



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 652**

51 Int. Cl.:
C07D 471/00 (2006.01)
C07D 491/00 (2006.01)
C07D 498/00 (2006.01)
C07D 513/00 (2006.01)
C07D 515/00 (2006.01)
C07D 417/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05855868 .5**
96 Fecha de presentación : **28.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1833827**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftíridin-4-amina.**

30 Prioridad: **30.12.2004 US 641129 P**
16.08.2005 US 708679 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

73 Titular/es: **MEDA AB.**
Box 906
170 09 Solna, SE

72 Inventor/es: **Martin, Hugues;**
Ach, David;
Toussaint, Clement y
Dubois, Fabrice

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 366 652 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina.

5 **Referencia cruzada con la solicitud relacionada.**

La presente invención reivindica la prioridad para la Solicitud provisional de USA con nº de serie 60/641129, presentada el 30 de diciembre de 2004, y para la Solicitud provisional de USA nº de serie 60/708679, presentada el 16 de agosto de 2005, las cuales ambas están incorporadas a la presente memoria en su totalidad como referencia.

10

Antecedentes

Se ha descubierto que el compuesto 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina es un modificador de la respuesta inmunitaria (MRI) útil debido a su capacidad para producir la biosíntesis de citocinas. Sin embargo, la preparación de productos farmacéuticos puede presentar muchos retos imprevistos y se necesitan nuevos procedimientos de preparación.

15

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina. El procedimiento incluye: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina en un vehículo que incluye metanol o etanol; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina en el vehículo de hidróxido amónico y cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo para formar una mezcla; dejar reaccionar los componentes de la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina. Preferentemente, el procedimiento incluye además combinar la mezcla con una base acuosa.

20

25

Preferentemente, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina incluye: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina (citada anteriormente) en un vehículo que incluye un disolvente no clorado a una temperatura de 25°C a 70°C; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante para formar una mezcla y mantener la mezcla a una temperatura entre 25°C y 70°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina; y aislar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina.

30

35

Preferentemente, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina (citada anteriormente) incluye: proporcionar N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado a una temperatura de 18°C a 30°C; combinar la N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo con un ácido orgánico para formar una mezcla; combinar la mezcla que incluye la N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con un ortoacetato de trialquilo a una temperatura entre 70°C y 100°C; y mantener la temperatura entre 70°C y 100°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c][1,5]naftiridina.

40

Preferentemente, proporcionar N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina (citada anteriormente) incluye: proporcionar N^t -(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado; combinar la N^t -(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación para formar una mezcla; someter la mezcla que incluye la N^t -(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina y el catalizador de hidrogenación a una atmósfera de hidrógeno en condiciones eficaces para formar N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina; y eliminar por lo menos una parte del catalizador de hidrogenación de la N^t -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina.

45

50

Preferentemente, proporcionar N^t -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina (citado anteriormente) incluye: proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en un vehículo que incluye un líquido orgánico miscible en agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en un vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que incluye la N^t -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar la mezcla que incluye la N^t -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar N^t -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; y separar por lo menos una parte de la N^t -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida para formar por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

55

Preferentemente, proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina (citada anteriormente) incluye: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que incluye *N,N*-dimetilformamida; combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar la mezcla que incluye 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; y separar por lo menos una parte del 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

60

65

En una forma de realización preferida, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (citada anteriormente) incluye: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que incluye *N,N*-metilformamida; combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida con un vehículo que incluye un líquido orgánico miscible en agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que incluye *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; separar por lo menos una parte de la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua; y convertir la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina a 2-etil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina. El procedimiento incluye: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que incluye *N,N*-dimetilformamida; combinar el 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada con un vehículo que incluye tetrahidrofurano; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que incluye *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; y separar por lo menos una parte de la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. El procedimiento incluye: proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en un vehículo que incluye tolueno; combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación e isopropanol para formar una mezcla; someter la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina y el catalizador de hidrogenación a una atmósfera de hidrógeno en condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina; eliminar por lo menos una parte del catalizador de hidrogenación de la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina; eliminar por lo menos una parte del isopropanol de la mezcla de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye tolueno e isopropanol; calentar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo a una temperatura entre 20°C y 55°C; combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo con ácido p-toluensulfónico para formar una mezcla; combinar la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido p-toluensulfónico con un ortoacetato de trialquilo a una temperatura entre 70°C y 100°C; mantener la temperatura entre 70°C y 100°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina; enfriar la mezcla que incluye 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina a una temperatura entre 45°C y 55°C; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante que incluye ácido peracético para formar una mezcla; mantener la mezcla que incluye la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina y ácido peracético a una temperatura entre 45°C y 55°C durante un tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; y aislar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

En una forma de realización preferida, proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina (citada anteriormente) incluye: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que incluye *N,N*-dimetilformamida; combinar el 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada con un vehículo que incluye tetrahidrofurano; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que incluye *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; y separar por lo menos una parte de la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

Las expresiones “que comprende” y variaciones de las mismas no tienen un significado restringido cuando aparecen estos términos en la descripción y en las reivindicaciones.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “un”, “una”, “él”, “la”, “por lo menos uno/a”, “por lo menos una parte de” y “uno/a o más” se utilizan indistintamente.

Los términos “preferido/a” y “preferentemente” se refieren a formas de realización de la invención que pueden proporcionar determinados beneficios en determinadas circunstancias. Sin embargo, otras formas de realización pueden preferirse también, en la misma u otras circunstancias. Además, la relación de una o más formas de realización preferidas no implica que otras formas de realización no sean útiles, y no se pretende que excluyan otras formas de realización del alcance de la invención.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “alquilo” y el prefijo “alq” incluyen grupos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada y de grupos cíclicos. A menos que se especifique de otro modo, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, hasta 8 átomos de carbono, hasta 6 átomos de carbono o hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferentemente tienen de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Grupos cíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

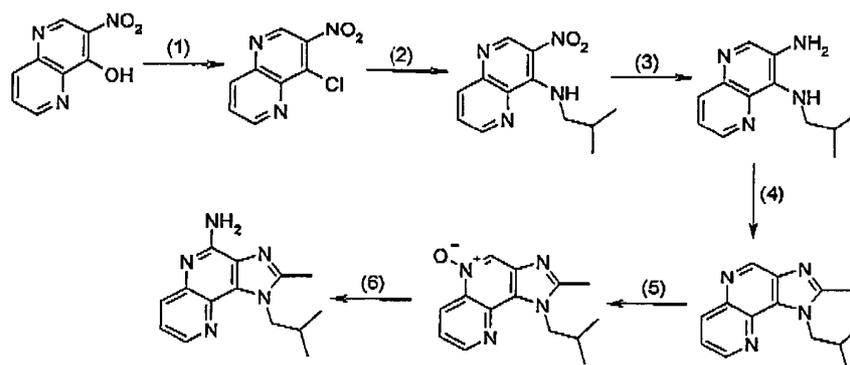
El sumario anterior de la presente invención no está destinado a describir cada forma de realización dada a conocer o cada realización de la presente invención. La siguiente descripción ejemplifica más específicamente formas de realización ilustrativas. Se proporcionan también orientaciones en la presente memoria en todas las listas de ejemplos, que pueden utilizarse en varias combinaciones. En cada caso, la lista citada sirve solamente como grupo representativo y no debería interpretarse como una lista exclusiva.

Descripción detallada de las formas de realización ilustrativas

La 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina puede prepararse según la ruta presentada en el esquema I. Cada una de estas “etapas” se refiere a una serie de reacciones y condiciones descritas con más detalle a continuación, y específicamente tal como se describe en los EJEMPLOS a continuación.

Debe entenderse que cada una de estas etapas puede realizarse independientemente con varias de las demás etapas descritas en la presente memoria y/o con varios otros procedimientos no específicamente descritos en la presente memoria, tales como, por ejemplo, en la patente US n° 6.194.425 (Gerster, *et. al.*). Por ejemplo, las etapas (1) y (2) pueden realizarse tal como se expuso en la presente memoria, y pueden utilizarse varios otros procedimientos para convertir el producto de la etapa 2 (*N*¹-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina) en el producto de la etapa 5 (2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina), que puede utilizarse a continuación en el proceso de la etapa (6) tal como se describe en la presente memoria. Cualquiera de las etapas (1) a (5) puede realizarse también según los procedimientos descritos en la patente US n° 6.194.425 (Gerster, *et. al.*).

ESQUEMA I



Haciendo referencia al Esquema I (etapa 1), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina. En algunas formas de realización, el procedimiento incluye: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que incluye *N,N*-dimetilformamida (DMF); combinar el 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinando la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; y separar por lo menos una parte del 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

Generalmente, este procedimiento se lleva a cabo bajo nitrógeno, aunque si se desea pueden utilizarse otros gases inertes (por ejemplo, argón).

En este procedimiento, la DMF no solamente funciona como un disolvente de reacción, sino que por lo general reacciona en primer lugar con oxiclورو de fósforo para formar un compuesto intermedio activo.

5 En algunas formas de realización, combinar el 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol con oxiclورو de fósforo implica utilizar por lo menos un equivalente de oxiclورو de fósforo. En general, el oxiclورو de fósforo se añade al 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol. Preferentemente, esta adición se produce con relativa lentitud (por ejemplo, durante un periodo de por lo menos 30 minutos).

10 En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina incluyen una temperatura de por lo menos 15°C. En algunas formas de realización, la temperatura es por lo menos de 20°C. En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina incluyen una temperatura no superior a 35°C. En algunas formas de realización, la temperatura no es superior a los 20°C. En algunas formas de realización estas condiciones incluyen un periodo de por lo menos una hora, y, si se desea, hasta de 21 horas.

15 Este procedimiento que implica formar (es decir, precipitar) 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida utilizando agua. Por lo general, la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina se añade al agua. En algunas formas de realización, las condiciones que permiten la formación del sólido comprenden el enfriamiento de la mezcla que incluye el agua a una temperatura inferior a 20°C. En determinadas formas de realización, la temperatura inferior a 15°C. Generalmente, el agua se enfría previamente, y durante la adición la mezcla se mantiene a una temperatura inferior a 20°C. En determinadas formas de realización, la temperatura es inferior a 5°C.

20 En algunas formas de realización, la separación de por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida implica la filtración de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de la mezcla que incluye el agua. Un experto en la materia apreciará, sin embargo, que existen muchas otras maneras de separar el sólido (es decir, un precipitado) de la mezcla, tales como decantación y centrifugación. Después de la separación, el precipitado puede opcionalmente lavarse con agua para eliminar las impurezas.

25 En algunas formas de realización, la separación de por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida se produce en menos de 30 minutos después de combinar la mezcla que incluye la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua.

30 En algunas formas de realización, la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida se utiliza en la etapa siguiente (etapa 2 del Esquema I por ejemplo, combinada con isobutilamina, tal como se expone con más detalle a continuación) en menos de 4 horas de su precipitación.

35 Haciendo referencia al Esquema I (etapa 2), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina. Este procedimiento incluye: proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en un vehículo que incluye un líquido orgánico miscible en agua; combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que incluye N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar la mezcla que incluye N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua; y separar por lo menos una parte de la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que incluye el agua.

40 En algunas formas de realización, el líquido orgánico miscible en agua se selecciona del grupo constituido por tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el líquido orgánico miscible en agua es tetrahidrofurano.

45 En algunas formas de realización, la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina se combina con al menos dos equivalentes de isobutilamina. Esto proporciona un equivalente utilizado para secuestrar el HCl formado durante la reacción y otro para reaccionar con 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina. En algunas formas de realización, se utilizan por lo menos 2,05 equivalentes, y en algunas formas de realización se utilizan hasta 2,4 equivalentes si se desea.

50 Generalmente, la isobutilamina se añade a la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el líquido orgánico miscible en agua. Esta adición preferentemente se produce de manera relativamente lenta (por ejemplo, durante un periodo de por lo menos 30 minutos).

55 En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina incluyen una temperatura de por lo menos 15°C. En algunas formas de realización, la temperatura es al menos de 20°C. En algunas formas de realización la temperatura es al menos de 30°C. En algunas formas de realización, esta temperatura se mantiene durante al menos 30 minutos, y en algunas formas de realización durante al menos 3 horas.

60 Por lo general se utiliza agua a continuación para precipitar la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida, aunque la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida puede formarse antes de que la mezcla de reacción se añada al agua o el agua se añada a la mezcla de reacción.

65 En algunas formas de reacción, la separación de por lo menos una parte de la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-

4-amina sólida implica filtrar la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida. Un experto en la materia apreciará, sin embargo, que existen muchas otras maneras de separar el sólido (es decir, un precipitado) de la mezcla, tal como la decantación y la centrifugación.

5 El procedimiento puede incluir además lavar y secar este sólido si se desea. Por ejemplo, después de la separación, el precipitado puede lavarse opcionalmente con agua para eliminar impurezas. Un experto en la materia apreciará que existen muchas maneras de secar el precipitado. Esto incluye, por ejemplo, utilizar temperaturas elevadas, desecación, presión reducida, utilizando una atmósfera anhidra (por ejemplo, nitrógeno), y similares. En una forma de realización, el secado del precipitado se produce en un intervalo de temperaturas entre 45°C y 55°C aunque bajo al menos un vacío parcial. En otro procedimiento, por lo menos el secado parcial del precipitado se produce bajo al menos un vacío parcial.

15 Haciendo referencia al Esquema I (etapa 3), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina. Este procedimiento implica: proporcionar la N^4 -(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado; combinar la N^4 -(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación para formar una mezcla; someter la mezcla que incluye la N^4 -(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina y el catalizador de hidrogenación a una atmósfera de hidrógeno en condiciones eficaces para formar N^4 -2-metilpropil[1,5]naftiridin-3,4-diamina; y eliminar al menos una parte del catalizador de hidrogenación de la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina.

20 En algunas formas de realización, el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente no clorado es tolueno.

25 En algunas formas de realización, combinar la N^4 -(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación incluye combinar la N^4 -(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación e isopropanol para formar una mezcla. El catalizador de hidrogenación y el isopropanol pueden añadirse simultánea o sucesivamente en uno u otro orden.

30 En algunas formas de realización, el catalizador de hidrogenación incluye platino, aunque se cree que el paladio también puede actuar. Preferentemente, el catalizador de hidrogenación es platino o carbono. Un nivel de carga preferido de platino o carbono es por lo menos 1,5 por ciento en peso de platino metálico o carbón. Los niveles de carga típicos de platino o carbón hasta del 10 por ciento en peso de platino metálico o carbón.

35 En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina incluyen una temperatura de por lo menos 15°C. En algunas formas de realización, esta temperatura de al menos de 18°C, en algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina incluyen una temperatura no superior a 30°C. En algunas formas de realización, esta temperatura no es superior a 25°C.

40 En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina incluyen una presión de hidrógeno de 1×10^5 Pa a 3×10^5 Pa (es decir, 1 bar a 3 bares), aunque pueden utilizarse presiones superiores. Es deseable utilizar la menor presión de hidrógeno posible para evitar preocupaciones por el equipo.

45 En algunas formas de realización, las condiciones eficaces para formar la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina incluyen un periodo de por lo menos 3 horas. Pueden ser posibles tiempos de reacción más breves, sin embargo, esto puede depender del recipiente de hidrogenación (agitador) y de las condiciones de operación (por ejemplo, dilución, cantidad de catalizador). Los tiempos de reacción más cortos (por ejemplo, hasta de 22 horas) son también posibles.

50 En algunas formas de realización, el procedimiento implica eliminar posteriormente al menos una parte del isopropanol de la mezcla de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye tolueno e isopropanol.

55 Generalmente, el catalizador de hidrogenación se retira y, en algunas formas de realización, la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina se utiliza en la etapa siguiente (etapa 4 del Esquema I, por ejemplo, combinado con un ácido orgánico, como se expone con mayor detalle a continuación) sin aislar.

60 Haciendo referencia al Esquema I (etapa 4), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,3-*c*][1,5]naftiridina. El procedimiento incluye: proporcionar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado a una temperatura de por los menos 18°C (y por lo general no más de 30°C); combinar la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo con un ácido orgánico para formar una mezcla; combinar la mezcla que incluye la N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con un ortoacetato de trialquilo a una temperatura de por lo menos 70°C (y por lo general no más de 100°C, y preferentemente no más de 90°C); y mantener la temperatura en

por lo menos 70°C (y por lo general no más de 100°C) durante un tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

5 En algunas formas de realización, el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente no clorado es el tolueno.

10 En algunas formas de realización, el ácido orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido etansulfónico y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, el ácido orgánico es el ácido *p*-toluensulfónico.

En algunas formas de realización, se utilizan por lo menos 0,02 equivalentes de un ácido orgánico. En algunas formas de realización, se utilizan hasta 0,08 equivalentes de ácido orgánico.

15 Generalmente, el ácido orgánico se añade a la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado (por ejemplo el material de la etapa (3) del Esquema I).

20 En algunas formas de realización, el ortoacetato de trialquilo puede ser ortoacetato de trietilo u ortoacetato trimetilo. En algunas formas de realización, el ortoacetato de trialquilo es el ortoacetato de trietilo.

En algunas formas de realización, se utiliza por lo menos un equivalente del ortoacetato de trialquilo. En algunas formas de realización, se utilizan por lo menos 1,1 equivalentes de ortoacetato de trialquilo. En algunas formas de realización, se utilizan por lo menos 1,4 equivalentes de ortoacetato de trialquilo.

25 En algunas formas de realización, la combinación de la mezcla que incluye la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con ortoacetato de trialquilo produce por calentamiento la mezcla de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico a una temperatura entre 70°C y 100°C, seguido de la adición de ortoacetato de trialquilo a la mezcla. Generalmente, esta adición se produce con relativa lentitud (por ejemplo, durante un periodo de por lo menos 30 minutos).

30 En algunas formas de realización, el mantenimiento de la temperatura entre 70°C y 100°C durante un periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina implica mantener la temperatura comprendida entre 70°C y 100°C durante por lo menos 30 minutos. En algunas formas de realización, la temperatura se mantiene comprendida entre 70°C y 100°C durante por lo menos 2 horas. En algunas formas de realización, la temperatura se mantiene entre 70°C y 100°C durante hasta 6 horas.

35 En algunas formas de realización, el procedimiento incluye además una etapa de enfriamiento de la mezcla que incluye la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina a una temperatura no superior a 70°C, preferentemente no superior a 55°C. Por lo general, esta temperatura es por lo menos de 25°C, preferentemente por lo menos de 40°C y más preferentemente por lo menos de 45°C.

En algunas formas de realización, la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina se utiliza en la etapa siguiente del procedimiento (etapa 5 del esquema I y se combina con un agente oxidante) sin que se aisle.

45 Haciendo referencia al Esquema 1 (etapa 5), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina. Este procedimiento implica: proporcionar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que incluye un disolvente no clorado a una temperatura de al menos 25°C (y por lo general hasta 70°C); combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante para formar una mezcla y mantener la mezcla a una temperatura de por lo menos 25°C (y por lo general hasta 70°C) durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina; y aislar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

50 En algunas formas de realización, el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el disolvente no clorado es tolueno.

55 En algunas formas de realización, la temperatura de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina, en un vehículo que incluye un disolvente no clorado es una temperatura de por lo menos 40°C, y en otras formas de realización, la temperatura es de por lo menos de 45°C. En algunas formas de realización la temperatura de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina, en un vehículo que incluye un disolvente no clorado a una temperatura de como máximo de 55°C.

60 En algunas formas de realización, el agente oxidante incluye ácido peracético, aunque si se desea podrían utilizarse otros agentes oxidantes similares. En algunas formas de realización, se utiliza por lo menos un equivalente de agente oxidante (preferentemente ácido peracético). En algunas formas de realización, se utilizan por lo menos 1,2

equivalentes de agentes oxidantes.

Generalmente, el agente oxidante se añade a la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

5 La adición de agente oxidante es generalmente exotérmica. Con ácido peracético, hay un aumento de temperatura adiabático teórico de 29°C si todo el ácido se añade de una vez. Por consiguiente, esta adición se realiza preferentemente de manera controlada para mantener la mezcla de reacción en el intervalo de temperatura deseado. Preferentemente, la adición se realiza durante por lo menos 2 horas. Preferentemente, la agitación posterior se realiza durante un periodo de por los menos 4 horas.

10 En algunas formas de realización, la mezcla de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante se mantiene a una temperatura de por lo menos 40°C. En algunas formas de realización, la mezcla de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante se mantiene a una temperatura de por lo menos 45°C. En algunas formas de realización, la mezcla de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante se mantiene a una temperatura de 55°C como máximo.

15 En algunas formas de realización, el periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina incluye un periodo suficiente para hacer reaccionar por lo menos el 80% de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina. En algunas formas de realización, el periodo suficiente para reaccionar por lo menos el 80% de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina es por lo menos de 5 horas (y a menudo hasta de 7 horas).

20 En algunas formas de realización, el aislamiento de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina incluye: combinar la mezcla que incluye la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una solución acuosa de un agente reductor seguido de una base acuosa; enfriar la mezcla para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida; y separar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla.

25 En algunas formas de realización, el agente reductor se selecciona de entre el grupo constituido por metabisulfito sódico, sulfito sódico, sulfato ferroso y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, el agente reductor es el metabisulfito sódico.

30 En algunas formas de realización, se utiliza una solución acuosa de por lo menos 0,1 equivalentes de metabisulfito sódico. En algunas formas de realización, se utiliza una solución acuosa de por lo menos 0,3 equivalentes de metabisulfito sódico.

35 En algunas formas de realización, se utiliza una cantidad suficiente de base acuosa para ajustar la mezcla a un pH superior a 10. Por lo general, se utilizan de 4 a 4,5 equivalentes de hidróxido sódico para alcanzar el pH objetivo.

40 En algunas formas de realización, se combinan seis a diez mililitros de agua por cada gramo de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una mezcla de ocho a doce mililitros de tolueno por cada gramo de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina. Preferentemente, la relación en volumen de agua a tolueno es de 0,8:1.

45 En algunas formas de realización, la etapa de enfriamiento implica el enfriamiento a una temperatura no superior a 20°C. En algunas formas de realización, la etapa de enfriamiento implica el enfriamiento a una temperatura no superior a 7°C. En algunas formas de realización, la etapa de enfriamiento implica el enfriamiento a una temperatura de por lo menos 0°C. En algunas formas de realización, la etapa de enfriamiento implica el enfriamiento a una temperatura de por lo menos 3°C.

50 En algunas formas de realización, la separación de al menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida conlleva la separación por centrifugación. Un experto en la materia valorará, sin embargo, que existen muchas otras maneras de separar el sólido (es decir, un precipitado) de la mezcla, tal como por decantación y filtración.

55 Haciendo referencia al Esquema I (etapa 6), la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina. El método incluye proporcionar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que incluye metanol o etanol; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con hidróxido amónico en agua y un cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de *p*-toluensulfonilo para formar una mezcla; permitiendo a los componentes de la mezcla reaccionar durante un periodo suficiente para formar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

60 Generalmente, este procedimiento se realiza bajo nitrógeno, aunque si se desea pueden utilizarse otros gases inertes (por ejemplo argón).

En algunas formas de realización la etapa de proporcionar el 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido, 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que incluye metanol o etanol se produce a una temperatura de por lo menos 20°C. En algunas formas de realización, esta temperatura no es superior a 30°C.

En algunas formas de realización de este procedimiento, el hidróxido amónico en agua se añade preferentemente antes del cloruro de bencenosulfonilo o del cloruro *p*-toluensulfonilo.

El reactivo que contiene amoniaco o amonio es hidróxido amónico en agua. En algunas formas de realización, el reactivo que contiene amoniaco o amonio incluye menos de diez equivalentes de hidróxido amónico.

En algunas formas de realización, la combinación de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con hidróxido amónico en agua se realiza a una temperatura de por los menos 20°C. En algunas formas de realización, esta temperatura no es superior a 30°C.

En algunas formas de realización, el hidróxido amónico en agua se añade a la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. La adición preferentemente se produce con relativa rapidez en agitación continua. Un experto en la materia apreciará que existen muchos medios para la agitación de una mezcla tales como agitación, remoción y tratamiento con ultrasonidos.

El haluro de arilsulfonilo es el cloruro de bencenosulfonilo o el cloruro de *p*-toluensulfonilo.

En algunas formas de realización, la combinación del cloruro de bencenosulfonilo o del cloruro de *p*-toluensulfonilo (por lo general después de añadir el hidróxido amónico en agua) se realiza a una temperatura de por lo menos 20°C. En algunas formas de realización, esta temperatura no es superior a 30°C.

En algunas formas de realización, dejar que los compuestos de la mezcla reaccionen durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-amina se realiza a una temperatura de por lo menos 20°C. En algunas formas de realización, esta temperatura no es superior a 30°C.

En algunas formas de realización, el periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina es por lo menos de 45 minutos. En algunas formas de realización, este periodo no es superior a 75 minutos.

En algunas formas de realización, el procedimiento incluye además una etapa de combinación de la mezcla con una base acuosa. Por lo general, se añade base acuosa suficiente para ajustar la mezcla a un pH superior a 8, y preferentemente superior a 10.

En algunas formas de realización de este procedimiento, la base acuosa es hidróxido sódico acuoso, aunque si se desea se puede utilizar otros hidróxidos metálicos alcalinos (por ejemplo, hidróxido potásico) u otras bases acuosas (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico).

En algunas formas de realización, el procedimiento incluye además una etapa de enfriamiento de la mezcla a una temperatura no superior a 15°C. En algunas formas de realización, esta temperatura es por lo menos de 15°C.

En algunas formas de realización este procedimiento puede incluir además separar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina procedente por lo menos de una parte de la mezcla, y, si se desea, incluyen además lavado y por lo menos secar parcialmente la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

Un experto en la materia apreciará que existen muchas maneras de separar un precipitado de la mezcla, tales como filtración, decantación y centrifugación. Después de la separación, el precipitado puede lavarse opcionalmente con agua para eliminar las impurezas. Además, un experto en la materia apreciará que existen muchas maneras para secar por lo menos parcialmente el precipitado. Esto incluye, por ejemplo, utilizar temperaturas elevadas, desecación, presión reducida, utilizar una atmósfera anhidra (por ejemplo, nitrógeno) y similares. En una forma de realización, por lo menos parcialmente secar el precipitado se produce a un intervalo de temperatura entre 25°C y 60°C bajo por lo menos un vacío parcial.

Ejemplos

Los objetivos y ventajas de la presente invención se ilustran con más detalle mediante los siguientes ejemplos, pero los materiales específicos y las cantidades de los mismos citadas en estos ejemplos, así como otras condiciones y detalles, no deberían considerarse que limitan indebidamente la presente invención.

Ejemplo 1Preparación de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina

5 Parte A

Se agitó durante 30 minutos a una temperatura entre 20°C y 24°C bajo una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol (12,00 kg, 67-78 moles) en DMF (49 l). Se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (10,6 kg, 69,1 moles) durante un periodo de 53 minutos mientras se mantiene la temperatura entre 20,6°C y 25,6°C. Se utilizó DMF adicional (5 l) para enjuagar el recipiente de adición y se añadió a la reacción. Se agitó la mezcla durante 19 horas y 17 minutos a una temperatura entre 20°C y 24°C y a continuación se añadió rápidamente, durante un periodo de cuatro minutos, a agua purificada (275 l) que se había enfriado a 8,4°C. Durante la adición la temperatura de la mezcla no sobrepasó de 18°C. Se utilizó agua adicional (80 l) para enjuagar el recipiente original y se añadió rápidamente a la mezcla resultante, que oscilaba en temperatura desde 16,6°C a 17,2°C durante esta adición. La mezcla resultante de las adiciones se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba a una temperatura de aproximadamente 10°C. Se formó un sólido y se aisló por filtración y se lavó con agua fría (6 x 33 l a 10°C) para proporcionar 20,55 kg de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina, que contenía algo de agua y se utilizó en la parte B en 2,75 horas de filtración.

20 Parte B

Se añadió isobutilamina (9,4 kg, 12,8 l, 130 moles) a una suspensión agitada del material de la parte A (20,55 kg) en tetrahidrofurano (67 l) durante un periodo de 77 minutos mientras se mantenía una temperatura de reacción entre 20°C y 27°C. La adición de isobutilamina fue seguida de un enjuague con tetrahidrofurano (5 l). La reacción se agitó durante 190 minutos a una temperatura de 20°C a 24°C, y a continuación se añadió agua (288 l) durante un periodo de aproximadamente una hora mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 21,4°C y 23,8°C. La mezcla resultante se agitó entre se lavó 20°C y 24°C durante 75 minutos y a continuación se filtró. El sólido aislado se lavó con agua (4 x 25 l), que se había utilizado para enjuagar el recipiente de reacción, se llevó a sequedad al vacío, y se continuó secando al vacío durante 60 horas a una temperatura de 45°C a 55°C para proporcionar 13,7 kg de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina.

Ejemplo 2Preparación de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina

35

Parte A

Se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol (1,00 kg, 5,23 moles) en DMF (4,5 l). Se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (882,5 g, 5,75 moles) durante un periodo de una hora manteniendo la temperatura entre 16°C y 20°C. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante tres horas a una temperatura entre 20°C y 24°C y a continuación se añadió rápidamente a dos porciones de agua desmineralizada (12,5 l de cada una) entre 20°C y 24°C. Durante la adición, la temperatura de la mezcla se dejó alcanzar 29,5°C a 30,5°C. Las mezclas resultantes se enfriaron a una temperatura de aproximadamente 10°C durante un periodo de 60 minutos. Se formó un sólido en cada mezcla y se aisló por filtración, y cada sólido se lavó con agua desmineralizada (2 x 2 l y 1 x 1 l) hasta que el pH del filtrado se igualó al pH del agua desmineralizada. El producto sólido de color tostado, 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina, contenía agua y se utilizó en la parte B en una hora.

Parte B

Se añadió isobutilamina (784 g, 10,7 moles) a una suspensión del material de la parte A en tetrahidrofurano (6 l) durante un periodo de 45 minutos manteniendo una temperatura de reacción entre 17°C y 27°C. Cuando se completó la adición del 75%, se formaron agujas amarillas en la solución. Una vez completada la adición, se agitó la reacción durante 30 minutos a una temperatura entre 21,5°C y 22,5°C y a continuación se añadió en agitación a dos porciones de agua desmineralizada (cada una de 12 l). Las mezclas resultantes se añadieron durante 30 minutos. El sólido formado en cada mezcla se aisló por filtración, y cada sólido se lavó con agua desmineralizada (2 x 2 l) hasta que el pH del filtrado igualó al pH del agua desmineralizada. Se lavaron a continuación los sólidos durante la noche en los embudos de filtración para proporcionar 1,225 kg de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina como un sólido amarillo.

60 **Ejemplo 3**Preparación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-5-óxido

65 Parte A

Se cargó un recipiente de hidrogenación con *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina (7,50 kg, 30,5 moles) y

5 tolueno (125,0 kg). Se añadió al recipiente una suspensión de platino al 3% en carbón (0,44 kg, aproximadamente 33% en peso (p/p) en agua) en isopropanol (7,0 kg) seguido por un enjuague con tolueno (10,0 kg). La mezcla de reacción se colocó a continuación bajo presión de hidrógeno ($2,4 \times 10^5$ Pa, 2,4 bares) durante seis horas agitando y manteniendo la temperatura a 22°C. La mezcla de reacción se filtró a continuación, y la torta filtrante se lavó con tolueno (30,0 kg). Se concentró el filtrado a presión reducida (1×10^4 Pa, 0,1 bar) ha aproximadamente 50°C para proporcionar una solución de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en tolueno (75 l, aproximadamente 10 ml/g).

Parte B

10 La solución de la parte A (75 l) se calentó a una temperatura de 50°C y se añadió ácido *p*-toluensulfonilo monohidratado (0,35 kg, 1,8 moles). Se calentó la reacción a una temperatura de 80°C, y se añadió lentamente ortoacetato de trietilo (5,70 kg, 35,1 moles) agitando durante un periodo de 40 minutos. Se agitó la reacción a 80°C durante dos horas y a continuación se enfrió a 50°C para producir una solución de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en tolueno.

15 Parte C

Se añadió ácido peracético (7,15 kg de 40% p/p) durante un periodo de 60 minutos a la solución a 50°C de la parte B. Se agitó la reacción durante seis horas a 50°C, y a continuación se enfrió a 5°C. Se añadió metabisulfito sólido acuoso (46,2 kg de 2,5% p/p) e hidróxido sólido acuoso (19,50 kg de 25% p/p, para conseguir un pH 13). La suspensión resultante se agitó a 5°C durante una hora y a continuación se separó por centrifugación. Se recogió un sólido y se secó al vacío (2×10^3 Pa, 0,02 bares) a 30°C durante 24 horas para proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-5-óxido como un sólido amarillo.

25 Ejemplo 4

Preparación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió rápidamente hidróxido amónico acuoso (cuatro equivalentes) en continua agitación a una suspensión de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-5-óxido en metanol (6 ml/g) manteniendo la temperatura de reacción entre 20°C y 24°C. Se utilizó metanol para enjuagar el recipiente de adición y se añadió a la reacción. Se agitó la reacción hasta que se disolvió todo el material. Se añadió en agitación continua cloruro de bencenosulfonilo (2 equivalentes) en un periodo de 15 a 45 minutos manteniendo la temperatura de reacción comprendida entre 20°C y 30°C. Se utilizó metanol para enjuagar el recipiente de adición y se añadió a la reacción. Se agitó la reacción durante un periodo comprendido entre 45 y 75 minutos entre 20°C y 24°C. Se añadió hidróxido amónico acuoso (3 equivalentes de 10% p/p) a la mezcla de reacción en un periodo de 15 a 45 minutos manteniendo la temperatura de reacción entre 20°C y 25°C. Se utilizó agua (10 l) para enjuagar el recipiente de adición y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se enfrió a 10°C y se agitó durante 2 a 24 horas. Un precipitado está presente y se aisló por filtración y se lavó con agua desionizada hasta que el filtrado estaba a pH 7. Se secó el sólido a 50°C al vacío para proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 5

45 Preparación de 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina

Se añadió hidróxido amónico acuoso (5,07 kg de 30% p/p) durante un periodo de diez minutos a una suspensión de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-5-óxido (6,00 kg, 23,4 moles) en metanol (23,2 kg) a 22°C. Se agitó la reacción durante cinco minutos. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (8,80 kg, 49,8 moles) en un periodo de 30 minutos. Se agitó la reacción durante una hora a 22°C. Se añadió una solución de hidróxido amónico acuoso (15,0 kg de 25% p/p) y agua (34,0 kg) a la mezcla de reacción en un periodo de 30 minutos a 22°C para ajustar la mezcla a pH 13. La mezcla resultante se enfrió a 11°C y se agitó a esta temperatura durante tres horas y a continuación se separó por centrifugación. Se recogió un sólido, se lavó con agua desmineralizada (105,0 kg) a 22°C hasta que el filtrado estaba a pH 7 y se secó al vacío (2×10^3 Pa, 0,02 bares) a 45°C durante 24 horas para proporcionar 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina, comprendiendo el procedimiento: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que comprende metanol o etanol; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con hidróxido amónico en agua y cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de *p*-toluensulfonilo para formar una mezcla; y permitir la reacción de los componentes de la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además combinar la mezcla con una base acuosa.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que se añade suficiente base acuosa para ajustar la mezcla a un pH superior a 8.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que la base acuosa comprende hidróxido de sodio acuoso.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el reactivo que contiene amoniaco o amonio comprende menos de diez equivalentes de hidróxido amónico.
- 20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina está comprendido entre 45 minutos y 75 minutos.
- 25 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la provisión de 2-etil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que comprende un alcohol inferior; la combinación de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un reactivo que contiene amoniaco o amonio y un haluro de arilsulfonilo para formar una mezcla; y la reacción de los componentes de la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina se llevan a cabo a una temperatura de 20°C a 30°C.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el reactivo que contiene amoniaco o amonio se añade antes del haluro de arilsulfonilo.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además enfriar la mezcla a una temperatura comprendida entre 5°C y 15°C.
- 35 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además separar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina de por lo menos una parte de la mezcla.
- 40 11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además lavar y secar por lo menos parcialmente la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.
- 45 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en un vehículo que comprende un disolvente no clorado a una temperatura comprendida entre 25°C y 70°C; combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante para formar una mezcla y mantener la mezcla a una temperatura comprendida entre 25°C y 70°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina; y aislar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.
- 50 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos.
- 55 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente no clorado es tolueno.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el agente oxidante comprende ácido peracético.
- 60 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que el periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende un periodo suficiente para hacer reaccionar por lo menos el 80% de la 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.
- 65 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el periodo de tiempo suficiente para hacer reaccionar por lo menos el 80% de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina es de 5 a 7 horas.
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el aislamiento de la 2-metil-1-(2-

metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende:

combinar la mezcla que comprende la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una solución acuosa de un agente reductor seguida de una base acuosa;

enfriar la mezcla para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida; y

separar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el agente reductor se selecciona de entre el grupo constituido por metabisulfito sódico, sulfato sódico, sulfato ferroso y combinaciones de los mismos.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el agente reductor es metabisulfito sódico.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que la combinación de la mezcla que comprende la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una solución acuosa de metabisulfito sódico seguida de una base acuosa comprende combinar la mezcla con una solución acuosa de 0,1 equivalente a 0,3 equivalente de metabisulfito sódico seguido de una cantidad suficiente de base acuosa para ajustar la mezcla a un pH superior a 10.

22. Procedimiento según la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que la combinación de la mezcla que comprende la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una solución acuosa de metabisulfito sódico seguida de una base acuosa comprende combinar de seis a diez mililitros de agua por cada gramo de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con una mezcla que comprende de ocho a doce mililitros de tolueno por cada gramo de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que la relación en volumen entre el agua y el tolueno es 0,8:1.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en el que el enfriamiento de la mezcla comprende enfriar la mezcla a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 24, en el que combinar la 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con un agente oxidante comprende combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina con por lo menos un equivalente de ácido peracético.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 25, en el que proporcionar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende:

proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que comprende un disolvente no clorado a una temperatura comprendida entre 18°C y 30°C;

combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo con un ácido orgánico para formar una mezcla;

combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con un ortoacetato de trialquilo a una temperatura comprendida entre 70°C y 100°C; y

mantener la temperatura entre 70°C y 100°C, durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, en el que el ácido orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido etansulfónico y mezclas de los mismos.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el ácido orgánico es el ácido *p*-toluensulfónico.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en el que el ortoacetato de trialquilo es el ortoacetato de trietilo.

30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en el que el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos.

31. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el disolvente no clorado es el tolueno.

32. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31, que comprende además enfriar la mezcla que comprende 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina a una temperatura comprendida entre 25°C y 70°C.

33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, en el que la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no está aislada antes de combinarla con el agente oxidante.
- 5 34. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, en el que combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina con un ácido orgánico comprende combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina con 0,02 equivalentes a 0,08 equivalentes del ácido orgánico.
- 10 35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 34, en el que combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con un ortoacetato de trialquilo comprende combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido orgánico con ácido orgánico con por lo menos un equivalente del ortoacetato de trialquilo.
- 15 36. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 35, en el que manteniendo la temperatura a entre 70°C y 100°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende mantener la temperatura entre 70°C y 100°C durante por lo menos 30 minutos.
- 20 37. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 36, en el que proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina comprende:
- proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina en un vehículo que comprende un disolvente no clorado;
- 25 combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación para formar una mezcla;
- someter la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro-[1,5]-naftiridin-4-amina y el catalizador de hidrogenación a una atmósfera de hidrógeno en condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina; y
- 30 eliminar por lo menos una parte del catalizador de hidrogenación de la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina.
38. Procedimiento según la reivindicación 37, en el que el disolvente no clorado se selecciona de entre el grupo constituido por tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo y combinaciones de los mismos.
- 35 39. Procedimiento según la reivindicación 39, en el que el disolvente no clorado es tolueno.
40. Procedimiento según la reivindicación 37 a la 39, en el que combinar la *N*⁴-(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación incluye combinar la *N*⁴-(2-metilpropil-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación e isopropanol para formar una mezcla.
- 40 41. Procedimiento según la reivindicación 40 que comprende además eliminar por lo menos una parte del isopropanol de la mezcla de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye tolueno e isopropanol.
- 45 42. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, en el que el catalizador de hidrogenación comprende platino o carbón.
43. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en el que las condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina comprenden una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C.
- 50 44. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 45, en el que las condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina comprenden una presión de hidrógeno de 1 x 10⁵ Pa a 3 x 10⁵ Pa.
- 55 45. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, en el que las condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina comprenden un periodo de tiempo de por lo menos 3 horas.
46. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 45, en el que la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina no está aislada antes de combinarla con el ácido orgánico.
- 60 47. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en el que proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina comprende:
- proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en un vehículo que incluye un líquido orgánico miscible en agua;
- 65 combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una

mezcla que comprende la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina;

combinar la mezcla que comprende la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; y

5 separar por lo menos una parte de la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de al menos una parte de la mezcla que comprende el agua.

10 48. Procedimiento según la reivindicación 47, en el líquido orgánico miscible en agua se selecciona de entre el grupo constituido por tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

49. Procedimiento según la reivindicación 48, en el líquido orgánico miscible en agua es el tetrahidrofurano.

15 50. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, en el que las condiciones eficaces para formar una mezcla que comprende N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina comprende una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C.

20 51. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, en el que combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con isobutilamina comprende combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con por lo menos dos equivalentes de isobutileno.

52. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 47 a 51, en el que separar al menos una parte de la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina comprende filtrar la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida.

25 53. Procedimiento según la reivindicación 52, que comprende además lavar y secar la N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida.

30 54. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 47 a 53, en el que proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina comprende:

proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que comprende *N,N*-dimetilformamida;

35 combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;

combinar la mezcla que comprende 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; y

40 separar por lo menos una parte del 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de por lo menos una parte de la mezcla que comprende el agua.

55. Procedimiento según la reivindicación 54, en el que las condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina comprenden una temperatura comprendida entre 15°C y 35°C.

45 56. Procedimiento según la reivindicación 54 ó 55, en el que las condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina comprenden un periodo de tiempo de por lo menos una hora.

50 57. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, en el que las condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida comprenden enfriar la muestra que comprende el agua a una temperatura inferior a 20°C.

55 58. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 57, en el que combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol con oxiclورو de fósforo comprende combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol con por lo menos un equivalente de oxiclورو de fósforo.

59. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida comprende filtrar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de la mezcla que comprende el agua.

60 60. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 59, en el que separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida tiene lugar en menos de 30 minutos después de combinar la mezcla que comprende la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua.

65 61. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 54 a 60, en el que la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida se combina con isobutilamina en menos de 4 horas de su preparación.

62. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende:

proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que comprende *N,N*-dimetilformamida;

combinar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;

combinar la mezcla que comprende 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida;

separar por lo menos una parte del 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que comprende el agua;

combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada con un vehículo que comprende un líquido orgánico miscible en agua;

combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que comprende *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina;

combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida;

separar por lo menos una parte de la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que comprende el agua; y

convertir la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida en 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

63. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina comprende:

proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en un vehículo que comprende tolueno;

combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina en el vehículo con un catalizador de hidrogenación e isopropanol para formar una mezcla;

someter la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina y el catalizador de hidrogenación a una atmósfera de hidrógeno en condiciones eficaces para formar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina;

eliminar por lo menos una parte del catalizador de hidrogenación de la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina;

eliminar por lo menos una parte del isopropanol de la mezcla de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en un vehículo que incluye tolueno e isopropanol;

calentar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo a una temperatura comprendida entre 20°C y 55°C;

combinar la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina en el vehículo con ácido *p*-toluensulfónico para formar una mezcla;

combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridin-3,4-diamina y ácido *p*-toluensulfónico con un ortoacetato de trialquilo a una temperatura comprendida entre 70°C y 100°C;

mantener la temperatura entre 70°C y 100°C durante un periodo de tiempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina;

enfriar la mezcla que comprende 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina a una temperatura comprendida entre 45°C y 55°C;

combinar la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina en el vehículo con un agente oxidante que comprende ácido peracético para formar una mezcla;

mantener la mezcla que comprende la 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo-[4,5-*c*][1,5]naftiridina y ácido peracético a una temperatura comprendida entre 45°C y 55°C durante un periodo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; y

aislar por lo menos una parte de la 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

5 64. Procedimiento según la reivindicación 63, en el que proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina comprende:

proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en un vehículo que comprende *N,N*-dimetilformamida;

10 combinar el 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol en el vehículo con oxiclورو de fósforo en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;

combinar la mezcla que comprende la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina con agua en condiciones eficaces para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida;

15 separar por lo menos una parte de la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que comprende el agua;

combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada con un vehículo que comprende tetrahidrofurano;

20 combinar la 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina en el vehículo con isobutilamina en condiciones eficaces para formar una mezcla que comprende *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina;

combinar la mezcla que comprende la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina con agua para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; y

25 separar por lo menos una parte de la *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de por lo menos una parte de la mezcla que comprende el agua.