Оригинальное исследование
DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_1_16-24
EDN: ZRRUFQ

In silico и *in vivo* изучение противовоспалительной активности азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида и 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она

А. С. Чиряпкин , И. П. Кодониди , И. Л. Абисалова , И. Н. Дьякова
Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ВолгГМУ, Пятигорск, Россия

✉ Чиряпкин Алексей Сергеевич — alexey.chiriapkin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. Поиск эффективных и малотоксичных веществ с противовоспалительным действием является актуальной задачей фармации, так как патологический процесс воспаления развивается при различных заболеваниях. *Целью* исследования являлся поиск новых соединений с выраженным противовоспалительным действием среди азометиновых и пиримидиновых производных. Объектами исследования являются азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида (3a-3s) и соответствующие им 2-замещённые 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (4a-4s).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *In silico* прогноз противовоспалительной активности осуществлялся в программе Autodock 4.0. Виртуальные структуры моделируемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4. Окончательная оптимизация геометрии виртуальных структур рассчитывалась в программе ORCA 4.1 с использованием теории функционала плотности (UB3LYP) и базового набора 6–311G**. *In vivo* изучение противовоспалительной активности проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением 2% раствора формалина в правую переднюю лапку мышей-самцов линии Balb/C в объёме 0,05 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Данные вычислительного эксперимента свидетельствуют о том, что среди изучаемых соединений имеются структуры, которые могут ингибировать фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). На основе *in silico* результатов отобрано 10 соединений для *in vivo* исследования противовоспалительной активности. Соединения под лабораторным шифром 3b и 3n продемонстрировали наличие противовоспалительной активности на модели формалинового отёка. Соединение 3n расценено как наиболее перспективное для дальнейшего исследования, так как его эффект был сопоставим с диклофенаком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе исследования определено два соединения (3b и 3n), которые обладают выраженным противовоспалительным действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *in silico*, прогноз, молекулярный докинг, противовоспалительная активность, ЦОГ-2, азометины, тетрагидротиенопиримидины

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чиряпкин АС, Кодониди ИП, Абисалова ИЛ, Дьякова ИН. *In silico* и *in vivo* изучение противовоспалительной активности азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида и 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. *Juvenis Scientia.* **2025**;11(1):16-24. DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_1_16-24. EDN: ZRRUFQ.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная
© Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Абисалова И.Л., Дьякова И.Н., 2025

Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_1_16-24
EDN: ZRRUFQ

In silico and *in vivo* Study of the Anti-Inflammatory Activity of Azomethine Derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carbo xamide and 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d] pyrimidine-4(3H)-one

Alexey S. Chiriapkin , Ivan P. Kodonidi , Irina L. Abisalova , Irina N. Diakova
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

✉ Chiriapkin Alexey — alexey.chiriapkin@yandex.ru

INTRODUCTION. Azomethines and pyrimidines constitute an extensive class of organic compounds that can exhibit various types of biological activity, particularly anti-inflammatory effects. The search for effective and low-toxicity substances with anti-inflammatory properties is an urgent goal in pharmaceutical research, as the pathological process of inflammation is involved in numerous diseases. The aim of this work was to search for new compounds with pronounced anti-inflammatory effects among azomethine and pyrimidine derivatives. The objects of the study were azomethine derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide (3a-3s) and their corresponding 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one (4a-4s).
MATERIALS AND METHODS. *In silico* prediction of anti-inflammatory activity was performed using the AutoDock 4.0 program. The virtual structures of the test compounds were constructed in HyperChem 8.0.4. Their final geometry optimizations were carried out in ORCA 4.1, using the density functional theory (UB3LYP) method and the 6–311G** basis set. *In vivo* anti-inflammatory activity was evaluated using a model of acute exudative inflammation induced by subplantar injection of 0.05 mL of a 2% formalin solution into the right hind paw of male Balb/C rats.
RESULTS. Computational experiments indicated that certain studied compounds could potentially inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2). Based on the *in silico* data, 10 compounds were selected for *in vivo* evaluation of anti-inflammatory activity. Among these, compounds labeled 3b and 3n demonstrated significant activity in the formalin-induced edema model. Compound 3n was found to be the most promising for further development, as its effect was comparable to that of diclofenac.
CONCLUSION. From the studied set of derivatives, two compounds (3b and 3n) were identified as having pronounced anti-inflammatory effects, with 3n showing the highest activity.

KEYWORDS: *in silico*, prediction, molecular docking, anti-inflammatory activity, COX-2, azomethines, tetrahydrothienopyrimidines

FOR CITATION: Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Abisalova IL, Diakova IN. *In silico* and *in vivo* Study of the Anti-Inflammatory Activity of Azomethine Derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide and 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one. *Juvenis scientia*. **2025**;11(1):16-24. DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_1_16-24.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
© Chiriapkin A.S., Kodonidi I.P., Abisalova I.L., Diakova I.N., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Основания Шиффа (азометины) представляют собой обширный класс органических соединений, которые проявляют различные виды биологической активности. Например, у них выявлены противогрибковые, антибактериальные, противомалярийные, антипролиферативные, противовоспалительные, противовирусные и жаропонижающие свойства [1]. В частности, имеются источники литературы, указывающие на наличие противовоспалительных свойств у данного класса веществ. Например, осуществлялось изучение противовоспалительной активности новых оснований Шиффа с тиадиазолом на трёх моделях: ингибирование денатурации белка и гемолиза эритроцитов, стабилизация мембраны эритроцитов и анализ ингибирования протеиназ. В результате установлено, что тестируемые соединения могут замедлять процесс денатурации белка. Все вещества эффективно уменьшали гемолиз, вызванный нагреванием, а также оказывали значительную антипротеазную активность, что может свидетельствовать о наличии у них противовоспалительных свойств [2]. Установлено, что основания Шиффа на основе 2-амино-5-хлорбензойной кислоты могут проявлять противовоспалительную активность, сопоставимую с ацеклофенаком [3]. Результаты фармакологических исследований синтезированных оснований Шиффа из 2-[(1,3-бензотиазол-2-ил)сульфанил]-N-[4-(гидразинкарбонил) фенил]ацетамида вывялили у них наличие противовоспалительной активности [4]. Для азометинов 7-гидрокси-4-формилкумарина и 7-метокси-4-формилкумарина *in vitro* установлено противовоспалительное действие на модели денатурации белка посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [5]. Также осуществлялась оценка противовоспалительной активности на модели *in vivo*, основанной на имитации воспалительного отёка путём инъекции свежего альбумина куриного яйца в лапу мыши, оснований Шиффа с фрагментами коричного альдегида и аминокислотами триптофаном или гистидином. Наибольшую противовоспалительную активность, сопоставимую по силе с аспирином, оказала структура, содержащая остаток триптофана [6]. Основания Шиффа на основе хиназолинона показали высокую противовоспалительную активность путём ингибирования фермента — микросомальной простагландин-синтазы (mPGES-1), снижение активности которой приводит к избирательному снижению биосинтеза простагландина E2 [7]. По результатам молекулярного докинга были выбраны и затем целенаправленно синтезированы наиболее перспективные соединения с ядром 1,3,4-оксадиазола, которые могут оказать противовоспалительную активность. Дальнейшая *in vivo* оценка противовоспалительной активности полученных соединений показала, что некоторые из них проявляют активность, но уступают в силе фармакологического эффекта препарату сравнения индометацину [8]. Таким образом, рассматриваемый класс органических соединений является перспективным для разработки на его основе новых лекарственных средств с противовоспалительным действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выступают азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида (3a-3s) и соответствующие им 2-замещённые 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (4a-4s). Азометиновые производные образовывались в ходе взаимодействия 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида (**1**) с ароматическими альдегидами (**2**) в среде этанола при слабом кипячении исходных соединений [9, 10]. Затем полученный продукт реакции (**3**) подвергли гетероциклизации до 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она (**4**). Реакцию проводили в среде ледяной уксусной кислоты при добавлении каталитических количеств диметилсульфоксида (ДМСО) [11, 12]. Схема синтеза исследуемых соединений представлена на рисунке 1.

Молекулярный докинг проводился в свободно распространяемой программе Autodock 4.0 [13]. Молекулярное моделирование осуществлялось с учётом конформационной подвижности лигандов, торсионные углы которых были установлены и заданы в данной программе. Заряды всех атомов моделируемой системы рассчитаны алгоритмом

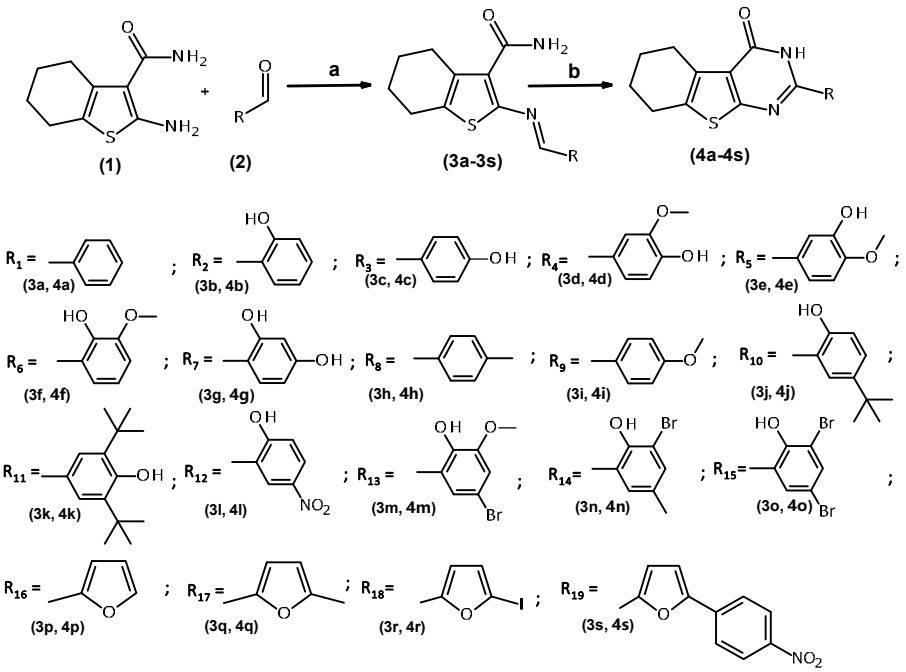

Рисунок 1 / Figure 1. Схема синтеза исследуемых соединений. Реагенты и условия: a — этанол, нагревание; b — ледяная уксусная кислота, ДМСО, нагревание / Synthesis scheme of the studied compounds. Reagents and conditions: a — ethanol, heating; b — glacial acetic acid, DMSO, heating.

Гастейгера (Gasteiger algorithm), и у них присутствуют только полярные атомы водорода. В программе был задан поиск 200 энергетически выгодных конформаций образования молекулярного комплекса изучаемых соединений с белковой мишенью с использованием ламарковской скоринговой функции подсчёта энергии взаимодействия (Lamarckian GA 4.2). Расстояние между точками сетки составляло 0,375 Å. Прогноз противовоспалительной активности проводился с использованием человеческой ЦОГ-2 с идентификационным номером 5IKT [14] из базы данных виртуальных структур RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org). 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. Среднеквадратическое отклонение между местоположением толфенамовой кислоты в комплексе 5IKT (рентгеноструктурный анализ) и её расположением в лиганд-рецепторном комплексе по данным молекулярной стыковки составляет 0,86 Å (должно быть не выше 3 Å), что позволяет получить низкое различие между истинной и прогнозируемой конформацией моделируемой молекулы в активном сайте ЦОГ-2 согласно применяемому алгоритму молекулярного докинга [15].

Виртуальные структуры моделируемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4, а затем геометрически оптимизированы методом молекулярной механики с использованием метода MM+, который позволяет получить приближённую равновесную геометрию молекулы без длительных вычислительных расчётов. Окончательная оптимизация геометрии виртуальных структур рассчитывалась в программе ORCA 4.1 с использованием теории функционала плотности (UB3LYP) и базового набора 6–311G** [16].

Изучение противовоспалительной активности синтезированных соединений проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызван-

ного субплантарным введением 2% раствора формалина в правую переднюю лапку мышей-самцов линии Balb/C весом 32,0–36,0 г (на момент начала эксперимента) в объёме 0,05 мл [17]. Исследуемые вещества вводили в дозе 50 мг/кг однократно перорально в виде водной суспензии за один час до введения формалина и при курсовом введении один раз в течение пяти суток. В качестве референтного средства использовали диклофенак (таблетки 50 мг), который вводили в дозе 50 мг/кг. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении: температура окружающего воздуха 22 ± 2 °C, относительная влажность 65 ± 5%. Оценку прироста массы правой передней лапки проводили на пике воспаления через 3 часа после введения формалина путём взвешивания ампутированных передних лап мышей. Сравнение массы проводили между интактной (левой передней лапкой) и контрольной (правой передней лапкой).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики и проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее значение (M) и стандартные ошибки среднего (m).

Таблица 1 / Table 1

Значения минимальной энергии лиганд-ферментного взаимодействия моделируемых соединений с активным сайтом ЦОГ-2 / Values of the minimum energy of ligand-enzyme interaction of the modeled compounds with the active site of COX-2

Соединение / Compound	Энергия, ккал/моль / Energy, kcal/mol	Соединение / Compound	Энергия, ккал/моль / Energy, kcal/mol
3a	–8,72	4a	–8,70
3b	–9,36	4b	–9,61
3c	–8,39	4c	–8,07
3d	–8,60	4d	–8,01
3e	–8,70	4e	–7,94
3f	–9,27	4f	–9,22
3g	–8,87	4g	–8,36
3h	–8,80	4h	–8,38
3i	–8,43	4i	–8,05
3j	–9,07	4j	–9,01
3k	–4,17	4k	–4,11
3l	–9,12	4l	–9,30
3m	–9,54	4m	–9,79
3n	–9,37	4n	–9,35
3o	–9,46	4o	–9,56
3p	–8,53	4p	–8,03
3q	–8,61	4q	–8,52
3r	–8,36	4r	–8,22
3s	–7,98	4s	–7,96
Толфенамовая кислота / Tolfenamic acid	–8,52	Диклофенак / Diclofenac	–8,21
Целекоксиб / Celecoxib	–8,35	Рофекоксиб / Rofecoxib	–8,30

Для нормального распределения в качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента, а в случаях отличного от нормального распределения в качестве непараметрического критерия — U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным молекулярного докинга наиболее перспективными соединениями среди азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида с точки зрения ингибирования ЦОГ-2 могут являться следующие структуры: 3b, 3l, 3m, 3n, 3o и получаемые из них пиримидиновые производные — 4b, 4l, 4m, 4n, 4o, энергия образования молекулярного комплекса которых превосходит виртуальные референты. При этом особый интерес представляют вещества 3m, 3n, 3o, 4m, 4n и 4o, так как в своей структуре содержат атом галогена, который, например, присутствует в структуре таких нестероидных противовоспалительных средств, как диклофенак, индометацин, эторикоксиб и целекоксиб.

Для дальнейшего изучения *in vivo* противовоспалительной активности было выбрано 10 наиболее перспективных соединений, исходя из данных предшествующего вычислительного эксперимента: 3b, 3l, 3m, 3n, 3o, 4b, 4l, 4m, 4n, 4o (таблица 1).

Исследование проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением 2% раствора формалина в правую переднюю лапку в объёме 0,05 мл. Первая серия опытов была скрининговой и выполнялась на ограниченном количестве животных (n=3). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 / Table 2

Влияние исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг на экссудативную фазу острого воспаления (n=3) / The effect of the studied compounds at a dose of 50 mg/kg on the exudative phase of acute inflammation (n=3)

Соединение / Compound	Прирост массы лапы в % / Paw weight gain in %
3b	35,93 ± 3,05
3l	47,84 ± 3,59
3m	39,87 ± 6,65
3n	33,67 ± 2,63
3o	42,69 ± 2,08
4b	43,52 ± 1,87
4l	49,32 ± 4,58
4m	53,86 ± 5,51
4n	43,60 ± 6,32
4o	58,39 ± 7,01
Контроль / Control	67,06 ± 3,17

Таблица 3 / Table 3

Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на экссудативную фазу острого воспаления в дозе 50 мг/кг (n=8) при однократном профилактическом применении / The effect of the studied compounds and the reference drug on the exudative phase of acute inflammation at a dose of 50 mg/kg (n=8) with a single prophylactic application

Соединение / Compound	Показатели / Indicators		Значение P, отличия от контрольной группы в % / P-value, % of difference with the control group
	Прирост массы лапы в % / Paw weight gain in % M ± m	Прирост массы лапы, г / Paw weight gain, g M ± m	
Контроль / Control	53,84 ± 8,56	0,090 ± 0,020	–
Диклофенак / Diclofenac	32,14 ± 5,47	0,054 ± 0,010	0,05 (– 40%)
3b	37,49 ± 5,42	0,062 ± 0,008	0,21 (– 31%)
3n	32,57 ± 7,46	0,055 ± 0,013	0,16 (– 39%)

Таблица 4 / Table 4

Изучение противовоспалительной активности соединений-лидеров при курсовом терапевтическом применении в дозе 50 мг/кг на модели формалинового отёка (n=8) / Study of the anti-inflammatory activity of leading compounds in the course of therapeutic use at a dose of 50 mg/kg on a model of formalin edema (n=8)

Соединение / Compound	Прирост массы лапы, г / Paw weight gain, g M ± m	Значение P, отличия от контрольной группы в % / P-value, % of difference with the control group
Контроль / Control	0,090 ± 0,006	—
Диклофенак / Diclofenac	0,051 ± 0,006*	0,0005 (– 43%)
3b	0,074 ± 0,006	0,08 (–18%)
3n	0,054 ± 0,008*	0,003 (–40%)

**статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой / *statistical significance in comparison with the control group*

По результатам скрининговых исследований были выбраны соединения 3b и 3n. Для этих соединений проводились исследования на 4 группах животных, состоящих из 8 особей в каждой. В первой серии исследуемые вещества вводили разово за час до инъекции формалина (профилактическое введение). Результаты представлены в таблице 3. Во второй серии исследуемые вещества вводили ежедневно в течение 5 суток (терапевтическое введение). Результаты представлены в таблице 4. В качестве референтного средства использовали диклофенак.

Изучение соединений на модели формалин-индуцированного острого экссудативного воспаления показало, что соединение 3b при профилактическом введении снижает развитие отёка на 31%, а соединение 3n — на 39% по сравнению с контрольной группой. Полученный эффект сопоставим с действием диклофенака, снижающего прирост повреждённой лапки на 40%.

При курсовом применении исследуемых субстанций на пятые сутки эксперимента прирост массы лапки в группе животных, получавших соединение 3b, снизился на 18%, в группе, получавшей 3n, — на 40%, в группе, получавшей диклофенак, — на 43% относительно контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соединения под лабораторным шифром 3b и 3n демонстрируют наличие противовоспалительной активности на модели формалинового отёка. Соединение 3n является наиболее перспективным для дальнейшего исследования, так как его действие сопоставимо с препаратом сравнения диклофенаком.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Директивы ЕС 2010/63, ARRIVE 2.0 и было одобрено локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Zoubi W. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works. *International Journal of Organic Chemistry*. **2013**;(3A):73–95. DOI: 10.4236/ijoc.2013.33A008
2. Pandey AK, Kashyap PP, Kaur CD. Anti-inflammatory activity of novel Schiff bases by in vitro models. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. **2017**;12(1):41. DOI:10.3329/bjp.v12i1.29675
3. Racha U, Tammira R, Polaka M, et al. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Some New Schiff's Bases and Azetidinones. *Ijsrm.Human*. **2016**;4(3):163–181
4. Gulzar A, Mahmud T, Munir R, et al. Anti-Cancerous and Anti-Inflammatory Activities of some Novel Schiff Bases Derived from 2-[(1,3-benzothiazol-2-yl)sulfanyl]-N- [4-(hydrazinecarbonyl)phenyl]acetamide. *Pakistan J Zool.* **2018**;50(3):1003–1009 DOI: 10.17582/journal.pjz/2018.50.3.1003.1009
5. Hamid SJ, Salih T. Design, Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Some Coumarin Schiff Base Derivatives: In silico and in vitro Study. *Drug Des Devel Ther*. **2022**;14(16):2275–2288. DOI: 10.2147/DDDT.S364746
6. Abood HS, Ramadhan UH, Hamza H. Synthesis and anti-inflammatory activity study of schiff bases complexes. Biochem. *Cell. Arch.* **2020**;20(2):5627–5631
7. Rashmi ANS, Gill AK. Synthesis of Quinazolinone Based Schiff Bases as Potential Anti-inflammatory and Analgesic Agents. *Journal of Pharmacy and Allied Health Sciences*. **2014**;4:15–23. DOI: 10.3923/jpahs.2014.15.23
8. Sahoo B, Dinda S, Kumar B, et al. Design, Green Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Schiff Base of 1,3,4-oxadiazole Analogues. *Letters in Drug Design & Discovery*. **2013**;11(1)82–89.DOI: 10.2174/15701808113109990041
9. Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Pozdnyakov DI, et al. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacologyonline.* **2021**:3:563–584. EDN: OPLBXT.
10. Чиряпкин АС, Кодониди ИП, Ларский МВ. Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. **2021**;10(2):25–31. [Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Larsky MV. Targeted Synthesis and Analysis of Biologically Active Azomethine Derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide. *Drug Development & Registration*. **2021**;10(2):25–31. (In Russ.)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-00-00 EDN: BIURWN
11. 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. *Iran J Pharm Res.* **2022**;21(1):e126557. DOI: 10.5812/ijpr-126557. EDN: BOBZFR
12. Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Pozdnyakov DI, et al. 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**;9(2):20229204. DOI: 10.15826/chimtech.2022.9.2.04. EDN: SBAKVV
13. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry.* **2009**;30(16):2785–2791. DOI: 10.1002/jcc.21256
14. Orlando BJ, Malkowski MG. Substrate-selective inhibition of cyclooxygeanse-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *Journal of Biological Chemistry.* **2016**;291(29):15069–15081. DOI: 10.1074/jbc.M116.725713
15. Чиряпкин АС, Кодониди ИП, Ивченко АВ, и др. Синтез и прогноз противовоспалительной активности 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3- d]пиримидин-4(3h)-она. *Бюллетень науки и практики.* **2021**;7(12):25–33. [Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Ivchenko AV, et al. Synthesis and

Prognosis of Anti-inflammatory Activity of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine4(3h)-one. *Bulletin of Science and Practice.* **2021**;7(12):25–33. (in Russ.)]. DOI: 10.33619/2414-2948/73/02. EDN: BMPSHR

16. Yunta MJR. How to calculate binding constants for drug discovery studies. *Am J Model Optim*. **2013**;1(3):61-70. DOI: 10.12691/ajmo-1-3-7
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К; **2012**. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. Edited by A. N. Mironov. Moscow: Grif and K; **2012**. (in Russ.)]

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ *Чиряпкин Алексей Сергеевич*, кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ВолгГМУ; ORCID: 0000-0001-8207-2953; email: alexey.chiriapkin@yandex.ru.

Кодониди Иван Панайотович, доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ВолгГМУ; ORCID: 0000-0003-1333-3472.

Абисалова Ирина Леонидовна, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой патологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ВолгГМУ; ORCID: 0000-0002-3828-6759.

Ирина Николаевна Дьякова, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой биологии и физиологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ВолгГМУ.

✉ *Alexey S. Chiriapkin,* Candidate of Pharmaceutical Sciences, lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0000-0001-8207-2953; email: alexey.chiriapkin@yandex.ru.

Ivan P. Kodonidi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0000-0003-1333-3472.

Irina L. Abisalova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pathology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0000-0001-8207-2953.

Irina N. Diakova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Biology and Physiology of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University.

Поступила в редакцию: | Received: 29.12.2024
Поступила после доработки: | Revised: 14.02.2025
Принята: | Accepted: 18.02.2025