



(1.9) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 101318 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7 )  
C07D409/00 A C07D409/12 B

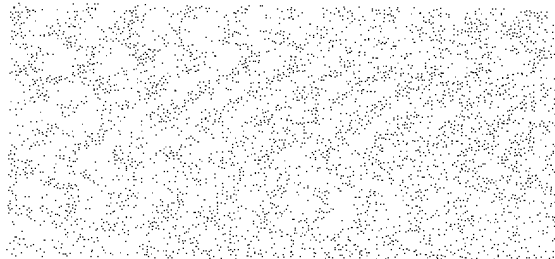
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.07.26</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i></p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.01.31</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 06/99 1999.06.28</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> FERRER INTERNACIONAL, S.A. GRAN VIA CARLOS III, 94 08028 BARCELONA ES</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> RAFAEL FOQUET ES JOSEP M. CASTELLÓ ES JOSÉ A. ORTIZ ES MANUEL RAGA ES</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA DO ARCO DA CONCEIÇÃO 3, 1º AND. 1100 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE BENZO- $\beta$ -TIOFENO

(57) *Resumo:*

DERIVADO DE BENZO TIOFENO; FÁRMACO; ANTIFÚNGICO; ANTI-MICÓTICO





Modalidade e n.º (11) 01 N.º 101.318T	T D	Data do pedido: (22) 1993/07/26	Classificação Internacional (51)
--	-----	------------------------------------	----------------------------------

Requerente (71):

FERRER INTERNACIONAL, S.A., espanhola, com sede em Gran Via Carlos III, 94, 08028-BARCELONA, Espanha

Inventores (72):

Rafael Foguet; Manuel Raga; Josep M. Castelló; José A. Ortiz  
- todos residentes em Espanha

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido
---	---	---

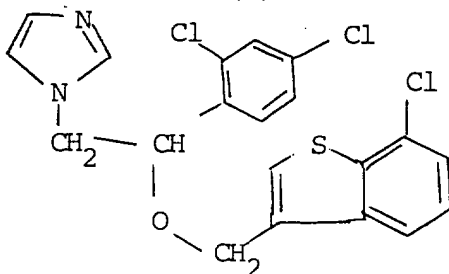
Figura (para interpretação do resumo)

Epigrafe: (54)

PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE BENZO [B] TIOFENO

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

O presente invento refere-se a um processo de obtenção de um derivado do benzo[b]tiofeno tendo a fórmula (I):



e seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis fazendo reagir 1-(2,4-diclorofenil)-2-1H-imidazol-1-il)etanol com 7-cloro-3-halometil-benzo[b]tiofeno, no qual o halogéneo é cloro ou bromo, e, opcionalmente, fazendo a salificação com os ácidos respectivos. Este derivado do benzo [b]tiofeno é usado em terapêutica como agente eficaz contra fungos e leveduras.

1

## D E S C R I Ç Ã O

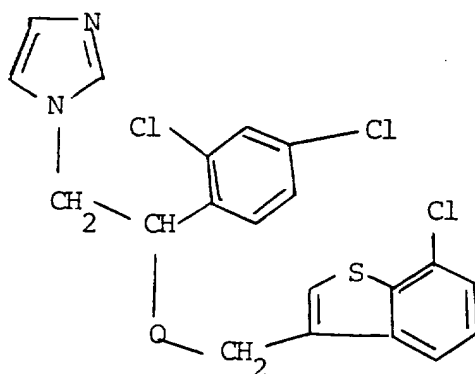
5

PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE BENZO [ B ]  
TIOFENO

10

O presente invento refere-se a um processo de preparação  
de um derivado de benzo [ b ] tiofeno tendo a fórmula (I):

15



20

e seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis.

25

O derivado de benzo [ b ]tiofeno tendo a fórmula (I) é  
quimicamente 7-cloro-3- [ 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-  
imidazol-1-il)etoximetil ] benzo[ b ]tiofeno e é usado em  
Terapêutica como um agente eficaz contra fungos e levedu-  
ras. Entre os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis,  
prefere-se o mononitrato.

30

O processo do presente invento consiste na alquilação de  
1-(2,4-diclorofenil)-2-1H-imidazol-1-il)etanol com 7-  
cloro-3-halometil-benzo[ b ]tiofeno, no qual o halogéneo  
é cloro ou bromo. Verificou-se que a reacção decorre

35

Ced. III 1973

1 apropriadamente quando o solvente é um material inerte, tal  
como triamida hexametilfosfórica, em relação à natureza do  
coadjuvante usado, preferivelmente uma base forte do tipo  
5 do hidreto de sódio.

Proporciona-se o exemplo seguinte para melhor ilustrar o in-  
vento, mas ele não é elaborado como sendo limitativo do  
presente invento.

10 **EXEMPLO 1:**

**7-cloro-3-[1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etoxime-  
til]benzo[b]tiofeno**

15 Lava-se três vezes uma suspensão de hidreto de sódio a 55 %  
(0,69 mmole) com 5 ml de triamida hexametilfosfórica num ba-  
lão de 100 ml sob atmosfera de argon. Adiciona-se 257 mg de  
1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (1,00 mmole)  
20 em 5 ml de triamida hexametilfosfórica à mistura arrefecida  
em gelo, sob agitação. Agita-se a mistura resultante a 0°C  
até que termine a remoção de hidrogênio, e depois é aquecida  
a 50°C duranre 1 hora e arrefecida novamente a 0°C. Adicio-  
na-se lentamente, sob agitação, uma solução de 180 mg (0,69  
25 mmole) de 3-bromometil-7-clorobenzo[b]tiofeno em 5 ml de  
triamida hexametilfosfórica e deixa-se permanecer à tempe-  
ratura ambiente durante 5 horas e particiona-se entre éter  
dietílico e água. Lava-se a camada orgânica com água, se-  
ca-se e evapora-se. Purifica-se o resíduo por cromatogra-  
fia em coluna de sílica-gel para dar 196 mg. Rendimento:  
30 65 %. P.f.: 146-7°C.

**Mononitrato**

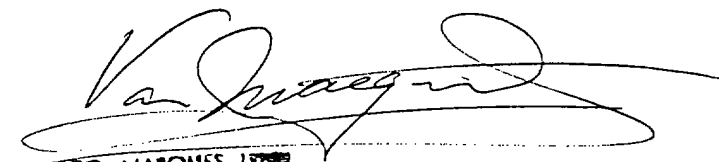
35 Dissolvem-se 100 mg de 7-cloro-3-[1-(2,4-dicloro)-2-(1H-  
imidazol-1-il)etoximetil]benzo[b]tiofeno (0,228 mmole) e

66.081

1 ácido nítrico 2N em excesso em 2 ml de acetona. Evapora-se  
a solução até à secura e precipita o mononitrato (79 mg,  
0,157 mmole) após adição de n-butanol; é retirado por  
5 filtração, lavado com acetona e seco. P.F. 156-7°C.

10 Lisboa, 26. JUL 1993

Por FERRER INTERNACIONAL, S.A.

15 

VASCO MARQUES LEITE  
Agente Oficial  
de Propriedade Industrial  
20 Carrilho - Arco de Conceição, 3, Lº-1100 LISBOA

25

30

35

66.081

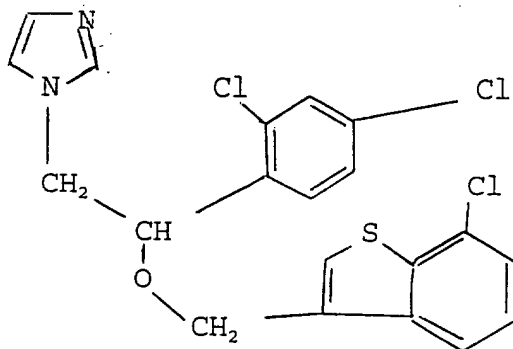
1

## REIVINDICAÇÕES

5

1ª. Processo de preparação de um derivado de benzo-[b]tiofeno tendo a fórmula (I):

10



15

e seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por fazer reagir 1-(2,4-diclofenil)-2-lH-imidazol-1-il)etanol com 7-cloro-3-halometil-benzo[b]tiofeno, no qual o halogéneo é cloro ou bromo, na presença de uma base forte, preferivelmente hidreto de sódio, e num meio inerte, preferivelmente triamida hexametilfosfórica.

20

2ª. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal farmacêuticamente aceitável ser mononitrato.

25

Lisboa, 26 JUL 1993

Por FERRER INTERNACIONAL, S.A.

30

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Vasco Marques Leite', with a horizontal line underneath it.

35

VASCO MARQUES LEITE  
Agente Oficial  
da Propriedade Industrial  
Cartório - Arca da Concelção, 3, L<sup>o</sup>-1100 LISBOA