



ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА“ МОСКВА

6

1976

ФАРМАКОЛ. И ТОКСИКОЛ.

Фармакол. и токсикол., 1976, XXXIX, № 6, 641—768

С. М. ДРОГОВОЗ, В. П. ЧЕРНЫХ

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Кафедра фармакологии (зав. — доктор мед. наук С. М. Дроговоз) и кафедра органической химии (зав. — проф. П. А. Петюнин) Харьковского фармацевтического института

В опытах на мышах и крысах обнаружена диуретическая активность соединений ряда сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты. Обсуждается вопрос взаимосвязи химического строения синтезированных соединений с их диуретической активностью.

Таблица 1. Библиография: 12 названий. Фармакол. и токсикол., 1976, № 6, с. 706

Известно, что диуретическая активность сульфамидных соединений зависит от наличия в их структуре кислотных групп, в частности сульфамидных (Г. Н. Першин, 1964; М. Д. Машковский, 1972).

В связи с этим представлялось интересным изучить диуретическое действие сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты, синтез которых был осуществлен нами ранее (П. А. Петюнин и соавторы, 1965, 1972 а, б, 1973, 1974; П. А. Петюнин и В. П. Черных, 1967 а, б; В. П. Черных и П. А. Петюнин, 1968; В. П. Черных и соавторы, 1974, 1975).

Для выявления диуретической активности веществ было испытано 7 групп соединений, имеющих общие формулы (см. таблицу): p -(HOOCOCNH)C₆H₄SO₂NHR' (I, № 1 и 2), p -(RNHCOCONH)C₆H₄SO₂NHR' (II, № 3—7), RSO₂NHCOCONHR' (III, № 8—14), RSO₂NHNHCOCOONH (IV, № 15—17), RSO₂NHNHCOCONHR' (V, № 18—22), RSO₂NHCOCONHSO₂R' (VI, № 23—26), RSO₂NHNHCOCONHNHSO₂R' (VII, № 27 и 28).

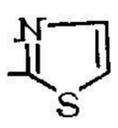
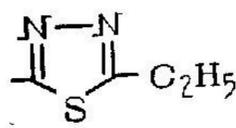
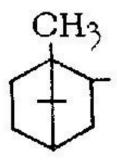
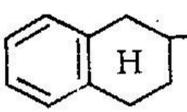
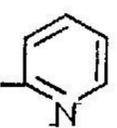
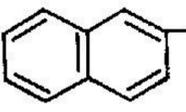
Методы исследования. Диуретические свойства соединений определяли на 1200 белых мышах-самцах весом 18—22 г и 50 крысах-самцах весом 150—180 г. В каждый опыт брали по 25 мышей и 6 крыс. В предварительных исследованиях установлена эффективная доза изучаемых соединений: для мышей при введении *per os* — 100 мг/кг, для крыс — 200 мг/кг. Водную нагрузку мыши получали внутривентриально по 1 мл на каждое животное, а крысы — *per os* из расчета 2,5 мл на 100 г веса. Количество мочи, выделенной крысами в течение 1 ч и за весь опыт (3 ч), пересчитывали на 100 г веса животного. Диуретическую активность веществ сравнивали с таковой гипотиазида и диакарба.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования 47 соединений, испытанных на белых мышах, мы установили, что выраженной диуретической активностью обладают 28 из них (см. таблицу). Из таблицы видно, что p -(N-R-сульфонамидо)-оксаниловые кислоты (I, № 1 и 2) по выраженности диуретического действия превосходят гипотиазид на 91—141% и диакарб на 79—129%. При переходе от кислот к их замещенным амидам (II, № 3—7) диуретическая активность веществ снижается. Сравнительный анализ мочегонного действия соединений этой группы показал, что замещение водорода при амидном азоте на остаток тетрагидронафталина и камфана более рационален, чем замещение на циклогексальный радикал.

Замещенные амиды арен- и алкансульфонилоксаминовых кислот (III, № 8—14) оказывают более выраженное диуретическое действие, чем замещенные амиды p -(N-R-сульфонамидо)-оксаниловых кислот (II). Это свидетельствует о том, что приближение оксамидного остатка (COCONHR) к сульфамидной группе оказывает более сильное влияние на мочегонные свойства веществ.

Под действием аренсульфогидразидов щавелевой кислоты (IV, № 15—17) животные выделили мочи на 125—319% больше, чем

Диуретическая активность сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты

Группа соединений	№ соединения	R	R ¹	Отношение (в %) объема мочи, выделенной мышами (в скобках—крысами) за 3 ч, к контролю (принятому за 100%)
I	1	—		498 (266)
	2	—		448 (228)
II	3		H	326
	4		H	312
	5	C ₆ H ₁₁ -цикло	H	210
	6	C ₆ H ₁₁ -цикло		213
	7	C ₆ H ₁₁ -цикло		221
III	8	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	200
	9	C ₆ H ₅ CH ₂	m-CH ₃ C ₆ H ₄	379 (244)
	10	p-NH ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁ -цикло	250
	11		H—C ₄ H ₉	257
	12	C ₂ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₄	276
	13	n-C ₄ H ₉	p-CH ₃ C ₆ H ₄	307
	14	n-C ₄ H ₉	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	244
IV	15	m-CH ₃ C ₆ H ₄	—	225
	16	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	—	400 (126)
	17	p-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	—	419 (400)
V	18	p-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	269
	19	p-CH ₃ C ₆ H ₄	m-CH ₃ C ₆ H ₄	210
	20	p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-BrC ₆ H ₄	369
	21	p-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	483 (461)
	22	p-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	m-CH ₃ C ₆ H ₄	469 (436)
VI	23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	308
	24	C ₆ H ₅	p-ClC ₆ H ₄	205
	25	p-NH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	p-H ₂ NC ₆ H ₄	372 (380)
	26	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	380
VII	27	C ₆ H ₅	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	376 (417)
	28	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	514
Гипотиазид				357 (261)
Диакарб				369 (233)

контрольные, а по диуретической активности соединения № 16 и 17 превзошли гипотиазид на 43—62%, диакарб — на 31—50%. Их замещенные амиды (V, № 18—22) не оказывали такого угнетающего влияния на диурез, как это наблюдалось в случае перехода от п-(N-R-сульфонамидо)-оксаниловых кислот (I) к их амидам (II).

При сравнении диуретической активности соединений V группы видно, что присутствие брома в структуре веществ в амидной (соединение № 20) или аренсульфонильной (соединение № 21) части молекулы благоприятно сказывается на величине мочегонного эффекта.

N, N'-бис (R-сульфонил)-оксамиды (VI, № 23—26) и N, N'-бис-(R-сульфогидазиды) щавелевой кислоты (VII, № 27 и 28) усиливают мочеотделение на 105—414% по сравнению с контролем и по активности несколько превосходят гипотиазид и диакарб. При сопоставлении величин диуретического эффекта замещенных амидов R-сульфонилоксаминновых кислот (III) и замещенных амидов R-сульфогидазидов щавелевой кислоты (V) видно, что введение в структуру этих соединений второй сульфамидной или сульфогидазидной группы не приводит к значительному изменению диуретической активности (исключение составляет соединение № 28).

Результаты исследований показали, что в случае N, N'-бис-(R-сульфонил) оксамидов (VI) и замещенных амидов R-сульфонилоксаминновых кислот (III) замена арильного радикала в аренсульфонильной части молекулы на алкильный не снижает диуретического эффекта этих веществ (соединения № 13, 14 и 26).

Для подтверждения результатов, полученных на мышах, мы изучили диуретическую активность 9 соединений на белых крысах. Из таблицы видно, что для 7 соединений результаты были близкими к полученным у мышей. Соединения № 2 и 9 по диуретической активности приближаются к действию гипотиазида и диакарба, а вещества № 17, 21, 22, 25 и 27 в среднем в 1½—2 раза превосходят по активности диуретики, применяемые в медицинской практике.

Для соединений № 17, 21, 25 и 27 была определена острая токсичность на белых мышах. DL₅₀ при внутрибрюшинном введении для указанных соединений составляет соответственно 3340, 1090, 2375 и 1540 мг/кг, в то время как для гипотиазида — 1077 мг/кг, а для диакарба — 1175 мг/кг.

Таким образом, результаты исследований позволили выявить определенную связь между химическим строением изученных соединений и их диуретической активностью.

Выводы

1. При исследовании 47 сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты обнаружено, что 28 из них проявляют высокую диуретическую активность, равную таковой гипотиазида и диакарба или превосходящую ее.

2. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что диуретическая активность соединений зависит от их кислотных свойств.

ЛИТЕРАТУРА. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1972. — Першин Г. Н. — «Мед. пром. СССР», 1964, № 1, с. 8—19. — Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н. — В кн.: Биологически активные соединения. М. — Л., 1965, с. 158—162. — Петюнин П. А., Черных В. П. — «Ж. орган. химии», 1967, № 1, с. 130—132. — Они же. — Там же, 1967, № 5, с. 833—865. — Черных В. П., Петюнин П. А. — «Фармцевтич. ж.», 1968, № 4, с. 28—31. — Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н. и др. — «Хим.-фарм. ж.», 1972, № 7, с. 8—10. — Петюнин П. А., Черных В. П., Сухомлинова И. А. Авт. свид. № 333167; — «Открытия», 1972, № 11. — Петюнин П. А., Черных В. П., Штучная В. П. и др. — «Хим.-фарм. ж.», 1973, № 4, с. 31—32. — Петюнин П. А., Черных В. П., Макурина В. И. — «Реакционная способность органических соединений»,

1974, т. 11, вып. 1 (39), с. 13—18. — Черных В. П., Макурина В. И., Гридасов В. И. и др. — Там же, с. 7—12, — Черных В. П., Макурина В. И., Петюнин П. А. — «Ж. орган. химии», № 3, с. 556—562.

Поступила 12/VIII 1975 г.

DIURETIC ACTION OF AMIDE SULPHODERIVATIVES AND OXALIC ACID HYDRAZIDES

S. M. Drogovoz, V. P. Chernykh

Tests staged on mice and rats demonstrated that amide sulphoderivatives and oxalic acid hydrazides produce a diuretic effect equal to that of hydrochlorothiazide and acetazolamide or superior to it. The problem of interconnection of the chemical structure with the action of these substances is discussed and the view to the effect that the diuretic action of the compounds depends on their acidic properties is confirmed.