



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116424** (13) **C2**  
(51) МПК (2018.01)**C07D 417/04** (2006.01)

A61P 35/00

**C07D 513/04** (2006.01)**A61K 31/33** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

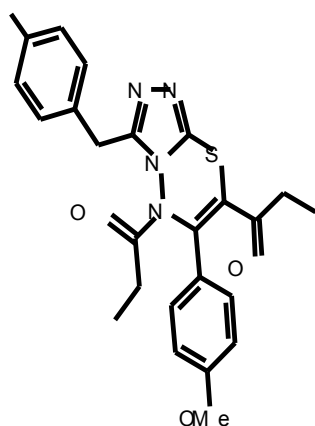
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2017 00864</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Демченко Анатолій Михайлович (UA), Янченко Віктор Олексійович (UA), Демченко Діана Анатоліївна (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>31.01.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г. ШЕВЧЕНКА,</b> вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.03.2018</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: А.М. Демченко и др.. «Синтез и свойства этил 6-арил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i> ]-[1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилата», Журнал органічної та фармацевтичної хімії, 2007, т.5, №3(19), стор. 42, схема, спол. 5-6 JP 2011-37725 A, 24.02.2011, формула винаходу PubChem, код сполуки F2560-0158, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26842753">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26842753</a> PubChem, код сполуки ChEMBL1316568, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16032892">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16032892</a> PubChem, код сполуки MolPort - 003-135-360 <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16832799">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16832799</a> CN 106243130 A, 01.08.2016, формула винаходу, пп.1, 9,10 М. А. Ирадян и др.. «3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазини», Химический журнал Армении, 65, №4, 2012, стор.511-512, абзац 1, спол. 1-23 О. Є. Ядловський та ін.. «Анальгезивна та протизапальна дії похідних 5,7-діацил-3Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазину», Медична та клінічна хімія, 2015, т.17, №2, стор.34, рис., стор.36, табл.. UA 109814 C2, 12.10.2015, стор.1, абз.1, формула винаходу UA a201610824 C2, 28.10.2016, стор.1, абз.1, формула винаходу
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.07.2017, Бюл.№ 14</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.03.2018, Бюл.№ 5</b>	

**(54) 5,7-ДИПРОПІОНІЛ-3-(4<sup>1</sup>-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-6-(4<sup>2</sup>-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ****(57)** Реферат:5,7-Дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинну активність. Винахід належить до органічної,

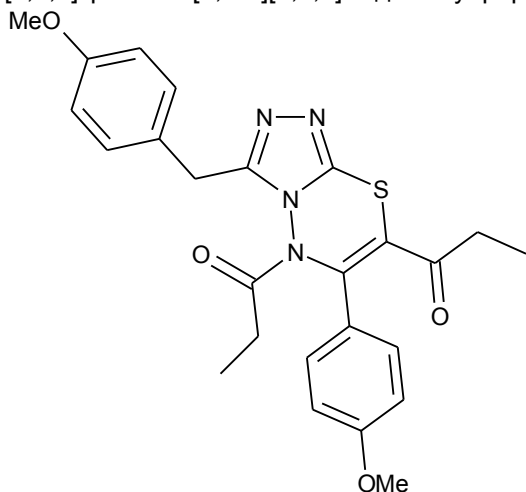
UA 116424 C2

фармацевтичної хімії та медицини. Визначення протипухлинної активності 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину, що має протипухлинну активність, проведено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л за стандартною процедурою оцінки мітотичної активності, виконаних в Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program. Сполука є ефективною відносно клітин меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників, простати, молочної залози та нирок і виявили більш високу протипухлинну активність, ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, для ліній раку лейкемії показник Log<sub>10</sub> GI<sub>50</sub> знаходиться в межах від -5,68 (лінія MOLT-4) до -5,35 (лінія CCRF-CEM), для решти ліній раку в межах від -5,52 до -4,38. Повне пригнічення росту клітин було відмічено для ліній раку лейкемії RPMI-8226, для якої показник Log<sub>10</sub> TGI складає -4,45. Крім цього повне пригнічення росту відмічено для клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H226 (-4,11), клітин раку товстого кишечника COLO 205 (-4,97), клітин меланоми LOX IMVI (-4,53) і MDA-MB-435 (-4,11) та клітин раку яєчників OVCAR-3 (-4,29).

a



Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину формули:



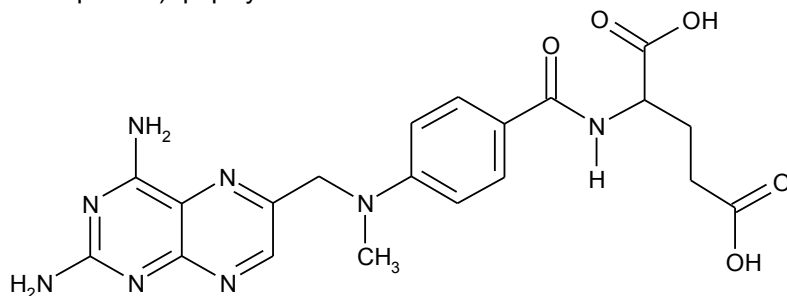
5 що проявляє протипухлинну активність та може бути використаний при лікуванні лейкемії.

Лейкемія - це онкологічне захворювання, при якому клітини кісткового мозку мутують і не розвиваються в нормальні зрілі лейкоцити, а стають раковими клітинами. Від інших видів раку лейкемія відрізняється тим, що при ній не утворюється пухлина в якомусь одному місці, а ракові клітини присутні в крові та кістковому мозку, іноді також і в лімфатичних вузлах, селезінці та інших місцях в організмі.

10 В даний час при лікуванні різних видів лейкемії часто застосовують хіміотерапію. Для лікування різних видів лейкозу застосовують преднізон, вінкрисдин, даунорубіцин, L-аспарагіназу, імаїтиніб метотрексат, циклофосфамід, ідарубіцин, цитозинарабінозу, мітоксантрон та інші препарати.

15 Під час лікування лейкемії хіміотерапією можуть часто виникати побічні ефекти, серед яких найпоширенішими і найбільш неприємними є нудота і блювота, а також порушення роботи систем організму.

Відома також сполука, похідне біциклічних конденсованих гетероциклів (лікарський засіб метотрексат) формули:



20 Метотрексат - протилейкозний цитостатичний препарат з групи антиметаболітів, антагоністів фолієвої кислоти. Має виражену імуносупресивну дію навіть у відносно низьких дозах, і не має помітної гематологічної токсичності. Завдяки цьому метотрексат ширше, ніж інші цитостатики з імуносупресивної активністю, застосовується як пригнічуючий імунітет препарат [1-6].

25 При застосуванні метотрексату часто можуть виникати виразковий стоматит, анорексія, некроз печінки, цироз, жирова атрофія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, головний біль, судоми, порушення оогенезу і сперматогенезу, імпотенція, цистит, виражені порушення функції нирок, кропив'янка, порушення пігментації, фурункульоз.

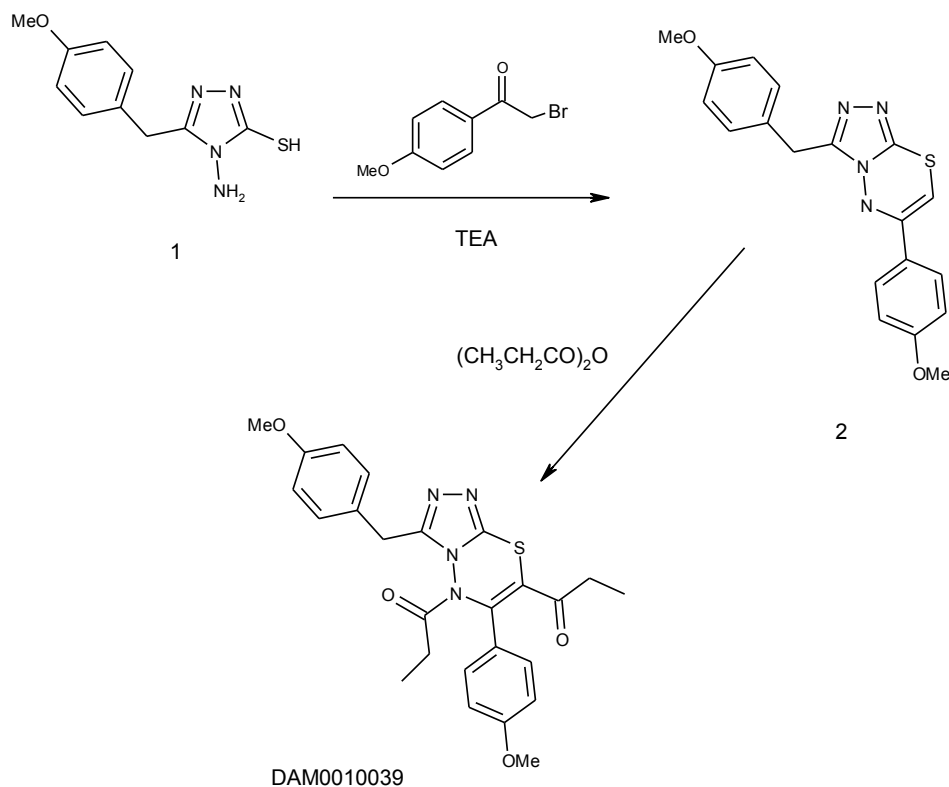
30 Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано із створенням нових, ефективних протипухлинних препаратів.

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR), раку товстого кишечника, раку яєчників, меланоми та ін.

Поставлена задача вирішується тим, що як нову хімічну речовину синтезовано 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин (DAM0010039).

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

Схема 1. Синтез 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.



10

Дослідження мітотичної активності проведено методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б) (табл. 1).

Приклади конкретного виконання.

4-Аміно-5-(4-метоксибензил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол 1 було одержано за методом [7] з гідразиду 4-метоксифенілоцтової кислоти [8], CS<sub>2</sub> та гідразину.

3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин було синтезовано за методом [9] та використано без додаткового очищення та ідентифікації.

Приклад 1

Синтез 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM0010039): 1,83 г. (0,005 моля) 3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 2 кип'ятили в 10 мл ангідриду пропанової кислоти протягом 3 годин з оберненим холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали в воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 79 %. Т<sub>пл.</sub> = 125-6 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. ч. (ДМСО): 1.05 (т, 3Н, СН<sub>3</sub>), 1.13 (т, 3Н, СН<sub>3</sub>), 2.62 (к, 2Н, СОСН<sub>2</sub>), 2.98 (к, 2Н, СОСН<sub>2</sub>), 2.98 (к, 2Н, СОСН<sub>2</sub>), 3.72 (с, 3Н, ОСН<sub>3</sub>), 3.80 (с, 3Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.36 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>), 6.93 та 7.41 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 7.04 та 7.63 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>). Знайдено, %: N - 11.8; S - 6.61. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: N - 11.7; S - 6.69.

Приклад 2. Для визначення протипухлинної активності 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM0010039) 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<sup>-5</sup> моль/л за стандартною процедурою [10] 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-флуорурацилом. Наведені у таблиці

35

значення показують на скільки досліджувані сполуки є більш ефективними у пригніченні росту ракових клітин у порівнянні з контролем.

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

В умовах експерименту заявлений 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин у концентрації 10<sup>-3</sup> моль/л виявив здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії: CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR. Крім того було відмічено, що досліджувана сполука також в певній мірі пригнічують ріст клітин практично всього спектра онкологічних захворювань людини (таблиця).

Таблиця

Противухлинна активність 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4,]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л (GP) та при концентрації 10<sup>-4</sup> - 10<sup>-8</sup> моль/л (Log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub>, Log<sub>10</sub>TGI, Log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub>).

Лінії ракових клітин	GP (%)	Log <sub>10</sub> GI <sub>50</sub>	Log <sub>10</sub> TGI	Log <sub>10</sub> GI <sub>50</sub>
<b>Лейкемія</b>				
CCRF-CEM	23,05	-5,35	> -4,00	> -4,00
HL-60(TB)	40,32	-	-	-
K-562	37,85	-5,38	> -4,00	> -4,00
MOLT-4	12,81	-5,68	> -4,00	> -4,00
RPMI-8226	29,87	-5,45	-4,45	> -4,00
SR	13,23	-5,51	> -4,00	> -4,00
<b>Дрібноклітинний рак легень</b>				
A549/ATCC	51,16	-5,06	> -4,00	> -4,00
EKVX	30,78	-5,49	> -4,00	> -4,00
HOP-62	119,06	> -4,00	> -4,00	> -4,00
HOP-92	50,76	-4,85	> -4,00	> -4,00
NCI-H226	55,19	-5,21	-4,11	> -4,00
NCI-H23	46,13	-5,40	> -4,00	> -4,00
NCI-H322M	71,58	> -4,00	> -4,00	> -4,00
NCI-H460	63,87	-4,89	> -4,00	> -4,00
NCI-H522	49,78	-5,28	> -4,00	> -4,00
<b>Рак товстого кишечника</b>				
COLO 205	11,59	-5,45	-4,97	> -4,00
HCC-2998	58,28	-5,26	> -4,00	> -4,00
HCT-116	23,97	-5,41	> -4,00	> -4,00
HCT-15	32,91	-5,52	> -4,00	> -4,00
HT29	43,74	-5,37	> -4,00	> -4,00
KM12	25,61	-5,44	> -4,00	> -4,00
SW-620	54,85	-5,21	> -4,00	> -4,00
<b>Рак головного мозку</b>				
SF-268	54,05	-4,89	> -4,00	> -4,00
SF-295	79,47	-4,38	> -4,00	> -4,00
SF-539	65,25	-4,80	> -4,00	> -4,00
SNB-19	73,21	-4,44	> -4,00	> -4,00
SNB-75	69,68	-4,77	> -4,00	> -4,00
U251	68,43	-5,03	> -4,00	> -4,00
<b>Меланома</b>				
LOX IMVI	36,02	-5,36	-4,53	> -4,00
MALME-3M	67,49	-4,86	> -4,00	> -4,00
M14	53,77	-5,01	> -4,00	> -4,00
MDA-MB-435	36,74	-5,43	-4,11	> -4,00
SK-MEL-2	-	-5,27	> -4,00	> -4,00
SK-MEL-28	66,69	-5,07	> -4,00	> -4,00
SK-MEL-5	50,20	-5,36	> -4,00	> -4,00
UACC-257	66,28	-4,86	> -4,00	> -4,00
UACC-62	53,39	-5,13	> -4,00	> -4,00

Продовження таблиці

Рак яєчників				
IGROV1	67,32	-5,09	> -4,00	> -4,00
OVCAR-3	50,22	-5,23	-4,29	> -4,00
OVCAR-4	35,36	-5,49	> -4,00	> -4,00
OVCAR-5	67,21	-4,56	> -4,00	> -4,00
OVCAR-8	61,41	-4,70	> -4,00	> -4,00
NCI/ADR-RES	63,32	-5,13	> -4,00	> -4,00
SK-OV-3	97,56	> -4,00	> -4,00	> -4,00
Рак нирок				
786-0	73,54	-4,27	> -4,00	> -4,00
A498	72,91	> -4,00	> -4,00	> -4,00
ACHN	65,75	-5,18	> -4,00	> -4,00
CAKI-1	72,12	-4,90	> -4,00	> -4,00
RFX 393	88,46	-4,66	> -4,00	> -4,00
SN12C	49,46	-4,96	> -4,00	> -4,00
TK-10	63,76	-4,56	> -4,00	> -4,00
UO-31	47,84	-5,24	> -4,00	> -4,00
Рак простати				
PC-3	32,66	-5,22	> -4,00	> -4,00
DU-145	80,23	-4,37	> -4,00	> -4,00
Рак молочної залози				
MCF7	38,52	-5,36	> -4,00	> -4,00
MDA-MB-231/ATCC	51,17	-5,05	> -4,00	> -4,00
HS 578T	85,60	-4,19	> -4,00	> -4,00
BT-549	-	-4,83	> -4,00	> -4,00
T-47D	32,42	-5,37	> -4,00	> -4,00
MDA-MB-468	61,71	-4,90	> -4,00	> -4,00

Відповідно до наведеної таблиці, 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, відносно клітин лейкемії, меланоми, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників, простати, молочної залози та нирок виявив більш високу протипухлинну активність, ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, щодо клітин лейкемії затримка росту пухлин вище стандарту на 59,68-87,19 %, клітин дрібноклітинного раку легенів EKVX - на 69,22 %, клітин раку товстого кишечника - на 41,72-88,41 %, клітин раку кори головного мозку - на 20,53-45,95 %, клітин меланоми на 32,51-63,98 %, клітин раку яєчників OVCAR-4 на 64,64 %, клітин раку нирок - на 11,54-52,16.54 %, клітин раку простати PC-3 на 67,34 %, Відносно клітин раку молочної залози T-47D заявлена сполука зупиняє ріст і поділ клітин на 67,58 %.

Приклад 3. На другому етапі досліджувану 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин тестували у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100 μM, 10 μM, 1 μM, 0,1 μM, та 0,01 μM) на 60 ліній людських ракових клітин. У результаті експерименту було розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI<sub>50</sub> - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % пухлинних клітин лінії; 2) TGI - концентрація, при якій відмічається повне пригнічення росту клітин; LC<sub>50</sub> - концентрація, за якої гине 50 % пухлинних клітин. Якщо логарифмічні значення цих параметрів є меншими за -4,00, сполуки розглядають як активні [11-13].

Встановлено, що 5,7-дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксибензил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин при поглибленому скринінгу *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-4</sup>-10<sup>-8</sup> моль/л має ефективний рівень інгібування майже всіх ліній ракових клітин. Так для ліній раку лейкемії показник Log<sub>10</sub>GI<sub>50</sub> знаходиться в межах від -5,68 (лінія MOLT-4) до -5,35 (лінія CCRF-CEM), для клітин дрібноклітинного раку легенів EKVX - -5,49, для клітин раку товстого кишечника в межах -5,52 -5,21, для клітин раку кори головного мозку в інтервалі від -5,03 до -4,38, для клітин меланоми в інтервалі від -5,43 до -4,86, для клітин раку яєчників OVCAR-4 - -5,49, для клітин раку нирок UO-31 -5,24. Для клітин раку простати PC-3 показник складає -5,22, Відносно клітин раку молочної залози T-47D показник склав -5,37.

Повне пригнічення росту клітин було відмічено для ліній раку лейкемії RPMI-8226, для якої показник Log<sub>10</sub> TGI складає -4,45. Також пригнічення відмічено для клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H226 (-4,11), клітин раку товстого кишечника COLO 205 (-4,97), клітин меланоми LOX IMVI (-4,53) і MDA-MB-435 (-4,11) та клітин раку яєчників OVCAR-3 (-4,29).

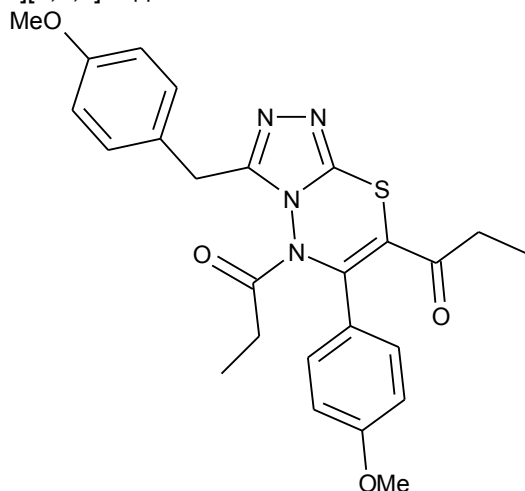
Таким чином, запропонована нова біологічно активна сполука, яка може бути потенційним протипухлинним засобом з ефективним рівнем інгібування росту майже всього спектра людських ракових клітин, та може повністю пригнічувати ріст клітин щодо ліній раку лейкемії RPMI-8226, клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H226, клітин раку товстого кишечника COLO 205, клітин меланоми LOX IMVI і MDA-MB-435 та клітин раку яєчників OVCAR-3.

Джерела інформації:

1. Bedford Laboratories. Methotrexate for injection prescribing information. Bedford, OH: 2012 April.
2. Dava Pharmaceuticals, Inc. Rheumatrex (methotrexate tablets) prescribing information. Fort Lee, NJ: 2009 Jul.
3. Anon. Drugs of choice for cancer. Treatment Guidelines from the Medical Letter. 2003; 1:41-52/
4. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome treatment. From PDQ: Physician data query (database). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003 Dec 12.
5. Rajagopalan, P.T. Ravi; Zhang, Zhiquan; McCourt, Lynn; Dwyer, Mary; Benkovic, Stephen J.; Hammes, Gordon G. (2002). "Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: Ensemble and single-molecule kinetics". Proceedings of the National Academy of Sciences. 99 (21): 13481-6.
6. Goodsell DS (August 1999). "The Molecular Perspective: Methotrexate". The Oncologist. 4 (4): 340-341.
7. Hasan, Aurangzeb; Thomas, Noel Francis; Gopil, Shelly. Molecules-vol. 16. - nb. 2. - 2011. - p. 1297-1309.
8. Hasan, Aurangzeb; Gapi, Shelly; Khan, Izzat. Asian Journal of Chemistry - vol. 23. - nb. 5. - 2011. - p. 2007-2010.
9. Sasaki, Tadashi; Ito, Eikoh; Shimizu, Ikuo. Ring Transformation of 1,3,4-Oxadiazole to s-Triazole-Fused Heterocycles. New Synthetic Route for Thiazolo[2,3-c]-s-triazole and 7H-s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. Journal of Organic Chemistry, 1982. - vol. 47. - № 14 - p. 2757-2760.
10. Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. - Medical. - 2004. - V. 1. - p. 450.
11. Alley M.C, Scudiero D.A., Monks P.A. et al., Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay //Cancer Research.-1988. - Vol. 48. - P. 589-601.
12. Boyd M.R., Pauli K.D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen //Drug Development Research. - 1995. - Vol. 34. № 2. - P. 91-109;
13. Monks A., Scudiero D., Skehan P., et al. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines //Journal of National Cancer Institute.- 1991. - Vol. 83, №11. - P.757-766.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

40 5,7-Дипропіоніл-3-(4<sup>1</sup>-метоксibenзил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-  
b][1,3,4]тіадіазин:



що має протипухлинну активність.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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