

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041945

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.16

(51) Int. Cl. C07D 213/127 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) Номер заявки
202100120

(22) Дата подачи заявки
2021.03.30

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТА N-(5-ХЛОРПИРИДИН-2-ИЛ)-2-({4-[ЭТАНИМИДОИЛ(МЕТИЛ)АМИНО]БЕНЗОИЛ}АМИНО)-5-МЕТИЛБЕНЗАМИД ГИДРОХЛОРИДА

(43) 2022.10.31

(56) EA-A1-201000506

(96) 2021000036 (RU) 2021.03.30

RU-C2-2698202

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

WO-A1-2011084519

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФармаДиол" (RU)

US-A1-20020002183

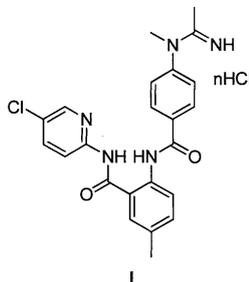
(72) Изобретатель:

Тарасов Дмитрий Николаевич,
Товбин Дмитрий Геннадьевич,
Балашов Олег Егорович (RU)

(74) Представитель:

Яшмолкина М.Л., Котлов Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к области органической химии, а именно к новому способу получения соединения формулы I, где n=1, N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида гидрохлорида, которое может быть использовано в качестве ингибитора фактора Ха для контроля свертываемости крови у человека и других млекопитающих, а также для лечения заболеваний, связанных со свертываемостью крови.



041945 B1

041945 B1

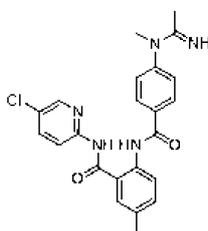
Область техники

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид гидрохлорида, которое может быть использовано в качестве ингибитора фактора Ха для контроля свертываемости крови у человека и других млекопитающих, а также для лечения заболеваний, связанных со свертываемостью крови.

Уровень техники

Контроль свертываемости крови может осуществляться с помощью антикоагулянтов, которые являются ингибиторами белка (фактора) Ха. Фактор Ха относится к семейству сериновых протеаз. В отличие от тромбина, который действует на множество белков-субстратов и специфических рецепторов, фактор Ха, по всей видимости, действует только на единственный субстрат, а именно на протромбин. Прямые ингибиторы фактора Ха как ингибиторы образования тромбина могут быть использованы для эффективного способа контроля свертываемости крови. Поэтому очевидно, что вещества, которые ингибируют фактор Ха, могут быть использованы в качестве лекарств при заболеваниях, связанных со свертываемостью крови.

В патенте EA015918 описано соединение N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид, которое отличается высокой активностью по отношению к фактору Ха



Предложенный в патенте EA 015918 способ получения указанного соединения включает следующие этапы:

- 1) взаимодействие 5-метил-2-нитробензойной кислоты с хлористым тиоилом и 2-амино-5-хлорпиридином с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-нитробензамида;
- 2) восстановление N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-нитробензамида хлоридом олова с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида;
- 3) взаимодействие 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида с трифторацетатом 4-метиламинобензойной кислоты и агентом амидного сочетания EDCI с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-метил(трифторацетил)амино)фенилкарбонил]амино]-5-метилбензамида;
- 4) снятие трифторацетильной защитной группы путем щелочного гидролиза с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-метиламино)фенилкарбонил]амино]-5-метилбензамида;
- 5) синтез амидина из N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-метиламино)фенилкарбонил]амино]-5-метилбензамида путем взаимодействия с ацетонитрилом и пропускания газообразного HCl с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида.

К недостаткам способа, раскрытого в патенте EA 015918, относятся большое количество стадий, необходимость в использовании хлорида олова(II) для восстановления нитрогруппы, что приводит к длительной процедуре отделения побочных соединений олова, необходимость в использовании соляной кислоты для восстановления нитрогруппы, неэффективное использование защитных групп, а также необходимость выделения и очистки продуктов колоночной хроматографией после каждой стадии.

В другом патенте RU2698202C2 предложен способ получения соединения N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид гидрохлорида, включающего в себя следующие этапы:

- а) взаимодействие 5-метилантралиловой кислоты с хлористым тиоилом в толуоле; взаимодействие продукта предыдущей реакции с 2-амино-5-хлорпиридином в тетрагидрофуране с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида;
- б) взаимодействие 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида с 4-[(трет-бутоксикарбонил)-N-метил]аминобензойной кислотой;
- в) удаление трет-бутоксикарбонил-защитной группы у продукта реакции стадии (б) с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(метиламино)бензамидо)бензамида;
- г) взаимодействие N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(метиламино)бензамидо)бензамида с хлорангидридом имидоуксусной кислоты с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида гидрохлорида.

К недостаткам способа, раскрытого в патенте RU2698202C2, относятся неэффективное использование защитных групп, большое количество стадий и линейная стратегия синтеза.

Таким образом существует необходимость в разработке нового способа получения соединения N-

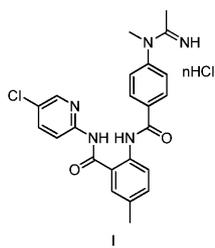
(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид гидрохлорида, который был бы лишен указанных недостатков.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения заключается в разработке и создании нового способа получения антикоагулянта N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид гидрохлорида.

Технический результат настоящего изобретения заключается в создании нового и эффективного способа получения антикоагулянта N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамид гидрохлорида (соединение формулы I), который позволяет получить продукт с высокой степенью чистоты (>99%) и высоким выходом; технический результат настоящего изобретения также заключается в упрощении синтеза соединения формулы I, снижении рисков при промышленном воплощении и масштабировании синтеза.

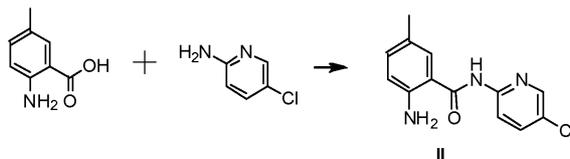
Указанный технический результат достигается за счет осуществления способа получения соединения формулы I



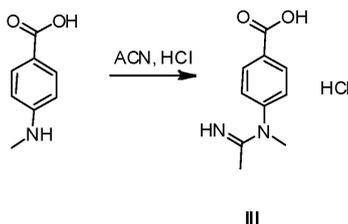
где n=1,

включающего следующие этапы:

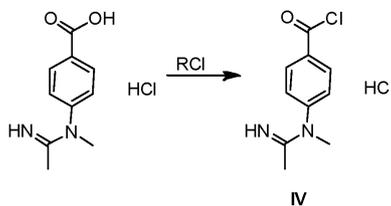
а) взаимодействие 5-метилантракилоновой кислоты и 5-хлорпиридин-2-амина с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II



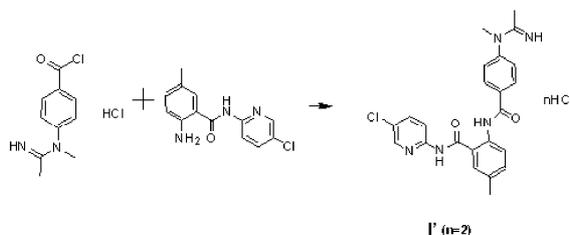
б) взаимодействие 4-(метиламино)бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты III



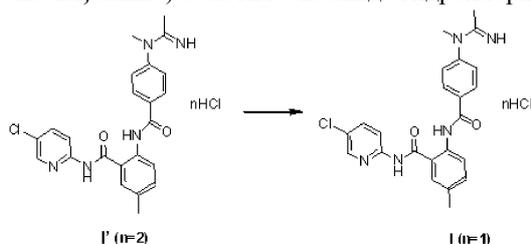
в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты с получением 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорид гидрохлорида IV



г) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорида IV и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I', где n=2



д) взаимодействие N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида и основания с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида гидрохлорида I



В частных вариантах воплощения изобретения на стадии а) взаимодействие представляет собой взаимодействие 5-метилантраиловой кислоты с хлористым тиоилом в ароматическом растворителе, хлорорганическом растворителе, в растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира или без растворителя; взаимодействие продукта предыдущей реакции с 5-хлорпиридин-2-амином в диалкиловом эфире моно-, ди- или полиэтиленгликоля или в ином растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира, в присутствии основания с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида.

В некоторых вариантах воплощения изобретения на стадии а) ароматический растворитель представляет собой бензол.

В некоторых вариантах воплощения изобретения на стадии а) хлорорганический растворитель представляет собой хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан.

В некоторых вариантах воплощения изобретения на стадии а) растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, независимо представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах воплощения изобретения на стадии а) диалкиловый эфир диэтиленгликоля представляет собой диметиловый эфир диэтиленгликоля.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии а) основание независимо представляет собой пиридин, замещенный пиридин, диалкиланилин или триалкиламин. В некоторых вариантах воплощения изобретения замещенный пиридин выбирается независимо и представляет собой алкилпиридин или диалкиламинопиридин.

В частных вариантах воплощения изобретения взаимодействие на стадии б) 4-(метиламино)бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода осуществляется с участием сухого газообразного хлороводорода и/или его раствора в органическом растворителе и/или с участием реагентов способных генерировать хлороводород непосредственно в реакционной системе. В некоторых вариантах воплощения изобретения органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии б) хлороводород может генерироваться в реакционной системе путем взаимодействия хлорангидрида кислоты с эквивалентным количеством воды или спирта, причем в качестве хлорангидрида кислоты могут выступать хлорангидрид органической или неорганической кислоты, в качестве спирта могут выступать первичные, вторичные и третичные алифатические спирты.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии б) хлорангидрид органической или неорганической кислоты независимо представляет собой хлористый тионил, хлористый сульфурил, хлорокись фосфора, хлорид бора, оксалилхлорид, ацетилхлорид, хлорангидриды алкилкарбоновых кислот, бензоилхлорид, хлорангидрид бензойной кислоты или цианурхлорид.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии б) спирт выбирается независимо и представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или трет-бутанол.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо)бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты осуществляется в ароматическом растворителе, хлорорганическом растворителе, в растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира или без растворителя в присутствии катализатора с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо)бензоилхлорида.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) хлорангидрид кислоты выбирается не-

зависимо и представляет собой хлористый тионил, оксалилхлорид, цианурхлорид, фосген, трихлорид фосфора или пентахлороид фосфора.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) ароматический растворитель выбирается независимо и представляет собой бензол или толуол.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) хлорорганический растворитель выбирается независимо и представляет собой хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, выбирается независимо и представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) катализатор выбирается независимо и представляет собой диметилформамид или N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты представляет собой диметиацетамид, N-метилформанилид.

В частных вариантах воплощения изобретения взаимодействие на стадии г) гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо)бензоилхлорида IV и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II осуществляется в тетрагидрофуране или в ином растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира, таком как диэтиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля или алкилкарбоксилат.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии г) алкилкарбоксилат представляет собой этилацетат.

В частных вариантах воплощения изобретения взаимодействие на стадии д) N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I' осуществляется с органическим или неорганическим основанием в органическом растворителе или в воде.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии д) органическое или неорганическое основание независимо представляет собой аммиак, моно-, ди- или триалкиламин, пиридин, алкилпиридин, диалкиламинопиридин, гидроксид щелочного или щелочноземельного металла.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии д) растворитель независимо представляет собой первичный, вторичный или третичный алифатический спирт, алкилкарбоксилат, растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии д) алифатический спирт представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или трет-бутанол, алкилкарбоксилат представляет собой этилацетат, растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.

Подробное раскрытие изобретения

Определения (термины).

Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведены некоторые термины, использованные в настоящем описании изобретения. Кроме того, если не указано иное, все вхождения функциональных групп выбираются независимо, два вхождения могут быть как одинаковыми, так и разными.

В описании данного изобретения термины "включает" и "включающий" интерпретируются как означающие "включает, помимо всего прочего". Указанные термины не предназначены для того, чтобы их истолковывали как "состоит только из".

Термин "алкил" в настоящем документе означает как неразветвленные, так и разветвленные. Кроме того, "алкил" может быть как замещенным, так и незамещенным. Термин "алкил" в настоящем документе относится к группам, обычно имеющим от одного до пяти атомов углерода.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - спектр ^1H -ЯМР соединения II.

Фиг. 2 - спектр ^{13}C -ЯМР соединения II.

Фиг. 3 - спектр ^1H -ЯМР соединения III.

Фиг. 4 - спектры ^1H ЯМР соединения IV в D_2O при 25°C в сравнении с исходной кислотой (соединение III), представлены в виде 2 ротамеров.

Фиг. 5 - спектр ^1H ЯМР соединения I' (n=2).

Фиг. 6 - спектр ^1H ЯМР соединения I (n=1).

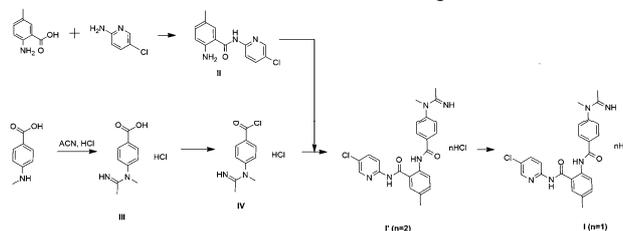
Фиг. 7 - спектр ^{13}C ЯМР I (n=1).

Осуществление изобретения

Ниже с целью пояснения существенных отличий предложенного изобретения представлена общая схема синтеза по изобретению.

Схема 1

Общая схема синтеза по изобретению



В рамках этой схемы синтеза можно выделить следующие этапы.

Стадия 1. Взаимодействие 5-метилантраниловой кислоты с 2-амино-5-хлорпиридином с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида (соединение II).

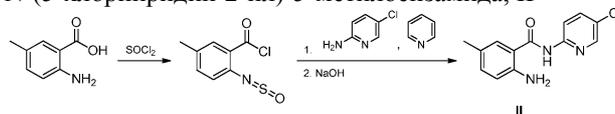
Стадия 2. Взаимодействие 4-(метиламино)бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты(III). Реакция протекает через образование промежуточного продукта взаимодействия хлороводорода с ацетонитрилом, ацетимидоил хлорида гидрохлорида, который в дальнейшем вступает в реакцию с 4-(метиламино)бензойной кислотой.

Стадия 3. Взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты(III) и хлорангидрида кислоты, в частности хлористого тионила, в частности, в толуоле в присутствии диметилформамида с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорида(IV).

Стадия 4. Взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорида(IV) и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида(II) с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида (I', n=2).

Стадия 5. Взаимодействие N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида (I', n=2) и основания, в частности аммиака, с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида (I, n=1).

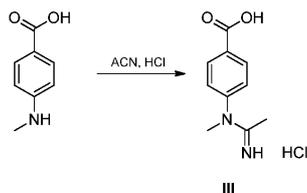
Получение 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида, II



В плоскодонной колбе на 250 мл, снабженной магнитным якорем и обратным холодильником, смешали 100 мл бензола, 20 мл (~280 ммоль) хлористого тионила и 10 г (66 ммоль) 5-метилантраниловой кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре 15-30 мин, затем постепенно нагрели до кипения, и кипятили 2-4 ч. Реакционную смесь упарили на роторном испарителе, добавили 30 мл бензола и снова упарили, что дало маслянистый остаток промежуточного хлорангидрида в количестве 15-16 г. Побупродукт использовался далее без дополнительной очистки.

К полученному хлорангидриду прилили 75 мл сухого диглима, перемешивали смесь до растворения и охладили систему до 10°C. К охлажденному перемешиваемому раствору хлорангидрида добавили по каплям раствор 8.5 г (66 ммоль) 5-хлорпиридин-2-амина и 5.2 г (66 ммоль) пиридина в 25 мл диглима (выпадает осадок). Охлаждение убрали и перемешивали оранжевую суспензию 1-2 ч при комнатной температуре. Затем добавили к реакционной смеси раствор 8.5 г (212.5 ммоль) NaOH в 200 мл воды и перемешивали 1-2 ч. Получившуюся желтую суспензию профильтровали, осадок промыли водой и высушили в вакууме масляного насоса, что дало 12.8 г светло-желтого продукта. Выход: 74% в расчете на 5-метилантраниловую кислоту, чистота ~95% (¹H ЯМР, ¹³C ЯМР).

Получение 4-(N-метилацетимидамо)бензойная кислота гидрохлорид, III

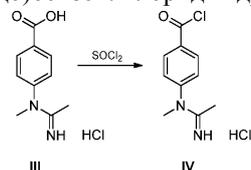


В плоскодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитным якорем, поместили 100 мл сухого ацетонитрила, охладили до 10°C и барботировали через него сухой хлороводород до достижения концентрации HCl ~3 моль/л (определяли по увеличению массы колбы) (примечание 1 ниже по тексту). К полученному раствору, не убирая охлаждения, добавили 10.6 г (0.07 моль) 4-(метиламино)бензойной кислоты. Колбу герметично закрыли и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре (20-30°C) 5-10 суток. Осадок отфильтровали, промыли 20 мл ацетонитрила и высушили в вакууме масляного

насоса, что дало 11.2 г белого кристаллического продукта. Выход - 70%, чистота - 98% (¹H ЯМР).

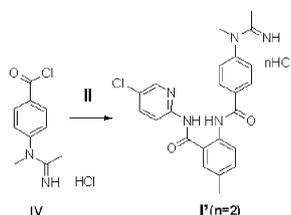
Примечание 1. Для проведения этой реакции хлороводород может быть получен непосредственно в реакционной системе путем взаимодействия хлорангидрида органической или неорганической кислоты с эквивалентным количеством воды или спирта. Например, если к 100 мл сухого ацетонитрила добавить 17.9 г (0.15 моль) хлористого тионила, охладить смесь до 10°C и добавить 2.7 г (0.15 моль) дистиллированной воды то получится раствор HCl в ацетонитриле с концентрацией ~3 моль/л.

Получение 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорид гидрохлорида IV



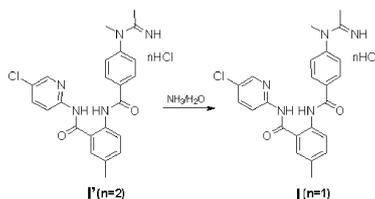
В плоскодонной колбе на 250 мл, снабженной магнитным якорем и обратным холодильником, смешали 13.0 г (57 ммоль) кислоты III, 10 мл толуола, 13 мл (~180 ммоль) хлористого тионила и добавили 150 мкл диметилформамида. Реакционную смесь при перемешивании нагревали при 50-60°C 4-6 ч. После охлаждения, к смеси добавили 80 мл толуола и перемешивали до появления кристаллического осадка, который отфильтровали, промыли 15 мл толуола и высушили в вакууме масляного насоса, что дало 12.4 г белого кристаллического вещества. Выход - 88%.

Получение N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимидамо)бензамидо)бензамид дигидрохлорида, I' (n=2)



В плоскодонной колбе на 500 мл, снабженной магнитным якорем, смешали 150 мл сухого тетрагидрофурана и 13.1 г (50 ммоль) соединения II и перемешивали при комнатной температуре до растворения осадка. Затем порциями добавили 12.4 г (50 ммоль) хлорангидрида IV. Перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре 10-30 ч. Осадок отфильтровали, промыли 70 мл тетрагидрофурана и высушили в вакууме масляного насоса, что дало 24.5 г светло-желтого продукта I' (n=2). Выход: 96%, чистота -96% (¹H ЯМР).

Получение N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимидамо)бензамидо)бензамид гидрохлорида, I (n=1)

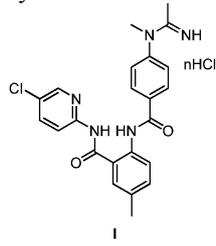


В стакане, снабженном магнитным якорем, смешали 15 г (29.5 ммоль) продукта I (n=2) и 150 мл дистиллированной воды. К полученной смеси добавили 3.2 г (30 ммоль) раствора аммиака (16%) в 30 мл воды, что привело к выделению густого осадка. Реакционную смесь нагрели при перемешивании до растворения и дали закристаллизоваться, осадок отфильтровали, промыли 10 мл водой и высушили в вакууме масляного насоса, что дало 10.7 г белого продукта. Выход - 77%, чистота >99% (¹H ЯМР, ¹³C ЯМР).

Несмотря на то что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

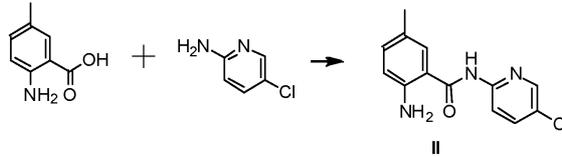
1. Способ получения соединения формулы I



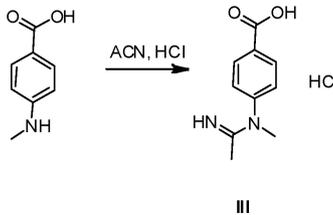
где $n=1$,

включающий следующие этапы:

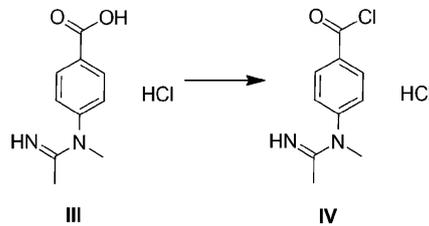
а) взаимодействие 5-метилантраиловой кислоты и 5-хлорпиридин-2-амина с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II



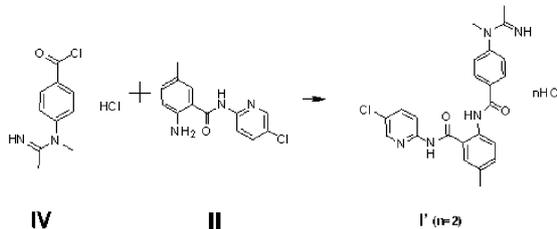
б) взаимодействие 4-(метиламино)бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты III



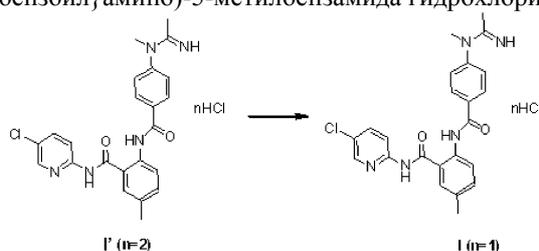
в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты с получением 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорид гидрохлорида IV



г) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорида IV и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I', где $n=2$



д) взаимодействие N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида и основания с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанамидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида гидрохлорида I



2. Способ по п.1, в котором на стадии а) взаимодействие представляет собой взаимодействие 5-метилантралиновой кислоты с хлористым тионилем в ароматическом растворителе, хлорорганическом растворителе, в растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира или без растворителя; взаимодействие продукта предыдущей реакции с 5-хлорпиридин-2-амином в диалкиловом эфире моно-, ди- или полиэтиленгликоля или в ином растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира, в присутствии основания с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида.

3. Способ по п.2, в котором ароматический растворитель представляет собой бензол.

4. Способ по п.2, в котором хлорорганический растворитель представляет собой хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан.

5. Способ по п.2, в котором растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, независимо представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.

6. Способ по п.2, в котором диалкиловый эфир диэтиленгликоля представляет собой диметиловый эфир диэтиленгликоля.

7. Способ по п.2, в котором основание независимо представляет собой пиридин, замещенный пиридин, диалкиланилин или триалкиламин.

8. Способ по п.7, в котором замещенный пиридин независимо представляет собой алкилпиридин или диалкиламинопиридин.

9. Способ по п.1, где взаимодействие на стадии б) 4-(метиламино)бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода осуществляется с участием сухого газообразного хлороводорода и/или его раствора в органическом растворителе и/или с участием реагентов, способных генерировать хлороводород непосредственно в реакционной системе.

10. Способ по п.9, в котором органический растворитель представляет собой ацетонитрил.

11. Способ по п.9, в котором хлороводород может генерироваться в реакционной системе путем взаимодействия хлорангидрида кислоты с эквивалентным количеством воды или спирта, причем в качестве хлорангидрида кислоты могут выступать хлорангидрид органической или неорганической кислоты, в качестве спирта могут выступать первичные, вторичные и третичные алифатические спирты.

12. Способ по п.11, в котором хлорангидрид органической или неорганической кислоты независимо представляет собой хлористый тионил, хлористый сульфурил, хлорокись фосфора, хлорид бора, оксалилхлорид, ацетилхлорид, хлорангидриды алкилкарбоновых кислот, бензоилхлорид, хлорангидрид бензойной кислоты или цианурхлорид.

13. Способ по п.11, в котором спирт выбирается независимо и представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или трет-бутанол.

14. Способ по п.1, в котором на стадии в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты осуществляется в ароматическом растворителе, хлорорганическом растворителе, в растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира или без растворителя в присутствии катализатора с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо)бензоилхлорида.

15. Способ по п.1, в котором на стадии в) хлорангидрид кислоты выбирается независимо и представляет собой хлористый тионил, оксалилхлорид, цианурхлорид, фосген, трихлорид фосфора или пентахлороид фосфора.

16. Способ по п.14, в котором ароматический растворитель выбирается независимо и представляет собой бензол или толуол.

17. Способ по п.14, в котором хлорорганический растворитель выбирается независимо и представляет собой хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод или дихлорэтан.

18. Способ по п.14, в котором растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, выбирается независимо и представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.

19. Способ по п.14, в котором катализатор выбирается независимо и представляет собой диметилформамид или N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты.

20. Способ по п.19, в котором N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты представляет собой диметиацетамид, N-метилформанилид.

21. Способ по п.1, в котором взаимодействие на стадии г) гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо)бензоилхлорида IV и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II осуществляется в тетрагидрофуране или в ином растворителе, содержащем структурный фрагмент простого эфира, таком как диэтиловый эфир, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля или алкилкарбоксилат.

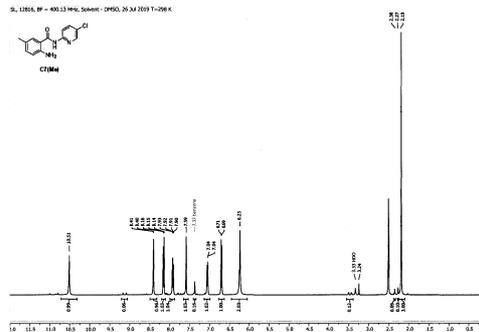
22. Способ по п.21, в котором алкилкарбоксилат представляет собой этилацетат.

23. Способ по п.1, в котором взаимодействие на стадии д) N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанимидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I' осуществляют с органическим или неорганическим основанием в органическом растворителе или в воде.

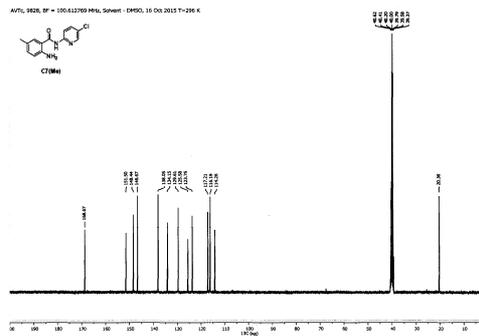
24. Способ по п.23, в котором органическое или неорганическое основание независимо представляет собой аммиак, моно-, ди- или триалкиламин, пиридин, алкилпиридин, диалкиламинопиридин, гидроксид щелочного или щелочноземельного металла.

25. Способ по п.23, в котором растворитель независимо представляет собой первичный, вторичный или третичный алифатический спирт, алкилкарбоксилат, растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира.

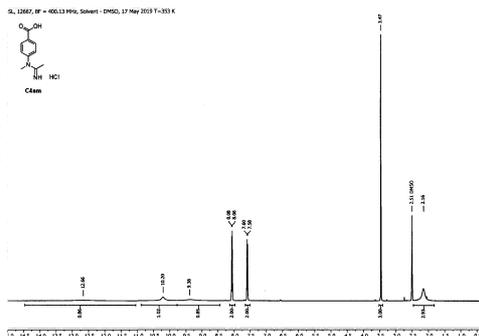
26. Способ по п.25, в котором алифатический спирт представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или трет-бутанол, алкилкарбоксилат представляет собой этилацетат, растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диалкиловый эфир моно-, ди- или полиэтиленгликоля.



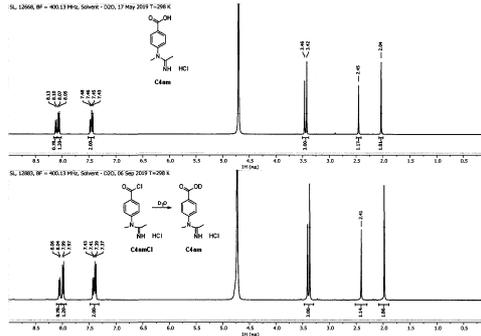
Фиг. 1



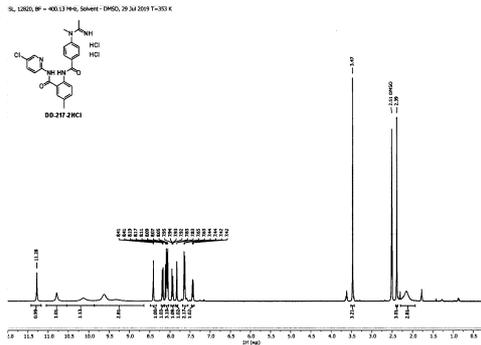
Фиг. 2



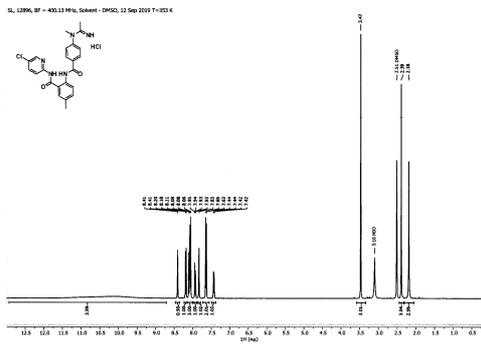
Фиг. 3



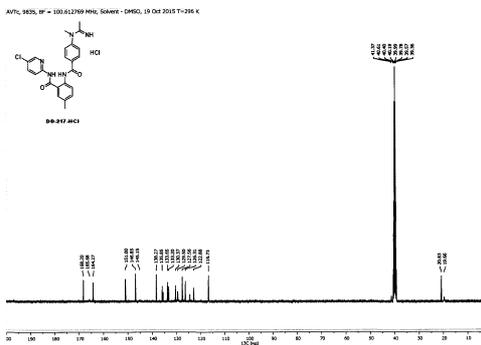
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7