

Azo-dimorphinan-derivate (ADM)

Eine Azoverbindung als Prodrug –
Ein neuartiges Opioid mit
vermindertem Missbrauchspotential?



Gliederung

- I. Klärung der Fachbegriffe
- II. ADM – Die Idee und ihre Ursprünge
- III. ADM im Vergleich mit anderen Konzepten der Opioidmissbrauchsreduktion
- IV. Anhang: Synthese von ADM

I. Klärung der Fachbegriffe

- 1. Prodrug
- 2. Parenteralia, Agonisten und Antagonisten
- 3. Opium / Opiate / Opioide
- 4. Schwache Schmerzmittel zum Vergleich

I.1. Prodrug

Prodrug:

unwirksame chem. Vorstufe für einen Arzneiwirkstoff; Freisetzung der Wirkform durch spontane oder enzymatische Reaktion

Beispiel: Heroin als Vorstufe für Morphin

I. 2. Parenteralia, Agonisten und Antagonisten

- - **parenteral**: „an der Leber vorbei“; Zufuhr eines Wirkstoffes auf anderem als oralem Wege (Spritzen, Schnupfen, Rauchen, auch Pflaster) die primäre Leberpassage wird dadurch vermieden
- - **Agonist**: Pharmakon, welches eine bestimmte Wirkung vermittelt; z. B. Morphin als Opiat-Agonist
- -**Antagonist**: blockiert Wirkung des Agonisten bzw. hebt sie auf

I.3. Opium / Opiate / Opioide

- -**Opium**: eingetrockneter Milchsaft des Schlafmohns, *Papaver Somniferum* – ein Stoffgemisch
- - **Opiate**: letztlich aus Opium gewonnen
 - Morphin, Codein, etc.: aus Opium extrahierte Alkaloide (Reinstoffe)
 - Heroin, Oxycodon, etc.: aus Opiumalkaloiden durch Synthese bereitet
- - **Opioide**: nicht aus Opium stammend; nur opiumähnliche Wirkung, z.B. Tilidin, Tramadol, u.a.

I.4. Schwache Schmerzmittel zum Vergleich

Schmerzmittel werden grob in zwei Gruppen eingeteilt:

a) Starke Schmerzmittel (**Opioide**)

- greifen am Nervensystem an

b) Schwache Schmerzmittel (**NSAIDs**, ‚non-steroidal-anti-inflammatory-drugs‘)

- hemmen Entzündungsreaktionen

I.4. Schwache Schmerzmittel zum Vergleich

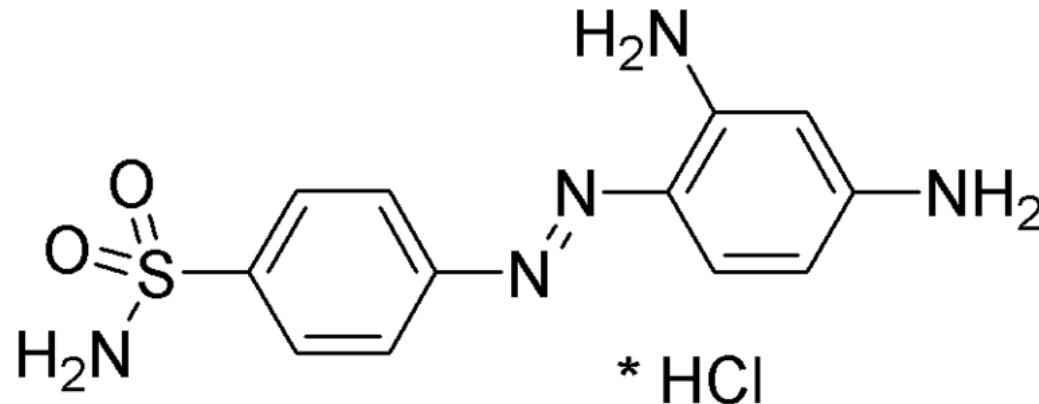
	NSAIDs	Opioide
Schmerzstillende Wirkung	schwach	mittel bis stark
Verfügbarkeit	i. d. R. frei verkäuflich	nur auf (Betäubungsmittel-) rezept
Akute Toxizität (Gefahr von Überdosierung)	meist niedrig	hoch
Chronische Toxizität (Langzeitschäden)	beträchtlich	meist gering
Psychische Nebenwirkungen	keine	berauschend, sedierend, euphorisierend

II. ADM – Die Idee und ihre Ursprünge

- 1. Ein Azofarbstoff als Prodrug
- 2. Das Morphinan – Grundgerüst für Opioide
- 3. Ein Azodimorphinanderivat als nicht parenteral wirksames Schmerzmittel

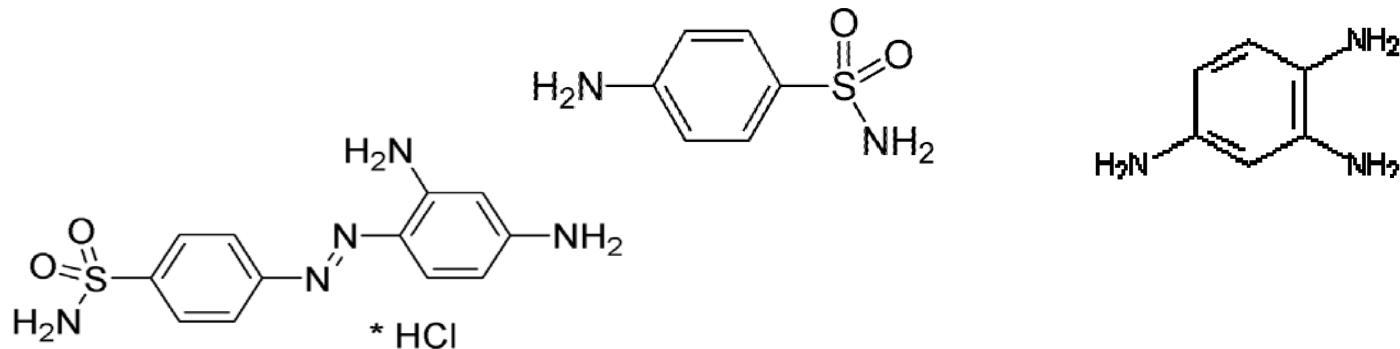
II.1. Ein Azofarbstoff als Prodrug

- 1932 entdecken Mietsch und Klarer bei den Farbenfabriken Elberfeld das **Prontosil**, einen Azofarbstoff, der als eines der ersten Antibiotika erkannt wird:



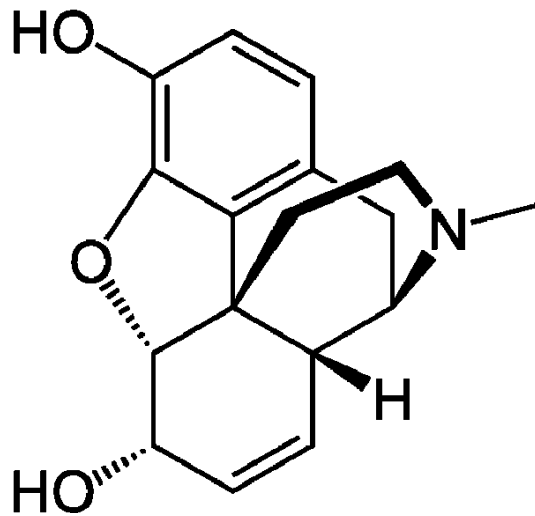
II.1. Ein Azofarbstoff als Prodrug

- Der Franzose Tréfouël zeigt 1936, dass Prontosil nur ein Prodrug ist, das im Organismus zu **Sulfanilamid** gespalten wird. Diese reduktive Spaltung wird durch Bakterien im Darm vermittelt:

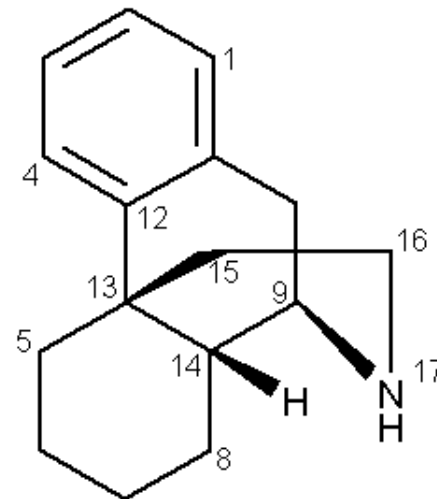


II.2. Das Morphinan – Grundgerüst für Opioide

Das von funktionellen Gruppen befreite C-N-Skelett des Morphins wird als **Morphinan** bezeichnet:



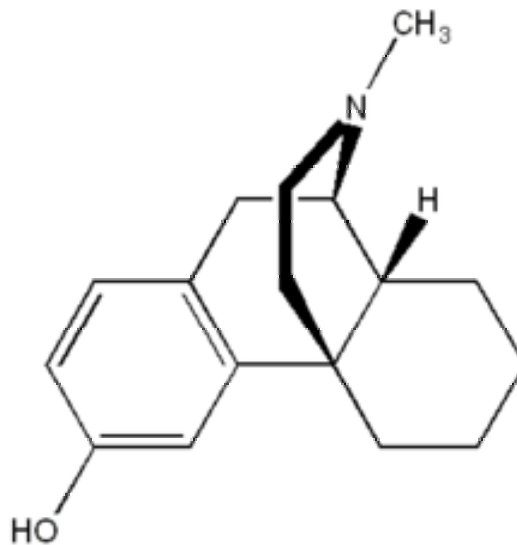
Morphin



Morphinan

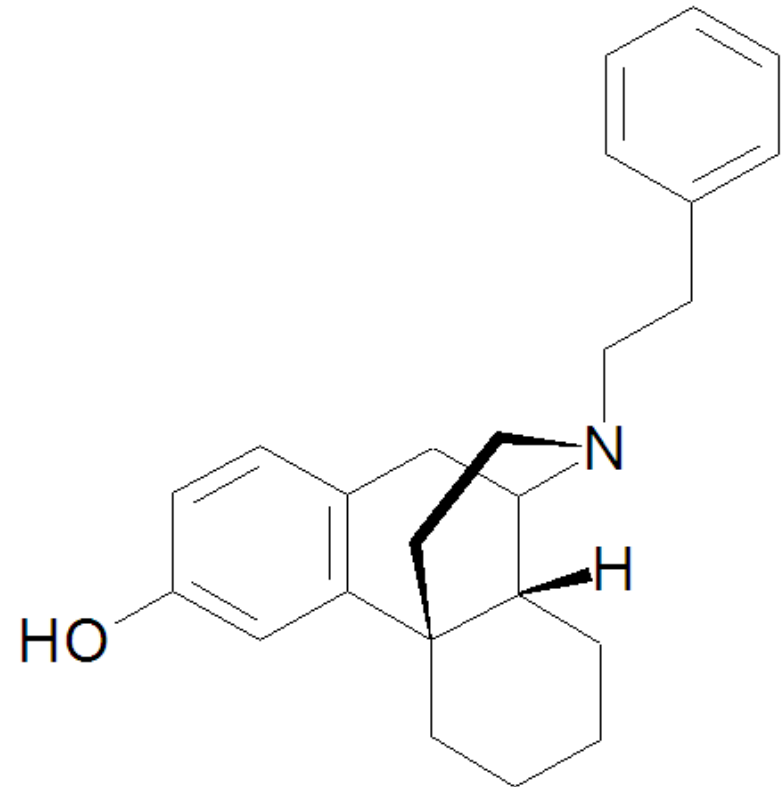
II.2. Das Morphinan – Grundgerüst für Opioide

- Das **Levorphanol** (Levo-Dromoran) wurde tatsächlich viele Jahre lang als Arzneimittel vermarktet. Es hat viele Vorzüge und ist etwa 3-4 x so wirksam wie Morphin.



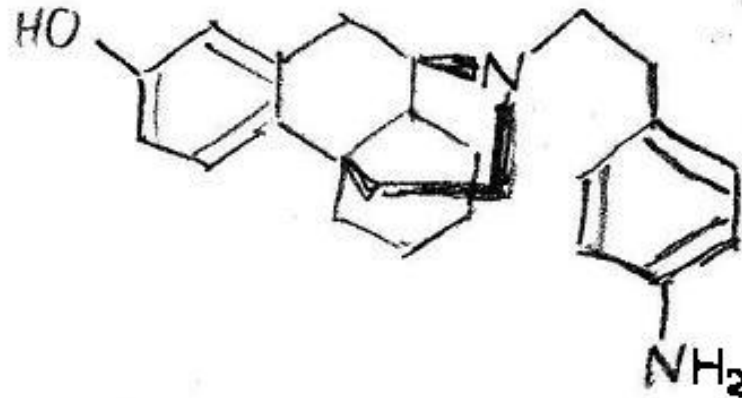
II.2. Das Morphinan – Grundgerüst für Opioide

Ein Analoges mit verlängerter Seitenkette ist das **Phenomorphan**. Es ist nicht über klinische Studien hinausgekommen und wirkt über 10 x so stark wie Morphin.



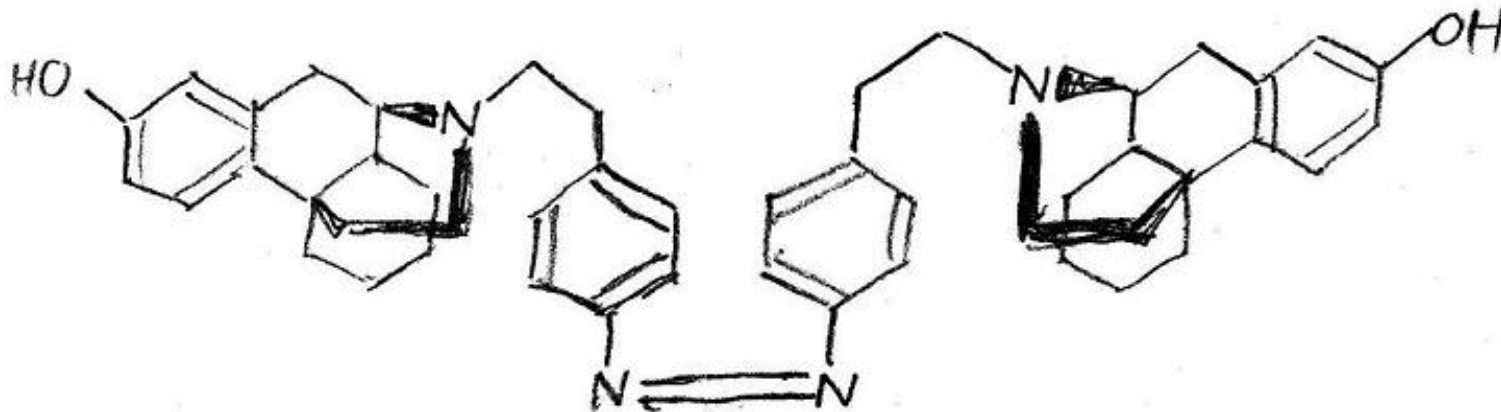
II.2. Das Morphinan – Grundgerüst für Opioide

- Durch Substitution der p-Stellung in der Seitenkette des Phenomorphans mit einer Amino-(NH₂-)gruppe wird (formal) das **p-Aminophenomorphan** erhalten. Es wurde bisher nur an Tieren getestet und ist über 20 x so wirksam wie Morphin.



II.3. Ein Azodimorphinanderivat als nicht parenteral wirksames Schmerzmittel

- Durch formale oxidative Dimerisierung zweier p-Aminophenomorphan-moleküle gelangt man zum **Azodiphenomorphan** (p-p'-Azo-bis-(3-hydroxy-17-(2-phenyl-ethyl)-morphinan)):



II.3. Ein Azodimorphinanderivat als nicht parenteral wirksames Schmerzmittel

- In der Praxis ist diese Reaktion wenig zweckmäßig als Synthese.
- Pharmakologisches Prinzip:

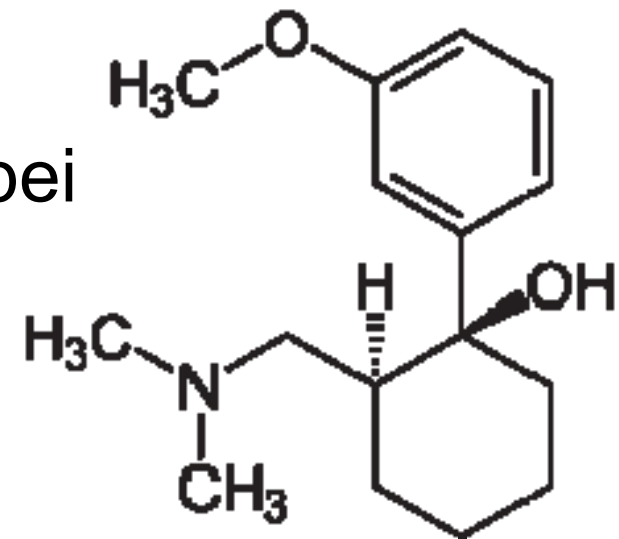
Bei oraler Einnahme des Prodrugs sollte eine durch Darmbakterien vermittelte reduktive Spaltung das wirksame p-Aminophenomorphin freisetzen.

III. ADM im Vergleich mit anderen Konzepten der Opioidmissbrauchsreduktion

- 1. Tramadol
- 2. κ -Agonisten
- 3. gemischte Agonisten / Antagonisten
- 4. Valoron N
- 5. ADM

III.1. Tramadol

- Neben opioider Wirkung, auch adrenerge und serotonerge Wirkung (imitiert Adrenalin und Serotonin, ähnlich wie moderne Antidepressiva).
- Hierdurch vermindertes Missbrauchspotenzial, jedoch gefährliche Nebenwirkungen bei höheren Dosen (Serotoninsyndrom). Daher nur für mittelstarke Schmerzen.

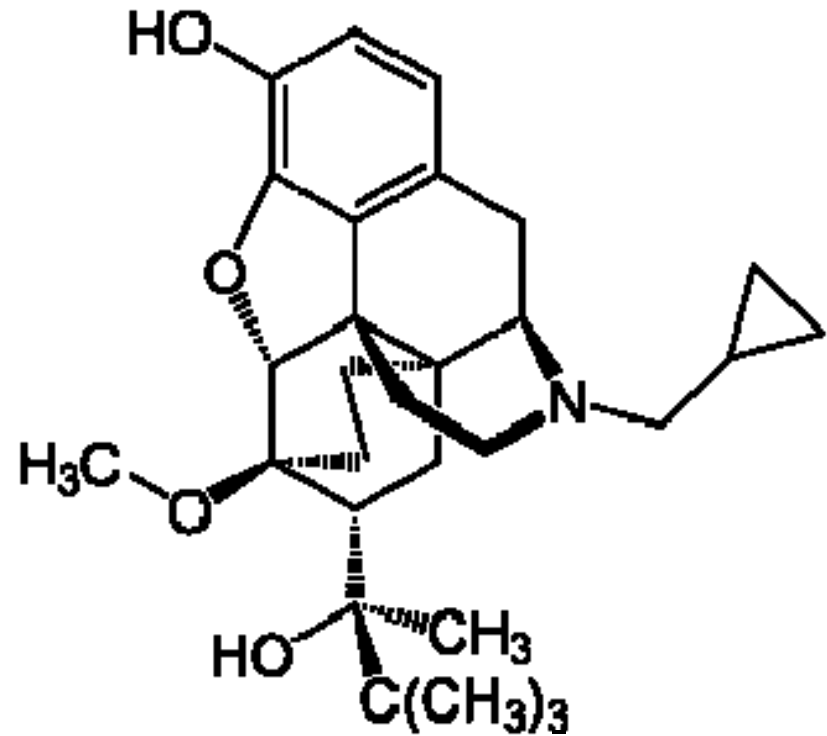


III.2. κ -Agonisten

- Wirkung nur entfernt mit gewöhnlichen Opioiden (μ -Agonisten) vergleichbar, da Angriff an verschiedenen Subtypen des Opiatrezeptors erfolgt.
- Gute schmerzstillende Wirkung, geringere Toxizität – aber: halluzinogene Wirkung, statt Euphorie meist Disphorie (Verstimmung). Daher geringe Compliance (Patienten verweigern Therapie).

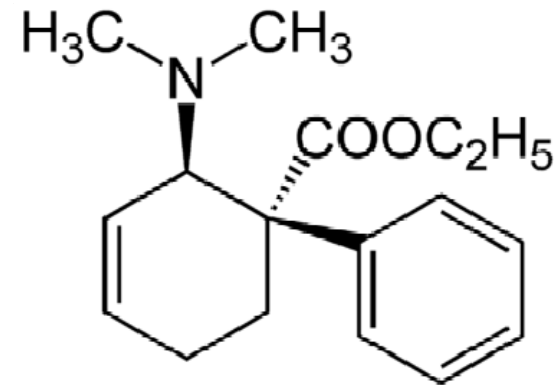
III.3. gemischte Agonisten / Antagonisten

- Sowohl agonistische, als auch antagonistische Wirkung. Hierdurch schmerzstillende, aber auch euphorisierende Wirkung begrenzt.
- Modernes Beispiel: **Buprenorphin** (Subutex)
- Begrenzter Erfolg in der Praxis

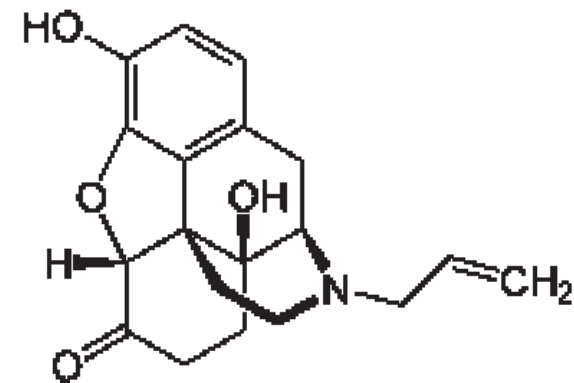


III.4. Valoron N

- Mischung aus Agonisten **Tilidin** (Valoron) und Antagonisten **Naloxon**. Letzterer ist nur bei parenteraler Zufuhr wirksam, nicht bei oraler (Inaktivierung durch die Leber). Hierdurch wird bei parenteraler Zufuhr keine Euphorie erreicht.
- Aber: Auch andere Opioide (Morphin, Heroin) werden vom Rezeptor verdrängt, hierdurch bei Süchtigen plötzliches und schweres Entzugssyndrom!



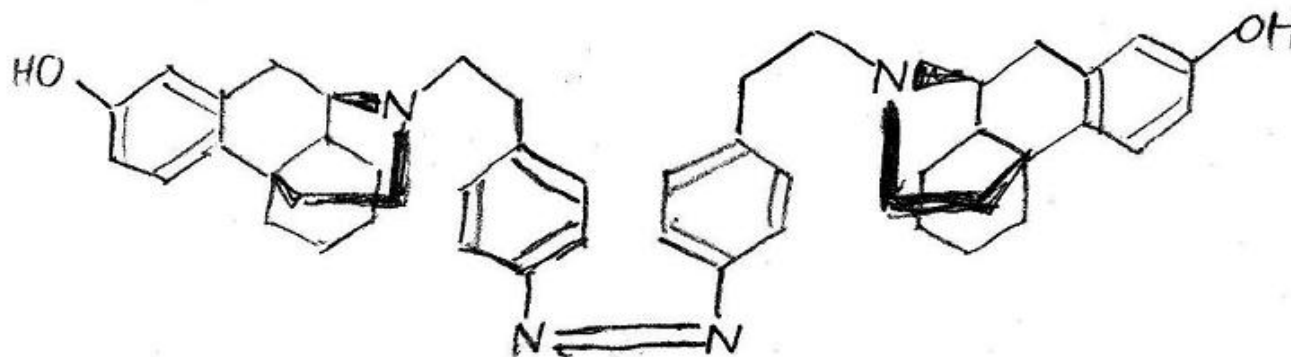
Tilidin



Naloxon

III.5. ADM

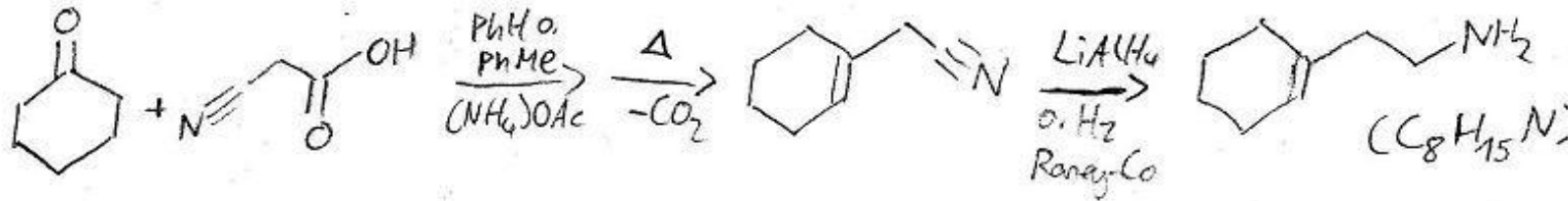
- Im Grunde ähnlicher Ansatz wie bei Valoron N. Jedoch kein Antagonist nötig, daher **kein Entzugssyndrom** bei Süchtigen.
- Spritzen, Schnupfen etc. von Tabletten aber gerade nur bei Süchtigen zu erwarten! → bedeutender Vorzug
- Aber: noch nicht einmal Tierversuch durchgeführt; Synthese ebenfalls nicht vollständig realisiert!



IV. Anhang: Synthese von ADM

- 1. Cyclohexenyl-ethylamin
- 2. 1-p-Methoxy-benzyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin
- 3. Azodiphenomorphan

IV.1. Cyclohexenylethylamin



- Cyclohexanon wird mit Cyanessigsäure und Toluol und Ammoniumacetat als Katalysator am Wasserabscheider erhitzt. Die intermediär entstehende Cyclohexyliden-cyan-essigsäure wird ohne Isolierung bei schwachem Vakuum destilliert. Unter Decarboxylierung und Wanderung der Doppelbindung in den Ring wird **Cyclohexenyl-acetonitril** erhalten (Ausbeute ca. 70 % d.Th.).
- Dieses wird entweder mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther reduziert (Ausbeute 60 – 70 % d. Th.) oder unter sehr hohem Druck mit Raney-Co hydriert (Ausbeute 85 % d. Th.). Es wird jeweils **Cyclohexenyl-ethylamin** erhalten.

IV.1. Cyclohexenylethylamin



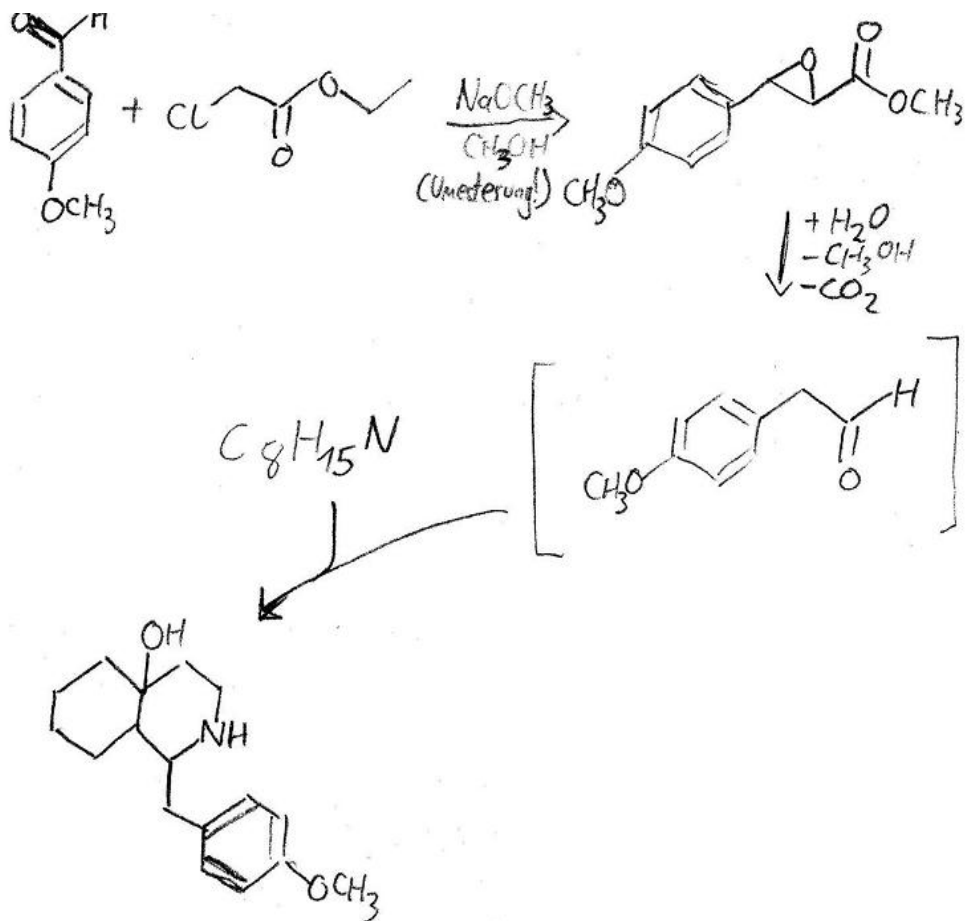
Synthese von Cyclohexenyl-
acetonitril – Erhitzen am
Wasserabscheider

IV.1. Cyclohexenylethylamin



- Lithiumaluminiumhydrid-reduktion von Cyclohexenylacetonitril

IV.2. 1-p-Methoxy-benzyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin

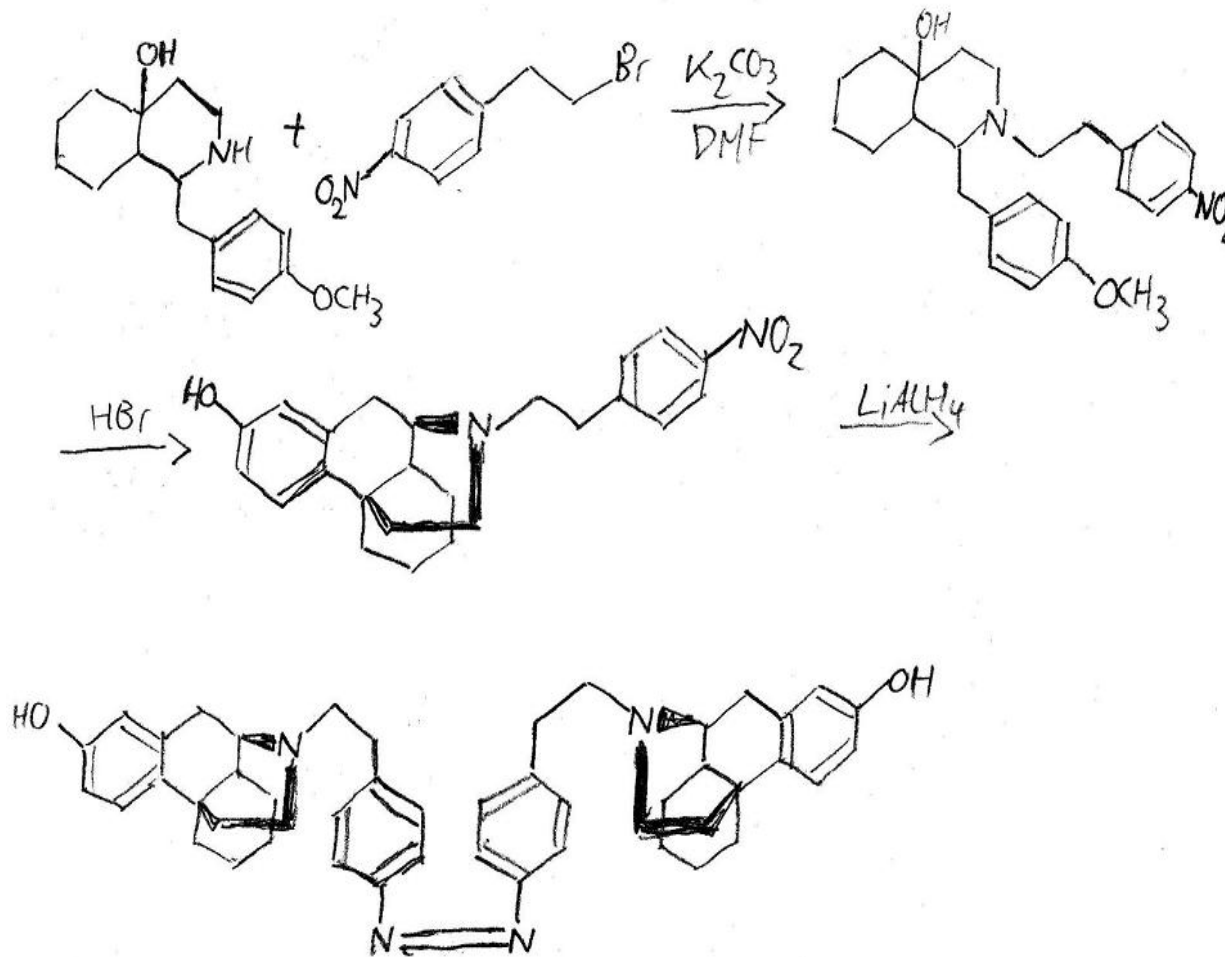


p-Anisaldehyd wird mit Chloressigsäure-ethylester nach Darzens (unter Umesterung) in den **p-Methoxyphenyl-glycidsäure-methylester** überführt (Rohausbeute 80 % d. Th.).

Dieser decarboxyliert sehr leicht und dient somit als Äquivalent für den äußerst unbeständigen **p-Methoxyphenyl-acetaldehyd**.

Unter milden und genau kontrollierten Bedingungen (30 °C, schwach sauer, starke Verdünnung, 24 h) wird mit Cyclohexenylethylamin nach Pictet und Spengler zum **1-p-Methoxy-benzyl-10-hydroxy-decahydroisochinolin** kondensiert (Ausbeute 20 – 30 % d. Th.)

IV.3. Azodiphenomorphan



Hypothetisch: Das Isochinolin-derivat wird mit **p-Nitrophenylethylbromid** (aus Phenylethanol via Phenethylbromid) in DMF und Pottasche als Base alkyliert.

Die alkylierte Base wird durch Erhitzen mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure der Grewe-Cyclisierung unterworfen, wobei gleichzeitig die Äthergruppe gespalten wird und **p-Nitrophenomorphan** erhalten wird.

Dieses wird durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid reduktiv zum **Azodiphenomorphan** dimerisiert.

Ausblick

- Es gibt viel zu tun!
 - Trotz intensivem finanziellen und personellen Aufwand ist nach über hundert Jahren der Forschung immer noch kein nicht-suchtbildendes stark-wirksames Schmerzmittel in Sicht.
 - Situation von Schmerzpatienten und Opiatabhängigen durch politische Willkür gravierend verschlimmert.
 - Primär ein **gesellschaftliches Problem!**