

И. В. Украинец*, Н. Л. Березнякова

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Обобщены и систематизированы сведения о создании, свойствах, структурно-биологических закономерностях и перспективах дальнейшего совершенствования синтетических гетероциклических диуретиков.

Ключевые слова: бензтиадазин, имидазол, индолин, пиразин, пиридин, пиримидин, тетразол, 1,3,4-тиадазол, тиофен, фуран, 4-хиназолон, хинолин, диуретическая активность.

Диуретиками называют вещества, вызывающие повышенное выделение организмом мочи и тем самым уменьшающие содержание жидкости в его тканях и серозных полостях. В первую очередь именно это общее для всех диуретиков биологическое свойство определяет чрезвычайно важную для медицины область их применения – борьбу с отёками почечного, сердечного, печёночного и другого происхождения. При этом различные группы мочегонных препаратов существенно отличаются по механизму воздействия на организм, способностью влиять на электролитический баланс, показаниями (или наоборот, противопоказаниями) к применению, побочными эффектами и т. д. [1–3].

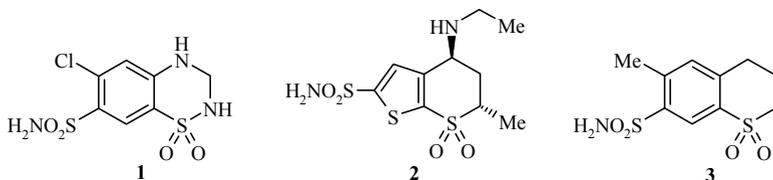
История систематического изучения и практического использования диуретиков насчитывает немногим более 50 лет. Основу современного арсенала наиболее эффективных из них составляют производные различных гетероциклов. Проследить этапы создания гетероциклических диуретиков, обобщить выявленные при этом структурно-биологические закономерности, а также определить современные тенденции в дальнейшем усовершенствовании лекарств этой фармакологической группы мы и попытались в настоящем обзоре.

Тиазидные диуретики

Отправным моментом создания первых мочегонных препаратов на основе гетероциклических соединений стало замеченное в 1949 г. развитие ацидоза у больных, получавших антибактериальные сульфаниламиды [4]. Как выяснилось, эффект был обусловлен конкурентным ингибированием карбоангидразы в почках, причём и усиленное мочеотделение под воздействием таких веществ связывали со способностью блокировать этот же фермент. Практически одновременно Кребс открыл ещё одну важную для последующих изысканий закономерность – эффективно ингибировать карбоангидразу могут ароматические и гетероциклические соединения с незамещённой сульфамидной группой [5]. Конечный результат не заставил себя долго ждать, и уже в 1951 г., после экспериментального изучения нескольких десятков гетероциклических сульфамидов, в медицинскую практику в качестве нового диуретика был внедрён 2-ацетиламино-1,3,4-тиадазол-5-сульфамид – Ацета-

золамид. Менее известны, хотя и схожи по свойствам Метазоламид, представляющий собой зафиксированную 3-(*N*-метильной) группой иминоформу Ацетазоламида, и Этоксзоламид (6-этокси-2-бензтиазолсульфонамид) [2].

Последовавшие за этим расширенные исследования химически близких к Ацетазоламиду соединений привели к созданию бензтиадиазиновых диуретиков, родоначальником которых стал Хлортиазид. Однако большее значение для медицинской практики приобрели 3,4-дигидропроизводные бензтиадиазинов, составляющие наиболее многочисленную группу разрешённых к медицинскому применению и доведённых до промышленного производства мочегонных средств [2]. Самый известный из них Гидрохлортиазид (**1**). Этот препарат гораздо активнее своего негидрированного предшественника и широко используется в наше время.



Несмотря на некоторое структурное сходство с Ацетазоламидом, бензтиадиазины намного эффективнее как диуретики, причём карбоангидразу они угнетают значительно меньше. Интересно, что Дорзоламид (**2**) хотя и ближе по строению к бензтиадиазинам, но по механизму мочегонного действия идентичен Ацетазоламиду. Его отличительная особенность – выраженная способность блокировать карбоангидразу в цилиарном теле глаза, благодаря чему препарат успешно применяется в офтальмологии для снижения внутриглазного давления у больных глаукомой [1]. В то же время другой тиопирановый диуретик Метикран (**3**) относится к типичным тиазидоподобным препаратам [6].

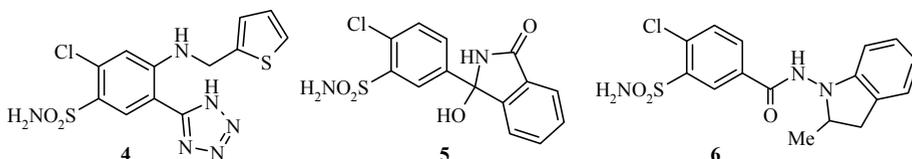
С целью улучшения биологических свойств химическую модификацию как Хлортиазида, так и Гидрохлортиазида осуществляли во многих направлениях: вводились различные заместители, изменялись отдельные структурные элементы [7, 8]. В результате удалось установить, что присутствие сульфамидной группировки в положении 7 является совершенно необходимым условием для проявления диуретического действия. Атом хлора в положении 6 может быть заменён бромом или трифторметильной группой, но не фтором. Заместители при атоме азота в положении 4 практически полностью дезактивируют молекулу, тогда как 2-бензильные производные оказываются в несколько раз активнее неалкилированных аналогов. Наиболее выраженные мочегонные свойства проявляют вещества с заместителями в положении 3 бензтиадиазинового ядра, причём повышение гидрофобности этого заместителя способствует усилению диуретического эффекта [8].

Производные сульфамойлбензойной и феноксиуксусной кислот

В середине 50-х г. прошлого века Штурм [9] изучал реакцию 2,4-дигалоген-5-сульфамойлбензойных кислот с первичными и вторичными аминами. Фармакологические испытания синтезированных таким образом *N*-замещённых антраниловых кислот выявили, что одно из соединений – 4-хлор-*N*-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантраниловая кислота – помимо мощной диуретической активности проявляет ещё и гипотензивное действие.

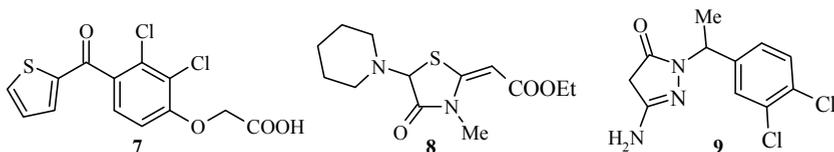
Очень скоро это вещество вошло в медицинскую практику под названием Фуросемид и сейчас применяется во многих странах мира.

Открытие такого эффективного диуретика, как Фуросемид, положило начало большому циклу работ, посвящённых производным ароматических карбоновых и сульфокислот. Так были созданы Азосемид (4), Хлорталидон (5), Мефрусид (содержит тетрагидрофурановый цикл), Клорексолон (изоиндольный диуретик) и Пиретанид (производное пирролидинилбензойной кислоты) [2]. Правда, широкого применения эти препараты так и не получили. Гораздо более востребованы фармацевтическим рынком отличающиеся лишь строением гетероциклического фрагмента Клопамид, Трипамид и, особенно Индапамид (6) [2], считающийся оптимальным диуретиком для длительного лечения артериальной гипертензии [10].



Следующий этап в истории диуретиков ознаменован появлением препаратов с новыми фармакологическими свойствами. За эрой тиазидов последовали мочегонные агенты, способные вызывать не только салуретический, но и урикозурический эффект, что очень важно для лечения больных с высоким уровнем мочевой кислоты в крови. Предпосылкой такого рода исследований стало изучение функции нефрона и механизмов ионного транспорта [11]. В результате была создана имеющая ярко выраженную мочегонную активность Этакриновая кислота [2]. Этот мощный диуретик не содержит в своей структуре каких-либо гетероциклических фрагментов. Тем не менее он рассмотрен нами как наглядный пример структуры-лидера, послужившей прототипом для многочисленных изысканий. Попытки модифицировать Этакриновую кислоту путём введения различных заместителей особого успеха не имели. В частности, из большой серии арилоксиуксусных кислот лишь одно [2,3-дихлор-4-(2-нитрофенил)фенокси]производное показало активность на уровне исходной молекулы [12]. Более интересными оказались индазольные, бензизотиазольные, бензизотиазол-1,1-диоксидные и бензизоксазольные аналоги Этакриновой кислоты. При этом отмечена важная роль гетероатома в положении 1 гетероциклического ядра – мочегонная активность соответствующих производных меняется в следующем порядке: $O > S > N = SO_2$ [13, 14]. В целом же экспериментальные данные многочисленных испытаний, проведённых до настоящего времени в ряду арилоксиуксусных кислот (включая и гетероциклические производные), показывают, что выявить вещества, которые существенно превышали бы по уровню диуретического действия исходный стандарт (т. е. Этакриновую кислоту), к сожалению, пока что так и не удалось [15–17]. Внимания заслуживает лишь Тиениловая кислота (7) – единственный нашедший применение в медицине гетероаналог Этакриновой кислоты [2].

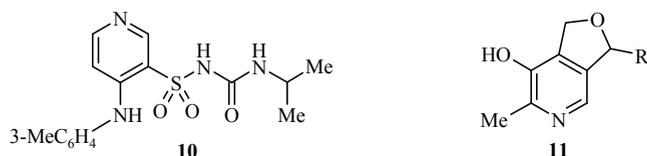
Здесь же будет уместным рассмотреть Этозолин (8) и Музолимин (9). Структурно эти препараты не имеет ничего общего с Этакриновой кислотой, однако механизм диуретического действия у них один и тот же [18, 19].



Пиридиновые диуретики

Весьма продуктивным оказался переход от производных бензолсульфо-кислот к их пиридиновым аналогам. Наиболее удачным примером такой трансформации является весьма популярный сейчас петлевой диуретик Торасемид (**10**) [2]. По своим мочегонным свойствам этот препарат схож с Фуросемидом, и, хотя созданы они практически одновременно, активно применяться в клинике Торасемид стал лишь в последнее время. Несмотря на различия в химической структуре, фармакодинамика этих лекарств при хронической сердечной недостаточности примерно одинакова. В то же время терапия Торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком Фуросемидом: он характеризуется лучшей биодоступностью и пролонгированным эффектом, реже вызывает феномен "рикошета", не влияет на функцию проксимальных почечных канальцев, вследствие чего его калийуретическое действие выражено гораздо меньше [20].

Понятно, что работы по модификации бензолсульфо-кислот в пиридиновые аналоги этим не ограничились. Со временем выяснилось, что в пиридиновом ядре наличие сульфамидной группы для проявления диуретического действия совсем не обязательно [21]. Мочегонные свойства проявляют также многие конденсированные гетероциклы – например, 3-(2-циклогексенил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридины [22] или 6-метилфуро[3,4-*c*]пиридин-7-олы **11** [2, 23].



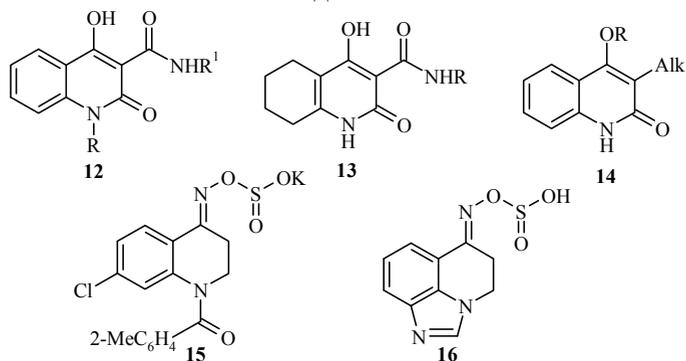
Бензаннелированные пиридины или хинолины и их гидрированные аналоги до недавнего времени считались абсолютно бесперспективным классом соединений в плане создания диуретиков. Соответствующие исследования, безусловно, проводились [24], но особого успеха они, к сожалению, не имели.

Первые положительные результаты были случайно достигнуты при скрининговых биологических испытаниях небольшой серии бензиламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **12** [25]. Последовавшие за этим уже целенаправленные исследования выявили ряд важных закономерностей связи структура – диуретическая активность, характерных именно для хинолин-3-карбоксамидов. Так, например, четко прослежена роль заместителей в бензольном фрагменте и при хинолиновом атоме азота [26]. Расширение круга изучаемых объектов позволило установить, что с удлинением углеводородной цепочки, разделяющей ароматическое кольцо и амидный атом азота, мочегонные свойства заметно снижаются [27]. Эта зависимость сохраняется и у 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолиновых аналогов [28].

Замена фенильного ядра в арилалкиламидном остатке на галоген или гидроксильную группу, как правило, приводит к снижению диуретической активности, хотя в ряде случаев она всё-таки остается ещё довольно высокой. А вот переход к алкиламидам **12** отражается на биологических свойствах однозначно отрицательно [29]. Малоперспективен также и обмен фенильного кольца на фурановый, тетрагидрофурановый или 1,2,4-бензтиадин-1,1-диоксид-3-ильный фрагменты, несмотря на то, что упомянутые гетероциклы входят в состав признанных диуретиков. Из всей группы изученных соответствующих гетарилалкиламидов **12** всего лишь несколько соединений только приближаются по активности до уровня Гидрохлортиазида [29].

Интересно, что такая, на первый взгляд незначительная, структурная перестройка молекулы, как введение метиленового мостика между гетероциклическим ядром и карбамидной группировкой, сопровождается изменением фармакологического эффекта на диаметрально противоположный – арилалкиламиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-уксусной кислоты оказались довольно активными антидиуретиками [30].

Восстановление бензольной части молекулы амидов **12** на мочегонных свойствах отражается не так однозначно. В подавляющем большинстве случаев наблюдается угнетение мочеотделения, которое может быть весьма сильным (амиды **13**, R = 4-фтор- или 4-метоксибензил, 2-пиколил, пиперонил). Вместе с тем, выявлены также и вещества (**13**, R = тетрагидрофурурил), которые по специфической активности не уступают Гидрохлортиазиду в значительно более низкой дозе.



Необычная тенденция отмечена и при изучении влияния на мочевыделительную функцию почек 3-алкиламидных 4-гидроксихинолин-2-онов **14** (R = H). Так, вещества с чётным количеством атомов углерода в 3-алкильной цепочке проявляют выраженное диуретическое действие, лишь незначительно уступая Гидрохлортиазиду. В то же время соединения с нечётным количеством атомов углерода вообще не влияют на мочеотделение или, наоборот, даже снижают его. У 4-O-ацильных производных **14** (R = AlkCO) такая зависимость уже не прослеживается – они хотя и вызывают диуретический эффект, однако совсем незначительный [31].

В качестве потенциальных мочегонных средств японскими учёными изучена серия хинолиноноксимов [32]. Из всех исследованных веществ наиболее высокую активность с выраженным салуретическим эффектом продемонстрировала калиевая соль **15**. Эффективность этого соединения по диуретическому, натрийуретическому и хлоруретическому действию была значительно выше, чем у Гидрохлортиазида и почти такой же, как у Фуросемида [33]. Полученные результаты позволяют классифицировать калиевую соль **15** как "мочегонное средство высокой силы" [34].

Используя накопленные данные о зависимости биологических свойств этой группы веществ от особенностей их химического строения, постепенно был осуществлён переход к три- и тетрациклическим аналогам. Фармакологические испытания показали, что внимания заслуживают производные имидазохинолиноксим-*O*-сернистой кислоты **16**, проявившие мочегонное действие, сравнимое с таковым у прототипа **15** и даже выше [35].

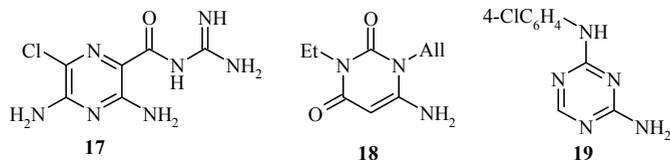
Проведённые исследования позволяют уверенно утверждать, что хинолиноксим-*O*-сернистые кислоты и их производные являются новым и перспективным классом биологически активных веществ с высокой диуретической активностью.

Производные пиразина и пиримидина

Интересным как с теоретической, так и с практической точек зрения стал поиск новых мочегонных средств, проводимый в направлении, связанном с введением в пиридиновое ядро ещё одного дополнительного атома азота. При реализации такого подхода синтезированы и вовлечены в круг испытаний многочисленные производные пиразина [36, 37]. Одно из таких соединений проявило высокую диуретическую активность и сейчас применяется в медицине под названием Амилорид (**17**) [2]. Хотелось бы отметить, что производные пиразина, как правило, относятся к калийсберегающим диуретикам и, что особенно важно, вызывают устойчивый гипотензивный эффект [38].

Попытки модифицировать структуру Амилорида путём замены ацилгуанидинового остатка биоизостерным ему 1,2,4-оксадиазол-3-аминовым фрагментом успеха не имели и к желаемому усилению мочегонного эффекта не привели [39].

Довольно интересным выглядит расширение шестичленного 1,4-дизабензольного (пиразинового) ядра до семичленного 1,4-дизапинового. Работы такого плана встречаются редко – в качестве потенциальных диуретиков пока были протестированы только 1-(2-амино-1-фенилэтил)-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]бензодиазепины. Но при этом определённые закономерности взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием удалось установить. В частности выявлено, что аминоэтильная боковая цепочка в положении 1 является абсолютно необходимым условием для проявления диуретических свойств. Желательно наличие заместителя в положении 8, например, метилсульфанилгруппы или галогена. Структуры с фенилом или 2-пиридиллом в положении 8 сохраняют активность. А вот введение фенильного фрагмента в положение 6 оказывается необходимым лишь в том случае, если одновременно в положении 8 присутствует атом хлора, но не брома [40].

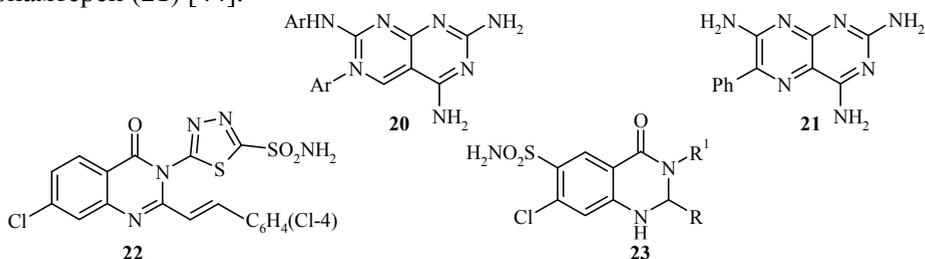


В отличие от пиразинов, изомерные им 1,3-дизабензолы или пиримидины сами по себе диуретических свойств не проявляют. Единственный представитель этой группы – Аминометрадин (**18**) [41] – малоэффективен и давно не используется. Введение в гетероцикл ещё одного атома азота позитивно отражается на мочегонных свойствах – триазиновый диуретик

Хлоразанил (**19**) [2] более активен, чем Аминометрадин, но применяется в основном в ветеринарии.

Отсутствие выраженного диуретического действия у пиримидинов с избытком компенсируется у созданных на их основе многочисленных конденсированных гетероциклов. Одним из наглядных примеров таких соединений являются 2-арилзамещённые 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-оны, демонстрирующие устойчивые показатели, мало зависящие от заместителей в положениях 1, 3 или 6 и определяющиеся в основном строением 2-арильного фрагмента [42]. Похожая картина наблюдается и в случае 3-*R*-пиридо[3,2-*e*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, мочегонное действие которых напрямую определяется химической структурой заместителя в положении 3 [43].

Теоретическим обоснованием синтеза пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов **20** стало впоследствии полностью оправдавшееся структурное сходство лежащего в их основе бициклического ядра с птеридином – исследуемые вещества показали себя более сильными диуретическими агентами, чем Триамтерен (**21**) [44].



4-Хиназолоны или бензпиримидин-4-оны представляют собой важный для фармации класс гетероциклических соединений. Для них характерен чрезвычайно широкий спектр биологических свойств, в том числе и мочегонных [45]. Это неудивительно, поскольку по строению 4-хиназолоны очень похожи на бензтиадазины и в принципе являются их карбоаналогами. В соответствии с данными большого числа патентов ФРГ, США, Японии и Великобритании, достаточно разнообразная химическая модификация хиназолонов в большинстве случаев сохраняет диуретическое действие на уровне Хлортиазида и даже выше.

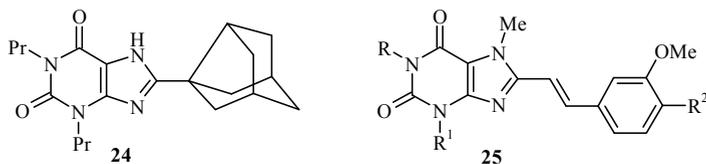
Относительно простые методики получения хиназолонов, доступность и, кроме того, разнообразие исходных реагентов позволяют видоизменять базовую структуру практически без ограничений и тем самым достигать оптимальных результатов. Например, объединение в одной молекуле хиназолин-4(3*H*)-онового и тиазольного или 1,3,4-тиадиазольного гетероциклов было проведено с одной конкретной целью – проследить, как отразится такая комбинация на свойствах молекулы в целом, притом что потенциально высокая диуретическая активность составных частей известна. Фармакологическая оценка показала, что некоторые из полученных веществ, в частности тиадиазолилхиназолин **22**, действительно проявляют значительное мочегонное действие [46].

В то же время производные 3-амино-2-метилхиназолин-4(3*H*)-она на мочеиссудительную функцию почек не влияют вовсе [47].

Следует отметить факт существенного возрастания диуретической активности хиназолонов после гидрирования в их ядре связи N(1)–C(2). По месторасположению в молекуле она соответствует связи C(3)–N(4) бензтиадиа-

зинов и её восстановление сопровождается таким же эффектом (см. описанный выше переход Хлортиазид → Гидрохлортиазид). Вероятно, наиболее известными представителями диуретических средств из группы гидрированных хиазолонов являются Фенквизон (**23**, R = Ph, R¹ = H) и Метолазон (**23**, R = Me, R¹ = *орто*-толил) [2].

Отдельного внимания заслуживает ещё один тип бициклических производных пириимидина – ксантины. Будучи важным классом антагонистов аденозиновых рецепторов [48], эти соединения порой проявляют чрезвычайно высокие мочегонные свойства. Например, норадамантилксантин **24** предложен как перспективное лекарство для лечения острой почечной недостаточности [49]. По механизму действия это вещество оказалось избирательным и сильным A1-антагонистом аденозиновых рецепторов, вызывающим значительное увеличение объёма выделяемой мочи с преобладающим выведением натрия при незначительных потерях калия [50].



Замечено, что избирательность действия ксантинов на тот или иной аденозиновый рецептор определяется природой заместителя в положении 8 пуринового ядра. Так, при замене норадамантанового фрагмента на стирильный изменяется также и рецептор-мишень. В частности, Истрадефилин (**25**, R = R¹ = Et, R² = OMe), MSX-2 (**25**, R = CH₂CN, R¹ = (CH₂)₃OH, R² = H) или MSX-3 (**25**, R = CH₂CN, R¹ = (CH₂)₃OPO(O₂Na)₂, R² = H) [51] представляют собой избирательные антагонисты уже не A1, а исключительно A(2A)-аденозиновых рецепторов. Эти соединения удачно объединяют в своих свойствах положительное инотропное действие с выраженным диуретическим эффектом, благодаря чему рекомендованы для клинических испытаний в качестве перспективных средств лечения сердечной недостаточности.

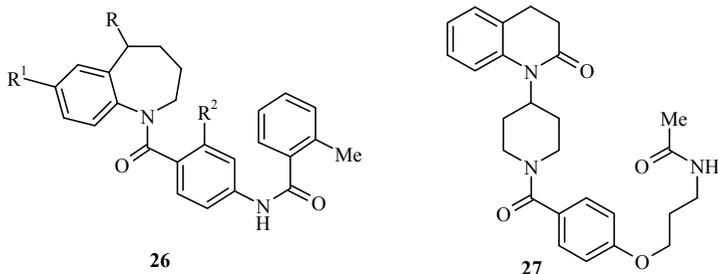
В целом нужно отметить, что антагонисты аденозиновых рецепторов оказываются чрезвычайно полезными для предупреждения и лечения многочисленных болезней человека, включая нарушения в работе сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также многих других патологических состояний, при которых применение мочегонных средств очень важно. Совершенно очевидно, что медико-биологический потенциал ксантинов в этом плане ещё далеко не исчерпан и поисковые научные работы в данном направлении будут продолжаться.

Диуретики разных химических групп, оказывающие влияние на ренин–ангиотензин–альдостероновую систему

Открытие антидиуретического гормона вазопрессина стало толчком к поиску новых лекарственных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (блокаторов AT1-рецепторов). Ангиотензин II – основной пептид ренин–ангиотензин–альдостероновой системы. Под его влиянием сильно сужаются сосуды и, как следствие, быстро поднимается артериальное давление. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях

увеличивает секрецию антидиуретического гормона. Многолетние исследования позволили установить, что продолжительная активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы является одним из основных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, вещества, целенаправленно воздействующие на отдельные звенья данной системы, в принципе могут быть использованы для лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

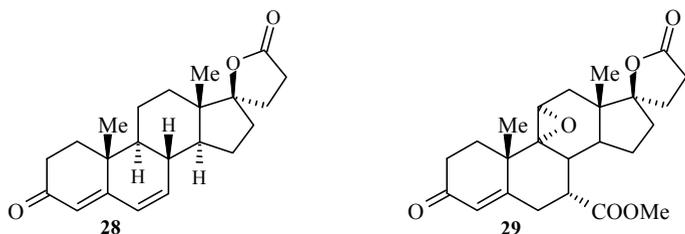
Помимо обычных диуретиков, одну из групп таких лекарственных препаратов представляют ингибиторы ангиотензина II. Эксперименты показали, что блокировать образование ангиотензина II или хотя бы его действие и тем самым снижать активность ренин–ангиотензин–альдостероновой системы могут самые различные вещества. Первым внедрённым в терапевтическую практику еще в 1971 г. представителем этой группы лекарств стал Саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II. Однако по многим причинам – наличие агонистических свойств, слишком сложный синтез, необходимость парентерального способа введения – широкого практического использования Саралазин так и не получил. И только совсем недавно удалось синтезировать непептидный селективный антагонист АТ1-рецепторов, сохраняющий эффективность при пероральном приёме – OPC-31260 (**26**, R = NMe₂, R¹ = R² = H). Это соединение блокирует антидиуретические гормоны, т. е. механизм его мочегонного действия существенно отличается от других диуретиков [52]. Кроме того, если, например, Фуросемид вызывает усиленное выведение Na⁺ и K⁺, то после приёма OPC-31260 организм теряет только незначительное количество Na⁺ [53]. Интересно, что созданный по тому же принципу OPC-41061 или Толваптан (**26**, R = OH, R¹ = Cl, R² = Me) приобрёл способность блокировать ещё и аргинин–вазопрессин рецепторы V2 [54]. По уровню усиления диуреза этот препарат превышает Фуросемид [55] и хорошо зарекомендовал себя в лечении почечной [56] и сердечной недостаточности [57].



Похожие свойства продемонстрировал также и хинолинон **27** или OPC-21268 [58]. К сегодняшнему дню перечень синтетических непептидных селективных АТ1-блокаторов значительно расширился – в мире разрешено применение нескольких препаратов такого типа, созданных на основе тетразола (Валсартан, Ирбесартан, Кандесартан, Лозартан, Тазосартан), имидазола (Эпросартан) или бензимидазола (Телмисартан).

Отдельную группу клинически важных препаратов, влияющих на активность другого звена ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, составляют антагонисты альдостерона. Первым лекарством такого типа стал Спиринолактон, долгое время считавшийся единственным диуретиком, помо-

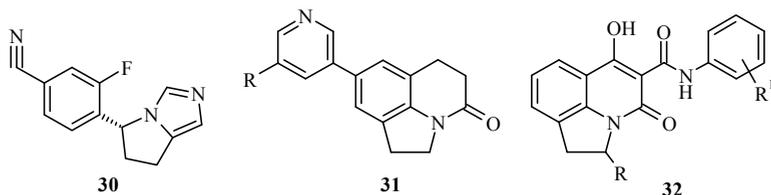
гающим эффективно удалять избыток жидкости из брюшной полости [1, 2]. Его близкий по структуре и действию аналог Канренон (**28**, лактонная форма), чаще используемый в виде калиевой соли свободной кислоты (Канреноат калия), хоть и создан одновременно со Спиринолактоном, но применяется весьма ограниченно [41].



Лишь совсем недавно зарегистрирован и выведен на мировой фармацевтический рынок новый конкурентный блокатор рецепторов альдостерона – Эплеренон (**29**), обладающий одновременно мочегонным эффектом и воздействием на сосудистую стенку. Его основное отличие от Спиринолактона – более высокая селективность по отношению к минералокортикоидным рецепторам. Кроме того, Эплеренон характеризуется гораздо лучшей переносимостью и меньшей частотой развития побочных реакций, а наличие $9\alpha,11\alpha$ -эпоксидной группы лишает его типичных для Спиринолактона нежелательных антиандрогенных эффектов. В настоящее время по рекомендациям ведущих кардиологических сообществ мира этот препарат включён в протоколы лечения постинфарктной сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [59].

Альтернативой применению конкурентных антагонистов альдостерона в предотвращении неблагоприятных воздействий этого гормона в скором будущем может стать совершенно иной подход к решению проблемы. Предлагается не блокировать доступ альдостерона к соответствующим рецепторам, а вообще попытаться в нужный момент прекратить его выработку путём нейтрализации альдостеронсинтетазы. Этот фермент катализирует три последние стадии биосинтеза альдостерона, причём у пациентов с сердечно-сосудистой патологией всегда наблюдается его повышенная концентрация. По этой причине разработка эффективных и безопасных ингибиторов альдостеронсинтетазы в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений в лекарственной терапии сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [60].

Официально разрешенных к медицинскому применению препаратов такого типа, к сожалению, пока нет. Однако завершающие стадии клинических испытаний в качестве потенциального ингибитора альдостеронсинтетазы проходит 4-[(5*R*)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил (**30**), или LCI699 [61]. Интересно, что у гомолога этого соединения – 4-[(5*R*)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиридин-5-ил]бензонитрила, или FAD286 – аналогичными биологическими свойствами обладает только энантиомер с той же (*R*)-конфигурацией хирального центра, тогда как рацемический продукт ингибирует совершенно другой фермент (ароматазу) и под названием Фадрозол применяется для лечения эстрогензависимого рака молочной железы [62].



Достаточно успешно поиск новых ингибиторов альдостеронсинтетазы проводится в ряду производных имидазола [63], пиридина [64] и хинолина [65]. Последней удачной и многообещающей находкой стали трициклические пирролохинолины **31**, отличающиеся высокой селективностью и возможностью перорального применения [66].

Обращает на себя внимание структурное сходство этих соединений с анилидами пирролохинолин-5-карбоновых кислот **32**. Сам по себе этот факт, конечно же, малозначимый. Однако, если учесть высокую мочегонную активность анилидов **32** [67, 68], их умеренные калийуретические свойства, низкую токсичность, выраженное дегидратационное действие и способность снижать артериальное давление у гипертензивных животных, то интерес к таким объектам существенно возрастает. Ведь не исключено, что часть вызываемых ими биологических эффектов реализуется именно через механизм снижения выработки альдостерона.

В последнее время у давно известных диуретиков всё чаще выявляют новые фармакологические свойства, открывающие возможность использования этих уже далеко не новых лекарств в довольно неожиданных областях медицины. Как оказалось, некоторые мочегонные средства имеют неплохие шансы на успех в борьбе с бронхиальной астмой [69], эпилепсией [70], несхарным диабетом [71], глаукомой [72] и даже с онкологическими [73] и нервно-психическими заболеваниями, что явно выходит за рамки их традиционного применения.

Значительный интерес для медицины представляют также и диуретики, которые проявляют ещё и противовоспалительные [74], желчегонные [75], противомикробные [76] и другие полезные свойства. Даже беглый просмотр специальной научной литературы позволяет заметить постепенное расширение перечня показаний к применению мочегонных средств в клинике. И в то же время за последние 30 лет на мировом фармацевтическом рынке не появилось ни одного нового препарата, заявляемого, прежде всего, как диуретик. Новейшие технологические достижения в этой области если и находят применение, то пока лишь для улучшения тех или иных свойств уже известных субстанций путём создания на их основе новых лекарственных форм. В качестве примера можно привести диуретик пролонгированного действия Индапамид ретард [77]. Но даже в этом случае целью исследователей была попытка приблизиться к созданию "идеального" антигипертензивного, а не мочегонного препарата. Говоря иначе, в современных условиях "чистые" диуретики вряд ли имеют какие-либо серьёзные перспективы. Сегодня востребованы препараты комплексного действия, позволяющие помимо усиленного выведения жидкости из организма ещё и эффективно противостоять таким глобальным проблемам человечества, как сердечно-сосудистые и другие распространённые заболевания. Скорее всего, эта тенденция сохранится и в ближайшем будущем.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая Волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 498.
2. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
3. G. Splendiani, S. Condo, *G. Ital. Nefrol.*, **23**, 74, (2006).
4. W. D. Schwarts, *N. Engl. J. Med.*, **240**, 173 (1949).
5. H. A. Krebs, *Biochem. J.*, **43**, 525 (1948).
6. J. R. Boissier, J. Hirtz, C. Dumont, A. Gérardin, *Ann. Pharm. Fr.*, **28**, 497 (1970).
7. J. Klosa, *J. Prakt. Chem.*, **18**, 313, (1962).
8. L. H. Werner, A. Halamandaris, S. Ricca, L. Dorfman, G. de Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1161 (1960).
9. K. Sturm, W. Siedel, R. Weyer, DE Pat. Appl. 1122541 (1962).
10. F. J. Al Badarin, M. A. Abuannadi, C. J. Lavie, J. H. O'Keefe, *Am. J. Cardiol.*, **107**, 1178 (2011).
11. A. Lant, *Drugs*, **31**, 40 (1986).
12. E. M. Schultz, J. B. Bicking, A. A. Deana, N. P. Gould, T. P. Strobaug, L. S. Watson, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.*, **19**, 783 (1976).
13. G. M. Shutske, L. L. Setescak, R. C. Allen, L. Davis, R. C. Effland, K. Ranbom, J. M. Kitzen, J. C. Wilker, W. J. Novick, *J. Med. Chem.*, **25**, 36 (1982).
14. G. M. Shutske, R. C. Allen, M. F. Försch, L. L. Setescak, J. C. Wilker, *J. Med. Chem.*, **26**, 1307 (1983).
15. J. J. Plattner, Y. C. Martin, J. R. Smital, C. M. Lee, A. K. Fung, B. W. Horrom, S. R. Crowley, A. G. Pernet, P. R. Bunnell, K. H. Kim, *J. Med. Chem.*, **28**, 79 (1985).
16. M. Kitagawa, T. Mimura, M. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2400 (1991).
17. H. Koga, H. Sato, T. Dan, B. Aoki, *J. Med. Chem.*, **34**, 2702 (1991).
18. J. Greven, O. Heidenreich, *Arzneim. Forsch.*, **27**, 1755 (1977).
19. P. A. Johnston, S. T. Kau, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **14**, 523 (1992).
20. B. E. Bleske, L. S. Welage, W. G. Kramer, J. M. Nicklas, *J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 708 (1998).
21. Харада Хитоси, Асано Осаму, Миязава Сухеи, Уеда Масато, Ясуда Масахиро, Ясуда Нобуюки, RU Pat. Appl. 2250898 (2005).
22. S. Kuroda, A. Akahane, H. Itani, S. Nishimura, K. Durkin, Y. Tenda, K. Sakane, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 55 (2000).
23. A. Esanu, US Pat. Appl. 4383998 (1983).
24. L. Landriani, D. Barlocco, G. A. Pinna, M. P. Demontis, M. Miele, P. Enrico, V. Anania, *Farmaco*, **44**, 1059 (1989).
25. И. В. Українець, Дис. канд. фар. наук, Харьков, 1988.
26. М. Ю. Голік, І. В. Українець, В. М. Кравченко, О. В. Колісник, *Вісник фармації*, № 1, 33 (2011).
27. І. В. Українець, М. Ю. Голік, В. М. Кравченко, В. О. Паршиков, *Медицина хімія*, **13**, № 1, 82 (2011).
28. И. В. Українець, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *XTC*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 64 (2008).]
29. Н. В. Лиханова, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2000.
30. О. Л. Каменецкая, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2001.
31. О. А. Евтифеева, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 1999.
32. T. Shinkawa, H. Nakajima, K. Nishijima, F. Yamasaki, K. Kato, N. Ohzawa, M. Mizota, *Eur. J. Pharmacol.*, **219**, 217 (1992).
33. K. Yasoshima, F. Yamasaki, T. Shinkawa, K. Yoshitomi, M. Imai, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 1581 (1993).
34. T. Shinkawa, F. Yamasaki, A. Kikuchi, M. Nakakuki, K. Nishijima, A. Uemura, M. Mizota, Y. Orita, *Arzneim. Forsch.*, **42**, 1466 (1992).

35. K. Nishijima, T. Shinkawa, M. Ito, H. Nishida, I. Yamamoto, Y. Onuki, H. Inaba, S. Miyano, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 763 (1998).
36. J. H. Jones, W. J. Holtz, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.*, **12**, 285 (1969).
37. J. H. Jones, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.*, **13**, 987 (1970).
38. S. T. Kau, B. B. Howe, P. A. Johnston, J. H. Li, T. J. Halterman, J. S. Zuzack, K. Leszczynska, C. L. Yochim, J. A. Schwartz, R. E. Giles, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **260**, 450 (1992).
39. M. G. Bock, R. L. Smith, E. H. Blaine, E. J. Cragoe, *J. Med. Chem.*, **29**, 1540 (1986).
40. J. B. Hester, J. H. Ludens, D. E. Emmert, B. E. West, *J. Med. Chem.*, **32**, 1157 (1989).
41. *The Merck Index, 12th Edition on CD-ROM. Version 12:3*, Merck & Co, 2000.
42. A. Monge, V. Martinez-Merino, M. A. Simon, C. Sanmartin, *Arzneim.-Forsch., Beih.*, **43**, 1322 (1993).
43. A. Monge, V. Martinez-Merino, M. A. Simon, C. Sanmartin, *Arzneim.-Forsch., Beih.*, **45**, 306 (1995).
44. I. S. Rathod, M. T. Chhabria, A. S. Chaudhari, M. H. Jani, *Arzneim.-Forsch., Beih.*, **56**, 377 (2006).
45. B. Santosh, A. Mhaske, P. Narshinha, *Tetrahedron*, **62**, 9787 (2006).
46. A. R. Maarouf, E. R. El-Bendary, F. E. Goda, *Arch. Pharm.*, **337**, 527 (2004).
47. P. Mishra, P. N. Gupta, A. K. Shakya, R. Shukla, R. C. Srimal, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, **39**, 169 (1995).
48. S. Moro, Z. G. Gao, K. A. Jacobson, G. Spalluto, *Med. Res. Rev.*, **26**, 131 (2006).
49. F. Suzuki, J. Shimada, H. Mizumoto, A. Karasawa, K. Kubo, H. Nonaka, A. Ishii, T. Kawakita, *J. Med. Chem.*, **35**, 3066 (1992).
50. H. Mizumoto, A. Karasawa, K. Kubo, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 200 (1993).
51. R. Sauer, J. Maurinsh, U. Reith, F. Fülle, K. N. Klotz, C. E. Müller, *J. Med. Chem.*, **43**, 440 (2000).
52. Y. Yamamura, H. Ogawa, H. Yamashita, T. Chihara, H. Miyamoto, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Yamashita, T. Hosokawa, T. Mori, M. Tominaga, Y. Yabuuchi, *Br. J. Pharmacol.*, **105**, 787 (1992).
53. A. Ohnishi, Y. Orita, R. Okahara, H. Fujihara, T. Inoue, Y. Yamamura, Y. Yabuuchi, T. Tanaka, *J. Clin. Invest.*, **92**, 2653 (1993).
54. K. Kondo, H. Ogawa, H. Yamashita, H. Miyamoto, M. Tanaka, K. Nakaya, K. Kitano, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Mori, M. Tominaga, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1743 (1999).
55. T. Hirano, Y. Yamamura, S. Nakamura, T. Onogawa, T. Mori, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**, 288 (2000).
56. V. T. Torres, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**, 1212 (2008).
57. A. Ambrosy, S. R. Goldsmith, M. Gheorghide, *Expert Opin. Pharmacother.*, **12**, 961 (2011).
58. T. Nakanishi, A. Yamauchi, H. Nakahama, Y. Yamamura, Y. Yamada, Y. Orita, Y. Fujiwara, N. Uyeda, Y. Takamitsu, M. Sugita, *Am. J. Physiol.*, **267**, 146 (1994).
59. B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, J. Neaton, F. Martinez, B. Roniker, R. Bittman, S. Hurley, J. Kleiman, M. Gatlin, *N. Engl. J. Med.*, **348**, 1309 (2003).
60. В. В. Фадеев, Д. Г. Бельцевич, Е. Ю. Рогаль, Н. В. Молашенко, Г. А. Мельниченко, *Проблемы эндокринологии*, № 3, 41 (2010).
61. L. Amar, M. Azizi, J. Menard, S. Peyrard, C. Watson, P.-F. Plouin, *Hypertension*, **56**, 831 (2010).
62. D. F. Rigel, F. Fu, M. Beil, C.-W. Hu, G. Liang, A. Y. Jeng, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **334**, 232 (2010).
63. L. Roumen, J. W. Peeters, J. M. Emmen, I. P. Beugels, E. M. Custers, M. de Gooyer, R. Plate, K. Pieterse, P. A. Hilbers, J. F. Smits, J. A. Vekemans, D. Leysen, H. C. Ottenheijm, H. M. Janssen, J. J. Hermans, *J. Med. Chem.*, **53**, 1712 (2010).
64. R. Heim, S. Lucas, C. M. Grombein, C. Ries, K. E. Schewe, M. Negri, U. Müller-Vieira, B. Birk, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.*, **51**, 5064 (2008).

65. S. Lucas, R. Heim, C. Ries, K. E. Schewe, B. Birk, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.*, **51**, 8077 (2008).
66. S. Lucas, M. Negri, R. Heim, C. Zimmer, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.*, **54**, 2307 (2011).
67. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока, *ХГС*, 1808 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1532 (2007).]
68. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, О. И. Набока, Ю. В. Воронина, А. В. Туров, *ХГС*, 1009 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 826 (2011).]
69. F. Faurisson, J. F. Dessanges, A. Grimfeld, R. Beaulieu, M. D. Kitzis, G. Peytavin, J. P. Lefebvre, R. Farinotti, A. Sautegeau, *Respiration*, **62**, 13 (1995).
70. D. G. Margineanu, H. Klitgaard, *Epilepsy Res.*, **69**, 93 (2006).
71. U. Kintscher, P. Bramlage, W. D. Paar, M. Thoenes, T. Unger, *Cardiovasc. Diabetol.*, **6**, 12 (2007).
72. G. Cynkowska, T. Cynkowski, A. M. Al-Ghananeem, H. Guo, P. Ashton, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3524 (2005).
73. S. Aizawa, K. Ookawa, T. Kudo, J. Asano, M. Hayakari, S. Tsuchida, *Cancer Sci.*, **94**, 886 (2003).
74. M. E. Killeen, J. A. Englert, D. B. Stolz, M. Song, Y. Han, R. L. Delude, J. A. Kellum, M. P. Fink, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 1070 (2006).
75. P. Ljubuncic, S. Dakwar, I. Portnaya, U. Cogan, H. Azaizeh, A. Bomzon, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **3**, 329 (2006).
76. S. Gürocak, B. Küpeli, *J. Urol.*, **176**, 450 (2006).
77. G. Damien, B. Huet de Barochez, P. Schiavi, *Clin. Pharmacokinet.*, **37**, 13 (1999).

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 7.10.2011