



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120939** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**C07D 417/00**

A61P 35/00

C07D 513/04 (2006.01)**C07D 285/16** (2006.01)**C07D 249/08** (2006.01)**A61K 31/33** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

| | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: а 2017 01374</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.02.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2020</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.11.2017, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2020, Бюл.№ 5</p> | <p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Янченко Віктор Олексійович (UA), Демченко Діана Анатоліївна (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г. ШЕВЧЕНКА, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: PubChem, код сполуки CID 7267445, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7267445, дата введення до бази даних 29.07.2006 UA 112372 C2, 25.08.2016, формула винаходу, 14 арк. UA 89761 U, 25.04.2014, формула винаходу, 7 арк. Zhang, Bei, et al. "Design, synthesis and biological evaluation of novel 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus." European journal of medicinal chemistry 103 (2015): 335-342 (табл..1, стор.336-337) Kamel, M. M., & Megally Abdo, N. Y. "Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents". European Journal of Medicinal Chemistry, 86 (2014), 75-80 (схема 1, сполуки 5 a,b, стор.76-77) Peri S. Aytaç, Irem Durmaz, Douglas R. Houston, Rengül Çetin-Atalay, Birsen Tozkoşaran, Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 24, Issue 4, 2016, Pages 858-872 (табл..1, стор.859, п.2.2) UA 116424 C2, 12.03.2018, формула винаходу, 8 арк.</p> |
|---|---|

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 5,7-ДИПРОПІОНІЛ-6-(4¹-ЦИКЛОГЕКСИЛФЕНІЛ)-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-b**][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ ЯК СПОЛУКИ, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ****(57) Реферат:**

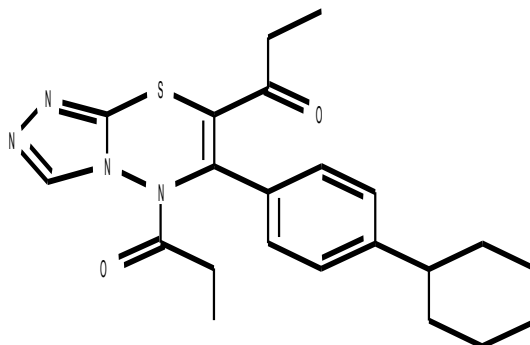
5,7-Дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-**b**][1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинну активність. Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Визначення протипухлинної активності 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-**b**][1,3,4]тіадіазину, проведено in vitro на 60 лініях ракових клітин при дії

UA 120939 C2

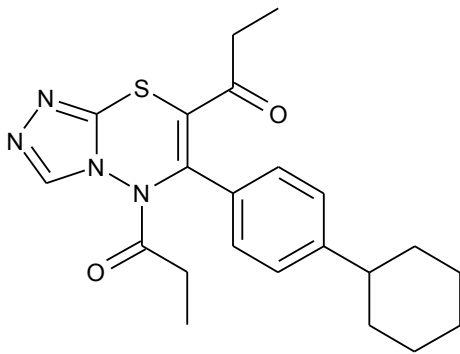
речовини в концентрації 10^{-5} моль/л за стандартною процедурою оцінки мітотичної активності, виконаних в Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

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 $\text{Log}_{10}\text{GI}_{50}$ знаходиться в межах від -6,52 до -6,33, для клітин дрібноклітинного раку легенів в межах від -6,55 до -6,15, для клітин раку товстого кишечника в межах -6,38- -6,17, для клітин раку кори головного мозку - в інтервалі від -6,41 до -5,70, для клітин меланоми в інтервалі від -6,87 до -5,47, для клітин раку яєчників OVCAR-4 - -6,61, для клітин раку нирок від -6,68 до -5,76. Для клітин раку простати PC-3 показник складає -6,72. Відносно клітин раку молочної залози показник знаходиться в межах від -7,48 до -5,40.



Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активного 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину формули:



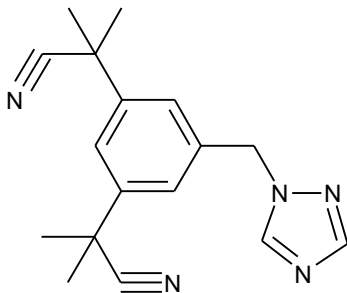
5 що проявляє протипухлинну активність та може бути використаний при лікуванні пухлин молочної залози.

Захворювання на пухлини молочної залози в світі становлять понад 20 % від загальної кількості онкологічних захворювань [1]. Рак молочної залози є найчастішою формою злоякісних пухлин у жінок. Найбільша смертність від нього зазвичай у віці 40-50 років. В 5-10 % може бути спадковим та проявляється внаслідок мутацій в генах BRCA 1 та BRCA2, що призводить до виникнення раку молочної залози в 60-80 % випадків [2], що в деяких країнах Європи є показаннями до профілактичної мастектомії [3]. Вік та жіноча стать також підвищують ризик розвитку новоутворення [4]. Інші потенційні фактори ризику: відсутність пологів та вигодовування груддю [5], підвищений рівень естрогенів. [6]. У чоловіків рак грудної залози спостерігається дуже рідко.

15 Попередні патологічні процеси в тканинах молочної залози відіграють не останню роль в розвитку раку. Причинами цих змін у тканині молочної залози служить ряд ендокринних порушень, нерідко обумовлених супутніми захворюваннями яєчників, повторними абортами, неправильним годуванням дитини і т.п. Ризик збільшується із збільшенням розміру залози, анатомо-ембріологічні відхилення, а також попередньої доброякісної пухлини - фіброаденоми молочної залози.

20 На сучасному етапі для лікування пухлинної хвороби застосовують понад 40 протипухлинних препаратів, активних при різних формах злоякісних утворень, які призводять до зменшення пухлини і, відповідно, до клінічної ремісії. Протипухлинні препарати з різними механізмами дії застосовують в схемах лікування. Широке застосування в терапії набули циклофосфан, метатрексат, вінкрестин, адриабластин. Зазначені лікарські засоби мають необхідні лікувальні властивості, але проявляють значні побічні ефекти на систему кровотворення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія), ЦНС (почуття втоми, головокружіння, головна біль, афазія, сонливість, судоми), репродуктивної системи (порушення оогенезу та сперматогенезу, олігоспермія, порушення менструального циклу, зниження лібідо, імпотенція), сечовидільної системи (гематурія, цистит, виражені порушення функції нирок), алергічні та дерматологічні реакції, тощо.

Відома також сполука - похідне 1,2,4-триазолу (лікарський засіб анастрозол) формули:



35 Анастрозол [7] проявляє активність проти естрогензалежних пухлин молочної залози у жінок. Він є селективним нестероїдним інгібітором ферменту ароматази, який призводить до зниженню рівня естрадіолу в периферичних тканинах.

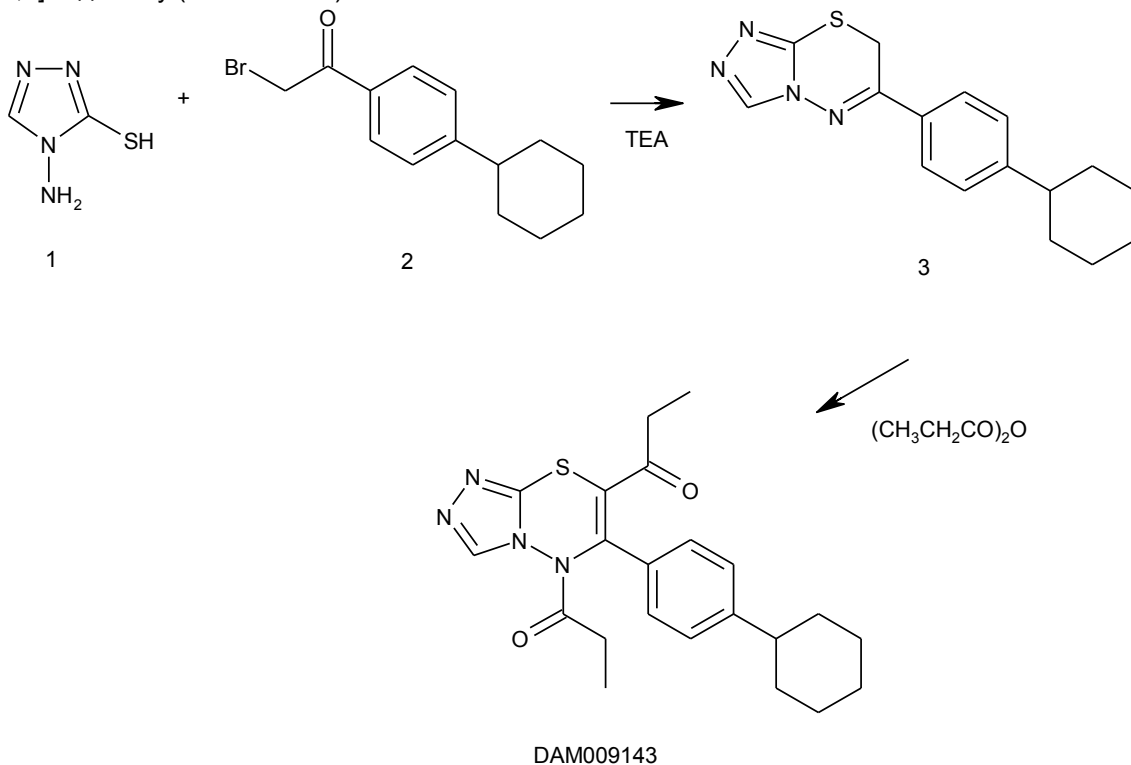
При застосуванні анастрозолу може розвиватися анемія, тромбоемболія та лейкопенія, що є показаннями для відміни препарату.

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст ракових клітин молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS, 578T, BT-549, T-47D), лейкемії, раку легень, раку товстого кишечника, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, раку нирок та раку простати.

5 Поставлена задача вирішується тим, що як нову хімічну речовину синтезовано 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин (DAM009143).

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

10 Схема 1. Синтез 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM009143).



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

Приклади конкретного виконання.

15 4-Аміно-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол 1 був одержаний взаємодією тіокарбонідриду з мурашиною кислотою за методом [8]. α -Бromo-4-циклогексилацетофенон 2 був одержаний за методом [9].

20 Приклад 1. Синтез 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM009143): суміш 1,16 г 4-аміно-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіолу 1 та 2,81 г α -бромо-4-циклогексилацетофенону 2 кип'ятили в 50 мл етанолу протягом 4 годин з оберненим холодильником. Після охолодження в реакційну суміш додавали 1 мл триетиламіну, а через 15 хв. виливали в 100 мл води. Отриманий осад 6-(4¹-циклогексилфеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 7 відфільтровували, висушували та використовували без додаткового очищення та ідентифікації. 1,49 г (0,005 моля) 6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 3 кип'ятили в 10 мл ангідриду пропанової кислоти протягом 3 годин з оберненим холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали в 200 мл води з льодом. Одержаний продукт відфільтровували та перекристалізували із пропанолу-2. Вихід 1,66 г (81 %). $T_{пл.} = 138-140$ °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч. (ДМСО): 1,05 (т, 3H, CH₃), 1,13 (т, 3H, CH₃), 1,21-1,82 (м, 10H, (CH₂)₅), 2,51 (м, 1H, CH), 2,65 (к, 2H, COCH₂), 3,04 (к, 2H, COCH₂), 7,34 та 7,61 (д-д, 4H, C₆H₄), 9,411 (с, 1H, CH). Знайдено, %: N 13,8; S 7,63. C₂₂H₂₆N₄O₂S. Вирахувано, %: N - 13,7; S - 7,81.

35 Приклад 2. Для визначення протипухлинної активності 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (DAM009143) 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 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 значення показують на скільки досліджувані сполуки є більш ефективними 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 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-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин (DAM009143) у концентрації 10⁻⁵ моль/л виявив здатність пригнічувати ріст ракових клітин молочної залози: MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS, 578T, BT-549, T-47D та MDA-MB-468. Крім того було відмічено, що досліджувана сполука також в певній мірі пригнічують ріст клітин практично всього спектру онкологічних захворювань людини (табл. 1).

Таблиця 1

Протипухлинна активність 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10⁻⁵ моль/л (GP) та при концентрації 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л (Log₁₀GI₅₀, Log₁₀TGI, Log₁₀GI₅₀)

| Лінії ракових клітин | GP (%) | Log ₁₀ GI ₅₀ | Log ₁₀ TGI | Log ₁₀ GI ₅₀ |
|-----------------------------------|--------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Лейкемія | | | | |
| CCRF-CEM | 8,55 | -6,47 | > -4,00 | > -4,00 |
| HL-60(TB) | -22,49 | -6,34 | - | > -4,00 |
| K-562 | 9,80 | -6,48 | > -4,00 | > -4,00 |
| MOLT-4 | 0,86 | -6,33 | -4,40 | > -4,00 |
| RPMI-8226 | 2,11 | -6,52 | -5,12 | > -4,00 |
| SR | - | -6,37 | - | > -4,00 |
| Дрібноклітинний рак легень | | | | |
| A549/ATCC | 14,89 | -6,42 | > -4,00 | > -4,00 |
| HOP-62 | 41,64 | -6,15 | > -4,00 | > -4,00 |
| HOP-92 | 35,41 | - | - | - |
| NCI-H226 | 42,15 | -6,36 | > -4,00 | > -4,00 |
| NCI-H23 | 20,64 | -6,24 | > -4,00 | > -4,00 |
| NCI-H322M | 59,41 | - | > -4,00 | > -4,00 |
| NCI-H460 | 0,49 | -6,55 | > -4,00 | > -4,00 |
| NCI-H522 | 5,31 | -6,18 | -5,53 | > -4,00 |
| Рак товстого кишечника | | | | |
| COLO 205 | 6,16 | -6,17 | > -4,00 | > -4,00 |
| HCC-2998 | 29,48 | -6,17 | > -4,00 | > -4,00 |
| HCT-116 | 12,44 | -6,37 | > -4,00 | > -4,00 |
| HCT-15 | 8,01 | -6,38 | > -4,00 | > -4,00 |
| HT29 | 24,16 | -6,18 | > -4,00 | > -4,00 |
| KM12 | 11,63 | -6,17 | > -4,00 | > -4,00 |
| SW-620 | 16,65 | -6,26 | > -4,00 | > -4,00 |
| Рак головного мозку | | | | |
| SF-268 | 33,73 | -5,94 | > -4,00 | > -4,00 |
| SF-295 | 18,05 | -6,41 | > -4,00 | > -4,00 |
| SF-539 | 16,26 | -6,11 | > -4,00 | > -4,00 |
| SNB-19 | 51,32 | -6,08 | > -4,00 | > -4,00 |
| SNB-75 | 47,67 | -5,70 | > -4,00 | > -4,00 |
| U251 | 25,71 | -6,32 | > -4,00 | > -4,00 |
| Меланома | | | | |
| LOX IMVI | 8,59 | -6,42 | > -4,00 | > -4,00 |
| MALME-3M | 40,05 | -6,01 | > -4,00 | > -4,00 |
| M14 | 29,88 | -5,98 | > -4,00 | > -4,00 |

Таблиця 1

Протипухлинна активність 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10⁻⁵ моль/л (GP) та при концентрації 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л (Log₁₀GI₅₀, Log₁₀TGI, Log₁₀GI₅₀)

| Лінії ракових клітин | GP (%) | Log ₁₀ GI ₅₀ | Log ₁₀ TGI | Log ₁₀ GI ₅₀ |
|----------------------|--------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| MDA-MB-435 | 16,47 | -6,25 | > -4,00 | > -4,00 |
| SK-MEL-2 | 9,14 | -5,47 | > -4,00 | > -4,00 |
| SK-MEL-28 | 48,46 | -5,90 | > -4,00 | > -4,00 |
| SK-MEL-5 | -55,79 | -6,87 | -5,38 | > -4,00 |
| UACC-257 | 10,79 | -6,49 | > -4,00 | > -4,00 |
| UACC-62 | 19,21 | -6,44 | > -4,00 | > -4,00 |
| Рак яєчників | | | | |
| IGROV1 | 39,82 | -6,27 | > -4,00 | > -4,00 |
| OVCAR-3 | 27,47 | -6,15 | > -4,00 | > -4,00 |
| OVCAR-4 | 32,73 | -6,61 | > -4,00 | > -4,00 |
| OVCAR-5 | 32,73 | -5,28 | > -4,00 | > -4,00 |
| OVCAR-8 | 8,86 | -6,35 | > -4,00 | > -4,00 |
| NCI/ADR-RES | 23,70 | -6,16 | > -4,00 | > -4,00 |
| SK-OV-3 | 64,54 | > -4,00 | > -4,00 | > -4,00 |
| Рак нирок | | | | |
| 786-0 | 27,35 | -6,12 | > -4,00 | > -4,00 |
| A498 | 52,07 | -6,68 | > -4,00 | > -4,00 |
| ACHN | 18,43 | -6,30 | > -4,00 | > -4,00 |
| CAKI-1 | 41,41 | -6,46 | > -4,00 | > -4,00 |
| RFX 393 | 72,75 | -6,06 | > -4,00 | > -4,00 |
| SN12C | 30,80 | -6,23 | > -4,00 | > -4,00 |
| TK-10 | 40,06 | -5,76 | > -4,00 | > -4,00 |
| UO-31 | 17,82 | -6,27 | > -4,00 | > -4,00 |
| Рак простати | | | | |
| PC-3 | 7,82 | -6,72 | > -4,00 | > -4,00 |
| DU-145 | 46,59 | -5,94 | > -4,00 | > -4,00 |
| Рак молочної залози | | | | |
| MCF7 | 20,43 | -6,47 | > -4,00 | > -4,00 |
| MDA-MB-231/ATCC | -10,48 | -5,80 | -4,71 | > -4,00 |
| HS 578T | 52,89 | -5,40 | > -4,00 | > -4,00 |
| BT-549 | 10,47 | -5,89 | > -4,00 | > -4,00 |
| T-47D | 13,67 | -6,38 | > -4,00 | > -4,00 |
| MDA-MB-468 | 39,55 | -7,48 | > -4,00 | > -4,00 |

Відповідно до наведеної таблиці 1, 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин виявив більш високу протипухлинну активність відносно клітин лейкемії, меланоми, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин головного мозку, яєчників, простати, молочної залози та нирок ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, щодо клітин дрібноклітинного раку легенів затримка росту пухлин вище стандарту на 40,59-99,51 %, клітин раку товстого кишечника - на 71,52-93,84 %, клітин раку кори головного мозку - на 48,62-83,74 %, клітин меланоми на 32,51-63,98 %, клітин раку яєчників - на 35,46-91,14 %, клітин раку нирок - на 27,25-82,18 %, клітин раку простати PC-3 на 92,18 %, Відносно клітин раку молочної залози T-47D заявлена сполука зупиняє ріст і поділ клітин на 67,58 %. Крім цього відносно клітин раку молочної залози, меланоми та лейкемії досліджувана сполука не тільки затримує ріст пухлин, але і знищує деякі лінії ракових клітин. Так відносно клітин лінії раку молочної залози MDA-MB-231/ATCC показник склав - 10,48 %, клітин лейкемії HL-60(TB) - -22,49 %, а клітин меланоми SK-MEL - -55,79 %.

15 Приклад 3. На другому етапі досліджувану 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин тестували у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100 μМ, 10 μМ, 1 μМ, 0,1 μМ, та 0,01 μМ) на 60 ліній людських ракових клітин. У результаті експерименту було розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI₅₀ - концентрація

сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % пухлинних клітин лінії; 2) TGI - концентрація, при якій відмічається повне пригнічення росту клітин; LC₅₀ - концентрація, за якої гине 50 % пухлинних клітин. Якщо логарифмічні значення цих параметрів є меншими за -4,00 сполуки розглядають як активні [11-13].

5 Встановлено, що 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-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 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л має ефективний рівень інгібування майже всіх ліній ракових клітин.
Так для ліній раку лейкемії показник Log₁₀GI₅₀ знаходиться в межах від -6,52 до -6,33, для клітин
10 дрібноклітинного раку легенів в межах від -6,55 до -6,15, для клітин раку товстого кишечника в
межах -6,38 - -6,17, для клітин раку кори головного мозку в інтервалі від -6,41 до -5,70, для
клітин меланому в інтервалі від -6,87 до -5,47, для клітин раку яєчників OVCAR-4 - -6,61, для
клітин раку нирок від -6,68 до -5,76. Для клітин раку простати PC-3 показник складає -6,72.
Відносно клітин раку молочної залози показник знаходиться в межах від -7,48 до -5,40.

15 Повне пригнічення росту ракових клітин було відмічено для лінії клітин раку молочної залози
MDA-MB-231/ATCC, для якої показник Log₁₀TGI склав -4,71. Крім цього повне пригнічення
відмічено для клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H522 (-5,53), клітин меланому SK-MEL-5
(-5,38) та лейкемії MOLT-4 і RPMI-8226 (-4,45 та -5,12 відповідно).

20 Таким чином, запропонована нова біологічно активна сполука, яка може бути потенційним
протипухлинним засобом з ефективним рівнем інгібування росту майже всього спектру ракових
клітин, та може повністю пригнічувати ріст клітин щодо ліній раку молочної залози MDA-MB-
231/ATCC, клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H522, клітин меланому SK-MEL-5 та
лейкемії MOLT-4 і RPMI-8226.

Джерела інформації:

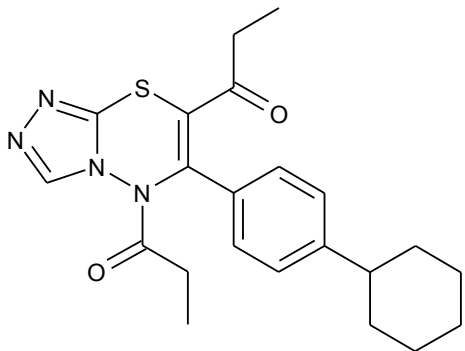
1. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014.
- 25 2. Gage, M; Wattendorf, D; Henry, LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer
syndromes // *Journal of surgical oncology*. 2012-Vol. 105, № 5. - P. 444-451.
3. Unukovych, D; Sandelin K, Wickman M, Arver B, Johansson H, Brandberg Y, Liljegren A.
Breast reconstruction in patients with personal and family history of breast cancer undergoing
contralateral prophylactic mastectomy, a 10-year experience // *Acta Oncologica*. 2012. - Vol. 51. - P.
30 934-941.
4. Reeder, JG; Vogel, VG. Breast cancer prevention // *Cancer treatment and research*. 2008. -
Vol. 141. - P. 149-164.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding:
collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including
35 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease // *Lancet*. 2002. - Vol. 360,
№ 9328. - P. 187-195.
6. Yager JD. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // *New Engl J Med*. 2006-Vol. 354, № 3. -
P. 270-82.
7. M. Baum, J. Cuzick, J. Forbes, J. Houghton, A. Howell (The ATAC Trialists Group): Anastrozole
40 alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of
postmenopausal women with early stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen
Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses // *Cancer*. 2003. - Vol. 98. - P.
1802-1810.
8. Bonafoux, Dominique; Nanthakumar, Suganthini; Bandarage, Upul K.; Memmott, Christine;
45 Lowe, Derek; Aronov, Alex M.; Bhisetti, Govinda Rao; Bonanno, Kenneth C.; Coll, Joyce; Leeman,
Joshua; Lepre, Christopher A.; Lu, Fan; Perola, Emanuele; Rijnbrand, Rene; Taylor, William P.;
Wilson, Dean; Zhou, Yi; Zwahlen, Jacques; Ter Haar, Ernst. Fragment-Based Discovery of Dual JC
Virus and BK Virus Helicase Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. -Vol. 59, № 15. - P.
7138-7151
9. Ladopoulou, Eleni M.; Matralis, Alexios N.; Nikitakis, Anastasios; Kourounakis, Angeliki P.
Antihyperlipidemic morpholine derivatives with antioxidant activity: An investigation of the aromatic
substitution // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2015. - Vol. 23, № 21. - P. 7015-7023.
10. Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical
screening, clinical // *Medical*. 2004. - Vol. 1. - P.450.
- 55 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, №
60 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.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування 5,7-дипропіоніл-6-(4¹-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину



10

як сполуки, що має протипухлинну активність.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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