



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123969** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2019 06624</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.06.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.07.2021</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 28.12.2020, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 30.06.2021, Бюл.№ 26</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Сергій Анатолійович (UA), Федченкова Юлія Анатоліївна (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</p> <p>(74) Представник: Москаленко Олег Вадимович</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 73591 U; 25.09.2012 UA 106682 C2; 25.09.2014 UA 113481 C2; 25.01.2017 UA 115851 C2; 26.12.2017 Демченко С. А. Синтез і противірусна активність похідних 1-(41-хлорофеніл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію відносно вірусів грипу А H1N1 та H3N2 / С. А. Демченко, О. Є. Ядловський, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - № 6(61) – С. 44-51 Kurmakova I.M. THE INHIBITORY EFFECT OF IMIDAZO [1,2-A] AZEPINIUM BROMIDES ON CORROSION OF CARBON STEEL IN HYDROCHLORIC ACID MEDIUM / I.M. Kurmakova, O.S. Bondar, V.I. Vorobyova, O.E. Chygyrynets // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii, - 2018, -No. 1 - pp. 31-36</p>
--	--

(54) БРОМІД 1-(4¹-МЕТОКСИФЕНІЛ)-3-(4²-БІФЕНІЛ)-3-ГІДРОКСИ-2,5,6,7,8,9-ГЕКСАГІДРО-3H-ІМІДАЗО[1,2-а]АЗЕПІНІЮ, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ

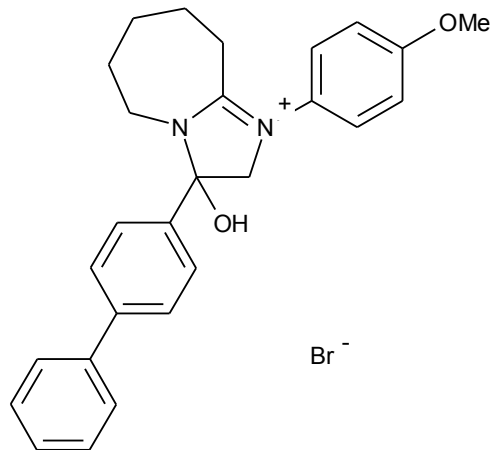
(57) Реферат:

Бромід 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію, що має протипухлинні властивості.
Винахід належить до органічної та фармацевтичної хімії, а також медицини. Визначення протипухлинної активності заявленої сполуки 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.

UA 123969 C2

Показано, що заявлена сполука перевищує еталон на більшості лініях ракових клітин з 60, що досліджувалися. Найбільш ефективною вона виявилася відносно клітин лейкемії HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR (перевищує дію 5-флуорурацилу на 91,33, 74,48, 74,30, 70,21 та 71,94 % відповідно), раку товстого кишечника COLO 205, HCT-116, HT-29 та KM12 (перевищує дію еталону на 79,43, 60,15, 63,66 та 61,80 % відповідно), клітин меланоми SK-MEL-5 перевищує дію 5-флуорурацилу на 82,61 % та клітин раку молочної залози T47D - на 84,76 %. Слід відмітити, що для клітин MDA-MB-468 раку молочної залози мітотична активність становить - 15,21 %. Тобто, заявлена сполука не тільки затримує ріст цих ракових клітин, а й знищує їх.

Винахід належить до органічної та фармацевтичної хімії, а також медицини, а саме до одержання біологічно активного броміду 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію (DAM0002560):



5 що проявляє протипухлинну активність.

На сьогодні у всьому світі спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на рак. За даними МОЗ в Україні зареєстровано більш, ніж мільйон онкохворих пацієнтів та щороку понад 130 тис. людей вперше дізнаються про виявлене у них онкозахворювання (у 2017 році - 143 тис.) [1].

10 За останні 5 років в Україні майже на 14 % зросла й кількість дітей, хворих на рак. Про це повідомили на сайті Українських національних новин (УНН) з посиланням на дані Міністерства охорони здоров'я України. У 2014 році кількість дітей, хворих на рак, становила 5459 осіб, тоді як у 2018 році вона вже становила 6226 осіб [2].

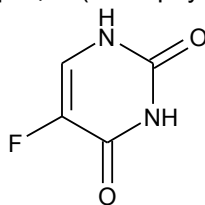
15 Враховуючи вище означене, розробка нових протибластомних засобів вітчизняного виробництва є актуальною проблемою сучасної фармації.

Однією з найважливіших складових у боротьбі з онкологічними захворюваннями є фармакотерапія пухлинної патології. За останні роки сучасна фармація збагатилась численними новими препаратами цієї спрямованості, які збільшують ефективність та безпечність терапевтичного впливу [3].

20 Протипухлинні препарати поділяють на групи залежно від джерел отримання, хімічної структури та механізму дії, а саме: синтетичні засоби, природні засоби, гормональні препарати та їх антагоністи, імунологічні засоби.

Однією з найбільш ефективних протибластомних засобів є група синтетичних препаратів, що включає алкілюючі засоби, до яких належать похідні хлоретиламіну (наприклад, Допан, Сарколізін, Циклофосфан); похідні етиленіміну (Бензотеф, Тіофосфамід, Фторбензотеф); похідні метансульфонової кислоти (Мієлосан, Мієлобромол); похідні нітрососечовини (Нітрозометилсечовина) та сполуки платини (Цисплатин). Також, до цієї групи належать антиметаболіти - антагоністи фолієвої кислоти (Метотрексат); антагоністи пурину (меркаптопурин) та антагоністи піримідину (Фторурацил, Фторафур) [3].

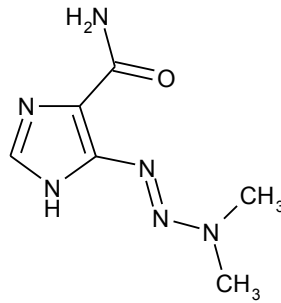
30 За еталон для порівняння протипухлинної активності заявленої сполуки було використано препарат з групи антагоністів - 5-фторурацил (чи 5-флуороурацил):



35 Препарат пригнічує процес ділення ракових клітин, блокуючи синтез ДНК. Його використовують для лікування меланому, раку стравоходу, шлунка, підшлункової залози, первинного та метастатичного раку печінки, раку молочної залози, аденокарциноми, раку яєчників, шийки матки та сечового міхура, раку простати тощо.

Але, при застосуванні 5-фторурацилу досить часто спостерігаються побічні ефекти, такі як пригнічення кровотворення, центральної нервової системи, порушення серцево-судинної, травної та репродуктивної систем, дерматологічні та алергічні реакції [4].

Аналогом протипухлинного засобу 5-фторурацилу за структурою є похідне імідазолу - Детіцен (Дакарбазин) або 5-диметиламшоазо-3Н-імідазол-4-карбоксамід:



Використовують дакарбазин при злоякісній метастазуючій меланомі, у складі комбінованої хіміотерапії при хворобі Ходжкіна, прогресуючій саркомі м'яких тканин (крім мезотеліоми, саркоми Капоші) у дорослих [5, 6].

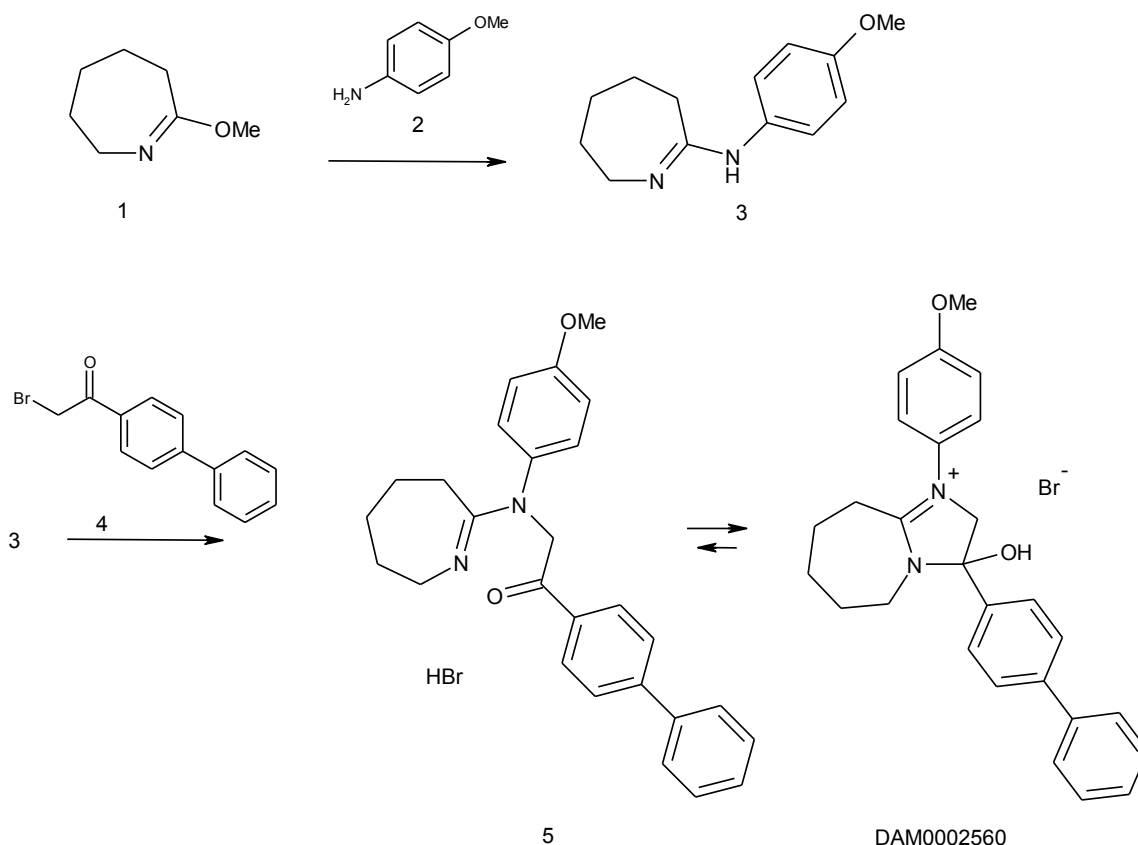
Застосування Дакарбазину може спричиняти диспептичні явища (нудота, блювота, діарея, болі в черевній порожнині), анорексію, стоматит, ураження печінки, гіпестезію обличчя, алопецію, гіпоплазію кісткового мозку, алергічні реакції, деструкцію тканин у місці введення тощо [7, 8].

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють здатність пригнічувати ріст клітин лейкемії HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR; раку товстого кишечника COLO 205, HCT-116, HT-29 та KM 12; меланоми SK-MeL-5 та клітин раку молочної залози.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової хімічної речовини - броміду 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепінію (DAM0002560).

Заявлену сполуку одержують шляхом конденсації 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-азепіну 1 [9] з пара-анізином 2 та подальшої взаємодії проміжного (4-метоксифеніл)-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепін-2-іл)аміну 3 з 1-біфеніл-4-іл-2-брометаном 4 в етилацетаті. Для продукту конденсації характерна кільцево-ланцюгова таутомерія. На основі аналізу даних ПМР-спектроскопії можна зробити висновок, що в розчині дейтерованого диметилсульфоксиду сполука (DAM0002560) існує виключно в циклічній таутомерній формі. Так, протони метиленової групи заміщеного фенацильного фрагмента молекули зареєстровані при 4,32 м.ч. та 4,55 м.ч. у вигляді нееквівалентних мультиплетів, що можливо лише при наявності асиметричного атома Карбону, який реалізується лише в циклічній формі (схема 1):

Схема 1. Синтез броміду 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепінію (OAM0002560)



Приклади конкретного виконання.

7-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну 1 одержано за методом [10] алкілюванням капролактаму диметилсульфатом в середовищі сухого бензену. Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі "Bruker-300", робоча частота 299,945 МГц, внутрішній стандарт ТМС в розчині DMSO-d₆.

Приклад 1

Бромід 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію (DAM0002560). Суміш 6,35 г (0,05 моль) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну 1 та 6,15 г (0,05 моль) пара-анідину 2 кип'ятили зі зворотним холодильником в 100 мл сухого толуену дві години. Після цього реакційну суміш упарили досуха, кристалізували з пропанолу-2. Вихід - 7,09 г (65 %). До розчину 2,18 г (0,01 моль) одержаного (4-метоксифеніл)-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)аміну 3 в 50 мл етилацетату додавали 2,75 г (0,01 моль) 1-біфеніл-4-іл-2-брометанону 4 і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом однієї години. Після чого осад, що утворився, відфільтрували та кристалізували із пропанолу-2. Вихід - 3,60 г (73 %). T_{пл}=214-215 °С. Знайдено, %: N=5,81 Br=16,4 C₂₇H₂₉BrN₂O₃. Вирахувано, %: N=5,67 Br=16,2. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1,64-1,86 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2,75 (м, 2H, 9-CH₂), 3,36 (м, 2H, 5-CH₂), 3,83 (с, 3H, OCH₃), 4,32 та 4,55 (д-д, 2H, 2-CH₂, J=13,2 Гц), 7,15 та 7,56 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,41-7,83 (м, 9H, C₆H₅+C₆H₄), 8,11 (с, 1H, OH).

Приклад 2. Визначення цитотоксичного ефекту in vitro

Для визначення протипухлинної активності броміду 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію DAM0002560 дослідження проведено in vitro на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, легень, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати, молочної залози) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л за стандартною процедурою [9] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б), виконаних у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку у порівнянні з контролем - 5-фторурацилом. У таблиці показано ефективність сполуки є у пригніченні росту ракових клітин у порівнянні з контролем.

Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник - сульфородамін Б) через 48 годин опромінення клітини зі сполукою, що тестується. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку до контролю. 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.

В умовах експерименту заявлена сполука у концентрації 10^{-5} моль/л виявила здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплює практично весь спектр онкологічних захворювань людини (табл.).

Відповідно до табл., сполука, що заявляється, перевищує еталон на більшості лініях ракових клітин з 60, що досліджувалися. Найбільш ефективною вона виявилася відносно клітин лейкемії HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR (перевищує дію 5-фторурацилу на 91,33, 74,48, 74,30, 70,21 та 71,94 % відповідно), раку товстого кишечника COLO 205, HCT-116, HT-29 та KM 12 (перевищує дію еталону на 79,43, 60,15, 63,66 та 61,80 % відповідно), клітин меланоми SK-MEL-5 перевищує дію 5-фторурацилу на 82,61 % та клітин раку молочної залози T47D - на 84,76 %. Слід відмітити, що для клітин MDA-MB-468 раку молочної залози мітотична активність становить - 15,21 %. Тобто, заявлена сполука не тільки затримує ріст цих ракових клітин, а й знищує їх.

На другому етапі досліджень, або поглибленому *in vitro* скринінгу, сполука (DAM0002560) тестувалась у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M та 0,01 μ M) на перелічених лініях ракових клітин людини. У результаті експерименту розраховано три дозозалежні параметри, а саме: GI₅₀ - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; LC₅₀ - концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. GI₅₀ інтерпретовано як ефективний рівень інгібування, TGI - як цитостатичний ефект, а LC₅₀ - летальна концентрація, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI₅₀, lgTGI та lgLC₅₀) є меншими ніж -4,00, то сполука вважається активною [11-13].

Таблиця

Протипухлинна активність броміду
1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]зепінію
in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10^{-5} моль/л
та поглибленого *in vitro* скринінгу у градієнті концентрацій 10^{-4} - 10^{-8} M

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності			
		Мітотична активність, %	lgGI ₅₀	lgTGI	lg LC ₅₀
Лейкемія	CCRF-CEM	39,26	-5,63	-5,13	-4,23
	HL-60(TB)	8,67	-5,78	-5,41	-5,04
	K-562	25,52	-5,50	-4,95	-4,23
	MOLT-4	25,70	-5,68	-5,29	-4,53
	RPMI-8226	29,79	-5,69	-5,30	-4,01
	SR	28,06	-5,68	-5,30	> -4,00
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	82,85	-5,30	-4,71	-4,24
	HOP-62	49,59	-5,09	-4,64	-4,24
	HOP-92	60,00	-5,90	-5,34	-4,55
	NCI-H226	62,00	-5,47	-4,74	-4,09
	NCI-H23	49,96	-5,52	-4,95	-4,25
	NCI-H322M	70,56	-5,17	-4,71	-4,33
	NCI-H460		-5,45	-4,84	-4,22
Рак товстого кишечника	NCI-H522	53,26	-5,80	-5,46	-5,13
	COLO 205	20,57	-5,45	-4,92	-4,35
	HCC2998	52,42	-5,55	-5,06	-4,27
	HCT-116	39,85	-5,55	-4,98	-4,40
	HCT-15	82,69	-5,29	-4,69	-4,20
	HT-29	36,34	-5,59	-5,05	-4,44
	KM12	38,20	-5,51	-5,00	-4,19
SW-620		-5,49	-4,84	-4,27	

25

Протипухлинна активність броміду
1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепінію
in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10⁻⁵ моль/л
та поглибленого in vitro скринінгу у градієнті концентрацій 10⁻⁴-10⁻⁸ М

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності			
		Мітотична активність, %	IgGI ₅₀	IgTGI	Ig LC ₅₀
Рак головного мозку	SF-268	61,95	-5,38	-4,71	-4,12
	SF-295	65,91	-5,42	-4,79	-4,30
	SF-539	52,42	-4,99	-4,64	-4,28
	SNB-19		-5,53	-4,83	-4,25
	SNB-75		-5,54	-4,84	-4,36
	U251	72,08	-5,56	-4,96	-4,37
Меланома	LOX IMVI	48,57	-5,48	-4,90	-4,25
	MALME-3M	46,36	-5,72	-5,36	-5,01
	M14	72,36	-5,47	-4,91	-4,17
	MDA-MB-435	43,56	-5,70	-5,28	-4,66
	SK-MEL-2	82,47	-5,67	-5,35	-5,03
	SK-MEL-28	80,06	-5,38	-4,81	-4,40
	SK-MEL-5	17,39	-5,80	-5,53	-5,27
	UACC-257	65,02	-5,63	-5,16	-4,49
UACC-62	46,76	-5,72	-5,27	-4,66	
Рак яєчників	IGROV1	44,76	-5,62	-5,17	-4,41
	OVCAR-3	43,42	-5,48	-4,98	-4,32
	OVCAR-4	67,94	-5,51	-4,86	-4,25
	OVCAR-5	50,50	-5,26	-4,70	-4,31
	OVCAR-8	65,10	-5,47	-4,92	-4,33
	NCI/ADR-RES	103,6	-4,53	> -4,00	> -4,00
SK-OV-3	63,53	-5,34	-4,82	-4,38	
Рак нирок	786-0	65,65	-5,40	-4,82	-4,29
	A498	57,04	-5,75	-5,08	-4,29
	ACHN	55,40	-5,46	-4,92	-4,40
	CAKI-1	101,1	-5,20	-4,68	-4,29
	RXF393	67,68	-5,70	-5,24	-4,53
	SN12C	51,84	-5,50	-4,86	-4,29
	TK-10	69,95	-5,59	-5,14	-4,54
	UO-31	65,21	-5,23	-4,70	-4,29
Рак простати	PC-3	33,51	-5,68	-5,20	-4,54
	DU-145	75,63	-5,35	-4,78	-4,33
Рак молочної залози	MCF7	49,82	-5,49	-4,84	-4,12
	MDA-MB-231/ATCC	59,86	-5,63	-5,15	-4,45
	HS 578T	78,21	-5,43	-4,68	-4,04
	BT-549	68,08	-5,53	-5,06	-4,33
	T47D	15,24	-5,44	-4,84	-4,25
	MDA-MB-468	-15,21	-5,79	-5,32	-4,66

Встановлено, що бромід 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепінію при поглибленому скринінгу in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л має ефективний рівень інгібування на всіх ліній ракових клітин. Так для ліній раку лейкемії показник Log₁₀ GI₅₀ знаходиться в межах від -5,78 до -5,50, для клітин дрібноклітинного раку легенів в межах від -5,90 до -5,09, для клітин раку товстого кишечника в межах -5,83 - -5,75, меланоми в інтервалі від -5,80 до -5,38, для клітин раку нирок від -5,76 до -5,23. Відносно клітин раку молочної залози показник знаходиться в межах від -5,79 до -5,44.

Таким чином, заявлений бромід 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію проявляє доведену протипухлинну активність по відношенню до широкого спектру ракових клітин та може стати основою для створення нових ефективних протипухлинних засобів.

5 Джерела інформації:

1. МОЗ працює над розширенням доступу до лікування хворих на рак. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://moz.gov.ua/article/news/moz-pracjue-nad-rozshirenjam-dostupu-do-likuvannja-hvorih-na-rak> - Назва з екрану.

2. Кількість дітей, хворих на рак, в Україні зросла на 14 % протягом останніх п'яти років. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://ua.112.ua/suspilstvo/kilkist-ditei-khvorykh-na-rak-v-ukraini-zrosla-na-14-protiahom-ostannikh-riaty-rokiv-483729.html> - Назва з екрану.

3. Протипухлинні (протибластомні) лікарські засоби. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: http://pidruchniki.com/68392/meditsina/protipuhlinni_protiblastomni_likarski_zasobi - Назва з екрану.

4. 5-Фторурацил. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/5-фторурацил> - Назва з екрану.

5. Aminothiazine and aminothiazole open analogs of levamisole: synthesis and anthelmintic activity / R. Caujolle, H. Amarouch, M. Payard, P. R Loiseau, C. Bories, et al. // European Journal of Medicinal Chemistry-1989. - Vol. 24-P. 287-292.

6. Дакарбазин [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Дакарбазин> - Назва з екрану.

7. Structure-activity relationship study of 4EGI-1, small molecule eIF4E/eIF4G protein-protein interaction inhibitors / K. Takroui, T. Chen, E. Papadopoulos, R. Sahoo, E. Kabha, et al. // European Journal of Medicinal Chemistry-2014. - Vol. 77-P. 361-377.

8. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Дакарбазин медак. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=42799> - Назва з екрану

9. Teicher Beverly A. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical / Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. // Medical. - 2004. - V. 1. - 450 p.

10. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом / В.Г. Граник, А.М. Жидкова, Н.С. Курятов и др. // ХГС - 1973. - № 11. - С. 1532-1535.

11. 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.

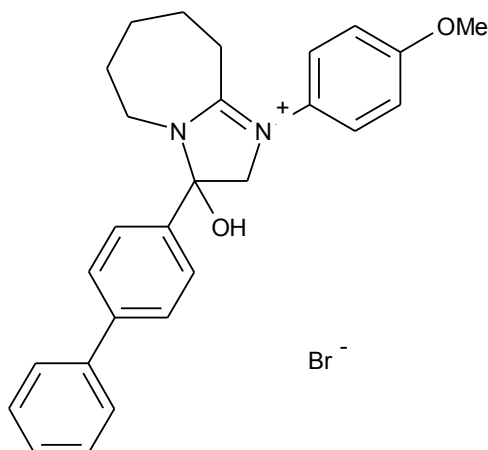
12. Carter P.H. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF- α / P. H. Carter, P. A. Scherle, J. A. Muckelbauer et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - Vol. 98. - P. 11879-11886.

13. 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.

40

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Бромід 1-(4¹-метоксифеніл)-3-(4²-біфеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію:



45

що має протипухлинні властивості.

