



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89444 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C303/00 A C07C309/68 B
C07C305/08 B C07D233/91 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

| | |
|--|---|
| (22) <i>Data de depósito:</i> 1989.01.13 | (73) <i>Titular(es):</i> RHÔNE-POULENC SANTÉ 20 AVENUE RAYMOND ARON F-92160 ANTONY FR |
| (30) <i>Prioridade:</i> 1988.01.15 FR 88 00416 | |
| (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.02.08 | (72) <i>Inventor(es):</i> MICHEL MULHAUSER FR VIVIANE MASSONNEAU FR ALBERT BUFORN FR |
| (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 03/93 1993.03.19 | (74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT |

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE AGENTES DE HIDROXIALQUILAÇÃO E DE 1-HIDROXIALQUIL-IMIDAZOIS A PARTIR DAQUELES AGENTES

(57) *Resumo:*

PATENTE Nº. 89 444

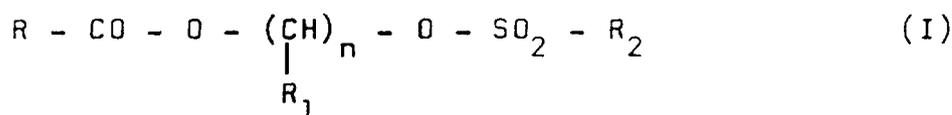
"Processo de preparação de agentes de hidroxialquilação e de l-hidroxialquil-imidazois a partir daqueles agentes"

para que

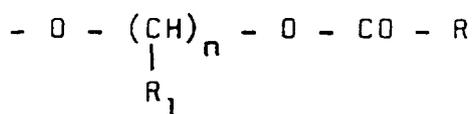
RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

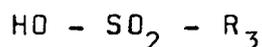
A presente invenção refere-se ao processo de preparação de agentes de hidroxialquilação de fórmula geral:



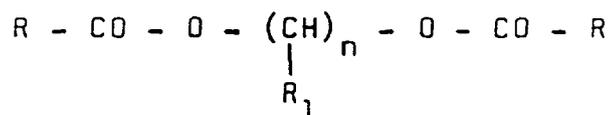
na qual R representa um radical alquilo, n é igual a 2 ou 3, R₁ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo e R₂ representa um radical alquilo, fenilo eventualmente substituído ou



o qual compreende a reacção de um ácido de fórmula:



com um diéster de fórmula



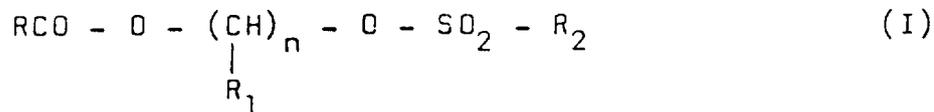
a uma temperatura entre 80 e 160°C eliminando o ácido formado (RCOOH) por destilação sob pressão reduzida à medida que este se forma e eventualmente o excesso de diéster.

O invento refere-se ainda a um processo para preparar l-hidroxialquil-imidazois a partir dos referidos agentes de fórmula (I).

-2-

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção refere-se à preparação de agentes de hidroxialquilação de fórmula geral:



aos novos agentes assim obtidos e seu emprego.

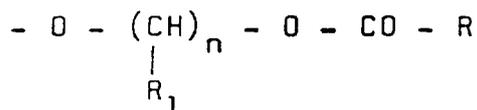
Na fórmula geral (I),

R representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono,

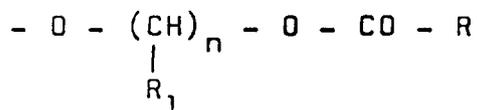
n é um número inteiro igual a 2 ou 3,

os símbolos R_1 , idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, e

R_2 representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído ou um radical



no qual R, n e R_1 são definidos como anteriormente, estando assente que, nos dois radicais



os símbolos R, n e R_1 têm os mesmos significados.

Mais particularmente, a invenção refere-se à preparação de produtos de fórmula geral (I) na qual:

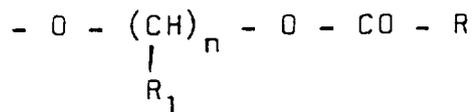
R representa um radical metilo

n é igual a 2

um dos símbolos R_1 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo, e

R_2 representa um radical metilo ou um radical

-3-



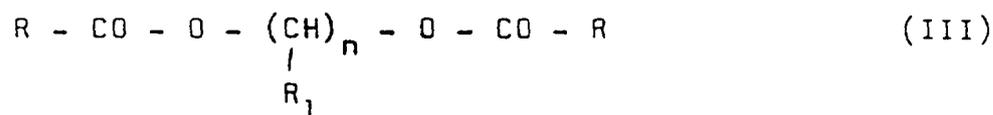
no qual R representa um radical metilo, n é igual a 2 e um dos símbolos R_1 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo.

Mais particularmente a invenção refere-se à preparação do sulfato de di(2-acetoxietilo) e do mesilato de 2-acetoxietilo.

De acordo com a presente invenção, os produtos de fórmula geral (I) podem ser obtidos por reacção de um ácido de fórmula geral:

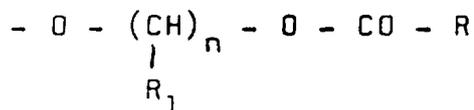


na qual R_3 representa um radical hidroxil ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo eventualmente substituído por um diéster de fórmula geral:



na qual R, n e R_1 são definidos como anteriormente, eventualmente em excesso.

Os produtos de fórmula geral (I) na qual R_2 representa um radical

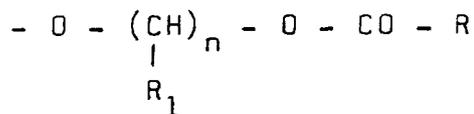


podem também ser obtidos por reacção de sulfato de metilo com um produto de fórmula geral (III) eventualmente em excesso.

Em todos os casos, a reacção é geralmente efectuada por aquecimento sob pressão reduzida (10 a 200 mm de mercúrio, 1,3 a 26,6 kPa) a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o ácido formado (RCOOH) ou o seu éster metílico por destilação, assim como, eventualmente, o excesso de éster de fórmula geral (III).

Geralmente, o produto de fórmula geral (I) assim obtido é utilizado sem purificação ulterior.

A presente invenção refere-se igualmente aos produtos de fórmula geral (I) na qual R_2 representa um radical



na qual n , R e R_1 são definidos como anteriormente e, mais particularmente, o sulfato de di(2-acetoxietilo).

Os produtos de fórmula geral (I) são particularmente úteis para realizar fracções de hidroxialquilação.

Por exemplo, os produtos de fórmula geral (I) podem ser utilizados para preparar 1-hidroxialquilnitro-imidazóis que apresentam propriedades terapêuticas notáveis tais como o 1-hidroxi-etil-2-metil-5-nitro-imidazol (metronidazol) ou o 1-(2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-imidazol (secnidazol) ou o 1-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-imidazol (ternidazol).

De acordo com a presente invenção, os 1-hidroxialquilnitro-imidazóis podem ser obtidos por condensação de um produto de fórmula geral (I) com um derivado de imidazol de fórmula geral:



na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, estando os radicais alquilo e alcenilo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados com 5 ou 6 membros, ou então um radical arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro, ou então um radical cicloalquilo contendo 5 ou 6 átomos de carbono, podendo os radi-

cais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos estar eventualmente substituídos por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro e X representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroximetilo, alcoximetilo, cuja parte alcoílo contém 1 a 4 átomos de carbono ou aciloximetilo, cuja parte acilo, contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical etilénico alílico, tal como o radical alilo ou um radical arilmetilo tal como o radical benzilo, seguida da hidrólise ou da alcoólise do produto obtido.

Geralmente, a condensação é efectuada a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C, de preferência próxima de 80°C, operando eventualmente num solvente orgânico escolhido de entre os ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo), os éteres (metilterciobutiléter), as cetonas (metil-isobutilcetona) ou os hidrocarbonetos aromáticos (tolueno, xileno).

Geralmente, a hidrólise ou a alcoólise é efectuada por aquecimento em água ou num álcool (metanol, etanol) a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C.

O 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazol assim obtido é isolado da mistura reaccional de acordo com os métodos habituais a um pH próximo de 10.

O derivado de imidazol de fórmula geral (IV) pode ser preparado de acordo com as condições descritas na patente inglesa GB 1 026 631.

Os exemplos que se seguem, dados a título não limitativo, ilustram a presente invenção.

EXEMPLO 1

Num aparelho de destilação cujo receptor está mergulhado num banho de acetona-neve carbónica, introduzem-se 292,3 g de diacetato de glicol (2 moles) e 50,4 g de sulfato de dimetilo (0,4 mol). Estabelece-se no aparelho uma pressão de 200 mm de mercúrio (26,6 kPa) e em seguida aquece-se a mistura reaccional durante 5 horas a 150°C. Durante o aquecimento destilam-se 60 cm³ de



acetato de metilo. A mistura reaccional é arrefecida até à proximidade de 100°C e em seguida destila-se, sob uma pressão de 1 mm de mercúrio (0,13 kPa), 206 cm³ de diacetato de glicol (temperatura do banho: 110°C; temperatura dos vapores: 65°C).

No destilador (bouilleur), recupera-se o sulfato de di(2-acetoxietilo) sob forma de um óleo amarelo claro.

O sulfato de di(2-acetoxietilo) é caracterizado pelo:

- seu espectro de infra-vermelhos cujas principais bandas de absorpção características expressas em cm⁻¹ são 1 740 (C=O acetato); 1395-1195 (C-O-SO₂-O-C) e 1245 (C-O)
- seu espectro de ressonância magnética nuclear de prótio (360 MHz; CD₃CN; desvios químicos em ppm) = 4,45 (t); 4,31 (t) e 2 (s).

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 2,7 g de sulfato de di(2-acetoxietilo) (0,01 mol) e 1,99 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,01 mol). A mistura reaccional é aquecida a 80°C durante 5 horas. Adicionam-se então 5 cm³ de água e continua-se o aquecimento a 80°C durante 3 horas.

Após arrefecimento, doseia-se, por cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER), 1,10 g de metronidazol e 0,288 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol é de 77,3%.

O rendimento em metronidazol é de 64,2% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol carregado e de 83% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol transformado.

EXEMPLO 2

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 1,08 g de di(2-acetoxietilo) (0,04 mol) preparado nas condições do exemplo 1 e 7,96 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,04 mol). A mistura reaccional é aquecida a 80°C durante 4 horas. Adicionam-se então 20 cm³ de metanol e aquece-se ao refluxo durante 4 horas. A dosagem da solução obtida por CLER com aferimento externo mostra que ela contém 4,89 g de metronidazol e

0,95 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol é de 81%.

O rendimento em metronidazol é de 71,5% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol carregado e de 88% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol transformado.

EXEMPLO 3

Num balão munido de um agitador magnético introduzem-se 7,96 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,04 mol) e 10,8 g de sulfato de di(2-acetoxietilo) (0,04 mol). Aquece-se a mistura reaccional a 80°C durante 4 horas. Adicionam-se então 20 cm³ de metanol e aquece-se ao refluxo durante 4 horas. Após arrefecimento a 20°C, ajusta-se o pH a 11,7 por adição de 5,5 cm³ de soda concentrada (d = 1,33). O precipitado que se forma é separado por filtração e lavado duas vezes com 3 cm³ de metanol.

Após secagem, obtêm-se 4,61 g de um produto no qual a mistura de derivados de imidazol é composta por 98,6% de metronidazol e por 0,6% de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol (CLER com normalização interna).

A análise do produto obtido, por CLER com aferimento externo, mostra que ele contém 2,85 g de metronidazol e 0,014 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A análise do filtrado por CLER com aferimento externo mostra que ele contém 2,15 g de metronidazol e 0,93 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol é de 81,4%.

O rendimento em metronidazol é de 90% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol transformado.

EXEMPLO 4

Num aparelho de destilação cujo receptor está mergulhado num banho de acetona-neve carbónica, introduzem-se 23,4 g de diacetato de glicol (0,16 mol) e 7,84 g de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83) (0,08 mol).

Estabelece-se uma pressão de 15 mm de mercúrio (2 kPa) e em seguida aquece-se a mistura reaccional durante 3 horas a 100°C, destilando 8 g de ácido acético.

No destilador, recupera-se o sulfato de di(2-acetoxietilo) sob a forma de um óleo amarelo.

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 7 g de sulfato de di(2-acetoxietilo) preparado anteriormente e 5,1 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol (0,026 mol). Aquece-se a mistura reaccional a 80°C durante 6 horas. Adicionam-se então 13 cm³ de água e prossegue-se o aquecimento durante 4 horas a 90°C.

Na solução obtida, doseiam-se, por CLER, com aferimento externo, 2,39 g de metronidazol e 1,03 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitroimidazol.

A taxa de transformação de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol é de 68%.

O rendimento em metronidazol é de 54,5% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol carregado e de 79% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol transformado.

EXEMPLO 5

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 6 g de sulfato de di(2-acetoxietilo) preparado nas condições do exemplo 4 e 4,38 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol (0,022 mol). Aquece-se a mistura reaccional durante 6 horas a 80°C e em seguida adicionam-se 11 cm³ de metanol e prossegue-se o aquecimento ao refluxo durante 4 horas.

Na solução obtida, doseiam-se, por CLER com aferimento externo, 2,47 g de metronidazol e 0,82 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitroimidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol é de 71%.

O rendimento em metronidazol é de 65,6% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol carregado e de 93% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol transformado.

EXEMPLO 6

Num aparelho de destilação cujo receptor está mergulhado num banho de acetona-neve carbónica, introduzem-se 9 g de diacetato de glicol (0,062 mol) e 6 g de ácido metanossulfónico (0,062 mol). Estabelece-se no aparelho uma pressão de 15 mm de mercúrio (2 kPa) e em seguida aquece-se o meio reaccional a 110°C durante 4 horas. Durante o aquecimento destilam-se 2,81 g de ácido acético.

No destilador recupera-se um óleo amarelo claro contendo 80% em peso de mesilato de acetoxietileno-glicol.

O mesilato de acetoxietilenoglicol é caracterizado pelo:

- seu espectro de infravermelhos cujas principais bandas de absorção características expressas em cm^{-1} são 1740 (C=O acetato), 1360 (C-O) e 1180 (SO₂O)
- seu espectro de ressonância magnética nuclear de protão (360 MHz; CD₃CN, desvios químicos em ppm): 4,36 (t), 4,26 (t), 3,07 (s) e 2 (s).

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 2,5 g de mesilato de acetoxietilenoglicol obtido anteriormente e 1,427 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,072 mol). A mistura reaccional é aquecida a 90°C durante 6 horas. Adicionam-se então 20 cm³ de etanol e aquece-se ao refluxo durante 1 hora.

A dosagem da solução obtida, por cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER) com aferimento externo mostra que ela contém 0,932 g de metronidazol e 0,120 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol é de 87%.

O rendimento em metronidazol é de 77% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol carregado e de 89% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol transformado.

EXEMPLO 7

Num balão munido de uma agitação magnética, introduzem-se 2,5 g de mesilato de acetoxietilenoglicol (obtido de acordo com o

exemplo 6) e de 1,405 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,0071 mol). A mistura reaccional é aquecida a 90°C durante 6 horas. Adicionam-se então 20 cm³ de água e aquece-se a 80°C durante 1 hora.

A dosagem da solução obtida por CLER com aferimento externo mostra que ela contém 0,907 g de metronidazol e 0,112 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol é de 88%.

O rendimento em metronidazol é de 74% em relação ao 1-acetoximetil-2-metoxi-4-nitro-imidazol carregado e de 85% em relação ao 2-acetoximetil-4-nitro-imidazol transformado.

EXEMPLO 8

Num balão munido de uma agitação, introduzem-se 5,4 g de sulfato de di(2-acetoxietilo) e 1,85 g de 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol. Adicionam-se 30 cm³ de xileno e em seguida aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 4 horas.

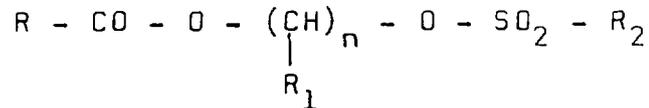
A dosagem da fase aquosa por cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER) com aferimento externo mostra que:

- a taxa de transformação do 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol é de 88%
- o rendimento em 1-hidroxietil-5-nitro-imidazol é de 97% em relação ao 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol transformado.

-11-

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de um agente de hidroxialquilação de fórmula geral:

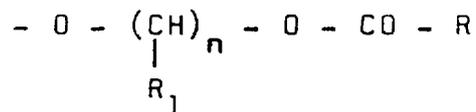


na qual

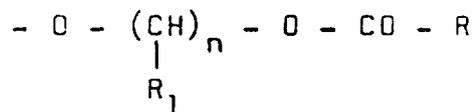
R representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, n é um número inteiro igual a 2 ou 3

os símbolos R_1 , idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, e

R_2 representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, eventualmente substituído ou um radical



na qual R, n e R_1 são definidos como anteriormente estando assente que, nos dois radicais

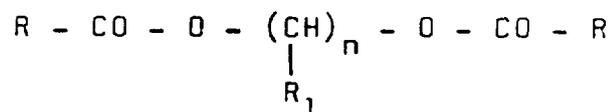


os símbolos R, n e R_1 têm os mesmos significados,

caracterizado por se fazer reagir um ácido de fórmula geral:



na qual R_3 representa um radical hidroxil ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo eventualmente substituído, com um diéster de fórmula geral:

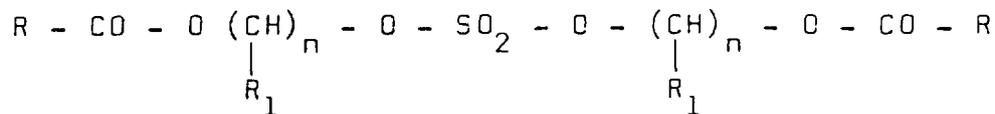


na qual R, n e R_1 são definidos como anteriormente a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o ácido formado (RCOOH) por destilação sob pressão reduzida à medida que se forma

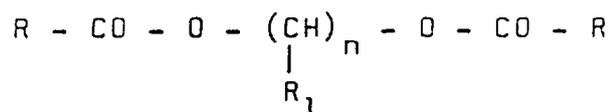
-12-

e eventualmente o excesso de diéster.

2 - Processo de preparação de um agente de hidroxialquilação de fórmula geral:

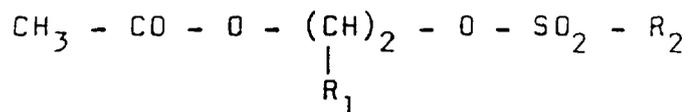


caracterizado por se fazer reagir o sulfato de dimetilo com um éster de fórmula geral:

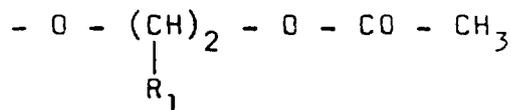


na qual R, n e R₁ são definidos como na reivindicação 1, a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C eliminando o éster metílico formado (R - CO - O - CH₃) por destilação sob pressão reduzida e eventualmente o excesso de diéster.

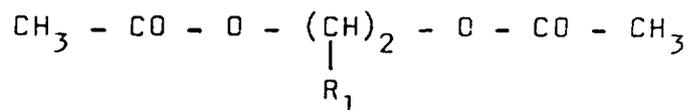
3 - Processo de preparação de um agente de hidroxialquilação de fórmula geral:



na qual R₂ representa um radical metilo ou um radical



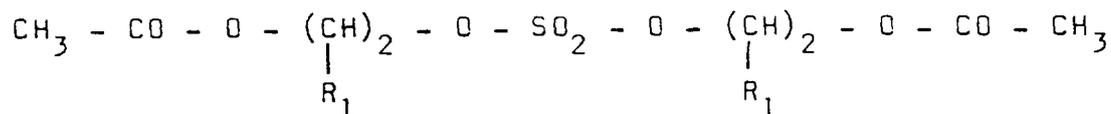
caracterizado por se fazer reagir o ácido sulfúrico ou o ácido metanossulfónico com um diéster de fórmula geral:



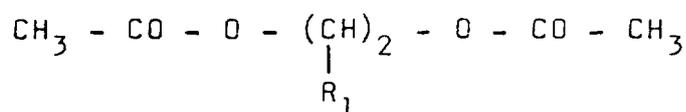
na qual um dos símbolos R₁ representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo, a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o ácido acético formado por destilação sob pressão reduzida.

4 - Processo de preparação de um agente de hidroxialquilação de fórmula geral:

-13-



caracterizado por se fazer reagir o sulfato de dimetilo com um diéster de fórmula geral:

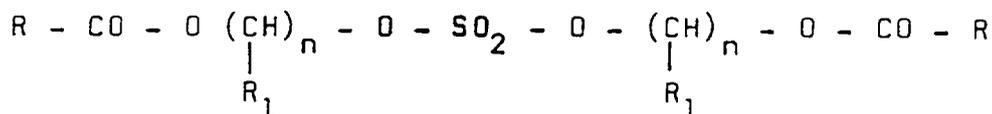


na qual um dos símbolos R_1 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um radical metilo, a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o acetato de metilo formado, por destilação sob pressão reduzida.

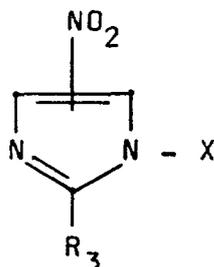
5 - Processo de preparação do sulfato de di(2-acetoxietilo), caracterizado por se fazer reagir o ácido sulfúrico ou o sulfato de dimetilo com o diacetato de glicol a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o ácido acético ou o acetato de metilo formado, por destilação sob pressão reduzida.

6 - Processo de preparação de mesilato de 2-acetoxietilo, caracterizado por se fazer reagir o ácido metanossulfónico com o diacetato de glicol a uma temperatura compreendida entre 80 e 160°C, eliminando o ácido acético formado, por destilação sob pressão reduzida.

7 - Processo de preparação de um 1-hidroxialquil-5-nitroimidazol, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral:



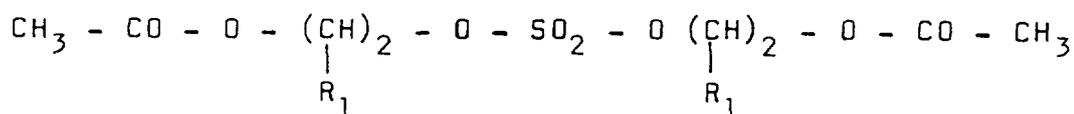
obtido de acordo com o processo de uma das reivindicações 1 ou 2, com um derivado de imidazol de fórmula geral:



-14-

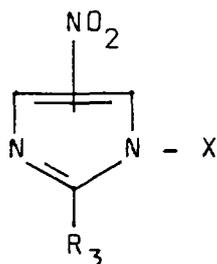
na qual R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, estando os radicais alquilo e alcenilo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados com 5 ou 6 membros, ou então um radical arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos entre os átomos de halogênio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro, ou então um radical cicloalquilo contendo 5 ou 6 átomos de carbono, podendo os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos estar eventualmente substituídos por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogênio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro e X representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroximetilo, alcóximetilo, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical etilênico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C operando eventualmente num solvente orgânico escolhido entre os ésteres tais como o acetato de metilo ou de etilo, os ésteres tais como o metilterciobutiléter, as cetonas tais como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcoólise e isolar o 1-hidroxiálquil-imidazol assim obtido.

8 - Processo de preparação de um 1-hidroxiálquil-5-nitroimidazol caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral:



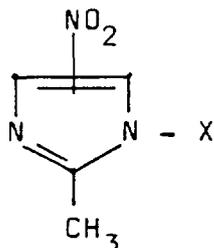
obtido de acordo com o processo de uma das reivindicações 3 ou 4 com um derivado de imidazol de fórmula geral:

-15-



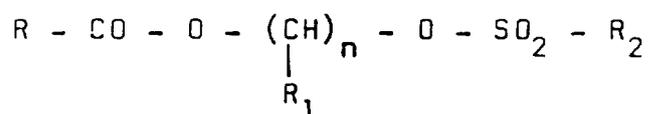
na qual R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, estando os radicais alquilo e alcenilo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados de 5 ou 6 membros ou então um radical arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogênio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro, ou então um radical cicloalquilo contendo 5 ou 6 átomos de carbono, podendo os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos estar eventualmente substituídos por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogênio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro e X representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroximetilo, alcóximetilo, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C, operando eventualmente num solvente orgânico, escolhido entre os ésteres tal como o acetato de metilo ou de etilo, os ésteres tal como o metilterciobutil éter, as cetonas tal como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tal como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcoólise e isolar o 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazol.

9 - Processo de preparação do 1-hidroxietil-2-metil-5-nitro-imidazol, caracterizado por se fazer reagir o sulfato de di(2-acetoxietilo) obtido de acordo com o processo da reivindicação 5 com um derivado de imidazol de fórmula geral:

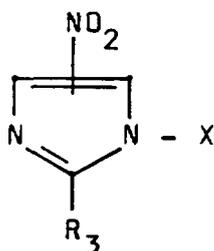


na qual X representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxi metilo, alcoximetilo, cuja parte alcoflo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmético, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C, operando eventualmente num solvente orgânico escolhido de entre os ésteres tais como o acetato de metilo ou de etilo, os éteres tais como o metilterciobutiléter, as cetonas tais como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcohólise e isolar o 1-hidroxi-2-metil-5-nitroimidazol.

10 - Processo de preparação de um 1-hidroxi-2-alkil-5-nitroimidazol, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral:



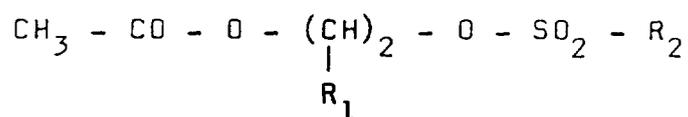
na qual R representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, n é igual a 2 ou 3, os símbolos R_1 , idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono e R_2 representa um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído, obtido de acordo com o processo da reivindicação 1 com um derivado de imidazol de fórmula geral:



-17-

na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, estando os radicais alquilo e alcenilo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados de 5 ou 6 membros, ou então um radical arilo contendo 6 a 10 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro, ou então um radical cicloalquilo contendo 5 ou 6 átomos de carbono, podendo os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos estar eventualmente substituídos por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogéneo e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro e X representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroximetilo, alcóximetilo, cuja parte alcóilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C e operando eventualmente num solvente orgânico escolhido de entre os ésteres tal como o acetato de metilo ou de etilo, os ésteres tal como o metilterciobutiléter, as cetonas tais como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcoólise e isolar o 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazol,

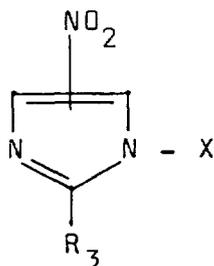
11 - Processo de preparação de um 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazol, caracterizado por se fazer reagir um produto de fórmula geral:



na qual R_2 representa um radical metilo e um dos símbolos R_1 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou o radical metilo, obtido de acordo com o processo

-18-

da reivindicação 3, com um derivado de imidazol de fórmula geral:

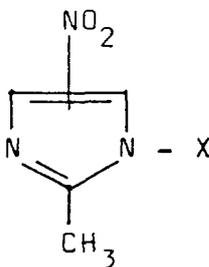


na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono ou alcenilo contendo 2 a 4 átomos de carbono, estando os radicais alquilo e alcenilo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados com 5 ou 6 membros, ou então um radical arilo contendo 6 a 10 átomos de carbono eventualmente substituído por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogénio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro, ou então um radical cicloalquilo contendo 5 ou 6 átomos de carbono, podendo os radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos estar eventualmente substituídos por um ou vários átomos ou radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos de entre os átomos de halogénio e os radicais alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, cuja parte alquilo contém 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenoxi ou nitro e X representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroximetilo, alcoximetilo, cuja parte alcoflo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C e operando eventualmente num solvente orgânico escolhido de entre os ésteres tais como o acetato de metilo ou de etilo, os ésteres tais como o metilterciobutiléter, as cetonas tais como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcoólise e isolar o 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazol.

12 - Processo de preparação do 1-hidroxi-etil-2-metil-5-nitro-imidazol, caracterizado por se fazer reagir o mesilato de 2-

-19-

-acetoxietilo obtido de acordo com o processo da reivindicação 6, com um derivado de imidazol de fórmula geral:



na qual X representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxi, metilo, alcoximetilo, cuja parte alcoflo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou aciloximetilo, cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 60 e 100°C, operando eventualmente num solvente orgânico, escolhido de entre os ésteres tais como o acetato de metilo ou de etilo, os éteres tais como o metilterciobutiléter, as cetonas tais como a metil-isobutilcetona ou os hidrocarbonetos aromáticos tais como o tolueno ou o xileno, em seguida submeter o produto obtido a uma hidrólise ou a uma alcoólise e isolar o 1-hidroxietyl-2-metil-5-nitro-imidazol.

Lisboa, 3 de Maio de 1988

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ
- O AGENTE OFICIAL -