

(11) *Número de Publicação:* **PT 101770 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)  
**C07D333/54 A**

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

|                                                                      |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(22) Data de depósito:</b> 1995.09.15                             | <b>(73) Titular(es):</b><br>ELI LILLY AND COMPANY<br>LILLY CORPORATE CENTER, 307 EAST MCCARTY<br>STREET INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 US |
| <b>(30) Prioridade:</b> 1994.09.19 US 308325<br>1995.04.26 US 427914 |                                                                                                                                        |
| <b>(43) Data de publicação do pedido:</b><br>1996.04.30              | <b>(72) Inventor(es):</b><br>WAYNE DOUGLAS LUKE US<br>ELIZABETH SMITH LABELL US<br>JOHN MCNEILL MCGILL III US<br>RANDAL SCOT MILLER US |
| <b>(45) Data e BPI da concessão:</b><br>01/97 1997.01.21             | <b>(74) Mandatário(s):</b><br>JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ<br>RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA<br>PT                       |

**(54) Epígrafe:** HIDROCLORETO CRISTALINO NÃO SOLVATADO DE UM DERIVADO DE BENZO(b)TIOFENO E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÊM

**(57) Resumo:**

HIDROCLORETO CRISTALINO; SOLVATADO DE UM DERIVADO  
DE BENZO(B)TIOFENO

[Fig.]



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA  
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI  
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                |                      |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|---------------------------------------|
| Modalidade e n.º (11)<br>101770                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | T D            | Data do pedido: (22) | Classificação Internacional (51)      |
| Requerente (71): ELI LILLY AND COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos da América do Norte                                                                                                                                                                                                                                               |                |                      |                                       |
| Inventores (72): ELIZABETH SMITH LABELL, WAYNE DOUGLAS LUKE, JOHN MCNEILL MCGILL, III E RANDAL SCOT MILLER, residentes nos Estados Unidos da América do Norte                                                                                                                                                                                                                                                          |                |                      |                                       |
| Reivindicação de prioridade(s) (30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                      | Figura (para interpretação do resumo) |
| Data do pedido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | País de Origem | N.º de pedido        |                                       |
| 19.09.94                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 08/308.325     | E.U.A.               |                                       |
| 26.04.95                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 08/427.914     | E.U.A.               |                                       |
| Epigrafe: (54)<br><b>"HIDROCLORETO CRISTALINO NÃO SOLVATADO DE UM DERIVADO DE BENZO[b]TIOFENO E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM"</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |                      |                                       |
| Resumo: (máx. 150 palavras) (57)<br><br>O presente invento diz respeito a uma nova forma não solvatada cristalina de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno, que apresenta um padrão de difracção de raios X característico. O invento diz também respeito a uma formulação farmacêutica contendo este composto cristalino, que é útil como produto farmacêutico |                |                      |                                       |

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



## DESCRIÇÃO

### **"HIDROCLORETO CRISTALINO NÃO SOLVATADO DE UM DERIVADO DE BENZO[b]TIOFENO E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM"**

Este invento diz respeito a um novo produto farmacêutico. Mais particularmente, o invento diz respeito a uma nova forma não solvatada cristalina de hidrocloreto de um 2-aril-6-hidroxi-3-[4-(2-aminoetoxi)benzoil]benzo[b]-tiofeno.

A Patente dos E.U.A. Nº 4 418 068 descreve o hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno, conhecido como hidrocloreto de raloxifene, que se tem mostrado particularmente promotor como agente farmacêuticamente activo. Infelizmente, este composto tem-se revelado extremamente difícil de purificar. Os problemas particulares têm surgido devido à contaminação por solvente. Por exemplo, o processo descrito no *Journal of Medicinal Chemistry*, 27 (8), 1057-1066 (1984), para a síntetização de raloxifene tinha uma séria deficiência que levava à produção de um composto solvatado contaminado com clorobenzeno, um conhecido carcinogénio. Além disso, outros processos descritos na literatura utilizaram uma acilação de Friedel-Crafts catalisada por cloreto de alumínio clássica. O produto de tais processos contém contaminantes de alumínio e vários produtos secundários de tioéster, que são difíceis de remover. Do mesmo modo, o produto destes processos da literatura tem um odor de tiol ou sulfureto residual desagradável.

De acordo com o presente invento, os Requerentes descobriram



agora que uma nova forma não solvatada cristalina pode ser produzida, estando isenta de, por exemplo, clorobenzeno e contaminantes de alumínio, pelo uso de um processo sintético desconhecido até agora.

A nova forma em cristal do invento revela substancialmente o padrão de difracção de raios X mostrado no Quadro 1.

Quadro 1

**Padrão de Difracção de Raios X para a Forma Não Solvatada em Cristal**

| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; $\text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ) | $I/I_0$<br>( $\times 100$ ) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 13,3864                                                                    | 71,31                       |
| 9,3598                                                                     | 33,16                       |
| 8,4625                                                                     | 2,08                        |
| 7,3888                                                                     | 7,57                        |
| 6,9907                                                                     | 5,80                        |
| 6,6346                                                                     | 51,04                       |
| 6,1717                                                                     | 29,57                       |
| 5,9975                                                                     | 5,67                        |
| 5,9135                                                                     | 9,87                        |
| 5,6467                                                                     | 38,47                       |
| 5,4773                                                                     | 10,54                       |
| 5,2994                                                                     | 4,74                        |
| 4,8680                                                                     | 4,03                        |
| 4,7910                                                                     | 5,98                        |
| 4,6614                                                                     | 57,50                       |
| 4,5052                                                                     | 5,75                        |
| 4,3701                                                                     | 9,03                        |
| 4,2516                                                                     | 69,99                       |
| 4,2059                                                                     | 57,64                       |
| 4,1740                                                                     | 65,07                       |
| 4,0819                                                                     | 12,44                       |



| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; $\text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ) | $I/I_0$<br>( $\times 100$ ) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 3,9673                                                                     | 22,53                       |
| 3,9318                                                                     | 100,00                      |
| 3,8775                                                                     | 9,07                        |
| 3,7096                                                                     | 33,38                       |
| 3,6561                                                                     | 21,65                       |
| 3,5576                                                                     | 3,36                        |
| 3,5037                                                                     | 7,97                        |
| 3,4522                                                                     | 18,02                       |
| 3,4138                                                                     | 4,65                        |
| 3,2738                                                                     | 10,23                       |
| 3,1857                                                                     | 8,90                        |
| 3,1333                                                                     | 6,24                        |
| 3,0831                                                                     | 9,43                        |
| 3,0025                                                                     | 12,13                       |
| 2,9437                                                                     | 4,96                        |
| 2,8642                                                                     | 7,70                        |
| 2,7904                                                                     | 11,95                       |
| 2,7246                                                                     | 3,05                        |
| 2,6652                                                                     | 3,32                        |
| 2,5882                                                                     | 7,30                        |

Preferivelmente, na nova forma não solvatada de hidrocloreto de raloxifene, a quantidade de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)-benzoil]benzo[b]tiofeno presente no material cristalino é de pelo menos 95% numa base ponderal (p/p), preferivelmente de pelo menos 98%, mais preferivelmente de pelo menos 99%. Mais particularmente, esta forma preferida está substancialmente isenta de clorobenzeno. Além disso, esta forma preferida está também substancialmente isenta de sais de alumínio e de impurezas de organoalumínio. Do mesmo modo, esta forma preferida está substancialmente isenta de odor.



O termo "substancialmente isenta de clorobenzeno", conforme aqui usado em referência ao hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno não solvatado cristalino, representa um composto que contém menos de 5% de clorobenzeno calculado numa base ponderal (p/p). Preferivelmente, a quantidade de clorobenzeno é inferior a 2%, mais preferivelmente inferior a 1%. Ainda mais preferivelmente, a quantidade de clorobenzeno no material não solvatado cristalino é inferior a 0,6%.

O termo "substancialmente isenta de sais de alumínio e de impurezas de organoalumínio", conforme aqui usado em referência ao hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno não solvatado cristalino, representa um composto que contém menos de 5% de sais de alumínio ou impurezas de organoalumínio calculado numa base ponderal (p/p). Sais de alumínio representativos incluem, mas sem constituir limitação, alcóxidos de alumínio, alumínio (III) complexado aos compostos da fórmula I ou IV, e tioaluminatos. Preferivelmente, a quantidade de sais de alumínio ou impurezas de organoalumínio é inferior a 2%, mais preferivelmente inferior a 1%.

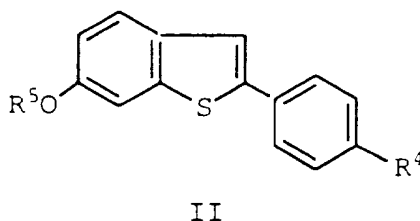
O termo "substancialmente isenta de odor", conforme aqui usado em referência ao hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno não solvatado cristalino, representa um composto que contém menos de 3% de impurezas de mercaptano ou sulfureto. Preferivelmente, a quantidade de impurezas de mercaptano ou sulfureto é inferior a 2%, mais preferivelmente inferior a 1%. As impurezas de mercaptano ou sulfureto incluem, mas sem constituir limitação, alquiltióis C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfuretos de metilo.

Este material cristalino não solvatado é mais puro do que o material

produzido pelos processos descritos na literatura. O material presente está isento de impurezas de alumínio, bem como de solventes hidrocarbonetos alifáticos clorados e solventes aromáticos. Esta forma não solvatada cristalina é particularmente preferido para uso no fabrico de composições farmacêuticas.

A preparação desta nova forma cristalina de hidrocloreto de raloxifene necessitou da descoberta de um novo processo que compreende os passos de:

(a) acilação do benzotiofeno da fórmula

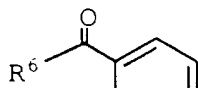


em que

$R^4$  representa alcoxi  $C_1-C_4$ , e

$R^5$  representa alquilo  $C_1-C_4$ ,

com um agente de acilação da fórmula



em que

$R^6$  representa cloro, bromo ou hidroxilo;

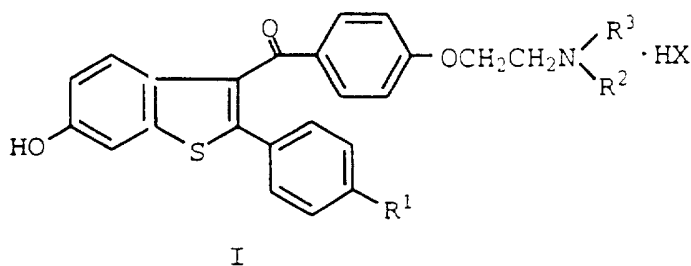
HX representa HCl ou HBr; e

$R^2$  e  $R^3$  conjuntamente com o átomo de azoto adjacente formam um grupo piperidino;

na presença de  $BX'_3$ , em que  $X'$  representa cloro ou bromo;

(b) desalquilação dos grupos fenólicos do produto de acilação do passo (a) por reacção com  $BX'_3$  adicional, em que  $X'$  é definido como anteriormente;

(c) isolamento de um solvato cristalino de um composto da fórmula



em que

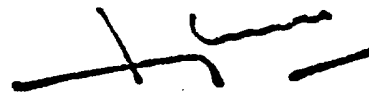
$R^1$  representa hidroxilo; e

$HX$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são definidos como anteriormente;

(d) reacção do referido solvato cristalino em metanol, ou numa mistura de metanol e água, com cerca de um equivalente de base;

(e) extracção facultativa da solução do passo (d) com um solvente hidrocarboneto alifático;

(f) adição de cerca de um equivalente de ácido clorídrico à



solução metanólica do passo (d) ou (e); e

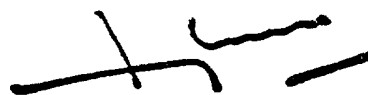
(g) isolamento do composto não solvatado cristalino.

No processo acima descrito prefere-se que as variáveis representem o seguinte:  $R^4$  representa metoxi,  $R^5$  representa metilo,  $R^6$  representa cloro, HX representa HCl,  $BX'_3$  representa  $BCl_3$ , o solvente hidrocarboneto alifático é hexano ou heptano e a base é hidróxido de sódio.

O termo "equivalentes molares", conforme aqui usado, refere-se à quantidade em moles do reagente tri-haleto de boro em relação à quantidade em moles do composto de partida benzotiofeno. Por exemplo, três milimoles de tricloreto de boro reagidas com uma milimole do composto benzotiofeno representarão três equivalentes molares de tricloreto de boro.

O termo "solvato" representa um agregado que compreende uma ou mais moléculas de soluto, tal como um composto de Fórmula I, com uma molécula de solvente. Os solvatos representativos são formados com clorobenzeno e 1,2-dicloroetano.

O novo processo usado para preparar a nova forma em cristal do presente invento usa tribrometo de boro ou tricloreto de boro como catalisador de acilação em vez do cloreto de alumínio descrito nos processos da literatura para a preparação do raloxifene. O cloreto de alumínio é difícil de manusear, especialmente numa escala comercial. Além disso, uma grande quantidade de cloreto de alumínio, tipicamente seis equivalentes, é necessária para a acilação e desalquilação. O cloreto de alumínio produz uma grande quantidade de produtos secundários de alumínio, os quais são arrastados durante a precipitação do produto e, subsequentemente, são difíceis de remover dos 2-aril-6-hidroxi-3-[4-



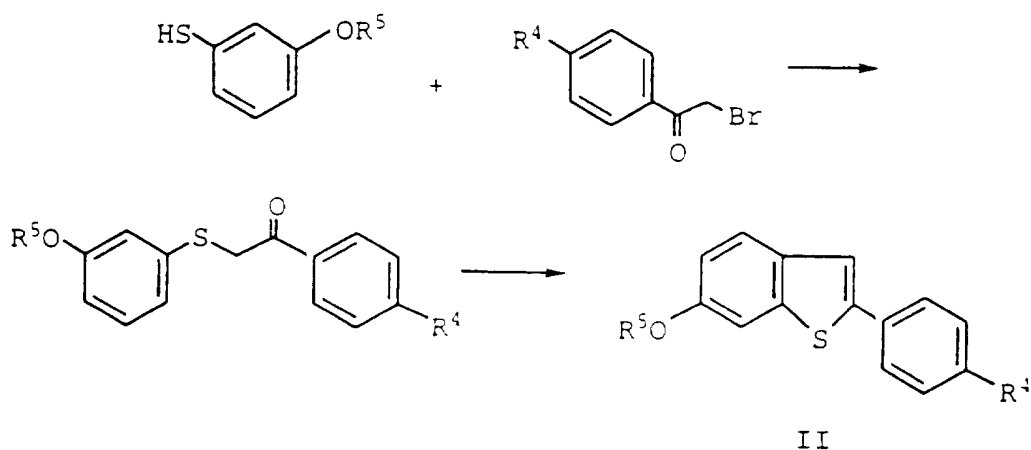
-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofenos farmacologicamente activos. As reacções catalisadas por cloreto de alumínio são geralmente uma mistura heterogénea. O processo descrito anteriormente é homogéneo e os produtos secundários de boro são solúveis nos solventes da manipulação. Além disso, a desalquilação catalisada por cloreto de alumínio requereu a adição de um mercaptano ou de um sulfureto para a separação do éter alquilaico produzindo sulfuretos de dialquilo, os quais exibem odores repulsivos. Tais mercaptanos ou sulfuretos são removíveis por recristalização; contudo, isto produz um solvente de recristalização com as impurezas odoríferas. O novo processo elimina o uso de alumínio e o uso de mercaptanos e sulfuretos odoríferos. Os processos da técnica produziam uma alta quantidade de substâncias relacionadas e altos níveis de sais de alumínio residuais no produto final. As substâncias relacionadas representativas incluem 6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno, 2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno, 6-hidroxi-3-(4-hidroxibenzoil)-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofeno, 4-(2-piperidinoetoxi)tiobenzoato de propilo, 4-(2-piperidinoetoxi)tiobenzoato de metilo, 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-5-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno e 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-7-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno. Os produtos secundários de boro são facilmente removidos do produto final. Ainda, o novo processo evita a deposição de desperdícios de alumínio. Quando a reacção é levada a cabo em 1,2-dicloroetano, as reacções são homogéneas permitindo a utilização de concentrações mais elevadas, e produz solvatos cristalinos que são prontamente isolados.

Os compostos de Fórmula II e de Fórmula III, os materiais de partida para o presente invento, podem ser preparados usando métodos orgânicos sintéticos padrão. O composto de partida de Fórmula II pode ser prontamente obtido por uma síntese que é exemplificada a seguir na Preparação I e delineada

*[Handwritten signature]*

no Esquema I.

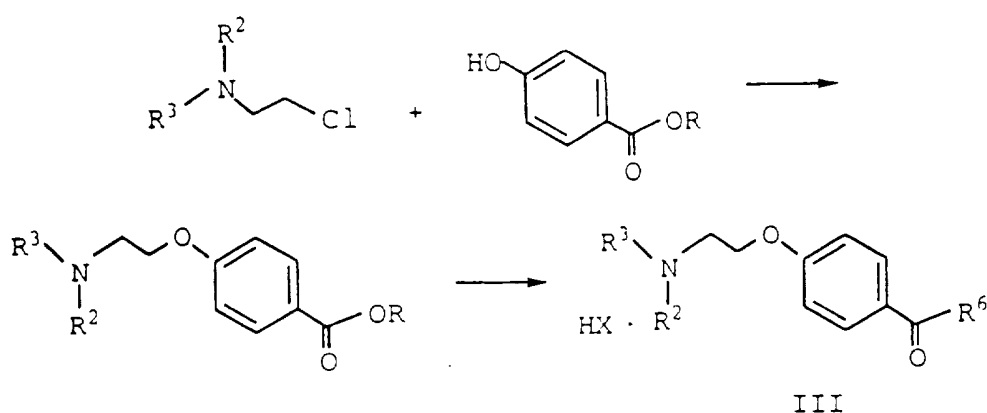
### Esquema I



Os compostos de Fórmula II, em que  $R^4$  representa alcoxi  $C_1-C_4$  e  $R^5$  representa alquilo  $C_1-C_4$ , podem ser preparados fazendo primeiro reagir um 3-alcoxibenzenotiol com um brometo de 4'-alcoxifenacilo na presença de uma base forte. As bases adequadas para esta transformação incluem, mas sem constituir limitação, hidróxido de potássio e hidróxido de sódio. A reação é tipicamente levada a cabo em etanol ou numa mistura de água e etanol a uma temperatura desde cerca de  $0^\circ\text{C}$  até cerca de  $50^\circ\text{C}$ . O passo seguinte é a ciclização do sulfureto de 3-alcoxifenil-fenacilo. A ciclização é convencionalmente levada a cabo pelo aquecimento do sulfureto de 3-alcoxifenil-fenacilo em ácido polifosfórico. A ciclização é tipicamente levada a cabo a uma temperatura desde cerca de  $80^\circ\text{C}$  até cerca de  $120^\circ\text{C}$ , preferivelmente desde  $85^\circ\text{C}$  até  $90^\circ\text{C}$ . O benzotiofeno de Fórmula II é tipicamente purificado por recristalização. Por exemplo, quando  $R^4$  representa metoxi e  $R^5$  representa metilo, o composto de Fórmula II pode ser recristalizado a partir de acetato de etilo.

O agente de acilação para o presente processo, um composto de Fórmula III, pode ser preparado como se mostra no Esquema II, em que as variáveis  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  e HX são como definidas anteriormente e R representa alquilo  $C_1-C_4$ .

### Esquema II



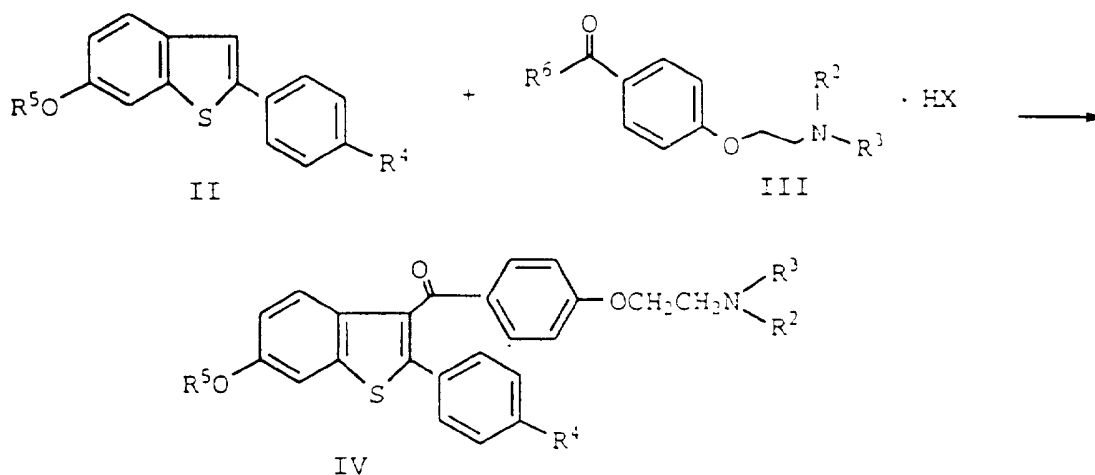
Geralmente, um 4-hidroxibenzoato de alquilo  $C_1-C_4$  é alquilado com 1-(2-cloroetil)piperidina na presença de uma base inorgânica e o grupo éster é hidrolizado para se produzirem os compostos de Fórmula III, em que  $R^6$  representa hidroxilo. As bases inorgânicas adequadas para esta alquilação incluem carbonato de potássio e carbonato de sódio. Os solventes adequados para esta alquilação são solventes orgânicos polares não reactivos tais como metiletilcetona e dimetilformamida. O éster é hidrolizado usando métodos de síntese padrão, tais como por reacção do intermediário alquilado com uma base aquosa ou ácido aquoso. Por exemplo, o éster de etilo é prontamente hidrolizado por reacção com hidróxido de sódio 5 N num solvente orgânico miscível em água, tal como metanol. A acidificação da reacção com ácido clorídrico concentrado produz o composto de Fórmula III, em que  $R^6$  representa hidroxilo, na forma de sal hidrocloreto.



Os compostos de Fórmula III, em que  $R^6$  representa cloro ou bromo, podem ser preparados por halogenação dos compostos de Fórmula III em que  $R^6$  representa hidroxilo. Os agentes de halogenação adequados incluem cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo, brometo de tionilo, tribrometo de fósforo, trifosgênio e fosgênio. Preferivelmente,  $R^6$  representa cloro. Os solventes adequados para esta reacção incluem cloreto de metileno, 1,2-diclorobenzeno, clorobenzeno e 1,2-dicloroetano. Preferivelmente, a reacção de halogenação é levada a cabo no mesmo solvente que a reacção de acilação subsequente. Uma quantidade catalítica de dimetilformamida, desde cerca de 0,05 até cerca de 0,25 equivalentes é adicionada à reacção de cloração. Quando a reacção é levada a cabo em 1,2-dicloroetano, a reacção está completa depois de cerca de 2 a 5 horas a cerca de 47 °C. Os compostos de Fórmula III, em que  $R^6$  representa cloro, podem ser armazenados na forma de um sólido ou na forma de uma solução ou mistura com cloreto de metileno, clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno ou 1,2-dicloroetano. Preferivelmente, a reacção de cloração e a reacção de acilação são levadas a cabo sucessivamente no mesmo recipiente de reacção.

Os 2-aryl-6-hidroxi-3-[4-(2-aminoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofenos podem ser preparados por acilação e subsequente desalquilação dos grupos fenólicos em dois passos distintos, ou sequencialmente numa reacção de "recipiente único". A síntese de passo a passo é descrita nos parágrafos seguintes. O intermediário benzotiofeno acilado, um composto de Fórmula IV, pode ser preparado como se mostra no Esquema III, em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e HX são como definidos anteriormente.

### Esquema III



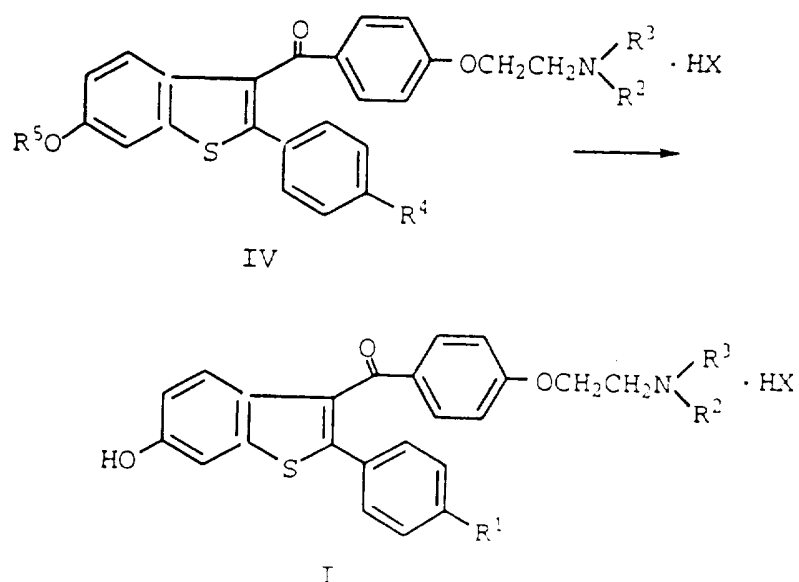
Geralmente, o benzotiofeno intermediário II é acilado com um composto de Fórmula III usando tricloreto de boro ou tribrometo de boro como catalisador de acilação. A reacção é levada a cabo num solvente orgânico, tal como clorobenzeno, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenzeno, bromobenzeno, clorofórmio, 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2,3-tricloropropano ou fluorobenzeno. Preferivelmente, a acilação é levada a cabo em cloreto de metileno, clorobenzeno ou 1,2-dicloroetano. Mais preferivelmente, o passo de acilação é levado a cabo em cloreto de metileno. A taxa de acilação do composto de Fórmula II e a taxa de desalquilação dos éteres fenólicos dos compostos das Fórmulas II e IV variam com a escolha do solvente, temperatura de reacção e com a escolha do tri-haleto de boro. Porque os compostos de Fórmula II que têm um ou mais grupos fenólicos desprotegidos não acilarão prontamente sob estas condições, a quantidade de desalquilação deve ser minimizada. Devido ao tribrometo de boro ser mais preferido para a desalquilação dos éteres fenólicos, o tri-haleto de boro preferido para a catalização da acilação é o tricloreto de boro. Para as reacções catalisadas por tricloreto de boro em cloreto de metileno, a reacção de acilação pode ser realizada à temperatura ambiente, com desalquilação mínima dos compostos de Fórmulas II e IV. Noutros solventes, a

*[Handwritten signature]*

reacção de acilação é levada a cabo a temperaturas mais baixas, tais como desde -10 °C até 10 °C, para minimizar a quantidade de desalquilação do material de partida e do produto da reacção. Quando R<sup>6</sup> representa cloro, pelo menos 2 equivalentes molares do reagente tri-haleto são necessários para a acilação. Quando é usado o ácido benzóico como agente de acilação (R<sup>6</sup> representa OH), são tipicamente utilizados cinco equivalentes do tri-haleto de boro. O composto de fórmula IV pode ser isolado na forma de sal hidrocloreto ou hidrobrometo, ou na forma de base livre.

No processo passo a passo, o intermediário acilado (composto de Fórmula IV) é desalquilado para produzir o composto de Fórmula I como se mostra no Esquema IV, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e HX são como definidos anteriormente.

#### Esquema IV



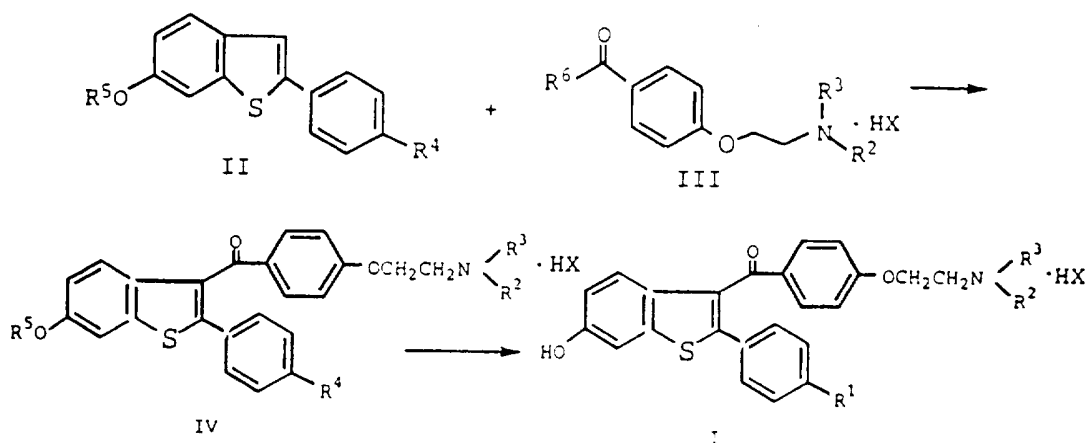
O composto de Fórmula I pode ser produzido por reacção do sal hidrocloreto ou hidrobrometo do composto de Fórmula IV com tribrometo de



boro ou tricloreto de boro. O tri-haleto de boro preferido para a desalquilação é o tribrometo de boro. Esta reacção de desalquilação pode ser levada a cabo numa variedade de solventes orgânicos, tais como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2,3-tricloropropano, 1,2-diclorobenzeno ou fluorobenzeno. O solvente preferido é o 1,2-dicloroetano. Quando o sal de adição de ácido é usado como material de partida, a quantidade de produtos secundários resultantes da desalquilação do grupo aminoetilo é minimizada. Quando é usado o cloreto de metileno como solvente e o reagente de boro é o tricloreto de boro, a reacção é geralmente levada a cabo a uma temperatura desde cerca de 55 °C até cerca de 75 °C, produzindo o composto de Fórmula I com nenhuma separação detectável do grupo aminoetilo. Noutros solventes, tais como clorofórmio, 1,2-dicloroetano, 1,2-diclorobenzeno ou fluorobenzeno, a desalquilação ocorre prontamente à temperatura ambiente. Por exemplo, quando o 1,2-dicloroetano é o solvente, a reacção é geralmente levada a cabo a uma temperatura desde cerca de 25 °C até cerca de 35 °C com nenhuma separação detectável do grupo aminoetilo. Pelo menos quatro equivalentes do reagente tri-haleto de boro são tipicamente usados para o completamento da reacção dentro de um tempo razoável.

Preferivelmente, os compostos de Fórmula I são preparados por uma síntese em "recipiente único" a partir dos compostos de Fórmulas II e III como se mostra no esquema V, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e HX são como definidos anteriormente.

### Esquema V



O composto benzotiofeno de Fórmula II é acilado com o composto de Fórmula III na presença de tricloreto de boro ou tribrometo de boro; o tricloreto de boro é preferido para o processo de "recipiente único". A reacção pode ser levada a cabo numa variedade de solventes orgânicos, tais como clorofórmio, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano, 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2-diclorobenzeno ou fluorobenzeno. O solvente preferido para esta síntese é o 1,2-dicloroetano. A reacção é levada a cabo a uma temperatura desde cerca de -10 °C até cerca de 25 °C, preferivelmente a 0 °C. A reacção é melhor levada a cabo a uma concentração do composto benzotiofeno de Fórmula II desde cerca de 0,2 M até cerca de 1,0 M. A reacção de acilação está geralmente completa depois de cerca de duas horas até cerca de oito horas.

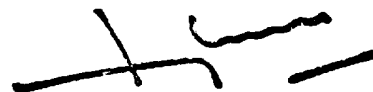
O benzotiofeno acilado, o composto de Fórmula IV, é convertido para um composto de Fórmula I sem isolamento. Esta conversão é realizada pela adição de tri-haleto de boro adicional e aquecimento da mistura resultante. Preferivelmente, dois a cinco equivalentes molares de tricloreto de boro são adicionados à mistura de reacção, mais preferivelmente três equivalentes molares. Esta reacção é levada a cabo a uma temperatura desde cerca de 25 °C até cerca de



40 °C, preferivelmente a 35 °C. A reacção está geralmente completa depois de cerca de 4 a 48 horas. A reacção de acilação/desalquilação é extinta por adição em álcool ou numa mistura de álcoois. Os álcoois adequados para utilização na extinção da reacção incluem metanol, etanol e isopropanol. Preferivelmente, a mistura de reacção de acilação/desalquilação é adicionada a uma mistura de etanol e metanol (3A) 95:5. O etanol 3A pode estar à temperatura ambiente ou ser aquecido ao refluxo, preferivelmente está em refluxo. Quando a extinção é realizada desta maneira, o composto de Fórmula I cristaliza convenientemente a partir da mistura alcoólica resultante. Geralmente, são usados 1,25 - 3,75 mL de álcool por milimole do benzenotiofeno, material de partida.

O produto de cristalização deste processo de "recipiente único", quando é usado o tricloreto de boro, é isolado na forma do solvato do sal hidrocloreto. Tais solvatos cristalinos são obtidos sob uma variedade de condições. Geralmente, a forma do produto do presente processo é determinada pela escolha do solvente da acilação/desalquilação, tri-haleto de boro, e das condições de manipulação. Por exemplo, quando o solvente da acilação/desalquilação é 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano ou fluorobenzeno, o produto isolado é o solvato cristalino que contém 1,2-dicloroetano, 1,2,3-tricloropropano ou fluorobenzeno, respectivamente.

Um solvato particularmente útil do composto de Fórmula I é o solvato de 1,2-dicloroetano. Este solvato é preparado levando a cabo o processo de acilação/desalquilação em "recipiente único" em 1,2-dicloroetano. Quando R<sup>1</sup> representa hidroxilo, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> em conjunto com o átomo de azoto adjacente formam um grupo piperidino e HX representa HCl, o solvato de 1,2-dicloroetano pode existir em duas formas distintas. Uma forma de solvato cristalino, denominada forma I em cristal, é preparada pela extinção da reacção de acilação/desalquilação catalisada por tricloreto de boro com etanol. Preferivel-



mente, uma mistura de etanol e metanol (95:5) é usada na preparação desta forma em cristal. Esta forma em cristal particular é caracterizada pelo padrão de difracção de raios-X mostrado no Quadro 2.

**Quadro 2**  
**Padrão de Difracção de Raios X para a Forma I em Cristal**

| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; $\text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ) | $I/I_0$<br>( $\times 100$ ) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 16,1265                                                                    | 3,80                        |
| 10,3744                                                                    | 8,63                        |
| 8,3746                                                                     | 5,29                        |
| 7,9883                                                                     | 36,71                       |
| 7,2701                                                                     | 5,06                        |
| 6,5567                                                                     | 70,77                       |
| 6,2531                                                                     | 6,79                        |
| 5,5616                                                                     | 24,05                       |
| 5,3879                                                                     | 100,00                      |
| 5,0471                                                                     | 89,64                       |
| 4,7391                                                                     | 85,96                       |
| 4,6777                                                                     | 39,36                       |
| 4,6332                                                                     | 62,60                       |
| 4,5191                                                                     | 77,56                       |
| 4,2867                                                                     | 36,82                       |
| 4,2365                                                                     | 41,66                       |
| 4,1816                                                                     | 49,60                       |
| 4,0900                                                                     | 11,28                       |
| 3,9496                                                                     | 11,85                       |
| 3,7869                                                                     | 36,25                       |
| 3,7577                                                                     | 56,16                       |
| 3,6509                                                                     | 40,62                       |

| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; Å = 10 <sup>-10</sup> m) | I/I <sub>0</sub><br>(× 100) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 3,6509                                                          | 40,62                       |
| 3,5751                                                          | 15,65                       |
| 3,5181                                                          | 21,52                       |
| 3,4964                                                          | 18,53                       |
| 3,4361                                                          | 33,60                       |
| 3,3610                                                          | 6,21                        |
| 3,3115                                                          | 4,95                        |
| 3,2564                                                          | 7,36                        |
| 3,2002                                                          | 3,80                        |
| 3,1199                                                          | 15,77                       |
| 3,0347                                                          | 14,84                       |
| 2,8744                                                          | 9,67                        |
| 2,8174                                                          | 10,82                       |
| 2,7363                                                          | 11,51                       |

A quantidade de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno presente no material cristalino é de cerca de 87.1%, conforme determinado usando o ensaio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) descrito a seguir. A quantidade de 1,2-dicloroetano presente no material cristalino é de cerca de 0,55 equivalentes molares, conforme determinado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Um grande cristal, isolado, analiticamente puro do solvato de 1,2-dicloroetano da forma I foi preparado para análise de raios-X a cristal isolado. Este cristal isolado foi preparado colocando uma solução metanólica saturada de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno numa atmosfera saturada com 1,2-dicloroetano (*ver* Exemplo 6). Foi recolhido um total de 8419 reflexões com 2θ inferior a 116° e usado para resolver a estrutura. A estrutura revelada pelos raios-X mostra



claramente que o material cristalino é um solvato de 1,2-dicloroetano que tem uma razão de 1:2 de moléculas de solvente para moléculas de soluto. O espectro do padrão de difracção em pó de raios-X teórico, calculado a partir dos dados de raios-X de cristal isolado, é idêntico ao listado no Quadro 2, indicando que ambos os solvatos são idênticos.

A nova forma cristalina não solvatada de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno proporcionada pelo invento é preferida para uso em formulações farmacêuticas devido à ausência de solvente que afectaria adversamente o paciente. Esta forma de cristal pode ser preparada por recristalização do sal hidrocloreto solvatado produzido pelo processo de reacção de acilação/desalquilação catalisada por tricloreto de boro descrito anteriormente. Geralmente, o sal hidrocloreto solvatado é adicionado a uma solução de hidróxido de sódio em metanol ou uma mistura de metanol e água. Pelo menos um equivalente de base é usado para a dissolução e para assegurar que o sal hidrocloreto é convertido para a base livre. É facultativamente adicionado carbono activado à solução de reacção para facilitar a remoção de impurezas. A mistura é filtrada para remover o carbono, se presente, e quaisquer impurezas insolúveis. O filtrado é facultativamente extraído com um solvente hidrocarboneto alifático, tal como hexano ou heptano, para a remoção de alguns solventes residuais usados na reacção de acilação/desalquilação. O passo de extracção é necessário quando a reacção de acilação/desalquilação é levada a cabo em solventes aromáticos, tais como *o*-diclorobenzeno. A solução de metanol é acidificada com ácido clorídrico, tal como ácido clorídrico gasoso (gás cloreto de hidrogénio) ou aquoso, provocando-se a cristalização do 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno na forma do sal hidrocloreto não solvatado. A lama cristalina resultante é preferivelmente agitada à temperatura ambiente durante desde cerca de uma até cerca de duas horas para se assegurar a



cristalização completa. A forma cristalina não solvatada é isolada por filtração, seguida por secagem em vácuo.

A nova forma não solvatada cristalina de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno pode ser preparada por um segundo processo de recristalização a partir de certas formas solvatadas de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno produzidas pelo processo de acilação/desalquilação catalisado por  $\text{BCl}_3$ , tricloreto de boro, aqui descrito. Geralmente, o sal hidrocloreto solvatado é dissolvido numa solução quente, desde cerca de 50 °C até cerca da temperatura de refluxo, que compreende metanol e água, onde a água se encontra a cerca de 3% até cerca de 10% numa base volumétrica. A solução resultante pode ser filtrada para se removerem impurezas insolúveis. A solução, ou o filtrado, é concentrado por destilação do solvente, produzindo o material não solvatado cristalino. Este material não solvatado cristalino é isolado usando técnicas padrão, tais como filtração e secagem. Este processo de cristalização por metanol/água a quente pode ser usado para a preparação de formas de cristal não solvatado a partir de certos solvatos cristalinos, em que o ponto de ebulição do solvente no solvato é inferior a cerca de 85 °C.

Este segundo processo de recristalização produz a nova forma não solvatada cristalina de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno na forma de cristais rectangulares grandes. Tais cristais são particularmente vantajosos em processos de produção em escala para o fabrico deste composto farmacêuticamente útil. Por exemplo, os cristais rectangulares grandes facilitam a separação e isolamento a partir do meio de recristalização, são facilmente lavados com solvente para se removerem resíduos de solvente e são facilmente manuseados no processo de secagem. Usando técnicas de difracção de luz laser para calcular a dimensão de partícula



destes cristais grandes, a dimensão de partícula média é maior do que 100  $\mu\text{m}$ .

Os seguintes exemplos ilustram mais o presente invento. Os exemplos não devem ser entendidos como limitantes do espírito e alcance do invento seja a que título for. Todas as experiências de acilação e desalquilação foram realizadas sob pressão positiva de azoto seco. Todos os solventes e reagentes foram usados conforme obtidos. As percentagens são geralmente calculadas numa base ponderal (p/p); excepto para os solventes de HPLC que são calculados numa base volumétrica (v/v). Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão ( $^1\text{H}$ -RMN) foram obtidos num espectrómetro Bruker AC-300 em 300,135 MHz. Os pontos de fusão foram determinados por calorimetria de varrimento diferencial (DSC) num TA Instrument DCS 2920 usando uma célula fechada e uma razão de aquecimento de 2  $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ . Os espectros de difracção de raios-X em pó foram obtidos num X-Ray Powder Diffractometer Siemens D5000 usando radiação de cobre e um detector de Si(Li).

As reacções foram geralmente monitorizadas durante o seu completamento usando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A reacção que produz o cloreto de ácido, o composto de Fórmula III em que  $\text{R}^6$  representa cloro, foi monitorizada usando uma coluna Zorbax RX-C8 (25 cm  $\times$  4,6 mm d.i.; partícula de 5  $\mu\text{m}$ ) eluindo com uma mistura de fosfato ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 60 mM e octano-sulfonato (pH 2,0)/acetonitrilo (60:40) 10 mM. O composto de Fórmula III foi derivatizado com metanol e analisado usando um padrão de referência de éster metílico. A reacção foi monitorizada pela adição de cerca de 0,3 mL da solução de cloreto de ácido a 1 mL de metanol gradiente de HPLC. A mistura resultante foi vigorosamente agitada e deixada a derivatizar. Após 30 minutos, foi adicionado acetonitrilo (6 mL) seguido por diluição até 100 mL com o eluente descrito anteriormente.



As reacções de acilação, desalquilação ou acilação/desalquilação foram também monitorizadas ao seu completamento por HPLC. Uma amostra da mistura de reacção foi ensaiada usando uma coluna Zorbax RX-C8 (25 cm × 4,6 mm d.i.; partícula de 5 µm) eluindo com um gradiente conforme se mostra a seguir:

#### Sistema Solvente Gradiente

| Tempo (min) | A (%) | B (%) |
|-------------|-------|-------|
| 0           | 60    | 40    |
| 5           | 60    | 40    |
| 10          | 45    | 55    |
| 20          | 38    | 62    |
| 25          | 45    | 55    |
| 32          | 45    | 55    |
| 37          | 60    | 40    |
| 42          | 60    | 40    |

A: HClO<sub>4</sub> 0,05 M (pH = 2,0)

B: acetonitrilo

A mistura de reacção foi analisada diluindo uma amostra de 0,1 a 0,2 mL para 50 mL com uma mistura 60:40 de A/B. De modo semelhante, o licor-mãe das recristalizações foi sujeito a amostragem de um modo semelhante.

A quantidade (percentagens) de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno no material cristalino (pureza) foi determinado pelo seguinte método. Uma amostra do sólido cristalino (5 mg) foi pesado no interior de um recipiente volumétrico de 100 mL e dissolvido numa mistura 70:30 (v/v) de tampão fosfato de sódio 75 mM (pH 2,0) e acetonitrilo. Um alíquota desta solução (10 µL) foi sujeito a ensaio de cromatografia líquida de alta eficiência, usando uma coluna Zorbax RX-C8



(25 cm × 4,6 mm d.i.; partícula de 5 µm) e detecção UV (280 nm). Foi usado o seguinte sistema solvente gradiente:

**Sistema Solvente Gradiente (Pureza)**

| Tempo (min) | A (%) | B (%) |
|-------------|-------|-------|
| 0           | 70    | 30    |
| 12          | 70    | 30    |
| 14          | 25    | 75    |
| 16          | 70    | 30    |
| 25          | 70    | 30    |

A: tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  75 mM (pH = 2,0)

B: acetonitrilo

A percentagem de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno na amostra foi calculada usando a área de pico, declive (m) e intersecção (b) da curva de calibração com a seguinte equação:

$$\% \text{ de pureza} = \frac{\text{área de pico} - b}{m} \times \frac{\text{volume da amostra (mL)}}{\text{peso da amostra (mg)}}$$

A quantidade (percentagem) de solvente, tal como metanol, etanol ou 1,2-dicloroetano, presente no material cristalino é determinada por cromatografia gasosa. Uma amostra do sólido cristalino (50 mg) foi pesado no interior de um frasco volumétrico de 10 mL e dissolvido numa solução de 2-butanol (0,025 mg/mL) em dimetilsulfóxido. Uma amostra desta solução foi analisada num cromatógrafo de gás usando uma coluna DB Wax (30 m × 0,53 mm d.i.; partícula de 1 µm) com um fluxo de coluna de 10 mL/min e detecção de ionização de chama. A temperatura da coluna foi subida de 35 °C para 230 °C ao longo de um período de 12 minutos. A quantidade de solvente foi



determinada pela comparação do padrão interno (2-butanol), usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de solvente} = \frac{C}{D} \times \frac{E}{F} \times \frac{G}{H} \times I$$

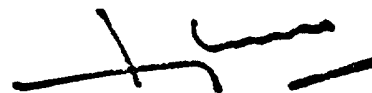
em que:

- C = proporção de solvente na amostra
- D = proporção média de padrão para solvente específico
- E = peso médio do padrão
- F = peso da amostra (mg)
- G = volume da amostra (10 mL)
- H = volume do padrão (10,000 mL)
- I = pureza do padrão (%)

## PREPARAÇÃO 1

### 6-Metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno

Uma solução de 3-metoxibenzenotiol (100 g) e hidróxido de potássio (39,1 g) em água (300 mL) foi adicionada a etanol desnaturado (750 mL) e a mistura resultante foi arrefecida até 0 °C. A mistura fria foi tratada com brometo de 4'-metoxifenacilo (164 g) em várias pequenas porções. Depois de se completar a adição, a mistura foi arrefecida ao longo de mais dez minutos e, em seguida, foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Depois de três horas, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi tratado com água (200 mL). A mistura resultante foi tratada com acetato de etilo e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com água (2×), solução de bicarbonato de sódio (2×) e solução de cloreto de sódio (2×). A fase orgânica foi em seguida seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada até à secura em vácuo para se obter 202 g de α-(3-metoxifeniltio)-4-metoxiacetofenona. Este produto cru foi cristalizado a partir de metanol e lavado com hexano para dar 158 g.



Ponto de Fusão: 53 °C.

Ácido polifosfórico (930 g) foi aquecido até 85 °C e tratado com o produto intermediário referido acima (124 g) em pequenas porções ao longo de 30 minutos. Depois de se completar a adição, a mistura resultante foi agitada a 90 °C. Depois de 45 minutos adicionais, a mistura de reação foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Esta mistura foi tratada com gelo moído enquanto a mistura era arrefecida num banho de gelo. A mistura resultante foi tratada com água (100 mL) produzindo um precipitado cor-de-rosa claro. O precipitado foi isolado por filtração, lavado com água e metanol e seco em vácuo a 40 °C para dar 119 g de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)benzo[b]tiofeno. Deste produto cru foi feita uma lama com metanol quente, e foi filtrado e lavado com metanol frio. O material sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etilo (4 L), filtrado, lavado com hexano e seco em vácuo dando 68 g do composto mencionado em título.

Ponto de Fusão: 187 – 190,5 °C.

## PREPARAÇÃO 2

### 4-(2-Piperidinoetoxi)benzoato de etilo

Uma mistura de 4-hidroxibenzoato de etilo (8,31 g), mono-hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (10,13 g), carbonato de potássio (16,59 g) e metiletilcetona (60 mL) foi aquecida até 80 °C. Após uma hora, a mistura foi arrefecida até cerca de 55 °C e tratada com um adicional de mono-hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (0,92 g). A mistura resultante foi aquecida até 80 °C. A reação foi monitorizada por cromatografia de camada fina (TLC), usando placas de gel de sílica e acetato de etilo/acetonitrilo/trietilamina (10:6:1; v/v). Porções adicionais de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina são adicionadas até o éster de 4-hidroxibenzoato de



partida ser consumido. Depois de se completar a reacção, a mistura de reacção foi tratada com água (60 mL) e deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. A camada aquosa foi descartada e a camada orgânica foi concentrada em vácuo a 40 °C e 40 mmHg ( $5,3 \cdot 10^2$  Pa). O óleo resultante foi usado no passo seguinte sem mais purificação.

### **PREPARAÇÃO 3**

#### **Hidrocloreto do ácido 4-(2-piperidinoetoxi)benzóico**

Uma solução do composto preparado como se descreveu na Preparação 2 (cerca de 13,87 g) em metanol (30 mL) foi tratada com hidróxido de sódio 5 N (15 mL) e aquecida até 40 °C. Após 4½ horas, foi adicionada água (40 mL). A mistura resultante foi arrefecida até 5–10 °C e foi adicionado lentamente ácido clorídrico concentrado (18 mL). O composto mencionado em título cristalizou durante a acidificação. Este produto cristalino foi recolhido por filtração e seco em vácuo a 40–50 °C para dar um rendimento de 83% do produto mencionado em título.

Ponto de Fusão: 270 – 271 °C.

### **PREPARAÇÃO 4**

#### **Hidrocloreto de cloreto de 4-(2-piperidinoetoxi)benzoílo**

Uma solução do composto preparado como se descreveu na Preparação 3 (30,01 g) e dimetilformamida (2 mL) em cloreto de metileno (500 mL) foi tratada com cloreto de oxalilo (10,5 mL) ao longo de um período de 30–35 minutos. Após agitação durante cerca de 18 horas, a reacção foi examinada ao completamento por análise de HPLC. Cloreto de oxalilo adicional pode ser adicionado à reacção se o ácido carboxílico de partida estiver presente. Depois do completamento, a solução de reacção foi evaporada até à secura em



vácuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (200 mL) e a solução resultante foi evaporada até à secura. Este procedimento de dissolução/evaporação foi repetido para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido. O composto mencionado em título pode ser guardado na forma de um sólido ou na forma de uma solução 0,2 M em cloreto de metileno (500 mL).

### EXEMPLO 1

#### **Hidrocloreto de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno**

Uma mistura do composto preparado como se descreveu na Preparação 1 (8,46 g) e o cloreto de ácido preparado como se descreveu na Preparação 4 (10,0 g) em cloreto de metileno (350 mL) foi arrefecida até cerca de 20–25 °C. A mistura fria foi tratada com tricloreto de boro (2,6 mL) e a mistura resultante foi agitada mecanicamente. A reacção foi monitorizada por HPLC usando o ensaio descrito anteriormente. Após 85 minutos, o rendimento da HPLC *in situ* baseado num padrão de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno foi de 88%.

### EXEMPLO 2

#### **Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno, solvato de 1,2-dicloroetano (Forma I em cristal)**

Uma solução de hidrocloreto de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno (2,0 g) em 1,2-dicloroetano (20 mL) foi tratada com tricloreto de boro (2,0 mL). A mistura resultante foi agitada a 35 °C durante cerca de 18 horas. Uma mistura de etanol e metanol (10 mL; 95:5;



3A) foi tratada com a mistura de reacção anteriormente referida, causando o refluxo da mistura alcoólica. Depois de se completar a adição, a lama cristalina resultante foi agitada a 25 °C. Após uma hora, o produto cristalino foi filtrado, lavado com etanol frio (10 mL) e seco a 40 °C em vácuo para dar 1,78 g do composto mencionado em título. O padrão de difracção em pó de raios-X é idêntico ao relatado no Quadro 1.

Ponto de Fusão: 255 °C.

Pureza: 80,2%.

1,2-Dicloroetano: 7,5% (cromatografia gasosa).

### EXEMPLO 3

**Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-  
benzo[b]tiofeno, solvato de 1,2-dicloroetano  
(Forma I em cristal)**

Uma mistura do composto preparado como se descreveu na Preparação 2 (15 g) e dimetilformamida (0,2 mL) em 1,2-dicloroetano (250 mL) foi arrefecida até 0 °C. Fosgénio (8,25 mL) foi condensado num funil de adição revestido frio (-10 °C) e adicionado à mistura fria ao longo de um período de dois minutos. A mistura resultante foi aquecida até cerca de 47 °C. Depois de cerca de duas horas e meia, fez-se um ensaio por HPLC ao completamento da reacção. Pode ser adicionado mais fosgénio para se completar a reacção. O fosgénio em excesso foi removido por destilação a vácuo a 30-32 °C e 105-110 mmHg ( $1,39-1,46 \cdot 10^4$  Pa).

Após cerca de três a quatro horas, a solução de reacção foi tratada com o composto preparado conforme descrito na Preparação 1 (13,52 g). A solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Tricloreto de boro (12,8 mL) foi condensado num cilindro graduado e adicionado à mistura de reacção fria. Após



oito horas a 0 °C, a solução de reacção foi tratada com tricloreto de boro adicional (12,8 mL). A solução resultante foi aquecida até 30 °C. Após 15 horas, a reacção foi monitorizada por HPLC ao completamento.

Uma mistura de etanol e metanol (125 mL; 95:5; 3A) foi aquecida até refluxar e tratada com a solução de reacção anterior ao longo de um período de 60 minutos. Depois de se completar a adição, o recipiente de reacção de acilação/desalquilação foi enxaguado com adição de etanol (30 mL). A lama resultante foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente com agitação. Após uma hora à temperatura ambiente, o produto cristalino foi filtrado, lavado com etanol (75 mL) e seco a 40 °C em vácuo para dar 25,9 g do composto mencionado em título. O padrão de difracção em pó de raios-X é idêntico ao relatado no Quadro 1.

Ponto de Fusão: 261 °C.

Pureza: 87,1%.

1,2-Dicloroetano: 0,55 equivalentes molares (<sup>1</sup>H-RMN).

#### EXEMPLO 4

**Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno, solvato de 1,2-dicloroetano**  
(Forma II em cristal)

Uma mistura do composto preparado como se descreveu na Preparação 1 (2,92 g), do composto preparado como se descreveu na Preparação 4 (3,45 g) e 1,2-dicloroetano (52 mL) foi arrefecida até cerca de 0 °C. Gás de tricloreto de boro foi condensado no interior de um cilindro graduado frio (2,8 mL) e adicionado à mistura fria acima descrita. Após oito horas a 0 °C, a mistura de reacção foi tratada com tricloreto de boro adicional (2,8 mL). A solução resultante foi aquecida até 35 °C. Após 16 horas, a reacção estava



completa.

Metanol (30 mL) foi tratado com a mistura de reacção anterior ao longo de um período de 20 minutos, causando o refluxo do metanol. A lama resultante foi agitada a 25 °C. Após uma hora, o produto cristalino foi filtrado, lavado com metanol frio (8 mL) e seco a 40 °C em vácuo para dar 5,14 g do composto mencionado em título. Devido à diferença na condição de manipulação, o solvato cristalino difere do obtido no Exemplo 3.

Ponto de Fusão: 225 °C.

Pureza: 86,8%.

1,2-Dicloroetano: 6,5% (cromatografia gasosa).

## EXEMPLO 5

### **Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno**

O composto preparado como se descreveu no Exemplo 3 (4,0 g) deu uma lama em metanol (30 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reacção resultante foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio (0,313 g) em metanol (10 mL). Depois de se completar a dissolução, carbono activado (0,4 g; Darco G-60, Aldrich Chem. Co., Inc., Milwaukee, WI, USA) foi adicionado à solução. Após 30 minutos, a lama foi filtrada através de papel de filtro Whatman N° 1 pré-revestido com terra de diatomáceas (Hyflo Super Cel<sup>®</sup>, Aldrich Chem. Co.). O bolo do filtro foi lavado com metanol (10 mL). O filtrado combinado foi tratado (gota a gota) com ácido clorídrico 2 N (4 mL). A lama resultante foi agitada durante 60 minutos à temperatura ambiente e filtrada. O bolo do filtro foi lavado com metanol frio (14 mL; 0 °C) e seco em vácuo a 60 °C durante cerca de 18 horas para dar 3,00 g de um pó esbranquiçado que flui livremente. Ponto de Fusão: 262 °C. O padrão de difracção em pó de



raios-X é idêntico ao relatado no Quadro 1.

Pureza: 99,1%.

Substâncias relacionadas: 0,85%.

### EXEMPLO 6

**Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-  
benzo[b]tiofeno, solvato de 1,2-dicloroetano  
(Forma I em cristal)**

Uma solução saturada de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno foi produzida por agitação de uma lama do composto preparado conforme descrito no Exemplo 5 em metanol à temperatura ambiente durante a noite. Esta mistura foi filtrada (papel de filtro Whatman N° 1). Uma porção do filtrado (20–25 mL) foi colocada num balão Erlenmeyer de 50 mL. Este recipiente foi colocado dentro de um jarro de vidro [3,5 in × 4 in (8,9 cm × 10,2 cm)] contendo 1,2-dicloroetano (cerca de 10 mL). O recipiente foi selado e a combinação foi deixada em repouso à temperatura ambiente. Após 24 horas, cristais isolados tinham cristalizado a partir da solução de metanol. Estes cristais foram filtrados e secos em vácuo. Ponto de Fusão: 273 °C. A estrutura do cristal foi determinada com um difractómetro de quatro círculos automatizado Siemens R3m/V usando radiação de cobre monocromática ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ). A estrutura do cristal foi resolvida usando a rotina de métodos directos TREF da biblioteca do programa SHELXTL PLUS. O refinamento de mínimos quadrados de matriz completa foi conduzida com factores de temperatura anisotrópicos para todos os átomos excepto os de hidrogénio, os quais foram incluídos em posições calculadas com factores de temperatura isotrópicos. O factor R final foi de 8,02%. Os dados do cristal são mostrados a seguir.



### Dados do Cristal

|                               |                                                                                                                      |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grupo espacial                | C2/C                                                                                                                 |
| Todas as dimensões da unidade | $a = 20,720(7) \text{ \AA}$<br>$b = 9,492(2) \text{ \AA}$<br>$c = 28,711(4) \text{ \AA}$<br>$\beta = 96,50(2)^\circ$ |
| Volume                        | $5610(2) \text{ \AA}^3$                                                                                              |
| Densidade (calc.)             | $1,409 \text{ mg/m}^3$                                                                                               |
| Coefficiente de absorção      | $3,951 \text{ mm}^{-1}$                                                                                              |

A estrutura de raios X mostra claramente que o material cristalino é um solvato de 1,2-dicloroetano que tem uma proporção de 1:2 de moléculas de 1,2-dicloroetano para moléculas de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno.

### EXEMPLO 7

#### Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno

Uma solução de hidróxido de sódio (0,313 g) em metanol (10 mL) foi diluída com metanol adicional (50 mL). Esta solução foi tratada com o composto preparado conforme descrito no Exemplo 4 (4,0 g). Depois de 45 minutos à temperatura ambiente, a solução foi filtrada (papel de filtro Whatman Nº 1) e o papel de filtro foi lavado com metanol (3 mL). O filtrado foi tratado com ácido clorídrico 2 N (4 mL), produzindo uma lama cristalina. Após 1 hora e meia, este produto cristalino foi filtrado, lavado com metanol (5 mL) e seco a 45-50 °C em vácuo para dar 2,103 g do composto mencionado em título. O padrão de difracção em pó de raios-X é idêntico ao relatado no Quadro 1.

Ponto de Fusão: 261 °C.

Pureza: 96,5%.

### EXEMPLO 8

#### **Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]-benzo[b]tiofeno**

Uma mistura do composto preparado como se descreveu no Exemplo 3 (50 g) em metanol (1125 mL) e água (60 mL) foi aquecida em refluxo até a dissolução estar completa. A solução quente foi filtrada (papel de filtro Whatman N° 1) e o resíduo foi lavado com metanol (200 mL). O filtrado combinado foi concentrado por destilação, removendo-se 1207 mL de destilado. Durante a destilação, ocorreu a cristalização. A lama resultante foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e depois foi filtrada. O material cristalino foi lavado com metanol (170 mL) frio (0 °C). Este material foi seco em vácuo a 60 °C durante cerca de 18 horas, com uma ligeira purga de azoto, para se obter 38,79 g de um sólido cor de bronze que flui livremente. O padrão de difração em pó de raios-X é idêntico ao relatado no Quadro 1.

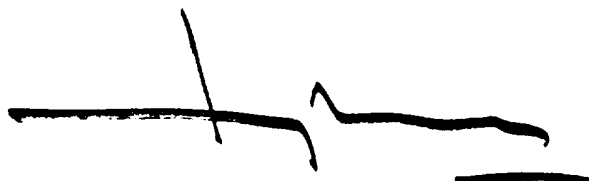
Ponto de Fusão: 275,6 °C.

Pureza: 99,4%.

Metanol residual: < 0,6% (GC).

Substâncias relacionadas: 0,51% (HPLC).

Lisboa, 15 de Setembro de 1995



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.<sup>a</sup>  
1200 LISBOA

## REIVINDICAÇÕES

1. Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno não solvatado cristalino, caracterizado por apresentar substancialmente o seguinte padrão de difração de raios X obtido com radiação de cobre:

| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; Å = 10 <sup>-10</sup> m) | I/I <sub>0</sub><br>(× 100) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 13,3864                                                         | 71,31                       |
| 9,3598                                                          | 33,16                       |
| 8,4625                                                          | 2,08                        |
| 7,3888                                                          | 7,57                        |
| 6,9907                                                          | 5,80                        |
| 6,6346                                                          | 51,04                       |
| 6,1717                                                          | 29,57                       |
| 5,9975                                                          | 5,67                        |
| 5,9135                                                          | 9,87                        |
| 5,6467                                                          | 38,47                       |
| 5,4773                                                          | 10,54                       |
| 5,2994                                                          | 4,74                        |
| 4,8680                                                          | 4,03                        |
| 4,7910                                                          | 5,98                        |
| 4,6614                                                          | 57,50                       |
| 4,5052                                                          | 5,75                        |
| 4,3701                                                          | 9,03                        |
| 4,2516                                                          | 69,99                       |
| 4,2059                                                          | 57,64                       |
| 4,1740                                                          | 65,07                       |
| 4,0819                                                          | 12,44                       |
| 3,9673                                                          | 22,53                       |
| 3,9318                                                          | 100,00                      |
| 3,8775                                                          | 9,07                        |
| 3,7096                                                          | 33,38                       |

| espaçamento de linha - d<br>(angstrom; Å = 10 <sup>-10</sup> m) | I/I <sub>0</sub><br>(× 100) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 3,6561                                                          | 21,65                       |
| 3,5576                                                          | 3,36                        |
| 3,5037                                                          | 7,97                        |
| 3,4522                                                          | 18,02                       |
| 3,4138                                                          | 4,65                        |
| 3,2738                                                          | 10,23                       |
| 3,1857                                                          | 8,90                        |
| 3,1333                                                          | 6,24                        |
| 3,0831                                                          | 9,43                        |
| 3,0025                                                          | 12,13                       |
| 2,9437                                                          | 4,96                        |
| 2,8642                                                          | 7,70                        |
| 2,7904                                                          | 11,95                       |
| 2,7246                                                          | 3,05                        |
| 2,6652                                                          | 3,32                        |
| 2,5882                                                          | 7,30                        |

2. Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno cristalino de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a quantidade de hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno presente ser pelo menos de 95% numa base ponderal.

3. Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por estar substancialmente isento de clorobenzeno.

4. Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno cristalino de acordo com qualquer uma das

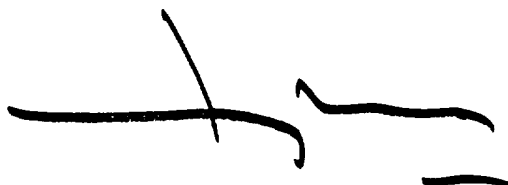
reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por estar substancialmente isento de impurezas de sais de alumínio ou organoalumínio.

5. Hidrocloreto de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)benzoil]benzo[b]tiofeno cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4, caracterizado por estar substancialmente isento de odor.

6. Formulação farmacêutica, caracterizada por compreender o composto cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5 e um ou mais agentes de suporte, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

7. Composto cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se destinar a utilização como produto farmacêutico.

Lisboa, 15 de Setembro de 1995



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3ª  
1200 LISBOA