

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1601](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1601)
УДК 547.854.1



Оригинальная статья / Research article

Оценка антигипоксической активности S-аналогов дигидропиримидин-2-онов и их конденсированных производных

Н. А. Бузмакова¹✉, Т. М. Замараева¹, Д. Ю. Ивкин², Д. Ю. Апушкин³,
Н. В. Слепова¹, Н. В. Дозморова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197022, Россия, г. Санкт-Петербург ул. Профессора Попова, д. 4, лит. А

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ), 614068, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15

✉ Контактное лицо: Бузмакова Надежда Альбертовна. E-mail: ledysummer@mail.ru

ORCID: Н. А. Бузмакова – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; Т. М. Замараева – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>;

Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Д. Ю. Апушкин – <https://orcid.org/0000-0003-4459-5264>;

Н. В. Слепова – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>; Н. В. Дозморова – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>.

Статья поступила: 06.10.2023

Статья принята в печать: 15.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Антиоксидантная активность, мембраностабилизирующее и цитопротективное действие производных пиримидина широко описано в различных литературных источниках. Одним из значимых механизмов действия антиоксидантов является их антигипоксическая активность – способность повышать устойчивость тканей к гипоксии. Поиск лекарственных средств для повышения резистентности организма в условиях гипоксии является актуальной задачей экспериментальной и клинической фармакологии.

Цель. Изучение антигипоксической активности новых S-аналогов дигидропиримидин-2-онов и их конденсированных производных на различных моделях гипоксии.

Материалы и методы. Объекты исследования – 13 соединений S-аналогов дигидропиримидин-2-онов и их конденсированных производных, строение которых подтверждено спектральными методами анализа. Оценка антигипоксической активности проводили рекомендованными методами по доклиническому изучению новых фармакологических веществ.

Результаты и обсуждение. В данной работе приведены результаты испытаний полученных соединений на трех моделях гипоксии. На модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией более подробно изучена активность ряда конденсированных трициклических производных дигидропиримидин-2-тионов.

Заключение. Соединения не продемонстрировали высокой антигипоксической активности, выявлены некоторые закономерности «строение-свойство».

Ключевые слова: реакция Биджинелли, антигипоксическая активность, острая нормобарическая гипоксия с гиперкапнией, дигидропиримидин-2-тионы

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

Вклад авторов. Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, Н. В. Слепова, Н. В. Дозморова осуществили синтез соединений и доказали строение. Д. Ю. Ивкин и Д. Ю. Апушкин провели исследования биологической активности соединений. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 год.

Для цитирования: Бузмакова Н. А., Замараева Т. М., Ивкин Д. Ю., Апушкин Д. Ю., Слепова Н. В., Дозморова Н. В. Оценка антигипоксической активности S-аналогов дигидропиримидин-2-онов и их конденсированных производных. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):112–118. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1601](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1601)

Assessment of Antihypoxic Activity of S-analogues of Dihydropyrimidin-2-ones and Their Condensed Derivatives

Nadezhda A. Buzmakova¹✉, Tatiana M. Zamaraeva¹, Dmitriy Yu. Ivkin²,
Danil Yu. Apushkin³, Nadezhda V. Slepova¹, Natalia V. Dozmorova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Polevaya str., Perm, 614990, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ Perm State National Research University (PSNIU). 15, Bukireva str., Perm, 614068, Russia

✉ Corresponding author: Nadezhda A. Buzmakova. E-mail: ledysummer@mail.ru

ORCID: Nadezhda A. Buzmakova – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; Tatiana M. Zamaraeva – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>;

Dmitriy Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>; Danil Yu. Apushkin – <https://orcid.org/0000-0003-4459-5264>;

Nadezhda V. Slepova – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>; Natalia V. Dozmorova – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>.

Received: 06.10.2023

Revised: 15.12.2023

Published: 27.12.2023

© Бузмакова Н. А., Замараева Т. М., Ивкин Д. Ю., Апушкин Д. Ю., Слепова Н. В., Дозморова Н. В., 2023

© Buzmakova N. A., Zamaraeva T. M., Ivkin D. Yu., Apushkin D. Yu., Slepova N. V., Dozmorova N. V., 2023

Abstract

Introduction. Antioxydant activity, membrane stabilizing and cytoprotective effect of dihydropyrimidin analogs are widely described in various literary sources. One of the important mechanisms of action of antioxidants is their antihypoxic activity. It is the ability to increase tissue resistance to hypoxia. The search for drugs to increase the body's resistance under hypoxic conditions is an actual task in experimental and clinical pharmacology.

Aim. Study of the antihypoxic activity of new *S*-analogs of dihydropyrimidin-2-ones and their condensed derivatives in various models of hypoxia.

Materials and methods. 13 compounds *S*-analogs of dihydropyrimidin-2-ones and their condensed derivatives are objects of research. Their structure has been confirmed by spectroscopy methods. The antihypoxic activity was carried out by recommended methods for preclinical study of new pharmacological substances.

Results and discussion. This paper presents the results of testing the obtained compounds of different structures on three models of hypoxia. The activity of a number of condensed tricyclic derivatives of dihydropyrimidine-2-thiones was studied in more detail using a model of acute normobaric hypoxia with hypercapnia.

Conclusion. The compounds did not demonstrate high antihypoxic activity; some «structure-property» patterns were revealed.

Keywords: Biginelly reaction, antihypoxic activity, acute normobaric hypoxia with hypercapnia, dihydropyrimidine-2-thiones

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. Nadezhda A. Buzmakova, Tatiana M. Zamaraeva, Nadezhda V. Slepova, Natalia V. Dozmorova carried out the synthesis of the substances, Dmitriy Yu. Ivkin and Danil Yu. Apushkin conducted studies of the biological activity of compounds. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

For citation: Buzmakova N. A., Zamaraeva T. M., Ivkin D. Yu., Apushkin D. Yu., Slepova N. V., Dozmorova N. V. Assessment of antihypoxic activity of *S*-analogs of dihydropyrimidin-2-ones and their condensed derivatives. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):112–118. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1601](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1601)

ВВЕДЕНИЕ

Одним из значимых механизмов действия антиоксидантов является их антигипоксическая активность – способность повышать устойчивость тканей к гипоксии [1–7]. Существует 3 основных модели гипоксии, которые были использованы в исследовании.

Гемическая гипоксия (ОГемГ) – снижение содержания кислорода в артериальной крови либо из-за уменьшения ее кислородной емкости, либо из-за снижения кислородсвязывающих свойств гемоглобина.

Гистотоксическая гипоксия (ОГтГ) связана с блокировкой работы цитохромового каскада переноса электронов цианидами или иными токсикантами.

Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией (ОНГГ) связана как со снижением содержания кислорода в рециркулирующей воздушной смеси из-за его поглощения при дыхании, так и повышением парциального давления углекислого газа за счет выдыхаемого воздуха.

На данных моделях гипоксии было проведено исследование 13 соединений.

Целью работы является изучение антигипоксических свойств на известных моделях гипоксии у производных дигидропиримидин-2-тиона, выявление закономерностей «строение-свойства».

Соединения I и II были получены по описанной ранее методике, взаимодействием замещенных амидов ацетилюксусной кислоты, ариальдегидов, и тиомочевин [8, 9].

Соединения (I, II) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этаноле, ледяной уксусной кислоте, практически нерастворимы в воде. В ИК и ЯМР ^1H спектрах количество и характер сигналов соответствует структуре полученных тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов [8].

Соединения III и IV получены взаимодействием замещенных амидов ацетилюксусной кислоты, салицилового альдегида, тиомочевин (фенилтиомочевин) в присутствии натрия гидросульфата. Для реакции использовали соотношение компонентов 1:1:1,5:1 [10].

Полученные соединения (III, IV) представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, ацетоне, практически нерастворимы в воде.

В ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах полученных соединений количество и характер сигналов соответствует предложенной структуре [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры соединений записывали на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняли в соответствии с общеприня-

тыми этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в организации, производящей исследования, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей¹.

Лабораторные животные (мыши) содержались в период адаптации и эксперимента по 10 особей в прозрачных поликарбонатных клетках для грызунов с подстилом. Клетки были оборудованы стальными решетками с кормовым углублением, крышками, оснащенными специальными фильтрами, стальными разделителями для корма и стальными держателями этикеток. В качестве подстила использовался подстилочный материал из осины TAPVEI® (Эстония). Замена клеток и подстила производилась 1 раз в неделю. Животные получали стандартный гранулированный «Полнорационный экструдированный комбикорм ЛБК-120 для лабораторных животных (крыс, мышей)», производства ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия.

Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–26 °C и относительной влажности 30–70 %. Температура и влажность постоянно контролировались с помощью термогигрометров Testo 608 – H1.

После адаптации каждому отобранному в исследование животному была присвоена индивидуальная метка. Метка наносилась специальным нетоксичным маркером на шерсть животного.

Для проведения исследования использовались белые лабораторные нелинейные мыши самки. Испытуемые образцы вводили внутривенно в виде суспензий в воде очищенной однократно за 60 минут до начала моделирования гипоксии. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентных количествах. Препараты сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 100 мг/кг и янтарная кислота (ОАО «Марбиофарм», Россия) в аналогичной дозе. В исследовании использовали одну дозу испытуемых соединений, равную 10 мг/кг. Антигипоксическую активность оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств»².

Для создания модели острой гемической гипоксии животным вводили внутривенно натрия нитрит (300 мг/кг), предварительно растворяемый в во-

де для инъекций, а затем фиксировали продолжительность жизни мышей в секундах³.

Острую гистотоксическую гипоксию моделировали путем внутривенного введения мышам 0,4 % водного раствора натрия нитропруссид (20 мг/кг), который является ингибитором тканевого дыхания. Затем регистрировали продолжительность жизни животных в минутах, которые переводили для расчетов в секунды.

В модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией животных помещали поодиночке в герметически закрываемые банки объемом 200 см³. Фиксировали продолжительность жизни животных в минутах, которые переводили для расчетов в секунды⁴.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты приведены в таблицах 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении эксперимента не обнаружено достоверных отличий ($p > 0,05$) от контроля и препарата сравнения при применении испытуемых веществ.

Как видно из результатов исследования эффекты исследуемых образцов были значительно меньшими, чем таковые у препарата сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинат на модели гемической и гистотоксической гипоксии. В случае острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией наиболее выраженным антигипоксическим эффектом обладало соединение структуры IV, однако, уступая препарату сравнения.

В продолжение начатых исследований осуществлена оценка антигипоксической активности соединений ряда IV на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Как видно из данных, приведенных в таблице, выбранные соединения не показали высокой антигипоксической активности, достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению с контролем оказали соединения IV д, IV и. Вероятно, на проявление антигипоксической активности оказывает влияние одновременного присутствия N-фенильного заместителя в структуре исследуемых конденсированных соединений и метильных групп в остатке амида ацетилуксусной кислоты.

³ Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

⁴ Хабриев Р. У., ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей. Федер. служба по надзору в сфере здравоохранения и соц. развития Федер. гос. учреждение Науч. центр экспертизы средств мед. применения. М.: Изд-во Медицина; 2005. 826 с

Таблица 1. Антигипоксическая активность исследуемых соединений

Table 1. Antihypoxic activity of the studied compounds

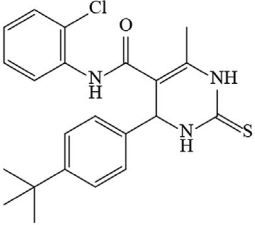
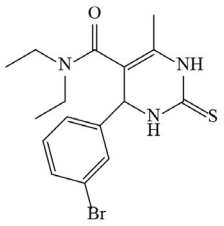
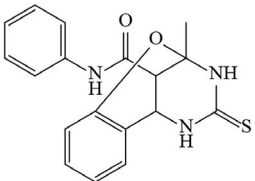
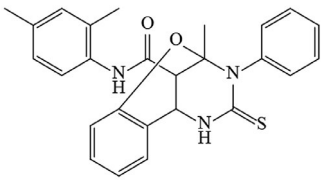
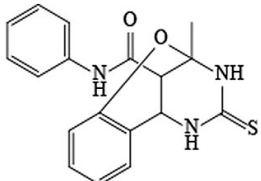
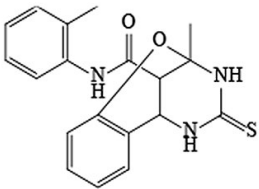
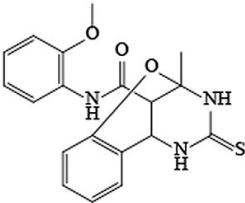
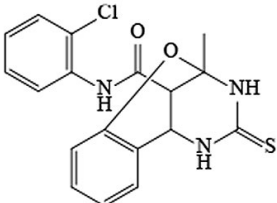
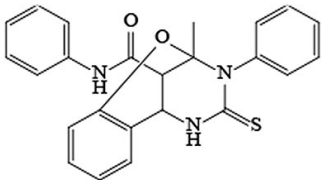
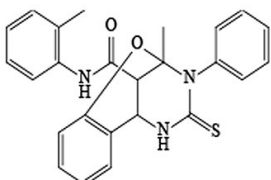
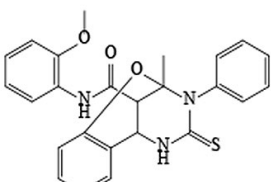
Соединение Compound	Формула Formula	ОГемГ Время жизни, с. М ± SD OGemG Lifetime, s. M ± SD	ОГтГ Время жизни, с. М ± SD OGtG Lifetime, s. M ± SD	ОНГГ Время жизни, с. М ± SD ONGG Lifetime, s. M ± SD
1	2	3	4	5
I		621,9 ± 158,1	548,9 ± 110,6	1928,7 ± 296,7
II		611,7 ± 151,3	494,9 ± 125,1	2178,9 ± 817,4
III		595,9 ± 48,4	482,6 ± 87,1	1711,8 ± 305,4
IV		600,0 ± 109,2	406,8 ± 126,3	2465,6 ± 649,4
Контроль Control		601,7 ± 113,5	433,6 ± 141,0	2085,3 ± 412,3
Этилметилгидроксипиридина сукцинат Ethylmethylhydroxypyridine succinate		671,6 ± 121,5	635,3 ± 131,1	3382,2 ± 647,3

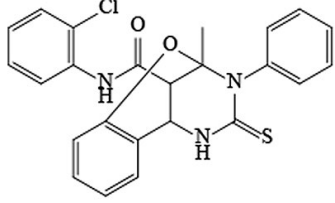
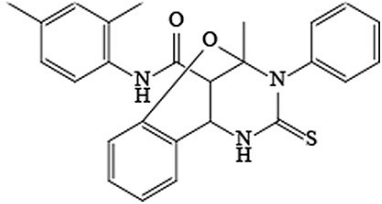
Таблица 2. Влияние однократного внутрижелудочного введения испытуемых веществ на длительность жизни мышей при ОНГГ

Table 2. Effect of a single intragastric administration of test substances on the lifespan of mice with ONHG

№ соединения Connection No.	Структурная формула Structural formula	Время жизни, с. М ± SD Lifetime, s. M ± SD	% изменения продолжительности жизни % change in life expectancy
1	2	3	4
IV a		1290 ± 80,4 p > 0,5	-4,44

№ соединения Connection No.	Структурная формула Structural formula	Время жизни, с. М ± SD Lifetime, s. M ± SD	% изменения продолжительности жизни % change in life expectancy
1	2	3	4
IV б		1248 ± 149,2 $p > 0,5$	-7,56
IV в		1092 ± 68,4 $p < 0,1$	-19,11
IV г		1068 ± 70,2 $p < 0,1$	-20,89
IV д		1830 ± 69,1 $p < 0,05$	35,56
IV е		1608 ± 100,8 $p < 0,1$	19,11
IV ж		1578 ± 170,4 $p < 0,1$	16,89

Окончание таблицы 2

№ соединения Connection No.	Структурная формула Structural formula	Время жизни, с. M ± SD Lifetime, s. M ± SD	% изменения продолжительности жизни % change in life expectancy
1	2	3	4
IV з		1410 ± 135,6 $p > 0,5$	4,44
IV и		2450 ± 649,4 $p < 0,05$	81,48
Контроль Control		1350 ± 123,6	–
Янтарная кислота Succinic acid		2046 ± 152,8	51,56

Примечание. p – достоверность по отношению к контролю.

Note. p – reliability in relation to control.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования не позволили выявить соединения с высокой антигипоксантами активностью. Однако, обнаруженные закономерности «структура-активность» могут быть использованы для дальнейшего дизайна антигипоксантами среди представителей дигидропиримидин-2-тионов.

ЛИТЕРАТУРА

- Khasimbi S., Ali F., Manda K., Sharma G., Wakode S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review. *Curr. Org. Synth.* 2021;18(3):270–293. DOI: 10.2174/1570179417666201207215710.
- Zarren G., Shafiq N., Arshad U., Rafiq N., Parveen S., Ahmad Z. Copper-catalyzed one-pot relay synthesis of anthraquinone based pyrimidine derivative as a probe for antioxidant and antidiabetic activity. *J. Mol. Struct.* 2021;1227:296681–14. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129668.
- Padmavathy K., Sutha P., Krishnan K. G., Kumar C. U., Iniyaval S., Ramalingam C. Synthesis and Antioxidant Evaluation of Dihydropyrimidinone Integrated Pyrazoles. *Letters in Organic Chemistry.* 2019;16(12):969–977. DOI: 10.2174/1570178616666190305125745.
- Khalidi-Khellafi N., Makhoulfi-Chebli M., Oukacha-Hikem D., Bouaziz S. T., Lamara K. O., Idir T., Benazzouz-Touami A., Dumas F. Green synthesis, Antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones/thiones derivatives of curcumin. Theoretical calculations and mechanism study. *J. of Mol. Struct.* 2019;1181:261–269. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.12.104.
- Kundu D., Dubey V.K. Purines and Pyrimidines: Metabolism, Function and Potential as Therapeutic Options in Neurodegenerative Diseases. *Curr Protein Pept Sci.* 2021;22(2):170–189. DOI: 10.2174/1389203721999201208200605.
- Dudhe A. C., Duhde R., Porwal O., Katole G. An Overview of Synthesis and Biological Activity of Dihydropyrimidine Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2022;22(5):701–728. DOI: 10.2174/1389557521666210920120457.
- Зыкова С. С., Намятова К. В., Ганькова К. Л., Лысцова Е. А., Шаврина Т. В., Шуров С. Н. Антигипоксическая активность 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3,2-de]хиннолин-3-онов. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(4–1):22–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26.
- Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замаева Т. М. Синтез и противовоспалительная активность N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Хим.-фарм. журнал.* 2021;55(8):21–24. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-21-24.
- Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замаева Т. М., Дозморова Н. В., Слепова Н. В. Синтез и оценка нестероидной противовоспалительной активности N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(4):32–36. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42.
- Бузмакова Н. А., Замаева Т. М., Рудакова И. П., Дмитриев М. В. Изучение структурных особенностей и противовоспалительной активности 13-(N-ариламинокарбонил)-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-дизатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триенов и их 10-N-фенилпроизводных. *Хим.-фарм. журнал.* 2022;56(12):44–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-44-46.

REFERENCES

1. Khasimbi S., Ali F., Manda K., Sharma G., Wakode S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review. *Curr. Org. Synth.* 2021;18(3):270–293. DOI 10.2174/1570179417666201207215710.
2. Zarren G., Shafiq N., Arshad U., Rafiq N., Parveen S., Ahmad Z. Copper-catalyzed one-pot relay synthesis of anthraquinone based pyrimidine derivative as a probe for antioxidant and antidiabetic activity. *J. Mol. Struct.* 2021;1227:296681–14. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129668.
3. Padmavathy K., Sutha P., Krishnan K. G., Kumar C. U., Iniyaval S., Ramalingan C. Synthesis and Antioxidant Evaluation of Dihydropyrimidinone Integrated Pyrazoles. *Letters in Organic Chemistry.* 2019;16(12):969–977. DOI: 10.2174/1570178616666190305125745.
4. Khaldi-Khellafi N., Makhloufi-Chebli M., Oukacha-Hikem D., Bouaziz S. T., Lamara K. O., Idir T., Benazzouz-Touami A., Dumas F. Green synthesis, Antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones/thiones derivatives of curcumin. Theoretical calculations and mechanism study. *J. of Mol. Struct.* 2019;1181:261–269. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.12.104.
5. Kundu D., Dubey V. K. Purines and Pyrimidines: Metabolism, Function and Potential as Therapeutic Options in Neurodegenerative Diseases. *Curr Protein Pept Sci.* 2021;22(2):170–189. DOI: 10.2174/1389203721999201208200605.
6. Dudhe A. C., Duhde R., Porwal O., Katole G. An Overview of Synthesis and Biological Activity of Dihydropyrimidine Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2022;22(5):701–728. DOI: 10.2174/1389557521666210920120457.
7. Zykova S. S., Namyatova K. V., Gankova K. L., Lystsova E. A., Shavrina T. V., Shurov S. N. Antihypoxic Activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]quinnolin-3-ones. *Drug development & registration.* 2022;11(4):22–26. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26.
8. Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M. Synthesis and anti-inflammatory activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2021;55(8):21–24. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-21-24.
9. Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M., Dozmorova N. V., Slepova N. V. The Synthesis and Evaluation of Non-steroidal Antiinflammatory Activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Drug development & registration.* 2022;11(4):38–42. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42.
10. Buzmakova N. A., Zamaraeva T. M., Rudakova I. P., Dmitriev M. V. Study of structural features and anti-inflammatory activity of 13-(N-arylamino-carbonyl)-9-methyl-11-tyoxo-8-oxy-10,12-diazathrycyclo[7.3.1.0^{2,7}]thrydeca-2,4,6-thryenes and their 10-N-phenyl derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2022;56(12):44–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-44-46.