

© Коллектив авторов, 2015

В. Б. Писков, В. П. Чернышев, С. Д. Каракотов

М-ДИНИТРОАРОМАТИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА – ФРАГМЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ (ОБЗОР)

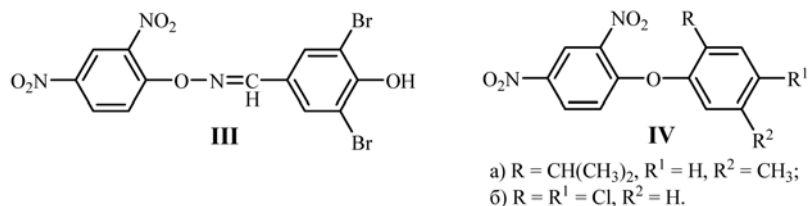
АО «Щелково Агрохим». 141101, Россия, Московская обл., Щелково, ул. Заводская, д. 2.

Приведены данные биологической активности соединений с *m*-динитроароматической группировкой (*m*-ДАГ), которые позволяют сделать вывод о перспективности включения этой группировки в структуру создаваемых биологически активных соединений. Установлена возможность замены одной нитрогруппы в *m*-ДАГ на трифторметильную, без потери биологической активности у полученного аналога.

Ключевые слова: *m*-динитроароматическая группировка; биологически активные соединения.

В обзоре приведены результаты изучения биологически активных соединений с *m*-динитроароматической группировкой (*m*-ДАГ) и примеры использования их в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Исторически соединения с *m*-ДАГ сначала нашли широкое применение в качестве гербицидов, фунгицидов, инсектицидов и акарицидов. Сведения об их активности приведены в нескольких монографиях [1 – 4]. Одним из первых соединений с *m*-ДАГ, нашедших практическое применение для уничтожения сорняков, были 2,4-динитрофенолы **I** (табл.1).

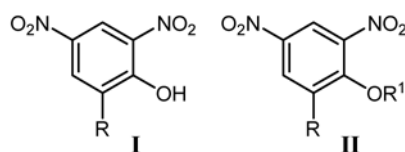
Диапазон их использования был ограничен посевами зерновых. Соединения были токсичны для пчел, птиц и млекопитающих. В отличие от 2,4-динитрофенола (**Ia**), его производное бромфеноксим (**III**) практически не токсичен и используется как листовой гербицид широкого спектра действия, в том числе для уничтожения сорняков зерновых культур [1, 2].



Механизм действия 2,4-динитрофенолов **I** и их ацилпроизводных **II** основан на разобщении окислительного фосфорилирования. При изучении способности 2,4-динитроэфиров **IV** разобщать процесс циклического фосфорилирования выявлены соединения **IVa, б**, перспективные для использования в качестве гербицидов. Установлено, что биологическая активность 2,4-динитроэфиров **IV** пропорциональна их липофильности и объему заместителя R в *орто*-положении [5, 6].

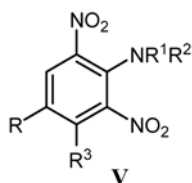
Таблица 1

Токсичность *m*-динитрофенолов **I** и их ацилпроизводных **II**



Соединение	R	R ¹	Название	ЛД ₅₀ , мг/кг	
				крысы	мыши
Ia	H	H	2,4-ДНФ	30 – 70	72
Iб	CH ₃	H	ДНОК	25 – 50	16 – 47
Iв	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	H	Динотерб	45 – 62	25
IIa	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	COOCH(CH ₃) ₂	Динобутон	120 – 142	2540
IIб	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	COCH=C(CH ₃) ₂	Бинапакрил	150 – 350	1600
IIв	CH(CH ₃)C ₆ H ₁₁	COCH=CHCH ₃	Динокап	180 – 510	180

Гербицидная активность и токсичность 2,6-динитроанилинов V

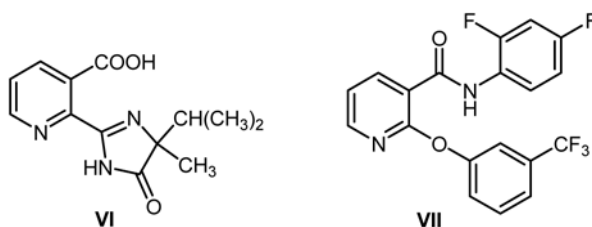


Соединение ^a	R	R ¹	R ²	Название	LD ₅₀ , г/кг (крысы)	СК ₅₀ ^b , мг/л (рыбы)	Объект применения	Норма расхода, кг/га
Va	CH ₃	H	CH(C ₂ H ₅) ₂	Стомп	1,1	0,14 – 0,3	Хлопчатник	1 – 2
Vб	CH(CH ₃) ₂	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	Изопропалин	5,0	0,12 – 0,15	Перец, бобовые	1,1 – 2,3
Vв	CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Динитрамин	3,0	...	Соя, подсолнечник	0,4 – 0,8
Vг	CF ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	Трефлан	3,5	0,01 – 0,07	Лен, овощные культуры	1,6 – 3,5
Vд	SO ₂ NH ₂	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	Оризалин	10,0	...	Соя, картофель	1 – 2
Ve	SO ₂ CH ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	Нитралин	4,5	28,0	Томаты, капуста	0,5 – 1

^a) Для всех соединений R³ = H, кроме **Va** (R³ = CH₃) и **Vв** (R³ = NH₂); ^b) СК₅₀ – смертельная концентрация для 50 % рыб.

В настоящее время для уничтожения сорных растений в посадках луговых, зерновых, бахчевых и садовых культур интенсивно применяют высокоактивные и нетоксичные 2,6-динитроанилины **V** (табл. 2).

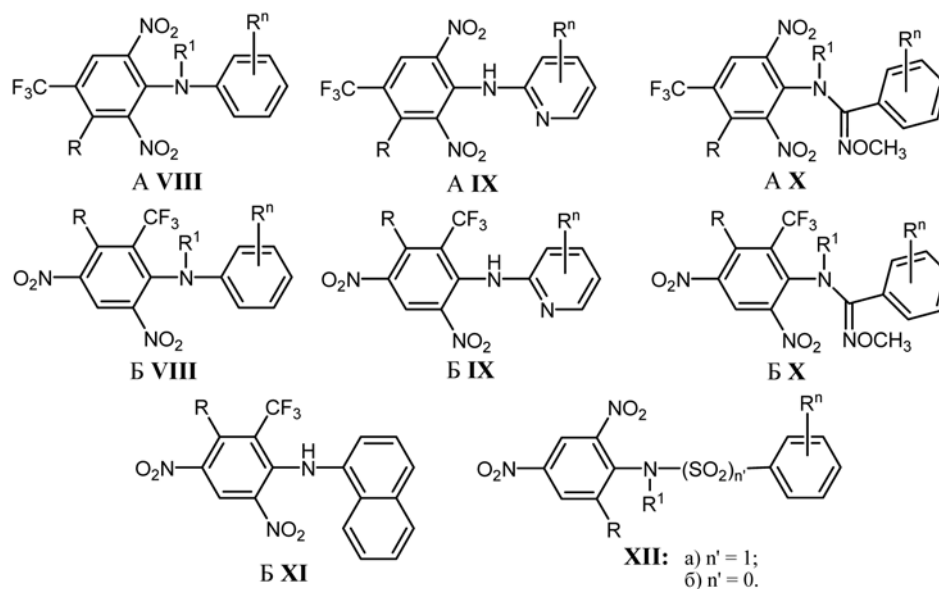
Предложены синергидные смеси 2,6-динитроанилинов **V** с производными изоникотиновой кислоты **VI** и **VII** [7, 8].



Механизм избирательного действия *m*-динитроанилинов **V**, подавляющих митоз клеток, основан на их способности вступать в взаимодействие с α - и β -субъединицами тубулина растений, но не животных, препятствуя образованию микротрубочек [9].

o-Ацил-2,4-динитрофенолы **II** менее токсичны, чем соответствующие фенолы **I**, известные как контактные фунгициды (табл.1). Ацилфенол **IIв** (динокал) часто применяют для обработки плодовых, овощных и ягодных культур. Токсичность препарата для крыс колеблется от 510 до 3100 мг/кг и зависит от количества присутствующих в нем изомеров [3].

Изучение фунгицидной активности около 200 2,6-динитроанилинов **V** привело к неожиданному выводу о том, что наиболее активными оказались гербициды динитрамин **Vв** и оризалин **Vд** [10, 11].



Фунгицидная, инсектицидная и акарицидная активность *m*-динитроанилинов

Соединение	Фунгициды			Литература	Соединение	Инсектициды, акарициды			Литература
	R	R ¹	R ⁿ			R	R ¹	R ⁿ	
A VIII a	Cl	H	3-Cl,5-Cl	[12]	A IXб	H	H	3-Cl, 5-Cl	[15]
Б VIII a	H	H	2-Cl, 4-CF ₃ O	[13]	Б Xб	H	H	3-CF ₃	[16]
Б VIII б	H	H	2-Cl, 5-Cl	[14]	Б VIIIв	H	CH ₃	2-F, 4-F	[29]
A IX a	Cl	H	3-Cl, 5-CF ₃	[15]	Б VIIIг	H	H	2-Cl, 5-CF ₃	[14]
Б IX a	H	H	3-Br, 5-CF ₃	[15]	Б VIIIд	H	H	2-Cl, 4-CF ₃ O	[13]
A X a	H	H	4-CF ₃	[16]	Б VIIIе	H	H	2-F, 5-F	[19]
Б X a	H	H	4-CF ₃	[16]	Б IXб	H	H	3-Cl, 5-CF ₃	[15]
XII a	H	CH ₃ O	4-Cl	[17]	Б Xa	H	H	4-CF ₃	[16]
XII б	NO ₂	H	3-CF ₃ , 5-CF ₃	[18]	Б XIa	H	H	4-CN	[21]

Особенно интенсивно исследовали возможность использования 2,6-динитроанилинов A VIII, A IX, A X, а также 2,4-динитроанилинов Б VIII, Б IX, Б X, Б XI и XII для подавления развития различных видов фитопатогенных грибов [12 – 20].

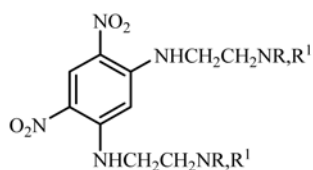
Наиболее активные аналоги указаны в табл. 3. На практике применяют 2,6-динитроанилин A IXa (флуазинам). Высокая фунгицидная активность препарата сочетается с относительно низкой токсичностью для животных и птиц [1, 15].

Многие замещенные 2,4- и 2,6-динитроанилины A IX, X и Б VIII – XI способны подавлять жизнедеятельность насекомых и клещей, паразитирующих на растениях (табл. 3). Например, 2,4-динитродифениламин Б VIIIг в виде 0,0001 % раствора уничтожает 99 – 100 % клещей, паразитирующих на фасоли [13], 2,4-динитродифениламин Б VIIIг (фентрифанил) широко применяют против растительноядных клещей на полях зерновых, овощных и садовых культур [14].

С той же целью используют и упомянутые выше *o*-ацил-2,5-динитрофенолы IIa–в [1 – 4]. Механизм действия замещенных 2,4- и 2,6-динитроанилинов A, Б VIII–XI и XII, как и 2,4-динитрофенолов I объясняют способностью разобщать процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях [1, 22].

Оказалось, что область применения соединений с *m*-ДАГ не ограничивается сельским хозяйством. Проводится поиск соединений, пригодных для борьбы с возбудителями инфекционных и паразитарных заболеваний человека и животных.

Установлено, что фенилендиамины XIII проявляют выраженное противовирусное действие.

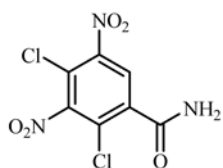


XIII: а) R = R¹ = C₂H₅;
б) R = R¹ = -(CH₂)₄-

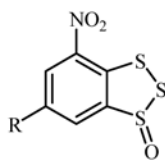
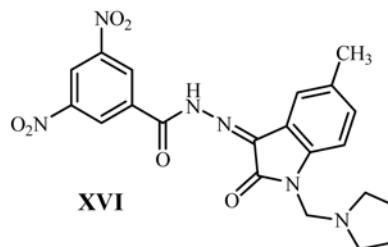
Пятикратное введение фенилендиамина XIIIa в количестве 16,5 мг/кг вдвое сокращает число легочных поражений у мышей, зараженных вирусом гриппа, а однократное – в дозе 250 мг/кг – приводит к выздоровлению 70 % мышей, инфицированных вирусом энцефаломиокардита, независимо от того, вводили XIIIa за сутки до или после заражения. Сходные результаты получены и при лечении мышей, заболевших вирусным гепатитом, с помощью XIIIб. Повторное введение препарата не улучшало лечебный эффект. Авторы приходят к выводу, что механизм действия фенилендиаминов XIII сводится к усилению выработки интерферона в организме животного [23].

В результате изучения *in vitro* большого количества соединений с *m*-ДАГ выделен амид XIV, высокоактивный не только в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), но и в 35 раз менее токсичный для клеток хомяка [24, 25].

В качестве эффективного ингибитора репродукции ВИЧ запатентован 1,2,3-бензотритиол-1-оксид XVa [26].



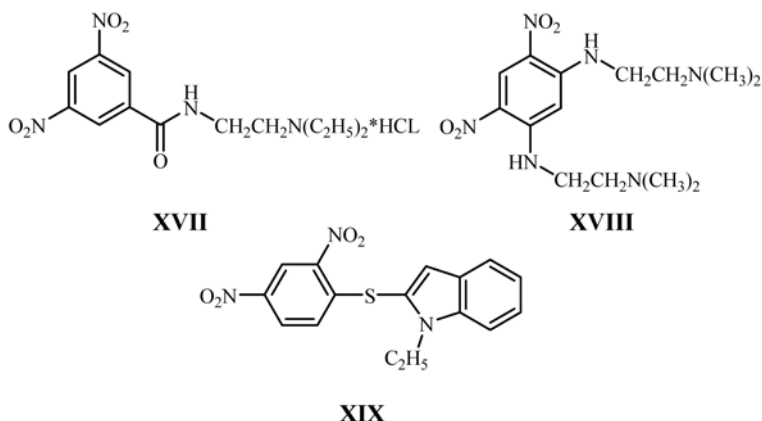
XIV

XV: а) R = CF₃;
б) R = NO₂.

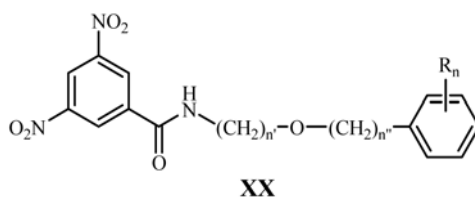
XVI

С учетом возможности замены CF_3 -группы на NO_2 без потери биологической активности представляет интерес испытание его аналога **XV6**. Гидразон **XVI** успешно защищает от гибели эмбрионы цыплят, инфицированных различными штаммами вирусов [27].

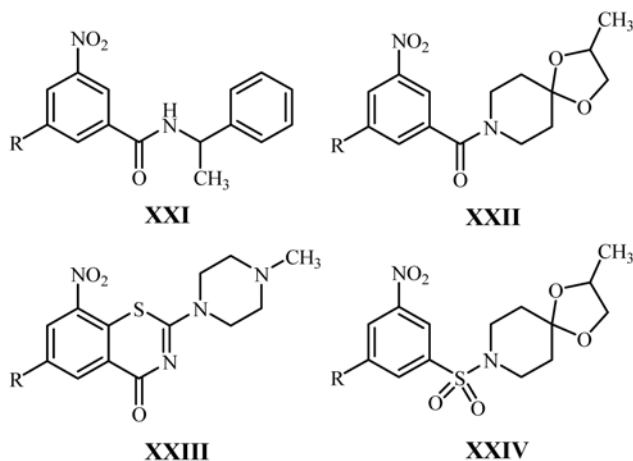
Соединения с *m*-ДАГ обычно недостаточно активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, но эффективно подавляют развитие микобактерий. Первые сообщения о таких соединениях **XVII** – **XIX** не привлекли должного внимания [23, 28, 29].



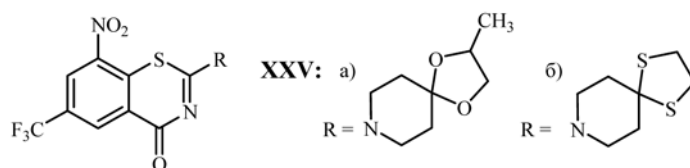
Широкие исследования в этой области начались с изучения противотуберкулезной активности большого количества *N*-монозамещенных амидов **XX**.



Аналоги с такими заместителями как F, Cl, CF_3 и $\text{CF}_3\text{-O}$ действуют в концентрации менее 5 мкМ/л [30]. Свойство подавлять развитие микобактерий характерно и для других амидов с *m*-ДАГ: **XXI**, **XXII**, тиазионов **XXIII** и сульфонамидов **XXIV**.



XXI – XXIV: а) R = NO_2 ;
б) R = CF_3 .



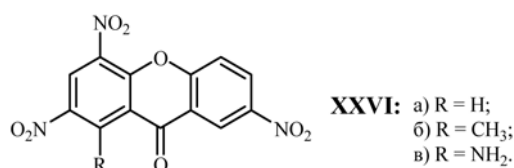
Активность некоторых из них приведена в табл. 4, из которой следует, что вполне возможна замена одной нитрогруппы – трифторметильной, а карбоксамидной – сульфонамидной без потери активности новых аналогов.

Противотуберкулезная активность нитроароматических соединений

Соединение	R	МИК, мкмоль/л	Штамм микобактерий	Литература
XXIa	NO ₂	0,25	H37 Rv	[31]
XXIб	CF ₃	0,95	H37 Rv	[31]
XXIIa	NO ₂	0,80	H37 Rv	[31]
XXIIб	CF ₃	50,0	H37 Rv	[31]
XXIIIa	NO ₂	0,20	H37 Ra	[32]
XXIIIб	CF ₃	0,10	H37 Ra	[32]
XXIVa	NO ₂	1,53	H37 Rv	[33]
XXIVб	CF ₃	6,99	H37 Rv	[33]

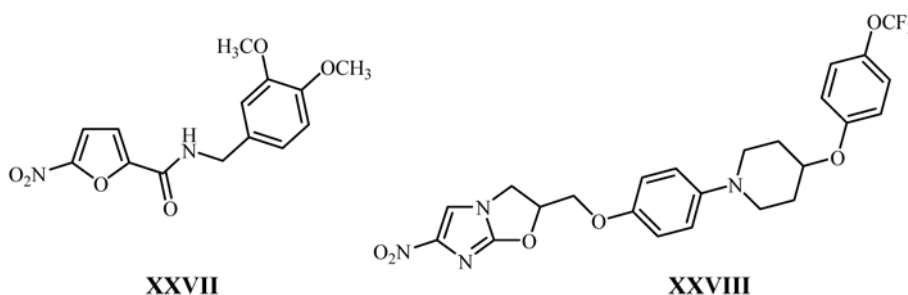
Бензотиазиноны **XXVa, б** подавляют рост микобактерий в разведении до 0,002 и 0,001 мкмоль/л [32].

Из большого числа синтезированных ксантонов **XXVI** только **XXVIa–в** способны угнетать развитие микобактерий в дозе 0,125 – 2 мкмоль/л [34, 35].

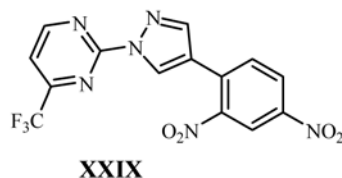


Механизм действия соединений **XX – XXVI** основан на их активации с помощью декапренилфосфорил-β-D-рибозо-2¹-эпимеразы до соответствующего нитропроизводного, которое ковалентно связывается с SH-группой этого же фермента, инактивируя его, что приводит к нарушению синтеза арабинозы, необходимой для построения оболочки микробной клетки и, как следствие, ее лизису [36, 37].

2-Нитрофуран **XXVII** и 4-нитроимидазол **XXVIII** также высоко активны в отношении микобактерий [38 – 41]. Как и соединения с *m*-ДАГ, они являются пролекарствами, но с иным механизмом действия.

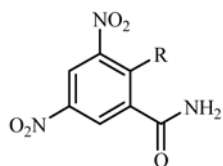


В клетке под действием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из **XXVII** и **XXVIII** образуется оксид азота, который прекращает синтез миколовых кислот, что приводит клетку к гибели [40, 42]. Из многих 1,3-замещенных пиразолов только аналог с *m*-ДАГ (**XXIX**) подавляет рост туберкулезных бактерий, устойчивых к действию изониазида и рифампицина в дозе 125 мкм/л [43, 44].



Пиразол **XXIX** тормозит эноилацилредуктазу микобактерий, участвующую в синтезе высокомолекулярных жирных кислот, необходимых для построения липидной оболочки клетки. Действие **XXIX** высоко избирательно, т.к. подобная ферментная система у человека отсутствует [44].

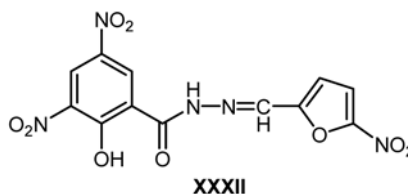
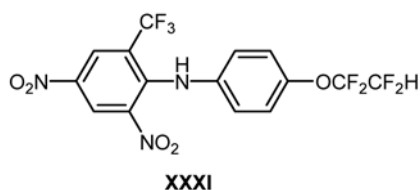
Соединения с *m*-ДАГ эффективны и при заболеваниях, вызываемых простейшими. Сообщения об активности амида **XXXa** (ДНБА) при кокцидиозе птиц стало началом интенсивного изучения его многочисленных аналогов [45 – 55]. В практике птицеводства нашли применение амид **XXXб** (зоален) и амид **XXXв** (ирамин) [47, 50].



XXX: а) R = H;
б) R = CH₃;
в) R = NH₂.

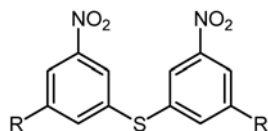
Следует отметить, что зависимость между строением аналогов ДНБА и активностью при кокцидиозе аналогична установленной для соединений с *m*-ДАГ, активных при туберкулезе. Например, аналоги ДНБА, полученные заменой нитрогруппы на трифторметильную или амидной на сульфонамидную, обладают кокцидиостатическим действием [31, 36, 55]. Исследование анион-радикалов аналогов ДНБА показало, что для активных соединений характерно наличие повышенной плотности неспаренного электрона в положении 6 [56–58].

Замещенный дифениламин **XXXI**, отличающийся по строению от аналогов ДНБА, также предохраняет птиц от заболевания кокцидиозом при скармливании в дозе 30 – 50 мг/кг корма [59].



Для профилактики и лечения гистомоноза индеек применяют гидразон **XXXII** (нифурсол), активный в дозе 75 – 200 мг/кг корма [60 – 62]. Аналоги нифурсола с одной нитрогруппой в кольце неактивны [63].

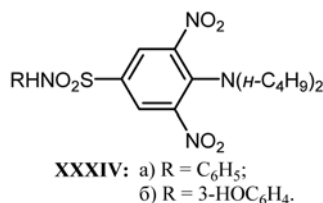
Разработан метод отбора соединений с *m*-ДАГ, обладающих противомаларийным действием. Метод основан на способности таких соединений более избирательно подавлять активность тиоредоксинредуктазы плазмодия. В результате отбора был выделен *m*-динитросульфид **XXXIIIа**, подавляющий активность тиоредоксинредуктазы плазмодия в дозе 0,5 мкм/мл в 8 раз более активно, чем тиоредоксинредуктазу человека. Аналог **XXXIIIб**, полученный заменой нитрогруппы на трифторметильную группу, менее активен [64].



XXXIII: а) R = NO₂;
б) R = CF₃.

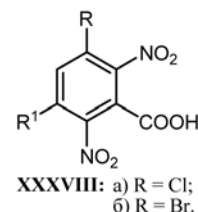
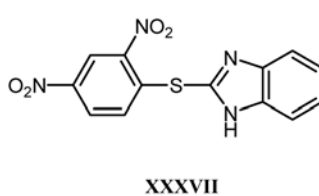
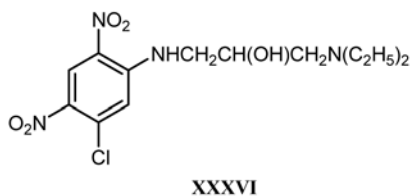
Пиразол **XXIX** не только ингибирует эноилацилредуктазу микобактерий, но и малярийного плазмодия, подавляя клетки *P. falciparum*, устойчивые к другим антималярийным препаратам, в разведении до 21,2 – 22,6 мкм/л [44]. Сходную активность отмечают и у ДНБА [65].

В опытах на культуре клеток, инфицированных возбудителями лейшманиоза, токсоплазмоза или саркоптоидоза, выявлены высокоактивные 2,4-динитроанилины **XXXIVа, б** и **XXXVа–в**.



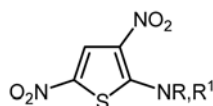
Эти соединения, как и близкие к ним по строению гербициды оризалин **Vd** и трифлуралин **Vr**, активируясь внутри клеток паразита, подавляют образование тубулина из α - и β -субъединиц [66 – 68]. *m*-Динитрофенилендиамин **XIII**, обладающие противовирусным действием, оказались активны и при амебиазе. После применения фенилендиамина **XIIIа** в дозе 75 мг/кг у хомяков полностью исчезали некрозы в печени [23].

Сведения о противогрибковой активности соединений с *m*-ДАГ незначительны. Некоторые из них (**XXXVI** и **XXXVII**) способны подавлять развитие патогенных грибов в разведении 5 – 25 мкг/мл [23 – 29].



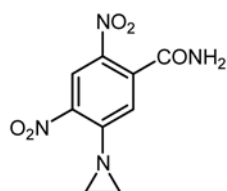
Однако сообщения о возможности использовать замещенные бензойные кислоты **XXXVIIIа, б** для лечения людей, пораженных микозами, не были подтверждены экспериментальными данными [69].

Изучение антгельминтного действия многих нитро- и динитроароматических соединений не выявило препаратов, представляющих практический интерес [23]. Исключением стало сообщение о высокой шистосомоцидной активности аминотиофенов **XXXIXa, б**, которые рекомендуют применять в дозе 25 мг/кг для лечения людей, заболевших бильгарциозом [70, 71].

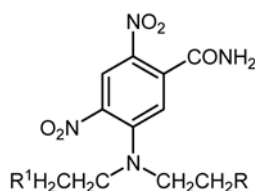


XXXIX: а) $R = R^1 = \text{CH}_3$;
б) $R + R^1 = -\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$.

Сообщение о противоопухолевой активности *m*-динитробензамида **XL** [81] положило начало изучению его изомеров [73] и многочисленных аналогов [74 – 78].



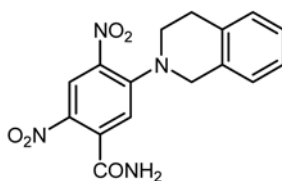
XL



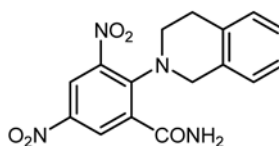
XLI: а) $R = R^1 = \text{Br}$;
б) $R = R^1 = \text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$;
в) $R = \text{Br}, R^1 = \text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$.

Установлено, что изомеры **XL** с 2 нитрогруппами, расположенными в *орто*- или *пара*-положении относительно друг друга, аналоги с одной нитрогруппой или аналоги, полученные заменой одной нитрогруппы на метилсульфонильную, практически не активны [74, 78]. В присутствии кислорода воздуха амиды **XL** и **XLI** относительно не токсичны, однако в условиях гипоксии, в которых находятся раковые клетки, эти соединения под действием нитроредуктаз превращаются в высокотоксичные продукты, инактивирующие ДНК опухолевых клеток, приводя их к гибели [75, 79, 80].

Неожиданным оказалось сообщение о том, что амид **XLII** и его изомер **XLIII**, не имеющие биологически активной этилениминовой группировки, в 7 – 9 раз сильнее подавляют диафорузу опухолевых клеток человека, чем динитробензамид **XL** [81].

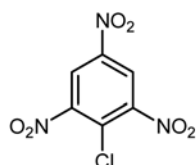


XLII

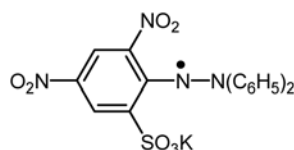


XLIII

Описана высокая противоопухолевая активность пикрилхлорида **XLIV** и гидрозила **XLV**. После подкожного введения мышам раствора **XL** в концентрации 10 моль/л большая часть животных освобождается от опухолей.



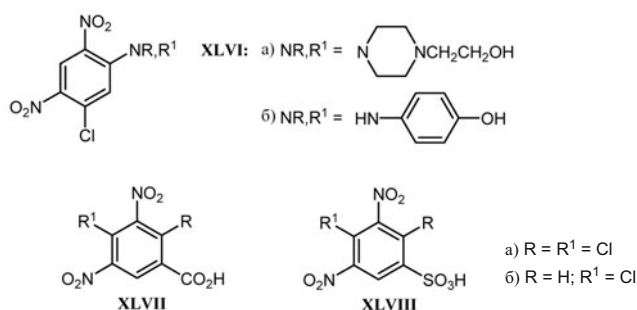
XLIV



XLV

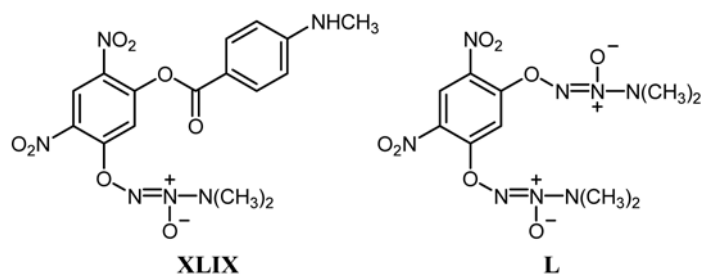
Хороший терапевтический эффект получен при лечении людей с раковыми заболеваниями 3-й степени после 1 – 2 инъекций раствора гидрозила **XL** в разведении 10 моль/л. Полагают, что указанные соединения являются катализаторами выработки свободных радикалов, под действием которых в клетке образуются высокотоксичные продукты, приводящие ее к гибели [82].

Способность подавлять рост опухолей свойственна не только пикрилхлориду, но и другим соединениям с *m*-ДАГ, содержащим подвижный атом хлора: анилинам **XLVI**, замещенным бензойной кислоты и бензолсульфокислотам **XLVII, XLVIII**.

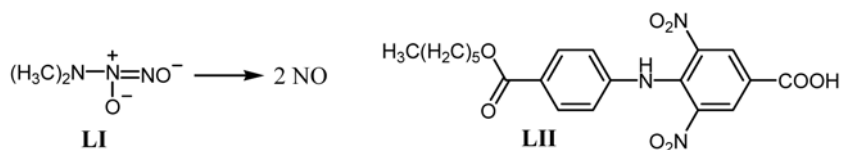


Анилин **XLVIa** в дозе 39 мг/кг на 91 % тормозит рост карциномы Эрлиха у мышей после 5 инъекций. К концу опыта до 60 % животных полностью освобождаются от опухолей. Сходный эффект дает использование замещенной бензойной кислоты **XLVIIa** в дозе 75 мг/кг при лечении мышей с имплантированной саркомой M5076. Применение сульфокислоты **XLVIIIб** в дозе 100 мг/кг более чем в 4 раза продляет жизнь животного с аденокарциномой MAC 15A. Механизм действия указанных соединений объясняют способностью активировать защитные силы организма [23].

Диазениумдиолаты **XLIX** и **L** избирательно подавляют пролиферацию раковых клеток.

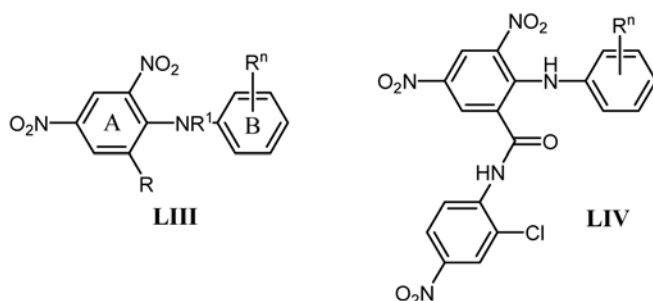


Полагают, что под действием глутатионтрансферазы от них отделяется анион **LI**, который быстро распадается с образованием 2 молекул оксида азота [83 – 85].



Сообщают, что замещенная *m*-динитробензойная кислота **LII** способна подавлять митоз клеток хронической лейкемии в разведении 1,08 мкм/л [86].

Выяснение биологической активности соединений с *m*-ДАГ обычно сопряжено с определением их токсичности. Например, подробно изучена токсикология *m*-динитрофенолов **I**, применяемых в качестве гербицидов [87, 88]. В ходе работ по поиску препаратов, активных в отношении фитопатогенных грибов, среди дифениламинов **LIII** выяснилось, что многие из них высокотоксичны для грызунов [89 – 91].



Установлена связь между строением и родентицидной активностью в ряду дифениламинов **LIII**. Аналоги с $R = CF_3$ токсичнее аналогов с $R = NO_2$, в то время как аналоги с $R = Cl, CH_3, COOH, COOCH_3$ и SO_2NH_2 мало токсичны.

Крысы поедают с кормом только *N*-алкилдифениламины **LIII**. Для уничтожения этих грызунов используют *N*-метил-2,4-динитро-6-трифторметил-2',4',6'-трибромдифениламин (брометалин), действующий в концентрации 0,005 – 0,01 % в 2,5 раза сильнее, чем на мышей [91]. Родентицидным действием обладают и близкие по строению

3,5-динитроантранилиды **LIV** [92]. Однако между этими группами соединений существуют определенные различия. 3,5-Динитроантранилиды **LIV** значительно токсичнее для мышей и полевок, чем для крыс, и хорошо поедаются с кормом. Высоко токсичны аналоги, содержащие не только 2 или 3, но и 1 заместитель в кольце В. Например, все мыши погибают за 1 – 2 дня после поедания корма с анилидом **LIV** ($R^n = 4-F$) при концентрации последнего в корме только 0,005 %.

Механизм токсического действия *m*-динитродифениламинов **LIII** и 3,5-динитроантранилидов **LIV** основан на разобщении процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток центральной нервной системы. Это приводит к усилению давления цереброспинальной жидкости на аксоны, ослаблению нервного импульса, параличу и смерти животного [91, 93]. Опубликованные данные по токсичности нитро- и динитроароматических соединений для различных видов птиц [94], а также результаты изучения генотоксических свойств таких соединений [95, 96]. Сведения о токсичности соединений с *m*-ДАГ приводятся в работах по созданию эмпирических формул, позволяющих предсказывать токсичность, не прибегая к опытам на животных [97–100].

Приведенные в обзоре примеры биологической активности соединений с *m*-ДАГ, часть из которых нашла применение в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве служит подтверждением перспективности использования этой группировки при создании новых лекарственных препаратов и пестицидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. К. В. Новожилов, В. И. Долженко, *Средства защиты растений*, ООО Агрорус, Москва (2011).
2. *Weed Management Handbook*, R. E. L. Naylor (ed.), Ninth. Ed., Blackwell Publ., Oxford, UK (2002).[МИГ2]
3. *Handbook of Pesticide Toxicology*, R. I. Krieger (ed.), vol.1 et vol. 2, Acad. Press, San-Diego, San-Francisco, New York (2001).
4. Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан, *Пестициды и регуляторы роста растений*, Химия, Москва (1995).
5. W. Oettmeier, K. Masson and A. Donner, *Z. Naturforsch.*, **42c**, 705 – 708 (1988).
6. S. J. Coughlan, *Biochim. Biophys. Acta*, **933**, 413 – 422 (1988).
7. P. Foessel, патент США 6890887 (2005).
8. D. Larelle, G. L. Cardon and R. K. Mann, патент США 8153556.
9. А. И. Емец, У. В. Баярд, А. Ю. Ныпорко и др., *Цитол. генет.*, **5**, 69 – 75 (2009).
10. J. R. Beck and J. A. Yahner, патент США 4259347.
11. P. Bohus, F. Bihari, M. Kertesz, et al., Патент США 4806151.
12. В. А. Dreikorn, патент США 4152460.
13. A. Hartmann, E. Klauke, I. Hamman, et al., патент США 4459304.
14. J. D. Hunt and F. C. Peacock, патент США 4128665.
15. R. Nishiyama, K. Fujikawa, T. Haga, et al., патент США 4331670.
16. M. Kern, W. Knauf, K. Matterstok, et al., патент Германии DE3802175.
17. T. Tabuchi, T. Yamamoto, M. Nakajama, Wo 0065913 (2000).
18. В. А. Dreikorn, патент США 4381312 (1983).
19. С. В. Barlow and P. E. Freeman, патент США **4117167**(1978).
20. В. А. Driekorn and K. E. Kramer, патент США 4407820 (1983).
21. A. J. Clinton and J. O. Doherty, патент США 4423065 (1983).
22. С. А. Тюгерева, *Механизм действия фунгицидов на фитопатогенные грибы*, РАСХН, Санкт-Петербург (2010), с. 20.
23. E. Winkelmfnn, W. Raether, W. Ditmar, et al., *Arzneim. Forsch.*, **25**, 681 – 708 (1975).
24. W. O. Ayuko, WO 9427584 (1994).
25. W. O. Ayuko, WO 9524897 (1995).
26. Т. М. Хоменко, К. П. Волчо, А. Г. Покровский и др., Патент РФ № 2366419.
27. A. Pande, S. Agarwal, Y. K. Saxena, et al., *Indian J. Pharm. Sci.*, **49**(3), 85 – 88(1987).
28. В. И. Зайонц, Г. С. Вольнская, Л. А. Коровицкая и др., *Хим.-фарм.журн.*, **9**(4), 18 – 20 (1975).
29. M. Lacova, F. Volna and Z. Odlerova, *Chem. Zvesti*, **36**(5), 709 – 715 (1982).
30. P. Brodin, T. Christophe, J. Kim, et al., WO 2010 / 003533.
31. R. Tiwari, J. C. Moraski, V. Krchnak, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3539 – 3549 (2013).
32. Chao Jao, Ting-Hong Ye, Ning-Yu Wang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **23**(17), 4919 – 4922 (2013).
33. R. Tiwari, U. Mollenmann, S. Cho, et al., *ACS Med. Chem. Let.*, **3**, III (2014).
34. M. Pickert, K. J. Schaper and A. W. Frahm, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **331**, 193 – 197 (1998).
35. W. J. Ibrom, K. J. Schaper and A. W. Frahm, *Arzneim. Forsch.*, **47**, 767 – 773 (1997).
36. C. Trefzer, M. Rengifo-Gonzalez, V. J. Hinner, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 13663 – 13665 (2010).
37. С. Trefzer, H. Skovierova, S. Buroni, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 3539 – 3549 (2013).
38. R. P. Tangallapally, R. Yendapally, R. E. Lee, et al., *J. Med. Chem.*, **48**, 8261 – 8269 (2005).
39. N. R. Tawari and M. S. Degani, *J. Comput. Chem.*, **31**, 739 – 751 (2010).
40. P. Kim, L. Zhang, U. H. Manjuhatha, et al., *J. Med. Chem.*, **52**, 1317 – 1328 (2009).
41. P. Kim, S. Kang, H. I. Boshoff, et al., *J. Med. Chem.*, **52**, 1329 – 1343 (2009).
42. E. C. Rivers, R. L. Mancera, *Cur. Med. Chem.*, **15**, 1956 – 1967 (2008).
43. M. M. Staveski and S. F. Sneddon, WO 0156974 (2001).
44. M. R. Kuo, H. R. Morbidoni, D. Alland, et al., *J. Biol. Chem.*, **278**(23), 20851 – 20859 (2003).
45. N. F. Morehouse and W. C. McGuire, *Poultry Sci.*, **36**(5), 1143 – 1147 (1957).
46. N. F. Morehouse and W. C. McGuire, *Poultry Sci.*, **38**(1), 410 – 416 (1959).
47. L. P. Joyner, *Res. Veterin. Sci.*, **1**(4), 363 – 367 (1960).
48. H. Hymas and J. Stevenson, *Poultry Sci.*, **39** (5), 1261 – 1262 (1960).
49. D. E. Welch, R. R. Baron and B. A. Burton, *J. Med. Chem.*, **12**, 299 – 305 (1969).
50. И. А. Коблова, А. И. Шмулевич, В. Б. Писков, *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **16**, 316 – 319 (1969).

51. В. Б. Писков, Л. К. Осанова, Л. К. Педенчук и др., *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **17**, 303 – 318 (1971).
52. В. Б. Писков, В. П. Касперович, И. А. Коблова, *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **20**, 269 – 274 (1974).
53. В. Б. Писков, В. П. Касперович, И. А. Коблова, *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **21**, 228 – 232 (1975).
54. И. А. Коблова, В. Б. Писков, *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **25**, 233 – 237 (1977).
55. И. А. Коблова, В. Б. Писков, *Химия в сельском хоз-ве*, **11(7)**, 71 – 74 (1973).
56. В. Б. Писков, В. М. Казакова, И. А. Коблова *Тр. Гос. научно-контр. ин-та ветпрепаратов*, Москва, **18**, 357 – 360 (1972).
57. В. М. Казакова, Н. Е. Минина, И. Г. Макарова и др., *Ж. структурной химии*, **17** (4), 615 – 619 (1976).
58. В. М. Казакова, Н. Е. Минина, В. Б. Писков, *Ж. общей химии*, **LI**, 961 – 967 (1982).
59. A. J. Clinton, патент США 4311710 (1982).
60. T. W. Sullivan, R. J. Mitchel and O. D. Grace, *Poultry Sci*, **52(6)**, 1956 – 1958 (1972).
61. И. А. Коблова, Б. А. Тимофеев, О. Ф. Бондаренко и др., *Ветеринария*, № 1, 71 – 73 (1974).
62. И. А. Коблова, Б. А. Тимофеев, В. Б. Писков, *Ветеринария*, № 1, 66 – 68 (1976).
63. E. W. Berndt, H. Van Essen, B. G. Held, et al., *J. Med. Chem.*, **12**, 371 – 374 (1969).
64. A. D. Andricopulo, M. V. Akoachere and R. Krogh, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 2283 – 2292 (2006).
65. P. Grellier, J. Sarlauskas, Z. Anusevicius, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **393(2)**, 199 – 206 (2001)
66. T. G. Gorge, J. Johnsamuel, D. A. Delfin, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5699 – 5710 (2006).
67. J. W. Benbow, E. L. Bernberg, A. Korda, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 339 – 343 (1998).
68. G. Bhattacharya, M. M. Salem, K. A. Werbotetz, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **12**, 2395 – 2398 (2000).
69. V. Z. Gurevich, WO 93 / 17676 (1993).
70. J. Hellerbach and A. Szonte, патент Швейцарии CH597226 (1978).
71. R. Stohler, *Tropenmed. Parasitol.*, **28**, 276 – 279 (1977).
72. L. M. Gobb, T. A. Connors, L. A. Elsan, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 1519 – 1527 (1969).
73. N. A. Helsby, G. J. Atwell, Sh. Yang, et al., *J. Med. Chem.*, **47**, 3295 – 3307 (2004).
74. B. D. Palmer, W. R. Wilson, S. Gliffe, et al., *J. Med. Chem.*, **35**, 3214 – 3222 (1992).
75. B. D. Palmer, P. VanZijl, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **38**, 1229 – 1241 (1995).
76. B. D. Palmer, W. R. Wilson, R. F. Anderson, et al., *J. Med. Chem.*, **39**, 2518 – 2528 (1996).
77. F. Friedlos, W. A. Denny, B. D. Palmer, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 1270 – 1275 (1997).
78. G. J. Atwell, Sh. Yang, F. B. Pruijn, et al., *J. Med. Chem.*, **50**, 1997 – 2012 (2007).
79. J. V. Skelly, M. Sanderson, D. A. Suter, et al., *J. Med. Chem.*, **42**, 4325 – 4330 (1999).
80. J. Johansson, G. N. Parkinson, W. A. Denny, et al., *J. Med. Chem.*, **46**, 4009 – 4020 (2003).
81. Ph. J. Burke, L. Ch. Wong, T. C. Jenkins, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **21**, 7447 – 7450 (2011).
82. W. D. Ayuko, WO 91 / 15200 (1991).
83. P. Shami, J. E. Saavedra, L. Y. Wang, et al., *Mol. Cancer Therap.*, **2**, 409 – 417 (2003).
84. J. E. Saavedra, A. Srinivasan, G. S. Busard, et al., *J. Med. Chem.*, **49**, 1157 – 1164 (2006).
85. D. Andrei, A. E. Maciad, H. Chakrapani, et al., *J. Med. Soc.*, **51**, 7944 – 7952 (2008).
86. M. Botta, V. Corradi, F. Falchi, et al., WO 2011101787 (2011).
87. Lawford King, D. G. Harvey, *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 619 – 624 (1954).
88. D. G. Harvey, *Pharm. Pharmacol.*, **11**, 462 – 474 (1959).
89. В. А. Dreikorn, патент США 4084004 (1978).
90. В. А. Dreikorn, патент США 4187318 (1980).
91. В. А. Dreikorn and G. O. O'Doherty, *Chemtech.*, July, 424 – 430 (1985).
92. В. Б. Писков, С. Д. Каракотов, Е. В. Желтова и др., патент РФ 2528419 (2011).
93. VanLier and L. D. Cherry, *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11(4)**, 664 – 672 (1988).
94. E. W. Schafer, W. A. Bowles and J. Hurlbut, *Arch. Environment. Contam. Toxicol.*, **12**, 355 – 382 (1983).
95. T. Grummt, H. G. Wunderlich, A. Chakaborty, et al., *Environment. Mol. Mutagenes.*, **47**, 95 – 106 (2006).
96. G. Neuwoehner, A. Schofer, B. Erlenkaemper, et al., *Environment. Toxicol. Chem.*, **26(6)**, 1090 – 1099 (2007).
97. V. K. Agrawal and P. V. Khadikar, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 3035 – 3040 (2001).
98. B. E. Kuzmin, E. N. Muratov, A. G. Artemenko, et al., *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, **22**, 747 – 759 (2008).
99. H. R. Pouretedal and M. H. Keshavazz, *J. Iranian Chem. Soc.*, **8(1)**, 78 – 89 (2011).
100. M. H. Keshavars and H. R. Pouretedal, *Med. Chem. Res.*, **22**, 1238 – 1257 (2013).

Поступила 10.11.15

***m*-DINITROAROMATIC MOIETY AS A FRAGMENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

V. B. Piskov, V. P. Chernyshev, and S. D. Karakotov

Schelkovo-Agrokhim Company, Schelkovo, Moscow oblast, 141101 Russia

Data on the biological activity of compounds containing *m*-dinitroaromatic (*m*-DAr) fragments are presented, which lead to a conclusion on good prospects of including this moiety in the structure of new biologically active compounds. It is established that one nitro group in *m*-DAr moiety can be replaced by trifluoromethyl group without losing the useful biologically activity of obtained analogs.

Keywords: *m*-dinitroaromatic moiety; biologically active compounds.