

(11) Número de Publicação: **PT 1794152 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 409/12 (2007.10) **A61K 31/4178**
(2007.10)
A61P 31/10 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2005.09.13**

(30) Prioridade(s): **2004.09.13 ES 200402184**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.06.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.23**
209/2008

(73) Titular(es):
FERRER INTERNACIONAL, S.A.
GRAN VIA CARLOS III, 94 08028 BARCELONA
ES

(72) Inventor(es):
INÉS PETSCHEN **ES**
XAVIER CAMPS **ES**
JUAN SALLARÉS **ES**

(74) Mandatário:
MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA
RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028
LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE IMIDAZOL ENANTIOMÉRICOS**

(57) Resumo:

RESUMO

MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE IMIDAZOL ENANTIOMÉRICOS

A invenção refere-se a um método para a produção de mononitrato de R-(-)-sertaconazol. A invenção refere-se também a mononitrato de R-()-sertaconazol hemiacetonato.

DESCRIÇÃO

MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE COMPOSTOS DE IMIDAZOL ENANTIOMÉRICOS

Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se a um método para produzir compostos de imidazol enantioméricos que compreendem R-sertaconazol, e sais e solvatos dos mesmos.

Breve descrição das ilustrações

A figura 1 mostra as fórmulas dos compostos (I) - (VII).

Antecedente da invenção

O sertaconazol (INN-WHO) é um agente antifúngico amplamente usado na terapia de infecções causadas por fungos e leveduras no homem e animais. O sertaconazol é 1-[2-(7-clorobenzo[b]tiofeno-3-ilmetoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1 H-imidazol. Geralmente, o sertaconazol é usado como sal de mononitrato (I).

A EP 151477, que é apenas citada como ilustração, divulga a preparação de mononitrato de sertaconazol (**I**) através da reacção de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1 H-imidazol-1-il)-etanol (**II**) com hidreto de sódio e 3-bromometil-7-clorobenzo[b]tiofeno (**III**, L = Br) em hexametilfosforamida e tratamento da base livre sertaconazol resultante com ácido nítrico.

Os requerentes descobriram que dos dois potenciais enantiómeros de sertaconazol, a actividade antifúngica reside principalmente no enantiómero-R-(-). É, assim, de grande interesse desenvolver métodos aperfeiçoados para produzir R-(-)-sertaconazol (**IV**) bem como os seus sais derivados. O R-(-)-sertaconazol (**IV**) e o seu sal preferido, o mononitrato (**V**), foram descritos em WO 03068770. O R-(-)-sertaconazol (**IV**) e o mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) são agentes antifúngicos potentes para uso médico, veterinário e agrícola.

A WO 03068770 divulga a preparação de R-(-)-sertaconazol (**IV**) através da reacção de R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etanol (**VI**) com 3-(clorometil ou bromometil)-7-clorobenzo[b]tiofeno (**III**, L = Cl, Br) em N,N-dimetilformamida e na presença de t-butóxido de potássio como base. O rendimento desta operação é de apenas 25%. Subsequentemente, o sal de mononitrato (**V**) é obtido através de acidificação com ácido nítrico numa mistura de etanol e água (rendimento = 89%). O rendimento global do processo é então de apenas 22%.

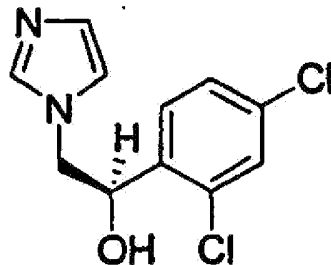
Descrição

A presente invenção proporciona um novo processo químico para a preparação de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**).

Mais especificamente, a presente invenção proporciona um processo de transferência de fases para produção de mononitrato de R-(-)sertaconazol (**V**), que é mais vantajoso que o processo descrito em WO 10 03068770. Em contraste ao último, o processo desta invenção evita o uso de cromatografia em coluna, que é um procedimento de difícil

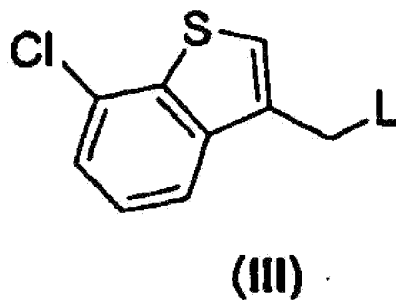
operação porque é lento e caro e requer grandes quantidades de solvente. Além disso, o processo desta invenção proporciona um rendimento superior inesperado e conduz a um produto que apresenta as características apropriadas para o seu uso na preparação de composições farmacêuticas, veterinárias e agrícolas. Embora o processo da presente invenção compreenda elementos básicos, porém modificados da arte prévia, o seu uso industrial de acordo com exigências correntes ambientais, económicas e tecnológicas pode ser satisfatoriamente alcançado.

A presente invenção proporciona um método para a produção de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) compreendendo a reacção de transferência de fases de R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1 H-imidazol-1-il)-etanol (**VI**):



(**VI**)

com um intermediário de fórmula geral (**III**):



onde L é um grupo de saída, na presença de um catalisador de transferência de fases e uma base, seguido por tratamento com ácido nítrico.

Noutro modo de execução da presente invenção, o catalisador de transferência de fases é geralmente um sal quaternário de azoto, fósforo ou enxofre e semelhantes. Alternativamente, éteres de coroa, criptatos, polímeros de polietilenoglicol solúveis e semelhantes também podem ser empregues. Entre os sais quaternários, os sais de azoto são preferidos. Os sais quaternários de azoto compreendem um catião derivado de uma amina terciária ou um catião derivado de uma amina, cujo átomo de azoto é uma parte de um anel aromático, e um anião convencional. Exemplos de catiões particularmente preferidos derivados de amidas terciárias ou aromáticas são benziltributilamónio, benziltriethylamónio, cetilpiridínio, cetiltrimetilamónio, hexadeciltriethylamónio, hexadeciltrimetilamónio, metiltriocetilamónio, N-benzilquinínio, octiltrimetilamónio, tetrabutylamónio, tetraethylamónio, tetrametilamónio, tricaprililmetilamónio e semelhantes. O tetrabutylamónio é preferencialmente usado. Exemplos de aniões convencionais particularmente preferidos são sulfato ácido, cloreto, brometo, fluoreto, hidroxilo,

nitrato, iodeto, fosfato, acetato, benzoato, salicilato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, L-lactato e semelhantes. O sulfato ácido e o cloreto são preferencialmente usados.

Noutro modo de execução da presente invenção, a reacção de transferência de fases é realizada num meio contendo um solvente imiscível em água e água. Como solventes imiscíveis em água, hidrocarbonetos, quer aromáticos ou alifáticos, e hidrocarbonetos alifáticos clorados. De um modo não limitante, podem ser empregues tolueno, xilenos, ciclohexano, hexano, heptano, octano, nonano, diclorometano e suas misturas. O tolueno é preferencialmente usado.

Noutro modo de execução da presente invenção, o mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), assim obtido, é purificado ou por recristalização de um solvente ou mistura de solventes apropriados ou por precipitação do produto dissolvido num solvente no qual é insolúvel.

Noutro modo de execução da presente invenção, a recristalização de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) é realizada num álcool que apresenta um a quatro átomos de carbono ou numa mistura composta por um álcool que apresenta um a quatro átomos de carbono e num segundo solvente seleccionado de uma acetona que apresenta um a quatro átomos de carbono, um éster que apresenta um a cinco átomos de carbono e um hidrocarboneto aromático que apresenta um a oito átomos de carbono.

Noutro modo de execução da presente invenção, a recristalização de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) é realizada numa mistura de acetona e etanol ou acetona e

metanol. A mistura de acetona e etanol é preferida. O sólido assim obtido é mononitrato de R-(-)-sertaconazol com ½ mol de acetona, que pode também ser designado mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**), sendo o produto bastante puro.

Outro modo de execução da presente invenção consiste em que por meio de secagem a uma gama de temperatura de 80-90°C, o intermediário (**VII**) perde a acetona de solvatação e é novamente convertido em mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), mas apresentando uma maior pureza.

Outro modo de execução da presente invenção consiste em que a temperatura de secagem do intermediário (**VII**) é de 85 °C.

Noutro modo de execução da presente invenção, o mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), assim obtido, é finalmente novamente purificado por recristalização numa mistura que consiste num álcool que apresenta um a quatro átomos de carbono e água. O produto final, mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), é obtido com uma qualidade apropriada para ser usado em composições farmacêuticas, veterinárias e agrícolas.

Na presente invenção, as composições farmacêuticas envolvem as preparações pretendidas para humanos através de uso tópico, tais como aditivos para banho, cremes, géis, pomadas, pastas cutâneas, emplastros medicinais, espumas cutâneas, champôs, soluções para sprays cutâneos, suspensões para sprays cutâneos, pós para sprays cutâneos, líquidos cutâneos, soluções cutâneas, suspensões cutâneas, emulsões cutâneas, pós cutâneos, adesivos transdérmicos, colódios,

lacas medicinais para unhas, cataplasmas, bastões cutâneos, esponjas cutâneas, curativos impregnados e semelhantes; ou uso vaginal, tais como cremes vaginais, géis vaginais, pomadas vaginais, espumas vaginais, soluções vaginais, suspensões vaginais, emulsões vaginais, comprimidos para solução vaginal, pessários, cápsulas duras vaginais, cápsulas macias vaginais, comprimidos vaginais, comprimidos efervescentes vaginais, tampões medicinais vaginais, sistemas de transferência vaginal, e semelhantes; ou por meio de administração oromucosa, tais como gargarejo, concentrados para gargarejo, pós para soluções de gargarejo, comprimidos para soluções de gargarejo, soluções oromucosas, suspensões oromucosas, gotas oromucosas, sprays oromucosos, sprays sublinguais, elixires para a boca, comprimidos para soluções de lavagem da boca, soluções gengivais, géis oromucosos, pastas oromucosas, géis gengivais, pastas gengivais, comprimidos sublinguais, comprimidos mucoadesivos bucais, comprimidos bucais, losangos, losangos comprimidos, pastilhas e semelhantes; ou através de uso dentário, tais como géis dentários, bastões dentários, inserções dentárias, pós dentários, soluções dentárias, suspensões dentárias, emulsões dentárias, pastas dentífricas, e semelhantes.

Na presente invenção, as composições veterinárias envolvem as preparações pretendidas para animais de estimação através de uso tópico, tais como coleiras, pingentes medicamentosos, brincos, soluções de imersão, suspensões de imersão, emulsões de imersão, concentrados para soluções de imersão, concentrados para suspensões de imersão, concentrados para emulsões de imersão, soluções "pour-on", suspensões "pour-on", emulsões "pour-on", soluções "spot-on", suspensões "spot-on", emulsões "spot-on" e semelhantes; ou uso vaginal, tais como esponjas vaginais e semelhantes.

Na presente invenção, as composições agrícolas envolvem as preparações pretendidas para melhorar culturas, tais como as preparações para serem adicionadas à água de irrigação ou as preparações para serem pulverizadas ou borrifadas sobre as plantas. Outras formas de dosagem para uso agrícola, tais como pós, cremes, pastas e semelhantes, podem ser formuladas.

Outro modo de execução da presente invenção consiste em que o grupo de saída L do composto de fórmula geral (**III**) é seleccionado de um átomo de halogéneo (por exemplo, cloro, bromo ou iodo), um grupo sulfonato (por exemplo, p-toluenossulfonato, brosilato, nosilato, metanossulfonato, triflato, nonaflato, tresilato e semelhantes), um grupo aciloxi (de preferência saturado ou insaturado que apresenta um a oito átomos de carbono, tal como um grupo representado por $R-C(=O)-O-$ onde R é um grupo arilo facultativamente substituído por alquilo (apresentando de preferência seis a oito átomos de carbono, tais como os grupos fenilo e p-tolilo e semelhantes), um grupo ariloxi facultativamente substituído por alquilo (apresentando de preferência seis a oito átomos de carbono, tais como os grupos fenoxi e p-toliloxi e semelhantes), um grupo aralquilo (apresentando de preferência sete a nove átomos de carbono, tais como o grupo benzilo e semelhantes), um grupo arilalcenilo (apresentando de preferência oito ou nove átomos de carbono, tais como o grupo cinamilo e semelhantes), um grupo aralquiloxi (apresentando sete a quinze átomos de carbono, tais como os grupos benziloxi e 9-fluorenilmetoxi e semelhantes), ou um grupo alcóxilo (linear ou ramificado que apresenta um a oito átomos de carbono, tais como metóxi, etóxi, t-butóxi e semelhantes), e semelhantes. Os átomos de cloro, bromo e iodo, os grupos p-toluenossulfonato, brosilato, nosilato, metanossulfonato, triflato, nonaflato, tresilato, alquilcarbonato,

fenilcarbonato e os grupos acilóxi saturados e insaturados e semelhantes são preferidos; Os átomos de cloro e bromo e os grupos p-toluenossulfonato e metanossulfonato são particularmente preferidos.

Outro modo de execução da invenção consiste em que o sal de tetrabutylamónio usado na reacção de transferência de fases é seleccionado do grupo que consiste em sulfato ácido, cloreto, brometo, fluoreto, hidroxilo, nitrato, iodeto, fosfato, acetato, benzoato, salicilato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, L-lactato e semelhantes.

Outro modo de execução da invenção consiste em que o sal de tetrabutylamónio usado na reacção de transferência de fases é seleccionado ou de sulfato ácido de tetrabutylamónio ou cloreto de tetrabutylamónio.

Outro modo de execução da invenção consiste em que a base usada na reacção de transferência de fases é seleccionada do grupo que consiste em hidróxido, carbonato ou bicarbonato de metal alcalino ou alcalino-terroso.

Outro modo de execução da invenção consiste em que a base usada na reacção de transferência de fases é hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de sódio.

Outro modo de execução da invenção consiste em que a base usada na reacção de transferência de fases é seleccionada ou de hidróxido de sódio ou de hidróxido de potássio.

Outro modo de execução da invenção diz respeito ao intermediário mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**).

A presente invenção será agora descrita em detalhes através dos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplo 1: R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etanol (**VI**)

A uma solução de 5 g de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (**II**) numa mistura de acetona-metanol, adicionou-se, à temperatura ambiente, 3,21 g de ácido D-tartárico dissolvidos numa mistura de acetona-metanol. Uma vez completada a adição, a mistura foi agitada durante 30 minutos adicionais à temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado e cristalizado a partir de metanol. Uma mistura consistindo no sal resultante, água e cloreto de metileno foi tratada com uma solução concentrada de hidróxido de sódio. A camada orgânica foi lavada com água e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1,85 g (37%) de (**VI**), cuja pureza enantiomérica era superior a 98% em isómero R-(-).

Exemplo 2: Mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**)

a) Preparação de mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**)

Um frasco de 10 L foi carregado com 1,54 L de tolueno, 500 g de R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etanol (**VI**) (1,94 mol) e 33,5 g de sulfato ácido de tetrabutílamônio (**X**) (0,0987 mol). Em seguida, adicionaram-se lentamente 775 g de NaOH a 49% (9,51 mol). A mistura foi

aquecida a 35-40°C e agitada durante 15 minutos adicionais, e, em seguida, adicionou-se durante 30 minutos a uma temperatura de 37-40°C, uma solução de 555 g de 3-bromometil-7-clorobenzo[b]tiofeno (**III**, L = Br) (2,122 mol) e 3,4 L de tolueno. Após a adição, o sistema foi mantido entre 37 e 40°C durante 2,5 horas e, adicionaram-se de seguida 3,16 L de água. A mistura foi decantada e a camada orgânica lavada duas vezes com 0,865 L de água. O solvente foi destilado sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi dissolvido em 2,5 L de etanol e adicionou-se uma solução de 290 g de ácido nítrico a 60% (2,76 mol) em 1 L de água e arrefeceu-se em seguida a uma temperatura entre -5 e 5°C por 1 hora. O sólido formado foi filtrado e lavado com água. Carregou-se um frasco de 10 L com o sólido obtido na operação precedente, o qual foi recristalizado a partir de uma mistura de acetona-etanol para dar solvato de mononitrato de R-(-)-sertaconazol com ½ mol de acetona (**VII**).

Propriedades cristalográficas de mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (VII)	
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₄ S.0,5C ₃ H ₆ O
Massa molecular	529,82
Comprimento de onda	0,71069
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
Dimensões das células unitárias (A) =	15,3710(10)
b =	9,7800(10)
c =	17,5570(10)
β (°) =	92,7800(10)
Volume (Å ³)	2636,2(4)
Z, massa específica calculada	4, 1,287

(Mg/m ³)	
μ (mm ⁻¹)	0,534
F (000)	512
Tamanho dos cristais (mm)	0,1 x 0,1 x 0,2
Gama teta de recolha de dados	1,3 - 28,5 gr.
Gamas de índices	0 ≤ h ≤ 18, 0 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 21
Reflexões recolhidas/independentes	5644/ 5033 [R(int) = 0,03]
Taxa de totalização a 2 θ	87,4 %
Dados/parâmetros	5033/596
Excelência do ajuste em F ²	1,98
Índices R finais [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,1001, wR2 = 0,301
Parâmetro de estrutura absoluta	-0,02(10)
Maior diferença de pico e buraco	0,38 e -0,47 e.Å ⁻³

b) Preparação de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**)

Lavou-se mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**), conforme obtido no passo (a) precedente, com acetona e secou-se a 85°C a fim de remover a acetona do solvato. Obtiveram-se 758 g de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) (Rendimento = 77,8%).

c) Purificação de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**)

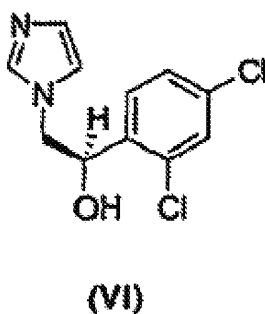
Recristalizou-se mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), conforme obtido no passo (b) precedente, a partir de uma mistura de etanol-água (2:1) e arrefeceu-se de temperatura de refluxo a -5/5°C durante 2-4 horas. O sólido obtido foi seco a 60°C e micronizado. Obtiveram-se 689 g de mononitrato de R-sertaconazol (Rendimento total = 70,8%).

14-10-2008

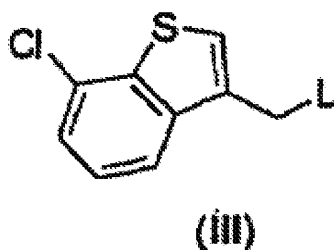
REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**), que compreende:

a) a reacção de R-(-)-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etanol (**VI**):



com um intermediário de fórmula geral (**III**):



em que L é um grupo de saída, na presença de catalisador de transferência de fase num meio constituído por um solvente imiscível em água e água, e na presença de uma base, seguido de tratamento com ácido nítrico e recristalização do sólido formado a partir de um solvente apropriado;

em que o solvente apropriado compreende uma mistura de um álcool que apresenta um a quatro átomos de carbono e acetona;

b) a conversão do sólido formado no passo precedente em mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) por secagem a uma temperatura entre 80 e 90°C; e

c) a purificação de mononitrato de R-(-)-sertaconazol (**V**) obtido no passo precedente.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o grupo de saída, representado por L, é seleccionado do grupo que consiste em átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo, grupo p-toluenossulfonato, grupo brosilato, grupo nosilato, grupo metanossulfonato, grupo triflato, grupo nonaflato, grupo tresilato, grupo alquilcarbonato, grupo fenilcarbonato e grupo acilóxi saturado ou insaturado.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o grupo de saída, representado por L, é seleccionado do grupo que consiste em átomo de cloro, átomo de bromo, grupo p-toluenossulfonato e grupo metanossulfonato.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o catalisador de transferência de fase é um sal quaternário de azoto, fósforo ou enxofre.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, no qual o sal quaternário é sal quaternário de azoto.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, no qual o sal quaternário de azoto compreende um catião de amina terciária

ou um catião de amina, cujo átomo de azoto é uma parte de um anel aromático, e um anião convencional.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, no qual o sal quaternário de azoto compreende um catião de amina terciária e um anião convencional.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, no qual o catião é seleccionado do grupo que consiste em benziltributilamónio, benziltriethylamónio, cetiltrimetilamónio, hexadeciltriethylamónio, hexadeciltrimetilamónio, metiltriocetilamónio, N-benzilquinínio, octiltrimetilamónio, tetrabutylamónio, tetraethylamónio, tetrametilamónio, tricaprililmetilamónio e semelhantes.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, no qual o catião é tetrabutylamónio.

10. Método de acordo com a reivindicação 7, no qual o anião é seleccionado do grupo que consiste em sulfato ácido, cloreto, brometo, fluoreto, hidroxilo, nitrato, iodeto, fosfato, acetato, benzoato, salicilato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, L-lactato e semelhantes.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, no qual o anião é seleccionado de sulfato ácido ou cloreto.

12. Método de acordo com a reivindicação 7, 9 ou 11, no qual o sal quaternário é seleccionado de sulfato ácido de tetrabutylamónio e cloreto de tetrabutylamónio.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o solvente imiscível em água é seleccionado dos grupos que

consistem em hidrocarbonetos aromáticos, hidrocarbonetos alifáticos e hidrocarbonetos alifáticos clorados e misturas dos mesmos.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, no qual o solvente imiscível em água é seleccionado do grupo que consiste em tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, heptano, octano, nonano, diclorometano, dicloroetano e misturas dos mesmos.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, no qual o solvente imiscível em água é tolueno.

16. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual a base usada na reacção de transferência de fase é seleccionada do grupo que consiste num hidróxido de metal alcalino ou alcalino-terroso, carbonato ou bicarbonato.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, no qual a base usada na reacção de transferência de fase é seleccionada do grupo que consiste em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e bicarbonato de sódio.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, no qual a base usada na reacção de transferência de fase é seleccionada de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

19. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o solvente apropriado é uma mistura que consiste em etanol e acetona.

20. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 19, no qual o sólido formado é mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**).

21. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual a temperatura de secagem é de 85°C.

22. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual a purificação compreende uma recristalização a partir de uma mistura de um álcool que apresenta um a quatro átomos de carbono e água.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, no qual o álcool é etanol.

24. Método de acordo com as reivindicações 22 ou 23, compreendendo adicionalmente uma micronização.

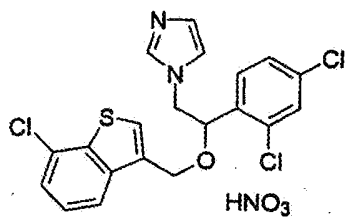
25. Mononitrato de R-(-)-sertaconazol hemiacetonato (**VII**).

14-10-2008

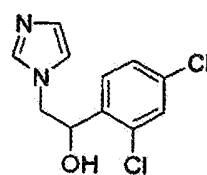
1/1

Fig. 1

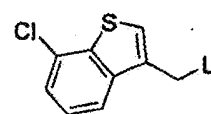
FORMULAS



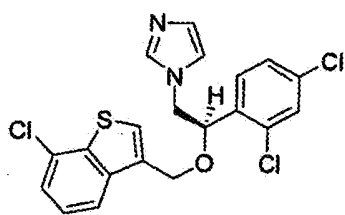
(I)



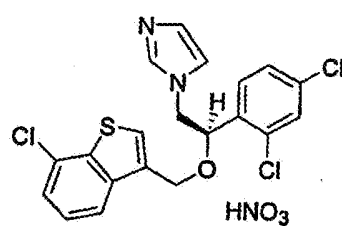
(II)



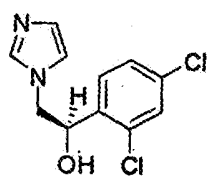
(III)



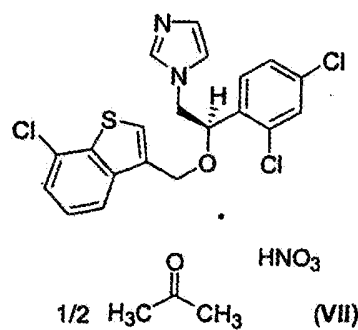
(IV)



(V)



(VI)



(VII)