



Определение таутомерного состава новой потенциально активной фармацевтической субстанции

Т. В. Сотникова✉, О. Ю. Стрелова, Э. П. Санаева, Д. А. Колесник, И. П. Яковлев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Сотникова Татьяна Васильевна. E-mail: tatyana.sotnikova@spscru.ru

ORCID: Т. В. Сотникова – <https://orcid.org/0009-0004-8991-7866>;

О. Ю. Стрелова – <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>;

Э. П. Санаева – <https://orcid.org/0009-0005-0483-3370>;

Д. А. Колесник – <https://orcid.org/0000-0002-5527-6595>;

И. П. Яковлев – <https://orcid.org/0000-0003-1251-8782>.

Статья поступила: 01.08.2024

Статья принята в печать: 04.12.2024

Статья опубликована: 06.12.2024

Резюме

Введение. Разработка методик анализа новых потенциально активных фармацевтических веществ является важной частью стандартизации субстанций. Комплексный подход к подтверждению структуры вещества является особо важным при возможности существования вещества в разных таутомерных формах, так как свойства вещества могут изменяться в зависимости от таутомерии, влияя в том числе на фармакологическую активность.

Цель. Целью нашего исследования являлось определение таутомерного состава потенциально активной фармацевтической субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она в твердом состоянии и растворе для последующей разработки его лекарственной формы и определения биодоступности.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она. Для подтверждения структуры снимали спектры: инфракрасный на приборе PerkinElmer Spectrum 3 (PerkinElmer Inc., США) в области частот от 4000 до 400 см⁻¹, ядерного магнитного резонанса ¹H и ¹³C на импульсном широкополосном спектрометре Bruker AM-500 (400 и 100 МГц) (Bruker, Германия) в растворителе ДМСО-d₆, ультрафиолетовый с помощью СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) в области длин волн 250–400 нм; а также была проведена высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты и обсуждение. Особенностью гидроксипроизводных пиримидина является наличие таутомерных форм, которые могут влиять как на физико-химические свойства вещества, так и на его фармакологическую активность. В ходе исследования было обнаружено, что в твердом состоянии 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он находится в равновесии между дикето-формой и енольной, а при растворении вещества в диметилсульфоксиде (ДМСО) преобладающей формой является енольная. Методом ВЭЖХ-МС/МС подтверждена чистота.

Заключение. Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии была подтверждена структура 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-она. Получены УФ-спектры, а также для исключения возможного поглощения ультрафиолетового излучения примесями была проведена ВЭЖХ-МС/МС.

Ключевые слова: 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3H)-он, подтверждение структуры вещества, таутомеры

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

Вклад авторов. Т. В. Сотникова, О. Ю. Стрелова спланировали эксперимент. Д. А. Колесник синтезировал образец. Т. В. Сотникова, О. Ю. Стрелова, Э. П. Санаева участвовали в написании текста статьи. Т. В. Сотникова, О. Ю. Стрелова, Э. П. Санаева, Д. А. Колесник, И. П. Яковлев участвовали в обработке данных и обсуждении результатов.

Финансирование. Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования (ЦКП) «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России».

Для цитирования: Сотникова Т. В., Стрелова О. Ю., Санаева Э. П., Колесник Д. А., Яковлев И. П. Определение таутомерного состава новой потенциально активной фармацевтической субстанции. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):31–38. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1885>

Determination of the structure of a new potentially active pharmaceutical substance

Tatiana V. Sotnikova✉, Olga Yu. Strelowa, Ella P. Sanaeva, Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev

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

✉ **Corresponding author:** Tatiana V. Sotnikova. **E-mail:** tatyana.sotnikova@spccpu.ru

ORCID: Tatiana V. Sotnikova – <https://orcid.org/0009-0004-8991-7866>;

Olga Yu. Strelowa – <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>;

Ella P. Sanaeva – <https://orcid.org/0009-0005-0483-3370>;

Denis A. Kolesnik – <https://orcid.org/0000-0002-5527-6595>;

Igor P. Yakovlev – <https://orcid.org/0000-0003-1251-8782>.

Received: 01.08.2024

Accepted: 04.12.2024

Published: 06.12.2024

Abstract

Introduction. The development of methods for analyzing new potentially active pharmaceutical substances is an important part of substance standardization. An integrated approach to confirming the structure of a substance is especially important when the substance may exist in different tautomeric forms, since the properties of the substance may change depending on tautomerism, affecting, among other things, the pharmacological activity.

Aim. The aim of our study was to determine the tautomeric composition of the potential active pharmaceutical substance 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one in solid state and solution for the subsequent development of its dosage form and determination of bioavailability.

Material and methods. The object of the study was the substance 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one. Spectra were taken to confirm the structure: infrared on a PerkinElmer Spectrum 3 device (PerkinElmer Inc., USA) in the frequency range from 4000 to 400 cm^{-1} , nuclear magnetic resonance ^1H and ^{13}C on a pulsed broadband spectrometer Bruker AM-500 (400 and 100 MHz) (Bruker, Germany) in DMSO-d_6 solvent, ultraviolet using SF-2000 (LLC "OKB Spektr", Russia) in the wavelength range of 250–400 nm, and high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) was also carried out.

Results and discussion. A feature of pyrimidine hydroxy derivatives is the presence of tautomeric forms, which can affect both the physicochemical properties of the substance and its pharmacological activity. The study found that in the solid state, 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one is in equilibrium between the diketo form and the enol form, and when the substance is dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO), the enol form is predominant. The purity was confirmed by HPLC-MS/MS.

Conclusion. The structure of 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one was confirmed by IR and NMR spectroscopy. UV spectra were obtained, and HPLC-MS/MS was performed to exclude possible absorption of ultraviolet radiation by impurities.

Keywords: 5-butyl-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4(3H)-one, confirmation of the structure of the substance, tautomers

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. Tatiana V. Sotnikova, Olga Yu. Strelowa planned the experiment. Denis A. Kolesnik synthesized the sample. Tatiana V. Sotnikova, Olga Yu. Strelowa, Ella P. Sanaeva participated in writing the text of the article. Tatiana V. Sotnikova, Olga Yu. Strelowa, Ella P. Sanaeva, Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev participated in data processing and in the discussion of the results.

Funding. The work was carried out on the basis of the Collective Use Center (CCU) "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SPCPU of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation".

For citation: Sotnikova T. V., Strelowa O. Yu., Sanaeva E. P., Kolesnik D. A., Yakovlev I. P. Determination of the structure of a new potentially active pharmaceutical substance. *Drug development & registration*. 2025;14(1):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1885>

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых биологически активных молекул является одним из приоритетных направлений современной фармацевтической химии. Возможным способом создания новой эффективной субстанции

является использование в качестве первоисточника уже хорошо изученных групп лекарственных средств [1, 2]. В этом отношении перспективными являются производные пиримидина. Из данных литературы известно, что соединения из данной груп-

пы обладают разнообразной биологической активностью [3–7]. Поэтому из группы производных пириимидин-4,6-диола была выделена потенциально активная фармацевтическая субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-он, которая, предположительно, обладает противовоспалительной, анальгезирующей, антигипоксической активностью [8]. Субстанция была получена в результате взаимодействия N-фенилбензолкарбоксимидамида с диэтилбутилпропандиоатом в среде диметилформамида при катализе гидрокарбонатом калия [8].

В настоящее время является актуальной разработка требований к стандартному образцу и активной фармацевтической субстанции в соответствии с требованием Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) XV издания.

Цель исследования – определить таутомерный состав потенциальной активной фармацевтической субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-она в твердом состоянии и растворе для последующей разработки его лекарственной формы и определения биодоступности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования явилась субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-он, синтезированная на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в 2023 г.

Исследование растворимости проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» ГФ РФ XV издания.

ИК-спектроскопию проводили на приборе Perkin-Elmer Spectrum 3 (PerkinElmer Inc., США) по следующей методике: около 0,01 г вещества вносили в прибор. Снимали инфракрасный спектр в области от 4000 до 400 см⁻¹.

Спектроскопию ядерного магнитного резонанса выполняли на спектрометре Bruker AM-500 (400 и 100 МГц) (Bruker, Германия), спектральные данные обработаны с помощью программы ACD/NMR Processor Academic Edition.

Методика: около 0,01 г образца 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-она растворяли в ДМСО-d₆ и регистрировали ¹H-ЯМР- и ¹³C-ЯМР-спектры.

Ультрафиолетовые спектры растворов записывали на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия). Для проведения УФ-спектроскопии точные навески (около 0,005) субстанции помещали в мерную колбу объемом 50 мл и растворяли навеску в диметилсульфоксиде. Затем брали аликвоту 2,0 мл полученных растворов, помещали в кювету вместимостью 25 мл и доводили до метки растворителем; спектр записывали в кюветах с толщиной слоя 1 см относительно диметилсульфоксида в интервале длин волн 250–400 нм.

Исследование выполнено методом ВЭЖХ-МС/МС на приборе Agilent 1260 Infinity Triple Quad с детектированием по полному ионизационному току. 25 мг

субстанции растворяли в 25 мл этанола, затем брали 1 мл аликвоты и растворяли в 10 мл этанола, потом брали 1 мл аликвоты и растворяли в 10 мл раствора (ацетонитрил : вода – 1 : 1). Отбирали 5 мкл и запускали в дозатор хроматографа. Условия хроматографирования: температура термостата колонки – 30 °С, подвижная фаза: 80 % – ацетонитрил, 20 % – вода, скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Субстанция 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-она представляет собой твердый мелкокристаллический порошок белого цвета с желтоватым оттенком. Субстанция практически нерастворима в воде, однако легко растворима в ацетоне и растворима в метаноле и этаноле.

Так как была синтезирована новая серия 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпириимидин-4(3H)-она (DA-5) (синтез 2023 г.) [8], возникла необходимость провести исследования по подтверждению структуры вещества. На данный момент идентификация структуры с использованием только одного метода не считается достаточной. Использование двух и более методов в тандеме может повысить общую специфичность [9–10]. Поэтому в данной работе использовались несколько методов подтверждения структуры вещества.

Кроме установления самой структуры субстанции, необходимо было определить ее таутомерный состав, так как важной особенностью гидроксипириимидина является наличие таутомерии. Понимание таутомерных процессов, происходящих в потенциальных лекарствах, связано с моделированием их взаимодействия с рецептором, поскольку разные таутомеры обладают разным сродством к рецептору. Из литературных данных известно наличие у 4,6-дигидроксипириимидинов кето-енольной, а также цвиттер-ионной формы [11].

Первым методом идентификации структуры вещества в твердом состоянии была выбрана инфракрасная спектрофотометрия [12]. Важным диапазоном при расшифровке спектра является область 4000–2500 см⁻¹ – область валентных колебаний простых связей. Полоса 2956 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям C–H в sp²-гибридизации (рисунок 1). В области 2921–2855 см⁻¹ на спектре присутствуют две полосы, которые соответствуют валентным колебаниям бутильного радикала. Широкая полоса 2600 см⁻¹ соответствует аммонийному катиону, который образуется в результате добавления разбавленной соляной кислоты в процессе синтеза вещества [8]. Широкая полоса 3000–2600 см⁻¹, на которую накладываются полосы бутильного радикала и валентные колебания ароматической системы, соответствует енолу, который стабилизирован внутримолекулярной водородной связью и сопряжен с кето-группой.

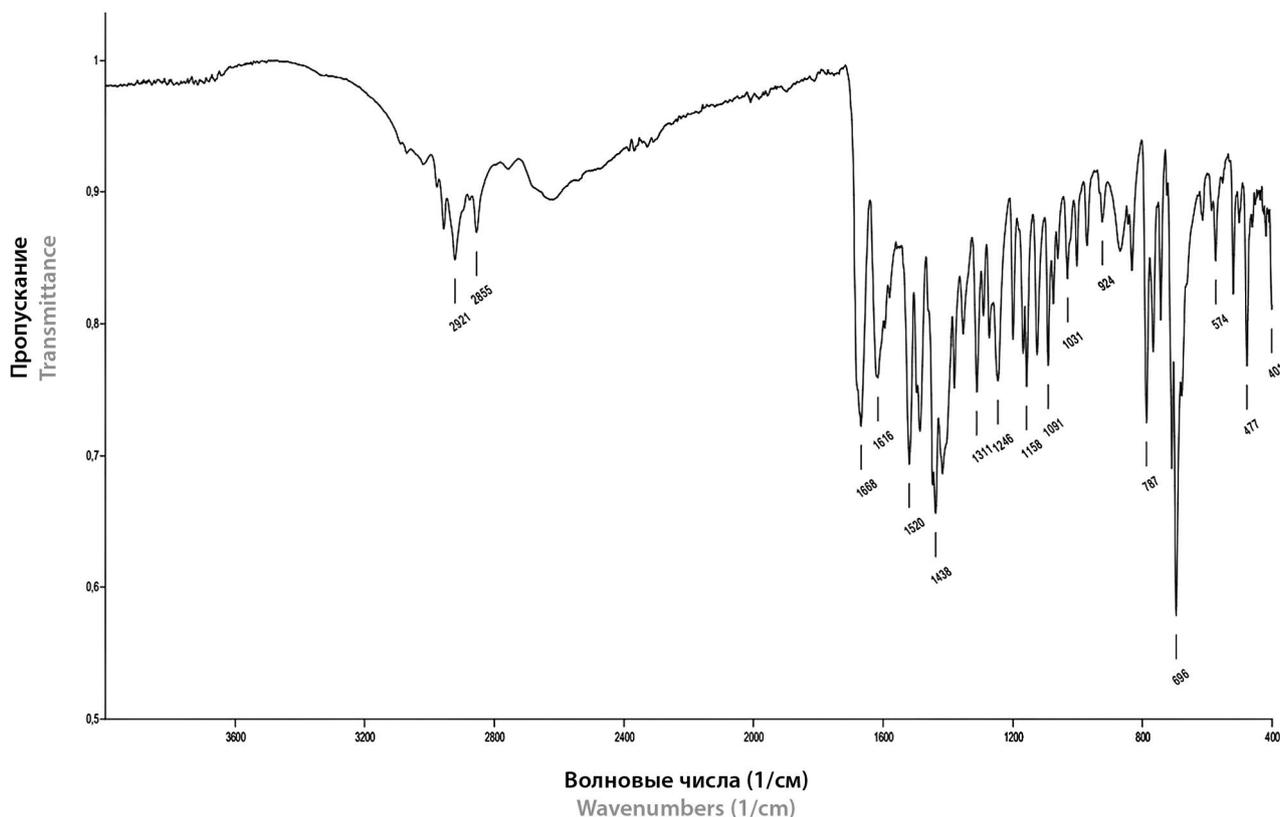


Рисунок 1. ИК-спектр субстанции DA-5

Figure 1. IR-spectrum of DA-5 substance

Вторым важным диапазоном для расшифровки данного спектра является область валентных колебаний двойных связей. Полоса поглощения 1668 см^{-1} характеризует валентные колебания связи —C=O . Данная полоса образовалась в результате наложения двух кето-групп, что обуславливает ее несимметричность. Полоса 1616 см^{-1} характеризует валентные колебания C=C (ароматическое). Следующая область «отпечатков пальцев» имеет полосы: 1520 см^{-1} – колебания C=C (ароматическое), 1486 см^{-1} – колебания связи $\text{—CH}_2\text{—}$, 1438 см^{-1} – связи —CH_3 , 1091 см^{-1} принадлежат —C=O , 1031 и 787 см^{-1} – валентные колебания C—H пиримидина, 696 см^{-1} – внеплоскостные деформационные колебания бензольных колец.

На основании полученных данных предполагается, что в твердом состоянии вещество находится в равновесии между дикето-формой и енольной формой (рисунок 2).

Подтверждение структуры в растворе проводили методом ядерного магнитного резонанса. Однако, поскольку для теста чаще всего используют раствор вещества, теряется информация, характеризующая структуру твердого тела, которую можно получить методом ИК [13].

Спектр ЯМР (^1H , ДМСО- d_6 , δ м.д.) полученного соединения характеризуется наличием резонансных

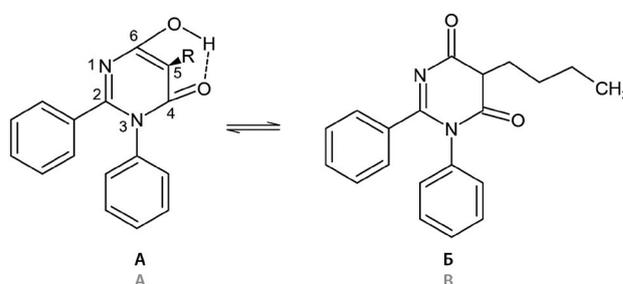


Рисунок 2. Таутомерные формы DA-5.

A – енольная форма ($\text{R—C}_4\text{H}_9$); B – дикето-форма

Figure 2. Tautomeric forms of DA-5.

A – enol form ($\text{R—C}_4\text{H}_9$); B – diketo form

сигналов протонов бензольных колец $7,33\text{--}7,18$ м.д. (m, 10H). $11,42$ м.д. (s, 1H) соответствует —OH , сопряженной с фрагментом —C=C— , сигналы протонов группы —CH_3 – в области $0,89\text{--}0,93$ (t, 3H, $J = 7,3$) и сигналы групп $\text{—CH}_2\text{—}$ – в области $1,29\text{--}2,38$ м.д. (q, 4H) (рисунок 3).

Таким образом, число сигналов соответствует числу типов протонов в молекуле, интегральная интенсивность прямо пропорциональна числу протонов данного типа в молекуле. Также стоит отметить наи-

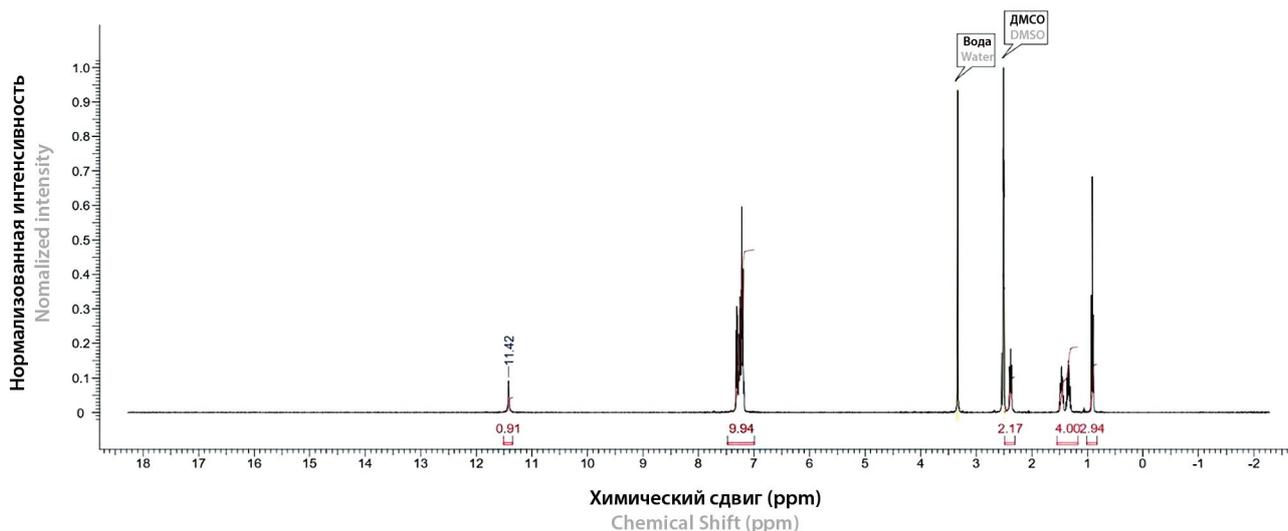


Рисунок 3. Спектр ^1H -ЯМР DA-5

Figure 3. ^1H NMR spectrum of DA-5

более важный сигнал для исследования таутомерии – 11,42 м.д., который соответствует протону ОН-группы при двойной связи.

Спектр ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.40 (CH_3), 22.78–30.28 (CH_2), 101.15 (C_5), 128.00–138.33 (Ar), 156.95 (C_2), 163.73 (C_6), 164.46 (C_4) (рисунок 4). Число линий в спектре соответствует числу неэквивалентных атомов углерода в молекуле, а химические сдвиги подтверждают структуру молекулы [10]. Методом ЯМР-спектроскопии также была подтверждена структура молекулы. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании в растворе енольной структуры вещества (рисунок 2, А).

Ультрафиолетовая спектроскопия проводилась в среде диметилсульфоксида (ДМСО) [11]. На спектре обнаруживается один широкий максимум при 293 ± 2 нм. Затем в раствор добавляли по каплям (1 мл содержит 21 каплю) 5%-й спиртовой раствор натрия гидроксида и после каждого добавления снимали спектр. Как и предполагалось, при добавлении 1 капли щелочи в раствор наблюдали увеличение значения оптической плотности при сохранении значения длины волны (рисунок 5). Гиперхромный эффект объясняется переходом $\pi \rightarrow \pi^*$. Также появлялся дополнительный низкоинтенсивный максимум при длине волны 375 ± 2 нм, что, предположительно, объясняется переходом $n \rightarrow \pi^*$.

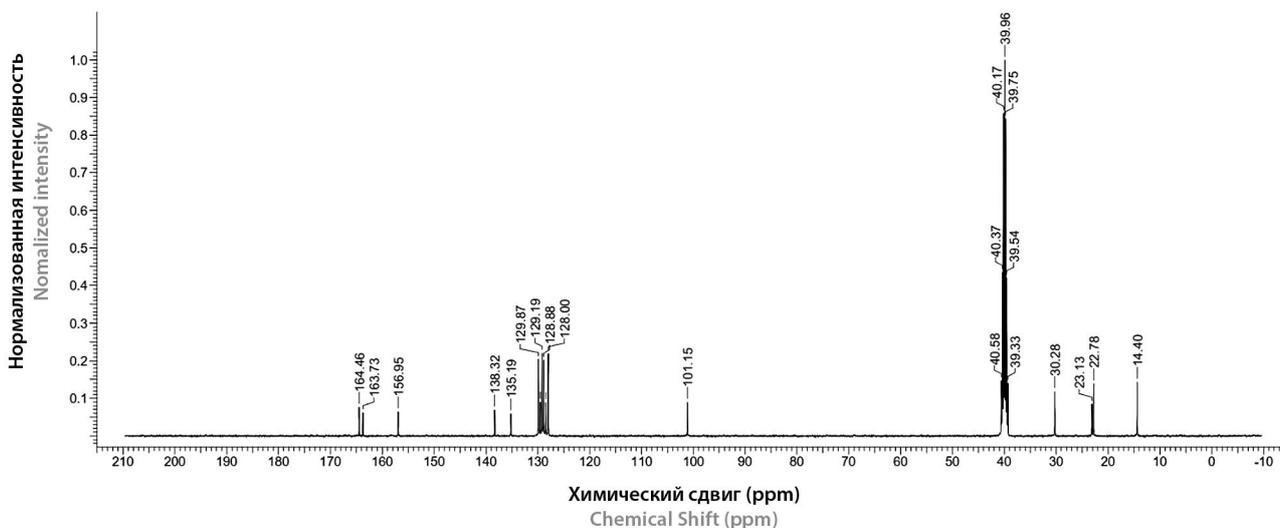


Рисунок 4. Спектр ^{13}C -ЯМР DA-5

Figure 4. ^{13}C NMR spectrum of DA-5

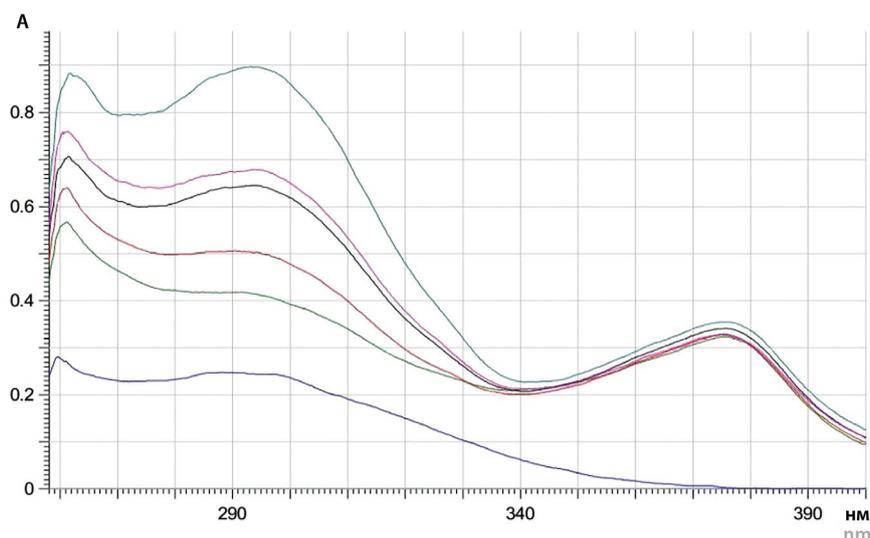


Рисунок 5. УФ-спектры раствора DA-5 с добавлением спиртового 5%-го натрия гидроксида
Figure 5. UV spectra of a solution of DA-5 with the addition of alcoholic 5 % sodium hydroxide

По данным литературы [11], при добавлении щелочи равновесие смещается в сторону енольных таутомеров, поэтому происходит увеличение максимума (рисунок 2, А). Отсутствие максимума дикето-таутомера в данной области можно объяснить тем, что он поглощает излучение при более низких длинах волн.

Проводили анализ чистоты изучаемой субстанции для исключения возможного наличия поглощающей в УФ примеси. Для этой цели была выбрана высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), как высокочувствительный, селективный, обладающий высокой производительностью метод (рисунок 6).

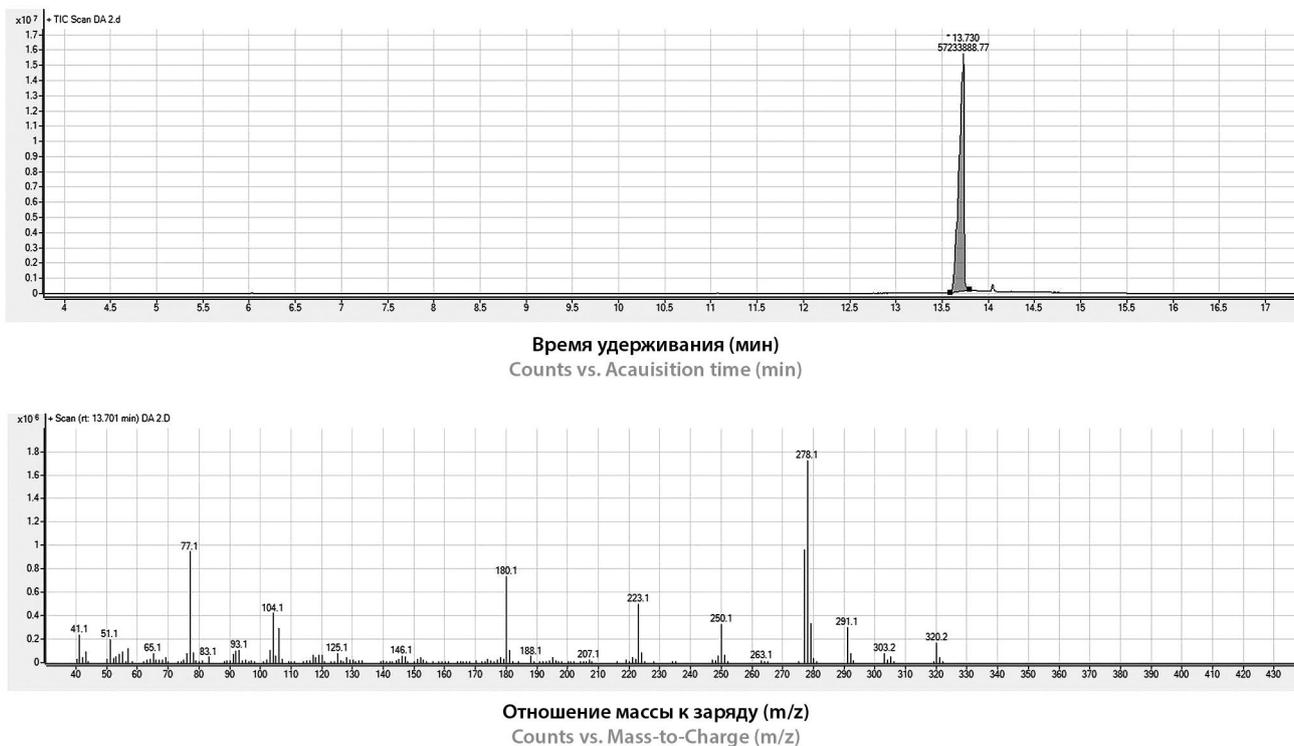


Рисунок 6. Хроматограмма и масс-спектр DA-5
Figure 6. Chromatogram and mass-spectrum of DA-5

С помощью подобранной методики были определены время удерживания 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-она, которое составило 13,730 мин, и масс-спектр с пиком молекулярного иона с 320,2 m/z, что соответствует молекулярной массе вещества.

На основании ВЭЖХ-МС/МС можно сделать вывод, что субстанция является хроматографически чистой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования спектральных характеристик 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-она предполагается, что в твердом состоянии вещество находится в равновесии между дикето-формой и енольной, а в растворе преобладает енольная структура вещества. Исследования таутомерного состава субстанции 5-бутил-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4(3Н)-она в твердом виде и в растворах ДМСО при различных значениях кислотного показателя могут быть в дальнейшем использованы для последующих исследований по выбору и разработке его лекарственной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bharatam P. V., Valanju O. R., Wani A. A., Dhaked D. K. Importance of tautomerism in drugs. *Drug Discovery Today*. 2023;28(4):103494. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103494.
2. Taylor A. P., Robinson R. P., Fobian Y. M., Blakemore D. C., Jones L. H., Fadeyi O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2016;14(28):6611–6637. DOI: 10.1039/c6ob00936k.
3. Самотруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Тюренков И. Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12–29.
4. Кодониди И. П., Новиков О. О., Кулешова С. А., Рябухин Ю. И., Шатохин С. С., Ивченко А. В., Кодониди М. И., Жилина О. М. Синтез новых n-гидроксифенильных и толильных производных пиримидин-4(1н)-она, обладающих противовоспалительной активностью. *Фармация и фармакология*. 2017;5(6):556–567. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567.
5. Muhammad M. T., Khan K. M., Khan 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.
6. Joshi K. A., Pandya H. B., Mahida A. K., Modasiya I. J., Dubal G. G. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2024;50(2):304–312. DOI: 10.1134/s1068162024020134.
7. Vyshtakalyuk A. B., Semenov V. E., Parfenov A. A., Shashyn M. S., Belyaev G. P., Galyametdinova I. V., Zobov V. V. "Double" pyrimidine derivatives: synthesis and primary assessment of hepatoprotective properties in vitro. *Rus-*

sian Journal of Bioorganic Chemistry. 2020;46(6):1067–1073. DOI: 10.1134/S1068162020060369.

8. Колесник Д. А., Куваева Е. В., Семакова Т. Л., Стрелова О. Ю., Яковлев И. П. 5-Замещенные-6-гидрокси-2,3-дифенилпиримидин-4-(3Н)-оны и способ их получения. Патент РФ на изобретение RU 2738605 С1. 14.12.2020.
9. Лутцева А. И., Боковикова Т. Н., Яшкир В. А., Стрелова Л. А., Кузьмина Н. Е., Агапкина М. В., Панова Л. И., Попова Е. Н., Гадасина Н. В., Буланова Л. Н., Прокофьева В. И. Методологические подходы к выбору методов установления подлинности лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):71–76.
10. Моисеев С. В., Кузьмина Н. Е., Лутцева А. И. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):54–63. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63.
11. 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.
12. Song Y., Cong Y., Wang B., Zhang N. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(4):551–571. DOI: 10.1080/17425247.2020.1737671.
13. Моисеев С. В., Крылов В. И., Кузьмина Н. Е., Яшкир В. А., Меркулов В. А. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;2(2):53–57.
14. Attia A. K., Abdel-Moety M. M., Abdel-Hamid S. G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10(1):S334–S338. DOI: 10.1016/j.arabj.2012.08.006.
15. Золотов С. А., Пономарев Е. С., Даин И. А., Демина Н. Б., Золотова А. С. Изучение физико-химических свойств субстанции этравирин. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):28–35. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-28-35.

REFERENCE

1. Bharatam P. V., Valanju O. R., Wani A. A., Dhaked D. K. Importance of tautomerism in drugs. *Drug Discovery Today*. 2023;28(4):103494. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103494.
2. Taylor A. P., Robinson R. P., Fobian Y. M., Blakemore D. C., Jones L. H., Fadeyi O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2016;14(28):6611–6637. DOI: 10.1039/c6ob00936k.
3. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12–29. (In Russ.)
4. Kodonidi I. P., Novikov O. O., Kuleshova S. A., Rjabukhin J. I., Shatokhin S. S., Ivchenko A. V., Kodonidi M. I., Zhilina O. M. Synthesis of new n-hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidine-4(1h)-one with anti-inflammatory activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(6):556–567. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567.

- Muhammad M. T., Khan K. M., Khan A., Arshad F., Fatima B., Choudhary M. I., Syed N., Moin S. T. Syntheses of 4,6-dihydroхуrimidine 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.
- Joshi K. A., Pandya H. B., Mahida A. K., Modasiya I. J., Dubal G. G. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2024;50(2):304–312. DOI: 10.1134/S1068162024020134.
- Vyshtakalyuk A. B., Semenov V. E., Parfenov A. A., Shashyn M. S., Belyaev G. P., Galyametdinova I. V., Zobov V. V. “Double” pyrimidine derivatives: synthesis and primary assessment of hepatoprotective properties in vitro. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020;46(6):1067–1073. DOI: 10.1134/S1068162020060369.
- Kolesnik D. A., Kuvaeva E. V., Semakova T. L., Strelova O. Yu., Yakovlev I. P. 5-Substituted-6-hydroxy-2,3-diphenylpyrimidin-4-(3H)-ones and method for their preparation. Patent RUS RU 2738605 C1. 12.14.2020 (In Russ.)
- Lutseva A. I., Bokovikova T. N., Yashkir V. A., Stronova L. A., Kuzmina N. E., Agapkina M. V., Panova L. I., Popova E. N., Gadasina N. V., Bulanova L. N., Prokofieva V. I. Methodological approaches to the choice of identification test methods for medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):71–76. (In Russ.)
- Moiseev S. V., Kuz'mina N. E., Lutseva A. I. Development of identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):54–63. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63.
- Vu T. Q., Yudin N. V., Kushtaev A. A., Nguyen T. X., Maltsev S. A. Spectroscopic study of the basicity of 4,6-dihydroхуrimidine derivatives. *ACS Omega*. 2021;6(22):14154–14163. DOI: 10.1021/acsomega.1c00671.
- Song Y., Cong Y., Wang B., Zhang N. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(4):551–571. DOI: 10.1080/17425247.2020.1737671.
- Moiseev S. V., Krylov V. I., Kuzmina N. E., Yashkir V. A., Merkulov V. A. The use of NMR-spectroscopy in pharmacopoeial analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(2):53–57. (In Russ.)
- Attia A. K., Abdel-Moety M. M., Abdel-Hamid S. G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10(1):S334–S338. DOI: 10.1016/j.arabjc.2012.08.006.
- Zolotov S. A., Ponomarev E. S., Dain I. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Study of the physicochemical properties of the etravirine substance. *Drug development & registration*. 2021;10(4):28–35. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-28-35.