

В.А. Николаев, Б.А. Самура, И.С. Гриценко, Е.А. Цапко, В.И. Корниенко

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
N-ЗАМЕЩЕННЫХ α -АМИДОВ(\pm)КАМФОРНОЙ КИСЛОТЫ**
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: α -амід(\pm)камфорної кислоти, діуретична активність.

Ключевые слова: α -амид(\pm)камфорной кислоты, диуретическая активность.

Keywords: α -amid(\pm)camphoric acid, diuretic activity.

У роботі представлено результати дослідження дії на видільну функцію нирок 8 вперше синтезованих сполук у ряду похідних α -амідів(\pm)камфорної кислоти. Встановлено, що вивчені сполуки збільшували діурез за 4 години спостереження в діапазоні від 23,1% до 108,9%. Найбільшу активність виявила сполука – (\pm)-*cis*-1,2,2-триметил-3-(2-(2-фурил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроквіназолін-3-ілкарбомойл)циклопентанкарбонова кислота яка за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 34,7%.

Проведено дослідження впливу на видільну функцію нирок 8 вперше синтезованих сполук у ряду N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты. Установлено, что изучаемые соединения увеличивают диурез за 4 часа наблюдения в интервале 23,1% - 108,9%. Наибольшую активность проявило соединение – (\pm)-*cis*-1,2,2-триметил-3-(2-(2-фурил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроквіназолін-3-ілкарбомойл)циклопентанкарбонова кислота, которое по диуретическому эффекту превосходит гипотиазид на 34,7%.

The results of research of affecting secretory function of buds are in-process presented 8 compounds at first synthesized among derivatives of α -amides of (\pm)camphoric acid. It is set that the studied compounds increased a diuresis for a 4 hours by 23,1% to 108,9%. Most activity was shown by compound – (\pm)-*cis*-1,2,2-trimethyl-3-(2-(2-furyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-ylcarbomoyl)cyclopentancarboxylic acid which excels a diuretic effect hipotiazid on 34,7%.

N-замещенные α -амидов(\pm)камфорной кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга для создания на их основе эффективных препаратов для коррекции экскреторной функции почек.

Изменение водно-электролитного состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей может стать причиной различных патологических состояний. Нарушение почечной экскреции электролитов играет значительную роль в развитии гипертензивных состояний [7].

В организме человека почечный транспорт электролитов и воды – сложный многокомпонентный процесс, который реализуется на различных уровнях и находится под контролем: нервных, гормональных, гуморальных, физико-химических и др. факторов [2]. Диуретические препараты позволяют оказывать влияние на выравнивание водно-электролитного баланса в организме. Для лечения гипертензивных состояний применяют комбинированную фармакотерапию, включающую: диуретики (гидрохлортиазид) и блокаторы ангиотензина II (лорсартан, валсартан, ирбесартан) [8, 10, 12].

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность диуретические препараты: гидрохлортиазид, фуросемид, клопамид, этакриновая кислота и др.[4, 9] могут оказывать нежелательные побочные эффекты: гипокалиемию, головокружение, головную боль, метаболический ацидоз, гиперлипидемию, гипергликемию, и др., которые ограничивают их практическое применение.[11]

В связи с этим поиск новых более эффективных мочегонных средств является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. На основании ранее проведенных исследований и результатов компьютерного прогноза нами были отобраны и исследованы N-замещенные α -амидов(\pm)камфорной кислоты.

ЦЕЛЮ данного **ИССЛЕДОВАНИЯ** было изучение диуретической активности впервые синтезированных

N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты в опытах на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования выбраны 8 синтетических соединений в ряду N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты с фрагментами: 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроквіназолина, 4-оксо-3Н-хіназолина и бензтриазин-4-она. Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, а чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

Острую токсичность веществ изучили в опытах на белых беспородных мышках обоего пола массой 18-22 г. ЛД₅₀ вычисляли по методу Кёрбера [5].

Исследование диуретической активности синтезированных веществ изучено на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 140-180 г по методу Е.Б. Берхина [1]. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение 2 ч без пищи и воды. Затем крысам вводили внутривенно, с помощью специального металлического зонда, исследуемые вещества в дозе 0,01 ЛД₅₀ в виде 3-5%-ной тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, одновременно с водной нагрузкой 3% от массы тела. Мочу собирали через каждый час в течение 4 ч. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты хребетных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей [3].

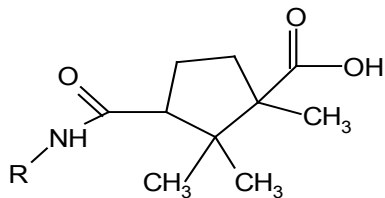
Результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики по Стьюденту с использованием программного обеспечения “Windows-XP”, электронных таблиц Excel и пакета математической обработки Mathcad.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты изучения острой токсичности N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты (соед.1-8) представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Острая токсичность N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты



№	Шифр соед.	R	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	Соед. 1		2525±83,1
2	Соед. 2		3075±81,4
3	Соед. 3		2925±79,7
4	Соед. 4		>5000
5	Соед. 5		2700±70,0
6	Соед. 6		2490±91,1
7	Соед. 7		2520±79,7
8	Соед. 8		3250±176,1

Установлено, что острая токсичность указанных соединений находилась в интервале от 2490 до 5000 мг/кг. Среди α -амидов(\pm)камфорной кислоты с 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновым фрагментом наибольшую токсичность проявило соединение 6 – (\pm)-цис-1,2,2-триметил-3-(2-(4-(2-гидрокси-3-метоксифенил))-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-илкарбамоил) циклопентанкарбоновая кислота. Замена 2-гидрокси-3-метоксифенильного радикала во втором положении 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинового фрагмента (соед.6) на 4-диметиламинофенильный (соед.1), пентаметиленовый (соед. 5), фурильный (соед. 3), индолин-2'-оновый (соед.2), метильный и фенильный радикалы (соед.4) приводит к уменьшению острой токсичности.

Соединение 7 дегидроаналог соединений 1-6 не содержащая заместитель во 2-м положении хиразолинового гетероцикла оказалось менее токсичным. Дальнейшее снижение токсичности наблюдалось при увеличении числа атомов азота в гетероцикле (соед. 8), ЛД₅₀ которого равно 3250 мг/кг.

В соответствии с классификацией Сидорова К.К.[6] из 8 изученных соединений N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты 5 веществ относятся к практически нетоксичным и 3 к относительно безвредным соединениям.

Анализ полученных результатов исследования диуретической активности (таблица 2) показал, что N-замещенные α -амидов(\pm)камфорной кислоты увеличивают фильтрационную функцию почек у крыс от 23,1% до 108,9%.

Наибольшую диуретическую активность оказывает соединение №3, - (\pm)-цис-1,2,2-триметил-3-(2-(2-фурил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-илкарбамоил) циклопентанкарбоновая кислота, которое в дозе 29,3 мг/кг увеличивает водный диурез на 108,9% ($p < 0,01$) и превосходит препарат сравнения гипотиазид на 34,7%. Замена фурильного радикала во втором положении тетрагидрохиназолинового цикла (соед.3) на пентаметиленовый (соед. 5), 4-диметиламинофенильный (соед. 1), метильный и фенильный (соед. 4) и индолин-2'-оновый (соед.2) радикалы приводит к снижению диуретической активности.

N-замещенные α -амиды(\pm)камфорной кислоты содержащие 4-оксо-3,4-дигидрохиназолиновый и бензтриазин-4-оновый фрагменты увеличивают водный диурез на 32,1% и 23,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, большинство N-замещенных α -амидов(\pm) камфорной кислоты, стимулируют экскреторную функцию почек у животных и представляют интерес для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных препаратов обладающих диуретической активностью.

ВЫВОДЫ

В ряду изученных N-замещенных α -амидов(\pm)камфорной кислоты наиболее активным оказалось соединение – (\pm)-цис-1,2,2-триметил-3-(2-(2-фурил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-3-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота, которое увеличивает диурез на 108,9% и по действию превышает эффект гипотиазида на 34,7%, ко-

Таблица 2

Влияние N-замещенных α-амидов(±)камфорной кислоты на водный диурез у белых крыс линии Вистар (n=7)

Соединение	Доза, мг/кг	Диурез через ...			
		2 часа		2 часа	
		(M ± m) в мл	в % к контролю	(M ± m) в мл	в % к контролю
Соед. 1	25,3	3,1±0,16**	212,3	5,31±0,24**	189,6
Соед. 2	30,8	2,87±0,26*	196,6	4,56±0,35*	162,9
Соед. 3	29,3	3,2±0,37**	219,2	5,85±0,22**	208,9
Соед. 4	50,0	2,74±0,23*	187,7	4,52±0,27*	161,4
Соед. 5	27,0	3,12±0,16**	213,7	5,53±0,31**	197,5
Контроль	-	1,46±0,14	100	2,8±0,26	100
Соед. 6	24,9	3,17±0,26*	164,2	4,07±0,33*	141,8
Соед. 7	25,2	3,43±0,33*	177,7	3,79±0,36*	132,1
Контроль	-	1,93±0,32	100	2,87±0,34	100
Соед. 8	32,5	1,71±0,17*	107,5	3,2±0,19*	123,1
Гипотиазид	25,0	2,7±0,11*	169,8	4,53±0,18*	174,2
Контроль	-	1,59±0,15	100	2,6±0,15	100

Примечание: * и ** - достоверность результатов при p<0,05 и p<0,01 соответственно, по сравнению с контролем.

торое отобрано для изучения специфической активности.

N-замещенные α-амидов(±)камфорной кислоты являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе эффективных препаратов для усиления экскреторной функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. Фарм. Журн. – 1977. – Т.11, № 5. – С. 3-11.
2. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 2003. – 386 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів./ За ред. О.В. Стефанова.-К.: – 2001. – 528 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 308-328.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсик. промыш. хим. веществ.–М.: 1973.– Вып. 13.– С.47-60.
7. Шейман Д.А.. Патологическая физиология почки. – Пер. с англ.; 2-е изд., испр. – М.–СПб.: БИНО – Невский Диалект, 1999. – 206 с.
8. Combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide at doses up to 320/25 mg improves blood pressure levels in patients with hypertension inadequately controlled by valsartan 320 mg monotherapy / Tuomilehto J., Tykarski A., Baumgart P. et al. // Blood Press. – 2008. – Vol. 24. – P. 1-9.
9. Effects of mannitol alone and mannitol plus furosemide on renal oxygen consumption, blood flow and glomerular filtration after cardiac surgery / Redfors B., Swärd K., Sellgren J. et al. // Intensive Care Med. – 2008. – № 9. – P. 37-42.
10. Angiotensin II type 1 receptor blocker combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension // Intern. Med. – 2008. – Vol. 47, № 13. – P. 1163-1164.
11. Patel J. Use of furosemide and other sulfonamide nonantibiotics in patients with sulfa allergy // J. Am. Pharm. Assoc. – 2008. – Vol. 48, № 4. – P. 436.
12. The efficacy and safety of initial use of irbesartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination in hypertensive patients with and without high cardiovascular risk / Weir M.R., Neutel J.M., Bhaumik A. et al. // J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 23-30.

Сведения об авторах: Николаев В.А., ст. лаборант, соискатель кафедры фармакотерапия НФаУ;

Самура Б.А., заслуженный деятель науки и техники Украины, д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакотерапии НФаУ;

Гриценко И.С., д.хим.н., профессор, зав. кафедры медицинской химии НФаУ;

Цапко Е.А., к.хим.н., ассистент кафедры токсикологической химии НФаУ;

Корниенко В.И., старший преподаватель кафедры фармакология и токсикология Харьковской государственной зооветеринарной академии.

Адрес для переписки: Николаев В.А., 61204, г.Харьков., пр.Победы 74-В кв.47, Тел. дом. 8(057)3389318, Тел. раб. 8(057)7003634, Тел. моб. 8(063)4749839.