

Получение новых замещенных 4-диметиламино-2-(нафт-1-ил)-фенил-1-(2-хлорхинолин-3-ил)-бутан-2-олов, обладающих активностью против устойчивых штаммов *M. Tuberculosis*

© Омельков*⁺ Антон Владимирович, Ручко Евсей Александрович
и Фёдоров Владимир Егорович

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

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

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: диэтиламид лития, диарилхинолины, 4-диметиламино-2-(нафт-1-ил)-фенил-1-(2-хлорхинолин-3-ил)-бутан-2-олы, 3-бензил-2-хлорхинолины, 3-(диметиламино)-1-(1-нафтил)-1-пропанон, туберкулез.

Аннотация

Обнаружение в 2002 году среди производных 6-бром-3-бензил-2-метоксихинолинов, высокоактивных соединений в отношении бактерии *M. Tuberculosis* и ее лекарственно-устойчивых штаммов, привело к созданию в 2013 году компанией *Janssen-Cilag* инновационного противотуберкулезного препарата ТМС-207, «Бедаквелин[®]» (1*R*,2*S*)*-1-(6-бromo-2-метокси-3-хинолил)-4-диметиламино-2-(нафт-1-ил)-1-фенил-бутан-2-ол. Развивая это направление исследований в нашей лаборатории, мы ставили перед собой задачу дальнейшей модификация структуры Бедаквелина[®] с целью получить новые, не описанные, патентоспособные соединения, обладающие большей биодоступностью и меньшими побочными эффектами. Для достижения поставленной цели планировалось синтезировать ряд производных ТМС-207 с изменением заместителей в хинолиновом кольце. Среди описанных в литературе структурных аналогов Бедаквелина[®] отсутствовали производные 2-хлорхинолинов. Синтез и изучение свойств, производных именно этой структуры, стало целью настоящего исследования. В качестве базовой части активной молекулы решено было сохранить фрагмент Бедаквелина[®], который был оптимальным для производных 2-метоксихинолинового ряда. Выбранная нами схема получения целевых соединений практически безальтернативна, если принять во внимание граничные условия по стоимости сырья и минимизации количества стадий синтеза. Полученные диастереомерные пары отличаются по активности в *M. Tuberculosis*. *RSSR* диастереомерные пары обладали большей активностью против микобактерии, чем *RRSS* диастереомерные пары. Стереоселективное или стереоспецифичное получение такого рода соединений с хорошим выходом является желательным при наработке необходимых третичных спиртов.

Целью этой работы являлось определение всех условий протекания реакции, влияющих на выход целевых 4-диметиламино-2-(нафт-1-ил)-фенил-1-(2-хлорхинолин-3-ил)-бутан-2-олов, а так же определение возможности стереоспецифического или стереоселективного способа синтеза таких соединений.