

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Григор'єва Л. В., *Самура Б. А., **Самура І. Б., **Романенко М. І.

УДК 615. 011:547. 857. 4

Григор'єва Л. В., *Самура Б. А., **Самура І. Б., **Романенко М. І.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7-п-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків)

*Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

**Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

badstaff.main.mail@gmail.com

Дана робота є фрагментом НДР «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0103U000478.

Вступ. В розпорядженні сучасних клінік є обширний арсенал фармакологічних засобів для лікування захворювань, в основі яких лежить біль та запалення. Запалення займає значне місце в патогенезі різних патологічних станів і є динамічним процесом, що розвивається у відповідь на дію екзогенного чинника, обумовленого реакцією кліток і тканин, яка визначається загальною реактивністю організму, регульованою нервово-гормональними механізмами. Для лікування цих хвороб найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Сучасні уявлення про механізм дії НПЗЗ останніми роками значно розширилися в тому плані, що протизапальна і анальгетична їх дія пояснюється не тільки ступенем інгібіції ЦОГ, але і гальмуванням хемотаксису, активності нейтрофілів, антиоксидантною дією і зменшеннюм продукції токсичних кисневих радикалів, стимулюванням нейтрофілів і синтезу оксиду азоту [7, 9, 16].

Більшість НПЗЗ є високотоксичними, недостатньо ефективними та мають цілий ряд побічних ефектів. У переважній більшості випадків найхарактернішим і частим побічним ефектом при застосуванні НПЗЗ є ультцерогенна дія і розвиток ерозивно-виразкового процесу в гастродуоденальній зоні. Застосування традиційних НПЗЗ може сприяти загостренню виразкової хвороби і формуванню одного з морфологічних субстратів даного страждання – типової хронічної виразки. В даний час через широке застосування НПЗЗ в клінічній практиці гастропатії представляють серйозну медико-соціальну проблему [6, 8, 11]. Серйозність прогнозу визначається реальною можливістю ускладнення виразкового процесу кровотечею або перфорацією, що відносяться вже до загрозливих для життя станів з вірогідністю летальних результатів [10].

Обмеження протизапальної терапії НПЗЗ обох класів – неселективними і селективними блокаторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) знижують можливості їх застосування. Тоді як неселективні НПЗЗ тягнуть загрозу розвитку виразкової поразки унаслідок зниження синтезу гастропротективних протагландинів, селективні блокатори ЦОГ-2 несуть

загрозу розвитку тромболітичних ускладнень, зокрема інфаркту міокарду [12-15].

В зв'язку з цим, пошук високоефективних лікарських засобів з низькою токсичністю та широкою фармакодинамікою залишається актуальним питанням сучасної медицини.

Останніми роками показано, що в терапевтичних концентраціях теофілін пригноблює утворення активних форм кисню і продукцію лейкотрієну-В₄ активованими полінуклеарними нейтрофілами *in vitro*, а також теофілін інгібує проліферацію Т-лімфоцитів *in vitro* і продукцію лімфоцитами інтерлейкіна-2. Протизапальна дія теофіліну росте при тривалому використанні препарату [1].

Протизапальний ефект метилксантинів реалізується інгібуванням експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів. Дані комп'ютерного прогнозу показали наявність у 7,8-дізаміщених теофіліну протизапальних і анальгетичних властивостей [1].

У зв'язку з вищезазначенім **метою роботи** стало дослідження впливу 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну на перебіг гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням карagenіну у дослідах на щурах.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 7-п-хлорбен-зил-8-заміщені теофіліну (спол. 1-9). Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і мас-спектрометрических методів, а чистота контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Синтез речовин здійснений на кафедрі біологічної хімії і лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Н. І. Романенко.

Аналгетичну активність досліджуваних речовин визначали на моделі «оцтових корчів» в дослідах на білих нелінійних щурах масою 180-190 г. Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,75% водного розчину оцтової кислоти в дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок числа корчів проводили протягом 30 хвилин через 20 хвилин після внутрішньоочеревинного введення оцтової кислоти. Досліджувані похідні теофіліну вводили

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

внутрішньошлунково за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Контрольній групі тварин аналогічним шляхом у відповідному об'ємі рідини вводили ізотонічний розчин натрію хлориду та твін-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 щурах. Зменшення кількості корчів у тварин, яким вводили досліджувані сполуки в порівнянні з контрольною групою, виступало показником анальгетичної активності [6]. Препаратором порівняння був використаний диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг. Аналгетичну активність виражали у відсотках зниження числа оцтових корчів у дослідних групах тварин у порівнянні з контрольними та вираховували за формулою:

$$A = \frac{C_k - C_d}{C_d} \times 100\%, \text{де}$$

AA – анальгетична активність у %; C_k – середня кількість «судом» у контрольній групі; C_d – середня кількість «судом» у дослідній групі.

Антиексудативну дію досліджуваних речовин проводили на білих нелінійних щурах масою 180-200 г на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням в задню лапку 0,1 мл 1% розчину карагеніну. Об'єм лапки вимірювали за допомогою гідростатичного онкометру до початку досліду та у момент максимального розвитку набряку (через 4 години). Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково, одноразово, за 30 хвилин до введення флогогенного агента в дозах 0,05 від LD_{50} . Препаратором порівняння був використаний диклофенак натрію у дозі 8,0 мг/кг. Протинабряковий ефект досліджуваних речовин розраховували у відсотках по відношенню до контролю за формулою:

$$\% \text{ пригнічення набряку} = \frac{V_k - V_d}{V_k} \times 100, \text{де}$$

V_k і V_d відповідно об'єм лапки в контролі і в досліді [6].

Аналгетична та протизапальна активність в ряду 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну

Сполука №	Доза, мг/кг	Аналгетична активність		Протизапальна активність	
		Кількість корчів $M \pm m$	% до контролю	Об'єм лапки $M \pm m$	% до контролю
1	19,3	30,6 ± 1,23*	32,3	1,46 ± 0,07	37,9
2	17,1	28,7 ± 1,11*	36,5	1,58 ± 0,06*	32,8
3	14,9	36,1 ± 1,55*	20,1	1,69 ± 0,07*	28,1
4	15,6	38,7 ± 1,15*	14,4	1,84 ± 0,06*	21,7
5	14,2	24,5 ± 0,92	45,8	1,25 ± 0,07*	46,8
6	13,4	25,3 ± 1,76	44,0	1,32 ± 0,09*	43,8
7	19,8	42,6 ± 1,11	5,8	2,14 ± 0,12*	8,9
8	18,4	34,6 ± 1,51	23,5	1,76 ± 0,08*	25,1
9	20,4	36,5 ± 1,81*	19,3	1,93 ± 0,09*	17,9
Диклофенак	8,0	23,2 ± 1,9*	48,7	1,28 ± 0,14*	45,5
Контроль	–	45,2 ± 1,02	100	2,35 ± 0,12	–

Примітка: * $p < 0,05$ відносно контролю.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС по питаннях захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) і «Загальних етических принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), узгоджені з вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей» [2, 9]. Статистичну перевірку даних проводили з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excel 2003. Результати представлені у вигляді вибікового середнього значення ± стандартної помилки середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента і U-критерія Уїтні-Манна комп’ютерної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AxxR712D833214 FAN5) [5]. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Представлені результати вивчення протизапальної активності досліджуваних гетероциклічних похідних 7-*p*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну приведені (табл.). Аналіз даних свідчить про те, що найбільш виражений антиексудативний ефект проявила сполука № 5 – 7-*p*-хлорбензил-8-*p*-гідроксіфенілетиліденгідразинотеофіліну, яка в дозі 14,2 мг/кг через 4 години після введення викликала зменшення експериментального набряку лапки у щурах на 46,8 %.

Ексудація розвивається унаслідок підвищення гідростатичного тиску в капілярах, та відносного підвищення колоїдно-осмотичного тиску в запаленій тканині. В результаті ексудації утворюється набряк в інтерстиціальних просторах тканин організму. Такий набряк виникає навколо травматичного ураження шкіри або іншого запального вогнища і є

Таблиця

невід'ємним компонентом запалення і проявлення рефлекторної реакції на хімічний подразнювач. Переміщення у 8-му положенні молекули 7-*p*-хлорбензил-8-*p*-гідроксіфенілетиліденгідразинового фрагмента в о-гідроксіфеніл етиліденгідразиновий (спол. 6) призвело до зменшення антиексудативної активності. Внаслідок заміни у 8-му положенні *p*-хлорбензиліденгідразинового (спол. 5) радикалу на о-гідроксибензиліденгідразиновий (спол. 1), (а-метил)-*p*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. 2) заступники протизапальної активності становила 37,9 % і 32,8 %

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

відповідно. Менш виражену антиексудативну дію надають речовини, що містять у 8-му положенні молекули *п*-метоксібензиліденгідразиновий (спол. 3), *п*-нітрофенілеліпіденгідразиновий (спол. 4) та *п*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. 8) заступники, які пригноблювали розвиток експериментально-го каррагенінового набряку лапки у щурів в середньому на 28,1%, 25,1% і 21,7% відповідно.

Сполуки 7 і 9 проявили тенденцію до пригноблення розвитку набряку лапки у щурів в межах від 8,9% до 17,9% відповідно. Антиексудативна активність препарату порівняння диклофенаку в дозі 8 мг/кг склала 45,5% ($p < 0,05$).

Таким чином, серед вивчених 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну найбільш активною виявилася спол. 5, антиексудативну активність якої можна зіставити з препаратом порівняння диклофенаком.

Вивчення анальгетичної активності похідних 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну проведено на моделі оцтових судом. Аналіз отриманих результатів (табл.) показав, що 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну (спол. 1-9) у щурів зменшують прояви рефлекторної реакції на хімічний подразник у межах від 5,8% до 45,8%.

Найбільшу анальгетичну активність виявила сполука №5 – 7-*п*-хлорбензил-8-*п*-гідроксіфеніл етиліденгідразинотеофіліну, яка в дозі 14,2 мг/кг, викликала зменшення кількості оцтових корчів на 45,8% ($p < 0,05$). Заміна у 8-у положенні молекули 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну *п*-гідроксіфенілеліпіденгідразинового (спол. 5) замісника на *о*-гідроксіфенілеліпіденгідразиновий (спол. 6) і (*а*-метил)-*п*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. 2) радикали призводить до зменшення анальгетичної активності.

Менш виражену анальгетичну активність виявили речовини, що містять у 8-му положенні молекули 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну

о-гідроксібензиліденгідразиновий (спол. 1), *п*-хлорбензиліденгідразиновий (спол. 8), *п*-метоксібензиліденгідразиновий (спол. 3) та *п*-метилбензиліденгідразиновий (спол. 9) заступники, які викликали у щурів зменшення кількості оцтових корчів на 32,3%, 23,5%, 20,1% і 19,3% відповідно.

Сполуки 4 і 7 виявили тенденцію до прояву рефлекторної реакції на хімічний подразник. Знеболюючий ефект цих речовин знаходився у межах від 5,8% до 14,4%.

Можна припустити, що протизапальний і анальгетичний ефекти вперше синтезованих похідних 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну реалізуються за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і зменшення викиду медіаторів запалення з оглядних клітин [7].

Таким чином, серед вивчених 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну найбільш активною виявилася спол. 5, антиексудативну і знеболючу активність якої можна порівняти з диклофенаком.

Висновки.

1. Сполука №5 – 7-*п*-хлорбензил-8-*п*-гідроксіфеніл етиліденгідразинотеофіліну виявила протизапальну і анальгетичну дію, яку можна порівняти з активністю диклофенака.

2. Проведені дослідження дозволили припустити, що протизапальний і анальгетичний ефекти вперше синтезованих похідних 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну наймовірніше реалізуються за рахунок інгібування експресії генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і зменшення викиду медіаторів запалення з оглядних клітин.

Перспективи подальших досліджень. Похідні 7-*п*-хлорбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою речовин для синтезу та проведенню фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі нестероїдних протизапальних засобів.

Література

1. Белоусов Ю. Б. Современные представления о фармакодинамике теофиллина / Ю. Б. Белоусов, С. В. Лукьянов, А. А. Духанин // Качеств. клинич. практика. – 2002. – №3. – С. 5-8.
2. Бюютична експертіза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловйов, Н. В. Добреля, О. В. Стефанов // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №7. – С. 47-61.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [под ред. О. В. Стефанова]. – К. : Авіценна, 2001. – С. 433-443.
4. Каратаев А. Е. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России / А. Е. Каратаев, Н. Н. Коновалова, А. А. Литовченко [и др.] // Клин. мед. – 2005. – №5. – С. 33-38.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием ExCEL / [С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич и др.]. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
6. Мохорт М. А. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики / М. А. Мохорт, Л. В. Яковleva, О. М. Шаповал // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. – Київ, 2001. – С. 307-320.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М. : ООО Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с.
8. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // Фарматека. – 2005. – №7 – С. 10-14.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіценна, 2002. – 156 с.
10. Побочное действие лекарств / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко [та ін.]. – Х. : «СИМ», 2010. – 480 с.
11. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратаев и др. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №4. – С. 34-37.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

12. Crofford L. J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L. J. Crofford, P. E. Lipsky, P. Brooks [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43 – P. 4-13.
13. Gislason G. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G. Gislason, S. Jacobsen, J. Rasmussen [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, №25. – P. 2906-2913.
14. Graham D. J. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study / D. J. Graham, D. Campen, R. Hui [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 475-481.
15. Hudson M. Risk of congestive heartfailure with nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective Cyclooxygenase 2 inhibitors : a class effect? / M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, L. Pilote [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57, №33. – P. 516-523.
16. Nicola P. J. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C. S. Crowson [et al.] // Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 402-411.

УДК 615. 011:547. 857. 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 7-Н-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Григор'єва Л. В., Самура Б. А., Самура І. Б., Романенко М. І.

Резюме. Виконано експериментальне дослідження залежності протизапальної та анальгетичної активності від хімічної структури у ряді 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну. Найбільший протизапальний і анальгетичний ефекти проявила сполука №5 – 7-п-хлорбензил-8-п-гідроксіфеніліденгідразинотеофіліну, яка в дозі 14,2 мг/кг пригнічує розвиток каррагенінового набряку лапки у щурів на 46,8 % і виявляє зневажлючу дію в межах 45,8 %.

Похідні 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу і дослідження фармакологічної активності з метою створення на їх основі субстанцій для приготування нових лікарських препаратів.

Ключові слова: запалення, антиексудативна та анальгетична активність, похідні 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну.

УДК 615. 011:547. 857. 4

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 7-п-ХЛОРБЕНЗИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Григорьева Л. В., Самура Б. А., Самура И. Б., Романенко Н. И.

Резюме. Выполнено экспериментальное исследование зависимости противовоспалительной и анальгетической активности от химической структуры в ряду 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина. Наибольший противовоспалительный и анальгетический эффекты проявило соединение №5 – 7-п-хлорбензил-8-п-гидроксифенилэтиленгидразинотеофиллина, которое в дозе 14,2 мг/кг угнетает развитие каррагенинового отека лапки у крыс на 46,8 % и обнаруживает обезболивающее действие в пределах 45,8 %.

Производные 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и исследования фармакологической активности с целью создания на их основе субстанций для приготовления новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: воспаление, антиэксудативная и анальгетическая активность, производные 7-п-хлорбензил-8-замещенных теофиллина.

UDC 615. 011:547. 857. 4

Study Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Derivatives of 7-P-Chlorobenzyl-8-Substituted Theophylline

Grigorieva L. V., Samura B. A., Samura I. B., Romanenko N. I.

Abstract. The presented results indicate that the most pronounced effect was antie xudative compound number 5 – 7-p-chlorobenzyl-8-p-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline, is a dose of 14.2 mg/kg 4 hours after administration caused a reduction in the experimental rat paw edema by 46.8 %. Moving in the 8th position of the molecule 7-p-chlorobenzyl-8-p-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline (comp. 5) hydroxyphenylethylidenhydrazine p-fragment of o-hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 6) reduced the anti-exudative activity.

Because replacement 8th position p-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 5) on the o-radical hydroxybenzylidenhydrazine (comp. 1), (a-methyl)-p-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 2) substituents inflammatory activity was 37.9 % and 32.8 % respectively. Antie xudative less pronounced effect is the substance contained in the 8th position of the molecule p-methoxybenzylidenhydrazine (comp. 3), p-nitrophenylethylidenhydrazine (comp. 4) and p-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 8) substituents which inhibits the development of experimental carrageenan paw edema in rats on average 28.1 %, 25.1 % and 21.7 % respectively.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Compounds 7 and 9 showed a tendency to inhibition of paw edema in rats of between 8. 9% and 17.9% respectively. Antie xudative active comparator diclofenac in a dose of 8 mg/kg was 45. 5% ($p < 0.05$).

Thus, among the studied 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline appeared most active comm. 5, anti-exudative activity of which can be compared with the comparison drug diclofenac.

The study of the analgesic activity of derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline acetic conducted writhing model. Analysis of the results showed that 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline (comp. 1-9) rats reduce manifestations reflex reaction to a chemical stimulus in the range from 5.8% to 45.8 %.

The greatest analgesic activity manifested compound number 5 – 7-*p*-chlorobenzyl-8-*p*-hydroxyphenylethylidenhydrazinotheophylline, that at a dose of 14. 2 mg/kg, caused a decrease in the amount of acetic writhing on 45.8% ($p < 0.05$). Substitution in the eighth position of the molecule 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline *p*-hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 5) on the o-substituent hydroxyphenylethylidenhydrazine (comp. 6) and (*a*-methyl)-*p*-chlorobenzylidenhydrazine (comp. 2) leads radicals to reduce analgesic activity.

Compounds 4 and 7 tendency to be found the reflex response to a chemical stimulus. The analgesic effect of these substances is in the range from 5.8% to 14.4 %.

It can be assumed that the anti-inflammatory and analgesic effects of newly synthesized derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline sold by inhibiting expression of genes responsible for the synthesis of pro-inflammatory cytokines and decrease emissions inflammatory mediators from mast cells.

Thus, among the studied 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline appeared most active comp. 5, anti-exudative and analgesic activity which can perform compared with diclofenac.

Derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline is a promising group of organic compounds for the subsequent conduct of purposeful synthesis and study of pharmacological activity in order to create on their basis of substances for the preparation of new drugs.

Keywords: inflammation, analgesic and anti-exudative activity, derivatives of 7-*p*-chlorobenzyl-8-substituted theophylline.

Рецензент – проф. Киреєв І. В.

Стаття надійшла 27. 02. 2015 р.