

# Triamterenderivate mit magnesiumsparenden Eigenschaften

H. Prierer, H. Kraft, N. Bach und E. Mutschler

## Zusammenfassung

In Diureseversuchen an Ratten wurde der Einfluß der Triamterenderivate 4-Carboxymethoxytriamteren (S1), 4-Carboxymethoxytriamterenethylester (E1), 4-Carboxymethoxytriamterenamid (A1) und 4-(2-Hydroxyethoxy)triamteren (L1) auf die renale Elektrolytausscheidung ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Mg}^{2+}$ ) untersucht. Die Substanzen wurden in einer Dosis von  $25 \mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht intravenös appliziert. Nach einer Urinsammelperiode von 2,5 h zeigten alle Verbindungen eine gegenüber der Kontrolle gesteigerte Natriurese. Die Kalium- und Magnesiumausscheidung wurde von dem Amid (A1) und dem Alkohol (L1) im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant verringert; dagegen hatten die Säure (S1) und der Ester (E1) keinen Einfluß auf die renale Ausscheidung von  $\text{K}^+$  und  $\text{Mg}^{2+}$ .

Diese Untersuchungen zeigen, daß bestimmte Derivate des 4-Hydroxytriamteren (Amide, Alkohole) nicht nur antikaliuretisch wirken, sondern auch potente Antimagnesiumdiuretika darstellen.

## Summary

The influence of the triamterene derivatives 4-carboxymethoxytriamterene (S1), 4-carboxymethoxytriamterene ethyl ester (E1), 4-carboxymethoxytriamterene amide (A1) and 4-(2-hydroxyethoxy)triamterene (L1) on renal electrolyte excretion ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$ ) was investigated in rats. The substances were administered intravenously in doses of  $25 \mu\text{mol/kg}$  bodyweight. After a 2.5 h collecting period all compounds showed an increased natriuresis compared to control animals. The amide A1 and the alcohol L1 decreased potassium and magnesium excretion significantly, whereas the acid S1 and the ester E1 had no effect on urinary  $\text{K}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$ -excretion. These investigations show that some derivatives of 4-hydroxytriamterene (amides, alcohols) not only act as antikaliuretics but are potent antimagnesium diuretics as well.

## Résumé

Au cours d'expériences sur le rat on a analysé l'influence des triamterène dérivés 4-carboxy-méthoxy-triamtèrene (S1), 4-carboxy-méthoxy-triamtèrene-éthyle-ester (E1), 4-carboxy-méthoxy-triamtèrene-amide (A1) et 4-(2-hydroxy-éthoxy)triamtèrene sur l'excrétion renale des électrolytes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ).

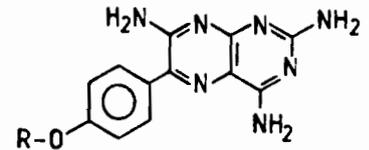
Les substances ont été injectées intraveineusement en doses de  $25 \mu\text{mol/kg}$  de poids du corps. Après une collection d'urine effectuée sur une période de 2 h 30 on a pu constater que toutes les substances présentaient un taux d'excrétion urinaire de sodium plus important que les rats de contrôle. L'amide (A1) et l'alcool (L1) ont contribué à la diminution de l'excrétion de potassium et de magnésium dans une mesure très significative, par contre l'acide (S1) et l'ester (E1) n'ont pas influencé l'excrétion urinaire de  $\text{K}^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$ .

Ces analyses montrent que certains dérivés de 4-hydroxytriamtèrene (amides, alcools) ne diminuent pas seulement l'excrétion urinaire de potassium mais aussi considérablement celle de magnésium.

## Einleitung

Bei der Suche nach wasserlöslichen Triamterenderivaten mit antikaliuretischer Wirkung konnte bei einigen der getesteten p-Hydroxytriamterenether an der White-Wistar-Ratte neben dem kaliumsparenden auch ein rasch einsetzender magnesiumretinierender Effekt beobachtet werden [3]. Die  $\text{Mg}^{2+}$ -sparende Wirkung war dabei an bestimmte Struktur-

merkmale gebunden: Verbindungen mit einem Stickstoff- und Sauerstoffatom in der Etherseitenkette wirkten bei der Ratte antimagnesiumretisch und konnten ferner die durch Furosemid induzierten Magnesiumverluste verhindern [4].



R	
$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	S1
$-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	E1
$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	A1
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	L1

Abb. 1: Strukturformeln von 4-Carboxymethoxytriamteren (S1), 4-Carboxymethoxytriamterenethylester (E1), 4-Carboxymethoxytriamterenamid (A1), 4-(2-Hydroxyethoxy)triamteren (L1)

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde geprüft, ob für die magnesiumretinierende Wirkung gleichzeitig ein Stickstoff- und ein Sauerstoffatom in der Etherseitenkette von Hydroxytriamteren erforderlich ist. Dazu wurde in Diureseversuchen an Ratten vergleichend die Wirkung der Säure 4-Carboxymethoxytriamteren (S1), des Esters 4-Carboxymethoxytriamterenethylester (E1), des Amids 4-Carboxymethoxytriamterenamid (A1) und des Alkohols 4-(2-Hydroxyethoxy)triamteren (L1) auf die renale Elektrolytausscheidung untersucht (Strukturformeln siehe Abb. 1).

**Methodik**

Die untersuchten Triamterenderivate wurden von der Firma Röhm Pharma GmbH, Weierstadt, zur Verfügung gestellt. Zur i.v.-Applikation wurde mit Hilfe eines Ultraschallbades eine Suspension der Substanzen in 20%iger wäßriger PEG-400-Lösung hergestellt.

Die Diureseversuche wurden an männlichen Wistar-Ratten mit 130–170 g Körpergewicht durchgeführt. 18 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen, während Trinkwasser weiterhin ad libitum zur Verfügung stand. 15 Minuten vor Versuchsbeginn wurden die Ratten mit Rotlicht bestrahlt, um die Schwanzvenen zu erweitern. Die Substanzen wurden unter leichter Diethylethernarkose in einer Dosierung von 25 µmol/kg Körpergewicht langsam intravenös appliziert. Den als Kontrolle dienenden Tieren wurde reines Lösungsmittel (20 % PEG 400 in H<sub>2</sub>O) i. v. verabreicht. Während des Versuches wurden die Ratten einzeln in Diuresekäfigen gehalten.

Nach einer Urinsammelperiode von 2,5 Stunden wurde das Harnvolumen gemessen. Die

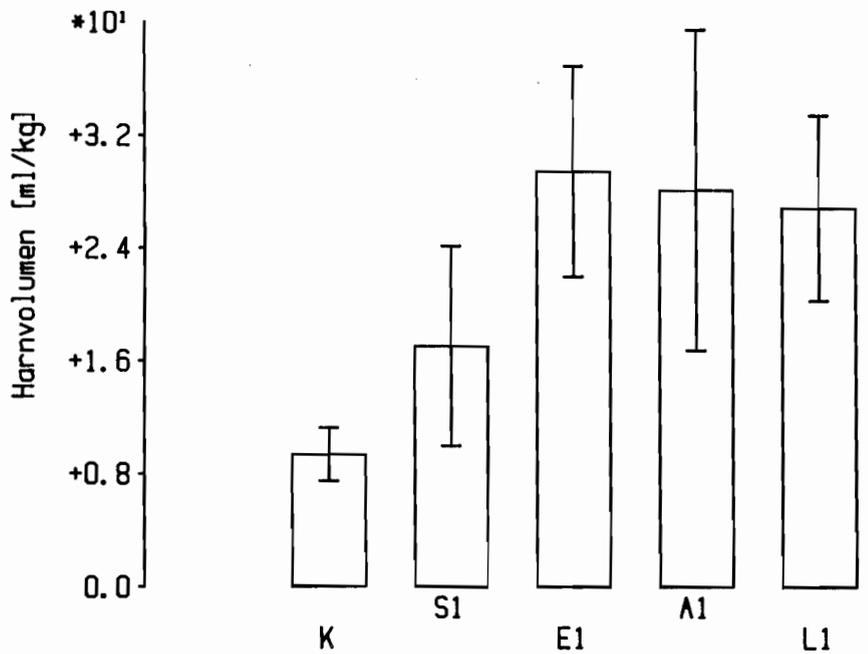


Abb. 2: Harnvolumen nach Applikation von 25 µmol/kg S1, E1, A1 und L1 (K=Kontrolle)

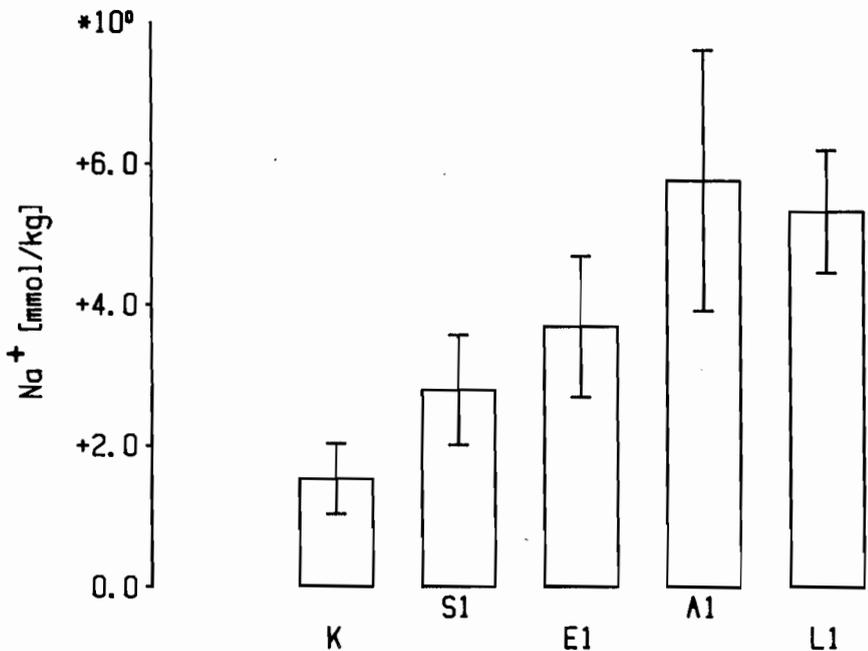


Abb. 3: Natriumausscheidung nach Applikation von 25 µmol/kg S1, E1, A1 und L1 (K=Kontrolle)

Elektrolyte Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Mg<sup>2+</sup> wurden mit dem Elektrolytautomaten FL6 (Zeiss, Oberkochen) bestimmt.

Je 6 Tiere bildeten eine Gruppe. Die arithmetischen Mittelwerte der Natrium-, Kalium- und Ma-

gnesiumausscheidung jeder Gruppe mit den entsprechenden Standardabweichungen wurden als Histogramme dargestellt, auf Unterschiede wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test geprüft [1, 2].

**Ergebnisse**

Nach Gabe aller vier getesteten Verbindungen war das Harnvolumen gegenüber der Kontrollgruppe (K) erhöht (Abb. 2), d. h. alle untersuchten Substanzen waren nach i. v. Gabe diuretisch wirksam. Die Wirkung der Säure S1 war nur relativ schwach ausgeprägt.

Ebenso wirkten alle vier Verbindungen natriuretisch ( $p < 0,001$ ), wobei auch hier der schwache Effekt der Säure auffiel (Abb. 3). Abb. 4 zeigt die Kaliumausscheidung nach Gabe der Prüfsubstanzen. Sowohl bei der Säure S1 als auch dem Ester E1 war die Kaliurese nicht von der der Kontrolle verschieden. Dagegen waren der Alkohol L1 und das Amid A1 gute Kaliumsparer. Im Vergleich zur Kontrolle war dieser Effekt signifikant ( $p < 0,001$ ).

In Abb. 5 sind die Effekte der Triamterenderivate auf die  $Mg^{2+}$ -Ausscheidung dargestellt. Sowohl der Alkohol L1 als auch das Amid A1 zeigten starke magnesiumretinierende Eigenschaften ( $p < 0,001$ ), während die Säure und der Ester keine magnesiumsparende Wirkung besitzen.

Vergleicht man die Histogramme der Abb. 4 und 5, so fällt die Parallelität der beiden Wirkungen (Kalium- bzw. Magnesiumretention) auf.

**Diskussion**

Wie erwähnt, wirkten alle untersuchten Triamterenderivate sowohl diuretisch als auch natriuretisch. Bei der Säure S1 waren diese Effekte allerdings nur schwach ausgeprägt [5]. Unter dem Einfluß der Säure S1 und des Esters E1 veränderten sich dagegen die Kalium- und Magnesiumausscheidung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht. Das Amid A1 und der Alkohol L1 waren dagegen schon nach ei-

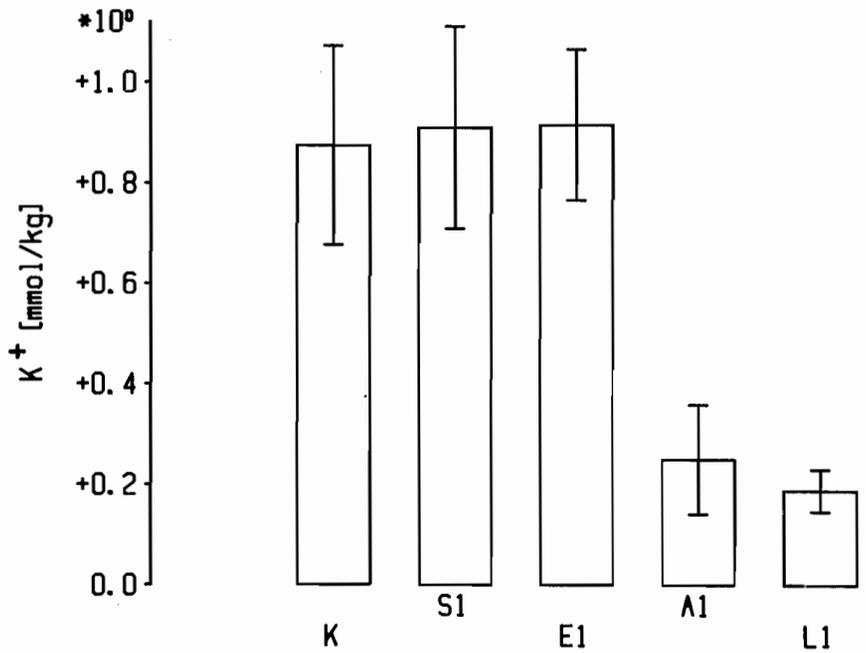


Abb. 4: Kaliumausscheidung nach Applikation von 25 µmol/kg S1, E1, A1 und L1 (K = Kontrolle)

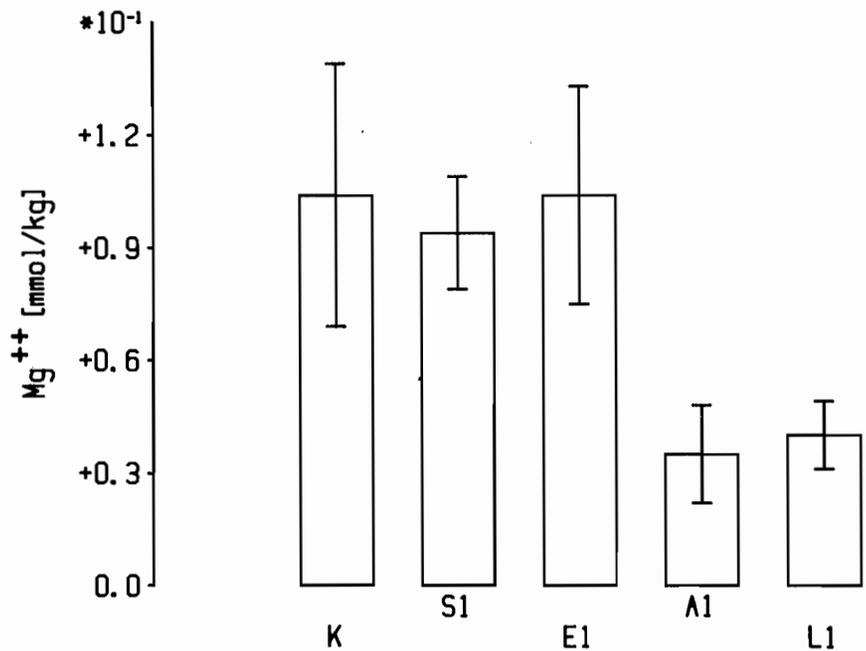


Abb. 5: Magnesiumausscheidung nach Applikation von 25 µmol/kg S1, E1, A1 und L1 (K = Kontrolle)

ner Sammelperiode von 2,5 h gute Kalium- und Magnesiumsparer. Im Gegensatz zu den Amidien unterliegen die Ester einer schnellen Metabolisierung zu den entsprechenden Säuren und

zeigen somit deren saluretisches Wirkprofil [6].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß das gleichzeitige Vorhandensein eines N- und eines O-Atoms in der Etherseitenkette

der Triamterenderivate keine zwingende Voraussetzung für deren antimagnesiuretische Wirkung ist. Offensichtlich ist in der Etherseitenkette ein zusätzliches nichtionisierbares Sauerstoffatom für diese Wirkung ausreichend [8]. Ein weiterer Hinweis für diese Arbeitshypothese ist der Befund, daß unter den Ethern des 4-Hydroxytriamteren sowohl Säuren als auch Amine ohne eine weitere sauerstoffhaltige funktionelle Gruppe in der Etherseitenkette keine im oben beschriebenen Modell meßbare magnesiumumretinierende Eigenschaften zeigen [3, 7].

## Literatur

- [1] *Hollander, M. and D. A. Wolfe*: Non-parametric Statistical Methods. John Wiley & Sons, New York 1973.
- [2] *Kruskal, W. H. and W. A. Wallis*: Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J. Amer. Statist. Assoc.* **47** 583–621 (1952).
- [3] *Priewer, H.*: Struktur-Wirkungs-Untersuchungen an Ethern des 4-Hydroxytriamteren (Dissertation). Frankfurt/Main 1985.
- [4] *Priewer, H., H. Kraft and E. Mutschler*: Evidence for an Acute Antimagnesiuretic Effect of Triamterene-Derivatives. *Pharm. Res.* **2** (1985) 90–93.
- [5] *Priewer, H., H. Kraft and E. Mutschler*: Pharmacodynamics of Straight-chain and Branched-chain Acidic

Triamterene Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **36** (I), 213–215 (1986).

- [6] *Priewer, H., H. Kraft and E. Mutschler*: Pharmacodynamics of Acidic Triamterene Derivatives and their Esters and Amides. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **35** (II) 1544–1547 (1985).
- [7] *Wolf, E.*: Synthese und pharmakologische Prüfung von Aminoderivaten des Triamteren (Dissertation). Frankfurt/Main 1981.
- [8] *Ullrich, F., H. Priewer and E. Mutschler*: (Publikation in Vorbereitung).

(Anschritt der Verfasser über: Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, Gebäude 75 A, 6000 Frankfurt/Main)