

ANTIARRHYTHMIC AND HYPOTENSIVE ACTIVITY OF NEW ANALOGUES OF THEOPHYLLINE

(ORG. WŁASNOŚCI PRZECIWIARYTMICZNE I HYPOTENSYJNE NOWYCH ANALOGÓW TEOFILINY)

Jacek Sapa¹, Małgorzata Zygmunt¹, Łukasz Krawczyk¹, Magdalena Dudek², Marek Bednarski¹, Leszek Nowiński², Joanna Knutelska¹, Grażyna Chłoń-Rzepa³, Maciej Pawłowski³

1. Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki, Wydział Farmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska
2. Katedra Farmakodynamiki, Wydział Farmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska
3. Katedra Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska

Abstract

On the basis of our earlier studies in the group of 7,8-disubstituted derivatives of 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione, some new derivatives of theophylline were synthesized and tested for their electrocardiographic, antiarrhythmic and hypotensive activity as well as for α_1 -adrenoreceptor affinities. The performed preliminary tests indicated that new compounds did not significantly affect the normal ECG in vivo. As the result of present studies it may be concluded that all compounds did not possess hypotensive and arrhythmic activity. The results of the binding assays on α_1 -adrenergic receptors showed, that these derivatives display no affinity for α_1 -adrenergic receptors. Lack of antiarrhythmic and antihypertensive activity may result from the absence of affinity for the α_1 -adrenergic receptor. Performed chemical modifications lead to the loss of pharmacological activity previously observed among other derivatives in this group. Generally in comparison with the previously reported derivatives, replacing the phenoxyethylpiperazine by other moiety, changed the antiarrhythmic and hypotensive activity.

Keywords: theophylline antiarrhythmic activity, hypotensive activity

Corresponding author: Małgorzata Zygmunt, gogol67@interia.pl

Wprowadzenie

Metyloksantyny od wielu lat są stosowane jako leki [1]. Należy do nich teofilina, która rozkurcza mięśnie gładkie oskrzeli, wpływa stymulująco na czynność układu sercowo-naczyniowego, zwiększa diurezę [2,3]. Ze względu na silne działanie spazmolityczne oraz aktywność przeciwzapalną znalazła zastosowanie w leczeniu: przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy oskrzelowej, oddechu Cheyne-Stokesa, bezdechu

noworodkowego oraz rozedmy płuc [4,5,6,7,8,9]. Z piśmiennictwa ostatnich lat wynika że, zainteresowanie grupą metyloksantyn, w tym również teofiliną nie ustaje, szczególnie ze względu na efekt przeciwzapalny oraz immunomodulacyjny [10,11].

Główny mechanizm działania metyloksantyn, w tym teofiliny polega na niespecyficznym blokowaniu fosfodiesterazy (PDE), [12]. Związki te będąc nieselektywnymi inhibitorami fosfodiesterazy zapobiegają rozkładowi cAMP i cGMP podnosząc ich poziom

w komórce. PDE składa się z szeregu izoenzymów, różniących się między sobą rozmieszczeniem w poszczególnych tkankach, powinowactwem wobec selektywnych substancji hamujących oraz rodzajem substratów [12]. Jeden z nich tzn. PDE₃ odgrywa szczególną rolę w rozkurczu mięśni gładkich, natomiast PDE₄ bierze udział w uwalnianiu mediatorów z mastocytów, eozynofili oraz limfocytów T [5,6]. Inny mechanizm działania teofiliny polega na nieselektywnym, kompetycyjnym blokowaniu receptorów adenylinowych A₁, A₂ i A₃ [13]. Ponadto teofilina aktywuje deacetylazę histonów, co prawdopodobnie wpływa na jej efekt przeciwzapalny [14,15]. Deacylacja histonów, może zmniejszyć transkrypcję prozapalnych genów oraz nasilać działanie glikokortykosteroidów [14]. Działanie to jest korzystne w przypadku połączenia teofiliny z wziewnymi glikokortykosteroidami [16, 17]. Ponadto na efekt przeciwzapalny teofiliny wpływa zwiększenie poziomu interleukiny-10 (IL-10), a obniżenie IL-2, IL-4 oraz IL-5. Teofilina hamuje także napływ neutrofilii oraz eozynofili, jak również hamuje chemotaksję limfocytów T stymulowanych czynnikiem aktywującym płytki oraz leukotrienami B₄ [9, 10]. Wykazano także korzystny efekt połączenia teofiliny z agonistami receptorów β₂. Teofilina zwiększa bronchodylatoryjny efekt salmeterolu u chorych na astmę oskrzelową [18].

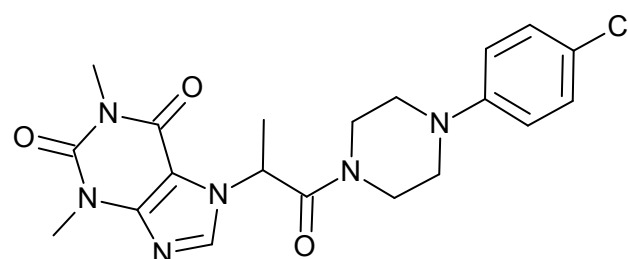
Metyloksantyny, w tym również teofilina wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe [19]. W badaniach potwierdzono ich przeciwgrzybiczy efekt, przez kompetycyjne hamowanie chitynazy [20]. Teofilina może również wykazywać działanie przeciwwirusowe, poprzez hamowanie replikacji wirusa HBV [21]. Ostatnie doniesienia literaturowe wskazują również na możliwość zastosowania teofiliny, jako leku wspomagającego w leczeniu nowotworów prostaty, jajnika oraz płuc [Hirsh].

Prowadzone w ostatnich latach badania w grupie metyloksantyn, doprowadziły do uzyskania nowych pochodnych teofiliny, o bardziej wybiórczym i niejednokrotnie nowym profilu działania farmakologicznego. Jednym z nich jest 7-β-hydroksy-γ-(N₄-fenolotiopropylpiperazyno)-propyloteofilina czyli tazyfilina, o działaniu przeciwhistaminowym. Natomiast antagonizm do angiotensyny II, wykazała 7-tetrazolo-bifenilo-metylo-8-(2-butenylo)-teofilina. Innym związkiem jest antagonistą receptora A₁ 8-(p-sulfofenylo)teofilina, który znosi bezdech w czasie snu [22]. Z kolei 7-(tietanylo-3-)-8-bromoteofilina wykazała efekt przeciwzapalny [23].

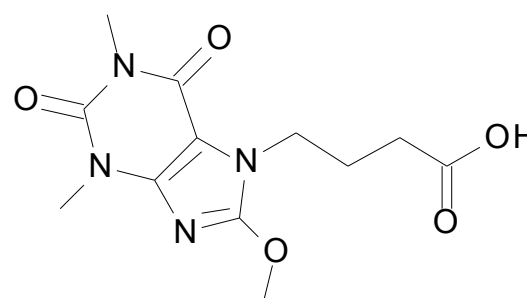
W ramach kontynuacji wyżej wymienionych badań, zsyntetyzowano serię 7,8-dipodstawionych pochodnych teofiliny o spodziewanym działaniu przeciwartmicyjnym, hipotensyjnym oraz α-adrenolitycznym, które stały się przedmiotem badań farmakologicznych przedstawionych w niniejszej pracy.

Materialy

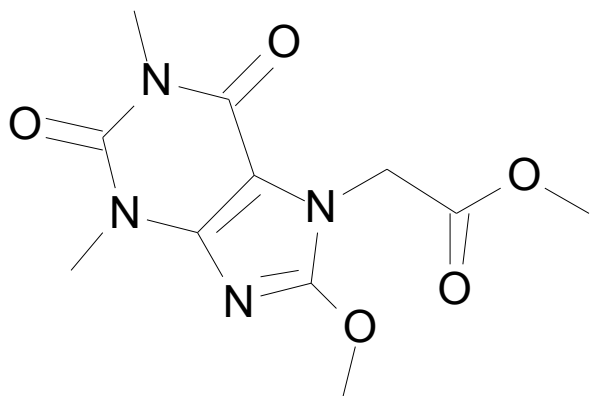
Badane związki



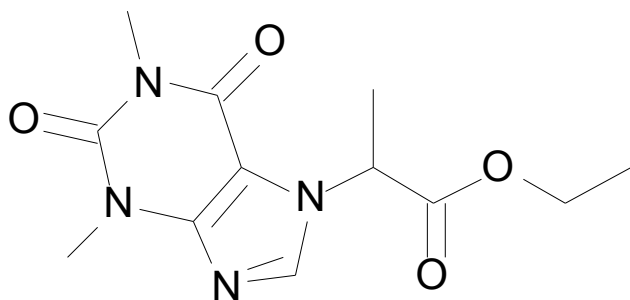
PZ-4: 1-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-2-(1,3-dimetylo-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydropuryn-7-ylo)propan-1-on



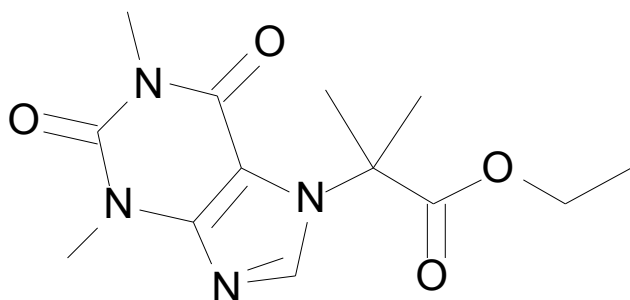
PZ-6: Kwas 4-(8-metoksy-1,3-dimetylo-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahydro-puryn-7-ylo)masłowy



PZ-7: Ester metylowy kwasu 2-(8-metoksy-1,3-dimetylo-2,6-dioekso-1,2,3,6-tetrahydropuryn-7-ylo) octowego



PZ-10: Ester etylowy kwasu 2-(1,3-dimetylo-2,6-dioekso-1,2,3,6-tetrahydro-puryn-7-ylo) propanowego



PZ-11: Ester etylowy kwasu 2-(1,3-dimetylo-2,6-dioekso-1,2,3,6-tetrahydro-puryn-7-ylo)2 metylopropanowego

Stosowane leki i odczynniki

- Adrenalina (Adrenalinum hydrochloricum, Polfa)
- Heparyna (Heparinum, Polfa)
- Tiopental (Tiopentone sodium, Helfa-Frenon-Arzejmittel-Germany)

Zwierzęta

Badania wykonano na normotensyjnych szczurach szczepu Wistar, o masie ciała 160-250g. Zwierzęta przechowywano w standardowych klatkach, odpowiednich do ich rozmiarów, w pomieszczeniu o temperaturze 20-

24°C i cyklu świetlnym: 12 godzin jasnych/12 godzin ciemnych i karmiono standardową paszą granulowaną. Do picia otrzymywały wodę wodociągową w dowolnych ilościach.

Obliczenia statystyczne

Wyniki przedstawiono jako średnie z pomiarów \pm błąd standardowy średniej ($\bar{x} \pm$ SEM). Przy porównywaniu wartości średnich obliczonych przed podaniem i po podaniu związku stosowano test ANOVA, uznając różnicę średnich za znamiennej statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Metodyka

Oznaczanie wiązania z receptorem

α_1 -adrenergicznym w korze mózgowej szczura

Powinowactwo do receptora adrenergicznego typu α_1 oznaczono w korze mózgowej szczura. Tkanekę homogenizowano przy użyciu homogenizatora Pozytron w temperaturze 0°C po 20-krotnym rozcieńczeniu 50 mmol/l buforem Tris-HCL o pH 7,6. Następnie homogenat wirowano z prędkością 1000 x g w temperaturze 0°C przez 10 min. Otrzymany supernatant ponownie wirowano z prędkością 25000 x g przez 30 min. Ostatecznie uzyskany pellet (frakcja P2) używano do oznaczania powinowactwa badanych związków do receptorów α_1 -adrenergicznych, stosując [3H] prazosynę. Powinowactwo badanego związku do receptora α_1 -adrenergicznego adano przy użyciu [3H] prazosyny (Amersham, aktywność specyficzna 25 Ci./mmol) jako specyficznego liganda. Mieszanina inkubacyjna o objętości próbki 550 μ l zawierała: 450 μ l preparatu błonowego, 50 μ l radioliganda w stężeniu 0,7 nM oraz 50 μ l buforu zawierającego od 7-8 stężeń (1 nM – 100 μ M) badanego związku. Wiązanie niespecyficzne oznaczano w obecności 10 μ M fentolaminy. Inkubację próbek w dwukrotnych powtórzeniach przeprowadzono w płytkach [MAFCNOB 10, Millipore] w

temperaturze 25 °C przez 30 min. Następnie próbki filtrowano przez filtry Whatmana GF/C, które w kolejnym etapie płukano dwukrotnie 5 ml buforu. Ostatecznie filtry umieszczano w naczynkach scyntylicyjnych i zalewano płynem scyntylicyjnym. Radioaktywność mierzono w liczniku scyntylicyjnym WALLACK 1409 DSA. Wiązanie specyficzne określano jako różnica pomiędzy wiązaniem całkowitym a wiązaniem niespecyficznym. Wartość K_i oznaczono przy zastosowaniu programu komputerowego GraphPad.Prism.

Oznaczanie aktywności przeciwaritmicznej w modelu rytmii adrenergicznej wg Szekeres [24]

Celem wywołania zaburzeń pracy serca, podawano szczurom w znieczuleniu ogólnym, adrenalinę w dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. W przypadku podania dożylnego badanego związku w dawce 5 i 10 mg/kg , wstrzykiwano go na 15 minut przed iniekcją adrenaliny. Związki podane dootrzewnowo aplikowano w dawce 5 mg/kg , na 30 minut przed podaniem adrenaliny. Kontrolnej grupie zwierząt zamiast badanych związków podawano dożylnie 0,9% NaCl. Za kryterium działania przeciwaritmicznego badanych związków przyjęto ich aktywność zabezpieczającą przed wystąpieniem zaburzeń pracy serca oraz osłaniającą przed śmiercią, w porównaniu z kontrolą.

Oznaczanie wpływu badanych związków na prawidłowy elektrokardiogram szczura

Po wykonaniu elektrokardiogramów kontrolnych, podawano dootrzewnowo związki: PZ-4, PZ-6, PZ-7, PZ-10 w dawce 5 mg/kg oraz dożylnie związek PZ-11 w dawce 5 mg/kg i 10 mg/kg . Zapisu EKG dokonywano powtórnie po 10, 20 i 30 min. po podaniu dootrzewnowym związków. Po podaniu dożylnym zapisu EKG dokonywano w 5, 10 i 15 min od podania związku.

Oznaczanie wpływu badanych związków na ciśnienie tętnicze krwi

Badania wykonano na normotensyjnych, narkotyzowanych tiopentalem (65 mg/kg i.p.) szczurach. Ciśnienie krwi mierzono w tętnicy szyjnej wspólnej przed oraz po 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 minutach od momentu podania związku. Badane związki podawano dożylnie lub dootrzewnowo, w dawkach 5 mg/kg i/lub 10 mg/kg . Pomiaru ciśnienia dokonano przy pomocy aparatu do pomiaru ciśnienia tętniczego u małych zwierząt typu DATAMAX firmy Columbus Instruments (Ohio).

Wyniki

Ocena powinowactwa badanych związków do receptorów α_1 -adrenergicznych

W celu określenia powinowactwa badanych struktur do receptorów α_1 -adrenergicznych przeprowadzono badania radioreceptorowe z wykorzystaniem znakowanej [3H] prazosyny. Na podstawie wyliczonych wartości stałej hamowania K_i można jednoznacznie stwierdzić, iż badane związki nie wykazują powinowactwa do receptorów α_1 -adrenergicznych, K_i dla wszystkich związków była powyżej 100 μM .

Ocena profilaktycznej aktywności przeciwaritmicznej w modelu rytmii adrenergicznej

Dożylnie podanie adrenaliny w dawce 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ prowadziło w grupie kontrolnej do występowania zaburzeń rytmu manifestujących się licznymi ekstrasystolami (u 100% zwierząt w grupie kontrolnej) oraz blokami przedsionkowo-komorowymi (również występujących u wszystkich zwierząt w grupie kontrolnej). Na skutek tych zaburzeń, w grupie kontrolnej śmiertelność sięgała 60%. Wszystkie 5 badanych związków podanych w zakresie 5-10 mg/kg nie wykazywały aktywności w tym modelu arytmii (Tabela 1).

Tabela 1 Profilaktyczne działanie przeciwaritmiczne badanych związków w modelu arytmii adrenalinowej

związek	dawka [mg/kg]	bloki [%]	Ekstrasystole [%]	śmiertelność [%]
kontrola		100	100	60
PZ-4	5	100	100	100
PZ-6	5	100	100	66,6
PZ-7	5	100	100	100
PZ-10	5	100	100	100
PZ-11	5	100	100	100

Wpływ badanych związków na elektrokardiogram u szczura *in vivo*

Analizując wpływ badanych związków na elektrokardiogram serca szczura można stwierdzić, iż jedynie związek PZ-4 statystycznie istotnie wydłużał czas trwania zespołu QRS w 30

minucie od podania o 13,1% (Tabela 2). Nie zmieniał istotnie pozostałych parametrów EKG tj. częstotliwości pracy serca, odstępu P-R i Q-T. Natomiast związek PZ-6 nie zmieniał czasu trwania odstępu P-R, Q-T i zespołu QRS, ale powodował nieznaczny spadek częstotliwości serca o 9,0%. Podobny wpływ na prawidłowy elektrokardiogram wykazał związek PZ-7, który zmniejszał częstotliwość pracy serca o 16,4%. Związek PZ-10 w czasie 30 minutowej obserwacji nie zmieniał istotnie parametrów EKG. Podanie dożylnie PZ-11 nie prowadziło w czasie 15 minutowego okresu obserwacji do znamienych zmian w obrazie EKG. Jedynie obserwowano nieznaczny 17,2% spadek częstotliwości pracy serca. Badane związki podane w dawce dwukrotnie wyższej 10 mg/kg przyczyniały się do pojawiania zaburzeń rytmu, w postaci występowania pojedynczych ekstrasystoli i bloków.

Tabela 2 Wpływ badanych związków na prawidłowy elektrokardiogram szczura *in vivo*

Związek, droga podania	dawka [mg/kg]	Parametr	Czas obserwacji [min]			
			0	10	20	30
PZ-4 i.p.	5	P-R [msek]	60,0 ± 2,3	63,0 ± 1,5	63,0 ± 1,5	64,0 ± 1,2
		QRS [msek]	20,6 ± 0,5	22,3 ± 0,3	22,6 ± 0,7	23,3 ± 0,7*
		Q-T [msek]	80,0 ± 0	80,3 ± 2,7	78,3 ± 1,6	78,3 ± 2,8
		częstotliwość [uderz. / min]	343,0 ± 5,5	344,7 ± 15,3	352,0 ± 24,0	351,0 ± 27,5
PZ-6 i.p.	5	P-R [msek]	62,6 ± 0,7	62,6 ± 0,7	62,0 ± 1,1	63,3 ± 1,3
		QRS [msek]	23,3 ± 0,6	23,3 ± 0,6	23,3 ± 0,6	23,3 ± 0,6
		Q-T [msek]	76,0 ± 3,0	77,3 ± 0,6	80,0 ± 2,3	75,3 ± 2,6
		częstotliwość [uderz. / min]	351,0 ± 8,0	336,7 ± 15,3	322,7 ± 15,9	319,3 ± 17,3
PZ-7 i.p.	5	P-R [msek]	64,5 ± 0,5	65,0 ± 1,0	64,0 ± 2,0	64,0 ± 2,0
		QRS [msek]	22,0 ± 0,3	22,0 ± 0	25,0 ± 3,0	22,0 ± 0
		Q-T [msek]	83,0 ± 1,0	85,0 ± 1,0	87,0 ± 1,0	81,0 ± 1,0
		częstotliwość [uderz. / min]	344,5 ± 7,5	329,0 ± 23,0	304,5 ± 32,5	288,0 ± 38,0
PZ-10 i.p.	5	P-R [msek]	60,0 ± 2,7	63,0 ± 1,9	63,0 ± 5,0	63,0 ± 3,0
		QRS [msek]	24,0 ± 0,9	21,0 ± 1,0	23,0 ± 2,0	23,0 ± 1,3
		Q-T [msek]	82,0 ± 5,0	82,0 ± 4,0	79,0 ± 6,7	83,0 ± 1,7
		częstotliwość [uderz. / min]	345,0 ± 30,0	347,0 ± 18,0	361,0 ± 9,0	356,0 ± 19,0
PZ-11 i.v.	5	P-R [msek]	61,0 ± 1,0	62,0 ± 2,0	63,0 ± 3,0	63,0 ± 1,0
		QRS [msek]	24,0 ± 0,8	23,0 ± 3,4	24,0 ± 3,2	24,0 ± 2,6
		Q-T [msek]	81,0 ± 3,2	86,0 ± 2,7	85,0 ± 4,1	82,0 ± 1,8
		częstotliwość [uderz. / min]	374,5 ± 9,5	326,0 ± 26,0	315,5 ± 24,5	310,5 ± 22,5

Ocena aktywności hipotensyjnej badanych związków

Wszystkie badane związki podawane w dawkach 5 i 10 mg/kg nie wykazały statystycznie istotnego efektu hipotensyjnego przez cały czas trwania eksperymentu. Jedynie związek PZ-11 obniżał ciśnienie skurczowe o 16,8%, natomiast ciśnienie rozkurczowe o 21,0%, ale efekt ten był nieistotny statystycznie (Tabela 3).

z równoczesnym ograniczeniem działań niepożądanych. Przykładem tych poszukiwań mogą być badania, które polegają na wprowadzaniu różnych podstawników w położenie 7 lub 7,8-teofiliny.

Poszukując związków o potencjalnym działaniu na układ krążenia w grupie 7,8-dipodstawionych pochodnych teofiliny, otrzymano jej nowe pochodne. Wstępne badania

związek	dawka mg/kg	Ciśnienie krwi mmHg	Kontrola	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min
PZ-4	5	Skurczowe	137,8 ± 6,4	143,0 ± 8,0	139,5 ± 7,5	138,5 ± 5,3	135,5 ± 4,7	133,5 ± 5,2	133,3 ± 4,6	131,8 ± 5,3	131,8 ± 4,8	130,8 ± 5,2	131,5 ± 5,43
		Rozkurczowe	102,5 ± 6,5	104,0 ± 6,5	102,3 ± 5,7	101,8 ± 4,4	100,0 ± 3,8	99,2 ± 4,7	98,0 ± 4,8	96,5 ± 4,5	97,0 ± 4,0	95,0 ± 3,8	95,5 ± 3,6
PZ-6	5	Skurczowe	151,0 ± 9,3	154,8 ± 6,6	149,0 ± 7,5	145,8 ± 7,8	142,8 ± 7,4	139,8 ± 7,7	138,8 ± 7,8	137,3 ± 7,3	137,5 ± 8,1	138,3 ± 6,8	139,0 ± 7,2
		Rozkurczowe	115,5 ± 8,6	118,0 ± 5,6	113,8 ± 6,8	115,5 ± 7,8	108,8 ± 7,7	105,8 ± 7,8	103,3 ± 8,1	101,5 ± 7,9	101,0 ± 7,3	101,3 ± 7,4	95,3 ± 2,7
PZ-7	5	Skurczowe	129,5 ± 1,8	135,3 ± 2,6	132,3 ± 2,6	130,5 ± 3,5	127,5 ± 3,2	124,8 ± 2,8	124,8 ± 3,3	122,3 ± 3,8	122,0 ± 3,8	121,3 ± 4,1	119,5 ± 3,3
		Rozkurczowe	97,0 ± 1,8	102,3 ± 1,6	98,7 ± 2,3	97,5 ± 2,7	96,0 ± 2,6	92,2 ± 1,1	93,0 ± 2,6	90,7 ± 3,2	89,7 ± 3,2	89,5 ± 3,2	88,0 ± 3,0
PZ-10	5	Skurczowe	132,3 ± 4,9	139,7 ± 4,9	136,7 ± 4,9	134,7 ± 4,8	133,3 ± 5,3	129,0 ± 5,0	126,0 ± 5,5	125,0 ± 4,5	125,3 ± 4,7	124,7 ± 4,3	123,7 ± 3,9
		Rozkurczowe	97,6 ± 4,6	105,0 ± 6,0	103,3 ± 5,7	100,7 ± 6,4	99,3 ± 6,3	96,0 ± 6,6	92,0 ± 6,4	92,0 ± 6,4	91,3 ± 7,5	90,0 ± 6,9	89,0 ± 6,3
PZ-11	5	Skurczowe	145,0 ± 25,0	145,0 ± 25,0	143,0 ± 22,0	138,5 ± 16,5	134,0 ± 11,0	129,0 ± 12,7	126,0 ± 9,0	126,0 ± 4,0	125,0 ± 5,0	121,5 ± 3,5	120,5 ± 2,5
		Rozkurczowe	103,0 ± 17,0	104,0 ± 14,0	105,0 ± 13,0	104,0 ± 12,0	102,5 ± 9,5	99,0 ± 8,0	96,0 ± 7,0	95,0 ± 2,0	93,0 ± 2,0	90,0 ± 0	88,5 ± 1,5
	10	Skurczowe	149,0 ± 4,0	145,0 ± 5,0	140,0 ± 8,0	137,5 ± 7,5	137,5 ± 7,5	129,5 ± 7,5	128,5 ± 3,5	126,5 ± 1,5	125,5 ± 0,5	124,0 ± 1,0	124,0 ± 1,0
		Rozkurczowe	109,0 ± 3,0	107,0 ± 7,0	103,0 ± 8,0	101,0 ± 9,0	100,0 ± 9,0	96,0 ± 13,0	92,0 ± 10,0	89,0 ± 9,0	88,0 ± 8,0	87,0 ± 7,0	86,0 ± 6,0

Dyskusja

Jedną z metod otrzymywania nowych związków biologicznie aktywnych jest modyfikacja struktur leków już istniejących. Złożony mechanizm działania metyloksantyn sprawia, że ciągle poszukuje się nowych jej analogów, o bardziej selektywnym i ukierunkowanym działaniu farmakologicznym [25]. Ich celem jest uzyskanie wybiórczych antagonistów receptorów adenozynowych lub selektywnych inhibitorów fosfodiesteraz, a co za tym idzie nasilenia ich efektu spazmolitycznego

farmakologiczne doprowadziły do wyselekcjonowania dichlorowodorku 7-β-hydroksy-γ-(N4-fenoksyetylopiperazyno)-propylteofiliny (**CH-1**), związku wykazującego działanie przeciwartmyczne, hipotensyjne oraz powinowactwo do receptorów α₁ oraz α₂-adrenergicznych. Silna aktywność przeciwartmiczna i hipotensyjna związku **CH-1** w pełni uzasadniała syntezę jego analogów [26,27]. W wyniku modyfikacji związku **CH-1**, polegających na wprowadzeniu różnych podstawników aryloalkiloaminowych lub

aminoalkiloaminowych w położenie 7 i/lub 8 teofiliny, otrzymano kilkanaście aktywnych struktur, o porównywalnej lub silniejszej od **CH-1** aktywności hipotensyjnej i powinowactwie do receptorów α_1 - oraz α_2 -adrenergicznych. Ponadto związki te we wstępnym skriningu farmakologicznym, zmniejszały lub zapobiegały poadrenalinowym ekstrasytolom pochodzenia nadkomorowego i komorowego. Wstępne badania farmakologiczne sugerowały, iż efekt hipotensyjny oraz aktywność przeciwaritmiczna w modelu arytmii adrenaliny, jest wynikiem blokowania receptorów α -adrenergicznych [26, 27]. Silna aktywność przeciwaritmiczna i hipotensyjna tych związków w pełni uzasadniała dalsze próby modyfikacji struktury teofiliny.

W wyniku tych modyfikacji chemicznych otrzymano 5 nowych pochodnych teofiliny oznaczonych symbolami: **PZ-4**, **PZ-6**, **PZ-7**, **PZ-10**, **PZ-11**. Dla związków tych wykonano badania aktywności przeciwaritmicznej w modelu arytmii adrenaliny oraz oceniono ich aktywność hipotensyjną i powinowactwo do receptorów α_1 -adrenergicznych. Aktywność hipotensyjna badanych związków po podaniu w dawce 5 i/lub 10 mg/kg była statystycznie nieistotna w całym okresie obserwacji tj. 80 min. Nieznaczny, statystycznie nieistotny efekt hipotensyjny wykazał związek PZ-11, który obniżał ciśnienie skurczowe o 16,8% i rozkurczowe o 21,0%. Słaby nieistotny efekt hipotensyjny związków możemy wytłumaczyć między innymi ich brakiem powinowactwa do receptorów α_1 -adrenergicznych, co zostało wykazane w badaniach receptorowych. Wszystkie badane związki nie wykazały również aktywności w modelu arytmii adrenaliny oraz nie wpływały istotnie na podstawowe parametry EKG u szczura tj. czas trwania odstępu P-R, Q-T, zespołu QRS oraz nie zmieniały częstotliwości pracy serca.

Reasumując otrzymane wyniki badań, należy stwierdzić, iż przeprowadzone modyfikacje chemiczne w układzie 7,8-teofiliny, doprowadziły do zaniku aktywności farmakologicznej. Zastąpienie ugrupowania fenoksy-etylopiperazynowego w pozycji 7 teofiliny, innym podstawnikiem, spowodowało zanik aktywności przeciwaritmicznej, hipotensyjnej oraz powinowactwa do receptorów adrenergicznych.

Resumo

Surbaze de niaj pli antaŭaj esploroj pri la grupo de la 7,8-duoble substituitaj derivaĵoj de la 1,3-dumetilo-3,7-duhidro-purino-2,6-diono, ni sintezigis kelkajn novajn derivaĵojn de teofilino kaj esploris iliajn elektrokardiografiajn, antiaritmiajn kaj hipotensiajn aktivecojn same kiel iliajn α_1 -adrenoreceptoro-afinecojn. La faritaj provizoraj eksperimentoj montris, ke la novaj substancoj ne iel rimarkinde influis la elektrokardiogramon. Rezulte el la estantaj esploroj oni povas konkludi, ke ĉiuj novaj substancoj ne posedis hipotensiajn kaj antiaritmiajn aktivecojn. La rezultoj de la ligo-eksperimentoj kun α_1 -adrenoreceptoroj montris, ke la derivaĵoj entute ne havis afinecon al la α_1 -adrenoreceptoroj. La manko de antiaritmia kaj antihypertensia aktiveco verŝajne rezultas el la manko de afineco al la α_1 -adrenoreceptoroj. La farita kemiaj ŝanĝoj kaŭzis la perdon de farmakologia aktiveco kiun ni antaŭe observis inter aliaj derivaĵoj en tiu grupo. Resumante, kompare al antaŭe priskribitaj derivaĵoj, la anstataŭigo de fenoksietilpiperazino per alia molekulo ŝanĝis la antiaritmian kaj hipotensian aktivecon.

Bibliografia:

- 1 Arnaud, M.J.; Handb. Exp. Pharmacol. 2011, 200, 33-91.
- 2 Boison, D.; Handb. Exp. Pharmacol. 2011, 200, 251-266.
- 3 Tilley, S.L.; Handb. Exp. Pharmacol. 2011, 200, 439-456.
- 4 Chazan, R.; Med. po Dypl. 2003, 464, 33-38.
- 5 Barnes, P.J.; Pharmaceuticals. 2010, 3, 725-747.
- 6 Hanania, N.A.; Donohue, J.F.; Proc. Am. Thorac. Soc. 2007, 4, 526-534
- 7 Moon, H.G.; Kim, Y.S.; Choi, J.P.; Choi, D.S.; Yoon, C.M.; Jeon, S.G.; Gho, Y.S.; Kim, Y.K.; Exp. Mol. Med. 2010, 42, 47-60.
- 8 Chorostowska-Wynimko, J.; Kus, J.; Skopińska-Rózewska, E.; J. Physiol. Pharmacol. 2007, 58, 95-103.

- 9 Watanabe, S.; Yamakami, J.; Tsuchiya, M.; Terajima, T.; Kizu, J.; Hori, S.; J. Pharmacol. Sci. 2008, 106, 566 – 570.
- 10 Culpitt, S.V.; Matos, C.; Russell, R.E.; Donnelly, L.E.; Rogers, D.F.; Barnes, P.J.; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 165, 1371–1376.
- 11 Barnes, P.J.; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 167, 813–818.
- 12 Francis, S.H.; Blount, M.A.; Physiol. Rev. 2011, 91, 651-690.
- 13 Jacobson, K.A.; Park, K.S.; Jiang, J.L.; Kim, Y.C.; Olah, M.E.; Stiles, G.L.; Ji, X.D.; 1997, 36, 1157-1165.
- 14 Mercado, N.; Thimmulappa, R.; Thomas, C.M.; Fenwick, P.S.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011, 406, 292-298.
- 15 Cosio, B.G.; Tsaprouni, L.; Ito, K.; Jazrawi, E.; Adcock, I.M.; Barnes, P.J.; J. Exp. Med. 2004, 200, 689-695.
- 16 To, Y.; Ito, K.; Kizawa, Y.; Failla, M.; Ito, M.; Kusama, T.; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010, 182, 897–904.
- 17 Ford, P.; Durham, A.L.; Russell, R.E.; Gordon, F.; Adcock, I.M.; Barnes, P.J.; Chest. 2010, 137, 1338-1344.
- 18 Vatrella, A.; Ponticello, A.; Pelaia, G.; Parrella, R.; Cazzola, M.; Pulm. Pharmacol. Ther. 2005, 18, 89–92.
- 19 Raj, C.V.; Dhala, S.; Appl. Microbiol. 1965, 13, 432-436.
- 20 Tsirilakis K., Kim, C.; Vicencio, A.G.; Andrade, C.; Casadevall, A.; Goldman, D.L.; Mycopathologia, 2012, 173, 83–91.
- 21 Zheng Z. Li, J.; Sun, J.; Song, T.; Antiviral Res. 2011, 89, 2, 149-155.
- 22 Carley, D. W.; Radulovacki, M.; Exp. Neurol., 1999, 159, 545-550.
- 23 Khaliullin, F.A.; Strokin, Yu..V.; Nasyrov, Kh.M.; Farzainov, K.M.; Khim. Farm. Zh., 1992, 26, 68.
- 24 Szekeres, L.; Papp, J.G.; Eds. Schmier J., Eichler O., Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 1975, 131-182.
- 25 Chłoń-Rzepa, G.; Żmudzki, P.; Zajdel, P.; Bojarski, A.; Duszyńska, B.; Nikuforuk, A.; Tatarczyńska, E.; Pawłowski, M.; Bio. Med. Chem. 2007, 15, 5239-5250.
- 26 Chłoń, G.; Żmudzki, P.; Pawłowski, M.; Zygmunt, M.; Filipek, B.; Pharmacol. Rep. 2011, 63, 476-486.
- 27 Chłoń-Rzepa, G.; Pawłowski, M.; Zygmunt, M.; Filipek, B.; Maciag, D.; Pol. J. Pharmacol. 2004, 56, 755-766.