

# ANALGESICI

# ANALGESICI

Gli analgesici sono farmaci utilizzati nel controllo del dolore ed appartengono a diverse classi:

- **FANS** (Farmaci antiinfiammatori non steroidei)
- **Analgesici narcotici (Morfino simili)**
- **Anestetici locali**
- **Farmaci “non oppioidi”** con attività analgesica centrale:
  - a. Antidepressivi (Amitriptilina)
  - b. Farmaci per specifiche situazioni dolorifiche  
es. Carbamazepina (Trigemino) ← anticonvulsivante

FANS ed anestetici locali hanno un sito d'azione esterno al S.N.C.

## ANALGESICI NARCOTICI

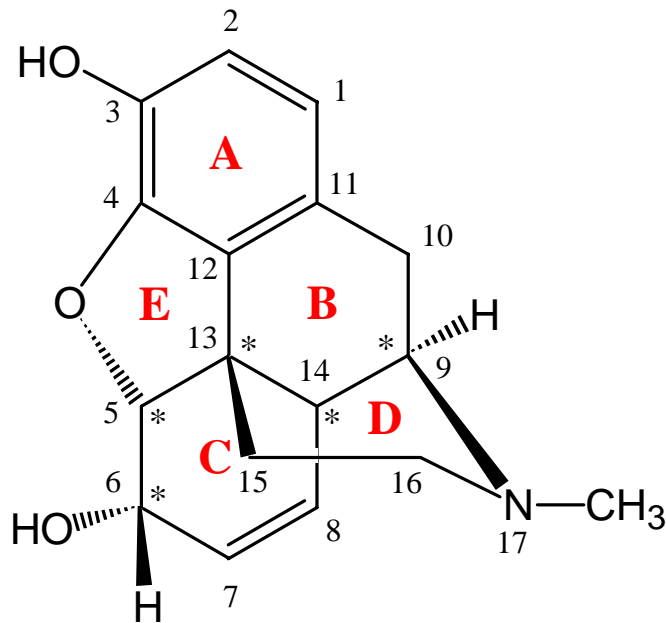
Gli **OPPIOIDI** o analgesici narcotici morfino simili comprendono:

- sostanze endogene (encefaline, endorfine, dinorfine)
- sostanze di sintesi o semisintesi

[**OPPIACEI** sono sostanze contenute nell'oppio con diversa attività farmacologica]

L'**OPPIO** è il lattice ottenuto dall'incisione delle capsule non mature del *Papaver somniferum*.  
Per essiccazione si ottengono i pani di oppio.

# MORFINA



La Morfina possiede 5 centri stereogenici (indicati con l'asterisco) e quindi, teoricamente, sarebbero possibili  $2^5=32$  stereoisomeri. Le restrizioni di tipo geometrico limitano le possibilità a **16 stereoisomeri**. L'enantiomero naturale della morfina è levogiro ed ha configurazione assoluta: (5*R*, 6*S*, 9*R*, 13*S*, 14*R*). L'**isomorfina** è l'epimero in cui la configurazione assoluta al C-6 è *R* (ossidrile in posizione b). La **morfina destrogira** è circa 10.000 volte meno affine e ha un'efficacia circa 100 volte minore dell'antipodo levogiro.

⇒ 1803: isolata da parte di un farmacista tedesco ( Serturmer) e così denominata con un chiaro riferimento mitologico al dio del sonno Morfeo.

⇒ 1925: determinazione della struttura (Robinson e Gullard).

⇒ 1952: prima sintesi chimica (Gates).

⇒ 1952: determinazione univoca della stereochimica (Stork).

# Profilo farmacologico della Morfina

I principali effetti sono:

- **analgesia**
- **euforia e disforia (malessere psicologico), sedazione**
- **depressione respiratoria (*causa principale dei decessi da avvelenamento da morfina*)**
- **depressione dei riflessi della tosse**
- **nausea e vomito**
- **dipendenza fisica e psicologica**
- **miosi (costrizione della pupilla)**
- **costipazione (riduzione della motilità intestinale)**
- **spasmi delle vie biliari**
- **stimoli e difficoltà della minzione**
- **stimolazione del rilascio di istamina con conseguenti vaso-dilatazione, broncocostrizione, arrossamento e prurito**

La morfina può essere somministrata:

- **per via *orale*** (la potenza analgesica si riduce a circa 1/3-1/6 rispetto a quella ottenuta per somministrazione parenterale)
- **per via *sottocutanea e intramuscolare***: l'assorbimento è costante ed efficace con l'inconveniente dell'irritazione dei tessuti
- **per via *endovenosa***: è preferita l'infusione lenta per una migliore copertura antalgica ed una diminuzione del rischio di sovradosaggio

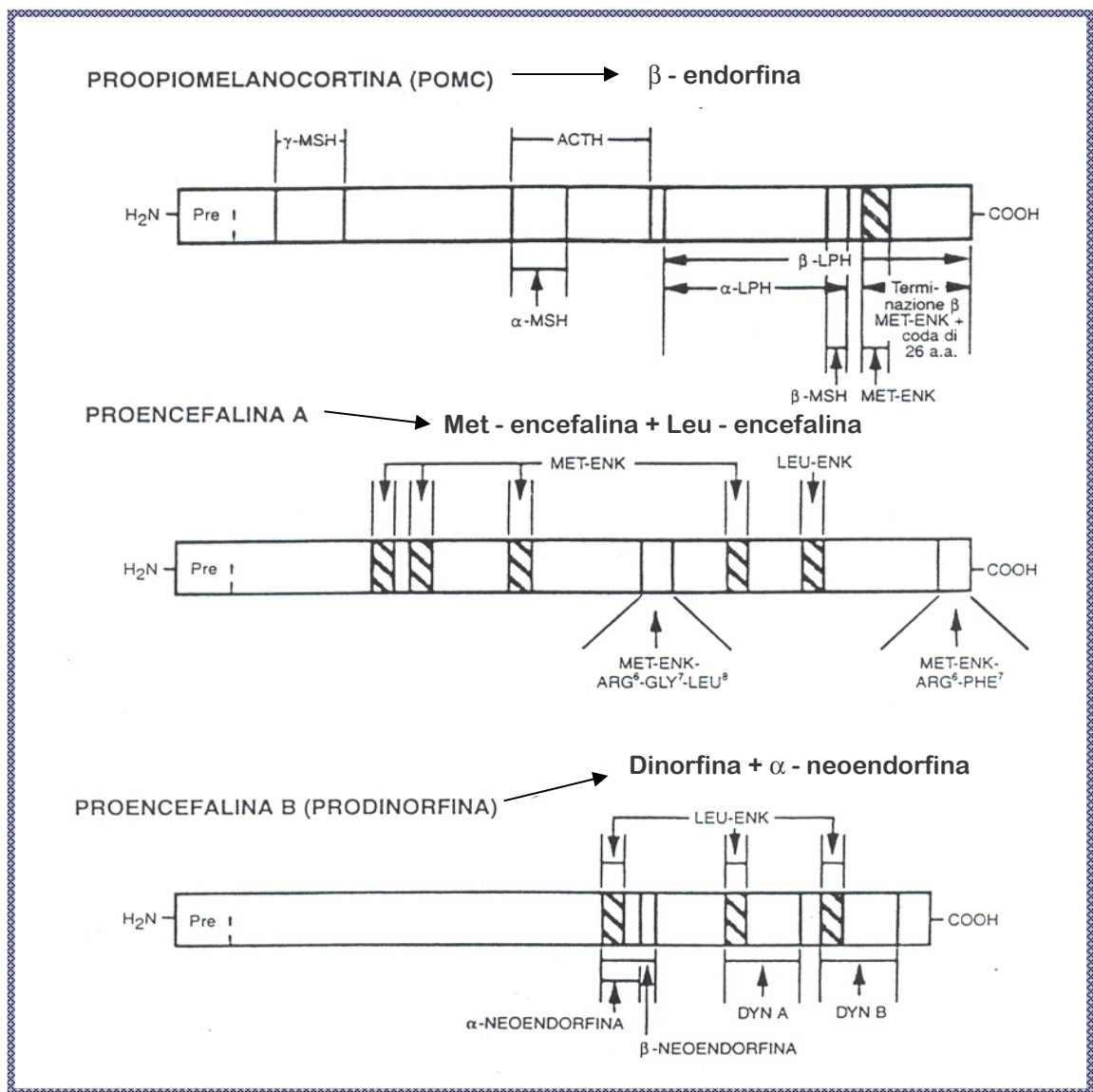
# Peptidi Opioidi Endogeni e Sintetici

## *endogeni*

[Leu <sup>5</sup> ]encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
[Met <sup>5</sup> ]encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Dinorfina A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
$\alpha$ -Neoendorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
$\beta$ -Neoendorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
$\beta$ <sub>h</sub> -Endorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

## *di sintesi*

DAMGO	[D-Ala <sup>2</sup> ,MePhe <sup>4</sup> ,Gly(ol) <sup>5</sup> ]encefalina
DPDPE	[D-Pen <sup>2</sup> ,D-Pen <sup>5</sup> ]encefalina
DSLET	[D-Ser <sup>2</sup> ,Leu <sup>5</sup> ]encefalina-Thr <sup>6</sup>
DADL	[D-Ala <sup>2</sup> ,D-Leu <sup>5</sup> ]encefalina
CTOP	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH <sub>2</sub>
FK-33824	[D-Ala <sup>2</sup> ,N-MePhe <sup>4</sup> ,Met(O) <sup>5</sup> -ol]encefalina
[D-Ala <sup>2</sup> ]Deltorfina I	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH <sub>2</sub>
[D-Ala <sup>2</sup> , Glu <sup>4</sup> ]Deltorfina (Deltorfina II)	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH <sub>2</sub>
Morficeptina	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH <sub>2</sub>
PL-017	Tyr-Pro-MePhe-D-Pro-NH <sub>2</sub>
DALCE	[D-Ala <sup>2</sup> ,Leu <sup>5</sup> ,Cys <sup>6</sup> ]encefalina



**Met-Encefalina** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

**Leu-Encefalina** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

**β-Endorfina** = Tyr-Gly-Gly-Phe Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser<sup>10</sup>-Gln-Thr-Pro-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn<sup>20</sup>-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Gly<sup>31</sup>

**Dinorfina A(dyn<sup>1-17</sup>)** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

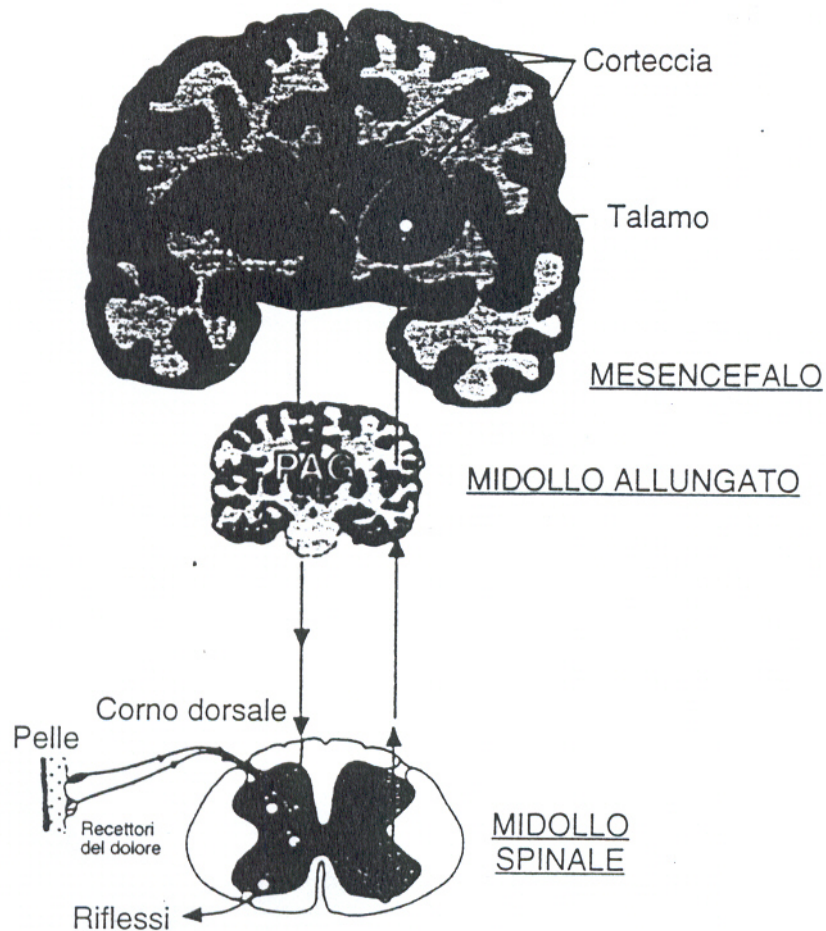
**Dinorfina B(dyn<sup>1-8</sup>)** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

**Dinorfina(dyn<sup>1-13</sup>)** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Lys-Trp

**α-Neoendorfina** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

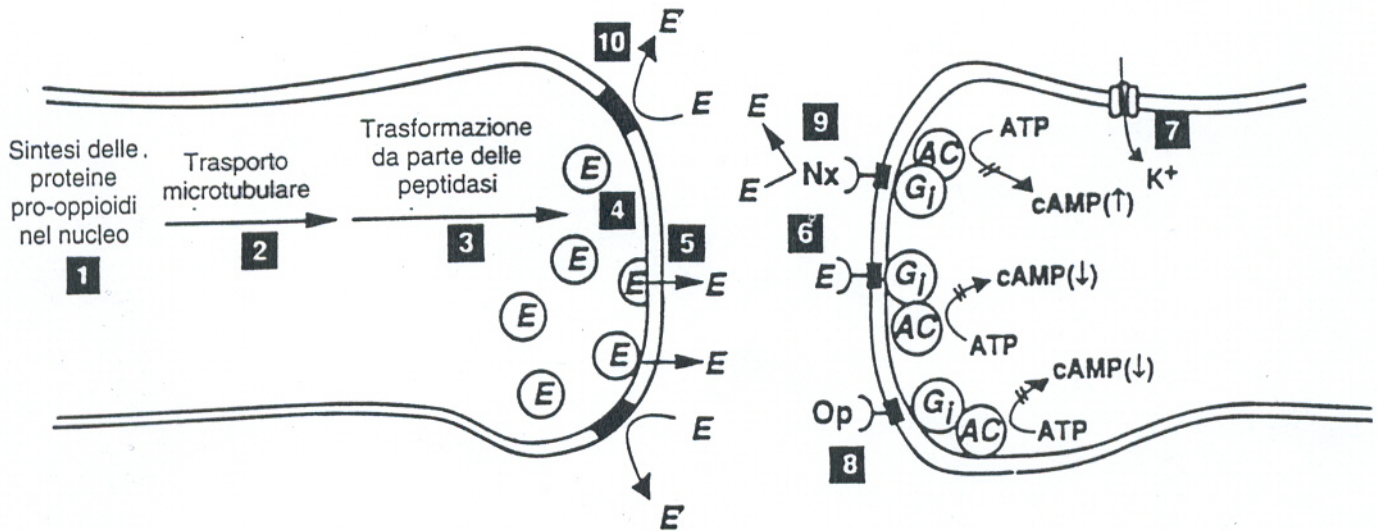
**β-Neoendorfina** = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Pro-Lys

# Posizione dei tratti nervosi interessati dagli oppioidi endogeni nel sistema nervoso centrale



Le endorfine e i recettori degli oppioidi nel corno dorsale del midollo spinale, nel talamo e nelle aree grigie periacqueduttali (PAG) sono connessi con la trasmissione del dolore.

# Rappresentazione di una terminazione nervosa encefalica $\mu$



1. Le proteine pro-oppioidi vengono sintetizzate nel nucleo cellulare.
2. Le proteine pro-oppioidi subiscono trasporto microtubulare al terminale nervoso.
3. Gli oppioidi endogeni attivi (E) vengono staccati dalle proteine pro-oppioidi da parte delle proteine "di processo".
4. I peptidi attivi (E) vengono assorbiti e conservati nelle vescicole presinaptiche.
5. I peptidi vengono liberati quando i neuroni presinaptici vengono eccitati.
6. I peptidi oppioidi endogeni si legano al complesso proteico inibitorio ( $G_i$ ) che induce inattivazione dell'adenilciclasi, diminuzione del cAMP e influsso degli ioni potassio nella cellula. L'effetto complessivo è l'iperpolarizzazione del neurone postsinaptico e l'inibizione dell'eccitazione della cellula.
7. Gli oppioidi esogeni (Op) come la morfina si combinano con i recettori oppioidi e simulano l'azione degli (E).
8. Gli antagonisti degli oppioidi come il naloxone (Nx) si legano ai recettori e inibiscono in maniera competitiva l'azione degli (E) e degli (Op).
9. L'azione degli (E) viene interrotta da una proteina legata alla membrana, che idrolizza il legame peptidico Gly<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup> dell'encefalina.



# RECETTORI OPIOIDI

Nomenclatura	$\mu = OP_3$	$\delta = OP_1$	$\kappa = OP_2$
Ordine di potenza	$\beta$ -end>dynA>met>leu	met=leu> $\beta$ -end>dynA	dynA>> $\beta$ -end>leu=met
Agonisti selettivi*	DAMGO Sufentanile PLO17	DPDPE DSBULET [Dala <sup>2</sup> ]deltorfina I o II	U69593 CI977 ICI197067
Antagonisti selettivi*	CTAP	ICI174864 naltrindolo TIPP	<i>nor</i> -binaltorfimina
Radioligandi	[ <sup>3</sup> H]DAMGO [ <sup>3</sup> H]PLO	[ <sup>3</sup> H]DPDPE [ <sup>3</sup> H]TIPP [ <sup>3</sup> H]naltrindolo	[ <sup>3</sup> H]69593 [ <sup>3</sup> H]CI977
Effettori predominanti	cAMP↓ Canali K <sup>+</sup> ↑(G) Canali Ca <sup>2+</sup> ↓(G)	cAMP↓ Canali K <sup>+</sup> ↑(G) Canali Ca <sup>2+</sup> ↓(G)	cAMP↓ Canali K <sup>+</sup> ↑(G) Canali Ca <sup>2+</sup> ↓(G)
Gene	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Informazioni Strutturali	398 aa ratto 7TM	372 aa ratto 7TM 372 aa topo P32300 7TM	380 aa ratto 7TM** 380 aa topo 7TM

**ALTRI RECETTORI O SITI DI LEGAME:** E' stata suggerita l'esistenza di sottotipi recettoriali oppioidi  $\mu_1$  e  $\mu_2$ : i recettori  $\mu_1$  hanno alta affinità per molti agonisti ai recettori  $\delta$  benché DPDPE è una nota eccezione.

L'esistenza di sottotipi recettoriali  $\delta$  è stata suggerita sulla base di studi *in vivo* utilizzando ligandi  $\delta$ -selettivi: DPDPE e l'antagonista 7-benzilidene-7-deidronaltressone sono selettivi per i siti  $\delta_1$ ; [Dala<sup>2</sup>]deltorfina II e l'antagonista Naltribene sono selettivi per i siti  $\delta_2$ .

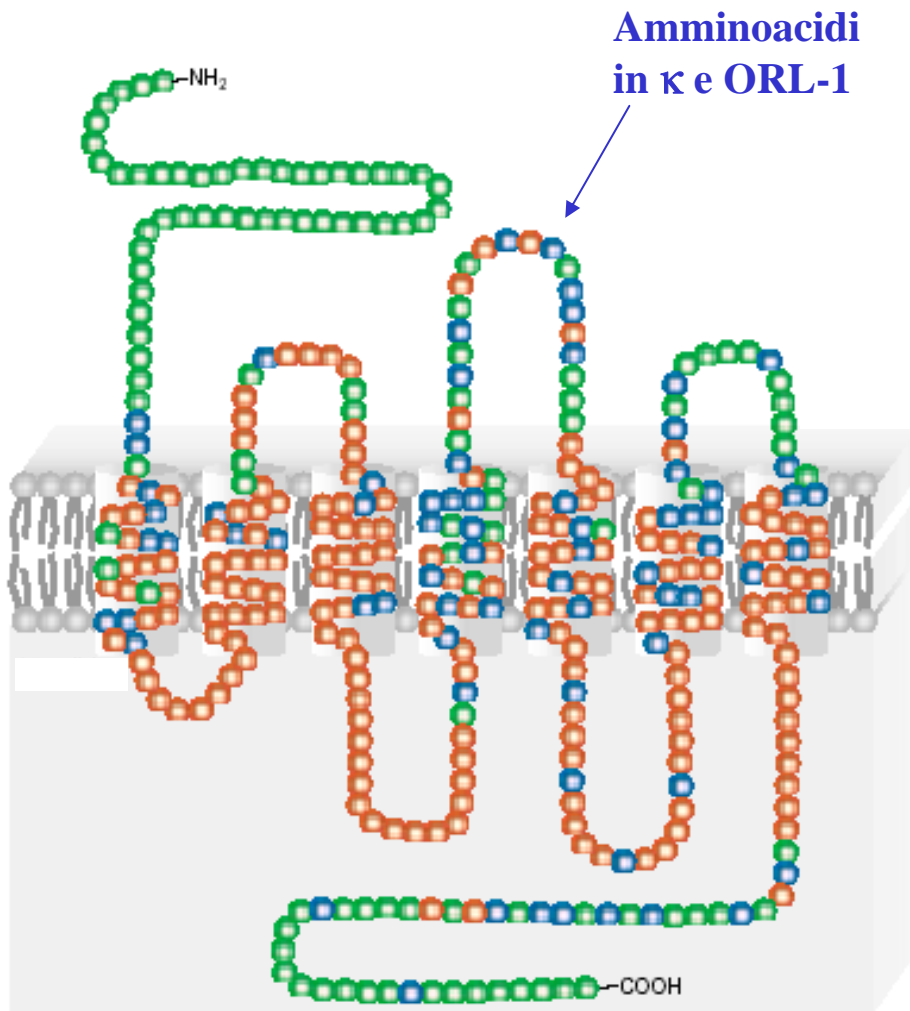
Sono stati proposti anche sottotipi recettoriali  $\kappa$ : le arilacetamidi, es. U69593, si legano ad un sottosito dei siti marcati da Etilchetociclazocina ( $\kappa_1$ );  $\kappa_2$  hanno moderata affinità per l'Etilchetociclazocina, ma non hanno nessuna correlazione funzionale nota; in condizioni di marcatura  $\kappa$ -selettiva il naloxone benzoilidrazone si lega ad una popolazione di siti ( $\kappa_3$ ).

**LIGANDI ENDOGENI:** [Met]encefalica (**met**), [Leu]encefalica (**leu**),  $\beta$ -endorfina ( **$\beta$ -end**),  $\alpha$ -neo-dinorfina, dinorfina A (**din-A**), dinorfina B; alcuni peptidi oppioidi addizionali sono presenti nel cervello.

\*Morfina (agonista parziale), nalossone e naltressone sono debolmente selettivi per i sottotipi recettoriali oppioidi  $\mu$ .

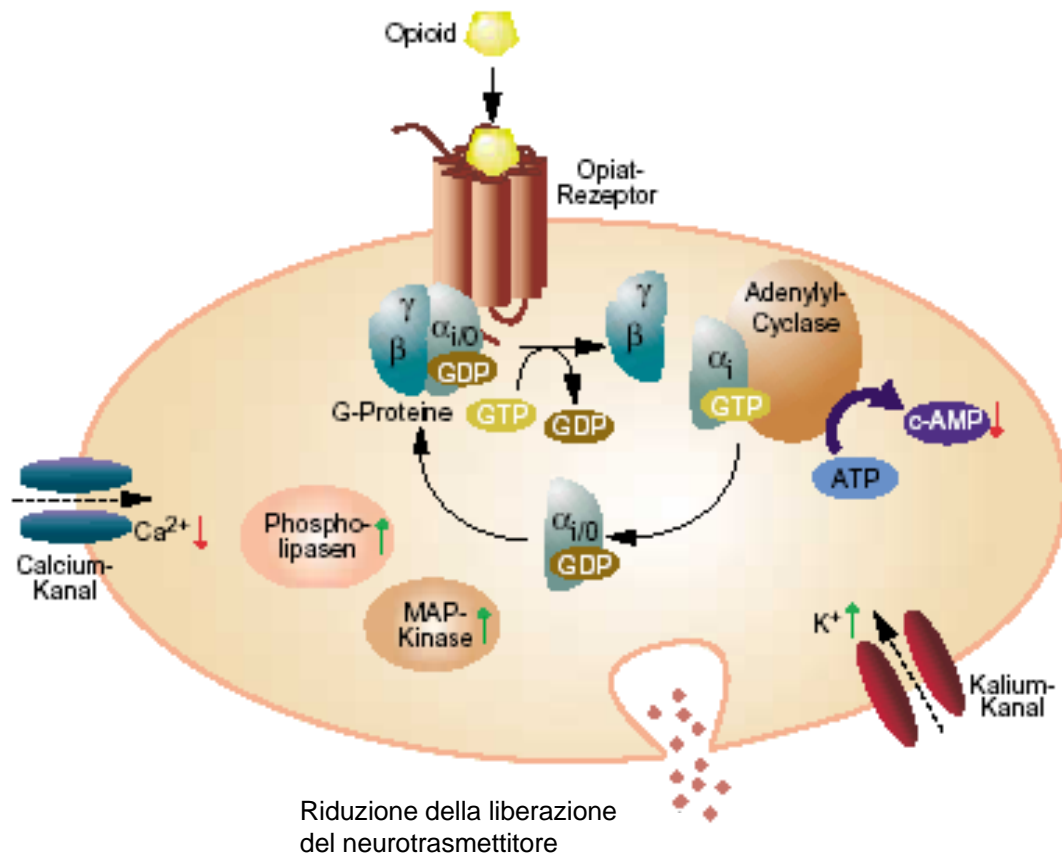
\*\*U69593 ha alta affinità che indica che è simile a  $\kappa_1$ ; tuttavia la dinorfina A ha bassa affinità.

## Omologia di sequenza degli aminoacidi nei recettori oppioidi umani $\mu$ , $\kappa$ e $\delta$



- **Palline verdi:** tutti i sottotipi recettoriali sono costituiti da differenti aminoacidi in queste posizioni.
- **Palline blu:** due sottotipi recettoriali hanno aminoacidi identici.
- **Palline rosse:** Tutti i sottotipi recettoriali hanno identici aminoacidi.

# Sistemi effettori nella cellula influenzati dal legame degli oppioidi ai recettori $\mu$ , $\kappa$ e $\delta$



*Verde: attivazione; Rosso: inibizione*

Il legame di un oppioide al suo recettore determina un'associazione delle subunità  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  delle proteine G e si hanno quindi i tre più importanti effetti degli oppioidi:

1. Attivazione dei canali del potassio iperpolarizzati (ingresso del potassio nel canale);
2. Inibizione dei canali del calcio voltaggio dipendenti (tipo N-, P-, Q-, R-);
3. Inibizione dell'Adenilciclasi.

Ci sono altri effetti i cui meccanismi non sono ancora stati spiegati:

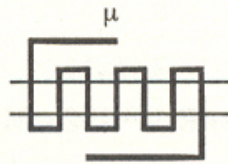
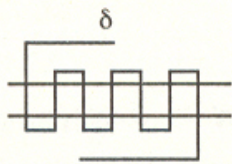
- attivazione delle fosfolipasi (PLH2, PLC3)
- attivazione delle MAP-chinasi
- attivazione di altri canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo L
- inibizione di quelli di tipo T
- inibizione diretta del neurotrasmettitore Exozitosina

## Azioni e selettività di alcuni Oppioidi ai diversi sottotipi recettoriali

<i>Farmaci</i>	$\mu$		$\delta$	$\kappa$
	$\mu_1$	$\mu_2$		
Morphine	/	+++		+
Methadone		+++		
Etorphine		+++	+++	+++
Levorphanol		+++		NA
Fentanyl		+++		
Sufentanil		+++	+	+
DAMGO		+++		
Butorphanol	P		NA	+++
Buprenorphine	P		NA	--
Naloxone	---		-	--
Naltrexone	---		-	---
CTOP	---			
Diprenorphine	---		--	---
$\beta$ -Funaltrexamine	---		-	++
Naloxonazine	---		-	-
Nalorphine	---			+
Pentazocine	P			++
Nalbuphine	--			++
Naloxone benzoylhydrazone	---		-	-
Bremazocine	+++		++	+++
Ethylketocyclazocine	P		+	+++
U50,488				+++
U69,593				+++
Spiradoline	+			+++
nor-Binaltorphimine	-		-	---
Naltrindole	-		---	-
DPDPE			++	
[D-Ala <sup>2</sup> ,Glu <sup>4</sup> ]deltorphin			++	
DSLET	+		++	
<i>Peptidi endogeni</i>				
Met-enkephalin	++		+++	
Leu-enkephalin	++		+++	
$\beta$ -Endorphin	+++		+++	
Dynorphin A	++			+++
Dynorphin B	+		+	+++
$\alpha$ -Neoendorphin	+		+	+++

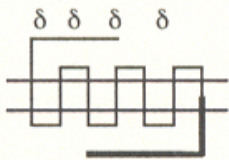
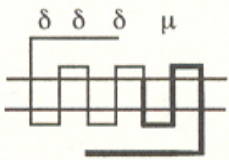
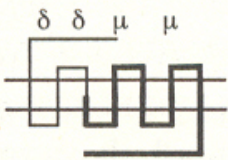
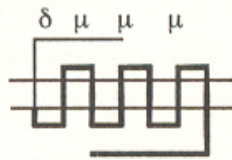
# Rappresentazione di una serie di chimerici $\delta/\mu$

Recettori nativi



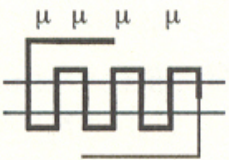
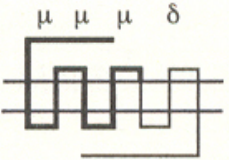
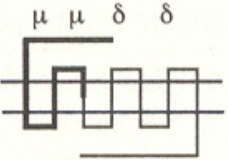
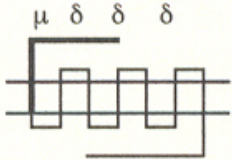
$K_d = 3.46 \text{ nM DAMGO}$

Recettori chimerici

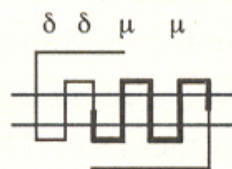
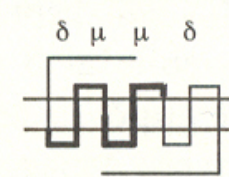
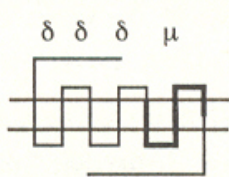
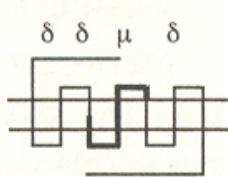
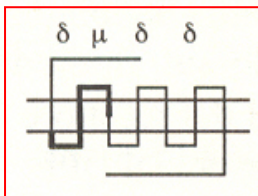


$K_d = 3.66 \text{ nM}$

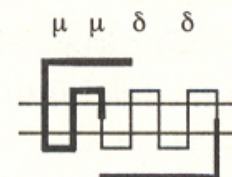
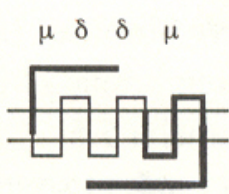
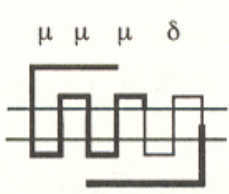
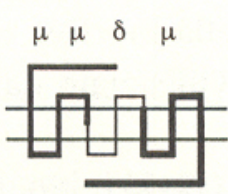
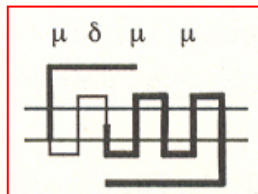
NO



$K_d = 5.24 \text{ nM}$



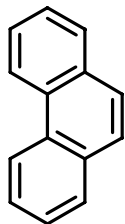
NO



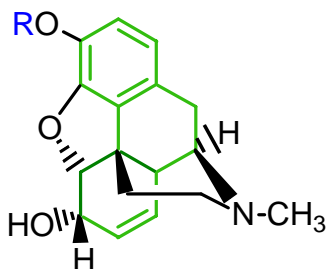


**L'oppio** contiene un gran numero di alcaloidi, i più importanti sono:

<b>ALCALOIDE</b>	<b>% in peso</b>	<b>ATTIVITA'</b>
<b>MORFINA</b>	<b>9-16 %</b>	<b>Analgesica, ...</b>
<b>NOSCAPINA</b>	<b>3-10 %</b>	<b>Antitussiva</b>
<b>CODEINA</b>	<b>0.8-2.5 %</b>	<b>Antitussiva</b>
<b>PAPAVERINA</b>	<b>0.5-2.5 %</b>	<b>Spasmolitica</b>
<b>TEBAINA</b>	<b>0.5-2 %</b>	<b>Analgesica (molto debole)</b>

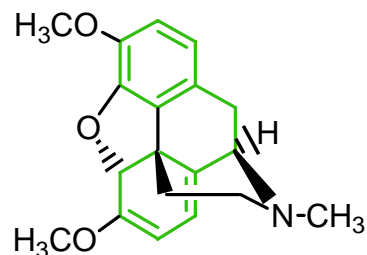


**Fenantrene**

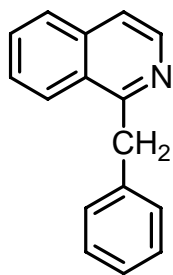


**R = H Morfina**

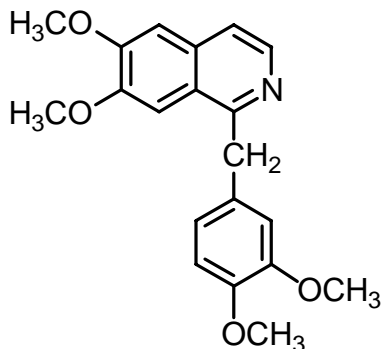
**R = CH<sub>3</sub> Codeina**



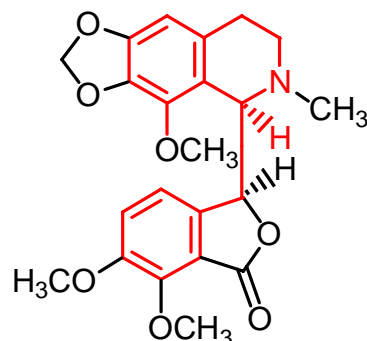
**Tebaina**



**1-Benzil-Isochinolina**

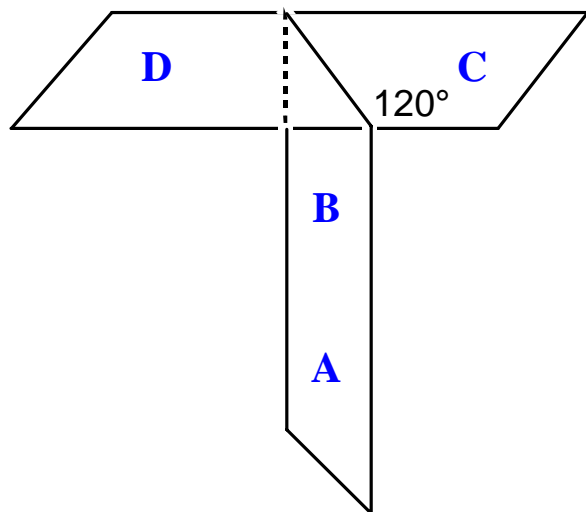
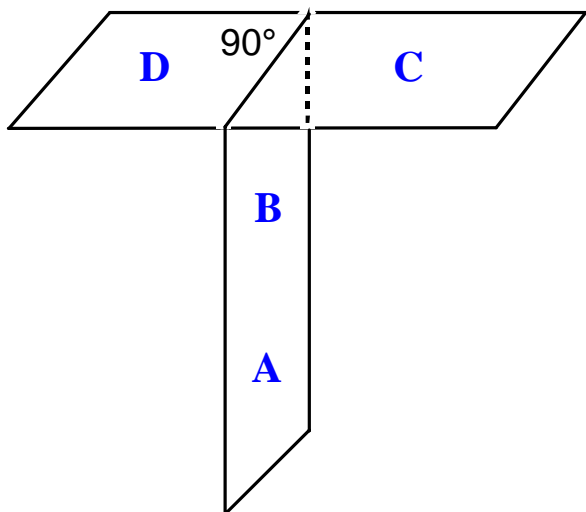
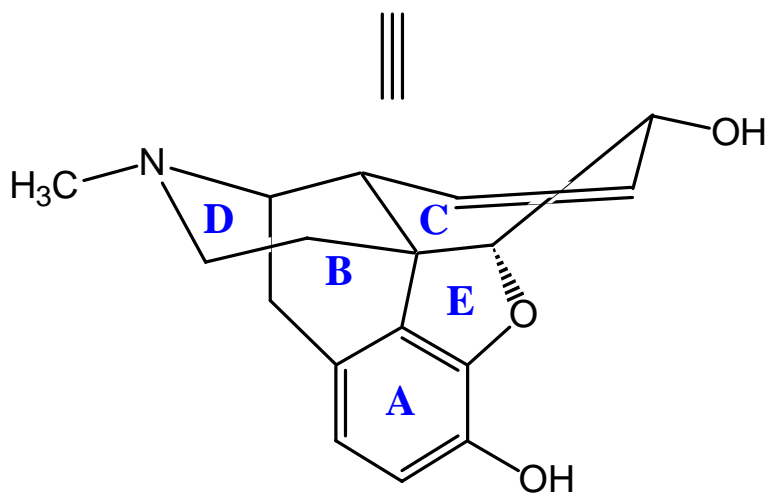
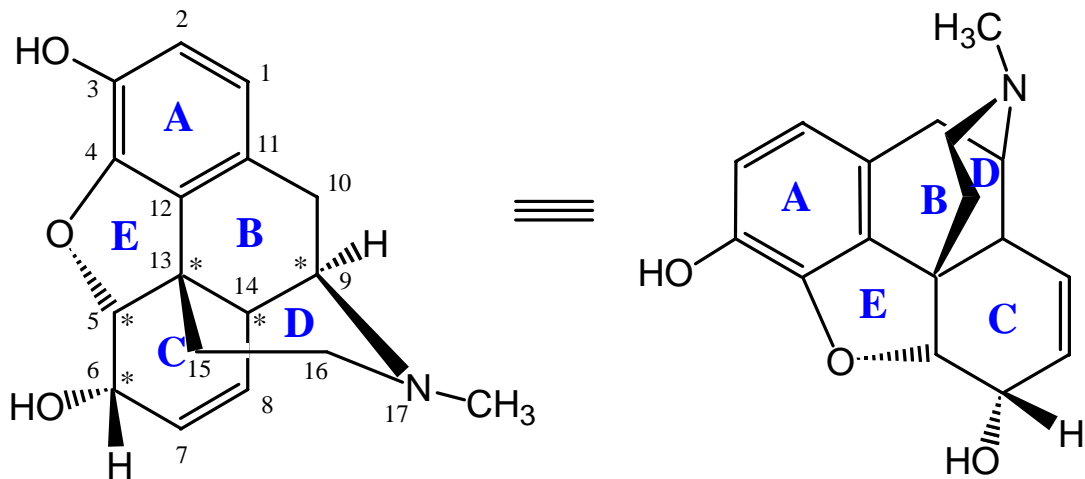


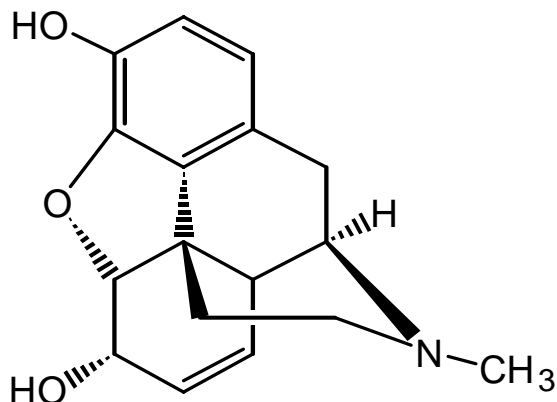
**Papaverina**



**Noscapina  
(Narcotina)**

# Struttura tridimensionale della morfina





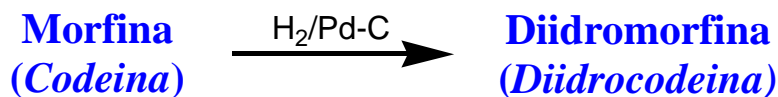
<i>Gruppo Funzionale</i>	<i>Variazione Strutturale</i>	<i>Attività Analgesica (morphina = 100)</i>
Ossidrile fenolico (OH)	-OCH <sub>3</sub> (Codeina)	15
	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (Etilmorphina)	10
	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -morfolina **	1
Ossidrile alcolico (OH)	-OCH <sub>3</sub> (Eterocodeina)	500
	-C=O (Morfinone)	37
Doppio legame (CH=CH <sub>2</sub> )	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> (Diidromorfina)	120
Gruppo basico (N-CH <sub>3</sub> )	N-H (Normorfina)	5
	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph (N-Fenetilmorfina)	1400
	N-R: R=-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>Inversione di attività</i>
	N-R: R=-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> (Nalorfina)	
	N-R: R=-CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
	-N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1
Ossidrile fenolico e Ossidrile alcolico	-OCOCH <sub>3</sub>	500
	-OCOCH <sub>3</sub> (Eroina)	
Doppio legame e Ossidrile alcolico	Riduzione e -CHOH → C=O ##	600
	-OH → H °°	1000

\*\* Folcodina; ## Diidromorfone; °° Diidrodesossimorfina



# MODIFICHE STRUTTURALI DELLA MORFINA

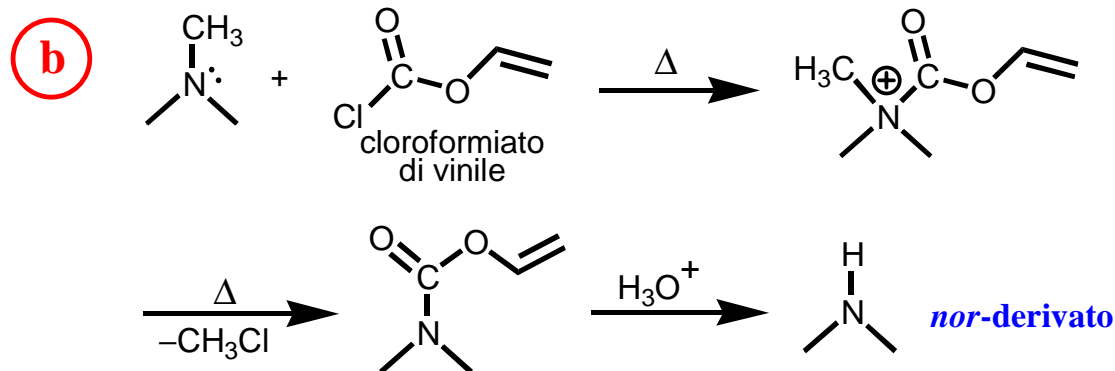
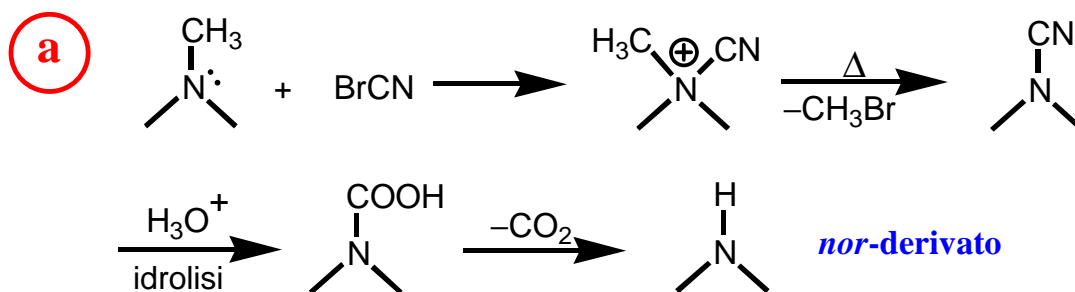
## 1. Riduzione del doppio legame olefinico



## 2. a- Riduzione del doppio legame olefinico b- Ossidazione dell'ossidrile alcolico

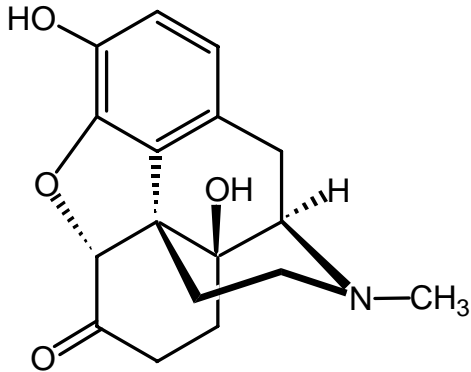


## 3. Demetilazione all'azoto

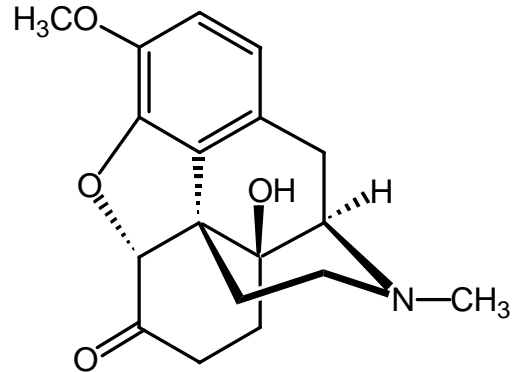


I corrispondenti *nor*-derivati sono i precursori di un elevato numero di analoghi strutturali *N*-sostituiti.

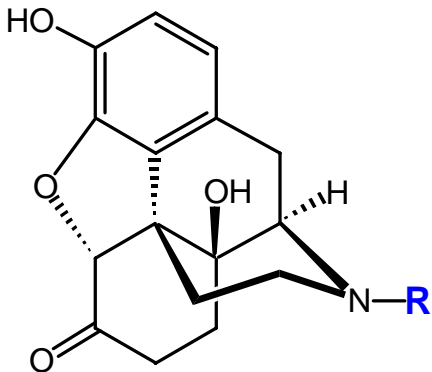
# 14-OSSI-DERIVATI



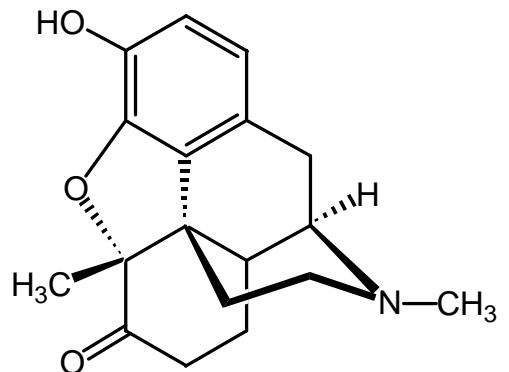
**Ossimorfone**  
*(Numorfan)*



**Ossicodone**  
*(Eucodal)*



**Ossimorfone (Agonista)**

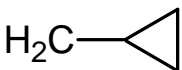


**5-Metildiidromorfone**  
*(Metopon)*

**R**

CH<sub>3</sub>

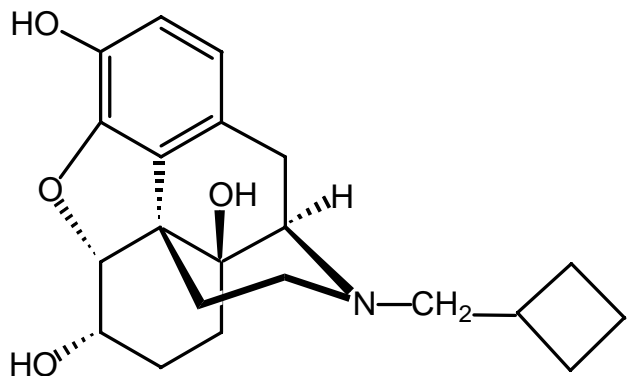
H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> **Naloxone (Antagonista)**

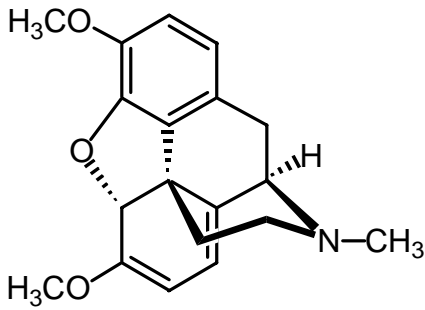


**Naltrexone (Antagonista)**

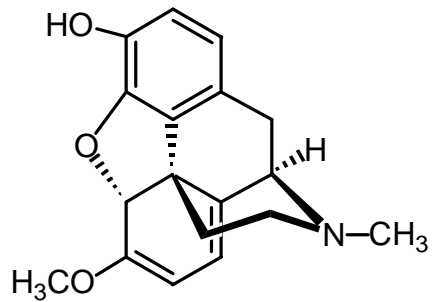
**Nalbufina**  
*(Nubain)*

**κ Agonista/ μ Antagonista**  
**(ha una potenza analgesica simile a quella della morfina)**

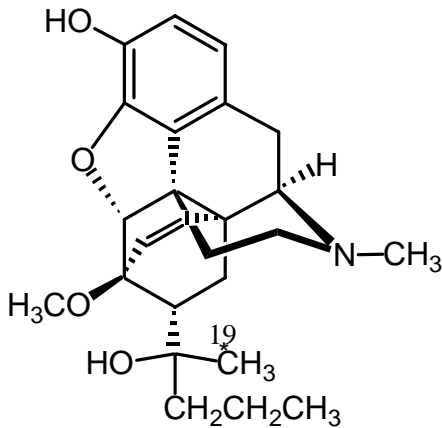




**Tebaina**

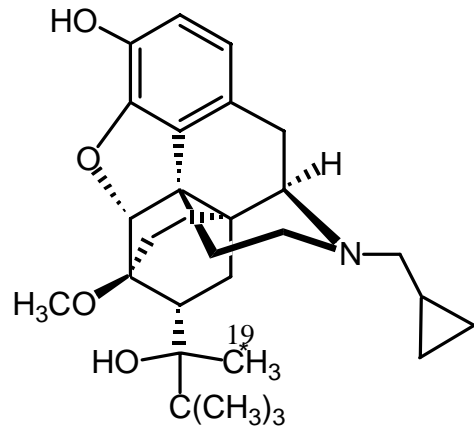


**Oripavina**  
(*Papaver orientale*)



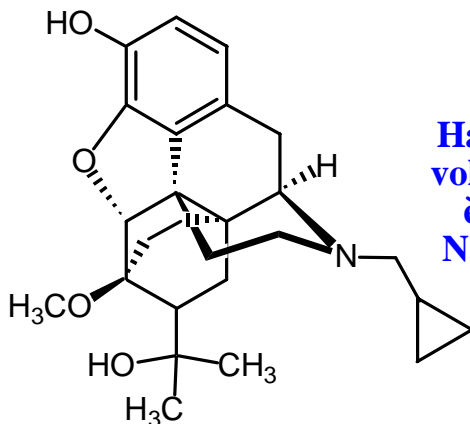
**Etorfina**

Ha attività analgesica dalle 1000 alle 10000 volte superiore rispetto alla Morfina). Il rapporto di attività 19R/19S è circa 50).



**Bufrenorfina**

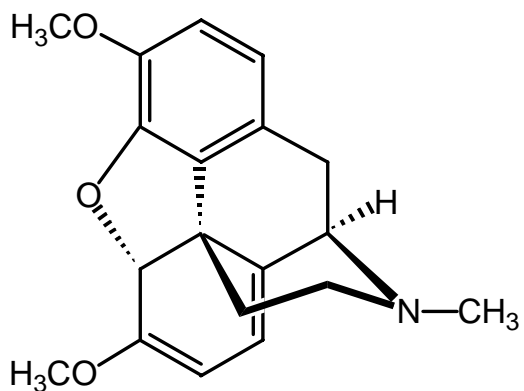
E' un agonista parziale sui recettori  $\mu$  e un antagonista sui recettori  $\kappa$ . Induce una depressione respiratoria meno severa e riduce i sintomi di astinenza dei tossicodipendenti in fase di disintossicazione. L'isomero 19R ha un profilo agonista, quello 19S ha un profilo antagonista.



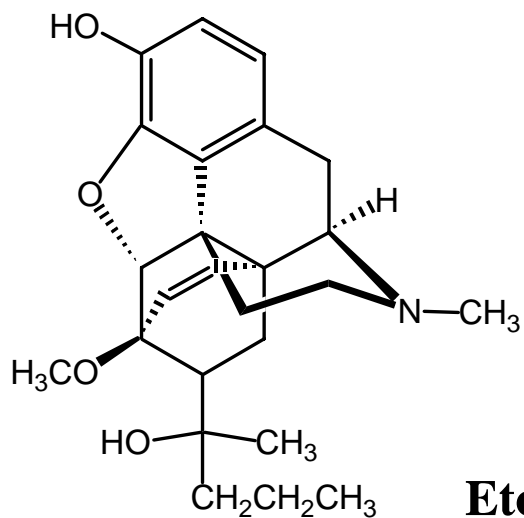
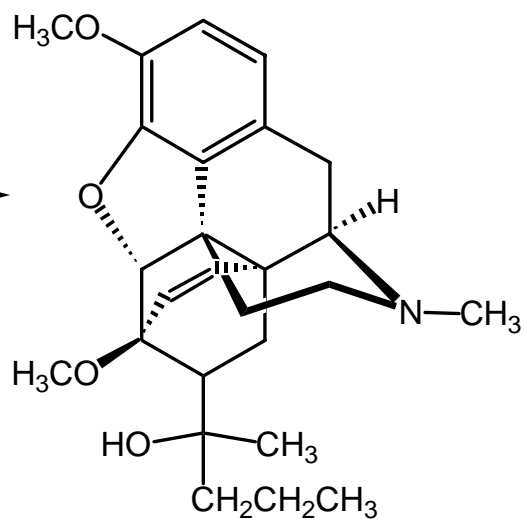
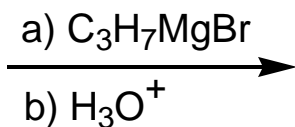
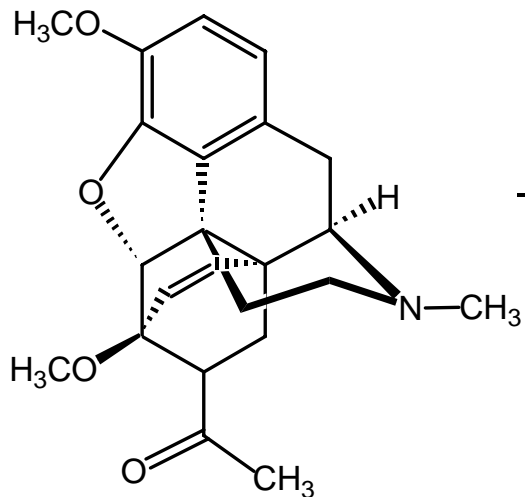
**Diprenorfina**

Ha attività antagonista circa 100 volte maggiore della Nalorfina ed è circa 5 volte più potente del Naloxone. E' usata nel recupero clinico di soggetti tossicodipendenti.

# Sintesi dell'Etorfina

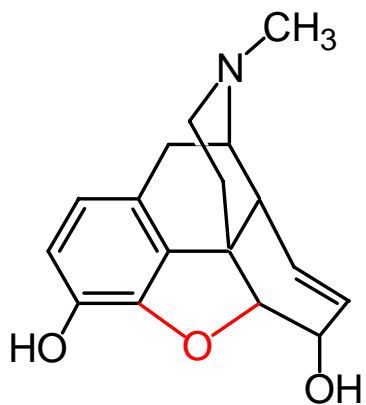


**Tebaina**

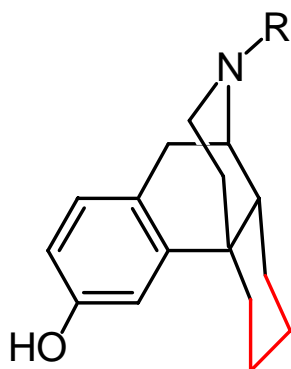


**Etorfina**

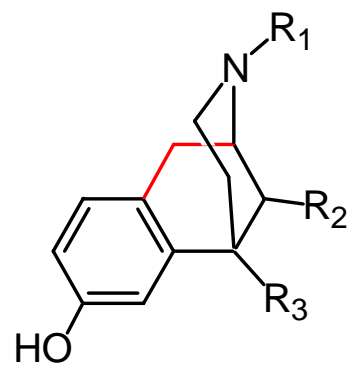
# Semplificazioni molecolari della morfina



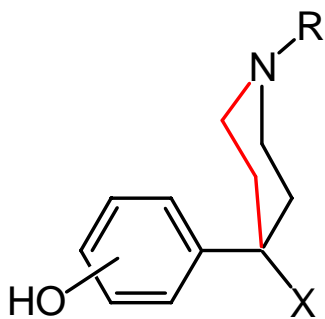
**Morfina**



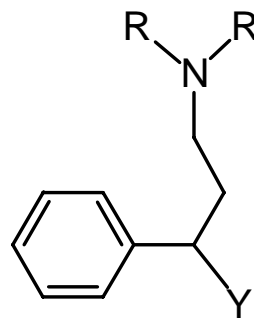
**Morfinani  
(Levorfanolo)**



**Benzomorfini  
(Pentazocina)**



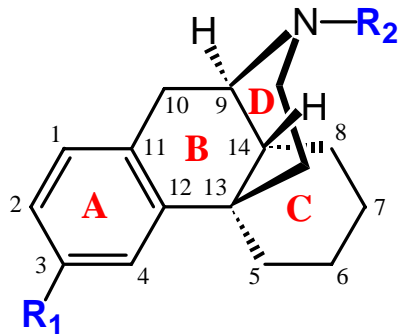
**Fenilpiperidine  
(Petidina)**



**Fenilpropilammine  
(Metadone)**

# MORFINANI

Sono derivati tetraciclici della Morfina (scomparsa dell'anello E, della funzione alcolica al C-6 e del doppio legame)



3 centri chirali

Il morfinano strutturalmente correlato alla morfina ha:  
**C-9 (R); C-13 (S); C-14 (R)**

Considerata la restrizione geometrica causata dalla condensazione tra gli anelli B e D (la cui posizione è fissata) sono possibili **4 stereoisomeri**:

**B/C cis e D/C trans** → **Morfinani**  
**B/C trans e D/C cis** → **Isomorfinani**

## AGONISTI:

$R_1 = \text{OH}$

$R_2 = \text{CH}_3$

**Levorfanolo**

*(Levo-Dromoran)*

Attività analgesica 4-5

> alla Morfina


## AGONISTI PARZIALI: $R_1 = \text{OH}$

- antagonisti  $\mu$

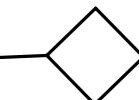
- agonisti  $k$

$R_2 = \text{H}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$

**Levallorfanolo**

$R_2 = \text{H}_2\text{C}-$  

**Ciclorfanolo**

$R_2 = \text{H}_2\text{C}-$  

**Butorfanolo**

14-OH ( $\beta$ )

## ANTITOSSE:

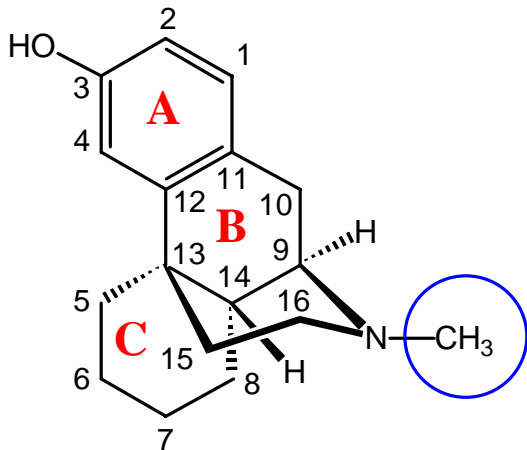
$R_1 = \text{OCH}_3$

$R_2 = \text{CH}_3$

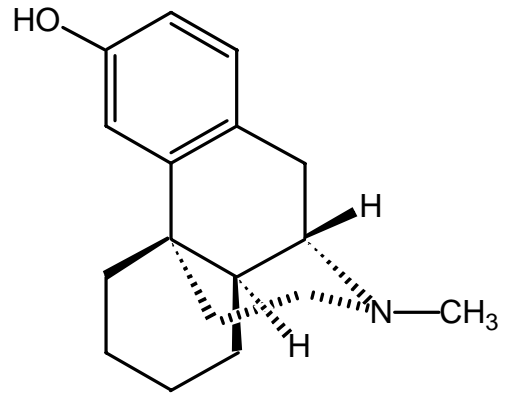
**Destrometorfano**

*Configurazione opposta*

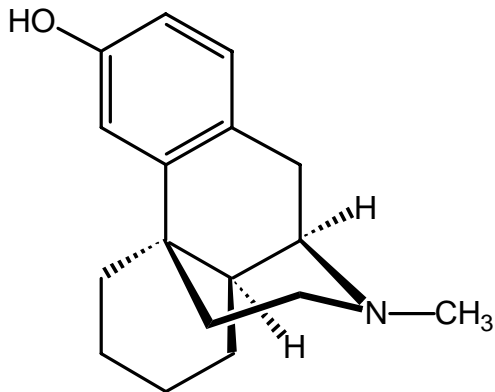
(non ha proprietà analgesiche)



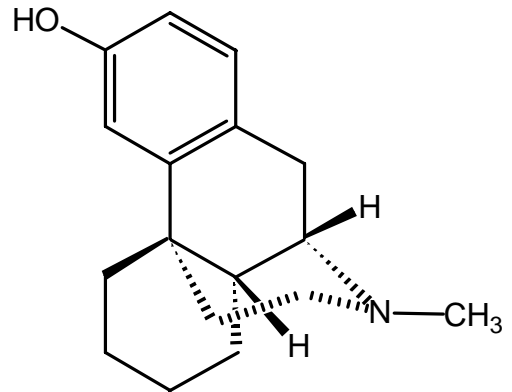
**(-)-Levorfanolo**  
**9R, 13R, 14R**  
*Attivo per os*



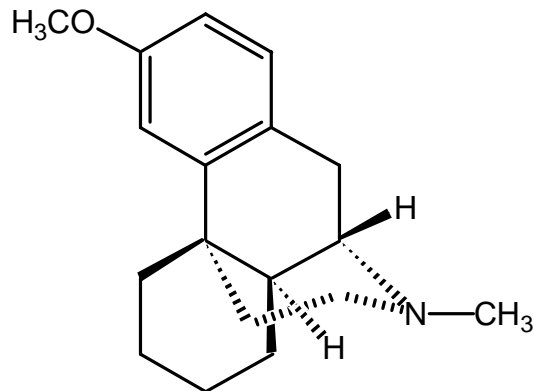
**(+)-Destrorfano**



**(-)-3-Idrossi-  
N-metil-Isomorfinano**

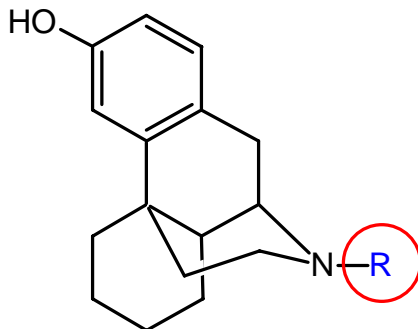


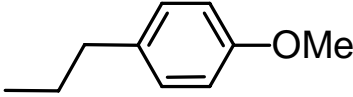
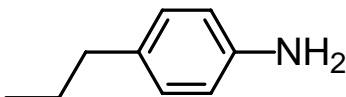
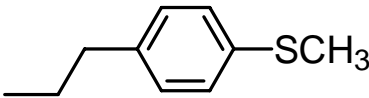
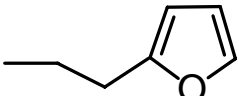
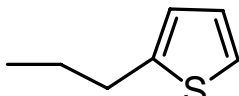
**(+)-3-Idrossi-  
N-metil-Isomorfinano**



**(+)-Destrometorfano**  
*Attività paragonabile alla Codeina  
e minori effetti collaterali*

## Potenza agonista del Levorfanolo e dei suoi derivati

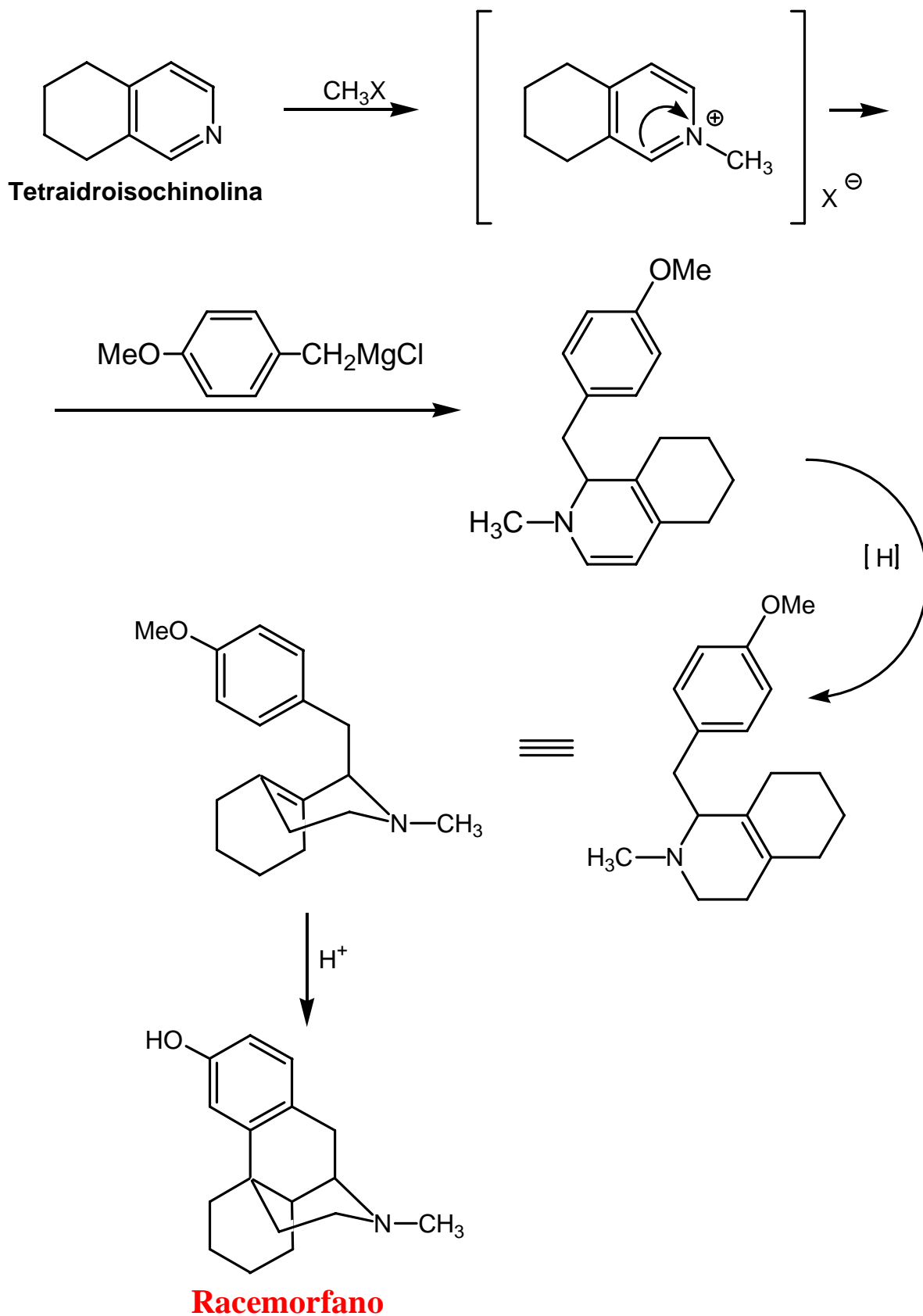


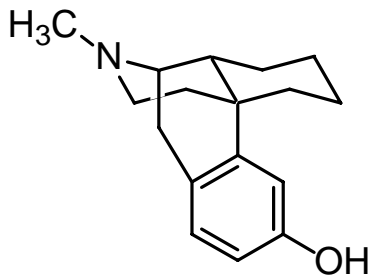
<b>R</b>	<b>Attività agonista: ED<sub>50</sub> (mg/Kg)<sup>a</sup></b>
CH <sub>3</sub> ( <b>Racemorfanolo</b> )	<b>0.7</b>
CH <sub>3</sub> ( <b>Destrorfanolo</b> ) (+)	<b>44.3</b>
CH <sub>3</sub> ( <b>Levorfanolo</b> ) (-)	<b>0.48</b>
—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	<b>0.113</b>
	<b>0.09</b>
	<b>0.018</b>
	<b>0.045</b>
	<b>0.01</b>
	<b>0.019</b>

<sup>a</sup> Potenza antinocicettiva nel topo (*Hot plate test*).



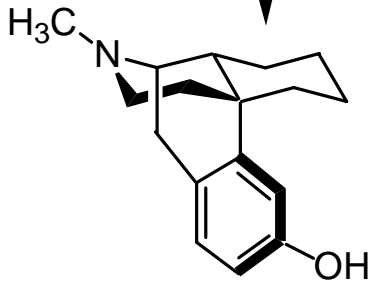
# Sintesi del Racemorfano





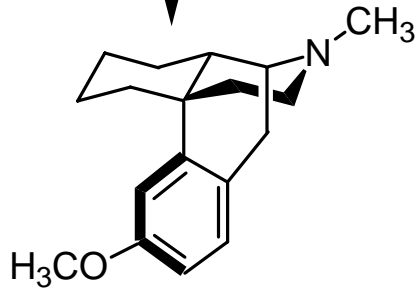
**Racemorfanolo**  
(4 volte più attivo della morfina)

a) risoluzione con Acido (+)-Tartarico



**Levorfanolo**  
(configurazione assoluta della morfina levogira)

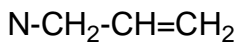
b) Metilazione



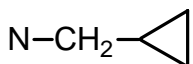
**Destrometorfanolo**  
(isomero destrogiro)  
E' più attivo della codeina e presenta minori effetti collaterali

**Levorfanolo:** **agonista**  
E' l'isomero levogiro. Ha un profilo farmacologico simile a quello della morfina, ma una potenza analgesica 6-8 volte superiore. Può provocare nausea e vomito.

**Levallorfanolo:** **agonista parziale**

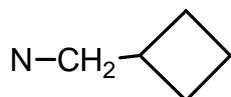


**Ciclorfanolo:** **agonista parziale**



Più potente della morfina come agonista ed equipotente al nalossone come antagonista.

**Butorfanolo:** **agonista parziale**

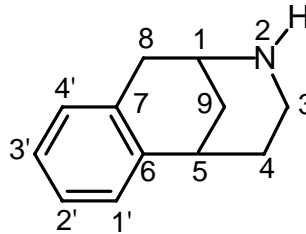
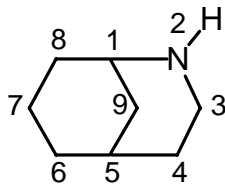


Possiede un'azione analgesica simile (>4) alla morfina e provoca una minore depressione respiratoria. Non sopprime la sindrome di astinenza in morfina dipendenti.

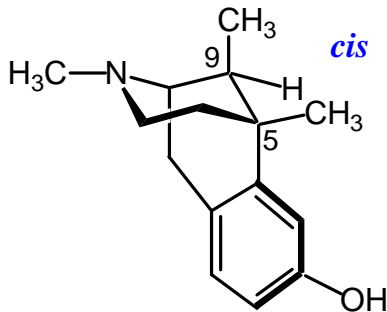
# BENZOMORFANI

Sono analoghi triciclici della Morfina nei quali è stato soppresso, rispetto ai morfina, anche l'anello C.

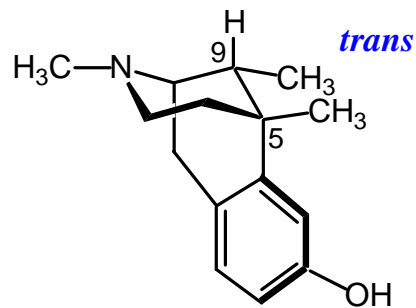
**Morfano**



**Benzomorfanone  
(Benzazocina)**



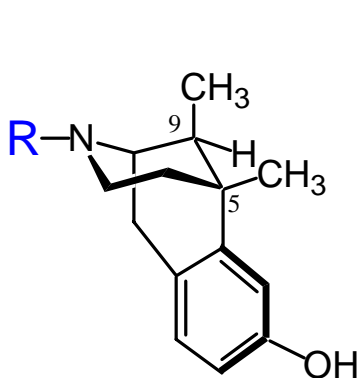
**$\alpha$ -6,7-Benzomorfanone  
(5eq; 9ax)**



**$\beta$ -6,7-Benzomorfanone  
(5eq; 9eq)**

Attività Agonista: *trans* > *cis*

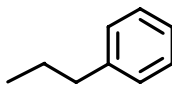
Attività Antagonista: *trans* equiparabile a *cis*



R

CH<sub>3</sub>

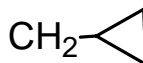
**Metazocina**



**Fenazocina**

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

**Pentazocina**



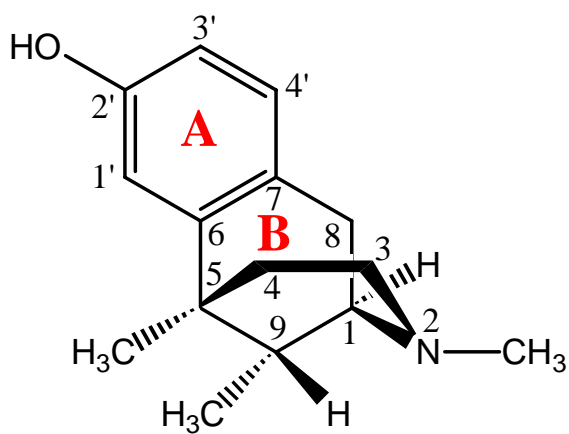
**Ciclazocina**

- OH fenolico: ↓ l'attività per eliminazione, spostamento, eterificazione, .....

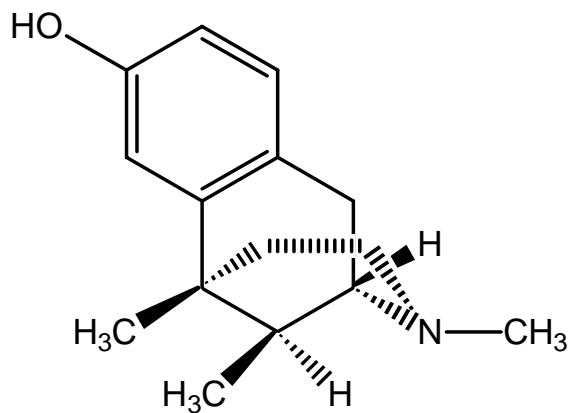
- 5-CH<sub>3</sub>: è il sostituente più importante. Il gruppo in 9 può essere in  $\alpha$  o in  $\beta$ .

- N-R: modificando R si passa da agonisti ad antagonisti.

Gli isomeri levogiri sono attivi.



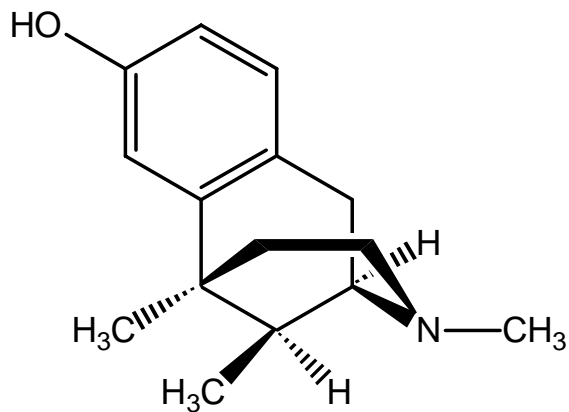
*(-)- $\alpha$ -cis*



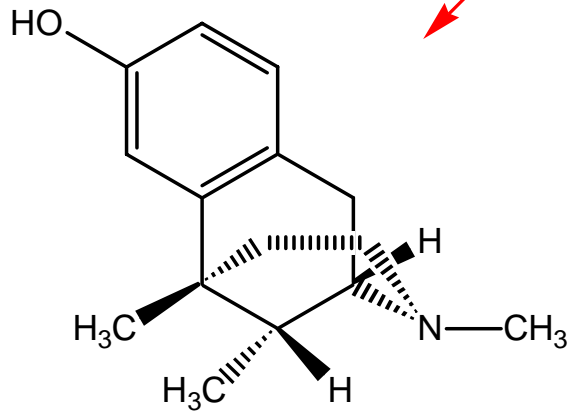
*(+)- $\alpha$ -cis*

**Attivi**

**Poco o  
nulla**



*(-)- $\beta$ -trans*



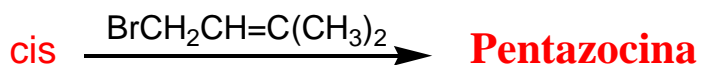
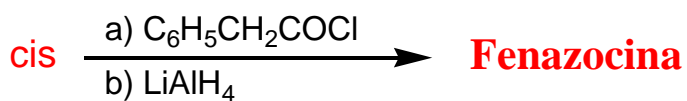
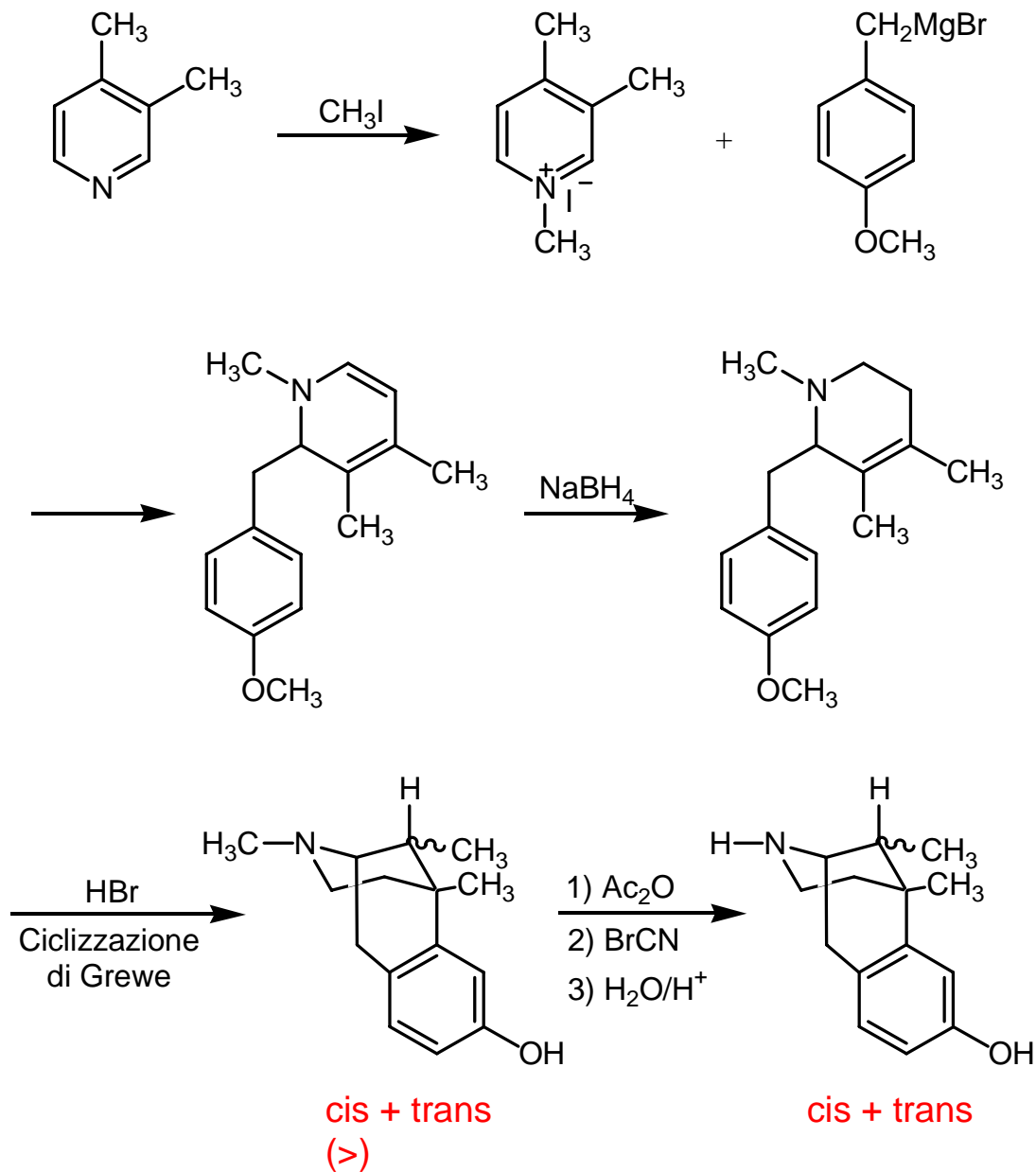
*(+)- $\beta$ -trans*

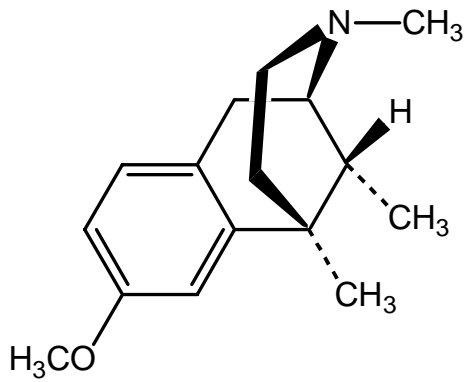
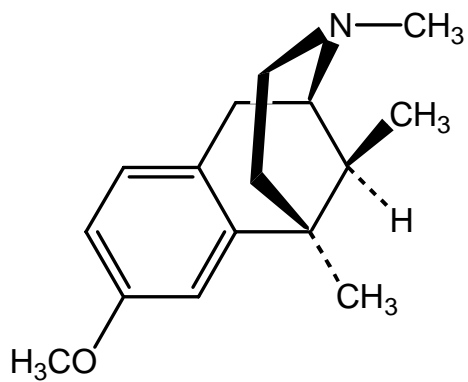
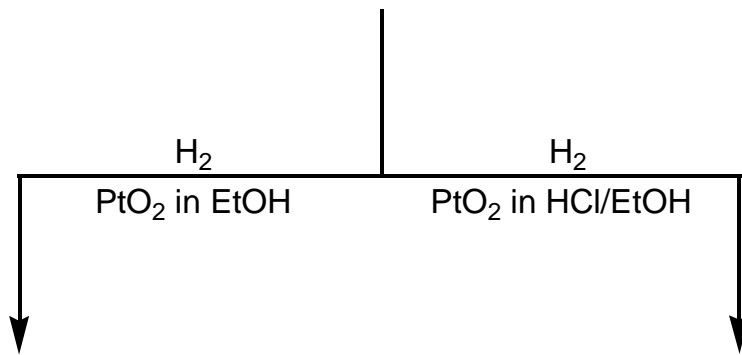
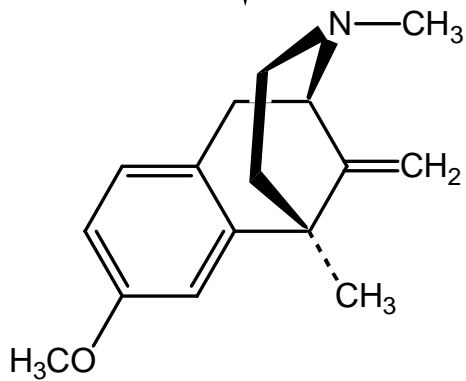
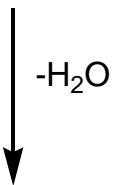
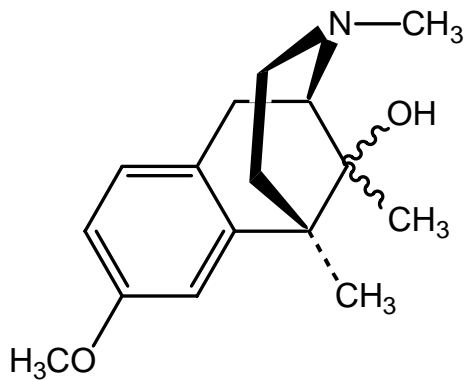
**FENAZOCINA:** **Agonista.**  
E' 3-4 volte più potente della morfina. La sua tossicità è pari a quella della morfina. Può essere somministrato per os.

**PENTAZOCINA:** **Agonista parziale (agonista > antagonista).**  
La potenza analgesica è minore di quella della morfina. Breve durata d'azione, ma effetto antalgico immediato.  
L'isomero levogiro è 20 volte più attivo dell'isomero destrogiro.  
Il potenziale di abuso è scarso e la depressione del centro del respiro è minore della morfina.  
E' l'unico prodotto della serie utilizzato in clinica.

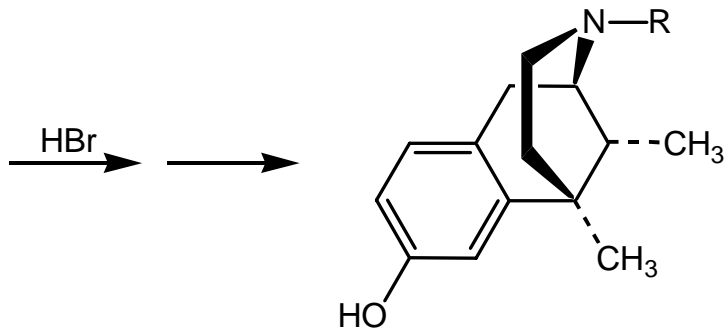
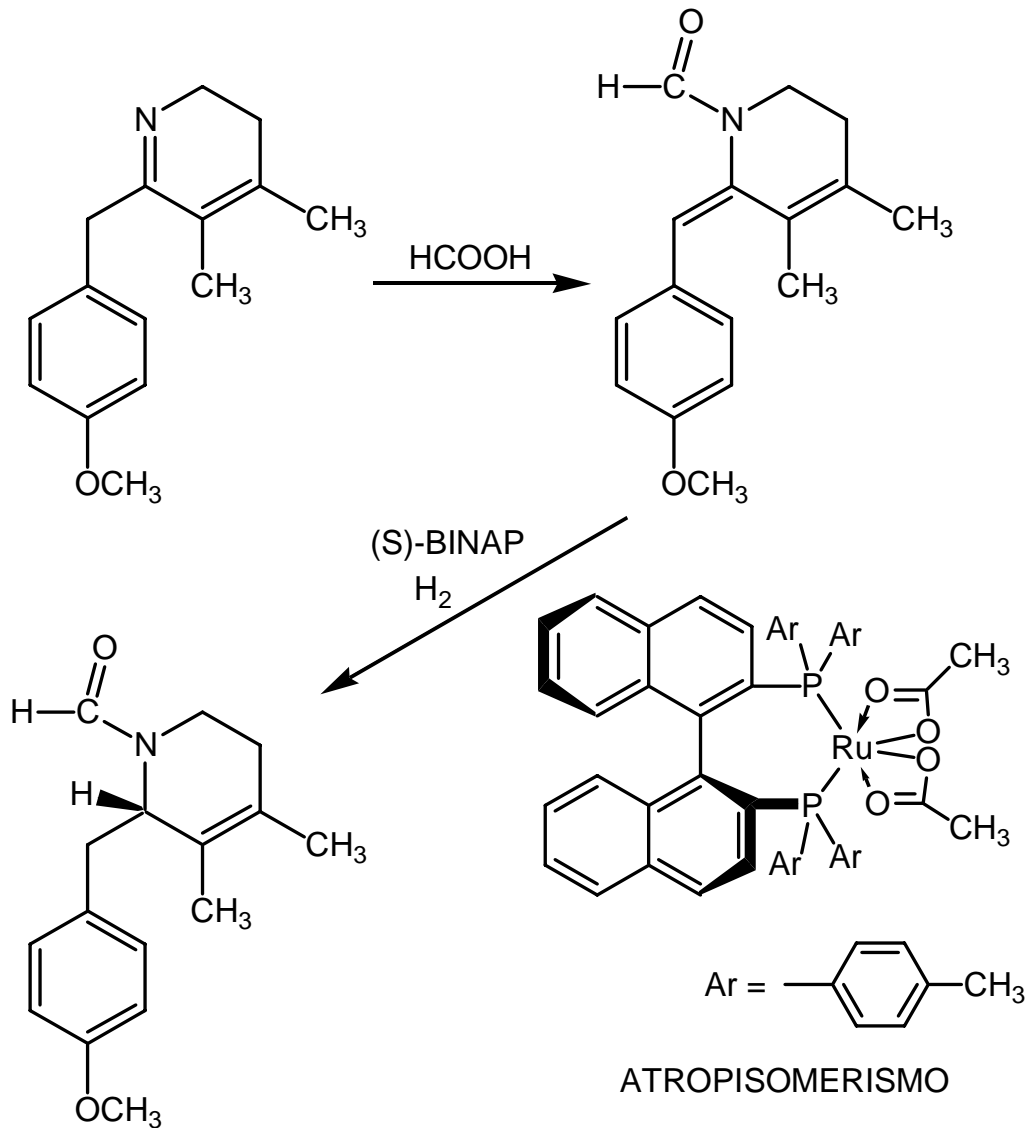
**CICLAZOCINA:** **Agonista parziale (antagonista > agonista)**  
Ha potenza antagonista 100 volte maggiore della nalorfina. La potenza agonista è circa 40 volte maggiore di quella della morfina.  
L'isomero levogiro è 500 volte più attivo dell'isomero destrogiro.  
Presenta i seguenti effetti collaterali: ansietà, incubi, allucinazioni (psicotomimetici).

# SINTESI





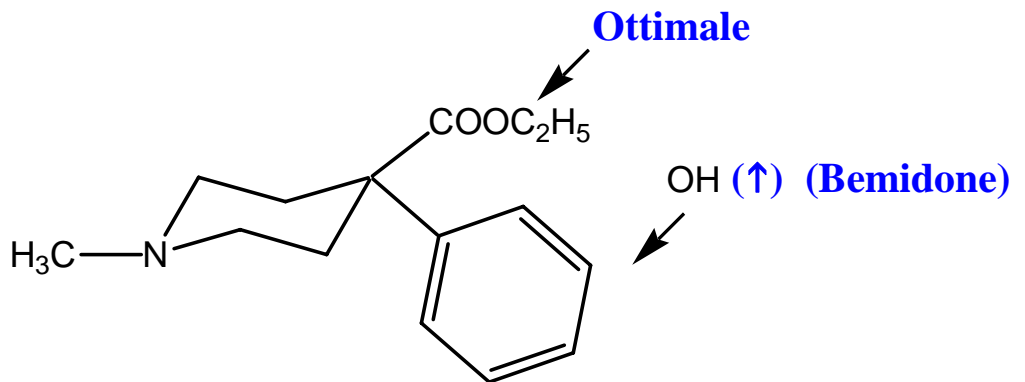
# SINTESI CHIRALE



## $(S)$ -6,7-BENZOMORFANI



## 4-ARILPIPERIDINE



**Meperidina o Petidina (1939)**  
*(Dolantin)*

- E' un agonista dei recettori  $\mu$ .
- L'attività analgesica fu scoperta casualmente da Schaumann.
- Ha un profilo farmacologico simile a quello della morfina.
- Si somministra per via orale, sottocutanea, intramuscolare, rettale, endovena.
- Onset: circa 10 minuti per somministrazione sottocutanea o intramuscolare.
- Durata d'azione: 3-5 ore.
- La dipendenza si instaura più lentamente.

# RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA'

## Regola della morfina

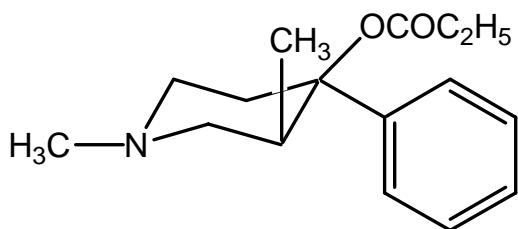
Si hanno proprietà analgesiche quando:

- a) c'è un anello aromatico legato ad un carbonio quaternario.
- b) l'atomo di azoto terziario è ad una distanza pari a due atomi di carbonio.

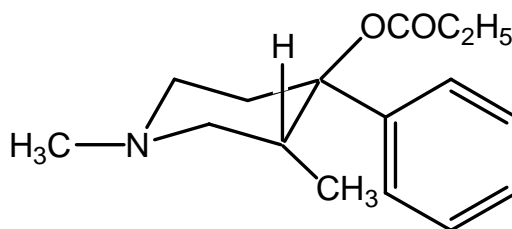
1) Le sostituzioni dell'anello aromatico (con eccezione del 3-OH e 2-CH<sub>3</sub>) danno riduzione di attività.

2) L'unica modifica del gruppo estereo che provoca un aumento di attività è l'inversione.

3) Lo spostamento del gruppo aromatico o del gruppo estereo dalla posizione 4 porta invariabilmente a diminuzione o perdita di attività.



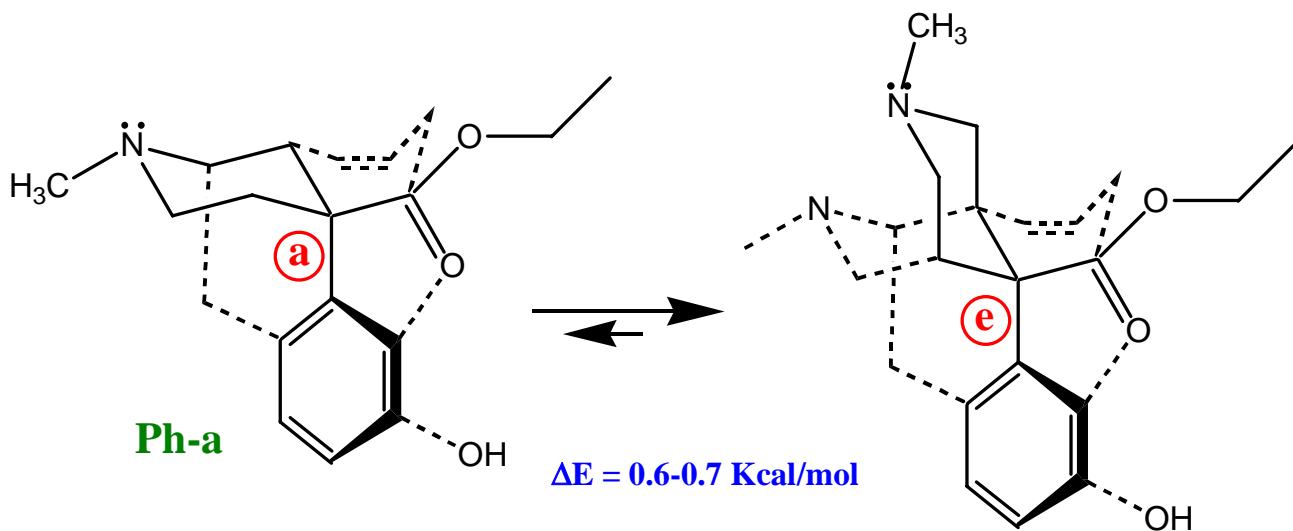
**$\alpha$ -prodina**  
(trans Me/Ph)



**$\beta$ -prodina**  
(cis Me/Ph)

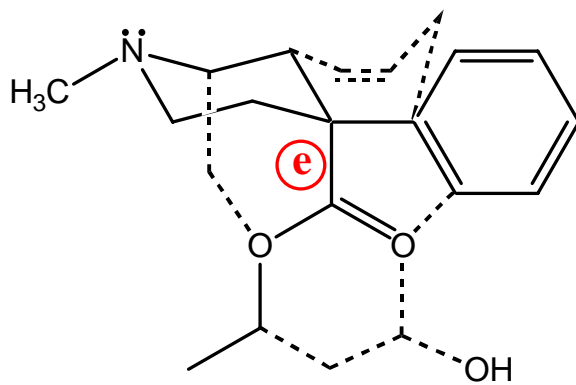
Il  $\beta$ -racemato è più attivo e tossico dell' $\alpha$ -racemato.

L'enantiomero  $\alpha$ -(+) è 25 volte più attivo dell'enantiomero  $\alpha$ -(-).

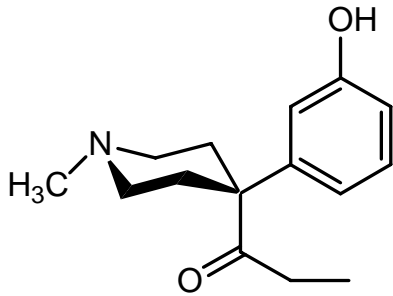


**Più importante**

**Ph-e**

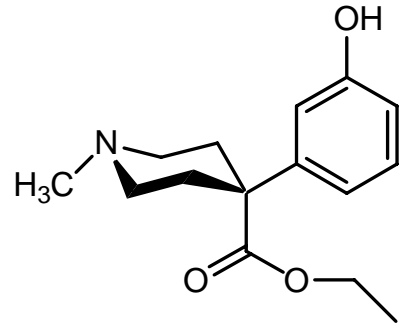


**Meno importante**



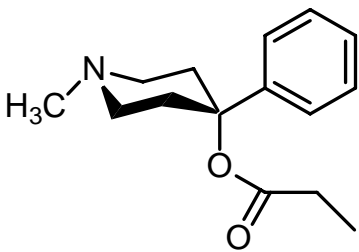
### **Ketobemidone**

Attivo circa come  
la Meperidina



### **Bemidone**

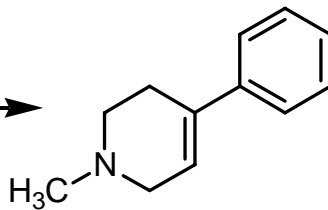
Più attivo della  
Meperidina



### **MPPP**

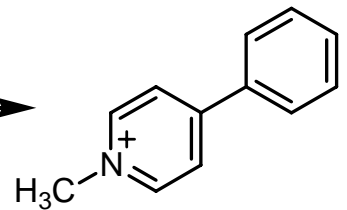
(N-metil-4-fenil-4-propionilossi  
-piperidina)

5-10 volte più attivo  
della Meperidina



### **MPTP**

Contaminante  
Sintomi da morbo di  
Parkinson

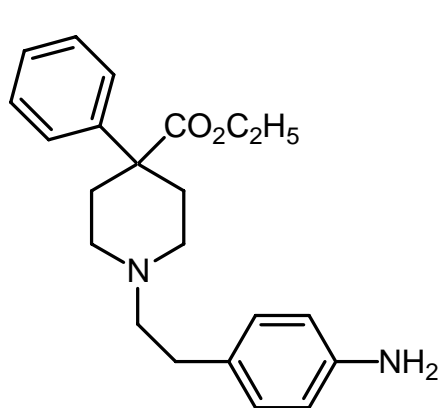


### **MPP<sup>+</sup>**

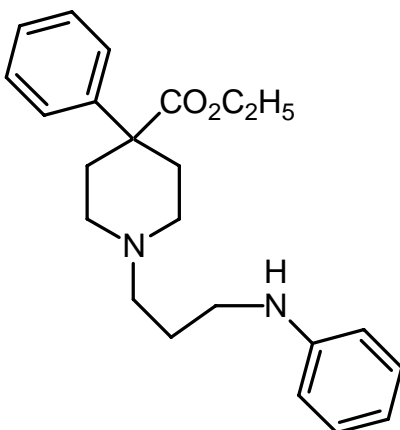
Distrukge i recettori  
dopaminergici

# SOSTITUZIONI ALL'AZOTO

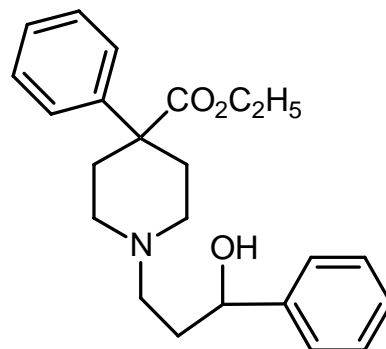
La sostituzione del **N-Metile** con il **gruppo Fenetilico** ( $C_6H_5CH_2CH_2$ ) o similari porta ad un aumento di attività.



**Anilerina**



**Piminodina**

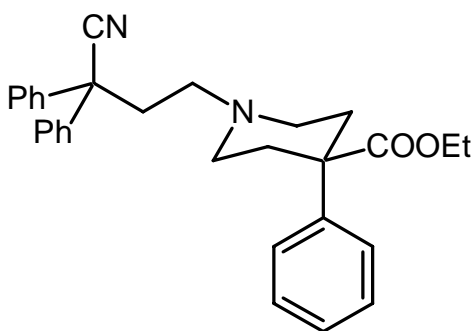


**Fenoperidina**

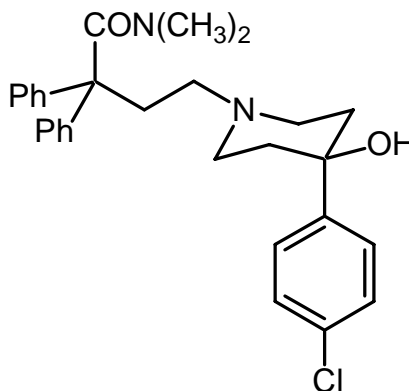
**Anilerina** e **Pimodina** sono da 3 a 6 volte più attivi della Meperidina, ma hanno breve durata d'azione. Dipendenza e depressione sono di modesta entità.

**Fenoperidina** è uno dei farmaci più attivi ed è 10 volte più potente della Morfina. L'eutomero ha configurazione S ed è 4 volte più potente dell'enantiomero R.

Per ottenere farmaci che agissero a livello intestinale furono sintetizzati composti formati da Meperidina ed antimuscarinici.

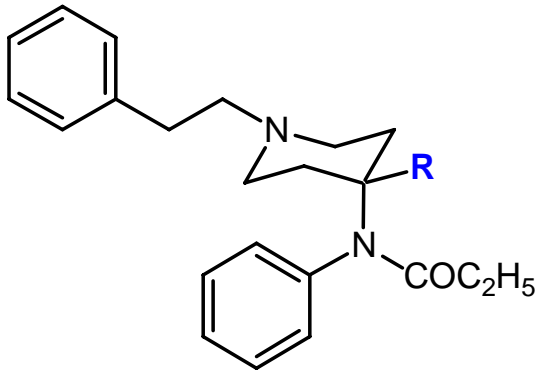


**Difenossilato (Lomotil)**



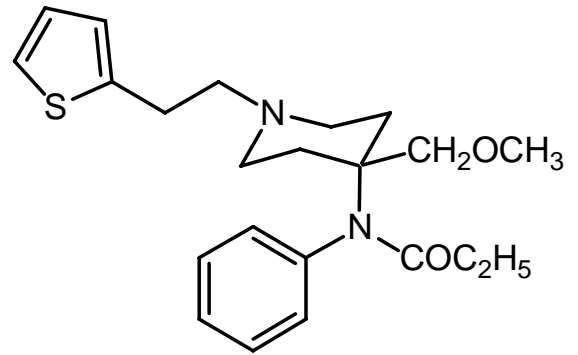
**Loperamide (Imodium)**

**Difenossilato** e **Loperamide** agiscono sui recettori oppioidi dell'intestino causando una riduzione della motilità intestinale.



**R = H; Fentanile (Sublimaze)**

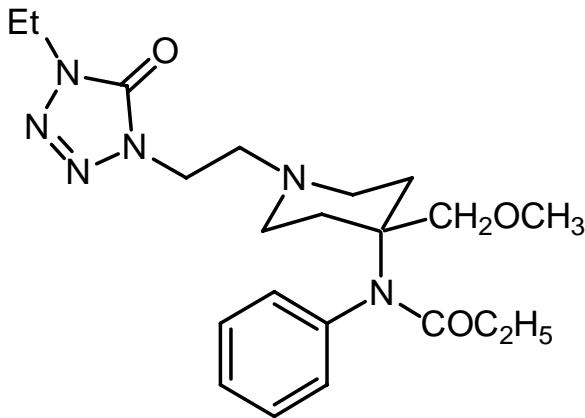
**pK<sub>a</sub> = 8.4**



**Sufentanile**

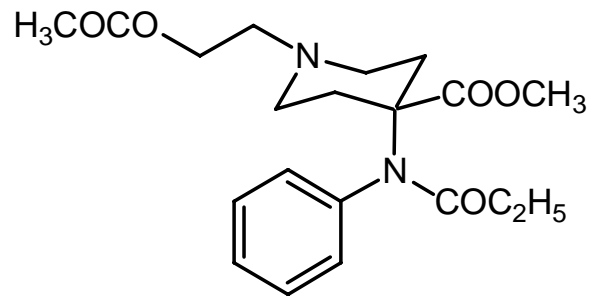
**pK<sub>a</sub> = 8.0**

**R = COOEt; Carfentanile**



**Alfentanile**

**pK<sub>a</sub> = 6.5**



**Remifentanile (Ultiva)**

**Azione ultrabreve**

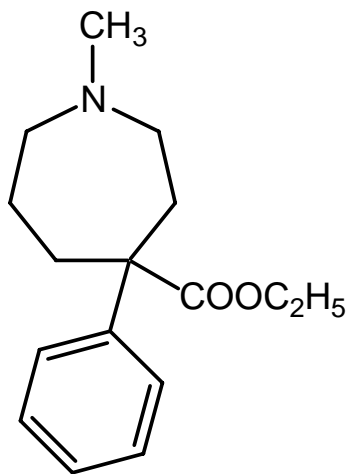
Il **Fentanile** è un agonista  $\mu$  80 volte più potente della Morfina ed è antagonizzato dal Nalossone. Si usa come preanestetico. In neuroleptoanalgesia viene associato ad un neurolettico.

Il **Carfentanile** è 27 volte più potente del Fentanile.

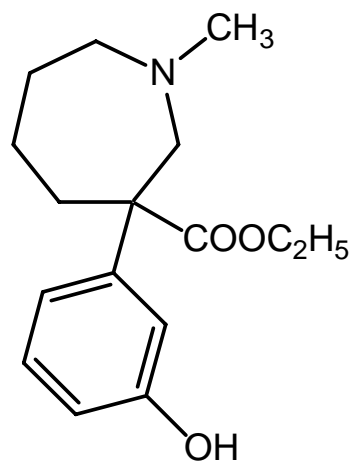
Il **Sufentanile** e l'**Alfentanile** sono pure molto potenti e selettivi verso i recettori  $\mu$  e vengono utilizzati in anestesia generale.

L'**Alfentanile** rispetto a Fentanile e a Sufentanile ha un on-set più rapido e una durata d'azione più breve.

## Allargamento di anello e altre modifiche

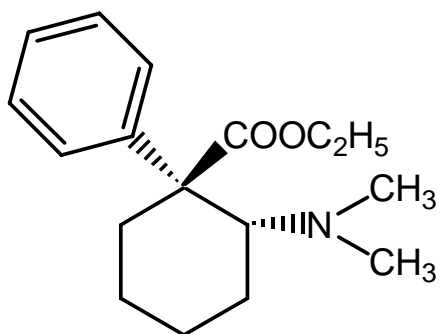


**Etoeptazina**

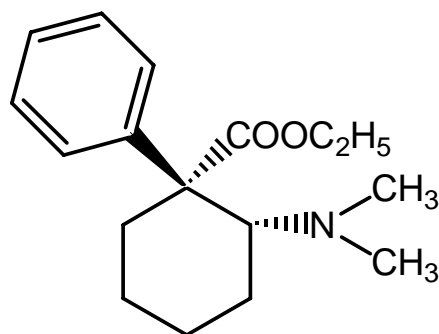


**Meptazinolo**

L'Etoeptazina è poco potente; il Meptazinolo è un agonista-antagonista efficace per os e per i.v.



**Tilidina (Valoron)**

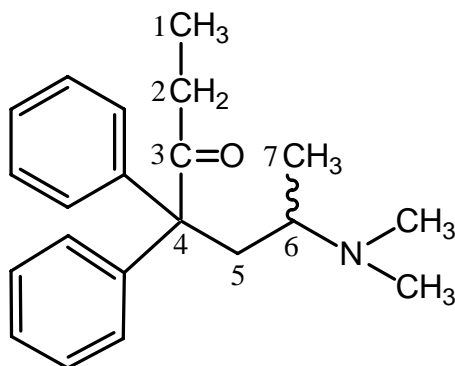


**Stereoisomero non attivo**

La Tilidina è un potente analgesico  $\mu / \kappa$ -agonista/antagonista; dotato di efficacia anche per somministrazione orale; minori effetti collaterali rispetto alla morfina.

# FENILPROPILAMMINE

Ricerche condotte con lo scopo di ottenere spasmolitici atropino-simili ha portato alla scoperta da parte della ditta Hoechst (1945) del Metadone.



## Metadone

(6-dimetilammino-4,4-difenil-3-eptanone)

E' un agonista  $\mu$  con profilo farmacologico qualitativamente simile alla morfina.

L'enantiomero levogiro [6-(R)] è due volte più attivo della morfina, mentre l'enantiomero destrogiro [6-(S)] possiede 1/10 di attività. Il centro chirale dell'eutomero del metadone [6-(R)] ha la stessa configurazione del corrispondente C-9 della morfina naturale.

### Caratteristiche farmacologiche:

- 1- Maggiore attività della morfina quando è assunto per via orale.
- 2- Ha una durata d'azione elevata ( $t_{1/2}$  20 ore); probabilmente si lega in compartimenti extravasali dai quali è rilasciato lentamente. Esiste il pericolo di accumulo.
- 3- Sindrome da astinenza blanda e che si instaura lentamente.
- 4- In presenza di metadone la morfina non produce euforia.



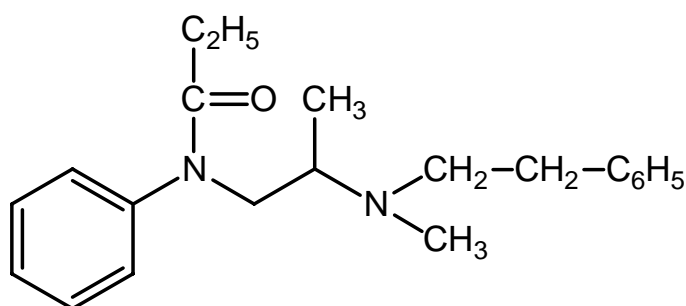
# Relazioni struttura-attività

## 1- Sostituzioni sull'anello aromatico

Determinano una riduzione di attività.

## 2- Modifiche ai sostituenti sull'azoto

Non producono significative variazioni di attività.

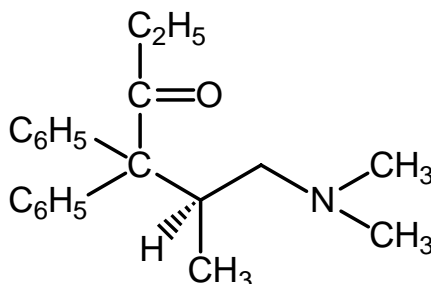


Presenta gli stessi effetti biologici del Metadone.

**Diampromide**

## 3- Spostamento del metile in posizione 6

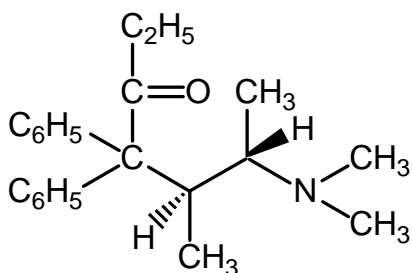
Lo spostamento del gruppo metilico dalla posizione 6 alla 5 (Isometadone) comporta una riduzione di attività analgesica. L'eutomero ha configurazione 5-(S)-(-).



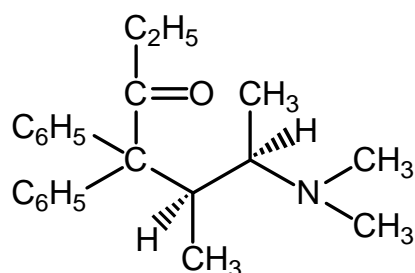
**5-(S)-(-)-Isometadone**

#### 4- Introduzione di un secondo metile in posizione 5

Il racemato dell'isomero *eritro* è circa 5 volte più attivo del racemato del metadone. Il racemato dell'isomero *treo* è inattivo. L'ipotesi formulata dagli autori è che la *conformazione attiva* del (-)-metadone e del (-)-isometadone corrisponda a quella dello stato solido dell'isomero *eritro* del 5-metilmetadone.



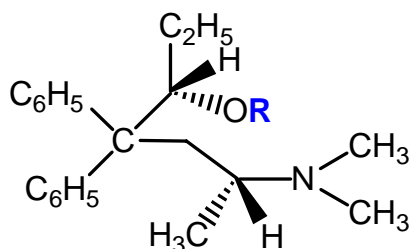
**Eritro-5-Metilmetadone**  
(-)**5S,6S**: eutomero



**Treo-5-Metilmetadone**  
(-)**5S,6R**: inattivo

#### 5- Modifiche del gruppo carbonilico

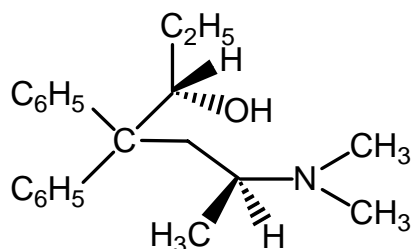
La riduzione del carbonile a gruppo alcolico secondario porta ad una diminuzione di attività. Dei quattro possibili stereoisomeri i più attivi sono l' $\alpha$ -metadolo [(-)-(3S, 6S)] e il  $\beta$ -metadolo [(-)-(3S, 6R)]. L'acetilazione del gruppo alcolico determina un'aumento di attività che si osserva nel LAAM.



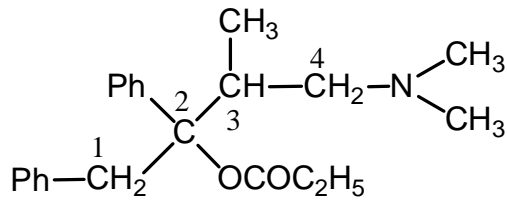
R = H:  **$\alpha$ -Metadolo**

R = COCH<sub>3</sub>: **LAAM**

(*levo- $\alpha$ -Acetilmetadolo*)



**$\beta$ -Metadolo**



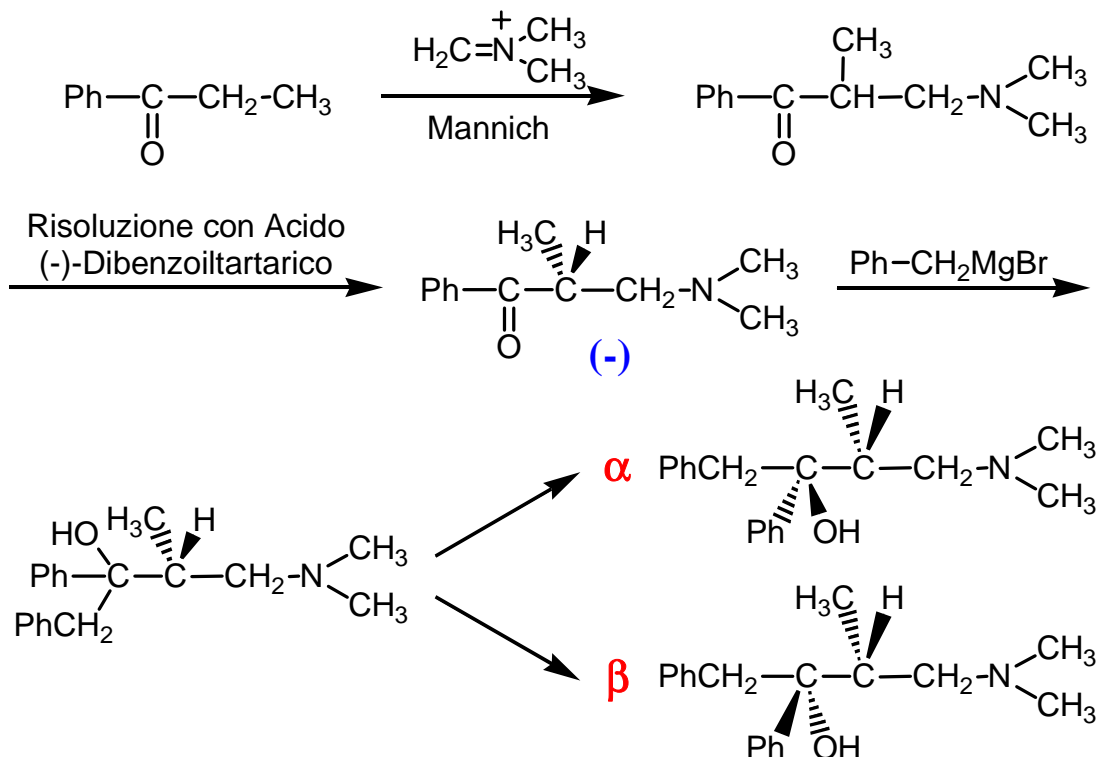
## Propossifene

**Il Propossifene deriva da ulteriori modifiche del gruppo carbonilico. Il composto presenta due centri chirali e lo stereoisomero che ha interesse farmacologico è l' $\alpha$ -2(S),3(R)-(+)-Destropropossifene.**

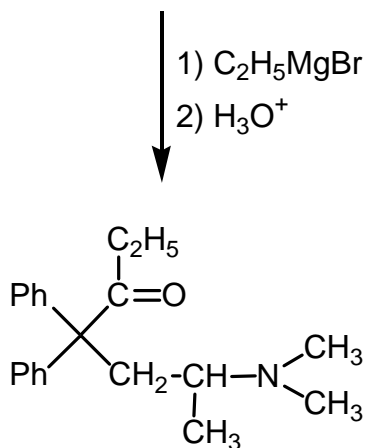
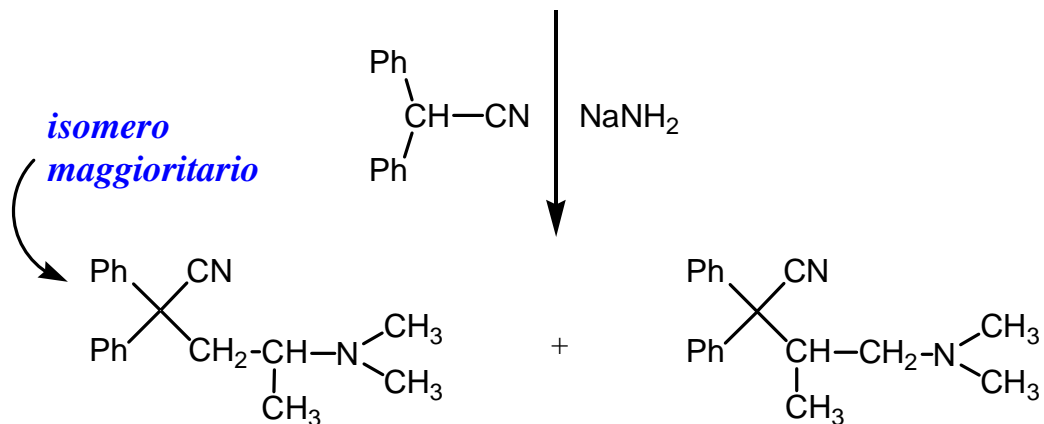
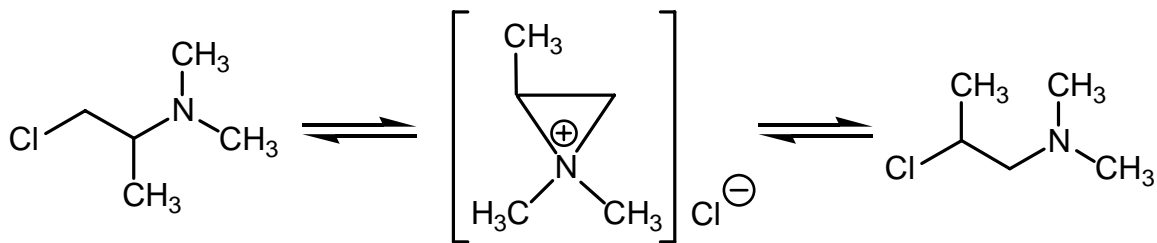
**$\alpha$ -racemo** ↗ **(+)** Possiede 1/8 dell'attività analgesica del metadone. E' meno potente della codeina.  
↘ **(-)** Non possiede attività analgesica.

**Il Destropropossifene viene utilizzato nel trattamento di dolori da lievi a moderati e viene generalmente associato all'aspirina.**

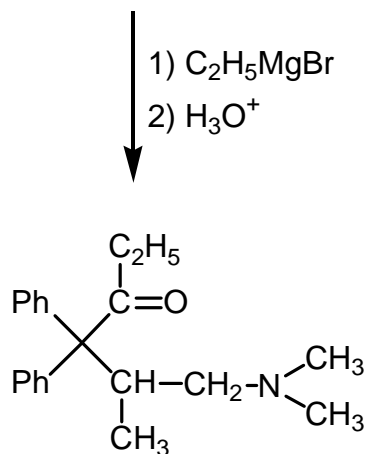
### Sintesi del Destropropossifene



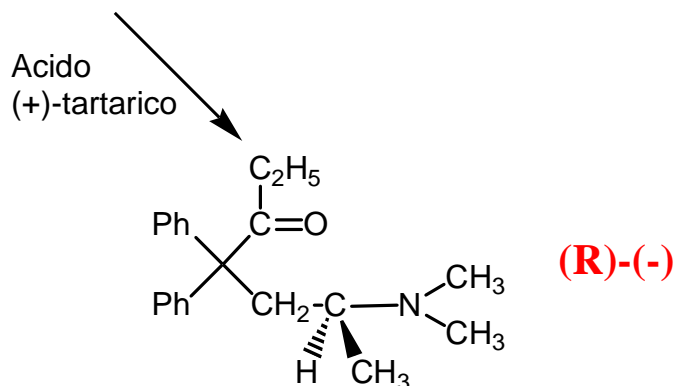
# Sintesi del Metadone

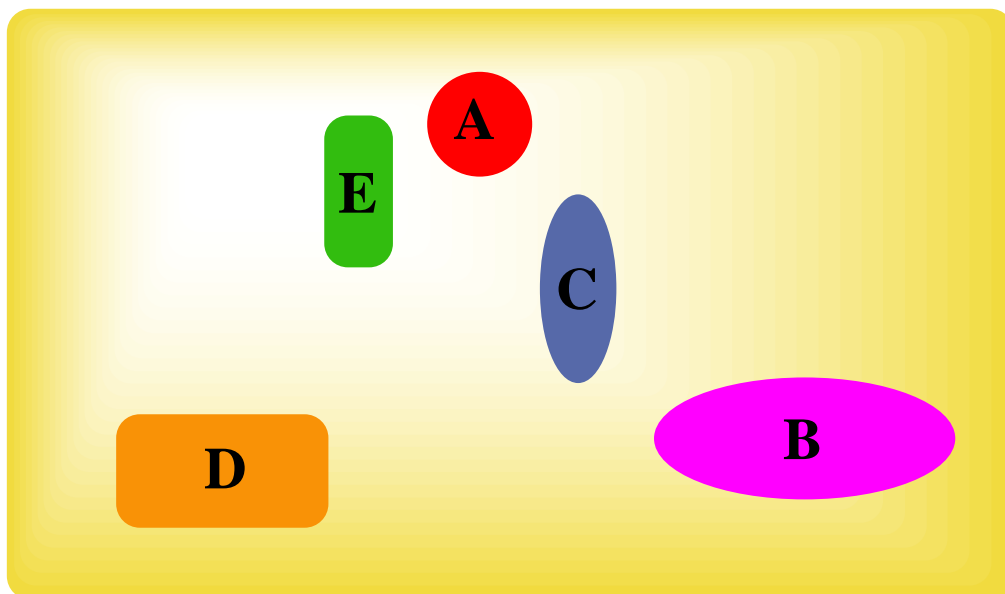


**Metadone**  
(racemo)



**Isometadone**  
(racemo)





**A = sito anionico**

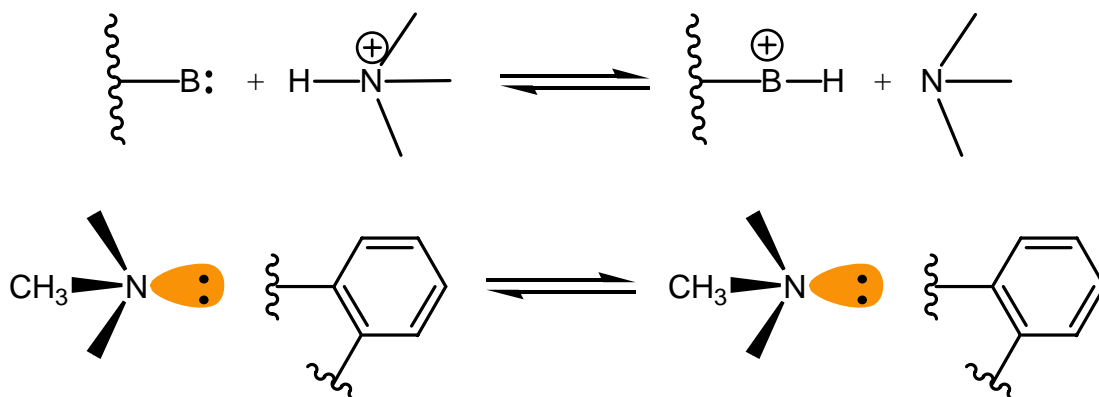
**B = superficie piana per un nucleo benzenico**

**C = depressione per gli atomi C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> dell'anello piperidinico**

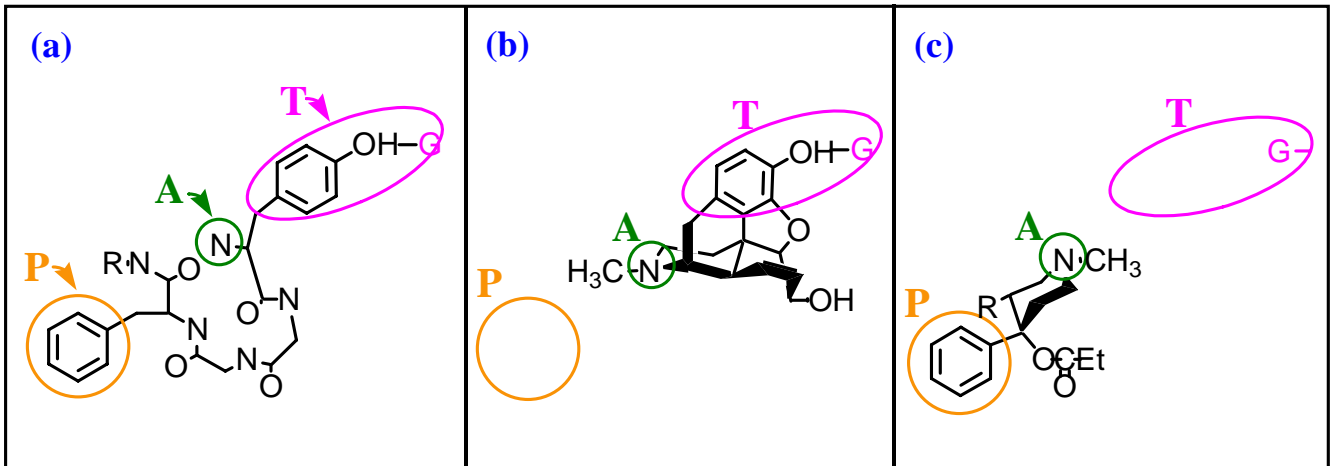
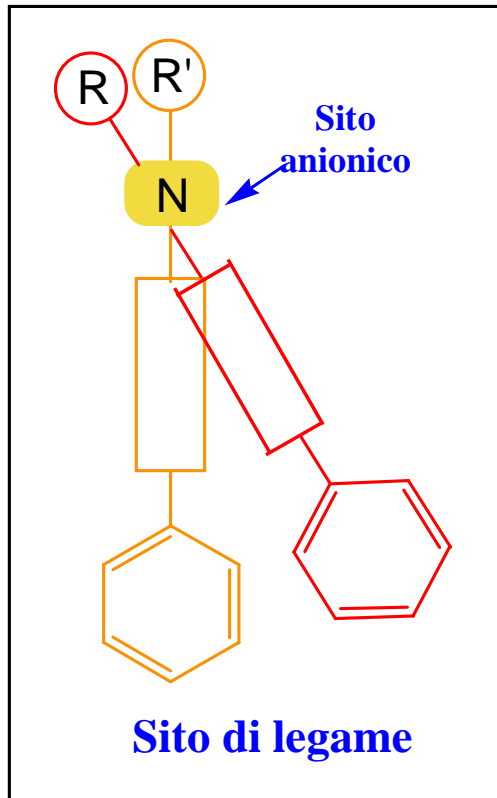
**D = sito lipofilo**

**E = sito per il sostituito all'azoto aminico**

**Il gruppo basico è in genere un'ammina terziaria ( $7.7 < pK_a < 9.6$ ).  
Fanno eccezione i peptidi oppioidi che hanno un gruppo NH<sub>2</sub> (Fentanile  $pK_a = 7.3$ ).**

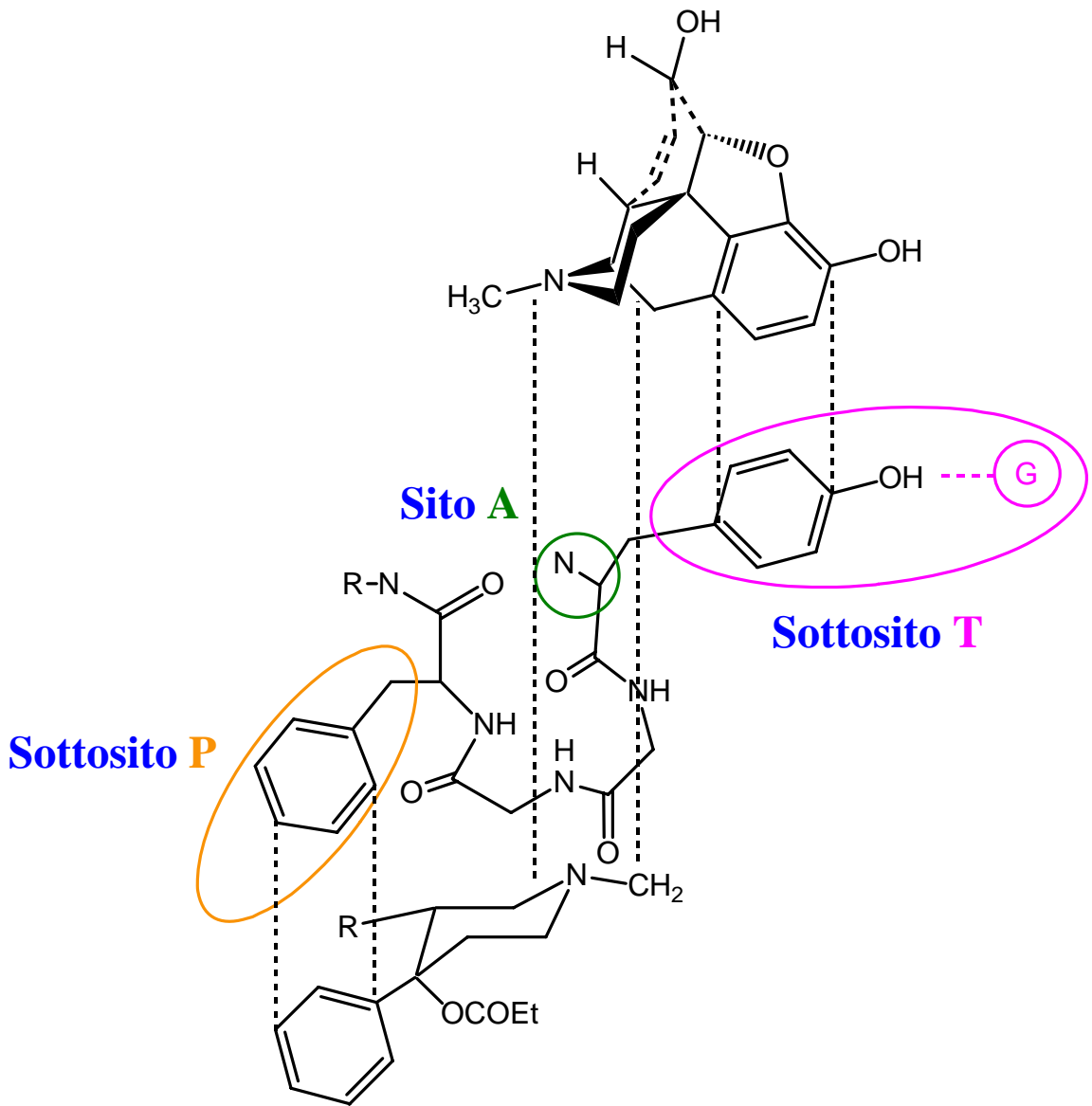


**Quindi la cessione di H<sup>+</sup> dipende da basicità e orientamento.**



**Modello bimodale di legame contenente un secondo sito lipofilo (P), rappresentato per:**

**(a) le encefaline o le endorfine; (b) la morfina; e (c) la fenilpiperidina equatoriale  $\alpha$ -allilprodina.**



# Leganti peptidici

Nel 1975 Hughes e Kosterlitz isolano dal cervello di maiale due pentapeptidi:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu **Leu-Encefalina**

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met **Met-Encefalina**

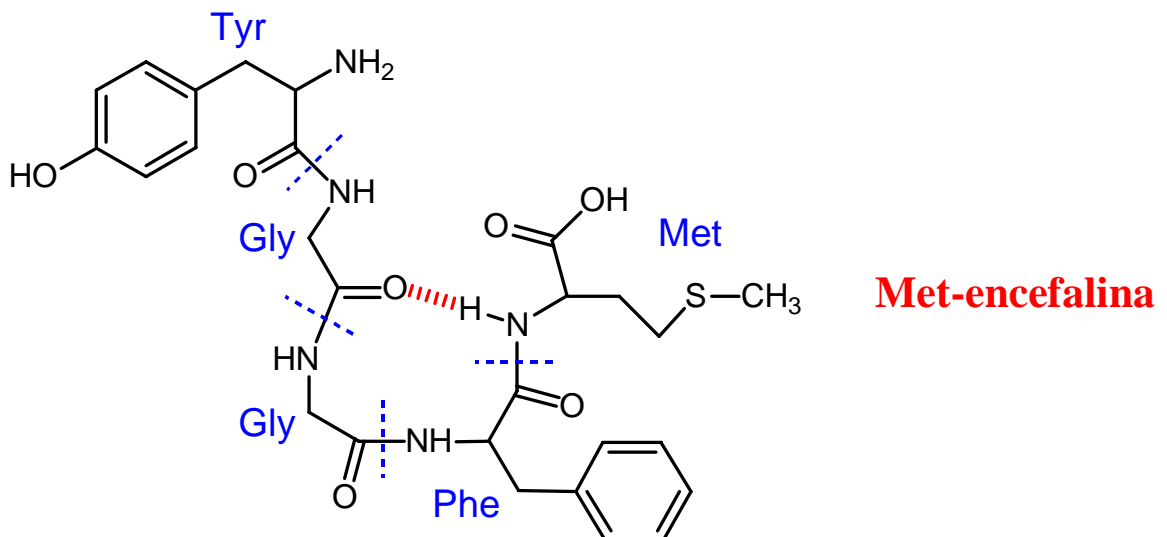
Questi peptidi ad attività analgesica hanno un profilo farmacologico simile a quello della Morfina ed i loro precursori sono:

**Pro-opiomelanocortina (POMC)** → ACTH,  $\gamma$ -MSH,  $\beta$ -LPH

**Pro-encefalina A** → Met-Enc

$\beta$ -endorfina

**Pro-dinorfina A** → > 7 peptidi (Leu-Enc + Dinorfina)





Sono stati caratterizzati e successivamente clonati tre tipi di **recettori degli oppioidi:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$**  che probabilmente sono ulteriormente suddivisibili in sottoclassi ( $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\mu_1$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_3$ ). Sono tutti recettori accoppiati alle proteine G quindi possiedono sette domini transmembranalni.

Il meccanismo principale di trasduzione del segnale è l'inibizione dell'adenilato ciclasi e quindi la riduzione della concentrazione di cAMP.

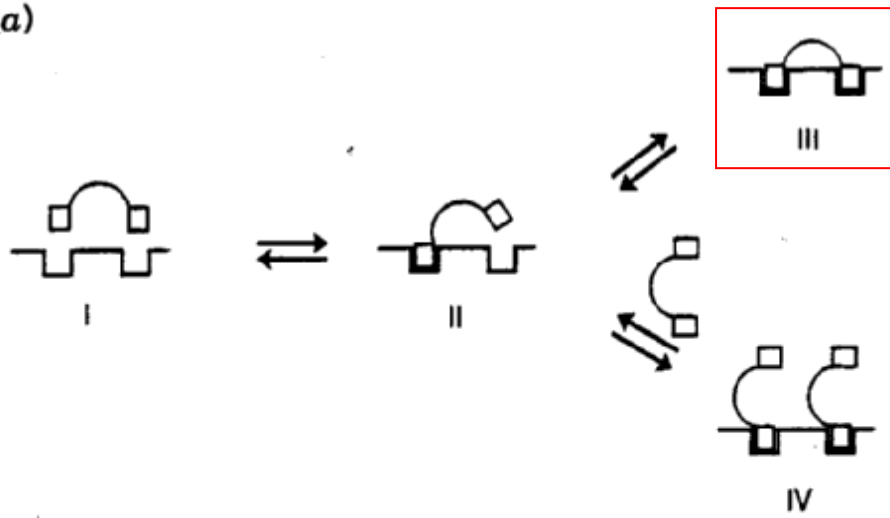
I recettori degli oppioidi sono localizzati sia nel SNC sia in tessuti periferici.

Nei tessuti periferici mediano alcuni effetti degli oppioidi quali: inibizione della motilità intestinale e l'analgesia quando si hanno processi infiammatori.

## **Obiettivi della ricerca**

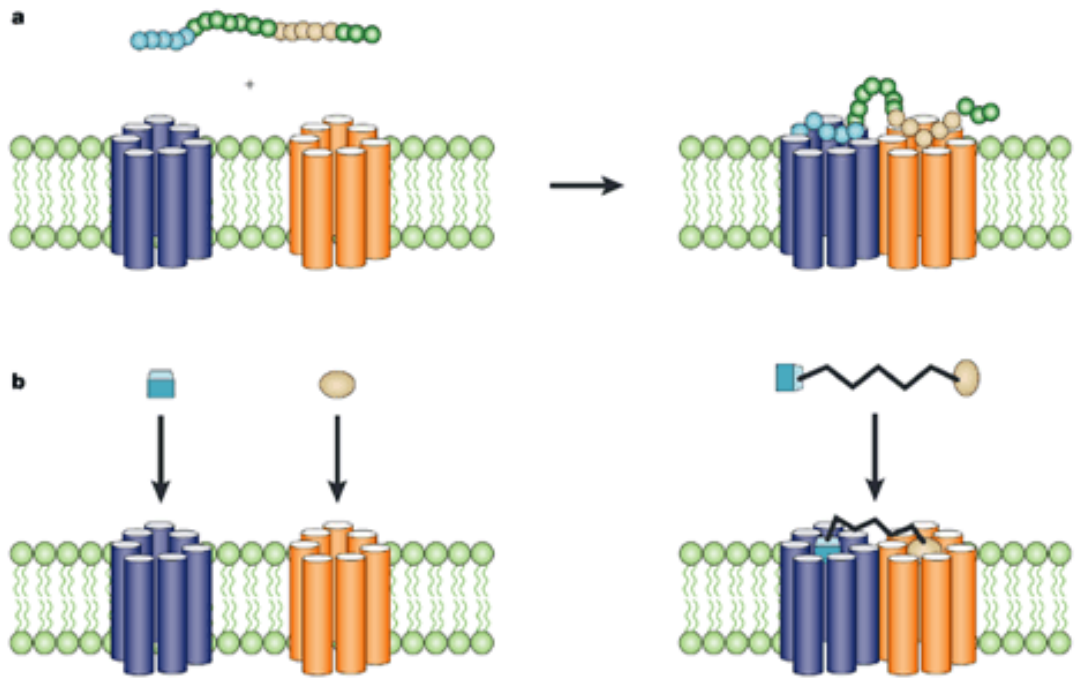
Realizzazione di **composti** a struttura peptidica e non-peptidica **selettivi per i recettori  $\kappa$  e  $\delta$** . In tale modo si possono ottenere farmaci **con effetti collaterali**, tipici della morfina e dei composti morfino-simili, **minori o nulli**. Gli effetti collaterali da eliminare sono: 1) dipendenza fisica, 2) depressione respiratoria, 3) euforia, 4) inibizione motilità intestinale.

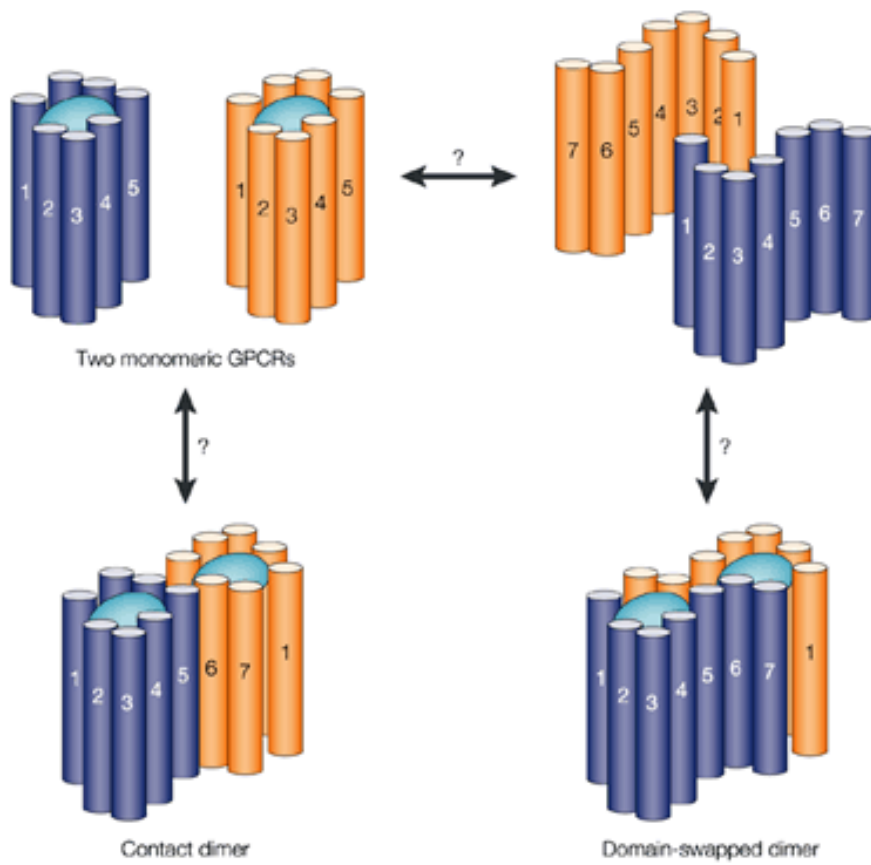
(a)



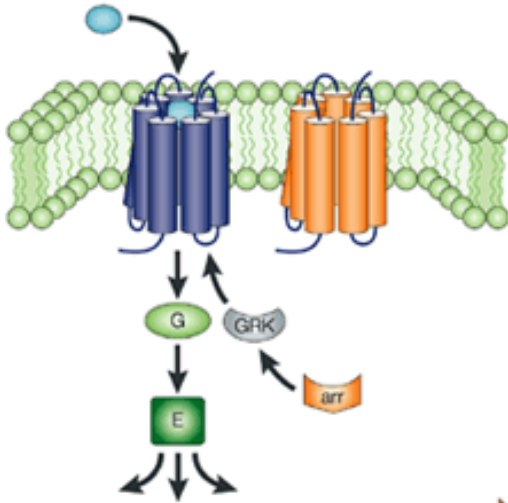
(b)



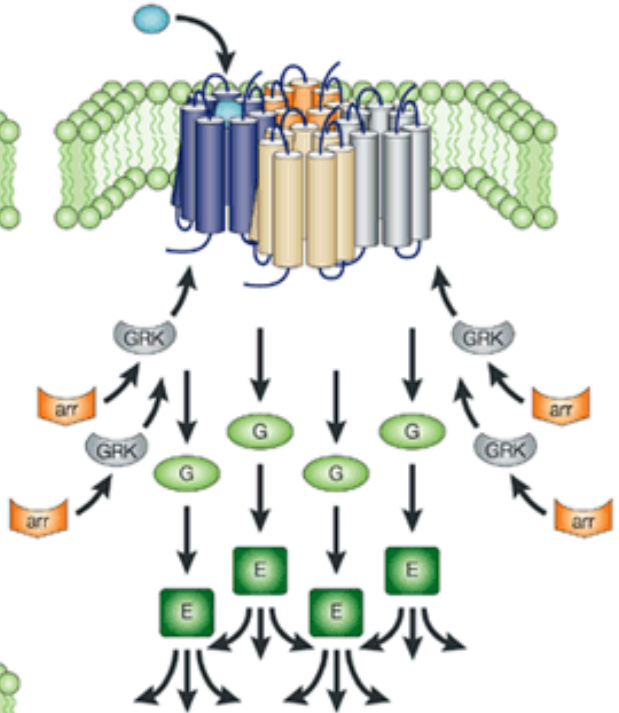




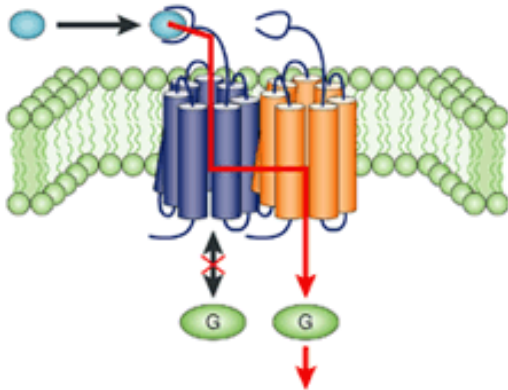
**a** Monomeric model of signal amplification

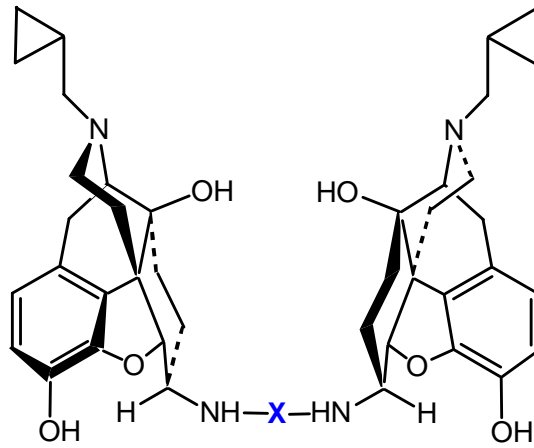


**b** Oligomeric model of signal amplification



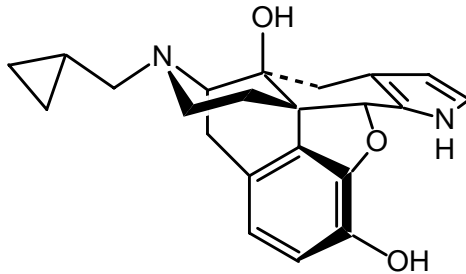
**c** Transactivation



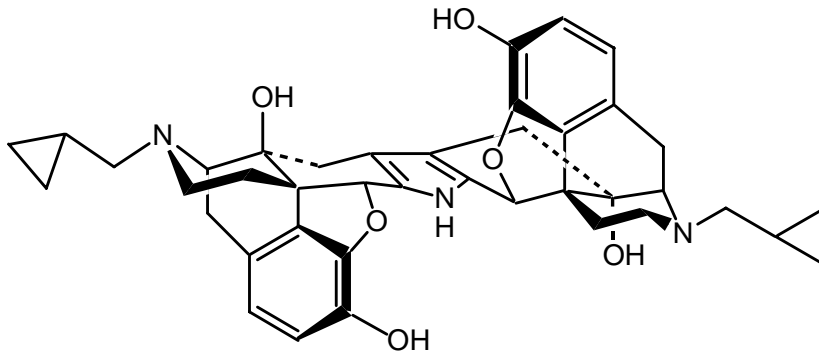


$X = -(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$  (TENA)      **$\kappa$ -antagonista**

$X = -(COCH_2NH)_nCOCH_2CH_2CO(NHCH_2CO)_n-$       $\left\{ \begin{array}{l} n = 2 \text{ } \mu\text{-antagonista} \\ n = 0 \text{ } \kappa\text{-antagonista} \end{array} \right.$

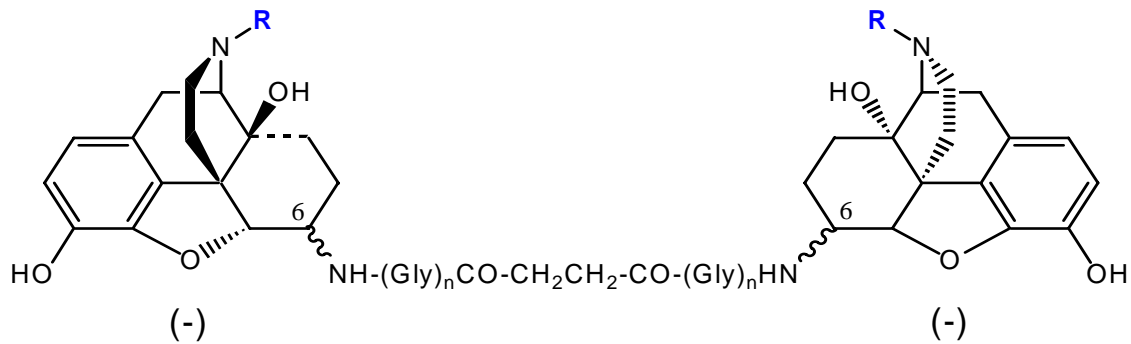


**Antagonista  
non selettivo**



**Norbinaltorfimina  
(norBNI)**

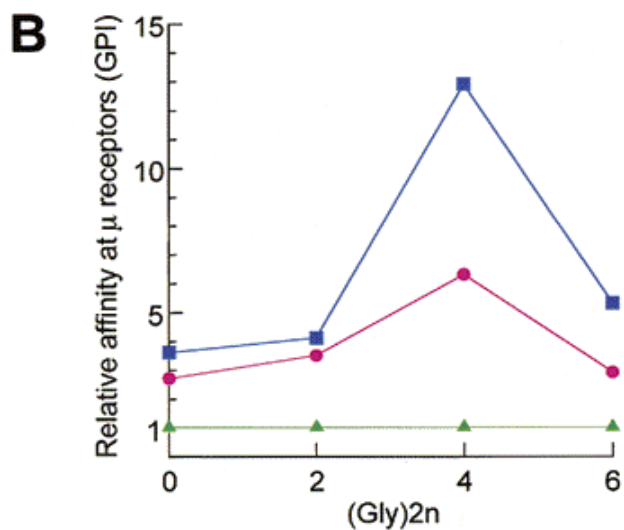
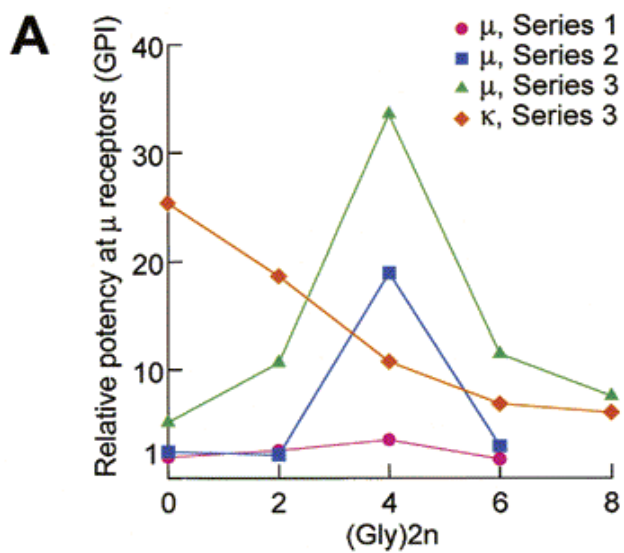
**Potente antagonista  
 $\kappa$ -selettivo**

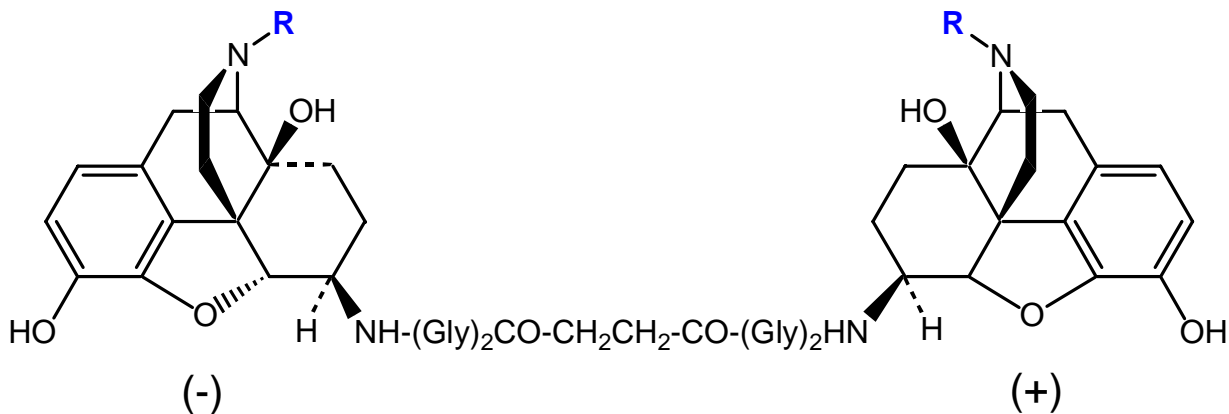


1 (serie 6 $\beta$ ), R = CH<sub>3</sub>

2 (serie 6 $\alpha$ ), R = CH<sub>3</sub>

3 (serie 6 $\beta$ ), R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>





**4** R = CH<sub>3</sub>

**5** R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

**L'isomero 4 ha una potenza che è 1/5 del composto 1**

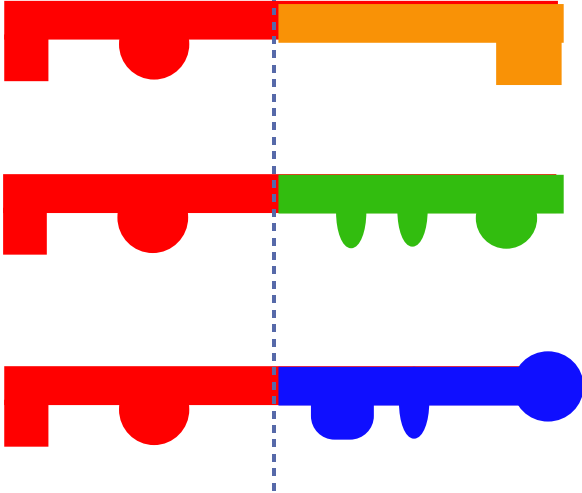
**L'isomero 5 ha una potenza che è 1/30 del composto 3**



# Ipotesi "message-address"

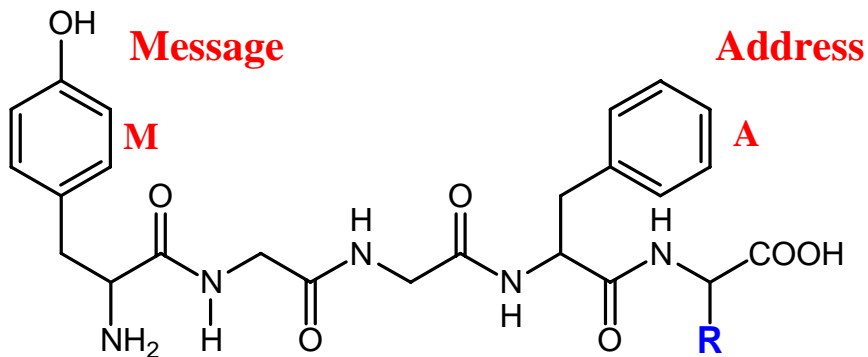
MESSAGE

ADDRESS

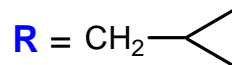
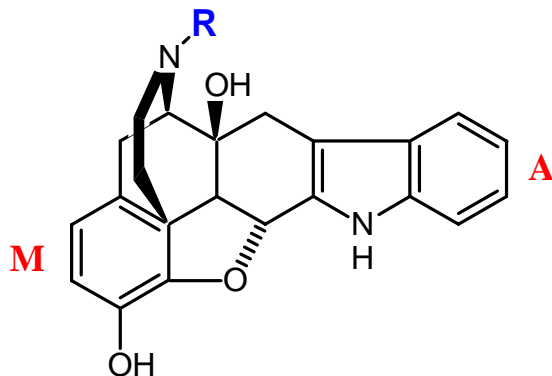


Negli ormoni peptidici vi sono:

- elementi essenziali all'attività message
- elementi che permettono di discriminare i vari recettori address

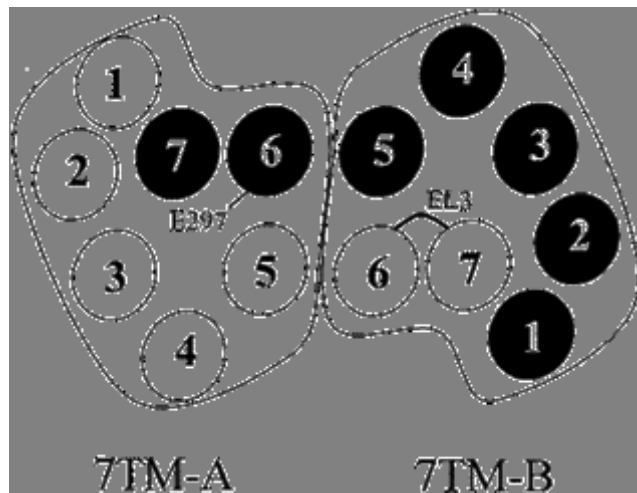
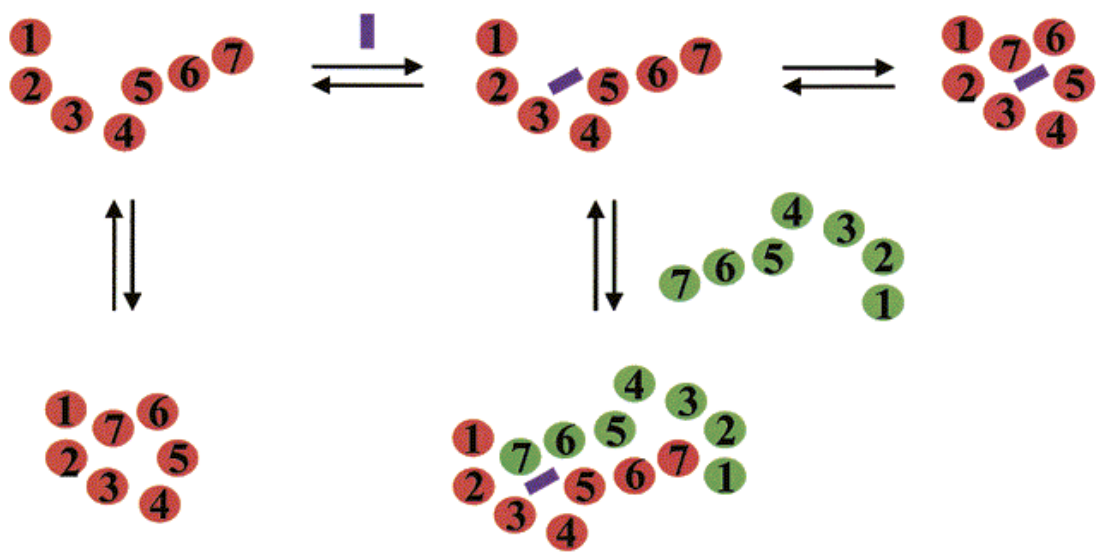
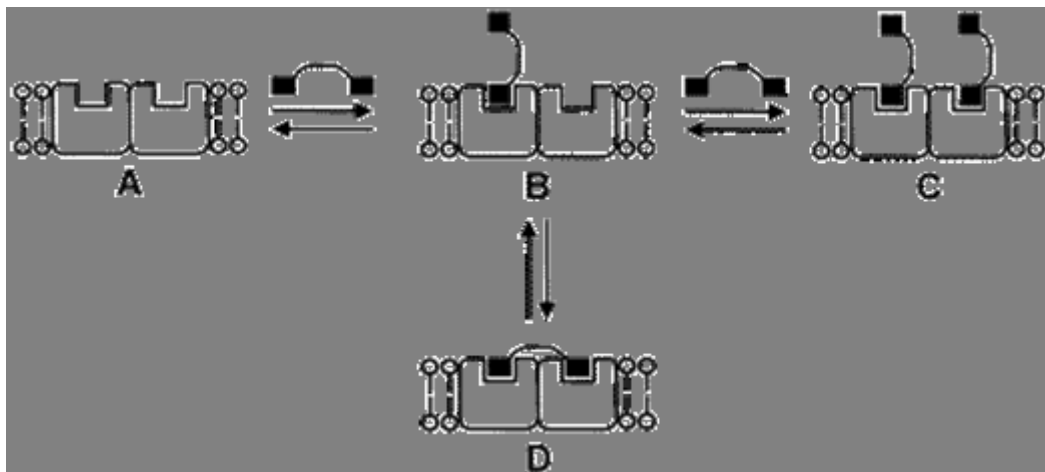


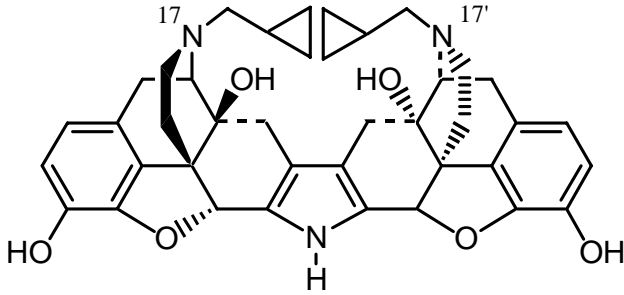
Peptide  $\delta$ -selettivo



Naltrindolo

Antagonista  $\delta$ -selettivo

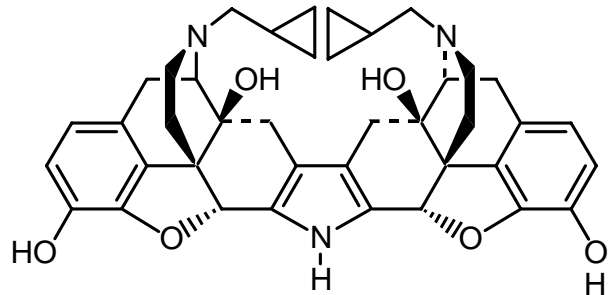




**norBNI**

**Norbinaltorfimina**

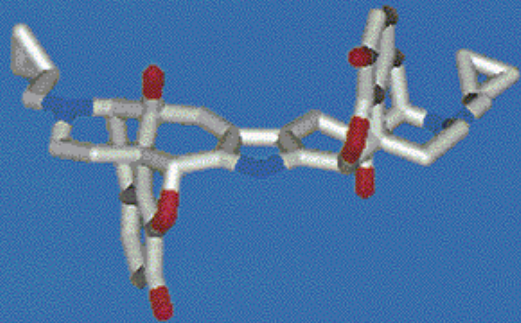
**Antagonista  $\kappa$ -selettivo**



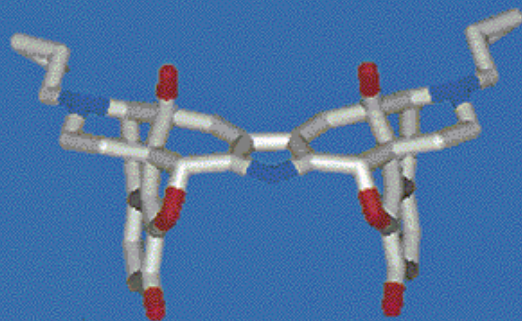
**meso-norBNI**

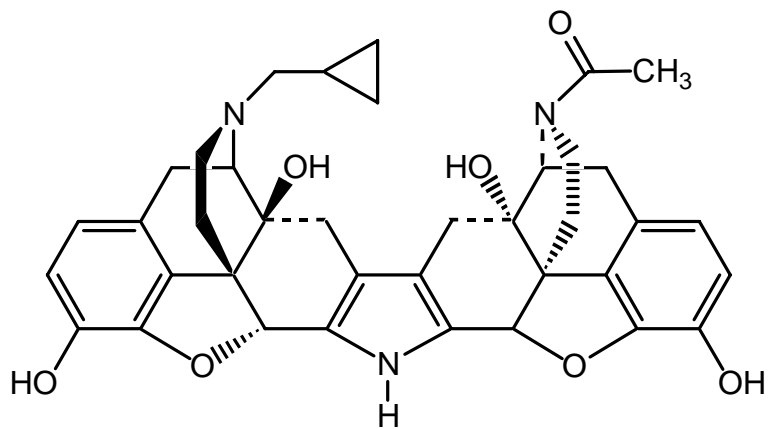
**Il meso-norBNI è più potente del norBNI**

norBNI

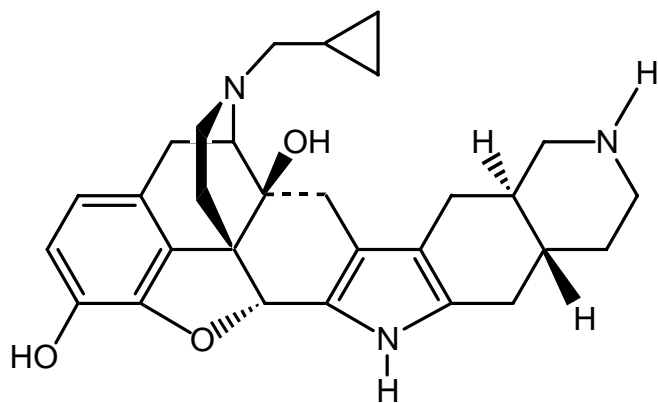


meso-norBNI

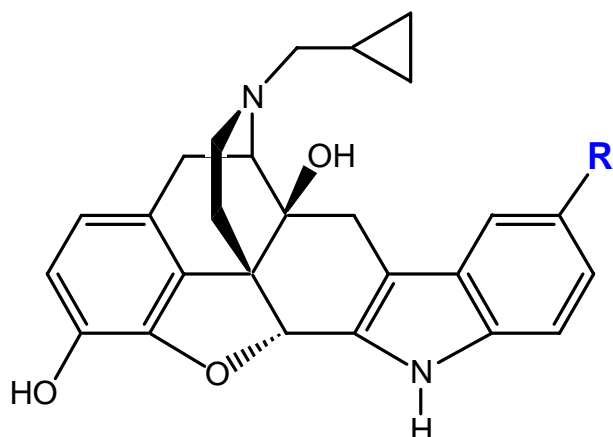




**Ridotta potenza e selettività  $\kappa$**



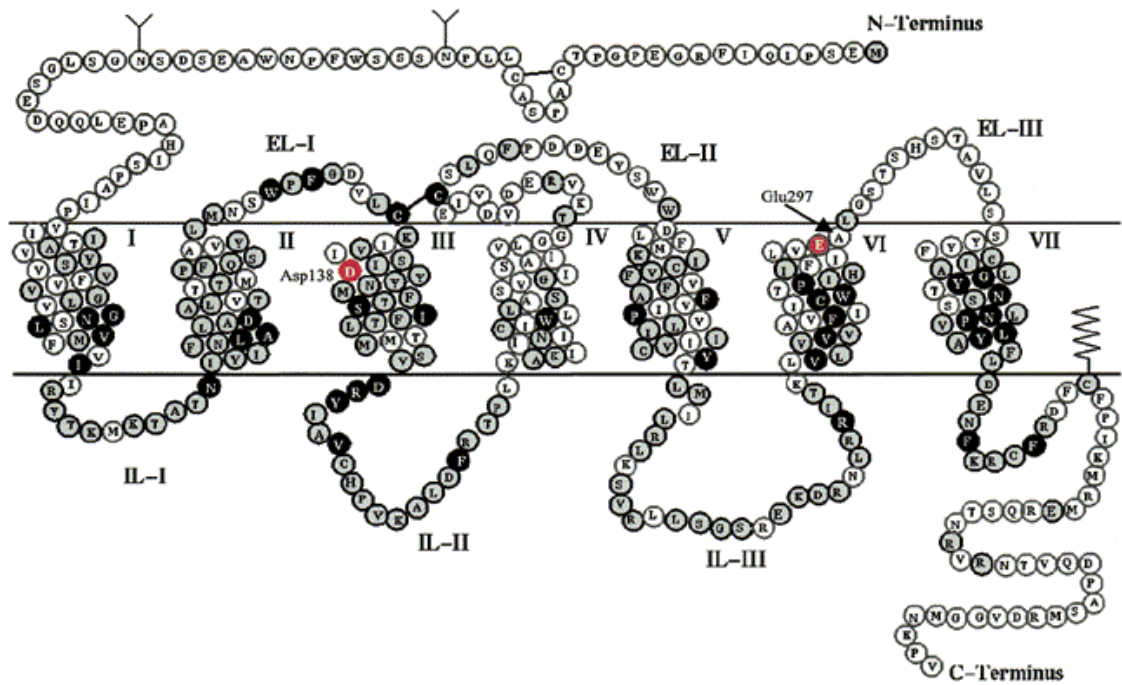
**Attività e selettività  $\kappa$  simile a norBNI**



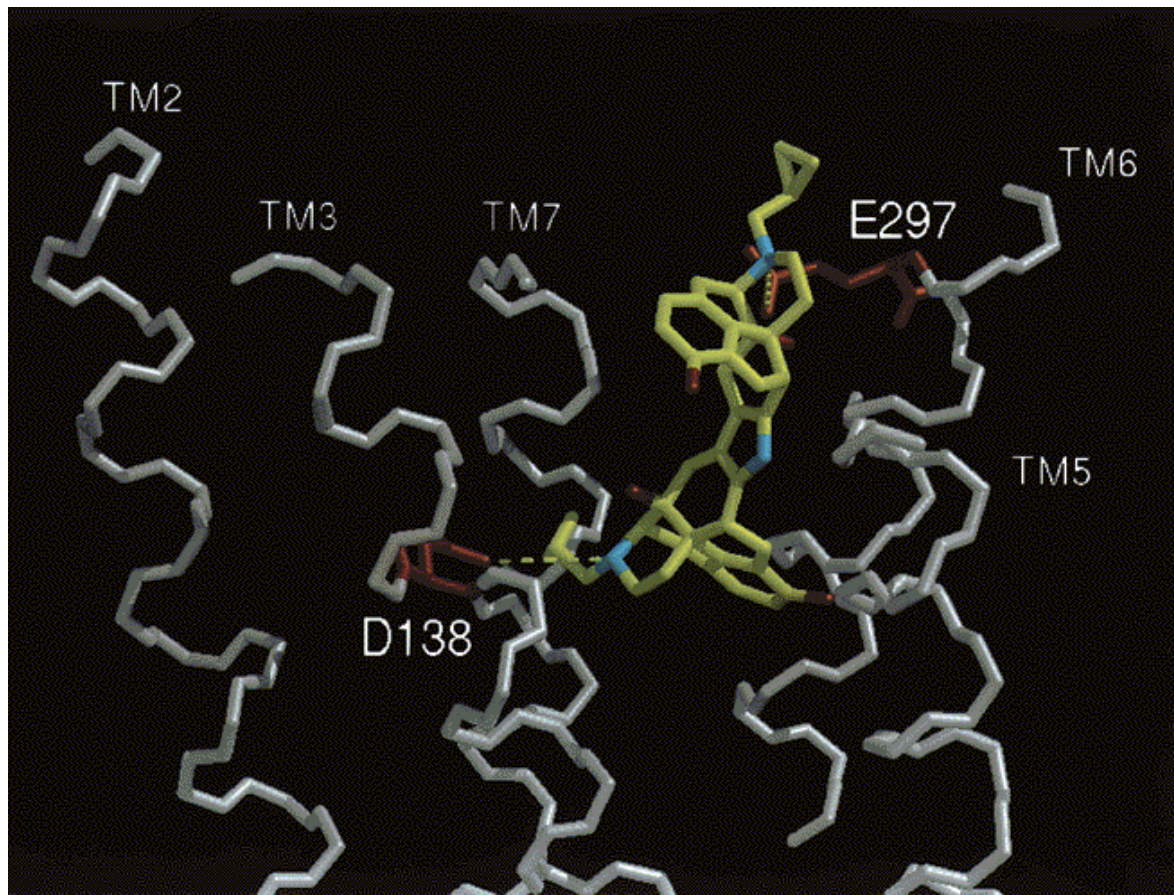
- 1 **R = H**    **Natrindololo**
- 2 **R = NH(C=NH)NH<sub>2</sub>**
- 3 **R = NH(C=N-CN)NH<sub>2</sub>**

**Il Natrindololo (1) è un antagonista  $\delta$ -selettivo. L'inserimento sul sistema aromatico di un gruppo basico (composto 2), protonato a pH fisiologico, lo trasforma in un antagonista  $\kappa$ -selettivo. Il corrispondente composto non basico 3 è 30 volte meno attivo del composto 2.**



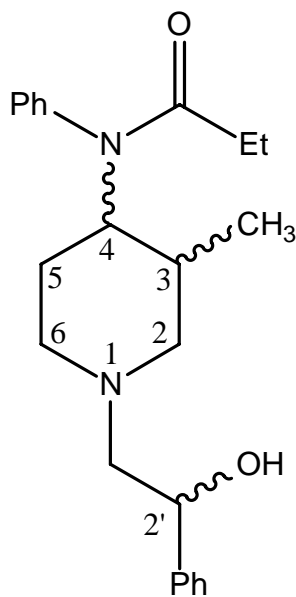


$\kappa$ : Glu297 (TM 6);  $\delta$ : Trp284 (TM 6);  $\mu$ : Lys303 (TM 6)



# LIGANDI PEPTIDOMIMETICI

## $\mu$ (OP<sub>3</sub>) SELETTIVI



**Omefentanile**

**Affinità di binding sui recettori oppioidi  $\mu$ ,  $\kappa$ , e  $\delta$ , dell'omefentanile e composti di riferimento**

Composto	K <sub>i</sub> (nM)				
	$\mu^a$	$\kappa^b$	$\delta^c$	$\kappa/\mu$	$\delta/\mu$
Morfina	8	69	684	8.5	85
Fentanile	4	197	1.035	49.5	258
Omefentanile	0.8	-	183	-	220
Sufentanile	0.19	37.8	25 <sup>d</sup>	198	131 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>[<sup>3</sup>H]DAMGO. <sup>b</sup>[<sup>3</sup>H]U69,593. <sup>c</sup>[<sup>3</sup>H]DADLE. <sup>d</sup>[<sup>3</sup>H]DPDPE.

<sup>e</sup>K<sub>i</sub> [<sup>3</sup>H]DAMGO/K<sub>i</sub> [<sup>3</sup>H]DPDPE.

# Peptidi oppioidi

## ● Derivati della Proencefalina

Leu-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
Met-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Met-encefalina-Arg <sup>6</sup> -Phe <sup>7</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Met-encefalina-Arg <sup>6</sup> -Phe <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu

## ● Derivati della Prodinorfina

Dinorfina A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
$\alpha$ -Neoendorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
$\beta$ -Neoendorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro

## ● Derivati della Proopiomelanocortina

$\beta$ -endorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
--------------------	---



- 1. Realizzazione di peptidi ad attività analgesica stabili e possibilmente privi di effetti secondari indesiderati.**
- 2. Realizzazione di peptidi agonisti selettivi verso i recettori  $\mu$  o  $\kappa$  o  $\delta$ .**

### **Importanza dei vari amminoacidi sulle selettività $\mu$**

**Tyr<sup>1</sup> → non può essere sostituito in quanto contiene due gruppi essenziali all'attività analgesica (OH fenolico ed NH<sub>2</sub>).**

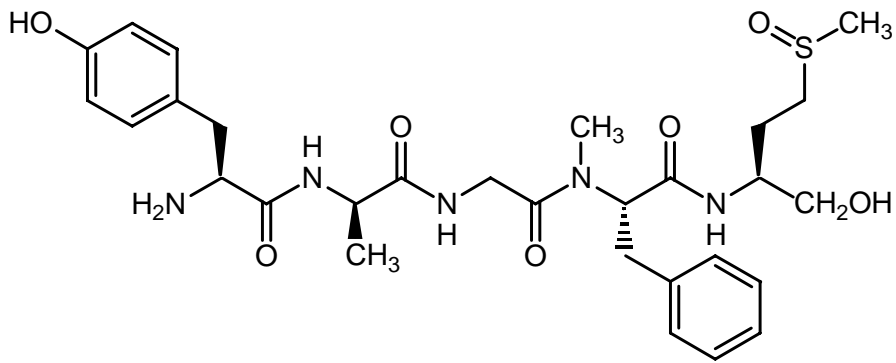
**Gly<sup>2</sup> → è rimpiazzabile con amminoacidi a configurazione opposta (maggiore stabilità).**

**Gly<sup>3</sup> → non può essere sostituita.**

**Phe<sup>4</sup> → è molto importante, ma non indispensabile (anello aromatico).**

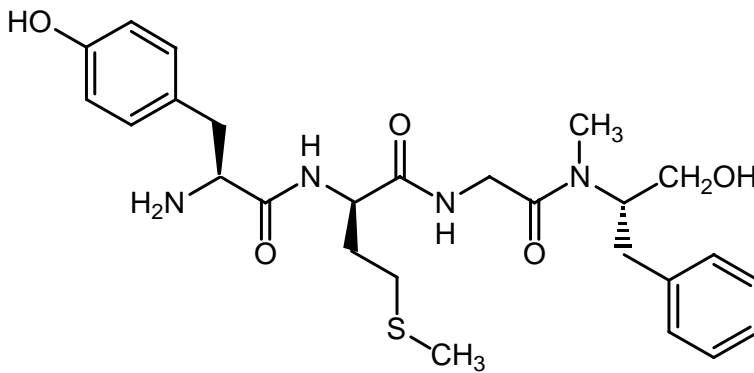
**Met<sup>5</sup>/Leu<sup>5</sup> → non è essenziale perché il tetrapeptide è pure attivo.**





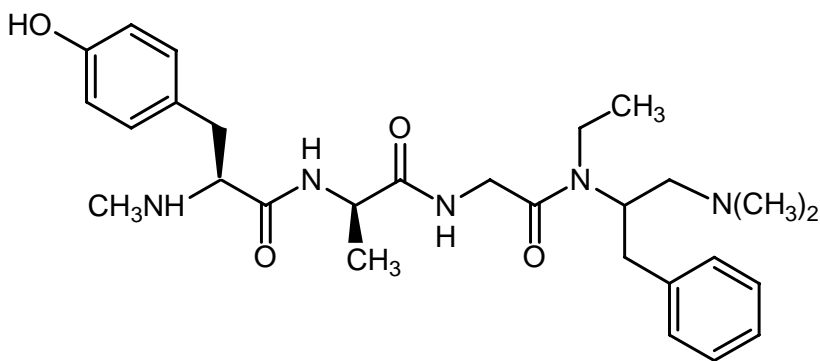
**μ-selettivo**

**FK 33824**



**> selettività μ**

**Sindifalina-25**



**> selettività μ**

**LY 164929**

# RECETTORI OPPIOIDI

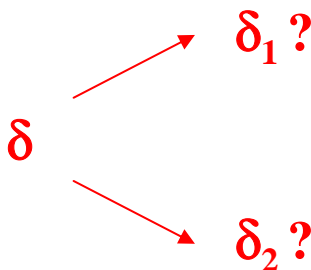
$\delta$  (da vas deferens) -  $OP_1$  (1° clonato)

La distribuzione dei recettori oppioidi  $\delta$  è preminente nelle strutture cerebrali evolutivamente più recenti (bulbo olfattivo, neopallio, nucleo caudato, putamen), mentre è relativamente povera nel mesencefalo e midollo allungato.

I recettori oppioidi  $\delta$  esercitano un ruolo nella regolazione dei processi di:

- analgesia
- coordinamento motorio
- motilità intestinale
- olfatto
- respirazione
- funzione cognitiva
- stato emotivo

Gli agonisti selettivi, oltre all'azione antinocicettiva, incrementano l'attività motoria e inducono effetti antidepressivi. Producono però depressione respiratoria.



## PEPTIDI PRESENTI NEI MAMMIFERI

**Encefaline** [Met<sup>5</sup>]encefalina Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

[Leu<sup>5</sup>]encefalina Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

## PEPTIDI PRESENTI NEGLI ANFIBI

**Deltorfine** A: deltorfina, dermencefalina

Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH<sub>2</sub>

B: deltorfina II

Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub>

C: deltorfina I

Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub>

### Affinità di binding e selettività dei peptidi endogeni $\delta$ -selettivi

Struttura	Affinità $\mu$	Affinità $\delta$	Affinità $\kappa$	Selettività
	K <sub>i</sub> (nM)			K <sub>i</sub> <sup><math>\mu</math></sup> /K <sub>i</sub> <sup><math>\delta</math></sup>
	[ <sup>3</sup> H]DAMGO	[ <sup>3</sup> H]DADLE	[ <sup>3</sup> H]BREM	
[Met <sup>5</sup> ]encefalina	9.5	0.91	4.442	10.43
[Leu <sup>5</sup> ]encefalina	19	1.2	8.210	15.83
	[ <sup>3</sup> H]DAMGO	[ <sup>3</sup> H]DADLE	[ <sup>3</sup> H]EKC	
Morfina	1.8	90	317	0.02

# AGONISTI $\delta$

Le principali **strategie nello sviluppo** di analoghi selettivi sono state:

**1- Sostituzione, eliminazione o addizione di AA naturali o artificiali.**

**Molto importanti: Tyr<sup>1</sup>, Gly<sup>3</sup> e Phe<sup>4</sup>**

**2- Progettazione di ligandi bivalenti che contengono due strutture peptidiche separate da uno spaziatore di opportuna lunghezza.**

**3- Incorporazione di costrizioni conformazionali attraverso ciclizzazioni del peptide o introduzione di analoghi di AA conformazionalmente bloccati.**

**Legante bivalente selettivo:**

**Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH-C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>-NH-Phe-Gly-D-Ala-Tyr**

$$K_i^{\mu}/K_i^{\delta} = 91$$

# COMPOSTI $\delta$ -SELETTIVI

## AGONISTI

Tyr-DAla-Gly-Phe-DLeu

**DADLE**

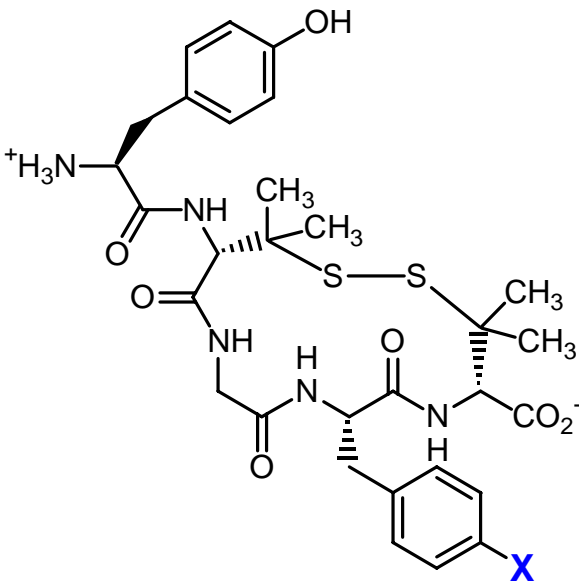
$$K_i^\mu/K_i^\delta = 6.7$$

Tyr-**X**-Gly-Phe-Leu-Thr

**X = D-Ser DSLET**

**X = D-Thr DTLET**

> selettività  
di **DADLE**



**X = H DPDPE**

**X = Cl [Phe(p-Cl)<sup>4</sup>]DPDPE**

> potenza e  
selettività

Tyr-DAla-Phe-Glu-Val-Val-GlyNH<sub>2</sub>

**[D-Ala<sub>2</sub>]deltorfina II**

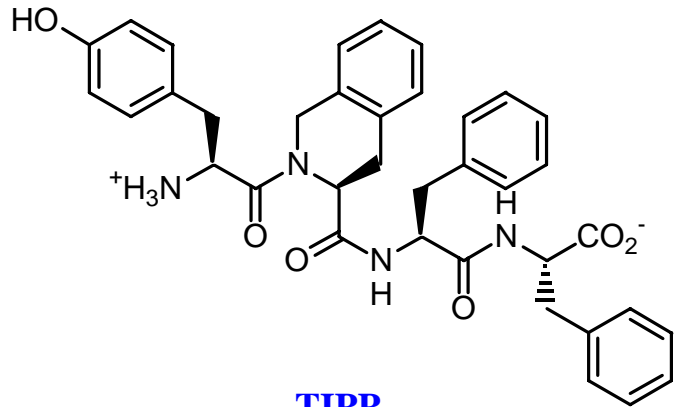
## ANTAGONISTI



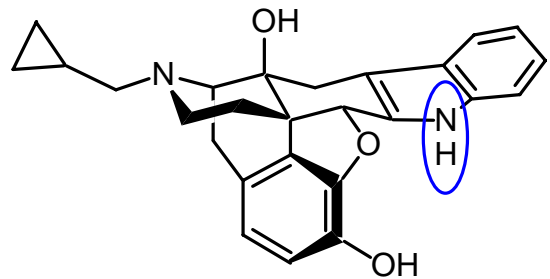
(Aib = -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-)

**ICI 174,864**

$$K_i^\mu/K_i^\delta = 128$$



**TIPP**



**Naltrindolone (NTI)**

$$10^3 > \text{ICI 174,864}$$

**NH  $\rightarrow$  O**

**Naltrinben**

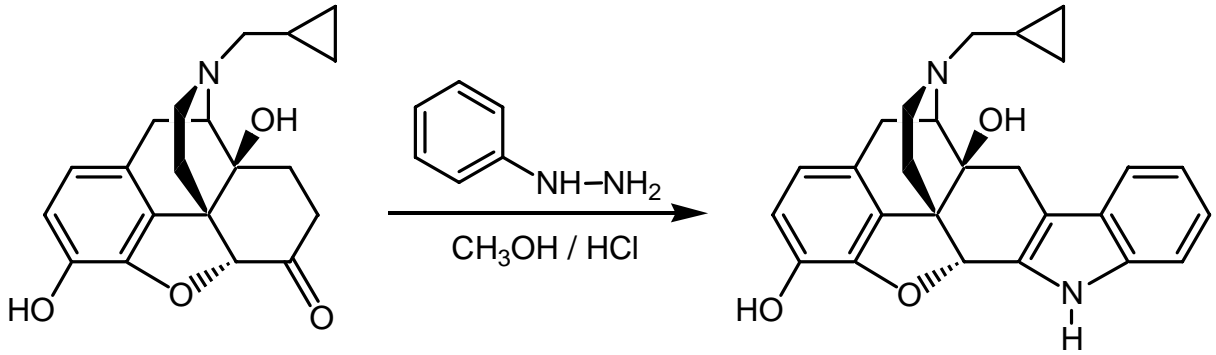
**binding >**

**potenza <**

**NH  $\rightarrow$  N-CH<sub>3</sub>**

**Potente**

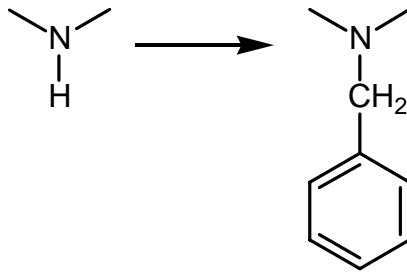
**antagonista  $\delta$**



**NTI**

$\mu/\delta = 41$

$\kappa/\delta = 353$



**BNTI**

meno potente di NTI

$\mu/\delta = 131$

$\kappa/\delta = 208$

# RECETTORI

**κ (da Keto-chetociclazocina) (Martin 1976) - OP<sub>2</sub>**

Sono presenti nelle corna dorsali del midollo spinale e nel cervello sono presenti nell'area periacqueduttale grigia, nei nuclei talamici ed ipotalamici.

Svolgono un ruolo importante nel ricevere e processare le informazioni dolorifiche afferenti primarie. Nel cervello integrano le informazioni dolorifiche ascendenti ed inibiscono le sensazioni dolorifiche che scendono al midollo spinale.

I recettori oppioidi κ sono coinvolti nella regolazione dei processi di:

- analgesia
- diuresi
- regolazione appetito (attivazione ↑ appetito)
- secrezioni neuroendocrine

## AGONISTI κ

Gli agonisti κ causano sedazione a concentrazioni minori rispetto agli agonisti μ.

Agonisti κ  $\implies$  Inibizione rilascio VP  $\implies$  Diuresi

VANTAGGI:

- minore crisi da astinenza
- No depressione respiratoria
- No costipazione

SVANTAGGI:

- disforia
- effetti psicotomimetici



## AGONISTI K

Dinorfina A (1-17)

$$\mu/\kappa = 7$$

$$\mu/\delta = 3.5$$

**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln**

Dinorfina B (1-13)

**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr**

Dinorfina B-29

**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr-Arg-Ser-Gln-Glu-Asp-Pro-Asn-Ala-Tyr-Tyr-Glu-Glu-Leu-Phe-Asp-Val**

Dinorfina A (1-8)

**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile**

$\alpha$ -Neoendorfina

**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro**

$\beta$ -Neoendorfina

$$\mu/\kappa = 11$$

$$\mu/\delta = 2.3$$

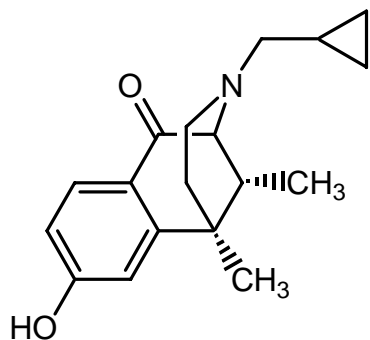
**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys**

[Leu<sup>5</sup>]encefalina

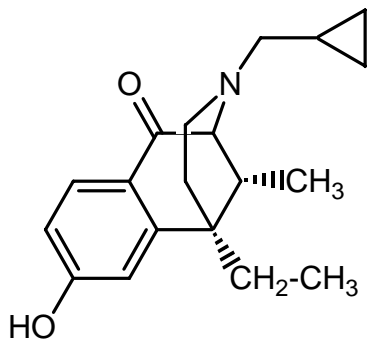
**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**

## RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA'

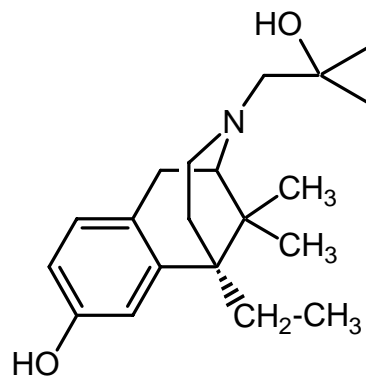
- Tyr<sup>1</sup> e Gly<sup>2</sup> sono fondamentali
- Gly<sup>3</sup>: sostituzione con L o D-Ala  $\uparrow$  potenza e selettività  $\kappa$
- Ciclizzazione 2-5  $\downarrow$  affinità  $\kappa$
- Ponte S-S fra Cys<sup>5</sup> e Cys<sup>11</sup> o fra Cys<sup>8</sup> e Cys<sup>13</sup>  $\uparrow$  affinità e selettività  $\kappa$



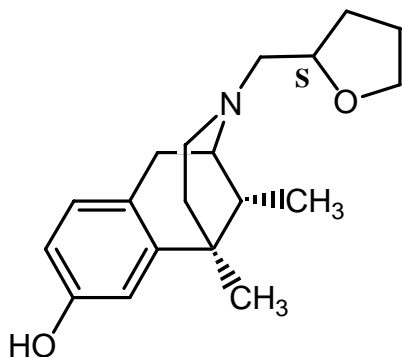
**Chetociclazocina**



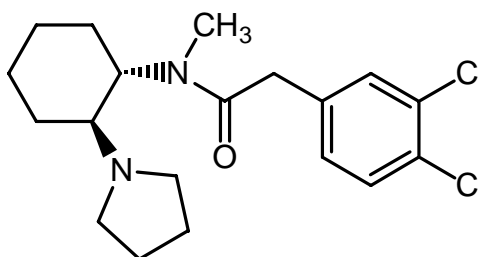
**Etilchetociclazocina**



**Bremazocina**



**Mr2034**



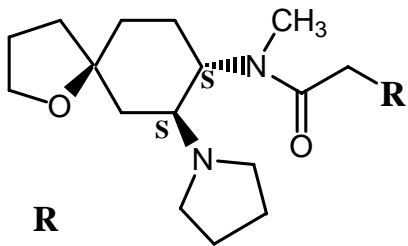
**U50,488**

(-)-1S,2S Eutomero

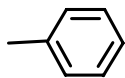
(+)-1S,2S Inattivo

**1992 - E' stato preparato  
come antidepressivo**

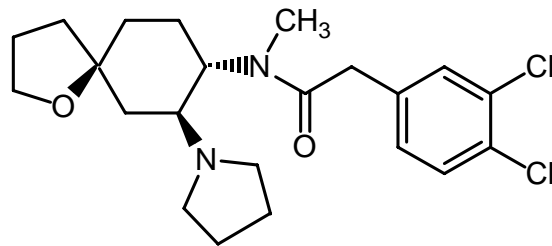
Struttura	Affinità $\mu$		Affinità $\delta$		Affinità $\kappa$	
	K <sub>i</sub> (nM)					
	[ <sup>3</sup> H]DAMGO	[ <sup>3</sup> H]DPDPE	[ <sup>3</sup> H]U69,593	$\mu/\kappa$	$\delta/\kappa$	
Etilchetociclazocina	1.02	7.0	0.21	4.9	33	
Bremazocina	0.46	1.1	0.12	3.8	9.2	
Mr2034	0.31	3.8	0.09	3.4	42	
U50,488	435	9200	0.69	630	13333	
U69,593	2460	9900	0.67	3672	14776	
U62,066	43.7	4530	0.35	125	12943	



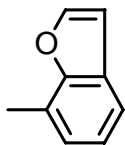
**R**



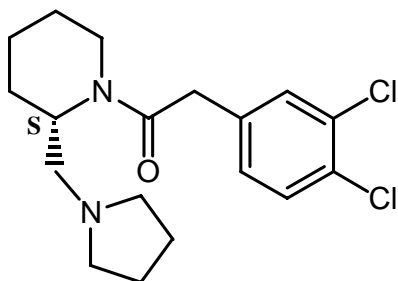
**U69,593 Singolo enantiomero**



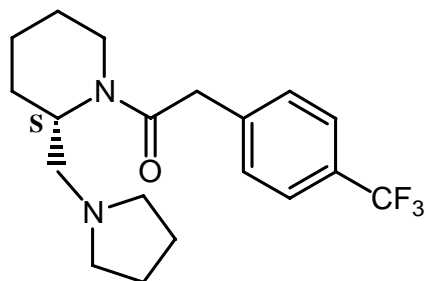
**U62,066 (Spirandolina)**



**CI-977 Eccezionalmente potente e selettivo**  
 $K_i^{\kappa} = 0.83 \text{ nM}$   
 $\mu/\kappa = 1520$   
 $\delta/\kappa = 1250$

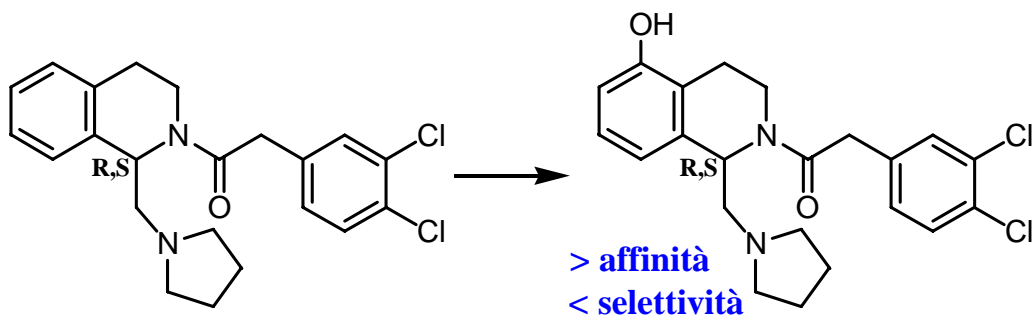


**BRL 52537**



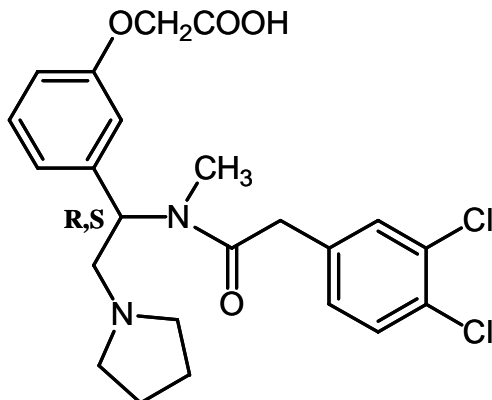
**BRL 52656**

Composti	Affinità		$\mu/\kappa$
	$\mu$	$\kappa$	
	$K_i \text{ (nM)}$		
	$[^3\text{H}]\text{DAMGO}$	$[^3\text{H}]\text{U69,593}$	
(-)-U69,593	2694	1.89	1425
ICI 197067	347	0.14	2479
BRL 52537	1560	0.24	6500
BRL 52656	2341	0.57	4107

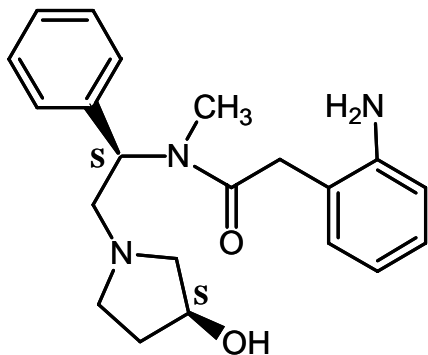


## Agonisti $\kappa$ periferici

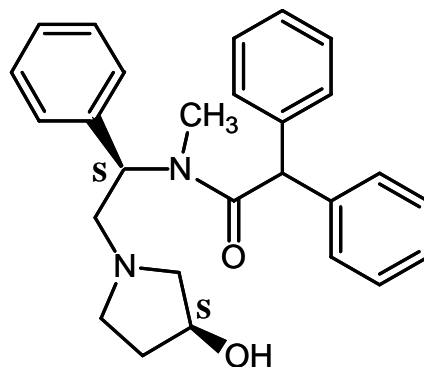
Sono composti ad azione antidolorifica locale che vengono utilizzati nei dolori ~~artrosi~~ **artrosi**.



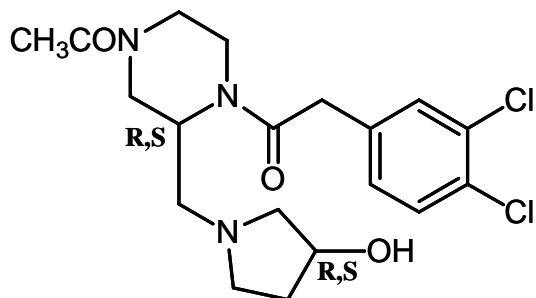
**ICI 204448**



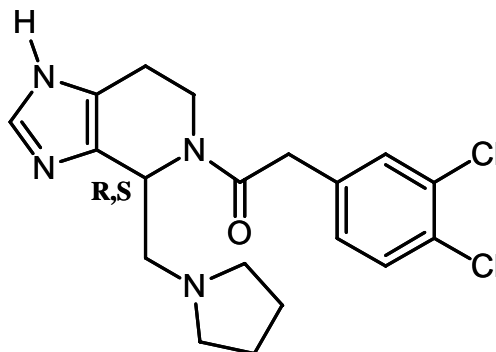
**EMD 60400**



**EMD 61753**

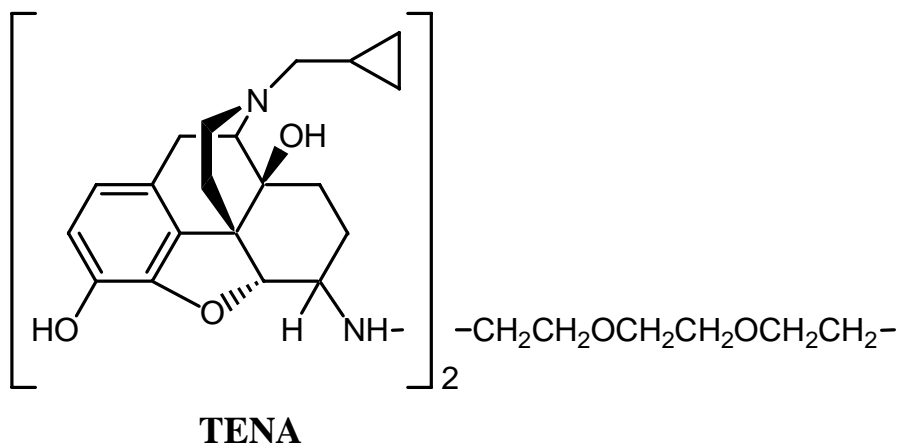


**GR 94839**



**BRL 52974**

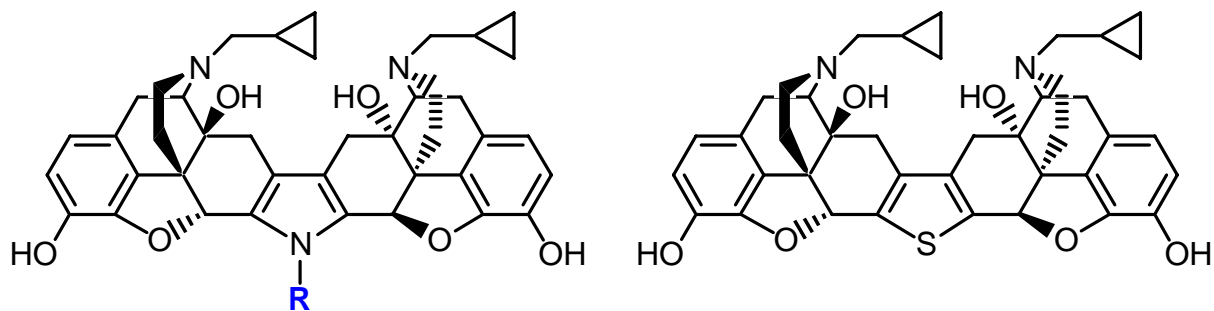
# Antagonisti $\kappa$ -selettivi



## Effetto antagonista in vitro nel GPI e MVD

Composto	IC <sub>50</sub> agonisti <sup>a</sup> /IC <sub>50</sub> controllo			Selettività	
	EKC <sup>b</sup>	Morfina <sup>b</sup>	DADLE <sup>c</sup>	$\mu/\kappa$	$\delta/\kappa$
<b>TENA</b>	<b>16.91</b>	<b>3.24</b>	<b>7.17</b>	<b>0.19</b>	<b>0.42</b>

<sup>a</sup> In presenza di  $2 \times 10^{-8}$  M di antagonista nel GPI e  $1 \times 10^{-7}$  M di antagonista nel MVD. <sup>b</sup> Determinato nel GPI. <sup>c</sup> Determinato nel MVD.



**R = H**    *nor*-BNI

**R = CH<sub>3</sub>**    BNI

## OPIOID-RECEPTOR-LIKE (ORL-1) - OP<sub>4</sub>

In aggiunta ai tre sottotipi recettoriali degli oppioidi ( $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$ ), nel 1994 è stato scoperto un nuovo recettore oppioide indicato come ORL con le seguenti caratteristiche:

- Recettore accoppiato a proteine G;
- Alta omologia di sequenza (> 60%) rispetto agli altri recettori oppioidi;
- Nonostante l'elevata omologia di sequenza, i tipici ligandi oppioidi sia di natura peptidica che non peptidica non si legano a questo recettore;
- Presente in tutte le regioni cerebrali e nel midollo spinale. Si trova anche nell'intestino, nel vas deferens, nel fegato e nella milza. Non è presente nei muscoli scheletrici, nell'esofago, nei reni e nelle ghiandole surrenali.

- E' stato identificato un agonista endogeno chiamato:

### Orphanin-FQ (OFQ) o Nociceptin (NC)

è un eptadecapeptide con la seguente struttura:

Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

- L'Orfanin-FQ (OFQ) o Nociceptin (NC) è generata da pro-Orphanin-FQ o pro-Nociceptin
- Il profilo farmacologico di NC non è stato ancora completamente definito, ma certamente NC ha attività analgesica.

### SAR della Nociceptina

- L'inserimento di aminoacidi a configurazione D non è tollerata;
- L'accorciamento della sequenza sul lato N-terminale riduce drasticamente affinità ed attività anche se viene tolto un solo amminoacido;
- L'accorciamento della sequenza sul lato C-terminale riduce progressivamente attività ed affinità;
- Frammenti con una funzione ammidica terminale sono più attivi;
- Il più corto frammento attivo è: N/NC(1-13)-NH<sub>2</sub> (\*)
- La sostituzione in (\*) del legame peptidico fra Phe<sup>1</sup> e Gly<sup>2</sup> con il raggruppamento CH<sub>2</sub>NH genera un agonista parziale molto potente.

# **Potenzialità applicative**

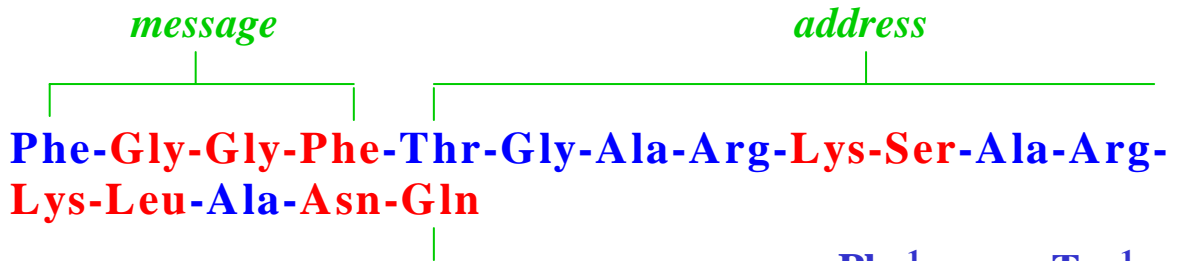
## **Agonisti:**

- **Ansiolitici**
- **Stimolanti dell'appetito**
- **Analgesici**
- **Soppressori del “drug abuse”**
- **Antiepilettici**

## **Antagonisti:**

- **Anoressizzanti**
- **Analgesici**
- **Agenti nootropici**

## Orphanin-FQ (OFQ) o Nociceptin (NC) 17 AA

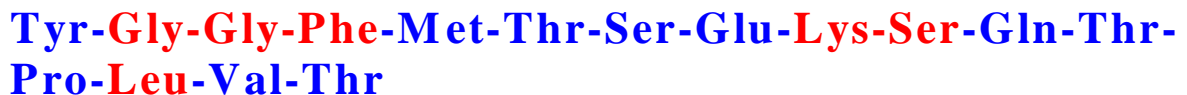


Phe<sup>1</sup> → Tyr<sup>1</sup>  
Affinità uguale per ORL-1  
Affinità 100 volte maggiore  
per  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$

## Dinorfina A (1-17)



## $\alpha$ -Endorfina



## [Met<sup>5</sup>]encefalima





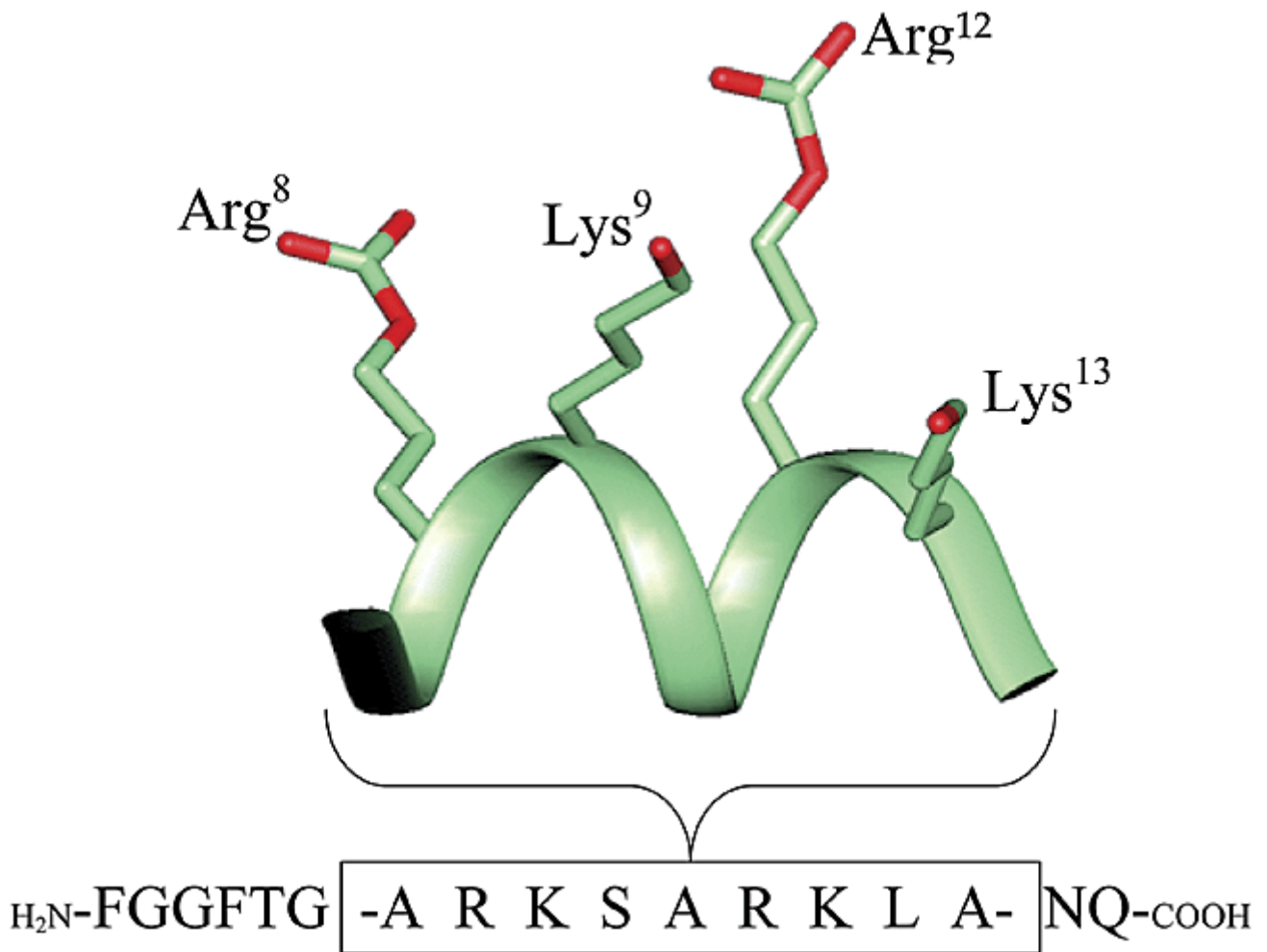
**Sequenze amminoacidiche e risultati farmacologici *in Vitro* sui recettori ORL-1  
Umani per NC e analoghi Peptidici contenenti All Aib- o MeAla**

<b>Peptide</b>	<b>Sequenza amminoacidi</b>	<b>ORL-1 <math>K_i</math> (nM)</b>	<b>ORL-1 <math>EC_{50}</math> (nM)</b>	<b>ORL-1 <math>E_{max}</math>, %</b>
<b>1</b>	NC	0.3 ± 0.02	0.45 ± 0.06	100
<b>2</b>	[Aib <sup>7</sup> ]NC-COOH	0.1 ± 0.02	0.27 ± 0.08	97 ± 2
<b>3</b>	[Aib <sup>11</sup> ]NC-COOH	0.48 ± 0.18	1.0 ± 0.1	96 ± 2
<b>4</b>	[Aib <sup>15</sup> ]NC-COOH	0.15 ± 0.02	0.47 ± 0.14	91 ± 4
<b>5</b>	[MeAla <sup>7</sup> ]NC-COOH	15 ± 4	96 ± 2	95 ± 4
<b>6</b>	[MeAla <sup>11</sup> ]NC-COOH	20 ± 8	407 ± 97	97 ± 3
<b>7</b>	[MeAla <sup>15</sup> ]NC-COOH	1.1 ± 0.4	5.3 ± 1.1	93 ± 5
<b>8</b>	[Aib <sup>7</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.03	82 ± 8
<b>9</b>	[Aib <sup>11</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.08	82 ± 7
<b>10</b>	[Aib <sup>15</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	0.02 ± 0.01	0.2 ± 0.01	97 ± 4
<b>11</b>	[MeAla <sup>7</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	2.2 ± 0.7	10.5 ± 1.5	94 ± 3
<b>12</b>	[MeAla <sup>11</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	6.7 ± 2	52 ± 8	91 ± 1
<b>13</b>	[MeAla <sup>15</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	0.06 ± 0.02	0.73 ± 0.11	87 ± 5
<b>14</b>	[Aib <sup>7</sup> ,Aib <sup>11</sup> ]NC-CONH <sub>2</sub>	0.05 ± 0.01	0.08 ± 0.03	90 ± 9

**MeAla = N-Me Alanina**

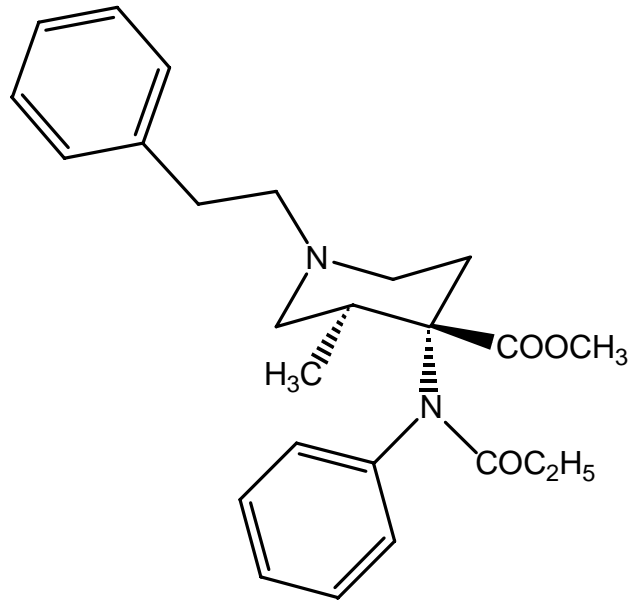
**Aib = C<sup>α</sup>-Me Alanina**

**α-Amino-isobutyric Acid**



**Rappresentazione della sequenza della Nociceptina (NC) in cui il sottosegmento, ARKSARKLA, viene raffigurato in una conformazione ad  $\alpha$ -elica come una probabile forma bioattiva. La natura anfipatica è evidente dalla distribuzione monofacciale delle coppie dei residui Arg-Lys in questo segmento.**

## COMPOSTI DI SINTESI



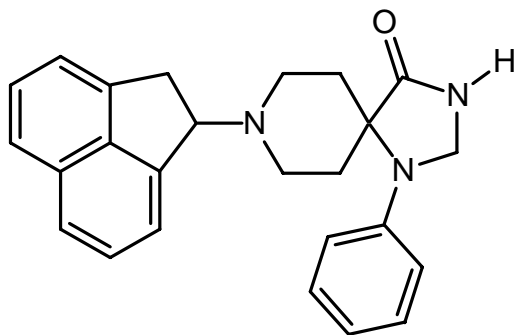
Lofentanile

E' il primo composto che ha mostrato attività su ORL-1.

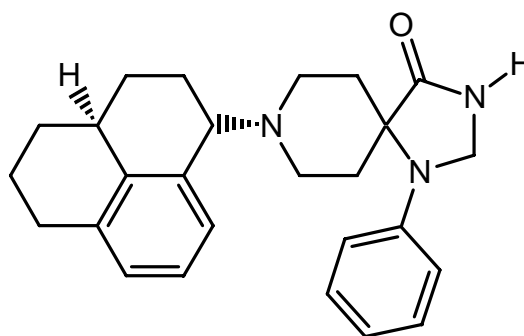
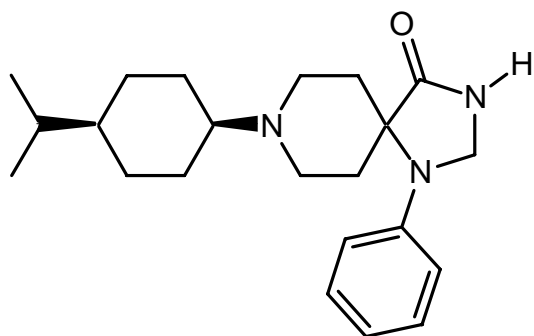
ORL-1 pK <sub>i</sub>	Recettori oppioidi pK <sub>i</sub>		
	μ	κ	δ
7.6	9.9	8.3	9.1
μ/ORL-1 = 200			

### Modifiche apportate:

- Eliminazione del metile sull'anello piperidinico
- Modifica del sostituente sull'atomo di azoto basico
- Modifica della funzione ammidica e di quella esterea



	pK <sub>i</sub>		
	ORL-1	μ	ORL-1/μ
(R,S)	9.2	8.2	10
(R)	9.6	8.4	16
(S)	8.7	7.9	6



pK <sub>i</sub>			
ORL-1	μ	ORL-1	μ
10.1	8.5	9.4	7.3
ORL-1/μ: 40		ORL-1/μ: 126	

## ZICONOTIDE (Prialt)

**Nel 2004 è stato introdotto questo farmaco a struttura peptica quale analgesico da utilizzare in pazienti affetti da dolore acuto cronico e che non tollerano o sono refrattari al trattamento con analgesici sistemici. La Ziconotide è un equivalente sintetico di una **conotossina**, componente peptidico del veleno del *Conus magnus*, un mollusco marino.**

**E' un bloccante dei canali neuronali del Calcio (N  $Ca^{2+}$ )**

