



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89445 B

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

C07D233/94 A

C07D405/04 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 00417	
(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 1-HIDROXIALQUIL-2-METIL-5-NITRO-IMIDAZÓIS

(57) *Resumo:*

"Processo de preparação de 1-hidroxiálquil-  
-2-metil-5-nitro-imidazóis"

para que

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

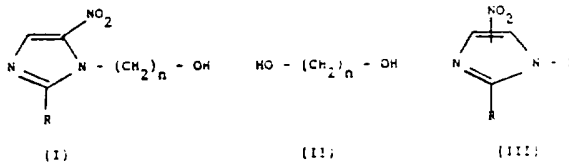
R E S U M O

A presente invenção refere-se ao processo de preparação de 1-hidroxiálquilynitró-imidazóis de fórmula geral (I) por reacção de um ácido forte (ácido sulfúrico), em presença do sulfito ou do diacetato de um alquilenodiol de fórmula geral (II), com um derivado de imidazol de fórmula geral (III), seguida da hidrólise ou da alcoólise do produto obtido.

Nas fórmulas (I) e (III), R representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidrocarboneto.

Nas fórmulas (I) e (II), n é igual a 2 ou 3.

Na fórmula (III), X representa um átomo de hidrogénio ou um radical eliminável por hidrólise ou alcoólise.



MEMÓRIA DESCRITIVA

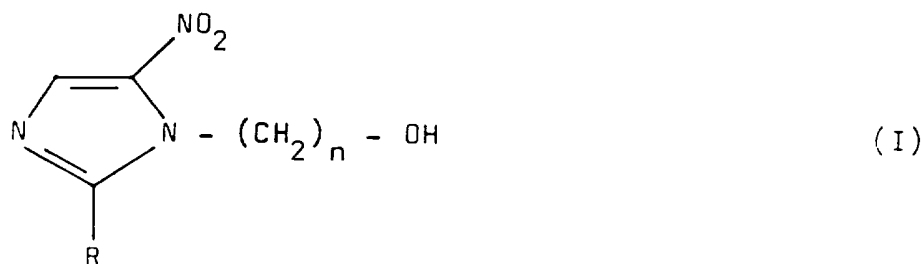
A presente invenção refere-se a um novo processo de preparação de 1-hidroxiálquil-5-nitro-imidazóis.

De entre os derivados do imidazol, o 1-hidroxietyl-2-metil-5-nitro-imidazol (ou metronidazol), o 1-(2-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol (ou secnidazol) ou o 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol (ternidazol) apresentam um interesse muito particular pelo facto de terem propriedades terapêuticas notáveis.

É conhecida a preparação do metronidazol por reacção de um excesso de óxido de etileno com o 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol, nas condições descritas na Patente francesa FR 1 379 915. No entanto os rendimentos não são satisfatórios.

É conhecida a preparação do 2-(4-fluorofenil)-1-hidroximetil-5-nitro-imidazol por reacção de sulfato de etileno com o 2-(4-fluorofenil)-4- (ou 5-) nitro-imidazol de acordo com o processo descrito na Patente americana US 3 743 653. No entanto neste caso o rendimento é inferior a 10%.

Foi agora verificado, e constitui o objecto da presente invenção, que os 1-hidroxiálquilynitro-imidazóis de fórmula geral:



na qual R 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

-3-

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 n é igual a 2 ou 3 e um dos átomos da cadeia alquilenos pode estar substituído por um radical metilo, podem ser obtidos com bons rendimentos por reacção de um ácido forte em presença do sulfito ou do diacetato de um alquilenodiol de fórmula geral:



na qual n é igual a 2 ou 3 e um dos átomos de carbono da cadeia alquilenos pode estar substituído por um radical metilo, com um derivado de imidazol de fórmula geral:



na qual R é definido como anteriormente e X representa um átomo de hidrogénio ou um radical eliminável por hidrólise ou alcoólise, tal como 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 em cadeia linear ou ramificada 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 de condensação assim obtido.

Mais particularmente, a presente invenção refere-se à preparação do 1-hidroxi-etil-2-metil-5-nitro-imidazol e do 1-(2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-imidazol.

Geralmente, o ácido forte é escolhido de entre os ácidos sulfúrico, metanossulfónico ou p-toluenossulfónico.

Geralmente, a condensação é efectuada a uma temperatura compreendida entre 80 e 140°C utilizando uma mole de ácido e uma mole de éster por mole de derivado de imidazol de fórmula (III) carregado.

Por outro lado, quando se utiliza o diacetato do alquileno glicol de fórmula geral (II), é particularmente vantajoso utilizar um ácido desidratado por exemplo por meio de anidrido acético e destilando o ácido acético formado.

O produto de condensação pode ser solubilizado:

- quer numa solução aquosa de um ácido mineral forte, por exemplo o ácido sulfúrico ou o ácido clorídrico,
- quer num álcool tal como, por exemplo, o metanol ou o etanol.

Quando o produto de condensação está solubilizado na água acidificada, o 1-hidroxialquilnitro-imidazol é extraído de acordo com as técnicas habituais após alcalinização da mistura reaccional a um pH próximo de 10.

Quando o produto de condensação é solubilizado num álcool, o 1-hidroxialquilonitro-imidazol é isolado de acordo com as técnicas habituais sem tratamento prévio da mistura reaccional.

Para a realização do processo, não é necessário isolar o produto de condensação intermediário, podendo a hidrólise ou a alcoólise ser encadeada no mesmo aparelho.

O derivado de imidazol de fórmula (III), na qual X representa um radical hidroximetilo, metoximetilo ou alcoximetilo ou aciloximetilo, pode ser preparado nas condições descritas na Patente inglesa GB 1 026 631.

Os exemplos que se seguem, dados a título não limitativo, mostram como se pode pôr em prática a invenção.

#### EXEMPLO 1

Num balão munido de um agitador, introduzem-se 0,9 g de sulfito de etileno (0,0083 mol), 0,2 g de 1-acetoximetil-2-metil)-4-nitro-imidazol (0,001 mol) e 60 microlitros de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83) (0,001 mol). A mistura reaccional é aque-

cida a 120°C durante 4 horas. A hidrólise é então realizada, juntando uma solução de 60 microlitros de ácido sulfúrico em 2 cm<sup>3</sup> de água e em seguida aquecendo a solução obtida a 90°C durante 8 horas.

Após diluição da mistura reaccional, doseia-se por cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER) com aferimento externo 60 mg de metronidazol.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol é de 74%.

O rendimento em metronidazol é de 35% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol carregado e de 47% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol transformado.

#### EXEMPLO 2

Num balão munido de um agitador, introduzem-se 0,46 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol (0,023 mol), 2,5 cm<sup>3</sup> de diacetato de glicol e 0,30 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83) (0,0028 mol). A mistura reaccional é aquecida a 140°C durante 3 horas. A hidrólise é então realizada juntando uma solução de 0,15 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico em 2,5 cm<sup>3</sup> de água, e em seguida aquecendo a solução obtida a 80°C durante 4 horas.

Após diluição, doseia-se por CLER com aferimento externo 0,218 g de metronidazol na mistura reaccional.

A taxa de transformação do 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol é de 92%.

O rendimento em metronidazol é de 55% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol carregado e de 60% em relação ao 1-acetoximetil-2-metil-4-nitroimidazol transformado.

#### EXEMPLO 3

Num balão munido de um agitador, introduzem-se 0,334 g de 2-metil-4- (ou 5-) nitroimidazol (0,0026 mol), 2,5 cm<sup>3</sup> de diacetato de glicol e de 0,15 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,83) (0,0028 mol). A mistura reaccional é aquecida a 140°C durante 3 horas. A hidrólise é então realizada juntando uma solução de 0,15 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico em 2,5 cm<sup>3</sup> de água e em seguida

-6-

aquecendo a solução obtida a 80°C durante 4 horas.

Após diluição, doseia-se por CLER com aferimento externo 185 mg de metronidazol na mistura reaccional.

A taxa de transformação de 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol é de 61%.

O rendimento em metronidazol é de 41% em relação ao 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol carregado e de 68% em relação ao 2-metil-4- (ou 5-) nitro-imidazol transformado.

#### EXEMPLO 4

Num aparelho de destilação, cujo receptor está mergulhado num banho de acetona-neve carbónica, introduzem-se 4,38 g de diacetato de etileno-glicol (0,03 mol), 2 g de 1-acetoximetil-2-metil-4-nitro-imidazol (0,02 mol), 1,56 g de ácido sulfúrico concentrado ( $d = 1,83$ ) (0,016 mol) e 0,45 cm<sup>3</sup> de anidrido acético a fim de eliminar a água presente no ácido sulfúrico. Estabelece-se no aparelho uma pressão de 150 mm de mercúrio (20 kPa) e em seguida aquece-se a mistura reaccional durante 9 horas a 95°C. Durante o aquecimento, destilam-se 0,94 g de ácido acético. O aparelho de destilação é repostado à pressão atmosférica e após arrefecimento da massa reaccional, adicionam-se 15 cm<sup>3</sup> de etanol no destilador. O aparelho de destilação é substituído por um refrigerante. A solução obtida após adição do etanol é aquecida ao refluxo durante 4 horas.

Após arrefecimento, doseia-se por CLER com aferimento externo, 1 g de metronidazol na mistura reaccional.

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

O rendimento em metronidazol é de 59% 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 5

Num balão munido de agitação, introduzem-se 12 g (0,06 mol) de 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol, 26 g (0,18 mol) de diacetato de glicol e 9,4 g (0,09 mol) de ácido sulfúrico concentrado. A mis



-7-

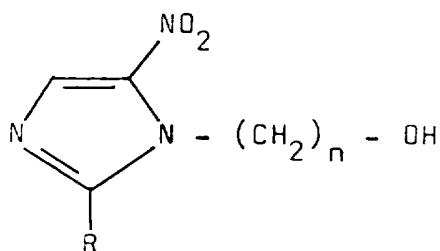
tura é aquecida durante 6 horas sob uma pressão de 150 mm de mercúrio (20 kPa). Durante o aquecimento, destila-se uma mistura de ácido acético e de diacetato de glicol. Adicionam-se 30 cm<sup>3</sup> de água e em seguida aquece-se ao refluxo durante 4 horas.

Após diluição, a dosagem por cromatografia líquida de elevado rendimento (CLER) com aferimento externo mostra que:

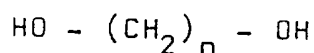
- a taxa de transformação do 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol é de 87,8%
- o rendimento em 1-hidroxietil-5-nitro-imidazol é de 85% em relação ao 1-acetoximetil-4-nitro-imidazol transformado.

REIVINDICAÇÕES

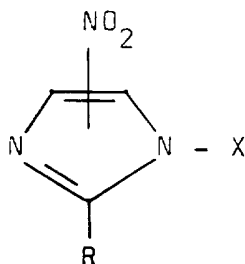
1 - Processo de preparação de um 1-hidroxiálquilnitro-imidazol de fórmula geral:



na qual R 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 radicais fenilo, fenoxi ou heterocíclicos oxigenados com 5 ou 6 membros, ou então um radical arilo contendo 6 a 10 átomos de carbono 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, 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 n é igual a 2 ou 3 e um dos átomos de carbono da cadeia alquilenol pode estar substituído por um radical metilo, caracterizado por se fazer reagir um ácido forte, em presença do sulfito ou do diacetato de um alquilenodiol de fórmula geral:



na qual n é igual a 2 ou 3 e um dos átomos de carbono da cadeia alquilenol pode estar substituído por um radical metilo, com um derivado de imidazol de fórmula geral:



na qual R é definido como anteriormente e X representa um átomo de hidrogénio ou um radical eliminável por hidrólise ou alcoólise, tal como o radical hidroximetilo, alcoximetilo, cuja parte alcoólo contém 1 a 4 átomos de carbono ou aciloximetilo cuja parte acilo contém 1 a 4 átomos de carbono em cadeia linear ou ramificada ou um radical etilénico alílico ou um radical arilmetilo, a uma temperatura compreendida entre 80 e 140°C, e em seguida se hidrolisar ou se submeter a alcoólise o produto de condensação obtido e se isolar o 1-hidroxiálquilnitro-imidazol.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido forte ser escolhido de entre os ácidos sulfúrico, metanossulfónico e p-toluenossulfónico.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar uma mole de ácido forte e uma mole de diéster por mole de derivado de imidazol utilizado.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a hidrólise do produto de condensação ser efectuada em presença de um ácido forte escolhido de entre o ácido sulfúrico e o ácido clorídrico.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a alcoólise se efectuar por aquecimento em presença de um álcool escolhido de entre o metanol e o etanol.


6 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o 1-hidroxiálquilnitro-imidazol obtido ser o metronidazol (1-hidroxietil-2-metil-5-nitro-imidazol), o secnidazol (1-(2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-imidazol) ou o ternidazol (1-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-imidazol).

68 575  
SC 4916

-10-

Lisboa, 3 de Maio de 1976

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ  
- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by several loops and a long horizontal stroke extending to the right.