

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
МОНО- И ДИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4(3Н)-ОНОВ**

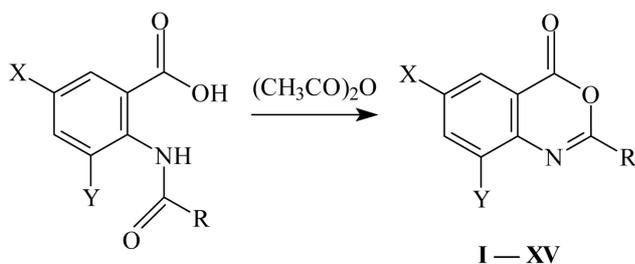
**К. В. Андриюков, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, М. В. Томилов,
О. Л. Визгунова, Т. Ф. Одегова, Ю. В. Кожевников**

Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией внутримолекулярной циклизации N-ацил — 5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антраниловых кислот под действием уксусного ангидрида получено пятнадцать 2-замещенных — 6-йод, 6-бром и 6,8-дибром — 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онон. Изучены физико-химические свойства и противомикробная активность полученных соединений против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Синтез новых лекарственных средств, обладающих высокой активностью и малой токсичностью, является основой для пополнения арсенала лекарственных препаратов. Известно, что производные 3,1-бензоксазин-4(3Н)-она обладают противовирусной активностью в отношении вируса герпеса обыкновенного [1], а также предлагаются для лечения воспалительных процессов [2].

Внутримолекулярной циклизацией N-ацил-5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антраниловых кислот под действием уксусного ангидрида при кипячении [3] получены 2-замещенные — 6-йод, 6-бром и 6,8-дибром 3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны (I—XV).



- X = Br, Y = H, R = CH₃ (I);
- X = Br, Y = H, R = CH₂Cl (II);
- X = Br, Y = H, R = 2-фурил (III);
- X = Br, Y = H, R = C₆H₅ (IV);
- X = Br, Y = H, R = CH₂C₆H₅ (V);
- X = Br, Y = Br, R = CH₃ (VI);
- X = Br, Y = Br, R = CH₂Cl (VII);
- X = Br, Y = Br, R = CH₂CH₂CH₂Cl (VIII);
- X = Br, Y = Br, R = CH₂C₆H₅ (IX);
- X = Br, Y = H, R = CONHCH₂CH=CH₂ (X);

- X = I, Y = H, R = 2-фурил (XI);
- X = I, Y = H, R = CH₂Cl (XII);
- X = I, Y = H, R = C₆H₅ (XIII);
- X = I, Y = H, R = CH₂C₆H₅ (XIV);
- X = I, Y = H, R = CH₂CH₂CH₃ (XV).

Полученные соединения представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в этаноле, изопропанол, ацетоне, ДМСО, ДМФА.

Строение синтезированных соединений I—XV подтверждено данными ИК- и ¹H ЯМР-спектров (табл. 1).

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

Спектры ¹H ЯМР — соединений I—XV записаны на спектрометре BS-567A (рабочая частота прибора 100 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры соединений сняты на спектрометре Spесord M-80 в вазелиновом масле. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254® в системе ацетон — хлороформ, (1 : 9), пятна детектировали парами йода. Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

6-Бром-2-метил-3,1-бензоксазин-4(3Н)-он (I). Смесь 2.58 г (10 ммоль) N-ацетил 5-бромантраниловой кислоты и 10 мл уксусного ангидрида кипятят 1 час. Далее реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из уксусного ангидрида. Выход: 2.05 г (80%).

Соединения II—XV получены аналогично.

© Андриюков К. В., Курбатов Е. Р., Коркодинова Л.М., Томилов М. В., Визгунова О. Л., Одегова Т. Ф., Кожевников Ю. В., 2007

Физико-химические характеристики 6-йод, 6-бром и 6,8-дибром замещенных производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов

Соед.	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Спектры ПМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.	ИК-спектры, $\nu_{max}, \text{cm}^{-1}$, C=O
I	80.0	126—127	2.35 (с, 3H, CH ₃); 7.2-8.1 (м, 3H, Ar)	1765
II	70.0	106—108	4.25 (с, 2H, CH ₂ Cl); 7.2-8.1 (м, 3H, Ar)	...
III	83.0	173—175	6.5-8.0 (м, 6H, Ar, C ₄ H ₃ O)	1780
IV	88.0	198—200	7.54-8.12 (м, 8H, Ar)	...
V	96.0	100—102	3.95 (с, 2H, CH ₂); 7.2-8.0 (м, 8H, Ar)	...
VI	85.0	173—175	2.38 (с, 3H, CH ₃); 8.05-8.18 (м, 2H, Ar)	1700
VII	80.0	157—159	4.52 (с, 2H, CH ₂ Cl); 8.05-8.18 (м, 2H, Ar)	...
VIII	78.0	64—66	2.1-2.3 (м, 2H, CH ₂); 2.82 (т, 2H, CH ₂ Cl); 3.8 (т, 2H, NCH ₂); 8.0-8.3 (м, 2H, Ar)	...
IX	85.0	173—175	3.95 (с, 2H, CH ₂); 7.2-8.27 (м, 7H, Ar)	...
X	82.0	147—150	3.88 (т, 2H, CH ₂); 5.10 (д, 2H, CH ₂); 5.77 (м, 1H, CH); 7.46-8.53 (м, 6H, Ar+NH)	1780, 1700
XI	79.0	205—207	6.55-8.31 (м, 6H, Ar, C ₄ H ₃ O)	1760
XII	73.0	120—122	4.44 (с, 2H, CH ₂); 7.23-8.30 (м, 3H, Ar)	1765
XIII	80.0	162—164	7.24-8.25 (м, 8H, Ar)	1765
XIV	85.0	127—129	3.88 (с, 2H, CH ₂); 7.16-8.23 (м, 8H, Ar)	1770
XV	81.0	76—78	0.97 (т, 3H, CH ₃); 1.78 (м, 2H, CH ₂); 2.56 (т, 2H, CH ₂); 7.10-8.49 (м, 3H, C ₆ H ₃)	1755

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Таблица 2

Противомикробная активность 6-йод, 6-бром и 6,8-дибром замещенных производных 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов

Исследована противомикробная активность соединений I—XV по отношению к двум тест-штаммам *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 методом двухкратных серийных разведений в жидкой питательной среде [4]. Установлено, что большинство изучаемых 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов обладает слабой противомикробной активностью (табл. 2).

Соединения II, VIII, XIV, содержащие во 2-ом положении хлорметильный, 3-хлорпропильный и бензильный заместители, а в 6 и 8 — атомы брома, йода и водорода, проявляют умеренную противомикробную активность в концентрации 250 мкг/мл, по отношению к обоим штаммам.

Таким образом, можно сделать вывод, что для получения высокоэффективных противомикробных средств необходимо введение заместителей во 2, 6 и 8 положения 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент США 6806269 (2004); РЖ. Химия, 190. 127П (2005).
2. Патент США 5652237 (1995); РЖ. Химия, 240. 230П (1998).
3. *Moustafa H. Y.* Synthesis of some new bis-azoles and azines / H. Y. Moustafa // J. Indian. Chem. Soc. — 1996. — 73, №8. — P. 435—436.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М. — 2000. — С. 264—273.

Соединение	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>
I	1000	500
II	250	250
III	>1000	>1000
IV	1000	500
V	>1000	500
VI	1000	500
VII	1000	1000
VIII	250	250
IX	500	500
X	1000	500
XI	500	>1000
XII	>1000	>1000
XIII	1000	>1000
XIV	250	250
XV	1000	>1000