

D. H. Ivanchenko<sup>1</sup>, M. I. Romanenko<sup>1</sup>, K. V. Aleksandrova<sup>1</sup>, B. A. Samura<sup>2</sup>,  
K. A. Duchenko<sup>3</sup>, D. N. Sinchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical University

26, Mayakovsky avenue, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine. E-mail: ivanchenkodima@yandex.ua

<sup>2</sup> National University of Pharmacy

<sup>3</sup> Kharkiv State Zooveterinary Academy

## Synthesis and the diuretic activity of 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine

It has been found that natural xanthines, as well as their synthetic analogs, possess the diuretic effect. Analysis of the literature proves that there is a great opportunity of applying synthetic derivatives of N-methylated xanthines as potential diuretics.

**Aim.** To develop preparative methods of the synthesis of 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine and study their physical, chemical and biological properties.

**Results.** The synthesis of a series of 8-aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine was carried out. According to the results of the biological testing the compounds synthesized belong to the toxicity of class IV. 7-(2-Hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-8-(furyl-2-methylamino)-3-methylxanthine xanthine shows the highest diuretic activity, and hence, requires a more in-depth study since it is twice more active than hydrochlorothiazide. It should be emphasized that all compounds synthesized exhibit a marked diuretic effect.

**Experimental part.** 8-Bromo-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine was obtained by heating 8-bromo-3-methylxanthine with p-methoxyphenoxypropylmethoxyloxirane in butanol-1 and in the presence of N,N-dimethylbenzylamine. 8-Aminosubstituted of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine was obtained by boiling of bromoalcohol with the primary and secondary amines. The structure of the compounds synthesized was unambiguously confirmed by NMR-spectroscopy. The acute toxicity of the compounds obtained was studied by Kerber method. The study of the diuretic activity of the compounds was carried out using Ye. Berkhin method. Hydrochlorothiazide was used as a reference substance.

**Conclusions.** Simple methods for the synthesis of 8-amino-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthines have been developed. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by the method of NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy. The acute toxicity and the diuretic activity of the compounds obtained have been studied.

**Key words:** xanthine; organic synthesis; NMR-spectroscopy; acute toxicity; diuretic effect

### Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, Б. А. Самура, К. А. Дученко, Д. М. Сінченко Синтез та діуретична дія 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину

Відомо, що як природні ксантини, так і їх синтетичні аналоги виявляють діуретичну дію. Аналіз даних літератури свідчить про значну перспективу використання синтетичних похідних N-метильованих ксантинів в якості потенційних діуретичних засобів.

**Метою** даної роботи є розробка препаративних методів синтезу 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину та вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

**Результати та їх обговорення.** Був синтезований ряд 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину. За результатами біологічних випробувань синтезовані сполуки відносяться до IV класу токсичності. 7-(2-Гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-8-(фурил-2-метиламіно)-3-метилксантин виявляє найвищу діуретичну активність, а отже потребує більш досконалого вивчення, оскільки він більш ніж у 2 рази активніший за гідрохлортіазид. Необхідно підкреслити, що всі синтезовані сполуки виявляють виражену діуретичну дію.

**Експериментальна частина.** 8-Бromo-7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантин отримали нагріванням 8-бromo-3-метилксантину з п-метоксифеноксиметилоксираном у бутанолі-1 в присутності N,N-диметилбензиламіну. 8-Амінозаміщені 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину синтезовані шляхом кип'ятіння бромоспирту з первинними та вторинними амінами. Структура синтезованих сполук була однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Гостра токсичність синтезованих сполук була вивчена за методом Кербера. Вивчення діуретичної дії отриманих сполук проводили за методом Берхіна Є. Б. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид.

**Висновки.** Були розроблені прості у виконанні методики синтезу 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину. Структура синтезованих сполук була доведена методом ПМР-спектроскопії. Вивчена гостра токсичність та діуретична активність отриманих речовин.

**Ключові слова:** ксантини; органічний синтез; ПМР-спектроскопія; гостра токсичність; діуретична дія

**Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Е. В. Александрова, Б. А. Самура, Е. А. Дученко, Д. Н. Синченко**  
**Синтез и диуретическое действие 8-аминозамещенных 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина**

Известно, что как природные ксантины, так и их синтетические аналоги обладают диуретическим действием. Анализ данных литературы свидетельствует о значительной перспективе использования синтетических производных N-метилированных ксантинов в качестве потенциальных диуретических средств.

**Цель** данной работы – разработка препаративных методов синтеза 8-аминозамещенных 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина и изучение их физико-химических и биологических свойств.

**Результаты и их обсуждение.** Синтезирован ряд 8-аминозамещенных 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина. По результатам биологических испытаний синтезированные соединения относятся к IV классу токсичности. 7-(2-Гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-8-(фурил-2-метиламино)-3-метилксантин имеет наибольшую диуретическую активность, а следовательно необходимо доскональное изучение, поскольку он более чем в 2 раза активнее гидрохлортиазида. Необходимо подчеркнуть, что все синтезированные соединения оказывают выраженное диуретическое действие.

**Экспериментальная часть.** 8-Бром-7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантин получен нагреванием 8-бром-3-метилксантина с п-метоксифеноксиметилоксираном в бутаноле-1 в присутствии N,N-диметилбензиламина. 8-Аминозамещенные 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина синтезированы путем кипячения бромоспирта с первичными и вторичными аминами. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Острая токсичность синтезированных соединений изучалась по методу Кербера. Изучение диуретической активности полученных соединений проводили по методу Берхина Е. Б. В качестве эталона сравнения использовали гидрохлортиазид.

**Выводы.** Разработаны простые в выполнении методики синтеза 8-аминозамещенных 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина. Структура синтезированных соединений доказана методом ПМР-спектроскопии. Изучена острая токсичность и диуретическая активность полученных веществ.

**Ключевые слова:** ксантины; органический синтез; ПМР-спектроскопия; острая токсичность; диуретическое действие

To find original and non-toxic diuretics is an important task of modern pharmaceutical chemistry since diuretics are widely used in the comprehensive treatment of various cardiovascular diseases [1-3]. It has been found that natural xanthines (theophylline, theobromine, caffeine), as well as their synthetic analogs (euphyllin, etofylline), possess the diuretic effect [4]. Analysis of the literature proves that there is a great opportunity of applying synthetic derivatives of N-methylated xanthines as potential diuretics [5-7].

The aim of this work is to develop preparative methods of the synthesis of 3-methylxanthine derivatives not described earlier and study their physical, chemical and biological properties.

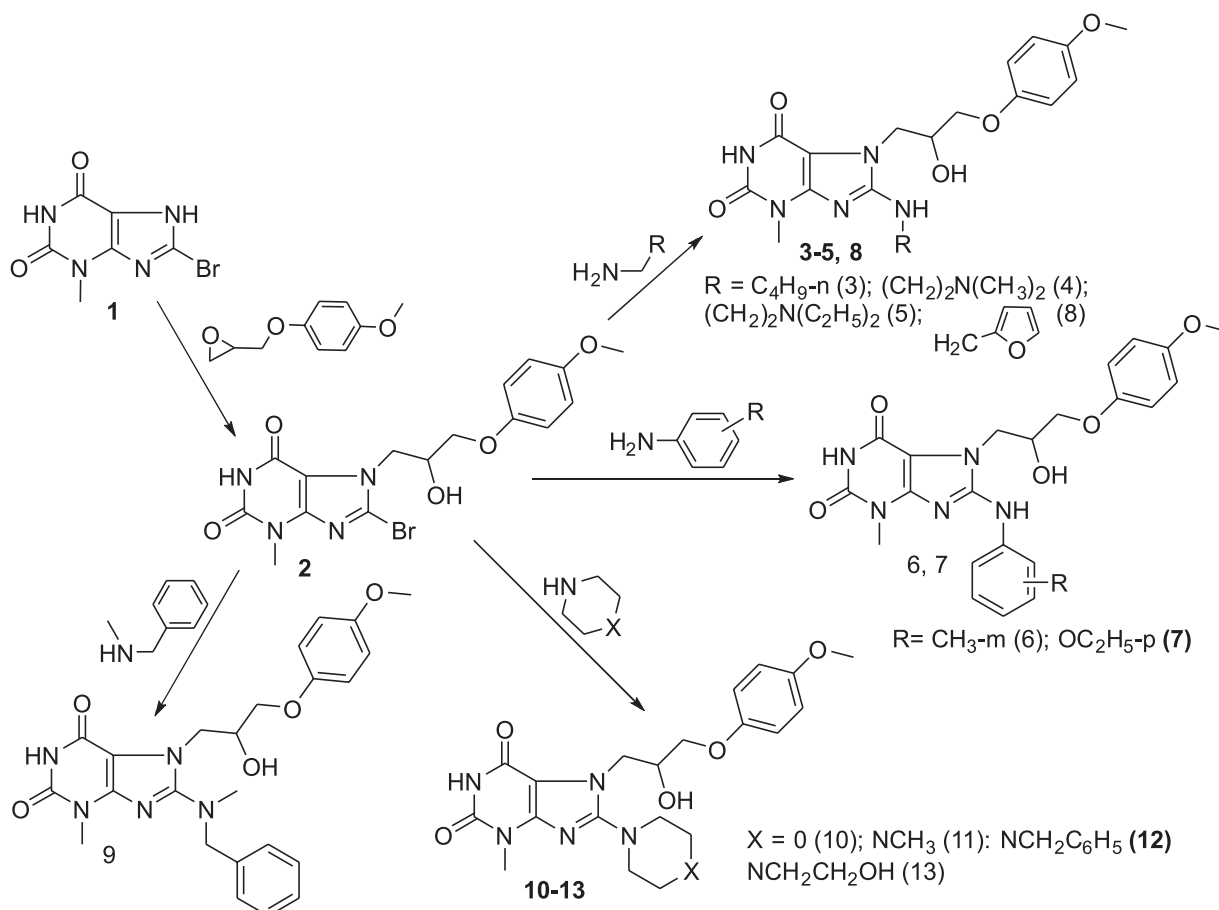
## Results and Discussion

As the initial compound 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine (2) was selected since its analogs revealed a high biological effect [7-12]. As shown in Scheme, the initial bromoalcohol 2 was obtained by heating 8-bromo-3-methylxanthine (1) [13] with p-methoxyphenoxy-methyloxirane in butanol-1 and in the presence of N,N-dimethylbenzylamine. The NMR-spectrum of bromoalcohol 2 clearly confirmed its structure (Tab. 1). The uracil part of the molecule was characterized by two singlets at 11.25 ppm and 3.30 ppm with the intensity of 1 and 3 proton units caused by the resonance of protons in the N<sup>1</sup>H- and N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>-groups, respectively. The presence of a substituent in position 7 of the xanthine molecule was confirmed by a doublet at 5.44 ppm (1H, OH) and a singlet at 3.69 ppm (3H, OCH<sub>3</sub>). As the result of chirality of the carbon atom in position

2 of the N<sup>7</sup>-propyl residue its methylene and methine protons in the NMR spectrum were recorded as two multiplets at 4.45-4.15 ppm (3H) and 3.88 ppm (2H). Aromatic protons of the p-methoxyphenoxypropyl residue were registered in the form of an intense singlet at 6.78 ppm (4H) indicating their magnetic equivalence.

The presence of the bromine atom in position 8 of the xanthine molecule allowed studying the reactions of bromoalcohol 2 with various amines. It was found that when heating compound 2 with the primary and secondary amines of the aliphatic or heterocyclic series, the reaction of the bromine atom substitution by the amine residue occurred under brief boiling of synthons in the aqueous dioxane medium along with formation of the corresponding 8-amino-substituted (3-5, 8-13) (Scheme). The reaction with aromatic amines in these conditions was not performed. The synthesis of 8-m-tolylaminoxanthine (6) and p-ethoxyphenylaminoxanthine (7) was carried out by boiling synthons in the excess of amine without solvents. The 8-aminoderivatives of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthine (3-13) obtained are white crystalline compounds that are insoluble in water and diethyl ether. Meanwhile, they are soluble in dioxane, dimethylformamide, and dimethylsulfoxide. Compounds 4, 5, 11, 13 are soluble in diluted mineral acids. The structure of 8-aminoxanthines 3-13 synthesized was proven by NMR-spectroscopy data (Tab. 1). The spectra have clear proton signals, which are substituents of the appropriate form and intensity located in the relevant part of the spectrum.

According to the results of the biological testing the compounds synthesized belong to the toxicity of



Scheme

class IV. Their  $LD_{50}$  is in the range of 290-835 mg/kg. The most toxic ones are 8-n-butylaminoxanthine 3 (290 mg/kg) and 4-benzylpiperidinoxanthine 12 (302 mg/kg). Virtually, 8-(furyl-2-methylamino)xanthine 8 (835 mg/kg) is a non-toxic compound. It should be mentioned that compound 8 shows the highest diuretic activity, and hence, requires a more in-depth study since it is twice more active than hydrochlorothiazide (a reference substance). It should be emphasized that all compounds synthesized exhibit a marked diuretic effect. Apart from 8-furylmethylamino deri-

vative 8, such compounds as butylaminoxanthine 3 (231.8 %), N,N-diethylaminoethylaminoxanthine 5 (199.3 %), m-tolylaminoxanthine 6 (243.5 %), p-ethoxyphenylaminoxanthine 7 (21.0 %) are even more active than hydrochlorothiazide. Aminoxanthines 9 (186.2 %) and 12 (185.2 %) containing benzyl residue in their structure are practically equivalent to hydrochlorothiazide.

The above-mentioned details clearly indicate a great opportunity and feasibility of further search for non-toxic diuretics among xanthine derivatives.

Table 1

The values of the chemical shift in NMR-spectra of the compounds synthesized (2-13)

Compound	$\delta$ -scale, ppm							
	$N^1H$ (s, 1H)	$CH_{arom}$	$C^8NH$	OH (d, 1H)	$N^7CH_2CHCH_2O$	$OCH_3$ (s, 3H)	$N^3CH_3$ (s, 3H)	Other signals
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	11.25	6.78 (s, 4H)	–	5.44	4.45-4.15 (m, 3H); 3.88 (m, 2H)	3.69	3.30	
3	10.14	6.79 (s, 4H)	6.40 (t, 1H)	5.40	4.30-4.10 (m, 3H); 3.95-3.80 (m, 2H)	3.72	3.36	3.33 (m, 2H) – $NCH_2$ ; 1.58 (m, 2H) – $CH_2C$ ; 1.40 (m, 2H) – $CH_2C$ ; 0.95 (t, 3H) – $CH_3$
4	10.20	6.83 (s, 4H)	6.48 (t, 1H)	5.38	4.28-3.85 (m, 5H)	3.73	3.35	3.42 (q, 2H) – $NCH_2$ ; 2.95 (t, 2H) – $NCH_2$ ; 2.21 (s, 6H) – $N(CH_3)_2$

Continuation of Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	10.27	6.81 (s, 4H)	6.50 (t, 1H)	5.39	4.28-3.83 (m, 5H)	3.72	3.35 (s, 5H) +NCH <sub>2</sub>	2.52 (m, 6H) – NCH <sub>2</sub> ; 0.98 (t, 6H) – CH <sub>3</sub>
6	10.47	7.38 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.74 (m, 3H)	8.84 (s, 1H)	5.88	4.49 (d, 1H); 4.35-4.25 (m, 2H); 4.08-3.82 (m, 2H)	3.72	3.43	2.33 (s, 3H) – ArCH <sub>3</sub>
7	10.45	7.28 (q, 4H), 6.73 (q, 4H)	8.04 (s, 1H)	5.81	4.44-4.25 (m, 3H); 3.96 (m, 4H)+OCH <sub>2</sub>	3.72	3.40	1.35 (t, 3H) – CH <sub>3</sub> C
8	10.38	7.43 (s, 1H)	7.09 (t, 1H)	5.40	4.25-4.10 (m, 3H); 3.89-3.80 (m, 2H)	3.71	3.35	4.53 (d, 2H) – NCH <sub>2</sub>
9	10.80	7.38-7.24 (m, 5H); 6.78 (q, 4H)	–	5.48	4.37 (m, 1H); 4.23 (d, 2H); 3.82 (m, 2H)	3.67	3.28	4.50 (q, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 2.83 (s, 3H) – NCH <sub>3</sub>
10	10.29	6.76 (s, 4H)	–	5.22	4.43-4.18 (m, 3H); 3.86 (d, 2H)	3.73	3.35	3.64 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 3.54 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 1.92 (m, 4H) – N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
11	10.88	6.75 (q, 4H)	–	5.39	4.39 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 3.82 (m, 2H)	3.67	3.30	3.28 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 3.09 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 2.38 (m, 4H) – N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 2.18 (s, 3H) – NCH <sub>3</sub>
12	10.86	7.28 (t, 2H); 7.17 (m, 3H); 6.74 (q, 4H)	–	5.38	4.33 (m, 1H); 4.18 (d, 2H); 3.79 (m, 2H)	3.65	3.29	3.6 (d, 1H) – NCH <sub>2</sub> ; 3.39 (d, 1H) – NCH <sub>2</sub> ; 2.80 (t, 1H) – NCH <sub>2</sub> ; 2.69 (t, 1H) – NCH <sub>2</sub> ; 1.68-1.50 (m, 3H) – CH <sub>2</sub> -Ar+CCH; 1.35-1.1 (m, 4H) – C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
13	10.64	6.77 (q, 4H)	–	5.31	4.40 (m, 1H); 4.16 (d, 2H); 3.90-3.78 (m, 3H)+OH	3.73	3.38 (s, 5H) +NCH <sub>2</sub>	3.53 (q, 2H) – OCH <sub>2</sub> ; 3.17 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub> ; 2.59 (m, 4H) – N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 2.49 (m, 2H) – NCH <sub>2</sub>

## Experimental Part

The melting point was determined using the open capillary method with PTP-M device. Elemental analysis was performed using an Elementar Vario L cube device; NMR-spectra were taken on a Bruker SF-300 spectrometer (with the operating frequency of 300 MHz, DMSO as a solvent, and TMS as an internal standard). These data corresponded to the elemental analysis calculated.

Analytical data of the compounds synthesized are given in Tab. 1, 2.

**The synthesis of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl)-3-methylxanthine (2).** Boil the mixture of 24.5 g (0.1 Mole) of 8-bromo-3-methylxanthine [13], 19.8 g (0.11 Mole) of p-methoxyphenoxypropylmethylxanthine, 1 ml of N,N-dimethylbenzylamine in 150 ml of butanol-1 for 3 h. Then filter the mixture being hot, rinse in a cold dioxane and water and crystallize from the aqueous dioxane.

**The synthesis of 8-n-butylamino-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl)-3-methylxanthine (3).** Boil the mixture of 4.25 g (0.01 Mole) of bro-

Table 2

The physicochemical characteristics of the compounds synthesized (2-13)

Compound	M. p., °C	The empirical formula	Yield, %
2	190-192	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	87.1
3	241-242	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	91.1
4	221-222	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	81.0
5	216-217	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	87.0
6	286-287	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	85.1
7	241-242	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	66.4
8	226-227	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	70.3
9	172-173	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	94.6
10	192-193	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	89.1
11	200-201	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	93.2
12	209-210	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	84.6
13	183-184	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	69.6

Table 3

The acute toxicity and the diuretic activity of the compounds synthesized (2-13)

Compound	LD <sub>50</sub> , mg/kg	Diuresis in			
		2 hours		4 hours	
		M ± m, ml	% of control	M ± m, ml	% of control
3	290.0 ± 18.7	3.14 ± 0.16*	219.6	6.56 ± 0.27*	231.8
4	428.0 ± 28.9	2.90 ± 0.13*	202.8	4.51 ± 0.14	159.4
5	365.0 ± 22.4	2.74 ± 0.11*	181.6	5.64 ± 0.26**	199.3
6	620.0 ± 34.3	2.97 ± 0.21*	207.7	6.89 ± 0.23**	243.5
7	344.0 ± 21.9	3.39 ± 0.17*	237.1	5.97 ± 0.15*	211.0
8	835.0 ± 44.6	3.94 ± 0.17**	275.5	8.53 ± 0.22**	301.4
9	515.0 ± 31.7	3.27 ± 0.12*	228.7	5.27 ± 0.12*	186.2
10	545.0 ± 28.4	2.53 ± 0.14*	176.9	3.54 ± 0.23	125.1
11	405.0 ± 23.6	2.23 ± 0.17*	155.9	4.46 ± 0.11*	157.6
12	302.0 ± 19.7	2.70 ± 0.21*	188.8	5.24 ± 0.23*	185.2
13	695.0 ± 37.6	2.37 ± 0.11*	165.7	4.17 ± 0.20	147.3
Control		1.43 ± 0.13	100	2.83 ± 0.28	100
Hydrochlorothiazide		2.72 ± 0.09*	190.2	5.38 ± 0.13*	190.1

Notes: \* – p &lt; 0.05; \*\* – p &lt; 0.01.

moxanthine, 2, 3 ml (0.03 Mole) of n-butylamine, 30 ml of water with 30 ml of dioxane for 1 h. After that, cool the mixture, and add 100 ml of water. Filter the precipitate, rinse in water and crystallize from the aqueous dioxane.

Compounds 4, 5, 8-13 were obtained in a similar way. Compounds 4, 5, 11, 13 were purified using the reprecipitation method. Compounds 8-10, 12 were crystallized from the aqueous dioxane.

**The synthesis of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methyl-8-m-tolylaminoxanthine (6).** Boil the solution of 4.25 g (0.01 Mole) of bromoxanthine 2 in 15 ml of m-toluidine for 1 h. Then cool it, and add 150 ml of propanol-2. Filter the precipitate, rinse in propanol-2, acetone and water and then crystallize from the aqueous DMF.

Compound 7 was obtained in a similar way.

The acute toxicity of the compounds synthesized was studied by Kerber method [8] in white mice weighing 18-24 g.

The study of the diuretic activity of the compounds was carried out using Ye. Berkhin method [9]. The compounds studied were injected intraperitoneally

in the dose of 1/20 LD<sub>50</sub> as a 3-5 % thin aqueous suspension stabilized by Tween-80 30 min prior to the water load. Hydrochlorothiazide in the dose of 25 mg/kg was used as a reference substance.

Data of the biological effects of the compounds synthesized are shown in Tab. 3.

### Conclusions

1. Simple methods for the synthesis of 8-amino-7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methylxanthines have been developed.

2. The structure of 7,8-disubstituted derivatives of 3-methylxanthine synthesized has been confirmed by the method of NMR <sup>1</sup>H-spectroscopy.

3. The acute toxicity and the diuretic activity of the compounds obtained have been studied. For more in-depth pharmacological studies 7-(2-hydroxy-3-p-methoxyphenoxypropyl-1)-3-methyl-8-(furyl-2)-methylaminoxanthine (8) has been proposed, it increases diuresis by 3 times and is twice more active than hydrochlorothiazide.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

### References

- Krishnamoorthy, A. Fluid removal in acute heart failure: diuretics versus devices / A. Krishnamoorthy, G. M. Felker // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20, Issue 5. – P. 478–483. doi : 10.1097/mcc.000000000000134.
- Antza, Ch. Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence / Ch. Antza, S. Stabouli, V. Kotsis // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 443–451. doi : 10.2147/vhrm.s91020.
- Medication knowledge of patients hospitalized for heart failure at admission and after discharge / F. Custodis, F. Rohlehr, A. Wachter et al. // *Patient Prefer. Adherence.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2333–2339. doi : 10.2147/ppa.s113912.
- Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
- Caffeine-induced diuresis and natriuresis is independent of renal tubular NHE3 / R. A. Fenton, S. B. Poulsen, S. M. Chavez et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308, Issue 12. – P. F1409–F1420. doi : 10.1152/ajprenal.00129.2015.
- Іванченко, Д. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко // *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* – 2015. – № 3 (19). – С. 4–8.

7. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7-(2-гідрокси-3-N-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теofilіну / К. А. Дученко, В. І. Корнієнко, Б. А. Самура и др. // Експеримент. і клін. медицина. – 2015. – № 4 (69). – С. 21–24.
8. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, Б. А. Самура, А. В. Таран // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – № XXIV (2). – С. 41–44.
9. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-ліденгідразінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропілксантинів / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, О. О. Мартинюк и др. // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – № XXIV (3). – С. 90–94.
10. Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-7-(2'-оксопропіл)ксантинів – потенційних біологічно активних сполук / М. І. Романенко, Т. М. Рак, Д. Г. Іванченко и др. // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – 2011. – № XXIV (3). – С. 78–81.
11. Остапенко, А. О. Вивчення гіполіпідимічної активності деяких похідних 3-метил-7-β-гідрокси-γ-п-хлорофеноксипропілксантину при експериментальній гіполіпідимії / А. О. Остапенко, І. М. Білай, М. І. Романенко // Клін. фармація. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 32–35.
12. Исследование зависимости противовоспалительной активности от химической структуры в ряду 7-β-гидрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропил-8-замещенных теofilлина / Б. А. Самура, Л. В. Григорьева, И. Б. Самура, Н. И. Романенко // Укр. біофармац. журн. – 2015. – № 2 (37). – С. 30–33.
13. Получение 3-метил-8-бромксантина и его алкилирование / Б. А. Приймєнко, Н. И. Романенко, С. Н. Гармаш и др. // Укр. хим. журн. – 1985. – Т. 51, № 6. – С. 660–663.

## References

1. Krishnamoorthy, A., Felker, G. M. (2014). *Fluid removal in acute heart failure. Current Opinion in Critical Care*, 20 (5), 478–483. doi: 10.1097/mcc.000000000000134.
2. Antza, C., Stabouli, S., Kotsis, V. (2016). Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 443–451. doi: 10.2147/vhrm.s91020.
3. Custodis, F., Rohlehr, F., Wachter, A., Böhm, M., Schulz, M., Laufs, U. (2016). Medication knowledge of patients hospitalized for heart failure at admission and after discharge. *Patient Preference and Adherence*, 10, 2333–2339. doi: 10.2147/ppa.s113912.
4. Mashkovskii, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva*. (16 ed.). Moscow: Novaia volna, 1216.
5. Fenton, R. A., Poulsen, S. B., de la Mora Chavez, S., Soleimani, M., Busslinger, M., Dominguez Rieg, J. A., Rieg, T. (2015). Caffeine-induced diuresis and natriuresis is independent of renal tubular NHE3. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 308 (12), F1409–F1420. doi: 10.1152/ajprenal.00129.2015.
6. Ivanchenko, D. G. (2015). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (19), 4–8.
7. Duchenko, K. A., Korniienko, V. I., Samura, B. A. et al. (2015). *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, 4 (69), 21–24.
8. Cherchesova, O. Yu., Romanenko, M. I., Samura, B. A., Taran, A. V. (2011). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 24 (2), 41–44.
9. Cherchesova, O. Yu., Romanenko, M. I., Martyniuk, O. O., Kremzer, O. A., Samura, B. A., Taran, A. V. (2011). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 24 (3), 90–94.
10. Romanenko, M. I., Rak, T. M., Ivanchenko, D. H. et al. (2011). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3, 78–87.
11. Ostapenko, A. O., Bilai, I. M., Romanenko, M. I. (2012). *Klinichna farmacia – Clinical pharmacy*, 16 (3), 32–35.
12. Samura, B. A., Grigorieva, L. V., Samura, I. B., Romanenko, N. I. (2015). *Ukrainskii biofarmatsevticheskii zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 2 (37), 30–33.
13. Pryimenko, B. A., Romanenko, M. I., Harmash, S. N. et al. (1985). *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemistry journal*, 51 (6), 660–663.

Надійшла до редакції 16.12.2016 р.