

C07D 471/00 (2011.01) **C07D 491/00** (2011.01)
C07D 498/00 (2011.01) **C07D 513/00** (2011.01)
C07D 515/00 (2011.01) **C07D 417/02** (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.12.28	(73) Titular(es): MEDA AB BOX 906 170 09 SOLNA SE
(30) Prioridade(s): 2004.12.30 US 641129 P 2005.08.16 US 708679 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.09.19	(72) Inventor(es): HUGUES MARTIN FR DAVID ACH FR CLEMENT TOUSSAINT FR FABRICE DUBOIS FR
(45) Data e BPI da concessão: 2011.05.25 160/2011	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 2-METIL-1-(2-METILPROPIL)-1HIMIDAZO[4,5-C][1,5]NAFTIRIDIN-4-AMINA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA VÁRIAS FORMAS CRISTALINAS DE ETANOSSULFONATO DE 1-(2-METILPROPIL)-1H-IMIDAZO[4,5- C][1,5]NAFTIRIDIN-4-AMINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 2-METIL-1-(2-METILPROPIL)-1H- IMIDAZO[4,5-C][1,5]NAFTIRIDIN-4-AMINA"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

A presente invenção reivindica prioridade do Pedido Provisório U.S. com o N° de Série 60/641129, apresentado a 30 de Dezembro de 2004 e ao Pedido Provisório U.S. com o N° de Série 60/708679, apresentado a 17 de Agosto de 2005, ambos os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

ANTECEDENTES

Foi determinado que o composto 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina é um modificador da resposta imunológica (IRM) útil devido à sua aptidão para induzir a biossíntese de citocina. No entanto, o fabrico de produtos farmacêuticos pode apresentar muitos desafios inesperados e são necessários novos métodos de preparação.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a invenção proporciona um método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina. O método inclui: proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridina num

veículo que inclui metanol ou etanol; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo hidróxido de amônio e cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de p-toluenossulfonilo para formar uma mistura; permitir que os componentes da mistura reajam durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina. De um modo preferido, o método também inclui combinar a mistura com uma base aquosa.

De um modo preferido, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina inclui: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (referida acima) num veículo que inclui um solvente não clorado a uma temperatura de 25 °C a 70 °C; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante para formar uma mistura e manter a mistura a uma temperatura de 25 °C a 70 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; e isolar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

De um modo preferido, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (referida acima) inclui: proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo que inclui um solvente não clorado a uma temperatura de 18 °C a 30 °C; combinar a *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo com um ácido orgânico para formar uma mistura; combinar a mistura que inclui a *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e ácido orgânico com um ortoacetato de trialquilo a uma temperatura de 70 °C a 100 °C; e manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante

um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

De um modo preferido, proporcionar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina (referida acima) inclui: proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina num veículo que inclui um solvente não clorado; combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação para formar uma mistura; submeter a mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina e o catalisador de hidrogenação a uma atmosfera de hidrogénio sob condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina; e remover, pelo menos, uma porção do catalisador de hidrogenação da N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina.

De um modo preferido, proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridina-4-amina (referida acima) inclui: proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina num veículo que inclui um líquido orgânico miscível com água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar a mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

De um modo preferido, proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina (referida acima) inclui: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo que inclui

N,N-dimetilformamida; combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

Numa forma de realização preferida, proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (referida acima) inclui: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo incluindo *N,N*-metilformamida; combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada com um veículo que inclui um líquido orgânico miscível com água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura que inclui *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar a mistura que inclui a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; separar, pelo menos, uma porção de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água; e converter a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina

sólida em 2-etil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

Num aspecto, a invenção proporciona um método de preparação de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina. O método inclui: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo incluindo *N,N*-dimetilformamida; combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada com um veículo que inclui tetra-hidrofurano; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura incluindo *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar a mistura que inclui a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

Num aspecto, a invenção proporciona um método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. O método inclui: proporcionar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina num veículo incluindo tolueno; combinar a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação e isopropanol para formar uma mistura; submeter a

mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina e o catalisador de hidrogenação a uma atmosfera de hidrogénio sob condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina; remover, pelo menos, uma porção do catalisador de hidrogenação da N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina; remover, pelo menos, uma porção do isopropanol da mistura de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo que inclui tolueno e isopropanol; aquecer a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo à temperatura de 20 °C a 55°C; combinar a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo com ácido p-toluenossulfónico para formar uma mistura: combinar a mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e ácido p-toluenossulfónico com um ortoacetato de trialquilo a uma temperatura de 70 °C a 100 °C; manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; arrefecer a mistura que inclui 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina à temperatura de 45 °C a 55 °C; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante incluindo ácido peracético para formar uma mistura; manter a mistura que inclui a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina e ácido peracético a uma temperatura de 45 °C a 55 °C durante um tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; e isolar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

Numa forma de realização preferida, proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina (referida

acima) inclui: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo incluindo *N,N*-dimetilformamida; combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxiclreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada com um veículo incluindo tetra-hidrofurano; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura que inclui *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar a mistura que inclui a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

Os termos "compreendendo" e suas variações não têm um significado restritivo quando estes termos surgem na descrição e reivindicações.

Como aqui utilizados, "um", "uma", "o", "a", "pelo menos um(a)", "pelo menos uma porção de" e "um ou mais" são utilizados indiscriminadamente.

As palavras "preferido" e "de um modo preferido" referem-se a formas de realização da invenção que podem proporcionar determinados benefícios, em determinadas circunstâncias. No entanto, também podem ser preferidas outras formas de

realização, nas mesmas ou em outras circunstâncias. Além disso, a recitação de uma ou mais formas de realização preferidas não implica que outras formas de realização não sejam úteis e não se destina a excluir outras formas de realização do âmbito da invenção.

Como aqui utilizados, os termos "alquilo" e o prefixo "alq-" incluem grupos de cadeia linear e cadeia ramificada e grupos cíclicos. Salvo especificação em contrário, estes grupos contêm desde 1 a 20 átomos de carbono. Nalgumas formas de realização, estes grupos têm um total de até 10 átomos de carbono, até 8 átomos de carbono, até 6 átomos de carbono ou até 4 átomos de carbono. Os grupos cíclicos podem ser monocíclicos ou policíclicos e, de um modo preferido, têm desde 3 a 10 átomos de carbono endocíclicos. Os grupos cíclicos ilustrativos incluem ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

O sumário acima da presente invenção não pretende descrever cada forma de realização divulgada ou cada implementação da presente invenção. A descrição que se segue exemplifica mais particularmente formas de realização ilustrativas. Também é aqui proporcionada orientação através de listas de exemplos, os quais podem ser utilizados em várias associações. Em cada caso, a lista especificada serve apenas como um grupo representativo e não deveria ser interpretada como uma lista exclusiva.

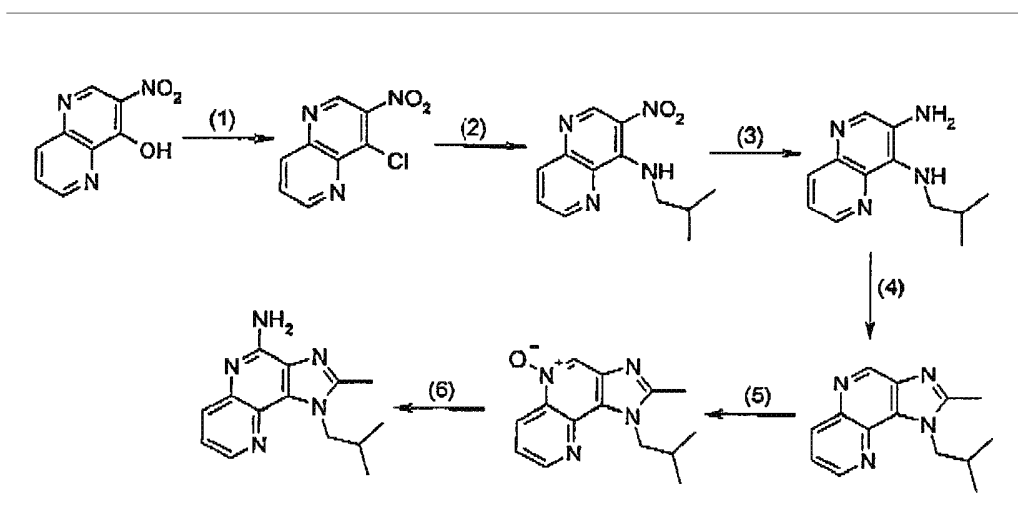
DESCRIÇÃO DETALHADA DE FORMAS DE REALIZAÇÃO ILUSTRATIVAS

A 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina pode ser preparada de acordo com a via mostrada no Esquema I. Cada destes "passos" refere-se a uma

série de reacções e condições descritas em mais pormenor abaixo, e especificamente como descritas nos EXEMPLOS abaixo.

Deve entender-se que cada destes passos pode ser independentemente realizado com vários dos outros passos aqui descritos e/ou com vários outros métodos que não estão aqui especificamente descritos, tal como, por exemplo, na Patente U.S. N° 6194425 (Gerster, et al.). Por exemplo, os passos (1) e (2) podem ser realizados como aqui discutidos e podem ser utilizados vários outros métodos para converter o produto do passo 2 (*N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina) no produto do passo 5 (2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina), o qual pode ser, em seguida, utilizado no processo do passo (6) como aqui descrito. Qualquer um dos passos (1) a (5) também pode ser realizado de acordo com os métodos descritos na Patente U.S. N° 6194425 (Gerster, et al.).

Esquema 1



Relativamente ao Esquema 1 (passo 1), a presente invenção proporciona um método de preparação de 4-cloro-3-

nitro[1,5]naftiridina. Nalgumas formas de realização, o método inclui: proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo que inclui *N,N*-dimetilformamida (DMF); combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina; combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

Geralmente, este método é realizado sob azoto, embora possam ser utilizados outros gases inertes (*e. g.*, árgon), se desejado.

Neste método, a DMF não só actua como um solvente da reacção, mas reage tipicamente, primeiro, com oxicloreto de fósforo para formar um intermediário activo.

Nalgumas formas de realização, combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol com oxicloreto de fósforo envolve a utilização de, pelo menos, um equivalente de oxicloreto de fósforo. Geralmente, o oxicloreto de fósforo é adicionado ao 3-nitro-[1,5]naftiridin-4-ol, De um modo preferido, esta adição ocorre de modo relativamente lento (*e. g.*, ao longo de um período de, pelo menos, 30 minutos).

Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina incluem uma temperatura de, pelo menos, 15 °C. Nalgumas formas de realização, a temperatura é de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar 4-cloro-3-

nitro[1,5]naftiridina incluem uma temperatura não superior a 35 °C. Nalgumas formas de realização, a temperatura não é superior a 20 °C. Nalgumas formas de realização, estas condições incluem um intervalo de tempo de, pelo menos, uma hora e, se desejado, até 21 horas.

Este método envolve, então, a formação de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida (*i. e.*, precipitação) utilizando água. Tipicamente, a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina é adicionada à água. Nalgumas formas de realização, as condições que permitem a formação do sólido incluem arrefecer a mistura que inclui a água a uma temperatura inferior a 20 °C. Em determinadas formas de realização, a temperatura é inferior a 15 °C. Geralmente, a água é pré-arrefecida e, durante a adição, a mistura é mantida a uma temperatura inferior a 20 °C. Em determinadas formas de realização, a temperatura é de, pelo menos, 5 °C.

Nalgumas formas de realização, a separação de, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida envolve filtrar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida da mistura que inclui a água. No entanto, o especialista na técnica compreenderá que existem muitos outros modos de separar o sólido (*i. e.*, um precipitado) da mistura, tais como decantação e centrifugação. Após separação, o precipitado pode ser opcionalmente lavado com água para remover impurezas.

Nalgumas formas de realização, a separação de, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida ocorre em menos de 30 minutos depois de combinar a mistura que inclui a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água.

Nalgumas formas de realização, a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida é utilizada no passo seguinte (passo 2 do Esquema I, e. g., combinada com isobutilamina, como discutido em mais pormenor abaixo) em menos de 4 horas da sua preparação.

Relativamente ao Esquema 1 (passo 2), a presente invenção proporciona um método de preparação de N^4 -(2-metilpzopil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina. Este método inclui: proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina num veículo que inclui um líquido orgânico miscível com água; combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura incluindo N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina; combinar a mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água; e separar, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura que inclui a água.

Nalgumas formas de realização, o líquido orgânico miscível com água é seleccionado do grupo consistindo de tetra-hidrofurano, diclorometano, acetonitrilo e suas misturas. Nalgumas formas de realização, o líquido orgânico miscível com água é tetra-hidrofurano.

Nalgumas formas de realização, a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina é combinada com, pelo menos, dois equivalentes de isobutilamina. Isto proporciona um equivalente utilizado para eliminar o HCl formado durante a reacção e um outro para reagir com 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina. Nalgumas formas de realização são utilizados, pelo menos,

2,05 equivalentes e nalgumas formas de realização são utilizados até 2,4 equivalentes, se desejado.

Geralmente, a isobutilamina é adicionada à 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no líquido orgânico miscível com água. De um modo preferido, esta adição ocorre de um modo relativamente lento (e. g., ao longo de um período de, pelo menos, 30 minutos).

Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina incluem uma temperatura de, pelo menos, 15 °C. Nalgumas formas de realização, a temperatura é de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, a temperatura é no máximo de 30 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura é mantida durante, pelo menos, 30 minutos e nalgumas formas de realização durante, pelo menos, 3 horas.

Em seguida é tipicamente utilizada água para precipitar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida, embora se possa formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida antes da mistura reaccional ser adicionada a água ou ser adicionada água à mistura reaccional.

Nalgumas formas de realização, a separação de, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida envolve filtrar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida. No entanto, um especialista na técnica compreenderá que existem muitos outros modos de separar o sólido (i. e., um precipitado) da mistura, tal como decantação e centrifugação.

O método pode incluir ainda a lavagem e secagem deste sólido, se desejado. Por exemplo, após separação, o precipitado pode ser opcionalmente lavado com água para remover impurezas. Um especialista na técnica compreenderá que existem muitos modos de secar o precipitado. Isto inclui, por exemplo, utilização de temperaturas elevadas, secagem, pressão reduzida, utilização de uma atmosfera seca (e. g., azoto) e semelhantes. Numa forma de realização, a secagem do precipitado ocorre a uma gama de temperaturas de 45 °C a 55 °C, enquanto sob, pelo menos, um vácuo parcial. Noutro método, a secagem, pelo menos, parcial do precipitado ocorre sob, pelo menos, um vácuo parcial.

Relativamente ao Esquema 1 (passo 3), a presente invenção proporciona um método de preparação de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina. Este método envolve: proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina num veículo que inclui um solvente não clorado; combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação para formar uma mistura; submeter a mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina e o catalisador de hidrogenação a uma atmosfera de hidrogénio sob condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina; e remover, pelo menos, uma porção do catalisador de hidrogenação da N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina.

Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo e suas associações. Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é tolueno.

Nalgumas formas de realização, a combinação da N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação inclui combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação e isopropanol para formar uma mistura. O catalisador de hidrogenação e isopropanol podem ser adicionados simultaneamente ou sequencialmente por qualquer ordem.

Nalgumas formas de realização, o catalisador de hidrogenação inclui platina, embora se julgue que o paládio também pode funcionar. De um modo preferido, o catalisador de hidrogenação é platina sobre carvão. Um nível de carga preferido de platina sobre carvão é, pelo menos, 1,5 por cento em peso de platina metálica sobre carvão. Níveis de carga típicos de platina sobre carvão de até 10 por cento em peso de platina metálica sobre carvão.

Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina incluem uma temperatura de, pelo menos, 15 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura é de, pelo menos, 18°C. Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina incluem uma temperatura não superior a 30 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura é não superior a 25 °C.

Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina incluem uma pressão de hidrogénio de 1×10^5 Pa a 3×10^5 Pa (*i. e.*, 1 bar a 3 bar), embora possam ser utilizadas pressões mais altas. É

desejável utilizar a pressão de hidrogénio mais baixa possível para evitar preocupações com o equipamento.

Nalgumas formas de realização, as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina incluem um intervalo de tempo de, pelo menos, 3 horas. No entanto podem ser possíveis tempos de reacção mais curtos, dependendo do recipiente de hidrogenação (agitador) e das condições de funcionamento (e. g., diluição, quantidade de catalisador). Também são possíveis tempos de reacção mais compridos (e. g., até 22 horas).

Nalgumas formas de realização, o método envolve remover subsequentemente, pelo menos, uma porção do isopropanol da mistura de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo que inclui tolueno e isopropanol.

Geralmente, o catalisador de hidrogenação é removido e, nalgumas formas de realização, a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina é utilizada no passo seguinte (passo 4 do Esquema I, e. g., combinada com um ácido orgânico, como discutido em mais pormenor abaixo) sem ser isolada.

Relativamente ao Esquema 1 (passo 4), a presente invenção proporciona um método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,3-*c*][1,5]naftiridina. O método inclui: proporcionar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo incluindo um solvente não clorado a uma temperatura de, pelo menos, 18 °C (e tipicamente não superior a 30 °C); combinar a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo com um ácido orgânico para formar uma mistura; combinar a mistura

que inclui a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e o ácido orgânico com um ortoacetato de trialquilo a uma temperatura de, pelo menos, 70 °C (e tipicamente não superior a 100 °C e, de um modo preferido, não superior a 90 °C); e manter a temperatura a, pelo menos, 70 °C (e tipicamente não superior a 100 °C) durante um tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo e suas associações. Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é tolueno.

Nalgumas formas de realização, o ácido orgânico é seleccionado do grupo consistindo de ácido *p*-toluenossulfónico, ácido trifluoroacético, ácido etanossulfónico e misturas destes. Nalgumas formas de realização, o ácido orgânico é ácido *p*-toluenossulfónico.

Nalgumas formas de realização são utilizados, pelo menos, 0,02 equivalentes de um ácido orgânico. Nalgumas formas de realização são utilizados até 0,08 equivalente de um ácido orgânico.

Geralmente, o ácido orgânico é adicionado à N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo incluindo um solvente não clorado (e. g., o material do passo (3) do Esquema I).

Nalgumas formas de realização, o ortoacetato de trialquilo pode ser ortoacetato de trietilo ou ortoacetato de trimetilo.

Nalgumas formas de realização, o ortoacetato de trialquilo é ortoacetato de trietilo.

Nalgumas formas de realização é utilizado, pelo menos, um equivalente do ortoacetato de trialquilo. Nalgumas formas de realização são utilizados, pelo menos, 1,1 equivalentes de um ortoacetato de trialquilo. Nalgumas formas de realização são utilizados até 1,4 equivalentes de um ortoacetato de trialquilo.

Nalgumas formas de realização, a combinação da mistura que inclui a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e o ácido orgânico com um ortoacetato de trialquilo ocorre aquecendo a mistura de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e ácido orgânico a uma temperatura de 70 °C a 100 °C, seguida de adição do ortoacetato de trialquilo à mistura. Geralmente, esta adição ocorre de maneira relativamente lenta (e. g., ao longo de um período de, pelo menos, 30 minutos).

Nalgumas formas de realização, a manutenção da temperatura a 70 °C a 100 °C durante um período de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina envolve manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante, pelo menos, 30 minutos. Nalgumas formas de realização, a temperatura é mantida a 70 °C a 100 °C durante, pelo menos, 2 horas. Nalgumas formas de realização, a temperatura é mantida a 70 °C a 100 °C durante até 6 horas.

Nalgumas formas de realização, o método inclui ainda um passo de arrefecimento da mistura que inclui 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina a uma temperatura não superior a 70 °C, de um modo preferido não superior a 55 °C. Tipicamente, esta temperatura é de, pelo menos, 25 °C, de um

modo preferido, pelo menos, 40 °C e de um modo mais preferido, pelo menos, 45 °C.

Nalgumas formas de realização, a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina é utilizada no passo seguinte do processo (passo 5 do Esquema I, e. g., e combinada com um oxidante) sem ser isolada.

Relativamente ao Esquema 1 (passo 5), a presente invenção proporciona um método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. Este método inclui: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo que inclui um solvente não clorado a uma temperatura de, pelo menos, 25°C (e tipicamente até 70 °C); combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante para formar uma mistura e manter a mistura a uma temperatura de, pelo menos, 25 °C (e tipicamente até 70 °C) durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; e isolar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo, e suas associações. Nalgumas formas de realização, o solvente não clorado é tolueno.

Nalgumas formas de realização, a temperatura da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo que inclui um solvente não clorado é uma temperatura de, pelo menos, 40 °C, e noutras formas de realização, a temperatura é

de, pelo menos, 45 °C. Nalgumas formas de realização, a temperatura da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo que inclui um solvente não clorado é a temperatura de no máximo 55 °C.

Nalgumas formas de realização, o oxidante inclui ácido peracético, embora possam ser utilizados outros oxidantes semelhantes, se desejado. Nalgumas formas de realização é utilizado, pelo menos, um equivalente de oxidante (de um modo preferido ácido peracético). Nalgumas formas de realização são utilizados, pelo menos, 1,2 equivalentes de oxidante.

Geralmente, o oxidante é adicionado à 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

A adição do oxidante é geralmente exotérmica. Com o ácido peracético, existe um aumento de temperatura adiabática teórica de 29 °C se todo o ácido for adicionado de uma vez. Por conseguinte, esta adição é de um modo preferido realizada de uma maneira controlada para manter a mistura reaccional na gama de temperatura desejada. De um modo preferido, a adição é realizada ao longo de, pelo menos, 2 horas. De um modo preferido é realizada agitação subsequente durante um período de, pelo menos, 4 horas.

Nalgumas formas de realização, a mistura de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante é mantida a uma temperatura de, pelo menos, 40 °C. Nalgumas formas de realização, a mistura de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante é mantida a uma temperatura de, pelo menos, 45 °C. Nalgumas formas de realização, a mistura de 2-metil-1-(2-

metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante é mantida a uma temperatura de no máximo 55 °C.

Nalgumas formas de realização, o intervalo de tempo suficiente para formar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina inclui um intervalo de tempo suficiente para reagir, pelo menos, 80% da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. Nalgumas formas de realização, o intervalo de tempo suficiente para reagir, pelo menos, 80% da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina é de, pelo menos, 5 horas (e frequentemente até 7 horas).

Nalgumas formas de realização, o isolamento da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina inclui: combinar a mistura que inclui a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma solução aquosa de um agente redutor seguida de uma base aquosa; arrefecer a mistura para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura.

Nalgumas formas de realização, o agente redutor é seleccionado do grupo consistindo de metabissulfito de sódio, sulfito de sódio, sulfato ferroso e associações destes. Nalgumas formas de realização, o agente redutor é metabissulfito de sódio.

Nalgumas formas de realização é utilizada uma solução aquosa de, pelo menos, 0,1 equivalentes de metabissulfito de sódio. Nalgumas formas de realização é utilizada uma solução aquosa de, pelo menos, 0,3 equivalentes de metabissulfito de sódio.

Nalgumas formas de realização é utilizada uma quantidade suficiente de base aquosa para ajustar a mistura a um pH superior a 10. Tipicamente são utilizados 4 a 4,5 equivalentes de hidróxido de sódio para atingir o pH alvo.

Nalgumas formas de realização são combinados seis a dez mililitros de água por grama de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma mistura de oito a doze mililitros de tolueno por grama de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. De um modo preferido, a proporção em volume de água relativamente ao tolueno é de 0,8:1.

Nalgumas formas de realização, o passo de arrefecimento envolve arrefecer a uma temperatura não superior a 20 °C. Nalgumas formas de realização, o passo de arrefecimento envolve arrefecimento a uma temperatura não superior a 7 °C. Nalgumas formas de realização, o passo de arrefecimento envolve arrefecimento a uma temperatura de, pelo menos, 0 °C. Nalgumas formas de realização, o passo de arrefecimento envolve arrefecimento a uma temperatura de, pelo menos, 3°C.

Nalgumas formas de realização, a separação de, pelo menos, uma porção de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida envolve separar por centrifugação. No entanto, um especialista na técnica compreenderá que existem

muitos outros modos de separar o sólido (*i. e.*, um precipitado) da mistura, tais como decantação e filtração.

Relativamente ao Esquema 1 (passo 6), a presente invenção proporciona um método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina. O método inclui proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo que inclui metanol ou etanol; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com hidróxido de amónio em água e um cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de *p*-toluenossulfonilo para formar uma mistura; permitir que os componentes da mistura reajam durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

Geralmente, este método é realizado sob azoto, embora possam ser utilizados outros gases inertes (*e. g.*, árgon), se desejado.

Nalgumas formas de realização, o passo de proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo que inclui metanol ou etanol ocorre a uma temperatura de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura não é superior a 30 °C.

Nalgumas formas de realização deste método, o hidróxido de amónio em água é de um modo preferido adicionado antes do cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de *p*-toluenossulfonilo.

O reagente de amónia ou contendo amónio é hidróxido de amónio em água. Nalgumas formas de realização, o reagente de

amónia ou contendo amónio inclui menos de dez equivalentes de hidróxido de amónio.

Nalgumas formas de realização, a combinação da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com hidróxido de amónio em água é realizada a uma temperatura de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura não é superior a 30 °C.

Nalgumas formas de realização, o hidróxido de amónio em água é adicionada à 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina. De um modo preferido, esta adição ocorre de modo relativamente rápido com agitação contínua. Um especialista na técnica compreenderá que existem muitos meios para agitar uma mistura tais como agitação, vibração e aplicação de ultra-sons.

O halogeneto de arilsulfonilo é cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de p-toluenossulfonilo.

Nalgumas formas de realização, a combinação do cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de p-toluenossulfonilo (tipicamente depois de ter sido adicionado o hidróxido de amónio em água) é realizada a uma temperatura de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura não é superior a 30 °C.

Nalgumas formas de realização, permitir que os componentes da mistura reajam durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4-amina é realizada a uma temperatura de, pelo menos, 20 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura não é superior a 30 °C.

Nalgumas formas de realização, o intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina-4-amina é de, pelo menos, 45 minutos. Nalgumas formas de realização, este intervalo de tempo não é superior a 75 minutos.

Nalgumas formas de realização, o método inclui ainda um passo de combinação da mistura com uma base aquosa. Tipicamente é adicionada base aquosa suficiente para ajustar a mistura a um pH superior a 8 e, de um modo preferido, superior a 10.

Nalgumas formas de realização deste método, a base aquosa é hidróxido de sódio aquoso, embora possam ser utilizados outros hidróxidos de metais alcalinos (e. g., hidróxido de potássio) ou outras bases aquosas (e. g., carbonato de sódio, carbonato de potássio), se desejado.

Nalgumas formas de realização, o método inclui ainda um passo de arrefecimento da mistura a uma temperatura não superior a 15 °C. Nalgumas formas de realização, esta temperatura é de, pelo menos, 15 °C.

Nalguma forma de realização, este método pode incluir ainda a separação de, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina resultante de, pelo menos, uma porção da mistura e, se desejado, incluir ainda lavagem e, pelo menos, secagem parcial da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina resultante.

Um especialista na técnica compreenderá que existem muitos modos de separar um precipitado da mistura, tais como filtração, decantação e centrifugação. Após separação, o precipitado pode

ser opcionalmente lavado com água para remover as impurezas. Além disso, um especialista na técnica compreenderá que existem muitos modos de secar, pelo menos, parcialmente, o precipitado. Isto inclui, por exemplo, utilizar temperaturas elevadas, secagem, pressão reduzida, utilizar uma atmosfera seca (e. g., azoto) e semelhantes. Numa forma de realização, a secagem, pelo menos, parcial do precipitado ocorre a uma gama de temperaturas de 25 °C a 60 °C sob, pelo menos, um vácuo parcial.

EXEMPLOS

Os objectos e vantagens desta invenção são ainda ilustrados pelos exemplos seguintes, mas os materiais particulares e as suas quantidades especificadas nestes exemplos, bem como outras condições e detalhes, não deverão ser interpretados como restringindo indevidamente esta invenção.

Exemplo 1

Preparação de N^4 -(2-Metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina

Parte A

Sob uma atmosfera de azoto foi agitada uma suspensão de 3-nitro[1,5]naftiridina-4-ol (12,00 kg, 67-78 mol) em DMF (49 L) durante 30 minutos a uma temperatura de 20 °C a 24 °C. Foi lentamente adicionado oxicloreto de fósforo (10,6 kg, 69,1 mol) ao longo de um período de 53 minutos, enquanto se mantinha a

temperatura a 20,6 °C a 25,6 °C. Foi utilizada mais DMF (5 L) para lavar o recipiente de adição e adicionada à reacção. A reacção foi agitada durante 19 horas e 17 minutos a uma temperatura de 20 °C a 24 °C e em seguida adicionada rapidamente, ao longo de um período de quatro minutos, a água purificada (275 L) que tinha sido arrefecida até 8,4 °C. Durante a adição, a temperatura da mistura não excedeu 18 °C. Foi utilizada mais água (80 L) para lavar o recipiente original e adicionada rapidamente à mistura resultante, a qual variou em temperatura desde 16,6 °C a 17,2 °C durante esta adição. A mistura resultante das adições foi agitada durante 30 minutos, enquanto se arrefecia a uma temperatura de aproximadamente 10 °C. Formou-se um sólido e foi isolado por filtração e lavado com água fria (6 × 33 L a 10 °C) para proporcionar 20,55 kg de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina, que continha alguma água e foi utilizada na Parte B em 2,75 horas da filtração.

Parte B

Foi adicionada isobutilamina (9,4 kg, 12,8 L, 130 mol) a uma suspensão, mantida sob agitação, do material da Parte A (20,55 kg) em tetra-hidrofurano (67 L) ao longo de um período de 77 minutos, enquanto se mantinha uma temperatura de reacção de 20 °C a 27 °C. A adição de isobutilamina foi seguida de uma lavagem com tetra-hidrofurano (5 L). A reacção foi agitada durante 190 minutos a uma temperatura de 20 °C a 24°C e, em seguida, foi adicionada água (288 L) ao longo de um período de cerca de uma hora, enquanto se mantinha a temperatura de reacção a 21,4 °C a 23,8 °C. A mistura resultante foi agitada a 20 °C a 24 °C durante 75 minutos e em seguida filtrada. O sólido isolado

foi lavado com água (4 × 25 L) que também tinha sido utilizada para lavar o recipiente reaccional, seco sob vácuo e adicionalmente seco sob vácuo durante 60 horas a uma temperatura de 45 °C a 55 °C para proporcionar 13,7 kg de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina.

Exemplo 2

Preparação de *N*⁴-(2-Metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina

Parte A

Sob uma atmosfera de azoto, foi arrefecida uma suspensão de 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol (1,00 kg, 5,23 mol) em DMF (4,5 L) num banho de gelo. Foi lentamente adicionado oxicloreto de fósforo (882,5 g, 5,75 mol) ao longo de um período de uma hora enquanto se mantinha a temperatura a 16 °C a 20 °C. Uma vez concluída a adição, a reacção foi agitada durante três horas a uma temperatura de 20 °C a 24 °C e, em seguida, adicionada rapidamente a duas porções e água desmineralizada (12,5 L cada) a 20 °C a 24 °C. Durante a adição, a temperatura das misturas foi deixada atingir 29,5 °C a 30,5 °C. As misturas resultantes foram arrefecidas até uma temperatura de aproximadamente 10 °C ao longo de um período de 60 minutos. Formou-se um sólido em cada mistura e foi isolado por filtração, e cada sólido foi lavado com água desmineralizada (2 × 2 L e 1 × 1 L) até o pH do filtrado igualar o pH da água desmineralizada. O produto sólido

castanho-amarelado, 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina, continha água e foi utilizado na Parte B em menos de uma hora.

Parte B

Foi adicionada isobutilamina (784 g, 10,7 mol) a uma suspensão do material da Parte A em tetra-hidrofurano (6 L) ao longo de um período de 45 minutos, enquanto se mantinha uma temperatura de reacção de 17 °C a 27°C. Quando a adição estava 75% concluída, formaram-se agulhas amarelas na solução. Uma vez concluída a adição, a reacção foi agitada durante 30 minutos a uma temperatura de 21,5 °C a 22,5 °C e em seguida adicionada sob agitação a duas porções de água desmineralizada (12 L cada). As misturas resultantes foram agitadas durante 30 minutos. O sólido obtido em cada mistura foi isolado por filtração, e cada sólido foi lavado com água desmineralizada (2 × 2 L) até o pH do filtrado igualar o pH da água desmineralizada. Os sólidos foram em seguida secos de um dia para o outro nos funis de filtração para proporcionar 1,225 kg de N⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina como um sólido amarelo.

Exemplo 3

Preparação de 5-óxido de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina

Parte A

Um recipiente de hidrogenação foi carregado com *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina (7,50 kg, 30,5 mol) e tolueno (125,0 kg). Foi adicionada uma suspensão de platina a 3% sobre carvão (0,44 kg, aproximadamente 33% em peso (p/p) em água) em isopropanol (7,0 kg) ao recipiente, seguida de uma lavagem com tolueno (10,0 kg). A mistura reaccional foi então colocada sob pressão de hidrogénio ($2,4 \times 10^5$ Pa, 2,4 bar) durante seis horas, enquanto se agitava e mantinha a temperatura a 22 °C. A mistura reaccional foi então filtrada e o bolo de filtração foi lavado com tolueno (30,0 kg). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (1×10^4 Pa, 0,1 bar) a aproximadamente 50 °C para proporcionar uma solução de *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina em tolueno (75 L, aproximadamente 10 mL/g).

Parte B

A solução da Parte A (75 L) foi aquecida até a temperatura de 50 °C e foi adicionado mono-hidrato de ácido *p*-toluenossulfónico (0,35 kg, 1,8 mol). A reacção foi aquecida até uma temperatura de 80 °C e foi lentamente adicionado ortoacetato de trietilo (5,70 kg, 35,1 mol) sob agitação ao

longo de um período de 40 minutos. A reacção foi agitada a 80 °C durante duas horas e, em seguida, arrefecida até 50 °C para proporcionar uma solução de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina em tolueno.

Parte C

Foi adicionado ácido peracético (7,15 kg de 40% p/p) ao longo de um período de 60 minutos à solução da Parte B a 50°C. A reacção foi agitada durante seis horas a 50 °C e, em seguida, arrefecida até 5 °C. Foram cuidadosamente adicionados, de modo sequencial, metabissulfito de sódio aquoso (46,2 kg de 2,5 % p/p) e hidróxido de sódio aquoso (19,50 kg de 25% p/p, para atingir pH 13). A suspensão resultante foi agitada a 5 °C durante uma hora e em seguida separada por centrifugação. Foi recolhido um sólido e seco sob vácuo (2×10^3 Pa, 0,02 bar) a 30 °C durante 24 horas para proporcionar 5-óxido de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina como um sólido amarelo.

Exemplo 4

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

Sob uma atmosfera de azoto foi rapidamente adicionado, com agitação contínua, hidróxido de amónio aquoso (quatro equivalentes) a uma suspensão de 5-óxido de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina em metanol (6 mL/g) enquanto se mantinha a temperatura de reacção a 20 °C a

24 °C. Foi utilizado metanol para lavar o recipiente de adição e adicionado à reacção. A reacção foi agitada até todo o material ter sido dissolvido. Com agitação contínua, foi adicionado cloreto de benzenossulfonilo (2 equivalentes) ao longo de um período de 15 a 45 minutos enquanto se mantinha a temperatura de reacção a 20 °C a 30 °C. Foi utilizado metanol para lavar o recipiente de adição e adicionado à reacção. A reacção foi agitada durante 45 a 75 minutos a 20 °C a 24 °C. Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (3 equivalentes de 10% p/p) à mistura reaccional ao longo de um período de 15 a 45 minutos, enquanto se mantinha a temperatura de reacção entre 20 °C e 25 °C. Foi adicionada água (10 L), utilizada para lavar o recipiente de adição, à mistura reaccional. A mistura resultante foi arrefecida até 10°C e agitada durante 2 a 24 horas. Estava presente um precipitado e foi isolado por filtração e lavado com água desionizada até o filtrado ter um pH 7. O sólido foi seco a 50 °C sob vácuo para proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina como um sólido esbranquiçado.

Exemplo 5

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

Foi adicionado hidróxido de amónio aquoso (5,07 kg de 30% p/p) ao longo de um período de dez minutos a uma suspensão de 5-óxido de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (6,00 kg, 23,4 mol) em etanol (23,2 kg) a 22 °C. A reacção foi agitada durante cinco minutos. Foi adicionado cloreto de benzenossulfonilo (8,80 kg, 49,8 mol) ao

longo de um período de 30 minutos. A reacção foi agitada durante uma hora a 22 °C. Foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquoso (15,0 kg de 25% p/p) e água (34,0 kg) à mistura reaccional ao longo de um período de 30 minutos a 22 °C para ajustar a mistura até pH 13. A mistura resultante foi arrefecida até 11 °C e agitada a essa temperatura durante três horas e em seguida separada por centrifugação. Foi recolhido um sólido, lavado com água desmineralizada (105,0 kg) a 22 °C até o filtrado ter pH 7 e seco sob vácuo (2×10^3 Pa, 0,02 bar) a 45 °C durante 24 horas para proporcionar 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.

Lisboa, 5 de Agosto de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina, compreendendo o método: proporcionar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo compreendendo metanol ou etanol; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com hidróxido de amónio em água e cloreto de benzenossulfonilo ou cloreto de *p*-toluenossulfonilo para formar uma mistura; e permitir que os componentes da mistura reajam durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.
2. Método da reivindicação 1 compreendendo ainda combinar a mistura com uma base aquosa.
3. Método da reivindicação 2, em que é adicionada base aquosa suficiente para ajustar a mistura a um pH superior a 8.
4. Método das reivindicações 2 ou 3, em que a base aquosa compreende hidróxido de sódio aquoso.
5. Método da reivindicação 1, em que o reagente de amónia ou contendo amónio compreende menos de dez equivalentes de hidróxido de amónio.
6. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina é 45 minutos a 75 minutos.

7. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que proporcionar 2-etil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo compreendendo um álcool inferior; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um reagente de amónia ou contendo amónio e um halogeneto de arilsulfonilo para formar uma mistura; e permitir que os componentes da mistura reajam durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina são realizadas a uma temperatura de 20 °C a 30 °C.
8. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o reagente de amónia, ou contendo amónio, é adicionado antes do halogeneto de arilsulfonilo.
9. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 compreendendo ainda arrefecer a mistura a uma temperatura de 5 °C a 15 °C.
10. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 9 compreendendo ainda separar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina de, pelo menos, uma porção da mistura.
11. Método da reivindicação 10 compreendendo ainda lavar e, pelo menos, secar parcialmente a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina.
12. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende: proporcionar

2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina num veículo compreendendo um solvente não clorado a uma temperatura de 25 °C a 70 °C; combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante para formar uma mistura e manter a mistura a uma temperatura de 25 °C a 70 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; e isolar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

13. Método da reivindicação 12, em que o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo e suas associações.
14. Método da reivindicação 13, em que o solvente não clorado é tolueno.
15. Método de qualquer uma das reivindicações 12 a 14, em que o oxidante compreende ácido peracético.
16. Método de qualquer uma das reivindicações 12 a 15, em que o intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende um intervalo de tempo suficiente para reagir, pelo menos, 80% da 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.
17. Método da reivindicação 16, em que o intervalo de tempo suficiente para reagir, pelo menos, 80% da 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina é de 5 horas a 7 horas.

18. Método de qualquer uma das reivindicações 12 a 17, em que isolar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende:

combinar a mistura compreendendo a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma solução aquosa de um agente redutor seguida de uma base aquosa;

arrefecer a mistura para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida; e

separar, pelo menos, uma porção de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura.

19. Método da reivindicação 18, em que o agente redutor é seleccionado do grupo consistindo de metabissulfito de sódio, sulfato de sódio, sulfato ferroso e associações destes

20. Método da reivindicação 19, em que o agente redutor é metabissulfito de sódio.

21. Método da reivindicação 20, em que a combinação da mistura compreendendo a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma solução aquosa de metabissulfito de sódio seguida de uma base aquosa compreende combinar a mistura com uma solução aquosa de 0,1 equivalentes a 0,3 equivalentes de metabissulfito de sódio, seguido de uma quantidade suficiente de base aquosa para ajustar a mistura a um pH superior a 10.

22. Método da reivindicação 20 ou reivindicação 21, em que a combinação da mistura compreendendo a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma solução aquosa de metabissulfito de sódio, seguida de uma base aquosa compreende combinar seis a dez mililitros de água por grama de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com uma mistura compreendendo oito a doze mililitros de tolueno por grama de 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.
23. Método da reivindicação 22, em que a proporção em volume de água relativamente ao tolueno é de 0,8:1.
24. Método de qualquer uma das reivindicações 18 a reivindicação 23, em que o arrefecimento da mistura compreende arrefecer a mistura a uma temperatura de 0 °C a 20 °C.
25. Método de qualquer uma das reivindicações 12 a 24, em que a combinação da 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com um oxidante compreende combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina com, pelo menos, um equivalente de ácido peracético.
26. Método de qualquer uma das reivindicações 12 a 25, em que proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende:
- proporcionar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo compreendendo um solvente não clorado a uma temperatura de 18 °C a 30 °C;

combinar a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo com um ácido orgânico para formar uma mistura;

combinar a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e ácido orgânico com um ortoacetato de trialquilo a uma temperatura de 70 °C a 100 °C; e

manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

27. Método da reivindicação 26, em que o ácido orgânico é seleccionado do grupo consistindo de ácido p-toluenossulfónico, ácido trifluoroacético, ácido etanossulfónico e suas misturas.
28. Método da reivindicação 27, em que o ácido orgânico é ácido p-toluenossulfónico.
29. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 28, em que o ortoacetato de trialquilo é ortoacetato de trietilo.
30. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 29, em que o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo e suas associações.
31. Método da reivindicação 30, em que o solvente não clorado é tolueno.

32. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 31 compreendendo ainda arrefecer a mistura compreendendo 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina a uma temperatura de 25 °C a 70 °C.
33. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 32, em que a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina não é isolada antes de a combinar com o oxidante.
34. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 33, em que a combinação da *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina com um ácido orgânico compreende combinar a *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina com 0,02 equivalentes a 0,08 equivalentes do ácido orgânico.
35. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 34, em que a combinação da mistura compreendendo a *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e o ácido orgânico com um ortoacetato de trialquilo compreende combinar a mistura compreendendo a *N*⁴-(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e o ácido orgânico com, pelo menos, um equivalente do ortoacetato de trialquilo.
36. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 35, em que manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante, pelo menos, 30 minutos.

37. Método de qualquer uma das reivindicações 26 a 36, em que proporcionar a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina compreende:

proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina num veículo compreendendo um solvente não clorado;

combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação para formar uma mistura;

submeter a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina e o catalisador de hidrogenação a uma atmosfera de hidrogénio sob condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina; e remover, pelo menos, uma porção do catalisador de hidrogenação da N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina.

38. Método da reivindicação 37, em que o solvente não clorado é seleccionado do grupo consistindo de tolueno, acetato de butilo, acetato de etilo e suas associações.

39. Método da reivindicação 38 em que o solvente não clorado é tolueno.

40. Método da reivindicação 37 a 39 em que a combinação da N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação compreende combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação e isopropanol para formar uma mistura.

41. Método da reivindicação 40 compreendendo ainda remover, pelo menos, uma porção do isopropanol da mistura de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo compreendendo tolueno e isopropanol.
42. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 41, em que o catalisador de hidrogenação compreende platina sobre carvão.
43. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 42, em que as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina compreendem uma temperatura de 15 °C a 30 °C.
44. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 45, em que as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina compreendem uma pressão de hidrogénio de 1×10^5 Pa a 3×10^5 Pa.
45. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 44, em que as condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina compreendem um intervalo de tempo de, pelo menos, 3 horas.
46. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 45, em que a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina não é isolada antes de a combinar com o ácido orgânico.
47. Método de qualquer uma das reivindicações 37 a 46, em que proporcionar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina compreende:

proporcionar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina num veículo compreendendo um líquido orgânico miscível com água;

combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura compreendendo *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridina-4-amina;

combinar a mistura compreendendo a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; e

separar, pelo menos, uma porção de *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água.

48. Método da reivindicação 47, em que o líquido orgânico miscível com água é seleccionado do grupo consistindo de tetra-hidrofurano, diclorometano, acetonitrilo e suas misturas.

49. Método da reivindicação 48, em que o líquido orgânico miscível com água é tetra-hidrofurano.

50. Método de qualquer uma das reivindicações 47 a 49, em que as condições eficazes para formar uma mistura compreendendo *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina compreendem uma temperatura de 15 °C a 30 °C.

51. Método de qualquer uma das reivindicações 47 a 50, em que a combinação da 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com isobutilamina compreende combinar a 4-cloro-3-

nitro[1,5]naftiridina com, pelo menos, dois equivalentes de isobutilamina.

52. Método de qualquer uma das reivindicações 47 a 51, em que a separação de, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida compreende filtrar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida.

53. Método da reivindicação 52 compreendendo ainda lavar e secar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida.

54. Método de qualquer uma das reivindicações 47 a 53, em que proporcionar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina compreende:

proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo compreendendo N,N-dimetilformamida;

combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;

combinar a mistura compreendendo a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida; e separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água.

55. Método da reivindicação 54, em que as condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina compreendem uma temperatura de 15 °C a 35 °C.

56. Método da reivindicação 54 ou reivindicação 55, em que as condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina compreendem um intervalo de tempo de, pelo menos, uma hora.
57. Método de qualquer uma das reivindicações 54 a 56, em que as condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida compreendem arrefecer a mistura compreendendo a água a uma temperatura inferior a 20 °C.
58. Método de qualquer uma das reivindicações 54 a 57, em que a combinação do 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol com oxicloreto de fósforo compreende combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol com, pelo menos, um equivalente de oxicloreto de fósforo.
59. Método de qualquer uma das reivindicações 54 a 58, em que a separação de, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida compreende filtrar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida da mistura compreendendo a água.
60. Método de qualquer uma das reivindicações 54 a 59, em que a separação de, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida ocorre em menos de 30 minutos depois de combinar a mistura compreendendo a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água.
61. Método de qualquer uma das reivindicações 54 a 60, em que a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida é combinada com isobutilamina em menos de 4 horas da sua preparação.

62. Método de qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxidolH-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridina compreende:

proporcionar 3-nitro-1,5-naftiridin-4-ol num veículo compreendendo N,N-dimetilformamida;

combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxicloreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;

combinar a mistura compreendendo a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida;

separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água;

combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada com um veículo compreendendo um líquido orgânico miscível com água;

combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura compreendendo N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina;

combinar a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida;

separar, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água; e

converter a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida em 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxidolH-imidazo[4,3-c][1,5]naftiridina.

63. Método da reivindicação 1, em que proporcionar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina compreende:

proporcionar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina num veículo compreendendo tolueno;

combinar a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina no veículo com um catalisador de hidrogenação e isopropanol para formar uma mistura;

submeter a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina e o catalisador de hidrogenação a uma atmosfera de hidrogénio sob condições eficazes para formar N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina;

remover, pelo menos, uma porção do catalisador de hidrogenação da N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina;

remover, pelo menos, uma porção do isopropanol da mistura de N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina num veículo compreendendo tolueno e isopropanol;

aquecer a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo a uma temperatura de 20 °C a 55 °C;

combinar a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina no veículo com ácido p-toluenossulfónico para formar uma mistura;

combinar a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)[1,5]naftiridina-3,4-diamina e o ácido p-toluenossulfónico com um ortoacetato de triálquilo a uma temperatura de 70 °C a 100 °C;

manter a temperatura a 70 °C a 100 °C durante um período de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina;

arrefecer a mistura compreendendo 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina a uma temperatura de 45 °C a 55 °C;
combinar a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina no veículo com um oxidante compreendendo ácido peracético para formar uma mistura;
manter a mistura compreendendo a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina e ácido peracético a uma temperatura de 45 °C a 55 °C durante um intervalo de tempo suficiente para formar 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina; e
isolar, pelo menos, uma porção da 2-metil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina.

64. Método da reivindicação 63, em que proporcionar a *N*⁴-(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina compreende:

proporcionar 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol num veículo compreendendo *N,N*-dimetilformamida;
combinar o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol no veículo com oxiclreto de fósforo sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina;
combinar a mistura compreendendo a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina com água sob condições eficazes para formar 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida;
separar, pelo menos, uma porção de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água,
combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina sólida separada com um veículo compreendendo tetra-hidrofurano;

combinar a 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina no veículo com isobutilamina sob condições eficazes para formar uma mistura compreendendo N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina;

combinar a mistura compreendendo a N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina com água para formar N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida; e

separar, pelo menos, uma porção de N^4 -(2-metilpropil)-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina sólida de, pelo menos, uma porção da mistura compreendendo a água.

Lisboa, 5 de Agosto de 2011

RESUMO

"PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE 2-METIL-1-(2-METILPROPIL)-1H- IMIDAZO[4,5-C][1,5]NAFTIRIDIN-4-AMINA"

A invenção proporciona várias formas cristalinas de etanossulfonato de 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina, composições farmacêuticas, métodos de preparação e métodos de utilização.