


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

 До захисту допускаю
Завідувач кафедри

«16» травня 2023 р. д. х. н., проф. А.О. Дорошенко

**ПЕРСПЕКТИВА СУЧАСНОГО СИНТЕЗУ АНАЛЬГЕТИКІВ
БЕЗ ОПОЇДНИХ ПОБІЧНИХ ВПЛИВІВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ**



Кваліфікаційна робота магістра

II курсу хімічного факультету

БІЛИКА ОЛЕКСІЯ АНАТОЛІЙОВИЧА

Науковий керівник д. х. н., проф. А.О. Дорошенко



ХАРКІВ 2023

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота містить: 59 стор., 41 рис., 1 табл., 29 використаних джерел.

Мета роботи: оцінити методи сучасного синтезу анальгетиків без опіюїдних побічних впливів на організм людини на основі статей та публікацій, зробити висновки про майбутню перспективу даної теми.

Об'єкт дослідження: знеболювальний ефект природних та синтетичних лікарських засобів органічної природи.

Предмет дослідження: анальгетики без опіюїдних побічних впливів на організм людини.

Методи дослідження: аналіз сучасної наукової літератури за проблемою розробки знеболювальних препаратів, узагальнення, порівняння та співставлення.

Результати та їх новизна: в ході роботи був проведений комплексний аналіз сучасних методик синтезу лікарських засобів знеболювальної дії, а також експериментального випробування розроблених сполук та їх впровадження в медичну практику.

Дана робота може застосовуватися як підґрунтя для подальших досліджень та розробок з даної тематики.

Ключові слова: СУЧАСНИЙ ОРГАНІЧНИЙ СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИКИ, ВІДСУТНІСТЬ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ, ОПІОЇДНІ ПОБІЧНІ ДІЇ, АГОНІСТИ μ -ОПОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ, НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ.

ABSTRACT

The qualification work contains: 59 pages, 41 figures, 1 table, 29 literature sources.

The purpose of the work: to evaluate critically the methods of modern synthesis of analgesics without opioid side effects on the human body based on articles and publications, to draw conclusions about the future perspectives of this topic.

The object of research: the analgesic effect of natural and synthetic drugs of organic nature.

The subject of the study: analgesics without opioid side effects on the human body.

Research methods: analysis of modern scientific literature on the problem of development of painkillers, generalization, evaluation and comparison.

Results and their novelty: in the course of the work, a comprehensive analysis of modern methods of synthesis of analgesic drugs was carried out, as well as experimental testing of the developed compounds and their introduction into medical practice.

This work can be used as a basis for further research and development on this topic.

Keywords: MODERN ORGANIC SYNTHESIS, ANALGESICS, NO SIDE EFFECTS, OPIOID SIDE EFFECTS, μ -OPIOID RECEPTOR AGONISTS, NEW DRUGS.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ	8
1.1 Застосування опіоїдів у медицині.....	8
1.2 Основні побічні ефекти опіоїдів та опіатів	13
1.3 Порівняння ефекту знеболення опіоїдів та ненаркотичних анальгетиків	14
РОЗДІЛ 2. МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНАЛЬГЕТИКІВ.....	16
2.1 Хімічні властивості наркотичних анальгетиків	16
2.2 Механізми дії анальгетиків без опіоїдних побічних ефектів на організм людини	24
2.3 Молекулярні механізми дії наркотичних анальгетиків на різних рівнях організму.....	27
РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ АНАЛЬГЕТИКІВ БЕЗ ОПІОЇДНИХ ПОБІЧНИХ ВПЛИВІВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ	30
3.1 Перспективні напрямки дослідження.....	30
3.2 Нові можливості: шлях до розробки більш безпечних анальгетиків. Огляд сучасних методів синтезу анальгетиків без опіоїдних побічних впливів на організм людини.....	31
3.2.1 АТ-121 – новий ЛЗ, без опіоїдних побічних впливів.....	33
3.2.2 PZM21 – новий агоніст μ -опіоїдних рецепторів	34
3.2.3 Цебранопадол як новий перспективний засіб для лікування болі.....	39
3.2.4 DPI-3290 (CR845) – новий неопіоїдний анальгетик	40
3.2.5 АТ-076 – збалансований антагоніст декількох типів опіоїдних рецепторів.	41
3.2.6 Препарат SHR9352.....	46
3.2.7 Опіоїдний анальгетик BW373U86	49
3.2.8 Серія опіоїдних препаратів DPI (221; 287)	50
3.2.9 Розробка SR-17018 та TRV734.....	51
3.2.10 Брорфін - опіоїдний анальгетик на основі піперидину.....	52
ВИСНОВКИ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	56

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарські засоби.

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.

Введення ЛЗ п/о – введення лікарського засобу через рот.

Введення ЛЗ в/в – введення лікарського засобу внутрішньовенно.

MOR (MOP) – μ опіоїдний рецептор.

KOR – каппа опіоїдний рецептор.

DOR – дельта опіоїдний рецептор.

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема болю є однією з найбільш поширених медичних проблем в сучасному світі. Анальгетики, зокрема опіоїдні препарати, часто використовуються для лікування болю, однак їх застосування може бути пов'язане з серйозними побічними ефектами, включаючи розвиток залежності та передозування.

Тому необхідні нові методи синтезу анальгетиків, які б мали сильний анальгетичний ефект, але не викликали б опіоїдних побічних ефектів, які можуть нанести додаткову шкоду хворій людині. Дослідження в цій галузі може привести до створення нових препаратів, які були б безпечними для пацієнтів, мали б сильний анальгетичний ефект і не викликали залежності. Це може допомогти поліпшити якість життя людей, які страждають від болю, та знизити ризик негативних наслідків від використання опіоїдів.

На сьогоднішній день ведуться дослідження з метою знаходження нових способів синтезу безпечних та ефективних анальгетиків, які б не мали опіоїдних побічних ефектів.

Крім того, збільшення кількості людей, які отримують рецептурні опіоїдні препарати для лікування болі, приводить до зростання кількості випадків передозування та смертей від опіоїдів. Таким чином, розробка нових безопійних анальгетиків може зменшити ризик передозування та залежності від опіоїдів, а також покращити ефективність знеболювання та знизити побічні ефекти на органи та системи організму.

Виходячи з цього, тематика перспективного синтезу анальгетиків без побічних впливів на організм людини є дуже актуальною та має великий потенціал щодо покращення якості життя пацієнтів з болем. Дослідження в цьому напрямку можуть привести до розробки нових безпечних та

ефективних препаратів, які зменшать ризик виникнення залежності від опіоїдів та їх передозування, а також покращать ефективність лікування болю та попередять розвиток побічних ефектів.

Мета роботи: оцінити перспективу сучасного синтезу анальгетиків без опіоїдних побічних ефектів на основі наукових публікацій у фахових виданнях, а також потенційних розробок та патентів; зробити висновки про майбутні перспективи даної теми.

Для досягнення даної мети потрібно виконати ряд задач, а саме:

1. Проаналізувати застосування опіоїдів в сучасній медичній практиці;
2. Визначити основні побічні дії на організм людини;
3. Порівняти наркотичні та ненаркотичні анальгетики з точки зору їх ефективності;
4. Оцінити перспективу сучасного синтезу анальгетиків без опіоїдних побічних впливів на організм людини;
5. Зробити висновки про майбутні перспективи розвитку даної тематики.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1 Застосування опіоїдів у медицині

Наркотичний засіб (або анальгетик чи опіоїд) – це ліки, які призначені лікарем для зняття болю різної етіології: гострий (короткостроковий) або хронічний (довгостроковий або постійний) [1].

Опіоїди – це речовини, які включають алкалоїди опійного маку, їх похідні, синтетичні аналоги та ті, що синтезуються в організмі людини [1].

До даної групи відносять:

1. Наркотичні анальгетики – похідні фенілпіперидину:
 - група промедолу та його структурних аналогів (феноперидин, петидин);
 - група фентанілу та його структурних аналогів;
 - група фенциклідину та його структурних аналогів.
2. Наркотичні анальгетики групи бензімідазолу.
3. Напівсинтетичні наркотичні анальгетики групи тебаїну та орипавіну.
4. Наркотичні анальгетики – похідні різних хімічних структур:
 - метадон і його похідні;
 - трамадол.

Вони мають специфічну взаємодію з опіатними рецепторами ЦНС та застосовуються як анальгетики в медицині для зменшення болю внаслідок травм, операцій, захворювань тощо. Однак, їх тривале вживання може спричинити фізичну та психологічну залежність.

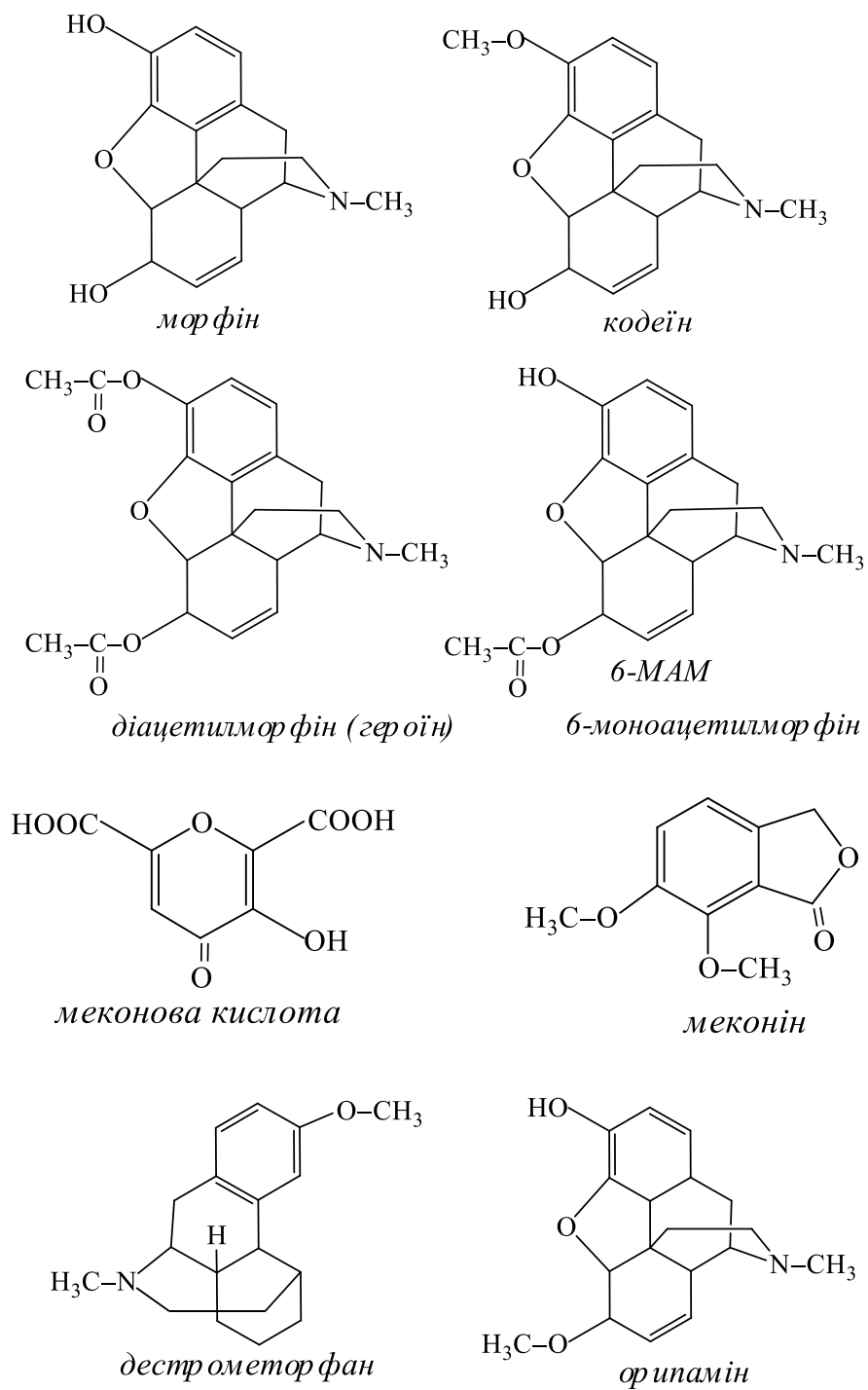


Рисунок 1.1 Структурні формули типових опіатів та їх синтетичних аналогів

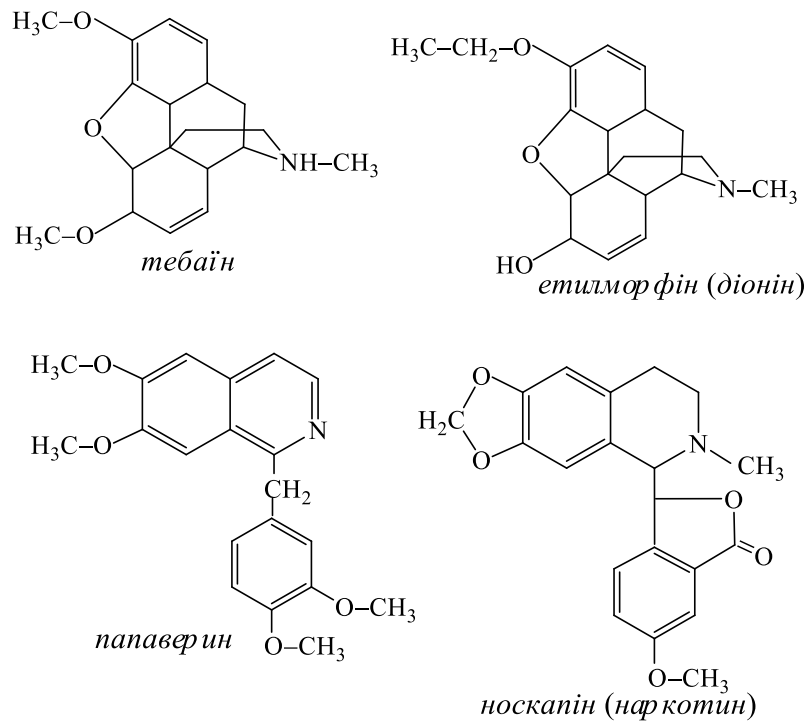


Рисунок 1.2 Структурні формули типових опіатів та їх синтетичних аналогів, продовження

Механізм дії опіоїдів полягає у пригніченні таламічних центрів больової чутливості.

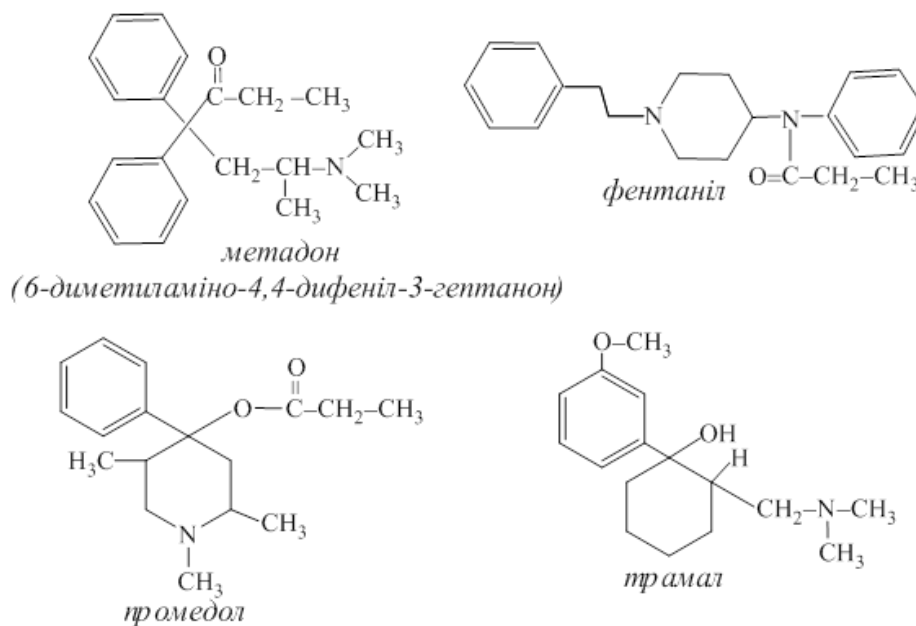


Рисунок 1.3 Представники синтетичних опіоїдів

Клініко-фармакологічні ефекти опіоїдів включають[2]:

- Аналгетичний ефект: опіоїди є потужними знеболювальними засобами, які можуть допомогти знизити біль у різних медичних станах, включаючи хронічний та гострий біль, біль від раку та біль після операцій.
- Седативний ефект: деякі опіоїди можуть спричиняти сонливість та розслаблення м'язів.
- Анксіолітичний ефект: знижують тривогу та покращують настрій у деяких людей.
- Ейфорічний ефект: певні опіоїди можуть викликати почуття щастя та ейфорії, що може призвести до розвитку залежності.
- Респіраторний ефект: деякі опіоїди можуть спричинити депресію дихання, що може бути небезпечним для життя.

Опіати — це хімічно споріднені сполуки (опіоїди), що містяться або синтезуються з морфіноподібних рослинних алкалоїдів опійного маку, *Papaver somniferum*, що мають вплив на опіатні рецептори ЦНС [2].

Найпоширеніші представники: морфін, героїн, кодеїн, наркотин, тебаїн [2]. Ці препарати забезпечують знеболюючий ефект через опіоїдні рецептори центральної нервової системи.

Тебаїн безпосередньо не використовують в медицині, він є прекурсором для синтезу цілого ряду лікарських речовин.

Види опію, які використовують в медицині [1]:

1. «Медичний опій» – одержують висушуванням опію-сирцю при помірній температурі, подрібненням до порошку і регулюванням вмісту морфіну, згідно фармакопейних вимог, на рівні 9,5–10,5 % шляхом додавання лактози, відходів какао або рисового крохмалю. Зазвичай, представляє собою порошок світло-коричневого кольору (допускають

жовтувато-коричневі і червоно-коричневі частинки) і має характерний запах опію.

2. «Деодорований» або «денаркотизований» опій – отримують обробкою опію петролейним етером для видалення наркотину та характерного запаху опію. Концентрація морфіну в ньому складає 10–10,5%.

3. «Концентрований» опій, пантопон, омнопон, папаверетрум – суміш гідрохлоридів морфіну, кодеїну, папаверину і наркотину. Вміст морфіну близько 50 % .

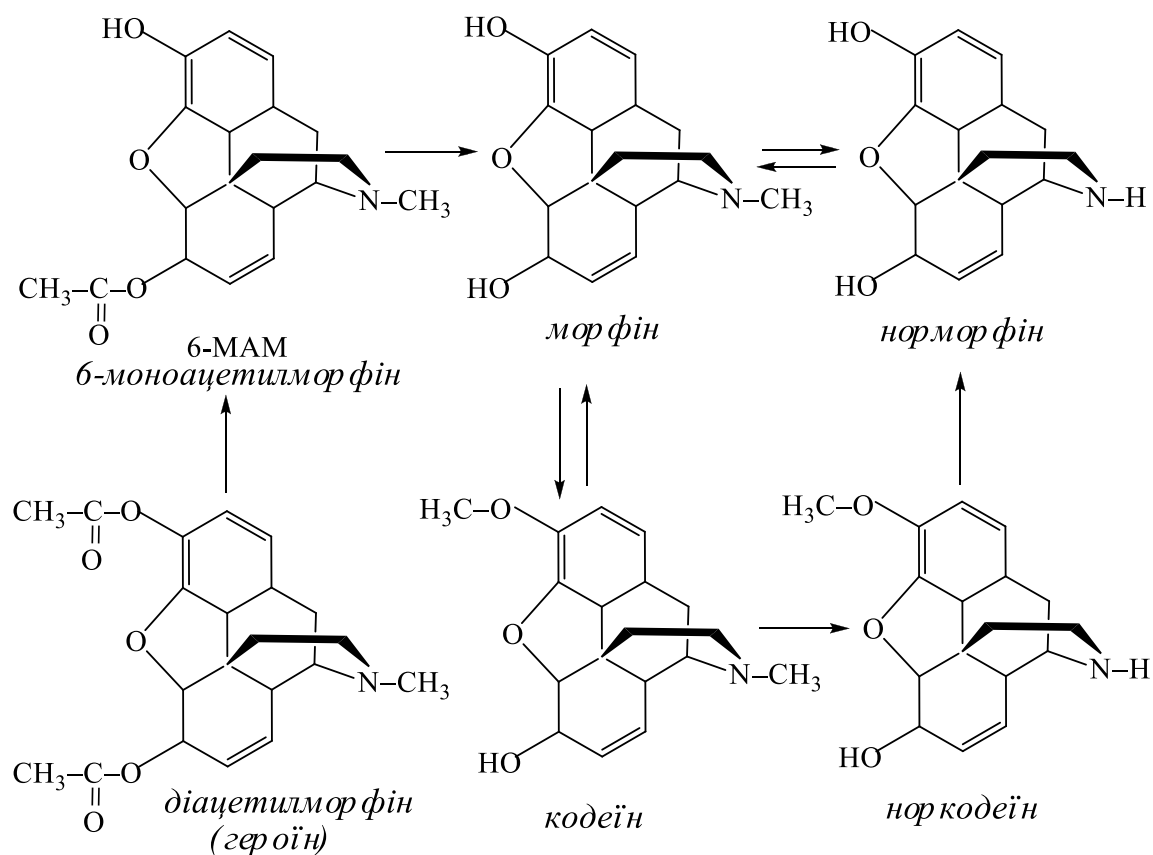


Рисунок 1.4. Схема біотрансформації опіатів

1.2 Основні побічні ефекти опіоїдів та опіатів

Наркотичні анальгетики хоч і мають ефективну дію, але на противагу їй - велику кількість побічних дій, які не дають змогу використовувати їх, для тривалої ефективної знеболювальної терапії.

Ряд побічних дій на організм людини [3]:

- Запор: опіоїди можуть знизити рухливість кишківника, що призводить до запору. Цей ефект може бути особливо проблематичним для людей, які мають приймати опіоїди впродовж довготривалого періоду.
- М'якість дихання: пригнічують дихальні центри в мозку, що може призвести до повільного та неглибокого дихання або навіть зупинки дихання. Це може бути особливо небезпечно для людей зі зниженою функцією легень або при вживанні великих доз опіоїдів.
- Сонливість та втома: може призвести до зниження концентрації та координації рухів, а також до збільшення ризику виникнення аварій.
- Нудота та блювання. Опіоїди можуть викликати відчуття нудоти та блювання, особливо в поєднанні з іншими ліками, такими як антибіотики або протизапальні засоби.
- Зменшення апетиту та ваги. Цей ефект може бути особливо проблематичним для людей, які страждають на захворювання, які вже знижують їх апетит або вагу.
- Збільшення болю. Незважаючи на те, що опіоїди використовуються для знеболення, в деяких випадках вони можуть призвести до збільшення болю, особливо при тривалому використанні або при високих дозах.

Та найбільш негативний наслідок – це опійний абстинентний синдром, так називають синдром відміни, який проявляється в неврологічних,

психосоматичних і соматовегетативних порушеннях при припиненні прийому засобів з опійного маку.

Зазвичай абстинентний синдром розвивається через 6–18 годин після вживання наркотичних анальгетиків і несе за собою ще більшу кількість негативних наслідків [3].

1.3 Порівняння ефекту знеболення опіоїдів та ненаркотичних анальгетиків

Опіїдні анальгетики (наприклад, морфін або оксикодон) забезпечують значну ефективність при знеболенні, проте вони також можуть мати небезпечні побічні ефекти, такі як зупинка дихання, запор, головокружіння, сонливість та залежність. Такі побічні ефекти не властиві ненаркотичним анальгетикам, таким як непропіонові кислоти (наприклад, ібупрофен або ацетамінол), які також здатні зменшувати біль, але менш ефективні при важких та персистентних болях.

Ненаркотичні анальгетики є зазвичай безпечнішими, ніж опіоїди, і не викликають такої високої рівень залежності. Вони можуть бути ефективними для легких болів, таких як головні болі або менструальні болі, але їх застосування є обмеженим для важких болів, таких як біль при ракових захворюваннях або після високо травматичних операцій.

У кожного пацієнта можуть бути різні реакції на анальгетики, і найбільш оптимальний варіант підбору препарату може залежати від типу болю, ступеню його сили та особливостей організму. Рішення про використання опіоїдів або ненаркотичних анальгетиків повинно бути прийняте лікарем, з урахуванням відповідних клінічних вказівок та потреб пацієнта.

Тому взагалі відмовитися від застосування наркотичних анальгетиків людство не може, але може їх вдосконалювати та покращувати й адаптувати для запобігання негативної супровідної дії в організмі людини.

Лікарі в своїй практиці спираються на загальні принципи фармакотерапії (за ВООЗ).

Для пацієнтів з постійним больовим синдромом рекомендується регулярний прийом лікарських засобів з урахуванням фармакокінетики, замість використання їх тільки при появі болю. Крім того, слід забезпечити доступність форми лікарського засобу з швидким вивільненням для негайного застосування при проривному болю, який може виникнути, незалежно від регулярного прийому анальгетиків.

Застосовують ЛЗ, у відповідності з анальгетичною «сходишкою» (рис. 1.5)

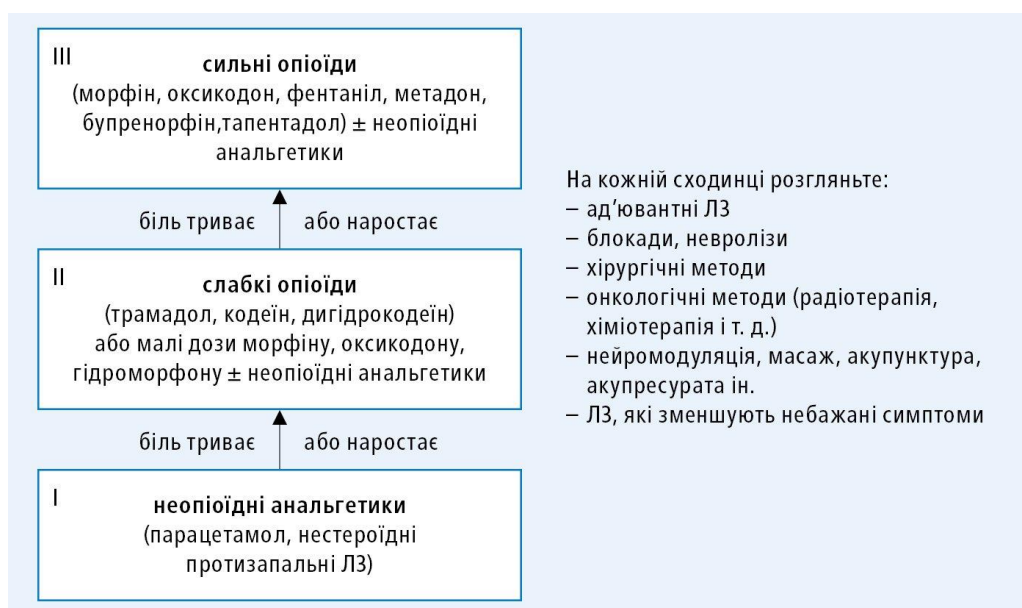


Рисунок 1.5 Сходишки знеболення (ВООЗ) у поєднанні з іншими методами лікування болю

РОЗДІЛ 2. МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНАЛЬГЕТИКІВ

2.1 Хімічні властивості наркотичних анальгетиків

Опіоїди у широкому сенсі - це молекули, які мають спорідненість до ліганд-зв'язуючої кишені опіоїдних рецепторів. До них належать морфін, ендорфіни, фентаніл та багато інших дозволених або заборонених наркотиків. Іноді опіоїди відрізняють від опіатів, наркотиків, які отримують з опіуму шляхом очищення, а іноді - й модифікації [4].

Опіоїди, які діють як агоністи, коли вони зв'язані з опіоїдними рецепторами, можуть використовуватися для лікування болю, але мають інші впливи та побічні ефекти. Опіоїди, такі як налоксон, діючи як антагоністи, з іншого боку, перешкоджають зв'язуванню агоністів і вимикають рецептор. Усі агоністи опіоїдних рецепторів викликають залежність і можуть призвести до смерті через передозування.

Основний з усіх наркотичних анальгетиків – **Морфін гідрохлорид:**

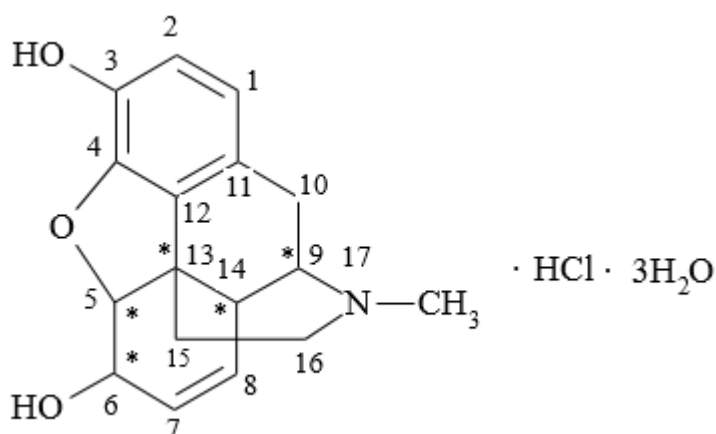
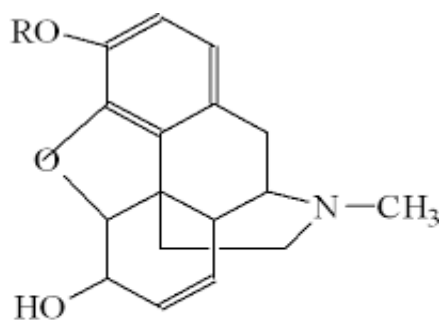


Рисунок 2.1. 7,8-Дидегідро-4,5α-епокси-17-метилморфінан- 3,6α-діол гідрохлорид тригідрат

Якщо говорити про властивості даного ЛЗ, то з точки зору фізико-хімічних властивостей це: білі голчасті кристали або порошок, як правило, білий кристалічний, який може дещо жовтіти при тривалому зберіганні; дуже добре розчиняється у воді, і відносно мало розчинний в медичному спирті – етанолі.

Морфін є амфотерною сполукою, разом з основними властивостями (через наявність третинного атома Нітрогену) та через те, що основа морфіну, через наявність фенольного гідроксилу, має змогу виявляти слабкі кислотні властивості.

Розглянемо, чи впливає структура на дію наркотичних анальгетиків: наявність вільної гідроксильної групи в положенні 3 (див. структурну формулу морфіну, рис.2.1) сприяє появі анальгезуючої дії морфіну.



R=H - морфин
R= CH₃ - кодеин

Рисунок 2.2 Загальна формула морфіну та кодеїну

Естерифікація гідроксильної групи в положенні 6 приводить до підвищення анальгезуючої активності, але одночасно – й токсичності.

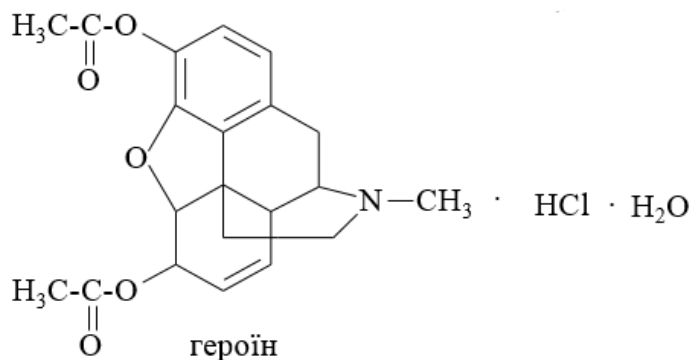


Рисунок 2.3 Структурна формула героїну

Подовження карбонового ланцюгу при атомі Нітрогену або його кватернізація зменшує анальгезуючу та ейфоричну дію. Приклад описаної структури – налорфін.

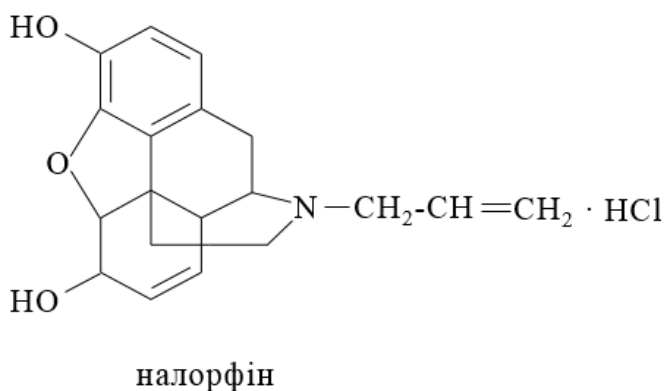


Рисунок 2.4 Структурна формула налорфіну

В процесі метаболізму морфіну в організмі його переважна більшість метаболізується шляхом зв'язування з глюкуроною кислотою і утворенням глюкуроніду, який потім виділяється з сечею. Протягом перших 8 годин після введення морфіну, близько 50% його виводиться з організму з сечею у вигляді глюкуроніду, а за 24 години - близько 90%. Малий відсоток морфіну в організмі може бути метаболізований шляхом N-

деметилування (утворення норморфіну) або О-метилування (утворення кодеїну).

У трупах морфін поступово перетворюється на псевдо-морфін, також відомий як оксидиморфін або дегідроморфін. Це призводить до того, що після певного часу у тілах загиблих морфін не вдається виявити, а замість нього можна відкрити псевдоморфін [4].

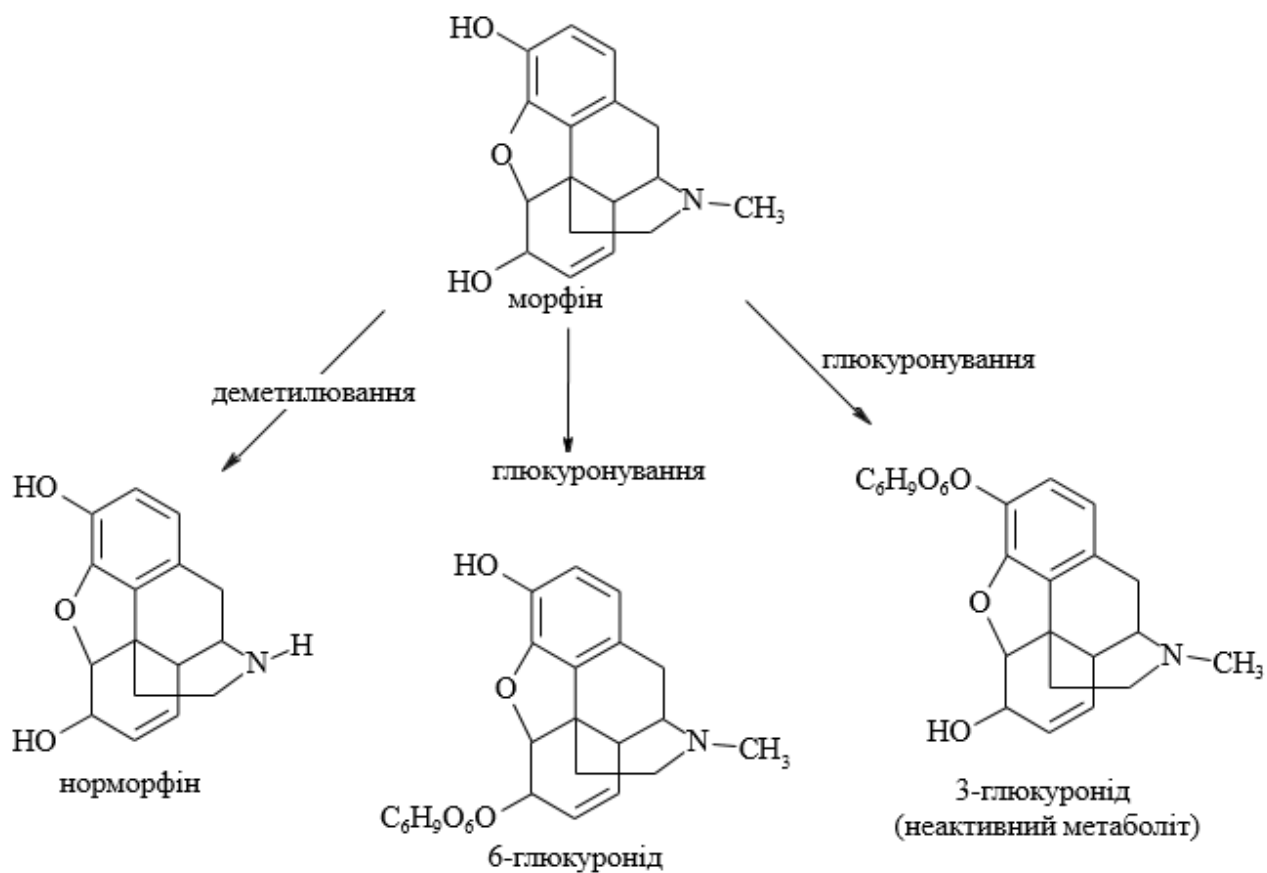


Рисунок 2.5 Схема метаболізму морфіну

Найбільш відомий наркотичний анальгетик після морфіну – **Кодеїн**:

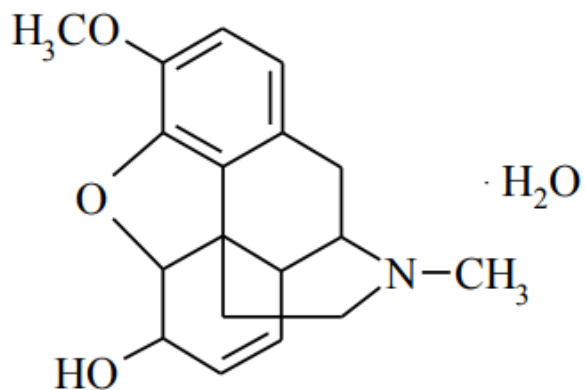


Рисунок 2.6 Структурна формула кодеїну. 7,8-Дидегідро-4,5α-епокси-3- метокси-17-метилморфінан-6α-ол або 6-окси-3-метокси-17-метил-4,5- епоксиморфінен-7

За своїми фізико-хімічними характеристиками це кристалічний порошок білого кольору або навіть безбарвні кристали. Кодеїн розчинний у киплячій воді, легко розчиняється у 96 % спирті та в ефірі.

Також широко застосовується така сполука, як кодеїн фосфат.

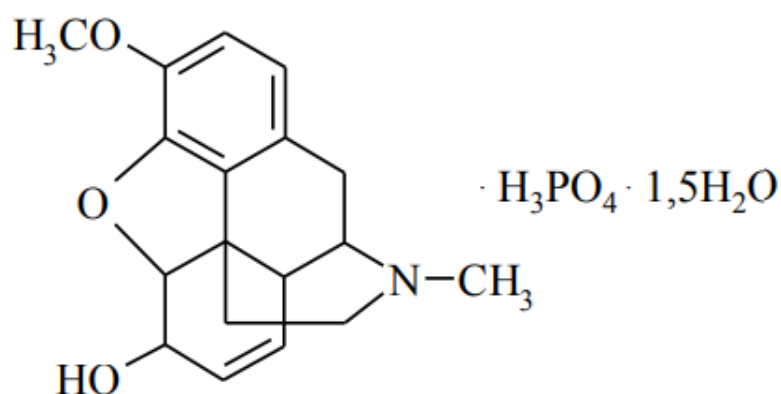


Рисунок 2.7 Структурна формула кодеїну фосфату – 4,5α-Епокси-3-метокси-17-метил-7,8- дидегідроморфінан-6α-ол фосфат або 6-окси-3-метокси-17-метил-4,5- епоксиморфінену-7 фосфат,

Кодеїн фосфат являє собою фосфатну сіль монометилового етеру морфіну. Це також білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. На повітрі має властивість вивітрюватися. Легко розчинний у воді, мало розчинний у спирті, ще гірше розчинний в ефірі та хлороформі [4].

Для отримання кодеїну використовують метод метилювання морфіну з використанням метилйодиду або диметилсульфату в лужному розчині, оскільки вміст самого кодеїну в опії є незначним, близько 0,2-2% (рис. 2.7).

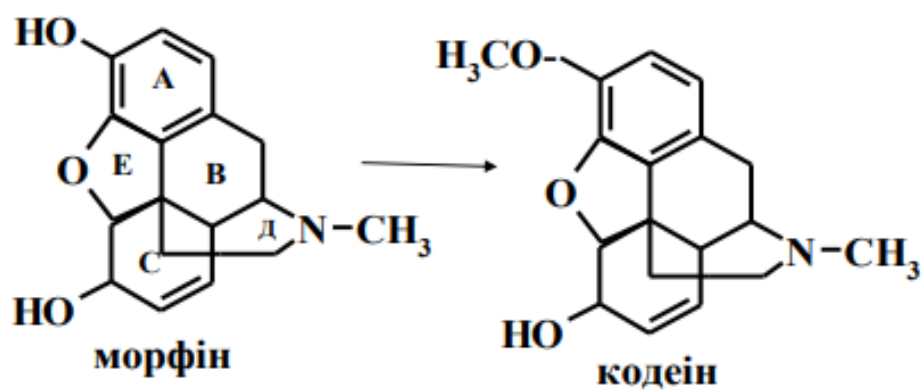


Рисунок 2.8 Схема отримання кодеїну з морфіну

Кодеїн проходить метаболізм шляхом утворення кон'югатів з глюкуроною кислотою, а також O- та N-деметилювання з утворенням морфіну та норкодеїну, аналогічно метаболізму морфіну [5].

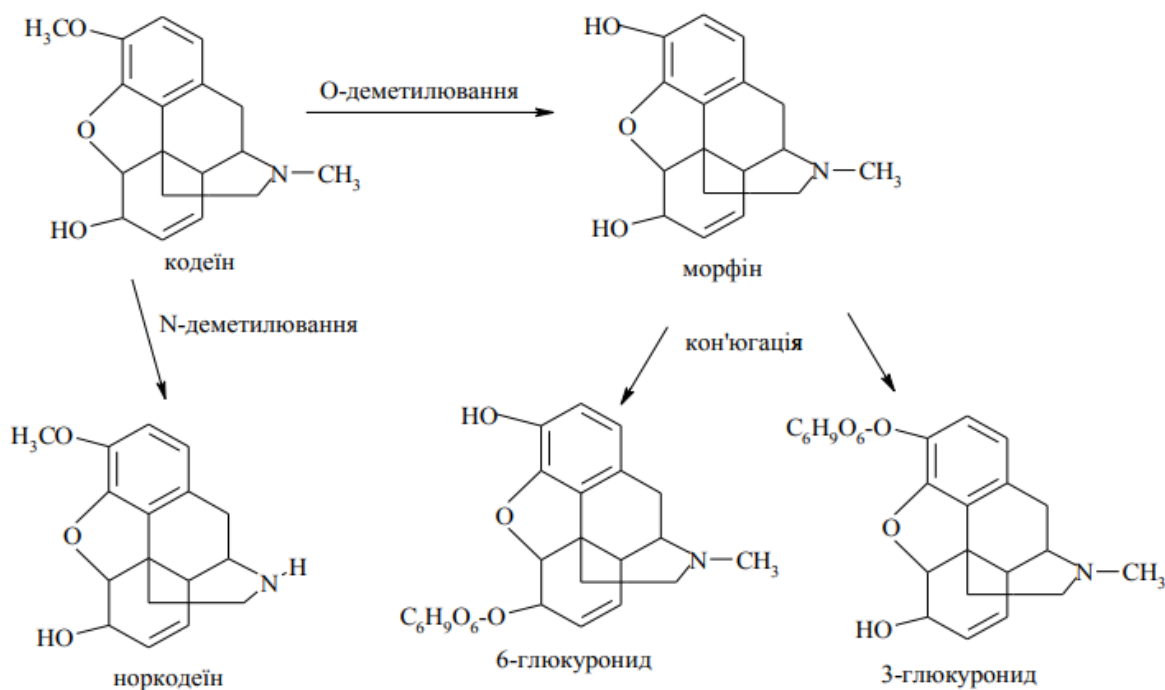


Рисунок 2.9 Схема метаболізму кодеїну

Також виділяють групу під назвою синтетичні наркотичні анальгетики – це клас лікарських препаратів, що використовуються для полегшення болю, які були розроблені шляхом синтезу з різних хімічних попередників. Вони мають подібні до опіоїдів (наприклад, морфіну) анальгетичні властивості, але мають різну хімічну будову та механізм дії. До цього класу належать такі препарати, як фентаніл, метадон, трамадол та деякі інші.

Розглянемо їх представників більш детально:

1. Тримеперидину гідрохлорид (Промедол)

Можна розглядати молекулу тримеперидину як похідну (фрагмент) молекули морфіну, де N-метилпіперидиновий цикл зв'язаний з фенільним радикалом, моделюючи таким чином фрагмент молекули морфіну.

Тримеперидин гідрохлорид має високий аналгетичний ефект, проте також, подібно до морфіну, при тривалому використанні може викликати звикання і залежність до нього.

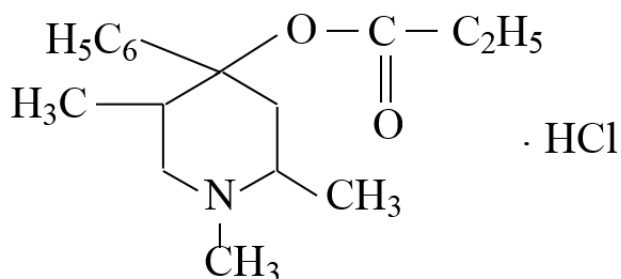


Рисунок 2.10 Тримеперидин гідрохлорид - 1,2,5-Триметил-4-пропіонілокси-4-фенілпиперидіна гідрохлорид

2. Трамадолу гідрохлорид (Трамал)

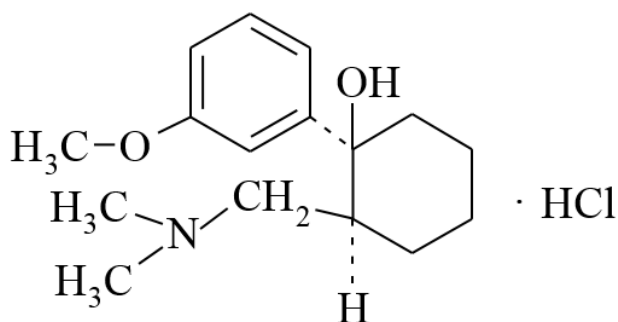


Рисунок 2.11 Трамадол - (1*RS*, 2*RS*)-2-[(диметиламіно)метил]-1-(3-метокси-феніл)циклогексанолу гідрохлорид

За своєю будовою молекула трамадолу схожа з фрагментом молекули кодеїну, де метоксифенільний радикал зв'язаний з циклогексановим залишком.

Головна причина активності трамадолу полягає в утворенні в процесі метаболізму О-деметильованої похідної, яка за своєю активністю перевищує вихідну структуру в 6 разів [5].



Рисунок 2.12 Схема деметилування трамадолу

2.2 Механізми дії анальгетиків без опіоїдних побічних ефектів на організм людини

Широко відомі та постійно застосовані в повсякденному житті є ненаркотичні анальгетики.

Їх розділяють, як правило, на дві групи:

1. Анальгетики – антипіретики (жарознижувальні).
2. НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.

Розглядаючи анальгетики – антипіретики, також слід виділити наступні групи:

- Похідні п-амінофенолу: парацетамол;
- Похідні піразолону: феназон, метамізолу натрієва сіль.

1. Парацетамол (Панадол)

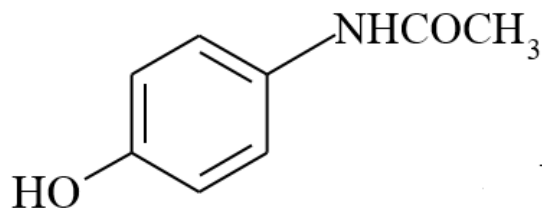


Рисунок 2.13 Парацетамол - *N*-(4-Гідроксифеніл)ацетамід

Отримати парацетамол можна за синтетичною схемою, виходячи з фенолу (рис. 2.12):

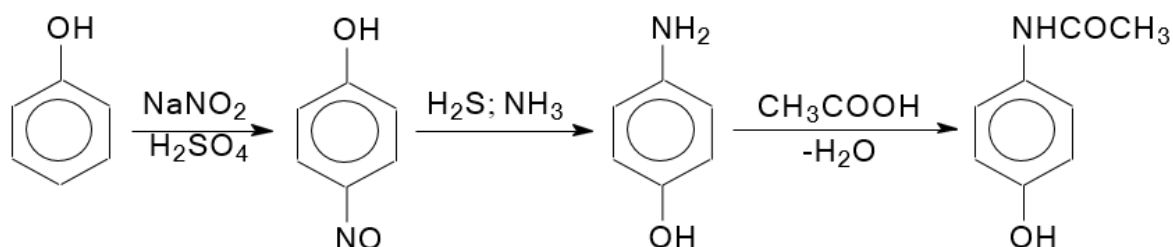


Рисунок 2.14 Схема синтезу парацетамолу

Метаболізм парацетамолу відбувається переважно в печінці за допомогою мікросомальних ферментів (рис. 2.13), які глюкурують або сульфатують майже до 80% препарату. Невелика кількість парацетамолу деацетилюється, утворюючи *p*-амінофенол, який може окислюватись до хіноніміну [1].

Останній, в свою чергу, може спричиняти гепатотоксичні та нефротоксичні наслідки, оскільки є каталізатором перетворення гемоглобіну в метгемоглобін. 3% препарату виводиться з організму незміненими.

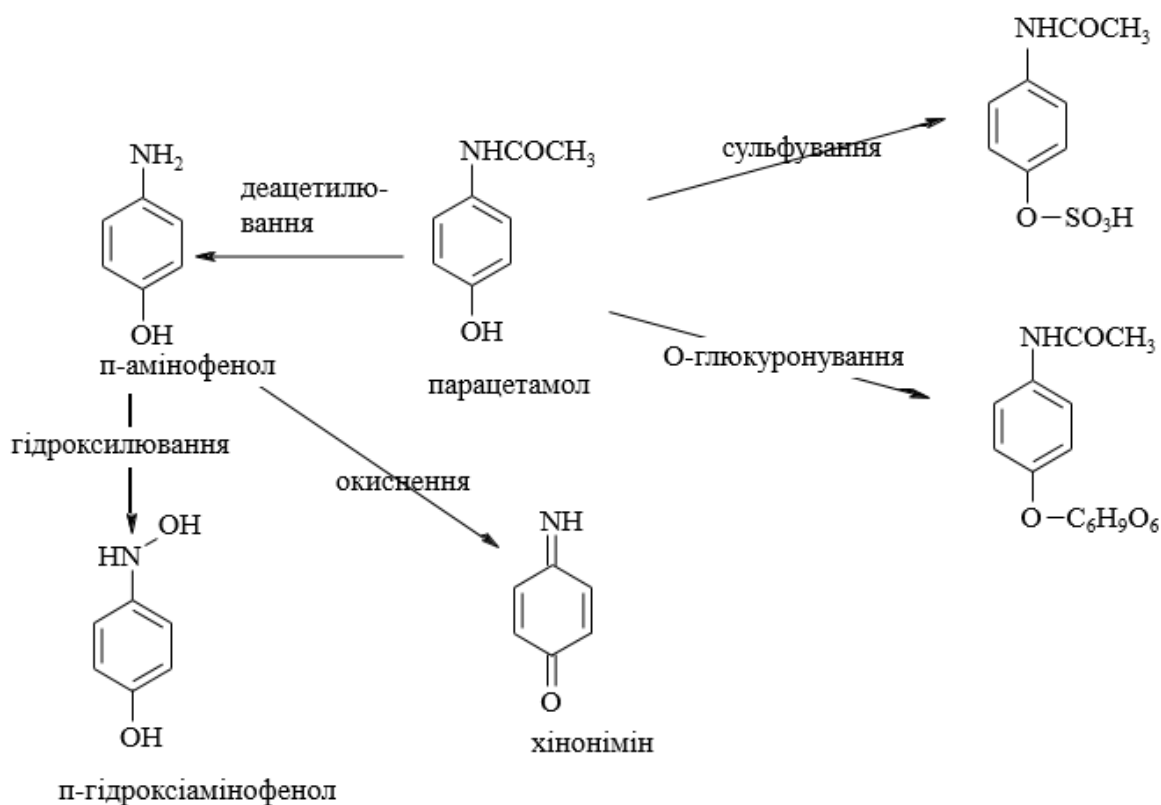


Рисунок 2.15 Схема метаболізму парацетамолу

2. Метамізолу натрієва сіль (Анальгін)

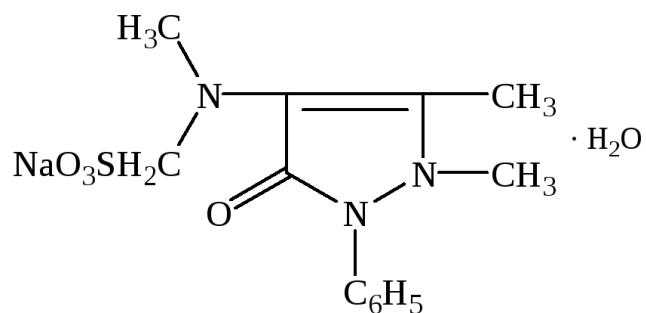


Рисунок 2.15 Анальгін – Натрію [(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-N-метил-аміно]метансульфонат

За фізико-хімічними властивостями, анальгін є кристалічним порошком, який має білий або майже білий колір і низьку щільність. Він

дуже легко розчиняється у воді, є розчинним у 96% спирті, але не розчиняється у ефірі та хлороформі [5].

Хімічні властивості анальгіну: речовина є сильним відновником (S^{+4}) і дуже легко окислюється в присутності вологи (навіть киснем повітря), що призводить до пожовтіння водних розчинів та пігулок. Для стабілізації водних розчинів до них додають активні відновники (такі як натрій метабісульфіт).

Застосування в медицині та фармації [1]: даний засіб, який є безпечним та жарознижувальним. Завдяки його легкій розчинності в воді, він діє досить швидко. Однак, варто враховувати його можливу побічну дію на функцію кровотворення.

2.3 Молекулярні механізми дії наркотичних анальгетиків на різних рівнях організму

Опіїдні сполуки використовувалися для лікування болю та пов'язаних з ним розладів протягом тисяч років і залишаються найбільш широко застосованими анальгетиками в клінічній практиці. Мю (μ), каппа (κ) і дельта (δ) опіїдні рецептори представляють від самого початку класифіковані підтипи рецепторів, причому опіїдний рецептор типу 1 (ORL1) є найменш охарактеризованим. Усі чотири рецептори пов'язані з G-білками та активують інгібіторні G-білки. Ці рецептори утворюють гомо- та гетеродимерні комплекси, передають сигнали кіназним каскадам і створюють каркас для різноманітних білків [6].

Найбільш часто використовувані опіїди для лікування болю діють на системи μ -опіїдних рецепторів (MOR) (рис. 2.15). Хоча μ -опіїди залишаються одними з найефективніших анальгетиків, вони також є

ефективними засобами покращення настрою, вони викликають активацію центральних шляхів стимуляції дофаміну, які модулюють ейфорію.

Ці небажані побічні ефекти змусили дослідників на базовому та клінічному рівнях активно шукати інші опіоїдні рецептори як передбачувані мішені ліків для полегшення болю [6].

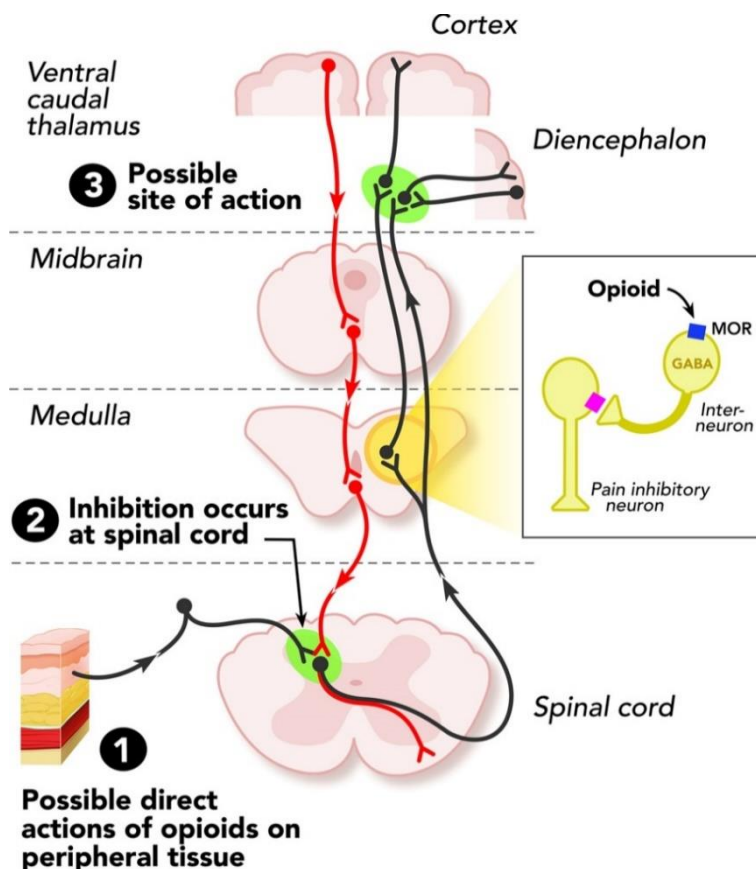


Рис. 2.16 Місця дії опіоїдних анальгетиків [6]

Толерантність до опіоїдів у клініці

Перш ніж розвинути детальне розуміння молекулярної та клітинної дії опіоїдних рецепторів, важливо розглянути їхні загальні ефекти та ті, що спостерігаються в щоденних клінічних умовах. Різні види опіатних препаратів були ефективними при лікуванні гострих, хронічних та пов'язаних з раком больових розладів. Клінічна корисність опіоїдів

продовжує обмежуватися компромісом між їх ефективністю та побічними ефектами.

Було багато спроб розробити препарати, що б були кращими за опіодні, але вони були в основному невдалими через неповне розуміння розвитку толерантності до знеболювальних ефектів.

Толерантність до опіодів зазвичай визначається в клініці як необхідність збільшення дози для підтримки знеболюючого ефекту. Однак це збільшення дози може посилити постійну проблему побічних ефектів, згаданих вище. Цей безперервний цикл недостатнього знеболення та побічних ефектів є однією з найбільших проблем використання опіодів у клініці. Через ці обмеження толерантність до опіодів може зрештою призвести до низької готовності пацієнта до лікування та припинення лікування.

Ці клінічні проблеми додатково підкреслюють постійну потребу в кращому розумінні молекулярних і фармакологічних механізмів толерантності опіодних рецепторів, регуляції та передачі сигналу.

Усі чотири опіодні рецептори є 7-трансмембранними охоплюючими білками, які з'єднуються з інгібіторними G-білками. Після активації агоністом, таким як ендогенний μ -опіодний пептид ендорфін, або екзогенними агоністами, такими як морфін і фентаніл, субодиниці $G\alpha$ і $G\beta\gamma$ відокремлюються одна від одної і згодом діють на різні внутрішньоклітинні ефекторні шляхи [6].

Сьогодні широко визнано, що всі чотири типи опіодних рецепторів з'єднуються з G-білками, чутливими до кашлюкового токсину, включаючи $G\alpha_i$, викликаючи пригнічення утворення цАМФ.

РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ АНАЛЬГЕТИКІВ БЕЗ ОПІОЇДНИХ ПОБІЧНИХ ВПЛИВІВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

3.1 Перспективні напрямки дослідження

Одним з перспективних напрямків досліджень є розробка методик синтезу нових анальгетиків, які б мали зменшену чи навіть повністю відсутню опіоїдну активність.

Іншим перспективним напрямком досліджень є розвиток нових способів доставки анальгетиків в організм, що дозволить зменшити дозу лікарського засобу та знизити ризик виникнення побічних ефектів. Наприклад, використання наночастинок або ліпосом може забезпечити кращу таргетовану доставку лікарських засобів до місця болю.

Також дослідження спрямовані на розуміння більш детального механізму дії опіоїдів та виявлення нових молекулярних мішеней, які можуть бути використані для розробки нових лікарських засобів. Наприклад, дослідження рецепторів болю TRPV1 [7] та ASICs [8] вказують на можливість їх використання як молекулярних мішеней для синтезу нових анальгетиків.

Крім того, розвиток нових методів терапії болю та зменшення застосування опіоїдів у медицині вимагає більш детального вивчення психологічних та соціальних чинників, які сприяють залежності від цих препаратів.

Ще одним перспективним напрямком досліджень є розробка нових блокаторів опіоїдних рецепторів, які не викликають залежності. Це може допомогти зменшити ризик передозування та залежності при використанні опіоїдів у медицині.

Також важливим напрямком є дослідження інших механізмів болю та розробка нових методів його лікування. Наприклад, досліджуються нові класи ліків, такі як натрієві каналопатії, які можуть бути використані як альтернатива опіоїдам для лікування болю.

Нові методи лікування болю можуть також базуватися на залученні нейромодуляторів, які можуть впливати на сприйняття болю. Наприклад, були проведені експерименти з використання каннабіноїдів у лікуванні болю [9].

Крім того, важливо продовжувати дослідження генетичних та індивідуальних чинників, що впливають на ефективність та безпеку використання опіоїдів у різних пацієнтів.

Усі ці напрямки досліджень можуть допомогти зменшити ризики та побічні ефекти використання опіоїдів у медицині та покращити якість життя пацієнтів з болем.

3.2 Нові можливості: шлях до розробки більш безпечних анальгетиків. Огляд сучасних методів синтезу анальгетиків без опіоїдних побічних впливів на організм людини

Наразі відбувається інтенсивний пошук нових можливостей для створення безпечних анальгетиків, які не призводять до опіоїдної залежності та інших небажаних впливів на організм. Дослідження в цьому контексті ведуться у двох основних напрямках: створення нових лікарських препаратів на основі вже існуючих анальгетиків та пошук абсолютно нових механізмів дії на біль.

Один з перспективних напрямків – пошук нових речовин, що мають анальгетичну дію, але не взаємодіють з опіоїдними рецепторами.

Наприклад, досліджуються нові медикаменти, які можуть блокувати біль за допомогою впливу на інші механізми в організмі, такі як інгібування провідності нервових імпульсів або зменшення запалення.

Крім того, розробляються нові методики зменшення ризику розвитку опіоїдної залежності та інших побічних ефектів при застосуванні анальгетиків. Наприклад, досліджується можливість створення препаратів з контрольованим та обмеженим дозуванням, які не будуть призводити до розвитку залежності.

Також створюються інші методики, такі як транскраніальна стимуляція, яка дозволяє зменшити біль без використання лікарських препаратів.

Одним з сучасних напрямків є дослідження нових молекул, які мають анальгетичну активність, але не взаємодіють з опіоїдними рецепторами. Наприклад, тестування речовин, які впливають на інші механізми болю, такі як запалення та імунна відповідь, можуть привести до отримання нових безопіоїдних анальгетиків.

Іншим напрямком досліджень є розробка композицій лікарських засобів, які містять опіоїдні та неопіоїдні компоненти. Такі засоби можуть бути менш шкідливими для організму, оскільки опіоїдні компоненти можуть бути застосованими у нижчому дозуванні, що зменшує ризик розвитку побічних ефектів, а неопіоїдні компоненти будуть доповнювати їхню дію, забезпечуючи кращий контроль болі.

Також вивчають можливості використання альтернативних методів доставки анальгетиків, наприклад, застосування трансдермальних пластирів, які забезпечують стабільну концентрацію препарату в крові протягом тривалого часу, зменшуючи ризик розвитку побічних ефектів.

Усі ці напрямки досліджень показують, що розробка нових безопіїдних анальгетиків є важливою метою, яка може покращити якість життя людей, страждаючих від болю, і зменшити ризик розвитку побічних ефектів опіїдних анальгетиків.

3.2.1 АТ-121 – новий ЛЗ, без опіїдних побічних впливів

АТ-121 – експериментальний анальгетик. Він був розроблений як біфункціональний, що діє як агоніст як μ -опіїдного рецептора, так і рецептора ноцицептину [10]. Очікується, що взаємодія з рецептором ноцицептину буде блокувати зловживання та побічні ефекти, пов'язані із залежністю, типові для опіїдів. Дослідження на приматах виявило, що АТ-121 має анальгетичну дію, подібну до морфіну, але пригнічує ефект звикання.

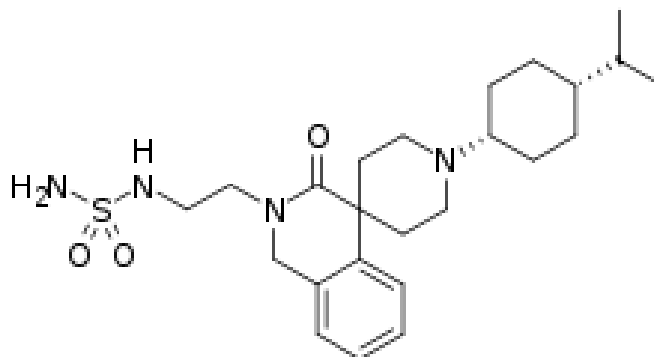


Рисунок 3.1 Структурна формула АТ-121

Зловживання опіїдами, які відпускаються в аптечній мережі за рецептом, опіїдна залежність і передозування підкреслюють нагальну потребу в розробці ефективних ліків для терапії сильного болю без виникнення залежності від них.

Агоністи рецептора опіоїдного пептиду мю (μ) (MOP) забезпечують досить ефективно полегшення болю. Однак, серйозні побічні ефекти обмежують їх використання в клінічних умовах. Було показано, що агоністи рецептора пептиду ноцицептину/орфаніну FQ (NOP) модулюють анти-ноцицептивні та підсилювальні ефекти агоністів MOP.

В статті [10] йдеться про відкриття та розробку біфункціонального агоніста рецепторів NOP/MOP, AT-121, який демонструє часткову агоністичну активність як для рецепторів NOP, так і для MOP.

AT-121 пригнічував підсилювальну дію оксикодону та виявляв у приматів анальгетичну дію, подібну до морфіну. Лікування AT-121 не викликало побічних ефектів, які зазвичай асоціюються з опіоїдами, таких як пригнічення дихання, потенційне зловживання, гіпералгезія, спричинена опіоїдами, фізична залежність [10].

Результати на приматах свідчать про те, що біфункціональні агоністи NOP/MOP з відповідним балансом активності агоністів NOP і MOP можуть забезпечити подвійну терапевтичну дію для безпечного та ефективного полегшення болю та лікування зловживання опіоїдами, що відпускаються за рецептом.

3.2.2 PZM21 – новий агоніст μ -опіоїдних рецепторів

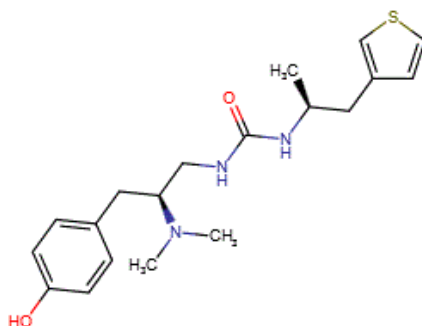


Рисунок 3.1 Структурна формула PZM21

PZM21 — це експериментальний опіоїдний анальгетик, який досліджується як засіб лікування болю [11].

Стверджується, що він є функціонально селективним агоністом μ -опіоїдних рецепторів, який виробляє опосередковану μ -опіоїдними рецепторами передачу сигналів G-білка, з дією та ефективністю, подібною до морфіну, але з меншим залученням β -арестину 2 [12].

Однак, останні звіти підкреслюють, що це може бути наслідком його низької внутрішньої ефективності [13], а не функціональної селективності чи «зміщення білка G», як повідомлялося спочатку.

У випробуваннях на мишах PZM21 був трохи менш ефективним анальгетиком, ніж морфін або TRV130, але також мав значно зменшені побічні ефекти, менший запор, ніж морфін, і дуже незначне пригнічення дихання, навіть у високих дозах [14].

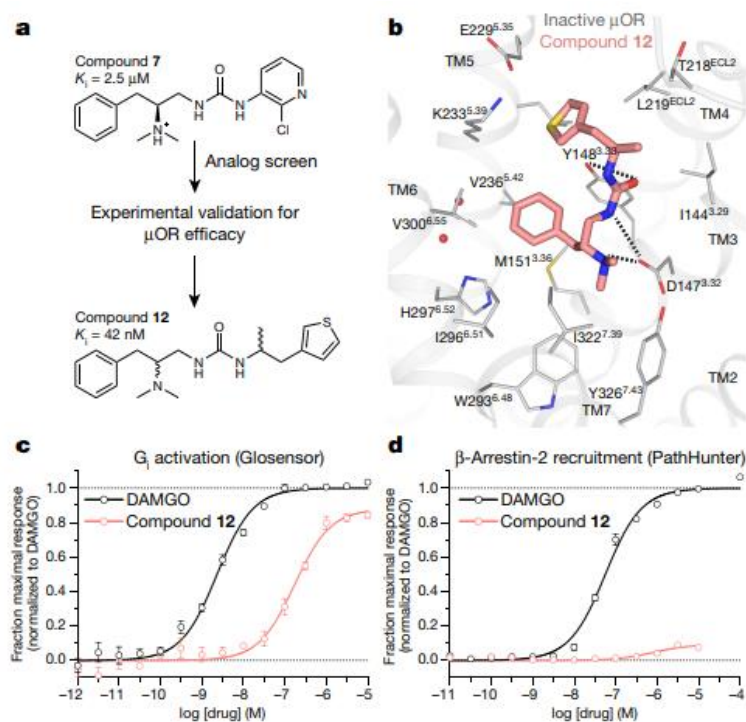


Рисунок 3.2 Відкриття нового G_i/o -зміщеного агоніста μ OR

Пояснення до рисунку 3.2 [15]:

a, Сполуку 12 було ідентифіковано серед ряду аналогів сполуки 7 і додатково досліджено через її специфічність μ OR та ефективність як агоніста μ OR.

b, Поза стикування Сполуки 12.

c, Сполука 12 є агоністом μ OR в процесі передачі сигналів G_i/o з EC_{50} 180 нМ. DAMGO є прототипом неупередженого опіоїдного агоніста.

d, Незважаючи на потужну активацію G_i/o , сполука 12 індукує мінімальне залучення арестину порівняно з DAMGO. Для c,d дані є середніми \pm середнє значення нормалізованих результатів (3–6 вимірювань).

Оптимізація структури препарату на основі PZM21 надає йому виняткову селективністю до μ OR і мінімальним залученням β -арестину-2. На відміну від морфіну, PZM21 є більш ефективним для афективного компонента анальгезії порівняно з рефлекторним компонентом і позбавленим як пригнічення дихання, так і морфіно-подібної підсилювальної активності у лабораторних мишей в еквіанальгетичних дозах. Таким чином, PZM21 є і зондом для розпізнавання сигналів μ OR, і терапевтичним провідником, який позбавлений багатьох побічних ефектів сучасних опіоїдів.

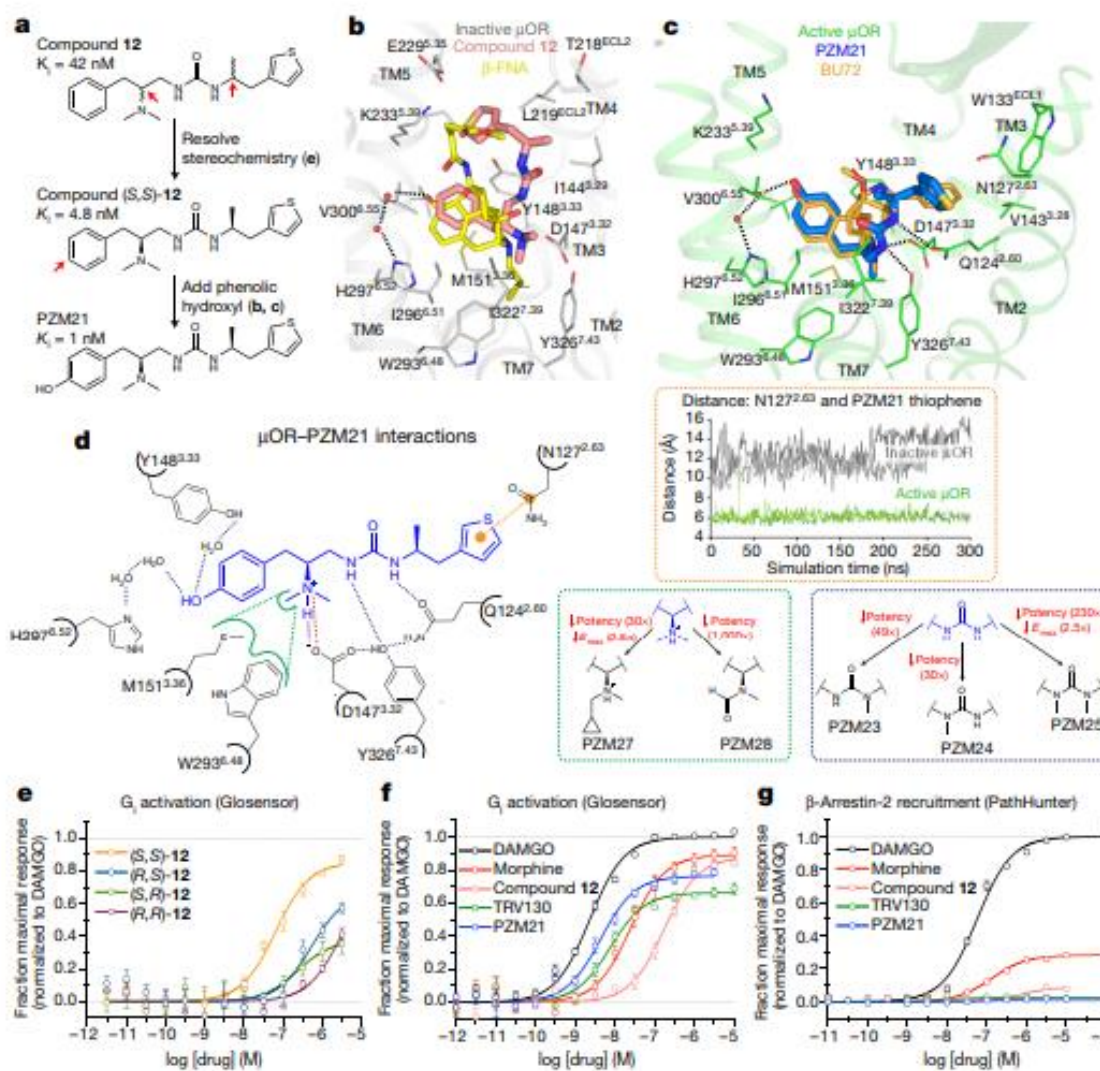


Рисунок 3.3 Структурно-орієнтована оптимізація у бік потужного упередженого агоніста μ OR.

Описуючи попередні дані з рисунку 3.3 [15]:

а, оптимізація на основі структури у бік PZM21.

б, поза стикування 12 порівняно з β -FNA. Фенольний гідроксил β -FNA координує His2976.52 із двома молекулами води, забезпечуючи стратегію оптимізації для 12.

с, PZM21 приєднаний до активного μ OR з мережею, опосередкованою водою, між фенолом PZM21 та His2976.52. Одночасно зв'язаний агоніст BU72 показаний у вигляді помаранчевих паличок.

г, взаємодії μ OR-PZM21 включають водневі зв'язки (сині риски), гідрофобні взаємодії (зелена риска) та іонний зв'язок (червона риска).

На вставках показані відібрані дані досліджень залежності структура-активність та молекулярної динаміки, більш детально представлені у розширених даних.

е, стереоізомери 12 в аналізі передачі сигналів Gi/o.

ф, аналіз передачі сигналів Gi/o показує сильну активність агоніста μ OR щодо PZM21.

г, PZM21 показує невиявлене рекрутування β -аррестину-2 в аналізі PathHunter. Для е-г дані є середнє значення \pm стандартна помилка середнього. нормованих результатів (3–6 вимірів).

Це дослідження було описано як переконливий приклад того, як сучасні високопродуктивні методи скринінгу можуть бути використані для виявлення нових хемотипів зі специфічними профілями активності, навіть щодо таких мішеней, як μ -опіоїдний рецептор, що вже були попередньо ретельно досліджені [15].

Тим не менш, останні дослідження показали, що у більших дозах PZM21 здатний викликати класичні опіоїдні побічні ефекти, такі як пригнічення дихання та розвиток толерантності, і може мати лише обмежену функціональну вибірковість.

3.2.3 Цебранопадол як новий перспективний засіб для лікування болю

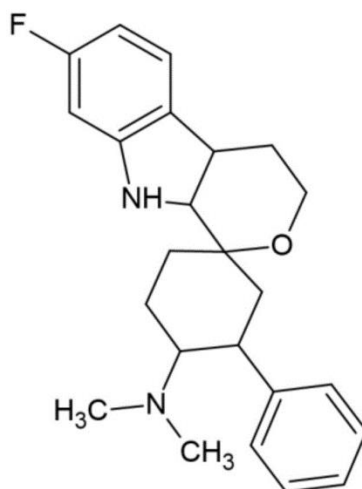


Рисунок 3.4 Структурна формула цебранопадолу - 6'-Fluoro-N,N-dimethyl-4-phenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine.

Цебранопадол (код розробки GRT-6005) [16] є опіоїдним анальгетиком класу бензоїдів, який зараз розробляється на міжнародному рівні німецькою фармацевтичною компанією Grünenthal та її партнером Deromed, фармацевтичною компанією в Сполучених Штатах, для лікування різноманітних гострих та хронічних больових станів. На листопад 2014 року він знаховиться на III фазі клінічних випробувань.

Цебранопадол демонструє потужну та ефективну антиноцицептивну та антигіпертензивну дію на різноманітних тваринних моделях болю. Примітно, що він також виявився більш сильним у моделях хронічного нейропатичного болю, ніж при гострій ноцицептивій болі порівняно з селективними агоністами μ -опіоїдних рецепторів. На відміну від морфіну, толерантність до анальгетичних ефектів цебранопадолу виявилася відстроченою (26 днів проти 11 днів для повної толерантності) [17].

Крім того, на відміну від морфіну, цебранопадол не впливає на рухову координацію та не зменшує дихання у тварин при застосуванні в дозах, що перебувають у, або є вищими за діапазон доз знеболювання. Таким чином, він може мати покращену та пролонговану ефективність і кращу переносимість порівняно з доступними на даний момент опіоїдними анальгетиками [17].

3.2.4 DPI-3290 (CR845) – новий неопіоїдний анальгетик

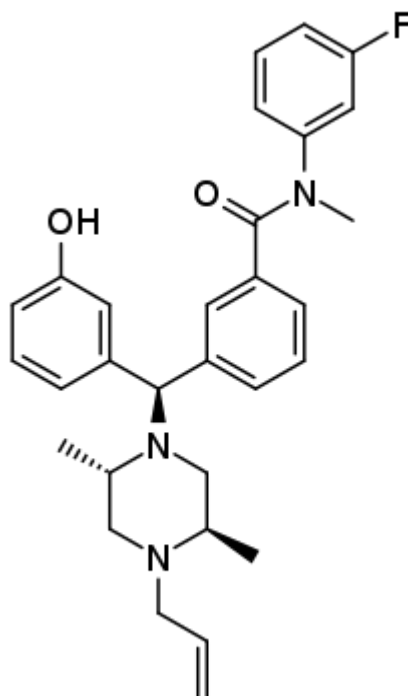


Рисунок 3.5 Структурна формула DPI-3290: [(+)-3-((alpha-R)-alpha-((2S,5R)-4-Allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-methylbenzamide]

DPI-3290 (також відомий як CR845) - це новий неопіоїдний анальгетик, який розробляється компанією Cara Therapeutics. Він має потенціал для лікування болю, а також інших станів, таких як гостра та хронічна ниркова недостатність. Оскільки DPI-3290 є змішаним опіоїдним

агоністом з потужною антиноцицептивною дією та обмеженим впливом на дихальну функцію, він не викликає звичайних побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, таких як залежність та запор, оскільки він не взаємодіє з опіоїдними рецепторами головного мозку. Замість цього, він співвзаємодіє з рецепторами декількох інших білків, включаючи TRPV1, TRPA1 та κ-рецептори. Досягнення цієї мішені може допомогти зменшити біль та запалення без несприятливих побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами [18].

На даний момент DPI-3290 проходить клінічні випробування для лікування болю в гострих та хронічних станах, а також для лікування хронічної ниркової недостатності. Результати досліджень показують, що DPI-3290 є безпечним та ефективним в справі зменшення болю без побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами.

3.2.5 AT-076 – збалансований антагоніст декількох типів опіоїдних рецепторів.

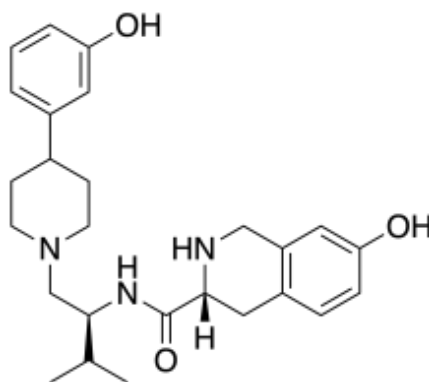


Рисунок 3.6 Структурна формула сполуки AT-076

AT-076 є так званим опіоїдним "пан"-антагоністом і є першим достатньо збалансованим антагоністом усіх чотирьох типів опіоїдних рецепторів. Він діє як тихий антагоніст усіх чотирьох опіоїдних рецепторів,

поводячи себе як конкурентний антагоніст μ -опіоїдного рецептора і δ -опіоїдного рецептора, а також як неконкурентний антагоніст κ -опіоїдного рецептору і рецептору ноцицептину [19].

AT-076 був отриманий на базі селективного антагоніста κ -опіоїдних рецепторів JDТic¹ шляхом видалення 3- та 4-метильних груп каркаса антагоніста транс-(3R,4R)-диметил-4-(3-гідроксифеніл)піперидину, що підвищило його спорідненість стосовно рецептора ноцицептину в 10 разів і стосовно μ - і δ -опіоїдних рецепторів - в 3-6 разів.

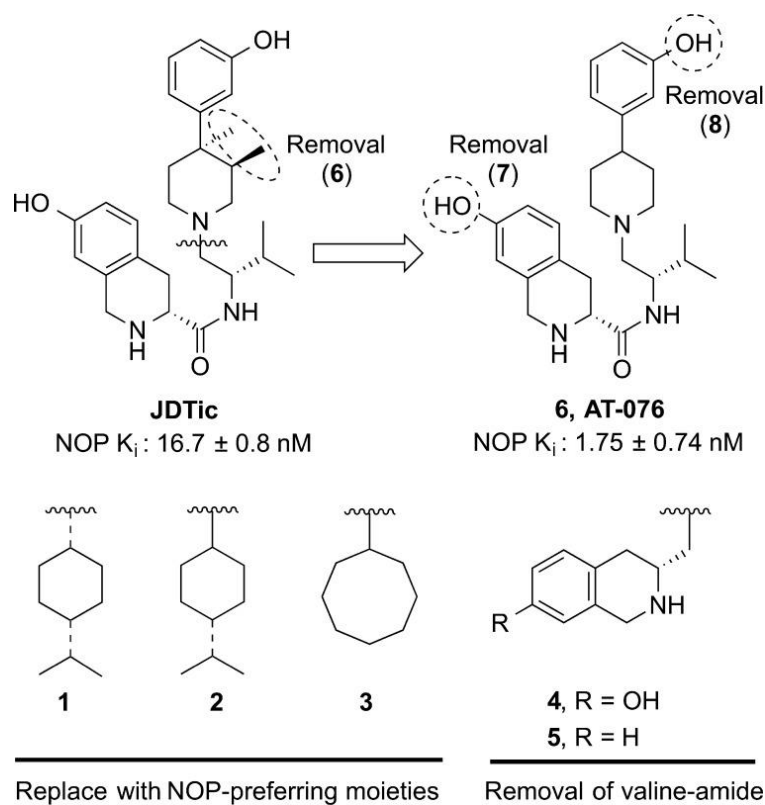


Рисунок 3.7 Схема структурної модифікації JDТic [19]

¹ JDТic - (3R)-7-гідрокси-N-((1S)-1-[[[(3R,4R)-4-(3-гідроксифеніл)-3,4-диметил-1-піперидиніл]метил]-2-метилпропіл]-1,2,3,4-тетрагідро-3-ізохінолінкарбоксамід

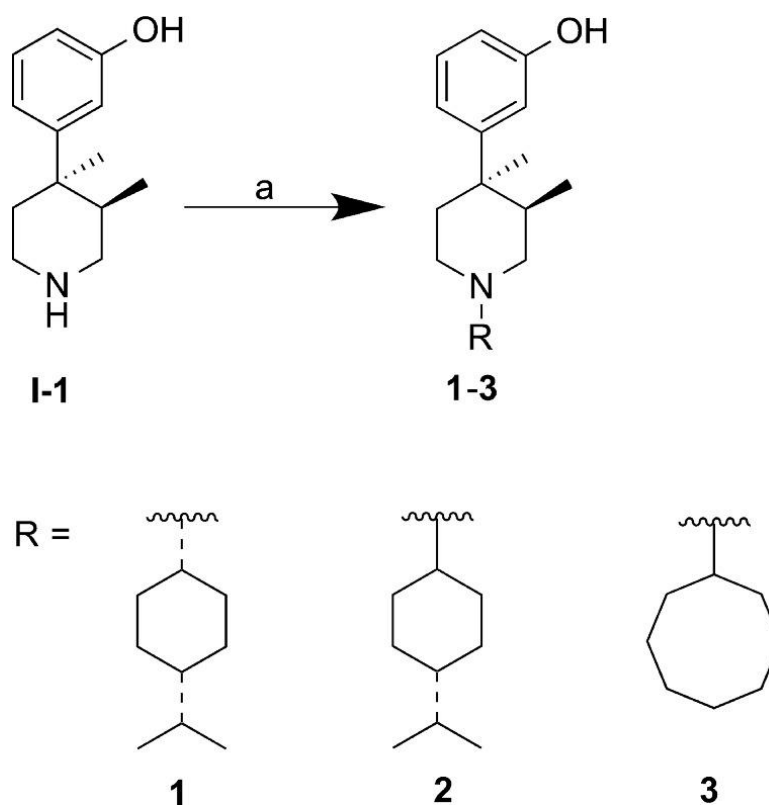


Рисунок 3.8 Структурне дослідження JDTic для SAR спорідненості зв'язування та функціональної активності рецептора NOP [19]

Реагенти та умови: (a) для 1 і 2: 4-ізопропілциклогексанон, HOAc, NaBH(OAc)₃, DCE, кім.н., 24 год, 20–50%; для 3: (i) циклооктанон, Ti(OiPr)₄, ТГФ, 40 °С, 21 год; (ii) NaBH(OAc)₃, 40 °С, 1 год, 71%.

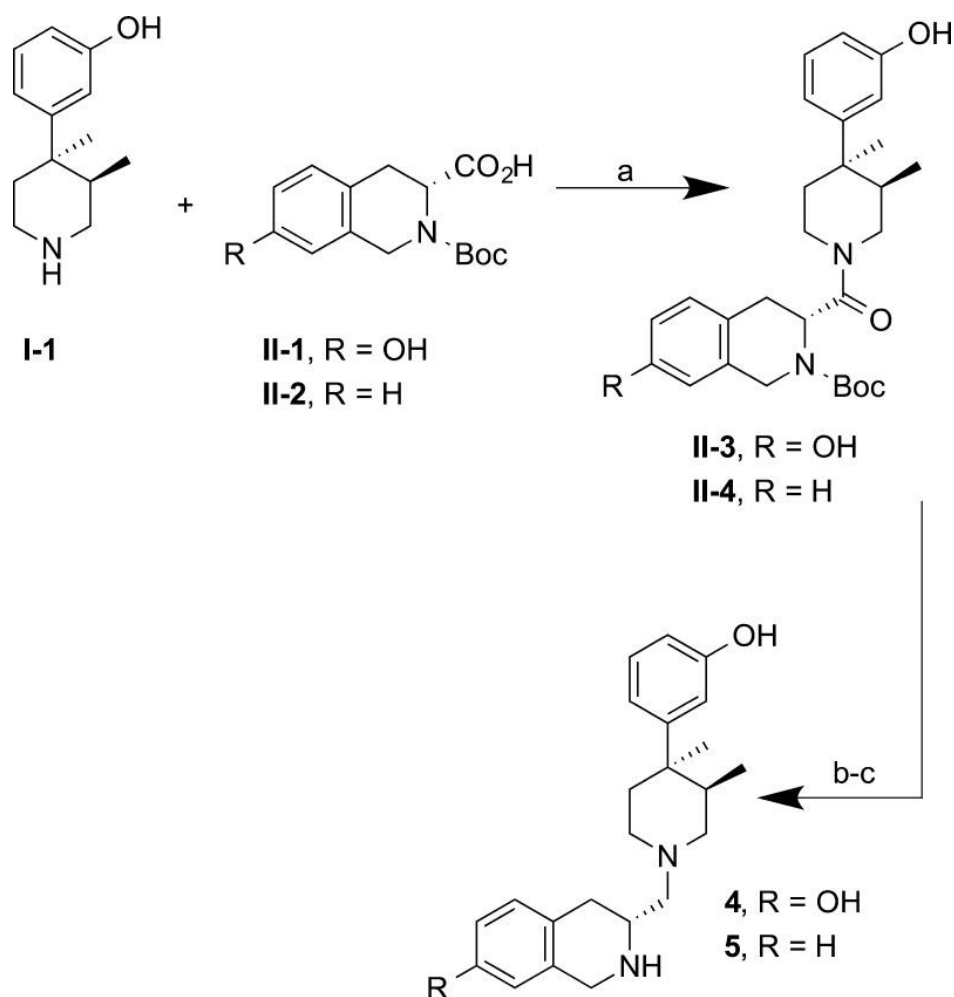


Рисунок 3.9 Схема наступної (2) стадії синтезу

Реагенти та умови: (a) для II-3: НАТУ, Et₃N, MeCN, кімнатна температура, 21 год, 49%; для II-4: (i) НАТУ, Et₃N, MeCN, кімнатна температура, 22 години; (ii) LiOH, MeOH, кімнатна температура, 5 годин, 94%; (б) TFA, CH₂Cl₂, кімнатна температура, 1,5–2 години, 82–89%; (с) ВН₃·SMe₂, THF(ah), дефлегмація, 5 год, 36–56%.

афінністю до мю-, дельта-, каппа- і ноцицептинових опіоїдних рецепторів. Дослідження включало синтез та біологічні тестування більше 1000 сполук із структурними елементами, характерними для затверджених лікарських засобів, які були впроваджені у лікування захворювань, пов'язаних з опіоїдними рецепторами.

В результаті, дослідники знайшли сполуку, яка мала наномолярну афінність до всіх чотирьох класів опіоїдних рецепторів і проявляла пан-антагоністичну активність в біологічних моделях, що демонструє її потенціал як лікарського засобу для лікування залежності від опіоїдів та інших розладів, пов'язаних з опіоїдними рецепторами.

Отримана сполука може бути використана як основа для розробки нових лікарських засобів з пан-антагоністичною активністю стосовно всіх чотирьох класів опіоїдних рецепторів.

3.2.6 Препарат SHR9352

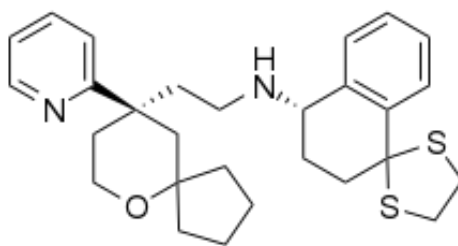


Рисунок 3.12 Структура формула SHR9352

SHR9352 — це препарат, який діє як потужний і селективний упереджений агоніст μ -опіоїдного рецептора, з селективною активацією сигнального шляху G-білка через залучення β -арестину 2 [20].

Таблиця 3.1

SAR серії бензильних конденсованих сполук



Structure	compd	hMOR cAMP EC ₅₀ (nM) ^{a, c}	hMOR cAMP E _{max}	β-Arrestin E _{max} ^{b, c}	β-Arrestin EC ₅₀ (nM)
	1	>10000	115%	5.7%	NT
	2	1.6	115%	171%	63
	3	2.4	113%	341%	63
	4	4	113%	126%	52
	5	6.9	129%	122%	19
	6	7.7	130%	219%	73
	7	1.8	126%	226%	27
	8	5.7	105%	30%	26
	9	34	106%	37%	305
	10	38	89%	334%	51
	11	8.8	122%	89%	94
	12	1.1	129%	230%	3
	13	1.5	110%	159%	81
	14	10	108%	61%	172
	15	143	104%	53%	2003
	16	9.6	112%	63%	17
	17	14.6	107%	26%	73
	18	0.77	96%	18.8%	2.5

Пояснення до таблиці 3.1 [20]:

^aTRV130 використовувався як позитивний контроль, і його EC_{50} становив 7,9 нМ у цьому аналізі цАМФ; максимальна відповідь була визначена як 100% при 10 мкМ TRV130.

^bМорфін використовувався як позитивний контроль аналізу β -арестину, і його E_{max} було визначено як 100% при 10 мкМ морфіну. β -арестин E_{max} TRV130 становить 14% порівняно з морфіном.

^cУсі чисельні дані являли собою середнє значення трьох вимірювань.

SHR9352 був отриманий внаслідок структурної модифікації оліцеридину шляхом заміни бензильного бічного ланцюга на циклічну групу, хоча лише деякі сполуки в серії зберегли бажаний упереджений профіль агоністів, при цьому деякі похідні, такі як сполука 12, є потужними неупередженими повними агоністами μ -опіоїдів.

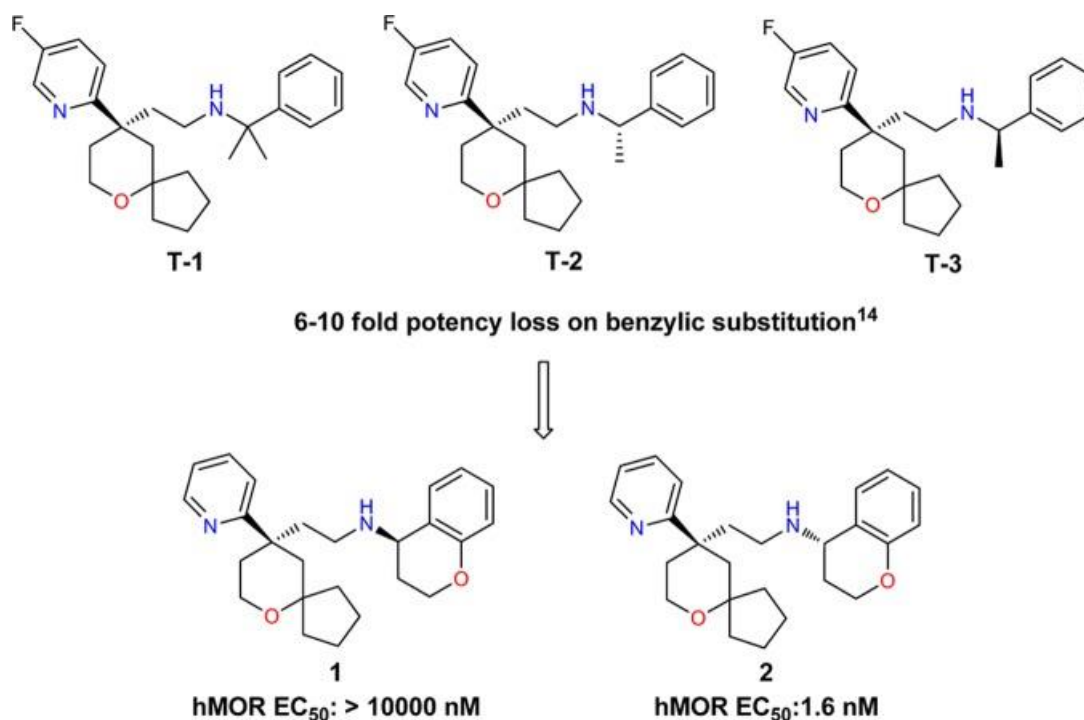


Рисунок 3.13 Інформація SAR бензильних заміщень

3.2.7 Опіоїдний анальгетик BW373U86

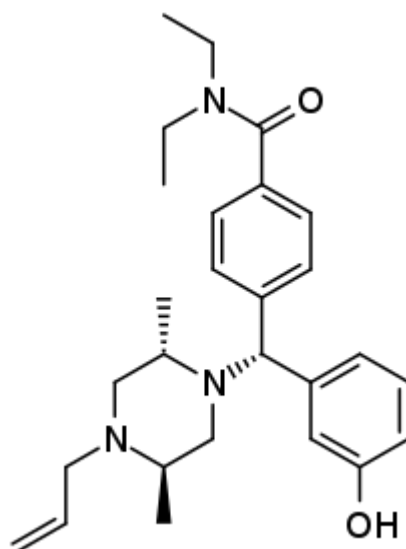


Рисунок 3.14 Структурна формула BW373U86

(+)-BW373U86 — це опіоїдний анальгетик, який використовується в наукових дослідженнях [21].

BW373U86 є селективним агоністом δ -опіоїдних рецепторів із приблизно в 15 разів більшою спорідненістю до δ -опіоїдних рецепторів, ніж до μ -опіоїдних рецепторів.

У дослідженнях на тваринах він має сильний знеболювальний і антидепресивний ефект.

У дослідженнях на щурах BW373U86 захищає клітини серцевого м'яза від апоптозу в умовах ішемії (внаслідок дефіциту кисню, наприклад, при серцевому нападі). Механізм його дії є складним і може бути відмінним від ефекту дельта-агоніста [21].

За результатами експерименту, проведеного на тваринах, було виявлено, що BW373U86, який є агоністом дельта-опіоїдних рецепторів,

частково здійснює запізнену кардіопротекцію за допомогою механізму вільних радикалів, який не пов'язаний з стимулюванням опіоїдних рецепторів. Це може мати важливі наслідки для подальшого дослідження можливості застосування BW373U86 для лікування серцево-судинних захворювань у людей.

3.2.8 Серія опіоїдних препаратів DPI (221; 287)

DPI-221 – це опіоїдний препарат, який використовується в наукових дослідженнях. Це високоселективний агоніст δ -опіоїдних рецепторів, який викликає менше судом, ніж більшість препаратів цієї родини [22].

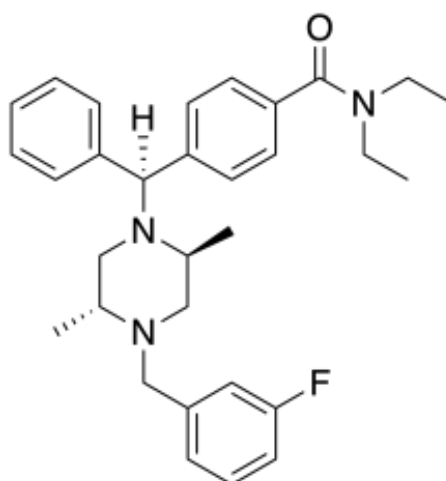


Рисунок 3.15 Структурна формула DPI-221 [4-((α -s)- α -((2s,5r)-2,5-dimethyl-4-(3-fluorobenzyl)-1-piperaziny)benzyl)-N,N-diethylbenzamide]

DPI-287 має такі ж властивості як і DPI-221. DPI-287 є також високо селективним агоністом δ -опіоїдного рецептора, який викликає менше судом, ніж більшість препаратів цього ряду. Але додатково має антидепресивну дію [23].

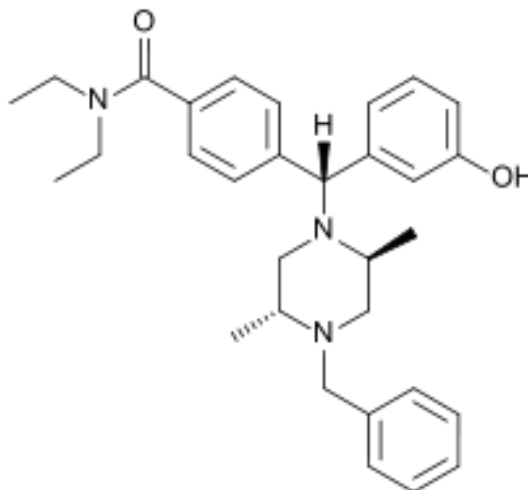


Рисунок 3.16 Структурна формула DPI-287

3.2.9 Розробка SR-17018 та TRV734

SR-17018 — це лікарський засіб, який діє як зміщений агоніст μ -опіоїдного рецептора, селективно активуючи сигнальний шлях G-білка через залучення β -арестину 2. У дослідженнях на тваринах він має знеболювальну дію, але з меншим пригніченням дихання та розвитком толерантності, ніж звичайні опіоїди [24].

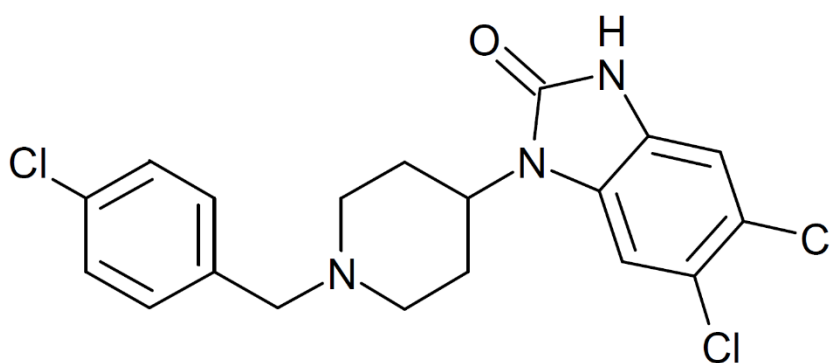


Рисунок 3.17 Структурна формула ЛЗ: SR-17018

TRV734 — упереджений агоніст μ -опіоїдного рецептора

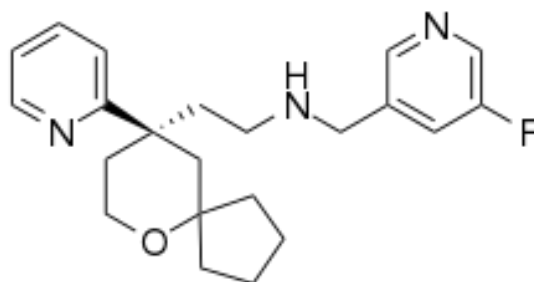


Рисунок 3.18 Структурна формула ЛЗ: TRV734

TRV734 — це препарат, розроблений компанією Trevana Inc., який діє як упереджений агоніст μ -опіоїдного рецептора, селективно активуючи сигнальний шлях G-білка через залучення β -арестину 2 [25].

Він тісно пов'язаний з оліцеридином і має аналогічний фармакологічний профіль, але на відміну від оліцеридину, який потрібно вводити через ін'єкції, TRV734 може застосовуватись для перорального введення.

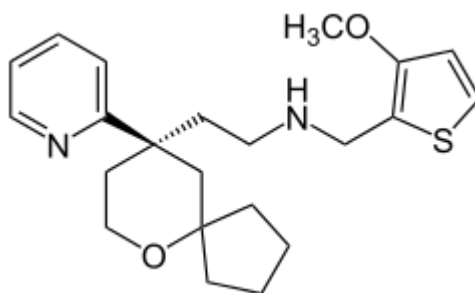


Рисунок 3.19 Оліцеридин – лікарський препарат, синтетичний опіоїдний анальгетик. Схвалений для застосування у США.

3.2.10 Брорфін - опіоїдний анальгетик на основі піперидину

Брорфін спочатку був рекомендованим у статті 2018 [25] року, присвяченій дослідженню функціонально зміщених опіоїдних сполук, з

наміром знайти безпечніші анальгетики, які викликають менше пригнічення дихання, ніж типові опіоїди.

Спочатку повідомлялося, що брорфін має високу похибку, з EC_{50} 4,8 нМ для зв'язування $GTP\gamma S$ і 182 нМ для рекрутування β -арестину, однак у більш пізньому дослідженні не було виявлено значних відхилень для жодної з досліджуваних сполук, включаючи брорфін.

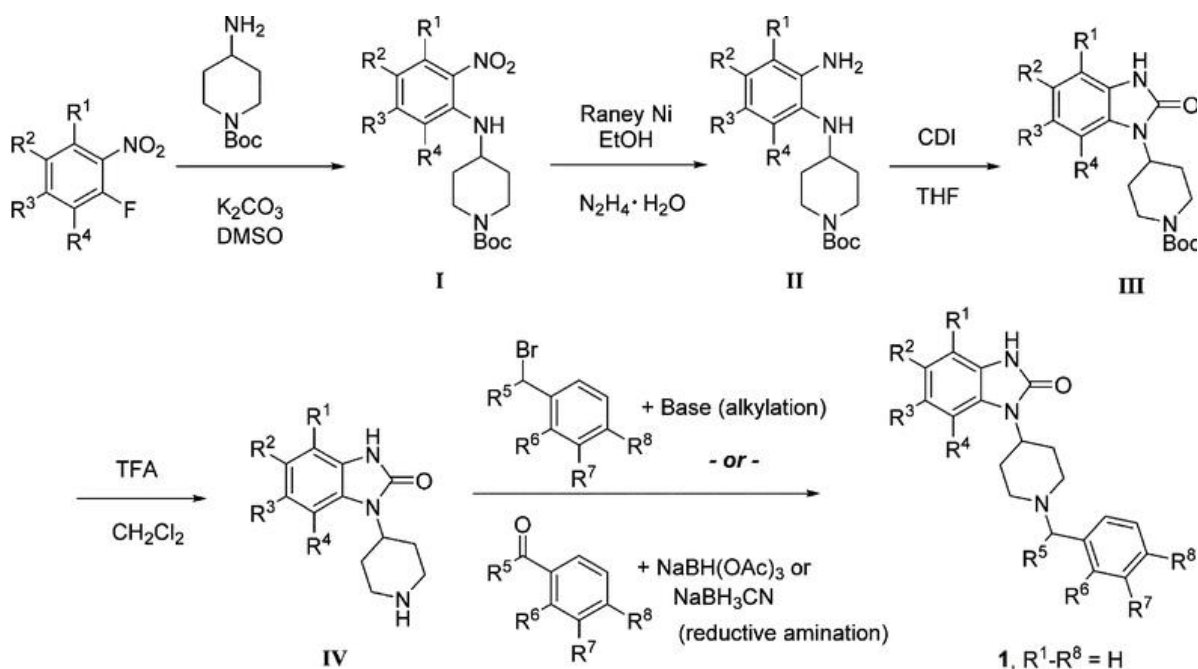


Рисунок 3.20 Загальний п'ятистадійний синтетичний шлях отримання заміщених піперидинових 4-бензімідазолонів

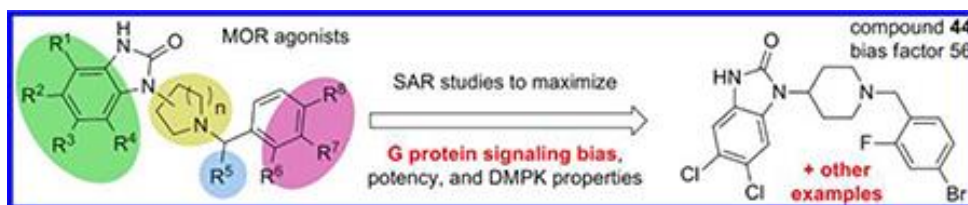


Рисунок 3.20. Загальна схема дослідження. Зображення загальної будови N-бензилпіперидин 4-бензімідазолонів. Місця диверсифікації структури R1–R8 і n виділені кольоровими колами.

В статті [26] описується синтез та оптимізацію агоністів MOR піперидину бензімідазолону, які разом демонструють широкий діапазон впливів. Визначені структурні особливості, що обумовлюють ефективність і максимізацію впливу, і показано, що багато досліджених сполук мають бажані властивості, такі як тривалий період напів-виведення та високе проникнення в мозок.

ВИСНОВКИ

1. Застосування опіоїдів в сучасній медичній практиці базується на їх здатності до ефективного зменшення болі та різних видів дискомфорту, а також купування сильних болів, що виникають при онкологічних захворюваннях, післяопераційному періоді та інших патологічних станах. Однак, через можливість розвитку залежності, опіоїди можуть бути причиною наркоманії.

2. Основні побічні дії опіоїдів на організм людини включають зниження дихальної функції, запори, м'язову неміч, розвиток залежності, тощо. Зниження дихальної функції може бути особливо небезпечним у випадку передозування або змішування з іншими депресантами центральної нервової системи.

3. Оцінка перспектив сучасного синтезу безоіодних (безпечних) анальгетиків на основі аналізу останніх публікацій за цією тематикою показує, що на даний момент існують різні підходи до створення нових засобів для терапії болі. Подальший розвиток даної тематики полягає в розробці безоіодних методів лікування болі, що зменшить ризик виникнення залежності та інших негативних наслідків від застосування опіоїдів.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гриценко І.С., Таран С.Г., Перехода Л.О. та ін.; за заг. Ред. І.С. Гриценка. *Медична хімія: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.* - Харків, НФаУ. Золоті сторінки: 2017; с. 552.
2. *Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. для студентів вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / за заг. ред. проф. П.О. Безуглого. – 3-е вид., випр., доопр. – Вінниця. Нова Книга: 2017; с. 456.*
3. Баюрка С.В., Бондар В.С., Карпушина С.А. *Навчальний посібник з дисципліни фармацевтичні аспекти тютюнопаління, алкоголізму, наркоманії і токсикоманії для студентів денної та заочної (дистанційної) форми навчання (дисципліна за вибором студента) – Харків: 2017; с. 210.*
4. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. *Фармакологія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) — 7-е вид., переробл. і допов. — «Медицина», 2016; с. 552.*
5. Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Гриценко І.С. та ін. ; за заг. ред. В.А. Георгіянц. *Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл.*– Харків, НФаУ. Золоті сторінки: 2013; с. 552.
6. Al-Hasani R., Bruchas M.R., Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. **2011**, 115(6), 1363–1381.
7. Brown D.C., Iadarola M.J. TRPV1 Agonist Cytotoxicity for Chronic Pain Relief: From Mechanistic Understanding to Clinical Application. TRP Channels as Therapeutic Targets From Basic Science to Clinical Use, *Curr. Top. Med. Chem.* **2015**, 8 (2), 99-118.
8. Kanaya K., Iba K., Dohke T., Okazaki S., T. Yamashita. TRPV1, ASICs and P2X2/3 expressed in bone cells simultaneously regulate bone

- metabolic markers in ovariectomized mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* **2016**, 16 (2), 145–151.
9. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*. National Academies Press :US, 2017; p. 486.
 10. Ding H., Kiguchi N., Yasuda D., Daga P.R. A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* **2018**; 10 (456), p.12.
 11. Kostic M. Biasing Opioid Receptors and Cholesterol as a Player in Developmental Biology. *Cell Chem. Biol.* **2016**, 23 (9), 1039–1040.
 12. Manglik A., Lin H., Aryal D.K., McCorvy J.D., Dengler D., Corder G., et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature.* **2016**, 537 (7619), 185–190.
 13. Gillis A., Gondin A.B., Kliewer A., Sanchez J., Lim H.D., Alamein C. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists. *Sci. Signaling.* **2020**, 13 (625), 173-234.
 14. Manglik A., Lin H., Aryal D.K., McCorvy J.D., Dengler D., Corder G. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* **2016**, 537 (7619), 185–190.
 15. Kieffer B.L. Drug discovery: Designing the ideal opioid. *Nature* **2016**, 537 (7619), 170–171.
 16. Ziemichod W., Kotlinska J., Gibula-Tarlowska E. Cebranopadol as a Novel Promising Agent for the Treatment of Pain. *Molecules* **2022**, 27 (13), 3987-3995.
 17. Linz K., Christoph T., Tzschentke T.M. Cebranopadol: a novel potent analgesic nociceptin/orphanin FQ peptide and opioid receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2014**, 349 (3), 535–48.
 18. Gengo P.J, Pettit H.O, O'Neill S.J., Su Y.F, McNutt R., Chang K.J. DPI-3290[(+)-3-((alpha-R)-alpha-((2S,5R)-4-Allyl-2,5-dimethyl-1-

- piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-methylbenzamide]. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity and limited effects on respiratory function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 307 (3), 1227–33.
- 19.Zaveri N.T., Journigan V.B., Polgar W.E. Discovery of the First Small-Molecule Opioid Pan Antagonist with Nanomolar Affinity at Mu, Delta, Kappa, and Nociceptin Opioid Receptors. *ACS Chem Neurosci.* **2015**, 6 (4), 646–57.
- 20.Li X., He W., Chen Y., Yang G., Wan H., Zhang L. Discovery of SHR9352: A Highly Potent G Protein-Biased μ -Opioid Receptor Agonist. *ACS Omega.* **2017**, 2 (12): 9261–9267.
- 21.Patel H.H., Hsu A., Moore J., Gross G.J. BW373U86, δ -агоніст опіоїдів, частково опосередковує відстрочений кардіопротектор за допомогою вільнорадикального механізму, який не залежить від стимуляції опіоїдних рецепторів. *Журнал молекулярної та клітинної кардіології.* **2001**, 33 (8), 1455–1465.
- 22.Holt J.D., Watson M.J., Chang J.P., O'Neill S.J., Wei K., Pendergast W. DPI-221 [4-((α -s)- α -((2s,5r)-2,5-dimethyl-4-(3-fluorobenzyl)-1-piperazinyl)benzyl)-N,N-diethylbenzamide]: a novel nonpeptide delta receptor agonist producing increased micturition interval in normal rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 315 (2), 601–8.
- 23.Jutkiewicz E.M. The antidepressant-like effects of delta-opioid receptor agonists. *Mol. Interventions.* **2006**, 6 (3), 162–9.
- 24.Grim T.W., Schmid C.L., Stahl E.L., Pantouli F.I., Ho J.H., Acevedo-Canabal A.M. A G-protein signaling-biased agonist at the μ -opioid receptor reverses morphine tolerance while preventing morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* **2020**, 45 (2), 416–425

25. Kennedy N.M., Schmid C.L., Ross N.C., Lovell K.M., Yue Z., Chen Y.T. Optimization of a Series of Mu Opioid Receptor (MOR) Agonists with High G Protein Signaling Bias. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (19), 8895–8907.
26. Grafinger K.E, Wilde M.A, Otte L.S, Auwärter V.E. Pharmacological and metabolic characterization of the novel synthetic opioid broprhine and its detection in routine casework. *Forensic Sci. Int.* **2021**, *327* (5), 110989.
27. *Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*. – 2-е вид. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015; Т.1, 1128 с.
28. *Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*. – 2-е вид. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014; Т.2, 724 с.
29. *Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»*. – 2-е вид. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014; Т.3, 732 с.