



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 535 T2 2004.09.23**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 285 921 B1**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 471/04**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 535.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 014 148.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **25.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.02.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(30) Unionspriorität:

**MI20011764 10.08.2001 IT**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**Dynamite Dipharma S.p.A., Basiliano, IT**

(72) Erfinder:

**Castaldi Graziano, 28072 Briona, IT; Oldani,  
Erminio, 20010 Cornaredo, IT**

(74) Vertreter:

**Gille Hrabal Struck Neidlein Prop Roos, 40593  
Düsseldorf**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von hoch reinem Pemirolast**

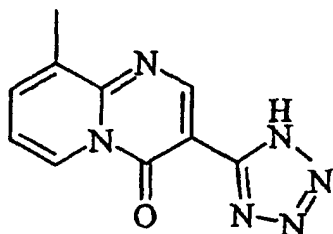
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Reinigung von Pemirolast, dessen Kaliumsalz ein antiallergisches pharmazeutisches Produkt ist.

[0002] Pemirolast oder 9-Methyl-(1H)-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-on hat die folgende Formel:



[0003] Einige Patente offenbaren Verfahren zur Herstellung von Pemirolast-Kalium.

[0004] Nach allen bekannten Methoden wird das Produkt zunächst in saurer Form erhalten und dann in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt.

[0005] Da das in saurer Form isolierte Produkt sehr schlecht in üblichen Lösungsmitteln löslich ist, enthält es immer einige Nebenprodukte, die kaum, und nur mit deutlichen Ausbeuteverlusten, entfernt werden können. Die Reinigung wird üblicherweise entweder direkt bei der sauren Form oder beim entsprechenden Kaliumsalz durchgeführt.

[0006] Es wurde nun ein neues Verfahren zur Reinigung der Säureform von Pemirolast gefunden, welches eine hohe Reinheit (> 99,8% HPLC) und hohe Ausbeuten (> 85%) ergibt, und dieses ist der Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0007] Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst die Versalzung der sauren Form von Pemirolast in Gegenwart einer Menge eines primären oder sekundären Amins im Bereich von 1 Äquivalent bis 1,5 Äquivalenten bezogen auf Pemirolast und einer Menge von protischen Lösungsmitteln wie Wasser, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoholen oder Gemischen davon im Bereich von 1 Volumen bis 10 Volumina bezogen auf Pemirolast. Die Verwendung einer 2 : 1 Methanol : Wasser-Mischung ist bevorzugt.

[0008] Die Versalzung wird bei einer Temperatur durchgeführt, welche die vollständige Auflösung des Salzes ermöglicht, allgemein bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 100°C, bevorzugt von 40 bis 80°C. Wenn die Auflösung vollständig ist, wird die Lösung mit mineralischen oder organischen Säuren auf einen pH im Bereich von 2 bis 4 angesäuert, um die Ausfällung von Pemirolast in saurer Form zu fördern, welches dann filtriert, gewaschen und getrocknet wird, wobei ein Produkt mit > 99,8% HPLC-Reinheit erhalten wird. Geeignete Säuren umfassen Ameisensäure, Essigsäure und Salzsäure.

[0009] Das Produkt kann dann ohne weitere Reinigung in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt werden.

[0010] Primäre Amine für die Verwendung gemäß

der Erfindung sind (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamine, oder Arylamine, wobei der Arylrest Phenyl, Naphthyl oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer heterocyclischer Kern sein kann.

[0011] Sekundäre Amine für die erfindungsgemäße Verwendung sind Di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamine, Alkylarylamine oder Diarylamine, wobei der Alkyl- oder Arylrest wie oben definiert ist, oder sind ein aliphatischer und aromatischer Substituent, wobei die Bedeutungen für aliphatisch und aromatisch die oben angegebenen sind.

[0012] Die Erfindung wird in größerem Detail in den folgenden Beispielen beschrieben.

**Beispiel 1**

[0013] Eine Suspension von 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-on (68,5 g; 0,3 Mol) in Methanol (420 ml) und Wasser (210 ml), auf 50°C erwärmt, wird mit einer 40%igen wässrigen N-Methylaminlösung (30 ml, 0,35 Mol) bis pH = 10 versetzt. Die Lösung wird auf 68 bis 70°C erhitzt und mit Ameisensäure (21 ml) auf pH = 3 angesäuert. Nach Beendigung der Zugabe wird die Mischung während etwa 15 Minuten bei 68 bis 70°C gehalten und dann auf 20 bis 25°C gekühlt. Der Niederschlag wird filtriert, mit Methanol gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet und ergibt 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-on mit 99,8% HPLC-Reinheit (63 g, 92 Ausbeute).

**Beispiel 2**

[0014] 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-on (63 g, 0,28 Mol) wird in Methanol (1000 ml) suspendiert. Die resultierende Suspension wird bei 45°C gehalten und langsam mit einer 45%igen wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung bis auf pH 9 bis 9,5 versetzt. Die Suspension wird bei 45°C während etwa 15 Minuten gerührt und dann auf 20°C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und unter Vakuum bei 80°C getrocknet, wobei Pemirolast-Kalium (71,9 g; 0,27 Mol, 96% Ausbeute) mit > 99,8% HPLC-Reinheit erhalten wurde,

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, TMS) δ (ppm): 2.02 (s, 3H); 6.83 (t, 1H); 7.22 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.47 (d, 1H).

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Reinigung von Pemirolast, umfassend;

a) Versalzung von rohem Pemirolast mit einem primären oder sekundären Amin in Gegenwart von Lösungsmitteln, die ausgewählt werden aus Wasser, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoholen oder Gemischen davon;

b) Ansäuern der in a) erhaltenen Lösung auf einen pH im Bereich von 2 bis 4 durch Zugabe von mineralischen oder organischen Säuren;

c) Isolieren des ausgefallenen Pemirolast und gegebenenfalls Transformieren in das entsprechende Kaliumsalz,

2. Verfahren wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei primäre Amine aus aliphatischen ( $C_1$ - $C_6$ )Aminen oder Arylaminen ausgewählt werden,

3. Verfahren wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei sekundäre Amine aus Di( $C_1$ - $C_6$ )alkylaminen, Alkylarylaminen oder Diarylaminen ausgewählt werden,

4. Verfahren wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, wobei Schritt a) in einem 2 : 1 Methanol/Wasser-Gemisch durchgeführt wird, 5, Verfahren wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 beansprucht, wobei Schritt b) mit Ameisensäure durchgeführt wird,

Es folgt kein Blatt Zeichnungen