(11) Número de Publicação: **PT 1489080 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 401/12 (2009.01)

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

(22) Data de pedido: **2003.09.09**

(30) Prioridade(s): **2002.09.10 JP 2002264314**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.12.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.01.26**
033/2011

(73) Titular(es):
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME CHIYODA-KU TOKYO 101-8535 **KR**

(72) Inventor(es):
AKIHIRO YAMAMOTO **JP**
NORIHIRO FUKUYAMA **JP**
YOSHIHIKO OKAICHI **JP**
YASUHIRO YAMADA **JP**
HISASHI MIYAMOTO **JP**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PRODUZIR CILOSTAZOL**

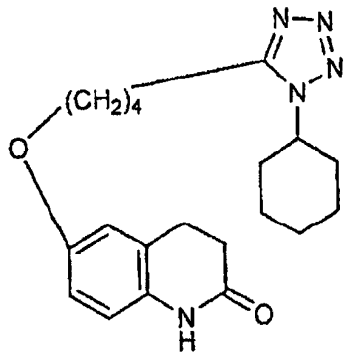
(57) Resumo:
UM DERIVADO DE CARBOESTIRILO [II] É FEITO REAGIR COM UM DERIVADO DE TETRAZOLE [III] NUM SOLVENTE DE ÁGUA COMO SOLVENTE UTILIZADO NUMA QUANTIDADE DE 3 A 7 VEZES O PESO DO DERIVADO DE CARBOESTIRILO [II] E O COMPOSTO BÁSICO INORGÂNICO É UTILIZADO NUMA QUANTIDADE DE 1 A 6 MOLES POR MOLE DO DERIVADO DE CARBOESTIRILO [II], PARA PRODUZIR CILOSTAZOL [I] DE ALTA PUREZA COM ELEVADO RENDIMENTO. O PROCESSO PARA PRODUZIR CILOSTAZOL QUE É ÚTIL COMO MEDICAMENTO É UM PROCESSO MELHORADO SEGURO PARA O AMBIENTE.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PRODUZIR CILOSTAZOL"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um novo processo para produzir cilostazol representado pela seguinte fórmula [I]:

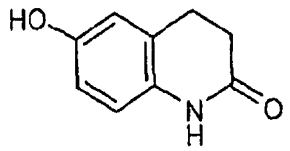


[I]

TÉCNICA ANTERIOR

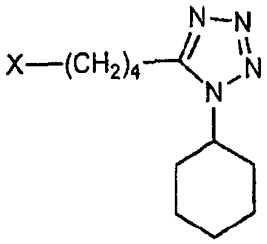
O cilostazol, preparado de acordo com a presente invenção, cuja designação química é 6-[4-(1-ciclo-hexil-1-H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-di-hidrocarboestirilo, é conhecido como sendo útil como agente antitrombótico, um melhorador da circulação cerebral, um agente anti-inflamatório, um agente antiulceroso, um agente hipotensivo, um agente antiasmático e um inibidor da fosfodiesterase, etc. (ver, *e. g.* o documento JP-A-56-49378).

Como processo para a produção do cilostazol, é conhecido um processo compreendendo uma reacção de um derivado de carboestirilo representado pela seguinte fórmula geral [II]:



[II]

com um derivado de tetrazole representado pela seguinte fórmula geral [III]:



[III]

em que X representa um átomo de halogéneo, na presença de uma base inorgânica ou uma base orgânica (ver, *e. g.*, o documento JP-A-56-49378 e Chem. Pharm. Bull., 31(4), 1151-1157 (1983)).

De acordo com o processo conhecido acima mencionado, o rendimento de cilostazol é tão baixo quanto cerca de 50 a 74%, porque é também formado um composto em que o derivado de tetrazole de fórmula geral [III] reagiu não apenas com o grupo hidroxilo do derivado de carboestirilo de fórmula geral [II] mas também com a posição 1 do cilostazol [I] simultaneamente. A impureza contaminante assim formada, *i. e.*, o composto em que a posição 1 do cilostazol [I] é substituído pelo derivado de tetrazole de fórmula geral [III], é difícil de remover.

Consequentemente, existe uma desvantagem no processo conhecido que é a de que a produção de cilostazol com alta pureza tem requerido um complicado processo de purificação.

Outro processo para a produção de cilostazol, é um processo conhecido compreendendo uma reacção do derivado de carboestirilo acima mencionado de fórmula [II] com o derivado de tetrazole acima mencionado de fórmula [III], na presença de um catalisador de transferência de fase (ver, *e. g.*, os documentos JP-A-2001-213877 e WO 02/14283).

Ainda outro processo para a produção de cilostazol, é proposto um processo compreendendo uma reacção do derivado de carboestirilo acima mencionado de fórmula [II] com o derivado de tetrazole acima mencionado de fórmula [III], num solvente hidroxílico não aquoso na presença de dois tipos de composto básico ou num solvente não aquoso na presença de peneiros moleculares para eliminar a água formada como subproduto (ver *e. g.*, o documento WO 02/14283).

Contudo, estes processos conhecidos utilizam, inevitavelmente, materiais indesejáveis, tais como solventes orgânicos e reagentes, tendo em vista a higiene ambiental. Tendo por base a consciência crescente relativamente à conservação ambiental internacional nos últimos anos, surgiram grandes necessidades na indústria química de fazer grandes esforços para diminuir a utilização de solventes e reagentes face à sua perigosidade e de forma a evitar que aqueles materiais sejam descarregados no ambiente. De modo a corresponder a essas necessidades, tiveram de ser reconsiderados processos estabelecidos, matérias-primas alternativas, reagentes e

solventes menos perigosos tiveram que ser procurados e tiveram que ser desenvolvidos processos possuindo uma maior taxa de conversão, rendimento e selectividade, de forma a que a carga ambiental possa ser diminuída.

Nestas circunstâncias com estes requisitos sociais, a presente requerente efectuou um estudo de forma a que o processo seja mais seguro para o ambiente, para produzir cilostazol utilizando água como solvente em vez de um solvente orgânico. Até aqui, a reacção química tem sido considerada como ocorrendo eficientemente no sistema em que as substâncias reactivas são dissolvidas. No estudo do processo para produzir cilostazol até este momento, nunca foi utilizada água como solvente uma vez que o derivado de tetrazole de fórmula [III] é absolutamente insolúvel em água e espera-se que o derivado de tetrazole de fórmula [III] se decomponha na água.

Por outro lado, tendo em vista as necessidades acima mencionadas de higiene ambiental, a presente requerente realizou mais estudos com o objectivo de estabelecer o processo utilizando certamente água como um solvente. Como resultado, a presente requerente verificou que o processo pode ser estabelecido aplicando condições específicas e assim os objectivos da presente invenção podem ser conseguidos. Com base nesta verificação, a presente invenção foi conseguida.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

De acordo com os estudos efectuados pela presente requerente, verificou-se que, utilizando água como solvente numa

quantidade de 3 a 7 vezes em peso do derivado de carboestirilo de fórmula [II] e utilizando compostos básicos inorgânicos numa quantidade de 1 a 6 moles por mole do derivado de carboestirilo de fórmula [II], a reacção para produzir o cilostazol pode ocorrer sem decomposição do derivado de tetrazole de fórmula geral [III] e, além disso, a formação do composto em que a posição 1 do cilostazol é substituída pelo derivado de tetrazole de fórmula geral [III] pode ser suprimida.

Ou seja, a presente invenção proporciona um processo melhorado para a produção do cilostazol de fórmula [I] com alto rendimento e pureza, através da reacção do derivado de carboestirilo de fórmula [III] com o derivado de tetrazole de fórmula [II], em água como um solvente numa quantidade de 3 a 7 vezes em peso do derivado de carboestirilo de fórmula [II], na presença de compostos básicos inorgânicos numa quantidade de 1 a 6 moles por mole de derivado de carboestirilo de fórmula [II], em que o referido composto básico inorgânico é seleccionado do grupo constituído por bases inorgânicas de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e carbonato de prata; metal alcalino como sódio e potássio; e suas misturas, e caracterizado por a reacção ser realizada em água como solvente.

Consequentemente, é o objectivo da presente invenção proporcionar um processo para a produção de cilostazol, como um processo seguro para o ambiente. É outro objectivo da presente invenção proporcionar um processo para produzir cilostazol a

baixo custo e através de um processo simples. É ainda um outro objectivo da presente invenção proporcionar um processo para produzir cilostazol sem qualquer processo complicado de purificação, com alto rendimento e com elevada pureza. É ainda um outro objectivo da presente invenção proporcionar um processo industrialmente vantajoso para produzir cilostazol.

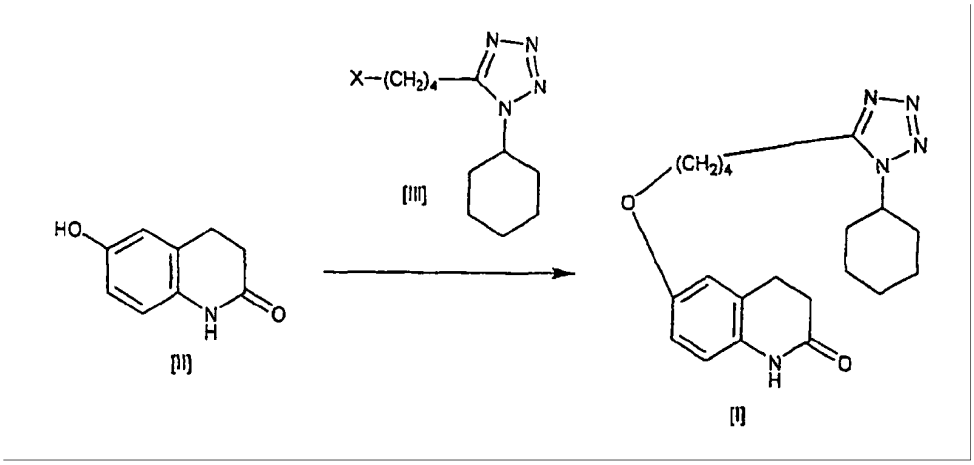
De acordo com o processo da presente invenção, utilizando água como um solvente ambientalmente amigável, o objectivo cilostazol pode ser produzido à escala industrial, a baixo custo, através de um processo simples, com alto rendimento e elevada pureza. Deste modo, o processo da presente invenção é de grande valia como processo para produzir cilostazol sendo útil para produzir industrialmente produtos farmacêuticos.

MELHOR FORMA DE REALIZAR A INVENÇÃO

O processo melhorado para produzir cilostazol da presente invenção é ainda explicado em detalhe abaixo.

O processo da presente invenção é indicado no esquema reaccional 1 seguinte.

Esquema Reaccional 1



em que X é um átomo de halogéneo do grupo constituído por um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo, de entre os quais é particularmente preferido um átomo de cloro.

No esquema reaccional 1, a reacção entre um derivado de carboestirilo de fórmula [II] e um derivado de tetrazole de fórmula geral [III] é realizada em água numa quantidade de 3 a 7 vezes em peso do derivado de carboestirilo de fórmula [II], na presença de compostos básicos inorgânicos numa quantidade de 1 a 6 moles por mole de derivado de carboestirilo de fórmula [II].

O composto básico inorgânico é seleccionado do grupo constituído por hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, carbonato de prata e semelhantes; metais alcalinos tais como sódio e potássio e

semelhantes; e suas misturas. No caso de se utilizar apenas um tipo de composto básico inorgânico, qualquer um dos carbonatos metálicos alcalinos seleccionado do grupo constituído por carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e semelhantes é particularmente preferido, e a quantidade preferida deste é de 1 a 6 moles por mole do derivado de carboestirilo [II], particularmente preferida de 1 a 5 moles por mole de derivado de carboestirilo [II]. No caso de se utilizar dois ou mais tipos de composto básico inorgânico por mistura, uma mistura de um ou dois ou mais hidróxidos de metais alcalinos seleccionados do grupo constituído por hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio, hidróxido de lítio e semelhantes; e um ou dois ou mais hidróxidos de metais alcalinos seleccionados do grupo constituído por carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e semelhantes, é particularmente preferido. No caso de se utilizar a mistura, a quantidade de hidróxido de metal alcalino a ser utilizada é de 0,4 a 1 mol, de um modo preferido, 0,4 a 0,9 moles por mole do derivado de carboestirilo [II], e a quantidade de carbonato de metal alcalino a ser utilizada é de 1 a 5 moles, de um modo preferido, 2 a 5 moles por mole do derivado de carboestirilo [II]. Quando se utiliza a mistura, a quantidade total de compostos básicos inorgânicos é usualmente de 1 a 6 moles, de um modo preferido, 1 a 5 moles por mole do derivado de carboestirilo [II].

A reacção é realizada usualmente a uma temperatura não inferior à temperatura ambiente e não superior a 200 °C e, de um

modo preferido, a uma temperatura de 50 a 150 °C. O tempo da reacção é usualmente de cerca de uma hora até cerca de 20 horas. É recomendada a utilização do derivado de tetrazole [III] usualmente numa quantidade de, pelo menos, 0,5 moles, de um modo preferido, 0,5 a 1,5 moles e, de um modo mais preferido, 1,1 a 1,5 moles por mole do derivado de carboestirilo [II].

Na reacção acima mencionada pode ser adicionado um álcool inferior ao sistema reaccional numa certa quantidade que não afecte o ambiente. Por exemplo, pode ser adicionado um álcool inferior, tal como metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico, butanol, etilenoglicol ou semelhantes numa quantidade de 5 a 30% em volume da quantidade de água. Além disso, podem ser adicionados sulfito de sódio, tiossulfato de sódio ou semelhantes, ao sistema reaccional da reacção acima mencionada com o fim de evitar a coloração provocada pela oxidação.

A reacção pode ser realizada com circulação da mistura reaccional com um dispersor contínuo. A mistura reaccional é repetidamente introduzida no dispersor contínuo e pulverizada e então feita retornar ao vaso reaccional de forma a circular constantemente a mistura reaccional. A circulação da mistura reaccional pode evitar que os cristais do produto de cilostazol objectivos adiram uns aos outros para constituir grandes aglomerados.

O cilostazol de fórmula [I] obtido através da reacção acima mencionada pode ser facilmente isolado através dos meios de separação convencionais. Como os referidos meios de separação podem ser mencionados, por exemplo, o método compreendendo o

arrefecimento da mistura reaccional, seguido da recolha de cristais por filtração; o método compreendendo o aquecimento dos cristais e a lavagem destes com álcool, tal como metanol ou semelhantes, seguido de destilação do solvente e arrefecimento de forma a obter os cristais; o método de extracção utilizando um solvente; o método de diluição; o método de recristalização; a cromatografia em coluna; a cromatografia preparativa em camada fina; etc.

Exemplos

A seguir, o processo da presente invenção é mais especificamente explicado abaixo com referência aos exemplos.

A pureza dos produtos obtidos nos exemplos foi determinada por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) sob as condições seguintes.

Detector: Medidor de absorção de ultravioletas
Coluna: equivalente à YMC-pack SIL 120A
Eluente: CH_2Cl_2:n-hexano:MeOH = 20:10:1
Caudal: cerca de 1,0 mL/min
Comprimento de onda detectado: 254 nm

Exemplo 1

Num vaso reaccional possuindo uma capacidade de 500 mL foram introduzidos 6-hidroxi-3,4-di-hidrocarboestirilo (30 g, 0,18 moles), 1-ciclo-hexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazole (49,09 g, 0,20 moles, 1,1 M), carbonato de potássio (55,90 g,

0,40 moles, 2,2 M), hidróxido de sódio (5,88 g, 0,15 moles, 0,8 M), sulfito de sódio (1,5 g, 0,01 moles) e água purificada (150 mL). A mistura dos reagentes foi aquecida até cerca de 92 °C durante cerca de 6 horas com circulação através de um dispersor contínuo (homomisturador de canos T. K. ROBO MIX fabricado pela TOKUSHUKIKA KOGYO CO. LTD.). Após se ter completado a reacção, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e a mistura foi introduzida num balão possuindo uma capacidade de 1 L, foi adicionado metanol (150 mL) e a mistura reaccional resultante foi refluxada com aquecimento durante cerca de 2 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e o produto cristalino precipitado foi recolhido por filtração e lavado com água purificada (150 mL), metanol (90 mL), seguido por água purificada (150 mL) e então secou-se a cerca de 80 °C. Deste modo, foi obtido 62,14 g de cilostazol. Rendimento: 91,48%, Pureza: 99,66%, p.f.: 158-159 °C.

Exemplo 2

Num balão possuindo uma capacidade de 200 mL foram introduzidos 6-hidroxi-3,4-di-hidrocarboestirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclo-hexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazole (19,64 g, 0,08 moles), carbonato de potássio (22,36 g, 0,16 moles), hidróxido de sódio (2,35 g, 0,05 moles), sulfito de sódio (0,6 g, 0,004 moles) e água purificada (60 mL). A mistura dos reagentes foi aquecida até cerca de 92 °C durante cerca de 6 horas. Após se ter completado a reacção, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais em bruto depositados foram recolhidos de uma vez por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos num balão e foi adicionada

água purificada (120 mL), e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 85 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos novamente num balão e foi adicionado metanol (84 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 25 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 10 °C ou menos, o produto cristalino precipitado foi recolhido por filtração e lavado com metanol (24 mL) e então seco a cerca de 80 °C. Deste modo, foi obtido 24,15 g de cilostazol. Rendimento: 88,88%, Pureza: 99,50%, p.f.: 158-159 °C.

Exemplo 3

Num vaso reaccional possuindo uma capacidade de 500 mL foram introduzidos 6-hidroxi-3,4-di-hidrocarboestirilo (30 g, 0,18 moles), 1-ciclo-hexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazole (49,1 g, 0,20 moles, 1,1 M), carbonato de potássio (83,84 g, 0,61 moles, 3,3 M), sulfito de sódio (1,5 g, 0,01 moles) e água purificada (150 mL). A mistura dos reagentes foi aquecida até cerca de 85 °C durante cerca de 6 horas com circulação através de um dispersor contínuo (homomisturador de canos T. K. ROBO MIX fabricado pela TOKUSHUKIKA KOGYO CO. LTD.). Após se ter completado a reacção, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais em bruto depositados foram recolhidos de uma vez por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos num balão possuindo uma capacidade de 1 L e foi adicionada água purificada (300 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 85 °C durante cerca de 15 minutos. Após lavagem dos cristais, a mistura reaccional foi

arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos novamente num balão e foi adicionado metanol (210 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 25 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 10 °C ou menos, o produto cristalino precipitado foi recolhido por filtração e lavado com metanol (60 mL) e então seco a cerca de 80 °C. Deste modo, foi obtido 62,79 g de cilostazol. Rendimento: 92,44%, Pureza: 99,61%, p.f.: 158-159 °C.

Exemplo 4

Num balão possuindo uma capacidade de 200 mL foram introduzidos 6-hidroxi-3,4-di-hidrocarboestirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclo-hexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazole (19,64 g, 0,08 moles, 1,1 M), carbonato de potássio (33,54 g, 0,24 moles, 3,3 M), sulfito de sódio (0,6 g, 0,004 moles) e água purificada (60 mL). A mistura dos reagentes foi aquecida até cerca de 85 °C durante 6 horas. Após se ter completado a reacção, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos num balão e foi adicionada água purificada (120 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 85 °C durante cerca de 15 minutos. Após lavagem dos cristais, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos novamente num balão e foi adicionado metanol (84 mL) e os cristais foram lavados com agitação a cerca de 25 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 10 °C ou menos, o produto cristalino precipitado foi recolhido por

filtração e lavado com metanol (24 mL) e então seco a cerca de 80 °C. Deste modo, foi obtido 24,28 g de cilostazol. Rendimento: 89,36%, Pureza: 99,44%, p.f.: 158-159 °C.

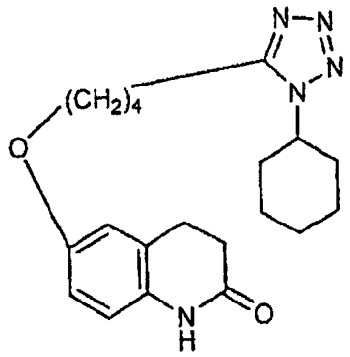
Exemplo 5

Num balão possuindo uma capacidade de 200 mL foram introduzidos 6-hidroxi-3,4-di-hidrocarboestirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclo-hexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazole (19,64 g, 0,08 moles), carbonato de potássio (22,36 g, 0,16 moles), hidróxido de sódio (2,35 g, 0,05 moles), sulfito de sódio (0,6 g, 0,004 moles) e água purificada (36 mL) e isopropanol (3,6 mL) e a reacção foi efectuada durante 6 horas sob refluxo. Após se ter completado a reacção, a mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 10 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos num balão e foi adicionada água purificada (120 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 85 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até cerca de 50 °C e os cristais precipitados foram recolhidos por filtração. Os cristais obtidos foram introduzidos num balão e foi adicionado metanol (84 mL) e então os cristais foram lavados com agitação a cerca de 25 °C durante cerca de 15 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 10 °C ou menos, o produto cristalino precipitado foi recolhido por filtração e lavado com metanol (24 mL) e então seco a cerca de 80 °C. Deste modo, foi obtido 24,31 g de cilostazol. Rendimento: 89,47%, Pureza: 99,45%, p.f.: 158-159 °C.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2011

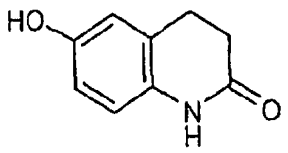
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir cilostazol representado pela seguinte fórmula geral [I]:



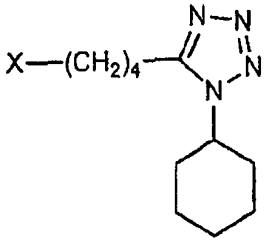
[I]

que compreende a reacção de um derivado de carboestirilo repreentado pela seguinte fórmula geral [II]:



[II]

com um derivado de tetrazole representado pela seguinte fórmula geral [III]:



[III]

em que X representa um átomo de halogéneo, na presença de um composto básico inorgânico em que é utilizada água numa quantidade de 3 a 7 vezes o peso do derivado de carboestirilo [II] e o composto básico inorgânico é utilizado numa quantidade de 1 a 6 moles por mole do derivado de carboestirilo [II], e em que o referido composto básico inorgânico é seleccionado do grupo constituído por bases inorgânicas de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio, hidróxido de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio e carbonato de prata; metais alcalinos de sódio e potássio; e suas misturas, e caracterizado por a reacção ser realizada em água como solvente.

2. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o referido composto básico inorgânico é um tipo de carbonato de metal alcalino seleccionado do grupo constituído por carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio.

3. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o referido composto básico inorgânico é uma mistura de um ou dois ou mais hidróxidos de metal alcalino seleccionados do grupo constituído por hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de césio e hidróxido de lítio; e um ou dois ou mais carbonatos de metal alcalino seleccionados do grupo constituído por carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato

de lítio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio.

4. Processo de acordo com a Reivindicação 3, em que a quantidade dos referidos hidróxidos de metal alcalino a ser utilizada é de 0,4 a 1 mole por mole do derivado de carboestirilo [II] e a quantidade dos referidos carbonatos de metal alcalino a ser utilizada é de 1 a 5 moles por mole de derivado de carboestirilo [II].

5. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que a quantidade de derivado de tetrazole [III] a ser utilizado é de, pelo menos, 0,5 moles por mole do derivado de carboestirilo [II].

6. Processo de acordo com a Reivindicação 1, em que X é um átomo de cloro.

Lisboa, 9 de Fevereiro de 2011

RESUMO

"PROCESSO PARA PRODUZIR CILOSTAZOL"

Um derivado de carboestirilo [II] é feito reagir com um derivado de tetrazole [III] num solvente de água como solvente utilizado numa quantidade de 3 a 7 vezes o peso do derivado de carboestirilo [II] e o composto básico inorgânico é utilizado numa quantidade de 1 a 6 moles por mole do derivado de carboestirilo [II], para produzir cilostazol [I] de alta pureza com elevado rendimento. O processo para produzir cilostazol que é útil como medicamento é um processo melhorado seguro para o ambiente.

