



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125823** (13) **C2**  
(51) МПК (2022.01)  
**C07D 487/00**  
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2019 03443</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>05.04.2019</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>16.06.2022</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>12.10.2020, Бюл.№ 19</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>15.06.2022, Бюл.№ 24</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Новодворський Євген Миколайович (UA), Комаров Ігор Володимирович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)</b></p> <p>(73) Володілець (володілці): <b>НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,</b> вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</p> <p>(74) Представник: <b>Москаленко Олег Вадимович</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Sumiko Watanabe, Takeo Ueda. Syntheses and Antiviral Activity of 3-Thioxo-6-aryl-3, 4-dihydro-as-triazin-5 (2H)-one and 6-Aryl-as-triazine-3,5(2H, 4H)-dione //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. - 1963. - vol. 11. - N 12. - P. 1551-1556. Нечаев В.В. Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов (медицина путешествий): в 5 ч. — Ч. 4. Арбовирусные лихорадки: желтая, денге, Чикунгунья, Крым-Конго, Западного Нила. Контагиозные лихорадки: Эбола, Марбург и Ласса / В.В.Нечаев, А.К.Шведов, М.Н.Погромская, Г.И.Гришанова; под ред. Ю.В. Лобзина. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. - 124 с. Тропические и паразитарные болезни: учеб. пособие / Т74 С. В. Жаворонок [и др.]. - Минск: Вышэйшая школа, 2014. - 400 с. Fensterl V., Sen GC. Interferons and viral infections / Biofactors. 2009 Jan-Feb; 35(I):14-20. doi: 10.1002/biof.6. Режим доступа: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319841">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319841</a></p>
---	---

**(54) 6-(4<sup>1</sup>-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-3-АРИЛАМИНО-4Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО ВІРУСУ ЖОВТОЇ ГАРЯЧКИ YELLOW FEVER**

**(57) Реферат:**

6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, що проявляють протівірусну активність відносно вірусу жовтої гарячки Yellow Fever. Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакологічно активних речовин, що проявляють антивірусну активність, конкретно до 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів.

UA 125823 C2

Експериментальне визначення протівірусної активності було проведено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama).

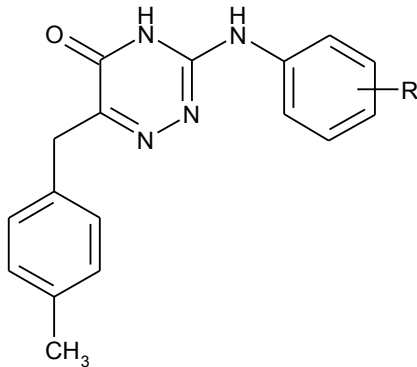
Антівірусну активність синтезованих 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів щодо вірусу жовтої лихоманки Yellow Fever оцінювали за барвником нейтральним червоним. Ефективність зазначених сполук відображено показниками EC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> та SI, які визначались в досліді in vitro в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл.

В умовах експерименту заявлені сполуки виявили високу протівірусну активність щодо вірусу жовтої лихоманки Yellow Fever.

Відповідно до результатів скринінгу, наведених у таблиці, пригнічення вірусу жовтої гарячки Yellow Fever сполуками 6 а-г, що виражене концентрацією EC<sub>50</sub>, становить 0.48-6.2 мкг/мл, а їх індекс селективності дорівнює SI=20-480, що підкреслює ефективність використання сполук 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Таким чином, запропоновані нові сполуки, які можуть бути використана при створенні нових препаратів, активних проти вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема, одержання біологічно активних 6-(4'-метил-бензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів:



5 де R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

що проявляють противірусні властивості відносно вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Жовта гарячка (або жовта лихоманка, амарильоз) є гострою арбовірусною природно-осередковою хворобою з групи геморагічних гарячок [1]. Вона є ендемічною хворобою, бо розповсюджена в країнах з тропічним і субтропічним кліматом, де проживає понад 900 млн. населення. Проведення широких профілактичних і протиепідемічних заходів, включаючи вакцинацію, регулює рівень захворюваності на цю хворобу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі відбувається близько 200 тисяч випадків захворювання на жовту гарячку, 30 тисяч з яких закінчуються смертю. Загалом помирає до 50 % людей, у яких розвинулася тяжка форма. Так, спалах жовтої гарячки в Анголі у 2016 році було зупинено завдяки активній вакцинації населення (понад 15 млн. жителів країни) [2]. За цей період зареєстрували 3818 випадків хвороби та 369 смертей [3].

Жовту гарячку відносять до тих інфекційних хвороб, що виявили здатність спричиняти серйозний вплив на здоров'я населення та швидко поширюватися в міжнародних масштабах. Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року [4], жовта гарячка підлягає суворому контролю і про кожний випадок її слід негайно сповіщати ВООЗ.

Вірус жовтої гарячки віднесено до тих біологічних агентів, які офіційно визнано чинниками біологічної зброї [5-8].

Хвороба належить до трансмісивних інфекцій, яка передається через укуси комарів (африканських комарів *Aedes aegypti* та американських москітів *Haemagogus spegazzini*). Розрізняють 2 епідеміологічні типи жовтої гарячки: сільський або ендемічний (первинний, зоонозний) та міський - епідемічний (вторинний, антропонозний) [1].

В Україні відсутні комарі, які здатні переносити жовту гарячку, але можливе їх завезення авіаційним транспортом з тропічних зон, що вимагає дотримання суворих протиепідемічних заходів [5] та вакцинації [9, 10].

Цій хворобі притаманні: раптовий початок з трьома клінічними стадіями (гіперемії, ремісії, венозного стазу); тромбогеморагічний синдромом; різко виражена загальна інтоксикація; ураження печінки з появою жовтяниці, uszkodження нирок та інших органів [1, 11].

На стадії гіперемії спостерігаються наступні симптоми: підвищення температури тіла до 40 °С; озноб і болі у м'язах і кінцівках; тахікардія; зниження артеріального тиску; нудота і блювота з домішкою жовчі та крові; кровоточивість ясен, носові кровотечі; жовтушність склер, синюшне забарвлення шкіри або почервоніння обличчя та верхньої частини тулуба; набряклість і припухлість губ; збільшення печінки та селезінки тощо [11, 12].

У період ремісії загальний стан хворого поліпшується, а температура тіла спадає, але за кілька годин стан пацієнта може різко погіршитися.

Симптомами венозного стазу жовтої лихоманки є: артеріальний тиск суттєво знижується, а пульс ледь спостерігається; блювотні маси мають темно-коричневий колір; посилюються жовтяниці, кишкові кровотечі, ураження нирок і, навіть, головного мозку. Поліпшення стану настає на 8-9 день. У випадку розвитку ниркової, печінкової і серцево-судинної недостатності, різко підвищується ризик летального результату [11-13].

За останні два десятиліття число випадків захворювання на жовту гарячку виросло у результаті зниження імунітету населення до цієї інфекції, вирубки лісів, урбанізації, міграції населення і кліматичних змін [9, 10].

Ліків для лікування жовтої гарячки на сьогодні не існує [1, 11]. Тому актуальною проблемою фармацевтичної хімії та медицини є розробка ефективних та безпечних протівірусних препаратів.

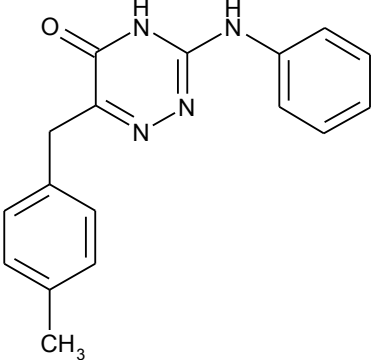
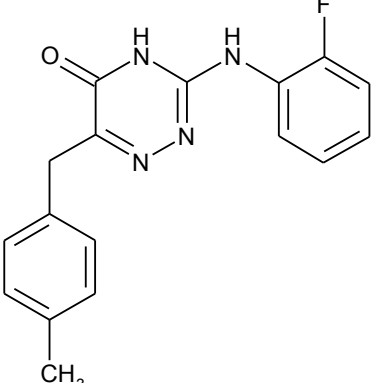
В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з протівірусною активністю, що перешкоджають реплікацію вірусу, та які здатні лікувати захворювання, викликані вірусом жовтої гарячки Yellow Fever.

Порівняння протівірусної активності щодо штаму вірусу жовтої гарячки здійснено за допомогою Інтерферону [14]. Інтерферони виявляють понад 300 біологічних ефектів, а саме: володіють антибластомною, імуностимулюючою, протівірусною та іншими видами активності, регулюють імунну систему тощо. Індуктори інтерферонів не зареєстровані як лікарські засоби, а їхня клінічна ефективність не опублікована в авторитетних наукових виданнях. До синтетичних індукторів інтерферону відносять Аміксин, Амізон, Арбідол, Неовір, Циклоферон та Цітовір-3, які не рекомендовані для лікування вірусу жовтої гарячки Yellow Fever [15].

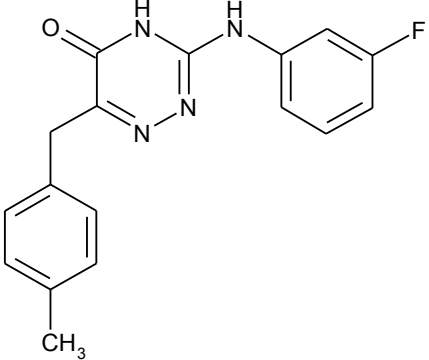
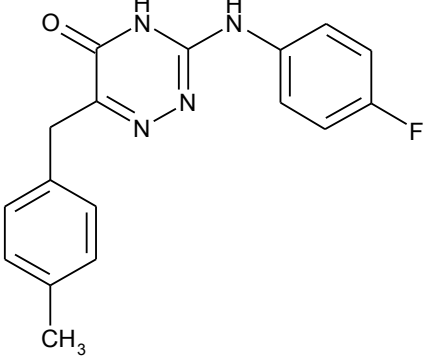
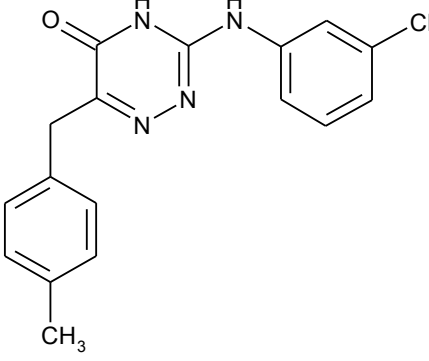
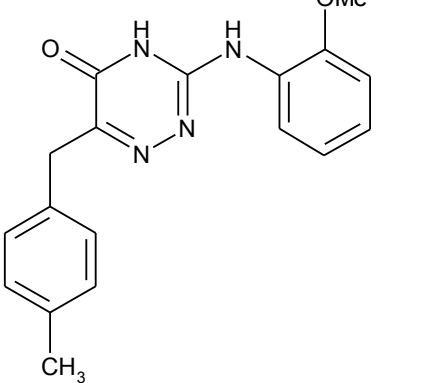
Як біологічно активні сполуки запропоновано 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, ефективність яких підтверджено експериментально. В табл. 1 наведені дані протівірусної активності заявлених сполук відносно вірусу жовтої гарячки Yellow Fever, які було проведено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначених сполук відображено показниками EC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> та SI, які визначались в досліді in vitro в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл. В умовах експерименту заявлені сполуки виявили високу протівірусну активність щодо вірусу жовтої лихоманки Yellow Fever.

Таблиця 1

Протівірусна активність 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC <sub>50</sub> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	SI
6 а		Yellow Fever	6.2	130	20
6 b		Yellow Fever	5.4	110	20

Таблиця 1 (продовження)

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC <sub>50</sub> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	SI
6 c		Yellow Fever	0.88	330	380
6 d		Yellow Fever	4.3	120	28
6 e		Yellow Fever	0.48	230	480
6 f		Yellow Fever	0.94	150	160

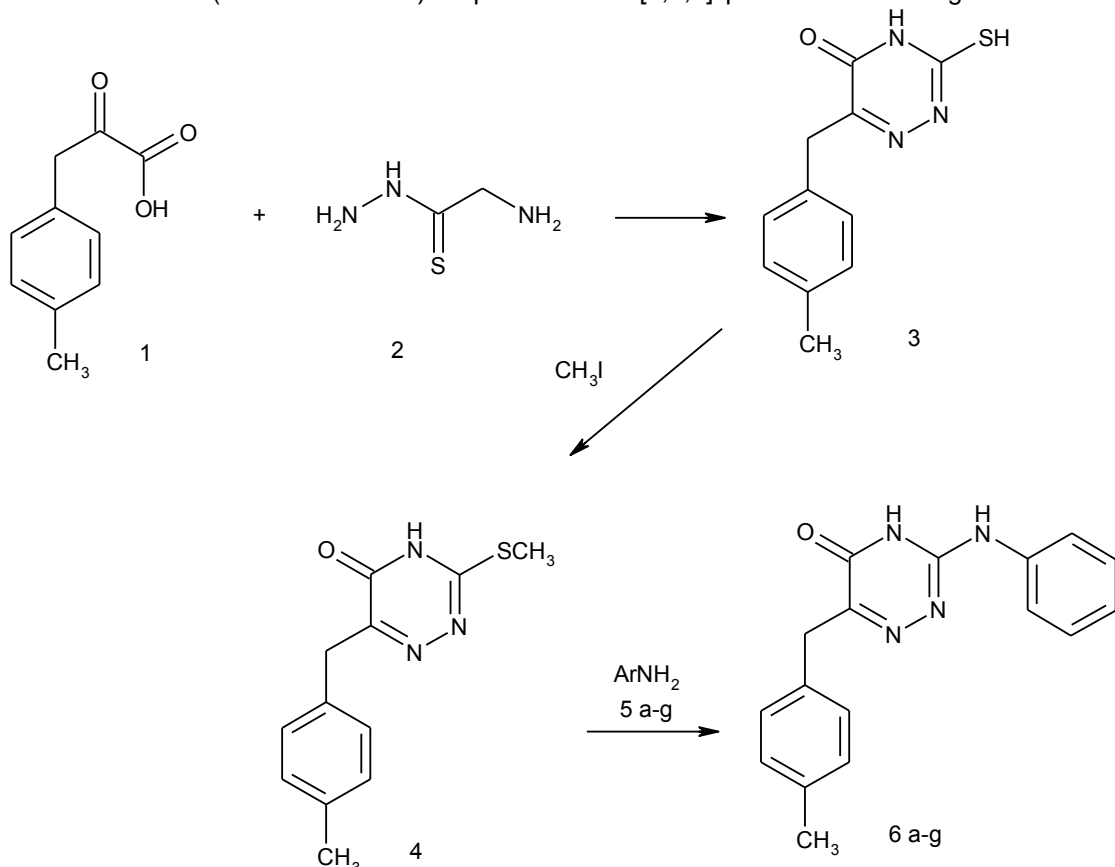
Таблиця 1 (продовження)

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC <sub>50</sub> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	SI
6 g		Yellow Fever	1.5	180	120
	Infergen_x000 B_ (Interferon Alphacon)	Yellow Fever	0.01 ng/ml	>10	>1000

Заявлені 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г отримують з високим виходом при нуклеофільному заміщенні 6-(4'-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 з ароматичними амінами (схема).

5

Схема. Синтез 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г



де R=а) Н, b) 2-F, с) 3-F, d) 4-F, е) 3- $\text{CH}_3$ , f) 2- $\text{OCH}_3$ , g) 2,4-( $\text{OCH}_3$ )<sub>2</sub>

Приклади конкретного виконання.

10

3-Меркапто-6-(4'-метилбензил)-4Н-[1,2,4]триазин-5-он 3 був одержаний взаємодією 2-оксо-3-(пара-толіл)пропіонової кислоти 1 з тиосемікарбазидом 2 за методикою [16], а 6-(4'-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-он 4 напрацьовано алкілуванням меркаптану 3 йодметаном у лужному середовищі за методикою [17].

Приклад 1. Синтез 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-феніламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 а. Суміш 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 0.93 г (0.01 моль) аніліну 5 а нагрівали одну годину при температурі 170 °С в атмосфері аргону. Після охолодження реакційної суміші сполуку 6 а розтирали в ізопропанолі та відфільтровували. Вихід 2.31 г (79 %).  $T_{пл.} > 260$  °С. Знайдено, %: N=18.9 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N=19.2. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.25 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 6.91-8.00 (м, 9Н, ароматичні протони), 9.47 (с, 1Н, NH), 12.2 (с, 1Н, NH)

Приклад 2. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(2<sup>1</sup>-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 б був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.11 г (0.01 моль) орто-фтораніліну 5 б. Вихід 2.51 г (81 %).  $T_{пл.} = 273-274$  °С. Знайдено, %: N=18.3 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N=18.0. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.24 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 7.18-7.81 (м, 4Н, о-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.07 та 7.14 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J=5.4 Гц), 9.14 (с, 1Н, NH), 12.4 (с, 1Н, NH)

Приклад 3. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(3<sup>1</sup>-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 с був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.11 г (0.01 моль) мета-фтораніліну 5 с. Вихід 2.57 г (83 %).  $T_{пл.} > 260$  °С. Знайдено, %: N=17.9 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N=18.0. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.24 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 6.87 (д, 1Н, м-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.23 (м, 1Н, м-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.33 (м, 1Н, м-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.60 (д, 1Н, м-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.07 та 7.14 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J=6.0 Гц), 9.84 (с, 1Н, NH), 12.4 (с, 1Н, NH).

Приклад 4. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(4<sup>1</sup>-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 д був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.11 г (0.01 моль) пара-фтораніліну 5д. Вихід 2.67 г (86 %).  $T_{пл.} > 260$  °С. Знайдено, %: N=18.4 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N=18.0. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.25 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 7.07-7.50 (м, 8Н, ароматичні протони), 9.51 (с, 1Н, NH), 12.3 (с, 1Н, NH)

Приклад 5. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(3<sup>1</sup>-метилфеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 е був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.07 г (0.01 моль) мета-толуїдину 5 е. Вихід 2.17 г (71 %).  $T_{пл.} > 260$  °С. Знайдено, %: N=18.0 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вираховано, %: N=18.3. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.25 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 2.27 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 6.88-7.28 (м, 4Н, м-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 7.07 та 7.14 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J=6.9 Гц), 9.32 (с, 1Н, NH), 12.2 (с, 1Н, NH)

Приклад 6. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 ф був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.23 г (0.01 моль) орто-анізидину 5 ф. Вихід 2.38 г (74 %).  $T_{пл.} = 218-219$  °С. Знайдено, %: N=17.6 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вираховано, %: N=17.4. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.24 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.74 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.91-8.00 (м, 8Н, ароматичні протони), 8.59 (с, 1Н, NH), 12.3 (с, 1Н, NH).

Приклад 7. 6-(4<sup>1</sup>-Метилбензил)-3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-диметоксифеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 г був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2.16 г (0.01 моль) 6-(4<sup>1</sup>-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1.53 г (0.01 моль) 2,4-диметоксіаніліну 5 г. Вихід 2.43 г (69 %).  $T_{пл.} = 190-192$  °С. Знайдено, %: N=15.7 C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вираховано, %: N=15.9. Спектр ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>, TMC): 2.24 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 3.71 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.50 (д, 1Н, С<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.63 (с, 1Н, С<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.59 (д, 1Н, С<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.06 та 7.12 (д-д, 4Н, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J=6.6 Гц), 8.52 (м, 1Н, NH), 12.3 (м, 1Н, NH).

Приклад 8. Вивчення противірусної активності 6-(4-метилбензил)-3-аріламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г.

Для оцінки противірусної активності сполук 6 а-г в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama) використано наступну методику.

Моношар культури клітини Vero вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли, і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу жовтої гарячки Yellow Fever, скорегованого до необхідної концентрації, сполуки 6а-6 г та Infergen\_x000 B\_ (Interferon Alphacon), що розчинені в диметилсульфоксиді, від початкової (0,1 мкг/мл) до кінцевої (10 мкг/мл) концентрації. Культивували клітини Vero протягом 48 годин, до середовища додавали барвник нейтральний червоний. Клітини, не пошкоджені вірусом, вбирають більшу кількість барвника. Результат зчитується оптичним комп'ютеризованим приладом. ЕС<sub>50</sub> визначається за кількістю поглинутого барвника. Спектрофотометрично також вимірюється інтенсивність забарвлення, за яким проводиться визначення 50 % концентрації пригнічення клітин за нейтральним червоним - Іс<sub>50</sub>.

Відповідно до результатів скринінгу, наведених у таблиці, пригнічення вірусу жовтої гарячки Yellow Fever сполуками 6 а-г, що виражене концентрацією  $EC_{50}$ , становить 0.48-6.2 мкг/мл, а їх індекс селективності дорівнює  $SI=20-480$ , що підкреслює ефективність використання сполук 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

5 Таким чином, запропоновані нові сполуки, які можуть бути використана при створенні нових препаратів, активних проти вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Жовта гарячка. Режим доступу:

[https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%B0\\_%D0%B3%D0%B0%D1%80%D1%8F%D1%87%D0%BA%D0%B0](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%B0_%D0%B3%D0%B0%D1%80%D1%8F%D1%87%D0%BA%D0%B0)

10 2. WHO. Situation report. Yellow fever. 14 October 2016. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250514/yellowfeversitrepl4Oct16-eng.pdf?sequence=1>

3. WHO. Emergencies Yellow fever situation report. 5 August 2016. Режим доступу:

15 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247198/yellowfeversitrep-5\\_Aug2016-eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247198/yellowfeversitrep-5_Aug2016-eng.pdf?sequence=1)

4. International Health Regulations (2005): Areas of work for implementation / Epidemic and pandemic alert and response, June 2007. -WHO/CDS/EPR/IHR/2007.1. Режим доступу: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69770/WHO\\_CDS\\_EPR\\_IHR\\_2007.1\\_eng.pdf;jsessionid=17652B5F19721EEDE59F2D6B97328CFB?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69770/WHO_CDS_EPR_IHR_2007.1_eng.pdf;jsessionid=17652B5F19721EEDE59F2D6B97328CFB?sequence=1)

20 5. Постанова Кабінету Міністрів України від 28.01.2004 р. № 86 (у редакції від 24 жовтня 2018 р. № 974) "Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за міжнародними передачами товарів подвійного використання". Режим доступу: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/86-2004-%D0%BF#n174>

25 6. Приложение 3: Биологические агенты // Руководство ВОЗ "Ответные меры системы общественного здравоохранения на угрозу применения биологического и химического оружия". Режим доступу: [https://www.who.int/csr/deliberpidemics/en/Annex3\\_Ru.pdf](https://www.who.int/csr/deliberpidemics/en/Annex3_Ru.pdf)

7. Воробьев А.А. Оценка вероятности использования биоагентов в качестве биологического оружия / Эпидемиология и инфекционные болезни, № 6, 2001. С. 54-56.

30 8. Шперлинг И. А. Обзорный анализ опасностей современных патогенных биологических агентов / И.А.Шперлинг, П.П. Коновалов, О.В.Арсентьев и др. Режим доступу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20518>

9. Рекомендації щодо вакцинації мандрівників. Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/osnovni-zasadi-derzhavnoji-formulyamoji-sistemi/340-farmakonaglyad/imunoprofilaktika/585-rekomendatsiji-shchodo-vaktsinatsiji-mandrivnikiv>

35 10. Стамарил вакцина для профілактики жовтої лихоманки (жива атенуйована). Режим доступу: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[25476\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[25476])

40 11. Жовта лихоманка: чим небезпечно та як уберегтися. Режим доступу: [https://24tv.ua/zhovta\\_lihomanka\\_shho\\_tse\\_simptomi\\_shheplennyajprofilaktika\\_likuvannya\\_v\\_ukrayini\\_n1042157](https://24tv.ua/zhovta_lihomanka_shho_tse_simptomi_shheplennyajprofilaktika_likuvannya_v_ukrayini_n1042157)

45 12. Нечаев В.В. Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов (медицина путешествий): в 5 ч. — Ч. 4. Арбовирусные лихорадки: желтая, денге, Чикунгунья, Крым-Конго, Западного Нила. Контагиозные лихорадки: Эбола, Марбург и Ласса / В.В.Нечаев, А.К.Шведов, М.Н.Погромская, Г.И.Гришанова; под ред. Ю.В. Лобзина. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. - 124 с.

13. Тропические и паразитарные болезни: учеб. пособие / Т74 С. В. Жаворонок [и др.]. - Минск: Вышэйшая школа, 2014. - 400 с.

14. Fensterl V., Sen GC. Interferons and viral infections / Biofactors. 2009 Jan-Feb; 35(1):14-20. doi: 10.1002/biof.6. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319841>

50 15. Интерфероны. [Електронний ресурс]. - Режим доступу:

<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8>

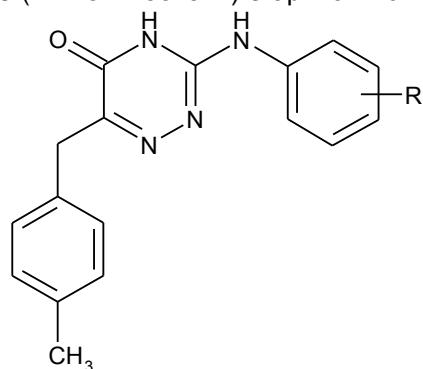
16. М.М. Eid, R.A. Hassan, A.M. Kadry. Synthesis of some 1,2,4-triazine derivatives with potential biological activity//Pharmazie. - 1988.- vol. 43. - N.3. - P. 166-167.

55 17. Sumiko Watanabe, Takeo Ueda. Syntheses and Antiviral Activity of 3-Thioxo-6-aryl-3, 4-dihydro-as-triazin-5 (2H)-one and 6-Aryl-as-triazine-3,5(2H, 4H)-dione //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. - 1963. - vol. 11. - N 12. - P. 1551-1556.



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

6-(4'-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они:



- 5 де R=H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
що проявляють протівірусну активність відносно вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.