



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119172** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)**C07D 249/08** (2006.01)**C07D 285/16** (2006.01)**C07D 417/04** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)**A61K 31/33** (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21)	Номер заявки:	<b>а 2016 12999</b>	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Янченко В.О. та ін., Синтез та властивості похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу : автореф. дис... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Янченко Віктор Олександрович ; Національний фармацевтичний ун-т. - Х., 2005.. - 19 с. PubChem, код сполуки CID 1499303, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1499303">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1499303</a> , дата введення до бази даних 11.07.2005 PubChem, код сполуки CID 4532626, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4532626">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4532626</a> , дата введення до бази даних 15.09.2005 Aiman Ahmad et al., Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives, Arabian Journal of Chemistry (2017) 10, S3347–S3357, онлайн доступ відкрито з 01.02.2014, (схема 2, стор. S3351, табл..1, S3352, табл..2, стор. S3355) Al-Soud, Y. A. et al., In-vitro anti-HIV and antitumor activity of new 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and thiadiazine analogues, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2008, vol. 341, # 6, p. 365 – 369, (схема 1, сполуки 7, 9, 10, схема 2, сполука 18, стор.367, 1 абзац) Bhat, K. S. et al., Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, vol. 44, # 12, p. 5066 – 5070, (фіг.1, стор. 5067, табл..2, стор. 5068 ) Овсепян Т. Р. и др., «Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе 4-амино-5-меркапто-3-замещенных-1,2,4-триазолов», Армянский химический журнал, т.43, №6, стр.399-405, 1990 г. (схема 1, стор.399, 5 абзац, стор.400) Zheng, Yuguo et al., Synthesis and Antitumor Activity of 5,6-2H-[1,2,4]-Triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazine Derivatives, Chinese Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 31, # 6, p. 912 – 916 Shivarama Holla et al., Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 2006, vol. 41, # 5, p. 657 – 663 Bantval Shivarama Holla et al., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies — Part I, II Farmaco, Volume 56, Issue 8, 2001, Pages 565-570 Irdyan et al., Synthesis and biological activity of substituted 6-alkyl(6H)-3-phenyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, Pharmaceutical Chemistry Journal, 2010, vol. 44, # 8, p. 413 – 417
(22)	Дата подання заявки:	<b>20.12.2016</b>		
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.05.2019</b>		
(41)	Публікація відомостей про заяву:	<b>25.06.2018, Бюл.№ 12</b>		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.05.2019, Бюл.№ 9</b>		
(72)	Винахідник(и): <b>Демченко Анатолій Михайлович (UA), Суховесв Володимир Володимирович (UA), Демченко Діана Анатолійовна (UA), Янченко Віктор Олександрович (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA)</b>			
(73)	Власник(и): <b>НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,</b> вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)			
(74)	Представник: <b>Москаленко Олег Вадимович</b>			

**(54) 3-(21,41-ДИХЛОРОФЕНОКСИМЕТИЛ)-6-(42-МЕТОКСИ- АБО 42-ДИФЛУОРОМЕТОКСИФЕНІЛ)-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4b][1,3,4]ТІАДІАЗИНИ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИПУХЛІННІ ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

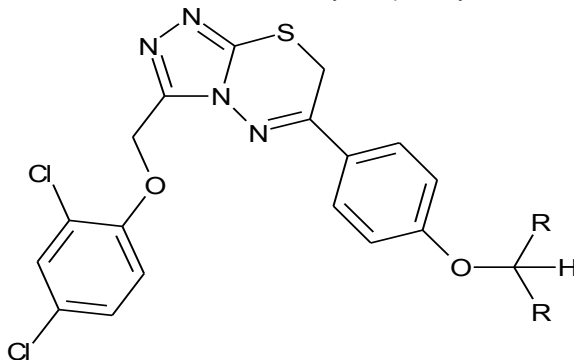
UA 119172 C2

3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-Дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метокси- або 4<sup>2</sup>-дифлуорометоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинні властивості.

Патент на винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Заявлена сполука може бути використана при лікуванні меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників та нирок.

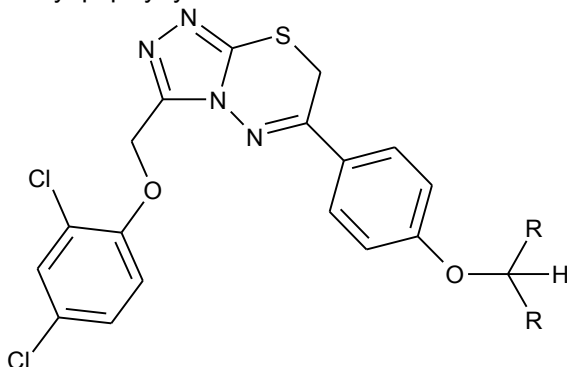
Визначення протипухлинної активності 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002714) та 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002726) 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 у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Показано, що сполуки DAM0002714 та DAM0002726, відносно клітин меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників та нирок виявили більш високу протипухлинну активність, ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, DAM0002714 щодо клітин лейкемії K-562, HL-60(TB) та SR затримка росту пухлин вище стандарту на 84.28 %, 78.62 % та 64.10 % відповідно, клітин дрібноклітинного раку легенів NCI-H23, NCI-H322M та NCI-H460 - на 66.17 %, 81.57 % та 77.25 %, клітин раку товстого кишечника - на 39.06-92.91 %, клітин раку кори головного мозку - на 45.40-75.27 %, клітин раку яєчників - на 26.26-78.87 %, клітин раку нирок - на 39.02-82.66 %, а клітин меланоми LOX IMVI, M14, SK-MEL-28 та UACC-62 - на 90.79 %, 73.50 %, 70.92 % та 62.89 %. Відносно клітин MDA-MB-435 заявлена сполука не лише зупиняє ріст і поділ клітин, а й знищує їх на 29.74 %. Сполука DAM0002726 перевищує активність, порівняно з 5-флуороурацилом, майже до всіх досліджуваних клітин раку. Так, до клітин лейкемії K-562 на 74.19 %, а SR - на 69.10 %; клітин дрібноклітинного раку легенів HOP-92 на 61.83 %, а NCI-H23 - на 58.01 %; клітин раку товстого кишечника HCT-116 - на 89.95 %, HT-29 - на 54.97 %; пухлин кори головного мозку - на 11.17-59.40 %; клітин меланоми LOX IMVI - на 80.09 %; клітин раку яєчників - на 10.66-67.23 %; клітин раку нирок - на 34.62-71.07 %, клітин раку простати - на 17.78-39.89 % та клітин раку молочної залози - на 14.53-45.93 %. Відносно клітин раку нирок A498, ACHN, SKI-1 та SN12C зазначена сполука перевищує також DAM0002714.



де R=H (DAM0002714); F (DAM0002726)

Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активних 3-(2',4'-дихлорофеноксиметил)-6-(4'-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002714) та 3-(2,4-дихлорофеноксиметил)-6-(4'-дифлуорометоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002726), що мають загальну формулу:



де R=H (DAM0002714); F (DAM0002726)

Зазначені сполуки проявляють протипухлинну активність і можуть бути використані при лікуванні меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників та нирок.

Проблема захворюваності і смертності від злоякісних новоутворень - одна з актуальних в сучасній медицині. В останнє десятиліття зберігаються негативні тенденції, що відображають зростання даної патології [1-3].

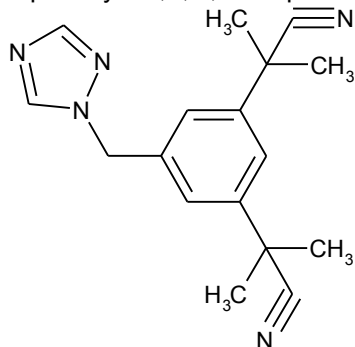
В Україні рак є причиною більше 15 % усіх смертей, поступаючись лише смертності від серцево-судинних захворювань, серед яких 35 % померлих від злоякісних пухлин є особами працездатного віку. Кожен четвертий чоловік і кожна шоста жінка мають імовірність захворіти на злоякісну пухлину [2].

Згідно з даними міжнародного агентства з вивчення раку, до 2020 р. прогнозується підвищення захворюваності злоякісними пухлинами до 15 млн. та підвищення смертності до 9 млн. осіб на рік [3].

Широке застосування серед протибластомних засобів набули такі протипухлинні препарати, як Анастрозол, Міелосан, Меркаптопурин, Метатрексат, Тіофосфамід, Флуороурацил, Циклофосфан тощо.

Еталоном для порівняння протипухлинної активності заявлених сполук використано препарат з групи антагоністів піримідинів флуороурацил (5-флуороурацил), який порушує обмін пуринів. Він гальмує синтез ДНК та частково - РНК. Флуороурацил пригнічує ріст і розвиток пухлин, а також гемопоез. Побічними ефектами є пригнічення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), анорексія, діарея, виразковий стоматит, дерматит, ішемія міокарду, тромбоз, алопеція тощо [4].

Аналогом за структурою є препарат Анастрозол (Anastrozole) [5]. Діючою речовиною Анастрозолу є  $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -тетраметил-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл-метил)-м-бензендіацетонітрил:



Він належить до фармакологічної групи протипухлинних, гормональних засобів та антагоністів гормонів, що інгібують синтез естрогенів, тому проявляє активність проти естрогензалежних пухлин молочної залози у жінок. Анастрозол є селективним нестероїдним

інгібітором ферменту ароматази, який призводить до зниження рівня естрадіолу в периферичних тканинах.

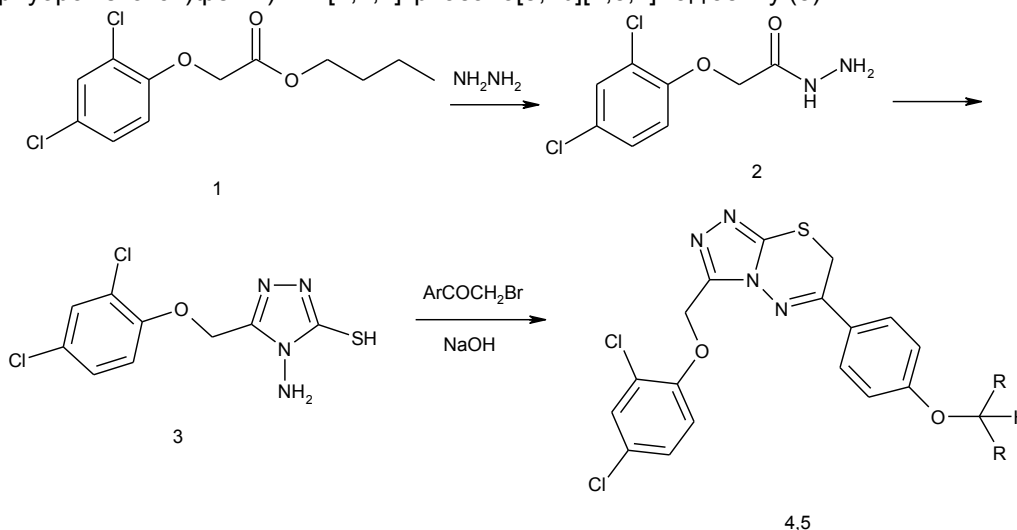
Побічними ефектами при застосуванні Анастрозолу є: остеопороз, анемія, гіпертензія, лейкопенія, тромбофлебіт, тромбоемболія, слабкість, стомлюваність, перепади настрою, депресія, болі в суглобах, набряки рук і ніг, проблеми з шлунково-кишковою системою, що є показаннями для відміни препарату [6].

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

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових речовин, що проявляють протипухлинну активність - здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють широкий спектр онкологічних захворювань людини.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних речовин - 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002714) та 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометокси)феніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002726). Заявлені сполуки (DAM0002714) та (DAM0002726) одержують з високим виходом при використанні відомих синтетичних підходів у декілька стадій (схема 1).

Схема 1. 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (4) та 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометокси)феніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (5).



Приклади конкретного виконання

Бутиловий естер 2,4-дихлорофеноксіоцтової кислоти (1) був виділений екстракцією метанолом з некондиційного гербіциду "Бутиловий естер 2,4-Д, (бутапон, 2,4-Д БЗ, фенагон)" [7]. Гідрозид 2,4-дихлорофеноксіоцтової кислоти (2) одержано за методикою [8]. 4-Аміно-5-(2,4-дихлорофеноксиметил)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-тіол (3) одержано за методикою [9].

Приклад 1

Синтез 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазин (DAM0002714) здійснено за наступною методикою Суміш 2.91 г (0.01 моль) 4-аміно-5-(2,4-дихлорофеноксиметил)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-тіолу (3) і 2.29 г (0.01 моль) α-бром-4-метоксіацетофенону кип'яють в 50 мл етилацетату 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, розчиняють в 20 мл ДМФА, додають 2.78 мл (0.02 моль) триетиламіну, перемішують 10 хв. і виливають у воду. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать. Кристалізують із пропанолу-2. Вихід 3.24 г (77 %). Т<sub>пл.</sub>=153-155 °С. Знайдено, %: N-13.0; Cl-16.7. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: N-13.3; Cl-16.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, TMC) δ, м.ч.: 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.51 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.09 та 7.92 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41-7.58 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

Приклад 2

3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-Дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометокси-феніл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазин (DAM0002726) аналогічно до прикладу 1 з 2.91 г (0.01 моль) 4-аміно-5-(2,4-дихлорофеноксиметил)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-тіолу (3) та 2.65 г (0.01 моль) α-бром-4-дифлуорометоксіацето-фенону. Вихід 3.16 г (69 %) Т<sub>пл.</sub>=169-171 °С (з етанолу). Знайдено, %: N-12.0. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: N-12.2. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, TMC) δ,

м.ч.: 4.51 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 5.53 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.41 (т, 1H, OCHF<sub>2</sub>, J=73.5 Гц), 7.43-7.57 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.36 та 8.03 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

### Приклад 3

Для визначення протипухлинної активності 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метокси)феніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002714) та 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометокси)феніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002726) 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 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. 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 DAM0002714 у концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л виявила здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплює практично весь спектр онкологічних захворювань людини (табл. 1).

Таблиця 1

Протипухлинна активність 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002714) та 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-дифлуорометокси)феніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазину (DAM0002726) *in vitro* на лініях клітин раку при дії речовин в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л

Лінії ракових клітин	DAM0002726	DAM0002714	
Лейкемія	CCRF-CEM	70.80	70.66
	HL-60(TB)	66.16	21.38
	K-562	25.81	15.72
	MOLT-4	46.72	43.75
	RPMI-8226	43.58	46.44
	SR	30.90	35.90
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	62.57	46.50
	EKVX	-	46.44
	HOP-62	75.82	52.84
	HOP-92	38.17	-
	NCI-H226	83.20	83.81
	NCI-H23	41.99	33.83
	NCI-H322M	54.69	18.43
	NCI-H460	-	22.75
Рак товстого кишечника	NCI-H522	62.68	-
	COLO 205	77.00	60.94
	HCC2998	84.31	-
	HCT-116	10.05	7.09
	HCT-15	69.75	52.38
	HT-29	45.03	-
	KM12	61.95	42.01
SW-620	-	11.59	

Продовження таблиці 1

Рак кори головного мозку	SF-268	50.21	43.66
	SF-295	-	24.73
	SF-539	63.12	65.07
	SNB-19	-	41.10
	SNB-75	88.83	-
	U251	40.60	54.60
Меланома	LOX IMVI	19.91	9.21
	M14	65.38	26.50
	MDA-MB-435	69.46	-29.74
	SK-MEL-28	93.54	29.08
	SK-MEL-5	68.14	62.81
	UACC-257	101.38	94.89
	UACC-62	59.21	37.11
Рак яєчників	IGROV1	65.12	21.31
	OVCAR-3	89.34	83.74
	OVCAR-4	73.84	-
	OVCAR-5	32.73	36.94
	OVCAR-8	62.18	57.48
	NCI/ADR-RES	41.91	21.13
Рак нирок	786-0	40.13	17.34
	A498	28.93	52.48
	ACHN	38.50	50.57
	CAKI-1	51.55	56.60
	RXF393	65.38	51.74
	SN12C	59.11	60.98
	TK-10	52.88	22.52
	UO-31	36.63	19.40
Рак простати	PC-3	60.11	66.18
	DU-145	82.22	73.92
Рак молочної залози	MCF7	77.40	56.88
	MDA-MB-231/ATCC	65.05	38.73
	HS 578T	69.95	47.44
	BT-549	54.07	-
	T47D	69.63	-
	MDA-MB-468	85.47	50.33

Відповідно до наведеної таблиці, сполуки DAM0002714 та DAM0002726, відносно клітин меланоми, лейкемії, дрібноклітинного раку легенів, раку товстого кишечника, пухлин кори головного мозку, яєчників та нирок виявили більш високу протипухлинну активність, ніж препарат порівняння - 5-флуороурацил. Так, DAM0002714 щодо клітин лейкемії K-562, HL-60(TB) та SR затримка росту пухлин вище стандарту на 84.28 %, 78.62 % та 64.10 % відповідно, клітин дрібноклітинного раку легенів NCI-H23, NCI-H322M та NCI-H460 - на 66.17 %, 81.57 % та 77.25 %, клітин раку товстого кишечника - на 39.06-92.91 %, клітин раку кори головного мозку - на 45.40-75.27 %, клітин раку яєчників - на 26.26-78.87 %, клітин раку нирок - на 39.02-82.66 %, а клітин меланоми LOX IMVI, M14, SK-MEL-28 та UACC-62 - на 90.79 %, 73.50 %, 70.92 % та 62.89 %. Відносно клітин MDA-MB-435 заявлена сполука не лише зупиняє ріст і поділ клітин, а й знищує їх на 29.74 %. Сполука DAM0002726 перевищує активність, порівняно з 5-флуороурацилом, майже до всіх досліджуваних клітин раку. Так, до клітин лейкемії K-562 на 74.19 %, а SR - на 69.10 %; клітин дрібноклітинного раку легенів HOP-92 на 61.83 %, а NCI-H23 - на 58,01 %; клітин раку товстого кишечника HCT-116 - на 89.95 %, HT-29 - на 54.97 %; пухлин кори головного мозку - на 11.17-59.40 %; клітин меланоми LOX IMVI - на 80.09 %; клітин раку яєчників - на 10,66-67.23 %; клітин раку нирок - на 34.62-71.07 %, клітин раку простати - на 17.78-39.89 % та клітин раку молочної залози – на 14.53-45.93 %. Відносно клітин раку нирок A498, ACHN, CAKI-1 та SN12C зазначена сполука перевищує також DAM0002714.

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

Джерела інформації:

1. Рак в Україні. 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. - 2011. - №12. – С. 1-7.

2. Потапов С.М. Порівняльна динаміка частоти пухлин яєчок за даними Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології імені В.І. Шаповала за два десятиліття (1993-2002 рр. та 2003-2012 р.р.) // Український медичний альманах. - 2013. - Т. 16, № 4. - С. 36-38.

3. Parkin D.M. Global cancer statistics I D.M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay II CA Cancer. J. Clin. - 1999. - V. 49. - P. 33-64.

4. 5-Фторурацил. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://m.wikipedia.org/wiki/5-D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%83%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB> - Назва з екрану.

5. M. Baum, J. Cuzick, J. Forbes, J. Houghton, A. Howell (The ATAC Trialists Group): Anastrozole 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, 98. - P. 1802-1810.

6. Анастрозол (Anastrozole): інструкція, применение и формула. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2233.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2233.htm) - Назва з екрану.

7. 2,4-Д бутиловий ефір (бутапон, 2,4-Д БЭ, фенагон). [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.cnshb.ru/akdil/0034/base/2/000047.shtml> - Назва з екрану.

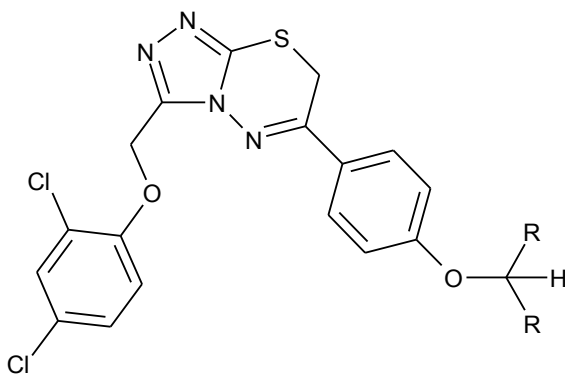
8. Maingot, Lucie; Elbakali, Jamal; Dumont, Julie; Bosc, Damien; Cousaert, Nicolas; Urban, Agathe; Deglane, Gaelle; Villoutreix, Bruno; Nagase, Hideaki; Sperandio, Olivier; Leroux, Florence; Deprez, Benoit; Deprez-Poulain, Rebecca; European Journal of Medicinal Chemistry; vol. 69; (2013). - P. 244-261.

9. Pandey, Sarvesh Kumar; Ahamd, Akeel; Pandey; Nizamuddin, Khan; Journal of Heterocyclic Chemistry; vol. 51; №. 5; (2015). - P. 1233-1239.

10. Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. - Medical. - 2004. - V. 1. - 450 p.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-дихлорофеноксиметил)-6-(4<sup>2</sup>-метокси- або 4<sup>2</sup>-дифлуорометоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазинів



де R: H або F,  
як сполук, що мають протипухлинні властивості.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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