

УДК 547.853.3:519.876.5  
AGRIS Q05

https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/02

## СИНТЕЗ И ПРОГНОЗ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3- D]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА

©**Чиряпкин А. С.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Волгоградский государственный  
медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©**Кодониди И. П.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, д-р фармацевт. наук, Волгоградский  
государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, kodonidiip@mail.ru

©**Ивченко А. В.**, ORCID: 0000-0002-9339-498X, канд. фармацевт. наук, Волгоградский  
государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия,  
a.v.ivchenko@pmedpharm.ru

©**Смирнова Л. П.**, ORCID: 0000-0002-1151-925X, канд. фармацевт. наук,  
Волгоградский государственный медицинский университет,  
г. Пятигорск, Россия, LPSmirnova1@yandex.ru

## SYNTHESIS AND PROGNOSIS OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 2- SUBSTITUTED 5,6,7,8-TETRAHYDROBENZO[4,5]THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE-4(3H)- ONE

©**Chiriapkin A.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Volgograd State Medical University,  
Pyatigorsk, Russia, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©**Kodonidi I.**, ORCID: 0000-0003-1333-3472, Dr. habil., Volgograd State Medical University,  
Pyatigorsk, Russia, kodonidiip@mail.ru

©**Ivchenko A.**, ORCID: 0000-0002-9339-498X, Ph.D., Volgograd State Medical University,  
Pyatigorsk, Russia, a.v.ivchenko@pmedpharm.ru

©**Smirnova L.**, ORCID: 0000-0002-1151-925X, Ph.D., Volgograd State Medical University,  
Pyatigorsk, Russia, LPSmirnova1@yandex.ru

**Аннотация.** В статье приводятся модифицированный метод синтеза 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и прогноз их противовоспалительной активности. Предложенная методика получения производных тетрагидротienoпиримидина является препаративно эффективной и простой. Их синтез осуществлялся путем гетероциклизации азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид в среде ледяной уксусной кислоты при каталитическом добавлении диметилсульфоксида. Предварительный прогноз противовоспалительной активности *in silico* позволили выявить наиболее перспективные соединения. Из них наибольший интерес может представлять структура 4b, содержащая 2-гидроксифенильный фрагмент во втором положении пиримидин-4(3H)-она. Представляется целесообразным дальнейшее исследование спектра биологической активности изучаемых соединений.

**Abstract.** The article presents a modified method for the synthesis of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one and the predict of their anti-inflammatory activity. The proposed method for obtaining tetrahydrothienopyrimidine derivatives is preparatively effective and simple. Their synthesis was carried out by heterocyclization of azomethine derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide in the medium of glacial acetic

acid with the catalytic addition of dimethyl sulfoxide. Preliminary prognosis of anti-inflammatory activity *in silico* method allowed us to identify the most promising compounds. Of these, the 4b structure containing a 2-hydroxyphenyl fragment in the second position of pyrimidine-4(3H)-one may be of the greatest interest. It seems appropriate to further study the spectrum of biological activity of the studied compounds.

**Ключевые слова:** *in silico*, прогноз, молекулярный докинг, ЦОГ-2, азометины, тетрагидротиенопиримидины, синтез, противовоспалительная активность.

**Keywords:** *in silico*, predict, molecular docking, COX 2, azomethines, tetrahydrothienopyrimidines, synthesis, anti-inflammatory activity.

### Введение

Поиск новых соединений, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью, является основополагающим направлением разработки новых лекарственных средств. Перспективным центроидом для дизайна биологически активных соединений является ядро пиримидинона, так этот субструктурный фрагмент входит в различные эндогенные соединения, например, азотистые основания и витамины группы В. Производные пиримидинона используют для лечения инфекционных, онкологических, неврологических заболеваний и многих других патологических процессов [1].

Данные фармакологических исследований свидетельствуют о возможности применения тетрагидротиенопиримидинов для лечения рака предстательной железы [2], толстой кишки человека [3] и молочных желез [4]. Также они могут ингибировать продукцию медиаторов воспаления [5]. Некоторые производные тетрагидробензотиенопиримидина проявляли выраженную антимикробную активность [6].

В современных публикациях приводятся результаты исследований, в которых показано, что ядро тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидина может служить центроидом для разработки противомаларийных средств [7]. Азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды являются менее изученным классом органических соединений, так как их не выделяют в качестве интермедиатов в процессе синтеза 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. Они могут ингибировать протеинкиназу G из *Mycobacterium tuberculosis* [8] и фактор роста фибробластов [9], проявлять антибактериальные свойства [10].

Таким образом поиск биологически активных соединений среди производных тетрагидротиенопиримидинона и их ациклических предшественников является актуальным и целесообразным направлением создания новых эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных средств.

### Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования выступают 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.

Молекулярный докинг осуществлялся с использованием программы Autodock 4.0 [11]. Молекулярное моделирование проводилось с учетом конформационной подвижности лигандов, торсионные углы которых были установлены в данной программе. Атомные заряды моделируемой системы рассчитаны алгоритмом гастейгера (Gasteiger algorithm) с учетом только полярных атомов водорода. Энергия лиганд-ферментного взаимодействия

вычислялась ламарковской скоринговой функцией (Lamarckian GA 4.2). Для расчета энергии взаимодействия с ферментом генерировалось 200 энергетически выгодных конформаций исследуемых структур с целью поиска устойчивого молекулярного комплекса с ЦОГ2. Расстояние между точками сетки составляло 0,375 ангстрема. Прогноз противовоспалительной активности проводился с использованием человеческой циклооксигеназы 2-го типа с идентификационным номером 5ИКТ [12]. В этом комплексе находится ингибитор данного фермента — толфенамовая кислота. Областью вычислительного эксперимента является куб, центр которого находится по следующим координатам:  $x = 165,42$ ,  $y = 185,74$ ,  $z = 192,38$ . Количество точек в измерениях по осям  $x$ ,  $y$  и  $z$  равно 46.

Виртуальные структуры исследуемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4, а затем геометрически оптимизированы методом молекулярной механики с использованием метода MM+ [13]. Окончательная оптимизация геометрии виртуальных структур была рассчитана в программе ORCA 4.1 с использованием метода теории функционала плотности (UB3LYP) и базового набора 6-311G\*\*. Преобразование формата `hin` в `pdb`, необходимое для молекулярного моделирования, было выполнено в программе Open Babel 2.4.1.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектры регистрировали на приборе Bruker Avance III 400 МГц с датчиком CryoProbe Prodigy (Bruker, Германия).

*Общая методика синтеза азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды.*

В 30 мл безводного этанола растворяют 0,01 моль (1,96 г) 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и частями добавляют эквимолекулярное количество соответствующего альдегида (2) (в случае соединения 3е 0,012 моль). Далее реакционную смесь кипятят в течение 30–60 минут. Полноту прохождения реакции контролировали ТСХ. После охлаждения реакционной среды образуется осадок, который отфильтровывают и промывают этанолом. В случае 2-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метиленамино]-4,5,6,7-тетрагидро-бензотиофен-3-карбоксамид полученный продукт дополнительно осаждают водой. Очищают продукты реакции перекристаллизацией из этанола. Характеристики полученных соединений приведены по следующей ссылке [14].

*Общая методика синтеза 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она.* В 10–30 мл ледяной уксусной кислоты при кипячении растворяют 0,08 моль соответствующего азометинового производного 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды в течение 30–60 минут. Далее прикапывают 1,0–2,0 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и продолжают кипятить реакционную смесь еще 60 минут. На следующий день отфильтровывают образовавшийся осадок. Затем оставшийся в фильтрате целевой продукт осаждают раствором хлорида натрия. Осадки объединяли и промывали уксусной кислотой. Перекристаллизацию целевых продуктов проводили из ЛУК.

#### *Результаты и их обсуждение*

Из результатов молекулярного докинга следует (таблица 2), что наиболее энергетически устойчивый комплекс образуют соединения 4b, 4f и 4j. Их энергия формирования лиганд-ферментного комплекса превосходит толфенамовую кислоту. Наиболее перспективным соединением среди моделируемых структур является 4b, которое содержит во втором положении конденсированного гетероциклического ядра 2-гидроксифениловый фрагмент. Главным образом, 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-

она вступают во взаимодействие со следующими остатками активного сайта циклооксигеназы 2-го типа: Val 116, Val 349, Leu 352, Tyr 355, Leu 359, Leu 384, Tyr 385, Trp 387, Met 522, Gly 526, Ala 527, Ser 530 и Leu 531. Межмолекулярную водородную связь образует только соединение 4i, взаимодействуя атомом кислорода карбонильной группы с аминокислотным остатком Ser 530. Результаты молекулярного докинга представлены в Таблице 1.

Таблица 1

МИНИМАЛЬНЫЕ ЭНЕРГИИ ОБРАЗОВАНИЯ  
 УСТОЙЧИВОГО КОМПЛЕКСА ЛИГАН-ЦОГ-2

Соединение	Энергия докинга (ккал/моль)	Соединение	Энергия докинга (ккал/моль)
4a	-8,70	4g	-8,36
4b	-9,61	4h	-8,38
4c	-8,07	4i	-8,05
4d	-8,01	4j	-9,01
4e	-7,94	4k	-8,03
4f	-9,22	4l	-8,52
толфенамовая кислота	-8,52		

На Рисунке 1 показано расположение толфенамовой кислоты (А) и соединения 4b (В). Из рисунка следует, что карбоксигруппа лекарственного препарата накладывается на 2-гидроксифенольный заместитель тетрагидропиридиноимидина. При этом атом азота гетероциклической сопряженной пиридиноидной системы практически находится в одной точке в пространстве с атомом азота толфенамовой кислоты. Таким образом, полярные атомы моделируемых соединений занимают схожее расположение в активном сайте фермента, что возможно приводит к близкому электростатическому взаимодействию с активным центром ЦОГ-2. Следовательно, можно предположить соответствие в величине и селективности ингибирующего фермента соединений А и В при взаимодействии с ЦОГ-2.

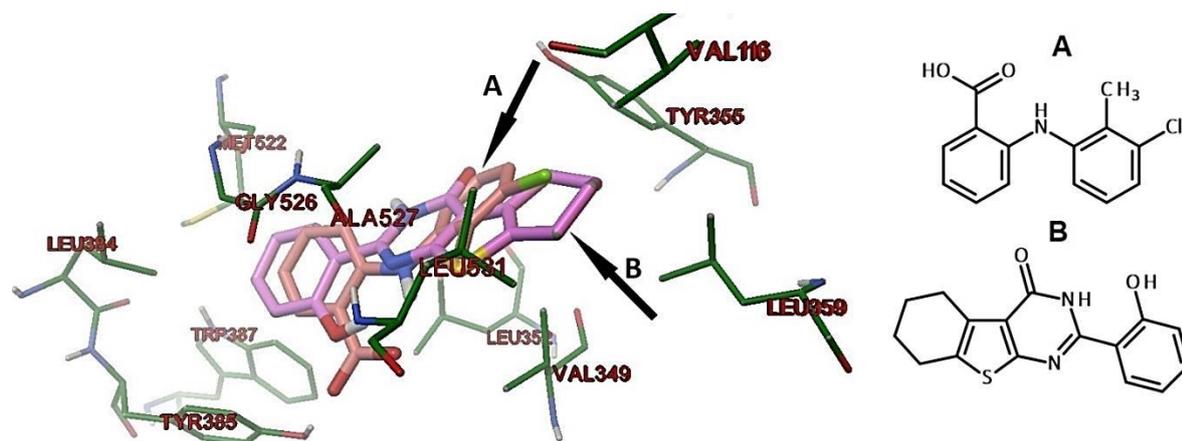


Рисунок 1. Лиганд-рецепторный комплекс с ЦОГ-2. А — Толфенамовая кислота (рентгеноструктурный анализ). В — Расположение соединения 4b (молекулярный докинг)

Достаточно высокую достоверность расчетов методом молекулярного докинга, подтверждает среднее квадратическое отклонение между местоположением толфенамовой

кислоты в комплексе 5ИКТ (рентгеноструктурный анализ) и ее расположение в лиганд-рецепторном комплексе по данным молекулярной стыковки, которое составляет 0,86 ангстрема.

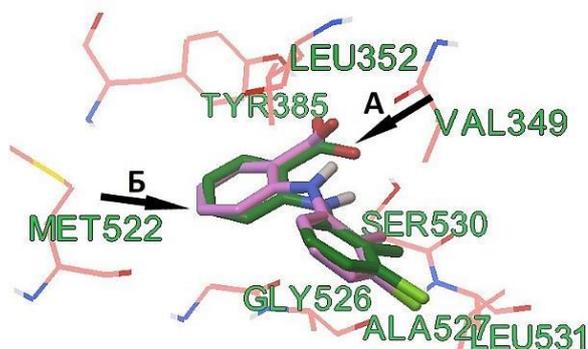


Рисунок 2. Расположение толфенамовой кислоты в активном сайте ЦОГ-2. А — рентгеноструктурный анализ (зеленый цвет), Б — молекулярный докинг (розовый цвет)

Синтез целевых 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она осуществлялся в два этапа. На первом этапе проходило взаимодействие 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксиамида с альдегидами, в результате которого получали азометиновые производные, которые в дальнейшем подвергали циклоконденсации с образованием соответствующих 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она. Этот процесс проводился в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением полярного апротонного растворителя ДМСО. Схема получения прогнозируемых соединений приведена на Рисунке 3.

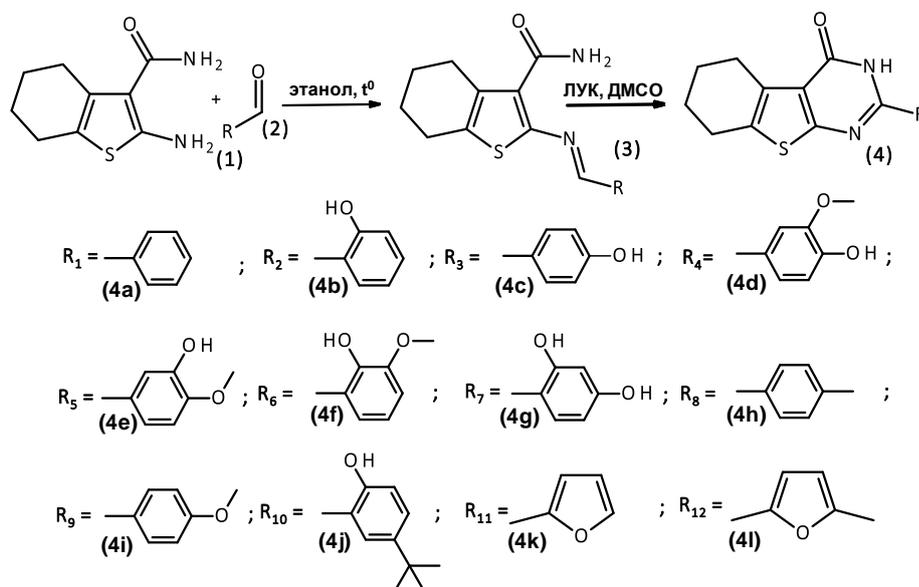


Рисунок 3. Схема синтеза целевых соединений

В Таблице 2 приведены выходы целевых тетрагидропиридино-4(3Н)-онон и характеристики протонных сигналов связи NH, наличие которой указывает о формировании конденсированных гетероциклических систем пиридино-4(3Н)-она. В результате модифицированных условий синтеза получают 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиридино-4(3Н)-она с высокими выходами. Модифицированная методика препаративно проста и эффективна, экономически выгодна и экологически безопасна. Она может с успехом использоваться для синтеза активной фармацевтической субстанции производных тетрагидробензопиридино-4(3Н)-она с целью создания новых высокоэффективных НПВС.

Таблица 2

ВЫХОДЫ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ТИЕНО[2,3-D]ПИРИДИНО-4(3Н)-ОНА И ХАРАКТЕРИСТИКА NH – СВЯЗИ ГЕТЕРОЦИКЛА ТЕТРАГИДРОБЕНЗТИЕНОПИРИДИНО-4(3Н)-ОНА

Соединение	Выход, %	NH	Соединение	Выход, %	NH
4a	96	12.53, синглет	4g	88	12.39, синглет
4b	86	12.04, синглет	4h	90	12.34, синглет
4c	83	12.26, синглет	4i	85	12.38, синглет
4d	72	12.30, синглет	4j	89	12.38, синглет
4e	75	12.28, синглет	4k	90	12.51, синглет
4f	80	12.16, синглет	4l	92	12.35, синглет

*Выводы*

Согласно результатам молекулярного докинга наиболее активными соединения по противовоспалительной активности являются соединения 4b, 4f и 4j. Из них наиболее перспективным соединением предположительно обладающим ингибированием ЦОГ2 является 4b. В ходе проведенных исследований был предложен модифицированный метод синтеза 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиридино-4(3Н)-она, который является препаративно доступным, экономически выгодным и экологически безопасным. Представляется целесообразным дальнейшее изучение противовоспалительной активности 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиридино-4(3Н)-она с целью подтверждения достоверности результатов молекулярного конструирования.

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

*Список литературы:*

1. Самогруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Тюренков И. Н. Фармакологическая активность производных пиридинон // Астраханский медицинский журнал. 2015. Т. 10. №1. С. 12-29.
2. Amawi H., Hussein N., Boddu S. H., Karthikeyan C., Williams F. E., Ashby C. R., Tiwari A. K. Novel thienopyrimidine derivative, RP-010, induces  $\beta$ -catenin fragmentation and is efficacious against prostate cancer cells // Cancers. 2019. V. 11. №5. P. 711. <https://doi.org/10.3390/cancers11050711>

3. 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>
4. Ouyang L., Zhang L., Liu J., Fu L., Yao D., Zhao Y., Liu B. Discovery of a small-molecule bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibitor that induces AMP-activated protein kinase-modulated autophagy-associated cell death in breast cancer // *Journal of medicinal chemistry*. 2017. V. 60. №24. P. 9990-10012. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00275>
5. 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.
6. Bhuiyan M. D., Rahman K., Mizanur M., Hossain M. K., Rahim A., Hossain I., Naser M. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thienopyrimidine derivatives // *Acta pharmaceutica*. 2006. V. 56. №4. P. 441-450.
7. Pal K., Raza M. K., Legac J., Rahman M. A., Manzoor S., Rosenthal P. J., Hoda N. Design, synthesis, crystal structure and anti-plasmodial evaluation of tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives // *RSC Medicinal Chemistry*. 2021. <https://doi.org/10.1039/D1MD00038A>
8. Missio A., Bacher G., Koul A., Choidas A., inventors; Axxima Pharmaceuticals AG., assignee. 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[B] thiophene derivatives and methods for medical intervention against mycobacterial infections. United States patent US 20090018149. 2009 Jan 15.
9. Zhu W., Chen H., Wang Y., Wang J., Peng X., Chen X., Liu H. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel multisubstituted pyridin-3-amine derivatives as multitargeted protein kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer // *Journal of medicinal chemistry*. 2017. V. 60. №14. P. 6018-6035. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00076>
10. 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>
11. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // *Journal of computational chemistry*. 2009. V. 30. №16. P. 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
12. Orlando B. J., Malkowski M. G. Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone // *Journal of Biological Chemistry*. 2016. V. 291. №29. P. 15069-15081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713>
13. Teppen B. J. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1992. V. 32. №6. P. 757-759. <https://doi.org/10.1021/ci00010a025>
14. 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-карбоксамиды // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10. №2. С. 25-31. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-25-31>

References:

1. Samotrueva, M. A., Tsibizova, A. A., Yasenyavskaya, A. L., Ozerov, A. A., & Tyurenkov, I. N. (2015). Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*, 10(1), 12-29.
2. Amawi, H., Hussein, N., Boddu, S. H., Karthikeyan, C., Williams, F. E., Ashby, C. R., ... & Tiwari, A. K. (2019). Novel thienopyrimidine derivative, RP-010, induces  $\beta$ -catenin fragmentation and is efficacious against prostate cancer cells. *Cancers*, 11(5), 711. <https://doi.org/10.3390/cancers11050711>
3. 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>
4. Ouyang, L., Zhang, L., Liu, J., Fu, L., Yao, D., Zhao, Y., ... & Liu, B. (2017). Discovery of a small-molecule bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibitor that induces AMP-activated protein kinase-modulated autophagy-associated cell death in breast cancer. *Journal of medicinal chemistry*, 60(24), 9990-10012. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00275>
5. 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.
6. Bhuiyan, M. D., Rahman, K., Mizanur, M., Hossain, M. K., Rahim, A., Hossain, I., & Naser, M. A. (2006). Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thienopyrimidine derivatives. *Acta pharmaceutica*, 56(4), 441-450.
7. Pal, K., Raza, M. K., Legac, J., Rahman, M. A., Manzoor, S., Rosenthal, P. J., & Hoda, N. (2021). Design, synthesis, crystal structure and anti-plasmodial evaluation of tetrahydrobenzo [4, 5] thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives. *RSC Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/D1MD00038A>
8. Missio A., Bacher G., Koul A., Choidas A., inventors; Axxima Pharmaceuticals AG., assignee. 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[B] thiophene derivatives and methods for medical intervention against mycobacterial infections. United States patent US 20090018149. 2009 Jan 15.
9. Zhu, W., Chen, H., Wang, Y., Wang, J., Peng, X., Chen, X., ... & Liu, H. (2017). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel multisubstituted pyridin-3-amine derivatives as multitargeted protein kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of medicinal chemistry*, 60(14), 6018-6035. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00076>
10. 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>
11. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
12. Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *Journal of Biological Chemistry*, 291(29), 15069-15081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713>

13. Teppen, B. J. (1992). HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *Journal of chemical information and computer sciences*, 32(6), 757-759. <https://doi.org/10.1021/ci00010a025>

14. Chiriapkin, A. S., Kodonidi, I. P., & Larsky, M. V. (2021). Targeted Synthesis and Analysis of Biologically Active Azomethine Derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide. *Drug development & registration*, 10(2), 25-31. (in Russian). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-25-31>

Работа поступила  
в редакцию 16.11.2021 г.

Принята к публикации  
21.11.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Чиряпкин А. С., Кодониди И. П., Ивченко А. В., Смирнова Л. П. Синтез и прогноз противовоспалительной активности 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3h)-она // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №12. С. 25-33. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/02>

Cite as (APA):

Chiriapkin, A., Kodonidi, I., Ivchenko, A., & Smirnova, L. (2021). Synthesis and Prognosis of Anti-inflammatory Activity of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3h)-one. *Bulletin of Science and Practice*, 7(12), 25-33. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/02>