

## **Аналгетични лекарствени продукти (наркотични и ненаркотични).**

## **Антимигренозни лекарствени продукти.**

### **I. Наркотични аналгетици**

Повлияват предимно централните механизми  
в патогенезата на болката

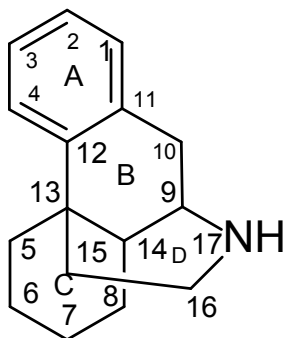
Мощен аналгетичен ефект

#### Класификация:

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

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

**Производни на морфинана**



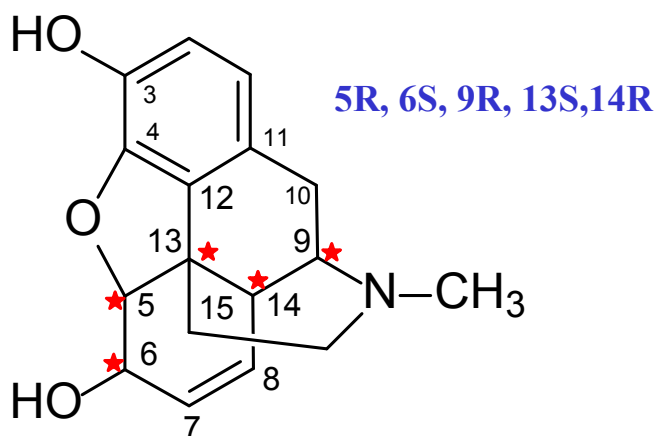
**морфинан**

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

➤ 3-хидроксиморфинани. Получават се чрез тотален синтез.

**4,5-епоксиморфинани**

**Morphine**



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

### Ефекти на морфина:

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

### Основен алкалоид на *Papaver somniferum*:

#### Opium



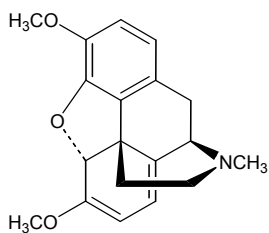
**В опия се съдържат:**

**Фенантренови  
алкалоиди**

✓ **Morphine** - 10%

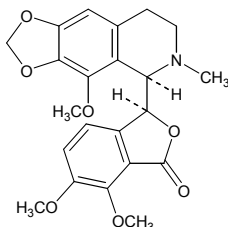
✓ **Codeine** - 0.5%

✓ **Thebaine** - 0.2%

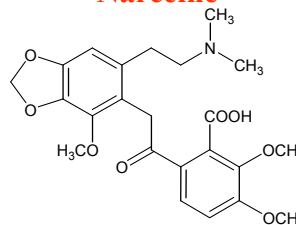


**Изохинолинови  
алкалоиди**

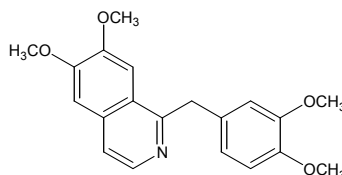
**Narcotine**



**Narceine**

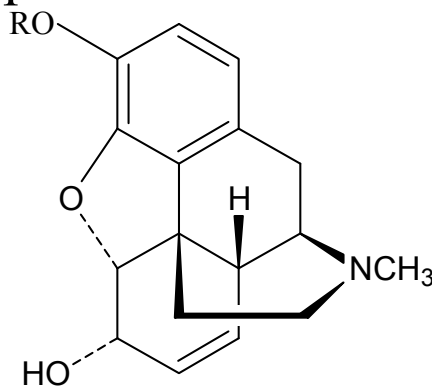


**Papaverine**



**Структура-Активност**

фенолна група

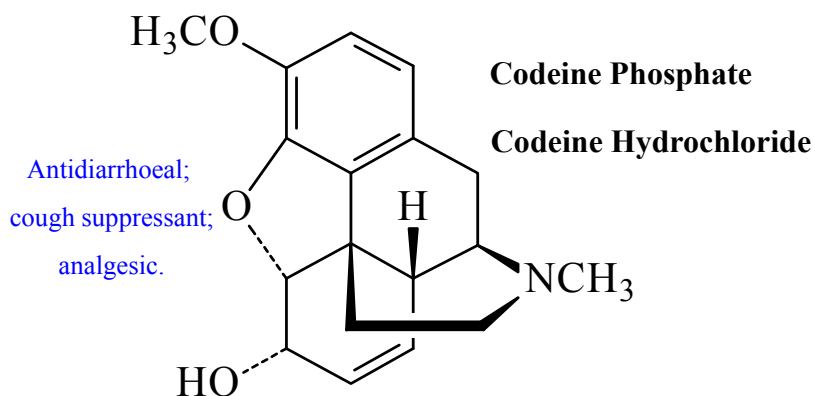


R=Me      Codeine  
R=Et      3-Ethylmorphine  
R=Acetyl    3-Acetylmorphine

} Analgesis  
Actyvity



# CODEINE



**Codeine Phosphate**

**Codeine Hydrochloride**

Antidiarrhoeal;  
cough suppressant;  
analgesic.

**7,8-didehydro-4,5 $\alpha$ -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 $\alpha$ -ol**

**Codeine Phosphate Sesquihydrate**

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

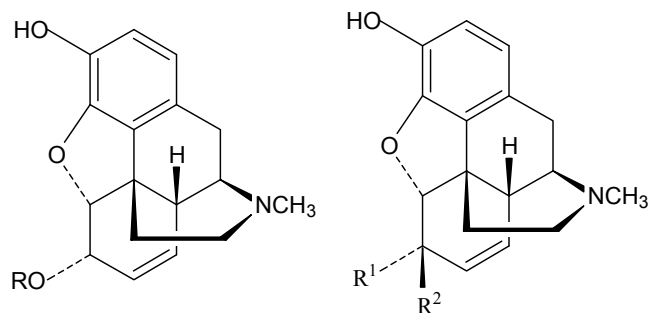
**Метилирана фенолна група – Codeine – 0,1% от аналгетичната активност на Morphine (лабораторен експеримент).**

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

**При пациенти – 20% от аналгетичния ефект на Morphine.**

Codeine – метаболизира в черния дроб – Morphine.

## Алкохолна група



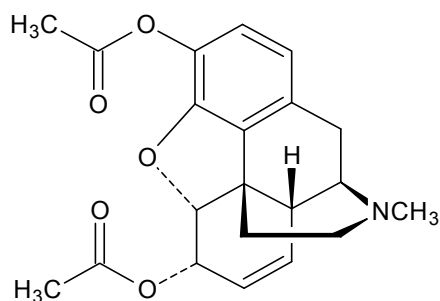
R=Me Heterocodeine  
R=Et 6-Ethylmorphine  
R=Acetyl<sup>6</sup> - Acetylmorphine

R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H  
R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=OH  
R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Ketone

## Блокирането или редуцирането на алкохолната група

не намалява аналгетичната активност.

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



Най-активен е **6-Acetylmorphine**

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

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

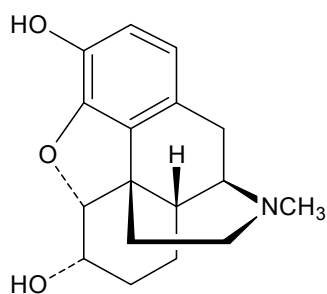
**6-Acetylmorphine** е по-малко полярен от **Morphine** и навлиза в мозъка по-бързо и с по-голяма концентрация. Фенолната група е свободна и взаимодействието с аналгетичните рецептори е незабавно.

**Heroin** – двете полярни групи са блокирани и това съединение е най-ефикасно при преминаването на кръво-мозъчната бариера.

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

## Двойна връзка C7-C8

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



## N-метилова група

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

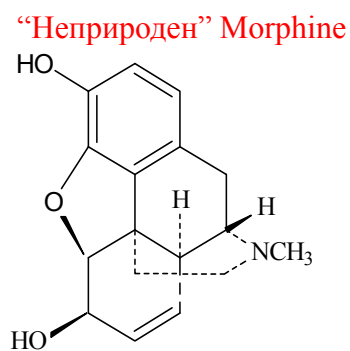
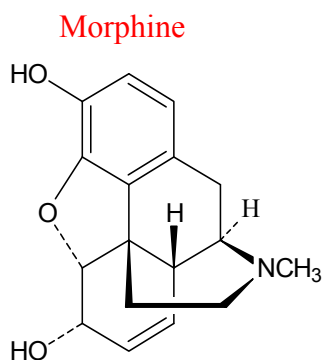
Замяната на NMe-група с NH, намалява, но не елиминира активността (вторичният амин е по-полярен от третичния и по-трудно преминава през кръво-мозъчната бариера. **Азотът** е решаващ за аналгетичната активност и взаимодейства с рецептора в йонизирана форма.

## Ароматно ядро

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

Етерият мост не е изискване за  
активността.

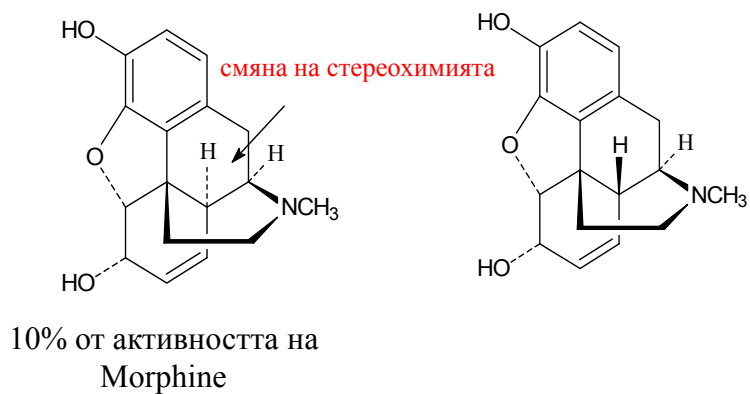
## Стереохимия



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

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

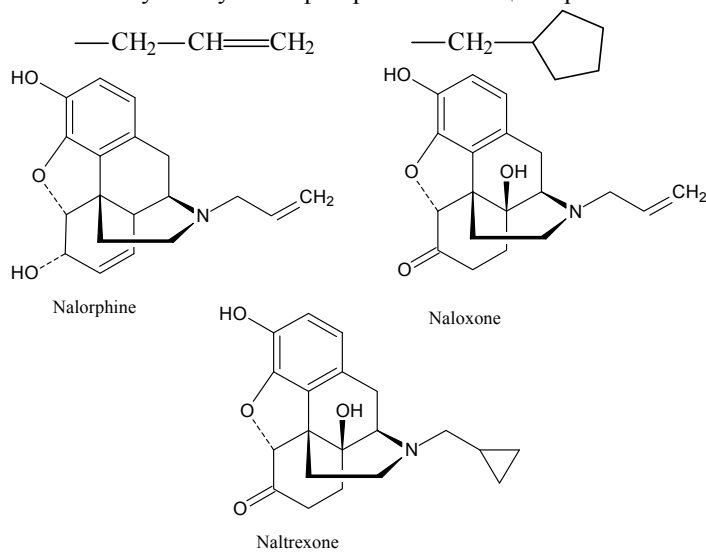
## Епимеризация на единичен асиметричен център



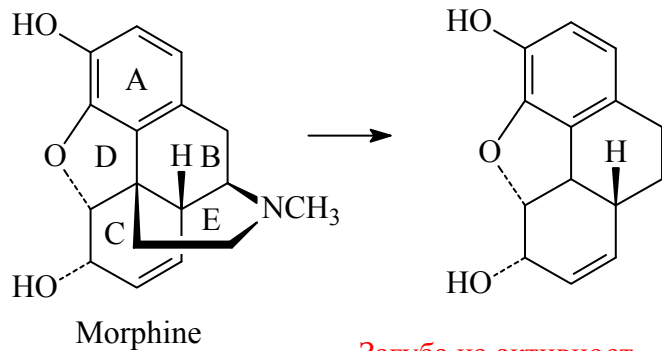
## Морфинови аналози

Антагонисти на Morphine

Субституенти при базичния център

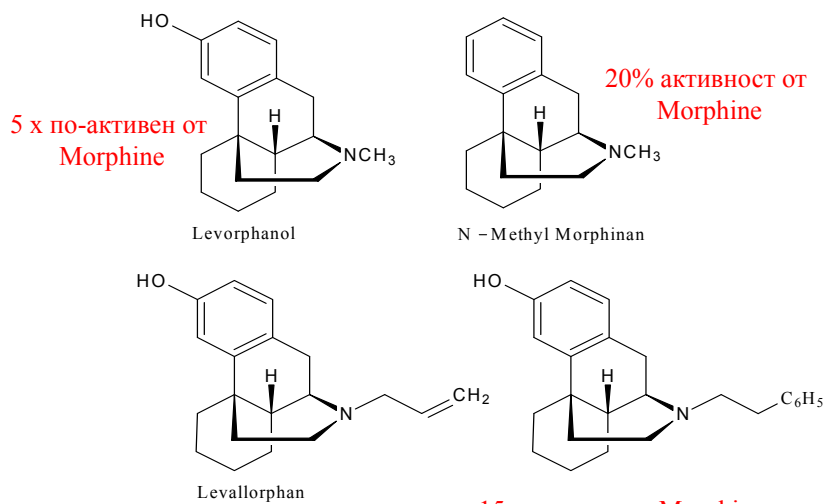


Опростяване молекулата на Morphine  
 Без пръстен E



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

Без пръстен D



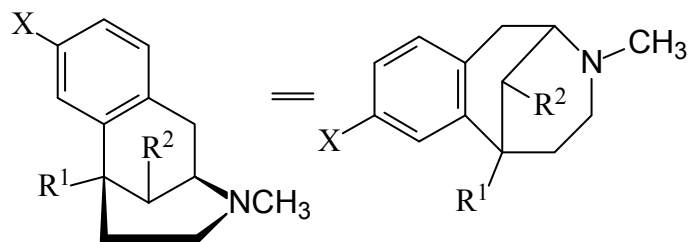
## Без пръстен D

### Изводи:

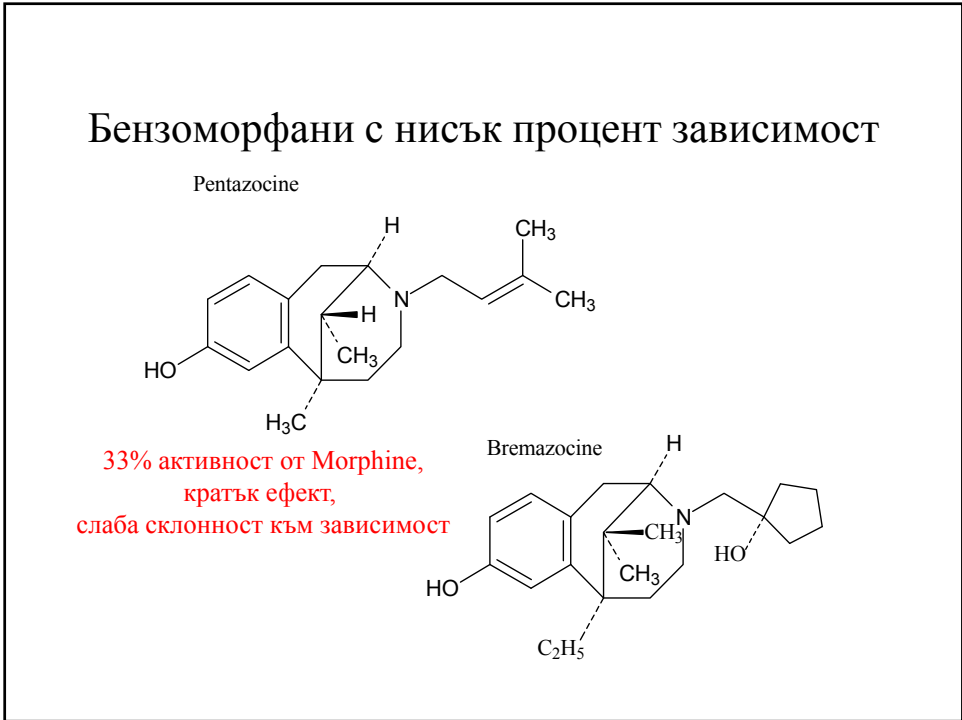
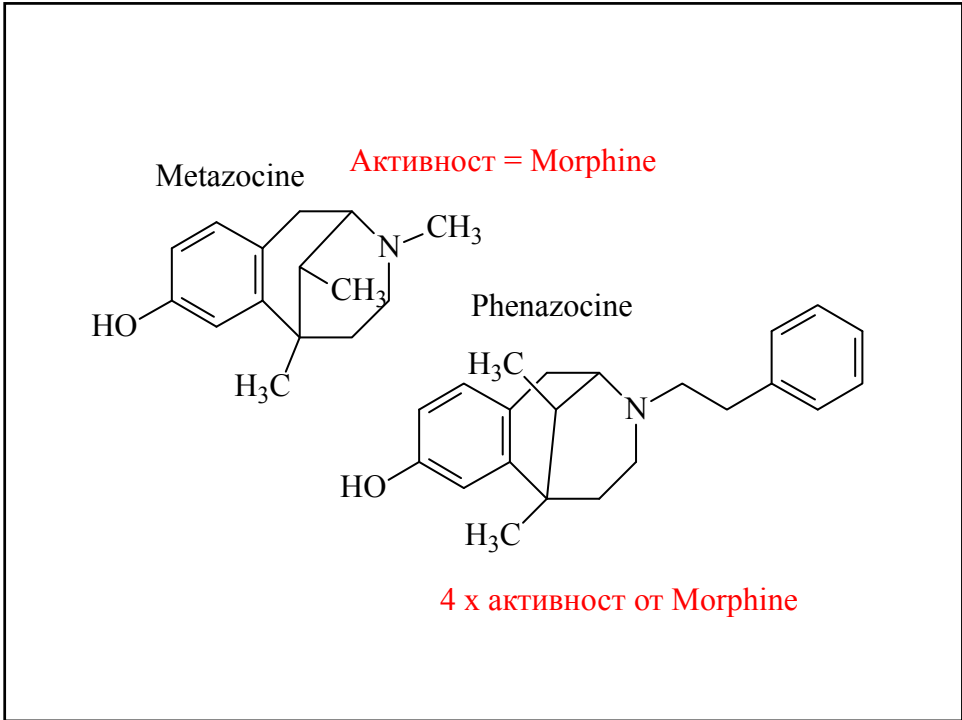
1. Морфинаните са по-активни и с по-дълго действие от техните морфинови аналози.
2. Имат по-висока токсичност и сравними характеристики на зависимост с морфиновите аналози.
3. Морфинаните се синтезират по-лесно, тъй като са по-опростени молекули.

## Без пръстени C и D

### Бензоморфани



запазват аналгетична активност



## Без пръстени C и D

### Изводи:

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

## Без пръстени B, C и D

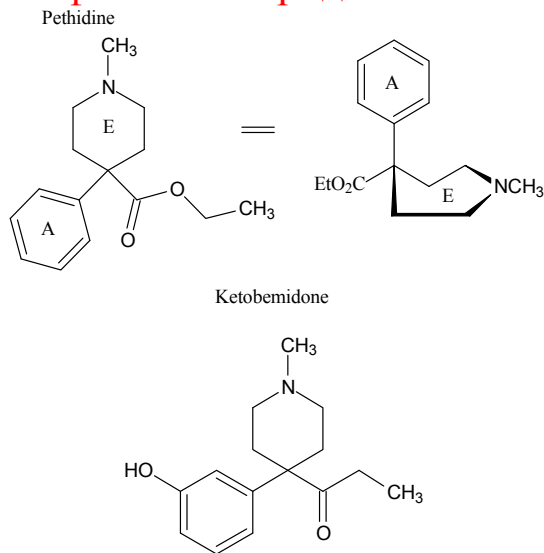
### Изводи:

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

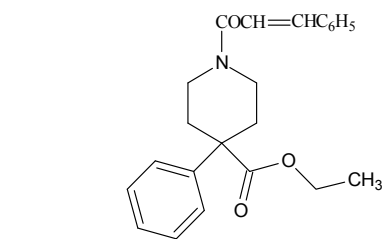
Без пръстени В, С и D

**4-фенил-пиперидини**

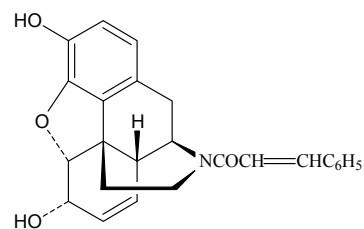
20% от  
активността на  
Morphine



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

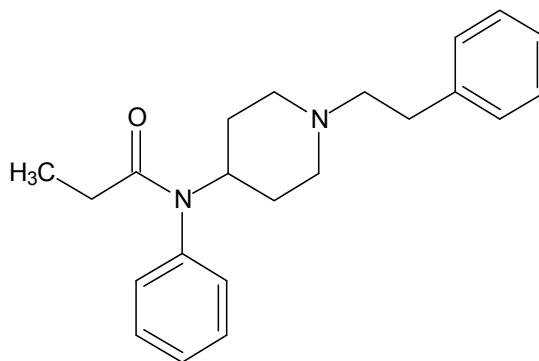


30% по-активен от Pethidine



нула активност

Fentanil – 100 пъти по активен от  
Morphine



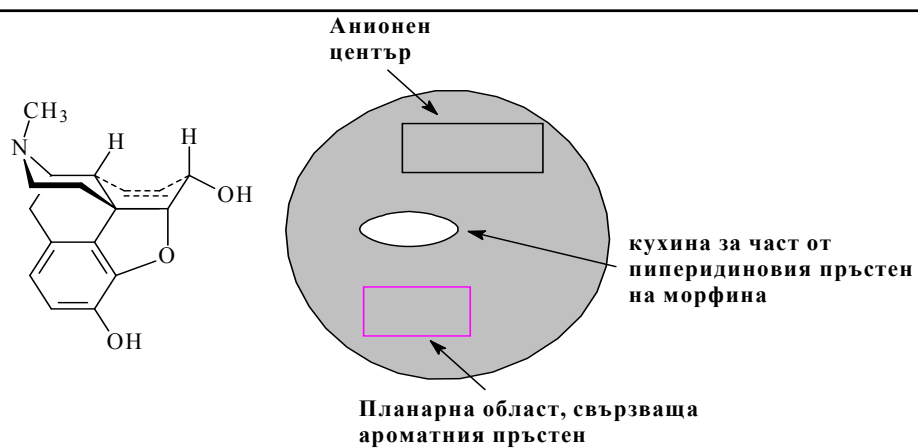
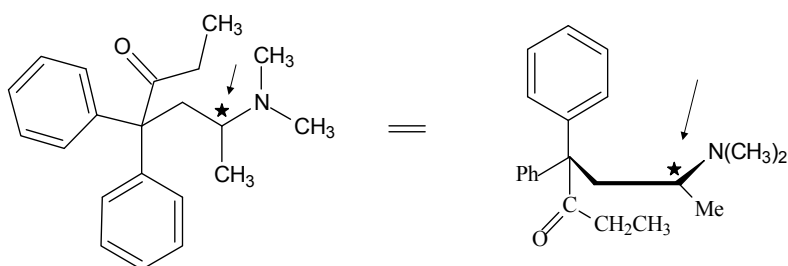
### Без пръстени В, С и D

Изводи:

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

## Без пръстени В, С, D и E Methadone

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



**Опиоидните рецептори се разделят на четири подтипа:**

1. мю ( $\mu$ ) – морфинов рецептор
2. сигма ( $\sigma$ ) – фенциклидинов рецептор
3. капа ( $\kappa$ ) – кетоциклазоцинов рецептор
4. делта ( $\delta$ ) – ендорфин/енкефалинов рецептор

## Рецепторна Стимулация

- **mu**

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

- **каппа**

- Седация
- Аналгезия (спинална)
- Миоза

- **delta**

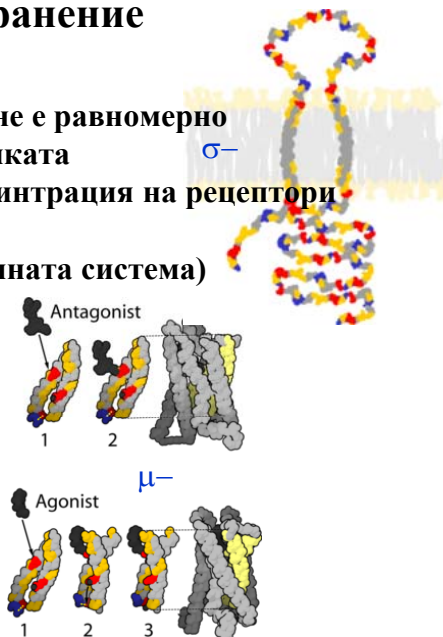
- аналгезия (спинална & супраспинална)
- освобождаване на растежен хормон

- **sigma**

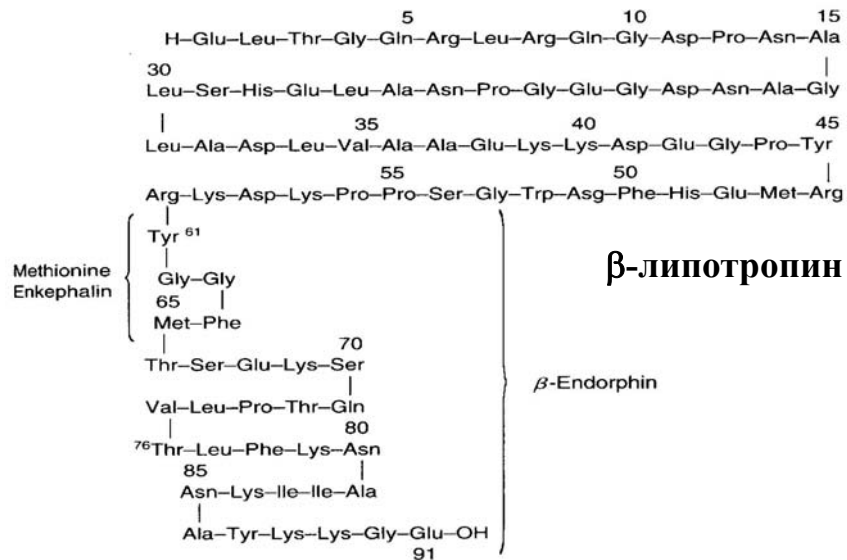
- дисфория (обратното на еуфория)
- халюцинации (визуални & слухови)
- дихателна и вазомоторна стимулация
- мидриаза

## Опиоидни рецептори - разпространение

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



## Эндогенни Опиоидни Пептиди



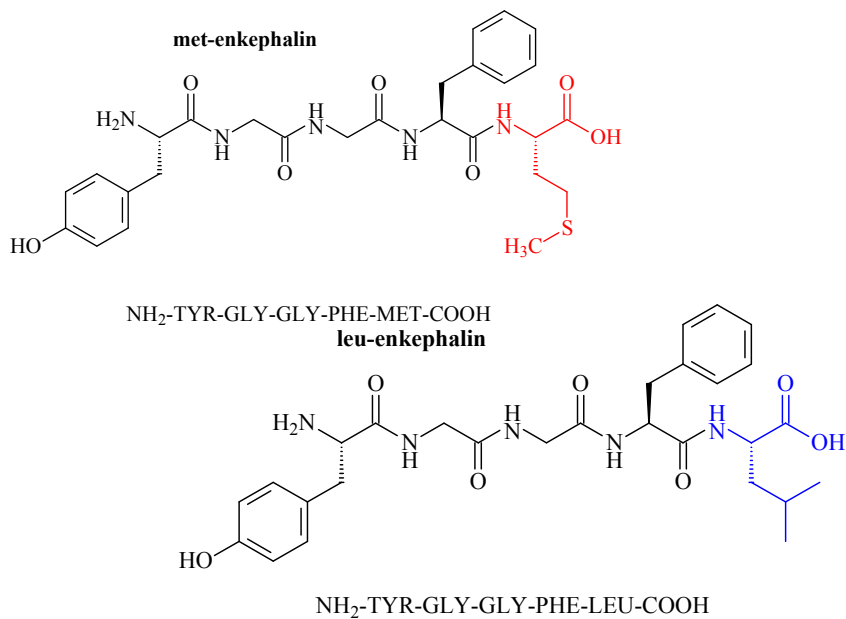
Methionine  
Enkephalin

**β-липотропин**

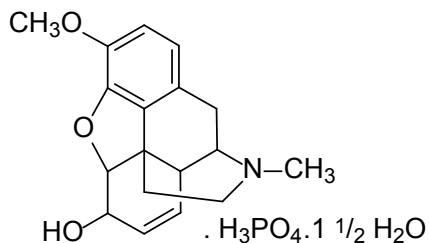
β-Endorphin

β-Lipotropin, β-Endorphin, Methionine Enkephalin Relationships

## Эндогенни Опиоидни Пептиди

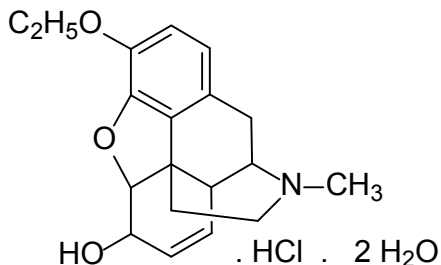


### Codeine phosphate



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

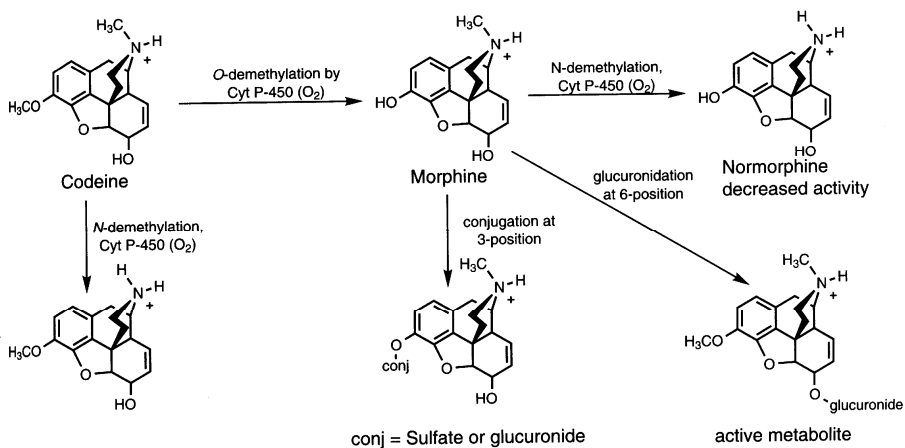
### Aethylmorphine hydrochloride (Dionin)



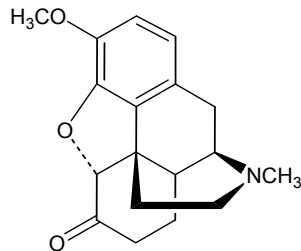
3-етокси-6-хидрокси 7,8-дидехидро-4,5-епокси-17-метилморфинан

полусинтетичен

### Метаболизъм на Morphine и Codeine:



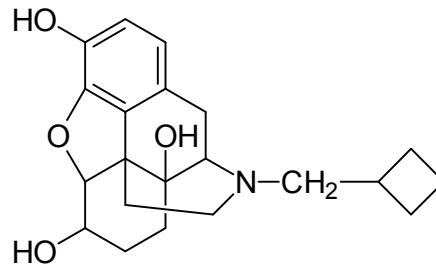
### Hydrocodone (Dicodid)



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



### Nalbuphine (Nubain)

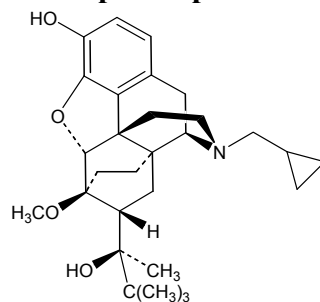


4,5-епокси-17-циклобутилметил-морфинан-3,6,14-триол

смесен агонист/антагонист  
близък до butorphanol.

κ - агонист с антагонистично  
действие върху μ - рецепторите

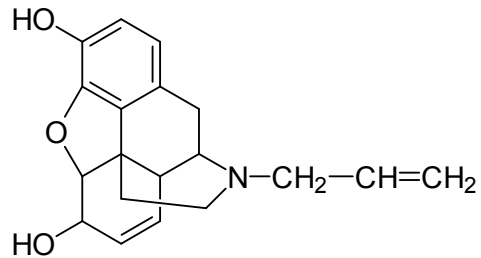
### Vuprenorphine



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

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

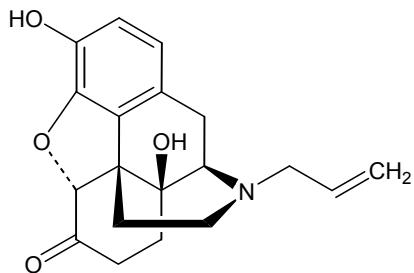
**Nalorphine  
(Allylnormorphine)**



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

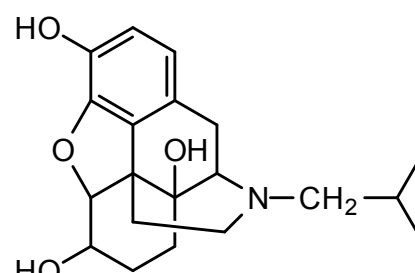
**морфинов антагонист – измества опиоидите от  $\mu$  – рецепторите**

**Naloxone**



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

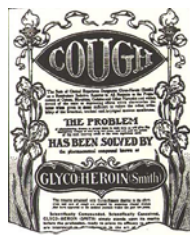
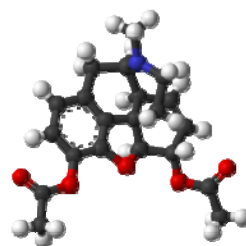
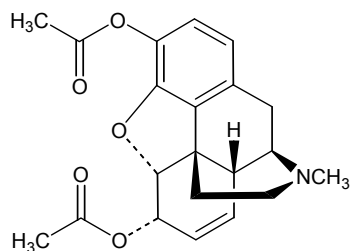
**Naltrexon**



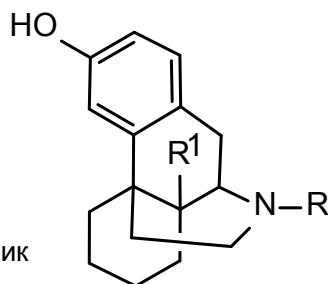
*4,5-епокси-17-циклопропил-метилморфинан-3,6,14-триол*

**морфинови антагонисти – взаимодействат с  $\mu$  -,  $\kappa$ - и  $\sigma$ - рецепторите**

## Heroin (Diacetylmorphine)



## 3-хидроксиморфинани



R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H - **Levorphanol**, аналгетик

R = -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = H - **Levallorphan**, морфинов антагонист

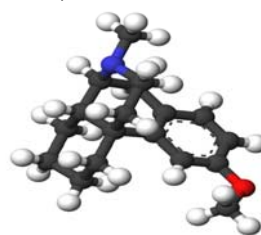
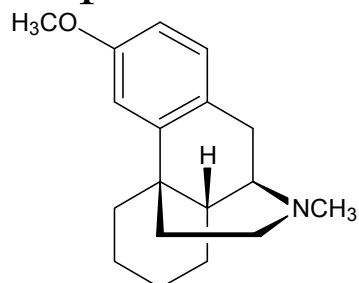
R = циклобутилметил, R<sup>1</sup> = OH - **Butorphanol**, аналгетик, антитусивен

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

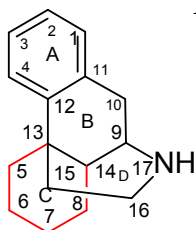
# Dextromethorphan

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

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

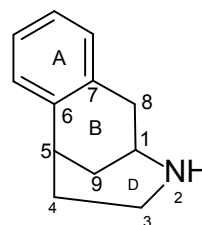


## Производни на бензоморфана

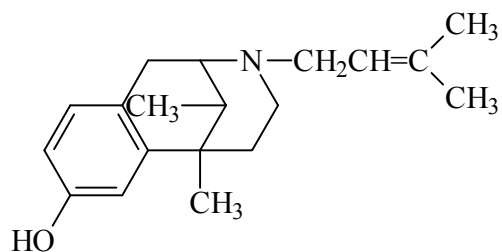


морфинан

бензоморфан



Pentazocine (Fortral)

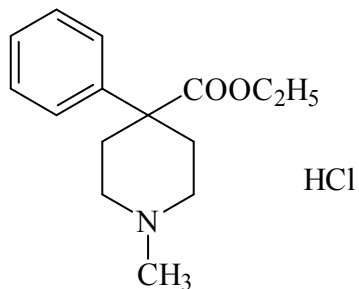


2'-хидрокси-2-(3,3-диметилаллил)-5,9-диметил-6,7-бензоморфан

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

## 2. Производни на фенилпиперидина

### Pethidine (Lydol, Meperidine, Demerol)

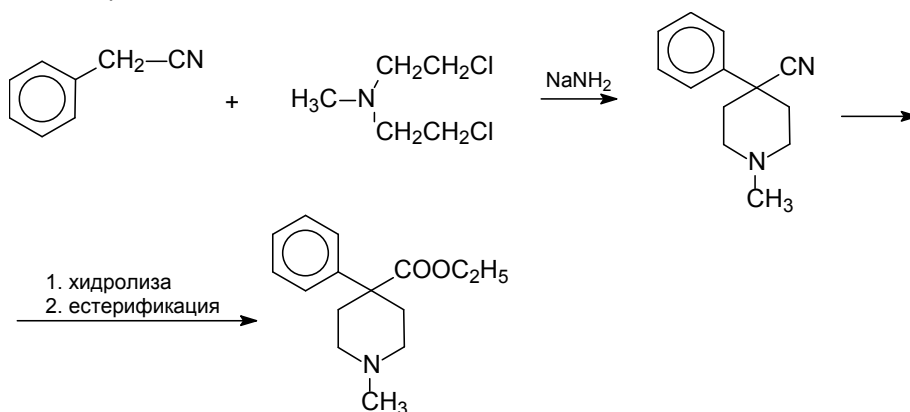


По-слаб и краткотраен ефект от морфина  
За разлика от морфин- спазмолитична активност  
Не потиска центъра на кашлицата и не предизвиква констипация

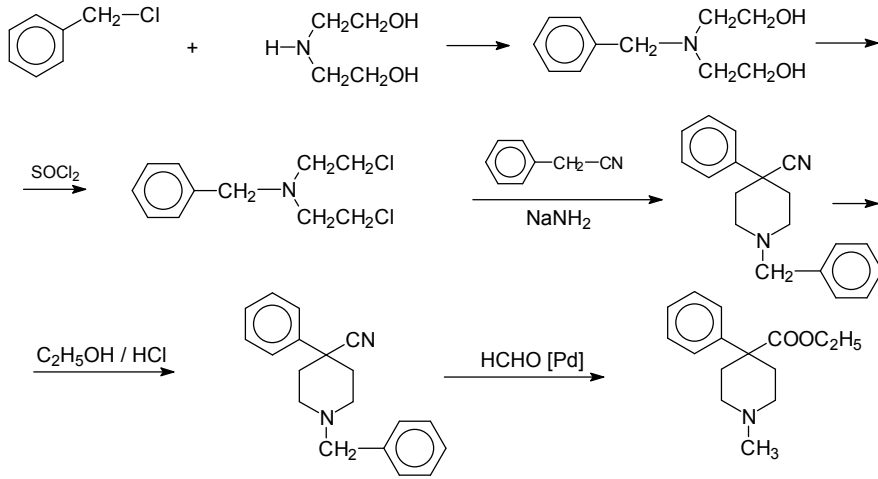
етил 1-метил-4-фенил-4-пипиридин карбоксилат  
хидрохлорид

#### Получаване:

1.



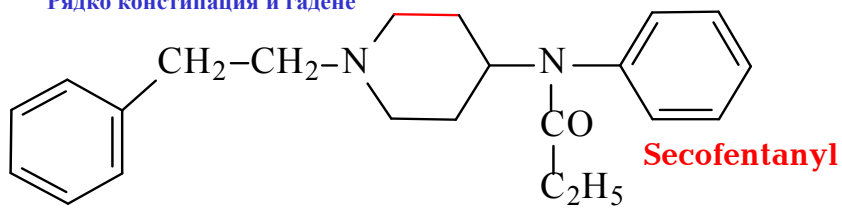
2. Промислен метод:



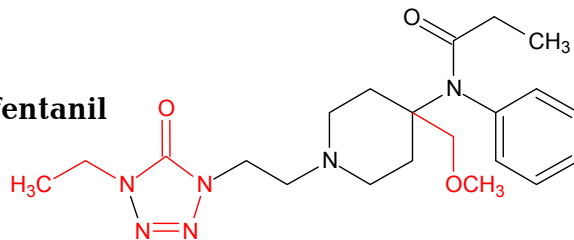
**Fentanyl**

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

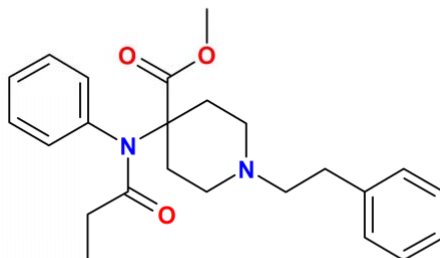
100 пъти по-активен от Morphine  
 Бързо и кратко действие  
 Рядко констипация и гадене



**Alfentanil**



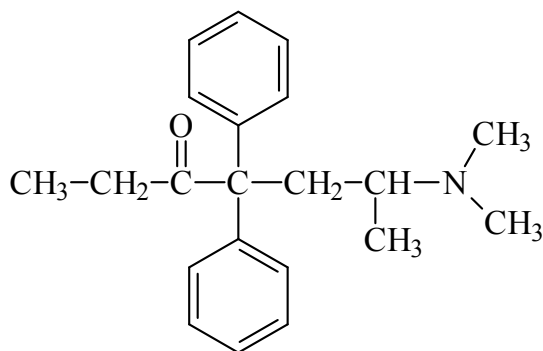
## Carfentanil (Carfentanyl)



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

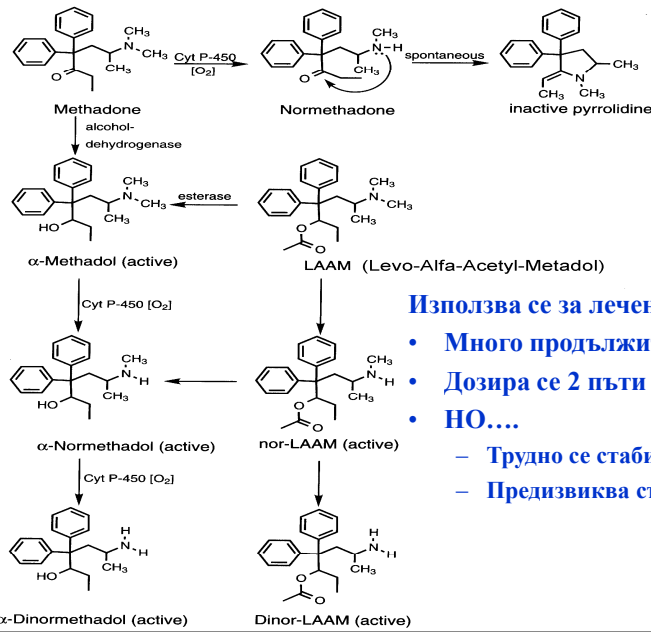
### 3. Производни на дифенилпропиламина (група на метадона)

#### Methadone (Phenadon)



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

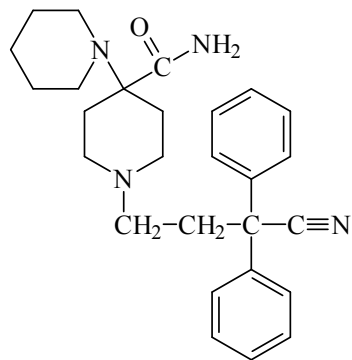
## Метаболизъм на Methadone



Използва се за лечение на зависимост

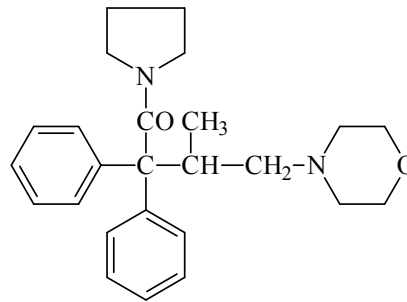
- Много продължително действие
- Дозира се 2 пъти седмично
- НО....
  - Трудно се стабилизира
  - Предиизвиква сърдечна аритмия

## Piritramide (Dipidor)



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

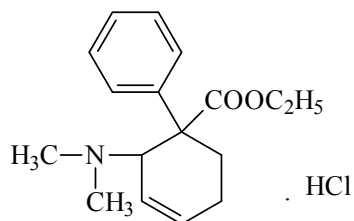
## Dextromoramide (Palfium)



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

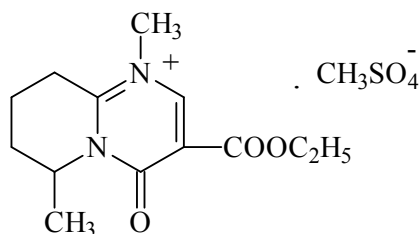
#### 4. Съединения с различен химичен строеж.

##### Thilidine hydrochloride (Valoron)



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

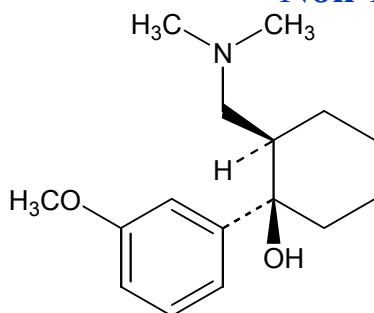
##### Rimazolium methylsulfate (Probon)



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

### Tramadol (Ultram, Tramal)

#### Non-Narcotic Analgesic



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

## II. Ненаркотични аналгетици

фармакологични ефекти:

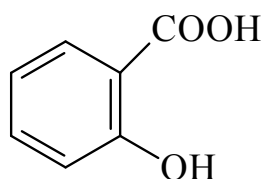
1. Аналгетично действие
2. Антипиретично действие
3. Противовъзпалително действие – **НЕ ВСИЧКИ**

Класификация:

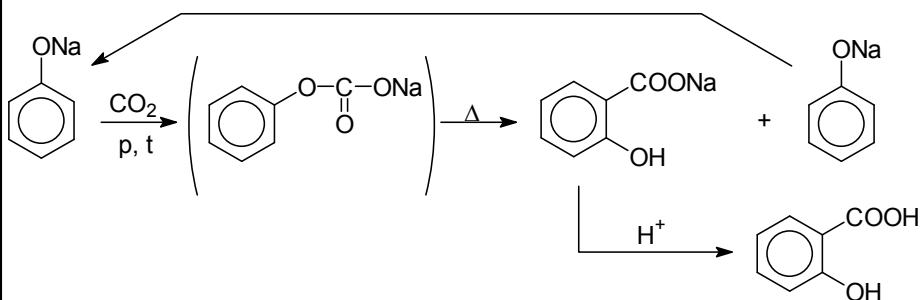
1. Салицилати
2. Производни на 5-пиразолона
3. Производни на анилина

### 1. Салицилати

Salicylic acid

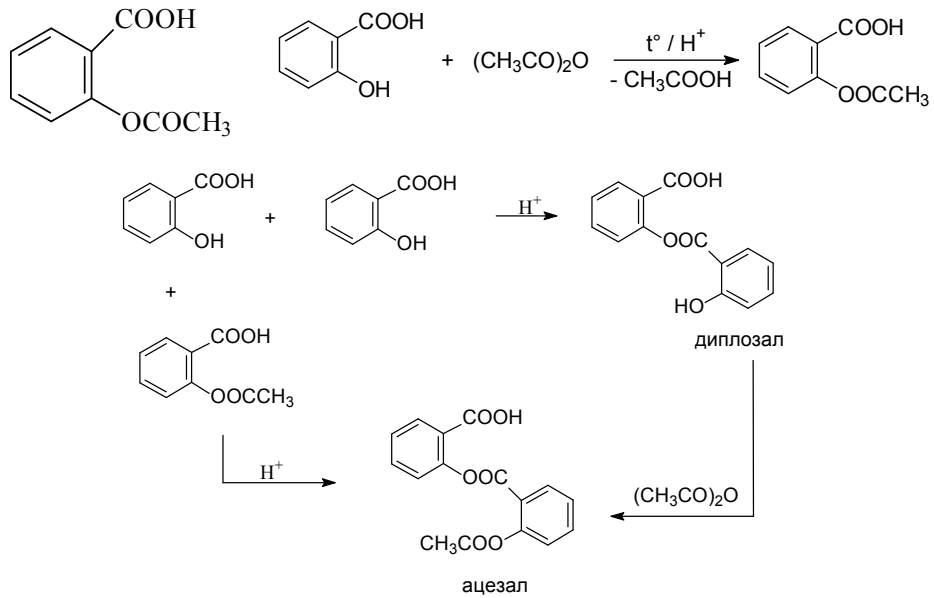


*Метод на Колбе-Шмид:*

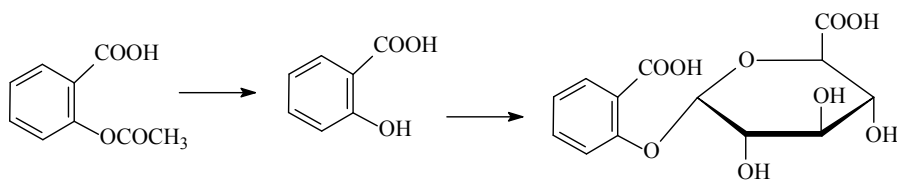


### Acetysal (Aspirin)

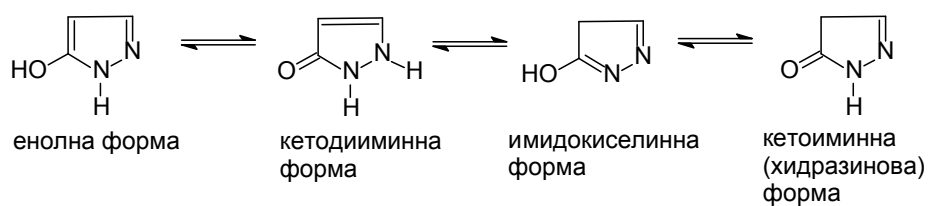
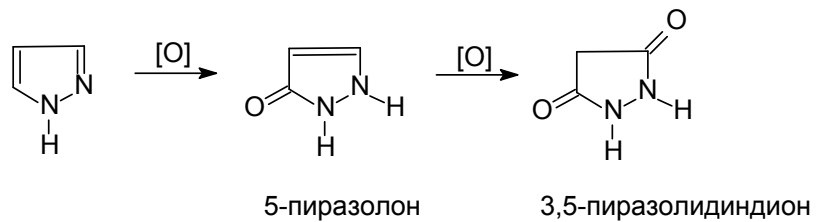
Получаване:



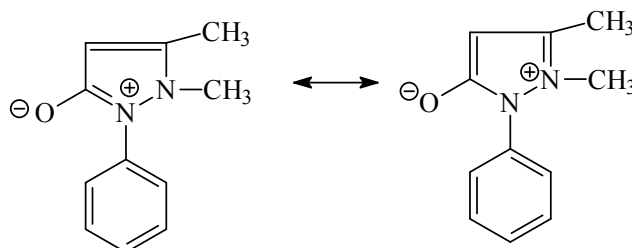
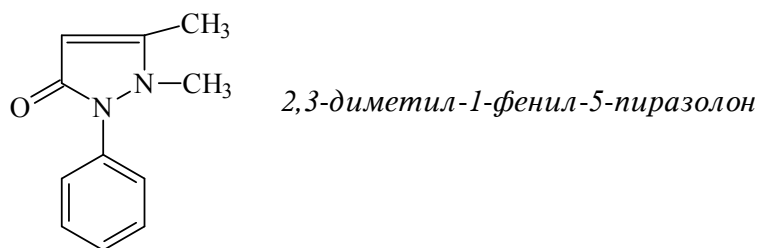
### Метаболизъм на Acetysal



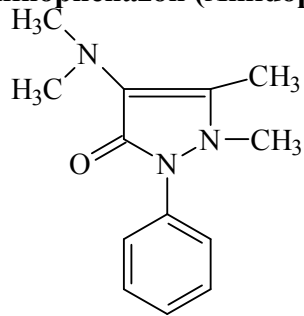
## 2. Производни на 5-пиразолон



## Phenazon (Antipyrin)

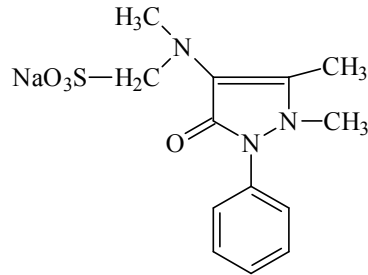


### Aminophenazon (Amidophen)



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

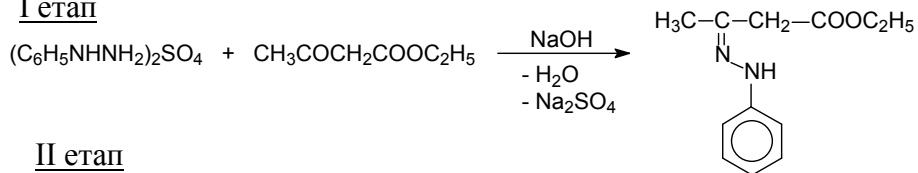
### Methamisol (Analgin)



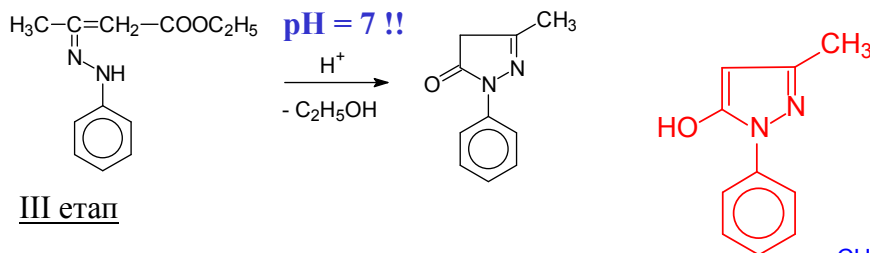
Натриев 2,3-диметил-4-метиламино-1-  
фенил-5-пиразолон метансулфонат  
монохидрат

### Получаване на Phenazon :

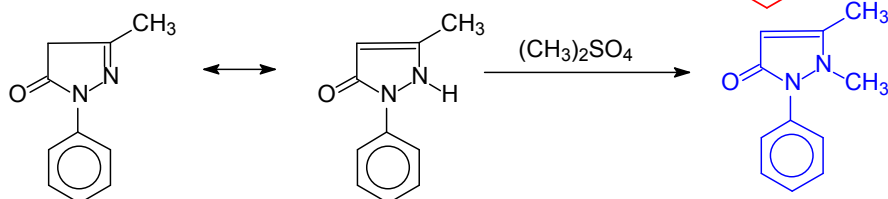
#### I етап



#### II етап

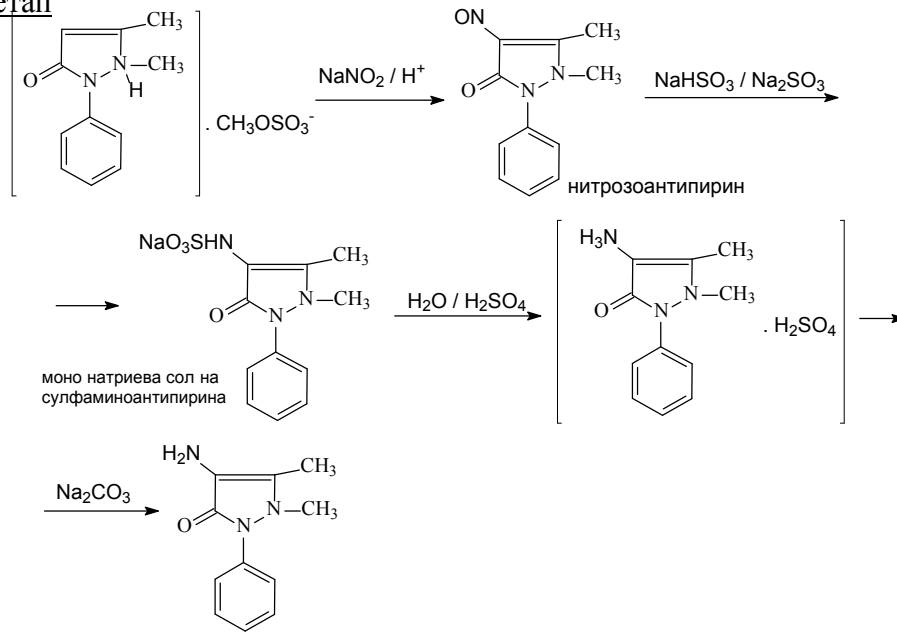


#### III етап

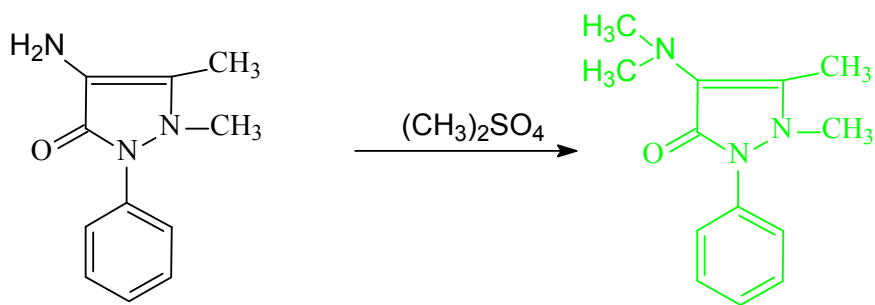


## Получаване на Аминорфеназон :

### I етап

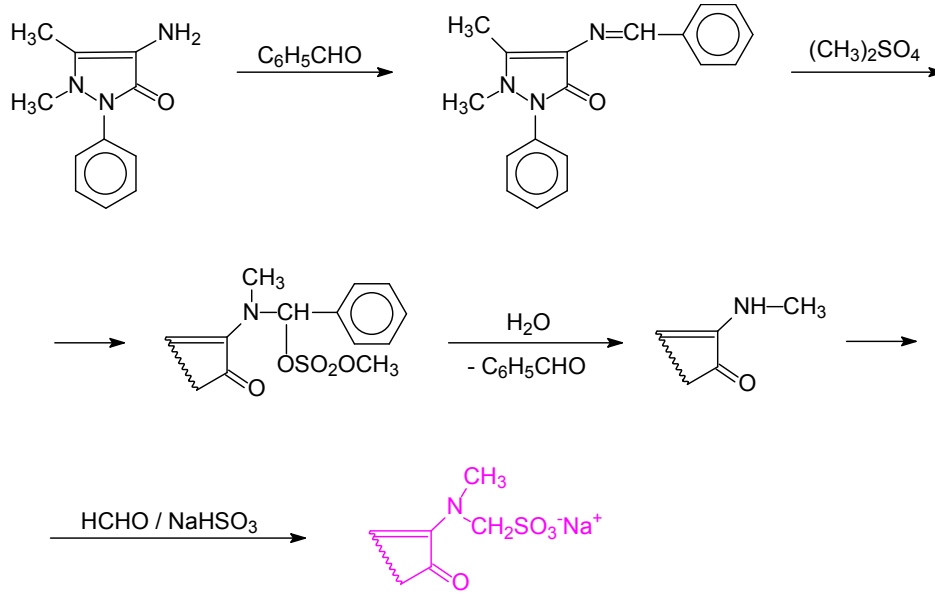


### II етап

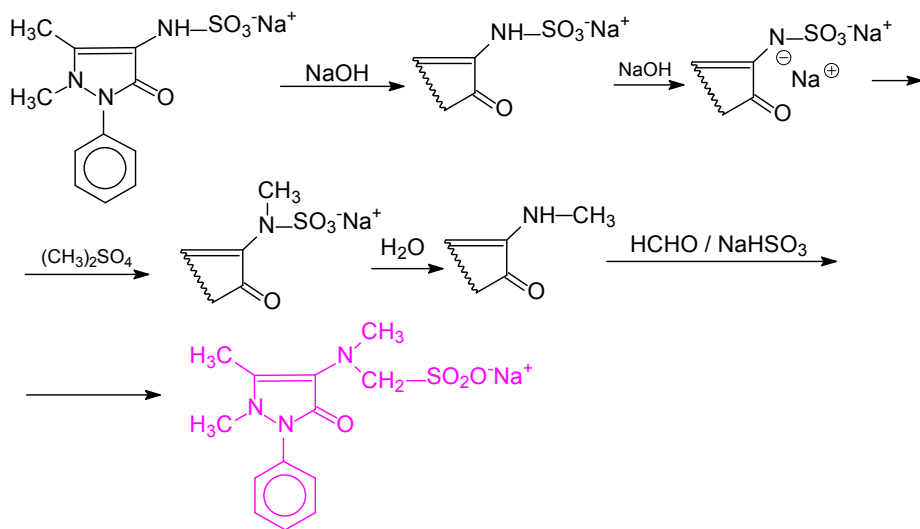


### Получаване на Analgin :

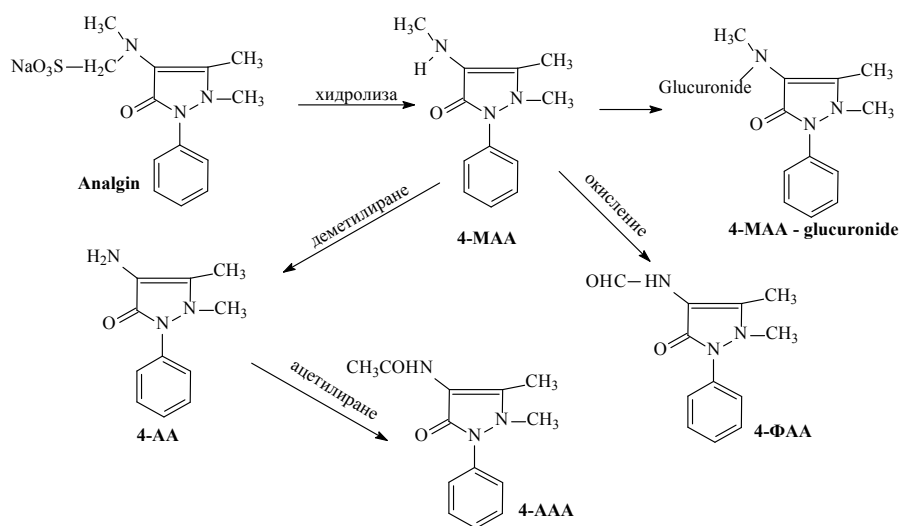
*I схема: през бензилиден-аминоантипирин*



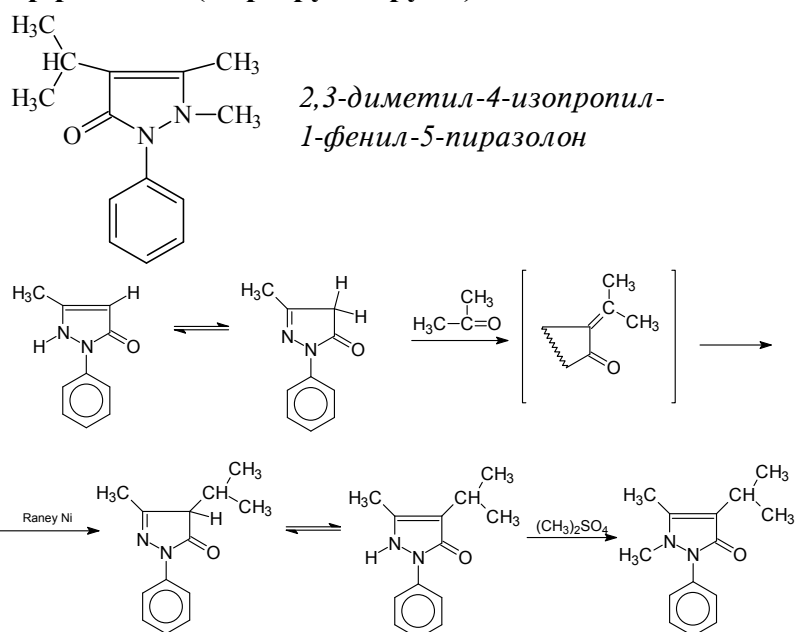
*II схема: от моно натриева сол на сулфаминоантипирин:*



## Метаболизъм на Analgin

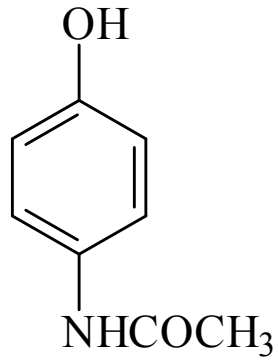


## Propiphenazon (Isopropylantipyrin)



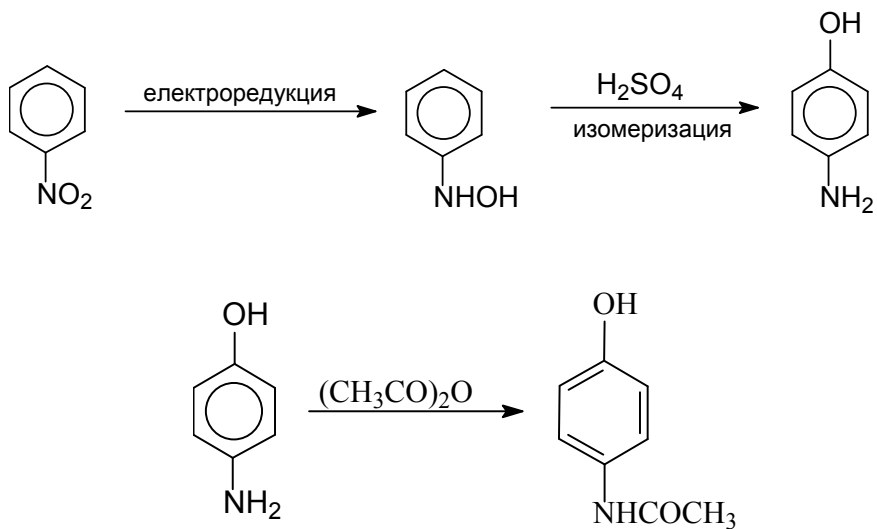
## 2. Производни на анилина

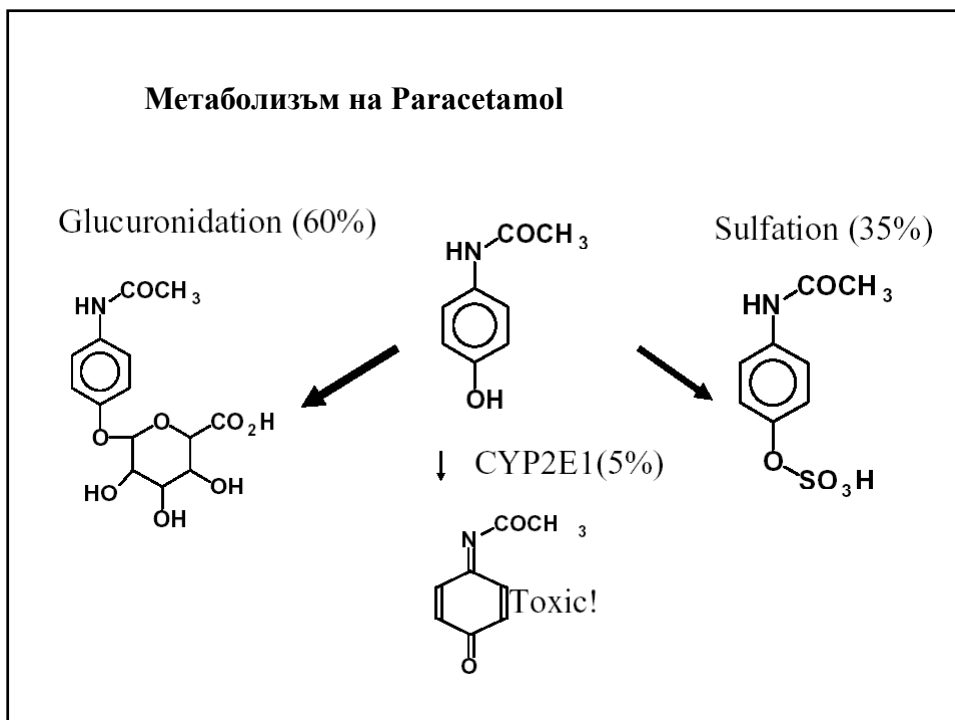
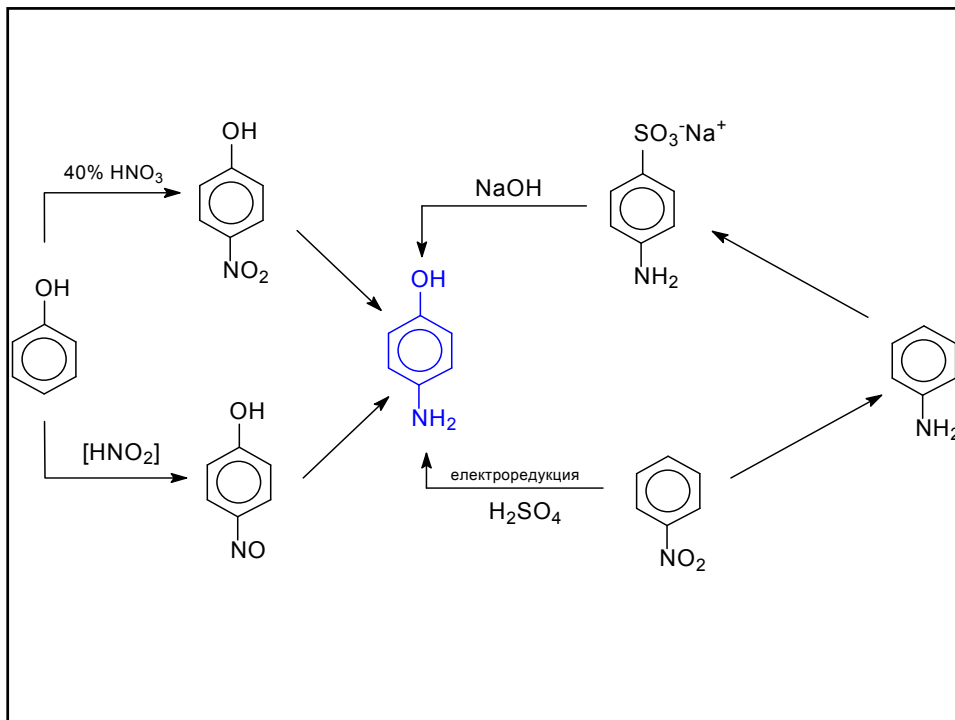
### Paracetamol (Panadol)



4-хидрокси ацетанилид

### Получаване





# Migraine



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

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

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

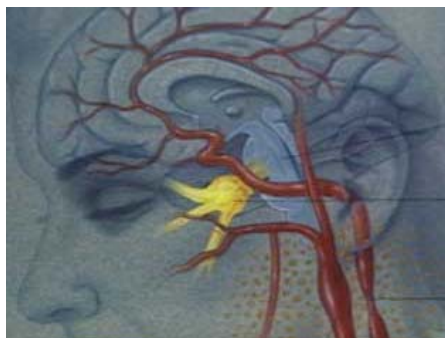
Болестта е позната от дълбока древност.

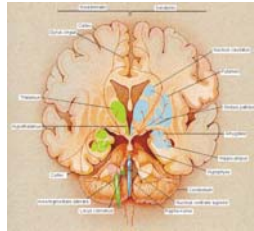
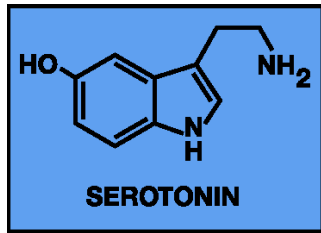
Най-старите писмени описания, които наподобяват мигрената, са от Вавилон (3000 пр. Хр.).

Симптомите са споменати и от Хипократ.

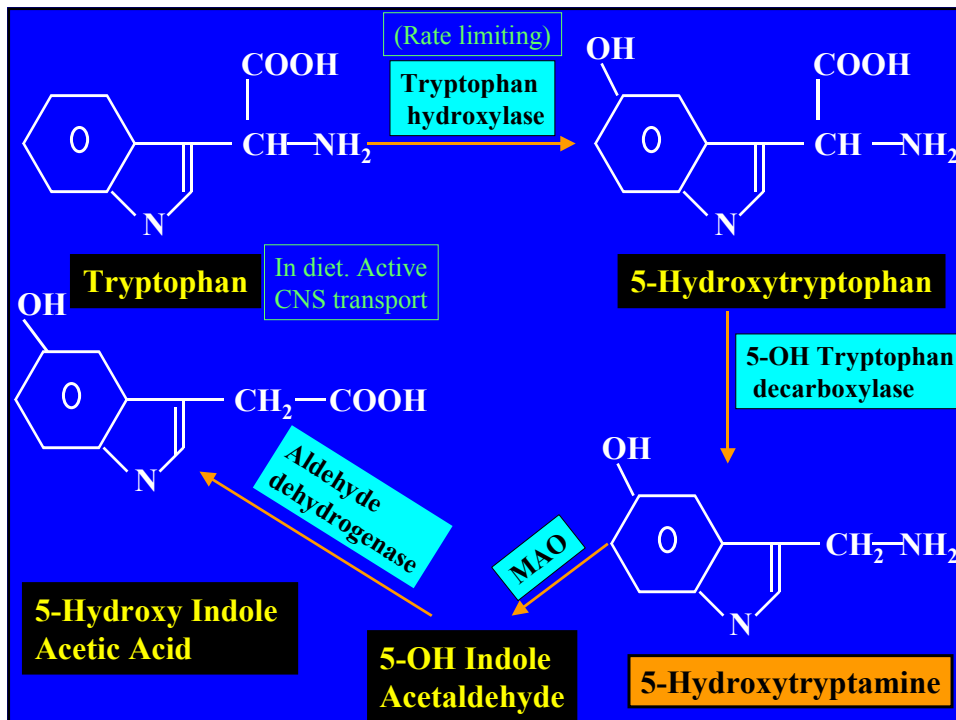
## Механизъм на възникване - неизяснен

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



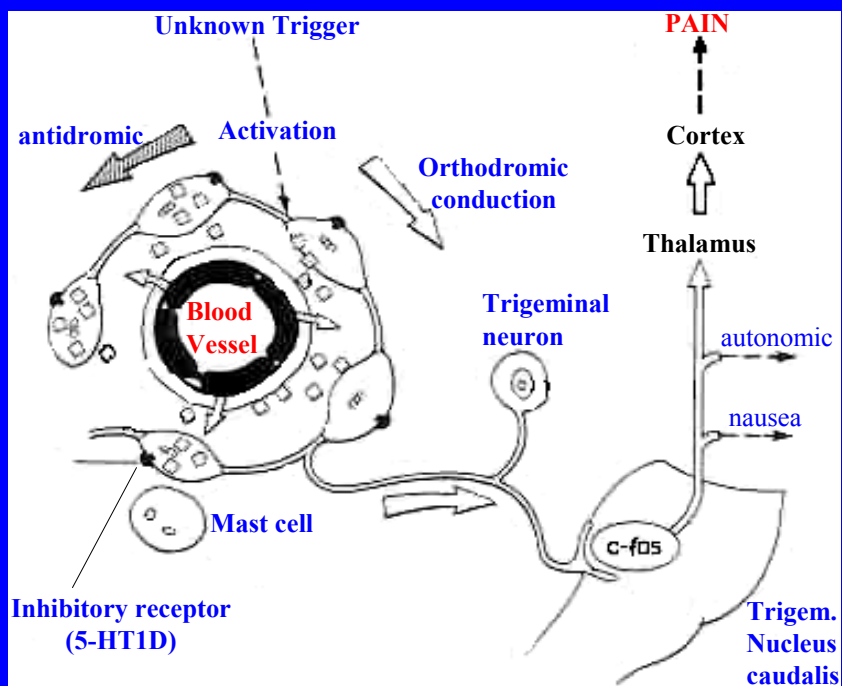


- Важна роля в патогенезата на мигрената.
- Механизмът на действие при мигрена не е напълно установен.
- Основни мишени при фармакотерапия.



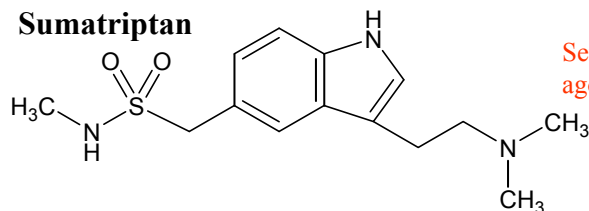
## “ОТКЛЮЧАЩИ” фактори

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



## Антимигренозни лекарствени продукти.

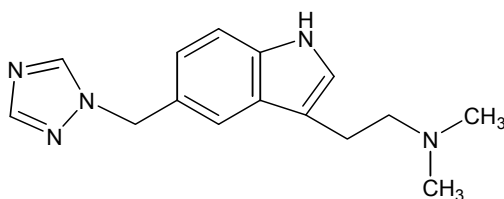
### Sumatriptan



Serotonin 5HT<sub>1</sub> -receptor agonist.

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

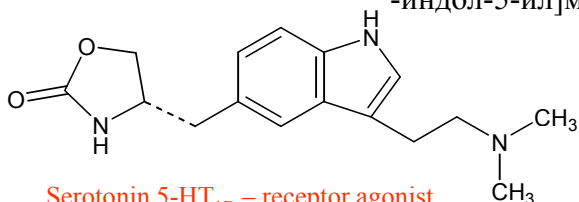
### Rizatriptan



Selective serotonin 5-HT<sub>1D</sub> – receptor agonist; structurally derived from tryptamine.

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

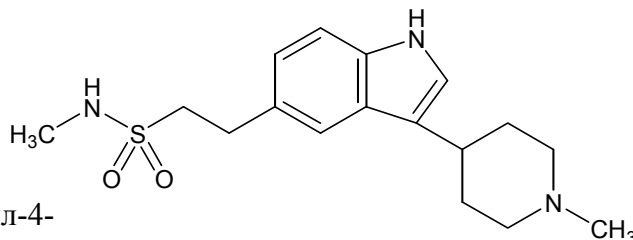
### Zolmitriptan



Serotonin 5-HT<sub>1D</sub> – receptor agonist.

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

### Naratriptan



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

Serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> – receptor agonist.