[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-115-121](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-115-121)
УДК 547.854

Оригинальная статья / Research article

Установление количественного содержания 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в стандартном образце

Е. В. Куваева, Д. А. Колесник*, П. О. Левшукова, И. И. Тернинко, И. П. Яковлев,
Е. В. Федорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Колесник Денис Андреевич. E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru

ORCID: Е. В. Куваева – <https://orcid.org/0000-0002-1894-884X>; Д. А. Колесник – <https://orcid.org/0000-0002-5527-6595>; П. О. Левшукова – <https://orcid.org/0000-0001-6229-0339>;
И. И. Тернинко – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>; И. П. Яковлев – <https://orcid.org/0000-0003-1251-8782>; Е. В. Федорова – <https://orcid.org/0000-0003-0499-3401>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 03.12.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. Использование стандартных образцов (СО) является необходимым условием для осуществления контроля качества лекарственных средств. Их разработка является актуальной проблемой фармацевтической отрасли, особенно для новых биологически активных соединений, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

Цель. Целью работы является установление количественного содержания 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия, для которого ранее была доказана противовоспалительная и анальгезирующая активность, в стандартном образце.

Материалы и методы. Основным способом установления количественного содержания вещества в СО является метод материального баланса. Определение воды проводили по методу К.Фишера (полумикрометод). Сульфатную золу определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0014.15 «Сульфатная зола» Государственной фармакопеи РФ XIV издания. Родственные примеси и их содержание оценили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Flexar, оснащенный диодно-матричным детектором (Perkin Elmer, США). Определение остаточных растворителей проводили паровым методом с использованием газового хроматографа GC-2010Plus Shimadzu с пламенно-ионизационным детектором. В качестве дополнительного метода установления количественного содержания основного компонента было проведено ацидиметрическое титрование с потенциометрической индикацией точки эквивалентности.

Результаты и обсуждения. Установлено процентное содержание по следующим показателям: вода, остаточные органические растворители, родственные примеси, сульфатная зола. С помощью метода материального баланса показано, что процентное содержание 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в стандартном образце составляет $96,01 \pm 0,50$ %. Ацидиметрическим титрованием определено, что количественное содержание 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в СО – $95,12 \pm 0,02$ %. Разницу в аттестованном значении можно пояснить тем, что при титровании выделяется аци-форма СО, которая выпадает в осадок в водной среде и способствует смещению равновесия и значения pH. Следовательно, точка эквивалентности достигается несколько ранее. Однако данные практически сопоставимы.

Заключение. Определены параметры аттестации стандартного образца: содержание воды, остаточных органических растворителей, сульфатная зола, родственные примеси. Установлено количественное содержание основного компонента с помощью метода материального баланса и титриметрии (ацидиметрия с потенциометрической индикацией точки эквивалентности).

Ключевые слова: материальный баланс, ацидиметрия, гидроксиксопиримидины, родственные примеси, остаточные растворители

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. В. Федорова – проводила поиск методик определения остаточных органических растворителей, сульфатной золы, воды. Е. В. Куваева – разрабатывала методику определения родственных примесей. Д. А. Колесник, П. О. Левшукова – выполняли экспериментальную часть. И. И. Тернинко, И. П. Яковлев – руководили научным исследованием. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Куваева Е. В., Колесник Д. А., Левшукова П. О., Тернинко И. И., Яковлев И. П., Федорова Е. В. Установление количественного содержания 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в стандартном образце. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):115–121. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-115-121](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-115-121)

The Sodium 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate Quantitative Content Determination in a Standard Sample

Elena V. Kuvaeva, Denis A. Kolesnik*, Polina O. Levshukova, Inna I. Terninko,
Igor P. Yakovlev, Elena V. Fedorova

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Denis A. Kolesnik. E-mail: denis.kolesnik@spcpu.ru

© Куваева Е. В., Колесник Д. А., Левшукова П. О., Тернинко И. И., Яковлев И. П., Федорова Е. В., 2021

© Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Levshukova P. O., Terninko I. I., Yakovlev I. P., Fedorova E. V., 2021

ORCID: Elena V. Kuvaeva – <https://orcid.org/0000-0002-1894-884X>; Denis A. Kolesnik – <https://orcid.org/0000-0002-5527-6595>; Polina O. Levshukova – <https://orcid.org/0000-0001-6229-0339>; Inna I. Terninko – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>; Igor P. Yakovlev – <https://orcid.org/0000-0003-1251-8782>; Elena V. Fedorova – <https://orcid.org/0000-0003-0499-3401>.

Received: 20.10.2021

Revised: 03.12.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. The standard samples (SS) use is a necessary condition for the medicines' quality control implementation. Their development is an urgent problem for the pharmaceutical industry, especially for new biologically active compounds that can be further used as pharmaceuticals.

Aim. This work aim is to establish the 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydro pyrimidine-4-olate sodium quantitative content, for which anti-inflammatory and analgesic activity was previously proven, in a standard sample.

Materials and methods. This work aim is to establish the 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydro pyrimidine-4-olate sodium quantitative content, for which anti-inflammatory and analgesic activity was previously proven, in a standard sample. The main method for establishing a substance quantitative content in the SS is the material balance method. The water determination was carried out according to K. Fisher's method (semi-micro method). Sulphated ash was determined according to the XIV edition Russian Federation State Pharmacopoeia General Pharmacopoeia Monograph "Sulphated ash". Related impurities and their content were assessed using the HPLC method on a Flexar liquid chromatograph equipped with a diode array detector (Perkin Elmer, USA). The residual solvents' determination was carried out by the headspace method using a gas chromatograph GC-2010Plus Shimadzu with a flame ionization detector. As an additional method for establishing the main component quantitative content, acidimetric titration with the equivalence point potentiometric indication was carried out.

Results and discussion. The percentage was determined for the following indicators: water, residual organic solvents, related impurities, sulphated ash. Using the material balance method, it was found that the 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-olate sodium percentage in a standard sample is $96.01 \pm 0.50\%$. It was found by acidimetric titration that the 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo 1,6-dihydropyrimidin-4-olate sodium quantitative content in SS is $95.12 \pm 0.02\%$. The difference in the certified value can be explained by the fact that during titration, the SS aciform is released, which precipitates in an aqueous medium and contributes to a shift in the equilibrium and pH value. Consequently, the equivalence point is reached somewhat earlier. However, the data are practically comparable, but it is necessary to use the value obtained by the material balance method.

Conclusion. A standard sample certification parameters were determined: water content, residual organic solvents, sulphated ash, related impurities. The main component quantitative content was determined using the material balance method and titrimetry (acidimetry with the equivalence point potentiometric indication).

Keywords: material balance, acidimetry, hydroxyoxypyrimidines, related impurities, residual solvents

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena V. Fedorova – searched for methods for determining residual organic solvents, sulphated ash, water. Elena V. Kuvaeva – developed a method for the related impurities determination. Denis A. Kolesnik, Polina O. Levshukova – performed the experimental part. Inna I. Terninko, Igor P. Yakovlev – supervised scientific research. All authors participated in the results' discussion.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Levshukova P. O., Terninko I. I., Yakovlev I. P., Fedorova E. V. The sodium 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate quantitative content determination in a standard sample. *Razrabotka i registratsiya lekarnykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4-1):115–121. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-115-121](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-115-121)

ВВЕДЕНИЕ

Использование стандартных образцов (СО) является необходимым условием для осуществления контроля качества лекарственных средств. Их разработка является актуальной проблемой фармацевтической отрасли, особенно для новых биологически активных соединений, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

Ранее на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России на основе N-арилбензамидов [1-3] были получены новые водорастворимые гидроксиксопириимидины [4-14].

Целью работы является установление количественного содержания 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-олята натрия (рисунок 1), для которого ранее была доказана противовоспалительная [15, 16] и анальгезирующая [17] активность, в стандартном образце.

Рисунок 1. Структурная формула 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-4-олята натрия

Figure 1. The structural formula of 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным способом установления количественного содержания вещества в СО является метод материального баланса, так как данный метод макси-

мально учитывает показатели, которые не относятся к содержанию основного вещества (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные органические растворители).

Формула материального баланса:

$$X\% = 100\% - (\text{вода, \%} + \text{ООР, \%}) - (\text{СЗ, \%}) - (\text{РП, \%}).$$

где ООР – остаточные органические растворители; СЗ – сульфатная зола; РП – родственные примеси.

Определение воды

Определение воды проводили по методу К. Фишера (полумикрометод) [18].

Установка титра: 0.0315 г воды смешивали с 5 мл метанола и титровали реактивом Фишера до изменения окраски от желтой до красновато-коричневой.

Опытная проба: точную навеску (0,3 г) исследуемого вещества растворяли в 5 мл метанола и титровали реактивом Фишера до изменения окраски от желтой до красновато-коричневой.

Контрольный опыт: 5 мл метанола титровали реактивом Фишера до изменения окраски от желтой до красновато-коричневой.

Титр реактива Фишера по воде рассчитывали по формуле:

$$T (\text{реактив/вода}) = \frac{a(\text{воды})}{V_1 - V_2},$$

где V_1 – объем реактива Фишера, пошедший на титрование навески воды; V_2 – объем реактива Фишера, пошедший на контрольный опыт.

Содержание воды в стандартном образце вычисляли по формуле:

$$\text{Вода, \%} = \frac{(V_o - V_{\text{к.о.}}) \cdot T \left(\frac{\text{реактив}}{\text{вода}} \right) \cdot 100\%}{a},$$

где V_o – объем реактива Фишера, пошедший на титрование опытной пробы; $V_{\text{к.о.}}$ – объем реактива Фишера, пошедший на контрольный опыт; $T(\text{реактив/вода})$ – титр реактива Фишера по воде; a – навеска исследуемого вещества.

Сульфатная зола

Сульфатную золу определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0014.15 «Сульфатная зола» Государственной фармакопеи РФ XIV издания. Точная навеска составляла 1.0 грамм [18].

Родственные примеси

Родственные примеси, а именно технологические, и их содержание оценили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Flexar, оснащенный диодно-матричным детектором (Perkin Elmer, США).

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – 0,1 % фосфорная кислота 35:65.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещали 10,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяли в подвижной фазе (ПФ) и доводили объем раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка:	15 × 0,46 см силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, размер частиц 5 мкм
Температура колонки:	25 °C;
Скорость потока:	1,0 мл/мин;
Детектор:	спектрофотометрический, 240 нм;
Объем пробы:	10 мкл
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика

Содержание родственных примесей рассчитывали по методу внутренней нормализации. Данный метод подразумевает, что на хроматограмме зарегистрированы все вещества, входящие в состав анализируемой смеси, и что сумма их площадей пиков равно 100 %. Содержание каждого компонента смеси рассчитывали по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i},$$

где S_i – площадь пика определяемого компонента, $\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

Остаточные органические растворители

Определение остаточных растворителей проводили паровым методом с использованием газового хроматографа GC-2010Plus Shimadzu. Детектор – пламенно-ионизационный.

Исходя из схемы получения образца 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия, нами были заявлены следующие остаточные органические растворители для контроля: N,N-диметилформамид (ДМФА), ацетон.

ДМФА относится ко 2 классу токсичности [18], использовался в процессе получения.

Ацетон относится к 3 классу токсичности [18], использовался на этапе получения стандартного образца методом перекристаллизации.

В качестве стандартных образцов были использованы: N,N-диметилформамид (ДМФА) (марка: х.ч., Вектон), ацетон (марка х.ч., Вектон).

Хроматографические условия

Колонка:	Колонка для ГХ Rtx®-1301, 1,8 мкм, 30 м × 0,32 мм, Restek, 16092
Температура колонки:	100 °С
Скорость потока:	1,0 мл/мин
Детектор:	пламенно-ионизационный
Объем пробы:	1 мкл
Время хроматографирования	двукратное от времени удерживания основного пика

В качестве растворителя был выбран диметилсульфоксид (ДМСО), поскольку он обладает высокой температурой кипения и крайне медленно испаряется при нормальном атмосферном давлении.

Пробоподготовка

Диметилсульфоксид: 5 мл ДМСО помещали в пенициллиновый флакон, закупоривали резиновой пробкой и помещали в металлический стакан, который укупоривали металлической крышкой. Далее термостатировали в течение 30 минут при температуре 80 °С, затем чистым хроматографическим шприцом отбирали 1,0 мкл газовой фазы и вводили в дозирующее устройство газового хроматографа [19].

Стандартный раствор ацетона: 5 мл ДМСО и 1 мл ацетона помещали в пенициллиновый флакон, закупоривали резиновой пробкой и помещали в металлический стакан, который укупоривали металлической крышкой. Далее термостатировали в течение 30 минут при температуре 80 °С, затем чистым хроматографическим шприцом отбирали 1,0 мкл газовой фазы и вводили в дозирующее устройство газового хроматографа [19].

Стандартный раствор N,N-диметилформамида: 5 мл ДМСО и 1 мл ДМФА помещали в пенициллиновый флакон, закупоривали резиновой пробкой и помещали в металлический стакан, который укупоривали металлической крышкой. Далее термостатировали в течение 30 минут при температуре 80 °С, затем чистым хроматографическим шприцом отбирали 1,0 мкл газовой фазы и вводили в дозирующее устройство газового хроматографа [19].

Испытуемый раствор: 5 мл ДМСО и 0,2 г исследуемой субстанции помещали в пенициллиновый флакон, закупоривали резиновой пробкой и помещали в металлический стакан, который укупоривали металлической крышкой. Далее термостатировали в течение 30 минут при температуре 80 °С, затем чистым хроматографическим шприцом отбирали 1,0 мкл газовой фазы и вводили в дозирующее устройство газового хроматографа [19].

Содержание остаточных растворителей рассчитывали по методу внутренней нормализации по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i},$$

где S_i – площадь пика определяемого компонента,

$\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

В качестве дополнительного метода установления количественного содержания основного компонента было проведено ацидиметрическое титрование с потенциометрической индикацией точки эквивалентности.

Индикаторный электрод: стеклянный электрод.
Электрод сравнения: хлорсеребряный.

Методика: Точную навеску (0,3 г) исследуемого вещества растворяли в 50 мл воды. В полученный раствор погружали индикаторный электрод и электрод сравнения, стакан устанавливали на магнитную мешалку. Проводили первое – ориентировочное титрование, добавляя по 1 мл 0,1 М раствором соляной кислоты. Фиксировали скачок разности потенциалов.

Затем проводили второе титрование новой порции раствора, прибавляя по 0,1 мл 0,1 М раствором соляной кислоты в области предполагаемой точки эквивалентности (ТЭ). По результатам второго титрования фиксировали скачок разности потенциалов и определяли ТЭ.

Схема реакции представлена на рисунке 2:

Рисунок 2. Химизм взаимодействия 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия с соляной кислотой

Figure 2. Chemistry of the interaction of 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium with hydrochloric acid

Титр 0,1 М раствора соляной кислоты по исследуемому веществу рассчитывали по формуле:

$$T(\text{HCl/вещество}) = \frac{C(\text{HCl}) \cdot M.m.(\text{вещество}) \cdot f}{1000},$$

где $C(\text{HCl})$ – концентрация соляной кислоты, М; $M.m.$ – молярная масса определяемого вещества; f – фактор эквивалентности.

Процентное содержание основного компонента в стандартном образце определяли по формуле:

$$X, \% = \frac{V(\text{HCl}) \cdot K \cdot T(\text{HCl/вещество}) \cdot 100 \cdot 100 \, \%}{a \cdot (100 - \% \text{ воды} - \% \text{ ООР})},$$

где $V(\text{HCl})$ – объем соляной кислоты, пошедший на титрование определяемого вещества; $T(\text{HCl/вещество})$ – титр соляной кислоты по веществу; K – поправочный коэффициент; % воды – процентное содержание воды в образце; % ООР – процентное содержание остаточных растворителей в образце; a – навеска исследуемого вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Определение воды

$$V_1 = 19.4 \text{ мл}, V_{\text{к.о.}} = 1.1 \text{ мл}.$$

$$T(\text{реактив/вода}) = \frac{0,0315}{19,4 - 1,1} = 0,00172 \text{ г/мл}.$$

Содержание воды в СО 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия составило $3,46 \pm 0,27 \, \%$.

Сульфатная зола

Содержание сульфатной золы – $0,09 \pm 0,01 \, \%$.

Родственные примеси

Хроматограмма испытуемого образца представлена на рисунке 3. Данные хроматограммы представлены в таблице 1.

Содержание суммы неидентифицированных примесей составляет $0,25 \pm 0,03 \, \%$.

Остаточные органические растворители

Хроматограмма раствора субстанции отображена на рисунке 4. Данные хроматограммы представлены в таблице 2.

В результате определения ООР было установлено, что процентное содержание ДМФА составило $0,03 \pm 0,002 \, \%$ ($300 \pm 20 \text{ ppm}$), ацетона – $0,161 \pm 0,03 \, \%$ ($1610 \pm 300 \text{ ppm}$). Суммарное содержание ООР – $0,191 \pm 0,04 \, \%$ ($1910 \pm 400 \text{ ppm}$).

Рисунок 3. Хроматограмма испытуемого образца 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

Figure 3. Chromatogram of the test sample 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium

Таблица 1. Данные хроматограммы испытуемого образца 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

Table 1. Chromatogram data of the test sample 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium

№	Время удерживания, мин Retention time, min	% содержание Content, %
1	3,280	0,055
2	4,137	0,009
3	4,458	0,043
4	5,431	0,080
5 (исследуемое соединение) 5 (test compound)	6,298	99,752
6	12,668	0,025
7	14,689	0,035
Общее Total		100,000

Рисунок 4. Хроматограмма испытуемого образца 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

Figure 4. Chromatogram of the test sample 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium

Таблица 2. Данные хроматограммы испытуемого образца 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия

Table 2. Chromatogram data of the test sample 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium

Пик Peak	Вещество Compound	Время удерживания, мин Retention time, min	Площадь, % Square, %
1	Ацетон Acetone	2,891	0,161
2	ДМФА DMFA	12,790	0,030
3	ДМСО DMSO	14,598	99,810
Сумма Total	–	–	100,000

Количественное содержание

С помощью метода материального баланса установлено, что процентное содержание 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в стандартном образце – $96,01 \pm 0,50$ %.

Ацидиметрическим титрованием определено, что количественное содержание 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия в СО составляет $95,12 \pm 0,02$ %. Разницу в аттестованном значении можно пояснить тем, что при титровании выделяется аци-форма СО, которая выпадает в осадок в водной среде и способствует смещению равновесия и значения pH. Следовательно, точка эквивалентности достигается несколько ранее, однако данные практически сопоставимы.

На рисунке 5 представлена кривая титрования.

Рисунок 5. Кривая титрования 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия 0.1M раствором хлористоводородной кислоты

Figure 5. Titration curve of 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-olate sodium with 0.1 M hydrochloric acid solution

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены параметры аттестации стандартного образца: содержание воды, остаточных органических растворителей, сульфатная зола, родственные приме-

си. Установлено количественное содержание основного компонента с помощью метода материального баланса и титриметрии (ацидиметрия с потенциометрической индикацией точки эквивалентности).

ЛИТЕРАТУРА

- Куваева Е. В., Федорова Е. В., Ксенофонтова Г. В., Семакова Т. Л., Яковлев И. П. N-арилбензамидинов гидрохлориды. Синтез и строение. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):108–109.
- Куваева Е. В., Колесник Д. А., Ксенофонтова Г. В., Семакова Т. Л., Яковлев И. П. Синтез и строение некоторых N-арилбензамидинов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):140–143.
- Koutentis P. A., Mirallai S. I. Reinvestigating the synthesis of N-arylbenzamides from benzonitriles and anilines in the presence of $AlCl_3$. *Tetrahedron*. 2010;66(27–28):5134–5139. DOI: 10.1016/j.tet.2010.04.103.
- Колесник Д. А., Куваева Е. В., Яковлев И. П., Кириллова Е. Н., Семакова Т. Л. Синтез гидрофильных форм 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов и оценка их острой токсичности *in silico* и *in vivo*. *Бутлеровские сообщения*. 2021;66(4):41–45. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-66-4-41.
- Myers M. C., Bilder D. M., Cavallaro C. L., Chao H. J., Su S., Burford N. T., Michael Lawrence R. Discovery and SAR of Aryl Hydroxy Pyrimidinones as Potent Small Molecule Agonists of the GPCR APJ. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020;30(7):126955. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.126955.
- Kochia K., Bayat M., Nasri S., Mohammadi A. Synthesis of new pyrimidine-containing compounds: 5-(2-(alkylamino)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-hydroxypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives. *Molecular Diversity*. 2020;24(4):1015–1024. DOI: 10.1007/s11030-019-10009-w.
- Feng G.-S., Chen M.-W., Shi L., Zhou Y.-G. Facile Synthesis of chiral cyclic ureas through hydrogenation of 2-hydroxypyrimidine/pyrimidin-2(1H)-one tautomers. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(20):5853–5857. DOI: 10.1002/anie.201801485.
- Holt-Martyn J., Chowdhury R., Tumber A., Yeh T.-L., Abboud M. I., Lippel K., Schofield C. Structure–Activity Relationship and Crystallographic Studies On 4-Hydroxypyrimidine HIF Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors. *ChemMedChem*. 2020;15(3):270–273. DOI: 10.1002/cmdc.201900557.
- Wang L., Tang J., Huber A. D., Casey M. C., Kirby K. A., Wilson D. J., Kankanala J., Parniak M. A., Sarafianos S. G., Wang Z. 6-Biphenylmethyl-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones potently and selectively inhibited HIV reverse transcriptase-associated RNase H. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:680–691. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.035.
- Wang L., Tang J., Huber A. D., Casey M. C., Kirby K. A., Wilson D. J., Kankanala J., Xie J., Parniak M. A., Sarafianos S. G., Wang Z. 6-Arylthio-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones potently inhibited HIV reverse transcriptase-associated RNase H with antiviral activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:652–665. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.039.
- García-Valdivia A. A., Romero F. J., Cepeda J., Morales D. P., Casati N., Mota A. J., Zotti L. A., Palacios J. J., Choquesillo-Lazarte D., Salmerón F. J., Rivadeneyra A., Rodríguez-Diéguez A. Rational design of an unusual 2D-MOF based on $Cu(I)$ and 4-hydroxypyrimidine-5-carbonitrile as linker with conductive capabilities: a theoretical approach based on high-pressure XRD. *Chemical Communication Journal*. 2020;56(66):9473–9476. DOI: 10.1039/d0cc03564e.
- Muhammad M. T., Khan K. M., Khan A. A., Arshad F., Fatima B., Choudhary M. I., Syed N., Moin S. T. Syntheses of 4,6-dihydroxypyrimidine diones, their urease inhibition, *in vitro*, *in silico*, and kinetic studies. *Bioorganic Chemistry*. 2017;75:317–331. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.08.018.
- Vu T. Q., Yudin N. V., Kushtaev A. A., Nguyen T. X., Maltsev S. A. Spectroscopic study of the basicity of 4,6-dihydroxypyrimidine derivatives. *ACS Omega*. 2021;6(22):14154–14163. DOI: 10.1021/acsomega.1c00671.

14. Beylkin D., Kumar G., Zhou W., Park J., Jeevan T., Lagiseti C., Harfoot R., Webby R. J., White S. W., Webb T. R. Protein-structure assisted optimization of 4,5-dihydroxypyrimidine-6-carboxamide inhibitors of influenza virus endonuclease. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17139. DOI: 10.1038/s41598-017-17419-6.
15. Куваева Е. В., Колесник Д. А., Левшукова П. О., Кириллова Е. Н., Ивкин Д. Ю. Оценка противовоспалительной активности нового производного 1,6-дигидропиримидина. *Фармация*. 2021;70(4):44–47. DOI: 10/29296/25419218-2021-04-07.
16. Колесник Д. А., Куваева Е. В., Ивкин Д. Ю., Левшукова П. О., Кириллова Е. Н., Яковлев И. П. 1,2-Дифенил-5-бутил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олят натрия и способ его получения. Патент РФ на изобретение № RU 2757391 C1. 14.10.2021. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2757391&TypeFile=html. Ссылка активна на 30.10.2021.
17. Куваева Е. В., Колесник Д. А., Левшукова П. О., Ивкин Д. Ю., Яковлев И. П. Синтез и оценка анальгезирующей активности нового 5-бутил-1,2-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;24(6):42–46. DOI: 10.29296/25877313-2021-06-06.
18. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 28.10.2021.
19. United States Pharmacopeia (USP 38) and the 33th edition of the National Formulary (NF 33). 2015.
- reverse transcriptase-associated RNase H with antiviral activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:652–665. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.039.
11. García-Valdivia A. A., Romero F. J., Cepeda J., Morales D. P., Casati N., Mota A. J., Zotti L. A., Palacios J. J., Choquesillo-Lazarte D., Salmerón F. J., Rivadeneyra A., Rodríguez-Diéguez A. Rational design of an unusual 2D-MOF based on Cu(II) and 4-hydroxypyrimidine-5-carbonitrile as linker with conductive capabilities: a theoretical approach based on high-pressure XRD. *Chemical Communication Journal*. 2020;56(66):9473–9476. DOI: 10.1039/d0cc03564e.
12. Muhammad M. T., Khan K. M., Khan A. A., Arshad F., Fatima B., Choudhary M. I., Syed N., Moin S. T. Syntheses of 4,6-dihydroxypyrimidine diones, their urease inhibition, in vitro, in silico, and kinetic studies. *Bioorganic Chemistry*. 2017;75:317–331. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.08.018.
13. Vu T. Q., Yudin N. V., Kushtaev A. A., Nguyen T. X., Maltsev S. A. Spectroscopic study of the basicity of 4,6-dihydroxypyrimidine derivatives. *ACS Omega*. 2021;6(22):14154–14163. DOI: 10.1021/acsomega.1c00671.
14. Beylkin D., Kumar G., Zhou W., Park J., Jeevan T., Lagiseti C., Harfoot R., Webby R. J., White S. W., Webb T. R. Protein-structure assisted optimization of 4,5-dihydroxypyrimidine-6-carboxamide inhibitors of influenza virus endonuclease. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17139. DOI: 10.1038/s41598-017-17419-6.
15. Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Levshukova P. O., Kirillova E. N., Ivkin D. Yu. Evaluation of the anti-inflammatory activity of a new 1,6-dihydroxypyrimidine derivative. *Farmaciya*. 2021;70(4):44–47. (In Russ.) DOI: 10/29296/25419218-2021-04-07.
16. Kolesnik D. A., Kuvaeva E. V., Ivkin D. Yu., Levshukova P. O., Kirillova E. N., Yakovlev I. P. 1,2-Difenil-5-butyl-6-okso-1,6-digidropirimidin-4-olyat natriya i sposob ego polucheniya [1,2-Diphenyl-5-butyl-6-oxo-1,6-dihydroxypyrimidine-4-olate sodium and a method for its preparation]. Patent RUS № RU 2757391 C1, 14.10.2021. Available at: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2757391&TypeFile=html/ Accessed: 30.10.2021. (In Russ.)
17. Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Levshukova P. O., Ivkin D. Yu., Yakovlev I. P. Synthesis and assessment of analgesic activity of a new 5-butyl-1,2-diphenyl-6-oxo-1,6-dihydroxypyrimidin-4-olate sodium. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2021;24(6):42–46. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2021-06-06.
18. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdaniya. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition]. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 28.10.2021. (In Russ.)
19. United States Pharmacopeia (USP 38) and the 33th edition of the National Formulary (NF 33). 2015.

REFERENCES

1. Kuvaeva E. V., Fedorova E. V., Ksenofontova G. V., Semakova T. L., Yakovlev I. P. N-arylbenzamidines hydrochlorides. Synthesis and structure. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(3):108–109. (In Russ.)
2. Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Ksenofontova G. V., Semakova T. L., Yakovlev I. P. Synthesis and structure of some N-arylbenzamidines. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(4):140–143. (In Russ.)
3. Koutentis P. A., Mirallai S. I. Reinvestigating the synthesis of N-arylbenzamidines from benzonitriles and anilines in the presence of AlCl₃. *Tetrahedron*. 2010;66(27–28):5134–5139. DOI: 10.1016/j.tet.2010.04.103.
4. Kolesnik D. A., Kuvaeva E. V., Yakovlev I. P., Kirillova E. N., Semakova T. L. 6-hydroxypyrimidine-4(3H)-ones hydrophilic forms synthesis and their acute toxicity in silico and in vivo. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2021;66(4):41–45. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-66-4-41. (In Russ.)
5. Myers M. C., Bilder D. M., Cavallaro C. L., Chao H. J., Su S., Burford N. T., Michael Lawrence R. Discovery and SAR of Aryl Hydroxy Pyrimidinones as Potent Small Molecule Agonists of the GPCR APJ. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020;30(7):126955. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.126955.
6. Kochia K., Bayat M., Nasri S., Mohammadi A. Synthesis of new pyrimidine-containing compounds: 5-(2-(alkylamino)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-hydroxypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives. *Molecular Diversity*. 2020;24(4):1015–1024. DOI: 10.1007/s11030-019-10009-w.
7. Feng G.-S., Chen M.-W., Shi L., Zhou Y.-G. Facile Synthesis of chiral cyclic ureas through hydrogenation of 2-hydroxypyrimidine/pyrimidin-2(1H)-one tautomers. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(20):5853–5857. DOI: 10.1002/anie.201801485.
8. Holt-Martyn J., Chowdhury R., Tumber A., Yeh T.-L., Abboud M. I., Lippl K., Schofield C. Structure–Activity Relationship and Crystallographic Studies On 4-Hydroxypyrimidine HIF Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors. *ChemMedChem*. 2020;15(3):270–273. DOI: 10.1002/cmdc.201900557.
9. Wang L., Tang J., Huber A. D., Casey M. C., Kirby K. A., Wilson D. J., Kankanala J., Parniak M. A., Sarafianos S. G., Wang Z. 6-Biphenylmethyl-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones potently and selectively inhibited HIV reverse transcriptase-associated RNase H. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;156:680–691. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.035.
10. Wang L., Tang J., Huber A. D., Casey M. C., Kirby K. A., Wilson D. J., Kankanala J., Xie J., Parniak M. A., Sarafianos S. G., Wang Z. 6-Arylthio-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones potently inhibited HIV