УДК 547.371+547.732.1+547.853.3+547.854.1

[1]Кут М.М., к.х.н., доц.; **[1]Кут Д.Ж.,** PhD., ст. н.с.; **[2]Марійчук Р.Т.,** к.х.н., доц.

СИНТЕЗ N-АЛКЕНІЛ(АЛКІНІЛ)-5,6-ДИМЕТИЛ-2-(ТІОФЕН-2-ІЛ)ТІЄНО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-4-АМІНІВ ТА *IN SILICO* ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБУВАННЯ ХІТИНАЗИ ГРУПИ II (ChtII)

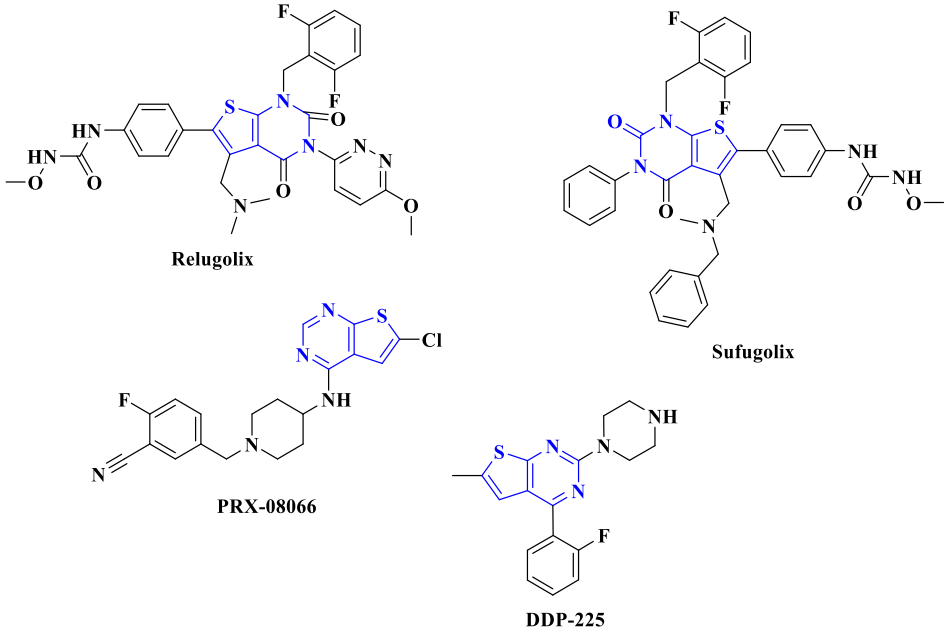
[1]ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна,46;
[2]Пряшівський університет, Пряшів, 08116, Словаччина
e-mail: kutmykola@ukr.net

Дослідження в області хімії гетероциклічних сполук, зокрема конденсованих піримідинових каркасів, спрямовані на розробку лікарських засобів з різноманітними терапевтичними властивостями. Серед них особливу увагу приділено похідним тієно[2,3-*d*]піримідину завдяки їхньому потенціалу як кандидатів у лікарських препаратів. У наведеній роботі проведено синтез серії N-алкеніл(алкініл) 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-тієно[2,3-d]піримідин-4-амінів через реакцію амінування відповідного 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-4-хлоротієно[2,3-*d*]піримідину з ненасиченими амінами (аліл-, диаліл-, пропаргіламін), що відкриває перспективи їх застосування в реакціях електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації. За допомогою молекулярного докінгу оцінено інгібуючу здатність 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амінів до хітинази ChtII, специфічної для шкідника азійського кукурудзяного метелика *Ostrinia furnacalis*. Сполукою-лідером виявився N-пропаргіл-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амін, який продемонстрував найвищу спорідненість до цільового білка (енергія зв'язування -9.09 ккал/моль), що свідчить про його перспективність для подальших досліджень в якості інсектициду.

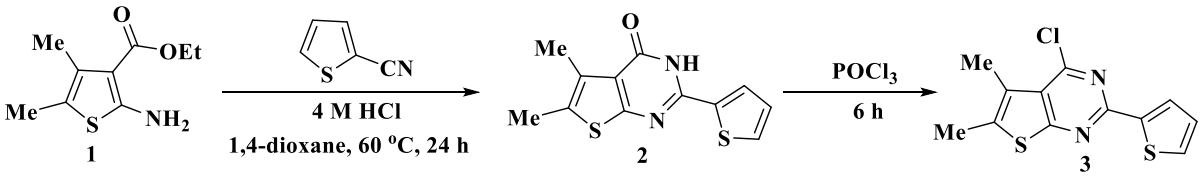
Ключові слова: 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амін; аліламін; пропаргіламін; молекулряний докінг; in silico; *Ostrinia furnacalis*.

Синтетичні похідні тієнопіримідину виявляють широкий спектр біологічної активності [1-10]. Відомі представники даного ряду, які наявні на ринку лікарських засобів або знаходяться на стадії клінічних досліджень. Одним із таких представників є **Sufugolix**, похідне тієно[2,3-*d*]піримідину, яке, клінічно досліджувалося для лікування раку простати та ендометріозу як антагоніст рецептора GnRH [11, 12]. Наступним представником даного ряду, який є клінічно дослідженим є **Relugolix**. Він також вивчався для тих самих терапевтичних цілей як і **Sufugolix**, але був ефективнішим *in vivo* і мав знижену активність інгібування CYP [11]. До представників класу тієно[2,3-*d*]піримідину відноситься **PRX-08066**, який є антагоністом рецептора 5-HT серотоніну підтипу 2B, що насамперед випробовувався для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЛЗ) та легеневої гіпертензії, і зараз перебуває на стадії клінічних випробувань фази II [13]. Виявлено, що PRX-08066 також пригнічує фібробласти, що робить його перспективним кандидатом для боротьби з раком [13]. У 2003 році синтезовано похідне тієно[2,3-*d*]піримідину **DDP-225**, яке призначалося для лікування хвороби Альцгеймера, депресії, синдрому подразненого кишківника та інших розладів ШКТ шляхом інгібування зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну [14]. Тому синтез нових похідних тієнопіримідину є актуальною проблемою. В наведеній роботі проведено синтез тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амінів з 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-4-хлоротієно[2,3-*d*]піримідину. Синтез вихідного хлорофункціоналізованого тієно[2,3-*d*]піримидину **3** проводили з тіофену **1**.

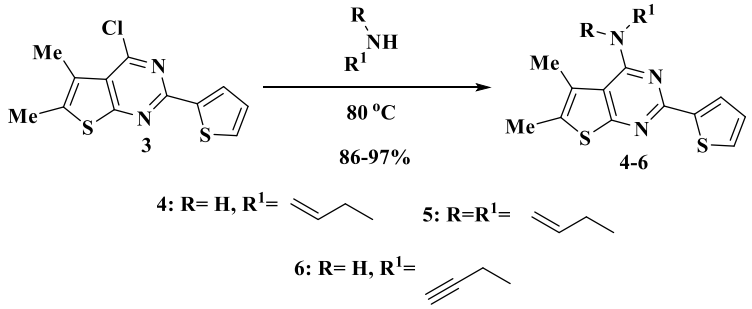
© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82



Тіофен **1** використали в реакції взаємодії з нітрилом тіофен-2-карбонової кислоти в результаті чого одержали 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **2** [15]. Нагріванням тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **2** в $POCl_3$ одержали 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-4-хлоротієно[2,3-*d*]піримідин **3** [15].



Хлоротієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он **3** піддали дії ненасичених амінів (аліл-, диаліл-, пропаргіламін). Реакцію амінування проводили без використання розчинника та з нагріванням вихідних реагентів при температурі 80 °С протягом 15 годин. В результаті проведених синтетичних перетворень отримали ненасичені аміни **4-6**.



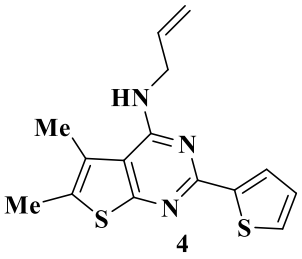
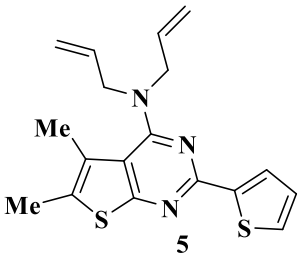
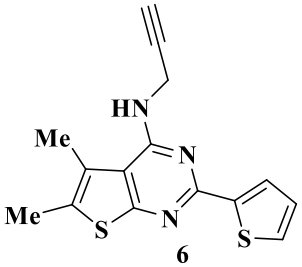
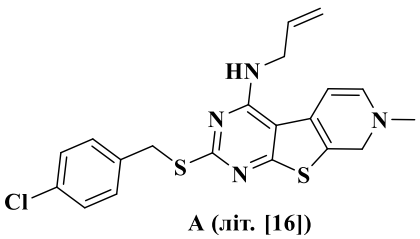
Будову отриманих амінів **4-6** запропоновано на основі спектральних даних. В спектрі ^{1}H ЯМР аміну **4** відмічено появу характерного для алільного замісника мультиплетного сигналу метінового протону при 6.01 м.ч. Сигнал протону NH-групи проявляється при 6.98 м.ч. У випадку аміну **5**, сигнал метінових протонів двох алільних фрагментів в спектрах ЯМР ^{1}H спостерігається при 5.91 м.ч. у вигляді мультиплету. При аналізі спектру ЯМР ^{1}H сполуки **6** відмічено наявність в слабому полі спектру сигналу NH-групи при 12.63 м.ч. та сигналів протонів пропаргільного фрагмента: синглетні сигнали метиленової

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

групи при 4.53 м.ч. та СН-групи при 3.36 м.ч.

Хітиназа групи II (ChtII) є найважливішою хітиназою у комах і функціонує на всіх стадіях їх розвитку, а, відповідно, інгібітори хітиназ мають потенційне значення для боротьби з комахами-шкідниками [16]. Враховуючи структурну подібність (Таблиця 1) отриманих амінів з інгібітором **A** хітинази групи II, а саме мішені 6JAV [16], ми провели оцінку їх інгібуючої здатності щодо ChtII сільськогосподарського шкідника азійського кукурудзяного метелика *Ostrinia furnacalis*. Для стикування амінів та цільового білка використовувалася програма AutoDock. Основним показником оцінки інгібуючої активності слугувала енергія зв'язування найбільш стабільної конформації ліганд-білкового комплексу. Результати докінгових досліджень наведено в таблиці 1 та Рис.1.

Таблиця 1. Результати докінгових досліджень амінів **4-6**

Сполука	Енергія зв’язування ккал/моль	Амінокислотний фрагмент	Тип зв’язку
 **4**	-7.02	TRP1691	водневі зв'язки
		TRP1961,	π-π взаємодії
		LEU1965, PHE1899, TYR1803	π-алкіл взаємодії
		TRP1621, PHE1648	π-S взаємодії
 **5**	-8.46	TYR1734	водневі зв'язки
		ASN1778	π-донорні взаємодії
		TYR1805	π-σ взаємодії
		PHE1830	π-π взаємодії
		PRO1777, VAL1740, TRP1809, TRP1691	π-алкіл взаємодії
		MET1801	π-S взаємодії
		ASP1804	π-аніонні взаємодії
 **6**	-9.09	GLU1733, TRP1691	водневі зв'язки
		ASN1692	π-донорні взаємодії
		TRP1961	π-σ взаємодії
		TRP1621, PHE1648	π-π взаємодії
		ALA1774, TYR1617, MET1801, TYR1856, PHE1899	π-алкіл взаємодії
 **A (літ. [16])**	-	ARG1625, TRP1621	водневі зв'язки
		TRP1809	π-σ взаємодії
		TRP1691, TRP1809, PHE1899	π-π взаємодії
		ALA1896, VAL1740, TRP1809	π-алкіл взаємодії

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

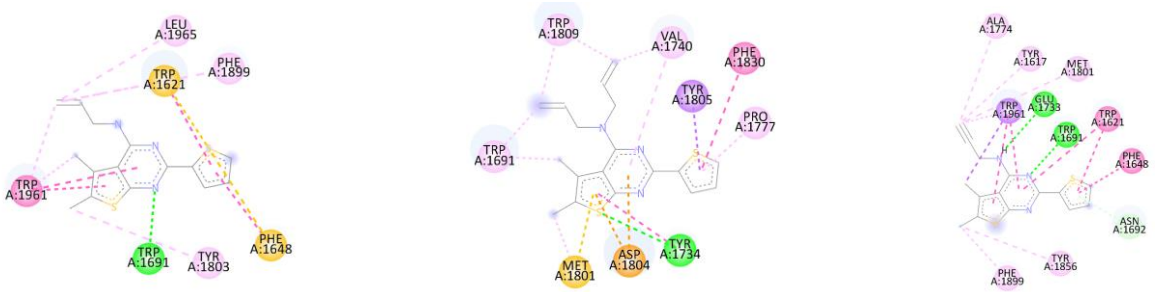


Рис. 1. 2D моделі зв'язування амінів з рецептором 6JAV

Порівняльна характеристика взаємодії амінів **4-6** та ліганду **A** з мішенню 6JAV наведено в таблиці 1. З одержаних розрахункових даних (Таблиця 1) показано, що амін **6** має найкращий рівень зв'язування до активного сайту мішені 6JAV (-9.09 ккал/моль). Таку спорідненість зв'язування можна пояснити утворенням водневого зв'язку між N(3) піримідинового циклу та TRP1691, а також NH-групи амінопропаргільного фрагменту з GLU1733. Основні врагменти молекули аміну **6**, а саме ізольований тіофеновий цикл утримується TRP1621, PHE1648, тієнопіримідиновий фрагмент — TRP1621, PHE1648 та TRP1691. Отже, сполукою-лідером виявився амін **6**, який може бути перспективним для подальших досліджень, в якості інсектициду.

Висновки

Таким чином, в результаті дослідження проведено реакцію амінування 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-4-хлоротієно [2,3-*d*]піримідину аліл-, диаліл-, пропаргіламінами. В результаті реакції з високими виходами отримано відповідні 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-d] піримідин-4-аміни, які в перспективі можуть бути використані в реакціях електрофільної гетероциклізації. З використанням молекулярного докінгу проведено оцінку інгібуючої здатності одержаних амінів щодо ChtII сільськогосподарського шкідника азійського кукурудзяного метелика *Ostrinia furnacalis*. З одержаних даних докінгових досліджень сполукою лідером виявився N-пропаргіл-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно [2,3-*d*]піримідин-4-амін, що робить його перспективним для подальших досліджень, в якості інсектициду.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^{1}H 400 МГц та спектрометрі Bruker 170 Avance 500 з робочою частотою для ^{1}H 500 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили з використанням приладу Elementar Vario MICRO.

Етил 2-аміно-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилат **1** одержували згідно методики [17].

Загальна методика одержання похідних 4-(аліламіно)-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідину 4-6. Розчин 15 ммоль 5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)-4-хлоротієно[2,3-*d*]піримідину **3** у 20 мл відповідного аміну нагрівали при 80°C протягом 15 год. Реакційну суміш охолоджували. Надлишок аміну видаляли у вакуумі, а твердий залишок обробляли гексаном. Одержаний осад промивали водою і сушили на повітрі.

N-аліл-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл) тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амін 4. Вихід (97%) $T_{пл}$. 133-134 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 4.0 Hz 1H), 6.98 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). Вирахувано, % для $C_{15}H_{15}N_3S_2$: C, 59.77; H, 5.02; N, 13.94; S, 21.27. Знайдено, %: C, 59.53; H, 4.87; N, 13.85; S, 21.14.

N,N-диаліл-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-амін 5. Вихід (86%) $T_{пл}$. 82-83 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 3.8 Hz 1H), 5.91 (m, 2H), 5.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 5.20 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 4.0 Hz,

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

4H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). Вирахувано, % для $C_{18}H_{19}N_3S_2$: C, 63.31; H, 5.61; N, 12.31; S, 18.78. Знайдено, %: C, 63.22; H, 5.43; N, 12.11; S, 18.63.

N-пропаргіл-5,6-диметил-2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-амін 6. Вихід (92%) $T_{пл}$. 160-161 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (m, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 3.5 Hz 1H), 4.53 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). Вирахувано, % для $C_{15}H_{13}N_3S_2$: C, 60.17; H, 4.38; N, 14.03; S, 21.42. Знайдено, %: C, 60.03; H, 4.22; N, 13.88; S, 21.29.

Молекулярний докінг

Для молекулярного докінгу використовували програму AutoDock [18]. Програму AutoDock Tools (ADT) (ver. 1.5.6) [18] застосовували для отримання відповідного формату PDBQT структур білка та ліганду і створення «комірки». Як вихідну структуру використовували кристалічну структуру ChtII (PDB код 6JAV) [16]. Структуру ліганду створювали, оптимізували та зберігали у форматі Mol2 за допомогою програми Avogadro [19]. Часткові заряди та торсійні кути лігандів модифікували за допомогою програми ADT та зберігали також у PDBQT форматі. Для підготовки карти «grid map» - «сіткова мапа» та створення боксу «grid box» використовували підпрограму AutoGrid. Параметри комірки «grid box»: X=58 Å, Y=58 Å, Z=58 Å. Для візуалізації та аналізу результатів молекулярного докінгу використовували програму Discovery Studio Visualizer [20].

Дослідження частково підтримано Міністерством освіти і науки України (проєкт ДР-0124U000364) та the National Scholarship Programme of the Slovak Republic (Grant ID 52199).

Список використаних джерел

1. Tocco G., Canton S., Laus A., Caboni P., Le Grice S.F.J., Tramontano E., Esposito F. Dihydroxyphenyl- and Heteroaromatic-Based Thienopyrimidinones to Tackle HIV-1 LEDGF/p75-Dependent IN Activity. *Molecules.* 2023, 28, 6700. Doi: 10.3390/molecules28186700.

2. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-d]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med*. 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.

3. Yang J.S., Park C.-H., Lee C., Kim H., Oh C., Kang J.S., Yun J., Jeong J.-H., Kim M.-H., Han G. Synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-d]pyrimidinebased FLT3 inhibitors as anti-leukemic agents. *Eur. J. Med*. 2014, 85, 399–407. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.001.

4. Han Q., Yin, Z., Sui J., Wang Q., Sun Y. A Microwave-Enhanced Synthesis and Biological Evaluation of N-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amines. *J. Braz. Chem. Soc*. 2019, 30(7), 1483–1497. Doi: 10.21577/0103-5053.20190044.

5. Mustière R., Lagardère P., Hutter S., Deraeve C., Schwalen F., Amrane D., Masurier N., Azas N., Lisowski V., Verhaeghe P., Mazier D., Vanelle P., Primas N. Pd-catalyzed C-C and C-N cross-coupling reactions in 2-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one series for antiplasmodial pharmacomodulation. *RSC Adv.* 2022, 12, 20004–20021. Doi: 10.1039/D2RA01687G.

6. Bosson-Vanga H., Primas N., Franetich J.F., Lavazec C., Gomez L., Ashraf K., Tefit M., Soulard V., Dereuddre-Bosquet N., Le Grand R., Donnette M., Mustière R., Amanzougaghene N., Tajeri S., Suzanne P., Malzert-Fréon A., Rault S., Vanelle P., Hutter S., Cohen A., Snounou G., Roques P., Azas N., Lagardère P., Lisowski V., Masurier N., Nguyen M., Paloque L., Benoit-Vical F., Verhaeghe P., Mazier D.A New Thienopyrimidinone Chemotype Shows Multistage Activity against Plasmodium falciparum, Including Artemisinin-Resistant Parasites. *Microbiol. Spectr*. 2021, 9, e0027421. Doi: 10.1128/Spectrum.00274-21.

7. Cipriano S. S., Maluf S. E. C., Kut M., Ferrara T. F., Azevedo M. F., Carmona A. K., Onysko M., Cunha R. L. O. R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. Buenos Aires, Argentina*. 2018, 195.

8. Magoulas G.E., Kalopetridou L., Ciri´c A., Kritsi E.; Kouka P., Zoumpoulakis P., Chondrogianni N., Sokovi´c M., Prousis K.C., ´Calogeropoulou T. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives as antimicrobial and antifungal agents. *Bioorg. Chem*. 2021, 106, 104509. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104509.

9. Bekhit A.A., Farghaly A.M., Shafik R.M., Elsemary M.M.A., Bekhit A.E.A., Guemei A.A.,

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

El-Shoukrofy M.S., Ibrahim T.M. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel thienopyrimidinone and triazolothienopyrimidinone derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Bioorg. Chem*. 2018, 77, 38–46. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.028.
10. Pisal M.M., Nawale L.U., Patil M.D., Bhansali S.G., Gajbhiye J.M., Sarkar D., Chavan S., Borate H.B. Hybrids of thienopyrimidinones and thiouracils as anti-tubercular agents: SAR and docking studies. *Eur. J. Med. Chem*. 2017, 127, 459–469. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.009.
11. Miwa K., Hitaka T., Imada T., Sasaki S., Yoshimatsu M., Kusaka M., Tanaka A., Nakata D., Furuya S., Endo S., Hamamura K., Kitazaki T. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J. Med. Chem*. 2011, 54 (14), 4998–5012. Doi: 10.1021/jm200216q.
12. Szkudlinski M.W. Challenges and opportunities of trapping ligands. *Mol. Pharmacol*. 2007, 72 (2), 231–234. Doi: 10.1124/mol.107.038208.
13. Porvasnik S.L., Germain S., Embury J., Gannon K.S., Jacques V., Murray J., Byrne B.J., Shacham S., Al-Mousily F. PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010, 334 (2), 364–372. Doi: 10.1124/jpet.109.165001.
14. Hasler W.L. Serotonin and the GI tract. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2009, 11, 383–391. Doi: 10.1007/s11894-009-0058-7.
15. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-d]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med*. 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.
16. Chen W., Zhou Y., Yang Q. Structural dissection reveals a general mechanistic principle for group II chitinase (ChtII) inhibition. *J. Biol. Chem*. 2019, 294, 9358–9364. Doi: 10.1074/jbc.RA119.007812.
17. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. *Chem. Ber*. 1966, 99 (1), 94–100. Doi: 10.1002/cber.19660990116.
18. 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 flexiblity. *J. Comp. Chem*. 2009, 16, 2785–2791. Doi: 10.1002/jcc.21256.
19. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. http://avogadro.cc/
20. Biovia DS (2021) Discovery studio visualizer, Release 2021, San Diego: Dassault Systemes.

Стаття надійшла до редакції: 30.10.2024

SYNTHESIS OF N-ALKENYL(ALKYNYL)-5,6-DIMETHYL-2-(THIOPHEN-2-YL)THIENO[2,3-*d*]PYRIMIDIN-4-AMINES AND THEIR IN SILICO STUDY ON GROUP II CHITINASE (ChtII) INHIBITION

[1]Kut M., [1]Kut D., [2] Mariychuk R.T.

[1]Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
[2] University of Presov, 17th November 1, Presov, 08116, Slovakia
e-mail: kutmykola@ukr.net

Research in the chemistry of heterocyclic compounds, particularly condensed pyrimidine frameworks, aimed at developing drugs with diverse therapeutic properties. Among these compounds, special attention is given to thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives due to their potential as drug candidates. This study presents the synthesis of a series of N-alkenyl(alkynyl)-5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amines via the amination reaction of 5,6-dimethyl-2-

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

(thiophen-2-yl)-4-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidine with unsaturated amines (allyl-, diallyl-, and propargylamine), enabling potential application in electrophilic intramolecular heterocyclization reactions. Using molecular docking, the inhibitory potential of 5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amines against ChtII chitinase, specific to the pest Asian corn borer (*Ostrinia furnacalis*), was assessed. The leading compound, N-propargyl-5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine, showed the highest binding affinity to the target protein (binding energy of -9.09 kcal/mol), indicating its promise for further research.

Keywords: 5,6-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine; allylamine; propargylamine; molecular docking; *in silico*; *Ostrinia furnacalis*.

References

1. Tocco G., Canton S., Laus A., Caboni P., Le Grice S. F. J., Tramontano E., Esposito F. Dihydroxyphenyl- and Heteroaromatic-Based. Thienopyrimidinones to Tackle HIV-1 LEDGF/p75-Dependent IN Activity. *Molecules.* 2023, 28, 6700. Doi: 10.3390/molecules28186700.
2. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-d]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med*. 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.
3. Yang J.S., Park C.-H., Lee C., Kim H., Oh C., Kang J.S., Yun J., Jeong J.-H., Kim M.-H., Han G. Synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-d]pyrimidinebased FLT3 inhibitors as anti-leukemic agents. *Eur. J. Med*. 2014, 85, 399–407. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.001.
4. Han Q., Yin, Z., Sui J., Wang Q., Sun Y. A Microwave-Enhanced Synthesis and Biological Evaluation of N-Aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amines. *J. Braz. Chem. Soc*. 2019, 30(7), 1483–1497. Doi: 10.21577/0103-5053.20190044.
5. Mustière R., Lagardère P., Hutter S., Deraeve C., Schwalen F., Amrane D., Masurier N., Azas N., Lisowski V., Verhaeghe P., Mazier D., Vanelle P., Primas N. Pd-catalyzed C-C and C-N cross-coupling reactions in 2-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one series for antiplasmodial pharmacomodulation. *RSC Adv.* 2022, 12, 20004–20021. Doi: 10.1039/D2RA01687G.
6. Bosson-Vanga H., Primas N., Franetich J.F., Lavazec C., Gomez L., Ashraf K., Tefit M., Soulard V., Dereuddre-Bosquet N., Le Grand R., Donnette M., Mustière R., Amanzougaghene N., Tajeri S., Suzanne P., Malzert-Fréon A., Rault S., Vanelle P., Hutter S., Cohen A., Snounou G., Roques P., Azas N., Lagardère P., Lisowski V., Masurier N., Nguyen M., Paloque L., Benoit-Vical F., Verhaeghe P., Mazier D.A New Thienopyrimidinone Chemotype Shows Multistage Activity against Plasmodium falciparum, Including Artemisinin-Resistant Parasites. *Microbiol. Spectr*. 2021, 9, e0027421. Doi: 10.1128/Spectrum.00274-21.
7. Cipriano S. S., Maluf S. E. C., Kut M., Ferrara T. F., Azevedo M. F., Carmona A. K., Onysko M., Cunha R. L. O. R. Characterization of novel tellurium-functionalized fused heterocyclic systems with antimalarial activity in vitro. *Drug Discovery for Neglected Diseases International Congress. Buenos Aires, Argentina*. 2018, 195.
8. Magoulas G.E., Kalopetridou L., Ciri´c A., Kritsi E., Kouka P., Zoumpoulakis P., Chondrogianni N., Sokovi´c M., Prousis K.C., ´Calogeropoulou T. Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives as antimicrobial and antifungal agents. *Bioorg. Chem*. 2021, 106, 104509. Doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104509.
9. Bekhit A.A., Farghaly A.M., Shafik R.M., Elsemary M.M.A., Bekhit A.E.A., Guemei A.A., El-Shoukrofy M.S.; Ibrahim T.M. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel thienopyrimidinone and triazolothienopyrimidinone derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Bioorg. Chem*. 2018, 77, 38–46. Doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.028.
10. Pisal M.M., Nawale L.U., Patil M.D., Bhansali S.G., Gajbhiye J.M., Sarkar D., Chavan S., Borate H.B. Hybrids of thienopyrimidinones and thiouracils as anti-tubercular agents: SAR and docking studies. *Eur. J. Med. Chem*. 2017, 127, 459–469. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.009.
11. Miwa K., Hitaka T., Imada T., Sasaki S., Yoshimatsu M., Kusaka M., Tanaka A., Nakata D., Furuya S., Endo S., Hamamura K., Kitazaki T. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5- [(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J. Med. Chem*. 2011, 54 (14), 4998–5012. Doi: 10.1021/jm200216q.
12. Szkudlinski M. W. Challenges and opportunities of trapping ligands. *Mol. Pharmacol*. 2007, 72 (2), 231–234. Doi: 10.1124/mol.107.038208.
13. 13. Porvasnik S. L., Germain S., Embury J., Gannon K.S.; Jacques V.; Murray J.; Byrne B. J.; Shacham S.; Al-Mousily F. PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82

pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010, 334 (2), 364–372. Doi: 10.1124/jpet.109.165001.
14. Hasler W. L. Serotonin and the GI tract. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2009, 11, 383–391. Doi: 10.1007/s11894-009-0058-7.
15. Kim H., Lee C., Yang J.S., Choi S., Park C.-H., Kang J.S., Oh S.J., Yun J., Kim M.-H., Han G. Structural modifications at the 6-position of thieno[2,3-d]pyrimidines and their effects on potency at FLT3 for treatment of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Med*. 2016, 120, 74–85. Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.022.
16. Chen W., Zhou Y., Yang Q. Structural dissection reveals a general mechanistic principle for group II chitinase (ChtII) inhibition. *J. Biol. Chem*. 2019, 294, 9358–9364. Doi: 10.1074/jbc.RA119.007812.
17. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. *Chem. Ber*. 1966, 99(1), 94–100. Doi: 10.1002/cber.19660990116.
18. 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 flexiblity. *J. Comp. Chem*. 2009, 16, 2785–2791. Doi: 10.1002/jcc.21256.
19 Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. http://avogadro.cc.
20. Biovia DS (2021) Discovery studio visualizer, Release 2021, San Diego: Dassault Systemes.

© Кут М.М., Кут Д.Ж., Марійчук Р.Т.
DOI: 10.24144/2414-0260.2024.2.75-82