

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202100120 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.31

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

(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

(96) 2021000036 (RU) 2021.03.30

(72) Изобретатель:

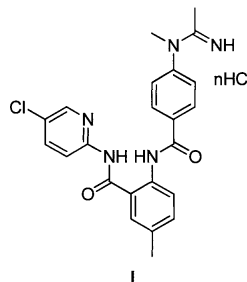
(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМАДИОЛ" (RU)

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.



A1

202100120

202100120

A1

Способ получения антикоагулянта N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этан-имидоил(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензамид гидрохлорида

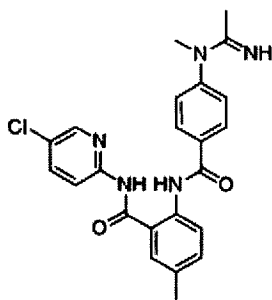
Область техники

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этан-имидоил(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-[этан-имидоил(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 тионилем 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)аминофенилкарбонил)амино]-5-метилбензамида;

4) снятие трифторацетильной защитной группы путем щелочного гидролиза с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-метиламинофенилкарбонил)амино]-5-метилбензамида;

5) синтез амидина из N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-метиламинофенилкарбонил)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-[этан-имидоил(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-[этан-имидоил(метил)амино]бензоил)амино]-5-метилбензамид гидрохлорида, включающего в себя следующие этапы:

а) взаимодействие 5-метилантраниловой 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-[этан-имидоил(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.

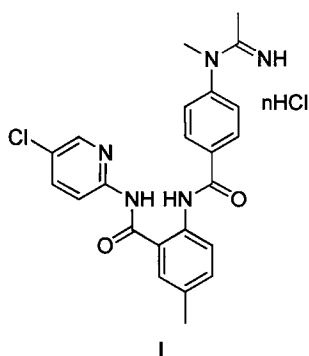
Таким образом существует необходимость в разработке нового способа получения соединения N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(4-[этан-имидоил(метил)амино]бензоил)амино]-5-метилбензамид гидрохлорида, который был бы лишен указанных недостатков.

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.

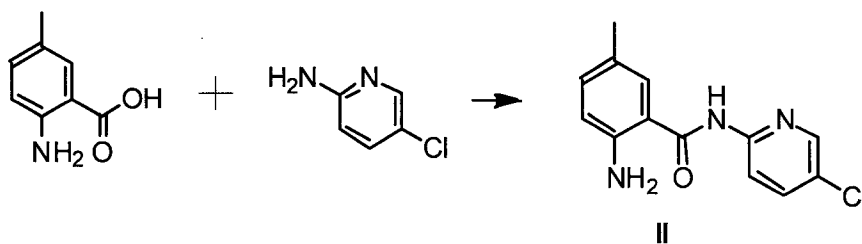
Указанный технический результат достигается за счет осуществления способа получения соединения формулы I:



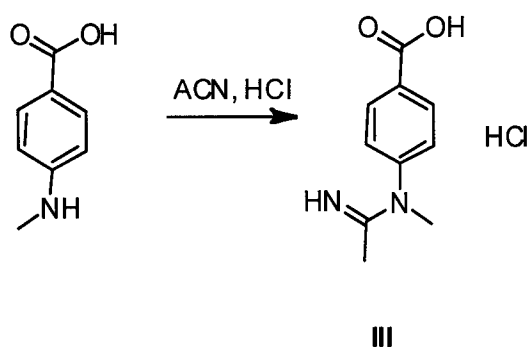
формула I;

включающего в себя следующие этапы:

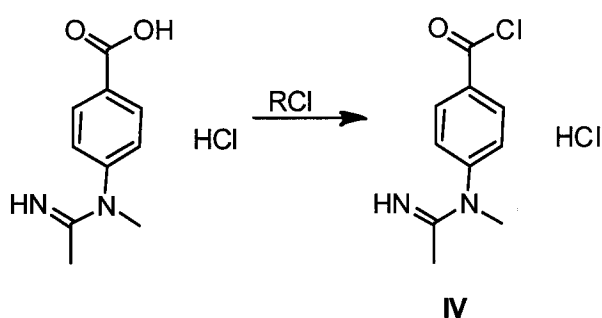
а) взаимодействие 5-метилантраниловой кислоты и 5-хлорпиридин-2-амина с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II:



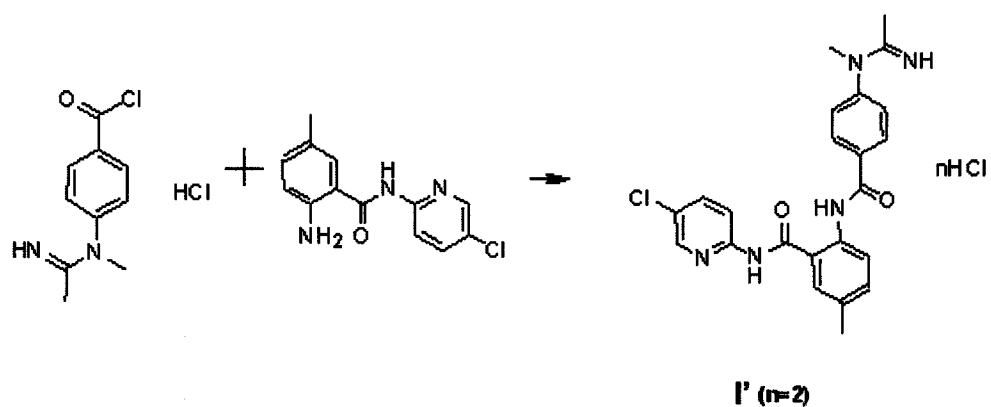
б) взаимодействие 4-(метиламино) бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо) бензойной кислоты III:



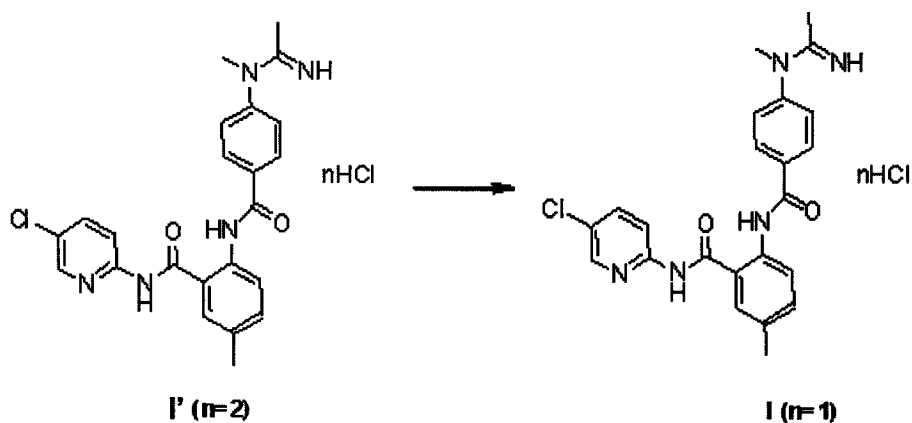
в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо) бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты с получением 4-(N-метилацетимидамо) бензоил хлорид гидрохлорида IV:



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



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



В частных вариантах воплощения изобретения на стадии а) взаимодействие представляет собой взаимодействие 5-метилантралиновой кислоты с хлористым тионом 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-метил-бензамида.

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, выбирается независимо и 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 диметилэтиловый эфир диэтиленгликоля.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии а) основание выбирается независимо и 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 выбирается независимо и представляют собой хлористый тионил, хлористый сульфурил, хлорокись фосфора, хлорид бора, оксалил хлорид, ацетил хлорид, хлорангидриды алкилкарбоновых кислот, бензоил хлорид, 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-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) бензоил хлорида.

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии в) хлорангидрид кислоты выбирается независимо и представляет собой хлористый тионил, оксалил хлорид, 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 диметилформаид или N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты.

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

В частных вариантах воплощения изобретения взаимодействие на стадии г) гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо) бензоил хлорида IV и 2-амино-N-(5-хлорпирдин-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-[этан-имидоил(метил)амино]-бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I с органическим и неорганическим основанием осуществляется в растворителе или воде.

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

В частных вариантах воплощения изобретения на стадии д) растворитель выбирается независимо и 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.

Фигура 1. Спектр ^1H -ЯМР соединения II.

Фигура 2. Спектр ^{13}C -ЯМР соединения II.

Фигура 3. Спектр ^1H -ЯМР соединения III.

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

Фигура 5. Спектр ^1H ЯМР соединения I' ($n=2$).

Фигура 6. Спектр ^1H ЯМР соединения I ($n=1$).

Фигура 7. Спектр ^{13}C ЯМР I ($n=1$).

Осуществление изобретения

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

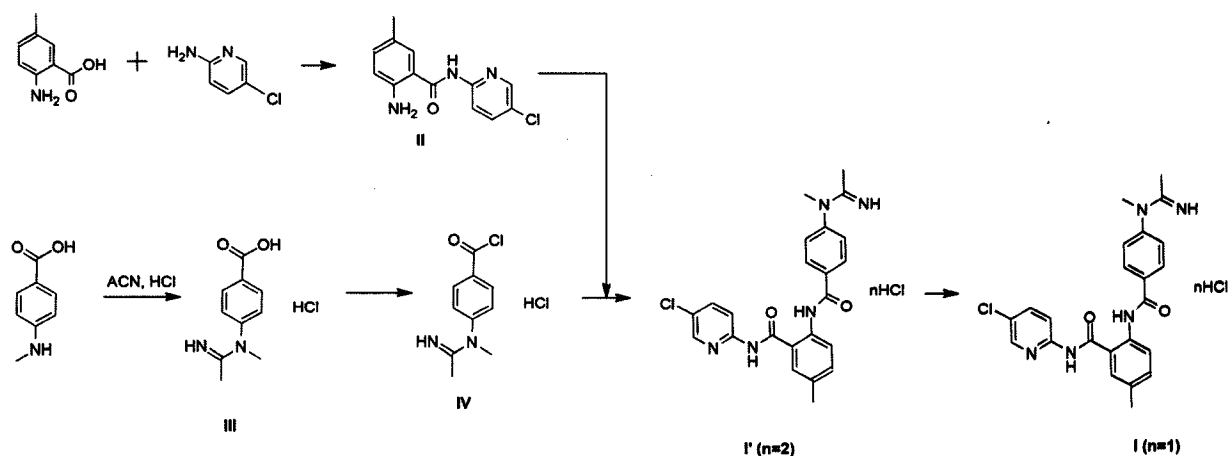


Схема 1. Общая схема синтеза по изобретению.

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, ацетимидаил хлорида гидрохлорида, который в дальнейшем вступает в реакцию с 4-(метиламино) бензойной кислотой.

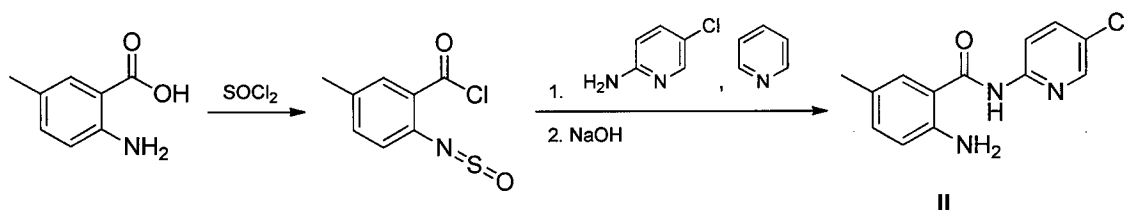
Стадия 3. Взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо) бензойной кислоты (III) и хлорангидрида кислоты, в частности, хлористого тионила, в частности, в

толуоле в присутствии диметилформаида с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидаида) бензоил хлорида (IV).

Стадия 4. Взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидаида) бензоил хлорида (IV) и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензаида (II) с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этанимидаидаида(метил)амино]бензоил}амино)-5-метилбензаида дигидрохлорида (I', n=2).

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

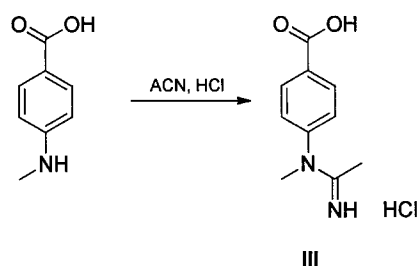
Получение 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензаида, II



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 хлорангирида в количестве 15-16 г. Полупродукт использовался далее без дополнительной очистки.

К полученному хлорангириду прилили 75 мл сухого диглима, перемешивали смесь до растворения и охладили систему до $+10\text{ }^\circ\text{C}$. К охлажденному перемешиваемому раствору хлорангирида 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, ^{13}C ЯМР).

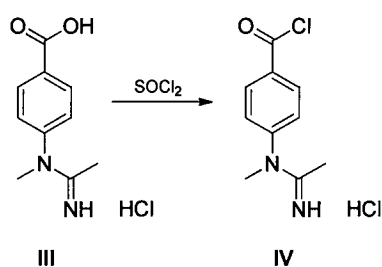
Получение 4-(N-метилацетимидаида)бензойная кислота гидрохлорид, III



В плоскодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитным якорем, поместили 100 мл сухого ацетонитрила, охладили до +10 °С и барботировали через него сухой хлороводород до достижения концентрации HCl ~3 моль/л (определяли по увеличению массы колбы) (Примечания 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 °С) 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).

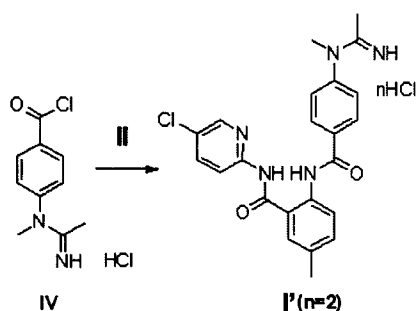
Примечание 1. Для проведения этой реакции хлороводород может быть получен непосредственно в реакционной системе путем взаимодействия хлорангирида органической или неорганической кислоты с эквивалентным количеством воды или спирта. Например, если к 100 мл сухого ацетонитрила добавить 17.9 г (0.15 моль) хлористого тионила, охладить смесь до +10 °С 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)бензоил хлорид гидрохлорида, IV



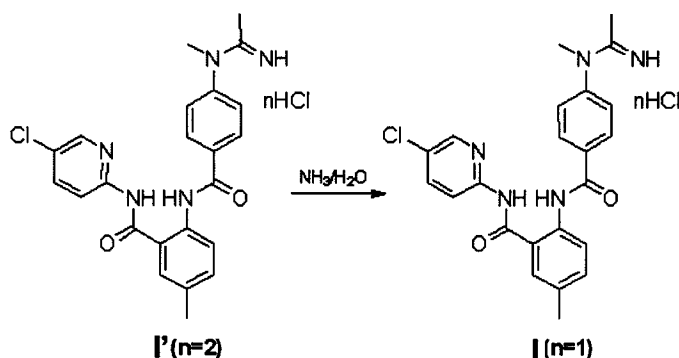
В плоскодонной колбе на 250 мл, снабженной магнитным якорем и обратным холодильником, смешали 13.0 г (57 ммоль) кислоты III, 10 мл толуола, 13 мл (~180 ммоль) хлористого тионила и добавили 150 мкл диметилформаида. Реакционную смесь при перемешивании нагревали при 50-60 °С 4-6 ч. После охлаждения, к смеси 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-хлорпирдин-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)

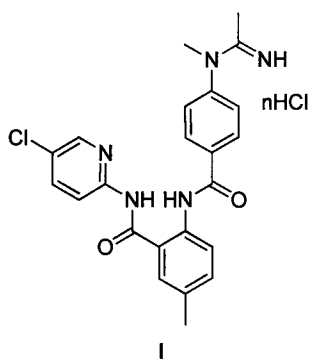


В стакане, снабженном магнитным якорем, смешали 15 г (29.5 ммоль) продукта I (n=2) и 150 мл дистиллированной воды. К полученной смеси добавили 3.2 г (30 ммоль) раствора аммиака (16 %) в 30 мл воды, что привело к выделению густого осадка. Реакционную смесь нагрели при перемешивании до растворения и дали 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

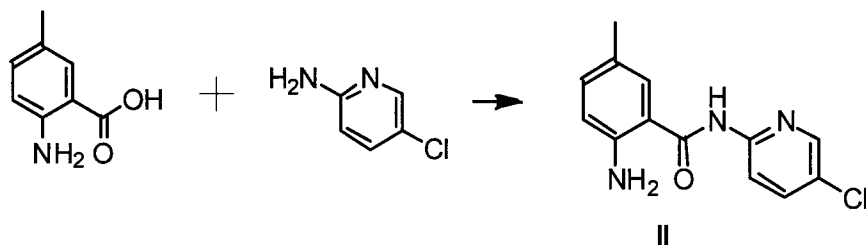
1. Способ получения соединения формулы I:



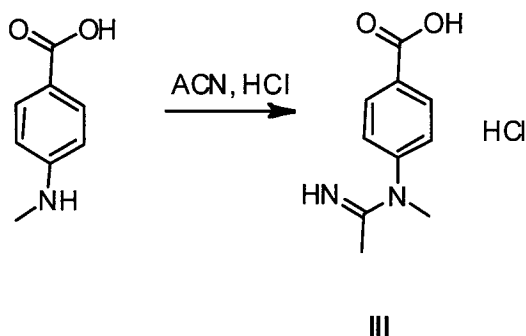
формула I;

включающий в себя следующие этапы:

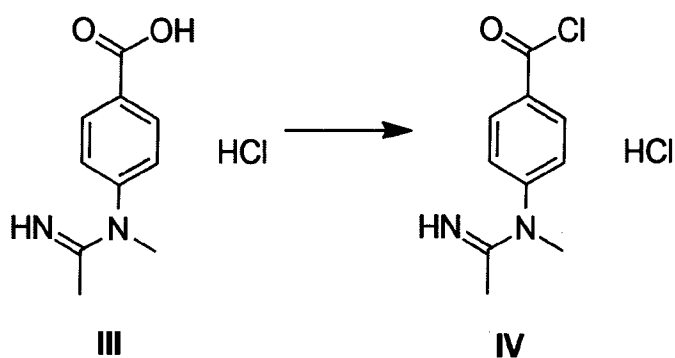
а) взаимодействие 5-метилантраниловой кислоты и 5-хлорпиридин-2-амина с получением 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида II:



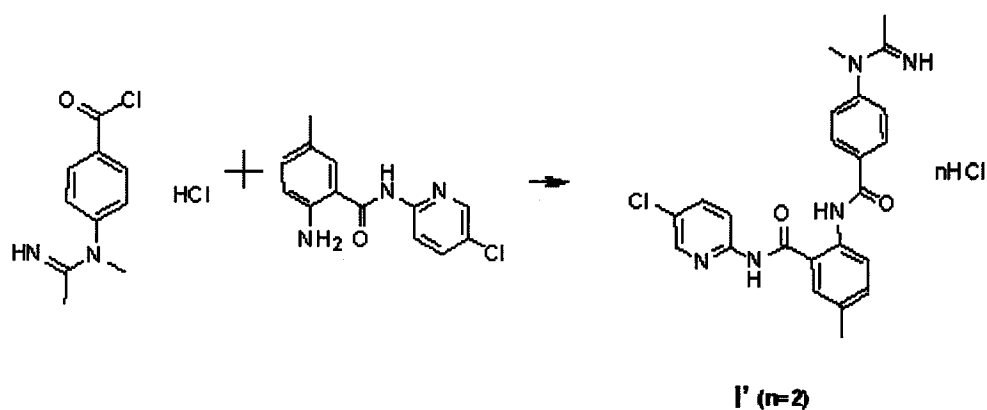
б) взаимодействие 4-(метиламино) бензойной кислоты, ацетонитрила и хлороводорода с получением гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо) бензойной кислоты III:



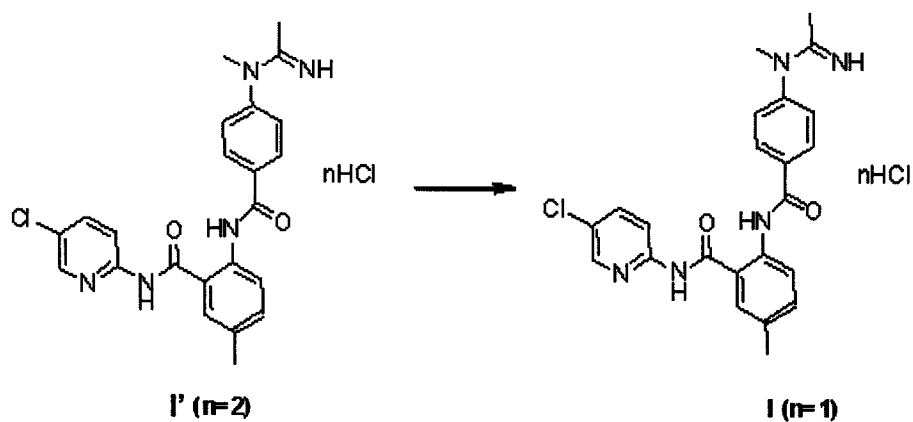
в) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо) бензойной кислоты III и хлорангидрида кислоты с получением 4-(N-метилацетимидамидо) бензоил хлорид гидрохлорида IV:



г) взаимодействие гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамо) бензоил хлорида **IV** и 2-амино-N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метилбензамида **II** с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-((4-[этан-имидаил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида **I'**, где $n=2$:



д) взаимодействие N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-((4-[этан-имидаил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида и основания, с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-((4-[этанимидаил(метил)амино]бензоил)амино)-5-метилбензамида гидрохлорида **I**:



2. Способ по п.1, в котором на стадии а) взаимодействие представляет собой взаимодействие 5-метилантралиловой 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-метил-бензамида.

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, выбирается независимо и 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 выбирается независимо и представляет собой пиридин, замещенный пиридин, диалкиланилин или триалкиламин.

8. Способ по п.7, в котором замещенный пиридин выбирается независимо и 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 выбирается независимо и представляют собой хлористый тионил, хлористый сульфурил, хлорокись фосфора, хлорид бора, оксалил хлорид, ацетил хлорид, хлорангидриды алкилкарбоновых кислот, бензоил хлорид, 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-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) бензоил хлорида.

15. Способ по п.1, в котором на стадии в) хлорангидрид кислоты выбирается независимо и представляет собой хлористый тионил, оксалил хлорид, 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 диметилформаид или N,N-дизамещенный амид карбоновой кислоты.

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

21. Способ по п.1, в котором взаимодействие на стадии г) гидрохлорида 4-(N-метилацетимидамидо) бензоил хлорида 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.

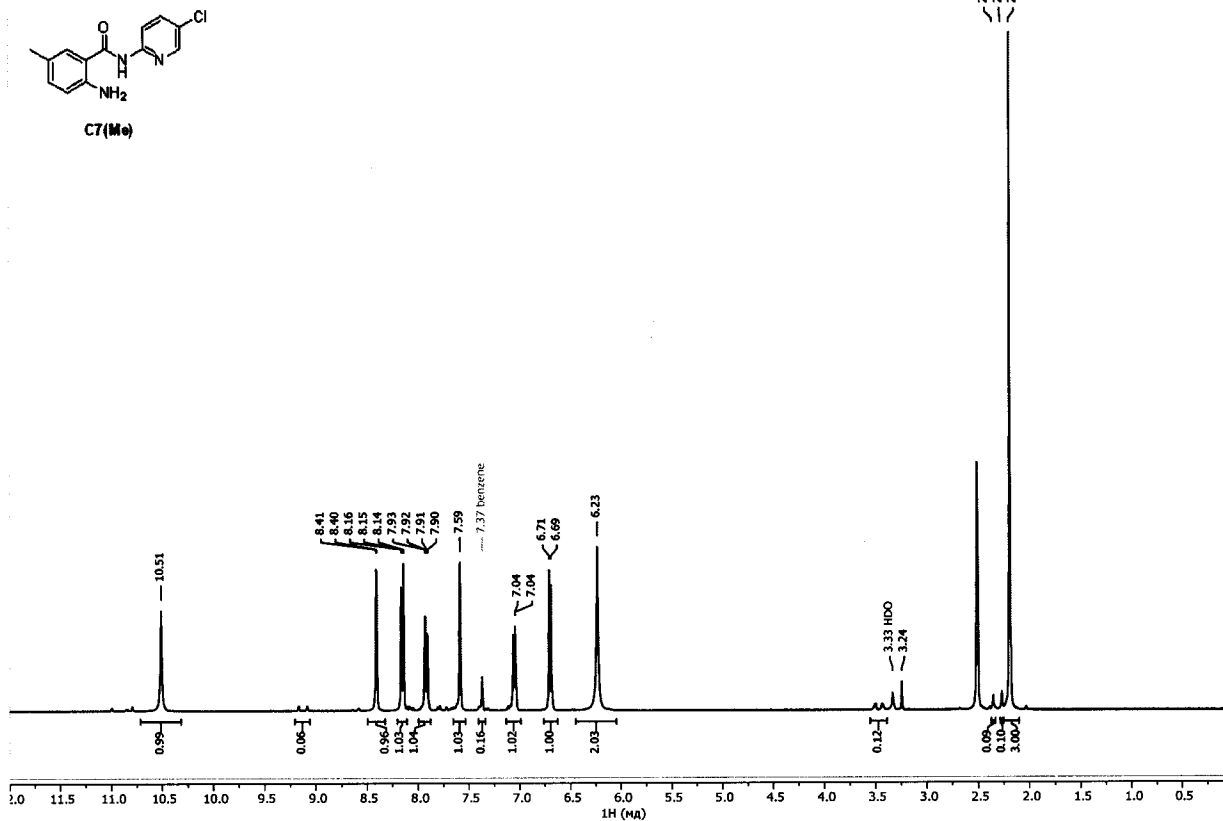
23. Способ по п. 1, в котором взаимодействие на стадии д) N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-({4-[этан-имидоил(метил)амино]-бензоил}амино)-5-метилбензамида дигидрохлорида I с органическим и неорганическим основанием осуществляется в растворителе или воде.

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

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

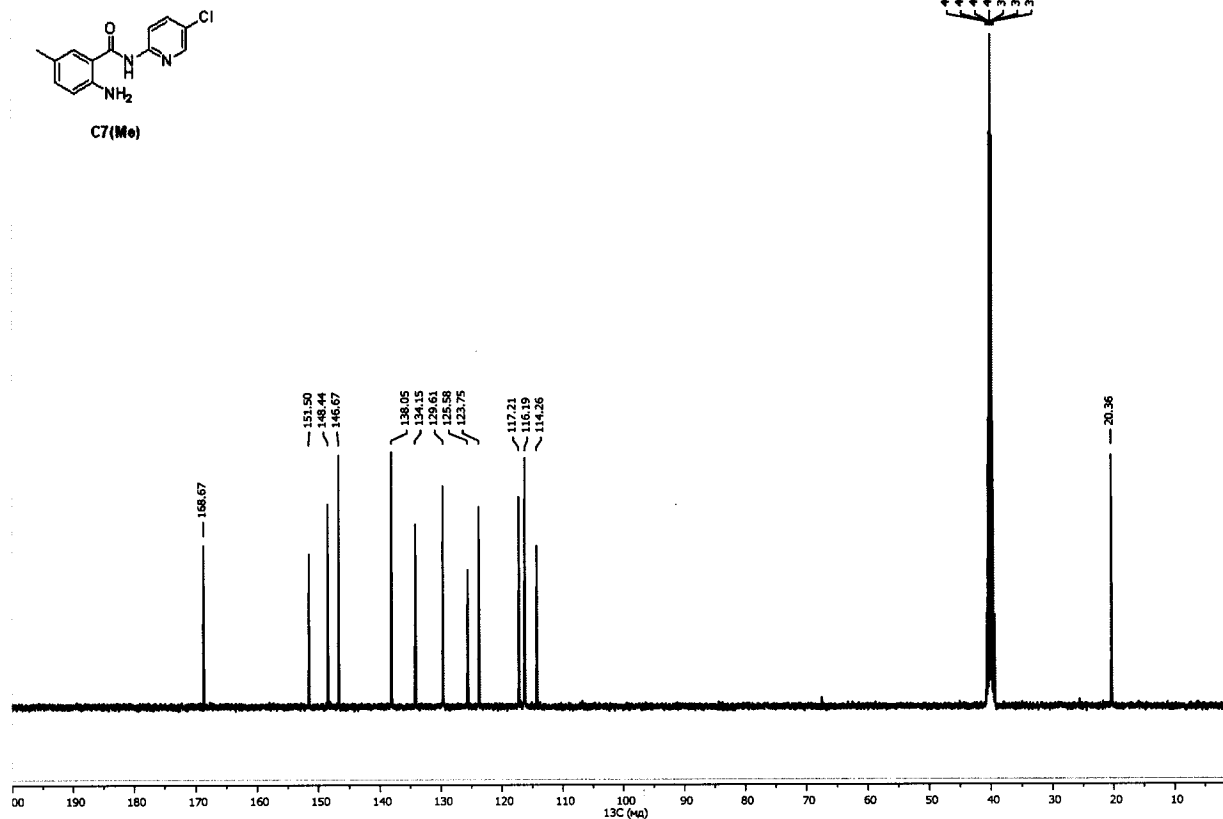
26. Способ по п.25, в котором алифатический спирт представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол или *трет*-бутанол, алкилкарбоксилат представляет собой этилацетат, растворитель, содержащий структурный фрагмент простого эфира, представляет собой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран,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

SL, 12816, BF = 400.13 MHz, Solvent - DMSO, 26 Jul 2019 T=298 K



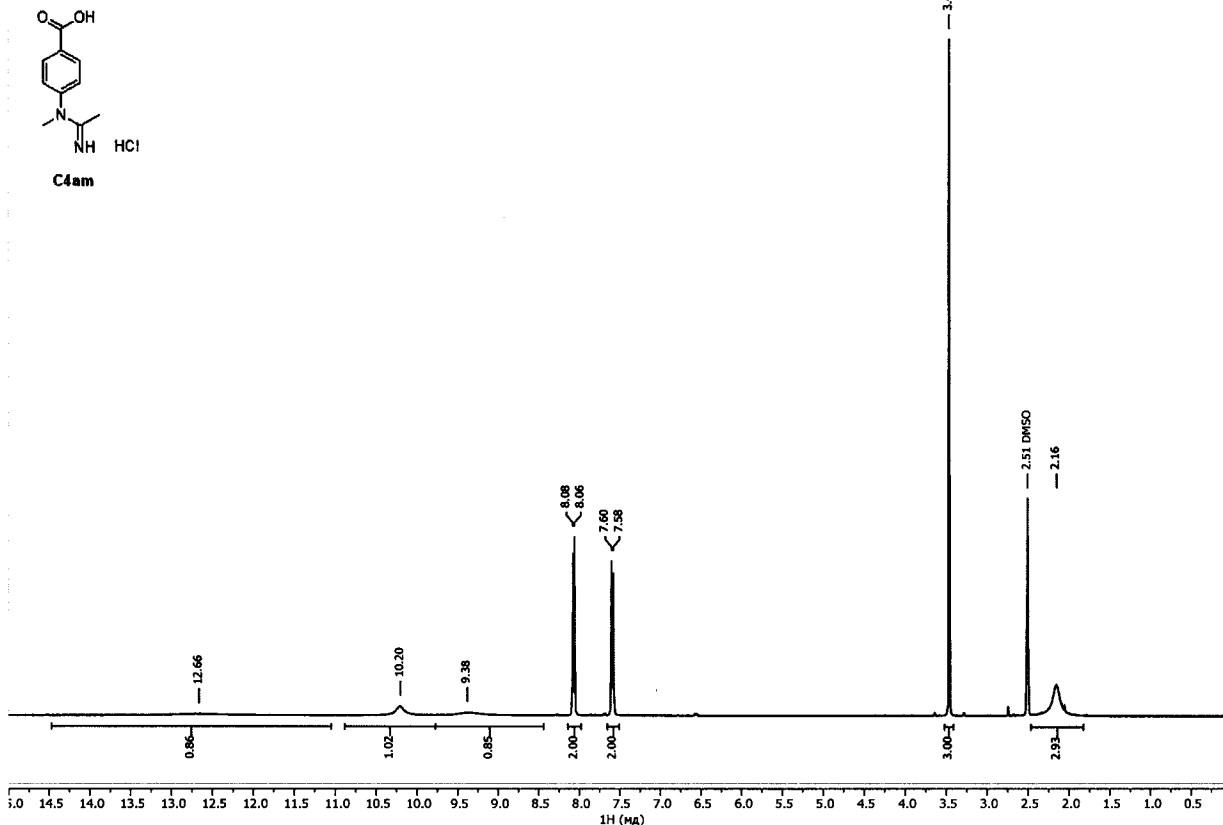
Фигура 1.

AVTc, 9828, BF = 100.612769 MHz, Solvent - DMSO, 16 Oct 2015 T=296 K



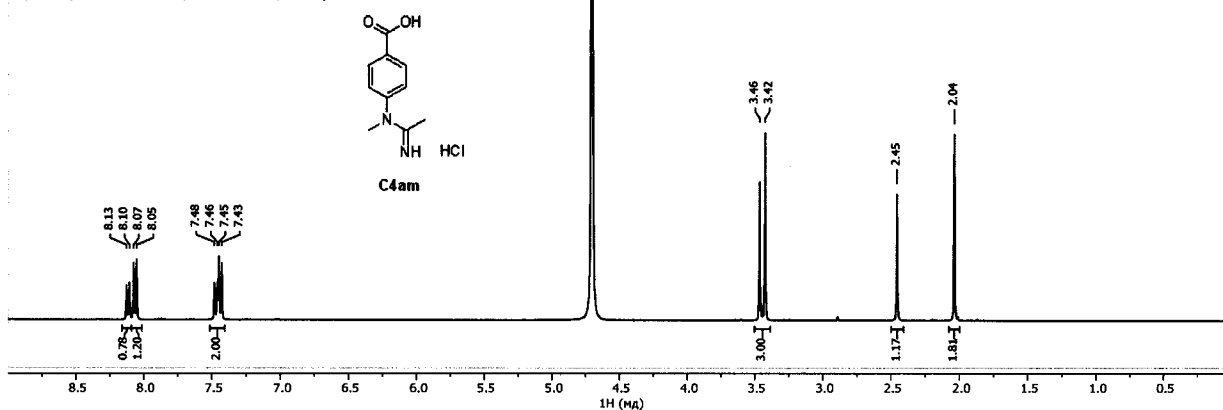
Фигура 2.

SL_12667, BF = 400.13 MHz, Solvent - DMSO, 17 May 2019 T=353 K

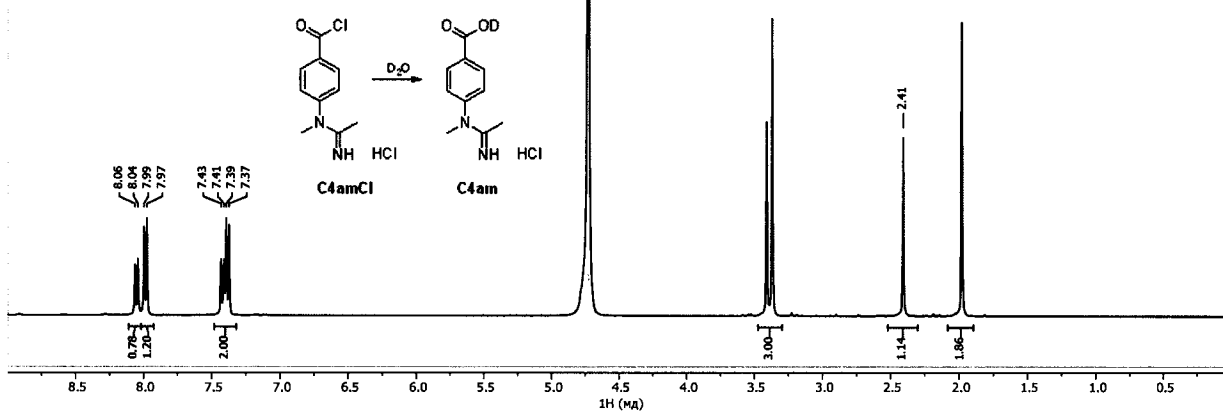


Фигура 3.

SL_12668, BF = 400.13 MHz, Solvent - D2O, 17 May 2019 T=298 K

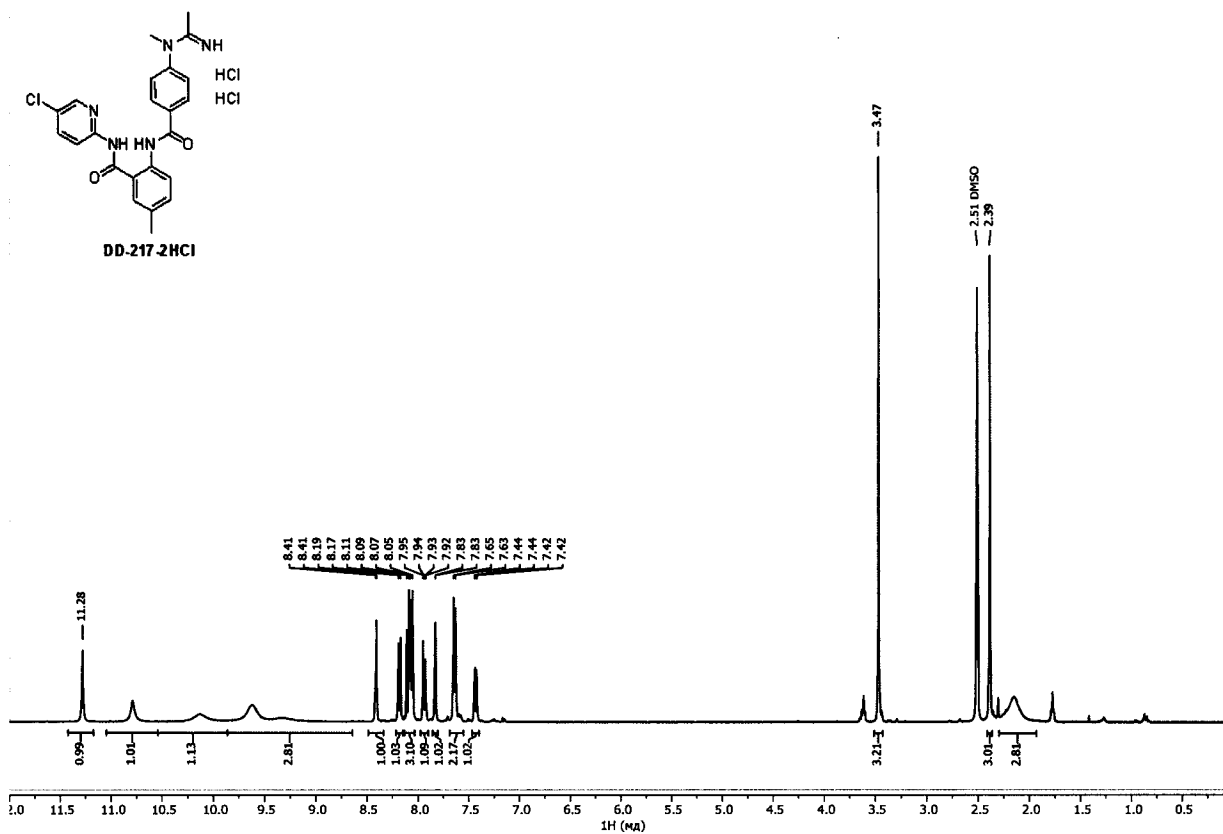


SL_12883, BF = 400.13 MHz, Solvent - D2O, 06 Sep 2019 T=298 K



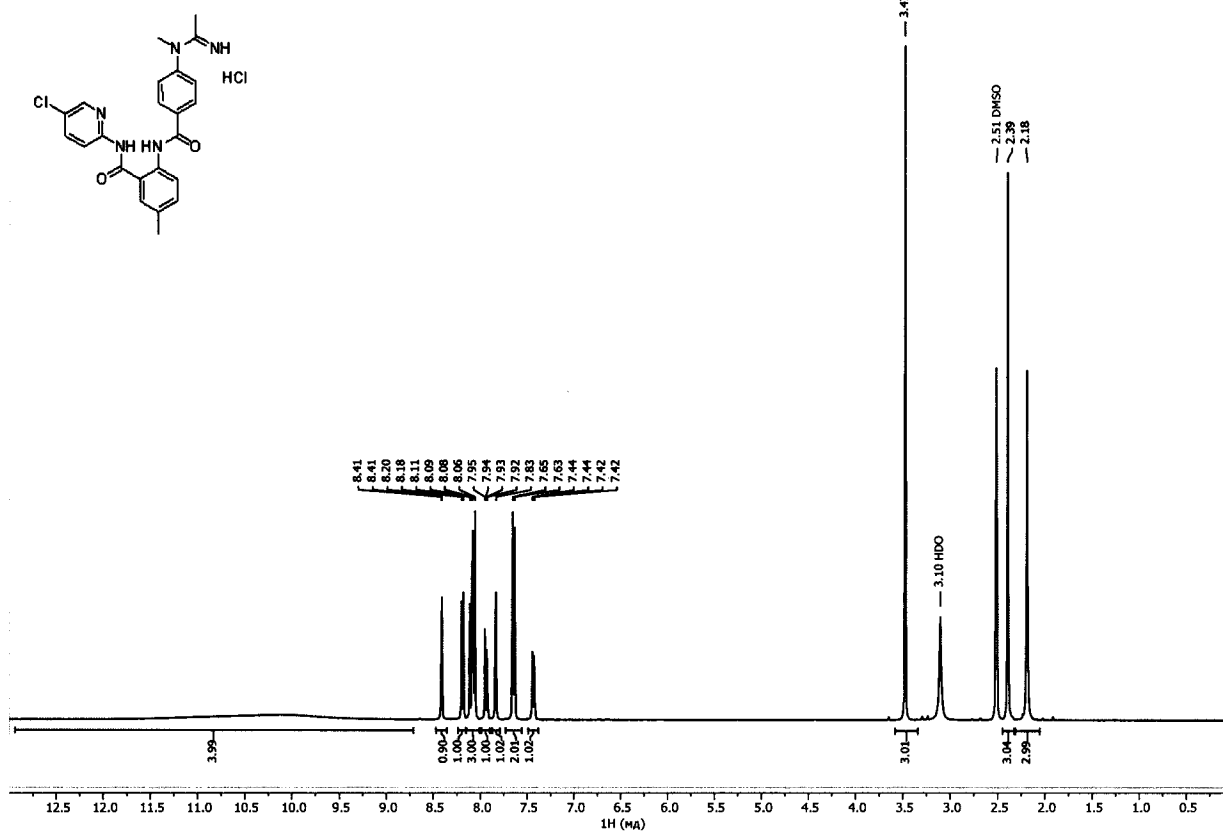
Фигура 4.

SL, 12820, BF = 400.13 MHz, Solvent - DMSO, 29 Jul 2019 T=353 K

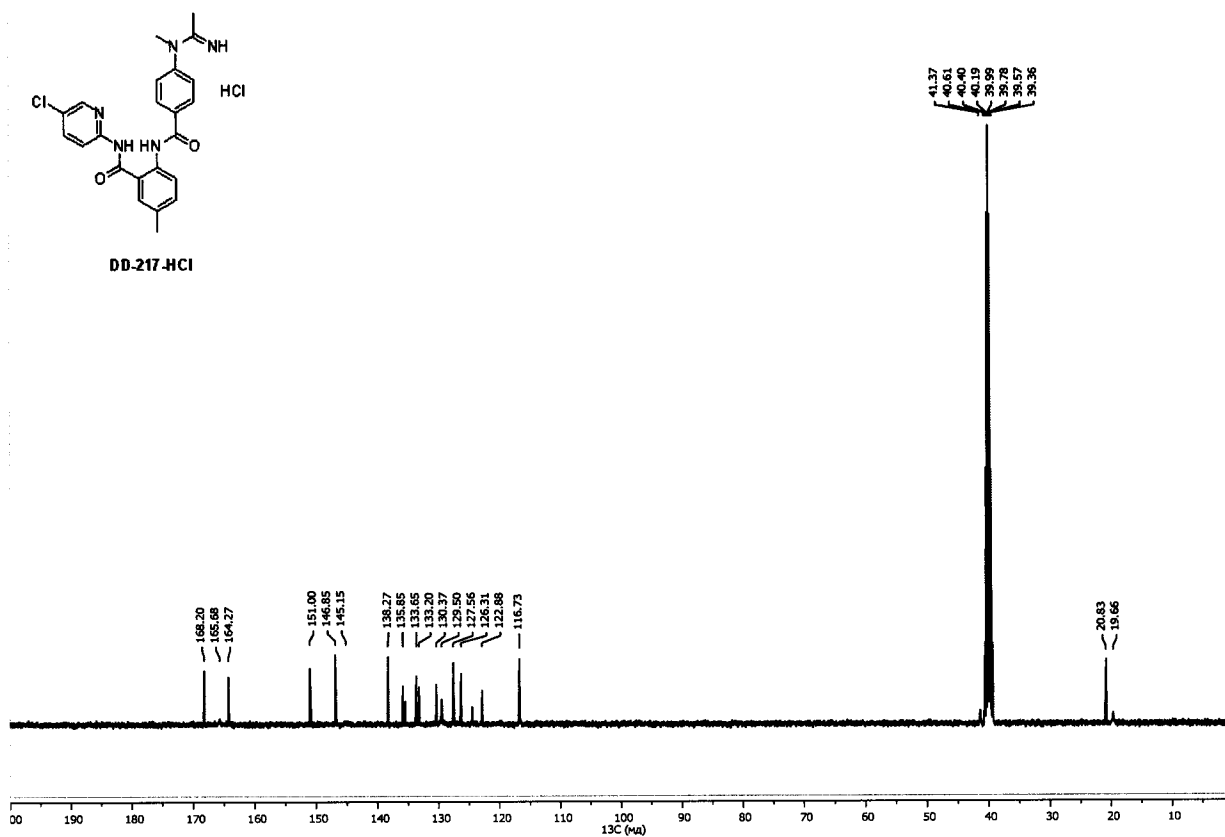


Фигура 5.

SL, 12896, BF = 400.13 MHz, Solvent - DMSO, 12 Sep 2019 T=353 K



Фигура 6.



Фигура 7.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100120

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 213/127 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 213/127, C07D 213/75, A61K 31/44, A61P 7/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, USPTO, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EA 201000506 A1 (Товбин Д.Г.) 2011-10-31 с. 5 второе соединение, 11-15, 17, 18, пример 2, формула пп. 1, 3	1-26
Y	RU 2698202 C2 (ЗАО «ФАРМА ВАМ») 2019-08-23 весь документ	1-26
A	WO 2011/084519 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC. et al.) 2011-07-14 с. 35 пример 1, с. 42-43 пример 6	1-26
A	US 2002/0002183 A1 (Bing-Yan Zhu et al.) 2002-01-03 весь документ, в частности, формула (VI) пар. [0440]-[0448], с. 129-131 схемы 8-10, пар. [0954]-[0958] пример 30, пар. [1092] пример 206, формула пп. 1, 4	1-26

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

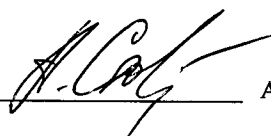
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **06/09/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан