

# Syntéza alkylesterů kyseliny 2-{3-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propoxy}-fenylkarbamové a *in vitro* hodnocení jejich $\beta$ -antiadrenergní a vazodilatační aktivity

GONĚC T.<sup>1</sup>, RAČANSKÁ E.<sup>2</sup>, CSÖLLEI J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv

<sup>2</sup>Univerzita Komenského v Bratislavě, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakologie a toxikologie

Došlo 18. dubna 2008 / Přijato 30. dubna 2008

## SOUHRN

**Syntéza alkylesterů kyseliny 2-{3-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propoxy}-fenylkarbamové a *in vitro* hodnocení jejich  $\beta$ -antiadrenergní a vazodilatační aktivity**

Ve snaze získat látky příznivě ovlivňující patologicky změněné kardiovaskulární funkce, jako je hypertenze a ischemická choroba srdeční, byla připravena nová série látek ze skupiny aryloxyaminopropanolů. Čtyři z těchto látek lišící se substitucí fenylkarbamátu (methyl, ethyl, propyl, butyl) byly vybrány pro základní farmakologické hodnocení *in vitro*. Všechny látky snižovaly v pokusech na izolovaných spontánně tepajících předsíních morčete v konc.  $1,0 \cdot 10^{-6}$  základní tepovou frekvenci (7,6–13,6 %) a inhibovaly pozitivně chronotropní efekt isoprenalinu ( $pA_2 = 6,28–6,81$ ). Látky vykazovaly pouze mírnou relaxaci KCl prekontrahovaných potkaních aortálních preparátů (až při koncentraci  $1,0 \cdot 10^{-5}$ ). Sloučeniny s propyl- a butyl- substitucí se jeví být účinnější než methyl- a ethyl- deriváty.

**Klíčová slova:** aryloxyaminopropanoly –  $\beta$ -antiadrenergní aktivita – izolovaná předsíň – izolovaná aorta

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 115–118

## SUMMARY

**Synthesis of 2-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxy-propoxy}-phenylcarbamic acid alkylesters and *in vitro* evaluation of their  $\beta$ -antiadrenergic and vasodilative activities**

In effort to obtain effective compounds able to favourably influence pathologically changed cardiovascular functions, such as hypertension and ischemic cardiac disease, a new series of aryloxyaminopropanols were synthesized. Four of the compounds, which differ in the alkyl substitution of phenylcarbamate (methyl, ethyl, propyl, butyl), were chosen for basic *in vitro* pharmacological analyses. In experiments on the isolated spontaneously beating guinea pig atria all compounds at conc. of  $1,0 \cdot 10^{-6}$  mol.l<sup>-1</sup> decreased the basic heart rate (7.6–13.6%) and inhibited the positive chronotropic effect of isoprenaline ( $pA_2 = 6.28–6.81$ ). The compounds manifest only a slight relaxation effect on KCl pre-contracted aortal strips of rats (not until conc. of  $1,0 \cdot 10^{-5}$  mol.l<sup>-1</sup>). The compounds with propyl and butyl substitution appear more effective than the methyl and ethyl derivatives.

**Key words:** aryloxyaminopropanols –  $\beta$ -antiadrenergic – isolated atria – isolated aorta

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 115–118

Má

## Adresa pro korespondenci:

Mgr. Tomáš Goněc  
Ústav chemických léčiv VFU FaF  
Palackého 1–3, 612 42 Brno  
e-mail: tgonec@vfu.cz

## Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastějším onemocněním kardiovaskulárního systému s 25% prevalencí v populaci dospělých. Neléčená hypertenze mnohonásobně zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu a zejména mozkové ischemie, onemocnění s nejvyšší mortalitou vůbec. Esenciální hypertenze je způsobena patologickým zvýšením tonu sympatické složky vegetativního nervového systému, a proto se k její terapii používají především látky antagonizující adrenergní receptory tohoto systému. Základní strukturou antagonizující  $\beta$ -adrenergní receptory je aryloxyaminopropanol, případně arylaminoethanol. Látky obsahující ve své struktuře substituovaný fenylpiperazin (urapidil, naftipidil) pak výrazně antagonizují  $\alpha$ -adrenergní receptory. Klinicky využívané sloučeniny s kombinovaným účinkem na  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergní receptory jsou v současnosti labetalol, karvedilol a celiprolol<sup>1-3)</sup>.

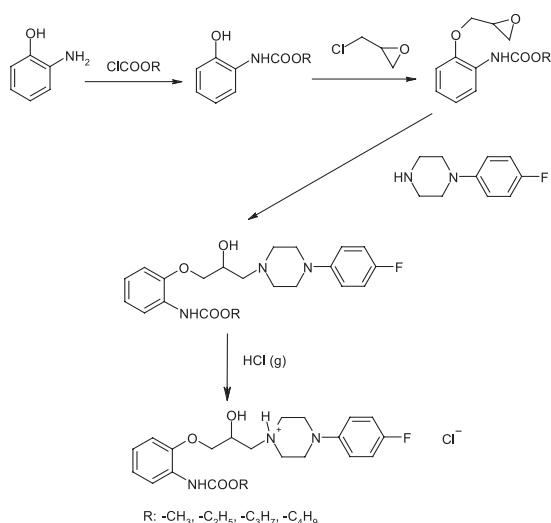
Snaha o nalezení látky s kombinovaným antihypertenzním účinkem vyústila v přípravu sérií látek ze skupiny jak arylaminoethanolu, tak aryloxyaminopropanolu, obsahujících ve své struktuře substituované fenylpiperaziny. 4-fluoro substituce fenylpiperazinu navíc vykazovala výrazné vazodilatační účinky (na rozdíl od 2-methoxy- substituce)<sup>4-6)</sup>. Cílem práce byla proto příprava čtyř dalších sloučenin s 4-fluorfenylpiperazinem v bazické části molekuly a alkylkarbamátovou skupinou v poloze 2 fenylového jádra a *in vitro* zhodnocení jejich  $\beta$ -antiadrenergní a vazodilatační aktivity.

## POKUSNÁ ČÁST

### Syntetická část

Rozpouštědla a chemikálie byly dodány od koncernu Sigma-Aldrich (GE) a firmy Lachner (CZ) a byly použity bez dalšího přečištění.

Látky UCHL 11-UCHL 14 byly připraveny třístupňovou syntézou (obr. 1). Alkylestery kyseliny 2-hydroxyfenylkarbamové byly připraveny reakcí 2-aminofenolu (0,2 mol) s odpovídajícími



Obr. 1. Schéma syntézy látek

alkylestery kyseliny chlormravenčí (0,1 mol) v prostředí diethyletheru. Alkylestery kyseliny 2-[(2,3-epoxy)-propoxy]-fenylkarbamové byly připraveny reakcí alkylesteru kyseliny 2-hydroxyfenylkarbamové (0,1 mol) s 1-chlor-2,3-epoxypropanem (0,3 mol) v zásaditěm prostředí hydroxidu draselného. Metody byly již dříve popsány<sup>7)</sup>. Konečné látky byly připraveny reakcí příslušné epoxysloučeniny (0,01 mol) s 1-(4-fluorfenyl)-piperazinem (0,01 mol) v prostředí 2-propanolu. Směs byla zahřívána 6 hodin při teplotě varu rozpouštědla. Rozpouštědlo bylo vakuově oddestilováno, surový produkt rozpuštěn v diethyletheru a přidáním nasyceného etherického roztoku chlorovodíku byly získány amorfní sraženiny příslušných hydrochloridů, jež byly následně rekrystalizovány z ethanolu.

Teploty tání byly stanoveny na Kofflerově bloku po vysušení nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> za sníženého tlaku. Nejsou korigovány.

NMR spektra byla změřena na přístroji Varian Gemini 200 (<sup>1</sup>H 200 MHz, <sup>13</sup>C 50,3 MHz). Chemické posuny jsou uvedeny v ppm ( $\delta$ ) v poměru k tetramethylsilanu jako vnitřnímu standardu.

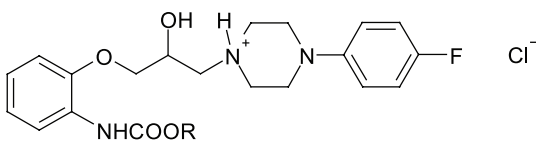
Infračervená spektra byla změřena na IČ spektrofotometru NICOLET Model Impact 410, v rozsahu vlnových délek 4000–400 cm<sup>-1</sup>. Vzorky byly měřeny v pevné formě, připravené lisováním do tablety s KBr v koncentraci 1,0–1,5 mg látky na 400 mg KBr.

### Biologická část

Antagonistický účinek nově syntetizovaných látek na pozitivně chronotropní efekt  $\beta$ -adrenergního agonisty isoprenalinu byl sledován na izolovaných, spontánně tepajících předsíních morčat. Pravá předsíň srdce z morčete byla napojena na izometrický snímač v Tyrodově roztoku (složení v mmol.l<sup>-1</sup>: NaCl 137,0; KCl 2,7; NaHCO<sub>3</sub> 25,0; MgCl<sub>2</sub> 1,0; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,42; CaCl<sub>2</sub> 1,9 a glukosa 11,0) při teplotě 30 °C pod stálým napětím 1 g a provzdušňována pneumoxidem (O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>). Po 30 minutách stabilizace preparátu byl kumulativně přidáván isoprenalin ve formě hydrochloridu (Sigma-Aldrich, GE) v koncentracích 10<sup>-12</sup> až 10<sup>-6</sup> mol.l<sup>-1</sup> a po každém přidání byly zaznamenány změny tepové frekvence. Po propláchnutí a ustálení preparátu byla do lázně podána testovaná látka v koncentraci 10<sup>-6</sup> mol.l<sup>-1</sup> a po 20 min znovu kumulativně aplikován isoprenalin. Afinita k isoprenalinu byla vyjádřena jako jeho střední efektivní koncentrace (EC<sub>50</sub>). Míra antagonistického působení testovaných látek byla vypočítána z posunu křivek závislosti účinku na koncentraci jako disociační konstanta pA<sub>2</sub><sup>8)</sup>. Relativní změny tepové frekvence předsíní byly hodnoceny vzhledem k počátečním hodnotám v pětiminutových intervalech po aplikaci testované látky. Pro porovnání účinku byl použit jako standard  $\beta$ -adrenergní antagonist celiprolol ve formě hydrochloridu (Rhône-Poulenc Rorer, FR) v koncentraci 10<sup>-7</sup> mol.l<sup>-1</sup>.

Vazodilatační účinek nově syntetizovaných látek byl sledován na izolovaných a KCl prekontrahovaných aortách potkanů. Dospělí potkaní kmene Wistar o hmotnosti 240–300 g byli anestetizováni *i.p.* aplikací pentobarbitalu (50 mg.kg<sup>-1</sup>) a následně byla izolována aorta. Nařezané kroužky (4 mm) byly upevněny k snímači pro izometrické měření v orgánové lázni naplněné Krebs-Henseleitovým roztokem (složení v mmol.l<sup>-1</sup>: NaCl 118,0; KCl 4,7; NaHCO<sub>3</sub> 25,0; MgSO<sub>4</sub> 1,6; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; CaCl<sub>2</sub> 2,5 a glukosa 11,0) při teplotě 37 °C pod stálým napětím 1 g a provzdušňovány pneumoxidem. Po 2 hodinách stabilizace preparátu byl přidán vodný roztok KCl (50 mmol.l<sup>-1</sup>), který navodil depolarizaci buněčné membrány doprovázenou otevřením pomalých napěťově řízených vápníkových kanálů a vniknutím Ca<sup>2+</sup> do buňky. Po ustálení napětí preparátu byly kumulativně přidávány testované látky v koncentracích 10<sup>-7</sup> až 10<sup>-5</sup> mol.l<sup>-1</sup> a zaznamenány změny napětí aorty na lineárním zapisovači (Laboratorní přístroje, Praha). Při maximální relaxaci byl k preparátu aplikován roztok CaCl<sub>2</sub> o koncentraci 8.10<sup>-3</sup> mol.l<sup>-1</sup> a zaznamenána následná kontrakce. Pro porovnání účinku byla použita vasodilatační působící prostřednictvím inhibice účinku Ca<sup>2+</sup> v buňce hladkého svalstva, tj. verapam-

Tab. 1. Připravené látky a jejich charakteristika

|  |                                |                                                                  |        |           |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------|-----------|-------------|
| Pracovní název                                                                     | R:                             | sumární vzorec                                                   | Mr     | t.t. (°C) | výtěžek (%) |
| UHL 11                                                                             | -CH <sub>3</sub>               | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> FCIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 439,96 | 189–193   | 79          |
| UHL 12                                                                             | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> FCIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 453,99 | 189–195   | 76          |
| UHL 13                                                                             | -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> FCIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 468,02 | 155–159   | 70          |
| UHL 14                                                                             | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> FCIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | 482,05 | 165–169   | 68          |

Tab. 2. <sup>1</sup>H NMR charakteristika připravených látek

| <sup>1</sup> H NMR (200 MHz, DMSO D <sub>6</sub> ) δ(ppm): |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UHL 11                                                     | 3,08–3,52 (m; 6H; -CHOH-CH <sub>2</sub> N, 2,6- piperazin); 3,52–3,80 (m; 7H; -COOCH <sub>3</sub> , 3,5 piperazin); 3,82–4,04 (m; 2H; -OCH <sub>2</sub> CHOH-); 4,42–4,60 (m; 1H; -CHOH-); 6,16 (s; 1H; -CHOH-); 6,85–7,20 (m; 7H; arom.H); 7,80 (d; 1H; J = 7,3 Hz; 6'arom.H Ar-NHCOOR); 8,73 (s; 1H; -NHCO-); 10,89 (s; 1H; NH <sup>+</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| UHL 12                                                     | 1,26 (t; 3H; J = 7,0 Hz; -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,12–3,50 (m; 6H; -CHOH-CH <sub>2</sub> N, 2,6- piperazin); 3,50–3,80 (m; 4H; 3,5 piperazin); 3,80–4,04 (m; 2H; -OCH <sub>2</sub> CHOH-); 4,15 (q; 2H; J = 7,0 Hz; -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,45–4,64 (m; 1H; -CHOH-); 6,16 (s; 1H; -CHOH-); 6,85–7,20 (m; 7H; arom.H); 7,82 (d; 1H; J = 7,3 Hz; 6'arom.H Ar-NHCOOR); 8,67 (s; 1H; -NHCO-); 10,91 (s; 1H; NH <sup>+</sup> )                                                                                                                                                                                                                                             |
| UHL 13                                                     | 0,92 (t; 3H; J = 7,3 Hz; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,55–1,75 (m; 2H; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,10–3,50 (m; 6H; -CHOH-CH <sub>2</sub> N, 2,6- piperazin); 3,50–3,85 (m; 4H; 3,5 piperazin); 3,85–4,12 (m; 4H; -OCH <sub>2</sub> CHOH-, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,45–4,61 (m; 1H; -CHOH-); 6,18 (s; 1H; -CHOH-); 6,85–7,20 (m; 7H; arom.H); 7,80 (d; 1H; J = 7,3 Hz; 6'arom.H Ar-NHCOOR); 8,68 (s; 1H; -NHCO-); 10,85 (s; 1H; NH <sup>+</sup> )                                                                                                                                                                 |
| UHL 14                                                     | 0,91 (t; 3H; J = 7,1 Hz; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,28–1,44 (m; 2H; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,53–1,70 (m; 2H; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,15–3,50 (m; 6H; -CHOH-CH <sub>2</sub> N, 2,6- piperazin); 3,50–3,84 (m; 4H; 3,5 piperazin); 3,84–4,05 (m; 2H; -OCH <sub>2</sub> CHOH-); 4,10 (t; 2H; J = 6,6 Hz; -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,43–4,61 (m; 1H; -CHOH-); 6,18 (s; 1H; -CHOH-); 6,85–7,20 (m; 7H; arom.H); 7,81 (d; 1H; J = 7,3 Hz; 6'arom.H Ar-NHCOOR); 8,68 (s; 1H; -NHCO-); 10,90 (s; 1H; NH <sup>+</sup> ) |

Tab. 3. <sup>13</sup>C NMR charakteristika připravených látek

| <sup>13</sup> C NMR (50,3 MHz, DMSO D <sub>6</sub> ) δ (ppm): |                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UHL 11                                                        | 158,82; 154,09; 154,03; 148,08; 146,39; 127,41; 123,50; 120,72; 120,49; 117,72; 117,57; 115,56; 115,12; 112,07; 70,76; 63,99; 57,84; 51,99; 51,61; 51,09; 45,81               |
| UHL 12                                                        | 158,79; 154,07; 153,57; 148,00; 146,39; 127,49; 123,36; 120,68; 120,39; 117,69; 117,54; 115,53; 115,09; 112,00; 70,77; 64,02; 60,21; 57,83; 51,97; 51,14; 45,83; 14,37        |
| UHL 13                                                        | 158,79; 154,09; 153,69; 148,03; 146,30; 127,44; 123,41; 120,68; 120,51; 117,69; 117,54; 115,53; 115,11; 112,03; 70,73; 65,78; 63,94; 57,81; 52,03; 51,09; 45,80; 21,76; 10,05 |
| UHL 14                                                        | 158,81; 154,10; 153,71; 148,03; 146,38; 127,47; 123,42; 120,69; 120,51; 117,70; 117,55; 115,56; 115,12; 112,04; 70,76; 64,01; 57,84; 52,03; 51,12; 45,78; 30,49; 18,42; 13,42 |

mil hydrochlorid (Sigma-Aldrich, GE) a flunarizin dihydrochlorid (VÚL, Modra, SR).

## VÝSLEDKY A DISKUZE

### Syntetická část

Byly připraveny čtyři nové látky, alkylestery kyseliny 2-{3-[4-(4-fluorfenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propoxy}-fenykarbamové lišící se navzájem délkou alifatického řetězce. Základní charakteristiku nově syntetizovaných látek uvádí tabulka 1. Struktura látek byla potvrzena <sup>1</sup>H NMR (tab. 2) a <sup>13</sup>C NMR (tab. 3) spektroskopii.

V infračervené oblasti spektra látky vykazují charakteristické vibrační pásy (tab. 4).

Tab. 4. Absorpční pásy IČ spektra v (cm<sup>-1</sup>)

| látka  | N-H  | C = O | HN-CO | C <sub>AR</sub> -O | C <sub>ALIF</sub> -O |
|--------|------|-------|-------|--------------------|----------------------|
| UHL 11 | 3264 | 1722  | 1524  | 1234               | 1064                 |
| UHL 12 | 3270 | 1714  | 1525  | 1233               | 1063                 |
| UHL 13 | 3268 | 1709  | 1523  | 1236               | 1065                 |
| UHL 14 | 3275 | 1722  | 1523  | 1238               | 1071                 |

### Biologická část

Hodnoty EC<sub>50</sub>, pA<sub>2</sub> a hodnoty relativních změn tepové frekvence uvádějí tabulky 5 a 6. Jak ukazují hodnoty pA<sub>2</sub>, všechny testované látky vykazují β-antiadrenergní aktivitu, která je přibližně 16- až 57násobně nižší než aktivita celi-prololu, přičemž se mírně zvyšuje s velikostí alkyly karbamátu. Rozdíly mezi jednotlivými deriváty však nebyly statisticky významné. Podobnou aktivitu vykazují i strukturálně příbuzné látky hodnocené dříve <sup>5, 6</sup>.

Tab. 5. Antiisoprenalinové působení testovaných látek. Hodnoty  $EC_{50}$  a  $pA_2$ . Výsledky jsou průměrem ze 6 měření  $\pm$  S.E.M.

| Látka      | koncentrace (mol.l <sup>-1</sup> ) | $EC_{50}$ kontroly (mol.l <sup>-1</sup> ) | $EC_{50}$ testované látky (mol.l <sup>-1</sup> ) | $pA_2$          |
|------------|------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| UHL 11     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 6,46 $\pm$ 3,05.10 <sup>-10</sup>         | 1,87 $\pm$ 1,05.10 <sup>-9</sup>                 | 6,28 $\pm$ 0,31 |
| UHL 12     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 6,07 $\pm$ 1,88.10 <sup>-10</sup>         | 3,22 $\pm$ 1,87.10 <sup>-9</sup>                 | 6,61 $\pm$ 0,15 |
| UHL 13     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 4,58 $\pm$ 2,51.10 <sup>-10</sup>         | 3,45 $\pm$ 1,30.10 <sup>-9</sup>                 | 6,81 $\pm$ 0,24 |
| UHL 14     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 2,40 $\pm$ 1,04.10 <sup>-9</sup>          | 1,62 $\pm$ 0,46.10 <sup>-8</sup>                 | 6,76 $\pm$ 0,08 |
| celiprolol | 1,0.10 <sup>-7</sup>               | 1,14 $\pm$ 0,49.10 <sup>-9</sup>          | 1,35 $\pm$ 0,39.10 <sup>-8</sup>                 | 8,03 $\pm$ 0,20 |

Tab. 6. Hodnoty relativních změn tepové frekvence po aplikaci látek. Výsledky jsou průměrem ze 6 měření  $\pm$  S.E.M.

| Látka      | koncentrace (mol.l <sup>-1</sup> ) | tepová frekvence (%) |                |                |                |
|------------|------------------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
|            |                                    | 5 min                | 10 min         | 15 min         | 20 min         |
| UHL 11     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 103,4 $\pm$ 3,6      | 99,4 $\pm$ 3,6 | 96,4 $\pm$ 3,4 | 92,4 $\pm$ 3,9 |
| UHL 12     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 100,2 $\pm$ 1,8      | 93,8 $\pm$ 3,2 | 92,7 $\pm$ 3,7 | 90,0 $\pm$ 2,1 |
| UHL 13     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 93,2 $\pm$ 2,1       | 88,4 $\pm$ 2,2 | 91,6 $\pm$ 5,2 | 88,2 $\pm$ 1,8 |
| UHL 14     | 1,0.10 <sup>-6</sup>               | 102,2 $\pm$ 5,2      | 96,4 $\pm$ 4,6 | 91,1 $\pm$ 4,4 | 86,4 $\pm$ 3,9 |
| Celiprolol | 1,0.10 <sup>-7</sup>               | 98,5 $\pm$ 1,0       | 95,4 $\pm$ 1,1 | 90,6 $\pm$ 1,3 | 86,6 $\pm$ 0,9 |

Tab. 7. Relaxační efekt testovaných látek na KCl depolarizované izolované aorty potkanů. Výsledky jsou průměrem ze 7 měření  $\pm$  S.E.M.

| koncentrace (mol.l <sup>-1</sup> ) | Relaxace testovanou látkou (%) |                      |                      | kontrakce CaCl <sub>2</sub> (%) |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
|                                    | 1,0.10 <sup>-7</sup>           | 1,0.10 <sup>-6</sup> | 1,0.10 <sup>-5</sup> | 8,0.10 <sup>-3</sup>            |
| UHL 11                             | 1,2 $\pm$ 1,2                  | 4,1 $\pm$ 2,9        | 31,1 $\pm$ 6,9       | 47,3 $\pm$ 10,8                 |
| UHL 12                             | 1,2 $\pm$ 1,2                  | 2,5 $\pm$ 2,5        | 61,7 $\pm$ 7,2       | 79,0 $\pm$ 14,4                 |
| UHL 13                             | 1,5 $\pm$ 1,0                  | 5,0 $\pm$ 2,9        | 85,3 $\pm$ 10,5      | 63,1 $\pm$ 12,6                 |
| UHL 14                             | 1,7 $\pm$ 1,2                  | 5,6 $\pm$ 4,1        | 87,7 $\pm$ 8,1       | 54,5 $\pm$ 14,3                 |
| flunarizin                         | 20,7 $\pm$ 4,3                 | 38,9 $\pm$ 4,9       | 74,3 $\pm$ 9,9       | 61,6 $\pm$ 10,2                 |
| verapamil                          | 6,7 $\pm$ 1,9                  | 33,4 $\pm$ 3,8       | 69,0 $\pm$ 4,7       | 42,8 $\pm$ 14,3                 |

Všechny látky přidávané k izolovanému myokardiálnímu preparátu v koncentraci 10<sup>-6</sup> mol.l<sup>-1</sup> snižovaly tepovou frekvenci v průměru o 7,6–13,6 %. Tento pokles byl pozvolný, rozvíjející se v průběhu sledovaných 20 min. Intenzita negativní chronotropie se prohlubovala se zvětšujícím se substituentem od metylu po butyl. Účinek látek na TF je u látek s větším substituentem (UHL 13 a 14) porovnatelný s celiprololem, který byl však podán v desetinásobně nižší koncentraci (10<sup>-7</sup> mol.l<sup>-1</sup>) (tab. 6).

Míru relaxace izolované aorty potkanů prekontrahované KCl uvádí tabulka 7. Všechny látky podávané kumulativně vykazovaly výraznou relaxaci až v koncentraci 10<sup>-5</sup> mol.l<sup>-1</sup>, na rozdíl od verapamilu a flunarizinu, u kterých se relaxace projevila už v 100násobně nižších koncentracích. Ve srovnání s 4-alkylkarbamátovým polohovým izomerem<sup>5)</sup> se jeví 2-substituce fenylu jako méně výhodná a oproti benzofuranovým analogům<sup>6)</sup> vykazují látky výrazně nižší vazodilatační efekt. Vzhledem ke skutečnosti, že po přidání roztoku CaCl<sub>2</sub> došlo opět ke kontrakci aorty, je pravděpodobné, že sledované látky působí přímo inhibičně na účinky Ca<sup>2+</sup> v hladké svalovině aorty.

Ze získaných výsledků vyplývá, že látky s většími substituenty na jádře, tj. s propyl (UHL 13) a butylkarbamátovou substitucí (UHL 14), mají vyšší schopnost ovlivňovat základní kardiovaskulární funkce. Obě látky potvrdily schopnost specificky inhibovat pozitivně chronotropní

účinky izoprenalinu na srdci i působit vazodilatačně. Proto se v našich dalších experimentech budeme věnovat studiu jejich účinků v podmínkách *in vivo* u intaktních zvířat a sledovat jejich potenciální antihypertenzní aktivitu.

## LITERATURA

1. Fölsch, U. R., Kochisek, K., Schmidt, R. F.: Patologická fyziologie. Praha, Grada Publishing, 2003, 138–143.
2. Lülmann, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie. Praha, Grada Publishing, 2004, 97–121.
3. Marek, J. et al.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha, Grada Publishing, 2005, 87–110.
4. Čelková, H., Csöllei, J., Čížmarík, J. et al.: Čes. slov. Farm., 1996; 45, 255–259.
5. Mlynárová, J., Čelková, H., Račanská, E.: Čes. slov. Farm., 1996; 45, 260–264.
6. Račanská, E., Kurfürst, P., Csöllei, J., Švec, P.: Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae, 2004; 51, 182–191.
7. Csöllei, J., Borovanský, A., Beneš, L. et al.: Čes. slov. Farm., 1982; 31, 229–235.
8. Van Rosum, J. N.: Arch. Int. Pharmacol. Ther., 1963; 143, 299–330.