

Л. Н. Диваева¹, А. С. Морковник¹, А. А. Зубенко², Т. А. Кузьменко¹,
Л. Н. Фетисов², А. Н. Бодряков², М. А. Бодрякова²

СИНТЕЗ, АНТИМИКРОБНАЯ И ПРОТИСТОЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ 3-АРИЛОКСИЭТИЛ(БЕНЗИЛ)-1- КАРБОМОИЛМЕТИЛ-2-ИМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИНОВ

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

² ГНУ Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, Россия, e-mail: skznivi@novoch.ru

Алкилированием 2-аминобензимидазола метилиодидом, а также бензил- или 2-арилоксиэтилбромидом получены 1-замещенные 2-аминобензимидазолы, которые при кватернизации хлорацетамидом образуют не описанные ранее гидрохлориды 3-арилоксиэтил(бензил)-1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолинов. Показано, что эти соединения обладают антибактериальной активностью в отношении некоторых патогенных грамположительных и грамотрицательных микробов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), сочетающейся с выраженным на уровне клинически используемых препаратов сравнения протистоцидным действием на простейшие виды *Colpoda steinii*.

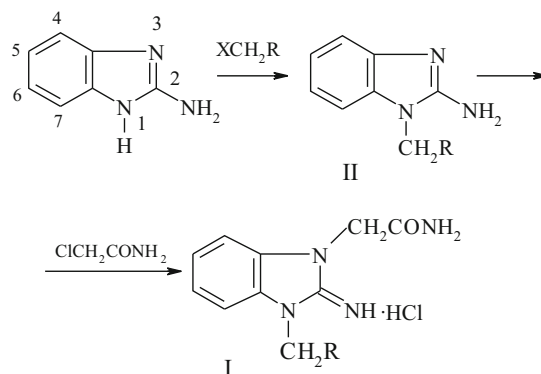
Ключевые слова: 1-замещенные 2-аминобензимидазола; гидрохлориды 3-арилоксиэтил(бензил)-1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолинов; антибактериальная активность; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; протистоцидная активность; *Colpoda steinii*.

Резистентность патогенных микроорганизмов к антибиотикам квалифицирована ВОЗ как одна из величайших угроз здоровью человека [1 – 5]. Даже в благополучном Европейском союзе от мультирезистентных, в том числе нозокомиальной, инфекций ежегодно умирает около 25 000 пациентов. Проблема усугубляется появлением полирезистентных штаммов бактерий, на которые не действует большинство выпускаемых фармацевтической промышленностью антибиотиков. Поэтому создание новых природных и синтетических антибактериальных лекарственных средств является одной из важнейших задач современной науки, объединяющей усилия химиков-органиков, микробиологов, врачей, представителей других специальностей.

В ряду бензимидазола известно большое количество соединений с антимикробной активностью [6 – 11], в том числе 2-незамещенные 1-ω-арилоксиалкилбензимидазолы, действующие на *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhi* [12]. В последнее время на примере 2-уреидобензимидазолов удалось изучить механизм антимикробного действия высокоэффективных к грамположительным патогенным микробам бензимидазолов, связанный с ингибированием двух ключевых бактериальных энзимов — ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы [6, 7].

Ранее нами запатентованы соли 1-β-арилоксиэтил-3-бензил-2-иминобензимидазолинов, проявляющие высокую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*), причем некоторые из этих соединений превосходят по действию на *Staphylococcus aureus* такие антибиотики, как ампициллин и окситетрациклин [13].

В продолжение этих исследований в настоящей работе описаны новые функционализированные производные 2-иминобензимидазолина — соли 3-арилоксиэтил(бензил)-1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолинов (I) и исследована их активность к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и инфузориям вида *Colpoda steinii*.



I, II: R=H (a); 2-FC₆H₄ (b); 2-ClC₆H₄ (c); C₆H₅OCH₂ (d);
4-CH₃C₆H₄OCH₂ (e); 4-OCH₃C₆H₄OCH₂ (f); 4-ClC₆H₄OCH₂ (g);
4-BrC₆H₄OCH₂ (h); C₁₀H₇OCH₂ (i).

Амиды Ib – i синтезированы с выходом 70 – 80 % реакцией кватернизации уже известных [13 – 15] или вновь полученных 1-арилоксиэтил(бензил)-2-аминобензимидазолов (II) хлорацетамидом в диметилформамиде (ДМФА) при 120 °С. Для сравнения был также синтезирован и исследован простейший представитель 3-замещенных 1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолинов — гидрохлорид 3-метил-1-карбомоилметил-2-иминобензимидазолин Ia.

Строение амидов I подтверждено данными ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений зарегистрированы на спектрометре Varian Unity-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ или CDCl₃. Химические сдвиги ядер ¹H приведены относительно остаточного сигнала дейтерорастворителя. Масс-спектры измерены на приборе Finnigan MAT INCOS50 с непосредственным вводом образца в источник при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Данные элементного анализа аминов II и солей I соответствуют вычисленным значениям.

2-Амино-1-метилбензимидазол (IIa) получают по методике [14], **2-амино-1-(2-феноксипропил)бензимидазол (IIc)** — по методике [15], **1-[2-(4-метилфеноксипропил)-2-аминобензимидазол (IId)]** и **1-[2-(4-хлорфеноксипропил)-2-аминобензимидазол (IIg)]** — по методике [13].

2-Амино-1-(2-фторбензил)бензимидазол (IIb). Смесь 1,31 г (10 ммоль) 2-аминобензимидазола и 0,67 г KOH (10 ммоль) (в расчете на 85 % содержание KOH) в 15 мл диметилсульфоксида (ДМСО) перемешивают при 35 °С 15 мин, а затем прибавляют 2,08 г (11 ммоль) 2-фторбензилбромида с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 50 °С.

Смесь выдерживают 30 мин при 50 °С, охлаждают и постепенно добавляют 40 мл воды. Образующийся объемный осадок амина IIb отфильтровывают, промывают 2 мл 5 % раствора KOH и водой. Выход 1,74 г (72 %). Белоснежные пластины с т. пл. 184 – 185 °С (из ацетонитрила). C₁₄H₁₂FN₃. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д. (CDCl₃): 4,65 (уш. с, 2H, NH₂), 5,19 (с, 2H, CH₂), 7,03 – 7,16 (м, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 5-H, 6-H), 7,26 (д, 1H, 7-H), 7,44 (д, 1H, 4-H).

2-Амино-1-(2-хлорбензил)бензимидазол (IIe) синтезируют аналогично амину IIb из 2-аминобензимидазола и 2-хлорбензилбромида с выходом 77 %. Бежевые кристаллы с т. пл. 157 – 159 °С (из этанола). C₁₄H₁₂ClN₃. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д. (CDCl₃): 4,70 (уш. с, 2H, NH₂), 5,22 (с, 2H, CH₂), 7,00 – 7,22 (м, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 5-H, 6-H), 7,25 (д, 1H, 7-H), 7,48 (д, 1H, 4-H).

2-Амино-1-[2-(4-метоксифеноксипропил)бензимидазол (IIf)]. К интенсивно перемешиваемому раствору 1,33 г (10 ммоль) 2-аминобензимидазола и 1,3 г (20 ммоль) KOH (в расчете на 85 % содержание KOH)

¹ Здесь и далее цифрами со штрихом обозначены протоны арильного заместителя.

Таблица 1

Выходы гидрохлоридов аминов I, их температуры плавления и характеристики спектров ЯМР ¹H

Соединение	R	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
Ia	H	281 – 282	67	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O · HCl	3,75 (с, 3H, CH ₃), 4,95 (с, 2H, NCH ₂ CO), 7,28 – 7,36 [м, 3H, 5-H, 6-H, CONH ₂ (1H)], 7,42 (д, 1H, 7-H), 7,55 (д, 1H, 4-H), 7,75 (с, 1H, CONH ₂), 9,05 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ib	2-FC ₆ H ₄	268 – 271	81	C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O · HCl	5,00 (с, 2H, NCH ₂ CO), 5,55 (с, 2H, NCH ₂ Ar), 7,10 – 7,25 [м, 7H, 5-H, 6-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H + CONH ₂ (1H)], 7,35 (д, 1H, 7-H), 7,45 (д, 1H, 4-H), 7,90 (с, 1H, CONH ₂), 9,50 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ic	2-ClC ₆ H ₄	255 – 256	74	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ O · HCl	5,20 (с, 2H, NCH ₂ CO), 5,55 (с, 2H, NCH ₂ Ar), 7,15 – 7,30 [м, 7H, 5-H, 6-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H + CONH ₂ (1H)], 7,45 (д, 1H, 7-H), 7,55 (д, 1H, 4-H), 7,80 (с, 1H, CONH ₂), 9,55 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Id	C ₆ H ₅ OCH ₂	261 – 262	78	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ · HCl	4,25 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,65 (т, 2H, CH ₂ O), 4,90 (с, 2H, NCH ₂ CO), 6,80 (д, 2H, 3'-H, 5'-H), 6,84 (т, 1H, 4'-H), 7,16 – 7,40 [м, 6H, 5-H, 6-H, 7-H, 2'-H, 6'-H + CONH ₂ (1H)], 7,60 (д, 1H, 4-H), 7,84 (с, 1H, CONH ₂), 9,35 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ie	4-CH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂	254 – 255	69	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ · HCl	2,45 (с, 3H, CH ₃), 4,26 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,70 (т, 2H, CH ₂ O), 5,00 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,85 (д, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,15 – 7,30 [м, 5H, 5-H, 6-H, 2'-H, 6'-H, CONH ₂ (1H)], 7,40 (д, 1H, 7-H), 7,55 (д, 1H, 4-H), 7,92 (с, 1H, CONH ₂), 9,65 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
If	4-OCH ₃ C ₆ H ₃ OCH ₂	227 – 228	67	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O · HCl	3,65 (с, 3H, Me), 4,25 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,68 (т, 2H, CH ₂ O), 5,05 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,60 – 6,70 (м, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7,00 (с, 1H, CONH ₂), 7,05 – 7,25 (м, 2H, 5-H, 6-H), 7,35 (д, 1H, 7-H), 7,50 (д, 1H, 4-H), 7,95 (с, 1H, CONH ₂), 9,70 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ig*	4-ClC ₆ H ₃ OCH ₂	257 – 260	72	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ · HCl	4,28 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,62 (т, 2H, CH ₂ O), 4,88 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,82 (д, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,24 – 7,34 (м, 4H, 5-H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 7,38 (д, 1H, 7-H), 7,48 (с, 1H, CONH ₂), 7,64 (д, 1H, 4-H), 7,86 (с, 1H, CONH ₂), 9,26 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ih	4-BrC ₆ H ₃ OCH ₂	264 – 266	83	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ · HCl	4,30 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,75 (т, 2H, CH ₂ O), 5,00 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,75 (д, 2H, 3'-H, 5'-H), 7,05 (с, 1H, CONH ₂), 7,15 – 7,25 (м, 4H, 5-H, 6-H, 2'-H, 6'-H), 7,35 (д, 1H, 7-H), 7,45 (д, 1H, 4-H), 7,85 (с, 1H, CONH ₂), 9,70 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)
Ii**	α-C ₁₀ H ₇ OCH ₂	278 – 279	88	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ · HCl	4,50 (т, 2H, NCH ₂ CH ₂ OAr), 4,90 (т, 2H, CH ₂ O), 5,05 (с, 2H, CH ₂ CO), 6,88 (д, 1H, 8'-H), 7,25 – 7,45 (м, 8H, 5-H, 6-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7,65 – 7,77 [м, 2H, 7-H, CONH ₂ (1H)], 7,80 – 8,05 [м, 2H, 4-H, CONH ₂ (1H)], 9,86 (с, 2H, =N ⁺ H ₂)

* Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 287 (5,7), 190 (57), 173 (10), 146 (28,8), 119 (8,5), 91 (8,5), 77 (6,0), 44 (10), 36 (100).

** Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 217 (2,9), 190 (14,3), 172 (2,9), 146 (7,1), 115 (4,3), 91 (2,9), 77 (2,9), 44 (7), 36 (100).

в 1,5 мл воды добавляют 10 мл ацетона, а затем вносят порциями 2,54 г (11 ммоль) 2-(4-метоксифеноксид)этилбромида так, чтобы температура реакционной массы не превышала 40 °С. Смесь перемешивают 2,5 ч при 45 °С, охлаждают и отделяют ацетоновый слой. Ацетоновый раствор упаривают до половины объема, выливают в 20 мл воды и выделяющийся при этом осадок отфильтровывают, промывают 5 мл воды. Выход 1,90 г (67 %). Бледно-розовые кристаллы с т. пл. 150 – 151 °С (из изопропанола). C₁₆H₁₇N₃O₂. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д. (CDCl₃): 3,72 (с, 3H, Me), 4,24 (т, 2H, NCH₂), 4,34 (т, 2H, OCH₂), 5,05 (с, 2H, NH₂), 6,74 – 6,80 (м, 4H, ArO), 7,05 – 7,18 (м, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 7,45 (д, 1H, 4-H).

2-Амино-1-[2-(4-бромфеноксид)этил]бензимидазол (IIIh) получают аналогично амину IIf из 2-аминобензимидазола и 2-(4-бромфеноксид)этилбромида с выходом 79 %. Бесцветные кристаллы с т. пл. 167 – 168 °С (из изопропанола). C₁₅H₁₄BrN₃O. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д. (CDCl₃): 4,25 (т, 2H, NCH₂), 4,38 (т, 2H, OCH₂), 5,20 (уш. с, 2H, NH₂), 6,74 (2H, 3'-H, 5'-H), 6,82 – 6,95 (м, 2H, 5-H, 6-H), 7,20 – 7,38 (м, 3H, 2'-H, 6'-H, 7-H), 7,45 (д, 1H, 4-H).

2-Амино-1-[2-(1-нафтокси)этил]бензимидазол (IIIi) получали из 2-аминобензимидазола и 2-(1-нафтокси)этилбромида аналогично амину IIb с выходом 79 %. Бесцветные кристаллы с т. пл. 234 °С (из нитрометана). C₁₉H₁₇N₃. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д. (CDCl₃): 4,48 (с, 4H, 2CH₂), 4,90 (уш. с, 2H, NH₂), 6,80 (д, 1H, 8'-H), 7,06 – 7,20 (м, 3H, 5-H, 6-H, 2'-H), 7,30 – 7,48 (м, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7,78 (д, 1H, 7-H), 8,05 (д, 1H, 4-H).

Гидрохлориды 3-арилоксиэтил(бензил)-1-карбомилметил-2-иминобензимидазолинов (I). Общая методика. К раствору 10 ммоль 1-замещённого 2-ами-

нобензимидазола (II) в 20 мл ДМФА при температуре 80 °С прибавляют 0,94 г (10 ммоль) хлорацетамида и выдерживают при температуре 120 °С 1 ч. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА (соединения Ia – с, i) или из смеси (в соотношении 1:1) ДМФА с этанолом (соединения Id – h). Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ¹H полученных соединений приведены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Антимикробная активность амидов Ia–i изучена на стандартных штаммах бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC25923 и *Escherichia coli* ATCC 25922 по методикам [16, 17] способом двукратных серийных разведений в жидкой агаризированной питательной среде Luria-Bertani (LB). Приготовленную взвесь бактерий объёмом 2 мл с концентрацией 5 · 10⁵ микробных тел в 1 мл вносят в пробирки с раствором исследуемых веществ различной концентрации объёмом 2 мл. Таким образом, учитываемая микробная нагрузка составляет 250 тысяч микробных тел на 1 мл. Пробирки инкубируют в термостате в течение 18 ч при 37 °С. Контролем служат пробирки, содержащие питательную среду с бактериями в концентрации 250 тыс. микробных тел в 1 мл (положительный контроль). Отрицательным контролем служат пробирки с питательной средой (без бактерий). В качестве тест-организмов использовали штаммы бактерий *E. coli* 078 (полевой штамм) и *St. aureus* P-209. Результаты антибактериальной активности амидов I приведены в табл. 2.

Таблица 2
Антибактериальная активность гидрохлоридов амидов Ia – i

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация (МИС), мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922
Ia	> 100	> 100
Ib	> 100	> 100
Ic	> 100	> 100
Id	> 100	> 100
Ie	50	> 100
If	100	50
Ig	50	> 100
Ih*	50	> 100
Ii	50	> 100
Ампициллин	6,3	6,3/–**
Фуразолидон	3,1	12,5
Канамицин	3 – 6	100

* МИС на штаммах *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sp* и *Corynebacterium sp* — 50 мкг/мл;

** “6,3/–” — разная чувствительность к ампициллину у стандартного штамма и клинического изолята, устойчивого к действию антибиотика, “–” — отсутствие антибактериальной активности

Таблица 3
Данные исследования протистоцидной активности амидов I в отношении простейших вида *Colpoda steinii*

Соединение	Концентрация, мкг/мл											
	1000	500	250	125	62,5	31,3	15,6	7,8	3,9	2,0	1,0	0,5
Ia	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Ib	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Id	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Ie	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
If	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Ig	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Ih	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Ii	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Бай-кокк	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–

* Для каждого соединения приведены данные измерений 2 параллельных опытов, значок “+” означает гибель всех простейших.

Протистостатическую активность амидов I по отношению к простейшим вида *Colpoda steinii* изучали по методике, разработанной ранее [18].

Активность веществ определяли в убывающих разведениях от 1000,0 до 0,5 мкг/мл при постоянной нагрузке 3-суточной культурой простейших. Контролем жизнеспособности культуры служила среда, используемая для приготовления разведений веществ, а препаратом сравнения — широко используемый в настоящее время кокцидиостатик “Байкокк” фирмы Bayer AG. Результаты протистостатической активности приведены в табл. 3.

Антибактериальная активность амидов I оказалась значительно ниже, чем у препаратов сравнения и описанных в работе [13] 1-β-арилоксиэтил-2-иминобензимидазолинов. В отношении золотистого стафилококка наибольшую активность проявили амиды Ie, g – i, в отношении кишечной палочки — амид If, содержащие 3-арилоксиэтильные заместители. Наиболее выраженное протистостатическое действие, на уровне известного протистостатического препарата фирмы Bayer AG “Байкокк”, проявил амид Ig с пара-хлорфеноксиэтильной группой.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности феноксиэтил(бензил)замещённых 2-иминобензимидазолинов для создания антиинфекционных препаратов, в том числе ветеринарного профиля, с комбинированным (антибактериальным и протистостатическим) типом действия для лечения, например, болезней, вызванных одновременным инфицированием бактериями и простейшими.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП “Молекулярная спектроскопия” НИИ физической и органической химии Южного федерального университета.

Работа частично выполнена в рамках государственного задания, проект № 4.196.2014/К.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urgently needed: new antibiotics (Editorial), *The Lancet*, **374**, 1868 (2009).
2. S. Vento and F. Cainelli, *Lancet*, **375**, 637 (2010).
3. L. C. Panasevich, *Nation's Health*, **34**(7), 8 (2004).
4. D. Bald and A. Koul, *Drug Discovery Today*, **18**, 250 – 255 (2013).
5. G. R., Wax, K. Lewis, A. A. Salyers, and H. Taber (ed.), *Bacterial Resistance to Antimicrobials*, 2nd edn, CRC Press, Taylor & Francis Group (2008).
6. Патент США 20050256136 A1 (2005); <http://docs.google.com/a/google.com/viewer?url=www.google.com/patents/US20050256136.pdf>
7. P. S. Charifson, A-L. Grillo, T. H. Grossman, et al., *J. Med. Chem.*, **51**, 5243 – 5263 (2008).
8. N. Singh, A. Pandurangan, K. Rana, et al., *Int. Cur. Pharmacol. J.*, **1**(5), 119 – 127 (2012).
9. Y. Bansal and O. Silakari, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 6208 – 6236 (2012).
10. By La Fuente, T. B. Sonawane, B. Arumainayagam, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **149**, 551 – 559 (2006).
11. R. Walia, M. Hedaitulla, S. F. Naaz, et al., *Int. J. Res. Pharmacol. Chem.*, **1**(3), 565 – 574 (2011).
12. A. Khalafi-Nezhad, M. N. Soltani Rad, H. Mohabatkar, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **5**(13), 1931 – 1938 (2005).
13. Патент РФ № 2 423 355; *Бюл. изобрет.*, № 19 (2011).
14. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд. Рост. ун-та, Ростов-на-Дону (1988), с. 105.
15. A. S. Morkovnik, L. N. Divaeva, K. A. Lyssenko, et al., *Mendeleev Commun.*, 133 – 136 (2005).
16. Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, *Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей*, Москва (2002).
17. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии (практическое руководство)*, Москва (1971), сс. 100 – 106.
18. А. А. Зубенко, Л. Н. Фетисов, А. Н. Бодряков и др., *Тез. докл. всеросс. Научно-практической конф. “Научное обеспечение инновационного развития отечественного животноводства”*, Новочеркасск (2011), сс. 162 – 165.

Поступила 02.10.2013

SYNTHESIS, ANTIMICROBIAL AND PROTISTOCIDAL ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF 3-ARYLOXYETHYL(BENZYL)-1-CARBOMOYLMETHYL-2-IMINOBENZIMIDAZOLINES

L. N. Divaeva¹, A. S. Morkovnik¹, A. A. Zubenko², T. A. Kuz'menko¹, L. N. Fetisov², A. N. Bodryakov², and M. A. Bodryakova²

¹ Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 334090 Russia

² North-Caucasian Regional Scientific Research Veterinary Institute, Novocheerkassk, 346421 Russia

* e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

A series of previously unknown 3-aryloxyethyl(benzyl)-1-carbomoylmethyl-2-iminobenzimidazolines (I) for the biological testing have been synthesized in form of hydrochlorides by alkylation of 2-aminobenzimidazole by methyl iodide and various alkyl(benzyl)bromides or 2-aryloxyethylbromides with subsequent quaternization of the resulting 1-substituted 2-aminobenzimidazoles by chloracetamide. Amides I exhibit antibacterial activity (with respect to *Staphylococcus aureus* ATCC25923 and *Escherichia coli* ATCC 25922) in combination with pronounced (comparable with reference drugs used in clinics) protistocidal activity (with respect to protozoa type *Colpoda steinii*).

Keywords: 1-substituted 2-aminobenzimidazoles; hydrochlorides of 3-aryloxyethyl(benzyl)-1-carbomoylmethyl-2-iminobenzimidazolines; antibacterial activity; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; protistocidal activity; *Colpoda steinii*