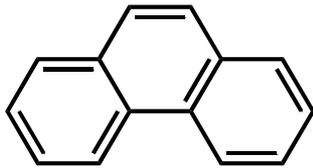


Alcaloidi dell'oppio

L'**oppio** è l'essudato ottenuto per incisione delle capsule immature del papavero da oppio (*Papaver somniferum*).

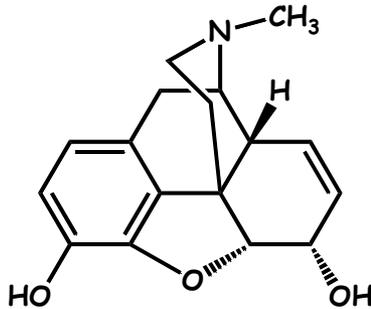
Contiene una miscela di oltre 20 alcaloidi a struttura **fenantrenica** o **isochinolinica**.



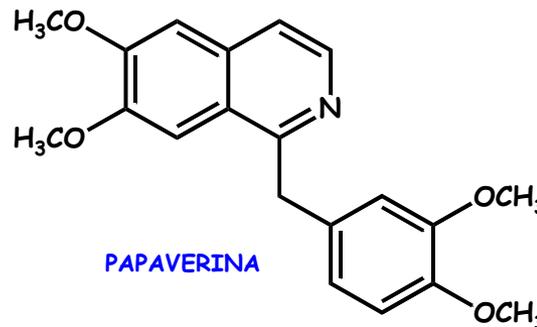
fenantrene



1-benzilisoquinolina



MORFINA



PAPAVERINA



Friedrich Wilhelm Adam Sertürner

MORFINA

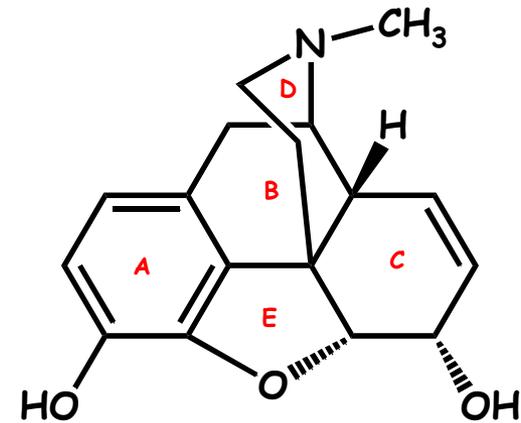
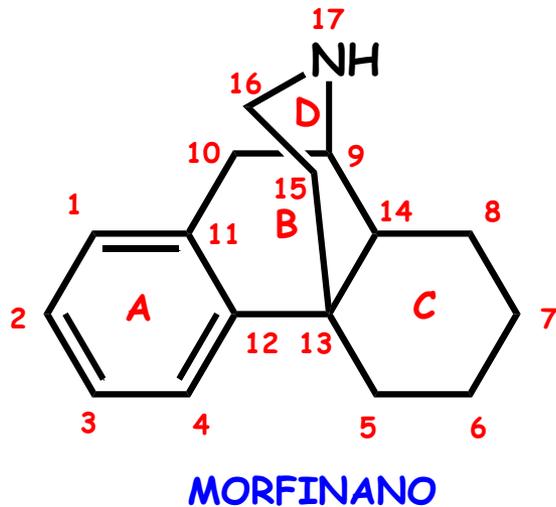
Sertürner (1803): isolamento

Robinson (1925): determinazione della struttura

Gates (1952): prima sintesi chimica

Stork (1952): determinazione della stereochimica

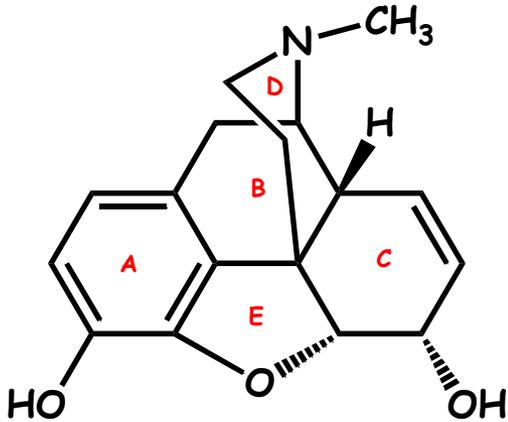
Morfina



MORFINA
17-metil-7,8-dideidro-4,5 α -
-epossimorfinan-3,6 α -diolo

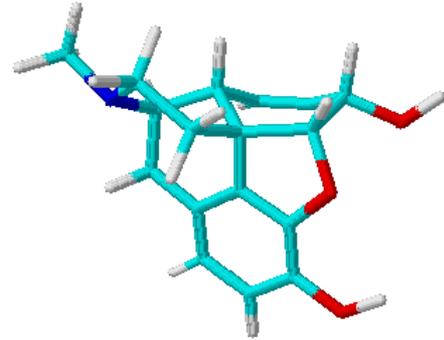
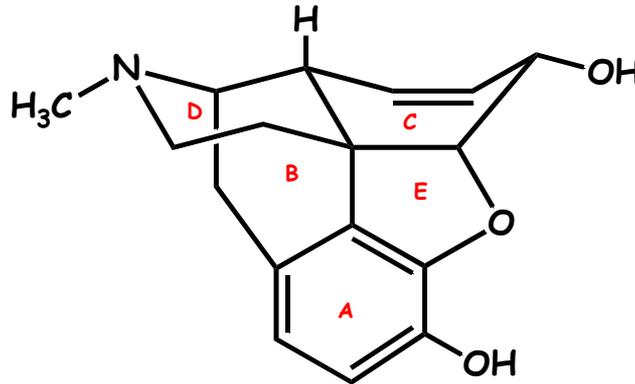
- **5 centri di asimmetria**
- Presente in natura come singolo stereoisomero
- La (-)-morfina naturale ha configurazione assoluta 5R,6S,9R,13S,14R

Morfina

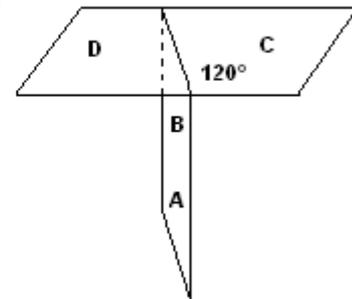
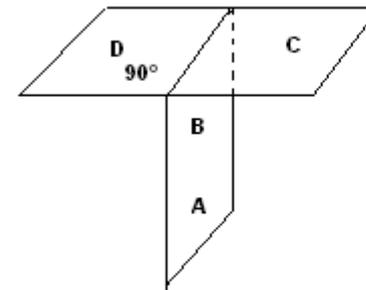


MORFINA

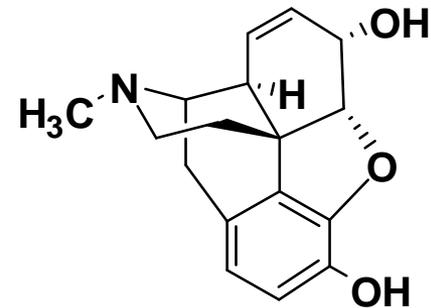
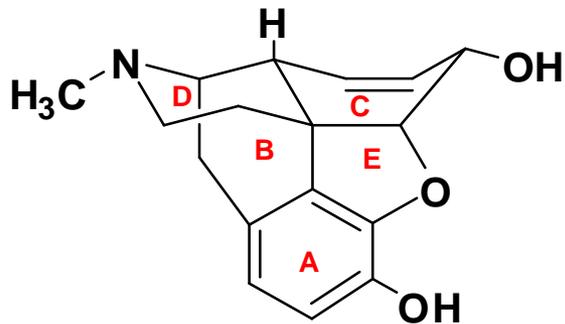
17-metil-7,8-dideidro-4,5 α -
-epossimorfinan-3,6 α -diolo



- La **molecola ha forma di T**
- La fusione tra gli anelli B e C è *cis*, quindi i due anelli sono disposti ad angolo retto l'uno rispetto all'altro
- L'anello C forzato ad assumere una conformazione a pseudobarca a causa del doppio legame tra C7 e C8 e per le costrizioni imposte dall'anello E



Il cambiamento di configurazione in C-14 determina una drastica variazione della struttura tridimensionale



Fusione trans fra anello B e C
10 volte meno potente

Effetti farmacologici della morfina

- analgesia
- euforia
- depressione respiratoria
- miosi
- riduzione motilità gastro-intestinale
- effetto emetico
- tolleranza e dipendenza

Recettori oppioidi

Tre tipi principali di recettori, tutti accoppiati a proteine G

μ (MOR) δ (DOR) κ (KOR)

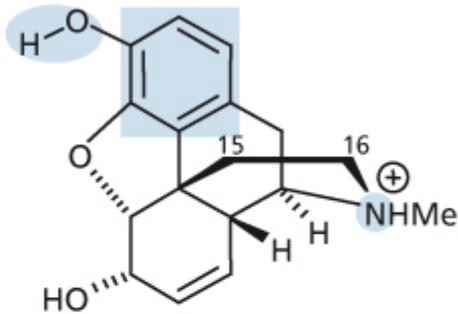
Il meccanismo di trasduzione del segnale avviene per mezzo delle proteine Gi/o e comporta:

- inibizione adenilato ciclasi
- attivazione canali K^+
- inibizione canali Ca^{2+}
- attivazione PLC

Tutto questo provoca l'inibizione della trasmissione nocicettiva periferica al sistema nervoso centrale. L'effetto è una potentissima azione analgesica unita alla depressione del centro cerebrale preposto al controllo della respirazione.

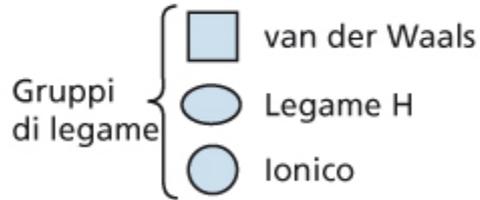
Recettori oppioidi ed effetti funzionali ad essi associati

	μ (MOR)	δ (DOR)	κ (KOR)
Analgesia sopraspinale spinale periferica	+++		
	++	++	+
	++		++
Depressione respir.	+++	++	
Miosi	++		+
Riduz. motilità GI	++	++	+
Euforia	+++		
Disforia			+++
Sedazione	++		++
Dipendenza fisica	+++		+

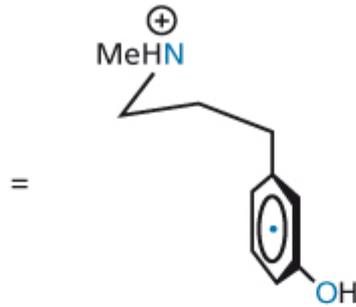
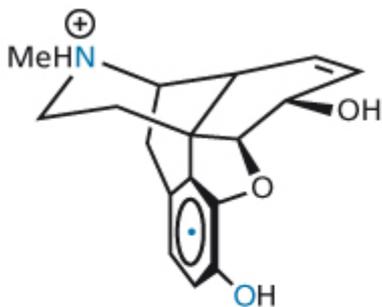


Gruppi funzionali della morfina importanti per l'attività:

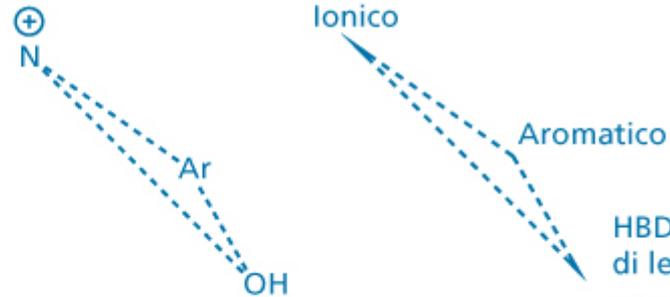
- OH fenolico
- Anello aromatico
- N amminico protonato



E' fondamentale per l'attività anelgesica non solo la presenza di questi gruppi ma anche la loro posizione reciproca



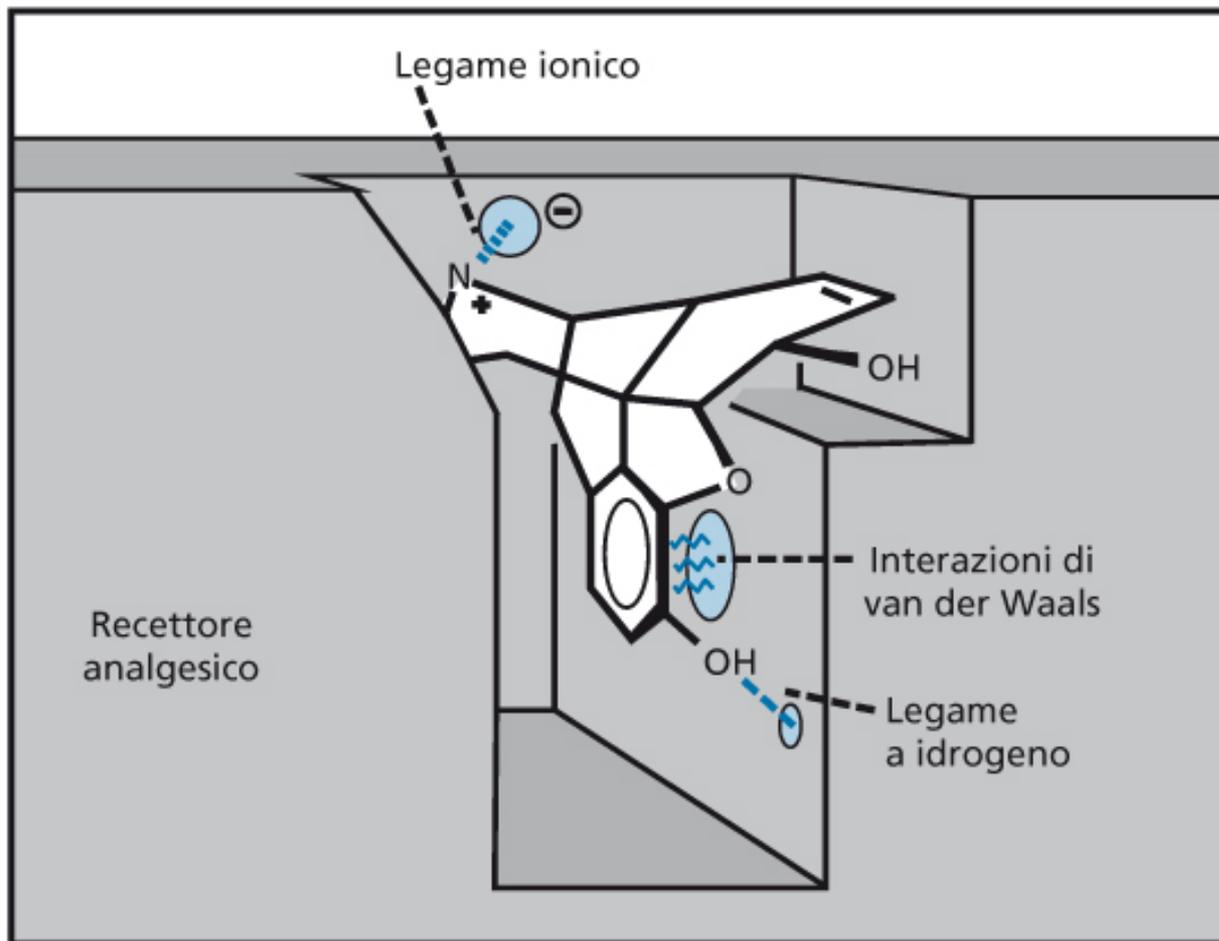
Scheletro del farmacoforo



Triangoli farmacoforici

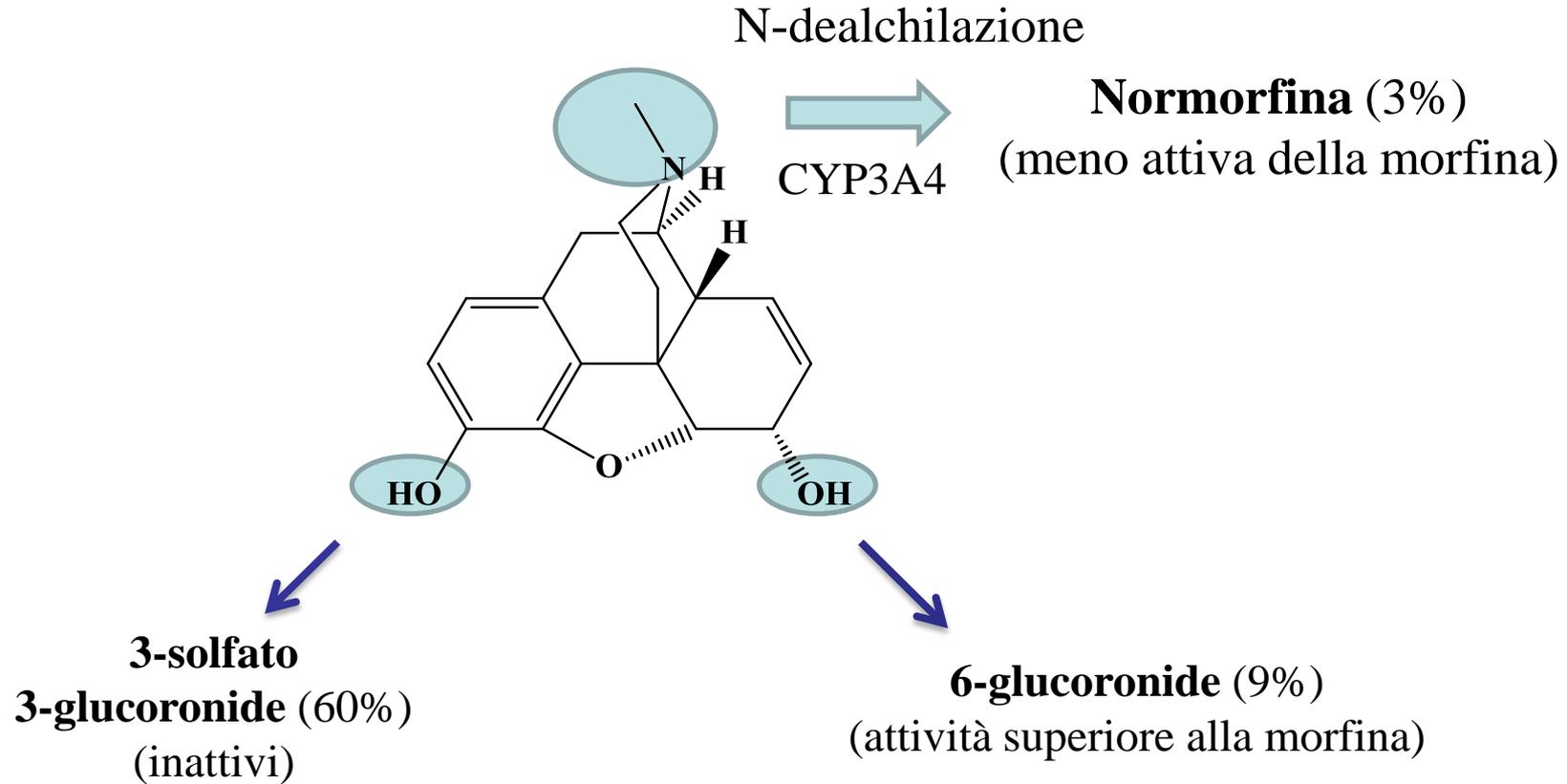
HBD (donatore di legame a idrogeno)
HBA (accettore di legame a idrogeno)

Gruppi farmacoforici analgesici della morfina e degli oppioidi correlati.

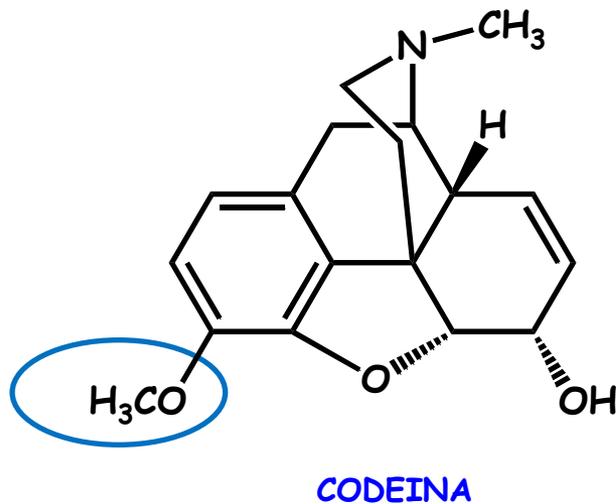


Interazioni di legame della morfina con il sito di legame del recettore oppioide.

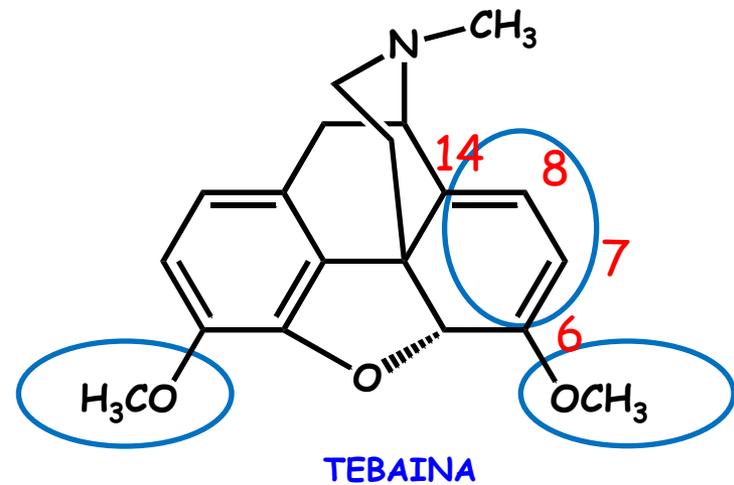
Metabolismo della morfina



Altri alcaloidi dell'oppio a struttura fenantrenica



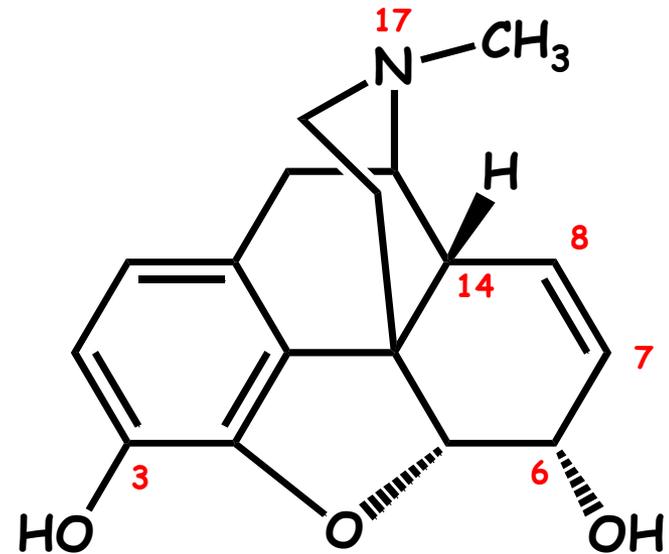
- Utilizzata come antitussivo, antidiarroico e nel trattamento del dolore moderato
- Metabolizzata nel fegato dal CYP2D6 (soggetto a polimorfismo genetico) a morfina



- Non ha attività analgesica
- Utilizzata come prodotto di partenza per la semisintesi di analoghi

Derivati della morfina e studi SAR

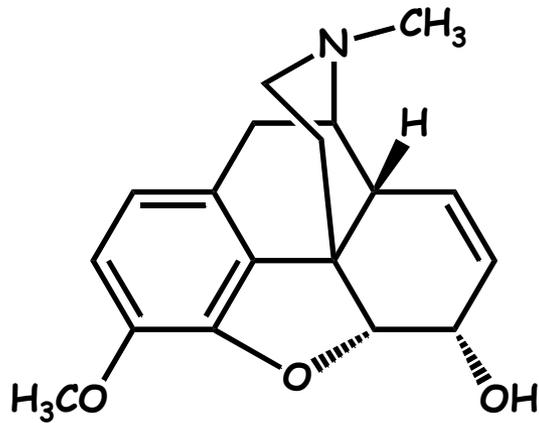
- OH fenolico in 3
- OH in 6
- Doppio legame in 7,8
- Sostituente in 14
- Sostituente in 17



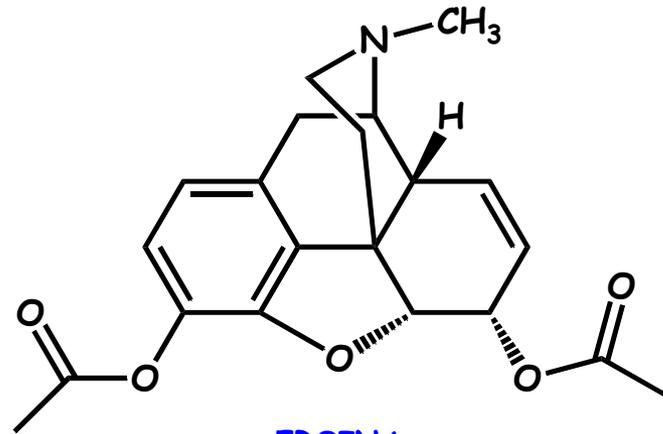
MORFINA

OH fenolico in 3

necessario



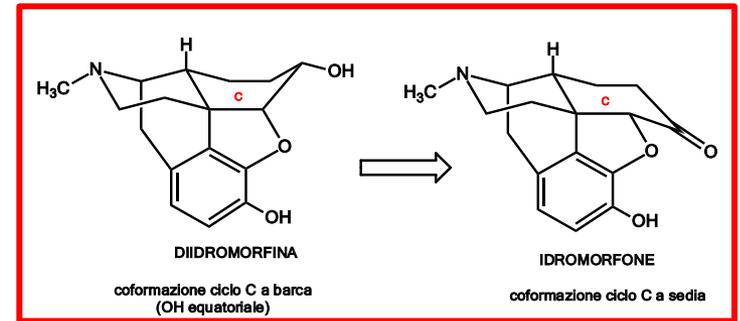
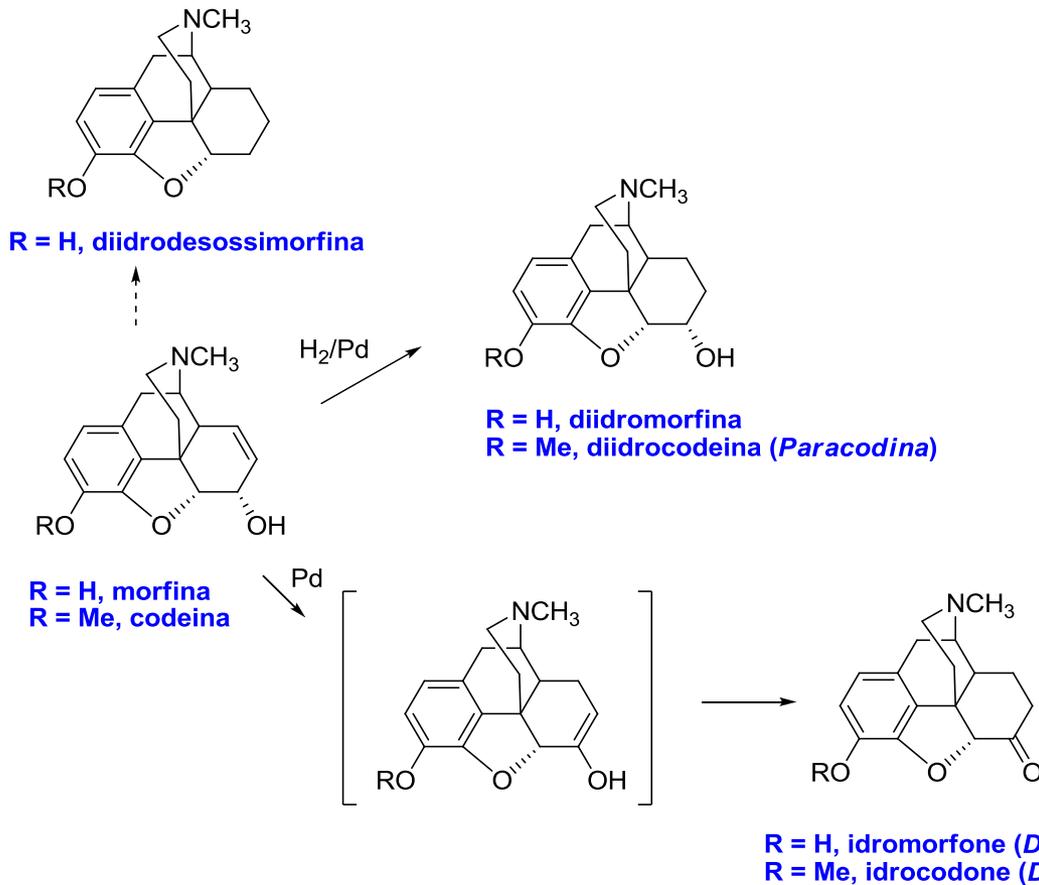
CODEINA



EROINA

OH in 6 e doppio legame in 7,8

Non sono indispensabili per l'attività

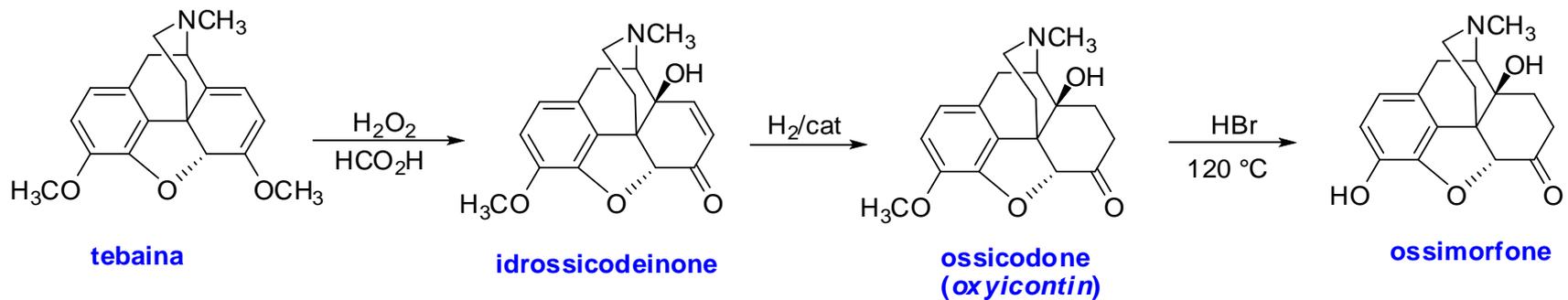


5 volte più potente

Sostituente in 14- β (14-ossi-derivati)

L'introduzione di un OH in 14- β :

- rallenta l'attraversamento della BEE
- aumenta l'affinità per il recettore rendendo possibile la formazione di un ulteriore legame H
- complessivamente si ha un aumento di due-tre volte dell'attività analgesica

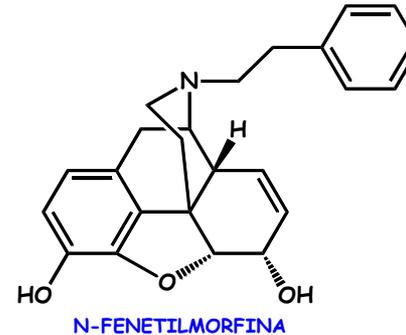
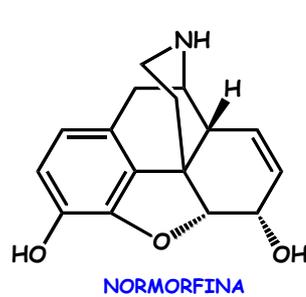


Sostituente in 17

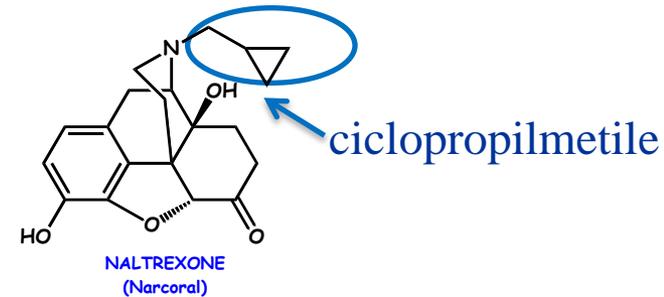
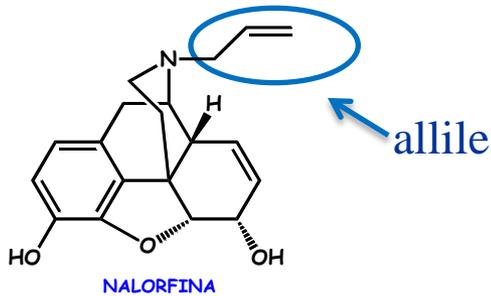
R ² =	<div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> Me Et Pr </div>	Bu	<div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> Pentile, Esile </div>	CH ₂ CH ₂ Ph
	<div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> Agonismo diminuisce Antagonismo aumenta </div>	Attività nulla	Agonisti	14 × attività della morfina

Variazione dell'attività in funzione della dimensione del gruppo alchilico.

25% dell'attività della morfina



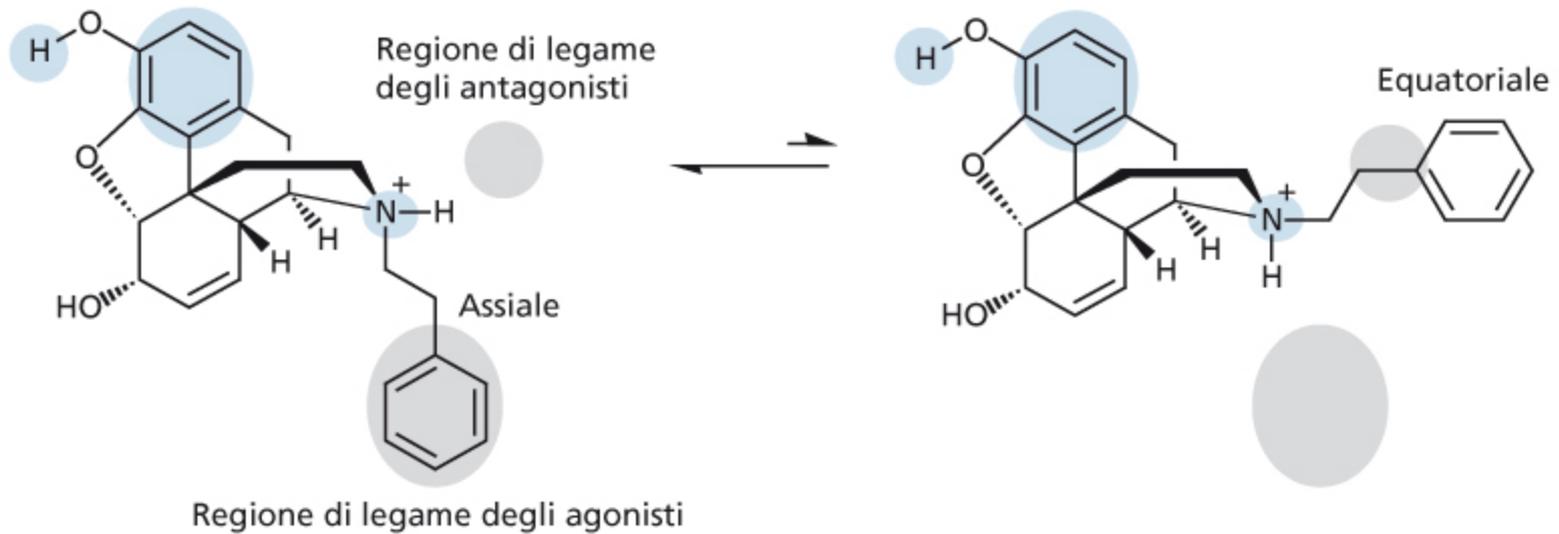
14 volte più attivo della morfina



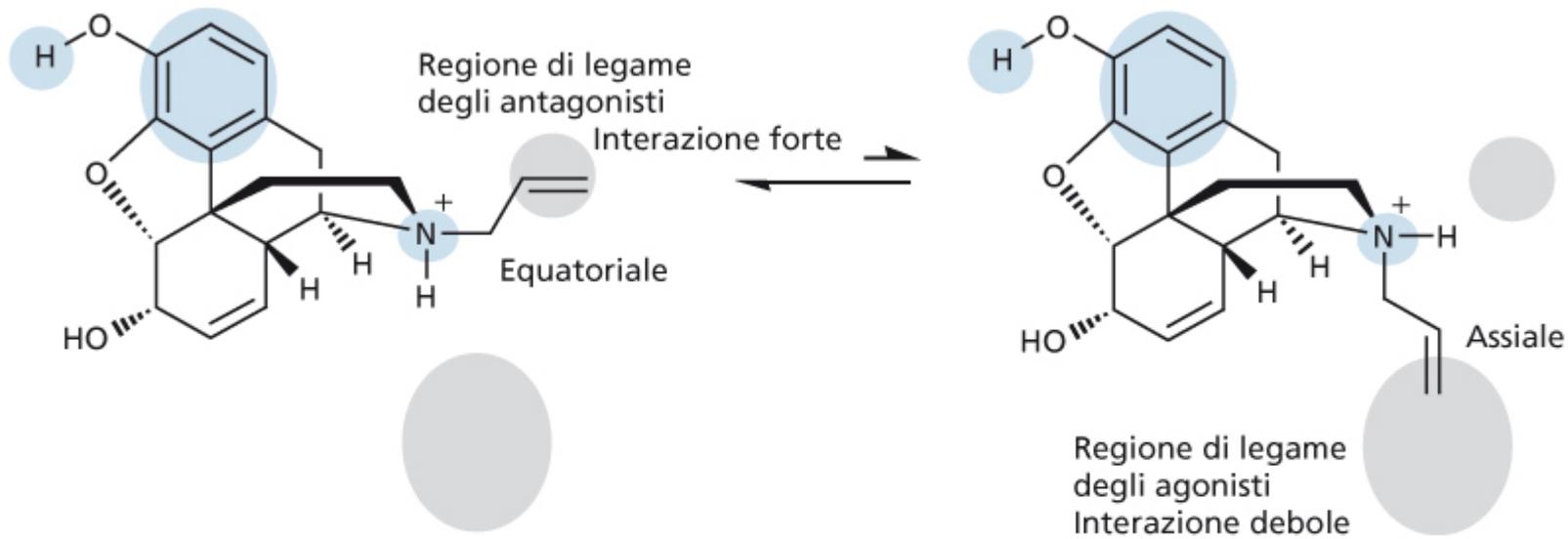
Debole attività analgesica
Antagonista sui recettori μ
e agonista debole sui recettori κ

Attività antagonista

Teoria di Snyder e coll. Suggestisce che nel recettore analgesico vi siano due regioni di legame idrofobiche accessorie e che una molecola agisca da agonista o da antagonista a seconda che l'una o l'altra possa essere occupata

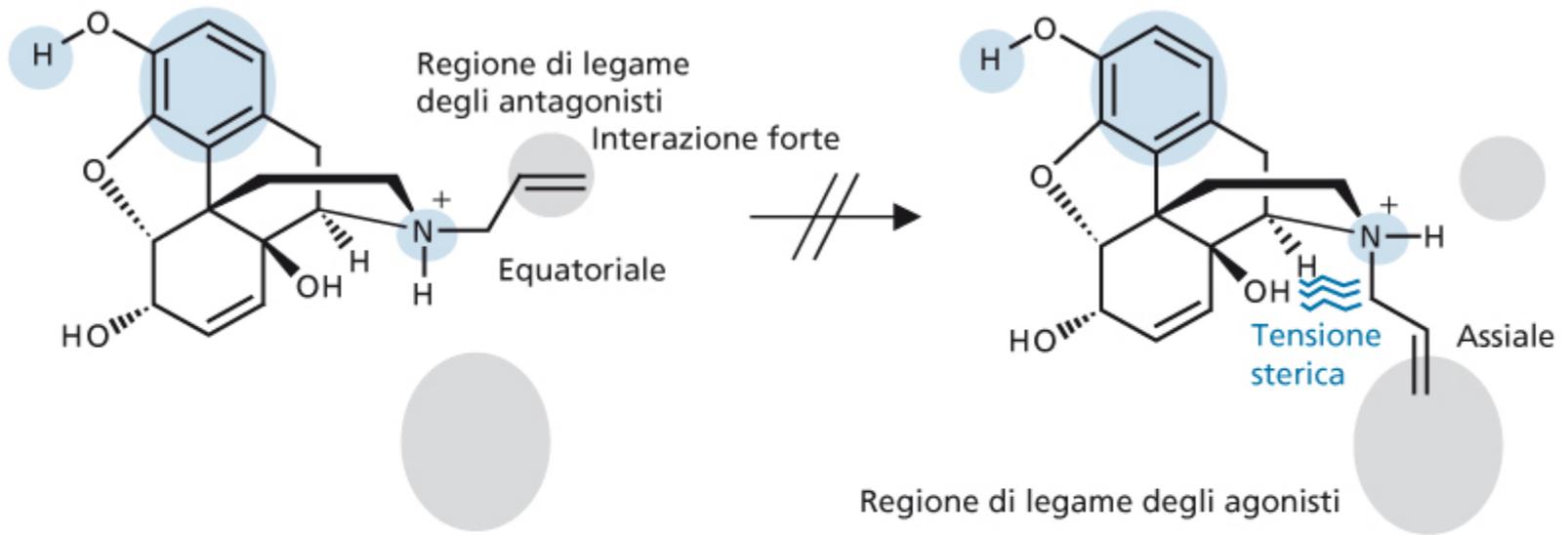


Interazioni di legame della *N*-fenetilmorfina.



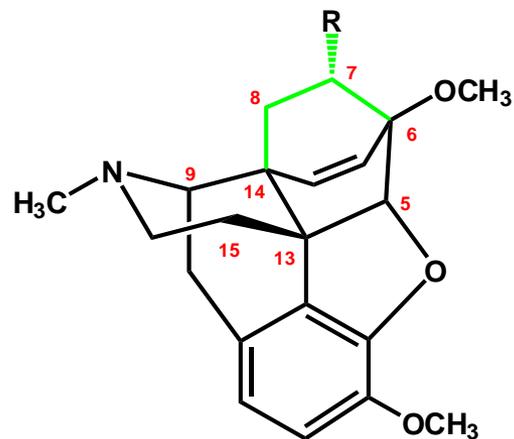
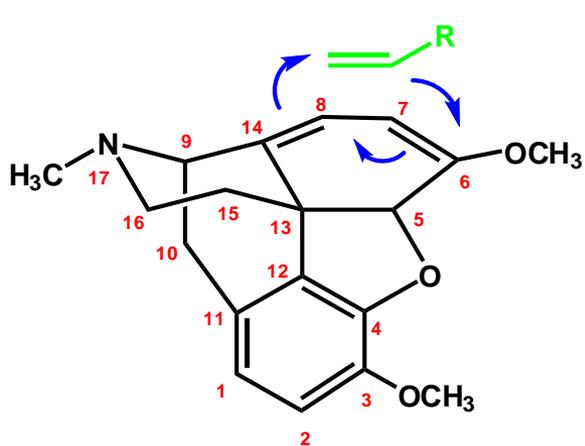
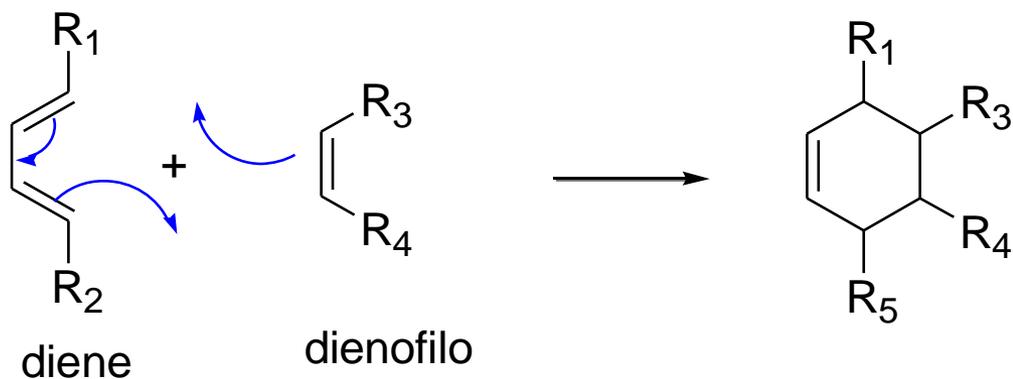
Interazioni di legame della N-allilmorfina.

Antagonisti puri

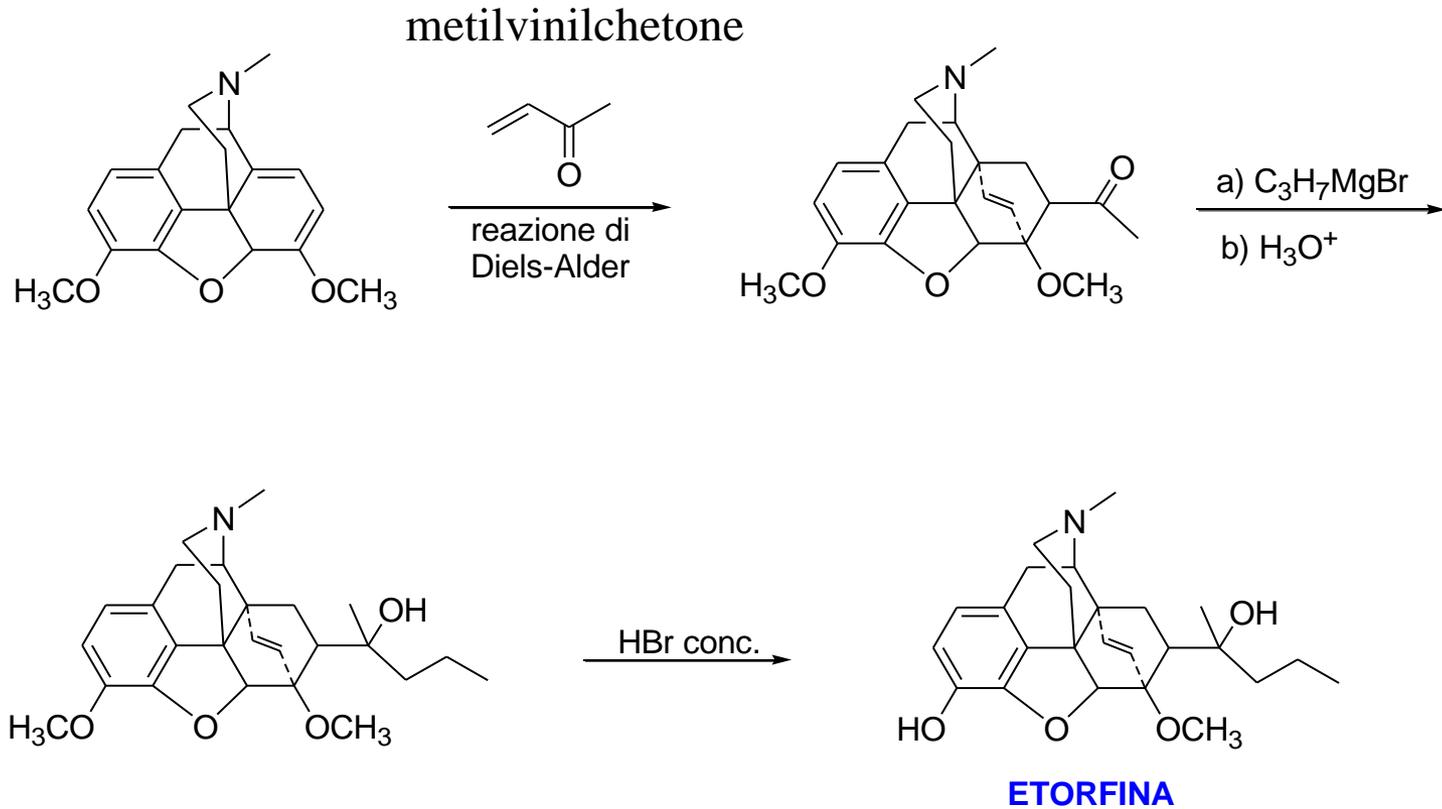


Influenza del gruppo 14-OH sulle interazioni di legame.

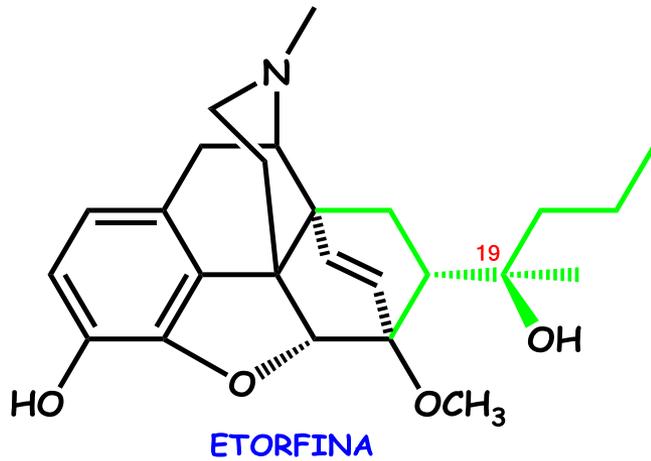
Reazione di Diels Alder sulla tebaina: sintesi delle **oripavine**



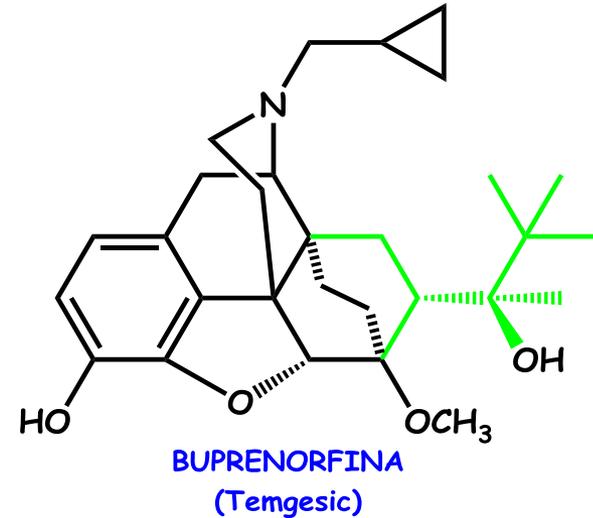
Sintesi etorfina



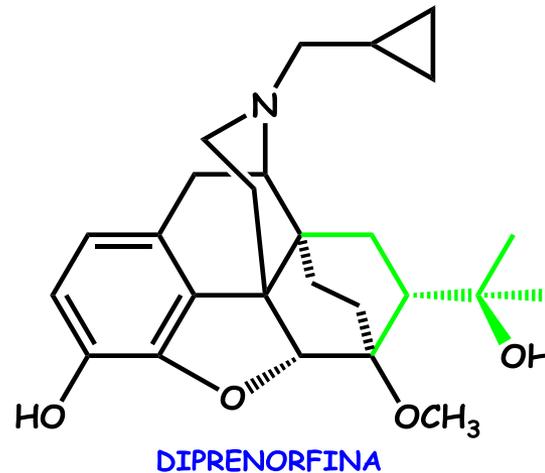
Altri derivati della morfina



Agonista μ

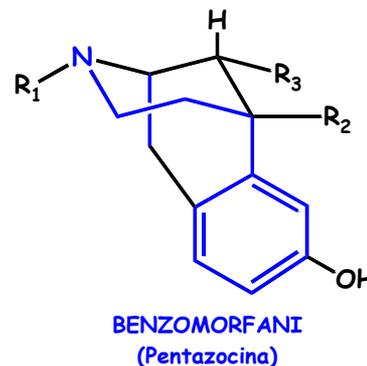
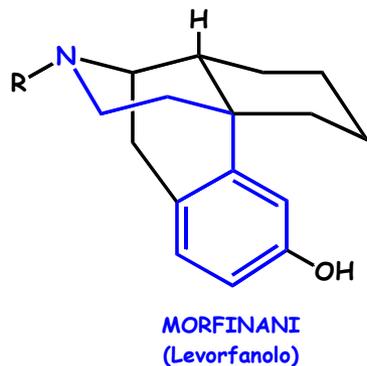
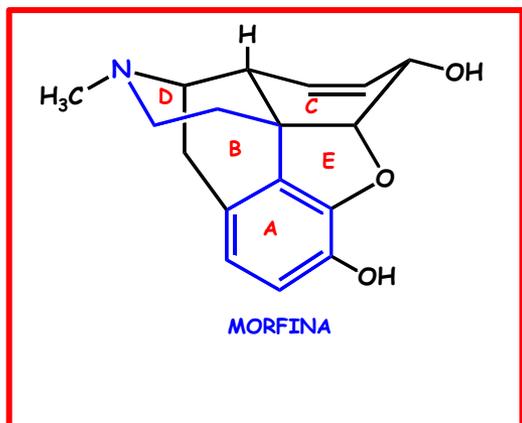


Agonista parziale μ e debole antagonista k
Potentissimo analgesico (potenza analgesica 25-40 volte superiore alla morfina)

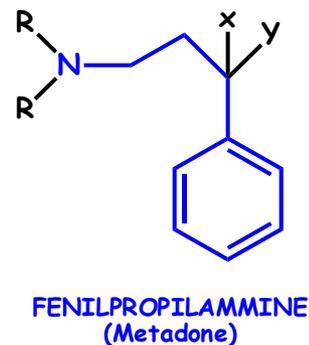
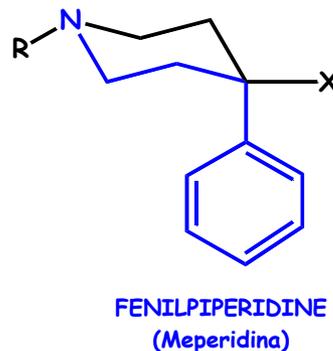


Antagonista puro

Semplificazioni molecolari della morfina

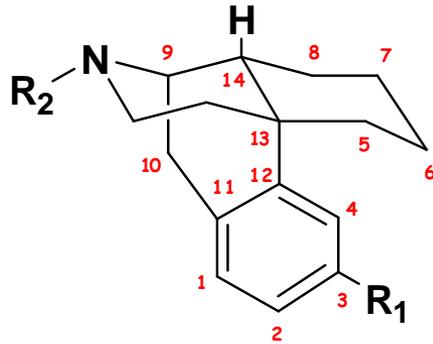
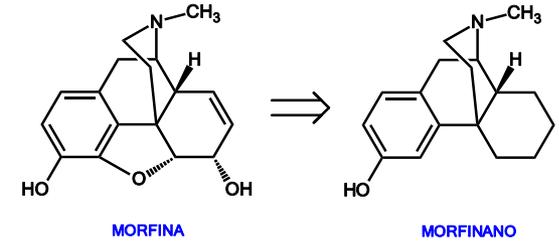


Derivati rigidi



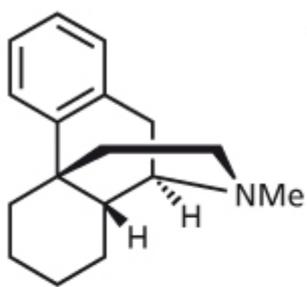
Derivati flessibili

Derivati del morfinano

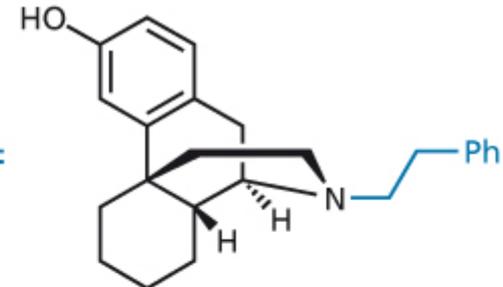
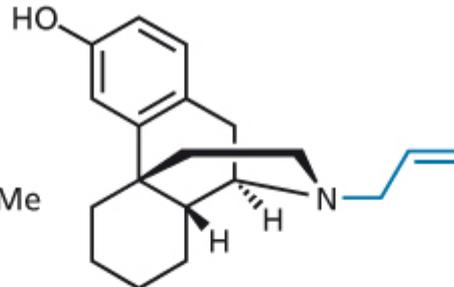
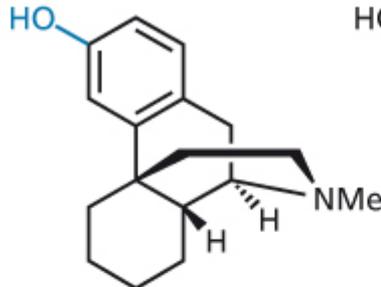


MORFINANI
[9(R), 13(R), 14(R)]

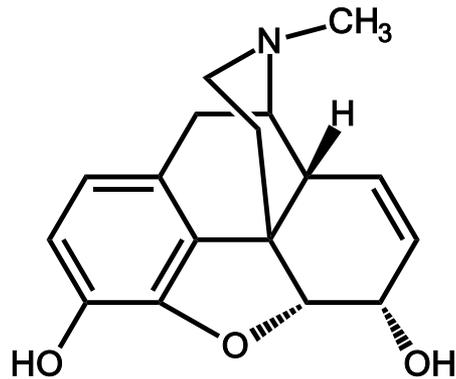
- i morfinani sono più potenti della morfina come analgesici ma sono anche più tossici
- Hanno una durata d'azione maggiore
- sono più facili da sintetizzare
- stesso tipo di SAR osservate per la morfina



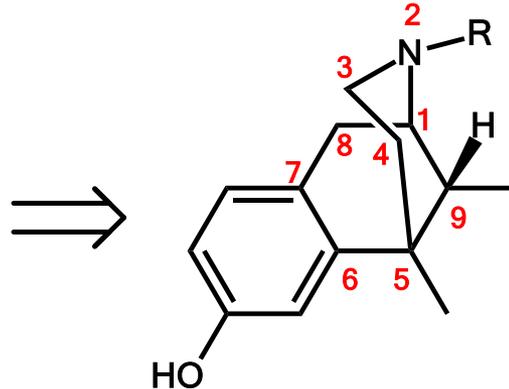
N-Metilmorfinano
(20% di attività della morfina)



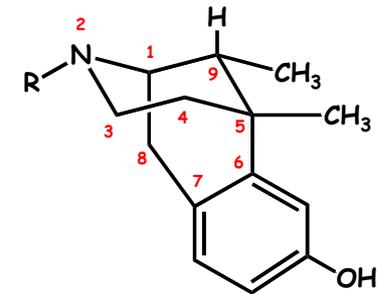
Derivati benzomorfanici



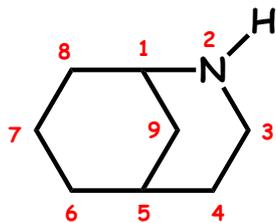
MORFINA



BENZOMORFANO

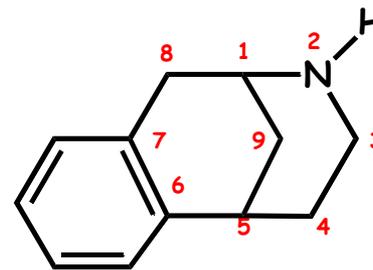


1*R*,5*R*,9*R*
cis (rispetto al ciclo B)



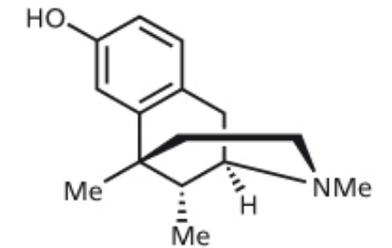
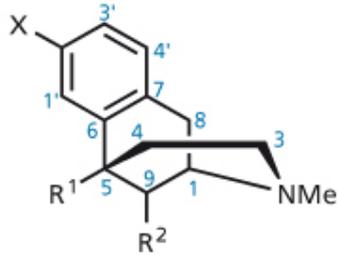
MORFANO

2-aza-biciclo[3,3,1]nonano

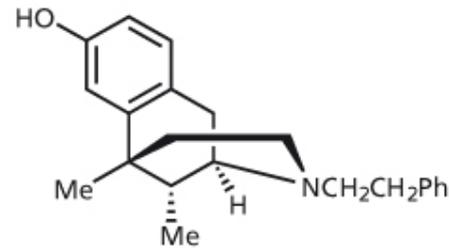


6,7-BENZOMORFANO

Derivati benzomorfanici

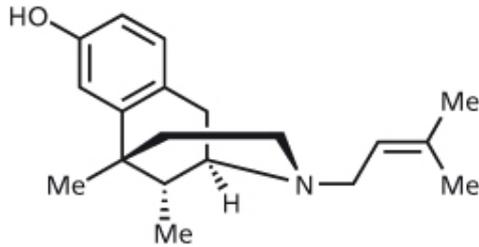


Metazocina
(stessa potenza della morfina)

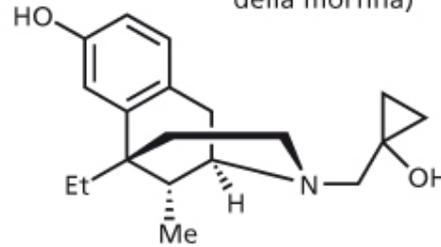


Fenazocina
(4 volte più potente della morfina)

Non provoca dipendenza



Pentazocina
(33% di attività della morfina, breve durata, poca dipendenza)



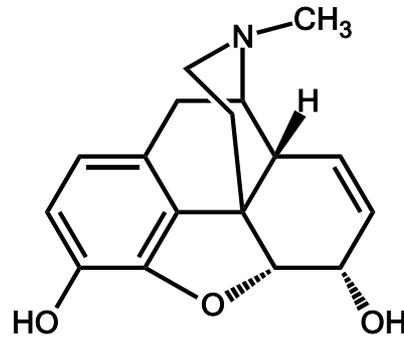
Bremazocina

Azione antagonista sui recettori μ e agonista pieno sui recettori κ , debole agonista sui δ . Purtroppo ha azione agonista sui recettori σ con effetti collaterali allucinogeni

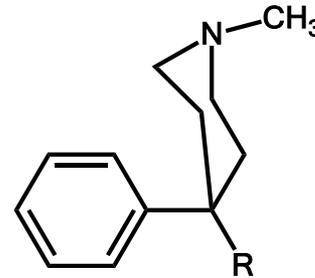
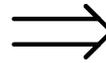
Agonista dei recettori κ , 200 volte più potente della morfina, più lunga durata d'azione, sembra non dare dipendenza, non deprime la respirazione

- Gli anelli C ed E non sono indispensabili per l'attività analgesica
- I benzomorfini si legano ai recettori oppioidi in maniera analoga a morfina e morfinani
- I benzomorfini sono più semplici da sintetizzare rispetto a morfina e morfinani
- **L'analgesia e dipendenza non necessariamente coesistono**

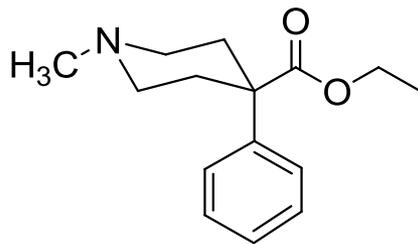
Derivati 4-arilpiperidinici



MORFINA



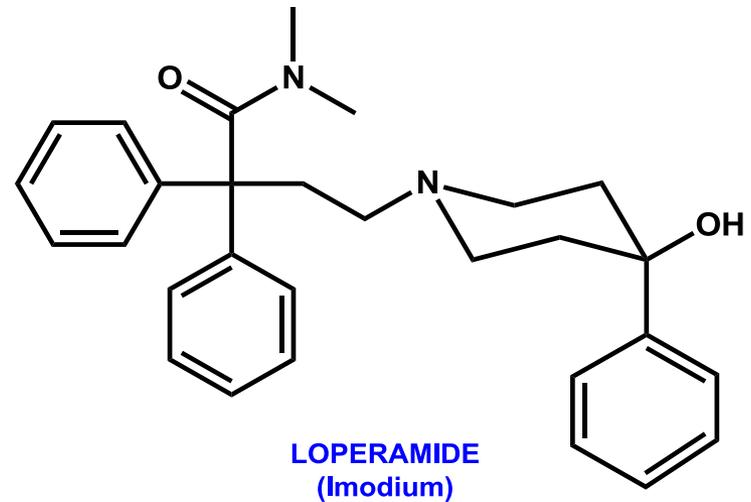
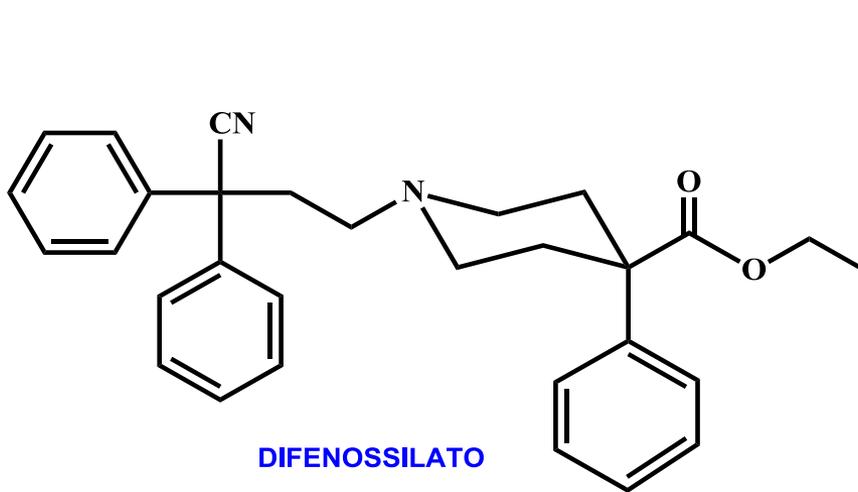
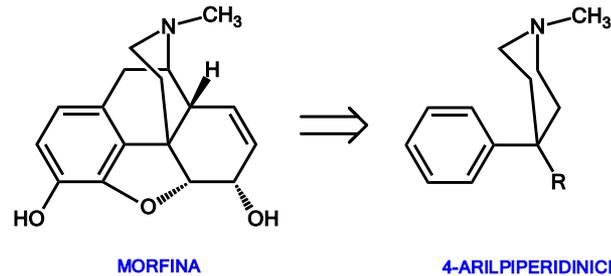
4-ARILPIPERIDINICI



Meperidina (Petidina)

- Analgesico più debole della morfina ma con gli stessi effetti collaterali
- Rapida insorgenza d'azione e breve durata

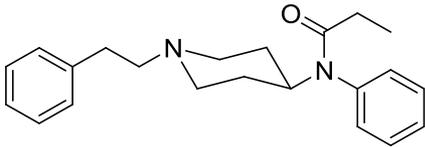
Derivati 4-arilpiperidinici antidiarroici



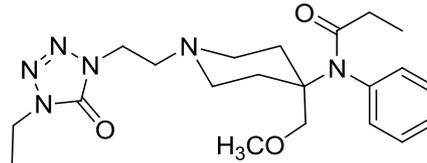
- Azione sui recettori oppioidi nella parete intestinale
- Abbastanza lipofilo da oltrepassare la BEE, espulso dalla glicoproteina P

Derivati 4-anilinopiperidinici

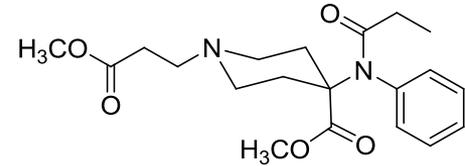
- Tra i più potenti agonisti del recettore μ
- Molto lipofili quindi passano facilmente la BEE



Fentanil
(Durogesic)



Alfentanil
(Fentalim)



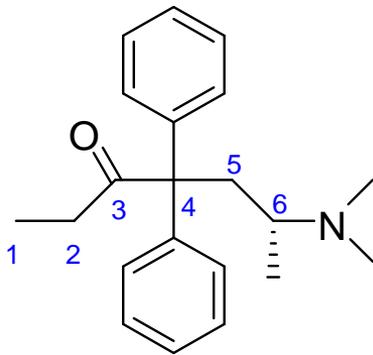
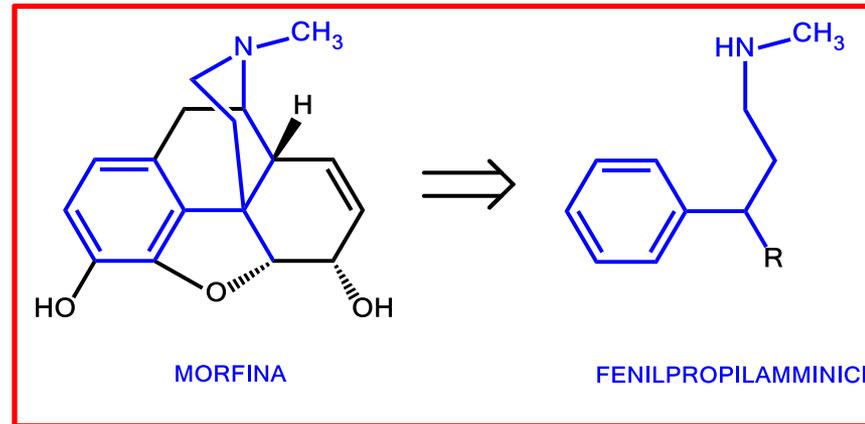
Remifentanil
(Ultiva)

- 500 volte più potente della meperidina
- Rapida insorgenza d'azione e breve durata

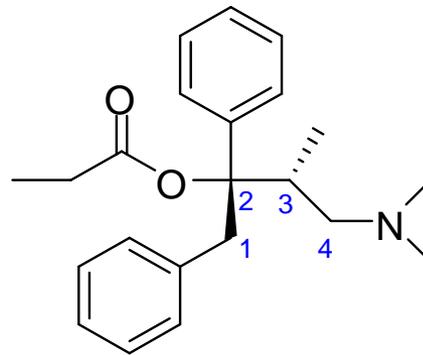
- 3-4 volte meno potente del fentanil
- Insorgenza d'azione più rapida e minore durata
- Utilizzato come coadiuvante dell'anestesia

- Progettato per essere metabolizzato rapidamente

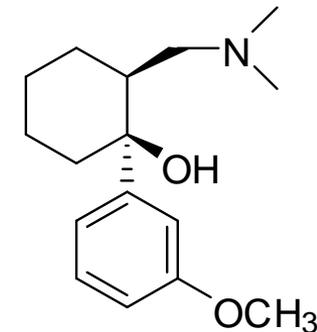
Derivati fenilpropilamminici



(6R) METADONE



**DESTROPROPOSSIFENE
(2S,3R)
(Liberen)**

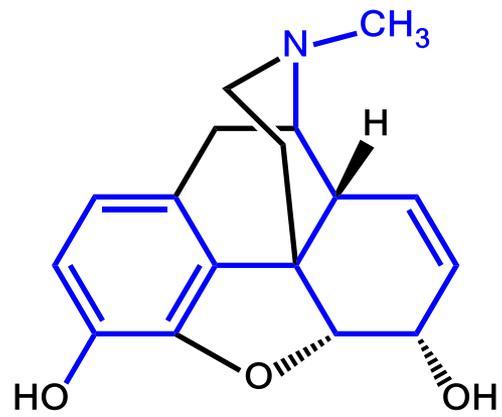


**TRAMADOLO
(±)cis
(Contramal)**

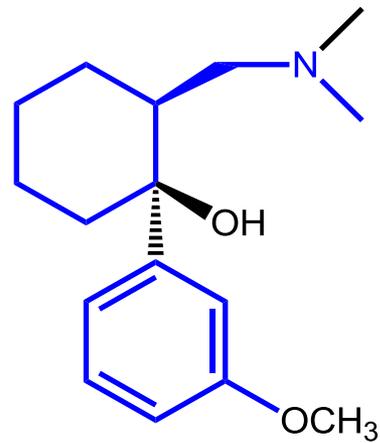
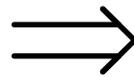
- Attivo per via orale
- Possiede effetti collaterali meno gravi
- Utilizzato per la disassuefazione

- 10 volte meno potente della morfina
- Stessi effetti avversi

- Debole agonista μ
- Minori effetti collaterali



MORFINA

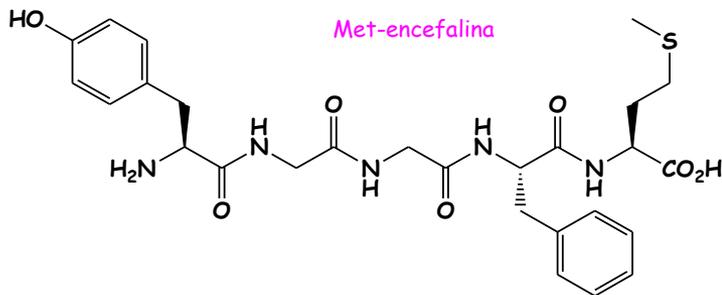


TRAMADOLO

Oppioidi endogeni

- Enkefaline
- Endorfine
- Dinorfine

- Endomorfine
- Nocicettina



Met-enkefalina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Leu-enkefalina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

β -Endorfina = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser¹⁰-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn²⁰-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-GluOH³¹

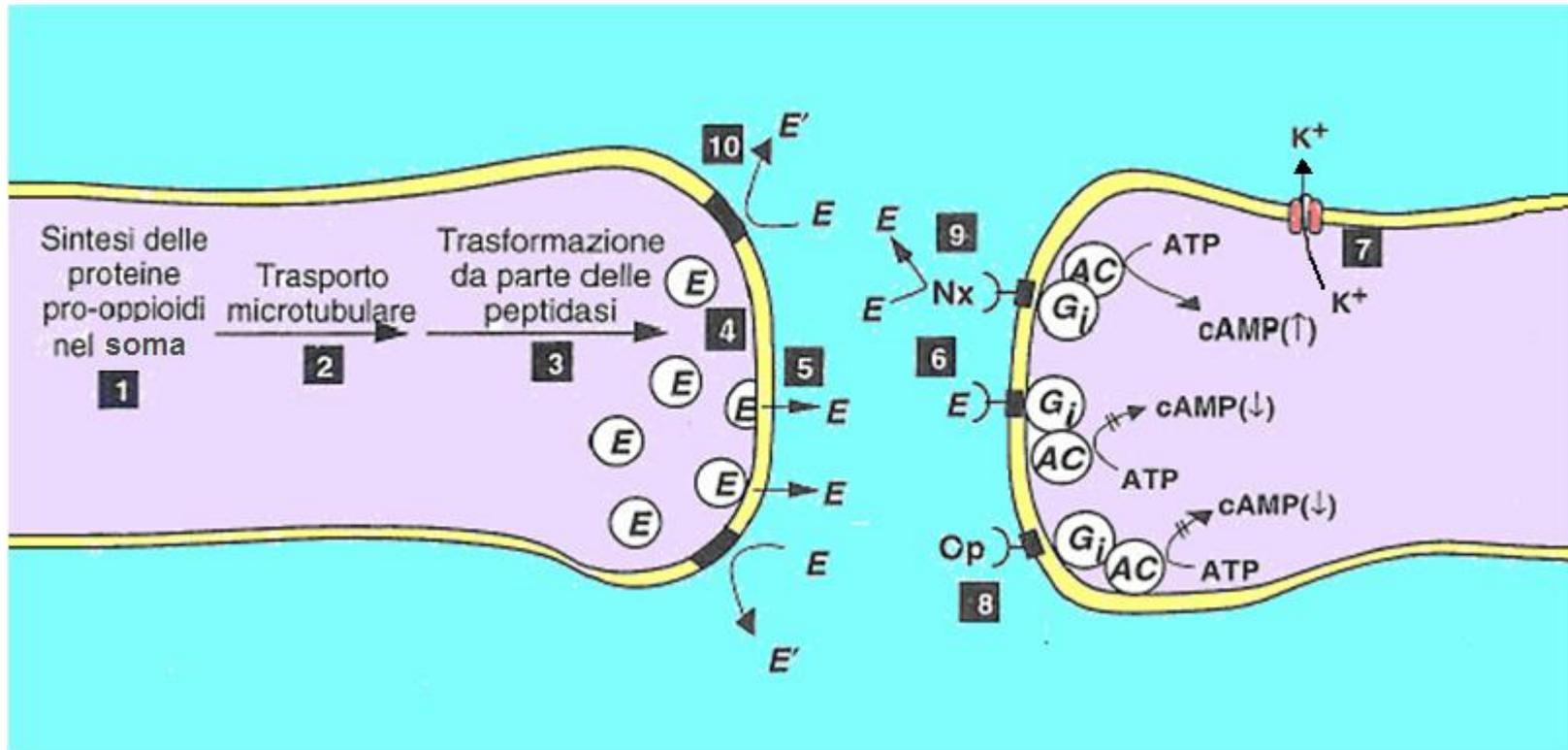
Dinorfina (dyn¹⁻¹⁷) = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

Endomorfina-1 = Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂

Endomorfina-2 = Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂

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

Rappresentazione di una terminazione nervosa encefalinergica



E: oppioide endogeno (ad es. encefalina)

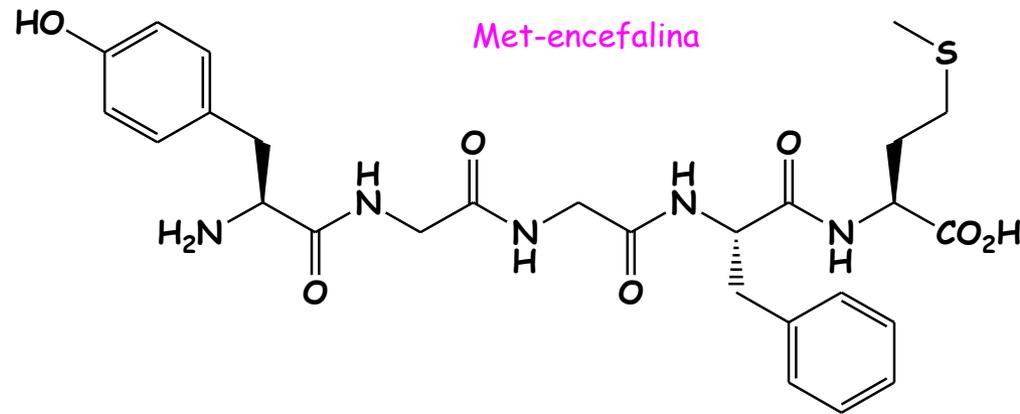
Op: oppioide esogeno (ad es. morfina)

Nx: antagonista (ad es. naloxone)

E': metabolita inattivo di *E* derivante dall'azione di endopeptidasi (ad es. encefalinasi)

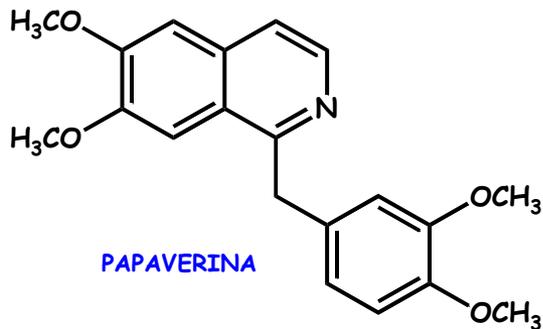
- *Oppioide*: qualsiasi sostanza, sia endogena che esogena, che produce effetti morfino-simili che vengono bloccati da antagonisti specifici come il naloxone
- *Oppiaceo*: sostanze farmacologicamente morfino-simili, strutturalmente correlabili alla morfina

Studi SAR sui peptidi oppioidi

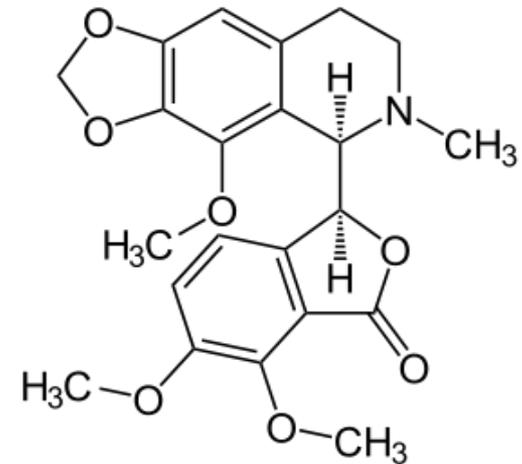


- Tyr¹
- Phe⁴
- inclusione *D*-amminoacidi o gruppi ingombranti
- carbossile terminale
- variazioni della stabilità conformazionale

Alcaloidi dell'oppio a struttura isochinolinica



Antispastico



Antitussivo