

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-11-15
УДК 547.87

Синтез, акарицидная и бактериостатическая активность соединений в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофуорксана

Л. В. Спатлова^{1*}

1 – ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (КНИТУ), 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

*Контактное лицо: Спатлова Лидия В. E-mail: lidanet@inbox.ru

Статья получена: 10.10.2018. Статья принята к печати: 14.02.2019

Резюме

Введение. В последние годы вырос интерес к соединениям бензофу-роксанового ряда, поскольку они обладают широким спектром биологической активности, а кроме этого являются донорами оксида азота. В научной литературе много работ связано с синтезом и изучением биологической активности аминопроизводных 5-нитро-4,6-дихлорбензофуорксана, тогда как аминопроизводные 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуорксана изучены недостаточно.

Цель. синтез новых аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуорксана и изучение их биологической активности.

Материалы и методы. Исследованы реакции конденсации 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуорксана с различными ароматическими аминами, содержащими в своей структуре функциональные группы акцепторного характера. С целью увеличения выхода подобраны условия реакции (температура реакции, среда, количество амина). Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

Результаты и обсуждение. Получены новые соединения в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофуорксана. Изучена острая токсичность, акарицидная и бактериостатическая активность в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. У полученных соединений выявлена высокая фармакологическая активность, превосходящая препараты сравнения (хлорофос и креолин).

Заключение. Большинство из синтезированных аминопроизводных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуорксана обладают высокой активностью против клещей и бактерий. Соединения содержащие в своей структуре радикалы хлора и метила, обладают биологической активностью при низких концентрациях, являются малотоксичными и относятся к 4 классу опасности.

Ключевые слова: бензофуорксаны, динитробензофуорксан, аминопроизводные, акарицидная активность, бактериостатическая активность, острая токсичность.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Спатлова Л. В. Синтез, акарицидная и бактериостатическая активность соединений в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофуорксана. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(2): 11–15.

Synthesis, Acaricidal, Bacteriostatic Activity Among the Amino Derivatives 5,7-Dichloro-4,6-Dinitrobenzofuroxana

L. V. Spatlova^{1*}

1 – Kazan State Technological University, 68, Karl Marx str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420015, Russia

*Corresponding author: Lydia V. Spatlova. E-mail: lidanet@inbox.ru

Received: 10.10.2018. Accepted: 14.02.2019

Abstract

Introduction. In recent years, interest in the compounds of the benzofuroxane series has increased, because they have a wide range of biological activity, and in addition are donors of nitric oxide. In the scientific literature, many works are related to the synthesis and study of the biological activity of 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxane amino derivatives, whereas amino derivatives of the 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane substrate have been poorly studied.

Aim. Is the synthesis of new amino derivatives of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane and the study of their biological activity.

Materials and methods. Investigated the reaction of condensation of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane with different aromatic amines, containing functional groups of acceptor character in their structure were selected. In order to increase the yield for each specific reaction, the reaction conditions were selected (the reaction temperature, medium, and the amount of amine). The structure of the compounds confirmed IR, NMR spectra and elemental analysis.

Results and discussion. New compounds in the 5,7-diamino-4,6-dinitrobenzofuroxane series were obtained. Acute toxicity, acaricidal and bacteriostatic activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were studied. The obtained compounds were found to have high pharmacological activity, superior to the comparison drug (Chlorophos and Creolin).

Conclusion. Most of the amino derivative synthesized 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane have a high activity against mites and bacteria. Compounds containing in their structure chlorine and methyl radicals, have biological activity at low concentrations, are low-toxic and belong to the 4th hazard class.

Keywords: benzofuroxane, dinitrobenzofuroxan, amino derivatives, acaricidal activity, bacteriostatic activity, acute toxicity.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Spatlova L. V. Synthesis, acaricidal, bacteriostatic activity among the amino derivatives 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxana. *Drug development & registration*. 2019; 8(2): 11–15.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы вырос интерес к соединениям бензофураксанового ряда, поскольку они обладают широким спектром биологической активности, а кроме этого являются донорами оксида азота. Авторами [1] проведены исследования NO-донорской активности соединений бензофураксанового ряда: 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксан, 5,7-дихлор-6-нитробензофураксан, 5,7-дихлор-4-нитробензофураксан, а также 4-хлор-6,7-фураксанобензофураксан и 5,7-бис(4-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофураксан. Проведенные исследования показали, что наибольшую NO-донорскую активность проявляет 5,7-бис(4-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофураксан, что предположительно связано с наличием нитро- и гидроксигрупп в молекуле соединения.

В научной литературе много работ посвященных поиску новых биологически активных соединений в ряду 5-нитро-4,6-динитробензофураксана. Аминопроизводные 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана проявляют фунгицидную и антимикробную активность. В работе [2] представлены результаты взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с ароматическими аминами и азотосодержащими гетероциклами. Нуклеофильное замещение протекает по положению 4 бензольного кольца. Получены гибридные соединения 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с сульфаниламидами и антибиотиками, с целью получения новых биологически активных соединений с антибактериальными свойствами [3, 4]. Среди соединений бензофураксанового ряда 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксан интересен тем, что на его основе можно получать новые соединения обладающие широким спектром биологической активности. Авторами [5] представлен ряд аминопроизводных 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана, которые обладают акарицидной и бактериостатической активностью при низкой концентрации.

Цель работы – синтез новых аминопроизводных 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и изучение биологической активности полученных соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы реакции конденсации 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана (1) с различными ароматическими аминами, содержащими в арильной части молекулы заместители R=Cl, Br, I, -дифенил, -азо-группа. Схема синтеза и структуры соединений (2-11) приведены на рисунке 1. Были выбраны ароматические амины, содержащие в своей структуре функциональные группы акцепторного характера. С целью увеличения выхода для каждой конкретной реакции подобраны условия реакции, а именно температура реакции, среда, количество амина. Для синтезированных новых соединений получены ИК, ЯМР спектры и элементный анализ, которые подтвердили структуру соединений.

Для получения соединений (2-11) использовали диметилсульфоксид (ДМСО) – «ХЧ», о-хлороанилин – «Ч», 2,5-дихлороанилин – «Ч», 3,4-дихлороанилин – «Ч», 3,5-дихлороанилин – «Ч», пара-бromoанилин – «Ч», 4-хлор-2-метиланилин – «Ч», 3-хлор-4-метиланилин «Ч», 5-йод-2-метиланилин – «Ч», 2-аминодифенил – «Ч», пара-аминоазобензол – «Ч».

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker. Кристаллические образцы исследованы в виде эмульсии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance-600 (600 МГц) в ацетоне- d_6 (соединения 2-6,9,10) и CDCl_3 (соединения 7, 8,11) внутренний стандарт – остаточные протоны растворителей (7.26 м. д. для CDCl_3 , 2.05 м. д. для ацетона- d_6). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba EA 1108. Температуры плавления полученных соединений определены с помощью нагревательного столика типа Voetius. Исходный 4,6-динитро-5,7-дихлорбензо-фураксан (1) синтезирован по методике [5].

5,7-бис(2-Хлорофениламино)-4,6-динитробензофуракса (2). В реакционной колбе растворяли 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана в 5 мл ДМСО и к раствору приливали раствор 0,4 г (0,04 моль) орто-хлороанилина в 5 мл ДМСО. Полученную реакционную массу при перемешивании нагревали до 60 °С и при этой температуре выдерживали 2 ч. Затем продукт реакции выделяли высаживанием в воду. Выпавший оранжевый продукт 2 отфильтровывали и промывали водой. Соединение 2 перекристаллизовывали из изопропанола. Выход соединения 2 0,18 г (60%), Тпл 137–138 °С, ИКС, ν , cm^{-1} : 3370 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$, %: С 45,0; Н 2,0; N 17,0; Cl 14,0. Найдено, %: С 45,5; Н 1,9; N 17,1; Cl 13,9. Спектр ЯМР ^1H , ацетон δ , м.д.: 9,5 (2H, с, NH), 7,23–7,43 (3H, м, H-Ar).

5,7-бис(2,5-Дихлорофениламино)-4,6-динитробензофураксан (3) получен аналогично соединению 2 из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 0,6 г (0,04 моль) 2,5-дихлороанилина. Выход соединения 3 0,24 г (80%), Тпл 182–184 °С, ИКС, ν , cm^{-1} : 3360 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_4$, %: С 40,0; Н 1,4; N 15,5; Cl 26,0. Найдено, %: С 39,3; Н 1,3; N 15,4; Cl 25,9. Спектр ЯМР ^1H , ацетон, δ , м.д.: 9,2 (2H, с, NH), 6,93–7,03 (3H, м, H-Ar).

5,7-бис(3,4-Дихлорофениламино)-4,6-динитробензофураксан (4) получен аналогично соединению 2 из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 0,6 г (0,04 моль) 3,4-дихлороанилина. Выход соединения 4 0,25 г (86%), Тпл 185–186 °С, ИКС, ν , cm^{-1} : 3370 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_4$, %: С 40,0; Н 1,4; N 15,5; Cl 26,0. Найдено, %: С 39,0; Н 1,3; N 15,3; Cl 25,8. Спектр ЯМР ^1H , ацетон, δ , м.д.: 9,4 (2H, с, NH), 6,63–6,71 (2H, м, H-Ar).

5,7-бис(3,5-Дихлорофениламино)-4,6-динитробензофураксан (5) получен аналогично соединению 2 из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлор-4,6-динитробензо-

фурок-сана и 0,6 г (0,04 моль) 3,5-дихлороанилина. Выход соединения **5** 0,18 г (60%), Тпл 187–188 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3370 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₁₈H₈N₆O₆Cl₄, %: С 40,0; Н 1,4; N 15,5; Cl 26,0. Найдено, %: С 39,2; Н 1,3; N 15,3; Cl 25,5. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 9,2 (2H, с, NH), 6,89–7,1 (2H, м, H-Ar).

5,7-бис(4-Бромфениламино)-4,6-динитробензофуроксан (6) получен аналогично соединению **2** из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитро-бензофуроксана и 0,6 г (0,04 моль) 4-диброманилина. Выход соединения **6** 0,21 г (70%), Тпл 176–177 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3350 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₁₈H₁₀N₆Br₂O₆, %: С 38,0; Н 1,7; N 14,8; Br 28,2. Найдено, %: С 37,8; Н 1,5; N 14,1; Br 28,1. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 9,9 (2H, с, NH), 7,13–7,23 (2H, м, H-Ar).

5,7-бис(2-Метил-4-хлорофениламино)-4,6-динитробензофуроксан (7) получен аналогично соединению **2** из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитро-бензофуроксана и 0,56 г (0,04 моль) 4-хлоро-2-метиланилина. Выход соединения **7** 0,23 г (79%), Тпл 164–165 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3400 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₂₀H₁₄N₆O₆Cl₂, %: С 47,5; Н 2,7; N 16,6; Cl 14,0. Найдено, %: С 46,4; Н 2,4; N 16,5; Cl 13,9. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 9,2 (2H, с, NH), 6,93 – 7,1 (2H, м, H-Ar), 2,9–3,1 (6H, CH₃).

5,7-бис(4-метил-3-хлорофениламино)-4,6-динитробензофуроксан (8) получен аналогично соединению **2** из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитробензо-фуроксана и 0,56 г (0,04 моль) 3-хлоро-4-метиланилина. Выход соединения **8** 0,27 г (68%), Тпл 167–168 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3400 (NH); 1680 (C=N-O) Вычислено C₂₀H₁₄N₆O₆Cl₂, %: С 47,5; Н 2,7; N 16,6; Cl 14,0. Найдено, %: С 47,1; Н 2,2; N 16,7; Cl 13,9. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 8,9 (2H, с, NH), 6,63–6,73 (2H, м, H-Ar), 2,9–3,1 (6H, с, CH₃).

5,7-бис(2-Аминодифенил)-4,6-динитробензофуроксан (9) получен аналогично соединению **2** из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуроксана и 0,67 г (0,04 моль) 2-аминодифенила. Выход соединения **9** 0,2 г (68%), Тпл 169–170 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3500 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₃₀H₂₀N₆O₆, %: С 64,2; Н 3,5; N15,0. Найдено, %: С 63,1; Н 3,4; N 14,9. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 9,3 (2H, с, NH), 6,63–6,73 (2H, м, H-Ar), 7,34–7,36 (5H, м, Ph).

5,7-бис(4-Азобензолфениламино)-4,6-динитробензофуроксан (10). В реакционной колбе растворяли 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуроксана в 5 мл ДМСО и к раствору приливали раствор 0,79 г (0,04 моль) пара-аминоазобензола в 5 мл ДМСО. Реакционную массу при перемешивании нагревали до 20 °С и при этой температуре выдерживали 2 ч. Затем продукт реакции выделяли высаживанием в воду. Выпавший бордового цвета осадок отфильтровывали и промывали водой. Соединение **10** перекристаллизовывали из смеси изопропанол-ацетон 2:1. Выход соединения **10** 0,27 г (86%), Тпл 157-158°С, ИКС, ν , см⁻¹: 3280 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₃₀H₂₀N₁₀O₆, %: С 58,4;

Н 3,2; N 22,7. Найдено, %: С 56,9; Н 3,1; N 22,6. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 8,7 (2H, с, NH), 6,82–6,93 (2H, м, H-Ar), 7,38–7,40 (5H, м, Ph).

5,7-бис(2-Метил-5-йодофениламино)-4,6-динитробензофуроксан (11) получен аналогично соединению **2** из 0,3 г (0,01 моль) 5,7-дихлоро-4,6-динитро-бензофуроксана и 0,9 г (0,04 моль) 5-йодо-2-метиланилина. Выход соединения **11** 0,26 г (87%), Тпл 175–176 °С, ИКС, ν , см⁻¹: 3380 (NH); 1680 (C=N-O). Вычислено C₂₀H₁₄N₆J₂O₆, %: С 34,8; Н 2; N 12,2; J 37,0. Найдено, %: С 32,7; Н 1,9; N 11,9; J 36,8. Спектр ЯМР ¹H, ацетон, δ , м.д.: 8,9 (2H, с, NH), 2,9–3,1 (6H, с, CH₃), 6,82–6,93 (3H, м, H-Ar).

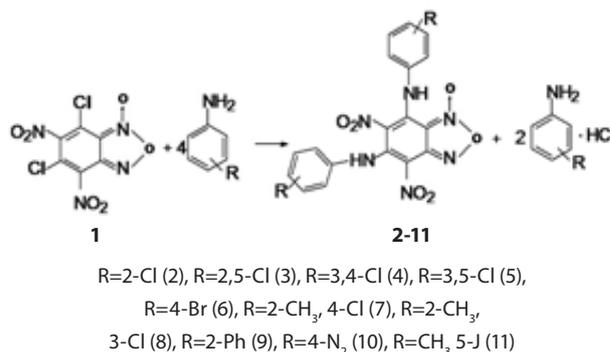


Рисунок 1. Схема синтеза соединений в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофуроксана

Оценка биологической активности осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». В качестве препаратов сравнения были использованы хлорофос и креолин. [6].

Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 5100.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям») и приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Исследование биологической активности полученных соединений проведены в КГАВМ им. Н. Э. Баумана. Акарицидную активность препаратов изучали на крысиных клещах, предоставленных лабораторией физиологии патологической физиологии. Клещи были подготовлены по методу А. Д. Приселковой, для этого соскоб помещали в бактериологическую чашку, закрывали крышкой и помещали ее вверх дном на банку с подогретой до 50 °С водой. Через 15–25 мин из соскобов выходили клещи. Затем чашку с банки снимали, переворачивали дном вниз, причем клещи оставались на крышке. При просмотре крышки под лупой или микроскопом обнаруживали живых клещей. Затем клещей взятых от пораженных животных по 10–20 штук помещали на кусочки хлопчатобумажной ткани (диаметром 8–9 см), которую пропитывали суспензией, содержащей различные концентрации испытуемых

соединений, и оставляли в термостате на 24 ч при температуре 28–30 °С. Подсчитывали количество погибших клещей и по формуле Karber G определяя среднесмертельную концентрацию (CK_{50}) соединений:

$$Lg \text{ ImD50} = \lg D - \sigma(\sum Li - 0,5),$$

где D – наибольшая из испытанных доз (разведении); σ – логарифм отношения каждой последующей дозы к предыдущей (при десятикратном интервале эта величина равна 1; при трехкратном – 0,477; при двукратном – 0,3; при полутора кратном – 0,176); Li – отношение числа погибших от данной дозы животных к общему количеству животных, которым была введена эта доза; $\sum Li$ — сумма всех значений Li для всех испытанных доз.

Бактериостатическую активность соединений изучали методом серийных разведений на штаммах *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [7]. За мини мальную бактериостатическую концентрацию (МБСК) принимали ту, при которой не происходил рост штаммов культур.

Для оценки токсичности при однократном введении в желудок определяли параметры токсичности и изучали симптомы острого отравления. Острую токсичность изучали на белых крысах весом 170–200 г. Подопытные и контрольные животные были одной линии, вида, возраста, пола, весовых характеристик. Пищевой рацион содержал все необходимые компоненты для нормальной жизнедеятельности животных. В эксперименте были использованы половозрелые белые крысы-самцы с общей массой 210 ± 4 г. Статическая группа составляла 10 подопытных и 10 контрольных животных. Доверительные границы токсичности вычисляли по методу Karber G [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований акарицидной и бактериостатической активности полученных соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1. Акарицидная и бактериостатическая активность соединений в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксана

Table 1. Acaricidal and bacteriostatic activity of compounds in the series 5,7-diamino-4,6-dinitrobenzofuroxan

Соединения	Акарицидная активность, мг/кг	Бактериостатическая активность, мг/кг	
	CK_{50}	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Хлорофос	0,7	–	–
Креолин	–	0,07	0,05
2	0,004	0,01	0,12
3	0,005	0,004	0,06
4	0,01	0,004	0,001
5	0,1	0,001	0,25
6	0,04	0,25	0,03
7	0,02	0,001	0,25
8	0,1	0,25	0,12
9	0,02	0,25	0,25
10	0,2	0,25	0,12
11	0,1	0,25	0,12

Исследования акарицидной активности показали, что новые соединения превосходят препарат сравнения хлорофос. Из таблицы 1 видно, что акарицидная активность зависит от типа заместителя. Вклад, увеличивающий акарицидную активность, вносят преимущественно заместители акцепторного характера. Такие функциональные группы, как хлор, бром (соединение **2, 6**) оказывают сильное влияние на акарицидную активность. Однако введение второго атома хлора в ядро замещающего амина (соединение **4, 5**) приводит к снижению акарицидной активности. При введении в ароматическое ядро замещающего амина дополнительного метильного радикала в орто-положение относительно хлора (соединение **7, 8**) не происходит значительного увеличения акарицидной активности. Введение, в качестве дополнительного заместителя йода (соединение **11**) не изменяет активность. Замещение атома галогена в 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксане на пара-дифенил (соединение **9**), вызывает увеличение акарицидной активности, а азо-группа (соединение **10**) снижает ее. На биологическую активность также оказывает влияние и положение заместителя в замещающем амине. Результаты показали, что биологическая активность уменьшается от орто- через мета- к пара-изомерам. Большую биологическую активность проявляют орто-изомеры (соединение **2**).

Проведенные исследования бактериостатической активности показали, что полученные новые аминопериодические производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана превосходят препарат сравнения креолин. Из таблицы 1 видно, что такие функциональные группы, как хлор, бром (соединение **2, 6**) оказывают сильное влияние на бактериостатическую активность. Однако введение второго атома хлора в ядро замещающего амина (соединение **3, 4, 5**) не приводит к изменениям бактериостатической активности. Введение в ароматическое ядро замещающего амина дополнительного метильного радикала (соединение **7, 8**) приводит к увеличению бактериостатической активности, если метил введен относительно хлора в орто-положение. Введение в качестве дополнительного заместителя йода, пара-дифенил, азо-группы (соединение **9, 10, 11**) не оказывает влияние на бактериостатическую активность.

Для полученных соединений была определена острая токсичность. Максимальная концентрация новых аминопериодических производных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана, использованная в эксперименте (3000 мг/кг), не вызвала гибели животных. Таким образом новые полученные соединения являются малотоксичными и относятся к 4 классу токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный поиск условий позволил получить новые соединения в ряду 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксана. Большинство из синтезированных аминопериодических дихлородинитробензофуракса-

на обладают высокой активностью против клещей и бактерий. Соединения, содержащие в своей структуре радикалы хлора и метила, обладают биологической активностью при низких концентрациях. Полученные соединения являются малотоксичными и относятся к 4 классу опасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каримова Р. Г., Гарипов Т. В. Бензофуросаны – соединения, усиливающие образование оксида азота (II) в организме животных. *Аграрный вестник Урала*. 2012; 5(97): 27–28.
2. Гибадуллина Э. М., Чугунова Е. А., Миронова Е. В., Криволапов Д. Б., Бурилов А. Р., Юсупова Л. М., Пудовик М. А. Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с ароматическими аминами и азотсодержащими гетероциклами. *Химия гетероциклических соединений*. 2012; 8: 1318–1325.
3. Чугунова Е. А., Мухаматдинова Р. Э., Сазыкина М. А., Сазыкин И. С., Гаврилов Н. В., Добрынин А. Б., Кудеевская Е. М., Бурилов А. Р. Новые гибридные соединения на основе бензофуросанов и сульфаниламидов. *Журнал общей химии*. 2016; 5(86): 767–771.
4. Чугунова Е. А., Мухаматдинова Р. Э., Сазыкина М. А., Сазыкин И. С., Хаммами М. И., Акылбеков Н. И., Бурилов А. Р., Кулик Н. В., Зобов В. В. Синтез и биологическая активность новых гибридных соединений на основе бензофуросанов и полиеновых антибиотиков. *Журнал общей химии*. 2016; 5(86): 772–776.
5. Патент 2255935 РФ. 5,7-дизамещенный-4,6-динитробензофуросан, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью // Юсупова Л. М., Спатлова Л. В., Фалыхов И. Ф., Гарипов Т. В., Шиндала М., Ишкаева Д. Р. № 2003119046; заявл. 24.06.03; опубл. 2004 г. 4 с.
6. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: *Гриф и К*. 2012: 197.

7. Методы экспериментальной химиотерапии. Под ред. Г. Н. Першина. М.: *Медицина*. 1971: 526–533.
8. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. М.: *Медицина*. 1963: 262.

REFERENCES

1. Karimov R. G., Garipov T. V. Benzofuroxans - compounds that enhance the formation of nitric oxide (II) in animals. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2012; 5(97): 27–28 (In Russ.).
2. Gibadullina E. M., Chugunova E. A., Mironova E. V., Krivolapov D. B., Burilov A. R., Yusupova L. M., Pudovik M. A. Interaction 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan with aromatic amines and nitrogen-containing heterocycles. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 2012; 8: 1318–1325 (In Russ.).
3. Chugunova E. A., Mukhamatdinova R. E., Sazykina M. A., Sazykin I. S., Gavrilov N. V., Dobrynin A. B., Kudeevskaya E. M., Burilov A. R. New hybrid compounds based benzofuroxan and sulfonamides. *Journal of General Chemistry*. 2016; 5(86): 767–771 (In Russ.).
4. Chugunova E. A., Mukhamatdinova R. E., Sazykina M. A., Sazykin I. S., Hammami M. I., Akylbekov N. I., Burilov A. R., Kulik N. V., Zobov V. V. Synthesis and biological activity of new hybrid compounds based on benzofuroxans and polyene antibiotics. *Journal of General Chemistry*. 2016; 5 (86): 772–776 (In Russ.).
5. Patent 2255935 of the Russian Federation. 5,7-disubstituted-4,6-dinitrobenzofuroxan with acaricidal and bactericidal activity // Yusupova L. M., Spatlova L. V., Falyakhov I. F., Garipov T. V., Shindala M., Ishkaeva D. R. № 2003119046; declare 06.24.03; publ. 2004. 4 p. (In Russ.).
6. Mironov A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. M.: *Grief and K*. 2012: 197. (In Russ.).
7. Methods of experimental chemotherapy. Ed. G. N. Pershina. M.: *Medicine*. 1971: 526–533. (In Russ.).
8. Belenky, M. L. Elements of quantitative evaluation of the pharmacological effect. M.: *Medicine*. 1963: 262. (In Russ.).