

кубанского государственного университета физической культуры, спорта и туризма – 2018. – С 196-197.

3. Романова, Е.А. Прогнозирование спортивных достижений пловцов 13-14 лет/ Е. А. Романова // Актуальные проблемы физического воспитания, спортивной тренировки и оздоровления различных категорий населения Хмао-Югры: сборник материалов I городской научно-практической конференции обучающихся. – 2019. – С 63-65.

4. Чернышев, А.С. Критерии отбора юных пловцов/ А. С. Чернышев, А. В. Цинис // Научное образование – 2020. - № 3. – С 254-256.

5. Брынцева, Е.В. Значение психофизиологического отбора юных пловцов на начальном этапе спортивной подготовки/ Е. В. Брынцева // Безопасный Спорт-2020 Материал VII международной научно-практической конференции – 2020. – С 52-57.

6. Хаустова, Н.А. Особенности спортивного отбора пловцов с учетом морфофункциональных и генетических особенностей/ Н. А. Хаустова, М. О. Аксенов // Сборник материалов тезисов XV Международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений «СпортМед–2020» и Седьмой научно-практической конференции «Медицинское обеспечение спорта высших достижений» (ФМБА России). – 2020. - С 71-73.

7. Child growth standards (World health organization): официальный сайт, 2022. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards> (дата обращения: 21.11.2022.)

Сведения об авторах

Л.А. Подоляк* – учащийся

Information about the authors

L.A. Podolyak* – student

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

lev.podolyak.06@mail.ru

УДК 547/8: 66.095.252: 615.281

СИНТЕЗ НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПИРРОЛО[2,1-f][1,2,4]ТРИАЗИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ева Сергеевна Русинова¹, Елизавета Алексеевна Гаманюк¹, Наталия Николаевна Мочульская²

¹МАОУ Лицей № 130

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. За последние 20 лет человечество столкнулось с эпидемиями коронавирусной инфекции, вспышками птичьего и свиного гриппа, распространением лихорадок Эбола и Зика, которые стали серьезными

вызовами всему человечеству. В связи с этим поиск и разработка новых эффективных противовирусных препаратов является приоритетной задачей медицинской химии. Пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин позиционируется в научном сообществе как мультимодальный фармакофор. Описано противовирусное действие для нуклеозидов на основе пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов в отношении РНК-вирусов. Производные пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов являются структурными аналогами ненуклеозидных противовирусных препаратов. Таким образом, пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины образуют семейство многообещающих терапевтических средств против инфекционных заболеваний, и разработка методов синтеза новых соединений на их основе является актуальной задачей. **Цель исследования** - разработка новых подходов, основанных на применении методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения, к синтезу 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов, перспективных для профилактики и лечения социально значимых вирусных инфекций. **Материал и методы.** Для синтеза новых 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов использована методология 1,3-диполярного циклоприсоединения. Прогноз спектра противовирусной активности синтезированных соединений выполнен через веб-сервер PASS (AntiVir-Pred). **Результаты.** Взаимодействием тетрафторборатов N(1)-этил-1,2,4-триазиния с диметилацетилендикарбоксилатом получены 2,4-диарилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины. Исследована противовирусная активность соединений **6a-g** с помощью PASS. **Выводы.** В работе предложен способ получения новых 2,4-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов, основанный на применении методологии 1,3-ДПЦП. Прогнозируемое PASS наличие потенциальной противовирусной активности соединений **6a-g** в отношении вируса коровьей оспы, вируса Денге 2 типа и SARS коронавируса требует экспериментальной проверки.

Ключевые слова: 1,3-диполярное циклоприсоединение, пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины, противовирусная активность.

SYNTHESIS OF NEW PROMISING COMPOUNDS BASED ON PYRROLO[2,1-*f*][1,2,4]TRIAZINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF SOCIALLY SIGNIFICANT VIRAL INFECTIONS

Eva S. Rusinova¹, Elizaveta A. Gamanyuk¹, Nataliya N. Mochulskaya²

¹Lyceum № 130

²Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Over the past 20 years, humanity has faced epidemics of coronavirus infection, outbreaks of bird and swine flu, the spread of Ebola and Zika, which have become serious challenges for all of humanity. In this regard, the search and development of new effective antiviral drugs is a priority task for medicinal chemistry. Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine is positioned in the scientific community as a multimodal pharmacophore. An antiviral effect has been described for nucleosides based on pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines against RNA viruses. Pyrrolo[2,1-

f][1,2,4]triazine derivatives are structural analogues of non-nucleoside antiviral drugs. Thus, pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines form a family of promising therapeutic agents against infectious diseases, and the development of methods for the synthesis of new compounds based on them is an urgent task. **The purpose of the study** is development of new approaches based on the application of the methodology of 1,3-dipolar cycloaddition to the synthesis of 2,4-diaryl-substituted pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines, promising for the prevention and treatment of socially significant viral infections. **Material and methods.** New 2,4-diarylsubstituted pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines were synthesized using the 1,3-dipolar cycloaddition methodology. The spectrum of antiviral activity of the synthesized compounds was predicted using the PASS (AntiVir-Pred). **Results.** The reaction of N(1)-ethyl-1,2,4-triazinium tetrafluoroborates with dimethylacetylenedicarboxylate gave 2,4-diarylpyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines. The antiviral activity of compounds **6a–6d** was studied using PASS. **Conclusions.** The paper proposes a method for the preparation of new 2,4-pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines based on the use of the 1,3-DP CPU methodology. The potential antiviral activity of compounds **6a–6d** predicted by PASS (AntiVir-Pred) against vaccinia virus, dengue virus type 2, and SARS coronavirus requires experimental verification.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazines, antiviral activity.

ВВЕДЕНИЕ

Среди огромного количества возбудителей инфекционных болезней особое место принадлежит вирусам. Неслучайно ВОЗ объявила 21 век столетием вирусов. За последние 20 лет человечество столкнулось с эпидемиями коронавирусной инфекции, вспышками птичьего и свиного гриппа, распространением лихорадок Эбола и Зика, которые стали серьезными вызовами всему человечеству. Не меньшую опасность представляют и медленно текущие, персистирующие и скрытые вирусные инфекции, смертность от которых превышает таковую от молниеносных инфекций. В связи с этим поиск и разработка новых эффективных противовирусных препаратов является приоритетной задачей медицинской химии.

Пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин является уникальным гетероциклом с мостиковым атомом азота, который позиционируется в научном сообществе как мультимодальный фармакофор и привилегированный шаблон для разработки лекарственных средств на его основе [1].

Традиционно пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины рассматриваются как аналоги пуриновых оснований и представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных соединений. Фрагмент пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина входит в структуру противовирусного препарата Ремдесивир, продемонстрировавшего активность в отношении вируса геморрагической лихорадки Марбург, SARS-coV и MERS-coV[2]. Для нуклеозидов на основе пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов описано противовирусное действие в отношении различных РНК-вирусов: гепатита С, вируса Эбола, парагриппа, кори, эпидемического паротита, иммунодефицита человека, респираторно-синцитиального вируса (RSV) и норовируса [1,3].

Производные пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов являются структурными аналогами ненуклеозидных противовирусных препаратов, в частности, отечественного Риамиловира (Триазавирин®), который зарегистрирован в качестве лекарственного средства и разрешен к медицинскому применению для лечения гриппа, ОРВИ и проявлений лихорадки вируса клещевого энцефалита [4]. В ряду пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов выявлены соединения, обладающие относительно низкой цитотоксичностью и характеризующиеся высокими индексами селективности в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) [5].

Таким образом, пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины образуют семейство многообещающих терапевтических средств против инфекционных заболеваний, и разработка методов синтеза новых соединений на их основе является актуальной задачей.

Методы получения базовых пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов известны и, в основном, включают построение ключевой связи N–N–N с использованием N-аминированного интермедита 2-пиррола. Учитывая, что пирролотриазин является важным предшественником противовирусного Ремдесивира, этот метод активно совершенствуется, благодаря чему выход целевого пирролотриазина в последние годы был увеличен практически вдвое с 31% до 59% [6].

Цель исследования - разработка новых подходов, основанных на применении методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДП ЦП), к синтезу 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов, перспективных для профилактики и лечения социально значимых вирусных инфекций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты «SigmaAldrich». Растворители перед использованием очищали и осушали стандартными методами. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol 254 или ПТСХ П-А-УФ-254 («Sorbfil») в системе бензол–эфир (15: 1) или ацетон–гексан (1: 4).

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре «Bruker DRX 400» с рабочей частотой 400.13 МГц для протонов. Масс-спектры получали на масс-спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra instrument с электронной ионизацией (ЭУ) образца. Температуру плавления соединений определяли на приборе для определения температуры плавления Stuart SMP10.

Диметил 2,4-дифенил-7-метил-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5,6-дикарбоксилат (6a). К суспензии тетрафторбората N(1)-этил-1,2,4-триазиния (1,0 ммоль) в диоксане добавляли сначала диметилацетилендикарбоксилат (1,2 ммоль), а затем триэтиламин (1,1 ммоль) по каплям при перемешивании. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре до осаждения кристаллического продукта, который выделяли фильтрованием и перекристаллизовывали. Выход 30%, порошок желтого цвета, т.пл. 206–208 °С (из CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆, δ, м.д.): 2.90 (с, 3H, CH₃); 3.40 (с, 3H, CO₂CH₃); 3.86 (с, 3H, CO₂CH₃); 7.51–7.55 (м, 3H, Ph); 7.57–7.60 (м, 2H, Ph); 7.62–7.65 (м, 1H, Ph); 7.72–7.75 (м, 2H, Ph); 8.40–8.43 (м, 2H, Ph). Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 402 $[M+1]^+$ (27), 401 $[M]^+$ (100), 370 (26), 369 (71), 338 (30), 337 (32), 283 (16), 282 (34), 281 (21), 152 (19), 151 (13), 126 (13), 77 (24). Найдено (%): С, 68.75; Н, 4.70; N, 10.51. $C_{23}H_{19}N_3O_4$. Вычислено (%): С, 68.82; Н, 4.77; N, 10.47.

Прогноз спектра противовирусной активности синтезированных соединений выполняли с помощью программы PASS C&T. Инструмент PASS AntiVir-Pred позволяет исследовать возможные противовирусные свойства соединений на основе их химической формулы [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предложен альтернативный синтетический подход к построению пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинового остова, основанный на применении методологии 1,3-ДП ЦП активированных ацетиленов к нестабилизированным илидам 1,2,4-триазиния.

На основе методологии 1,3-ДП ЦП получен ряд 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов, содержащих различные по электронным эффектам заместители в фенильном радикале.

Синтез базовых 3,5-диарил-1,2,4-триазинов осуществлен в реакции бензамидразона с замещенными арилглиоксалями, солей 1,2,4-триазиния – в реакции с триэтилоксонием тетрафторборатом.

Выполнен прогноз спектра биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS C&T. Обобщены и проанализированы виды противовирусной активности, предсказанные для синтезированных соединений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что N-алкилпиридиний и другие катионы азиния, особенно те, которые содержат фрагмент CH_2W при четвертичном атоме азота (W – электроноакцепторная группа), являются предшественниками N-гетероциклических илидов, способных принимать участие в различных реакциях 1,3-ДП ЦП как с алкенами, так и с ацетиленами. Особенность 1,2,4-триазинов заключается в том, что для образования илидов из солей N-алкил-1,2,4-триазиния необходимо наличие электроноакцепторных групп в N-алкильном фрагменте.

В настоящей работе осуществлен синтез 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов **6a-g** реакцией 1,3-ДП ЦП 3,5-дизамещенных N(1)-этил-1,2,4-триазиниевых катионов **4a-g** с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) в присутствии триэтиламина (схема 1).

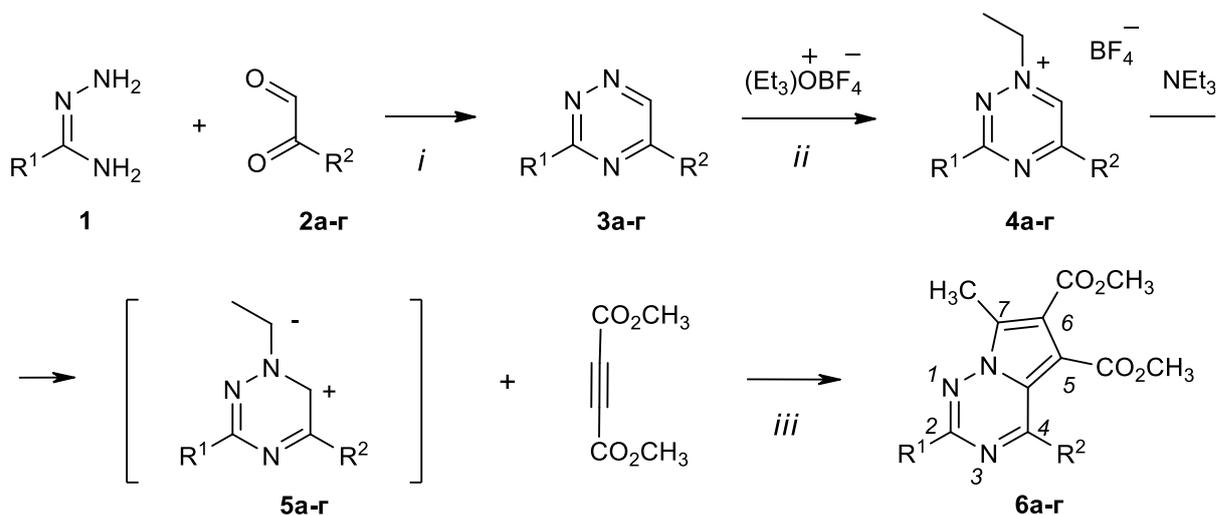


Схема 1. Синтез 2,4-диарилзамещенных пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов

а: $R^1, R^2 = \text{Ph}$; **б:** $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$;

в: $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$; **г:** $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 3,4\text{-диметилфенил}$

Реагенты и условия: *i.* EtOH, 0–5 °, 24 ч; *ii.* Et₃OBF₄, дихлорэтан, T_к, 3 ч; *iii.* ДМАД, NEt₃, диоксан, T_к, 2–4 суток.

Исходные 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазины **3а-г** синтезированы циклизацией бензамидразона **1** с арилглиоксалями **2а-г**. На следующей стадии полученные 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазины **3а-г** были обработаны реагентом Меервейна с целью получения N(1)-этил-1,2,4-триазиниевых солей **4а-г**, которые выделены в кристаллическом виде и перекристаллизованы из абсолютного этанола. Из N(1)-1,2,4-триазиниевых солей **4а-г** под действием триэтиламина в среде абсолютного диоксана были сгенерированы *in situ* нестабилизированные илиды **5а-г**, которые вступают в реакцию 1,3-ДП ЦП с ДМАД с образованием целевых пирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазинов **6а-г**.

Диметил 7-метил-2- R^1 -4- R^2 -пирроло[2,1-*f*][1,2,4] триазин-5,6-дикарбоксилаты **6а-г** представляют собой вещества желтого, ярко-желтого или оранжевого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде, диоксане, мало растворимые в этаноле и практически нерастворимые в воде. Структура полученных соединений **6а-г** подтверждена ЯМР ¹H спектрами, масс-спектрами и элементным анализом. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характерные синглеты протонов метильной группы при δ 2.84–2.86 м.д. и двух карбметоксигрупп при δ 3.47–3.49 и 3.84–3.89 м.д.

Исследование противовирусной активности соединений **6а-г** с помощью анализа PASS (AntiVir-Pred) показало наличие потенциальной активности против вируса коровьей оспы (штамм Western Reserve), вируса Денге 2 типа и SARS коронавируса за счет ингибирования соответствующих вирусных белков (таблица 1). Для соединения **6б** предсказано ингибирующее действие в отношении 3С-подобной протеиназы вируса инфекционного бронхита.

Таблица 1

Противовирусная активность **6а-г**, рассчитанная через веб-сервер PASS

Шифр	R ¹	R ²	Вирус [мишень – вирусный белок]			
			Вирус инфекционного бронхита [3С-подобная протеаза]	Вирус коровьей оспы (штамм WR) [ДНК-полимераза]	Вирус Денге 2 типа [геномный полипротеин]	SARS коронавирус [3С-подобная протеиназа коронавируса SARS]
ба	Ph	C ₆ H ₅		0,4329	0,2092	0,0522
бб	Ph	4-Br-C ₆ H ₄	0,0891	0,4957	0,3456	0,0615
бв	Ph	4-Me-C ₆ H ₄		0,4342	0,2405	
бг	Ph	3,4-диметилфенил		0,4511	0,2196	0,0102
бд	Ph	тиен-2-ил	0,1420	0,1455		
бе	SEt	C ₆ H ₅	0,0903		0,0695	

Примечательно, что при замене ароматического заместителя в положении 4 пирроло[2,1-*f*] [1,2,4] триазинового остова на гетероциклический 2-тиенильный (соединение **бд**), прогнозируется снижение противовирусной активности в отношении вируса коровьей оспы и повышение активности в отношении вируса инфекционного бронхита по сравнению с 2,4-диарилзамещенными пирролотриазинами **ба-г**. В случае введения в положение 2 пирролотриазина (соединение **бе**) SEt-группы вместо фенильного заместителя PASS предсказывает наличие противовирусной активности против вируса инфекционного бронхита, существенное снижение активности против вируса Денге 2 типа и отсутствие прогнозируемой активности в отношении вируса коровьей оспы и SARS коронавируса.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в работе предложен способ получения новых 2,4-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазинов, основанный на применении методологии 1,3-ДП ЦП. Прогнозируемое PASS (AntiVir-Pred) наличие потенциальной противовирусной активности соединений **ба-г** в отношении вируса коровьей оспы, вируса Денге 2 типа и SARS коронавируса за счет ингибирования соответствующих вирусных белков требует экспериментальной проверки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ott, G. R., Favor, D. A. Pyrrolo [2, 1-*f*][1, 2, 4] triazines: from C-nucleosides to kinases and back again, the remarkable journey of a versatile nitrogen heterocycle/ G. R. Ott, D. A. Favor // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Т. 27, № 18. – С. 4238-4246.
- Li, G., De Clercq, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)/ G. Li, E. De Clercq // *Nature reviews Drug discovery*. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 149-150.
- Li, Q. Anti-norovirus activity of C7-modified 4-amino-pyrrolo [2, 1-*f*][1, 2, 4] triazine C-nucleosides/ Q. Li [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Т. 195. – С. 112198.
- Chupakhin, O. N. Triazavirin—A Novel Effective Antiviral Drug/ O.N. Chupakhin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Т. 23. – № 23. – С. 14537.

5. Патент № 2790376 Российская Федерация, на изобретение РФ № 2790376 от 28.12.2021 «Диметил 7-метил-2-(пирролидин-1-ил)-4-фенилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5,6-дикарбоксилаты диметил 7-метил-2-(4-R¹-фенил)-4-(4-R²-фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5,6-дикарбоксилаты, обладающие противовирусной активностью» / Мочульская Н.Н., Котовская С.К., Русинов В.Л., и др.

6. Paymodel, D. J. Expanding access to remdesivir via an improved pyrrolotriazine synthesis: supply centered synthesis/ D. J. Paymodel [et al.]// Organic Letters. – 2020. – Т. 22, № 19. – С. 7656-7661.

7. PASS: прогнозирование спектров активности биологически активных веществ / А. Лагунин, А. Степанчикова, Д. Филимонов [и др.]// Биоинформатика. – 2000. – № 16. – С. 747–748.

Сведения об авторах

Е.С. Русинова* – учащийся

Е.А. Гаманюк – учащийся

Н.Н. Мочульская – кандидат химических наук, доцент

Information about the authors

E.S. Rusinova* – student

E.A. Gamanyuk – student

N.N. Mochulskaya – Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

evangelina19@bk.ru

УДК 616-71

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ ПРИБОРОВ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Екатерина Александровна Семенихина, Елена Геннадьевна Афанасьева

МАОУ СОШ № 9

Североуральск, Россия.

Аннотация

Введение. В статье рассматриваются вопросы эффективности использования приборов оценки физического состояния организма человека. Приведены результаты измерения следующих показателей: температуры тела, артериального давления, пульса. **Цель исследования** - изучить процесс измерения показаний различных медицинских приборов и выявить причины, которые приводят к получению недостоверных результатов; составить список рекомендаций, которые позволят свести к минимуму ошибки измерений.

Материал и методы. Изучение и анализ специальной литературы, анкетирование, наблюдение, эксперимент, обработка и обобщение данных. Проведен опрос среди 37 респондентов, целью которого было выяснить, какие медицинские приборы люди предпочитают больше. Статистическая обработка и анализ результатов осуществлялись в Microsoft Office Excel 2010. В эксперименте использовались приборы: термометры - ртутный, галинстановый, электронный и бесконтактный; механический и автоматический тонометры,