



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **162458** (13) **U**
(51) МПК (2026.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2024 05822	(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Заводовська Лідія Петрівна (UA), Потебня Григорій Платонович (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.12.2024	(73) Володілець (володільці): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16608 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 02.04.2026	(74) Представник: Москаленко Олег Вадимович
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 01.04.2026, Бюл.№ 13	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-АМІНО-3-БЕНЗОЇЛІНДОЛІЗИН-(2¹,3¹-ДИМЕТИЛФЕНІЛАМІД)-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ

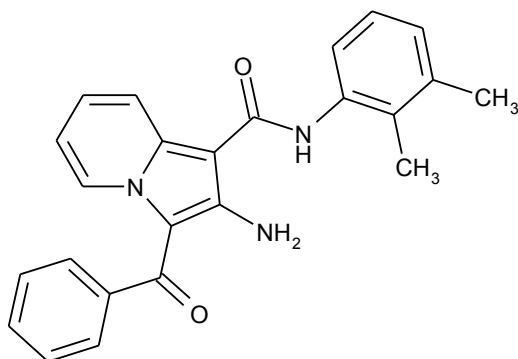
(57) Реферат:

Спосіб одержання 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти, що проявляє протипухлинну активність. При якому кип'ятінням суміші еквімолярних кількостей 2-бромпіридину та фенацилброміду в сухому ацетонітрилі спочатку одержують бромід 1-фенацил-2-бромпіридинію. Далі його нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин з еквімолярною кількістю 2-ціано-N-(2¹,3¹-диметилфеніл)ацетаміду в розчині сухого ДМФА та у присутності двократної кількості триетиламіну, з утворенням кінцевого продукту, який очищають кристалізацією з толуену.

UA 162458 U

UA 162458 U

Корисна модель належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме стосується способу одержання біологічно активного 2-аміно-3-бензоїліндолізин-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти:



5

що проявляє протипухлинну активність.

Тенденція до збільшення захворюваності на рак спостерігається у всьому світі і Україна не є виключенням. За даними МОЗ у нашій країні зареєстровано понад мільйон онкохворих пацієнтів і ця цифра має негативну динаміку. Щорічне захворювання на рак з 2017 року перевищило 143 тис. пацієнтів [1].

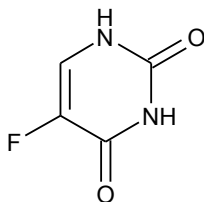
Збільшується також онкологія та смертність у ранньому дитячому і підлітковому віці. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щорічно новоутворення діагностують у 400000 дітей у віці від народження до 19 років (в середньому 140-200 дітей з мільйона). В останні роки, однак, намітилася тенденція до збільшення числа випадків дитячого раку [2]. Щороку рак забирає життя 150000 дітей у всьому світі. В Україні кількість дітей із злоякісними новоутвореннями за період з 2014 по 2019 роки зросла на 13,8 % (в 2014 році кількість хворих на рак дітей становила 5459 осіб, у 2018 році - 6226 осіб, а в 2019 році показник захворюваності становив 81,8 на 100 тис. дітей) [3]. Тому діагноз "дитячий рак" чують три родини щодня, а близько 50 % хворих на рак дітей помирають, тоді як в ЄС та США цей відсоток не перевищує 15 % [4].

Враховуючи зазначене вище, розробка нових протиракових засобів вітчизняного виробництва є актуальною проблемою сучасної фармації.

При певних формах пухлин застосування протибластомних засобів сприяє видужанню або значному подовженню життя хворого завдяки пригніченню прискороного розмноження або руйнування пухлинних клітин. Тому у боротьбі з онкологічними захворюваннями однією з найважливіших складових є фармакотерапія пухлинної патології [5].

Сучасна фармація постійно збагачується новими препаратами, які збільшують ефективність та безпечність терапевтичного впливу. Протипухлинні препарати, залежно від джерел отримання, поділяють на синтетичні та природні, а також за хімічним складом та механізмом дії. Однією з найбільш ефективних протибластомних засобів є група синтетичних препаратів, що включає алкілювальні засоби (циклофосфан, тіофосфамід, міелосан); антиметаболіти (меркаптопурин, метотрексат, фторурацил); алкалоїди (колхамін, вінбластин, вінкрестин); антибіотики (брунеоміцин, блеоміцин); гормональні та антигормональні засоби (фосфестрол, флутамід); ферментні засоби (L-аспарагіназа) [6].

Для порівняння протипухлинної дії заявленої сполуки за еталон було використано антиметаболіт з групи антагоністів - 5-фторурацил:



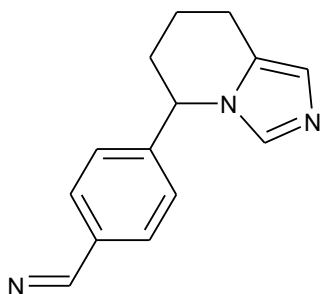
40

Зазначений препарат пригнічує процес ділення ракових клітин завдяки блокуванню синтезу ДНК [7]. Фторурацил використовують для лікування аденокарциноми, колоректальної зони, меланоми, пухлин голови та шиї, раку молочної залози, шлунку, раку стравоходу, сечового

міхура, підшлункової залози, первинного та метастатичного раку печінки, раку простати, раку шийки матки, яєчників тощо.

Слід зазначити, що при застосуванні 5-фторурацилу досить часто спостерігаються побічні ефекти, такі як: алергічні реакції (алопеція, бронхоспазм, гіперпігментація шкіри, дерматит, кропив'янка); інфекційні ускладнення (зниження опірності до інфекцій, септицемія); зміни в лабораторних аналізах (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія); з боку нервової системи (атаксія, головний біль, дезорієнтація, ейфорія, неврит зорового нерва, ністагм, порушення зору, світлобоязнь, сплутаність свідомості); з боку серцево-судинної системи (ішемія міокарду, підвищена кровоточивість стенокардія, тромбофлебіт); з боку сечостатевої системи (азооспермія, аменорея); з боку травної системи (блювання, діарея, езофагіт, нудота, стоматит) [7].

Аналогом протипухлинного засобу за структурою є фардозол гідрохлорид, що містить конденсовані піридиновий та імідазольний цикли (або 4-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил) [8]:



Фадрозол (Fadrozole) має протипухлинну дію проти клітин раку молочної залози. Є селективним нестероїдним інгібітором ароматази другого покоління. Він здатний пригнічувати біосинтез естрону та естрадіолу з тестостерону та андростендіону відповідно [9, 10].

Показаннями до застосування є: гінекомастія, периферичне передчасне статеве дозрівання у хлопчиків та дівчат, при метастатичній карциномі молочної залози [11, 12]. До побічної дії належать: анорексія, астенія, блювання та нудота на початку лікування, депресія, припливи, судоми, лейкоцитоз, остеопенія при тривалому курсі лікування, токсичність печінки, тромбоцитопенія, шкірний висип тощо [13].

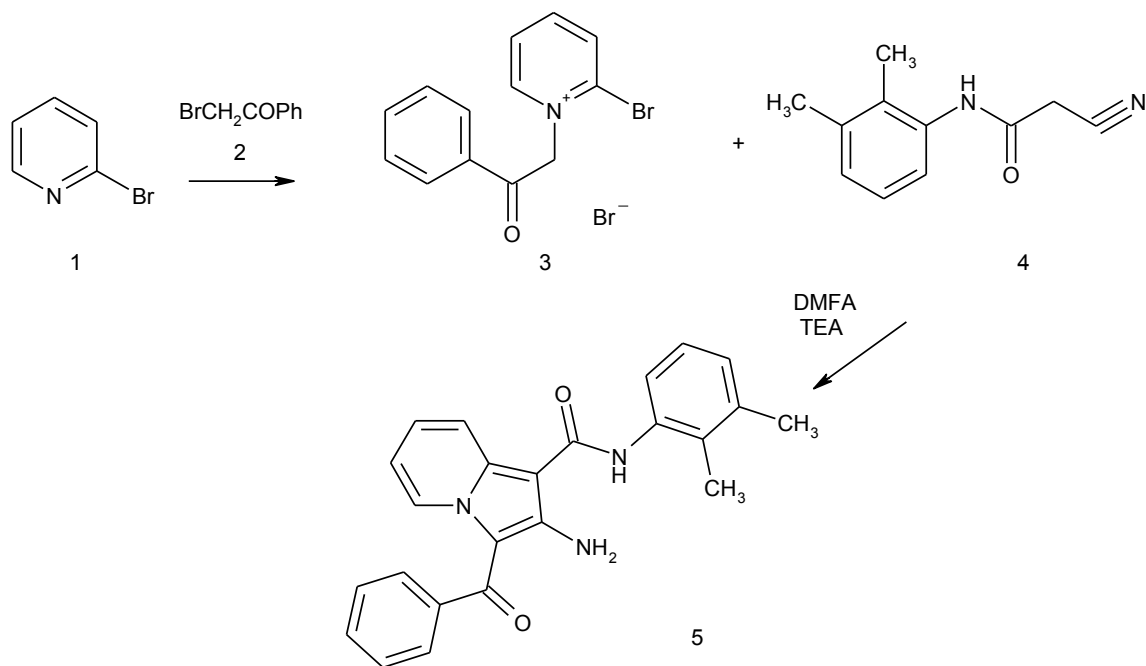
В основу корисної моделі поставлена задача пошуку способу одержання речовин, що виявляють здатність знищувати ракові клітини або пригнічувати їх ріст, а саме: раку нирок, раку яєчників, дрібноклітинного раку легень, раку товстого кишечника, головного мозку, меланому та раку молочної залози.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти, що проявляє протипухлинну активність: при якому кип'ятінням суміші еквімолярних кількостей 2-бромпіридину та фенацилброміду в сухому ацетонітрилі спочатку одержують бромід 1-фенацил-2-бромпіридинію, який далі, нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин з еквімолярною кількістю 2-ціано-N-(2¹,3¹-диметилфеніл)ацетаміду в розчині сухого ДМФА та у присутності двократної кількості триетиламіну, з утворенням кінцевого продукту, який очищають кристалізацією з толуену.

Шляхом синтезу нової хімічної речовини - 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти.

Сполуку одержують за наступною схемою: шляхом кип'ятінням еквімолярних кількостей 2-бромпіридину 1 з фенацилбромідом 2 в сухому ацетонітрилі був напрацьований відомий 2-бром-1-фенацилпіридиній бромід 3. Нагріванням останнього з еквімолярною кількістю 2-ціано-N-(2¹,3¹-диметилфеніл)ацетамідом 4 в розчині сухого диметилформаміду (DMFA) та в присутності триетиламіну (TEA) був одержаний з високим виходом цільовий 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти 5.

Схема 1. Синтез 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти.



Приклади конкретного здійснення способу.

ЯМР ^1H спектри реєстрували на приладі "Bruker-300" з робочою частотою 300 МГц в розчинах дейтерованих розчинників, використовуючи як внутрішній стандарт тетраметилсилан. Індивідуальність сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, в системі етилацетат-гексан (1:1).

Приклад 1. 2-Аміно-3-бензоїліндолізін-(2¹,3¹-диметилфеніламід)-1-карбонової кислоти: До розчину 1,58 г (0,01 моль) 2-бромпіридину 1 в 40 мл сухого ацетонітрилу при перемішуванні додають 1,99 г (0,01 моль) фенацилброміду 2. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 12 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, приливають 100 мл діетилового етеру. Осад, що утворився, відфільтровують та висушують у вакуумі. Одержаний бромід 1-фенацил-2-бромпіридинію 3 використовують в подальшому без додаткового очищення. До розчину 1,79 г (0,005 моль) броміду 1-фенацил-2-бромпіридинію 3 в 25 мл сухого ДМФА при перемішуванні додають 1,02 г (0,005 моль) 2-ціано-N-(2¹,3¹-диметилфеніл)ацетаміду 4 та 1,01 г (0,01 моль) триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин, після чого охолоджують та виливають у воду. Очищують кристалізацією з толуену. Вихід – 1,28 г (67 %). $T_{\text{пл}}=232-233\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: N=10,78 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: N=10,95 Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , ТМС): 2,29 (с, 3H, CH_3), 2,32 (с, 3H, CH_3), 5,69 (с, 2H, NH_2), 6,88-9,28 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_3+\text{C}_6\text{H}_5$ +індолізін), 9,59 (с, 1H, NH).

Приклад 2. Визначення цитотоксичного ефекту *in vitro*. Для визначення протипухлинної активності 2-аміно-3-бензоїліндолізін-(2¹,3¹-диметилфеніламід)-1-карбонової кислоти дослідження проведено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, легень, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати, молочної залози) за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л за стандартною процедурою [14] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник - сульфородамін Б), виконано 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-фтороурацилом. У Таблиці показано ефективність сполуки щодо пригнічення 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 (Таблиця).

Таблиця

Протипухлинна активність 2-аміно-3-бензоїліндолізину-(2¹,3¹-диметилфеніламіду)-1-карбонової кислоти 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, %	LgGI ₅₀	Lg TGI	Ig LC ₅₀
Лейкемія	CCRF-CEM	75,89	-5,55	> -4,00	> -4,00
	K-562	100,25	-	> -4,00	> -4,00
	MOLT-4	86,76	-	> -4,00	> -4,00
	RPMI-8226	74,24	-5,58	> -4,00	> -4,00
	SR	67,30	-	> -4,00	> -4,00
Дрібноклітинний рак легень	A549/ATCC	48,39	-5,56	> -4,00	> -4,00
	EKVX	91,19	-5,42	> -4,00	> -4,00
	HOP-62	20,86	-5,76	-5,42	-5,08
	HOP-92	-	-5,79	-5,25	> -4,00
	NCI-H226	48,22	-5,50	-4,13	> -4,00
	NCI-H23	82,72	-5,30	> -4,00	> -4,00
	NCI-H322M	75,31	-5,42	> -4,00	> -4,00
	NCI-H460	56,03	-5,64	> -4,00	> -4,00
Рак товстого кишечника	NCI-H522	-	-5,48	-4,99	> -4,00
	COLO 205	74,06	-5,29	> -4,00	> -4,00
	HCC2998	-	> -4,00	> -4,00	> -4,00
	HCT-116	26,46	-5,55	-5,16	> -4,00
	HCT-15	94,15	> -4,00	> -4,00	> -4,00
	HT-29	86,15	> -4,00	> -4,00	> -4,00
	KM12	88,88	-5,29	> -4,00	> -4,00
Рак головного мозку	SW-620	71,71	-5,41	> -4,00	> -4,00
	SF-268	77,20	-5,11	> -4,00	> -4,00
	SF-295	82,53	-5,41	-4,59	> -4,00
	SF-539	73,18	-5,58	> -4,00	> -4,00
	SNB-19	70,88	-5,08	> -4,00	> -4,00
	SNB-75	-	-5,68	-5,32	-4,79
Меланома	U251	23,70	-5,57	-5,07	-4,16
	LOX IMVI	59,25	-5,43	> -4,00	> -4,00
	M14	71,85	-5,16	> -4,00	> -4,00
	MDA-MB-435	99,45	-5,31	> -4,00	> -4,00
	SK-MEL-2	-	-5,47	> -4,00	> -4,00
	SK-MEL-28	62,72	-	> -4,00	> -4,00
	SK-MEL-5	78,93	-5,62	-5,09	> -4,00
	UACC-257	97,94	-	> -4,00	> -4,00
Рак яєчників	UACC-62	99,09	-5,50	> -4,00	> -4,00
	IGROV1	54,56	-5,36	-4,63	> -4,00
	OVCAR-3	58,17	-5,61	-5,27	-4,10
	OVCAR-4	-	-5,55	-5,14	> -4,00
	OVCAR-5	87,44	-	> -4,00	> -4,00
	OVCAR-8	41,68	-5,53	-4,89	> -4,00
	NCI/ADR-RES	56,74	-5,38	> -4,00	> -4,00
Рак нирок	SK-OV-3	-	-5,67	-5,28	-4,27
	786-0	27,97	-5,69	-5,37	-
	A498	64,23	-5,52	> -4,00	> -4,00
	ACHN	12,23	-5,72	-5,38	-5,04
	CAKI-1	73,81	-5,44	> -4,00	> -4,00
	RXF393	14,36	-5,67	-5,22	-4,21
	SN12C	58,55	-5,30	> -4,00	> -4,00
	TK-10	-	-5,55	-5,18	> -4,00
	UO-31	51,71	-5,70	-5,38	

Таблиця (продовження)

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності			
		Мітотична активність, %	LgGI ₅₀	Lg TGI	Ig LC ₅₀
Рак простати	PC-3	69,76	-5,38	> -4,00	> -4,00
	DU-145	77,92	-5,08	> -4,00	> -4,00
Рак молочної залози	MCF7	38,42	-5,33	> -4,00	> -4,00
	MDA-MB-231/ATCC	24,35	-5,62	-5,15	> -4,00
	HS 578T	-3,60	-5,37	> -4,00	> -4,00
	BT-549	-	-4,50	> -4,00	> -4,00
	T47D	-	-5,43	> -4,00	> -4,00
	MDA-MB-468	88,03	-5,57	-5,05	> -4,00

Відповідно до таблиці, сполука, що отримана за способом, перевищує еталон на більшості ліній ракових клітин з 60 досліджуваних. Найбільш ефективною вона виявилася відносно клітин раку нирок ACHN, RXF 393, 786-0, UO-31, SN12C, A498 та CAKI-1 (перевищує дію 5-фторурацилу на 87,77 %, 85,64 %, 72,03 %, 48,29 %, 41,45 %, 35,77 % та 26,19 % відповідно), дрібноклітинного раку легень HOP-62, NCI-H226, A549/ATCC, NCI-H460 NCI-H322M та NCI-H23 (перевищують дію 5-фторурацилу на 79,14 %, 51,78 %, 51,61 %, 43,97 %, 24,69 % та 17,28 % відповідно), раку товстого кишечника HCT-116, SW-620, COLO 205 та HT-29 (перевищує дію еталону на 73,54 %, 28,29 %, 25,94 % та 13,85 % відповідно), раку яєчників OVCAR-8, IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3 та OVCAR-5 (перевищує дію еталону на 58,32 %, 45,44 %, 43,26 %, 41,83 та 12,56 % відповідно), раку головного мозку U251, SNB-19, SF-539, SF-268 та SF-295 (перевищує дію еталону на 76,30 %, 29,12 %, 26,82 %, 22,80 та 17,47 %), меланоми LOX IMVI, SK-MEL-28, M14 та SK-MEL-5 (перевищує дію еталону на 40,75 %, 37,28 %, 28,15 та 21,07 % відповідно), а також клітин раку молочної залози MCF7 та MDA-MB-231/ATCC - на 61,58 % та 75,65 % відповідно. Слід відмітити, що для клітин HS 578T раку молочної залози мітотична активність становить -3,60 %. Тобто, сполука отримана за способом не тільки затримує ріст цих ракових клітин, а й знищує їх.

На другому етапі досліджень, або поглибленому *in vitro* скринінгу, сполука 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 [15-18].

Встановлено, що 2-аміно-3-бензоїлндолизин-(2¹,3¹-диметилфеніламід)-1-карбонової кислоти при поглибленому скринінгу *in vitro* на лініях клітин раку за дії речовин в концентрації 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л має ефективний рівень інгібування на всіх ліній ракових клітин. Так, для клітин дрібноклітинного раку легень показник Log₁₀ GI₅₀ знаходиться в межах від -5,79 до -5,30, для клітин раку товстого кишечника в межах від -5,55 до >-4,00, раку головного мозку в межах від -5,08 до -5,68, меланоми в інтервалі від -5,62 до -5,16, для клітин раку яєчників в межах від >-4,00 до -5,67, а для клітин раку нирок - від -5,72 до -5,30. Відносно клітин раку молочної залози показник знаходиться в межах від -5,62 до -4,50.

Таким чином, запропоновано спосіб одержання 2-аміно-3-бензоїлндолизин-(2¹,3¹-диметилфеніламід)-1-карбонової кислоти, що проявляє доведену протипухлинну активність по відношенню до широкого спектру ракових клітин та може стати основою для створення нових ефективних протипухлинних засобів.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. МОЗ працює над розширенням доступу до лікування хворих на рак. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uk/moz-praciuenad-rozshirenniam-dostupu-do-likuvannia-hvorih-na-rak> - Назва з екрану.

2. Вік - не захист: злякисні новоутворення у дітей наздоганяють дорослий рак. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://hubz.ua/suchasna-medvstvna/onkolog;ichm-zahvoruvannva/vik-ne-zahvstzloyakisni-novoutvorennia-u-ditej/> - Назва з екрану.

3. В Україні зростає кількість хворих на рак дітей - МОЗ. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://www.slovovidlo.ua/2019/03/13/novvna/suspilstvo/ukrayini-zrostaye-kilkist-xvoryx-rak-ditej-moz> - Назва з екрану.

4. В Україні близько 50 % хворих на рак дітей помирають, в ЄС та США -15 %. Скільки втрачає українська економіка через дитяче онко. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://forbes.ua/inside/v-ukraini-blizko-50-khvorikh-na-rak-ditev-pomirayut-v-es-ta-ssha-15-skilki-vtrachae-ukrainska-ekonomika-cherez-dityache-onko-15022022-3667> - Назва з екрану.

5. 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> - Назва з екрану.

6. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк. - 4-е вид., виправл. Київ: ВСВ "Медицина", 2011 р. С. 520.

7. 5-Фторурацил. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/5-фторурацил> - Назва з екрану.

8. Fadzozole. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fadzozole> - Назва з екрану.

9. Fadzozole hydrochloride: a potent, selective, nonsteroidal inhibitor of aromatase for the treatment of estrogen-dependent disease / Browne L.J., Gude C., Rodriguez H.J. et al. // Med Chem.1991. 34(2). P. 725-736. doi:10.1021/im.00106a038. PMID 1825337.

10. Raats JI, Falkson G, Falkson HC. A study of fadzozole, a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women with advanced metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 10(1), 1992. P. 111-116. doi:10.1200/ico.1992.10.1.111. PMID 1530798.

11. Fadzozole hydrochloride in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma / Miller AA, Lipton A, Henderson 1C et al. // Cooper J.Cancer. 1996. 78(4). P. 789-793. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<789: AID-CNCR15>3.0.CO;2-R.PMID: 8756373

12. Therapeutic effects of the aromatase inhibitor fadzozole hydrochloride in advanced breast cancer / H R Bonnefoi, I E Smith, M Dowsett // Br J Cancer. 1996. 73(4). P. 539-542. doi: 10.1038/bjc.1996.93,

13. Fadzozol. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/wiki/doku.php?id=fadzozol> - Назва з екрану.

14. 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, European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 77 P. 361-377.

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

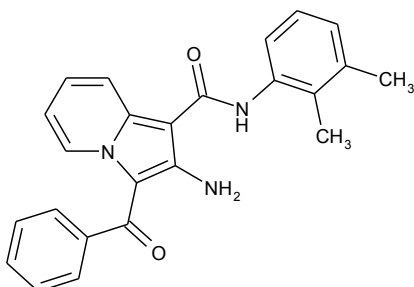
16. Alley M. C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture Tetrazolium assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks et al. // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 589-601.

17. 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.

18. 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 КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання 2-аміно-3-бензоїліндолізін-(2¹,3¹-диметилфеніламід)-1-карбонової кислоти, що проявляє протипухлинну активність:



за яким кип'ятінням суміші еквімолярних кількостей 2-бромпіридину та фенацилброміду в сухому ацетонітрилі спочатку одержують бромід 1-фенацил-2-бромпіридинію, який далі нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин з еквімолярною кількістю 2-ціано-N-(2¹,3¹-диметилфеніл)ацетаміду в розчині сухого ДМФА та у присутності двократної кількості триетиламіну, з утворенням кінцевого продукту, який очищають кристалізацією з толуену.

5