

Синтез солянокислих солей похідних 2-піролідин-4-аніліно-6-ариламіно-1,3,5-триазину і дослідження їх активності щодо риновірусу штаму HGP на клітинах HELA ОНІО-1

Ю.В. Ренькас*, В.А. Сірій

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»
вул. Ежена Потье, 14, Київ, 01000, Україна

Резюме. У статті описано методи синтезу солянокислих солей похідних 2-піролідин-4,6-ариламіно-1,3,5-триазину, наведено дані про їх противірусні властивості. Фармакологічні дослідження *in vitro*, проведені в рамках скринінгової програми Національного інституту здоров'я США, показали, що ці сполуки мають деяку активність проти риновірусу штаму HGP на лініях клітин HELA ОНІО-1. Отримані результати випробувань активності свідчать про перспективність подальшого пошуку противірусних засобів у ряду солянокислих солей похідних 2-піролідин-4-аніліно-6-ариламіно-1,3,5-триазину.

Ключові слова: 1,3,5-триазин, 2-піролідин-4-аніліно-6-ариламіно-1,3,5-триазин, риновірус штаму HGP, клітини HELA ОНІО-1.

Вступ. 1,3,5-триазин є кон'югованою гетероциклічною системою [1], що проявляє певні відмінності електронної будови, порівняно з бензольним кільцем, завдяки наявності в структурі першого атомів азоту в положеннях 1, 3 і 5 замість трьох СН-груп бензольного циклу. Ці особливості зумовлюють хімічні і фармакологічні [2, 3] властивості s-триазину.

Встановлено, що сим-триазини є речовинами з високою фармакологічною активністю та різноманітними властивостями — противірусними, протизапальними, протипухлинними, антиоксидантними [4]. Саме тому, на нашу думку, пошук нових хімічних сполук з вираженою противірусною активністю, зокрема активністю щодо риновірусу штаму HGP, є перспективним. Відомо, що риновіруси належать до сімейства широко розповсюджених пі-коронавірусів [5-7], які спричиняють такі

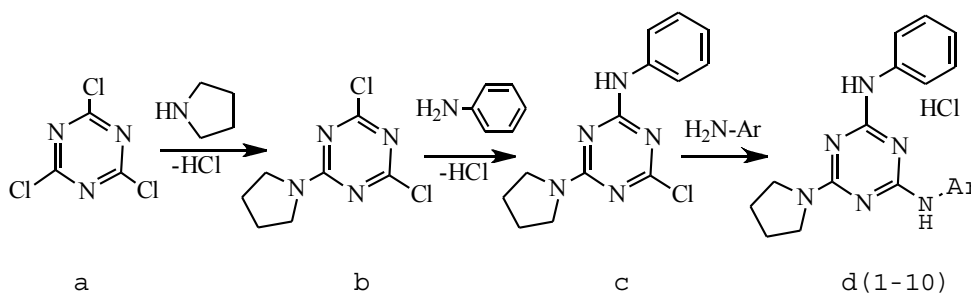
захворювання, як менінгіт, кон'юнктивіт, гепатит і звичайну застуду [8, 9]. Так, риновірусами різних штамів викликається гострий респіраторний синдром, характерний для багатьох застудних захворювань [10-12]. Залежно від конкретного штаму риновірусу симптоми перебігу викликаного ним захворювання у різних пацієнтів незначною мірою варіюються [13-16]. Одним із відомих респіраторних стимуляторів при застудах, що належить до ряду похідних триаміно-1,3,5-триазинів, є препарат «Алмітрин» (CAS 27469-53-0). З огляду на це нами досліджено ряд солянокислих солей похідних 2-піролідин-4,6-ариламіно-1,3,5-триазину з метою розширення групи респіраторних стимуляторів на основі похідних 1,3,5-триазину, активних щодо риновірусу штаму HGP.

Результати й обговорення. У процесі пошуку фармакологічно активних речовин щодо риновірусу штаму HGP за схемою 1 нами синтезовано солянокислі солі похідних 2-піролідин-4-аніліно-6-ариламіно-1,3,5-триазину загальної формули **d(1-10)**.

* Corresponding author.

Tel.: +38068-7091227

E-mail address: yuliya.coordinator@gmail.com

Синтез похідних *s*-триазину **d(1-10)**

Примітка. \cdot **NH-Ar** наведено в табл. 1.

Методи проведення реакції нуклеофільного заміщення атомів хлору в молекулі ціанурхлориду на залишки піролідину відомі [17, 18]. Аналогічні реакції ціанурхлориду з ароматичними амінами описано в літературі [19–22].

Фармакологічний скринінг сполук **d(1-10)** на предмет наявності в них активності щодо риновірусу штаму HGP на лініях клітин HELA ОНІО-1 проводився в Національному інституті здоров'я США за методикою [24]. Результати скринінгу наведено в табл. 2.

При детальному розгляді діаграми, наведеної в табл. 2, можна зробити такі висновки. Оскільки, згідно з наведеною в експериментальній частині методики випробування на противірусну активність, активними вважаються сполуки, що проявили на першій стадії тестування $SI > 10$, то лише сполука **d10** у наведеному ряду має достатню активність, щоб вважати її умовно придатною для подальших випробувань активності щодо риновірусу штаму HGP на лініях клітин HELA ОНІО-1. Як бачимо, інгібувальна концентрація IC_{50} , за якої пригнічується 50 % клітин HGP, для більшості сполук ряду **d(3, 5-10)** є однаково високою і становить $IC_{50} > 100$. Тобто в цілому сполуки цього ряду не дуже токсичні для клітин HELA ОНІО-1.

З наведених даних видно, що ефективна концентрація 50 % пригнічення вірусу EC_{50} значною мірою варіюється для сполук **d(3, 5-10)**: вона зменшується від 61 до 10, тобто майже у шість разів. Тому напрями хімічної оптимізації структур цього ряду з метою пошуку препарату, активного щодо риновірусу штаму HGP, потрібно шукати в механізмах взаємодії сполук цього ряду безпосередньо з рецептора-

ми вірусу. Варто вказати на той факт, що для 2-піролідино-сим-триазинів **d(7, 9)**, у яких ароматичний замісник містить галоген у пара-положенні, спостерігається збільшення інгібувального впливу по відношенню до вірусу вдвічі: EC_{50} становить 32 та 16 відповідно при заміні атома хлору на більш електронегативний фтор в ідентичному положенні. Зауважимо, що для сполук **d(2, 8)**, що містять метильну групу в мета-положенні ароматичного кільця, EC_{50} майже однакова — 24 і 25 відповідно, однак наявність двох метильних груп у мета-положенні для сполуки **d2** майже втричі підвищує її токсичність щодо клітин, порівняно зі сполукою **d8**, яка містить лише одну метильну групу в мета-положенні. IC_{50} становить 30 та 100 відповідно. Припущення про залежність токсичного впливу на клітини від кількості замісників у мета-положенні підтверджується ще й тим, що для обох сполук **d10** з однією мета-метильною групою та аналогічною сполукою **d8** IC_{50} також становить > 100 , на відміну від **d2** з двома мета-метильними групами. Розгляд сполук **d(3, 10)**, що містять метильну групу в пара-положенні з однаковими параметрами токсичного впливу на клітини, $IC > 100$, дає змогу зробити припущення, що саме наявність у **d10** ще однієї метильної групи в мета-положенні, аналогічно до сполук **d(2, 8)**, є ключовим важелем у механізмі підвищення активності вказаних сполук по відношенню до риновірусу, оскільки введення метильної групи в **d10** у мета-положення збільшило пригнічення вірусу в шість разів, порівняно зі сполукою **d3**. EC_{50} становить 10 і 61 відповідно.

Експериментальна хімічна частина.

Відповідно до схеми 1 проводили трис-

тадійне нуклеофільне заміщення атомів хлору в молекулі ціанурхлориду на відповідні аміни.

Загальна методика поетапного синтезу похідних 1,3,5-триазину d(1-10).

Синтез 2-піролідин-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину загальної формули **b**. До охолодженого льодом розчину ціанурхлориду (**a**) в ацетоні за температури $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$ додавали по краплинці 1 еквівалент піролідину. Реакцію проводили за неперервного перемішування протягом 1,5 год, потім реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і при цій температурі та перемішуванні реакцію проводили ще протягом 2 год до повного зникнення ціанурхлориду. Розчинник відфільтровували при зниженому тиску і до одержаного продукту додавали відповідно 1 еквівалент водного розчину NaHCO_3 . Суміш підігрівали до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, реакцію проводили близько 20 хв і припиняли її при одержанні нейтрального середовища за лакмусом. Осад фільтрували, промивали водою, сушили. Перекристалізували з етанолу.

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук наведено в табл. 1.

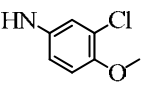
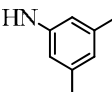
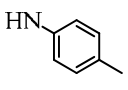
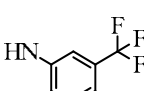
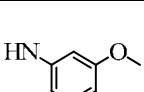
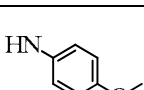
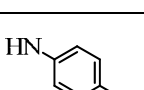
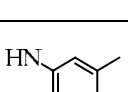
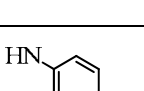
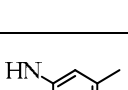
Синтез заміщених сим-триазинів загальної формули **c**. До розчину сполуки (**b**) 2-піролідин-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину в ацетоні за кімнатної температури додавали по краплинці 1 еквівалент аніліну. Реакцію проводили при перемішуванні протягом 3 год. Розчинник відфільтровували при зниженому тиску, до одержаного продукту додавали 1 еквівалент водного розчину NaHCO_3 . Суміш підігрівали до $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, реакцію проводили близько 20 хв і припиняли її при одержанні нейтрального середовища за лакмусом. Осад фільтрували, промивали водою, сушили. Перекристалізували з етанолу.

Синтез заміщених сим-триазинів загальної формули **d(1-10)**. До розчину сполуки (**c**) 2-піролідин-4-аніліно-6-хлоро-1,3,5-триазину в ацетоні за кімнатної температури додавали по краплинці 1 еквівалент відповідного аміну, наведеного в табл. 1. Реакцію проводили при перемішуванні протягом 3 год, реакційну суміш поступово підігрівали до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчинник відфільтровували при зниженому тиску. Осад фільтрували, промивали водою, сушили. Перекристалізували з етанолу.

Виходи і температури плавлення синтезованих сполук наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Ароматичні замісники в похідних s-триазину загальної формули **d(1-10)**, температури плавлення і виходи синтезованих сполук

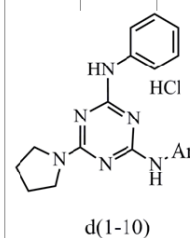
Сполука d(1-10)	Замісник $\bullet\text{NH-Ar}$	Температура плавлення, %	Вихід %
1		204-206	78
2		185-187	62
3		217-219	82
4		235-237	70
5		210-212	67
6		220-222	71
7		218-220	71
8		204-206	82
9		216-218	62
10		214-216	73

Дані елементного аналізу сполук **d(1-10)** наведено в табл. 3.

Спектральні дані ЯМР ^1H синтезованих сполук d(1-10). Синтезовані сполуки є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, розчинні у ДМФА, етиловому спирті.

Ароматичні замісники в похідних s-триазину загальної формули **d(1-10)**, температури плавлення і виходи синтезованих сполук

Сполука d(1-10)	Концентрації, мкг/мл			Замісник •NH-Ar	Індекс селективності, SI=IC ₅₀ /EC ₅₀
	EC ₅₀	IC ₅₀	SI		
1	8,2	8,5	1		1
2	25	30	1,2		1,2
3	61	>100	>1,6		1,6
4	7,7	17	2,2		2,2
5	44	>100	>2,3		2,3
6	37	>100	>2,7		2,7
7	32	>100	>3,1		3,1
8	24	>100	>4,2		4,2
9	16	>100	>6,3		6,3
10	10	>100	>10		10



Склад і структури всіх синтезованих сполук доведено методом ЯМР ¹H, спектральні дані наведено в табл. 4. Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук записано на приладі «Bruker-300», робоча частота приладу — 300 МГц, розчинник — ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Експериментальна фармакологічна частина. Фармакологічний скринінг сполук **d(1-10)** на предмет наявності в них активності щодо риновірусу штаму HGR на лініях клітин HELA ОНІО-1 проводився в Національному інституті здоров'я США за методикою [23]. Результати скринінгу подано в табл. 2. Наведемо короткий опис зазначеної методики.

Методи визначення протівірусної активності.

Стандартна проба: пригнічення ринові-

русу, цитопатичний ефект (ЦПЕ). Тест проводять у 96-лункових плоскодонних мікропалетах. Для визначення цитопатичного ефекту кожен із чотирьох розчинів досліджуваних сполук з концентраціями 1000, 100, 10 і 1 мкг/мл відповідно наносять у три лунки, що містять моношар із досліджуваними клітинами HELA ОНІО-1. Через 5 хв цитопатичний ефект зчитується мікроскопом із трьох проб і порівнюється із заздалегідь (72-120 год) приготовленими інфікованими зразками, що проявляють ЦПЕ від 3 до 4. Водночас порівнюють одержані результати з пригнічення риновірусу досліджуваною сполукою та контрольним препаратом «Рибавірин». Сполуки, що проявили активність за первинною пробою, піддаються аналогічному аналізу за умови подальшого

розведення їх концентрацій. Дані виражаються як 50 % ефективної концентрації (ЕС₅₀).

Стандартна проба: за інтенсивністю поглинання барвника нейтрального червоного. Цей тест проводять для перевірки цитопатичного ефекту пригнічення вірусу, який виявлено в попередній стадії. До проби, з якої був зчитаний цитопатичний ефект за допомогою мікроскопа, негайно додають барвник нейтральний червоний. Клітини, що не вражені вірусом, поглинають більше барвника, ніж уражені. Результат зчитується за допомогою комп'ютеризованого оптичного приладу. За пробою на нейтральний червоний визначається остаточне значення ЕС₅₀.

Методи визначення токсичності досліджуваних сполук щодо лінії інфікованих риновірусом клітин HELA OHIO-1.

Візуальне спостереження. Одночасно з визначенням цитопатичного ефекту в тих самих 96-лункових плоскодонних мікропалетах поряд із трьома інфікованими вірусом лунками залишають дві неінфіковані лунки з моношаром із досліджуваних клітин HELA OHIO-1. До цих двох неінфікованих лунок з клітинами так само додають кожен із чотирьох розчинів досліджуваних сполук з концентраціями 1000, 100, 10 і 1 мкг/мл відповідно.

Ефект пригнічення неінфікованих клітин реєструється мікроскопом одночасно з визначенням цитопатичного ефекту, який зчитується мікроскопом із трьох інфікованих проб. Потім порівнюють відмінності в одержаних картинах пригнічення цією сполукою інфікованих та неінфікованих клітин. До параметрів порівняння відносять такі: збільшення клітин, ступінь зернистості, клітини з нерівними краями, помутніння, потоншення, заокруглення, наявність відривів від поверхні моношару в лунці та ін. Відповідно, за кожним із цих параметрів виносять їх кількісні оцінки токсичної дії на клітини: 100 % — токсична, 80 % — частково високотоксична, 60 % — частково дуже токсична, 40 % — частково токсична, 20 % — слаботоксична, 0 % — нетоксична. Половинну

Таблиця 3

Дані елементного аналізу
сполук **d(1-10)**

Сполука d(1-10)	Емпірична формула	Cl, %		N, %	
		Обчислено	Знайдено	Обчислено	Знайдено
1	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₆ O	16,36	16,20	19,39	19,19
2	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₆	8,93	8,73	21,17	21,02
3	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₆	9,26	9,11	21,95	21,75
4	C ₂₀ H ₁₇ ClF ₃ N ₆	-	-	19,24	19,06
5	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₆ O	8,89	8,71	21,07	20,87
6	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₆ O	8,89	8,69	21,07	20,89
7	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₆	17,58	17,40	20,84	20,72
8	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₆	9,26	9,14	21,95	21,75
9	C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₆	-	-	21,72	21,54
10	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₆	8,93	8,77	21,17	21,02

максимальну концентрацію пригнічення клітин IC₅₀ визначають за допомогою регресійного аналізу вказаних параметрів.

Стандартна проба: за інтенсивністю поглинання барвника нейтрального червоного. Цей тест проводять для перевірки ефекту пригнічення клітин, який виявлено в попередній стадії. До обох лунок з неінфікованими клітинами додають барвник нейтральний червоний. Інтенсивність забарвлення визначається спектрофотометрично. За пробою на нейтральний червоний визначають остаточне значення IC₅₀.

Активність кожної із досліджуваних сполук виражають індексом селективності (SI), що є відношенням IC₅₀ до ЕС₅₀. Активними за цією методикою вважають сполуки, що проявили SI > 10.

Надійшла в редакцію 17.02.2012 р.

Спектральні дані ЯМР ^1H синтезованих сполук **d(1-10)**

Сполука d(1-10)	Група	Хімічні зсуви δ , д.	Форма сигналу	Кількість протонів	Функціональна група	
1	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH ₃	3,84	s	3H	methyl	
	CH	7,10	m	2H	aromatic ring	
		7,35	t	3H	aromatic ring	
		7,60	m	3H	aromatic ring	
	NH	10,30	s	2H	aromatic C-NH	
2	CH ₃	1,26	m	6H	methyl	
	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH	7,50	m	8H	1-aromatic ring	
NH	10,30	m	2H	aromatic C-NH		
3	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	methyl	
	CH ₃	2,50	s	3H	pyrrolidine	
	CH	7,15	m	3H	aromatic ring	
		7,36	t	2H	aromatic ring	
		7,56	m	2H	aromatic ring	
	7,72	m	2H	aromatic ring		
NH	10,50	s	2H	aromatic C-NH		
4	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH	7,10	t	1H	aromatic ring	
		7,35	m	3H	aromatic ring	
		7,57	t	1H	aromatic ring	
		7,71	m	2H	aromatic ring	
		7,95	m	1H	aromatic ring	
		8,28	m	1H	aromatic ring	
	NH	10,30	s	2H	aromatic C-NH	
5	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH ₃	3,73	s	3H	methoxy	
	CH	6,70	s	1H	aromatic ring	
		7,10	t	1H	aromatic ring	
		7,26	d	2H	aromatic ring	
		7,35	t	3H	aromatic ring	
		7,70	m	2H	aromatic ring	
	NH	10,50	s	2H	aromatic C-NH	
6	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH ₃	3,80	s	3H	methoxy	
	CH	6,90	d	2H	aromatic ring	
		7,10	t	1H	aromatic ring	
		7,35	t	3H	aromatic ring	
		7,57	t	1H	aromatic ring	
		7,71	m	2H	aromatic ring	
	NH	10,30	s	2H	aromatic C-NH	
	7	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine
			3,60	m	4H	pyrrolidine
		CH	7,10	t	1H	aromatic ring
			7,35	m	4H	aromatic ring
7,75		m	4H	aromatic ring		
NH	10,40	m	2H	aromatic C-NH		
8	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH ₃	2,29	s	3H	methyl	
	CH	6,93	d	1H	aromatic ring	
		7,13	t	1H	aromatic ring	
		7,23	t	1H	aromatic ring	
		7,60	t	2H	aromatic ring	
	7,72	m	4H	aromatic ring		
NH	10,50	s	2H	aromatic C-NH		
9	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH	7,11	t	1H	aromatic ring	
		7,20	t	2H	aromatic ring	
		7,36	t	2H	aromatic ring	
		7,72	m	4H	aromatic ring	
		7,72	m	4H	aromatic ring	
	NH	10,50	s	2H	aromatic C-NH	
10	CH ₂	1,90	m	4H	pyrrolidine	
		3,60	m	4H	pyrrolidine	
	CH ₃	2,20	m	6H	methyl	
	CH	7,12	m	2H	aromatic ring	
		7,36	t	3H	aromatic ring	
		7,46	s	1H	aromatic ring	
		7,69	d	2H	aromatic ring	
		7,69	d	2H	aromatic ring	

Synthesis of hydrochloric acid salts of 2-pyrrolidine-4-aniline-6-arylamino-1,3,5-triazine derivatives and their activity towards Rhinovirus strain HGP on cells HELA OHIO-1

Yu.V. Renkas, V.A. Siryi

Institute of Pharmacology and Toxicology AMSU
14, Ezhena Potie Str., Kyiv, 01000, Ukraine

Summary. The article describes the methods of synthesis of hydrochloric acid salts of 2-pyrrolidine-4-aniline-6-arylamino-1,3,5-triazine, as well as data on their antiviral properties. Pharmacological *in vitro* studies conducted in the screening program National Institute of Health showed that these compounds have some activity towards Rhinovirus strain HGP on cells HELA OHIO-1. The data obtained activity show promise for further search of antiviral agents in a series of hydrochloric acid salts of 2-pyrrolidine-4-aniline-6-arylamino-1,3,5-triazine.

Keywords: 1,3,5-triazine, 2-pyrrolidin-4-aniline-6-arylamino-1,3,5-triazine, Rhinovirus strain HGP, cells HELA OHIO-1.

Перелік літератури

1. Wenxu Zheng, Ming-Ben Wong, Ge Zhou, Xiaoqin Liang, Jinshan Li and A. Tian Theoretical study of tri-s-triazine and some of its derivatives // *New. J. Chem.* — 2004. — 28. — P. 275-283.
2. Mingfang Zheng, Chenghui Xu. Synthesis and anti-tumor evaluation of a novel series of triamino triazine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* — 2007. — No. 15. — P. 1815-1827.
3. Cowpervedi A.J., Astik G.S., Thaker R.A. Studies on s-triazinyl compounds as potential medicinal agents. Part I // *J. Inst. Chem.* — 1981. — No. 2. — P. 85-88.
4. Ренькас Ю.В., Суховесев В.В., Смольський О.С., Курай А.В., Демченко А.М. Синтез похідних 2-4-(1(6-диморфолін-4-іл-1,3,5-тріазн-2-іл)-N-метилгідрозинкарботіоаміду та дослідження їх антиоксидантної активності // *Фармацевтичний журнал.* — 2010. — № 4. — P. 68-74.
5. Abed Y., Boivin G. New Saffold cardioviruses in 3 children, Canada // *Emerg. Infect. Dis.* — 2008. — No. 14(5). — P. 834-836.
6. D'Errico M.M., Barbadoro P., Bacelli S., Esposto E., Moroni V., Scaccia F. Surveillance of acute flaccid paralysis in the Marches region (Italy): 1997-2007 // *BMC Infect Dis.* — 2008. — No. 8. — P. 135.
7. Dos Santos G.P., Skraba I., Oliveira D., Lima A., de Melo M., Kmetzsch C., et al. Enterovirus meningitis in Brazil 1998-2003 // *J. Med. Virol.* — 2006. — No. 78(1). — P. 98-104.
8. Qiu J. Enterovirus infection: a new threat to global public health // *Lancet Neurol.* — 2008. — No. 7(10). — P. 868-869.
9. Melnick J.L. Portraits of viruses: the picornaviruses // *Intervirology.* — 2002. — No. 3. — P. 61-100.
10. Legay F., Leveque N., Gacouin A., Tattevin P., Bouet J., Thomas R. Fatal coxsackievirus A-16 pneumonitis in adult // *Emerg. Infect. Dis.* — 2007. — No. 13(7). — P. 1084-6.
11. Tu P.V., Thao N.T., Perera D., Huu T.K., Tien N.T., Thuong T.C. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2007. — No. 13(11). — P. 1733-41.
12. Peltola V., Waris M., Osterback R., Susi P., Hyytiä T., Ruuskanen O. Clinical effects of rhinovirus infections // *J. Clin. Virol.* — 2008. — No. 43(4). — P. 411-414.
13. Xiang Z., Gonzalez R., Xie Z., Xiao Y., Chen L., Li Y., et al. Human rhinovirus group C infection in children with lower respiratory tract infection // *Emerg. Infect. Dis.* — 2008. — No. 14(10). — P. 665-667.
14. Bell B.P., Anderson D.A., Feinstone S.M. Hepatitis A virus. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. // *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. — 2005. — Vol. 2. — P. 2162-85.
15. Modlin J.F. Poliovirus. I.N., Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R.T. Hepatitis A virus. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. // *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. — 2005. — Vol. 2. — P. 2141-2148.
16. Modlin J.F. Coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. // *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 6th ed. — 2005. — Vol. 2. — P. 2148-2161.
17. Matsuno Toshiyuki, Kato Masanobu, Tsuchida Yoshio, Takahashi Masayuki, Yaguchi Sinichi, Terada Sumio // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* — 1997. — Vol. 45, No. 2. — P. 291-296.
18. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya. Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. — 2003. — No. 46(4). — P. 98-102.
19. Solankee Anjani, Patel Jayesh. Synthesis of chalcones, pyrazolines, amino pyrimidines and pyrimidinethiones as antibacterial agents // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.* — 2004. — Vol. 43, No. 7. — P. 1580-1584.
20. Zheng Mingfang, Xu Chenghui, Ma Jianwei, Sun Yan, Du Feifei, Liu Hong, Lin Liping, Li Chuan, Ding Jian, Chen Kaixian, Jiang Hualiang. Synthesis and anti-tumor evaluation of a novel series of triaminotriazine derivatives // *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* — 2007. — Vol. 15, No. 4. — P. 1815-1827.
21. McKay, Geoffrey A., Reddy Ranga, Arhin Francis, Belley Adam, Lehoux Dario, Moeck Greg, Sarmiento Ingrid, Parr Thomas R., Gros Philippe, Pelletier Jerry, Far Adel Rafai. Triaminotriazine DNA helicase inhibitors with antibacterial activity // *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters.* — 2007. — Vol. 16, No. 5. — P. 1286-1290.
22. Zhou Yuefen, Sun Zhongxiang, Froelich Jamie M., Hermann Thomas, Wall Daniel. Structure-activity relationships of novel antibacterial translation inhibitors: 3,5-Diamino-piperidinyl triazines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* — 2006. — Vol. 16, No. 20. — P. 5451-5456.
23. Standard operating procedure for *in vitro* antiviral screening, Institute for Antiviral Research, Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health. — http://arbidol.org/sidwell/NIH_SOP_03-2006.pdf.