



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118703** (13) **C2**  
(51) МПК (2018.01)  
**C07D 417/00**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: <b>а 2017 00318</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>12.01.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.02.2019</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.07.2018, Бюл.№ 4</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2019, Бюл.№ 4</b></p> | <p>(72) Винахідник(и):<br/><b>Демченко Анатолій Михайлович (UA),<br/>Суховєєв Володимир Володимирович (UA),<br/>Демченко Діана Анатолійовна (UA),<br/>Бобкова Людмила Станіславівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и):<br/><b>НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ<br/>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,</b><br/>вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</p> <p>(74) Представник:<br/><b>Москаленко Олег Вадимович</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:<br/>Grever M.R. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncol. - 1992. - Vol. 19, № 6. - P. 622-638.<br/>Anastrozole. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <a href="https://mini-doctor.com/uk/inn/anastrozole.html">https://mini-doctor.com/uk/inn/anastrozole.html</a> - Назва з екрану.<br/>Karabanovich, Galina; Zemanov, Jlia; Smutn, Tom; Szkely, Rita; arkan, Michal; Centrov, Ivana; Vocat, Anthony; Pvkov, Ivona; onka, Patrik; Nmeek, Jan; Stolakov, Jiina; Vejsov, Marcela; Vvrov, Kateina; Klimeov, Vra; Hrablek, Alexandr; Pvek, Petr; Cole, Stewart T.; Mikuov, Katarna; Roh, Jaroslav; Journal of Medicinal Chemistry; vol. 59; nb. 6; (2016); p. 2362-2380<br/>Alley M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture Tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, P.A. Monks et al. // Cancer Res. - 1988. - Vol. 48. - P. 589-601.<br/>Carter P H. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF-a / P H. Carter, P.A. Scherle, J.A. Muckelbauer et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - Vol. 98. - P. 11879-11886.</p> |
|---|--|

**(54) 6-(4-ЕТОКСИФЕНІЛ)-3-(ПАРА-ТОЛІЛ)-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-Ь][1,3,4]ТІАДІАЗИН, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

**UA 118703 C2**

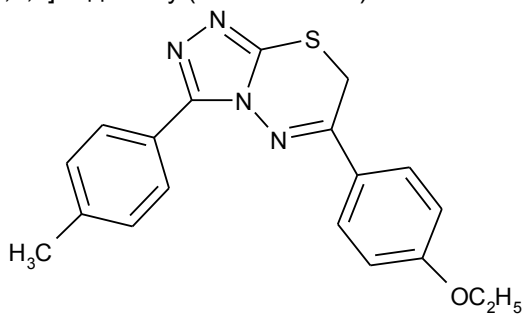
6-(4-Етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинні властивості.

Патент на винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Заявлена сполука може бути використана при лікуванні лейкемії, меланоми, раку легенів, товстого кишечника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та раку молочної залози. Визначення протипухлинної активності 6-(4-Етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину проведено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин при дії речовини в концентраціях  $10^{-4}$ - $10^{-8}$  моль/л за стандартною процедурою оцінки мітотичної активності, виконаних у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Показано, що зазначена сполука відносно клітин лейкемії HL-60(TB), раку товстого кишечника COLO 205 та HCC2998, раку кори головного мозку SF-539, меланоми MDA-MB-435, раку яєчників OVCAR-3, NCI/ADR-RES та SK-OV-3, раку нирок A498 не лише зупиняє ріст і поділ клітин, але й знищує їх на 2,18-51,25 %.

За результатами прескринінгу для другого поглибленого *in vitro* скринінгу 6-(4-Етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тіадіазин досліджено у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$  та 01  $\mu$ M) на перелічених лініях ракових клітин людини за трьома дозозалежними параметри: GI<sub>50</sub> - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; LC<sub>50</sub> - концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. Установлено, що тестована сполука проявила значний рівень протиракової активності, причому діапазон середнього значення lgGI<sub>50</sub> для неї становив від -4,91 до -7,46. Найвищий протираковий ефект спостерігався на клітинах меланоми MDA-MB-435, лейкемії K-562 та SR. Вона характеризується не лише високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній клітин без помітної селективності дії (діапазон lgGI<sub>50</sub> в межах -4,91 ÷ -7,46), а й значною цитостатичною активністю (діапазон TGI знаходиться в межах -4,00 ÷ -6,71).

Патент на винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н- [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM0007723):



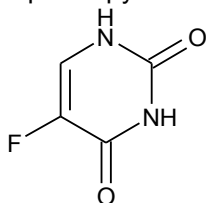
5 що проявляє протипухлинну активність і може бути використаний при лікуванні лейкемії, меланоми, раку легенів, товстого кишечника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.

За рівнем захворюваності та смертності в світі за останні 100 років онкопатологія перемістилася з десятого на друге місце, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи. За даними ВООЗ, щороку у світі на цю недугу хворіють понад 10 млн. осіб. Україна займає друге місце в Європі за кількістю жителів, що померли від раку (щорічно понад 160 тис. осіб дізнаються, що вони є онкохворими, а 90 тис. - помирають від цієї недуги). Лише за останні 10 років кількість хворих на рак зросла на 25 %, хоча загальна чисельність населення України значно скоротилася [1].

15 Тому розробка нових протипухлинних (протибластомних) засобів є нагальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії.

Протипухлинні препарати поділяють на синтетичні та природні. Серед синтетичних розрізняють алкілюючі засоби (хлоретиламіни, етиленаміни, метансульфонати, похідні нітрозосечовини, сполуки платини) та антиметаболіти (антагоністи фолату, антагоністи пуринів, антагоністи піримідинів). Протибластомні властивості виявляють також антибіотики, алкалоїди та інші речовини рослинного походження, деякі гормональні препарати та інгібітори синтезу гормонів [2]. Широке застосування серед протипухлинних препаратів набули такі алкілюючі та антиметаболічні засоби, як циклофосфан, тіофосфамід, міелосан, меркаптопурин, метатрексат та флуороурацил.

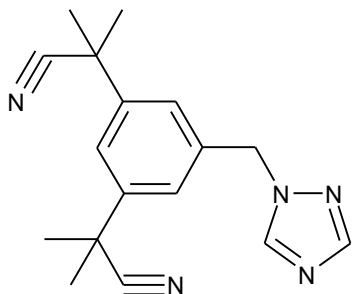
25 Еталоном для порівняння протипухлинної активності заявленої сполуки використано препарат з групи антагоністів піримідинів - 5-фторурацил:



30 Він пригнічує процес ділення ракових клітин, блокуючи синтез ДНК (внаслідок пригнічення активності ферменту тимідилатсинтетази і утворення недосконалої РНК, що містить у будові флуороурацил). Зазначений препарат пригнічує ріст і розвиток пухлин, а також гемопоез. Його використовують при лікуванні меланоми, раку товстого кишечника, прямої кишки, раку молочної залози, шлунку, печінки, карциноми ендометрії, раку яєчників та сечового міхура.

35 Побічними ефектами є: пригнічення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія); пригнічення центральної нервової системи (атаксія, неврит зорового нерва, головний біль, ністагм, порушення зору, ейфорія, сплутаність свідомості, дезорієнтація); порушення серцево-судинної системи (ішемія міокарда, стенокардія, тромбофлебіт); порушення травної системи (езофагіт, нудота, блювота, діарея, анорексія); пригнічення репродуктивної системи (азооспермія, аменорея); дерматологічні реакції (алопеція, дерматит, порушення пігментації шкіри); алергічні реакції (кропив'янка, бронхоспазм) [3].

40 Аналогом за структурою є протипухлинний гормональний засіб анастрозол, який інгібує синтез естрогенів. Він є похідним 1,2,4-триазолу, а саме:  $\alpha, \alpha', \alpha''$ -тетраметил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-*m*-бензендіацетонітрилом [4]:



Анастрозол проявляє активність щодо естрогенозалежних пухлин молочної залози у жінок. Андростендіон, що виробляється у жінок, у периферичних тканинах за участі ферменту ароматази перетворюється в естрон, а далі - в естрадіол. Анастрозол є селективним нестероїдним інгібітором і тому інгібує цей фермент, що веде до зниження рівня естрадіолу.

Анастрозол використовується для лікування раннього гормонопозитивного раку молочної залози у жінок у періоді постменопаузи. Курс терапії цим препаратом залежить від тяжкості та форми захворювання. Ефективність анастрозолу не була доведена у пацієток з рецепторовід'ємною пухлиною до естрогенів.

При застосуванні анастрозолу може розвиватися порушення системи кровообігу і крові (гіпертензія, анемія, тромбоемболія); порушення нервової системи (астенічний синдром, сонливість, інсомнія, депресія, тривожність, головний біль, парестезія, запаморочення); системи травлення (зниження апетиту, закріп або діарея, блювання, нудота, сухість у ротовій порожнині); системи дихання (диспное, риніт, синусит, бронхіт, фарингіт), а також викликати алергічні реакції (висипи, поліморфну еритему, свербіж) та інші розлади (вагінальні кровотечі, артралгію, міалгію, біль у грудях і спині, пітливість, периферичні набряки, облісіння і випадання волосся, гіперхолестеринемію, збільшення маси тіла тощо [4].

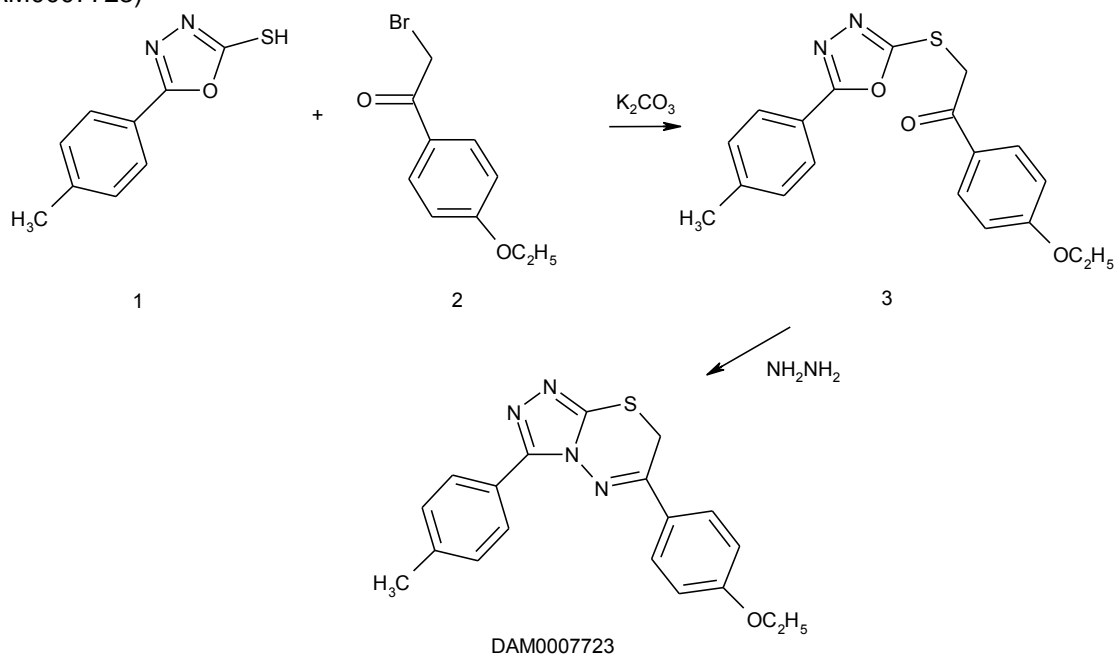
Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано зі створенням нових, ефективних поліфункціональних протипухлинних препаратів.

В основу патенту на винахід поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють широкий спектр онкологічних захворювань людини.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазину (DAM0007723).

Заявлену сполуку (DAM0007723) одержують з високим виходом при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій (схема 1).

Схема 1. Синтез 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазину (DAM0007723)



30 Приклади конкретного виконання

5-(пара-толіл)-[1,3,4]оксадіазол-2-тіол 1 одержано з виходом 81 % за методом [5]. 1-(4-Етоксифеніл)-2-(пара-толіл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілсульфаніл)-етанон 2 - за загальною методикою [6].

5 Приклад 1. 6-(4-Етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин (DAM0007723). До розчину 3.54 г (0,01) 1-(4-етоксифеніл)-2-(пара-толіл)-[1,3,4]оксадіазол-2-ілсульфаніл)-етанону 2 в 100 мл етанолу, додають 2 мл 85 %-го розчину гідразингідрату. Реакційну суміш кип'яють 7 годин, охолоджують, виливають в 250 мл води, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать. Вихід 2.56 г (73 %). Т.пл.=150-2 °С (із пропанолу-2). Знайдено, %: N=16.2 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: N=16.0. Спектр ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ТМС): 1.36 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 (кв, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.40 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7.11 та 7.90 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 та 7.97 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

10 Приклад 2. Протипухлинна активність 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM0007723) вивчалась у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

15 Перший етап фармакологічного скринінгу (прескринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легень, товстого кишечника, ЦНС, яєчників, нирок, простати, молочної залози) при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л за стандартною процедурою [7] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б). Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку у порівнянні з контролем - 5-флуорурацилом. Наведені у таблиці значення показують на скільки досліджувані сполуки є більш ефективними у пригніченні росту ракових клітин у порівнянні з контролем.

20 Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник - сульфородамін Б) через 48 год. опромінення клітини зі сполукою, що тестується. Використана система відбору та вивчення сполук з потенційною протипухлинною активністю *in vitro* базується на визначенні відсотку росту клітин пухлини (PG) під впливом сполуки, що тестується.

25 В умовах експерименту заявлена сполука (DAM0007723) у концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л виявила здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплює практично весь спектр онкологічних захворювань людини (табл. 1).

Таблиця 1

Протипухлинна активність 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM0007723) *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л та поглибленого *in vitro* скринінгу у градієнті концентрацій 10<sup>-4</sup>-10<sup>-8</sup> М.

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності DAM0007723			
		Мітотична активність, %	IgGI <sub>50</sub>	IgTGI	Ig LC <sub>50</sub>
Лейкемія	CCRF-CEM	5.08	-6.66	-5.42	>-4.00
	HL-60(TB)	-2.18	-6.82	-6.17	-4.18
	K-562	10.08	-7.30	-4.80	>-4.00
	MOLT-4	0.78	-6.31	-4.93	>-4.00
	RPMI-8226	20.66	-6.48	-4.88	>-4.00
	SR	3.03	-7.31	-5.58	>-4.00
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	17.20	-6.32	-4.70	>-4.00
	HOP-62	26.23	-6.43	-4.57	>-4.00
	HOP-92	57.82	-6.73	-5.45	>-4.00
	NCI-H226	76.28	-5.19	-4.47	>-4.00
	NCI-H23	4.67	-6.19	-4.59	>-4.00
	NCI-H322M	48.99	-	-4.26	>-4.00
	NCI-H460	9.90	-6.44	-4.87	>-4.00
	NCI-H522	4.54	-6.66	-6.17	-4.18

Продовження таблиці 1

Рак товстого кишечника	COLO 205	-51.25	-6.49	-5.83	>-4.00
	HCC2998	-6.85	-6.00	-5.17	-4.05
	HCT-116	7.54	-6.39	-4.71	>-4.00
	HCT-15	9.92	-6.42	-4.34	>-4.00
	HT-29	0.43	-6.50	-4.96	-4.19
	KM12	8.66	-6.26	-4.70	>-4.00
	SW-620	30.82	-6.63	-4.00	>-4.00
Рак кори головного мозку	SF-268	42.99	-5.64	-4.35	>-4.00
	SF-539	-33.25	-6.60	-6.11	-4.54
	SNB-75	2.71	-6.64	-4.66	>-4.00
	U251	14.06	-6.33	-4.72	-4.06
Меланома	LOX IMVI	27.27	-6.12	-4.55	>-4.00
	M14	8.84	-6.56	-4.69	>-4.00
	MDA-MB-435	-8.41	-7.46	-6.71	>-4.00
	SK-MEL-2	40.15	-6.31	-4.65	-4.17
	SK-MEL-28	68.84	-5.71	-4.56	>-4.00
	SK-MEL-5	18.00	-6.43	-4.85	-4.33
	UACC-257	74.35	-4.91	-4.46	>-4.00
	UACC-62	46.80	-6.07	-4.65	-4.07
	Рак яєчників	IGROV1	44.17	-6.17	-4.67
OVCAR-3		-25.19	-6.47	-4.93	-4.24
OVCAR-4		56.97	-5.71	-4.49	>-4.00
OVCAR-5		12.19	-6.15	-4.28	>-4.00
OVCAR-8		27.39	-6.26	-4.68	>-4.00
NCI/ADR-RES		-34.11	-6.52	-4.68	>-4.00
SK-OV-3		-19.62	-6.48	-5.68	-4.21
Рак нирок	786-0	23.11	-6.09	-4.69	-4.01
	A498	-5.57	-6.95	-6.18	-4.26
	ACHN	31.85	-6.18	-4.33	>-4.00
	CAKI-1	28.94	-6.49	-4.60	>-4.00
	RXF393	4.35	-6.73	-4.20	-4.33
	SN12C	36.17	-6.03	-4.67	-4.01
	TK-10	47.16	-6.21	-4.57	>-4.00
	UO-31	35.67	-6.35	-4.51	>-4.00
	Рак простати	PC-3	26.77	-6.53	-4.80
DU-145		11.69	-6.39	-4.81	>-4.00
Рак молочної залози		MCF7	16.48	-6.16	-4.74
	MDA-MB-231/ATCC	29.14	-6.14	-4.53	>-4.00
	HS 578T	33.27	6.51	-4.64	>-4.00
	BT-549	21.45	-6.07	-4.68	-4.02
	T47D	38.51	-6.26	-4.46	>-4.00
	MDA-MB-468	0.15	-5.93	-4.84	>-4.00

Відповідно до табл. 1, досліджувана сполука 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин відносно клітин лейкемії HL-60(TB), раку товстого кишечника COLO 205 та HCC2998, раку кори головного мозку SF-539, меланоми MDA-MB-435, раку яєчників OVCAR-3, NCI/ADR-RES та SK-OV-3, раку нирок A498 не лише зупиняє ріст і поділ клітин, але й знищує їх на 2.18-51.25 %.

За результатами прескрінінгу для другого етапу досліджень, або поглибленого *in vitro* скрінінгу, сполука (DAM0007723) тестувалась у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M та 01  $\mu$ M) на перелічених лініях ракових клітин людини. У результаті експерименту розраховано три дозозалежні параметри, а саме:  $GI_{50}$  - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин;  $LC_{50}$  - концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин.  $GI_{50}$  інтерпретовано як ефективний рівень інгібування, TGI - як цитостатичний ефект, а  $LC_{50}$  - летальна концентрація, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення

досліджуваних параметрів (IgG<sub>I50</sub>, IgTGI та IgLC<sub>50</sub>) є меншими, ніж -4,00, то сполука (DAM0007723) вважається активною [8-10].

При аналізі результатів ґрунтового in vitro скринінгу тестована сполука проявила значний рівень протиракової активності, причому діапазон середнього значення IgG<sub>I50</sub> для неї становив від -4,91 до -7,46 (табл. 1). Найвищий протираковий ефект спостерігався на клітинах меланоми MDA-MB-435, лейкемії K-562 та SR.

Заявлена речовина 6-(4-етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин (DAM0007723) характеризується не тільки високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній клітин без помітної селективності дії (діапазон IgG<sub>I50</sub> в межах -4,91 ÷ -7,46), а й значною цитостатичною активністю (діапазон TGI знаходиться в межах -4,00 ÷ -6,71).

Таким чином, запропонована нова біологічно активна сполука, яка може бути потенційним протипухлинним засобом.

Джерела інформації:

1. Статистика онкологічних захворювань в Україні. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://diapharma.ua/articles/statistika-onkologichnih-zahvoryuvan-v-ukrayini> - Назва з екрану.

2. Протипухлинні препарати. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BD%D1%96\\_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B8](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BD%D1%96_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B8) - Назва з екрану.

3. 5-Фторурацил. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/5-%D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%83%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB> - Назва з екрану.

4. Anastrozole. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://mini-doctor.com/uk/inn/anastrozole.html> - Назва з екрану.

5. Karabanovich, Galina; Zemanov, Jlia; Smutn, Tom; Szkely, Rita; arkan, Michal; Centrov, Ivana; Vocat, Anthony; Pvkov, Ivona; onka, Patrik; Nmeek, Jan; Stolakov, Jiina; Vejsov, Marcela; Vvrov, Kateina; Klimeov, Vra; Hrablek, Alexandr; Pvek, Petr; Cole, Stewart T.; Mikuov, Katarna; Roh, Jaroslav; Journal of Medicinal Chemistry; vol. 59; nb. 6; (2016); p. 2362-2380

6. Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. - Запоріжжя, 2014. - 683 с.

7. Teicher B.A. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical / B.A. Teicher, P. A. Andrews. - Medical. - 2004. - V. 1. - 450 p.

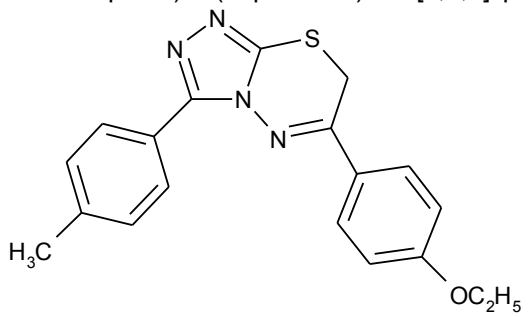
8. Alley M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture Tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, P.A. Monks et al. // Cancer Res. - 1988. - Vol. 48. - P. 589-601.

9. Carter P H. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF- $\alpha$  / P H. Carter, P.A. Scherle, J.A. Muckelbauer et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - Vol. 98. - P. 11879-11886.

10. Grever M.R. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncol. - 1992. - Vol. 19, № 6. - P. 622-638.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

6-(4-Етоксифеніл)-3-(пара-толіл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин:



що має протипухлинні властивості.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601