

Investigation of Benzomorphan Structure and Its Effects on the Nervous System

Saifurrahman Saidee

Department of chemistry, Faculty of Sciences, Balkh University Afghanistan.

Corresponding Author: Saifurrahman Saidee, E-mail: saidee_1988@ba.edu.af

Article Info

ABSTRACT

Article Type:
Review Article

Article History:

Received: 2, March,
2025

Accepted: 5, May,
2025

Published: 15, June,
2025

Benzomorphans are a class of chemical compounds that function as both agonists and antagonists in the central nervous system (CNS). Due to their unique molecular structure, they can bind to various receptors in the brain, exerting diverse effects on neural activity. Structural analysis of benzomorphans reveals multiple functional groups capable of interacting with opioid receptors and other neurotransmitter systems. Thus, the primary objective of this research is to investigate the structure of benzomorphans and their neurological effects. Structure-activity relationship (SAR) studies have demonstrated that strategic modifications to the benzofuran core and its attached functional groups can significantly alter binding affinity and selectivity toward different opioid receptor subtypes (μ , κ , δ). Like many other pharmacologically active compounds, benzomorphans may also exhibit side effects, necessitating further investigation. Research into their structure-activity relationships and neuropharmacological effects aims to facilitate the development of safer analgesic drugs.

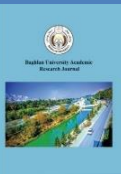
Keywords:

Benzomorphan, chemical structure, pentazocine, phenazocine, various receptors, nervous system.

To cite this article: Saidee, S.: 2025. Investigation of Benzomorphan Structure and Its Effects on the Nervous System. Baghlan University Academic Research Journal, Vol. 13, Issue. 1, Serial No. 36 - Spring (2025), 107-122.

License: RCTD – GNJR – 0018 - 23.

Publisher: University of Baghlan



بررسی ساختمان بنزومورفان و تاثیر آن بر روی سیستم عصبی

پوهنځی سید الرحمن سعیدی

عضو کادر علمی دیپارتمنت کیمیا پوهنځي ساینس پوهنتون بلخ.

اطلاعات مقاله چکیده

نوع مقاله: مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۲ هـ.ش

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۵ هـ.ش

تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۰۳/۲۵ هـ.ش

بنزومورفان‌ها یک ترکیب کیمیاوی است که به عنوان یک آگونیست و آنتاگونیست در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کند. این مالیکول به دلیل ساختار خاص خود، می‌تواند به گیرنده‌های مختلفی در مغز متصل شود و تأثیرات متنوعی بر روی سیستم اعصاب داشته باشد. آنالیز ساختمان بنزومورفان نشان می‌دهد که این ترکیب دارای چندین گروه عملکردی است که می‌تواند با گیرنده‌های اپیوئید و دیگر سیستم‌های پیام‌رسان عصبی تعامل داشته باشد. بنابر این هدف اصلی این تحقیق بررسی ساختمان بنزومورفان و تأثیرات آن بر روی سیستم عصبی می‌باشد؛ مطالعات ساختار-فعالیت نشان داده‌اند که تغییرات استراتژیک در هسته بنزوفوران و گروه‌های عاملی متصل به آن می‌تواند به طور قابل توجهی میل اتصال و انتخاب‌پذیری این ترکیبات را نسبت به زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های اپیوئیدی (δ , K , μ) تحت تأثیر قرار دهد. مانند بسیاری از ترکیبات دیگر، بنزومورفان‌ها نیز ممکن است عوارض جانبی داشته باشد که باید مورد بررسی قرار گیرد. بررسی ساختار-فعالیت بنزومورفان‌ها و اثرات نیورو فارماکولوژیک آنها با هدف توسعه دواهای ضد درد ایمن‌تر کاربرد داشته باشد.

واژه های کلیدی: بنزومورفان، ساختار کیمیاوی، پنتازوسین، فینازوسین، گیرنده‌های اپیوئیدی و سیستم عصبی.

استناد: سعیدی، سید الرحمن. (۱۴۰۴)، بررسی ساختمان بنزومورفان و تاثیر آن بر روی سیستم عصبی، مجله علمی-تحقیقی پوهنتون بغلان، شماره ۱، بهاری (۱۴۰۴)، شماره مسلسل ۳۶، دور ۱۳. (۱۰۷-۱۲۲).
ناشر: پوهنتون بغلان.

مقدمه

بنزومورفان‌ها، به عنوان یک دسته از ترکیبات کیمیای نوین، به دلیل ساختار خاص و پیچیده خود، توجه بسیاری از محققان علوم کیمیا را به خود جلب کرده‌اند. این ترکیبات، که شامل یک حلقه بنزن و یک سیستم ناپیوسته نایتروجنی است که به آن خواص خاصی می‌دهد (Turnaturi, et al., 2018) این ویژگی‌ها باعث می‌شود که به عنوان آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها به گیرنده‌های اوپیویدی شناخته شوند (Slaná, A., 2022). آنالیز دقیق ساختار این ترکیبات می‌تواند اطلاعات مهمی درباره نحوه عملکرد آن‌ها، اثرات جانبی و پتانسیل‌های تداوی آن‌ها ارائه دهد. و نقش مهمی در تعدیل فعالیت‌های سیستم عصبی ایفا می‌کنند (Pasquinucci, et al., 2010). تحقیقات نشان داده‌اند که بنزومورفان‌ها می‌توانند تأثیرات قابل توجهی بر روی سیستم عصب مرکزی و محیطی داشته باشند، از جمله تسکین درد، تغییرات در خلق و خو، و اثرات آرام‌بخش. این تأثیرات به ساختار کیمیای و نحوه تعامل این ترکیبات با گیرنده‌های مختلف در مغز و سایر نواحی عصبی بستگی دارد (Jacek G, et al, 2018). بنزومورفان‌ها (Benzomorphans) گروهی از ترکیبات شبه افیونی مصنوعی با اثرات ضد دردی قوی می‌باشند که از طریق تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند. این ترکیبات با ساختار کیمیای ویژه، توانایی اتصال انتخابی به گیرنده‌های اپیویدی در مغز و نخاع را داشته و با مهار انتقال پیام‌های درد، اثرات درمانی خود را اعمال می‌نمایند. عملکرد فارماکولوژیک این دسته از داروها به صورت آگونیست‌های نسبی یا آنتاگونیست به گیرنده‌های اپیویدی شناخته می‌شوند، و عمدتاً در تسکین دردهای شدید یا متوسط مورد استفاده قرار می‌گیرند. ویژگی‌های ساختاری منحصر به فرد بنزومورفان‌ها، آنها را به گزینه‌های تداوی ارزشمند در کنترل درد تبدیل نموده است (Mintzer, et al., 2011) ساختار کیمیای بنزومورفان‌ها شامل یک هسته بنزومورفان است که معمولاً با گروه‌های مختلفی جایگزین شده‌اند تا اثرات فارماکولوژیکی متفاوتی ایجاد کنند. این ترکیبات به‌طور خاص به گیرنده‌های اپیویدی از نوع μ (میو)، κ (کاپا) و δ (دلتا) متصل می‌شوند و از این طریق، مسیرهای سیگنالینگ درد را در سیستم عصبی مرکزی تنظیم می‌کنند (Williams, et al. 2013). به‌عنوان مثال، پنتازوسین (Pentazocine)، یکی از مشتقات بنزومورفان، به‌عنوان یک آگونیست نسبی برای گیرنده‌های κ و یک آنتاگونیست جزئی برای گیرنده‌های μ عمل می‌کند. این ویژگی باعث می‌شود که پنتازوسین اثرات ضد دردی قوی داشته باشد، اما خطر وابستگی و اثرات تنفسی کم‌تری نسبت به آگونیست‌های کامل گیرنده‌های μ

مانند مورفین ایجاد کند (Kuroiwa, et al., 2020). آنالیز دقیق ساختار بنزومورفان‌ها، شامل بررسی ویژگی‌های فضایی و کیمیای آن‌ها، می‌تواند به درک بهتری از نحوه عملکرد این ترکیبات و پتانسیل‌های درمانی آن‌ها منجر شود. به ویژه، درک روابط ساختار-فعالیت (SAR)^۱ به ما این امکان را می‌دهد که ترکیبات مؤثرتر و با عوارض جانبی کمتر را طراحی کنیم (Couly, et al., 2024). تحقیقات نشان داده‌اند که بنزومورفان‌ها علاوه بر نقش آنالژیک، در تعدیل عملکردهای روانی-عصبی نیز تأثیرگذار هستند. فعال‌سازی انتخابی گیرنده‌های کاپا-اپیوئید (κ -opioid receptors) توسط برخی از مشتقات بنزومورفان ممکن است با القای حالات ادراکی غیرمعمول و تغییرات روان‌شناختی همراه باشد (Das, et al., 2023).

هدف اصلی این مقاله بررسی ساختار بنزومورفان و تأثیر آن بر سیستم عصبی می‌باشد. در این تحقیق، ابتدا ساختار کیمیای بنزومورفان، شامل ویژگی‌های مالیکولی و گروه‌های عاملی آن، به‌طور دقیق تحلیل می‌شود. سپس، مکانیزم عمل این ترکیب در تعامل با گیرنده‌های اپیوئیدی μ و κ مورد مطالعه قرار می‌گیرد تا تأثیرات آن بر سیگنال‌دهی عصبی و انتقال پیام‌های درد درک شود. این تحقیق به توسعه درمان‌های جدید و مؤثر در حوزه فارماکولوژی اپیوئیدها کمک خواهد کرد. بررسی ساختار بنزومورفان و تأثیر آن بر سیستم عصبی از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا این ترکیب به عنوان یک اپیوئید مصنوعی، پتانسیل قابل توجهی در مدیریت درد و درمان اختلالات مرتبط با سیستم عصبی دارد. درک دقیق ساختار کیمیای و مکانیزم عمل بنزومورفان می‌تواند به شناسایی روش‌های جدید برای هدف‌گیری گیرنده‌های اپیوئیدی و بهبود اثربخشی دواهای ضد درد کمک کند. این تحقیق همچنین با ارائه دیدگاه‌های جدید در مورد کاربرد و استفاده درمانی بنزومورفان، گامی مهم در جهت پیشرفت در طبابت نوین برای دردهای حاد و مزمن و اختلالات روانی مرتبط با سیستم اپیوئیدی محسوب می‌شود. برای انجام این تحقیق مروری-تحلیلی مراحل زیر طی شده است:

الف- تعریف موضوع: که در اینجا مسئله اصلی و محدوده تحقیق مشخص شده است.

ب- جمع‌آوری منابع: پس از تعریف موضوع، شروع به جمع‌آوری منابع مرتبط با موضوع تحقیق از قبیل مقالات علمی، کتب شده است.

¹ Structure-Activity Relationship (SAR)

ج- مطالعه و تحلیل منابع: پس از جمع‌آوری منابع، مطالعه و بررسی آن‌ها را آغاز نموده که در این مرحله، به دنبال اطلاعاتی در مورد بررسی ساختمان بنزومورفان و تاثیر آن بر روی سیستم عصبی بوده‌ام.

د- نوشتن مرور ادبیات: پس از مطالعه و تحلیل منابع، شروع به نوشتن مرور ادبیات نموده و اطلاعات جمع‌آوری شده را به صورت منطقی و سازمان یافته در متن تنظیم کرده‌ام.

بنزومورفان

بنزومورفان‌ها یک ترکیب کیمیاوی است که به عنوان یک آلکالوئید در دسته مواد مخدر و داروهای ضد درد شناخته می‌شود. این ترکیب به دلیل ساختار خاص خود و خواص دارویی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. ساختار بنزومورفان شامل یک حلقه بنزین (حلقه آروماتیک) A و یک حلقه سایکلوهگزان B که به یک حلقه پیریدین C متصل شده است. این ساختار به همراه گروه‌های جانبی مختلف، امکان ایجاد ترکیبات متنوع با خواص فارماکولوژیکی متفاوت را فراهم می‌کند. ساختار کلی بنزومورفان به صورت (شکل ۱) است. ساختمان بنزومورفان‌ها طوری می‌باشد که به گیرنده‌های اوپیوئیدی متصل شود و اثرات تسکینی و ضد درد ایجاد کند. بنزومورفان به عنوان یک ترکیب عضوی، دارای ویژگی‌های فیزیکی خاصی است (Rodríguez, et al., 2024). این ترکیب معمولاً به صورت پودر سفید یا کریستالی وجود دارد و در حلال‌های عضوی حل می‌شود. نقطه ذوب و جوش آن به نوع خاصی از ترکیب بستگی دارد و می‌تواند تحت تاثیر شرایط محیطی قرار گیرد (Ronsisvalle, et al 2018). برای آنالیز ساختمان بنزومورفان، از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود که شامل، طیف‌سنجی ¹NMR این روش به شناسایی ساختار مولکولی و تعیین موقعیت اتم‌ها در ترکیب کمک می‌کند. همچنین طیف‌سنجی مادون قرمز ²(IR) این تکنیک برای شناسایی گروه‌های عملکردی موجود در ترکیب استفاده می‌شود و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)³ این روش برای تفکیک و بررسی کیفیت بنزومورفان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (Kerrigan, et al., 2020).

¹ Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

² Infrared Spectroscopy (IR)

³ High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)

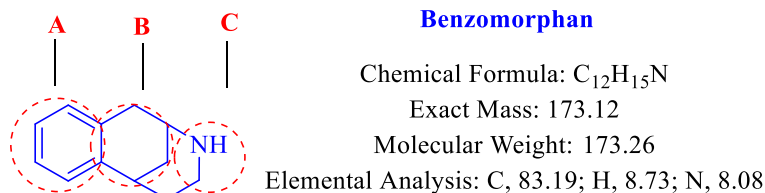
این مرکب می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی برای مدیریت دردهای حاد و مزمن مورد استفاده قرار گیرد و به دلیل خواص آنالوگ مورفین، در درمان اعتیاد نیز مورد توجه قرار گرفته است، تحلیل ساختمان بنزومورفان با استفاده از روش‌های تحلیلی پیشرفته می‌تواند به درک بهتر خواص دارویی و کاربردی این ترکیب کمک کند. این اطلاعات می‌تواند به توسعه داروهای جدید و بهبود روش‌های درمانی منجر شود (Kim, et al., 2020). حلقه بنزن و پیپریدین بخش‌های اصلی ساختار مذکور هستند، که به گیرنده‌های اپیوئیدی در سیستم عصبی متصل می‌شوند. از جمله پنتازوسین (Pentazocine) و فنازوسین (Phenazocine) داروهای مهم مشتق شده بنزومورفان می‌باشد (Hosszu, A. et al 2020). (شکل ۲ و ۳) ساختمان و آنالیز آن ذیلاً تشریح گردیده است.

نامگذاری بنزومورفان

بنزومورفان به طریقه آپیک به شیوه ذیل نامگذاری می‌گردد:

(Benzomorphan) ۱,۲,۳,۴,۵,۶-hexahydro-2,6-methanobenzo[d]azocine

آنالیز ساختمان بنزومورفان



شکل ۱: آنالیز ساختمان بنزومورفان: A حلقه اروماتیک، B هگزاسایکلو الکانات و C حلقه پیپریدین

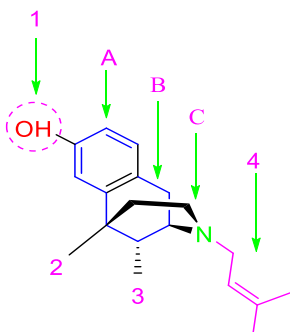
(Turnaturi, et al., 2018).

نامگذاری مشتقات بنزومورفان (پنتازوسین)

پنتازوسین به طریقه آپیک به شیوه ذیل نامگذاری می‌گردد:

(Pentazocine): (2R,6R,11R)-6,11-dimethyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[d]azocin-8-ol

آنالیز ساختمان پنتازوسین



Pentazocine

Chemical Formula: $C_{19}H_{27}NO$

Exact Mass: 285.21

Molecular Weight: 285.43

m/z: 285.21 (100.0%), 286.21 (20.5%), 287.22 (2.0%)

Elemental Analysis: C, 79.95; H, 9.54; N, 4.91; O, 5.61

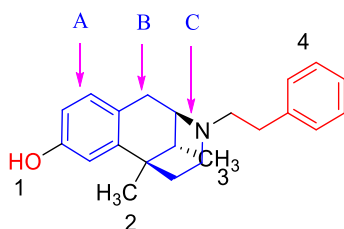
شکل ۲: آنالیز ساختمان پنتازوسین، A حلقه بنزین (اروماتیک)، B هگزاسایکلوالکان، C حلقه پیریدین، (۱) گروه وظیفوی هایدروکسل، (۲ و ۳) رادیکال های میتایل و (۴) الکین می باشد. (Omori, et al., 2022)

نامگذاری مشتقات بنزومورفان (فینازوسین)

فینازوسین به طریقه آپیک به شیوه ذیل نامگذاری میگردد:

R,6R,11R)-6,11-dimethyl-3-phenethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-(Phenazocine): (۲ methanobenzo[d]azocin-8-ol)

آنالیز ساختمان مشتقات بنزومورفان (فینازوسین)



Phenazocine

Chemical Formula: $C_{22}H_{27}NO$

Exact Mass: 321.21

Molecular Weight: 321.46

m/z: 321.21 (100.0%), 322.21 (23.8%), 323.22 (2.7%)

Elemental Analysis: C, 82.20; H, 8.47; N, 4.36; O, 4.98

شکل ۳: آنالیز ساختمان کیمیاوی فینازوسین، A حلقه بنزین (اروماتیک)، B هگزاسایکلوالکان، C حلقه پیریدین، (۱) گروه وظیفوی هایدروکسل، (۲ و ۳) رادیکال های میتایل و (۴) ایتایل بنزین. (Kumar, et al., 2020)

تأثیر و عملکرد بنزومورفان بر سیستم عصبی

این ترکیب به دلیل اثرات خود بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) و گیرنده‌های اپیوئیدی، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. بنزومورفان‌ها به عنوان یک ترکیب شبه‌افیونی، عمدتاً بر روی سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی (به ویژه گیرنده‌های μ) در نواحی مانند هسته‌های ساقه‌ی مغز، نخاع و سیستم لیمبیک عمل می‌کند. این اتصال منجر به مهار انتقال سیگنال‌های درد، تغییر در پاسخ‌های عاطفی و ایجاد اثرات آرام‌بخش می‌شود. همچنین، بنزومورفان می‌تواند با تأثیر بر روی مناطق دوپامینی در مغز، باعث ایجاد احساس سرخوشی یا وابستگی شود. به‌طور کلی، مکانیسم اثر آن مشابه سایر افیون‌هاست، اما با تفاوت‌های احتمالی در قدرت، مدت اثر یا عوارض جانبی (Costanzo, et al., 2025). همچنان مانند سایر دواهای اپیوئیدی، بنزومورفان‌ها نیز ممکن است عوارض جانبی داشته باشد، از جمله خواب‌آلودگی، سرگیجه و احتمال اعتیاد آور باشد. بنزومورفان‌ها به عنوان یک گزینه درمانی در مدیریت دردهای حاد و مزمن، به ویژه در بیماران که به دواهای سنتی اپیوئیدی پاسخ نمی‌دهند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (Hosszu, A. et al., 2020). بنزومورفان‌ها به عنوان یک آگونیست جزئی در گیرنده‌های اپیوئیدی عمل می‌کند. این ترکیب به گیرنده‌های (μ میو) و (κ کاپا) متصل می‌شود و اثرات تسکینی و ضد درد را ایجاد می‌کند. این اتصال باعث کاهش احساس درد و ایجاد حس آرامش می‌شود (Pasquinucci, L., et al 2010).

مکانیسم اتصال بنزومورفان‌ها به گیرنده‌های اپیوئیدی

گیرنده‌های (μ مو) و (κ کاپا) از جمله مهم‌ترین اعضای خانواده‌ی گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCRs)¹ محسوب می‌شوند که در سیستم عصبی مرکزی و محیطی توزیع گسترده‌ای دارند. این گیرنده‌ها با اتصال به لیگاند‌های اپیوئیدی، آشارهای سیگنالی داخل سلولی را از طریق فعال‌سازی پروتئین‌های G آغاز می‌کنند. گیرنده‌های μ عمدتاً مسئول اثرات ضد درد و سرخوشی هستند، در حالی که گیرنده‌های κ بیشتر در تنظیم پاسخ‌های استرس و تعدیل خلق نقش دارند. مکانیسم عمل این گیرنده‌ها مبتنی بر تغییر سطوح پیام‌رسان‌های ثانویه مانند cAMP یا کلسیم

¹ متصل میشوند. GTP/GDP است، زیرا این پروتئین‌ها به مولکولهای "Guanine nucleotide-binding" (G) ¹

داخل سلولی است (Ramirez, et al., 2025). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این گیرنده‌ها نه تنها در تنظیم درد، بلکه در کنترل تنفس، خلق و رفتارهای پاداش نیز نقش کلیدی ایفا می‌کنند. بنزومورفان‌ها با ساختار کیمیاوی خاص خود، به نواحی خاصی از گیرنده‌ها تعلق می‌گیرد، خاصاً به گیرنده‌های μ و κ متصل می‌شوند، در اینجا بخشی از فعالیت کامل گیرنده را ایجاد می‌کند. این امر باعث می‌شود که اثرات آن نسبت به سایر مواد مخدر که به عنوان آگونیست‌های کامل عمل می‌کنند، کمتر باشد (Kerrigan, et al., 2020). بنزومورفان‌ها به گیرنده‌های اوپیوئیدی در سیستم عصبی مرکزی متصل می‌شوند، این گیرنده‌ها شامل سه نوع اصلی هستند:

گیرنده‌های μ : بنزومورفان‌ها به‌طور مؤثری به این گیرنده اوپیوئیدی متصل می‌شود و اثرات ضد درد و تسکینی را ایجاد می‌کند (Jaschke, et al., 2021).

گیرنده κ : اتصال بنزومورفان‌ها به این گیرنده اوپیوئیدی نیز می‌تواند به اثرات آرام‌بخش و تسکینی تأثیر گذار باشد (Paton, et al., 2020).

گیرنده δ : در برخی مطالعات، بنزومورفان به گیرنده δ نیز متصل شده است، اما اثرات آن بر روی این گیرنده اوپیوئیدی معمولاً کمتر از گیرنده‌های μ و κ است (Piechal, et al., 2021).

بنزومورفان‌ها معمولاً به‌عنوان آگونیست‌های نسبی یا آنتاگونیست‌های جزئی عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، پنتازوسین (Pentazocine) به عنوان یک آگونیست نسبی برای گیرنده‌های κ و یک آنتاگونیست جزئی برای گیرنده‌های μ عمل می‌کند. این خصوصیت به پنتازوسین اجازه می‌دهد تا اثرات ضد دردی تولید کند، در حالی که خطر وابستگی و عوارض تنفسی آن نسبت به آگونیست‌های کامل گیرنده‌های μ مانند مورفین کمتر است (Wang, et al., 2018). نواحی اصلی تأثیر در سیستم عصبی عمدتاً بر سه ناحیه کلیدی سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد: الف) مسیرهای درد در نخاع و مغز؛ تالاموس (مرکز پردازش پیام‌های درد)، ماده خاکستری اطراف مجرای سیلویوس (PAG) در مغز میانی و نیورون‌ها لایه‌های I و II در شاخ خلفی نخاع. ب) سیستم لیمبیک؛ نوکلیئوس آکومینس (مرکز پاداش و اعتیاد) و آمیگدال (تنظیم هیجانات). ج) ساقه مغز؛ مراکز تنفسی (ناحیه تنفسی). پنتازوسین با مکانیزم دوگانه آگونیستی/آنتاگونیستی، الگوی اثر منحصر به فرد در سیستم عصبی ایجاد می‌کند. درک دقیق این مکانیزم‌ها برای بهینه‌سازی تداوی درد و کاهش عوارض روانی ضروری است. مطالعات تصویربرداری عملکرد اخیر نشان می‌دهد که دوزهای بالا این دوا می‌تواند باعث فعال‌سازی غیرطبیعی قشر اوربیتوفرونتال شود، که توجیه‌کننده اثرات روانگردان آن است (Yun-zhi, et al., 2018).

اتصال بنزومورفان به گیرنده‌های مختلف می‌تواند منجر به اثرات ترکیبی شود که ممکن است از اثرات جداگانه هر گیرنده بیشتر باشد. به دلیل اتصال به گیرنده‌های مختلف، این ترکیب ممکن است عوارض جانبی مختلفی داشته باشد که به نوع گیرنده و مکانیزم‌های آن مرتبط است، اتصال بنزومورفان‌ها به گیرنده‌های اوپیوئیدی باعث فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی می‌شود (Das M, et al., 2023). این فرآیند شامل مراحل زیر است:

- فعال‌سازی پروتئین‌های G: گیرنده‌های اوپیوئیدی از خانواده گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G (GPCR)¹ هستند. اتصال بنزومورفان‌ها به این گیرنده‌ها باعث فعال‌سازی پروتئین‌های G می‌شود (Williams, et al., 2013). G (GPCRs) خانواده‌ای از گیرنده‌های غشایی هستند که در پاسخ به لیگاند‌های خارجی (مانند هورمون‌ها، نوروترانسمیترها و فاکتورهای رشد) فعال می‌شوند. هنگامی که یک لیگاند به GPCR متصل می‌شود، این گیرنده تغییر شکل داده و پروتئینی G (گیرنده‌های وابسته به پروتئین) متصل به آن را فعال می‌کند. پروتئین‌های G (گیرنده‌های وابسته به پروتئین) از سه زیرواحد تشکیل شده‌اند (α ، β و γ) فعال‌سازی پروتئین G منجر به جدا شدن زیرواحد (α) از کمپلکس ($\beta\gamma$) می‌شود. زیرواحد α می‌تواند به آنزیم‌های مختلفی مانند آدنیلیل سیکلاز (adenylyl cyclase) یا فاسفولیپاز C (PLC) متصل شود و مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی را فعال کند (Alberts, et al., 2017).
- کاهش سطح $cAMP$ ² فعال‌سازی پروتئین‌های G منجر به مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز و کاهش سطح $cAMP$ (آدنوزین مونوفسفات حلقوی) در سلول‌های عصبی می‌شود. این کاهش $cAMP$ باعث کاهش فعالیت نیورون‌ها و مهار انتقال سیگنال‌های درد می‌شود (Mahapatra, et al., 2019). آدنیلیل سیکلاز آنزیمی است که ATP را به $cAMP$ (cyclic adenosine monophosphate) تبدیل می‌کند. و $cAMP$ به عنوان یک پیام‌رسان ثانویه عمل کرده و پروتئین کیناز A (PKA) را فعال می‌کند. برخی از پروتئین‌های G مانند (G_{ai}) با مهار آدنیلیل سیکلاز، سطح $cAMP$ را کاهش می‌دهند.

¹ G protein-coupled receptors G (GPCRs)

² cyclic adenosine monophosphate (cAMP)

این کاهش cAMP منجر به کاهش فعالیت PKA و در نتیجه تغییر در پروسه‌های سلولی مانند متابولیسم، فعالیت‌های مالیکولی و عملکرد کانال‌های آیونی می‌شود (Lodish, et al., 2016).

- فعال‌سازی گیرنده‌های اوپیوئیدی باعث باز شدن کانال‌های پتاشیمی و هایپرپلاریزاسیون نیورون‌ها می‌شود. این فرآیند باعث کاهش تحریک‌پذیری نیورون‌ها و مهار انتقال سیگنال‌های درد می‌شود.

- فعال‌سازی گیرنده‌های اوپیوئیدی همچنین باعث بسته شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود. این فرآیند باعث کاهش آزادسازی نوروترانسمیترهای مرتبط با درد (مانند ماده P^1 و گلوتامات) می‌شود (Spadaro, et al., 2021).

فینازوسین یک آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی است که عمدتاً بر روی سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد. این مرکب به طور خاص به گیرنده‌های μ (ميو) و κ (کاپا) متصل می‌شود و اثرات اوپیوئیدها را معکوس می‌کند. تأثیرات فینازوسین بر سیستم عصبی، فینازوسین با اتصال به گیرنده‌های اوپیوئیدی، اثرات تسکینی و مسکن اوپیوئیدها را مهار می‌کند. این عمل به کاهش اثرات ناشی از مصرف مواد مخدر و تسکین علائم ترک کمک می‌کند. فینازوسین عمدتاً در نواحی مختلف مغز و نخاع عمل می‌کند، به ویژه در نواحی که گیرنده‌های اوپیوئیدی متمرکز هستند. در مغز نواحی مانند آمیگدالا و قشر پیشانی که در پردازش احساسات و درد نقش دارند و همچنان در نواحی که سیگنال‌های درد از اعصاب حسی به مغز می‌شوند؛ فینازوسین به عنوان یک داروی ضد اعتیاد و برای معکوس کردن اثرات مسکن‌های اوپیوئیدی در موارد اورژانسی استفاده می‌شود. این دارو می‌تواند در درمان اعتیاد به مواد مخدر و مدیریت علائم ترک مؤثر باشد.

اثرات فارماکولوژیکی بنزومورفان‌ها

- بنزومورفان‌ها با فعال‌سازی گیرنده‌های اوپیوئیدی، انتقال سیگنال‌های درد را در سیستم عصبی مرکزی مهار می‌کنند.
- برخی از بنزومورفان‌ها (مانند پنتازوسین) ممکن است اثرات آرام‌بخشی ایجاد کنند.

^۱ ماده (Substance P) یک پپتید نوکلئوتیدی است که به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند. این ماده به طور خاص در انتقال سیگنال‌های درد و التهاب در سیستم عصبی مرکزی و محیطی نقش دارد. ماده P از ۱۱ آمینواسید تشکیل شده و به عنوان یک پیام‌رسان در ارتباطات عصبی عمل می‌کند.

- فعال سازی گیرنده های κ ممکن است باعث ایجاد اثرات روان گردان (مانند توهم یا

تغییرات خلقی) شود (Ronsisvalle, et al., 2020)

بنزومورفان ها عمدتاً به گیرنده های μ و κ متصل می شود، اما امکان اتصال به گیرنده های δ نیز وجود دارد. این قابلیت ها به این ترکیب اجازه می دهد تا اثرات تسکینی و ضد درد مؤثری را ارائه دهد. بررسی دقیق تر مکانیسم های اتصال و اثرات آن بر روی گیرنده های مختلف می تواند به توسعه درمان های جدید کمک کند. بنزومورفان ها با اتصال به گیرنده های اپیوئیدی در سیستم عصبی مرکزی، مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با درد را مهار می کنند. این ترکیبات به عنوان آگونیست های نسبی یا آنتاگونیست های جزئی عمل می کنند و اثرات ضد دردی، آرام بخشی و گاهی اوقات روان گردان ایجاد می کنند. مکانیسم عمل آن ها شامل فعال سازی پروتئین های G، کاهش سطح cAMP، باز شدن کانال های پتاشیمی و بستن کانال های کلسیمی است (Pasquinucci, et al., 2016).

عوارض جانبی بنزومورفان و مشتقات مهم آن (Phenazocine & Pentazocine)

بنزومورفان ها و مشتقات مهم آن پنتازوسین و فینازوسین از جمله داروهای ضد درد اپیوئیدی هستند که هر کدام عوارض جانبی مشابه و خاص خود را مانند سایر اپیوئیدها دارند (James, et al., 2020). برخی از بنزومورفان ها، به عنوان آگونیست گیرنده های اپیوئیدی، با وجود خواص تسکین دهنده درد، می توانند طیفی از عوارض ناخواسته را به همراه داشته باشند. این ترکیبات با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی، غالباً موجب بروز ناراحتی های هضمی نظیر تهوع و استفراغ، اختلالات تعادلی مانند سرگیجه، و تغییرات وضعیت هوشیاری شامل خواب آلودگی و گیجی می گردند (Lipinski, et al., 2022). به ویژه، پنتازوسین با خواص آگونیستی-آنتاگونیستی خود ممکن است منجر به تغییرات نامطلوب قلبی-عروقی از جمله افزایش فشار خون و تسریع ضربان قلب شود (Gress, et al., 2020)، حال آنکه فینازوسین به دلیل تمایل بیشتر به گیرنده های کاپا، با عوارض روان شناختی بارزتری همچون دیسفورا (احساس پریشانی روانی)، اضطراب، و در مواردی تغییرات خلقی همراه است (Prezzavento, et al., 2017). از جمله نگرانی های جدی مرتبط با مصرف این داروها می توان به اختلالات تنفسی خاصاً در دوزهای بالا یا مصرف همزمان با سایر تضعیف کننده های سیستم عصبی، پتانسیل ایجاد وابستگی جسمی و روانی و نیز اختلالات هضمی مزمن نظیر قبضیت شدید اشاره نمود. علاوه بر این، مصرف طولانی مدت ممکن است منجر به اختلال در عملکرد غداوات داخلی و تغییرات هورمونی گردد (Pasquinucci, L. et al., 2019).

بحث و نتیجه گیری

بنزومورفان‌ها به عنوان ترکیبات کیمیاوی با ساختار منحصر به فرد، نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کنند. این ترکیبات با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی اثرات ضد درد، تسکین‌دهنده و آرام‌بخشی ایجاد می‌کنند. ساختار کیمیاوی بنزومورفان‌ها، شامل حلقه‌های بنزین، سیکلوهگزان و پیریدین، به همراه گروه‌های عملکردی مختلف، امکان ایجاد ترکیبات متنوع با خواص فارماکولوژیکی متفاوت را فراهم می‌کند. این خصوصیات باعث شده‌اند که بنزومورفان‌ها به عنوان گزینه‌های درمانی برای مدیریت دردهای حاد و مزمن و حتی در درمان اعتیادآور مورد توجه قرار گیرند. این تحقیق با هدف بررسی ساختمان بنزومورفان و تأثیرات آن بر سیستم عصبی مرکزی انجام شد. اهمیت این مطالعه در شناسایی پتانسیل‌های درمانی این ترکیبات و بهبود روش‌های مدیریت درد نهفته است. یافته‌ها نشان دادند که بنزومورفان‌ها به‌عنوان آگونیست‌های نسبی و آنتاگونیست‌های جزئی عمل کرده و با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی μ و K ، می‌توانند اثرات تسکینی و ضد دردی قوی ایجاد کنند. علاوه بر این، تأثیرات روان‌گردان و تغییرات خلق و خو ناشی از این ترکیبات، ضرورت درک عمیق‌تری از روابط ساختار-فعالیت (SAR) را نمایان می‌سازد. عوارض جانبی، از جمله سرگیجی، خواب‌آلودگی و اختلالات هضمی، نیاز به نظارت دقیق در تجویز این دواها را مطرح می‌کند. این تحقیق به‌طور کلی تأکید می‌کند که درک مکانیسم‌های عمل بنزومورفان‌ها و ویژگی‌های ساختاری آن‌ها می‌تواند به توسعه دواهای جدید و بهبود اثربخشی درمان‌های موجود در مدیریت درد و اختلالات مرتبط با سیستم عصبی نقش مؤثری دارد.

منابع

- Mintzer, M. Z., & Johnson, M. W. (2011). Opioids. In *Neuropsychology and substance use* (pp. 272-328). Psychology Press.
- Hosszu, A., Fekete, A., & Szabo, A. J. (2020). Sex differences in renal ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 319(2), F149-F154.
- KUROIWA, R., HANDA, S., INOMATA, K., & KATO, Y. (2020). The effect of pentazocine on nausea and vomiting following catheter ablation. *The Showa University Journal of Medical Sciences*, 32(1), 103-111.
- Pasquinnucci, L., Prezzavento, O., Marrazzo, A., Amata, E., Ronsisvalle, S., Georgoussi, Z., ... & Ronsisvalle, G. (2010). Evaluation of N-substitution in 6, 7-benzomorphan compounds. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(14), 4975-4982.

- Williams, J. T., et al. (2013). "Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance." *Pharmacological Reviews*, 65(1), 223-254.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Watson, J. D. (2017). *Molecular biology of the cell* (6th Edition. Garland Science). New York: Garland.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2016). *Molecular cell biology* 8th edition. National Center for Biotechnology Information, Bookshelf, 9.
- Gress, K., Charipova, K., Jung, J. W., Kaye, A. D., Paladini, A., Varrassi, G., ... & Urits, I. (2020). A comprehensive review of partial opioid agonists for the treatment of chronic pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 449-461.
- Lipiński, P. F., Szűcs, E., Jarończyk, M., Kosson, P., Benyhe, S., Misicka, A., ... & Sadlej, J. (2022). An excursion into secondary pharmacology of fentanyls with potential implications for drug design: $\sigma 1$ receptor. In *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics* (pp. 89-100). Academic Press.
- Pasquinucci, L., Turnaturi, R., Calò, G., Pappalardo, F., Ferrari, F., Russo, G., ... & Parenti, C. (2019). (2S)-N-2-methoxy-2-phenylethyl-6, 7-benzomorphan compound (2S-LP2): Discovery of a biased mu/delta opioid receptor agonist. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 168, 189-198.
- Couly, S., Yasui, Y., Foncham, S., Grammatikakis, I., Lal, A., Shi, L., & Su, T. P. (2024). Benzomorphan and non-benzomorphan agonists differentially alter sigma-1 receptor quaternary structure, as does types of cellular stress. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 81(1), 14.
- Turnaturi, R., Montenegro, L., Marrazzo, A., Parenti, R., Pasquinucci, L., & Parenti, C. (2018). Benzomorphan skeleton, a versatile scaffold for different targets: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 492-502.
- Slaná, A. (2022). Evaluation of the rationality of pharmacotherapy in geriatric patients in ambulatory and acute care-analyses of pain treatment and use of opioids.
- Omori, T., Aoyama, T., Miyamoto, A., & Matsumoto, Y. (2022). Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of the Analgesic Effects of Pentazocine Using Perioperative Real-World Data. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45(12), 1754-1763.
- Yun-zhi, L. I. N. G., & Xiao-hong, L. I. (2018). Application effect of dexmedetomidine combined with pentazocine in brachial plexus block. *Journal of Bengbu Medical University*, 43(7), 896-900.

- Mahapatra, S. J., Jain, S., Bopanna, S., Gupta, S., Singh, P., Trikha, A., ... & Garg, P. K. (2019). Pentazocine, a kappa-opioid agonist, is better than diclofenac for analgesia in acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 114(5), 813-821.
- Cohen, B. M., & Murphy, B. (2008). The effects of pentazocine, a kappa agonist, in patients with mania. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 243-247.
- Rodríguez, L. G., Bonjoch, J., & Bradshaw, B. (2024). Synthesis of Alkaloids and Compounds Containing the 3, 4-Benzomorphan Scaffold. *European Journal of Organic Chemistry*, 27(1), e202300689.
- Das, M., Ward, G. W., Sulima, A., Luo, D., Prisinzano, T. E., Imler, G. H., ... & Rice, K. C. (2023). Potent MOR Agonists from 2'-Hydroxy-5, 9-dimethyl-N-phenethyl Substituted-6, 7-benzomorphans and from C8-Hydroxy, Methylene and Methyl Derivatives of N-Phenethylnormetazocine. *Molecules*, 28(23), 7709.
- Ronsisvalle, S., Panarello, F., Spadaro, A., Franchini, S., Pappalardo, M., Guccione, S., & Basile, L. (2020). Pharmacological properties and biochemical mechanisms of μ -opioid receptor ligands might be due to different binding poses: MD studies. *Future Medicinal Chemistry*, 12(22), 2001-2018.
- Kerrigan, S., & Goldberger, B. A. (2020). Opioids. *Principles of forensic toxicology*, 347-369.
- Kim, J. H., Marton, J., Ametamey, S. M., & Cumming, P. (2020). A review of molecular imaging of glutamate receptors. *Molecules*, 25(20), 4749.
- Spadaro, A., Pasquinucci, L., Lorenti, M., Santagati, L. M., Sarpietro, M. G., Turnaturi, R., ... & Montenegro, L. (2021). Solid lipid nanoparticles as carriers for the synthetic opioid LP2: characterization and in vitro release. *Applied Sciences*, 11(21), 10250.
- Kumar, P. L., Kowsar, K. S., Lavanya, V., Aslam, S., Haritha, G., Sandhya, M., ... & Malika, S. (2020). SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF O-CHLORO PHENOL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE AZOCINE.
- Costanzo, G., Cosentino, G., Grasso, M., Patamia, V., Zuccalà, S., Coco, A., ... & Parenti, C. (2025). Novel sigma 1-antagonists with cis-(+)-normetazocine scaffold: synthesis, molecular modeling, and antinociceptive effect. *RSC Medicinal Chemistry*.
- Ramirez, M. F., Bhoir, S., & Cata, J. P. (2025). Pharmacology of Opioids. In *Basic Sciences in Anesthesia* (pp. 135-145). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Kerrigan, S., & Goldberger, B. A. (2020). Opioids. *Principles of forensic toxicology*, 347-369.
- Paton KF, Atigari DV, Kaska S, Prisinzano T, Kivell BM. Strategies for Developing κ Opioid Receptor Agonists for the Treatment of Pain with Fewer Side Effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020 Nov;375(2):332-348.

Piechal A, Jakimiuk A, Mirowska-Guzel D. Sigma receptors and neurological disorders. *Pharmacol Rep.* 2021 Dec;73(6):1582-1594. doi: 10.1007/s43440-021-00310-7. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34350561; PMCID: PMC8641430.

Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From Pharmacology to Physiology: Endocrine Functions of μ -Opioid Receptor Networks. *TrendsEndocrinolMetab.* 2021May;32(5):306-319. doi: 10.1016/j.tem.2021.02.004. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676828; PMCID: PMC8035298.

Das M, Ward GW, Sulima A, Luo D, Prisinzano TE, Imler GH, Kerr AT, Jacobson AE, Rice KC. Potent MOR Agonists from 2'-Hydroxy-5,9-dimethyl-N-phenethyl Substituted-6,7-benzomorphans and from C8-Hydroxy, Methylene and Methyl Derivatives of N-Phenethylnormetazocine. *Molecules.* 2023 Nov 22;28(23):7709. doi: 10.3390/molecules28237709. PMID: 38067439; PMCID: PMC10708259.

Wang, Y. H., Chai, J. R., Xu, X. J., Ye, R. F., Zan, G. Y., Liu, G. Y. K., ... & Wang, Y. J. (2018). Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist. *Scientific reports*, 8(1), 14087.

Prezzavento, O., Arena, E., Sánchez-Fernández, C., Turnaturi, R., Parenti, C., Marrazzo, A., ... & Cobos, E. J. (2017). (+)-and (-)-Phenazocine enantiomers: Evaluation of their dual opioid agonist/ σ 1 antagonist properties and antinociceptive effects. *European journal of medicinal chemistry*, 125, 603-610.

James, A., & Williams, J. (2020). Basic opioid pharmacology—an update. *British journal of pain*, 14(2), 115-121.

Pasquinucci, L., Turnaturi, R., Aricò, G., Parenti, C., & Georgoussi, Z. (2016). The Benzomorphan-Based Compound LP1 as Suitable Candidate for Pain Management. *Journal of The Analgesics*, 4, 1-13.