

УДК 547.855:547.856:615:281

https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/34

ВЭЖХ АНАЛИЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ: АЗОМЕТИНОВ, ТИЕНОПИРИМИДИНОВ И ДИМЕТОКСИХИНАЗОЛИНОНОВ

- ©**Чиряпкин А. С.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, SPIN-код: 9719-3320,
Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Пятигорск, Россия, alexey.chiriapkin@yandex.ru
- ©**Ларский М. В.**, ORCID: 0000-0002-4406-7165, SPIN-код: 9976-9947, канд. фарм. наук,
Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Пятигорск, Россия, larsky.mikhail@gmail.com
- ©**Кодониди И. П.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, SPIN-код: 2751-7230, д-р фарм. наук,
Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Пятигорск, Россия, kodonidiip@mail.ru
- ©**Петрова А. Л.**, Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Пятигорск, Россия, alla.petrova.99@mail.ru

HPLC ANALYSIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS: AZOMETHINES, THIENOPYRIMIDINES AND DIMETHOXYQUINAZOLINONES

- ©**Chiriapkin A.**, SPIN-code: 9719-3320, ORCID: 0000-0001-8207-2953,
Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, alexey.chiriapkin@yandex.ru
- ©**Larsky M.**, ORCID: 0000-0002-4406-7165, SPIN-code: 9976-9947, Ph.D.,
Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, larsky.mikhail@gmail.com
- ©**Kodonidi I.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, SPIN-code: 2751-7230, Dr. habil., Volgograd State
Medical University, Pyatigorsk, Russia, kodonidiip@mail.ru
- ©**Petrova A.**, Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, Russia, alla.petrova.99@mail.ru

Аннотация. В данной работе осуществлен ВЭЖХ анализ новых биологически активных соединений: азометиннов, тиенопиримидинов и диметоксихиназолинонов. Для данных структур установлены такие виды фармакологического действия, как антитирозиновая, противовирусная и церебропротекторная, что делает их перспективными соединениями для фармацевтического изучения. С целью установления чистоты анализируемых веществ и разработки методик их хроматографического исследования проведен сепарационный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обращено-фазовым вариантом. В ходе эксперимента осуществлен подбор оптимальной подвижной фазы. Наилучшие варианты для анализа достигнуты в ходе использования смеси, состоящей из ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты. Значительную достоверность результатов первичного фармакологического скрининга обеспечивает высокая чистота исследуемых веществ, а это в свою очередь позволяет разработать лабораторный регламент получения соединения-лидеров, в качестве активной фармацевтической субстанции.

Abstract. In this work, HPLC analysis of new biologically active compounds was carried out: azomethines, thienopyrimidines and dimethoxyquinazolinones. For these structures, such types of pharmacological action as anti-tyrosinase, antiviral and cerebroprotective have been established, which makes them promising compounds for pharmaceutical study. In order to establish the purity of the analyzed substances and develop methods for their chromatographic study, a separation analysis was carried out by the method of high-performance liquid chromatography with a reversed-phase variant. During the experiment, the optimal mobile phase was selected. The best options for

analysis were achieved by using a mixture consisting of acetonitrile and 0.5% formic acid. Significant reliability of the results of primary pharmacological screening is ensured by the high purity of the substances studied, and this in turn allows us to develop laboratory regulations for obtaining a leader compound as an active pharmaceutical substance.

Ключевые слова: азометины, тиенопиримидины, хиназолиноны, ВЭЖХ.

Keywords: azomethines, thienopyrimidines, quinazolinones, HPLC.

Поиск новых биологически активных соединений является актуальным направлением фармации и медицины. В частности это относится к целенаправленному синтезу производных пиримидина и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами [1]. Данные группы органических соединений обладают разнообразными видами фармакологической активности, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных объектов для поиска и создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств [2, 3].

Известно, что азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды могут обладать антибактериальными свойствами в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [4]. Они проявляют противораковую активность [5] и оказались эффективными, например, для лечения рака предстательной железы на поздних стадиях заболевания [6]. Для анализируемых в работе азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды установлена церебропротекторная активность за счет снижения агрегации амилоидных частиц и антихолинэстеразного действия, что делает их перспективными кандидатами для разработки новых лекарственных препаратов против болезни Альцгеймера [7]. Помимо этого они проявляют противовирусную активность в отношении новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) [8]. За счет ингибирования тирозиназы азометины могут применяться для лечения нарушений пигментации кожных покровов человека [9].

Что касается тиенопиримидинов, то, например, некоторые представители тиено[2,3-d]пиримидин-4(1H)-онов подавляли рост опухолевых клеток толстой кишки человека [10]. Результаты фармакологического скрининга выявили у 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она способность ингибировать продукцию медиаторов воспаления [11]. Как и их азометиновые предшественники производные тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она показали высокую ингибирующую активность тирозиназы [12] и протеаз вируса SARS-CoV-2 [8]. Они также обладают антихолинэстеразным и антиамилоидным действиями, что важно для разработки лекарственных средств обладающих выраженными церебропротекторными свойствами [13].

Имеются литературные данные, указывающие, что производные 6,7-диметоксихиназолинон-4(3H)-она можно использовать для терапии сердечно-сосудистых заболеваний [14], проявлять гиполипидемическое действие [15], облегчать течение атеросклероза и обладают широким спектром противовоспалительных свойств [16]. Для производного 6,7-диметоксихиназолинон-4(3H)-она обнаружена ингибирующая активность гистаминового H₁-рецептора человека, что позволяет его использовать для лечения астмы и аллергии [17]. В ходе исследования *in vivo* установлено, что представители исследуемых рядов обладают высоким нейропротекторным действием [18].

Таким образом, азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и их циклические продукты тиенопиримидины, а также производные 6,7-

диметоксихиназолинон-4(3*H*)-она следует рассматривать в качестве перспективных соединений для дальнейших медико-биологических и химико-фармацевтических исследований.

Одним из этапов разработки норм качества новых активных фармацевтических субстанций является проведение хроматографического анализа с целью разработки методик установления подлинности и чистоты анализируемых соединений, что является целью осуществленных исследований.

Материал и методы исследования

Объектами анализа выступают ранее синтезированные азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид [7, 19] и соответствующие продукты их циклизации – 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она [12, 13] и производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащие остатки аминокислот и дипептидов [18]. Структурные формулы изучаемых соединений приведены на Рисунок 1 и 2.

Условия определения посторонних примесей в анализируемых образцах посредством ВЭЖХ анализа для азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид

Хроматограф «Стайер», снабженный УФ-детектором UVV-104M (НПО «Аквилон», Россия). Хроматографическая колонка Luna C18 150 x 4,6 мм (Phenomenex, США) с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: смесь ацетонитрила и воды для ВЭЖХ в объемном соотношении компонентов 70:30, продолжительность анализа 30 минут, температура колонки 25 °С, объем пробы 20 мкл, длина волны детектирования 210 нм. Для соединения 1к в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты в объемном соотношении компонентов 80:20. В указанных условиях проводили хроматографический анализ синтезированных и исходных веществ, а также подвижной фазы.

Приготовление испытуемых растворов. 0,01 г соединения (точная навеска) растворяли в подвижной фазе, используя мерную колбу вместимостью 50 мл. Переносили 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем.

*Условия определения посторонних примесей в анализируемых образцах посредством ВЭЖХ анализа для 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она*

Хроматограф Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США), снабженный УФ-детектором UWD-3000. Хроматографическая колонка Luna C18(2) 150 x 4,6 мм (Phenomenex, США) с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: смесь ацетонитрила и 0,5 % муравьиной кислоты в объемном соотношении компонентов 65:35, продолжительность анализа 30 минут, температура колонки 30 °С, объем пробы 20 мкл, длина волны детектирования 210 нм. В случае 2j и 2к в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты в объемном соотношении компонентов 80:20. В указанных условиях проводили хроматографирование синтезированных и исходных веществ, а также подвижной фазы.

Приготовление испытуемых растворов. 0,01 г соединения (точная навеска) растворяли в ацетонитриле, используя мерную колбу вместимостью 100 мл. Переносили 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10 мл, после чего объем раствора доводили до метки.

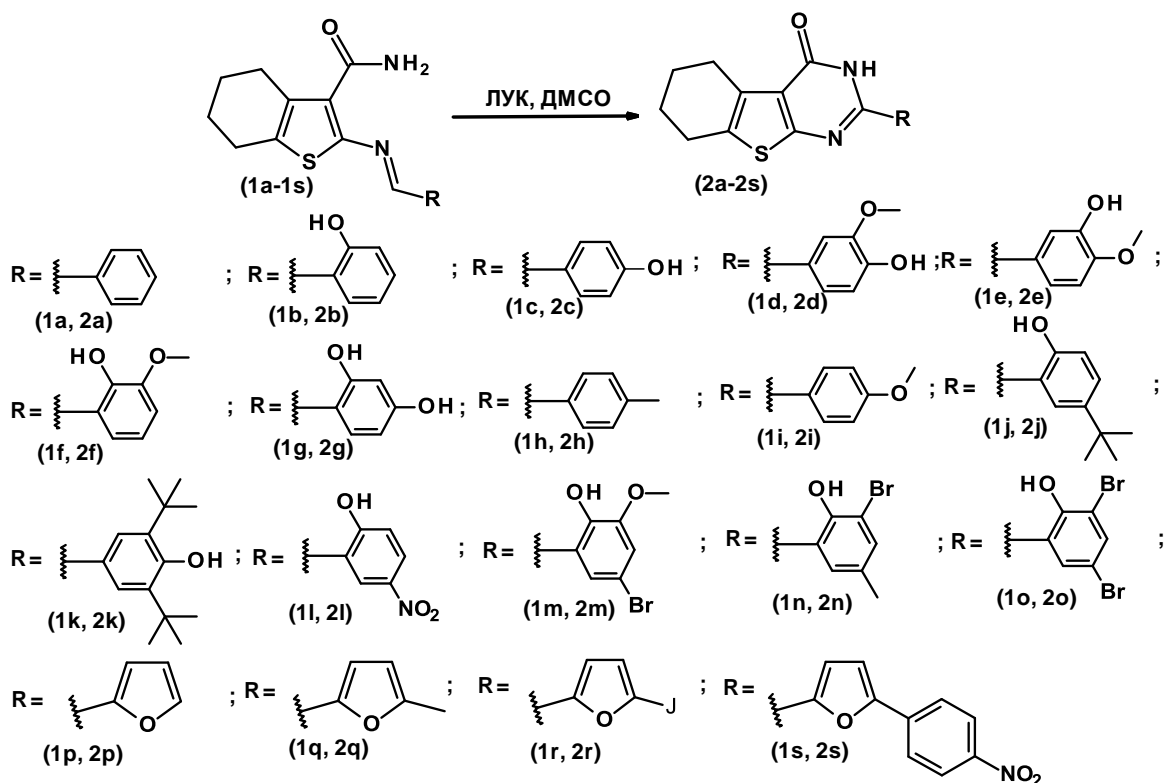


Рисунок 1. Синтез 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (2a-2s) и их азометиновых предшественников (1a-1s)

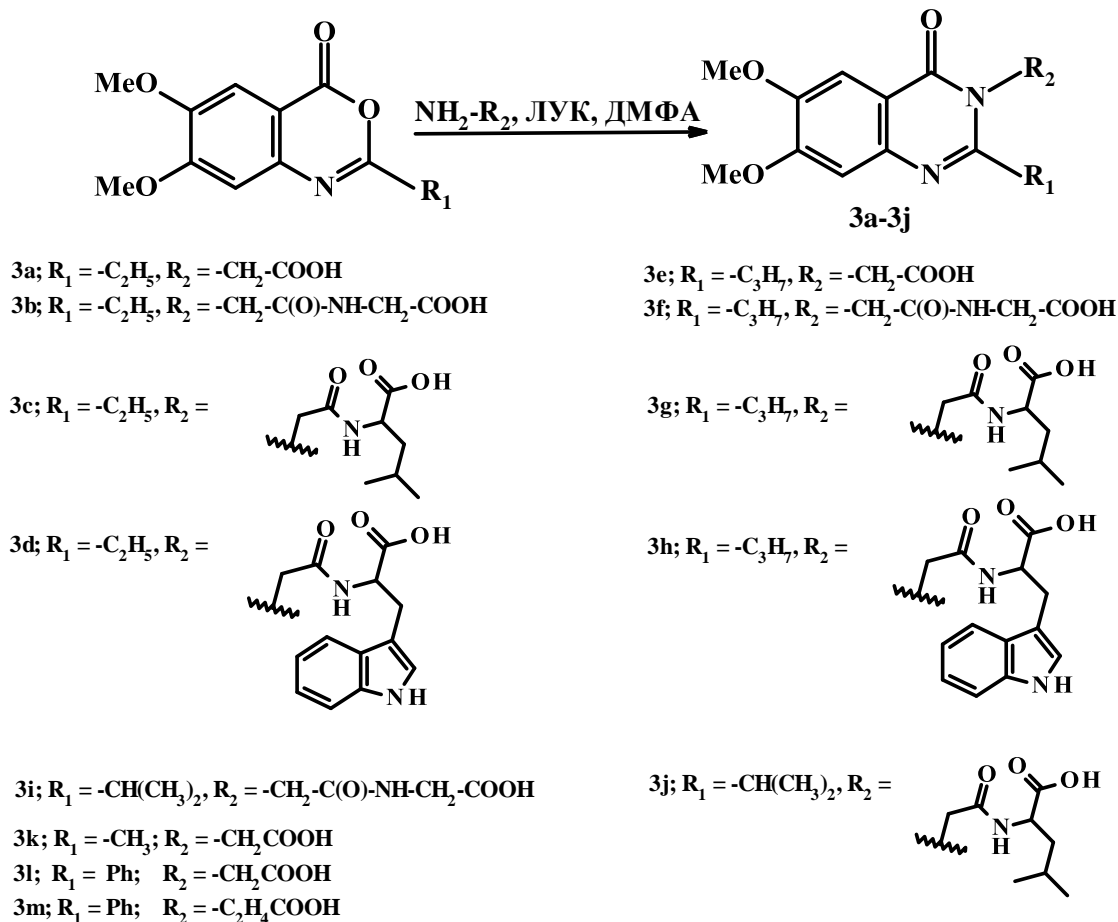


Рисунок 2. Синтез производных 6,7-диметоксикиназолин-4(3H)-она (3a-3m)

Условия определения посторонних примесей в анализируемых образцах посредством ВЭЖХ анализа для производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она

Хроматограф Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США), снабженный УФ-детектором VD-3000. Хроматографическая колонка Luna C18(2) 150 x 4,6 мм (Phenomenex, США) с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза для 3а, 3b, 3е, 3f, 3i и 3к: смесь ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты в объемном соотношении компонентов 20:80. Подвижная фаза для 3с, 3d, 3g, 3h, 3j, 3l и 3m: смесь ацетонитрила и 0,5% муравьиной кислоты в объемном соотношении компонентов 35:65. Продолжительность анализа 30 минут, температура колонки 30 °С, объем пробы 20 мкл, длина волны детектирования 210 нм. В указанных условиях проводили хроматографирование синтезированных и исходных веществ, а также подвижной фазы.

Приготовление испытуемых растворов. 0,01 г соединения (точная навеска) растворяли в ацетонитриле, используя мерную колбу вместимостью 100 мл. Переносили 1 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10 мл, после чего объем раствора доводили до метки подвижной фазой.

Результаты и обсуждение

ВЭЖХ-анализ с детектированием при неспецифичной длине волны 210 нм показал удовлетворительное разделение синтезированных соединений и посторонних примесей. В выбранных условиях определения соблюдались приемлемые характеристики хроматографических пиков всех целевых соединений – эффективность – от 5000 до 7900 теоретических тарелок, фактор асимметрии для соединений не превышает 1,5.

Предварительное изучение УФ-светопоглощения растворов синтезированных соединений и исходных веществ в подвижной фазе при 210 нм позволило заключить, что фактор отклика детектора в отношении потенциальных примесных соединений не выходит за границы диапазона 0,8-1,2. Это, в свою очередь, позволило использовать метод внутренней нормализации для оценки содержания целевых веществ и посторонних примесей в синтезированных субстанциях [20]. При расчете не учитывали площади пиков, полученных при хроматографировании подвижной фазы. Результаты оценки чистоты синтезированных субстанций представлены в Таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЧИСТОТЫ АНАЛИЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Соединение	Содержание целевого компонента, %	Относительное время удерживания пика соединения, мин
1a	99,6	6,79
1b	98,0	2,06
1c	97,5	3,00
1d	99,1	3,52
1e	97,1	3,62
1f	96,2	3,01
1g	96,2	1,82
1h	99,5	9,09
1i	98,8	6,93
1j	98,7	6,06
1k	99,5	10,57
1p	97,6	4,66
1q	98,8	6,02
1r	97,3	4,48

2a	97,6	5,36
2b	95,7	6,31
2c	95,5	2,32
2d	99,6	2,58
2e	97,3	2,39
2f	98,9	5,09
2g	99,5	2,86
2h	96,6	7,59
2i	99,4	5,58
2j	99,7	7,42
2k	99,1	9,18
2p	98,7	2,92
2q	98,2	4,01
2r	95,4	6,00
3a	98,9	6,03
3b	99,4	3,59
3c	95,4	3,96
3d	96,0	4,89
3e	98,7	11,79
3f	99,0	6,18
3g	98,9	6,06
3h	97,9	9,17
3i	97,8	9,83
3j	96,3	8,77
3k	95,6	5,87
3l	98,9	3,93
3m	99,1	3,92

Примечание – растворимость соединений 1l-1o, 1s и 2l-2o, 2s в метаноле, ацетонитриле, воде и разбавленных кислотах была неудовлетворительна для проведения ВЭЖХ-анализа в обращенно-фазовом варианте

Как следует из представленных результатов, анализируемые соединения обладают высокой чистотой, что важно для проведения первичного фармакологического скрининга и создания лабораторного регламента получения активной фармацевтической субстанции. На Рисунке в качестве примера приведены хроматограммы соединений 1i.

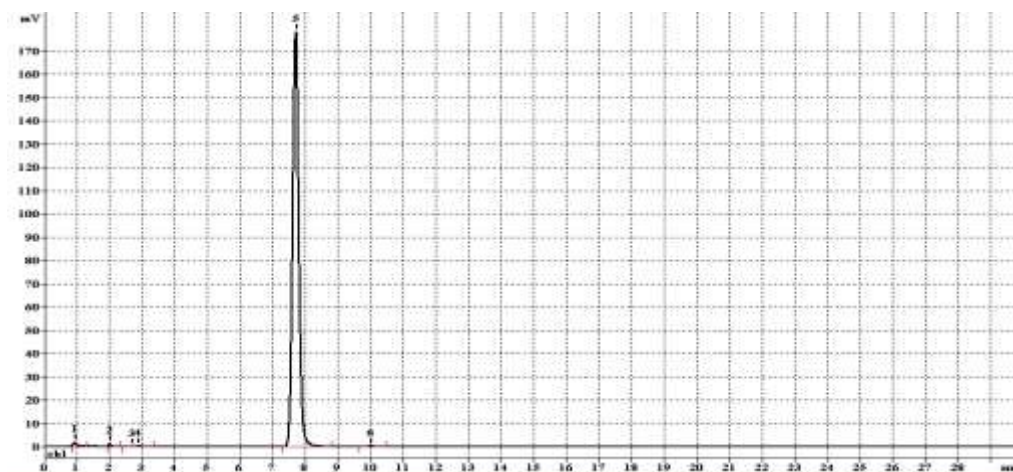


Рисунок. ВЭЖХ хроматограмма 1i.

Заключение

Разработаны условия ВЭЖХ-анализа азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов, 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она, которые можно использовать в дальнейших сепарационных исследованиях методом ВЭЖХ близких по строению органических соединений.

Результаты анализа свидетельствуют о высокой чистоте синтезированных веществ, что важно для достоверного проведения первичного фармакологического скрининга и дальнейшей разработки лабораторного регламента получения активной фармацевтической субстанции на базе соединений-лидеров.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.

Financing. The reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90060.

Список литературы:

1. Кодониди И.П., Ларский М.В., Кодониди М.И., Чиряпкин А.С. Целенаправленный синтез производных хиназолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами. М.: Русайнс. 2022. 170 с.
2. Elkanzi N. A. A. Synthesis and Biological Activities of Some Pyrimidine Derivatives: A Review // Orient J Chem. 2020. V. 36. №6. P. 15-1001. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/360602>
3. Patil S. B. Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2018. V. 9. №1. P. 44-52.
4. El-Sharief, A. S., Micky, J. A. A., Shmeiss, N. A. M. M., & El-Gharieb, G. Synthesis and reactions of some tetrahydrobenzothieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives with biological interest // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2003. V. 178. №3. P. 439-451. <https://doi.org/10.1080/10426500307912>
5. Wang Y. D. et al. Inhibition of tumor cell proliferation by thieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (1H)-one-based analogs // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2005. – Т. 15. – №. 16. – С. 3763-3766. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.127>
6. Amawi H., Hussein N., Boddu S. H., Karthikeyan C., Williams F. E., Ashby Jr C. R., Tiwari A. K. Novel Thienopyrimidine Derivative, RP-010, Induces β -Catenin fragmentation and is efficacious against prostate Cancer Cells // Cancers. 2019. V. 11. №5. P. 711. <https://doi.org/10.3390/cancers11050711>
7. Chiriapkin A. S., Kodonidi I. P., Pozdnyakov D. I., Zolotych D. S. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // Synthesis. 2021. V. 3. P. 563-584.
8. Чиряпкин А. С., Кодониди И. П., Поздняков Д.И. Противокоронавирусная активность азометинов, тиенопиримидинов и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она // Аллея науки. 2022. Т. 10. № 73.
9. Чиряпкин А. С., Кодониди И. П., Поздняков Д. И. Изучения антитирозиназной активности азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. № 1. С. 110-116.
10. Wang Y. D., Johnson S., Powell D., McGinnis J. P., Miranda M., Rabindran S. K. Inhibition of tumor cell proliferation by thieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (1H)-one-based analogs //

Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2005. V. 15. №16. P. 3763-3766.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.127>

11. Zhang Y., Luo L., Han C., Lv H., Chen D., Shen G., Ye F. Design, synthesis, and biological activity of tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives as anti-inflammatory agents // *Molecules*. 2017. V. 22. №11. P. 1960.
<https://doi.org/10.3390/molecules22111960>

12. Chiriapkin A., Kodonidi I., Pozdnyakov D. Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo [4, 5] Thieno [2, 3-d] Pyrimidine-4 (3H)-One // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2022. <https://dx.doi.org/10.5812/ijpr-126557>

13. Chiriapkin A. S., Kodonidi I. P., Pozdnyakov D. I., Glushko A. A. Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5, 6, 7, 8-tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine-4 (3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease // *Chimica Techno Acta*. 2022. V. 9. №2. P. 20229204. <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.04>

14. Yadav M. R., Naik P. P., Gandhi H. P., Chauhan B. S., Giridhar R. Design and synthesis of 6, 7-dimethoxyquinazoline analogs as multi-targeted ligands for $\alpha 1$ - and AII-receptors antagonism // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013. V. 23. №13. P. 3959-3966.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.054>

15. Refaie F. M., Esmat A. Y., Gawad S. M. A., Ibrahim A. M., Mohamed M. A. The antihyperlipidemic activities of 4 (3H) quinazolinone and two halogenated derivatives in rats // *Lipids in health and disease*. 2005. V. 4. №1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-4-22>

16. Fessler M. B. The challenges and promise of targeting the Liver X Receptors for treatment of inflammatory disease // *Pharmacology & therapeutics*. 2018. V. 181. P. 1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.010>

17. Gao Y., Rubin P., Xiaoyi N., Zepp C. Therapeutic compounds for the treatment of asthma and allergy, and methods of use thereof: 09813096. 2002.

18. Chiriapkin A. S., Kodonidi I. P., Pozdnyakov D. I. Synthesis and Evaluation of Cerebroprotective Activity of Novel 6, 7-dimethoxyquinazolin-4 (3H)-one Derivatives Containing Residues of Amino Acids and Dipeptides // *Chimica Techno Acta*. 2022. V. 9. № 2. <http://dx.doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.12>

19. Чиряпкин А. С., Кодониди И. П., Ларский М. В. Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10. №2. С. 25-31. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-25-31>

20. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. I. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. С. 845-872.

References:

1. Kodonidi, I. P., Larskii, M. V., Kodonidi, M. I., & Chiryapkin, A. S. (2022). Tselenapravlenniy sintez proizvodnykh khinazolin-4(3H)-ona i ikh atsiklicheskikh predshestvennikov s zadannymi farmakologicheskimi svoystvami. Moscow. (in Russian).

2. Elkanzi, N. A. (2020). Synthesis and Biological Activities of Some Pyrimidine Derivatives: A Review. *Orient J Chem.*, 36(6), 15-1001. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/360602>

3. Patil, S. B. (2018). Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 9(1), 44-52.

4. El-Sharief, A. S., Micky, J. A. A., Shmeiss, N. A. M. M., & El-Gharieb, G. (2003). Synthesis and reactions of some tetrahydrobenzothieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives with

biological interest. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178(3), 439-451. <https://doi.org/10.1080/10426500307912>

5. Wang, Y. D., Johnson, S., Powell, D., McGinnis, J. P., Miranda, M., & Rabindran, S. K. (2005). Inhibition of tumor cell proliferation by thieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (1H)-one-based analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(16), 3763-3766. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.127>

6. Amawi, H., Hussein, N., Boddu, S. H., Karthikeyan, C., Williams, F. E., Ashby Jr, C. R., ... & Tiwari, A. K. (2019). Novel Thienopyrimidine Derivative, RP-010, Induces β -Catenin fragmentation and is efficacious against prostate Cancer Cells. *Cancers*, 11(5), 711. <https://doi.org/10.3390/cancers11050711>

7. Chiriapkin, A. S., Kodonidi, I. P., Pozdnyakov, D. I., & Zolotych, D. S. (2021). Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Synthesis*, 3, 563-584.

8. Chiryapkin, A. S., Kodonidi, I. P., & Pozdnyakov, D. I. (2022). Protivokoronavirusnaya aktivnost' azometinovykh tienopirimidinovykh i proizvodnykh 6,7-dimetoksikhinazolin-4(3H)-ona. *Alleya nauki*, 10(73). (in Russian).

9. Chiryapkin, A. S., Kodonidi, I. P., & Pozdnyakov, D. I. (2022). Izucheniya antitirozinaznoi aktivnosti azometinovykh proizvodnykh 2-amino-4,5,6,7-tetragidro-1-benzotiofen-3-karboksamida. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, (1), 110-116. (in Russian).

10. Wang, Y. D., Johnson, S., Powell, D., McGinnis, J. P., Miranda, M., & Rabindran, S. K. (2005). Inhibition of tumor cell proliferation by thieno [2, 3-d] pyrimidin-4 (1H)-one-based analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(16), 3763-3766. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.127>

11. Zhang, Y., Luo, L., Han, C., Lv, H., Chen, D., Shen, G., ... & Ye, F. (2017). Design, synthesis, and biological activity of tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives as anti-inflammatory agents. *Molecules*, 22(11), 1960. <https://doi.org/10.3390/molecules22111960>

12. Chiriapkin, A., Kodonidi, I., & Pozdnyakov, D. (2022). Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo [4, 5] Thieno [2, 3-d] Pyrimidine-4 (3H)-One. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, <https://dx.doi.org/10.5812/ijpr-126557>

13. Chiriapkin, A. S., Kodonidi, I. P., Pozdnyakov, D. I., & Glushko, A. A. (2022). Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5, 6, 7, 8-tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine-4 (3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Chimica Techno Acta*, 9(2), 20229204. <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.04>

14. Yadav, M. R., Naik, P. P., Gandhi, H. P., Chauhan, B. S., & Giridhar, R. (2013). Design and synthesis of 6, 7-dimethoxyquinazoline analogs as multi-targeted ligands for α 1-and AII-receptors antagonism. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(13), 3959-3966. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.054>

15. Refaie, F. M., Esmat, A. Y., Gawad, S. M. A., Ibrahim, A. M., & Mohamed, M. A. (2005). The antihyperlipidemic activities of 4 (3H) quinazolinone and two halogenated derivatives in rats. *Lipids in health and disease*, 4(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-4-22>

16. Fessler, M. B. (2018). The challenges and promise of targeting the Liver X Receptors for treatment of inflammatory disease. *Pharmacology & therapeutics*, 181, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.010>

17. Gao, Y., Rubin, P., Xiaoyi, N., & Zepp, C. (2002). *U.S. Patent Application No. 09/813,096*.

18. Chiriapkin, A. S., Kodonidi, I. P., & Pozdnyakov, D. I. (2022). Synthesis and Evaluation of Cerebroprotective Activity of Novel 6, 7-dimethoxyquinazolin-4 (3H)-one Derivatives Containing Residues of Amino Acids and Dipeptides. *Chimica Techno Acta*, 9(2). <http://dx.doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.12>

19. Chiryapkin, A. S., Kodonidi, I. P., & Larskii, M. V. (2021). Tselenapravlennyi sintez i analiz biologicheskii aktivnykh azometinovykh proizvodnykh 2-amino-4, 5, 6, 7-tetragidro-1-benzotiofen-3-karboksamida. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 10(2), 25-31. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-25-31>

20. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii (2018). Moscow, 845-872. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 11.11.2022 г.*

*Принята к публикации
22.11.2022 г.*

Ссылка для цитирования:

Чиряпкин А. С., Ларский М. В., Кодониди И. П., Петрова А. Л. ВЭЖХ анализ новых биологически активных соединений: азометинов, тиенопиримидинов и диметоксихиназолинонов // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №12. С. 296-305. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/34>

Cite as (APA):

Chiriapkin, A., Larsky, M., Kodonidi, I., & Petrova, A. (2022). HPLC Analysis of New Biologically Active Compounds: Azomethines, Thienopyrimidines and Dimethoxyquinazolinones. *Bulletin of Science and Practice*, 8(12), 296-305. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/85/34>