



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116947** (13) **C2**

(51) МПК (2018.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2016 13255</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.12.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2018</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 25.07.2017, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2018, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Янченко Віктор Олексійович (UA), Демченко Діана Анатолійовна (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 CHEMBL1321056, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16032830 PubChem, код сполуки GNF-Pf-1392, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7267446 PubChem, код сполуки AC1OJENL, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7267372 UA 112372 C2, 25.08.2016 UA a20161824, 28.10.2016 Bhalerao, Uday T.; Muralikrishna, Chivukula; Rani, Bonala Radha. Laccase Enzyme Catalysed Efficient Synthesis of 3-Substituted-1,2,4-Triazolo(4,3-b)(4,1,2)Benzothiadiazine-8-Ones Tetrahedron, 1994, vol.50, # 13 p. 4019-4024 Marakos, Panagiotis; Papakonstantinou-Garoufalas, Spyroula; Tani, Ekaterini; Kourounakis, Panos N.; Athanasiou, George; Chytyroglou-Lada, Aikaterini. Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles Arzneimit-tel-Forschung/Drug Research, 2002, vol. 52, # 7 p. 572 – 577 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 PubChem, код сполуки AC1OJEP1, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7267395 PubChem, код сполуки CHEMBL1375514, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16032867</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) **5,7-ДІАЦИЛ-3-ЕТИЛ(ЦИКЛОГЕКСИЛ)-6-(4-ХЛОРО-3-Р-ФЕНІЛ)-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИНИ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ**

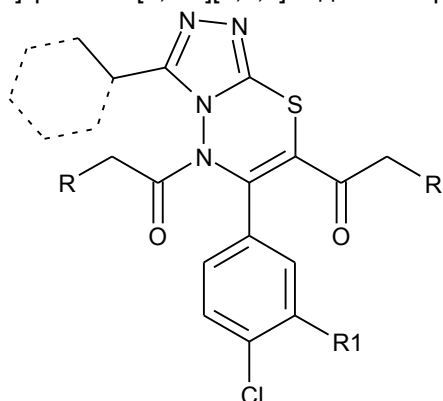
(57) Реферат:

UA 116947 C2

5,7-Діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5H-[1,2,4,]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинну активність. Патент на винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Заявлені сполуки можуть бути використані при лікуванні лейкемії, меланоми, пухлин головного мозку, раку яєчників, дрібноклітинного раку легень, раку товстого кишечника, раку простати та раку нирок.

Визначення протипухлинної активності 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5H-[1,2,4,]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів 3 а-с проведено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин при дії 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. Сполуки 3 а-с є ефективними 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.

Патент на винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активних 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5/7-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів формули:



5 де R=H, CH₂CH₃, R₁=H, Cl,

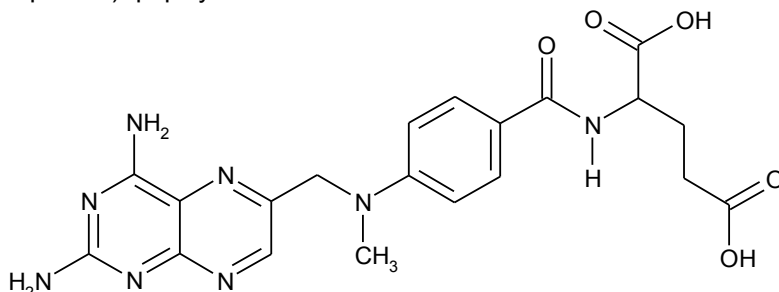
що проявляють протипухлинну активність та можуть бути використані при лікуванні лейкемії.

На сучасному етапі для лікування різних видів лейкемії часто застосовують хіміотерапію, яка складається, як правило, з комбінації лікарських препаратів, що перешкоджає виникненню резистентності ракових клітин до якогось певного препарату. Інші лікарські препарати, що застосовуються для лікування лейкемії, можуть запобігти виникненню інфекційних захворювань і допомагають організму продукувати нові клітини крові.

Для лікування різних видів лейкозу застосовують преднізон, вінкрістін, даунорубіцин, L-аспарагіназу, іматиніб метотрексат, циклофосфамід, ідарубіцин, цитозин арабінозу, мітоксантрон та інші препарати.

15 Під час лікування лейкемії хіміотерапією виникають 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 помітну гематологічну токсичність. Завдяки цьому метотрексат ширше, ніж інші цитостатики з імуносупресивної активністю, застосовується як пригнічуючий імунітет препарату. [1-6]

25

Метотрексат пригнічує дигідрофолатредуктазу (ДГФ), що перетворює дигідрофолієву кислоту в тетрагідрофолієву, яка є донором карбону в синтезі пуринових нуклеотидів. Крім того, в клітині метотрексат піддається поліглутамінуванню з утворенням метаболітів, що інгібують дію не тільки ДГФ, але і інших фолатзалежних ферментів.

30

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

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

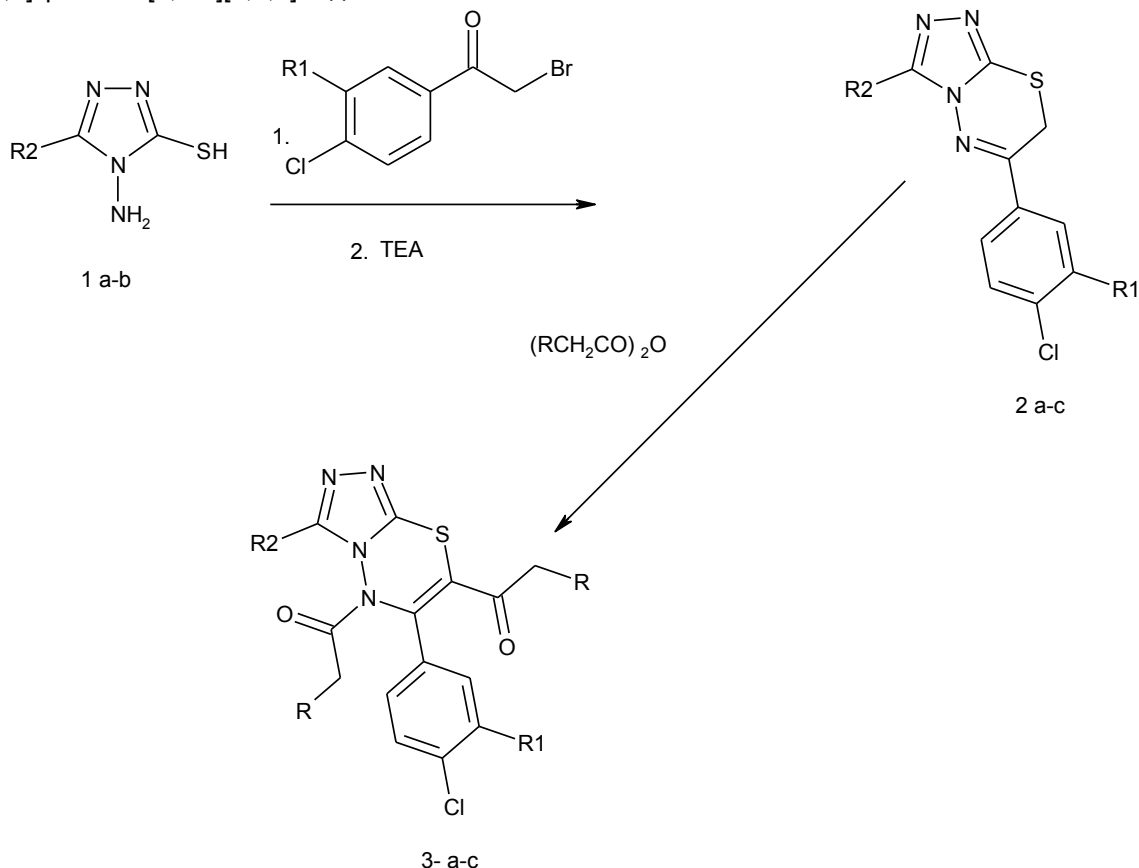
35

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, RPM1-8226 та SR.

Поставлена задача вирішується тим, що як нові хімічні речовини синтезовано 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5,7-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини (3 а-с).

Заявлені сполуки (3 а-с) одержують з високим виходом при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій (схема 1).

Схема 1. Синтез 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-*R*-феніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів 3 а-с.



5

де 3a $\text{R}=\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_1 = \text{H}$; 3b $\text{R} = \text{H}$, R , $-\text{Cl}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; 3c $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2 = \text{цикло-}\text{C}_6\text{H}_{11}$.

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

Приклади конкретного виконання.

10 4-Аміно-5-етил-4Н-[1,2,4]триазоліл-3-тіол 1а було одержано за методом [7] взаємодією тіокарбодіазиду з пропановою кислотою. 4-Аміно-5-циклогексил-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол 1b було одержано за методом [8] з гідразиду циклогексилкарбонової кислоти, CS_2 та гідразину.

Заміщені 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]тіадіазини 2а-с були синтезовані за методом [9] та використані без додаткового очищення та ідентифікації.

15

Приклад 1

Синтез 5,7-дибутироніл-3-етил-6-(4-хлорофеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 3 а: 2.09 г (0.005 моля) 3-етил-6-(4-хлорофеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 2а кип'ятили в 10 мл ангідриду бутанової кислоти протягом 3 годин зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали в воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 77 %. $T_{\text{пл.}} = 86-7^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (DMSO-d_6): 0.86 (т, 3H, CH_3), 0.95 (т, 3H, CH_3), 1.41 (т, 3H, CH_3), 1.55 (м, 2H, CH_2), 1.67 (м, 2H, CH_2), 2.60 (т, 2H, CH_2), 2.97 (т, 2H, CH_2), 3.09 (к, 2H, CH_2), 7.56 і 7.70 (д-д, 4H, C_6H_4). Знайдено, %: N 13.2; S 7.51. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: N 13.4; S 7.65.

20

Приклад 2

25 Синтез 5,7-діацетил-3-етил-6-(3,4-дихлорофеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 3b був одержаний аналогічно прикладу 1 з 3-етил-6-(3,4-дихлорофеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 2 b та оцтового ангідриду. Вихід 87 %. $T_{\text{пл.}} = 113-4^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (DMSO-d_6): 1.42 (т, 3H, CH_3), 3.09 (к, 2H, CH_2), 2.35 (с, 3H, NCOCH_3), 2.57 (с, 3H, CCOCH_3) 7.76-7.91 (м, 3H, C_6H_3). Знайдено, %: N 14.3; S 8.26. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: N 14.1; S 8.05.

30

Приклад 3

Синтез 5,7-діацетил-3-циклогексил-6-(4-хлорофеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину 3с був одержаний аналогічно прикладу 1 з 3-циклогексил-6-(4-хлорофеніл)-

7H-[1,2,4,]триазоло[3,4-b] [1,3,4]тіадіазину 2 с та оцтового ангідриду. Вихід 81 %. $T_{пл} = 163-4$ °C. Спектр ЯМР 1H , 5, м.ч. (DMSO- d_6): 1.28-2.21 (м, 10H, (CH $_2$) $_5$), 2.33 (с, 3H, NCOCH $_3$), 2.56 (с, 3H, CCOCH $_3$), 3.21 (м, 1H, CH), 7.56 і 7.72 (д-д, 4H, C $_6$ H $_4$). Знайдено, %: N 13.5; S 7.81. C $_{20}$ H $_{21}$ ClN $_4$ O $_2$ S. Вираховано, %: N 13.4; S 7.67.

5 Приклад 4

Для визначення протипухлинної активності 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів (3 а-с) 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 $^{-3}$ 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. Використана система відбору та вивчення сполук з потенційною протипухлинною активністю in vitro основана на визначенні відсотку росту клітин пухлини (PG) під впливом тестованої сполуки, який обчислюється за однією із наступних формул:

якщо (середня OD $_{тест}$ - середня OD $_{іzero}$) > 0, тоді

$$PG=100 \times (\text{середнє } OD_{\text{test}} - \text{середнє } OD_{\text{tzero}}) / (\text{середнє } OD_{\text{ctrl}} - \text{середнє } OD_{\text{trezo}});$$

якщо (середнє OD $_{тест}$ - середнє OD $_{іzero}$) < 0, тоді

$$PG=100 \times (\text{середнє } OD_{\text{test}} - \text{середнє } OD_{\text{tzero}}) / \text{середнє } OD_{\text{tzero}},$$

де:

середнє OD $_{іzero}$ - середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів безпосередньо перед дією на клітини тестованої сполуки; середнє OD $_{тест}$ = середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів після 48 год. опромінення клітини тестованої сполуки; середнє OD $_{ctrl}$ = середня величина оптичних вимірювань густини SRB-похідних кольорів після 48 год. без будь-якої дії на клітини тестованої сполуки.

В умовах експерименту заявлені 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини (3а-с) у концентрації 10 $^{-5}$ моль/л виявили здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії: CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR. Крім того було відмічено, що похідні 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину також в певній мірі пригнічують ріст клітин практично всього спектру онкологічних захворювань людини (табл.).

Таблиця

Протипухлинна активність сполук 3 а-с in vitro на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10 $^{-5}$ моль/л

Лінії ракових клітин	3а	3b	3с
Лейкемія			
CCRF-CEM	13,56	24,59	17,39
HL-60(TB)	32,77	42,80	15,07
K-562	25,33	28,14	21,76
MOLT-4	6,20	0,85	7,80
RPMI-8226	16,03	27,89	23,29
SR	-	13,10	5,21
Дрібноклітинний рак легень			
A549/ATCC	32,51	63,61	48,18
EKVX	-	-	26,62
HOP-62	97,70	94,14	93,23
HOP-92	38,80	82,77	64,67
NCI-H226	54,53	59,65	45,36
NCI-H23	42,72	58,75	38,29

Протипухлинна активність сполук 3 а-с in vitro
на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10^{-5} моль/л

NCI-H322M	75,52	-	71,73
NCI-H460	54,33	71,62	62,90
NCI-H522	68,55	87,16	52,00
Рак товстого кишечника			
COLO 205	74,38	104,82	55,97
HCC-2998	85,83	95,41	67,55
HCT-116	26,61	32,49	11,51
HCT-15	16,99	31,33	27,39
HT29	53,72	89,30	27,44
KM12	26,46	36,28	24,23
SW-620	36,59	81,99	46,28
Рак кори головного мозку			
SF-268	57,40	70,77	48,73
SF-295	57,10	-	77,02
SF-539	61,71	98,55	47,67
SNB-19	64,39	-	72,28
SNB-75	69,93	81,88	54,62
U251	42,42	80,14	60,14
Меланома			
LOX IMVI	32,19	35,65	18,21
MALME-3M	83,33	-	57,05
M14	63,69	64,84	55,52
MDA-MB-435	46,85	55,92	29,37
SK-MEL-2	80,18	91,62	-
SK-MEL-28	70,80	85,54	50,45
SK-MEL-5	49,75	65,02	30,41
UACC-257	76,96	125,13	76,37
UACC-62	43,77	74,58	44,87
Рак яєчників			
IGROV1	61,17		38,36
OVCAR-3	64,88	83,16	40,32
OVCAR-4	61,46	81,32	47,80
OVCAR-5	52,71	75,33	55,11
OVCAR-8	20,13	86,65	36,78
NCI/ADR-RES	49,96	84,19	75,36
SK-OV-3	105,19	88,88	82,49
Рак нирок			
786-0	61,08	81,13	63,95
A498	58,88	70,96	71,81
ACHN	45,41	76,20	74,14
CAKI-1	75,35	85,77	75,40
RFX 393	84,81	92,61	49,95
SN12C	45,52	72,44	30,85
TK-10	92,96	107,95	39,25
UO-31	34,46	-	40,91
Рак простати			
PC-3	22,03	30,07	38,27
DU-145	81,42	116,83	86,94
Рак молочної залози			
MCF7	45,06	51,50	32,13
MDA-MB-231/ATCC	12,02	54,13	24,98
HS 578T	84,69	111,88	-
BT-549	44,95	45,91	-

Протипухлинна активність сполук 3 а-с in vitro
на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10^{-5} моль/л

T-47D	38,90	32,85	39,40
MDA-MB-468	68,83	67,51	69,06

Відповідно до наведеної таблиці, сполуки 3 а-с, відносно клітин меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників та нирок виявили більш високу протипухлинну активність, між препарат порівняння 5 флуороурацил. Так, сполука 3 а щодо клітин лейкемії CCRF-CBM, K-562, MOLT-4 та RPMI-8226 затримка росту пухлин вище стандарту на 86.44 %, 74.67 %, 93.8 % та 83.97 % відповідно, клітин дрібноклітинного раку легенів A549/ATCC та HOP-92- на 67.49 %, та 61.20 %, клітин раку товстого кишечника - на 14.17-83.01 %, клітин раку кори головного мозку -- на 30.07-57.58 %, клітин раку нирок на 15.19 65.54 %, %, клітин раку простати - на 18.58-77.97 %, а клітин меланоми на 16.67-67.81 %. Відносно клітин MDA-MB-231/ATCC заявлена сполука зупиняє ріст і поділ клітин на 87.98 %. Сполука 3b перевищує активність, порівняно з 5-флуороурацилом, майже до всіх досліджуваних клітин раку. Так, до клітин лейкемії CCRF-CEM, K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR затримка росту пухлин вище стандарту на 75.41 %, 71.86 %, 99.15 %, 72.11 % та 86.90 % відповідно, ; клітин дрібноклітинного раку легенів NCI-H226 на 40.35 %, а NCI-H23 - на 41.25 %; клітин раку простати PC-3- на 69.93 %, клітин меланоми LOX IMV1 – на 64.35 % та клітин раку молочної залози T-47D на 67.15 %. Сполука 3 с також перевищує активність, порівняно з 5-флуороурацилом, майже до всіх досліджуваних клітин раку. Так, до клітин лейкемії затримка росту пухлин вище стандарту на 78.24-94.79 %; клітин дрібноклітинного раку легенів EKVX на 73.38 % та NCI-H23 на 61.71 %; клітин раку товстого кишечника на 32.45-88.49 %; пухлин кори головного мозку на 22.88-51.27 %; клітин меланоми LOX IMVI - на 81.79 %; клітин раку яєчників - на 17,51-63.28 %; клітин раку нирок - на 34.62-71.07 %, клітин раку простати PC-3 на 61.73 % та клітин раку молочної залози - на 30.94-75.02 %.

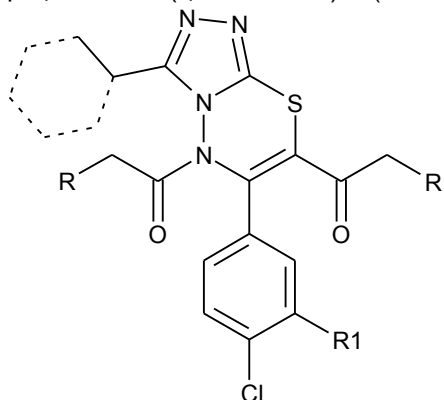
Таким чином, запропоновані нові біологічно активні сполуки, які можуть бути потенційними протипухлинними засобами.

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 Sezary syndrome treatment. From PDQ: Physician data query (database). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003 Dec 12.
5. Rajagopalan, P. T. Ravi; Zhang, Zhiqian; 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. Bhalerao, Uday T.; Muralikrishna, Chivukula; Rani, Bonala Radha. Laccase Enzyme Catalysed Efficient Synthesis of 3-Substituted-1,2,4-Triazolo(4,3-b)(4,1,2)Benzothiadiazine-8-Ones Tetrahedron, 1994, vol.50, # 13 p. 4019-4024.
8. Marakos, Panagiotis; Papakonstantinou-Garoufalias, Spyroula; Tani, Ekaterini; Kourounakis, Panos N.; Athanasiou, George; Chytyroglou-Lada, Aikaterini. Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(H)-l, 2,4-triazoles *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 2002, vol. 52, # 7 p. 572-577.
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. - 450 p.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5,7-Діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-R-феніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазини:



5

де R=H, CH₂CH₃, R₁=H, Cl, що мають протипухлинну активність.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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