



## СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-R-6-(4<sup>1</sup>-МЕТОКСИФЕНІЛ)-7H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-b][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ

<sup>1</sup>Гриневич О.Й., <sup>1</sup>Демченко Д.А., <sup>1</sup>Янченко В.О., <sup>2</sup>Демченко А.М.

<sup>1</sup>ДНУ «Державний центр інноваційних біотехнологій», Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна  
e-mail: demch7758@mail.ru

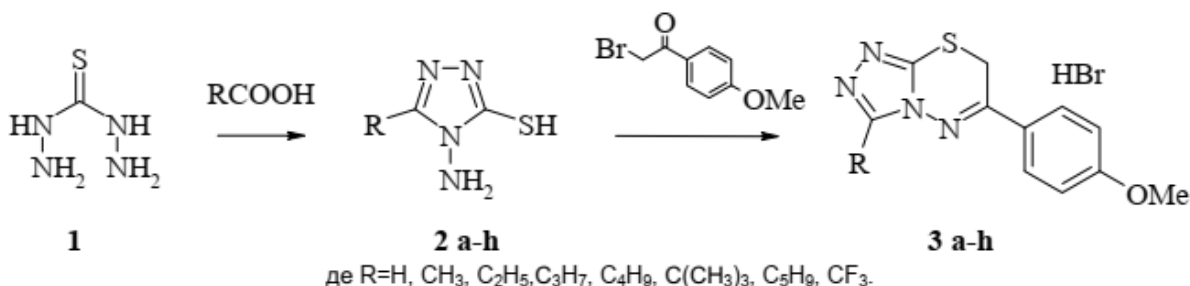
За останні 100 років по рівню захворюваності та смертності у світі онкологія перемістилась з десятого місця на друге поступаючись лиш хворобам серцево-судинної системи. Прогнозується, що смертність від раку до 2030 року виросте на 45% у порівнянні з рівнем 2007 року.

На сьогодні для лікування пухлинної хвороби та досягнення паліативного ефекту, що призводить до зменшення пухлини і, відповідно, до клінічної ремісії, застосовують понад 40 протипухлинних препаратів, активних при різних формах злоякісних утворень. Протипухлинні препарати з різними механізмами дії, що відомі, застосовують в схемах лікування. При цьому виражений клінічний ефект складає від 20 % до 80 %, в окремих випадках ремісія - до 2 років, понад 10 % хворих мають ремісію понад 3 роки.

Відомо, що захворювання на пухлини молочної залози в світі становлять 22.9% від загальної кількості онкологічних захворювань. Для його терапії застосовується триазолвмістний препарат Анастрозол, який 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, тромбофлебіт та лейкопенія, що є показаннями для відміни препарату.

З метою підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби, а саме створення нових, ефективних протипухлинних препаратів, здатних пригнічувати ріст клітин раку молочної залози, нами було синтезовано ряд похідних 3-R-6-(4<sup>1</sup>-метоксіфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину.

На основі тіокарбгідразиду (1) у середовищі відповідної карбонової кислоти було синтезовано ряд 5-заміщених 4-аміно-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолів (2). Алкілування останніх 4-метоксіфенацилбромідом призводить до утворення похідних 3-R-6-(4<sup>1</sup>-метоксіфеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину (3). Будова синтезованих сполук доведена даними ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії та елементним аналізом.



Данні протипухлинної активності, досліджені в Національному інституті раку США (NCI, Бетезда, Меріленд, США), показали, що синтезовані сполуки є перспективними для створення на їх основі препаратів для лікування пухлин молочної залози. Так, сполука 3 R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, пригнічує розвиток клітин пухлин молочної залози MCF7 на 77.96% краще, ніж 5-фторурацил, а клітини MDA-MB-468 знищує на 19%. Дана тенденція спостерігається на всіх 5-ти різновидах ракових клітинах пухлин молочної залози.



## SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF 3-R-6-(4-METHOXYPHENYL)-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-b]-[1,3,4]THIADIAZINES

<sup>1</sup>Grynevich O.I., <sup>1</sup>Demchenko D.A., <sup>1</sup>Yanchenko V.O., <sup>2</sup>Demchenko A.M.

<sup>1</sup>State Centre of Innovation Biotechnologies, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of NMAS of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
demch7758@mail.ru

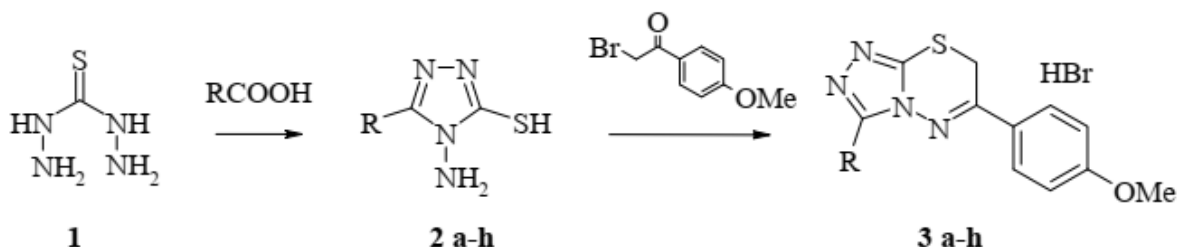
Over the last 100 years the morbidity and mortality worldwide oncology level moved from tenth to second place behind only diseases of the cardiovascular system. It is predicted that cancer deaths in 2030 will increase by 45% compared with the level in 2007.

Today, for the treatment of tumor disease and achieve palliative effect, which leads to a reduction of the tumor and, according to clinical remission, it is applied more than 40 anticancer drugs, which are active in various forms of tumor. Anticancer drugs with different mechanisms of action that are known are used in treatment regimens. This pronounced clinical effect is between 20% and 80%. And in some cases there is remission for 2 years. Over 10% of patients have remission for over 3 years.

It is known that the breast cancer in the world make up 22.9% of the total cancer. For its therapy is used triazolecontaining drug "Anastrozole", which is active against estrogen dependent breast cancer in women. It is a selective non-steroidal aromatase inhibitor of the enzyme, which leads to lower levels of estradiol in peripheral tissues. When using, Anastrozole can develop anemia, leukopenia and thrombophlebitis, which is an indication for discontinuing the drug.

In order to increase the effectiveness of chemotherapy for tumor disease in the case of the creation of new, effective anticancer drugs that can inhibit the growth of breast cancer cells, we have synthesized a series of 3-R-6-(4-methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadiazines.

Thiocarbohydrazide (1) in a solution of corresponding carboxylic acids gave a series of 5-substituted 4-amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazole (2). An alkylation of it with 4-methoxyphenylacetyl bromide leads to the formation of a series of 3-R-6-(4-methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadiazine (3). The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR <sup>1</sup>H spectroscopy and elemental analysis.



where R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>.

Antitumor activity results were investigated in the U.S. National Cancer Institute (NCI, Bethesda, Maryland, USA) and showed that compounds synthesized are promising for building on the basis of drugs for treatment of breast tumors. Thus, the compound 3, where R=C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, suppresses the development of breast cancer cells MCF7 by 77.96% better than 5-FU, and the cells MDA-MB-468 eliminates for 19%. This trend is observed in all 5 varieties of cancer cells of breast tumors.