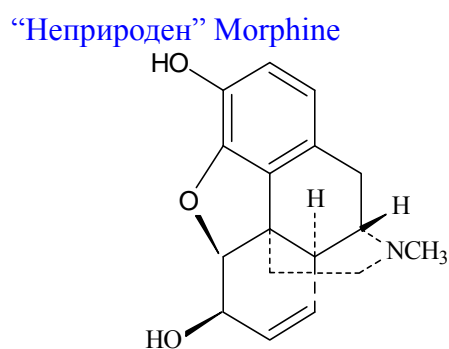
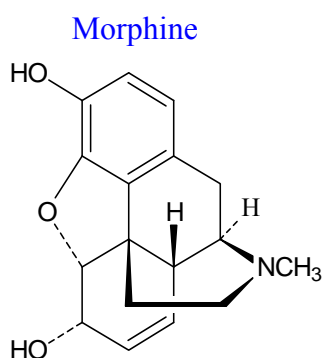
Замяната на NMe-група с NH, намалява, но не елиминира активността (вторичният амин е по-полярен от третичния и по-трудно преминава през кръво-мозъчната бариера. **Азотът** е решаващ за аналгетичната активност и взаимодейства с рецептора в йонизирана форма.

Ароматно ядро

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

Етерият мост не е изискване за
активността.

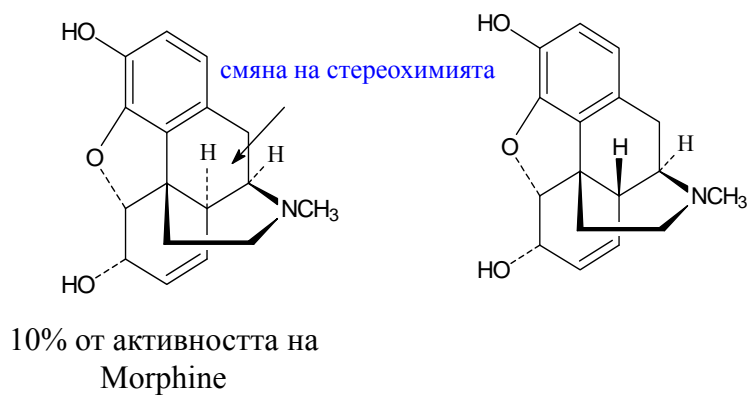
Стереохимия



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

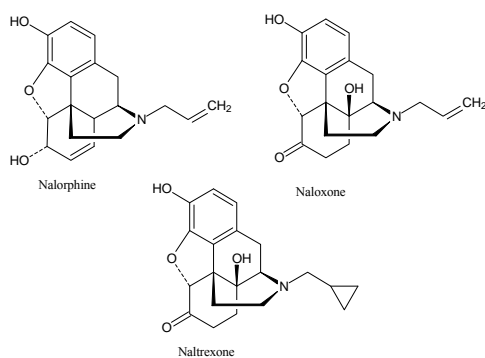
Синтетичен – рацемична смес,
разделяне, “неприродният” продукт е без активност,
не взаимодейства с рецептора.

Епимеризация на единичен асиметричен център

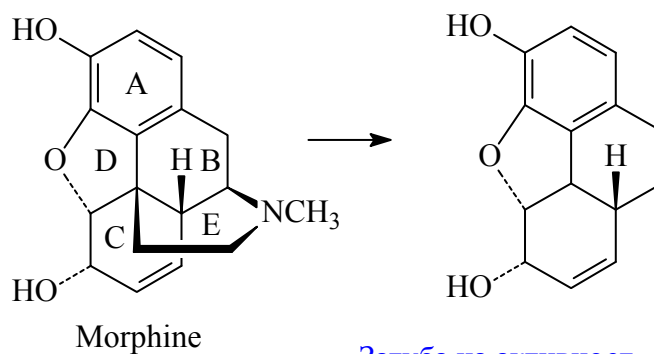


Морфинови аналози

Антагонисти на Morphine
Субституенти при базичния център

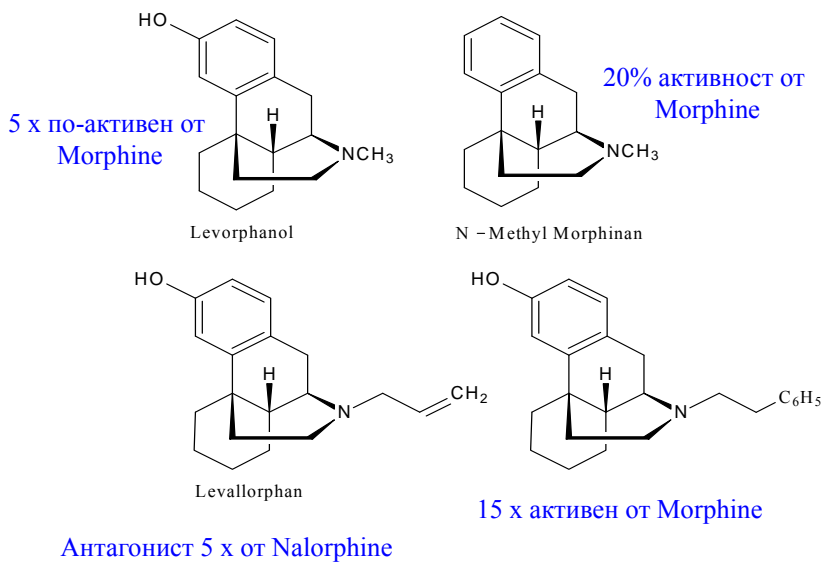


Опростяване молекулата на Morphine
Без пръстен E



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

Без пръстен D



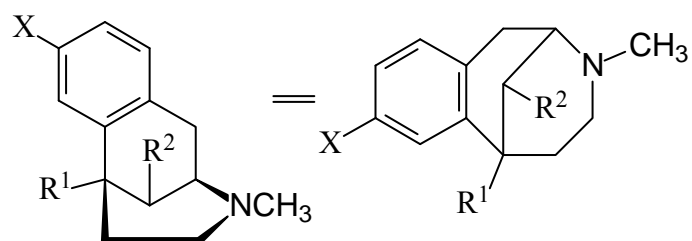
Без пръстен D

Изводи:

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

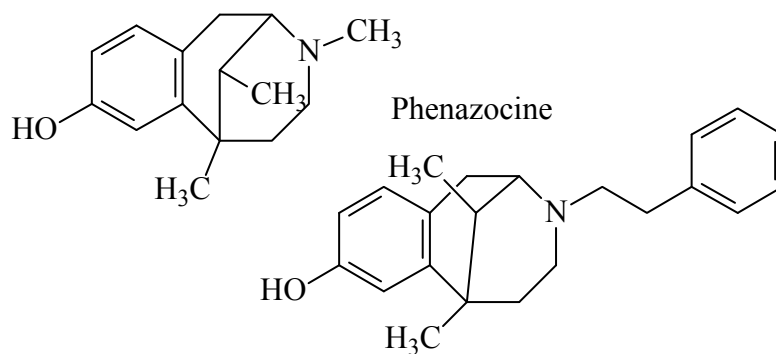
Без пръстени С и D

Бензоморфани



запазват аналгетична активност

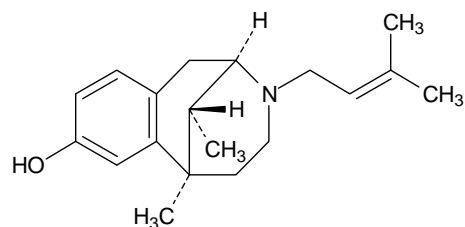
Metazocine Активност = Morphine



4 x активност от Morphine

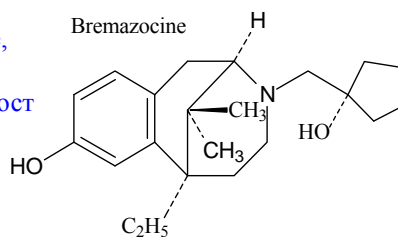
Бензоморфани с нисък процент зависимост

Pentazocine



33% активност от Morphine,
кратък ефект,
слаба склонност към зависимост

Bremazocine



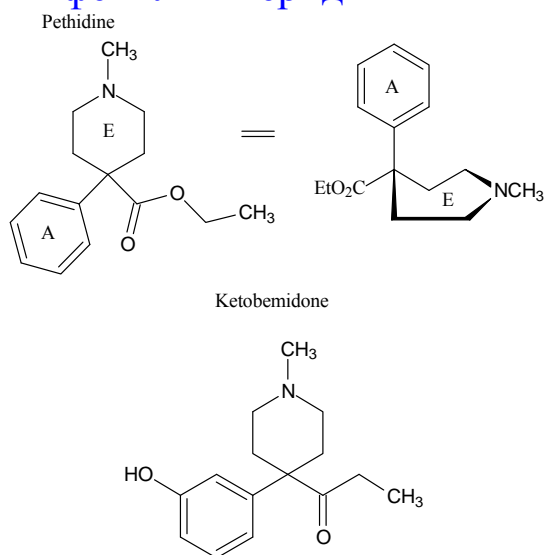
Без пръстени C и D

Изводи:

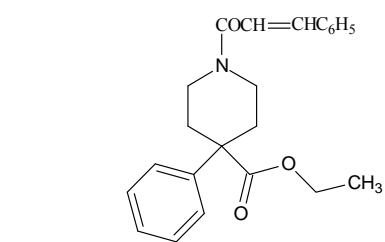
1. Пръстените C и D не са съществени за аналгетичната активност.
2. Аналгезията и зависимостта не съществуват едновременно и не са задължителни.
3. 6,7-Бензоморфаните са с умерен аналгетичен ефект и предизвикват по-слаба зависимост.
4. Бензоморфаните се синтезират по-лесно.

Без пръстени В, С и D
4-фенил-пиперидини

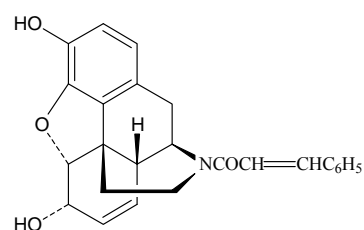
20% от
активността на
Morphine



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

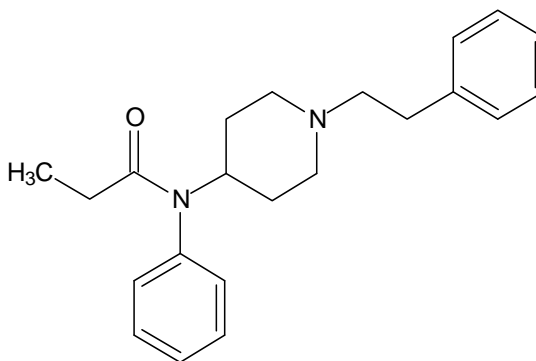


30% по-активен от Pethidine



нула активност

Fentanil – 100 пъти по активен от
Morphine



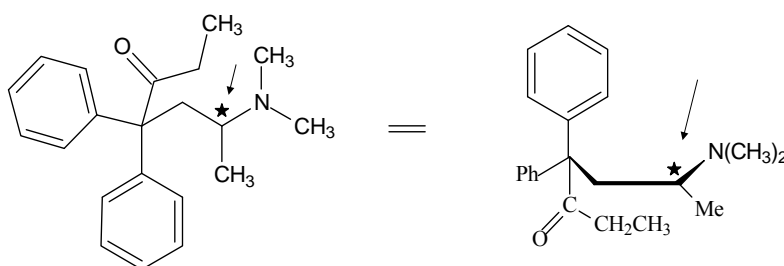
Без пръстени В, С и D

Изводи:

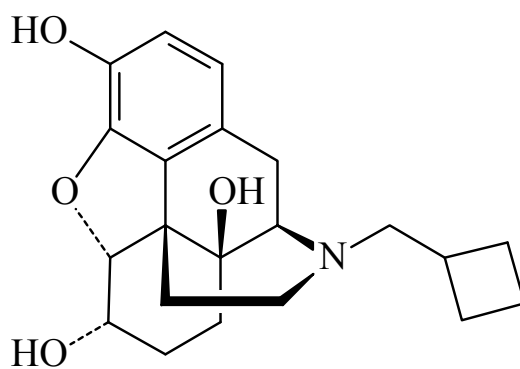
1. Пръстените В, С и D не са съществени за аналгетичната активност.
2. Пиперидините запазват страничните ефекти, като наркомания и подтискане на дихателния център.
3. Пиперидиновите аналгетици имат по-бързо и по-късо действие.
4. Кватернезиран център обикновено е необходим (изключение Fentanyl).
5. Ароматен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

Без пръстени В, С, D и E Methadone

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



NALBUPHINE



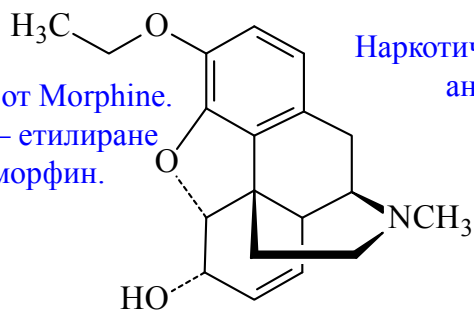
(5a,6a)-17-(cyclobutylmethyl)-4,5-epoxymorphinan-3,6,14-triol
hydrochloride

Наркотичен аналгетик

Ethylmorphine Hydrochloride (CODETHYLIN)

Ph Eur

По-слаб от Morphine.
Синтез – етилиране
на морфин.

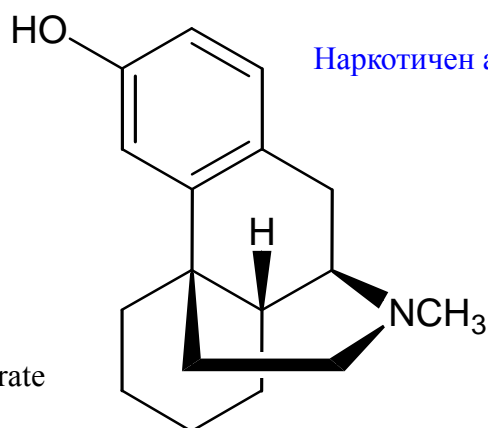


Наркотичен аналгетик,
антитусив

7,8-didehydro-4,5a-epoxy-3-ethoxy-17-methylmorphinan-6a-ol
hydrochloride dihydrate

LEVORPHANOL

Наркотичен аналгетик



tartrate dihydrate

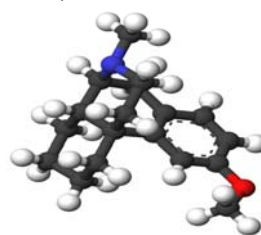
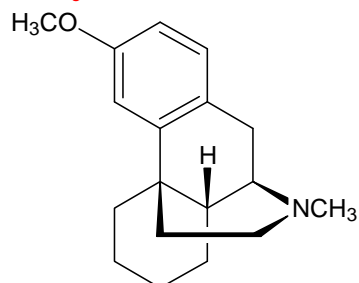
17-methylmorphinan-3-ol

Dextromethorphan Hydrobromide

Ph Eur

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

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

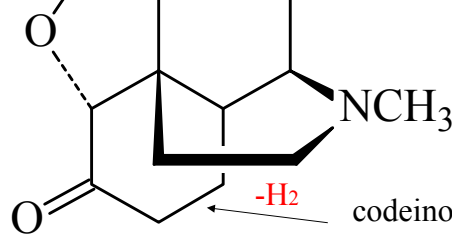


HYDROCODONE

Prepd by hydrogenation of codeinone

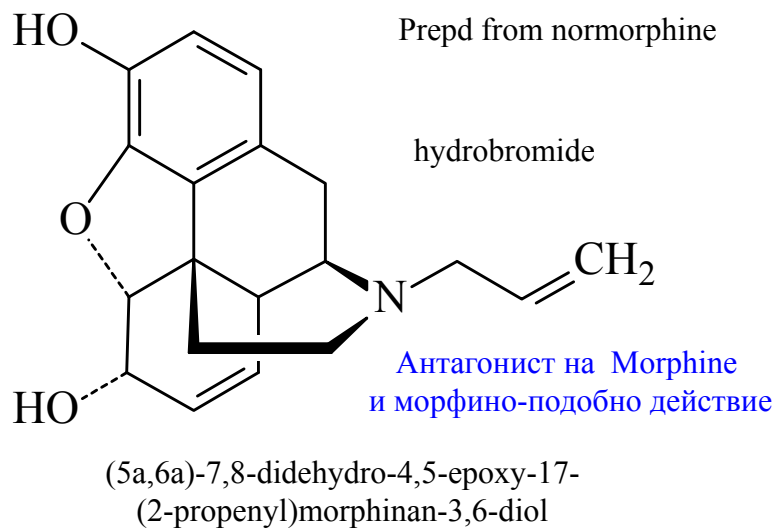
H₃CO hydrochloride monohydrate

Наркотичен аналгетик,
антитусив

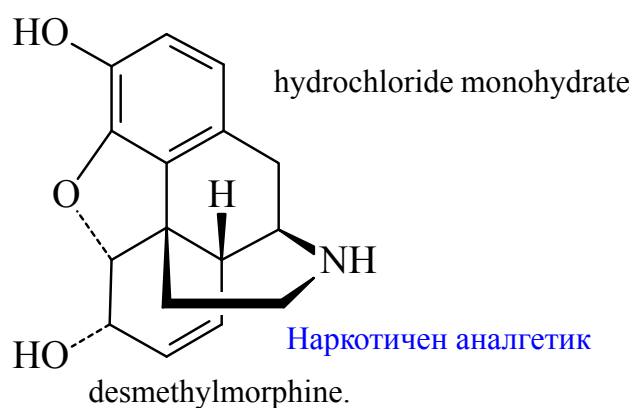


4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one

NALORPHINE



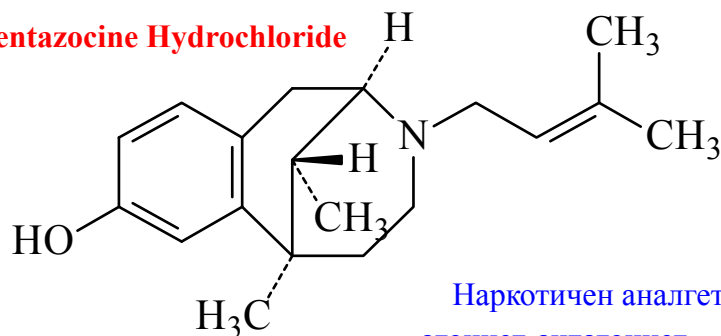
NORMORPHINE



Prepd by hydrolysis of cyanonormorphine
N-cyanonormorphine

PENTAZOCINE *Ph Eur*

Pentazocine Hydrochloride



Наркотичен аналгетик
агонист-антагонист

(2RS,6RS,11RS)-6,11-dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-
1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol

Пиперидинови производни Pethidine (Lydol)

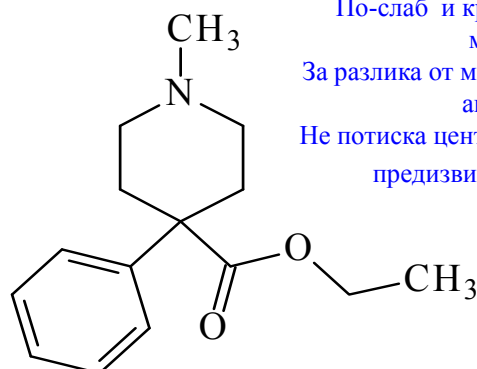
Pethidine Hydrochloride

Ph Eur

По-слаб и краткотраен ефект от
морфина

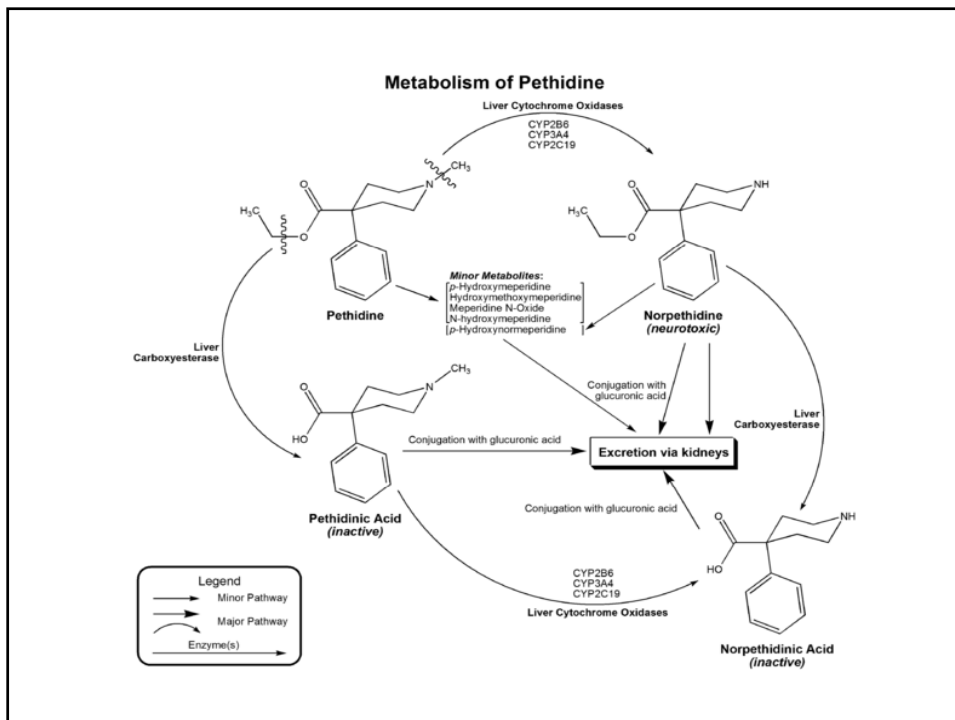
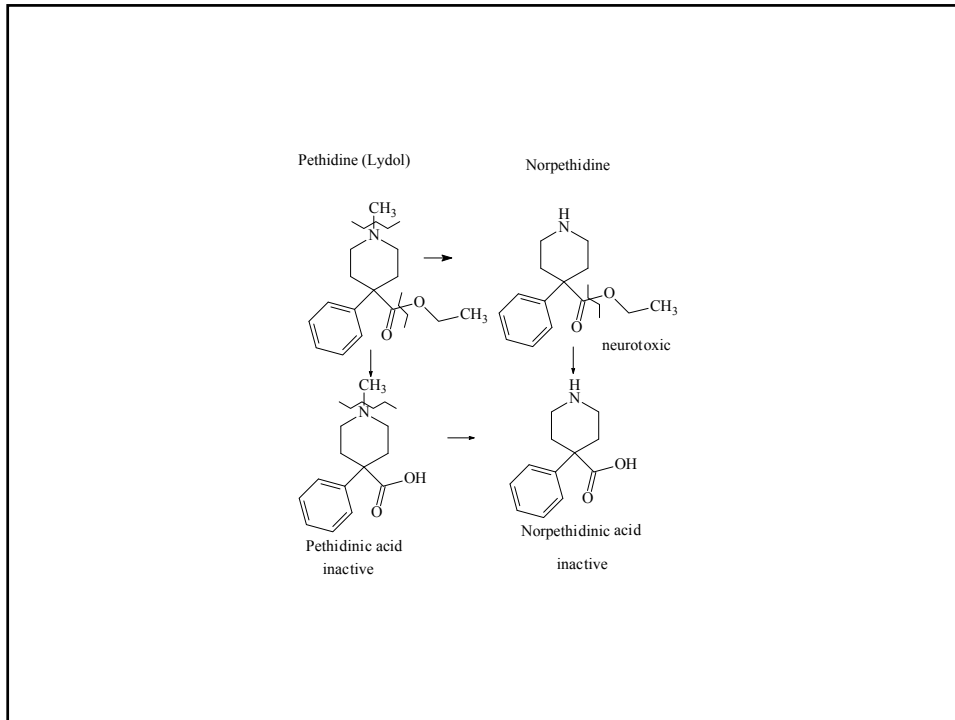
За разлика от морфин- спазмолитична
активност

Не потиска центъра на кашлицата и не
предизвиква констипация

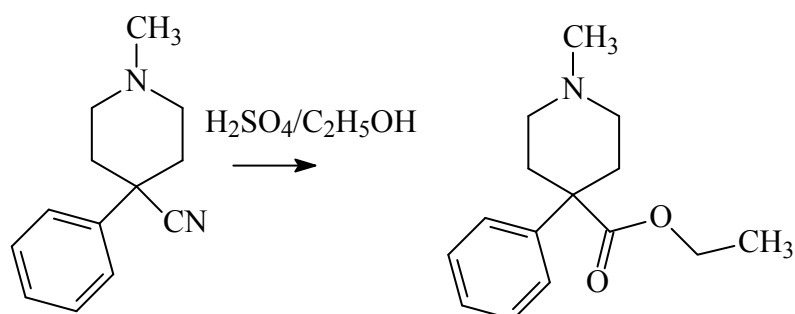
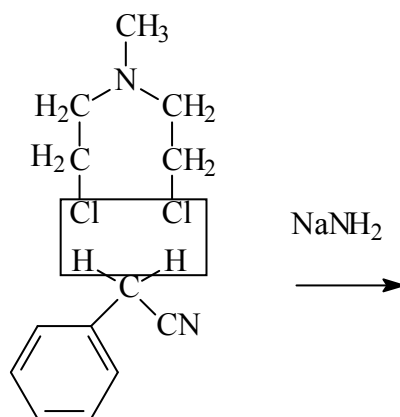


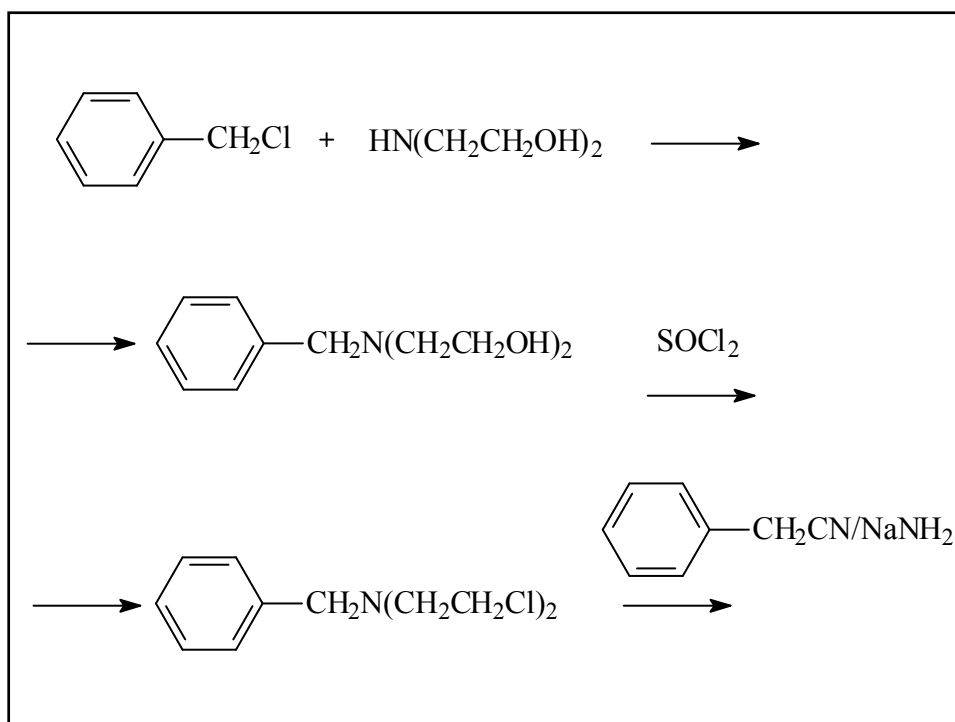
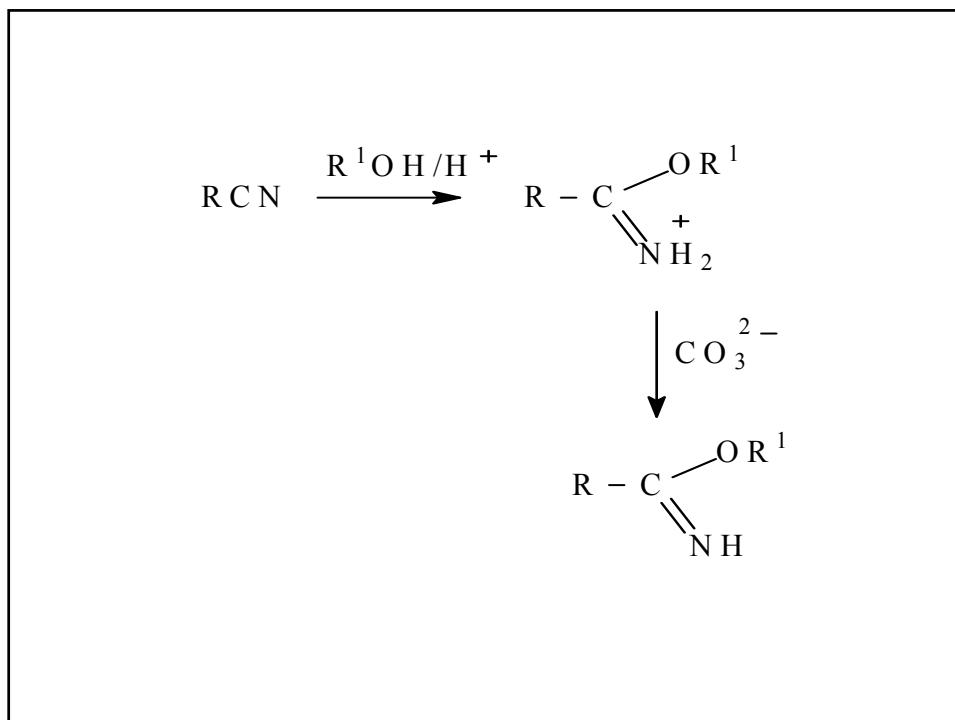
Наркотичен аналгетик

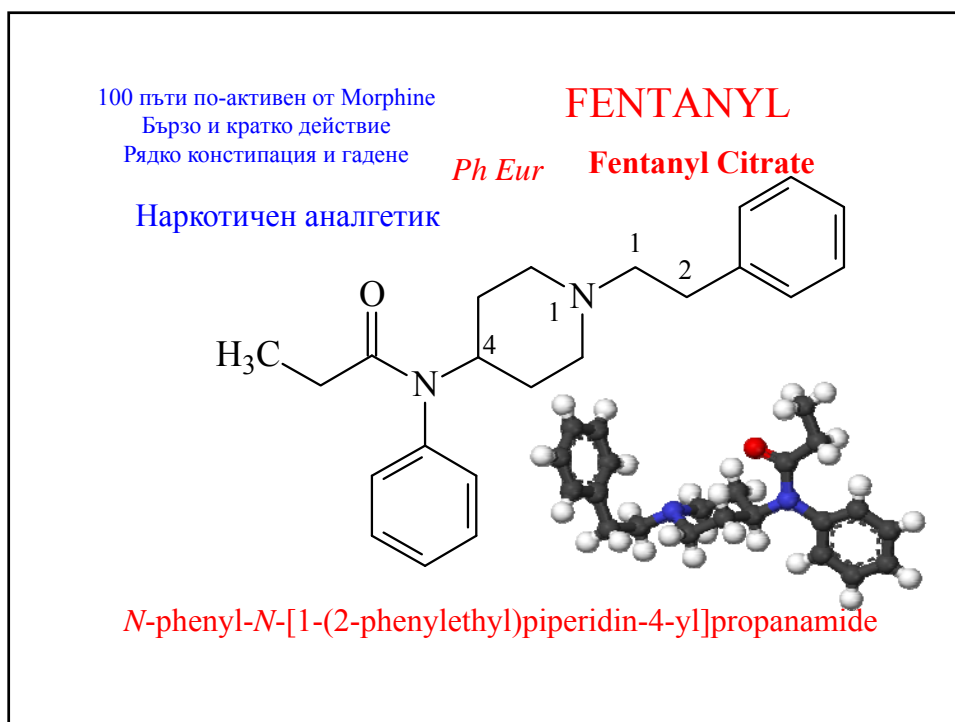
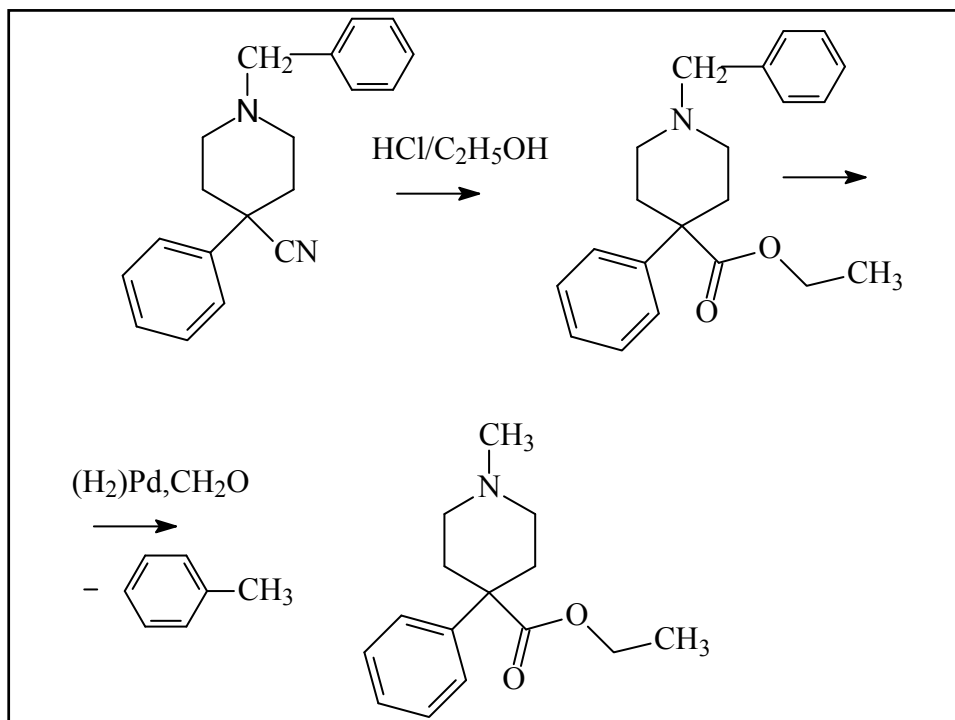
ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate hydrochloride



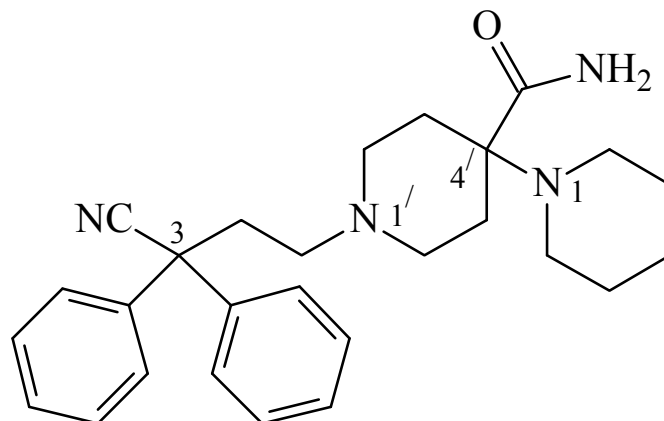
Получаване







PIRITRAMIDE



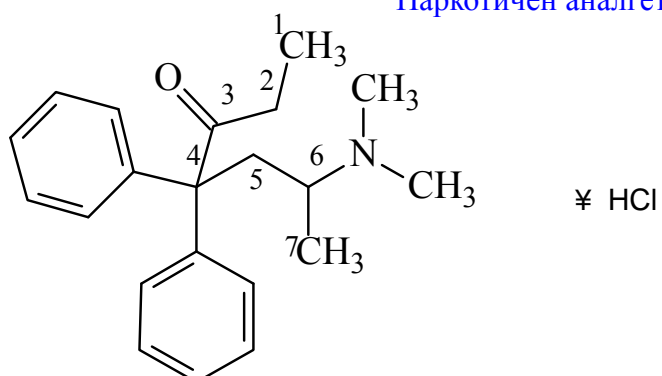
1'-(3,3-ДИФЕНИЛПРОПИЛ-3-ЦИАНО)-[1,4'-БИПИПЕРИДИН]-4'-КАРБОКСАМИД

Дифенилпропиламини
(група на метадона)

Methadone Hydrochloride

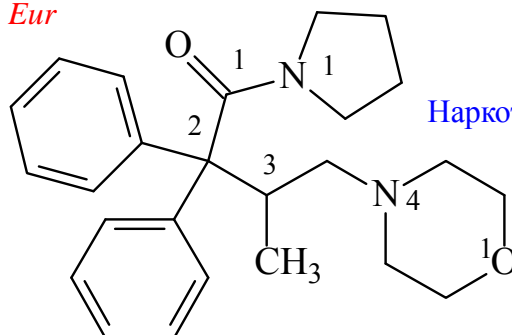
Ph Eur

Наркотичен аналгетик



6-ДИМЕТИЛАМИНО-4,4-ДИФЕНИЛ-3-ХЕПТАНОН

Methadone Hydrochloride**(6RS)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one hydrochloride**

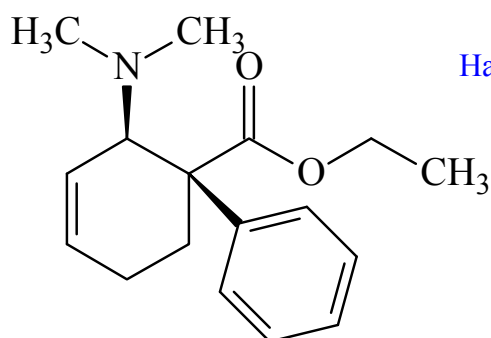
Dextromoramide Tartrate*Ph Eur*

Наркотичен анагетик

1-[(3*S*)-3-methyl-4-(morpholin-4-yl)-2,2-diphenylbutanoyl]pyrrolidine hydrogen (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate

С друг строеж

Tilidine



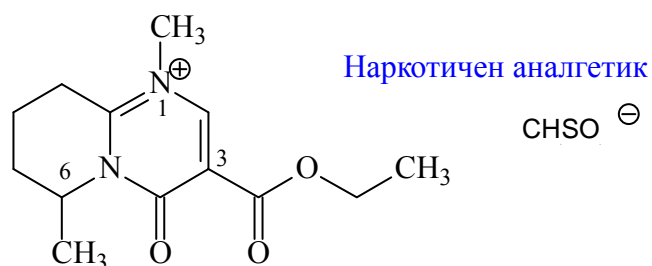
Наркотичен анагетик

Ph Eur

Tilidine Hydrochloride Hemihydrate

ethyl (1*R*,2*S*)-2-(dimethylamino)-1-phenylcyclohex-3-enecarboxylate hydrochloride hemihydrate.

RIMAZOL



1,6-диметил-3-(етоксикарбонил)-4-оксо-6,7,8,9-тетраhydro-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин метансулфат

Tramadol Hydrochloride

