



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102001900950551
Data Deposito	10/08/2001
Data Pubblicazione	10/02/2003

Titolo

METODO PER L'OTTENIMENTO DEL PEMIROLAST AD ELEVATA PUREZZA.

6579 M

Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

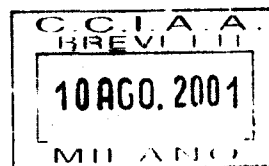
FM/mc

**"METODO PER L'OTTENIMENTO DEL PEMIROLAST AD
ELEVATA PUREZZA"**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.**

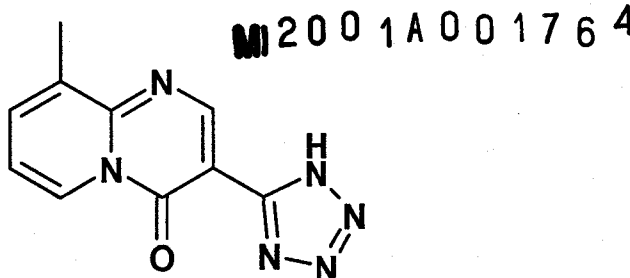
con sede in : **BASILIANO (UD)**

* * *



La presente invenzione riguarda un nuovo metodo per la purificazione del Pemirolast, il cui sale potassico è un prodotto farmaceutico ad attività anti-allergica.

Il Pemirolast, o 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-one, ha la seguente formula:



Esistono diversi brevetti di processo per la preparazione del Pemirolast Potassium.

Tutti i metodi noti prevedono prima l'ottenimento del prodotto nella forma acida e solo successivamente la sua trasformazione nel corrispondente sale di potassio.

Il prodotto isolato in forma acida, essendo molto poco solubile nei vari solventi, contiene sempre una serie di sottoprodotti difficilmente separabili se non con notevoli perdite di resa. La purificazione viene condotta generalmente o direttamente sulla forma acida o sul corrispondente sale potassico.

Ora è stato trovato, ed è oggetto della presente invenzione, un nuovo metodo di purificazione del Pemirolast forma acida che consente il suo ottenimento con elevata purezza (>99,8% HPLC) e con elevate rese (>85%).

Il metodo dell'invenzione prevede la salificazione del Pemirolast forma acida in presenza di una quantità di una ammina primaria o secondaria compresa tra 1 equivalente e 1,5 equivalenti rispetto al Pemirolast ed una quantità di solventi protici quali acqua, C₁-C₃-alcoli o loro miscele compresa tra 1 volume e 10 volumi rispetto al Pemirolast. E' preferito l'uso di una miscela metanolo : acqua 2 : 1.

La salificazione viene condotta ad una temperatura tale da consentire la completa solubilizzazione del sale e generalmente ad una temperatura compresa tra 20 e 100°C, preferibilmente tra 40 e 80°C. A solubilizzazione completata, la soluzione viene acidificata con acidi minerali o organici fino a pH compreso tra 2 e 4 per promuovere la precipitazione del Pemirolast in forma acida che viene quindi filtrato, lavato ed essiccato a dare un prodotto con purezza >99.8% HPLC. Acidi opportuni comprendono acido formico, acido acetico e acido cloridrico.

Tale prodotto può quindi essere trasformato nel corrispondente sale di potassio senza la necessità di operare ulteriori purificazioni.

Come ammine primarie si intendono C₁-C₆-alchilammine, oppure arilammine dove il radicale arile può essere fenile, naftile o un nucleo aromatico eterociclico, anche variamente sostituito.

Come ammine secondarie si intendono di (C₁-C₆)alchilammine, alchilarilammine o diarilammine, dove i residui alchilici o arilici sono come sopra definiti, oppure un sostituito alifatico ed uno aromatico e dove i

significati per alifatico e aromatico sono quelli sopra riportati.

L'invenzione è illustrata in maggiore dettaglio negli Esempi seguenti.

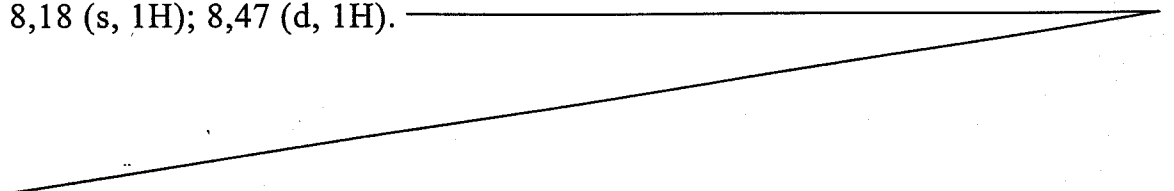
Esempio 1

Una sospensione di 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-one (68,5 g; 0,3 moli) in metanolo (420 ml) e acqua (210 ml) riscaldata a 50°C viene addizionata con una soluzione acquosa al 40% di N-metilammina (30 ml, 0,35 moli) fino a pH=10. La soluzione, riscaldata a 68-70°C, viene acidificata con acido formico (21 ml) fino a pH=3. Al termine dell'aggiunta la miscela viene mantenuta a 68-70°C per 15 minuti circa e quindi raffreddata a 20-25°C. Il precipitato viene filtrato, lavato con metanolo ed essiccato sotto vuoto a 40°C a dare il 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-one con purezza HPLC >99.8% (63 g, resa 92%).

Esempio 2

Il 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido-[1,2-a]-pirimidin-4-one (63 g, 0,28 moli) è sospeso in metanolo (1000 ml). Alla risultante sospensione, mantenuta a 45°C, si addiziona lentamente una soluzione acquosa al 45% di potassio idrossido fino a pH 9-9,5. La sospensione viene mantenuta in agitazione a 45°C per 15 minuti circa e quindi raffreddata a 20°C. Il precipitato viene filtrato, lavato con metanolo ed essiccato sotto vuoto a 80°C. Si ottiene così Pemirolast Potassico (71,9 g; 0,27 moli, resa 96%) con purezza HPLC superiore al 99,8%.

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, \text{TMS}) \delta$ (ppm): 2,02 (s, 3H); 6,83 (t, 1H); 7,22 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,47 (d, 1H).



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la purificazione di Pemirolast che comprende:
 - a) salificazione del Pemirolast grezzo con una ammina primaria o secondaria in presenza di solventi scelti fra acqua, alcoli C₁-C₃ o loro miscele;
 - b) acidificazione della soluzione ottenuta in a) per aggiunta di acidi minerali o organici fino a pH compreso tra 2 e 4;
 - c) isolamento del Pemirolast precipitato e sua eventuale trasformazione nel corrispondente sale potassico.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui le ammine primarie sono scelte fra ammine alifatiche aventi da 1 a 6 atomi di carbonio o arilammine.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui le ammine secondarie sono scelte fra di(C₁-C₆)alchilammine, alchilarilammine o diarilammine.
4. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui lo stadio a) viene effettuato in una miscela di metanolo e acqua 2 : 1.
5. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui lo stadio b) è effettuato con acido formico.

Milano, 10 agosto 2001

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

