P03 02688

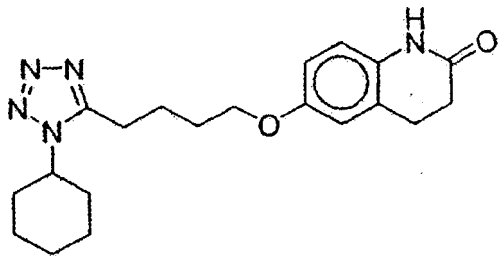
A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁSOK CILOSTAZOL ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Jelen találmány az (I) képlet szerinti 6-[4-(1-ciklohexil-1*H*-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1*H*)-kinolinon előállítási eljárásaira vonatkozik,



(I)

amely a cilostazol generikus név alatt is ismert. A cilostazol a vérlemezek aggregációját gátolja, és a claudicatio intermittens betegek kezelésére használják.

P03 02688

A2 22903

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

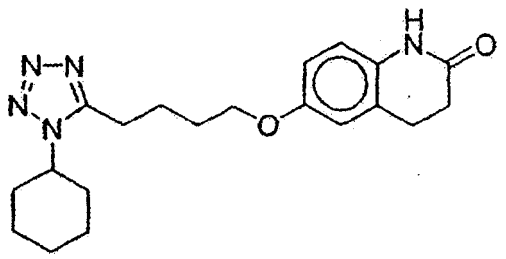
ELJÁRÁSOK CILOSTAZOL ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A TALÁLMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

Jelen találmány a cilostazol előállítási eljárásaira vonatkozik.

A TALÁLMÁNY HÁTTERE

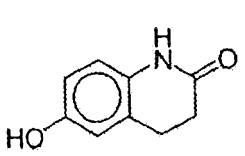
Jelen találmány az (I) képlet szerinti 6-[4-(1-ciklohexil-1*H*-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidro-2(1*H*)-kinolinon előállítási eljárásaira vonatkozik,



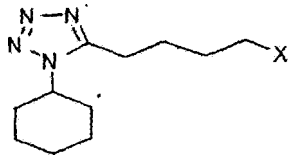
(I)

amely a cilostazol generikus név alatt is ismert. A cilostazol a vérlemezek aggregációját gátolja, és a claudicatio intermittens betegek kezelésére használják.

A cilostazolt a 4,277,479 sz. amerikai szabadalom („a '479 szabadalom") írja le, amely az elkészítésnek azt a kitanítását tartalmazza, hogy a (II) képlet szerinti 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon („6-HQ") fenol csoportját a (III) képlet szerinti 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazollal („a tetrazol") alkilezzük. Ekvimoláris, ill. max. 2 mól ekvivalensnyi fölöslegben levő tetrazol (III) alkalmazása javasolt.



(II)



(III)

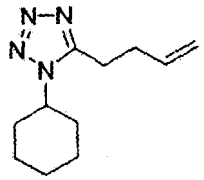
A '479 sz. szabadalom a lúgoknak egy hosszú sorát adja meg, amelyek segíthetik az alkilezési reakciót, nevezetesen a következőket: nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-bikarbonát, kálium-bikarbonát, ezüst-karbonát, elemi nátrium, elemi kálium, nátrium-metilát, nátrium-etilát, trietilamin, piridin, N,N-dimetil-anilin, N-metil-morfolin, 4-dimetilamin-piridin, 1,5-diazo-biciklo[4,3,0]-non-5-én, 1,5-diazo-biciklo[5,4,0]-undek-7-én („DBU") és 1,4-diazobiciklo[2,2,2]oktán.

A '479 sz. szabadalom szerint az alkilezés tisztán és oldószerben is végbemehet. Az állítás szerint a következő oldószerek lehetnek alkalmasak: metanol, etanol, propanol, butanol, etilén-glikol, dimetil-éter, tetrahidrofurán, dioxán, monoglim, diglim, aceton, metil-etil-keton, benzol, toluol, xilol, metil-acetát, etil-acetát, N,N-dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid és hexametil-foszforil-triamid.

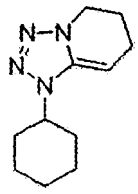
A '479 sz. szabadalom 4. és 26. példái szerint a cilostazol úgy készült, hogy lúgként DBU-t, oldószerként etanolt alkalmaztak.

A Nishi, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, *31*, 1151-57 publikáció a cilostazol előállítását oly módon írja le, hogy izopropanolban a 6-HQ-t 1,2 mól ekvivalensnyi 5-(4-klórbutil)-1-ciklohexil-1H-tetrazollal („CHCBT," tetrazol III, ahol X=Cl) reagáltatják, lúgként kálium-hidroxidot alkalmazva. A cilostazolt 74 %-os hozammal kapták meg.

Nishi et al. által alkalmazott, és a '479 szabadalom által javasolt fölös mennyiségű tetrazol alkalmazásának az egyik oka az, hogy a CHCBT néhány lúggal szemben nem stabil. Ha vizes közegben, megfelelő ideig alkálifém-hidroxid hatásának van kitéve, akkor a CHCBT átalakuláson és gyűrűzáráson megy keresztül, amely a (IV) és (V) melléktermékeket eredményezi.



(IV)



(V)

Nishi et al. által publikált hozam a 6-HQ reagens korlátozott mennyiségén alapul. A CHCBT-re vonatkoztatott hozam 69 %. Egy kémiai anyag nagyüzemi gyártásának a gazdaságosságát vizsgálva a reakció hozamában elért fejlesztést a kémiai anyag termelési költségében elért megtakarítás tudja jutalmazni. A CHCBT az előállítás szempontjából drága alapanyagnak tekinthető, ezért azt nem szabad elvesztegetni. Nagy szükség lenne arra, hogy a 6-HQ-nak a CHCBT-vel és annak halogén származékával való alkilezési hozamot javítsuk oly módon, hogy ezzel csökkentjük a cilostazol termelési költségét. Már szóval, szükség lenne arra, hogy a cilostazol hozamát oly módon növeljük tovább, hogy megnöveljük a CHCBT-nek cilostazollá való átalakításnak a mértékét szemben azzal például, hogy a 6-HQ-ból számolt hozamot növeljük meg azáltal, hogy a tetrazol feleslegét emeljük meg, ill. a reakció körülményeit változtatjuk meg oly módon, hogy ezáltal nőjön meg a 6-HQ-nak cilostazollá való átalakulásnak a konverziója azon az áron, hogy a CHCBT-nek a cilostazollá való konverziója viszont leromlik.

Bár a CHCBT a hidroxid ionnal szemben nem stabil, nem-nukleofil szerves bázisok jelenlétében viszont viszonylag stabilnak mutatkozik. A szervetlen bázisok alkalmazásának vannak előnyei, és ezeknek a kiválasztása a szerves bázisokkal szemben előnyös. Először is a 6-HQ fenolos protonja labilis. Így a viszonylag kevésbé lúgos és könnyen kezelhető szervetlen bázisokat fel lehet használni a cilostazol előállítására. Továbbá, a szervetlen bázisok könnyebben elválaszthatók a terméktől és kevésbé mérgezők a környezetre, mint a

szerves bázisok. Ezért nagy szükség lenne arra, hogy szervetlen bázist használjunk akkor, amikor a CHCBT-nek cilostazollá történő konverzióját növeljük meg.

A TALÁLMÁNY ÖSSZEFOGLALÁSA

Jelen találmány fejlesztett eljárásokat szolgáltat a cilostazol (I) előállítására oly módon, hogy a 6-HQ fenol csoportját a 5-(4-halogénezett butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazol δ szénatomjával alkilezzük.

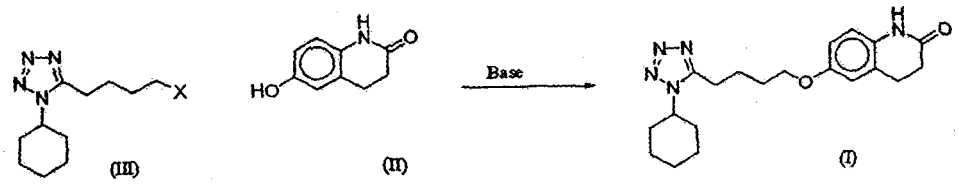
Egyik szempontból a találmány olyan eljárás szolgáltat, amely szerint a 6-HQ-t és egy vízoldékony lúgot vízben feloldjuk. Az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazolt egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerben oldjuk fel. A két oldatot egy kvaterner ammóniumsó fázis transzfer katalizátor jelenlétében egyesítjük oly módon, hogy egy kétfázisú elegy képződjön, amelyben a 6-HQ és a tetrazol reakciója során a cilostazol képződik. A folyamatot a jelen találmány kitanítása szerinti eljárások különböző változataival lehet megvalósítani. Az egyik változat szerint a reakció promotorát, mint pl. nátrium-szulfátot adagolunk a 6-HQ-nak a szerves oldószerbe történő átjutásának gyorsítása céljából.

Egy másik szempontból ezen találmány a cilostazolnak egy olyan előállítási eljárását szolgáltatja, amely a 6-HQ és az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol, valamint szervetlen bázisok keverékének egyfázisú reakciójával megy végbe. A bázis keverék alkálifém bázis és alkálifém karbonát keverékéből áll. Ez az eljárás a kiinduló tetrazol, valamint a cilostazol lebomlását csökkenti le azáltal, hogy a pH-t pufferolja, és ezáltal javítja azt a hozamot, amelyet a tetrazolra vonatkoztatunk, mivel a két kiindulási szerves anyag közül erre lehet pontosabban számolni. Azon előnyös kiviteli forma szerint, amelynél az alkálifém hidroxidot részletekben adagoljuk, a dimer melléktermék képződése lecsökken. A homogén eljárás egy másik előnyös kiviteli formája szerint a reakcióelegyet a tetrazol adagolása előtt molekulaszűrő segítségével víztelenítjük.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES LEÍRÁSA

Jelen találmány eljárás cilostazol (I) előállítására oly módon, hogy a 6-HQ fenol csoportját a 5-(4-halogénezett-butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazol („a tetrazol") δ szénatomjával alkilezzük. Maga az átalakítás, amely az 1. egyenletben van leírva, már ismert.

1. egyenlet



(III) (II) (I)

Jelen találmány a korábban már alkalmazott, 1. egyenlet szerinti kémiai átalakulás folyamatait fejleszti tovább oly módon, hogy a kiinduló tetrazol alapanyagnak cilostazollá való nagyobb konverzióját eredményezi. A fejlesztést úgy lehet tekinteni, hogy a jelen találmány a következő két eset egyikének felel meg: (1) heterogén, ill. kétfázisú, fázis átmeneti katalizátort és olyan fejlesztéseket alkalmazó eljárás, amely heterogén folyamat esetében alkalmazható, valamint (2) olyan fejlesztések, amelyek a homogén folyamat esetében alkalmazhatók.

Az első eset szerint a találmány kétfázisú eljárást ismertet a cilostazol előállítására oly módon, hogy a 6-HQ fenol csoportjának a 5-(4-halogénezett butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazollal végrehajtott alkilezése egy szabályozott fázis átmeneti módszer felhasználásával történik. A fázisátmeneti katalizátor elméletének és általános alkalmazásának a leírását ld. a következő publikációban: Dehmlow, E.V.; Dehmlow S.S., *Phase Transfer Catalysis* 3rd ed. (VCH Publishers: New York 1993).

Ezen találmányi eljárás szerint a 6-HQ oldatát vízoldékony bázis és trietil-ammóniumsó fázisátmeneti katalizátor vizes oldatát az 5-(4-halogénezett butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazol vízzel nem elegyedő szerves oldószeres oldatával annyi ideig érintkeztetjük, amennyi szükséges a tetrazolnak, hogy tökéletesen cilostazollá alakuljon át, majd ezt követően a cilostazolt a kétfázisú elegytől elválasztjuk.

A kétfázisú reakcióelegy a bázist elválasztja a lúg-érzékeny tetrazoltól. Bár semmilyen konkrét elmélettel nem támasztható alá, de feltételezhető, hogy a 6-HQ fenolát anion komplex kötésbe kerül a tetra-alkil ammónium ionnal, amely annak a vízzel nem elegyedő szerves oldószerben való oldékonyságát megnöveli. Ezt követően a komplexben kötött fenolát bejut a vízzel nem elegyedő fázisba és ott a tetrazollal reagál.

Alkalmas fázisátmeneti katalizátorok lehetnek az ammóniumsók, mint pl. a trikapril-metilammónium-klorid (Aliquat® 336), tetra-n-butil-ammónium-bromid („TBAB"), benzil-trietil-ammónium-klorid („TEBA"), cetil-trimetil-ammónium-bromid, cetil-piridin-bromid, N-benzil-kininklorid, tetra-n-butil-ammónium-klorid, tetra-n-butil-ammónium-hidroxid, tetra-n-butil-ammónium-jodid, tetra-etil-ammónium-klorid, benzil-tributil-ammónium-bromid, benzil-trietil-ammónium-bromid, hexadecil-trietil-ammónium-klorid, tetrametil-ammónium-klorid, hexadecil-trimetil-ammónium-klorid és az oktil-trimetil-ammónium-klorid. Még előnyösebb fázisátmeneti katalizátorok között vannak az Aliquat® 336, TBAB, TEABA és mindezek keverékei; azonban a legelőnyösebb az Aliquat® 336. A fázisátmeneti katalizátort sztöchiometrikus arányban, ill. a sztöchiometrikus aránynál kisebb arányban, előnyösen a tetrazolra vonatkoztatva kb. 0,05 és kb. 0,25 ekvivalens mennyiség közötti arányban lehet alkalmazni.

Az alkalmas lúgok vízoldékonyak, azonban rosszul oldódóak, ill. oldhatatlanok vízzel nem elegyedő szerves oldószerekben. Ezen bázisok jellemző módon szervetlen ellenionok fémsói. Előnyös szervetlen lúgok az alkáli fémek hidroxidjai és karbonátjai. Még előnyösebb szervetlen lúg az NaOH, KOH, K_2CO_3, Na_2CO_3 és az $NaHCO_3$. A heterogén eljárásoknál a legelőnyösebb szervetlen lúg az NaOH.

Az 5-(4-halogénezett butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazolban a halogén atom lehet a klór, bróm, vagy jód, előnyösen a klór (a III. képletben az X). Bár a tetrazolt a szükséges mennyiségben lehet alkalmazni, mégis előnyösebb a 6-HQ-ra vonatkoztatva a sztöchiometriás mennyiségű, ill. kisebb mennyiségű tetrazol alkalmazása, még előnyösebb kb. 0,9 mól ekvivalensnyi mennyiségű tetrazol alkalmazása.

Előnyösen a vízzel nem elegyedő oldószerek a következők lehetnek: toluol, hexánok, diklór-metán és mindezek keverékei. A vízzel nem elegyedő oldószerrel szemben előnyös a kis mennyiségű víz alkalmazása, az arány azonban széles tartományban változhat. A víz és a vízzel nem elegyedő oldószer előnyös aránya kb. 0,5:1 és kb. 8:1 (térf./térf.) között, még előnyösebben kb. 1:1 és kb. 6:1 között van.

A cilostazol előállításának az egyik előnyös módszere szerint a 6-HQ-t, a vízoldékony lúgot és a fázisátmeneti katalizátort vízben feloldjuk. A tetrazolt a vízzel nem elegyedő oldószerben feloldjuk, majd a két oldatot érintkeztetjük és kevertetjük, miközben opcionálisan addig

melegítjük, amíg a tetrazol gyakorlatilag fel nem használódik. A cilostazol izolálása céljából a reakcióelegyet lehűtjük abból a célból, hogy a cilostazol kicsapódjon, majd az elegyeket szűrjük, ill. dekantáljuk. A cilostazolt az 1. táblázatban bemutatott módszerekkel, ill. a szakmában ismert bármely más módszerrel lehet megtisztítani.

Alternatív módon a vízzel elegyedő szerves oldószeres elegy és a 6-HQ, a vízoldékony lúg és a fázisátmeneti katalizátor vizes oldatának kétfázisú elegyét összekeverjük, majd opcionálisan felmelegítjük, miközben a tetrazolt a kevert reakcióelegybe lassan beadagoljuk. A tetrazol lassú adagolása lehet folyamatos és lehet szakaszos is.

Egy további alternatív eljárás szerint a 6-HQ és a fázisátmeneti katalizátor vizes szuszpenzióját egy vízzel nem elegyedő szerves oldószerben érintkeztetjük a tetrazol oldatával. A kétfázisú elegyet kevertetjük, és opcionálisan melegítjük, miközben a vízoldékony lúgot lassan az elegybe beadagoljuk. A lassú adagolás lehet a lúg koncentrált vizes oldatának a folyamatos adagolásával, de lehet szakaszosan is.

Ezen előnyös eljárások mindegyikét oly módon lehet még tovább módosítani, hogy egy további fejlesztésnek az előnyeit használjuk fel, azaz a reakció promotorát adjuk a vizes fázishoz. A reakció promotorai lehetnek olyan sók, mint pl. a nátrium-szulfát és kálium-szulfát, amelyek a vizes oldatok ionerősségét növelik, de nem képeznek erősen savas, vagy lúgos vizes oldatot. A reakció promotorok a 6-HQ-nak a vizes fázisban való oldékonyságát csökkentik, míg a szerves fázisba való fázisátmenet hatékonyságát növelik. Az előnyös reakció promotor a nátrium-szulfát. A reakció promotort a vizes fázisra számolva előnyösen kb. 12-16% (vegyes) mennyiségben adagoljuk.

Más szempontból a jelen találmány eljárást szolgáltat a cilostazol előállítására oly módon, hogy a 6-HQ fenol csoportját egy egyfázisú folyékony reakció elegyben az 5-(4-halogénezett butil)-1-ciklohexil-1H-tetrazollal alkilezzük. A 6-HQ-t és a tetrazolt akármilyen arányban alkalmazhatjuk, bár az az előnyös, hogy a tetrazol legyen a limitáló reagens, előnyösen a 6-HQ-t és a tetrazolt olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy a 6-HQ-ra nézve a tetrazol kb. 0,9 és kb. 0,99 ekvivalens mennyiség között legyen. A találmány ezen formájának megfelelő, és az egyfázisú folyékony reakció elegy előállítására alkalmas oldószerek olyan nem vizes, hidroxil csoporttal rendelkező oldószerek, melyek pl. az 1-butanol, izopropanol, 2-butanol és az amil-alkohol.

Ezen eljárásban két szervetlen bázist használunk fel a reakció katalizálására. A bázisok egyike egy alkálifém-hidroxid, mint pl. a nátrium-, vagy a kálium-hidroxid. A másik bázis egy alkálifém-karbonát, mint pl. a nátrium-, vagy kálium-karbonát. A legelőnyösebb alkálifém a kálium. Így az előnyös báziskeverékek a kálium-hidroxid és a kálium-karbonát keverékei lehetnek. Az alkálifém-hidroxidot előnyösen olyan mennyiségben használjuk, hogy 6-HQ-ra nézve az kb. 0,9 és kb. 1,2 ekvivalens mennyiség között legyen, míg az alkálifém-karbonátot előnyösen olyan mennyiségben használjuk, hogy a 6-HQ-ra nézve az kb. 0,1 és kb. 0,2 ekvivalens mennyiség között legyen.

A 6-HQ-t, a tetrazolt, az alkálifém-hidroxidot és az alkálifém-karbonátot a nemvizes oldathoz bármely sorrendben és bármilyen sebességgel hozzá lehet adni.

Az egyik előnyös kiviteli eljárás szerint a 6-HQ-t, a terazolt és az alkálifém-karbonátot a hidroxilos oldószer egy részlethez, pl. az alkálifém-hidroxidnak kb. egynegyed részéhez lehet hozzáadni. Ezt követően az alkálifém-hidroxid fennmaradó részét a reakcióelegyhez részletekben adagoljuk be. Azt lehetett tapasztalni, hogy az alkálifém-hidroxid részletekben történő adagolása elnyomja annak a melléktermeknek a képződését, amely úgy képződik, hogy a tetrazol halogénjét helyettesítjük a 6-HQ laktám nitrogénjével.

A tetrazol adagolását megelőzően az egyfázisú folyékony reakcióelegyből a víz eltávolítását molekulaszita segítségével lehet végrehajtani. Előnyös a három és négy angström méretű molekula szita alkalmazása, a legelőnyösebb a 3 angström méretű szita. A molekulaszitát kevertetni lehet az oldattal abból a célból, hogy a KOH-val végrehajtott 6-HQ védőcsoport eltávolítása során képződő vizet, ill. az esetlegesen jelen levő vizet el lehessen távolítani. Előnyösen a molekulaszitát egy csepegtető tölcsér tárolójába, egy soxlet extrakciós tölcsérbe, ill. egyéb olyan alkalmas berendezésbe tesszük, amelyet a reakcióedényre szereltünk fel oly módon, hogy a gőz cirkuláltatása a molekulaszitán keresztül, majd a kondenzátumnak a visszatérése a reakcióedénybe biztosított legyen. Az oldatot ezután úgy refluxáltatjuk, hogy a vízgőzt a molakulaszűrőn keresztül cirkuláltatjuk. Miután a 6-HQ fenolát oldat vízmentesítése befejeződött, elvégezzük a tetrazol beadását az oldatba abból a célból, hogy a 6-HQ-fenoláttal a reakció végbemehessen, és a cilostazol képződése megtörténhessen.

Nishi et al. reakciója szerint szükség van az el nem reagált kiinduló anyagoknak és a szerves bázisnak oszlop kromatográfiával történő elválasztására. Nagyüzemi léptékben szükség van a kromatográfia és az elmenő szilárd fázis képződésének az elkerülésére. Felfedeztük továbbá azt, hogy a jelen találmány kitanításainak, ill. az egyéb módszereknek megfelelően előállított cilostazolt szelektív módon, nagy tisztaságban lehet bizonyos oldószerekből kristályosítani anélkül, hogy szükség lenne a „tisztító" kromatográfiára abból a célból, hogy eltávolítsuk pl. az el nem reagált kiindulási anyagokat. Alkalmas átkristályosítási oldószerek a következők lehetnek: 1-butanol, aceton, toluol, metil-etil-keton, diklór-metán, etil-acetát, metil-tercier-butiléter, dimetil-acetamid – víz keverékek, THF, metanol, izopropanol, benzilalkohol, 2-pirrolidon, acetonitril, Cellosolve, monoglyme, izobutil-acetát, szekunder butanol, tercier butanol, DMF, kloroform, dietil-éter és mindezek keverékei.

A találmányt a továbbiakban az alábbi példákkal mutatjuk be.

PÉLDÁK

1. példa

A cilostazol előállítása fázisátmeneti katalizátor alkalmazásával

Egy 1 literes reaktorban levő vízbe (90 ml) beadagoltuk a 6-HQ-t (16,5 g, 0,1011 mól) és az NaOH-t (1 ekvivalensnyi mennyiség). Ehhez az oldathoz toluolt (15 ml), CHCBT-t (22,22 g, 0,0915 mól), Na_2SO_4 –ot (17 g) és a katalizátort (1,9 g) (aliquat 336) adtunk. Az elegyet refluxon 8 órán át melegítettük. Ezen idő letelte után az elegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, a szilárd anyagot kiszűrtük, majd vízzel és metanollal mostuk, amely nyersterméket eredményezett (29 g, hozam 88%, HPLC tisztaság ~99%).

2. példa

A cilostazol előállítása a CHCBT egy részletben történő adagolásával

A 6-HQ-t (10 g, 0,0613 mól), KOH-t (4,05 g, 0,0722 mól), K_2CO_3 –ot (1,5 g, 0,011 mól), CHCBT-t (18 g, 0,0742 mól) és n-BuOH-t (130 ml) refluxon 5 órán át melegítettük. Miután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, a szilárd anyagot kiszűrtük, n-BuOH-val és vízzel mostuk. A nyersterméket (19,7 g, hozam 85%) BuOH-ból (10 térf.) átkristályosítottuk, amely után cilostazol kristályokat kaptunk (hozam: 94%).

3. példa

A cilostazol előállítása a bázis részletekben történő adagolásával

A 6-HQ-t (10 g, 0,0613 mól), KOH-t (1,01 g, 0,018 mól), K_2CO_3 –ot (1,5 g, 0,011 mól), CHCBT-t (13,4 g, 0,0552 mól) és 130 ml n-BuOH-t refluxon 1 órán át melegítettük. Az 1 óra letelte után egy második 1,1 g KOH részletet adtunk be és a refluxáltatást folytattuk. Az eljárást további két 1,1 g KOH adaggal megismételtük. Miután a KOH teljes mennyiségét beadagoltuk, a reakciót további egy órán át folytattuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, a szilárd anyagot kiszűrtük és n-BuOH-val mostuk, majd szárítottuk, amely után a terméket megkaptuk (15,6 g, hozam 56%).

4. példa

A cilostazol előállítása molekulaszűrőnek, mint vízelvonó szernek az alkalmazásával

Egy háromnyakú lombikot kondenzátorral és egy soxlet extrakciós tölcsérrel láttuk el, amely 3 Å molekulaszűrőt (28 g) tartalmazott, majd a 6-HQ-t (10 g, 0,0613 mól), KOH-t (4,05 g, 0,0722 mól), K_2CO_3 –ot (1,5 g, 0,011 mól) és 130 ml n-BuOH-t beadagoltuk. Az elegyet refluxra felmelegítettük, majd tartottuk a refluxot, miközben az oldószert a molekulaszűrőn átvezettük. 30 perc múlva beadagoltuk a CHCBT-t (18 g, 0,0742, 1,2 ekvivalens), és a refluxáltatást kb. 5 órán át folytattuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtöttük és a terméket szűrtük, és n-BuOH-val mostuk. Szárítás után a hozam 14,4 g volt (62%).

5. példa

A cilostazol előállítása fölös mennyiségű 6-HQ alkalmazásával

A 6-HQ-t (10 g, 0,0613 mól), KOH-t (4,05 g, 0,0722 mól), K_2CO_3 –ot (1,5 g, 0,011 mól), CHCBT-t (13,4 g, 0,0552 mól) és 130 ml n-BuOH-t refluxon 5 órán át melegítettük. Miután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtöttük, a szilárd anyagot kiszűrtük, majd n-BuOH-val és vízzel mostuk; az anyagot megszárítottuk, amely után a cilostazol terméket megkaptuk (15,93 g, hozam 76,2%).

6-28. példák

Az 1. táblázat a cilostazol szelektív kristályosításának körülményeit adja meg olyan keverékekből, amelyek kis mennyiségben 6-HQ-t és CHCBT-t tartalmaznak. A cilostazolt kis szemcseméretttel és szűk részecske eloszlási tartománnyal kaptuk meg.

1. táblázat

Példa	Oldószer	Térfogat*	Javasolt eljárás
6	n-BuOH	10	
7	n-BuOH	20	
8	Aceton	20	Zagy. Reflux. Hűtés szobahőm.re.
9	Toluol	20	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
10	Metil-etil-keton	11	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
11	CH_2Cl_2	4	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
12	Etil-acetát	10	Zagy 1 órán át refluxon. Hűtés szobahőm.re.
13	MTBE	10	Zagy 1 órán át refluxon. Hűtés szobahőm.re.
14	2:1 DMA-H2O	10	DMA-ban oldás ~70-80°C-on. Víz adagolása. Hűtés szobahőm.re. Kicsapás 65 °C-on.
15	THF	13	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
16	Metanol	3	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re. Kicsapás 55°C-on.
17	Aceton	2,5	Zagy 1 órán át refluxon. Hűtés szobahőm.re.
18	Etanol	12,5	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
19	Izopropanol	19	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
20	Aceton	33	Refluxon oldás. Hűtés 40°C-ra.
21	Benzil-alkohol	2	Oldás 55°C-on. Hűtés szobahőm.re.
22	2-pirrolidon	3,5	Oldás 65°C-on. Hűtés szobahőm.re.
23	Acetonitril	6,5	Refluxon oldás. Hűtés 30°C-ra.
24	2-BuOH	5	Oldás ~90°C-on. Hűtés szobahőm.re.
25	Cellosolve	3	Oldás ~100°C-on. Hűtés szobahőm.re.
26	Monoglyme	13	Refluxon oldás. Hűtés szobahőm.re.
27	Izobutil-acetát	23	Refluxon oldás (115°C). Hűtés szobahőm.re.
28	n-BuOH	20	Refluxon oldás. Színtelenítő anyagokkal kezelve (SX1 aktívszén és tonsil-szilikát). Hűtés szobahőm.re.

* A cilostazol térfogatára vonatkoztatva

El kell fogadni azt, hogy némi módosítás, változtatás és helyettesítés előre látható és várható a szakmában jártasak részéről anélkül azonban, hogy eltérnénk a találmány kitanításától. Ennek megfelelően nyilvánvaló az, hogy a következő igénypontok tágan és olyan formában értelmezendők, hogy azok ne térjenek el a találmány céljától és a szellemiségétől.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1.) Eljárás cilostazol előállítására, azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:

a.) a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon és a vízoldékony lúg oldása vízben abból a célból, hogy egy vizes fázist kaphassunk,

b.) az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol oldása vízzel nem elegyedő oldószerben abból a célból, hogy szerves fázist kaphassunk,

c.) egy kétfázisú elegy előállítása oly módon, hogy a vizes fázist és a szerves fázist egy kvaterner ammónium fázisátmeneti katalizátor jelenlétében érintkeztetjük,

d.) és a cilostazol kinyerése a kétfázisú elegyből.

2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon moláris mennyisége nagyobb, mint az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol moláris mennyisége.

3.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a vízzel nem elegyedő oldószert a toluolt, hexánt, diklór-metánt, és mindezek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.

4.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kvaterner ammónium fázisátmeneti katalizátort a következő anyagokat tartalmazó csoportból választjuk ki: trikapril-metilammónium-klorid, tetra-n-butil-ammónium-bromid, benzil-trietil-ammónium-klorid, cetil-trimetil-ammónium-bromid, cetil-piridin-bromid, N-benzil-kininklorid, tetra-n-butil-ammónium-klorid, tetra-n-butil-ammónium-hidroxid, tetra-n-butil-ammónium-jodid, tetra-etil-ammónium-klorid, benzil-tributil-ammónium-bromid, benzil-trietil-ammónium-bromid, hexadecil-trietil-ammónium-klorid, tetrametil-ammónium-klorid, hexadecil-trimetil-ammónium-klorid és az oktil-trimetil-ammónium-klorid.

5.) A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kvaterner ammónium fázisátmeneti katalizátort a következő anyagokat tartalmazó csoportból választjuk ki: trikapril-metil-ammónium-klorid, tetrabutil-ammónium-bromid, trietil-benzil-ammónium-bromid és mindezek keverékei.

6.) Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a kvaterner ammónium fázisátmeneti katalizátor a trikapril-metil-ammónium-klorid.

7.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a vízoldékony bázis egy alkálifém-hidroxid, karbonát, vagy bikarbonát.

8.) A 7. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a vízoldékony bázist az alábbi anyagokat tartalmazó csoportból választjuk ki: NaOH, KOH, K_2CO_3, Na_2CO_3 és az $NaHCO_3$.

9.) A 7. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a vízoldékony bázis NaOH.

10.) Az 1. igénypont szerinti eljárás, amely még azon reakció promoter oldását is tartalmazza, melyet a kálium-karbonát és nátrium-szulfát vizes oldatát tartalmazó csoportból választunk ki.

11.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol az 1-ciklohexil-5-(4-klór-butil)-tetrazol.

12.) Eljárás cilostazol előállítására, azzal jellemezve, hogy a következőket tartalmazza:

a.) a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon, az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol, a dihidrokinolinonra vonatkoztatott kb. 0,9 és kb. 1,2 közötti ekvivalens mennyiségű alkálifém-hidroxid, a dihidrokinolinonra vonatkoztatott kb. 0,1 és kb. 0,2 közötti ekvivalens mennyiségű alkálifém-karbonát adagolása nemvizes hidroxilos oldószerhez a reakcióelegy elkészítése céljából, majd

b.) a cilostazol kinyerése a reakcióelegyből.

13.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az alkálifém-hidroxid kb. 0,9 és kb. 1,2 ekvivalensnyi mennyiségét egy részletben adagoljuk be.

14.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy először az alkálifém-hidroxid egy részletét adagoljuk be, majd a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon, az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol, valamint az alkálifém-karbonát beadagolása után adjuk be az alkálifém-hidroxid második részletét.

15.) A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a második adag alkálifém-hidroxidon túlmenően még egy harmadik adagot is tartalmaz.

16.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nemvizes hidroxilos oldószert az 1-butanolt, az izopropanolt, a 2 butanolt és az amil-alkoholt tartalmazó csoportból választjuk ki.

17.) A 16. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nemvizes hidroxilos oldószer 1-butanol.

18.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az alkálifém-hidroxid a kálium-hidroxid, míg az alkálifém-karbonát a kálium-karbonát.

19.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon moláris mennyisége nagyobb, mint az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol moláris mennyisége.

20.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol moláris mennyisége nagyobb, mint a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon moláris mennyisége.

21.) A 12. igénypont szerinti eljárás, amely továbbá még molekulaszűrővel a víz eltávolítását is tartalmazza, amely víz akkor képződik, amikor a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinont és az alkálifém-hidroxidot a hidroxilos oldószerben egyesítjük.

22.) A 12. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol az 1-ciklohexil-5-(4-klór-butil)-tetrazol.

23.) Eljárás a cilostazol előállítására, azzal jellemezve, hogy a következő lépéseket tartalmazza: 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon oldása nemvizes oldószerben, a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon fenol csoportjának az aktiválása alkálifém-hidroxiddal a 6-hidroxi-3,4-dihidrokinolinon fenolát képződése céljából, a fenol aktiválása során melléktermékként képződött víz eltávolítása az oldószerből molekulaszűrő segítségével, ezt követően az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol adagolása és a cilostazol kinyerése az oldatból.

24.) A 23. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az alkálifém-hidroxid nátrium-hidroxid, vagy kálium-hidroxid.

25.) A 23. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a nemvizes oldószert az 1-butanol, toluolt, hexánt, diklór-metánt és mindezek keverékét tartalmazó csoportból választjuk ki.

26.) A 23. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az 1-ciklohexil-5-(4-halogénezett butil)-tetrazol az 1-ciklohexil-5-(4-klór-butil)-tetrazol.

27.) Eljárás a cilostazol átkristályosítással történő tisztítására olyan oldószerből, amelyet az alábbi csoportból választunk ki: 1-butanol, aceton, toluol, metil-etil-keton, diklór-metán, etil-acetát, metil-tercier-butiléter, dimetil-acetamid – víz keverékek, THF, metanol, izopropanol, benzilalkohol, 2-pirrolidon, acetonitril, Cellosolve, monoglyme, izobutil-acetát, szekunder butanol, tercier butanol, DMF, kloroform, dietil-éter és mindezek keverékei.

28.) Nagy tisztaságú, szennyező mentes cilostazol.

29.) Kis szemcseméretű és szűk részecske eloszlási tartományba eső mikronizált cilostazol.

30.) Gyakorlatilag tiszta cilostazol, amelyet az 1., 12. és 23. igénypontok bármelyikével állítottunk elő.

EMRI PATENT KFT
4032 Debrecen,
Kartács u. 36.

2003 10 08 FK