

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ 7-N-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ**

© О. П. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвійчук, Д. Г. Іванченко

*Національний фармацевтичний університет, Харків*  
*Запорізький державний медичний університет*

**Резюме:** результати проведеного комп'ютерного прогнозу похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну показали високу вірогідність у цих сполук діуретичної активності. Враховуючи дані цього прогнозу був проведений цілеспрямований фармакологічний скринінг. Як об'єкт дослідження взято 20 вперше синтезованих сполук у цьому ряду похідних метилксантинів. Вивчення діуретичної активності за методом Є. Б. Берхіна показало, що дані сполуки впливають на функцію нирок. Більшість досліджуваних похідних проявила діуретичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 23,2 до 153,7 %. Виражений діуретичний ефект виявила сполука – 7-п-метилбензил-8-п-бромобензиліденгідразинотеофілін, яка стимулює екскреторну функцію нирок у щурів і збільшує сечовиділення за 4 години спостереження на 153,7 % ( $p < 0,01$ ). Діуретична дія цієї сполуки перевищує активність препарату порівняння – гіпотіазиду в 2 рази.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження свідчать про ефективність комп'ютерного прогнозування для створення нових вітчизняних ефективних та безпечних лікарських препаратів. Серед вивчених похідних знайдена сполука з високою діуретичною активністю, що робить її перспективною для подальшого поглибленого вивчення специфічної діуретичної активності як потенційного діуретичного лікарського препарату.

**Ключові слова:** комп'ютерний прогноз, похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну, діуретична активність.

**Вступ.** Діуретичні засоби широко застосовують у комплексній терапії низки захворювань, що зумовлено різноманітністю патології, при якій необхідно застосувати дані лікарські препарати. У багатьох клінічних випадках виникає необхідність збільшення діурезу для виведення з організму рідини, зменшення її змісту в тканинах і серозних порожнинах. Це потрібно не тільки при захворюваннях нирок, нефротичному синдромі, хронічній недостатності кровообігу, цирозі печінки, а й при лікуванні гіпертонічної хвороби, глаукомі, отруєннях та інших захворюваннях, що перебігають з ознаками гіпергідратації або потребуючих детоксикації. Особливо велика роль діуретичних препаратів у лікуванні хворих із хронічною застійною недостатністю кровообігу. Завдяки властивості діуретиків викликати посилене виведення натрію і води з організму надається реальна можливість активно впливати на водно-електролітні порушення у таких хворих [8, 15].

Застосування сечогінних препаратів (гідрохлортіазиду, фуросеміду, буфеноксу, клопаміду, етакринової кислоти та ін.) нерідко супроводжується побічними ефектами, що перш за все стосуються водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів, фосфатів, креатиніну та сечової кислоти [2, 3, 4]. Існують також специфічні види побічної дії: при лікуванні спіронолактоном можливі ендокринні порушення, при використанні петлевих

діуретиків – ототоксичні ускладнення [3, 4].

За даними літератури похідні ксантину чинять не тільки сечогінну дію, але і спазмолітичну при спазмах гладкої мускулатури, проявляють протизапальний ефект, сприяють відходженню мікролітів [10, 12, 13, 15, 20]. Відомо, що метилксантини також впливають на аденозинові рецептори мембран клітин, надаючи конкурентну з аденозином взаємодію з пуриновими рецепторами.

Пошук нових лікарських засобів, що покращують функціональну активність нирок, є однією з актуальних проблем сучасної експериментальної фармакології. Синтез модифікованих аналогів біологічно активних речовин природного походження є пріоритетним напрямком наукових досліджень для вирішення цього питання.

Враховуючи вищезгадане, було цікаво провести прогнозування ймовірних видів фармакологічної активності похідних 7,8-дизаміщених теофіліну за допомогою програми «PASS» (Predectum of Activity Spectra for Substances: Complex&Training), робота якої побудована на аналізі залежностей «структура – активність» для 45000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанцій відомих лікарських препаратів і фармакологічно активних речовин).

Результати проведеного комп'ютерного прогнозу похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну показали високу вірогідність у цих сполук таких ви-

дів фармакологічної активності: діуретичної, салуретичної, спазмолітичної, психостимулюючої, анальгетичної, протизапальної. Враховуючи дані цього прогнозу був проведений цілеспрямований фармакологічний скринінг вперше синтезованих похідних *п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну,

Вважали за доцільне експериментально підтвердити відповідність даних комп'ютерного прогнозу про наявність у похідних *п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, діуретичної, салуретичної та/або спазмолітичної дії. Результати проведених досліджень дозволять обґрунтувати пошук нових безпечних лікарських засобів серед похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну для створення нових безпечних лікарських засобів, які покращують функціональну активність нирок.

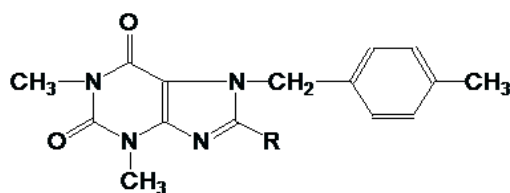
**Методи дослідження.** Для рішення поставлених завдань як об'єкт дослідження було взято 20 вперше синтезованих сполук похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Дані речовини синтезовані на кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під

керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора М. І. Романенко [ 9, 10, 11].

Хімічну будову 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну представлено в таблиці 1.

Дослідження впливу нових 20 похідних *п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну на функцію нирок проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 140–190 г за методом Є. Б. Берхіна [1, 5]. Тварини під час проведення експерименту знаходилися в індивідуальних обмінних клітках, пристосованих для збору сечі. Кількість тварин у групі дорівнювала 5. За 4 дні до початку вивчення діуретичної активності тварин переводили на постійний режим харчування (щурам давали тільки зерно пшениці), доступ до води не обмежували [5]. Досліджувані похідні вводили внутрішньошлунково в дозі 1/100 від ЛД<sub>50</sub>. Через 30 хв щурам вводили водопровідну воду з розрахунку 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Кількість сечі реєстрували через 2 год протягом 4 год. Як препарат порівняння використовували гідрохлортіазид (гіпотіазид) виробництва «Sanofi Aventis», Франція.

Таблиця 1. Хімічна будова 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну



Сполука №	Шифр	R	Молекулярна маса
1	γ-2769	гідразино	314,34
2	γ-2791	бензиліденгідразино	402,45
3	γ-2792	<i>п</i> -метоксибензиліденгідразино	432,48
4	γ-2793	<i>о</i> -гідроксибензиліденгідразино	418,45
5	γ-2794	( <i>а</i> -метил)-бензиліденгідразино	416,48
6	γ-2795	<i>п</i> -хлорбензиліденгідразино	436,89
7	γ-2796	<i>о</i> -хлорбензиліденгідразино	436,89
8	γ-2797	( <i>а</i> -метил)- <i>п</i> -метоксибензиліденгідразино	446,50
9	γ-2798	<i>п</i> -амінодиметилбензиліденгідразино	445,52
10	γ-2799	(-метил)- <i>п</i> -гідроксибензиліденгідразино	432,48
11	γ-2802	(2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразино	443,46
12	γ-2803	(5'-бромо-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3') гідразино	522,36
13	γ-2805	(3',5'-диметилпіразоліл-1')	378,43
14	γ-2806	<i>п</i> -бромобензиліденгідразино	481,35
15	γ-2808	( <i>а</i> -метил)- <i>п</i> -нітробензиліденгідразино	461,47
16	γ-3394	<i>п</i> -гідроксибензиліденгідразино	418,45
17	γ-3398	<i>п</i> -фторобензиліденгідразино	420,44
18	γ-3399	<i>п</i> -етоксибензиліденгідразино	446,50
19	γ-3401	(піридин-3'-іл)метиліденгідразино	403,44
20	γ-3402	(піридин-4'-іл)метиліденгідразино	403,44

**Результати й обговорення.** Вивчення діуретичної активності 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну показало, що дані сполуки впливають на функцію нирок. Результати дослідження впливу 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну функцію нирок наведено в таблиці 2 та на рисунку 1.

Більшість досліджуваних похідних проявила діуретичну активність, яка знаходилась в інтервалі від 23,2 до 153,7 %. Виразений діуретичний ефект виявила сполука 14 – 7-*п*-метилбензил-8-*п*-бромобензиліденгідразинотеофілін, яка стимулює екскреторну функцію нирок у щурів і збільшує сечовиділення за 4 год спостереження на 153,7 % ( $p < 0,01$ ). Заміщення *п*-бромобензиліденгідразинового (спол. 14) радикала на гідразинний (спол. 1), *о*-гідроксibenзиліденгідразинний (спол. 4), *п*-гідроксibenзиліденгідразинний (спол. 16), ( $\alpha$ -метил)-*п*-нітробензиліденгідразинний (спол. 15), *о*-хлоробензиліденгідразинний (спол. 7) та *п*-етоксibenзиліденгідразинний (спол. 18), призводить до зниження діуретичної активності від 153,7 до 86,2 %. Введення (2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')гідразинового (спол. 11) та (5'-бromo-2',3'-дигідроіндолон-2'-іліден-3')-гідразинового

(спол. 12) радикалів у 8-е положення молекули 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, сприяє проявленню антидіуретичної активності. Сполуки 11 та 12 зменшували водний діурез на 13,8 та 16,7 %, відповідно. Діуретична дія сполуки 14 перевищує активність гіпотіазиду на 82,6 %.

Гіпотіазид в дозі 25 мг/кг за 4 год спостереження викликав збільшення водного діурезу на 75,6 % порівняно з контролем. У біофізичному плані діуретична дія тіазидних діуретиків полягає в пригніченні активного транспорту натрію в ділянці базальної мембрани без істотного впливу на проникність як індивідуальних клітинних мембран, так і міжклітинних проміжків [3, 4, 22, 26].

Більш виразений діуретичний ефект сполуки 14 порівняно з гіпотіазидом, можливо, пов'язаний з пригніченням активного транспорту натрію в каналцях нефрону і збільшенням його екскреції з сечею [21, 23, 24, 25].

Таким чином, проведені експериментальні дослідження свідчать про ефективність комп'ютерного прогнозування. За результатами прогнозу, для похідних 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну, перед-

**Таблиця 2.** Діуретична активність 7-*п*-метилбензил-8-заміщених теофіліну

Сполука №	Шифр	Доза, мг/кг	Діурез, мл		% до контролю
			за 2 год	за 4 год	
1	$\gamma$ -2769	19,3	2,36 $\pm$ 0,10*	6,81 $\pm$ 0,11**	240,64
2	$\gamma$ -2791	18,4	1,36 $\pm$ 0,12	3,47 $\pm$ 0,13*	122,61
3	$\gamma$ -2792	20,7	1,34 $\pm$ 0,13	3,39 $\pm$ 0,12*	119,79
4	$\gamma$ -2793	20,1	3,13 $\pm$ 0,10**	6,21 $\pm$ 0,15*	219,43
5	$\gamma$ -2794	20,9	1,96 $\pm$ 0,09*	4,64 $\pm$ 0,10*	163,96
6	$\gamma$ -2795	20,2	1,86 $\pm$ 0,12*	5,06 $\pm$ 0,15*	178,80
7	$\gamma$ -2796	17,6	2,67 $\pm$ 0,14**	5,60 $\pm$ 0,22*	197,88
8	$\gamma$ -2797	16,9	1,21 $\pm$ 0,12	3,20 $\pm$ 0,14	113,07
9	$\gamma$ -2798	21,3	1,67 $\pm$ 0,13*	3,71 $\pm$ 0,12*	131,10
10	$\gamma$ -2799	20,2	1,59 $\pm$ 0,15	3,56 $\pm$ 0,18*	125,80
11	$\gamma$ -2802	16,0	0,53 $\pm$ 0,12**	2,43 $\pm$ 0,21	85,87
12	$\gamma$ -2803	17,6	0,36 $\pm$ 0,10**	2,34 $\pm$ 0,15	82,69
13	$\gamma$ -2805	20,7	0,67 $\pm$ 0,12*	3,23 $\pm$ 0,13	114,13
14	$\gamma$ -2806	21,8	2,87 $\pm$ 0,12**	7,18 $\pm$ 0,23**	253,71
15	$\gamma$ -2808	12,6	1,66 $\pm$ 0,12*	5,84 $\pm$ 0,19**	206,36
16	$\gamma$ -3394	14,5	2,63 $\pm$ 0,13**	5,97 $\pm$ 0,16**	210,95
17	$\gamma$ -3398	13,4	2,16 $\pm$ 0,11*	4,41 $\pm$ 0,18*	155,83
18	$\gamma$ -3399	17,2	2,70 $\pm$ 0,16**	5,24 $\pm$ 0,19*	185,16
19	$\gamma$ -3401	17,5	1,56 $\pm$ 0,18*	3,37 $\pm$ 0,20	119,10
20	$\gamma$ -3402	15,9	2,94 $\pm$ 0,13**	5,81 $\pm$ 0,23**	205,30
Гіпотіазид		25,0	2,24 $\pm$ 0,14*	4,83 $\pm$ 0,16*	170,67
Контроль		–	1,33 $\pm$ 0,10	2,83 $\pm$ 0,16	100

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$ , достовірна відмінність від контролю.

% до контролю

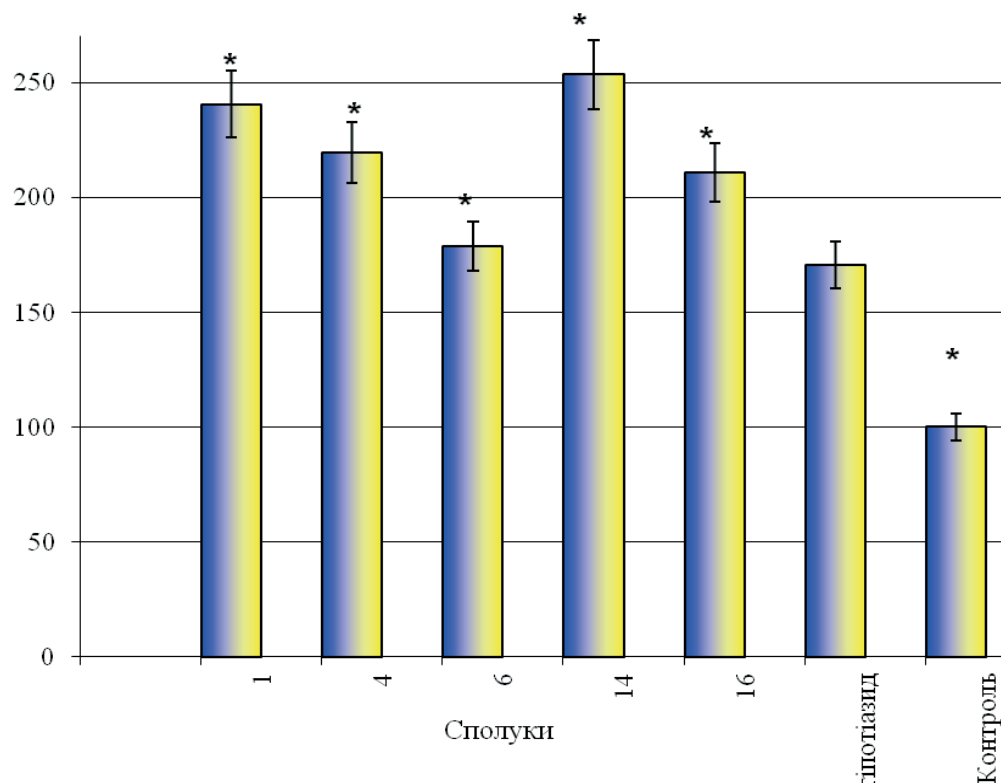


Рис. 1. Діуретична активність 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну.

бачали високу вірогідність вазодилатуючої (периферичної) та діуретичної активності, які були синтезовані цілеспрямовано з метою одержання запланованої біологічної активності, що було підтверджено нашими дослідженнями.

Гетероциклічні похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нових вітчизняних ефективних та безпечних лікарських препаратів з нефропротекторною дією.

**Висновки.** 1. Досліджувані похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну впливають на виділь-

ну функцію нирок, що підтверджує дані комп'ютерного прогнозу.

2. Найбільш вираженою діуретичною дією володіє сполука 14 – 7-п-метилбензил-8-п-бромобензиліденгідразинотеофілін, яка виявила виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду в 2 рази.

3. Серед вивчених похідних встановлено сполуку 14 з високою діуретичною активністю, що робить її перспективною для подальшого поглибленого вивчення специфічної діуретичної активності як потенційного діуретичного лікарського препарату.

#### Список літератури

1. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
2. Брюханов В. М. Побочные эффекты современных диуретиков / В. М. Брюханов, Я. Ф. Зверев. – Новосибирск, 2000. – 242 с.
3. Глезер Г. А. Диуретики. Руководство для врачей / Г. А. Глезер. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
4. Джеймс А. Шейман Патофизиология почки / Джеймс А. Шейман; пер. с англ. – 2-е изд., испр. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
8. Наточин Ю. В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почек (К 200-

- летию со дня рождения Ф. Г. Я. Генле) / Ю. В. Наточин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 25–31.
9. Александрова К. В. Синтез і фізико-хімічні властивості водородзчинних похідних 3-бензилксантину / К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. С. Шкода, Д. М. Юрченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 60–65.
10. Pruglo, Ye. S. Діуретична активність 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-*R*-(4*H*)-1,2,4-тріазол-5-тіонів, їх *S*-похідних та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-*R*'-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів / Ye. S. Pruglo, A. S. Gotsulya, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh. // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 9–13
11. Ivanchenko, D. G. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-*R*-тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну/D. G. Ivanchenko// Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 4–8
12. Лисюк Р. М. Аналіз номенклатури та складу сучасних лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань сечовидільної системи / Р. М. Лисюк, Р. Є. Дармограй, Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк // Технологія ліків та організація фармсправи : зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 24 (4). – 2015. – С. 264–269.
13. Complement receptor 3 mediates renal protection in experimental C3 glomerulopathy / Thomas D. Barbour , Guang Sheng Ling, Marieta M. Ruseva [et al.] // *Kidney International*. – 2016. – P. 1–9
14. Is Routine Postoperative Diuresis Renography Indicated in All Adult Patients After Pyeloplasty for Ureteropelvic Junction Obstruction / Wayne Lam, Archana Fernando, Rami Issa [et al.] // *Urology*. – 2015. – Vol. 85, Issue 1. – P. 246–251
15. Caffeine and diuresis during rest and exercise: A meta-analysis. / Yang Zhang , Aitor Coca , Douglas J. Casa [et al.] // *Journal of Science and Medicine in Sport*. – 2015. – Vol. 18, Issue 5. – P. 569–574.
16. The Diuresis Clinic: A New Paradigm for the Treatment of Mild Decompensated Heart Failure / Sunal Makadia, Tanya Simmons, Sharon Augustine [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 128, Issue 5. – P. 527–531
17. Terminalia arjuna bark extract improves diuresis and attenuates acute hypobaric hypoxia induced cerebral vascular leakage / Kushal Kumar, Sarika Sharma, Vivek Vashishtha [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2016. – Vol. 180. – P. 43–53.
18. Basic research ASSA14-03-08 Gastrin and D1 Dopamine Receptor Interact to Induce Natriuresis and Diuresis / Y. Chen, L. D. Asico, S. Zheng [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101.
19. Renal toxicity and arterial hypertension in rats chronically exposed to vanadate / Paolo Boscolo, Marco Carmignani, Anna Rita Volpe [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101.
20. Incidence of acute kidney injury in critically burned patients resuscitated with crystalloid and colloid according to parameters of transpulmonary thermodilution, diuresis and lactic acid / P. Extremera Navas, M. Sanchez Sanchez, I. Pozuelo Echeagaray [et al.] // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19(Suppl. 1). – P. 358.
21. CD11b is protective in complement-mediated immune complex glomerulonephritis / J. J. Alexander, L. D. Chaves, A. Chang [et al.] // *Kidney Int*. – 2015. – Vol. 87. – P. 930–939.
22. Treatment with lcz696 compared to at1-receptor blockade is associated with non-sustained increases of natriuresis and diuresis in asian patients with salt-sensitive hypertension / T. D. Wang, R. S. Tan, H. Lee [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, Issue
23. Caffeine-induced diuresis and natriuresis is independent of renal tubular NHE3 / Robert A. Fenton, Shren B. Poulsen, Samantha de la Mora Chavez [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology* Published. – 2015. – Vol. 308, No. 12.
24. Enhanced Natriuresis and Diuresis in Wistar Rats Caused by the Costimulation of Renal Dopamine D3 and Angiotensin II Type 2 Receptors / Sufei Yang, Yu Han, Shuo Zheng [et al.] // *American Jnl of Hypertension*. – 2015.
25. Addition of indapamide to frusemide increases natriuresis and creatinine clearance, but not diuresis, in fluid overloaded ICU patients / Sufei Yang, Andrew W. Holt , Shivesh Prakash [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2016.
26. Державний реєстр лікарських засобів України: Офіційний сайт [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ 7-N-МЕТИЛ БЕНЗИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА**

**Е. П. Матвийчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвийчук, Д. Г. Иванченко**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*  
*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** результаты проведенного компьютерного прогноза производных 7-*n*-метилбензил-8-замещенных теофиллина показали высокую вероятность проявления у этих соединений диуретической активности. Учитывая данные этого прогноза был проведен целенаправленный фармакологический скрининг. Считалось целесообразным экспериментально подтвердить соответствие данных компьютерного прогноза о наличии у этих производных диуретического действия. В качестве объекта исследования были взяты 20 впервые синтезированных соединений в этом ряду производных метилксантинов. Изучение диуретической активности по методу Е. Б. Берхина показало, что данные соединения оказывают влияние на функцию почек. Большинство исследуемых производных проявили



диуретическую активность, которая находилась в интервале от 23,2 до 153,7 %. Выраженный диуретический эффект выявлено у соединения – 7-*p*-метилбензил-8-*p*-бромобензилиденгидразинотеофиллин, которое стимулирует экскреторную функцию почек у крыс и увеличивает мочеотделение за 4 часа наблюдения на 153,7% ( $P < 0,01$ ). Диуретическое действие этого соединения превышает активность препарата сравнения – гипотиазида в 2 раза. Более выраженный диуретический эффект этого соединения по сравнению с гипотиазидом может быть связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют об эффективности компьютерного прогнозирования для создания новых отечественных эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Среди изученных производных выявлено соединение с высокой диуретической активностью, что делает его перспективным для дальнейшего углубленного изучения специфической активности как потенциального диуретического лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** компьютерный прогноз, производные 7-*p*-метилбензил-8 замещенных теофиллина, диуретическая активность.

## **EXPERIMENTAL RESEARCH OF DIURETIC PROPERTIES OF NEW 7-METHYL-N-BENZYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE**

**O. P. Matviychuk, O. M. Hladchenko, A. V. Matviychuk, D. H. Ivanchenko**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*  
*Zaporizhian State Medical University*

**Summary:** the results of the computer forecast of derivative 7-*p*-methylbenzyl-8-substituted theophylline showed a high likelihood of these compounds diuretic activity. Taking into account of this forecast data was conducted targeted pharmacological screening. It was considered reasonable to prove experimentally data accordance of the computer forecast about the existence of these derivatives diuretic action. As the object of study there were taken 20 first synthesized compounds in these series methylxanthine derivatives. Studying diuretic activity by E. B. Berhin's method showed that these compounds affect renal function. Most derivatives showed diuretic activity, which was to range of interval from 23.2 % to 153.7 %. Pronounced diuretic effect revealed the compound – 7-*p*-methylbenzyl-8-*p*-bromobenzylidenhydrazinotheophylline, which stimulates the rats' excretory renal function and increases urine for 4 hours of attendance at 153.7 % ( $p < 0.01$ ). Diuretic action of this compound exceeds activity of the comparator agent – hypothiazid twofold. More pronounced diuretic effect of this compound in comparison to hypothiazid possibly is connected with inhibition of active sodium transport in the tubules of the nephron and increase its excretion in the urine.

Thus, carried out experimental tests demonstrate the effectiveness of computer forecasting for creating of new domestic effective and safe medications. Among the tested derivatives there was found compound with highly diuretic activity, which makes it promising for further in-depth study of specific diuretic activity as a potential diuretic medication.

**Key words:** computer prediction, 7-methyl-n-benzyl-8-substituted theophylline, diuretic activity.

Отримано 12.04.2016