

CHEMIE A FARMAKOLOGIE VASODILATAČNÍCH LÁTEK*

Z. J. VEJDĚLEK, V. TRČKA, Z. HORÁKOVÁ

Choroby krevního oběhu, spočívající ve zmenšení prostupnosti nebo pohyblivosti cév, jsou dnes snad nejrozšířenějším typem chorob vůbec. Uvedme na příklad takové choroby cévního systému, jako jsou poruchy oběhu koronárního (angina pectoris), různé poruchy krevního zásobení, způsobené buď zmenšením průsvitu nebo překážkou v lumen cévy (choroba Winiwarter-Bürgerova), dále arteriosklerosa, kdy se stěny cév stávají v důsledku řady změn nepohyblivými a tuhými a céva se při zvýšeném nároku na krevní zásobení příslušného krevního orgánu nemůže sama rozšířit, nebo na př. jde-li o jakési křečovitě stažení konstriktorů, kde jde o stavy spastické (Raynaudova choroba) a konečně vezme-li v úvahu již jen samotné množství hypertoniků, vidíme, jak široká je tato oblast a jak velké množství lidí je na základě těchto chorob vyřazeno z pracovního procesu.

Předpokladem pro úspěšný terapeutický zásah je ve všech případech nesporně znalost příčin vzniku těchto jevů, v případě chemoterapie znalost mechanismu aplikovaných látek a konečně jistě sledování metabolismu působení aplikovaných látek.

V otázce příčin vzniků těchto chorob musíme přiznat, že přes veškerou snahu ani experimentální pathologie ani praxe klinická nevnesly dosud mnoho světla do těchto problémů a že většina příčin těchto stavů není zcela známa. Chybu lze snad spatřovati v okolnosti, že se po příčinách pátralo dosud s hlediska spíše lokalistického a zapomínalo se na souvislost s celkem a s ústředním nervovým aparátem. Dá se očekávat, že nová pavlovovská fyziologie a zvláště fyziologie panthologická přinesou na cévní choroby nové názory, podobně jako je tomu s hypertensí.

Možnost ovlivnění světlosti cév je dána okolností, že světlost cév je ovládána vasomotorickým centrem, uloženým v prodloužené míše. Mimo to jsou v šedé hmotě míšní segmentální cévohybná ústředí. Vlastními vasomotorickými nervy jsou vasokonstriktory, náležející k sympatiku, a vasodilatátory, z nichž některé patří přímo k parasympatiku, jiné provázejí vasokonstriktory nebo nervy jiného druhu. Tomuto regulačnímu mechanismu je nadřazeno vasomotorické centrum v oblasti Hypothalamické, které je pod přímým vlivem mozkové kůry.

Cévní lumen lze ve smyslu rozšíření ovlivnit hlavně působením na sympatický aparát. Farmakologicky lze sympatikus ovlivnit tím, že se aplikují látky, které snižují jeho tonus. Výsledkem působení takových látek je ochabnutí vasokonstriktorů a tím dochází nepřímo k cévní dilataci. Tyto látky označujeme jako sympatolytika. Bylo však zjištěno, že světlost cévní lze ovlivnit též celou řadou skupin látek, chemicky značně odlišných. Tato okolnost jakož i skutečnost, že sympatolytický

* Přednesené na pracovnej konferencii vedeckých výskumníkov, technikov, zlepšovateľov a novátorov v Banskej Štiavnici v júli 1951.

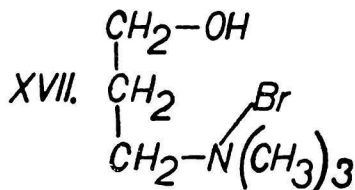
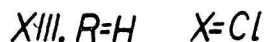
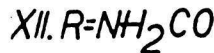
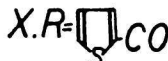
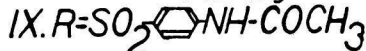
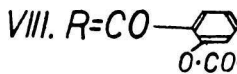
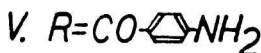
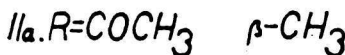
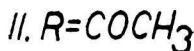
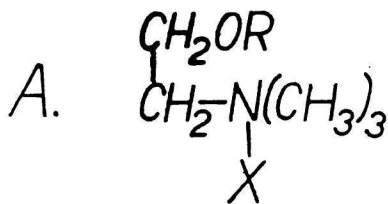
účinek pro některé skupiny látek nebyl dosud jasně prokázán (na př. pro deriváty histaminu, adenosinu a kys. nikotinové), přispívá jistě k tomu, že i hledání vztahů mezi účinností a strukturou je zde velmi obtížné. Je nutno omezit se zde na sledování vztahů účinků a konstituce pouze uvnitř jednotlivých chemicky příbuzných skupin. Dále je zde na závalu jistě i ta okolnost, že i když můžeme zhruba pozorovati, že skupiny chemicky příbuzných látek projevují převážný vliv na určitou složku krevního řečiště, ať již na kapiláry, arterioly nebo arterie, nemůžeme — alespoň z největší části — mluvit o tom, že by účinky těchto látek byly snad specifické. Tím spíše, že tyto účinky lze často zvrátiti současně aplikovanými látkami jinými, které k naší vasodilatačně působící látce nejsou ve zřejmém vztahu.

Při posuzování výsledků, kterých na tomto tematu po stránce chemoterapie bylo dosaženo, je nutno vzít jistě v úvahu ještě dvě okolnosti: předně tu, že systematický výzkum v této skupině látek je velmi mladého data, jak o tom svědčí řada preparátů jako Priscol, Ronicol a poslední Trafuril, daný do klinického používání v roce 1948. A za druhé: je jasné, že teprve po objasnění příčin vzniku uvedených patologických jevů a po prostudování mechanismu působení aplikovaných chemoterapeutik a jejich metabolismu bude moci být provedeno hledání účinných látek způsobem skutečně racionálním, který bude mít konkrétní naděje na úspěch.

Tak, jak se jeví současný stav chemoterapeutik na tomto poli, lze tyto vasodilatačně působící látky na základě chemického složení rozdělit do několika skupin.

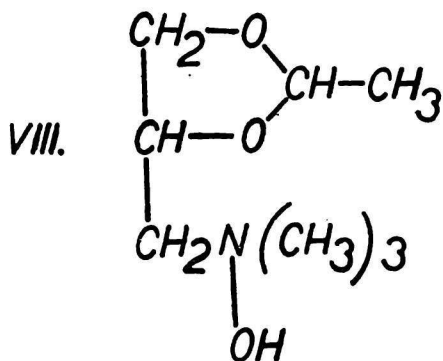
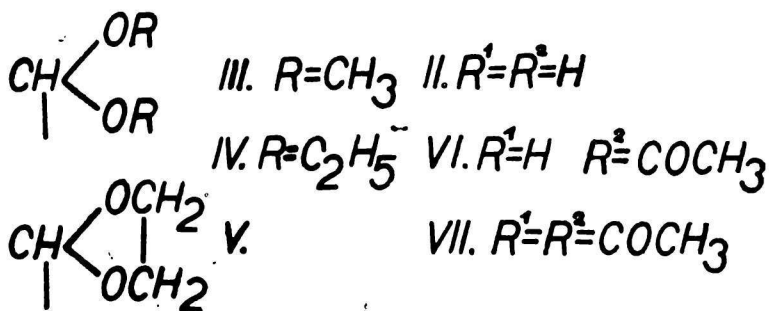
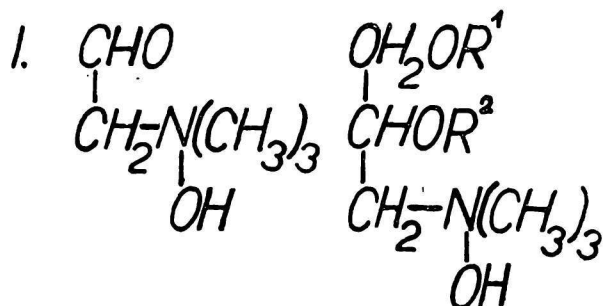
Význačné místo zaujímají již dlouho *aminoalkoholy*. Patří k nim rozsáhlá skupina látek typu cholinového (A). O *cholinu* (I) samotném je známo, že snižuje sice TK, ale brzy poté je toto přechodně sniženo jeho vyřídáno slabým vzestupem. — V novější době se používá často jeho kondenzačního produktu s kyselinou askorbovou. I když vitamin C má vasodilatační účinky jen nepatrné, je jistě zajímavé, že tento kondenzační produkt snižuje TK mnohem více, než by bylo lze podle additivního pravidla očekávat. Kromě toho má tento produkt oproti cholinu samotného tu výhodu, že je mnohem méně hygroskopický. — K mnohem užívanější a účinnější látce dojdeme acetylací hydroxylové skupiny. Dostaneme tak látku typicky hypotensní a vasodilatační, *acetylcholin* (II). Ten již v malých dávkách působí rychlý a trvalý pokles TK a osvědčil se při periferních cévních chorobách. Účinně zeslabuje, případně zcela paralyzuje pressorický vliv adrenalinu na arteriální TK. I acetylcholin se osvědčil při chorobách periferní cirkulace. Jeho účinek lze některými látkami, na př. prostigminem, ještě prodloužit. — Byla připravena řada jeho různých solí, jednoduchých i komplexních a zkoušeno, zda by nebylo lze ještě zvýšit nebo prodloužit účinek, ale bylo shledáno, že většina jich se prakticky neliší svým vlivem na TK od acetylcholinu samotného. Praktického upotřebení došel na př. *oleát acetylcholinu*, u něhož sice snížení TK pomaleji vzniká, ale má asi o polo-

vinu delší účinek. Větším zásahem do molekuly acetylcholinu byla substituce methylem v beta-poloze. Tento *beta-methyl-acetylcholin (IIa)*, zvaný mecholyl, i když nedosahuje 100% účinnosti acetylcholinu, jeví oproti němu opět protražovaný účinek asi o polovinu. — Samozřej-

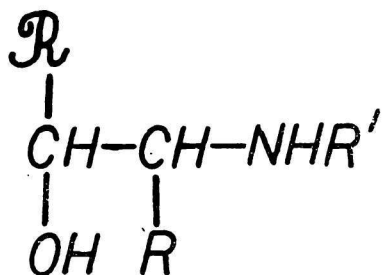


mě byla syntetisována a zkoušena celá řada acylcholinů obecného vzorce (A). Nejprve byl sledován vliv prodloužení uhlíkatého řetězce v acylu a dosazovány postupně *propionyl-(III)*, *butyryl-(IV)* a pod. Bylo zjištěno, že acetyl-derivát zůstává v této řadě stále daleko nejúčinnějším. —

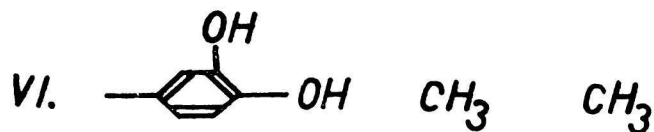
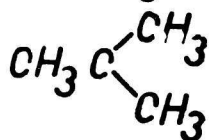
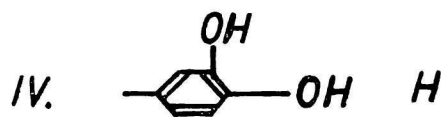
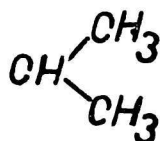
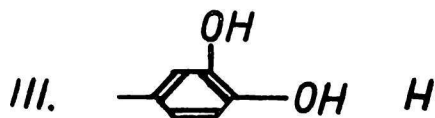
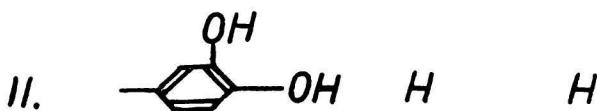
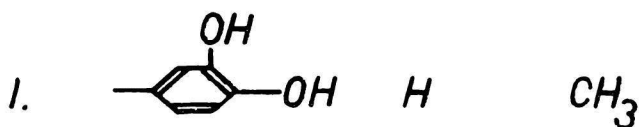
Zajímavou je jistě práce autorů Eulera a Hasselquista, kteří uvádějí deriváty cholinu a cholin-chloridu, kde R je postupně 4-aminobenzoyl-(V),



4-acetaminobenzoyl-(VI), benzoyl-(VII), acetylsalicyloyl-(VIII) a acetyl-sulfanilyl-(IX). Všechny uvedené substituenty působí v opačném smyslu než na př. acetyl a výsledkem je, že tyto látky mají účinky mírně presso-



$\mathcal{R} \qquad \qquad \text{R} \qquad \qquad \text{R}'$



rické. — Zajímavé jsou jistě i *thenoyl-(X)* a *furfuroyl-(XI)* deriváty cholinu, které jsou však oba o polovinu až o třetinu slabší než acetylcholin. — US patent č. 2,374.367 z roku 1945 chrání přípravu látek cholinového typu, kde R = *karbaminoyl-(XII)* a kromě toho je buď na alfa- nebo beta-uhlíku zavedena Me-skupina. Uvádí se zároveň chloridy a jodidy těchto látek. Farmakologická účinnost je zmíněna velmi dobrá. — Jak jsme viděli, byla tedy *esterů* cholinu na vasoaktivní účinky vyzkoušena celá řada, ale nepodařilo se připravit takovou látku, která by acetylcholin v účincích předčila. Byly proto konány pokusy i jinými směry. Tak byly v cholinu obměňovány radikály na kvartérním dusíku počínaje *chlorem (XIII)*, *bromem (XIV)*, *jodem (XV)* a konče skupinou *chloristanovou (XVI)* a pod. Účinky se však nijak řádově neliší. Chloristan má výhodu v okolnosti, že je v krystalické formě stářejší než chlorid nebo bromid. Při srovnávání účinnosti brom- a jod-derivátu bylo shledáno, že Br-derivát je asi 2—5 krát účinnější než J-derivát. — Proloužením řetězce o jeden uhlík vzniklý *gama-brom-homocholin (XVII)* má sice silnější účinek na srdeční rytmus i arteriální tlak než normální bromcholin, ale stoupá i toxicita a to více, než účinnost.

Farmakologicky velmi zajímavé jsou látky, jejichž základem je jednak aldehyd, odpovídající cholinu, *betain-aldehyd (I)*, jedná látka, bohatší o hydroxymethylovou skupinu oproti cholinu, beta-hydroxylovaný homocholelin, t. j. *trimethylammoniumpropan-2,3-diol (II)*. Již sám aldehyd (I) je vasodilatačně účinný. Jeho *dimethylacetal (III)*, označovaný jako F 2338 (podle autora Fourneau), jakož i *diethylacetal (IV)*, látka F 2309, jsou mnohem méně účinné než samotný aldehyd (I). Byli však betainaldehyd acetalisován glykolem, vzniká *betainaldehyd-glykolacetal (V)*, F 2291, jehož účinek stoupl na ekvivalent aldehydu (I) a tedy asi 10 krát oproti F 2338 nebo cholinu. — Podobná je situace u již dříve zmíněného trimethylammoniumpropan-diolu. On sám jakož i jeho *mono-(VI)* a *diacetát (VII)* mají malou aktivitu (asi třetinu cholinu). Ale příslušný *acetal*, označený jako F 2268 (VIII) je 10 — 100 krát účinnější než cholin a z derivátů tohoto typu zatím neúčinnější látkou vůbec.

Obě uvedené skupiny látek jsou deriváty aminoalkoholů. Patří k nim chemicky proto také i skupina další, i když po stránce farmakologické působí tyto látky poněkud jinak. Je to skupina látek typu *adrenalinového*, sloučenin, které oproti skupině prvé obsahují ve své molekule aryl-skupinu. — O *adrenalinu (I)* samotném, který je právem uváděn jako typický zástupce pressorických látek, zjistili autoři Binnet a Burstein, že má značné vasodilatační účinky na periferní cévy a že intravenózně aplikován dilatuje inervované periferní cévy a stahuje denervované. Dokázali to pomocí techniky, při níž psi tlapa, izolovaná z cirkulace, ale nervově intaktní, se promývá vlastní heparinovanou krví zvířete. — Zajímavé je, že tyto zmíněné dilatační účinky nejeví *nor-adrenalin* čili *arterenol (II)*. — Položíme-li R' = isopropylu, dostaneme *N-isopropyl-nor-adrenalin (III)*, známý pod jménem Aludrin, Aleudrin, Neoepinin nebo Isuprel, u nás Euspiran. Působí jako typický vasodilatátor a i. v. aplikován snižuje TK periferní dilatací. Jeho přednost tkví v

nizké toxicitě. — Podobně malou změnou molekuly dojdeme od typické vasokonstrikční látky *efedrinu* (V) pouhou substitucí dvěma hydroxyly v poloze 3 a 4 na jádře k *3,4-dihydroxyefedrinu* (VI), který podobně jako Aleudrin jeví účinky typicky hypotensní a vasodilatační a lze je ještě zvýšit na př. yohimbinem, procainem, sparteinem, TEA a pod. — Že náhrada isopropylem v případě Aleudrinu není ojedinělá, dokazuje okolnost, že i náhradou sek. butylskupinou vzniklý sek. *butyl-nor-adrenalin* (IV) je látkou silně hypotensní s účinky jen nepatrně slabšími oproti Aleudrinu.

Rozebereme-li látky cholinového typu, uvědomíme si, že zde jsou vlastně pravděpodobně dva nositelé vasodilatačních účinků: jeden je okolnost, že jde o aminoalkoholy, druhý faktor je tetraalkylammoniový dusík. Snaha po zjednodušení molekuly vedla k pokusům, vyzkoušet na vasoaktivní účinky nejjednodušší látky tohoto typu, *tetraalkylammoniumhydroxydihalogenidy*. Bylo nalezeno, že sloučeniny, kde $R = Me$ (I) jsou ve svých účincích daleko pozadu za ethylanalogy. Je-li v tomto případě za X dosazen Cl, dostáváme *tetraethylammoniumchlorid* (II), který uvedla na trh americká firma Parke-Davis

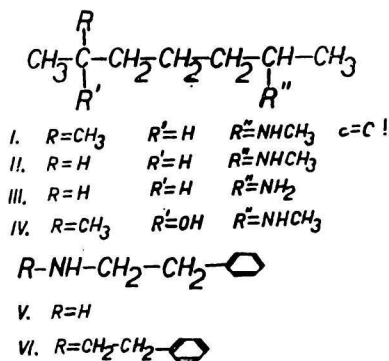


- | | | |
|------|----------------------------------|-----------|
| I. | $R = CH_3$ | $X = Hal$ |
| II. | $R = C_2H_5$ | $X = Cl$ |
| III. | $R = C_2H_5$ | $X = Br$ |
| IV. | $R = C_2H_5$ | $X = OH$ |
| V. | $R = C_2H_5$ | $X = J$ |
| VI. | $J(CH_3)_3N-(CH_2)_5-N(CH_3)_3J$ | |

pod názvem *Etamonchlorid*. O této látce lze všeobecně říci, že vyvolává zvýšení průtoku krve v končetinách. Po každé injekci klesá TK v systole i diastole, i když jen na přechodnou dobu, průměrně 3—4 hod. Zároveň lze pozorovati vzestup kožní teploty. U pacientů nastává vyloučení reakce na chlad. — Poněkud rozlišné údaje nacházíme v kritické literatuře o jeho působení na snížení TK u hypertoniků. Tak Lewinson v roce 1948 tvrdil, že TEAC působí značně depressoricky na pacienty s hypertensí. Naproti tomu Lyons v témže roce uvádí, že tato látka nemá v případech vasculární hypertense valné terapeutické ceny, neboť prý působí přechodné snížení TK asi jen o 10%. — *Tetraethylammoniumbromid* (III), který ve formě 10% roztoku uvedla jako preparát na trh též fa Parke-Davis pod názvem Etamon, označovaný krátce jako TEAB, je důležitý vasodilatátor, indikovaný stejně jako TEAC při poruchách periferního oběhu, i když se na př. neosvědčil příliš při léčení Raynaudovy choroby. Působí na TK jen kratší dobu, ale jeho aplikace vede téměř ve všech případech k poklesu TK, a to téměř specificky v periferní

cirkulaci. — Konečně i *tetraethylammoniumhydroxyd (IV)*, označovaný krátce jako TEA, způsobuje m. j. pokles periferního TK a doporučuje se k aplikaci při periferně-vaskulárních poruchách všeho druhu. Důležitou vlastností TEA je schopnost, zvyšovati reaktivnost cév na typické buď vasokonstrikční (adrenalin) nebo vasodilatační látky (Aleudrin). Lze tedy současnou aplikací TEA zvýšiti příslušné účinky, vyvolané uvedenými typickými látkami. — Byl též zkoušen *tetraethylammoniumjodid (V)*, TEAJ, ale účinky u něho byly již nižší a kromě toho sejevila řada vedlejších účinků, kromě jiného ovšem vnášení jodu do organismu a s tím spojené následky. — Bylo by snad lze sem zařaditi i jednu látku typu kurarového, *pentamethoniumjodid (VI)*, význačný periferní vasodilátor. Působí již po 1 minutě, i. v. aplikován. Mechanismus jeho účinku je podobný mechanismu TEAC, ale trvá pouze asi 1 hodinu. Působí zato silnější a prudší pokles TK.

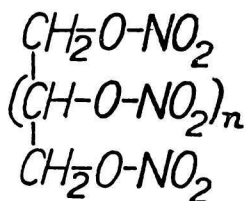
Vasodilatační účinky byly pozorovány, byť i snad za určitých podmínek, u různých alifatických aminů. Tyto aminy tvoří skupinu t. zv. pressorických aminů, působících většinou hypertensi. Ale i zde, snad díky tomu, že toto pole je již několik let středem pozornosti chemiků a farmakologů, najdeme typy, které působí ve smyslu dilatačním. Tak na př. i. v. aplikace malých dávek *2-methylamino-iso-oktenu (I)*, zvaného Oktin, dále *2-methylamino-heptanu (II)*, tzv. látky EA 1, nebo samotného *2-amino-heptanu (III)* neboli Tuaminu zvýší poněkud TK, ale opakováním dávek nastane tachyfyaxe, TK klesá a dochází ke zře-



telné periferní vasodilataci. Zavedením hydroxyly do Oktinu a nasyčením dvojně vazby dostaneme typ aminoalkoholický a látka, zvaná EA 83, *2-methylamino-6-hydroxy-6-methyl-heptan (IV)* má tendenci přivést abnormální, ať již zvýšený nebo snížený TK na normální stav. U anestetovaných psů způsobuje značný pokles TK. — A tak bychom i v této skupině pressorických aminů našli řadu látek, které malou změnou v molekule lze převést z jejich hypertensní aktivity na hypotensivní, ale žádná zákonitost mezi účinky a změnou struktury nebyla zatím nalezena. Účinky těchto změn viděli jsme výše u amino-

alkoholů typu adrenalinu. Lze poukázati jistě i na mnohé jiné příklady. Na př. jednoduchým zástupcem aralkylaminového typu je *beta-fenyl-ethyl-amin* (V), který má účinky jasně pressorické. Tyto se však náhradou dalšího vodíku v aminové skupině mění pomalu v de-pressorické, takže na př. *di-(beta-fenylethyl)-amin* (VI) již značně snižuje arteriální tlak.

Význačný vliv na rozšíření koronárních cév má aplikace látek, které lze souhrnně označiti jako nitrity. Je známo, že již samotný NaNO_2 působí dilatačně na koronárie a patří, zároveň s *glyceryl-trinitrátem* (I) k nejdéle používaným lékům proti angině pectoris a pod. Bylo zjištěno, že zvýšení vasodilatační aktivity glycerin-trinitrátu oproti NaNO_2 jest přičísti zavedení glycerolového radikálu do molekuly. Též dalším prodlužováním uhlíkatého řetězce se aktivita nijak nemění, tak-

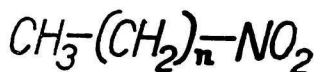
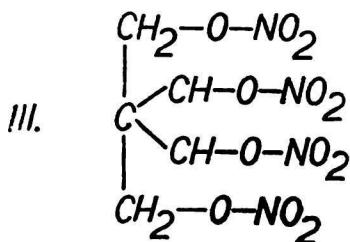


I. $n = 1$

II. $n = 2$

IV. $n = 4$ neesterifik.

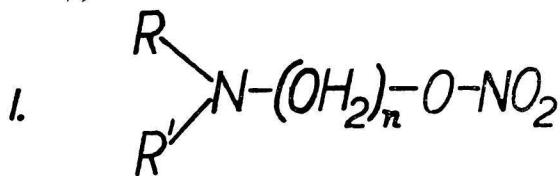
V. $n = 4$



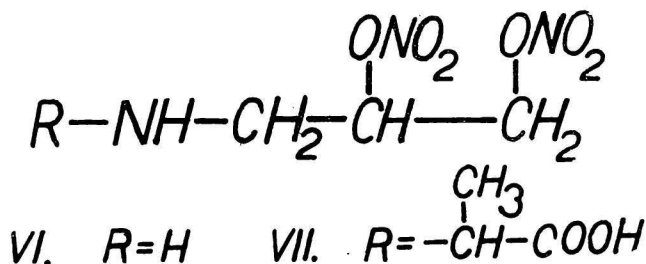
VI. $n = 4$

VII. $n = 7$

že na př. i tetranitrát erithrytu (II), pentaerithrytu (III) nebo di-(IV) nebo hexanitrát mannitu (V) mají značné vasodilatační účinky. Tak posléze jmenovaný (V) snižuje TK na dobu 6—7 hod. — Ale i náhradou kovu v NaNO_2 alkylem dospíváme k účinným látkám. Prodlužováním uhlíkatého řetězce se účinky poněkud zvyšují, i když i zde je tomuto zvyšování dána určitá hranice, pohybující se kolem čísla 8. Tak amylni-



	R:	R':	n:
II.	H	H	2
III.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
IIIa.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2
IVa.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2
VI.b	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2
IV.	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2
V.	H	H	3

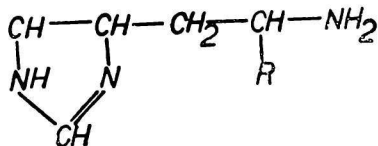


trit (VI) má podle toho poněkud nižší účinky než *oktylnitrit* (VII). Obou látek se užívá také při arteriálních hypertensích.

Mezi dosud probranými skupinami látek, působících vasodilataci, byly aminoalkoholy a nitrity. Bylo tedy pravděpodobné, že spojením typických znaků těchto dvou skupin, získáme opět látky vasoaktivně účinné. Byla proto připravena řada substituovaných dusičnanových esterů aminoalkoholů obecného vzorce (I).

Tak u *ethanolamin-nitrátu* (II) R_1 i $R_2 = H$. *Diethanolamin-mono-*(III) a *dinitrát* (IIIa), kde $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH_2ONO_2$ a CH_2CH_2OH , až *triethanolamin-mono-*(IVa), *di-*(IVb) a *trinitrát* (IV). Nejúčinnějším byl I. Účinnost v tomto případě není ostatně nijak překvapující, neboť je známo, že i triethanolamin sám resp. ve formě svého vinanu dosahuje až jednu třetinu účinnosti acetylcholinu. — Proloužením alkylového C-atomu a případně zavedením dalšího hydroxylového dostaneme *propanolamin* (V), resp. amino-2,3-propandiol resp. jeho *dinitrát* (VI), jehož účinky jsou u porovnání s uvedenými ethanolamin-nitráty značně slabší. — Substitucí v aminovém vodíku byl připraven ještě *dinitroester propandiol-alfa-alaninu* (VII), jehož účinky ve smyslu koronární dilatace jsou však již velmi slabé.

Další skupinou vasodilatačních látek jsou látky typu *histaminového*. Autoři Binnet a Burstein se zabývali podrobně vasodilatačními účinky samotného histaminu, t. j. *beta-imidazolyl-ethylaminu* (I) a potvrdili, že rozšiřuje arterie i kapiláry periferního oběhu. Tomuto účinku lze zabránit mnohými antihistaminiky, na př. *neanterganem*

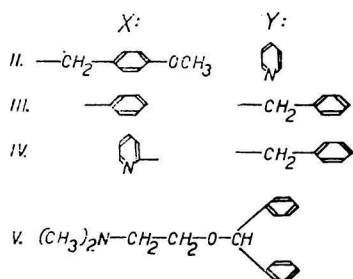
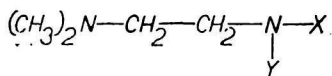


I. $R = H$

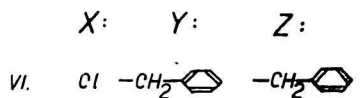
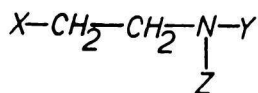
VIII. $R = COOH$

(II), *anterganem* (III) čili látkou RP 2339 a pod. Že toto tvrzení nelze generalisovati, dokazují autoři Marsh a Davis Jr. (1947), kde výslovně uvádějí, že nenašli vztah mezi strukturou a působením antihistaminik v tom smyslu, že by tyto látky blokovaly snížení TK. způsobené histaminem. — Působení antihistaminik je tedy většinou rázu mírně pressorického, i když intenzita je velmi různá. Tak na př. *pyribenzamin* (IV) sám působí slabý vzestup TK, *benadryl*, t. j. 2-dimethylaminooethyl-benzhydrol-ether-hydrochlorid (V) působí nejprve krátký pokles TK a po něm následuje pomalý, ale trvalý vzestup. — K význačným sympto-

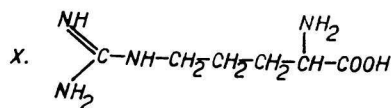
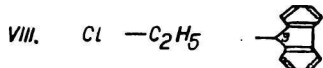
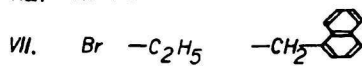
toolytikům a zároveň k vasodilatačním látkám adrenolytického typu patří beta-chlorethyl-N,N-dibenzylamin, zvaný *dibenamin* nebo jen krátce DBA (VI). V organismu blokuje zcela vasokonstrikční účinek adrenalinu a mění jej na konec až na vasodilatační. Doba účinku je udávána celkem odlišně, i když v poslední době se tato látka stala středem pozornosti mnoha farmakologů. Je udávána na 1—4 hod., ale najdeme



i až 72 hodin. Látka je indikována na periferní vasokonstrikce a embolie, Bürgerovu nemoc a pod. Zabraňuje úplně vasokonstrikčním účinkům adrenalinu, nikoliv nikotinu nebo pitressinu. Její aplikace se děje pomalou injekcí i. v. Nevýhodou je poměrně značná toxicita látky, která

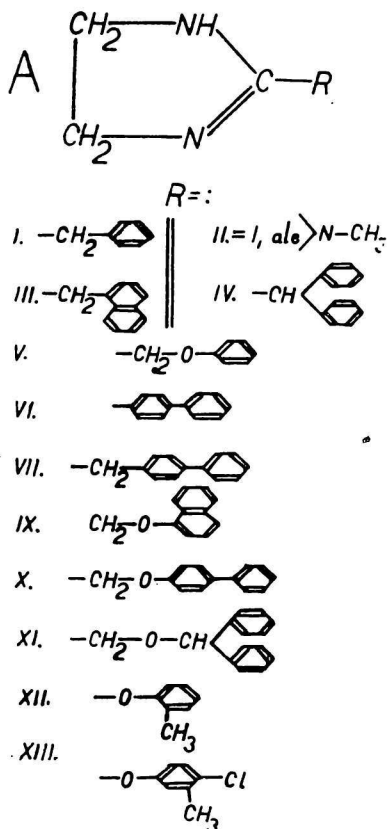


Vla. = VI. HBr



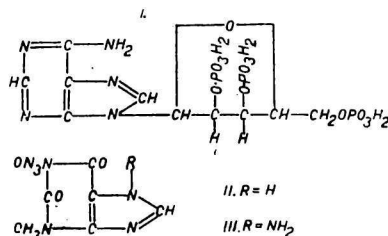
může při rychle podané injekci vésti až k exitu. — Objev DBA vedl k synthesám celé řady příbuzných látek, z nichž zmínky zasluhují *kvarterní bromderivát DBA (VIa)*, který působí rychlý pokles TK a mocné a rychlé snížení účinků adrenalinu při stejné době trvání účinků jako DBA. Dále látka SY 28, *alfa-naftylmethyl-ethyl.beta-bromethylamin (VII)*, který ruší pressorické účinky adrenalinu asi stejně rychle jako DBA, a konečně t. č. neúčinnější látka tohoto typu, SKF 501, *9-fluorenyl-ethyl.beta-chlorethylamin (VIII)*, která jeví 10 krát účinek DBA. 1 mg této látky je s to blokovati pressorické účinky 1 mg adrenalinu. Není bez zajímavosti, že i zástupci *aminokyseliny*, obsahující imidazolový nebo amidinový radikál, jsou vasodilatačně účinné. Tak *histidin (IX)* i *arginin (X)* snižují TK, nejpravděpodobněji přímým zásahem na srdeční svaly a svaly kapilár.

K velmi zajímavým derivátům se dostaneme odvozením látek od *imidazolinu*, tedy hydrogenovaného imidazolu. Když byla zjištěna aktivita těchto látek, vyrojila se na toto thema velká řada prací. I když byly zkoušeny v různých polohách substituované imidazolinu, ukázalo



se, že s vasoaktivní účinností je úzce spojena substituce ve 2-poloze a že jde o deriváty *obecného typu A*. — Nejznámějším vasodilatátorem z celé řady těchto látek je preparát švýcarské firmy CIBA Priscol, též látka C 3259, kde $R = \text{benzylu (I)}$. Po krátké, přechodné hypertensi, způsobené periferní vasokonstrikcí, působí jako mocný vasodilatátor hlavně na arterie. Tato kapilární i arteriokapilární dilatace trvá asi 1 hod. Klinicky je indikován při periferně-cévních chorobách či nemocech, způsobených vaskulárním spasmem. Nevýhodou je, podobně jako u DBA, značný vedlejší toxický účinek. Jinak stejně jako látky F 883 a F 933 nebo TEA silně zvyšuje hypotenzní účinky aleudrinu nebo 3,4, dihydroxy-efedrinu. — V sympatickém nervstvu Priscol imituje účinky acetylcholinu. — Zavedením N-methylskupiny mění se účinek na vaso-konstrikční (II). — Nahradíme-li benzyl- skupinu 1-naftylmethylem, dostaneme preparát téže firmy, zvaný *Privin (III)*, též naphazolin. Jeho účinek ve srovnání s Priscolem je zcela opačný a látka jeví v krevním oběhu týž efekt jako adrenalin, t. j. typicky pressorický. Zdá se, že působí nejen na konce sympatiků, ale i na hladké svalstvo přímo. Má pětinu až třetinu účinnosti adrenalinu, ale až trojnásobně delší účinek. — Řada autorů snažila se naléztj souvislost mezi chem. strukturou a vasoaktivními účinky těchto 2-substituovaných imidazolinů a byla připravena celá řada látek, které měly do tohoto problému vnést trochu světla. Tak na př. Cavallini připravil velkou řadu látek, z nichž níže uvedené byly vesměs lepšího účinku než Priscol. Byly to látky, kde R bylo: 2-(difenylmethyl)-(IV), 2-(fenoxymethyl)-(V), 2-(4-bifenyl)-(VI), 2-[(4-bifenyl)-methyl]-(VII), 2-(1-naftylmethyl)-(VIII), 2-(1-naftoxy-methyl)-(IX), 2-[(4-bifenoxy)]-methyl-(X) a konečně 2-methylol-2-imidazolin-benzhydryl-éter (XI). — Výsledkem pozorování v této řadě mohla být pouze skutečnost, že kyslíková vazba má důležitý vliv na arteriální působení v kladném smyslu. — Podobné látky jsou popsány v práci Djerassiho, který též popisuje celou řadu 2-substituovaných imidazolinů (vcdle serie amidinů), u nichž $R = \text{aryloxymethylu}$. Všechny jím připravené látky jevíly účinky mírně pressorické až na *o-toloxu*-(XII) a 3-methyl-4-chlorfenoxu-(XIII) deriváty, které byly v tomto směru prakticky bez účinku. Tedy ani tato rozsáhlé práce nevesla světla do vztahu struktury a pressorických nebo dilatačních účinků 2-substituovaných imidazolinů.

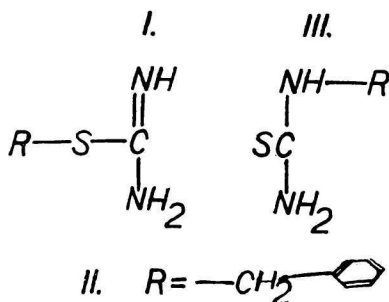
Podobným mechanismem, jako histamin, působí některé purinové deriváty jako *adenosin (I)* resp. adenosin-fosforečné kyseliny,



dále *theofyllin* (II) a *aminotheofyllin* (III). Působí vasodilataci, která se ruší působením antihistaminik. — Autory Buchthalem a Folkowem byla zkoušena celá řada fosforečných kyselin adenosinu, zdá se však, že adenosin-trifosfát, zvaný ATP, ve formě Na, K nebo Li soli má nejvyšší účinky v tomto směru.

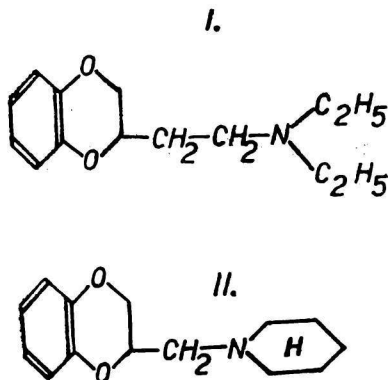
Na tomto místě je nutno se zmíniti ještě o jedné látce histaminového typu působení, a to o *padutin*u neboli *kallikrein*u. Tuto látku lze izolovati z moče nebo pankreasu. Patří mezi tkáňové hormony, stejně jako histamin, acetylcholin a pod. Je velmi thermolabilní, při teplotě 60 — 70° se rozrušuje. Lze ji dialysovatí.

O derivátech *isothiomočoviny* (I) je známo, že zvyšují TK a působí vasokonstrikčně. Výjimku v jistém smyslu tvoří *benzylisothiomočovina*, která je označována jako BIS. Tato látka ve formě



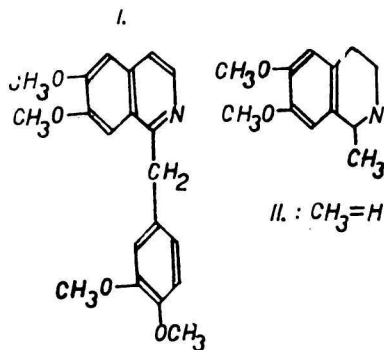
hydrochloridu působí ve větších dávkách koronární vasodilataci, zatím co v opakovaných malých dávkách TK zvyšuje ve shodě s ostatními látkami tohoto typu. Podobně působí *N-benzyl-thiomočovina* (III).

Jako účinné látky proti hypertensi byly Fourneauem objeveny *diethylaminocethyl-benzodioxan* (I) — látka F 883 — a *piperidinomethyl-benzodioxan* (II) — látka F 933. Obě tyto sloučeniny přechodně

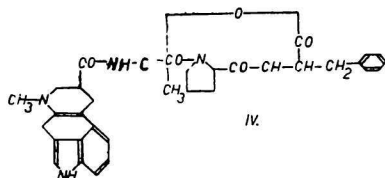


snížují zvýšený TK, ale na normální TK jsou bez účinku. Látka F 933 jeví poněkud slabší účinky oproti F 883, i tak však ruší úplně pressorický účinek adrenalinu; na druhé straně zabrání účinkům DBA, pokud jde o blokování vasopressorických účinků adrenalinu.

Referovatí o alkaloidech a heterosidech a jejich vztahu k působení na krevní tlak zabralo by jistě samo o sobě velmi obsáhlou stať, protože téměř všechny byly zkoušeny, s více nebo méně pozitivním výsledkem, na vasodilatační schopnosti. Nutno se tedy omezit alespoň na několik zajímavějších příkladů. Tak koronárně-vasodilatačního účinku *papaverinu* (I) je využito v řadě farmaceutických prepa-



rátů, a to zvláště v kombinaci s theofyllinem, kterážto jeví opět mnohem silnější dilatační účinky než additivně bychom předpokládali. I když papaverin sám je ve formě hydrochloridu 8 — 25 krát účinnější než theofyllin, tato směs dosahuje 50 krát násobku účinnosti theofyllinu. — Funkčně stejně jako papaverin působí *salsolin* (II), derivát tetrahydroisochinolinu, užívaný ve značné míře v SSSR jako látka, působící proti hypertensi. Dále je nutno jmenovati *morfin*, který působí stímuláčně na centrální nervový systém a tím vzniká pokles TK. Jeví však i značný vasodilatační účinek v periferním oběhu. — A konečně nelze ovšem zapomenouti na skupinu ergotaminu, kde jedním z účinků těchto látek je vasodilatační působení. Velmi účinný je dihydroderivát ergotaminu (IV), dihydroergotaminu, a podle posledních správ neúčinnějším je z této skupiny dihydroergokornin, který je specifickým periferním vasodilatorem. Působení těchto látek záleží v tom, že zlepšují periferní prokrvení následkem vasodilatace a tím zvyšují teplotu povrchu těla.



Mechanismus účinku není však původu periferního, ale centrálního. Jde hlavně o zábranný vliv na vasomotorické centrum a ovšem stimulaci předpokládaného vasodilatačního centra.

Na konec přicházíme k derivátům kyseliny nikotino-
vé. Již i o pyridinu je známo (I), že — ve formě hydrochloridu — má



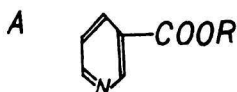
I. $X = H$

II. $X = COOH$

III. $X = CONR_2$

IV. $X = CONHR$, V. $R = C_2H_5$

schopnost paralyzovati hypertensi, vyvolanou adrenalinem. Tuto vlastnost ve značně zvýšené míře mají jeho beta-substituované deriváty. Tak i. v. injekce kyseliny nikotinové (II) samotné snižuje arteriální tlak ve značné míře tím, že působí dilataci kožních arteriol a kapilár. Těchto předností využívá preparát SPOFY Peviton a Neopeviton. Slabší



R:

V. $C_4H_9 - C_8H_{17}$

VI.

VII.

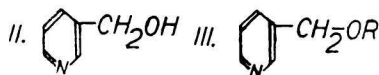
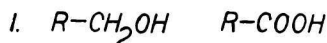
VIII.

IX.

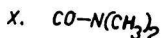
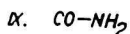
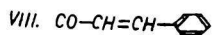
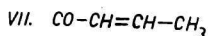
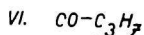
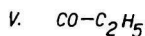
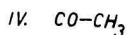
X.

XI.-XIII.

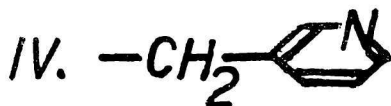
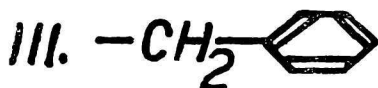
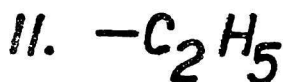
účinky má její *amid* (III), ale některé amidy N-substitované (IV) jsou již značně účinné a jsou předmětem řady patentů hlavně ze švýcarské strany (na př. *N-ethylamid kys. nikotinové*). Mechanismus účinku je podobný v určitém směru acetylcholinu, případně histaminu, i když rozhodně není totožný. Je však naprosto odlišný od mechanismu působení Priscolu. — Vasodilatačně působí i *estery* kyseliny nikotinové. Nižší alkylestery do C₃ jsou asi hydrolyticky snadno i v organismu štěpitelné a proto málo účinné. Ale již alkylestery o C₄ — C₈ (V) jsou popisovány jako dobře hypotensně a vasodilatačně působící látky. Z řady esterů je zatím daleko nejúčinnějším tetrahydrofurfurylester, uvedený pod názvem *Trafuril* (VI) jako preparát do obchodu. Působí značné snížení TK a klinické výsledky u chorob periferního oběhu jsou zatím velmi dobré. — Protože jednou z možností vysvětlení účinků těchto derivátů je, že se v organismu odbourávají na kyselinu nikotinovou volnou, která pak působí, připravili podle publikace, která je v tisku, Vejdělek a Protiva řadu benzylesterů kyseliny nikotinové, substituovaných v alfa-poloze alkylem nebo arylem. O těchto látkách s poměrně velkou molekulou alkoholového zbytku bylo lze předpokládati snadnou štěpitelnost ve smyslu hydrolysy. Byly tak připraveny estery sumárního vzorce (A), kde R byly postupně: *benzyl-* (VII), *alfa-fenylethyl-* (VIII), *alfa-fenyl-amylyl-* (IX), *benzhydryl-* (X), *2-methyl-benzhydryl-* (XI), *3-methyl-benzhydryl-* (XII) a *4-methyl-benzhydryl-* (XIII). Jejich účinnost, vyzkoušená Trěkou ve farmakologickém oddělení VÚFB, nedosahovala přes 50% účinnosti preparátu Ronicolu. — Na základě známé skutečnosti, že primární *karbinoly typu* (I) se v organismu snadno oxydují na příslušné karbonové kyseliny, byl připraven Fromherzem a Spiegelbergem



R =

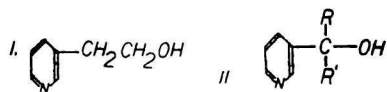


beta-pyridyl-karbinol (II), který uvedla švýc. firma Hoffmann la Roche na trh pod názvem Ronicol nebo Roniacol. Tato látka podstatně snižuje TK rozšířením periferních cév, hlavně v končetinách. Způsobuje značné prokrvení hlavy (hlavně uší), poněkud méně v prstech. Toxicita je poměrně nízká a rovná se asi toxicitě kyseliny nikotinové. Dilatace trvá 1 — 4 hodiny. Klinická indikace při embolii, Bürgerově nemoci a pod. — Byla připravena celá řada jeho esterů obecného vzorce (III), kde R je postupně *acetyl-* (IV), *propionyl-* (V), *butyryl-* (VI), *krotonyl-* (VII), *skořicoyl-* (VIII), *karbaminoyl-* (IX) a *dimethylkarbaminoyl-* (X), a sledován tak vliv na účinnost. Daleko nejúčinnějším zůstal však acetyl-derivát, i když ani ten nedosáhl plně účinků nesubstituované sloučeniny (II). — Ani étery obecného vzorce (III), odvozené od pyridylkarbino-

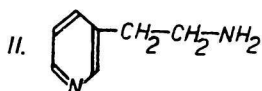
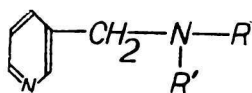
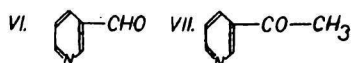







lu, neměly lepší účinky. Poměrná stálost právě této éterické vazby naznačuje, že se na tyto látky nutno dívat jako na vyšší beta-alkyl-pyridiny. Proto také účinnost těchto látek je nepatrná, pokud tak ovšem můžeme soudit ze tří látek, kde R = *ethyl-*(II), *benzyl-*(III) a *beta-pikoly-*(IV). — Dále byly vyzkoušeny účinky některých beta-pikolyl-karbinolů a kyslíkatých sloučenin, které uvádí další tabulka. Jsou to: *beta-pyridyl-ethylalkohol (I)*, *beta-pyridyl-methyl-karbinol (II)*, *beta-pyridyl-dimethyl-karbinol (III)*, *beta-pyridyl-ethyl-karbinol (IV)*, *beta-pyridyl-diethyl-karbinol (V)*, *beta-pyridyl-aldehyd (VI)* a *beta-pyridyl-methyl-ke-ton (VII)*. Veškeré tyto látky byly vasodilatačně prakticky neúčinné a pokud vůbec rozšíření periferních kapilár vyvolaly, bylo toto velmi krátkého trvání (asi 2—5 minut) a velmi slabé intensity.

Také řada *beta-pyridyl-aminových derivátů* byla syntetisována a vyzkoušena. Bylo to: *beta-pikolyl-amin (I)*, *beta-pyridyl-aminoethan (II)*, *beta-pikolyl-ethyl-amin (III)*, *beta-pikolyl-dimethyl-amin (IV)*, *beta-pikolyl-benzyl-amin (V)*, *di-(beta-pikolyl)-amin (VI)*, *di-(beta-pikolyl)-methyl-amin (VII)* a konečně *tri-(beta-pikolyl)-amin (VIII)*. Z nich je látka II chemicky příbuzná adrenalinu a skutečně působí opačně, pressoricky. Pressoricky působí za určitých podmínek i lát-



	R	R'
II.	H	CH ₃
III.	CH ₃	CH ₃
IV.	H	C ₂ H ₅
V.	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

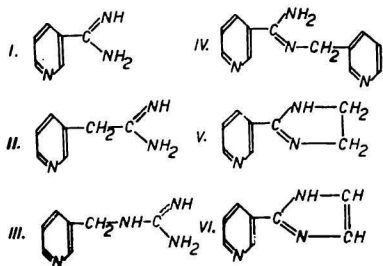


	R	R'
I.	H	H
III.	H	C ₂ H ₅
IV.	CH ₃	CH ₃
V.	H	CH ₂ - 
VI.	H	CH ₂ - 
VII.	CH ₃	CH ₂ - 
VIII.	CH ₂ - 	CH ₂ - 

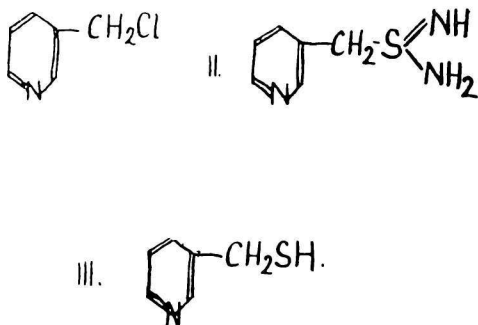
ky III a IV. Nejúčinnější z celé řady je látka I, po ní následují s klesajícími účinky látky VIII, V, VI a VII.

Fromherzova práce zahrnuje v sobě také některé imidazolové a amidinové deriváty kyseliny nikotinové. Jsou uvedeny: *ami-*

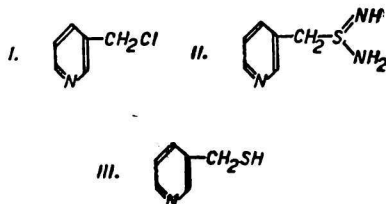
din kyseliny nikotinové (I), kyseliny beta-pyridyloctové (II), dále beta-pikolylyl-guanidin (III), beta-pikolylyl-amidin kys. nikotinové (IV), beta-



-pyridylimidazolin (V) a 2-beta-pyridylimidazol (VI). Zajímavé je, že látky I, II a IV působí vasokonstrikčně. Látka V, která je chemicky velmi podobná nikotinu, jeví slabé účinky adrenolytické, tedy opak účinků nikotinu, který naopak vasokonstrikční účinky adrenalinu stupňuje. Látka VI je prakticky bez účinku.



K uvedeným beta-pyridyl-derivátům připravili Protiva a Vejdělek tři další látky, a to 2-chlormethylpyridin (I), beta-pikolylyl-isothioamocovinu (II) a beta-pikolylyl-merkaptan (III). Zmíněná pikolylyl-isothioamocovina je pyridinovým analogem známé BIS a proto jistě bylo zajímavé vyzkoušet, jak ve vasoaktivním směru náhrada benzylu za beta-pikolino-



vou skupinu, resp. náhrada fenylu za pyridin ovlivní vlastnosti látky. Farmakologické pokusy ukázaly, že tato záměna vede ke ztrátě aktivity v tomto směru. — Beta-pikolylmerkaptan byl syntetisován jako sírné analogon Ronicolu, aby bylo lze sledovati vliv náhrady kyslíku sírou na požadovaný účinek. Farmakologické pokusy, které jsme provedli, ukazují však na jedné straně snížení vasodilatačních vlastností a na druhé straně prudké zvýšení toxicity oproti Ronicolu.

Závěr

Byli jsme vedeni snahou, podati stručný přehled o práci, která na tomto poli byla dosud vykonána. Pokusili jsme se o zavedení určitého systému a rozřídění empiricky zjištěných poznatků. Jsme si též vědomi okolnosti, že zde není uvedena řada jednotlivých látek, které se sice případně jeví jako účinné vasodilatátory, ale stojí chemicky stranou a jaksi zatím ojedinele a netvoří podrobněji zpracovávanou skupinu. Namátkou jmenuji některé chromony, k nimž patří látky, získané z egyptského druhu ovoce *Ammi visnaga*, a to khellin a visnagin. Dále některé anorganické rhodanidy, jednotlivé látky typu kura-rového a teprve v letošním roce zpracovávaná skupina hydrazidů. Jistě by se jich našla ještě řada. Vzpomeňme jen na 6-ethoxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin, látka typu salsolinu, která byla na zasedání ACS v r. 1948 prohlášena za t. č. látku s nejvíce protražovaným účinkem ve smyslu vasodilatačním. Zachytiti i tyto jednotlivé látky bude úkolem monografie.

*Z výskumného ústavu pro farmacii a biochemii,
Praha dne 8. června 1951.*