

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АНЕСТЕЗИНА

Т.Г. Волкова, И.О. Таланова

Татьяна Геннадьевна Волкова

Кафедра органической и физической химии, Ивановский государственный университет, ул. Ермака, 39, Иваново, Российская Федерация, 153025

E-mail: tgvolkova@yandex.ru

Ирина Олеговна Таланова*

Кафедра биохимии, Ивановская государственная медицинская академия, Шереметевский пр., 8, Иваново, Российская Федерация, 153012

E-mail: i75@list.ru*

*Актуальной является задача получения хорошо растворимых и биологически активных лекарственных веществ. Один из методов решения данной проблемы заключается во введении в структуру биологически активных соединений углеводных остатков. Главным преимуществом таких модифицированных препаратов является то, что они более активны и менее токсичны. Конденсацией анестезина с глюкозой получен этиловый эфир *n*-(*N*- α -*D*-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты. Проведены его комплексное исследование с помощью ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, элементного состава, а также сравнительный анализ липофильных свойств анестезина и гликозилированного аналога и получен профиль потенциальной мишень-специфичной активности последнего. Полученный продукт, по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии, представляет смесь исходного анестезина и его гликозилированного аналога, соотношение веществ в смеси составляет 30 % и 68,5 % соответственно. По данным ЯМР-спектроскопии в этиловом эфире *n*-(*N*- α -*D*-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты присутствуют две группы сигналов (в области 3,32-3,76 и 4,62~4,80 м.д.), соответствующие разным типам атомов водорода: входящих в состав гидроксогрупп и связанных с углеродом. Показано, что введение глюкозного фрагмента в структуру анестезина приводит к снижению значения коэффициента липофильности и увеличению его растворимости в воде. Существенная разность в растворимости анестезина и продукта его конденсации с глюкозой была доказана ЯМР-спектроскопией и использована для их разделения: анестезин был удален из смеси растворением в хлороформе. Проведен виртуальный скрининг и получен профиль потенциальной биоактивности гликозилированного анестезина. Установлено, что этиловый эфир *n*-(*N*- α -*D*-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты будет принимать участие в метаболизме углеводов, аминокислот и липидов.*

Ключевые слова: анестезин, этиловый эфир *n*-(*N*- α -*D*-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты, гликозилирование, растворимость, липофильность, потенциальная биоактивность

SYNTHESIS AND STUDY OF WATER-SOLUBLE FORMS OF ANAESTHESIN

T.G. Volkova, I.O. Talanova

Tatiana G. Volkova

Department of Organic and Physical Chemistry, Ivanovo State University, Ermak st., 39, Ivanovo, 153025, Russia
E-mail: tgvolkova@yandex.ru

Irina O. Talanova*

Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical Academy, Sheremetevsky ave., 8, Ivanovo, 153012, Russia
E-mail: i75@list.ru*

The problem of obtaining highly soluble and biologically active drugs is actual. One of the methods for solving this problem is the inclusion of carbohydrate residues into the structure of biologically active compounds. Ethyl ester of p-(N- α -D-glucopyranoside)aminobenzoic acid has been synthesized by condensation of benzocaine with glucose. The obtained product has been studied by means of NMR spectroscopy, high-performance liquid chromatography and elemental analysis. Comparative analysis of the lipophilic properties of benzocaine and its glycosylated analogue and a profile of the potential target-specific activity of the latter has also been carried out. According to high-performance liquid chromatography data the obtained product was a mixture of the initial benzocaine and its glycosylated analogue with a content of components of 30% and 68.5%, respectively. It was shown that the inclusion of glucose fragment into the structure of benzocaine led to the decrease in the value of the lipophilicity coefficient and the increase in its solubility in water. A significant difference in the solubility of benzocaine and its glycosylated analogue was proved by NMR data. It was used for their separation, i.e. benzocaine was removed from the mixture by dissolving in chloroform. Virtual screening was carried out and a profile of the potential bioactivity of glycosylated benzocaine was obtained. It has been noted that ethyl ester of p-(N- α -D-glucopyranoside)aminobenzoic acid would participate in the metabolism of carbohydrates, amino acids and lipids.

Keywords: anaesthesin, ethyl ester of p-(N- α -D-glucopyranoside) aminobenzoic acid, glycosylation, solubility, lipophilicity, potential bioactivity

Для цитирования:

Волкова Т.Г., Таланова И.О. Получение и исследование водорастворимой формы анестезина. *Иzv. вузов. Химия и хим. технология.* 2018. Т. 61. Вып. 6. С. 35–40

For citation:

Volkova T.G., Talanova I.O. Synthesis and study of water soluble forms of anaesthesin. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018. V. 61. N 6. P. 35–40

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время химическая модификация соединений с известной биологической активностью является одним из наиболее распространенных путей синтеза новых лекарственных препаратов. К основным направлениям в разработках современных систем доставки лекарств (Drug Delivery Systems) относится управление их сольубилизационными характеристиками [1]. Наиболее востребованными являются методы повышения растворимости и скорости растворения активных фармацевтических субстанций – лекарственных веществ (ЛВ).

Известно [2-4], что растворимость соединений играет существенную роль в действии лекарственных средств, т.к. определяет скорость их транспорта через биологические мембраны. Для увеличения растворимости ЛВ в настоящее время используют различные физико-химические подходы: уменьшение размеров частиц, модификацию кристаллической структуры, получение твердых дисперсий ЛВ с наполнителями, перевод ЛВ в их водорастворимые соли [5-10]. Так, например, введение в структуру биологически активных соединений углеводных остатков приводит к резкому снижению их токсичности и к увеличению водной растворимости препаратов, что позволяет рекомен-

довать метод гликозилирования как один из способов получения малотоксичных, хорошо растворимых и биологически активных соединений [11].

Целью настоящей работы стало комплексное исследование, включающее химическую модификацию анестезина методом гликозилирования, изучение полученного этилового эфира *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты с помощью ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и элементного анализа, а также проведение сравнительного анализа липофильных свойств анестезина и его гликозилированного аналога и получение профиля потенциальной мишень-специфичной активности последнего.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker (500 МГц ^1H) и AVANCE, Bruker (600 МГц ^1H) при комнатной температуре. В качестве растворителей применяли D_2O и CDCl_3 . Нормировку выполняли по сигналу растворителя.

Чистоту полученных соединений контролировали методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu-20A с использованием колонок с нормальной и обращенной (C18) неподвижными фазами.

Значение $\log P$ для стандартной системы октан-1-ол – вода определяли при помощи программного комплекса ACD/Labs, позволяющего проводить предсказания физико-химического поведения различных молекул [12]. Профиль потенциальной биоактивности этилового эфира *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты получали на основе банка данных по субстанциям известных биологически активных соединений с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [13].

Этиловый эфир *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты получали следующим образом: смесь из 1,8 г глюкозы с 1,7 г этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты, 0,3 мл

воды, 0,3 мл ледяной уксусной кислоты и 15 мл 96 % этилового спирта нагревали при частом встряхивании до полного растворения исходных веществ. Полученную смесь охлаждали до 60-70 °С и мелкими порциями добавляли активированный уголь (~200 мг), затем снова нагревали в течение 10 мин. и фильтровали в горячем состоянии. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Выход продукта составлял 65%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение глюкозного фрагмента в молекулу анестезина приводит к увеличению как атомов-доноров, так и атомов-акцепторов, и к снижению значения коэффициента липофильности ($\log P$) (табл. 1). Полученное значение $\log P$ для этилового эфира *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты хорошо согласуется с литературными данными [14-19].

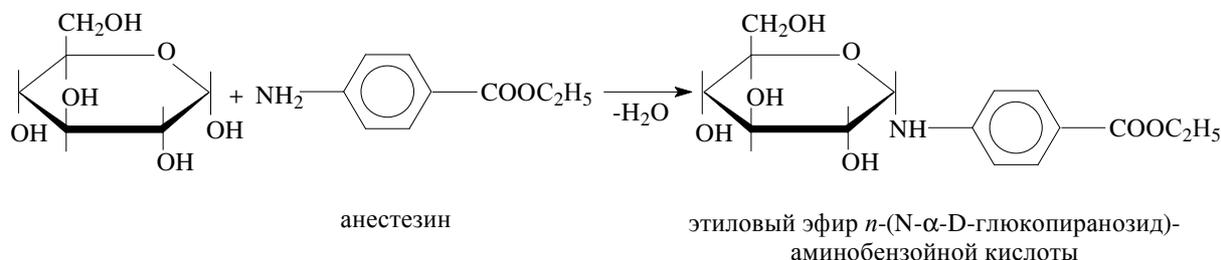
Таблица 1

Дескрипторы анестезина и этилового эфира *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты
Table 1. Descriptors of benzocaine and ethyl ester *p*-(*N*- α -D-glucopyranoside)aminobenzoic acid

Дескрипторы	Анестезин	Этиловый эфир <i>n</i> -(<i>N</i> - α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты
Число доноров водородной связи*	2	5
Число акцепторов водородной связи**	5	8
$\log P$	1,95 \pm 0,25	1,38 \pm 0,51

Примечание: *Определяется как сумма OH- и NH-групп в соединении; **определяется как сумма атомов O и N в соединении.
Note: * is determined as sum of OH and NH groups in compound; ** is determined as sum of O atoms in compound

В настоящей работе синтез этилового эфира *n*-(*N*- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты проводили по реакции конденсации глюкозы и анестезина, которая протекает по схеме:



Полученный продукт, по данным ВЭЖХ, представляет смесь исходного анестезина и его гликозилированного аналога, соотношение ве-

ществ в смеси составляет 30% и 68,5% соответственно. В спектре ЯМР ^1H в D_2O наблюдаются сигналы обоих соединений (табл. 2). О присут-

ствии фрагмента глюкозы свидетельствуют сигналы протонов в области 3,32-3,76 и 4,62~4,80 м.д., что хорошо согласуется со спектром ЯМР ^1H глюкопиранозы из базы данных ACD/Labs [12]. В теоретическом спектре – две группы сигналов (в области 3,50-3,85 и 4,80-5,00 м.д.), соответствующие разным типам атомов водорода: входящих в состав гидроксогрупп и связанных с углеродом. Также следует отметить, в интервале 4,62~4,80 м.д. находится и индивидуальный пик растворителя (4,79 м.д.), что в значительной мере затрудняет анализ спектральных данных. Свободная аминогруппа

анестезина дает два сигнала, причем они весьма уширены. Это объясняется тем, что обмен протонов при комнатной температуре протекает с низкой частотой, т.е. лежит в области медленного обмена. Сопоставление интегральных интенсивностей линий анестезина и его гликозилированного аналога показало: содержание веществ в смеси составляет 17% и 83% соответственно. Таким образом, гликозилирование анестезина увеличивает его растворимость в воде. Разницу с данными, полученными ВЭЖХ, можно объяснить низкой растворимостью анестезина в воде.

Таблица 2

Спектральные характеристики исследуемых соединений
Table 2. The spectral characteristics of compounds under study

Соединение	Растворитель	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
Анестезин	D ₂ O	1,04-1,07 (т, 3H, CH ₃), 4,05-4,12 (кв, 2H, CH ₂), 6,58-6,59 (д, 2H, C ₆ H ₄), 6,76-6,74 (2с, 2H, NH ₂), 7,57-7,58 (д, 2H, C ₆ H ₄)
	CDCl ₃	1,33-1,35 (т, 3H, CH ₃), 4,27-4,32 (кв, 2H, CH ₂), 6,62-6,64 (д, 2H, C ₆ H ₄), 7,83-7,85 (д, 2H, C ₆ H ₄)
Этиловый эфир <i>n</i> -(N- α -D-глюкопиранозид)амино-бензойной кислоты	D ₂ O	1,15-1,18 (т, 3H, CH ₃), 3,32-3,76 (группа сигналов, 6H), 4,62-4,80 (группа сигналов), 4,07-4,12 (кв, 2H, CH ₂), 6,67-6,69 (д, 2H, C ₆ H ₄), 7,65-7,66 (д, 2H, C ₆ H ₄)
	CDCl ₃	сигналов нет

В спектре ЯМР ^1H в CDCl₃ присутствуют сигналы протонов анестезина (табл. 2). Известно, что глюкоза не растворима в хлороформе [20]. Этим свойством обладают также ее производные, в том числе и этиловый эфир *n*-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты. В отличие от спектра в D₂O в CDCl₃ отсутствуют сигналы водорода аминогруппы анестезина. Вероятно, это связано с полярностью растворителя, в результате влияния которого сигнал смещается в сторону того или иного поля, сливаясь или выделяясь на его фоне. Отсутствие линий, относящихся к этиловому эфиру *n*-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты, в одном спектре ЯМР и присутствие их в другом свидетельствует о разной его растворимости в CDCl₃ и D₂O.

Существенная разность в растворимости анестезина и его гликозилированного аналога была использована для их разделения: анестезин был удален из смеси растворением в хлороформе.

Анализ методом ВЭЖХ показал, что время удерживания анестезина и этилового эфира *n*-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты в смеси составляет 2,73 и 1,48 мин соответственно, в то время как для индивидуальных веществ – 2,32 и 1,47 мин. На основании этого можно сделать вывод о том, что осадок содержит только одно вещество и время удерживания его соответствует гликозилированному аналогу анестезина.

Исследование профиля потенциальной биоактивности этилового эфира *n*-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты (табл. 3) показало, что он будет принимать участие в метаболизме углеводов, аминокислот и липидов. С практической точки зрения, на наш взгляд, интересны такие его свойства, как антигеморрагические и противовирусные. Однако данные скрининга указывают на достаточно высокую опасность при работе с сухим чистым веществом, а также на возможную гиперурикемию при его применении.

Таблица 3

Профиль мишень-специфичной активности этилового эфира *n*-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты

Table 3. Profile of target-specific activity of ethyl ester of *p*-(N- α -D-glucopyranoside)aminobenzoic acid

P _a	P _i	Потенциальные биомишени
0,919	0,001	Ингибитор антрилатфосфорибозилтрансферазы
0,919	0,004	Ингибитор фосфатазы углеводов
0,886	0,002	Кровоостанавливающий
0,887	0,007	Ингибитор алкенилглицерофосфохолин гидролазы

0,873	0,008	Ингибитор бензоат-СоА-лигазы
0,859	0,004	Ингибитор УДФ-N-ацетилглюкозамино-4-эпимеразы
0,855	0,018	Ингибитор ЦДФ-глицерол-глицерофосфотрансферазы
0,840	0,005	Ингибитор экзорибонуклеазы II
0,828	0,003	Ингибитор антранилат-СоА-лигазы
0,833	0,014	Ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы (НАДФН ₂)
0,823	0,006	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-β-глюкозидазы
0,817	0,004	Ингибитор цАМФ фосфодиэстеразы
0,811	0,004	Ингибитор леваназы
0,811	0,012	Ингибитор киназы β-адренергических рецепторов
0,811	0,012	Ингибитор киназы рецепторов G-белка
0,801	0,003	Противовирусные
0,803	0,009	Иммуностимулятор
0,791	0,002	Ингибитор β-глюкуронидазы
0,792	0,005	Ингибитор муцинамилсерин муцинамидазы
0,785	0,001	Ингибитор β-D-фукозидазы
0,793	0,015	Ингибитор маннотетраозо-2-α-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы
0,774	0,004	Ингибитор фруктан-β-фруктозидазы
0,763	0,002	Агонист цАМФ
0,757	0,004	Ингибитор цикломальтодекстриназы
0,749	0,003	Ингибитор 4-гидроксибензоатнонапренилтрансферазы
0,745	0,005	Ингибитор N-ацилманнозаминокиназы
0,758	0,018	Ингибитор проницаемости мембран
0,712	0,006	Ингибитор алкенилглицерофосфоэтанолмингидролазы
0,708	0,006	Антидиабетический
Потенциальная токсичность		
0,878	0,020	Инттоксикация при вдыхании
0,841	0,004	Гиперурикемия

Примечание: P_a – оценка вероятности наличия каждого вида активности; P_i – оценка вероятности отсутствия каждого вида активности

Note: P_a – estimation of probability of existence of every kind of activity; P_i – estimation of probability of absence of every kind of activity

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования и анализ полученных результатов показали, что гликозилирование анестезина увеличивает его растворимость в воде. Это дает возможность для создания новых ле-

карственных форм анестезина с более высокой биологической доступностью.

Авторы выражают признательность д.х.н. Александрийскому В.В. (ИГХТУ) и к.х.н. Аккуратову А.В. (ИПХФ РАН) за регистрацию спектров и помощь в их обработке.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Shinde A.J.** Solubilization of Poorly Soluble Drugs: A Review. Available at: <http://www.pharmainfo.net/reviews/solubilization-poorly-soluble-drugs-review>. 2009. N 21.
2. **Исаева Г.А., Исаев П.П.** ММ/QM анализ биологической активности анестетиков. Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2012. Т. 65. № 10. С. 88-90.
3. **Bruhova I., Tikhonov D.B., Zhorov B.S.** Access and binding of local anesthetics in the closed sodium channel. *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74. N 4. P. 1033-1045.
4. **Сарымзакова Р.К., Абдурашитова Ю.А., Джаманбаев Ж.А.** Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов. *Вестн. моск. ун-та. Серия 2. Химия.* 2006. Т. 47. № 3. С. 242-244.
5. **Krishnaiah Y.S.R.** Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *J. Bioequivalence Bioavailability.* 2010. V. 2. N 2. P. 028-036. DOI: 10.4172/jbb.1000027.

REFERENCES

1. **Shinde A.J.** Solubilization of Poorly Soluble Drugs: A Review. Available at: <http://www.pharmainfo.net/reviews/solubilization-poorly-soluble-drugs-review>. 2009. N 21.
2. **Isaeva G.A., Isaev P.P.** MM/QM analysis of the biological activity of anesthetics. *Almanac of modern science and education.* Tambov: Gramota. 2012. V. 65. N 10. P. 88-90 (in Russian).
3. **Bruhova I., Tikhonov D.B., Zhorov B.S.** Access and binding of local anesthetics in the closed sodium channel. *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74. N 4. P. 1033-1045.
4. **Sarymzakova R.K., Abdurashitova Yu.A., Dzhamanbaev Zh.A.** The ways of lowering the toxicity and increasing the selectivity of drugs. *Vestn. Mosk. un-ta. Khimiya.* 2006. V. 47. N 3. P. 242-244 (in Russian).
5. **Krishnaiah Y.S.R.** Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *J. Bioequivalence Bioavailability.* 2010. V. 2. N 2. P. 028-036. DOI: 10.4172/jbb.1000027.

6. **Gening M.L., Titov D.V., Grachev A.A., Gerbst A.G., Yudina O.N., Shashkov A.S., Chizhov A.O., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E.** Synthesis, NMR, and Conformational Studies of Cyclic Oligo-(1→6)-β-D-Glucosamines. *Eur. J. Org. Chem.* 2010. P. 2415-2422. DOI: 10.1002/ejoc.201090031.
7. **Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surendra J.K.** Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges. *Drug Invention Today.* 2010. V. 2. N 7. P. 349-357.
8. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2012. 1216 с.
9. **Pribytkova L.N., Gus'kov S.A., Dushkin A.V., Pisareva S.I.** Mechanochemical preparation of water soluble composites based on quercetin. *Chem. Nat. Compounds.* 2011. V. 47. N 3. P. 373-376. DOI: 10.1007/s10600-011-9937-x.
10. **Душкин А.В., Сунцева Л.П., Халиков С.С.** Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ. *Фундаментал. исследования.* 2013. № 1–2. С. 448-457.
11. **Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Ильин А.И., Кулманов М.Е.** N-аминогликозиды: методы синтеза, строение и биологическая активность. Караганда: Гласир. 2010. 156 с.
12. ACD/NMR Processor Academic Edition, www.acdlabs.com.
13. PASS, <http://pharmaexpert.ru/passonline>
14. **Eleftheriou P., Geronikaki A., Hadjipavlou-Litina D., Vicini P., Filz O., Filimonov D., Poroikov V., Chaudhaery S.S., Roy K.K., Saxena A.** Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-arylidene-4-hiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. V. 47. N 1. P. 111-124.
15. **Filz O.A., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.** In silico fragment-based drug design using PASS approach. *SAR & QSAR Environ. Res.* 2012. V. 23. N 3-4. P. 279-296.
16. **Chieh-Ming Hsieh, Shu Wang, Shiang-Tai Lin, Sandler S.I.** A Predictive Model for the Solubility and Octanol–Water Partition Coefficient of Pharmaceuticals. *J. Chem. Eng. Data.* 2011. V. 56. N 4. P. 936-945. DOI: 10.1021/je1008872.
17. **Warnke S., Seo J., Gewinner S., Schöllkopf W., von Helden G., Boschmans J., Sobott F., Scrivens J.H., Bleiholder C., Bowers M.T., Pagel K.** Protomers of Benzocaine: Solvent and Permittivity Dependence. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. N 12. P. 4236-4242. DOI: 10.1021/jacs.5b01338.
18. **Strichartz G.R., Sanchez V., Arthur G.R., Chafetz R., Martin D.** Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer partition coefficients and pK_a values of clinically used drugs. *Anesth. Analg.* 1990. V. 71. N 2. P. 158-170. DOI: 10.1007/BF03012520.
19. **Ma L., Ramachandran C., Weiner N.D.** Bulk Organic Solvent–Water Systems as a Possible Model To Predict Alkyl p-Aminobenzoate Partitioning in Liposomes. *J. Pharm. Sci.* 1992. V. 81. N 11. P. 1104-1108. DOI: 10.1002/jps.2600811113.
20. **Справочник фармацевта.** Под ред. А.И. Тенцовой. М.: Медицина. 1981. 386 с.
6. **Gening M.L., Titov D.V., Grachev A.A., Gerbst A.G., Yudina O.N., Shashkov A.S., Chizhov A.O., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E.** Synthesis, NMR, and Conformational Studies of Cyclic Oligo-(1→6)-β-D-Glucosamines. *Eur. J. Org. Chem.* 2010. P. 2415-2422. DOI: 10.1002/ejoc.201090031.
7. **Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surendra J.K.** Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges. *Drug Invention Today.* 2010. V. 2. N 7. P. 349-357.
8. **Mashkovskiy M.D.** Medicines. M.: Novaya volna. 2012. 1216 p. (in Russian).
9. **Pribytkova L.N., Gus'kov S.A., Dushkin A.V., Pisareva S.I.** Mechanochemical preparation of water soluble composites based on quercetin. *Chem. Nat. Compounds.* 2011. V. 47. N 3. P. 373-376. DOI: 10.1007/s10600-011-9937-x.
10. **Dushkin A.V., Suntsova L.P., Khalikov S.S.** Mechanochemical technology to improve the solubility of medicinal substances. *Fundament. Issled.* 2013. N 1–2. P. 448-457 (in Russian).
11. **Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Ilin A.I., Kulmanov M.E.** N-aminoglycosides: methods of synthesis, structure and biological activity. Karaqanda: Glasir. 2010. 156 p. (in Russian).
12. ACD/NMR Processor Academic Edition, www.acdlabs.com.
13. PASS, <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
14. **Eleftheriou P., Geronikaki A., Hadjipavlou-Litina D., Vicini P., Filz O., Filimonov D., Poroikov V., Chaudhaery S.S., Roy K.K., Saxena A.** Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-arylidene-4-hiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. V. 47. N 1. P. 111-124.
15. **Filz O.A., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.** In silico fragment-based drug design using PASS approach. *SAR & QSAR Environ. Res.* 2012. V. 23. N 3-4. P. 279-296.
16. **Chieh-Ming Hsieh, Shu Wang, Shiang-Tai Lin, Sandler S.I.** A Predictive Model for the Solubility and Octanol–Water Partition Coefficient of Pharmaceuticals. *J. Chem. Eng. Data.* 2011. V. 56. N 4. P. 936-945. DOI: 10.1021/je1008872.
17. **Warnke S., Seo J., Gewinner S., Schöllkopf W., von Helden G., Boschmans J., Sobott F., Scrivens J.H., Bleiholder C., Bowers M.T., Pagel K.** Protomers of Benzocaine: Solvent and Permittivity Dependence. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. N 12. P. 4236-4242. DOI: 10.1021/jacs.5b01338.
18. **Strichartz G.R., Sanchez V., Arthur G.R., Chafetz R., Martin D.** Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer partition coefficients and pK_a values of clinically used drugs. *Anesth. Analg.* 1990. V. 71. N 2. P. 158-170. DOI: 10.1007/BF03012520.
19. **Ma L., Ramachandran C., Weiner N.D.** Bulk Organic Solvent–Water Systems as a Possible Model To Predict Alkyl p-Aminobenzoate Partitioning in Liposomes. *J. Pharm. Sci.* 1992. V. 81. N 11. P. 1104-1108. DOI: 10.1002/jps.2600811113.
20. **Handbook of pharmacist.** Ed. by A.I. Tentsova. M.: Meditsina. 1981. 386 p. (in Russian).

Поступила в редакцию 11.10.2017

Принята к опубликованию 11.05.2018

Received 11.10.2017

Accepted 11.05.2018