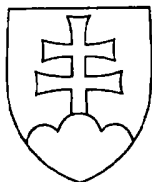


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/225 362**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 8. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/25398**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/14283**

(11), (21) Číslo dokumentu:

299-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D215/227,
C07D401/12,
C07D257/04**

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Mendelovichi Marioara, Rehovot, IL;
Finkelstein Nina, Jerusalem, IL;
Pilarski Gideon, Holon, IL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy cilostazolu**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy cilostazolu v dvojfázovej zmesi s použitím kvartérneho amónia ako katalyzátora fázového prenosu; spôsob čistenia cilostazolu rekryštalizáciou.

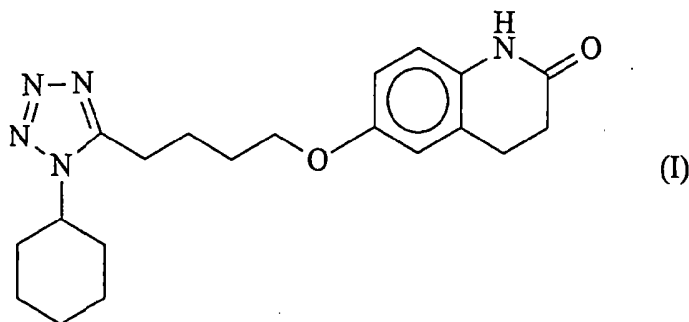
Spôsob prípravy cilostazolu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobov prípravy cilostazolu.

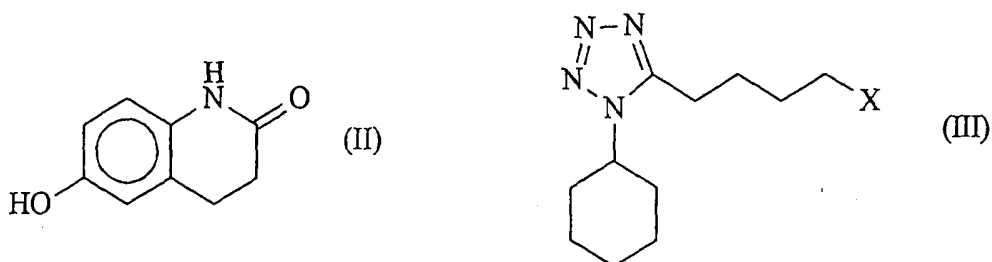
Doterajší stav techniky

Predložený vynález sa týka spôsobov prípravy 6-[4-(1-cyklohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinónu so vzorcom (I)



ktorý je tiež známy pod generickým názvom cilostazol. Cilostazol zabráňuje agregácii krvných doštičiek a používa sa na liečenie pacientov s prerušovaným krívaním (intermitentnou klaudikáciou).

Cilostazol je opísaný v patentovom dokumente US 4 277 479 („patent 479“), ktorý opisuje prípravu, pri ktorej sa fenolová skupina 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolinónu („6-HQ“) so vzorcom (II) alkyluje 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolom („tetrazol“) so vzorcom (III). Odporúča sa použiť ekvimolárne množstvo alebo množstvo presahujúce dva molárne ekvivalenty tetrazolu (III).



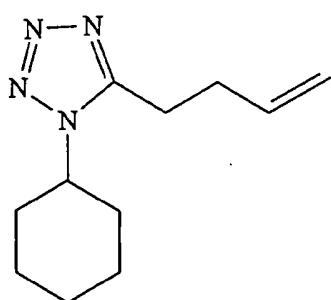
„Patent 479“ uvádza širokú škálu zásad, ktoré sa môžu použiť na podporu alkylačnej reakcie, a to napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný, uhličitan strieborný, atomárny sodík, atomárny draslík, metylát sodný, etylát sodný, trietylamin, pyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylmorfolín, 4-dimetylamínopyridín, 1,5-diazo-bicyklo[4,3,0]-non-5-én, 1,5-diazo-bicyklo[5,4,0]-undek-7-én („DBU“) a 1,4-diazo-bicyklo[2,2,2]-oktan.

„Patent 479“ udáva, že alkylácia sa môže viesť ako čistá alebo v rozpúšťadle. Ako vhodné rozpúšťadlá sa uvádzajú metanol, etanol, propanol, butanol, etylénglykol, dimetyléter, tetrahydrofuran, dioxan, acetón, metyletylketón, benzén, toluén, xylén, metylacetát, etylacetát, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxid a hexametylfosforyltriamid.

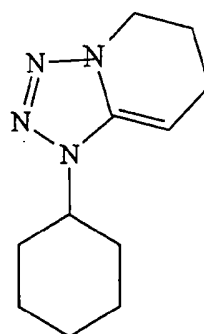
Podľa Príkladov 4 a 26 v „patente 479“ sa cilostazol pripravil s použitím DBU ako zásady a etanolu ako rozpúšťadla.

V Nishi T. a kol. Chem. Parm. Bull. 1983, 31, 1151-57 je opísaná príprava cilostazolu, pri ktorej 6-HQ reaguje s 1,2 molárnym 5-(4-chlórbutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolom („CHCBT“, tetrazol III, v ktorom X=Cl) v izopropanole s hydroxidom sodným ako zásadou. Výťažok cilostazolu bol 74 %.

Jedným z dôvodov na použitie prebytku tetrazolu, ako to bolo u Nishiho a kol. a ako sa odporúča v „patente 479“ je to, že CHCBT je v niektorých zásadách nestabilný. Pokiaľ je CHCBT vystavený počas dostatočnú dobu pôsobeniu hydroxidu alkalického kovu, podlieha eliminácii a cyklizácii za vzniku vedľajších produktov (IV) a (V).



(IV)



(V)

Výťažok uvádzaný Nishim a kol. je založený na limitujúcej reagensii 6-HQ. Výťažok vzhľadom k CHCBT je 69 %. Z ekonomického hľadiska chemickej výroby vo veľkej mierke majú zlepšenie v chemickej výťažnosti za následok úspory nákladov chemickej výroby. CHCBT je drahá zlúčenina a nemalo by sa s ňou plytvať. Je preto veľmi žiadúce realizovať ďalšie zlepšenia výťažnosti alkylácie 6-HQ prostredníctvom CHCBT a jeho halogénových analógov tak, aby sa znížili náklady na výrobu cilostazolu. Inými slovami, bolo by žiadúce ďalej zlepšiť výťažnosť cilostazolu zvýšením stupňa konverzie CHCBT na cilostazol v protiklade napríklad na zlepšenie výťažnosti počítanej na základe 6-HQ zvýšením prebytku tetrazolu alebo manipuláciou s reakčnými podmienkami tým spôsobom, že sa zvýši konverzia 6-HQ na cilostazol, ale na úkor zhoršenia konverzie CHCBT na cilostazol.

Aj keď je CHCBT nestabilný za prítomnosti hydroxylových iónov, je relatívne stabilný za prítomnosti nenukleofilných

organických zásad. To je výhoda oproti použitiu anorganických zásad, ale výber sa napriek tomu kloní k anorganickým zásadám. Predovšetkým fenolový protón v 6-HQ je labilný. Na prípravu cilostazolu sa teda môžu použiť relatívne nežeravé a jednoducho ovládateľné anorganické zásady. Anorganické zásady sa ďalej jednoduhšie oddeľujú od produktov a sú menej toxické vzhľadom k životnému prostrediu ako organické zásady. Preto by bolo tiež veľmi žiadúce, aby sa pri realizácii zlepšenia konverzie CHCBT na cilostazol použila anorganická zásada.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje vylepšené spôsoby prípravy cilostazolu (I) alkyláciou fenolovej skupiny 6-HQ s uhlíkom 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolu.

V prvom usporiadaní tento vynález poskytuje spôsob, pri ktorom sa 6-HQ a vo vode rozpustná zásada rozpustia vo vode. 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazol sa rozpustí v organickom rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou. Tieto dva roztoky sa zmiešajú za prítomnosti kvartérnej amónnej soli ako katalyzátora fázového prenosu a vytvoria dvojfázovú zmes, v ktorej 6-HQ a tetrazol reagujú za vzniku cilostazolu. Spôsob môže byť uskutočnený rôznymi postupmi uvedenými v tomto vynáleze. V jednom variante sa pridá aktivátor, ako napríklad síran sodný, na zrýchlenie fázového prenosu 6-HQ do organického rozpúšťadla.

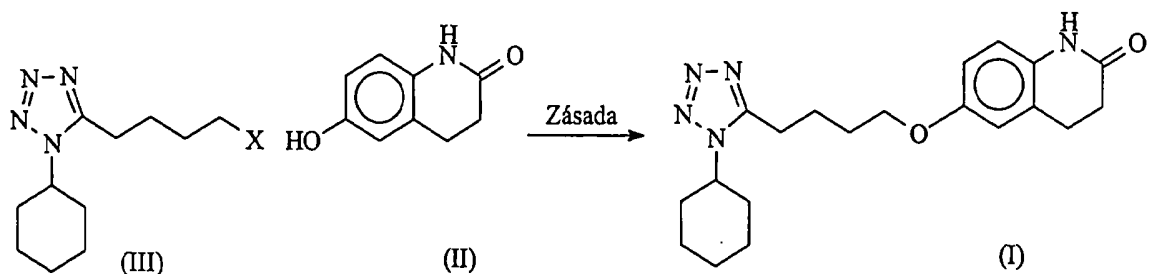
Ďalšie usporiadanie tohto vynálezu poskytuje prípravu cilostazolu z jednofázovej reakčnej zmesi 6-HQ a 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu a zmesi anorganických zásad. Zmes zásad obsahuje hydroxidy a uhličitany alkalických kovov. Tento postup minimalizuje rozklad východzieho tetrazolu aj

cilostazolu pufrovaním pH, čo má za následok zlepšenie výnosu počítaného na základe tetrazolu, drahšieho z dvoch organických východzích látok. Výhodné usporiadanie, pri ktorom sa po častiach pridáva hydroxid alkalického kovu minimalizuje vytváranie dimerných vedľajších produktov. V ďalšom výhodnom usporiadaní podľa homogénneho postupu sa reakčná zmes pred pridaním tetrazolu dehydratuje na molekulárnom site.

Podrobný opis vynálezu

Tento vynález poskytuje spôsob prípravy cilostazolu (I) alkyláciou fenolovej skupiny 6-HQ s uhlíkom 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolu („tetrazol“). Samotná transformácia opísaná v schéme 1 je známa.

Schéma 1



Tento vynález vylepšuje zo všetkých procesov, ktoré sa skôr používali na chemickú transformáciu opísanú v schéme 1, tie, ktoré vedú na väčšiu konverziu východzieho tetrazolu na cilostazol. Na tieto vylepšenia sa môžeme dívať z hľadiska dvoch hlavných aspektov (usporiadania) tohto vynálezu: (1) heterogénny alebo dvojfázový proces, využívajúci katalýzu fázového prenosu a vylepšenia aplikovateľné na heterogénny proces a (2) vylepšenia aplikovateľné na homogénny proces.

V prvom usporiadaní tento vynález poskytuje proces prípravy cilostazolu alkyláciou fenolovej skupiny 6-HQ 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolom vo dvoch fázach používajúci metodológiu riadeného fázového prenosu. Pokiaľ sa týka diskusie o teórii a všeobecnom využití katalýzy fázového prenosu, pozri Dehmlow E. V., Dehmlow S.S., Phase Transfer Catalysis (VCH Publishers: New York 1993).

Podľa spôsobu podľa tohto vynálezu je roztok 6-HQ, vo vode rozpustnej zásady a trialkyl amónneho katalyzátora fázového prenosu vo vode v kontakte s roztokom 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolu v organickom rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou počas dostatočnú dobu na to, aby sa tetrazol v podstate kompletne skonvertoval na cilostazol a potom sa cilostazol odseparuje z dvojfázovej zmesi.

Dvojfázová reakčná zmes oddeľuje zásadu od tetrazolu, ktorý je na túto zásadu citlivý. Aj keď to nie je podložené žiadnou zvláštnou teóriou, má sa za to, že fenolový anión 6-HQ tvorí komplex s tetraalkyl amóniovým iónom, čo zvyšuje jeho rozpustnosť v rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou. Komplexný fenolát potom vstupuje do fázy s vodou nemiešateľnej a reaguje tu s tetrazolom.

Vhodné katalyzátory fázového prenosu sú soli amónia ako napríklad trikaprylmetylamónium-chlorid (Aliquat[®] 336), tetra-n-butylamóniumbromid („TBAB“), benzyltrietylamóniumchlorid („TEBA“), cetyltrimetylamóniumbromid, cetylpyridiniumbromid, N-benzylchininiumchlorid, tetra-n-butylamóniumchlorid, tetra-n-butylamóniumhydroxid, tetra-n-butylamóniumjodid, tetra-etylamóniumchlorid, benzyltributylamóniumbromid, benzyltrietylamóniumbromid, hexadecyltrietylamóniumchlorid a

oktyltrimetylamóniumchlorid. Výhodnejšie katalyzátory fázového prenosu sú Aliquat® 336, TBAB, TEBA a ich zmesi, najvýhodnejší je Aliquat® 336. Katalyzátory fázového prenosu sa môžu použiť v stechiometrickom alebo substechiometrickom množstve, výhodne od asi 0,05 až do asi 0,25 ekv. počítané podľa tetrazolu.

Vhodné zásady sú rozpustné vo vode a nie dobre rozpustné alebo nerozpustné v organických rozpúšťadlách nemiešateľných s vodou. Tieto zásady sú obvykle kovové soli anorganických protiónov. Výhodné anorganické zásady sú hydroxidy a uhličitany alkalických kovov. Výhodnejšie anorganické zásady sú NaOH, KOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 a $NaHCO_3$. Najvýhodnejšou anorganickou zásadou v heterogénnych procesoch je NaOH.

Atóm halogénu v 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolu (X vo vzorci III) môže byť chlór, bróm alebo jód, výhodne chlór. Aj keď sa tetrazol môže použiť v akomkoľvek množstve, je žiadúce použiť stechiometrické množstvo alebo menšie vzhľadom na 6-HQ, výhodne asi 0,9 mol.

Výhodné rozpúšťadlá nemiešateľné s vodou sú toluén, hexány, dichlórmetan a ich zmesi. Pomer vody k rozpúšťadlu nemiešateľnému s vodou môže byť rôzny, ale výhodný je nadbytok vody, to je pomer vody k rozpúšťadlu nemiešateľnému s vodou v rozmedzí od asi 0,5:1 až asi 8:1 (v/v), výhodnejšie od asi 1:1 do asi 6:1.

Podľa jedného z výhodných spôsobov prípravy cilostazolu sa 6-HQ, zásada rozpustná vo vode a katalyzátor fázového prenosu rozpustí vo vode. Tetrazol sa rozpustí v rozpúšťadle nerozpustnom vo vode a tieto dva roztoky sú v kontakte, miešajú sa a môžu sa zahrievať, dokiaľ sa tetrazol v podstate nespotrebuje. Cilostazol sa môže izolovať ochladením reakčnej

zmesi, vyzrážaním cilostazolu a potom odfiltrovaním alebo dekantáciou roztokov. Cilostazol sa môže čistiť metódami uvedenými v tabuľke 1 alebo akýmikoľvek konvenčnými metódami známymi v odbore.

Alternatívne sa zmieša dvojfázová zmes organického rozpúšťadla a vodného roztoku 6-HQ, zásady rozpustné vo vode a katalyzátora fázového prenosu a môže sa zahrievať, zatiaľ čo sa do miešanej zmesi pomaly pridáva tetrazol. Pomalé pridávanie tetrazolu môže byť buď kontinuálne alebo po častiach.

Pri ďalšom alternatívnom spôsobe je vodná suspenzia 6-HQ a katalyzátor fázového prenosu v kontakte s roztokom tetrazolu v organickom rozpúšťadle s vodou nemiešateľným. Dvojfázová zmes sa mieša a môže sa zahrievať, zatiaľ čo sa pomaly pridáva vo vode rozpustná zásada. Toto pomalé pridávanie môže byť opäť buď kontinuálne alebo po častiach.

Každý z týchto výhodných spôsobov sa môže zmeniť tak, aby sa ďalej vylepšil, napríklad pridaním aktivátora reakcie do vodnej fázy. Reakčné aktivátory sú soli, ako napríklad síran sodný a síran draselný, ktoré zvyšujú iónovú silu vodných roztokov, ale netvorí silno kyslé alebo silno zásadité vodné roztoky. Reakčné aktivátory znižujú rozpustnosť 6-HQ vo vodnej fáze a zlepšujú účinnosť fázového prenosu do organickej fázy. Výhodný reakčný aktivátor je síran sodný. Výhodne sa reakčné aktivátory pridávajú v množstve okolo 12 až 16 % (hmotnosť/objem) vzťahnuté na vodnú fázu.

V druhom usporiadaní poskytuje tento vynález spôsob na prípravu cilostazolu alkyláciou fenolovej skupiny 6-HQ 5-(4-halobutyl)-1-cyklohexyl-1H-tetrazolom v jednej kvapalnej fáze

reakčnej zmesi. 6-HQ a tetrazol sa môžu použiť v akomkoľvek množstve, aj keď je výhodné, aby limitujúcou reagentiou bol tetrazol, výhodne používaný v množstve od asi 0,9 do asi 0,99 ekv. vzhľadom na 6-HQ. Vhodné rozpúšťadlá na tvorbu jednej kvapalnej fázy reakčnej zmesi pri tomto usporiadaní vynálezu sú nevodné hydroxylové rozpúšťadlá, zahŕňajúce 1-butanol, izopropanol, 2-butanol a amylalkohol.

Pri tomto spôsobe sa ku katalýze reakcie používajú dve anorganické zásady. Jednou z nich je hydroxid alkalického kovu, ako napríklad hydroxid sodný alebo draselný. Druhou zásadou je uhličitan alkalického kovu, ako napríklad uhličitan sodný alebo draselný. Najvýhodnejší alkalický kov je draslík. Výhodnou zmesou zásad je teda zmes hydroxidu a uhličitanu draselného. Hydroxid alkalického kovu sa výhodne používa v množstve od asi 0,9 do asi 1,2 ekv. vzhľadom na 6-HQ a uhličitan alkalického kovu sa výhodne používa v množstve od asi 0,1 do asi 0,2 ekv. vzhľadom na 6-HQ.

6-HQ, tetrazol, hydroxid a uhličitan alkalického kovu sa môžu do nevodného rozpúšťadla pridať v akomkoľvek požadovanom poradí a v akomkoľvek požadovanom množstve.

Pri jednom vhodnom spôsobe sa pridajú 6-HQ, tetrazol a uhličitan alkalického kovu do hydroxylového rozpúšťadla spolu s časťou, napríklad štvrtinou, hydroxidu alkalického kovu. Potom sa pridá do reakčnej zmesi po častiach zostávajúci hydroxid alkalického kovu. Bolo zistené, že pridávanie hydroxidu alkalického kovu po častiach potlačuje vedľajšie produkty, ktoré sa tvoria substitúciou halogénu v tetrazole laktámovým dusíkom 6-HQ.

Na odstránenie vody z kvapalnej fázy reakčnej zmesi pred pridaním tetrazolu sa môžu použiť molekulárne sitá. Výhodné sú troj a štvor angstromové sitá, najvýhodnejšie sú troj angstromové. Molekulárne sitá sa môžu miešať s roztokom, aby sa odstránila voda tvorená deprotonáciou 6-HQ hydroxidom draselným alebo náhodne vytvorená voda. Výhodne sa molekulárne sito umiestni do soxletovho extrakčného lievika, do zásobníka kvapkového lievika alebo iného vhodného prístroja namontovaného na reakčnú nádobu, ktorý dovolí cirkuláciu vodnej pery cez molekulárne sito a návrat kondenzátu do reakčnej nádoby. Roztok sa potom zahrieva pod spätným chladičom, aby vodná para cirkulovala cez molekulárne sito. Potom, čo sa roztok 6-HQ odvodní, pridá sa do roztoku tetrazol, aby reagoval s 6-HQ fenolátom za vzniku cilostazolu.

Pri postupe podľa Nishiho a kol. bolo nutné separovať nezreagované východzie látky a organické zásady chromatografiou na kolóne. V prevádzkovej mierke je žiadúce sa vyhnúť chromatografii a súbežnej produkcii odpadnej pevnej fázy. Objavili sme ďalej, že cilostazol pripravený podľa tohto vynálezu alebo inými spôsobmi môže selektívne kryštalizovať z určitých rozpúšťadiel vo vysokej čistote bez potreby „prečistenia“ chromatografiou, aby sa odstránili napríklad nezreagované východzie látky. Vhodné rekryštalizačné rozpúšťadlá sú 1-butanol, acetón, toluén, metyletylketón, dichlórmetan, etylacetát, metyl-t-butyléter, vodné zmesi dimetylacetamidu, THF, metanol, izopropanol, benzylalkohol, 2-pyrrolidón, acetonitril, Cellosolve, izobutyl acetát, sek-butanol, terc-butanol, DMF, chlórform, dietyléter a jeho zmesi.

Vynález bude ďalej ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia

Príklad 1

Príprava Cilostazolu s Použitím Katalyzátora Fázového Prenosu

1 L reaktor sa naplnil 6-HQ (16,5 g, 0,1011 mol) a NaOH (1 ekv.) vo vode (90 ml). Do tohto roztoku sa pridal toluén (15 ml) a CHCBT (22,22 g, 0,0915 mol), Na₂SO₄ (17 g) a katalyzátor (1,9 g) (aliquat 336). Zmes sa zahrievala pod spätným chladičom 8 h. Potom sa ochladila na teplotu miestnosti, pevná látka sa sfiltrovala a premyla sa vodou a metanolom za vzniku hrubého produktu (29 g, výťažok 88 %; čistota podľa HPLC ~99 %).

Príklad 2

Príprava Cilostazolu s Pridaním CHCBT Najednou

6-HQ (10 g, 0,0613 mol), KOH (4,05 g, 0,0722 mol), K₂CO₃ (1,5 g, 0,011 mol), CHCBT (18 g, 0,0742 mol) a n-BuOH (130 ml) sa zahrievalo pod spätným chladičom asi 5 hodín. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa pevná látka sfiltrovala a premyla sa n-BuOH a vodou. Hrubý produkt (19,7 g, 85% výťažok) sa prekryštalizoval z n-BuOH (10 obj.) za vzniku kryštálov cilostazolu (výťažok 94 %).

Príklad 3

Príprava Cilostazolu s Pridaním CHCBT po Častiach

6-HQ (10 g, 0,0613 mol), KOH (1,01 g, 0,018 mol), K₂CO₃ (1,5 g, 0,011 mol), CHCBT (13,4 g, 0,0752 mol) a n-BuOH (130 ml) sa zahrievalo pod spätným chladičom asi 1 hodinu. Po 1 hodine sa pridala druhá 1,1 g časť KOH a zahrievanie pod spätným chladičom pokračovalo. Postup sa opakoval s ďalšími dvoma 1,1

g časťami KOH. Po pridání celého množstva KOH reakcia pokračovala ďalšiu hodinu. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, pevná látka sa sfiltrovala, premyla sa n-BuOH a vysušila za vzniku produktu (15,6 g, 56% výťažok).

Príklad 4

Príprava Cilostazolu s Použitím Molekulárnych Sít ako Dehydratačného Činidla

Trojhrdlová banka opatrená chladičom a soxletovým extrakčným lievikom obsahujúcim molekulárne sitá 3Å (28 g) sa naplnila 6-HQ (10 g, 0,0613 mol), KOH (4,05 g, 0,0722 mol) a K₂CO₃ (1,5 g, 0,011 mol) a 130 ml n-BuOH. Zmes sa zahrievala pod spätným chladičom a spätný tok rozpúšťadla sa viedol cez molekulárne sito. Po 30 minútach sa pridal CHCBT (18 g, 0,0742 mol, 1,2 ekv.) a zahrievanie pokračovalo asi 5 h. Potom sa reakčná zmes ochladila a produkt sa sfiltroval a premyl n-BuOH. Výťažok po vysušení bol 14,4 g (62 %).

Príklad 5

Príprava Cilostazolu s Použitím Prebytku 6-HQ

6-HQ (10 g, 0,0613 mol), KOH (4,05 g, 0,0722 mol), K₂CO₃ (1,5 g, 0,011 mol), CHCBT (13,4 g, 0,0552 mol) a 130 ml n-BuOH sa zahrievalo pod spätným chladičom 5 hodín. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa pevná látka sfiltruje a premyje n-BuOH a vodou a vysuší sa za vzniku produktu cilostazolu (15,93 g, 76,2% výťažok).

Príklady 6-28

Tabuľka 1 poskytuje údaje pre selektívnu kryštalizáciu cilostazolu zo zmesí obsahujúcich minoritné množstvo 6-HQ a CHCBT. Získaný cilostazol má malú veľkosť častíc a úzku distribúciu veľkosti častíc.

Tabuľka 1

Príklad	Rozpúšťadlo	Objem*	Doporučená Procedúra
6	n-BuOH	10	
7	n-BuOH	20	
8	Acetón	20	Suspénzia. Reflux**. Chladiť na t.m.
9	Toluén	20	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
10	Metyletylketón	11	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
11	CH ₂ Cl ₂	4	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
12	Etylacetát	10	Suspénzia pri refluxe 1h. Chladiť na t.m.
13	MTBE	10	Suspénzia pri refluxe 1h. Chladiť na t.m.
14	2:1 DMA-H ₂ O	10	Rozpustiť v DMA pri 70-80°C. Pridať vodu. Chladiť na t.m. Precipitát pri 65°C.
15	THF	13	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
16	Metanol	3	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
17	Acetón	2,5	Suspénzia pri refluxe 1h. Chladiť na t.m.
18	Etanol	12,5	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
19	Izopropanol	19	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
20	Acetón	33	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na 40°C.
21	Benzylalkohol	2	Rozpustiť pri 55°C. Chladiť na

			t.m.
22	2-Pyrrolidón	3,5	Rozpustiť pri 65°C. Chladiť na t.m.
23	Acetonitril	6,5	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na 30°C.
24	2-BuOH	5	Rozpustiť pri ~90°C. Chladiť na t.m.
25	Cellosolve	3	Rozpustiť pri ~100°C. Chladiť na t.m.
26	Monoglyme	13	Rozpustiť pri refluxe. Chladiť na t.m.
27	Izobutylacetát	23	Rozpustiť pri refluxe (115°C). Chladiť na t.m.
28	n-BuOH	20	Rozpustiť pri refluxe. Spracovať s odfarbovačmi, (SX1 aktívne uhlie a tonsil silikát). Chladiť na t.m.

* vzťahnuté na objem cilostazolu

** Reflux - zahrievanie pod spätným chladičom (prekl.)

Mali by sme pochopiť, že niektoré zmeny a nahradenia sú predpokladané a očakávané od odborníkov v odbore bez toho, aby sa opustil rozsah vynálezu. Z tohto hľadiska je v poriadku, že nasledujúce nároky sú koncipované v širšej mierke a spôsobom konzistentným s duchom a rozsahom vynálezu.

Cellosolve (2-etoxyetanol)

Monoglyme (etylén glycol dimetyléter)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy cilostazolu, *vyznačujúci sa tým, že* zahŕňa:

a) rozpustenie 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu a vo vode rozpustnej zásady vo vode, na vytvorenie vodnej fázy,

b) rozpustenie 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu v rozpúšťadle s vodou nemiešateľným na vytvorenie organickej fázy,

c) vytvorenie dvojfázovej zmesi spojením vodnej fázy a organickej fázy za prítomnosti kvartérneho amónia ako katalyzátora fázového prenosu,

d) izoláciu cilostazolu z dvojfázovej zmesi.

2. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* molárne množstvo 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu je väčšie ako molárne množstvo 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu.

3. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou je volené zo skupiny obsahujúcej toluén, hexán, dichlórmétan a ich zmesi.

4. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* kvartérne amónium ako katalyzátor fázového prenosu je volené zo skupiny obsahujúcej trikaprylmetylamóniumchlorid, tetra-n-butylamóniumbromid, benzyltrietylamiónumchlorid, cetyltrimetylamiónumbromid, cetylpyridiniumbromid, N-benzylchininiumchlorid, tetra-n-butylamiónumchlorid, tetra-n-butylamiónumhydroxid, tetra-n-butylamiónumjodid, tetraetylamiónumchlorid, benzyltributylamiónumbromid, benzyltrietylamiónumbromid, hexadecyltrietylamiónumchlorid, tetrametylamiónumchlorid,

hexadecyltrimetylamóniumchlorid a oktyltrimetylamóniumchlorid.

5. Spôsob podľa nároku 4 *vyznačujúci sa tým, že* kvartérne amónium ako katalyzátor fázového prenosu je volené zo skupiny obsahujúcej trikaprylmetylamóniumchlorid, tetrabutylamóniumbromid, trietylbenzylamóniumbromid a ich zmesi.

6. Spôsob podľa nároku 5 *vyznačujúci sa tým, že* kvartérne amónium ako katalyzátor fázového prenosu je trikaprylmetylamóniumchlorid.

7. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* zásadou rozpustnou vo vode je hydroxid alkalického kovu, uhličitan alebo hydrogénuhličitan.

8. Spôsob podľa nároku 7 *vyznačujúci sa tým, že* zásada rozpustná vo vode je volená zo skupiny obsahujúcej NaOH, KOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 a $NaHCO_3$.

9. Spôsob podľa nároku 7 *vyznačujúci sa tým, že* zásadou rozpustnou vo vode je NaOH.

10. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* navyše zahŕňa rozpustenie reakčného aktivátora voleného zo skupiny obsahujúcej uhličitan draselný a síran sodný vo vode.

11. Spôsob podľa nároku 1 *vyznačujúci sa tým, že* 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazol je 1-cyklohexyl-5-(4-chlórbutyl)-tetrazol.

12. Spôsob prípravy cilostazolu *vyznačujúci sa tým, že* zahŕňa:

a) pridanie 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu, 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu, asi 0,9 až asi 1,2 ekvivalentu vzhľadom k dihydrochinolínu hydroxidu alkalického kovu a asi 0,1 až asi 0,2 ekvivalentu vzhľadom k dihydrochinolínu uhličitanu alkalického kovu k nevodnému hydroxylovému rozpúšťadlu na vytvorenie reakčnej zmesi a

b) izoláciu cilostazolu z reakčnej zmesi.

13. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* asi 0,9 až asi 1,2 ekvivalentu hydroxidu alkalického kovu sa pridá naraz.

14. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* sa pridá prvá časť hydroxidu alkalického kovu a po pridaní 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu, 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu a uhličitanu alkalického kovu sa pridá druhá časť hydroxidu alkalického kovu.

15. Spôsob podľa nároku 14 *vyznačujúci sa tým, že* navyše zahŕňa pridanie tretej časti hydroxidu alkalického kovu po druhej časti.

16. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* nevodné hydroxylové rozpúšťadlo je volené zo skupiny obsahujúcej 1-butanol, 2-butanol a amylalkohol.

17. Spôsob podľa nároku 16 *vyznačujúci sa tým, že* nevodným hydroxylovým rozpúšťadlom je 1-butanol.

18. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* hydroxidom alkalického kovu je hydroxid draselný a uhličitanom alkalického kovu je uhličitan draselný.

19. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* molárne množstvo 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu je väčšie ako molárne množstvo 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu.

20. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* molárne množstvo 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu je väčšie ako molárne množstvo 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu.

21. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* navyše zahŕňa odstraňovanie vody vznikajúcej zlučovaním 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu a alkalického kovu v hydroxylovom rozpúšťadle molekulárnymi sitami.

22. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazol je 1-cyklohexyl-5-(4-chlórbutyl)-tetrazol.

23. Spôsob prípravy cilostazolu *vyznačujúci sa tým, že* zahŕňa rozpustenie 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu v nevodnom rozpúšťadle, aktiváciu fenolovej skupiny 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu hydroxidom alkalického kovu za vzniku fenolátu 6-hydroxy-3,4-dihydrochinolínu, odstraňovanie vody, vytvorenej ako vedľajší produkt aktivácie fenolu, z roztoku molekulárnymi sitami a následné pridanie 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazolu a izoláciu cilostazolu z reakčnej zmesi.

24. Spôsob podľa nároku 23 *vyznačujúci sa tým, že* hydroxidom alkalického kovu je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

25. Spôsob podľa nároku 23 *vyznačujúci sa tým, že* nevodné rozpúšťadlo je volené zo skupiny obsahujúcej 1-

butanol, toluén, hexán, dichlórmetan a ich zmesi.

26. Spôsob podľa nároku 12 *vyznačujúci sa tým, že* 1-cyklohexyl-5-(4-halobutyl)-tetrazol je 1-cyklohexyl-5-(4-chlórbutyl)-tetrazol.

27. Spôsob čistenia cilostazolu rekryštalizáciou z rozpúšťadla voleného zo skupiny obsahujúcej 1-butanol, acetón, toluén, metyletylketón, dichlórmetan, etylacetát, metyl-t-butyléter, vodnej zmesi dimetylacetamidu, THF, metanol, izopropanol, benzylalkohol, 2-pyrrolidón, acetonitril, 2-etoxyetanol, etylénglykol-dimetyléter, izobutyl acetát, sek-butanol, terc-butanol, DMF, chlórform, dietyléter a jeho zmesi.

28. Veľmi čistý cilostazol *vyznačujúci sa tým, že* je bez nečistôt.

29. Mikronizovaný cilostazol *vyznačujúci sa tým, že* má malú veľkosť častíc a úzku distribúciu veľkosti častíc.

30. Veľmi čistý cilostazol *vyznačujúci sa tým, že* je pripravený spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 12 a 23.