

Die diuretische Wirkung neuer Sulfamylderivate

Autor(en): **Stenger, E.G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **15 (1959)**

PDF erstellt am: **29.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307421>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus den Pharmakologischen Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel

Die diuretische Wirkung neuer Sulfamylderivate

Von E. G. Stenger

In dem Ionenaustauschmechanismus zwischen Harn und Tubuluszellen nimmt die Kohlensäureanhydratase eine zentrale Stellung ein. *Mann* und *Keilin* (3) teilten 1940 mit, daß bestimmte Sulfonamide, unter ihnen besonders das Sulfanilamid (p-Aminobenzolsulfonamid), die Kohlensäureanhydratase hemmen, wobei die Sulfamylgruppe für die Fermentinhibition verantwortlich ist. *Krebs* (2) dehnte die Untersuchungen auf weitere Sulfonamide aus, nachdem *Davenport* (1) gezeigt hatte, daß Thiophen-2-sulfonamid die Kohlensäureanhydratase stärker hemmt als Sulfanilamid. *Schwartz* (5) stellte dann im Jahre 1949 bei Untersuchungen an 3 herzkranken Patienten fest, daß die Verabreichung von Sulfanilamid in einer Dosierung von 4–6 g/Tag während 7 Tagen die Harn-, Natrium- und Kaliumelimination steigert. Der Autor nahm an, daß die Diurese und Saluresis auf eine Hemmung der tubulären Kohlensäureanhydratase zurückzuführen ist. Wegen der Nebenwirkungen des Sulfanilamid erlangte die Substanz jedoch keine praktische Bedeutung. Die klinische Beobachtung von *Schwartz* gab aber den Anstoß, die Sulfamylverbindungen im Hinblick auf eine diuretische Wirkung intensiv zu bearbeiten. Die Folge dieser Entwicklungen sind die Diuretica

Acetazolamid	2-Acetylamino-5-sulfamyl-1,3,4-thiadiazol
Ethoxzolamid	6-Aethoxy-2-benzothiazolsulfonamid
Chlorothiazid	6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd

sowie neuerdings das 3,4-Dihydro-chlorothiazid und das 6-Trifluor-methyl-7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd.

In den Laboratorien der J. R. Geigy AG. wurde im Rahmen der Diureticaforschung von *W. G. Stoll*, *W. Graf* und *E. Schmid* ein neuer Verbindungstyp mit diuretischer und saluretischer Wirkung entwickelt: sulfamylierte Benzophenonderivate*. Im folgenden soll kurz über die Wirkung einiger dieser Verbindungen berichtet werden.

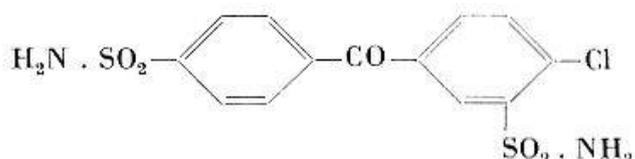
* Gegenstand von Patentanmeldungen in der Schweiz und im Ausland.

Methodik

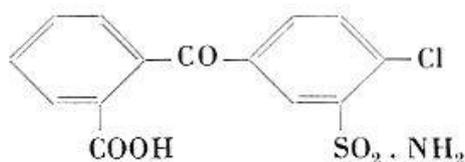
Die vorliegenden Untersuchungen erstrecken sich auf folgende Verbindungen:

Sulfamylierte Benzophenonderivate

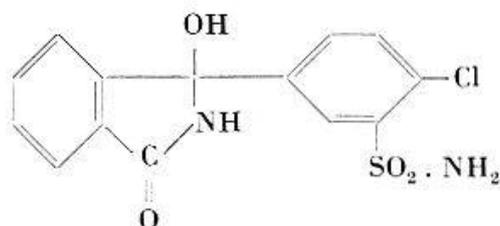
G 32 359 4'-Chlor-3',4-disulfamyl-benzophenon



G 32 623 4'-Chlor-3'-sulfamyl-benzophenon-2-carbonsäure



G 33 182 1-Oxo-3-(3'-sulfamyl-4'-chlor-phenyl)-3-hydroxy-isoindolin



Die Verbindung G 33 182 liegt in der tautomeren Form eines Isoindolinderivates vor.

Die diuretische Prüfung der genannten Produkte erfolgte an weiblichen, nicht-narkotisierten Hunden (9–16 kg). Die Harnblase wurde nach Einführen eines Dauerkatheters vollständig entleert. Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch, Chlor durch potentiometrische Titration bestimmt. Nach 2 Kontrollperioden zu je 30 Minuten applizierten wir das Diuretikum intravenös bzw. peroral (Substanz + Tragant + 30 ml Wasser). Die diuretische und saluretische Wirkung wurde nach Verabreichung der Substanz während 7 Versuchsperioden zu je 30 Minuten (= 3 ½ Stunden) erfaßt. Der zeitliche Abstand zwischen den

Versuchen am gleichen Hund betrug 8 Tage. In der Zwischenzeit erhielten die Tiere zusätzlich zur Nahrung 3 g Kochsalz/Tag.

Die intravenöse bzw. perorale Applikation der Diuretica erfolgte immer am gleichen Tierkollektiv (i.v. Hund: A, J, O, S; p.o. Hund: B, F, K, W).

Die Hemmung der Kohlensäureanhydratase wurde nach der Methode von *Philpot* u. Mitarb. (4) bestimmt.

Die toxikologischen Untersuchungen erfolgten an Mäusen und Ratten.

Resultate

In der nachfolgenden Tabelle sind die nach Applikation der Diuretica G 32 359, G 32 623 und G 33 182 während einer Versuchsdauer von 3 ½ Stunden eliminierten Mengen an Harn, Natrium, Kalium und Chlor in ml bzw. mAeq/min zusammengestellt.

Tabelle

Diuretische und saluretische Wirkung von G 32 359, G 32 623 und G 33 182 am Hund während einer Versuchsdauer von 3 ½ Stunden

Substanz	Dosis mg/kg	Ver- suchs- zahl	Tierzahl	Harn- volumen ml/min	Natrium	Kalium	Chlor
					mAeq/min		
Kontrollen*	—	31	4 A,J,O,S	0,128	0,015	0,015	0,004
Kontrollen*	—	31	4 B,F,K,W	0,166	0,016	0,012	0,004
G 32 359	5 i.v.	4	4	0,262	0,054	0,022	0,039
	5 p.o.	4	4	0,241	0,038	0,013	0,024
G 32 623	5 i.v.	3	3	0,379	0,074	0,025	0,034
	5 p.o.	4	4	0,302	0,047	0,021	0,025
G 33 182	5 i.v.	8	4	0,584	0,143	0,041	0,096
	5 p.o.	8	4	0,546	0,103	0,028	0,095
	0,5 i.v.	4	4	0,310	0,071	0,014	0,058
	0,5 p.o.	4	4	0,262	0,056	0,011	0,044

* Die Kontrollwerte beziehen sich auf ml bzw. mAeq/min während einer Stunde

Aus den Daten ist zu ersehen, daß die 3 Präparate am Hund eine diuretische und saluretische Wirkung besitzen, wobei G 33 182 die stärkste Wirkung entfaltet. Die wirksame Schwellendosis dieses Präparates liegt unter 0,5 mg/kg i.v. bzw. p.o.

In Abb. 1 sind die zeitlichen Verhältnisse der Elimination von Harn, Natrium, Kalium und Chlor nach Applikation von G 32 359 und G 32 623 in einer Dosierung von 5 mg/kg i.v. dargestellt. Beide Substanzen be-

wirken eine sehr rasch einsetzende Diurese und Salurese, die jedoch nach 3 ½ Stunden wieder abgeklungen ist. Im Hinblick auf die Wirkungsintensität ist dabei G 32 623 dem G 32 359 überlegen. Nach peroraler Verabreichung der beiden Diuretica in einer Dosis von 5 mg/kg läßt sich unter identischen Versuchsbedingungen nach 3 ½ Stunden ebenfalls keine diuretische und saluretische Wirkung mehr nachweisen. Im Vergleich zur intravenösen Applikation ist bei beiden Präparaten die Wirkungsintensität geringer (s. Tab.).

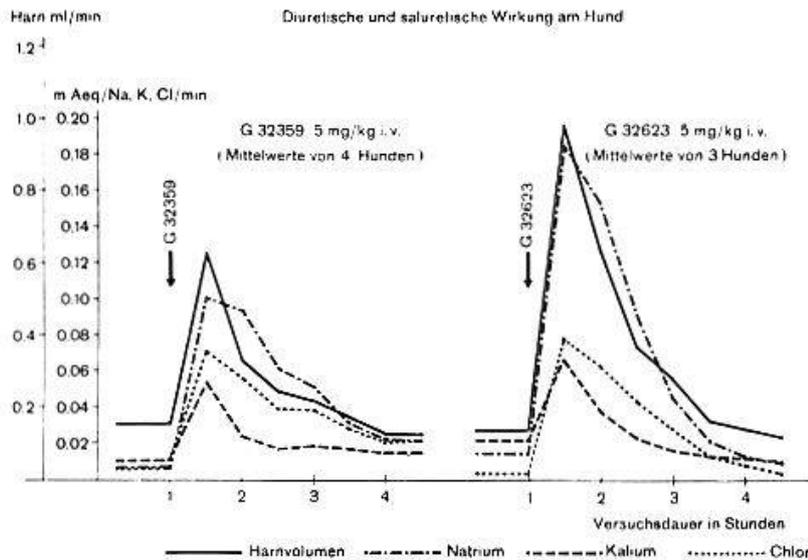
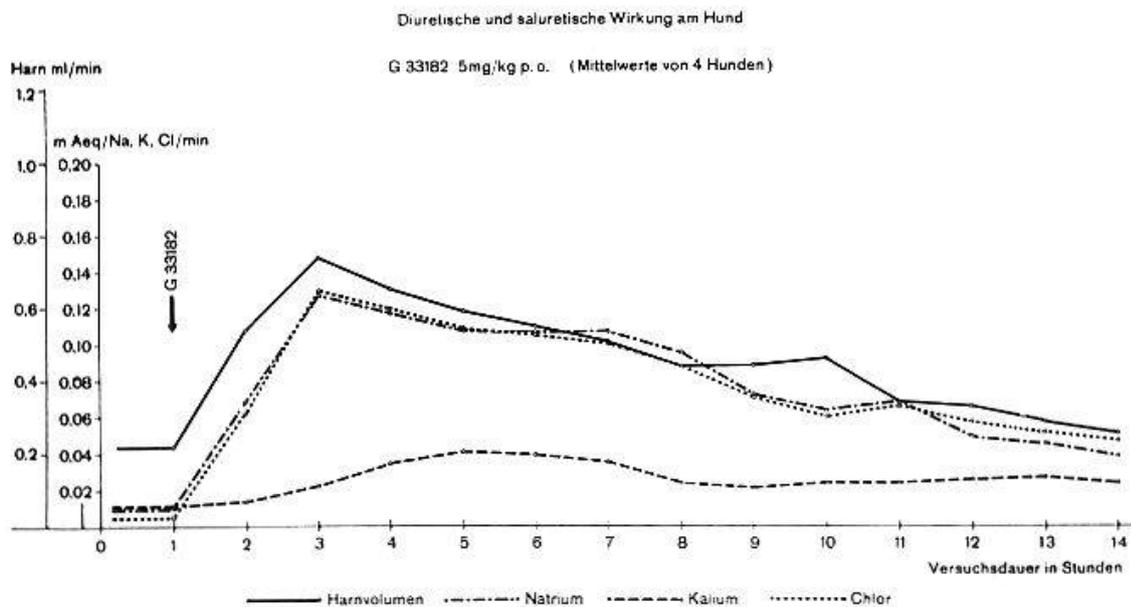
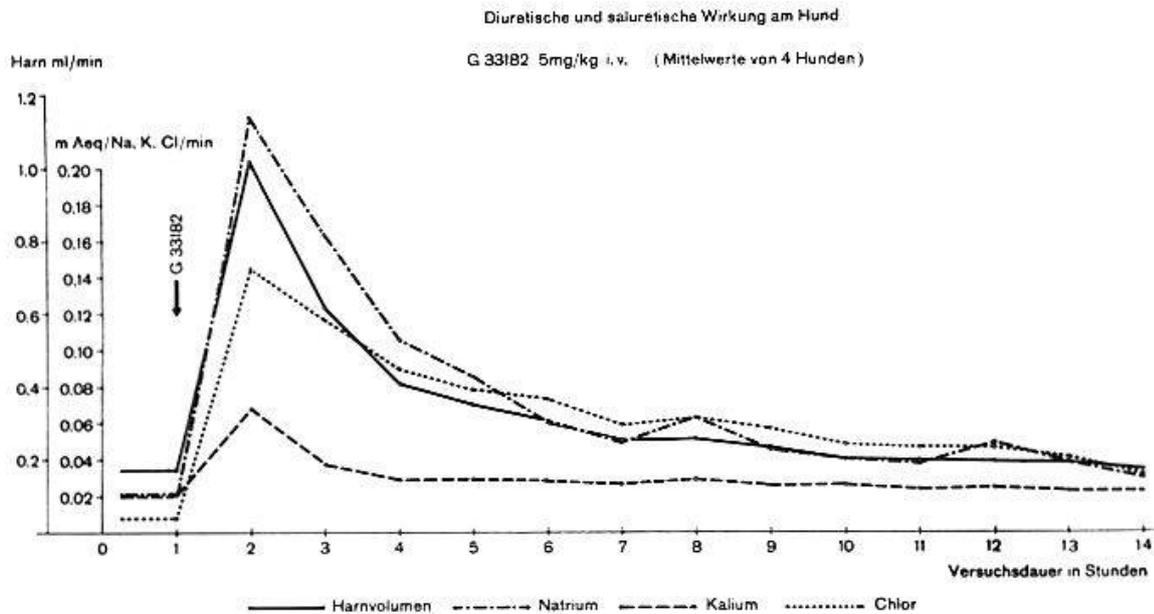


Abb. 1

Während die am Hund diuretisch und saluretisch gut wirksamen Verbindungen aus der Gruppe der sulfamylierten Benzophenonderivate alle mehr oder weniger eine relativ kurze Wirkungsdauer besitzen, zeichnet sich das in der tautomeren Form eines Isoindolinderivates vorliegende Diuretikum G 33 182 bei einmaliger Applikation im Tierversuch durch eine sehr lange Wirkungsdauer aus. Dieser Befund wurde unter identischen Versuchsbedingungen wie die vorgenannten Untersuchungen in einer weiteren Versuchsserie gewonnen. In Abb. 2 und 3 ist der zeitliche Verlauf der diuretischen und saluretischen Wirkung von G 33 182 in einer Dosierung von 5 mg/kg i.v. bzw. p.o. dargestellt (Mittelwerte aus je 4 Tieren).

Das Präparat bewirkt nach intravenöser Verabreichung eine sehr rasch einsetzende Diurese und Salurese. Nach einer Versuchsdauer von 13–14 Stunden liegt die Elimination an Harn, Natrium und Chlor noch über den Kontrollwerten der beiden Vorperioden. Die Kaliumausscheidung ist nach einer initialen Steigerung rasch wieder zur Norm zurückgekehrt. Unter identischen Versuchsbedingungen ist nach der peroralen Applika-



tion von 5 mg/kg G 33 182 der Eintritt der Diurese und Salurese zwar etwas verzögert, hingegen liegen 14 Stunden nach Verabreichung des Präparates die an Harn, Natrium und Chlor eliminierten Mengen ebenfalls noch über den Werten der Kontrollperioden. Die Elimination an Natrium und Chlor verläuft parallel, die Kaliumausscheidung ist etwas gesteigert.

Die im Tierexperiment nachweisbare lange Wirkungsdauer des G 33 182 wurde bei klinischer Prüfung des Präparates bestätigt, wo sich nach Absetzen des Diuretikums eine protrahierte Wirkung feststellen läßt.

Die Diuretica G 32 359, G 32 623 und G 33 182 wurden in einer weiteren Versuchsreihe *in vitro* auf eine Hemmung der Kohlensäureanhydratase geprüft. Im Vergleich zu Acetazolamid ergaben sich zur Auslösung einer 50%igen Fermentinhibition* folgende Relationen (Acetazolamid = 1):

G 32 359 ca. 1:3,0, G 32 623 ca. 1:5,8, G 33 182 ca. 1:11,7.

Interessant ist, daß mit zunehmender diuretischer und saluretischer Wirkungsintensität der Präparate die Konzentration zur Erzielung einer 50%igen Fermenthemmung überraschenderweise zunimmt.

Die toxikologische Prüfung der Diuretica ergab folgende Resultate: die DL_{50} liegt nach einmaliger, peroraler Applikation für Maus und Ratte über 5 g/kg. An den Versuchshunden konnten keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden. Die subchronische Verabreichung der Präparate an der Ratte in einer Dosierung von 1250 und 2500 mg/kg/Tag p.o. während einer Versuchsdauer von 4 Wochen ergab ebenfalls keinen Anhaltspunkt für toxische Wirkungen.

Zusammenfassung

Es wird über einen neuen Verbindungstyp mit diuretischer und saluretischer Wirkung berichtet: sulfamylierte Benzophenonderivate.

Die Verbindungen 4'-Chlor-3',4-disulfamyl-benzophenon, 4'-Chlor-3'-sulfamyl-benzophenon-2-carbonsäure und 1-Oxo-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorphenyl)-3-hydroxy-isoindolin zeigen am Hund eine gute diuretische und saluretische Wirkung, wobei die Wirkungsintensität in der genannten Reihenfolge zunimmt; gleichzeitig nimmt die Konzentration der genannten Diuretica zur Erzielung einer 50%igen Hemmung der Kohlensäureanhydratase zu. Die Verbindung 1-Oxo-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorphenyl)-3-hydroxy-isoindolin zeichnet sich besonders durch eine langanhaltende diuretische und saluretische Wirkung aus.

Résumé

Ce travail traite de nouveaux composés à action diurétique et salurique: des dérivés sulfamoylés de la benzophénone. Les composés chloro-4'-disulfamoyl-3', 4-benzophénone, acide chloro-4'-sulfamoyl-3'-benzophénone-2-carboxylique, et oxo-1-(sulfamoyl-3'-chloro-4'-phényl)-3-hydroxy-3-isoindoline ont une action diurétique et salurique très bonne chez le chien. L'intensité de l'action augmente dans l'ordre de citation; en même temps, il faut augmenter dans le même ordre la concentration des produits pour obtenir un blocage de 50% de l'anhydratase carbo-

* Herrn Dr. R. Pulver danken wir für die Durchführung der *in vitro* Untersuchungen.

nique. Le composé oxo-1-(sulfamoyl-3'-chloro-4-phényl)-3-hydroxy-3-isoindoline est caractérisé par une action particulièrement intense et prolongée aussi bien diurétique que salurique.

Riassunto

L'autore riferisce circa un nuovo tipo di composto ad azione diuretica e saluretica, costituito dai derivati sulfamilici della benzofenone. I composti 4'-cloro-3', 4-disulfamil-benzofenone, acido 4'-cloro-3'-sulfamil-benzofenone-2-carbossilico e 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-idrossi-isoindolina mostrano in esperimenti su cani una buona azione diuretica e saluretica; l'intensità dell'azione aumenta nell'ordine citato; contemporaneamente aumenta la concentrazione dei diuretici citati necessaria per ottenere una inibizione della misura del 50% dell'anidrasi carbonica. Il composto 1-oxo-3-(3'-sulfamil-4'-cloro-fenil)-3-idrossi-isoindolina si distingue in modo speciale per la sua durevole azione diuretica e saluretica.

Summary

A report is given on a new type of compound with diuretic and saluretic action: sulfamoylated benzophenone derivatives. The groups 4'-chloro-3', 4-disulfamoyl-benzophenone, 4'chloro-3'-sulfamoyl-benzophenone-2-carbonic acid and 1-oxo-3-(3'sulfamoyl-4'chlor-phenyl)-3-hydroxy-isoindoline showed a good diuretic and saluretic action in the dog, the intensity of action increasing in the order cited. Simultaneously the concentration of these diuretics to achieve a 50% inhibition of carbonic anhydrase increases. The compound 1-oxo-3-(3'sulfamoyl-4'-chloro-phenyl)-3-hydroxy-isoindoline is especially characterised by a long lasting diuretic and saluretic action.

1. *Davenport, H. W.*: J. biol. Chem. **153**, 567 (1945). – 2. *Krebs, H. A.*: Biochem. J. **43**, 525 (1948). – 3. *Mann, T.*, und *Keilin, D.*: Nature (Lond.) **146**, 164 (1940). – 4. *Philpot, F. J.*, und *Philpot, J. L.*: Biochem. J. **30**, 2191, (1936). – 5. *Schwartz, W. B.*: New Engl. J. Med. **240**, 173 (1949).