

Полупромышленный способ получения замещенных 3-бензил-2-хлорхинолинов на основе замещённых анилидов по методу Вильсмейера-Хаака

© Омельков[†] Антон Владимирович, Ильин Вадим Игоревич,
Бодягин Михаил Борисович, Ручко Евсей Александрович
и Фёдоров* Владимир Егорович

АО «Фарм-Синтез». ш. Энтузиастов, 38. г. Москва, 105118. Россия.

E-mail: omelkov@mail.ru, Vfedorov@pharm-sintez.ru

*Ведущий направление; [†]Поддерживающий переписку

Ключевые слова: реакция Вильсмейера-Хаака, замещенный 3-бензил-2-хлорхинолин, анилиды, трихлороксид фосфора, 3-диметиламино-1-(нафт-1-ил)-пропан-1-он, туберкулез.

Аннотация

Поиск новых веществ среди различных производных фенилбутан-2-олов, обладающих противотуберкулезной активностью против резистентных форм *Micobacterium Tuberculosis*, привел к внедрению в 2014 году во врачебную практику препарата Бедаквелина (Сиртуро[®]). Благодаря совершенно новому механизму действия этих веществ на *M. tuberculosis*, данный класс представляет большой интерес для поиска новых противотуберкулезных препаратов в его ряду. Исследования в этой области в АО «Фарм-Синтез» позволили получить новые соединения этого класса. В настоящее время наиболее перспективные производные (R*,S*,S*,R*)-1-(6-бром-2-хлор-3-хинолил)-4-диметиламино-2-(нафт-1-ил)-1-фенилбутан-2-олов проходят клинические испытания и находятся на стадии разработки для внедрения в опытно-промышленное производство. В выбранной нами стратегии получения и наработки таких соединений ключевыми промежуточными продуктами являлись различные замещенные 3-бензил-2-хлорхинолины.

Оптимальный метод синтеза различных 2-хлорхинолинов из замещенных анилидов основывался на реакции Вильсмейера-Хаака. Целью нашей работы являлось определение всех условий реакции Вильсмейера, влияющих на выход 2-хлорхинолинов. Синтез целевых соединений производится из анилидов 3-фенилпропановой кислоты и диметилформамида (ДМФА) при помощи трихлороксида фосфора. В качестве растворителя и осушающего агента изначально использовался 1,2-дихлорэтан. Исходные анилиды 3-фенилпропановой кислоты легко получают при помощи модифицированного метода Танга из соответствующих анилинов и 3-фенилпропановой кислоты с хорошими выходами. В зависимости от исходного анилида оптимизацию параметров процесса проводили по температуре, времени и растворителю. Оптимизированные в лаборатории параметры проведения реакции использовались при полупромышленной наработке 6-бром-3-бензил-2-хлорхинолина в реакторе объемом 200 литров. Выходы целевых продуктов в зависимости от заместителей в ароматическом кольце анилида 3-фенилпропановой кислоты составили 65-82%.