

Биологическая активность некоторых производных *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов

Е.В. Куваева, Д.А. Колесник, Е.Н. Кириллова, Е.В. Федорова, И.П. Яковлев

Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Куваева Елена Владимировна – доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (812) 439-39-00, доб. 4201. E-mail: elena.kuvaeva@pharminnotech.com

Колесник Денис Андреевич – аспирант кафедры органической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета. Тел. +7 (812) 439-39-00, доб. 4201. E-mail: denis.kolesnik@pharminnotech.com

Кириллова Евгения Никитична – советник при ректорате, доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат химических наук. Тел.: +7 (812) 439-39-00, доб. 0020. E-mail: eugenia.kirillova@pharminnotech.com

Федорова Елена Владимировна – доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат химических наук. Тел.: +7 (812) 439-39-00, доб. 4201. E-mail: helen.fedorova@pharminnotech.com

Яковлев Игорь Павлович – заведующий кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор химических наук, профессор. Тел.: +7 (812) 439-39-00, доб. 4201. E-mail: igor.yakovlev@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Органические молекулы, принадлежащие к классу амидинов, обладают широким спектром биологической активности: антимикробной, антикоагулянтной, противовоспалительной, анальгезирующей и др. Но эти соединения плохо растворимы в воде и в большинстве органических растворителей, что является существенным недостатком для создания на их основе новых фармацевтических субстанций. Введение в молекулы этих соединений заместителей, не меняющих биологическую активность и токсичность, но изменяющих растворимость, или получение солей, обладающих более высокой растворимостью, является одним из путей решения данной проблемы.

Цель работы – изучение биологической активности синтезированных *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов.

Материал и методы. *N*-арилбензамидины были получены методом запекания ариламинов с бензонитрилом в присутствии хлорида алюминия.

N-арилбензамидины гидрохлориды синтезировали пропуская сухой хлороводорода через суспензию *N*-арилбензамидинов. Острую токсичность определяли методом Миллера–Тейтнера. Противовоспалительную активность изучали методом «формалинового отека лапы крысы». Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности использовали модель – «генерация уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов». Антимикробная активность изучалась методом серийных разведений.

Результаты. Синтезированы ряды *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов. Строение полученных соединений было доказано с помощью современных методов анализа. Синтезированные соединения изучены с точки зрения острой токсичности и биологической активности (противомикробная, анальгезирующая и противовоспалительная).

Заключение. Острая токсичность полученных *N*-арилбензамидинов и их солей зависит от электронной природы заместителя в арильном фрагменте. Увеличение электронно-акцепторного характера заместителя снижает токсичность синтезированных соединений.

N-арилбензамидины, в отличие от их гидрохлоридов, обладают выраженной антимикробной, противовоспалительной и анальгезирующей активностью. Эти свойства находятся на уровне широко используемых антимикробных препаратов, таких как фторхинолоны и хлоргексидин. Наличие электронно-акцепторного заместителя в арильном фрагменте амидинов приводит к повышению антимикробной активности.

Ключевые слова: *N*-арилбензамидины, *N*-арилбензамидинов гидрохлориды, острая токсичность, антимикробная активность, противовоспалительная активность, анальгезирующая активность.

Для цитирования: Куваева Е.В., Колесник Д.А., Кириллова Е.Н., Федорова Е.В., Яковлев И.П. Биологическая активность некоторых производных *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов. Фармация, 2019; 68 (5): 51–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-05-09>

BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME DERIVATIVES OF *N*-ARYLBENZAMIDINES AND THEIR HYDROCHLORIDES

E.V. Kuvaeva, D.A. Kolesnik, E.N. Kirillova, E.V. Fedorova, I.P. Yakovlev

Saint Petersburg Chemopharmaceutical Academy, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Kuvaeva – associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Tel.: +7 (812) 439-39-00 ext. 4201. E-mail: elena.kuvaeva@pharminnotech.com

Kolesnik Denis Andreevich – PhD student of the Department of Organic Chemistry, Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical University. Tel. +7 (812) 439-39-00 ext. 4201. E-mail: denis.kolesnik@pharminnotech.com

Evgeniia N. Kirillova – adviser to the Rector, Associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, PhD in Chemical Sciences, Associate Professor. Tel.: +7 (812) 439-39-00 ext. 0020. E-mail: eugenia.kirillova@pharminnotech.com

Elena V. Fedorova – associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, PhD in Chemical Sciences., Associate Professor. Tel.: +7 (812) 439-39-00 ext. 4201. E-mail: helen.fedorova@pharminnotech.com

Igor P. Yakovlev – professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Doctor of Chemistry, Professor. Tel.: +7 (812) 439-39-00 ext. 4201. E-mail: igor.yakovlev@pharminnotech.com

SUMMARY

Introduction. Organic molecules belonging to the class of amidines have a broad spectrum of biological activity: antimicrobial, anticoagulant, anti-inflammatory, analgesic, etc. But these compounds are poorly soluble in water and in most organic solvents, which is a substantial disadvantage in designing new pharmaceuticals based on them. The introduction of the substituents into the molecules of these compounds, which fail to alter the biological activity and toxicity, but change the solubility, or the obtaining of salts with a higher solubility, is one of the ways to solve this problem.

Objective: to investigate the biological activity of synthesized *N*-arylbenzamidines and their hydrochlorides.

Material and methods. *N*-arylbenzamidines were obtained by baking arylamines with benzonitrile in the presence of aluminum chloride. *N*-arylbenzamide hydrochlorides were synthesized by passing dry hydrogen chloride through a suspension of *N*-arylbenzamidines. Acute toxicity was determined by the Miller–Teichner method. Anti-inflammatory activity was studied using the formalin-induced rat paw edema method. For experimental evaluation of analgesic activity, an acetic acid-induced writhing model was used in male mice. Antimicrobial activity was investigated by the serial dilution method.

Results. Series of *N*-arylbenzamidines and their hydrochlorides were synthesized. The structure of the compounds obtained was proved using modern methods of analysis. The synthesized compounds were studied in terms of acute toxicity and biological (antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory) activity.

Conclusion. The acute toxicity of the obtained *N*-arylbenzamidines and their salts depends on the electronic nature of the substituent in the aryl moiety. Increasing the electron-acceptor nature of the substituent reduces the toxicity of synthesized compounds.

N-arylbenzamidines, unlike their hydrochlorides, have pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, and analgesic activities. These properties are at the level of widely used antimicrobial drugs, such as fluoroquinolones and chlorhexidine. The presence of an electron-acceptor substituent in the aryl moiety of amidines leads to an increase in antimicrobial activity.

Key words: *N*-arylbenzamidines, *N*-arylbenzamide hydrochlorides, acute toxicity, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity, analgesic activity.

For citation: Kuvaeva E.V., Kolesnik D.A., Kirillova E.N., Fedorova E.V., Yakovlev I.P. Biological activity of some derivatives of *N*-arylbenzamidines and their hydrochlorides. Farmatsiya (Pharmacy), 2019; 68 (5): 51–56. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-05-09>

Введение

Органические молекулы, принадлежащие к классу амидинов, обладают достаточно широким спектром биологической активности: антимикробной, антикоагулянтной, противовоспалительной, анальгезирующей. Амидиновый фрагмент входит в структуру многих известных лекарственных молекул, например оксиметазолина, тетризолина, фенкамина. Однако эти соединения плохо растворимы в воде и в большинстве органических растворителей, что является существенным недостатком для создания на их основе новых фармацевтических субстанций. Наиболее эффективные методы преодоления этого – регулирование баланса липофильно-гидрофиль-

ных свойств путем введения в их молекулы различных заместителей, не меняющих значительно биологическую активность и токсичность, но изменяющих растворимость, или получение солей, обладающих более высокой растворимостью, чем соответствующие *N*-арилбензамидины.

Цель работы – изучение биологической активности синтезированных *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов.

Материал и методы

N-арилбензамидины были получены взаимодействием ариламинов с бензонитрилом в присутствии безводного алюминия хлорида. В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл,

снабженную обратным холодильником и термометром, загружали 0,1 моль ариламина и 0,1 моль бензонитрила; смесь постепенно нагревали при перемешивании до расплавления, а затем в течение 15 мин порциями добавляли 0,1 моль безводный хлорид алюминия (катализатор). После добавления всей массы катализатора температуру смеси доводили до 180°C. Далее реакционную массу в расплавленном виде выливали в 2,7% раствор хлористоводородной кислоты, прибавляли 3,0 г активированного угля; полученную суспензию отфильтровывали. В фильтрат по каплям добавляли 3,8% раствора натрия гидроксида. Полученный осадок отфильтровывали. Выход продуктов составил 56,0–70,3% от теоретического.

Гидрохлориды *N*-арилбензамидинов получали при пропускании сухого хлороводорода через суспензию *N*-арилбензамидинов в абсолютном этиловом спирте. Выход продуктов составил 85,6–95,3%.

Контроль за ходом реакции, чистотой и индивидуальностью полученного продукта осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil.

Острую токсичность синтезированных соединений определяли на нелинейных белых мышьяках массой тела 18–22 г. Создавали группы животных, равные по численности и массе тела, по 10 животных в каждой группе. 0,5 мл суспензии *N*-арилбензамидинов в смеси диметилсульфоксид (ДМСО) – вода (1:5), стабилизированную твином-80 и растворы гидрохлоридов *N*-арилбензамидинов вводили однократно внутрибрюшинно в интервале доз от 50 до 2000 мг/кг. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними через 24 и 48 ч от момента введения исследуемого соединения. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных.

Противомикробную активность *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов устанавливали, определяя минимальные подавляющие концентрации (МПК) методом серийных разведений в жидкой питательной среде – мясопептонном бульоне (МПБ) с последующим высевом на агаризованные среды. Исследуемые соединения *N*-арилбензамидины не растворимы в воде, поэтому в качестве растворителя использовали 20% водный раствор ДМСО, не подавляющий рост ни одной из использованных культур в концентрациях более 1000 мкг/мл. Для *N*-арилбензамидинов гидрохлоридов в качестве растворителя использовалась дистиллированная вода.

В качестве тест-микроорганизмов были выбраны грамположительные бактерии *Staphylococcus*

aureus штамм Р 209 и грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922. Микробная нагрузка составляла 1000 клеток/мл. Для достижения соответствующей концентрации микробных клеток готовили суспензию микроорганизмов в физиологическом растворе в соответствии со стандартом мутности 10 ЕД (1 млрд клеток/мл), затем путем последовательных разведений получали конечную концентрацию микробных клеток.

В ряд пробирок наливали по 1 мл МПБ для бактерий. В 1-ю пробирку вносили 1 мл раствора исследуемого соединения и выполняли последовательные разведения в ряду пробирок (переноса по 1 мл из предыдущей в последующую), после чего в каждую пробирку ряда вносили по 0,1 мл микробной взвеси (100 клеток/мл), пробирки культивировали при температуре 37°C в течение 24 ч.

Из пробирки, где не было роста культуры (помутнение среды), делали высев в чашки Петри на мясопептонный агар (МПА) для стафилококка и кишечной палочки. Чашки культивировали при температуре 37°C в течение 24 ч. На основании полученных результатов определяли минимальные подавляющие концентрации.

Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности использовали модель – «генерация уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов». Судороги у животных вызывали при помощи внутрибрюшинного введения 3% раствора уксусной кислоты. Эксперимент проводили на белых нелинейных мышьяках-самцах массой тела 18–22 г. Для эксперимента использовали 3 группы животных по 7 особей в каждой. 0,5 мл суспензии *N*-арилбензамидинов в смеси ДМСО с водой (1:5) (стабилизатор твин-80) и в виде водного раствора гидрохлоридов *N*-арилбензамидинов вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1/10 LD₅₀ за 40 мин до внутрибрюшинного введения 3% раствора уксусной кислоты. Животным контрольной группы вводили смесь ДМСО – вода (1:5). Препаратом сравнения служил метамизол натрия в дозе 100 мг/кг. Регистрировали время начала судорог и их число в течение 20 мин.

Для экспериментальной оценки противовоспалительной активности использовали модель – «формалиновый отек лапы крысы». В опыте участвовали белые нелинейные крысы-самцы массой 200–240 г; были сформированы группы по 7 особей в каждой. Особям контрольной группы вводили только флогогенный агент. Животные опытных групп получали исследуемый препарат и препарат сравнения, которые вводили внутрибрюшинно за 1 ч до создания отека. Водный 2% раствор формалина вводили субплантарно в дозе

0,1 мл каждому животному. Исследуемый нативный раствор *N*-арилбензамидинов вводили крысам внутривентриально в виде суспензии ДМСО – вода (1:5) и в виде водного раствора гидрохлоридов *N*-арилбензамидинов в дозе 1/10 от LD₅₀. Препарат сравнения – диклофенак натрия (доза – 25 мг/кг).

Каждому животному выполняли экспериментальные процедуры в следующей последовательности:

- 1) внутривентриальное введение исследуемого образца однократно за 1 ч до введения флогенного вещества;
- 2) измерение объема стопы правой задней лапы животного (исходные данные);
- 3) ушлантарное введение формалина (0,1 мл 2% раствора) в правую заднюю лапу животного через 1 ч после последнего приема исследуемого образца;
- 4) измерение объема стопы правой задней лапы крысы через определенные промежутки времени после введения флогенного агента (1 и 24 ч).

Объем лапы измеряли при помощи стеклянного онкометра по объему вытесненной воды после погружения лапы в специальный резервуар. Результаты каждого животного усредняли в пределах группы и рассчитывали процент угнетения воспаления у животных опытной группы относительно контрольной по следующей формуле:

$$\% \text{ угнетения } = \left(1 - \frac{V_{(\text{соед})} - V_{o(\text{соед})}}{V_{(\text{контр})} - V_{o(\text{контр})}} \right) \times 100,$$

где $V_{o(\text{соед})}$ – объем лапки, измеренной до введения формалина у животного, получавшего исследуемый препарат; $V_{(\text{соед})}$ – объем лапки, измеренной через определенный промежуток времени после введения формалина у животного, получавшего исследуемый препарат; $V_{o(\text{контр})}$ – объем лапки до введения формалина у контрольного животного; $V_{(\text{контр})}$ – объем лапки, измеренной через определенный промежуток времени после введения формалина у контрольного животного.

Результаты и обсуждение

N-Арилбензамидины (III а–к) были получены обработкой ариламинов (II а–к) бензонитрилом (I а) в присутствии безводного хлорида алюминия (рис. 1) [1, 2].

Установили, что *N*-арилбензамидины гидрохлориды (IV а–к) можно получить при пропускании сухого хлороводорода через суспензию *N*-арилбензамидинов (III а–к) в абсолютном этиловом спирте (рис. 2) [6].

Строение полученных веществ доказано с помощью методов ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N-HSQC, ИК спектроскопии, РСА. Индивидуальность – методом ТСХ, состав – методом элементного анализа и масс-спектрометрией [1,2,4,5].

При изучении острой токсичности синтезированных амидинов и их гидрохлоридов среднюю летальную дозу (LD₅₀) рассчитывали с помощью пробит-анализа по методу Миллера–Тейтнера. Установили, что острая токсичность *N*-арилбензамидинов в значительной степени зависит от электронной природы заместителя в *para*-положении арильного фрагмента. Увеличение акцепторного характера заместителя в этом положении значительно уменьшает токсичность синтезированных *N*-арилбензамидинов (LD₅₀=10-2642 мг/кг). Аналогично, но не так выражено, меняется острая токсичность полученных солей *N*-арилбензамидинов (табл. 1).

Согласно *in silico* прогноза биологической активности полученных *N*-арилбензамидинов и их гидрохлоридов, с помощью системы PASS получены данные о предположительной антибактериальной и противовоспалительной активности с вероятностью Pa>0,8; анальгетической активности с вероятностью Pa≈0,4.

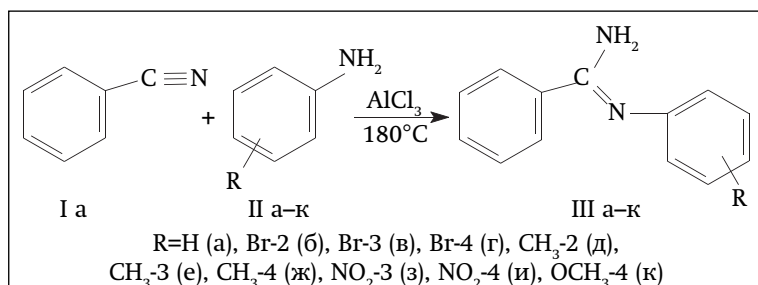


Рис. 1. Схема синтеза *N*-арилбензамидинов
Fig. 1. Synthesis scheme for *N*-arylbenzamides

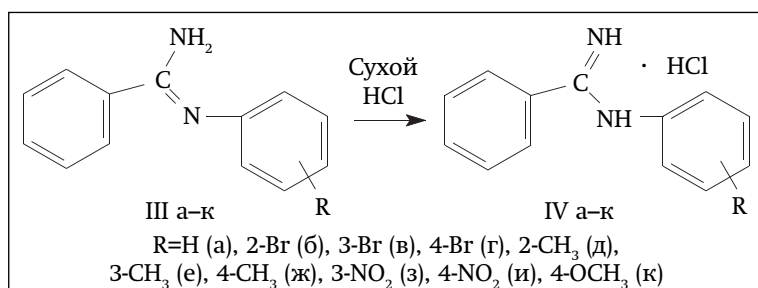


Рис. 2. Схема синтеза *N*-арилбензамидинов гидрохлоридов
Fig. 2. Synthesis scheme for *N*-arylbenzamide hydrochlorides

При изучении антимикробной активности установлено, что минимальные подавляющие концентрации *N*-арилбензамидинов (III а-к) находятся на уровне (или ниже) широко используемых на практике антибиотиков [(аминогликозиды – 0,2–3,2 мкг/мл (*E. coli*) и 0,1–1,6 мкг/мл (*St. aureus*); фторхинолоны – 0,016–0,500 мкг/мл (*E. coli*) и 0,06–0,52 мкг/мл (*St. aureus*)]. Полученные данные представляют несомненный интерес, так как токсичность исследуемых веществ ниже таковой у препаратов сравнения. Наличие нитрогруппы в 4 положении арильного фрагмента амидинов приводит к значительному повышению антимикробной активности [2]. Следует отметить, что *N*-арилбензамидинов гидрохлориды не проявляют выраженной антимикробной активности (МПК >100 мкг/мл).

Для исследования противовоспалительной активности были выбраны соединения из каждого ряда амидинов (III а, г, и; IV а, г, и) с наименьшей токсичностью. Согласно результатам эксперимента, выбранные амидины обладают выраженной противовоспалительной активностью. Следует особое внимание обратить на амидин (III и), имеющий низкую токсичность и более высокую активность по сравнению с препаратом сравнения (диклофенак) (табл. 2).

Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности были выбраны амидины с наименьшей токсичностью (III а, г, и) и их гидрохлориды (IV а, г, и). Суспензию исследуемого соединения в дозе 1/10 от LD₅₀ (от 8 до 264 мг/кг) вводили внутривентриально, а через 40 мин внутривентриально вводили 0,2 мл 3% раствора уксусной кислоты. Наблюдали за животными 20 мин. В ходе эксперимента регистрировали время начала судорог и их количество за временной интервал. Препаратом сравнения служил метамизол натрия (100 мг/кг). На основе полученных результатов констатировали, что существенной анальгезирующей активностью обладает *N*-4-нитрофенилбензамидин (III и), который уменьшает число судорог у животных (64,9%) по сравнению с контролем (табл. 3).

Заключение

Острая токсичность полученных *N*-арилбензамидинов и их солей существенно зависит от электронной природы заместителя в арильном

Таблица 1

Острая токсичность *N*-арилбензамидинов (III а-к) и их солей (IV а-к)

Table 1

Acute toxicity of *N*-arylbenzamides (III а-к) and their salts (IV а-к)

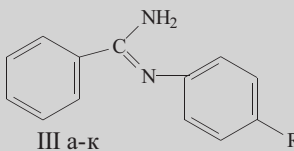
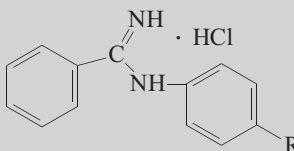
Соединение			LD ₅₀
Формула	R	№	
 <p>III а-к</p>	H	III а	76
	2-Br	III б	75
	3-Br	III в	70
	4-Br	III г	245
	2-CH ₃	III д	7
	3-CH ₃	III е	15
	4-CH ₃	III ж	10
	3-NO ₂	III з	240
	4-NO ₂	III и	2642
	4-OCH ₃	III к	6
 <p>IV а-к</p>	H	IV а	152
	2-Br	IV б	130
	3-Br	IV в	120
	4-Br	IV г	180
	2-CH ₃	IV д	45
	3-CH ₃	IV е	45
	4-CH ₃	IV ж	50
	3-NO ₂	IV з	150
	4-NO ₂	IV и	480
	4-OCH ₃	IV к	30

Таблица 2

Противовоспалительная активность соединений (III а, г, и; IV а, г, и)

Table 2

Anti-inflammatory activity of compounds (III а, d, j; IV а, d, j)

Соединение	Доза 1/10 от LD ₅₀ , мг/кг	% угнетения через 1 ч	% угнетения через 1 сут
Диклофенак	25	25±3	60,8±4,0
IIIа	8	36±3	82,7±6,0
IIIг	25	23±2	68,5±5,0
IIIи	264	20±2	64,8±5,0
IVа	15	46±3	72,2±5,0
IVг	18	13±2	58,5±5,0
IVи	48	30±2	54,3±4,0

Анальгезирующая активность *N*-арилбензамидинов (III а, г, и) и их гидрохлоридов (IV а, г, и)

Table 3

Analgesic activity of *N*-arylbenzamidines (III а, d, j) and their hydrochlorides (IV а, d, j)

Соединение	Доза (1/10 LD ₅₀) мг/кг	Время начала судорог, мин	Число судорог, наблюдаемых в течение 20 мин	% числа судорог к контролю	Прирост к контролю, %
Контроль	–	3,9±0,3	37±2	100	–
Метамизол натрия	100	7,55±2,30	3±1	8,1	91,9
IIIа	8	7,0±0,4	15±1	40,5	59,5
IIIг	25	6,5±0,4	13±1	35,1	64,9
IIIи	264	7,8±1,5	13±1	35,1	64,9
IVи	48	5,25±0,40	26±3	70,3	29,7
IVг	18	4,3±0,2	24±4	75,8	24,2
IVа	15	3,6±0,2	34±4	91,8	8,2

фрагменте. Увеличение электронно-акцепторного характера заместителя снижает токсичность синтезированных соединений.

N-арилбензамидины, в отличие от их гидрохлоридов, обладают выраженной антимикробной, противовоспалительной и анальгезирующей активностью, которые находятся на таком же уровне, как у широко используемых антимикробных препаратов – фторхинолонов и хлоргексидина. Наличие электронно-акцепторного заместителя в арильном фрагменте амидинов приводит к повышению антимикробной активности.

Наименьшей токсичностью и наибольшей биологической активностью с широким спектром действия обладает *N*-4-нитрофенилбензамидин.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Зайцев В.В. и др. Синтез и строение гидрохлоридов ароиламидинов и *N*-арилбензамидинов. Журнал органической химии, 2011; 48: 221–5.
2. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Яковлев И.П. и др. Особенности синтеза *N*-арилбензамидинов. Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технологического Университета), 2012; 14 (40): 58–61.
3. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Гурина С.В. и др. Влияние строения *N*-арилбензамидинов на антимикробную активность. Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». Казань, 2012; 106.

4. Куваева Е.В., Яковлев И.П., Кириллова Е.Н. и др. Амино-иминная таутомерия *N*-арилбензамидинов и их солей. Научный журнал «Globus», 2017; 80–4.

5. Куваева Е.В., Колесник Д.А., Ксенофонтова Г.В. и др. Синтез и строение некоторых *N*-арилбензамидинов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; 4 (21): 140–3.

6. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Ксенофонтова Г.В. и др. *N*-Арилбензамидины гидрохлориды. Синтез и строение. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2017; 3 (20): 70–1.

References

1. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Zaitsev V.V. et al. Synthesis and structure of aroylamidin hydrochlorides and *N*-arylbenzamidines. Zhurnal organicheskoy khimii, 2011; 48: 221–5 (in Russian).
2. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Yakovlev I.P. et al. Features of the synthesis of *N*-arylbenzamidines. Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo instituta (Tekhnologicheskogo Universiteta), 2012; 14 (40): 58–61 (in Russian).
3. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Gurin S.V. et al. Effect of the structure of *N*-arylbenzamidines on antimicrobial activity. Materialy IV s"yezda farmakologov Rossii «Innovatsii v sovremennoy farmakologii». Kazan, 2012; 106 (in Russian).
4. Kuvaeva E.V., Yakovlev I.P., Kirillova E.N. et al. Amino-imine tautomerism of *N*-arylbenzamidines and their salts. Nauchnyy zhurnal «Globus», 2017; 80–4 (in Russian).
5. Kuvaeva E.V., Kolesnik D.A., Ksenofontova G.V. et al. Synthesis and structure of some *N*-arylbenzamidines. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2017; 4 (21); 140–3 (in Russian).
6. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Ksenofontova G.V. et al. *N*-Arylbenzamidines hydrochlorides. Synthesis and structure. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv, 2017; 3 (20): 70–1 (in Russian).

Поступила 28 ноября 2018 г.

Received 28 November 2018

Принята к публикации 26 июня 2019 г.

Accepted 26 June 2019