

430204  
7<sup>to</sup> SET. 1974

P.- 57.691

OZ 73092

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en Troisdorf, Bez.Köln, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO TE-  
TRAZOL-1-ACETICO PURISIMO"

(Clase Internacional C07d)

Son conocidos diferentes métodos para preparar ácido tetrazol-1-acético (TAA-1), que en la mayoría de los casos se desarrollan pasando por ésteres alcohólicos de TAA-1:

- 5 1º. Reacción de adición de  $\text{HN}_3$  con éster etílico de ácido isonitriloacético (Zimmermann y Olofson en Tetrahedron Letters, nº 58 (1969), p. 5081-84).
- 10 2º. Reacción de adición de  $\text{HN}_3$  con éster etílico de ácido N-formimídico, por ejemplo, de glicina (Hagedorn y Winkelmann en Chemische Berichte 99 (1966), p. 853).
- 15 3º. Según una reacción análoga a la de 2º), pero realizada como un procedimiento sin aislamiento del producto intermedio, formándose el éster etílico de ácido N-formimídico, en forma en sí conocida y en presencia de  $\text{HN}_3$ , a partir de clorhidrato de éster etílico de glicina o de glicina y ortoformiato de trialcoholo y ciclizándose inmediatamente para formar el anillo tetrazólico (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka en DOS 2 147 023 de 21.9.1971).
- 20 4º. Tetrazol, en forma de sal de trietilamina, se hace reaccionar con éster etílico de ácido cloroacético en acetona. De este modo se forma una mezcla de isómeros de éster etílico de ácido tetrazol-1-acético y del correspondiente éster sustituido en posición
- 25

2 (Raap y Howard en Can. J. Chem. 47 (1969), p. 813-19).

En todos los modos de reacción se forma un éster bruto, impurificado más o menos fuertemente. Así, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la DOS 2 147 023 se forma un éster bruto de color pardo negro, a partir del que, después de inoculación con cristales del éster, al cabo de 48 horas de almacenamiento a +4°C, se puede aislar una porción cristalina de como máximo 9 % en peso. Si se emplea glicina, se forma asimismo un ácido TAA-1 de color pardo oscuro. Ha sido descrito por Raap que el éster de TAA-2 se puede separar del éster de TAA-1 por destilación en vacío; el residuo de éster que queda se saponifica, y a continuación el ácido tetrazol-1-acético se purifica de un modo complicado. Raap hace mención expresamente a que el éster etílico de TAA-1 no se puede destilar.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que se puede obtener un ácido TAA-1 completamente puro si uno de sus ésteres alcohólicos inferiores se purifica por destilación, según el principio de la destilación molecular en película descendente, y si a continuación se hidroliza sin ninguna otra operación de purificación. Se obtiene incluso ácido TAA-1 purísimo por una sola destilación molecular. Este resultado es por lo tan-

to completamente inesperado, puesto que por un lado Raap describe que un éster alcohílico inferior del ácido TAA-1 no es destilable sin descomponerse, lo que es confirmado porque, por ejemplo, el éster etílico de TAA-1  
5 empieza a descomponerse ya a 130°C durante un ensayo de destilación. Además, tampoco podía preverse de ninguna manera que según el principio de la destilación molecular, que no produce ningún tipo de efecto separador, tal como es conocido de columnas de destilación normales,  
10 se obtuviera inmediatamente un éster puro, por su punto de fusión, que tampoco por el método de análisis de cromatografía en capa delgada permite reconocer más que indicios de algunas impurezas, muy por debajo de uno por ciento.

15 El principio de la destilación molecular se diferencia de una destilación normal en alambique en que la evaporación se realiza a partir de una película de producto, y en que el recorrido de destilación hasta el condensador se encuentra en el orden de magnitud del recorrido libre medio de las moléculas de gas.  
20 La evaporación tiene que realizarse con vacíos inferiores a  $10^{-1}$  torr. El procedimiento de la destilación molecular se describe detalladamente, por ejemplo, en Ullmann's Encyklopädie der technischen Chemie (1969),  
25 volumen 2/1, p. 72-76, o en Houben-Weyl-Methoden der

organischen Chemie (1958), volumen I/1, p. 916-926.

Adecuados equipos completos de destilación son ofertados comercialmente.

5 Con la posibilidad de la purificación por destilación de un éster alcohílico inferior del TAA-1, como etapa previa del ácido, se ha encontrado un modo de obtener el ácido tetrazol-1-acético, muy interesante para productos farmacéuticos, con el grado de pureza requerido (p. de f. 128-131°C), según un procedimiento técnicamente muy sencillo. Precisamente con el 10 ácido TAA-1, la purificación por procedimientos conocidos de recristalización y tratamiento con agentes decolorantes, tales como carbón activo o tierra decolorante, conduce a muchas pérdidas y es poco efectiva. 15 va.

Con ayuda de la destilación molecular no sólo es posible la separación de impurezas más o menos desconocidas, como las que se forman por los métodos de la reacción por adición de  $\text{HN}_3$  con isonitrilo o con 20 formimidoéster, sino que también se puede separar por destilación la mezcla de isómeros de ésteres de TAA-1 y TAA-2. En este caso, no obstante hay que trabajar por lo menos dos veces, bajo vacíos diferentes.

25 La presión a mantener durante la destilación tiene que estar por debajo de  $10^{-1}$  torr; teórica-

mente no se puede establecer un límite inferior y sólo está dado por la situación actual de la técnica. Sin embargo, en la práctica se pueden alcanzar en instalaciones técnicamente disponibles presiones mínimas de aproximadamente  $10^{-3}$  torr. En general, se trabaja entre  $5 \times 10^{-2}$  y  $10^{-3}$  torr.

La temperatura de destilación depende de la presión. La temperatura de salida del residuo de destilación no debería ser superior a  $130^{\circ}\text{C}$ , la temperatura óptima de la superficie de evaporación para una destilación técnica está entre  $95$ - $120^{\circ}\text{C}$ , pudiéndose emplear también temperaturas inferiores a ellas, de por ejemplo  $70$  a  $95^{\circ}\text{C}$ , con un vacío muy elevado.

Para la realización de la destilación molecular en película descendente son adecuados todos los aparatos conocidos, teniendo en cuenta los intervalos de presión y de temperatura mencionados, estando previstas en ellos, de un modo decisivo, la generación de una película delgada del producto a destilar sobre una superficie calentada, y una superficie de condensación, eventualmente enfriada, a una pequeña distancia de aquélla. Son adecuados diferentes sistemas con, por ejemplo, un evaporador colgante a modo de dedo calentado, que se alimenta desde arriba, y está provisto con un dispositivo para la extensión del

producto a destilar, tal como espirales de agitación, rodillos, láminas frotadoras o similares, y una camisa tubular como condensador. Son adecuados además sistemas con evaporadores de envolvente, calentados desde fuera y alimentados desde arriba, a lo largo del cual, por el lado interior, discurren correspondientes dispositivos extendedores, eventualmente rotatorios, y en cuyo espacio interior está dispuesto un condensador, por ejemplo en forma de un dedo de refrigeración. El espacio intermedio entre el evaporador y el condensador puede ser puesto en vacío mediante una bomba de alto vacío, por ejemplo, una bomba de condensación de mercurio.

En una zona de vacío dispuesta previamente, con un vacío algo menor, de aproximadamente  $10^{-1}$  a  $5 \times 10^{-2}$ , tiene lugar, a la misma temperatura, la separación de sustancias de bajo punto de ebullición a partir del producto a destilar, que fluye en capa delgada sobre, por ejemplo, una envolvente de calefacción o una espiral.

Bajo el condensador se encuentran dispositivos de salida del producto puro, bajo el evaporador una salida a calentar, para las impurezas no evaporadas.

La preparación del éster de TAA-1 bruto

puede realizarse por diferentes modos conocidos. También es posible, por ejemplo, preparar primero un ácido TAA-1 bruto y esterificar a éste antes de la destilación.

5                    La saponificación del éster alcohólico de TAA-1 obtenido se realiza por métodos conocidos en agua, eventualmente neutra o básica, de preferencia en medio ácido, catalizando el ácido formado automáticamente el proceso hidrolítico de saponificación. Es ventajoso para el tiempo de saponificación trabajar a temperaturas superiores a 100°C, a presión normal o a la sobrepresión dada por la presión propia a la temperatura empleada en cada caso, pero no por encima de 130°C.

10                   También es posible trabajar en un recipiente de presión a hasta 10 atmósferas y, por ejemplo, 50 a 120°C.

15                   En el proceso de saponificación no se forma ninguna impureza adicional, de modo que después de separar el ácido TAA-1 por cristalización desde la solución sobresaturada mediante enfriamiento, el producto filtrado acuoso puede ser empleado de nuevo para una subsiguiente saponificación. En consecuencia, el rendimiento de esta operación es casi de 100 por cien.

20                   Como ésteres alcohólicos inferiores de ácido TAA-1 deben entenderse ésteres alcohólicos con

1 a 4 átomos de C en el radical alcoholo, si bien para  
ello sólo influye como limitación la propiedad física  
del punto de ebullición, pero no razones químicas. Con  
los vacíos alcanzables de aproximadamente  $10^{-3}$  torr,  
5 un éster  $C_5$  de ácido TAA-1 sólo destila por encima de  
130°C, y además con descomposición, de modo que ya no  
es aplicable el criterio fundamental de la pureza com-  
pleta del éster, exclusivamente por destilación.

10 El ácido tetrazol-1-acético sirve como pro-  
ducto intermedio, no activo farmacéuticamente por sí  
mismo, para la preparación de nuevos tipos de antibió-  
ticos, tales como por ejemplo ácido 7-[2-(1H-tetrazol-  
-1-il)acetamido] -3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiome-  
til-3-cefem-4-carboxílico.

15

#### Ejemplo 1

#### Obtención de éster

20 Según la receta de trabajo de la DOS 2 147 023, ejemplo  
5, se llevó a cabo una experiencia con una cantidad 10  
veces mayor de productos químicos.

25 Una mezcla de 140 g (1 mol) de clorhidrato  
de éster etílico de glicina + 72 g de azida de sodio +  
160 g de ortoformiato de metilo + 200 ml de ácido acé-  
tico glacial se calienta durante dos horas a 70°C. En

2.7.74

este caso con ayuda de un método colorimétrico calibra-  
do en el que sirve como vehículo de color el complejo  
azida-hierro  $[\text{Fe}(\text{N}_3)_6]$  de color rojo oscuro, se miden  
5 en el espacio gaseoso concentraciones de  $\text{HN}_3$  que co-  
mienzan en 16 % en volumen reduciéndose hasta ~4%  
en volumen.

Después de ello se separan por destilación  
todos los componentes volátiles a 20 torr hasta una tem-  
peratura del baño de  $100^\circ\text{C}$ . El residuo se mezcla con  
10 2 litros de agua fría y la emulsión de aceite-agua que  
se forma se mezcla con 2 litros de cloroformo. Después  
de un buen mezclado a fondo se separan las capas, se  
desecha la capa acuosa y la solución en cloroformo se  
seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de separación del cloroformo  
15 por destilación, quedan como residuo 145 g de un ácei-  
te de color pardo muy oscuro.

Después de enfriamiento a  $0^\circ\text{C}$  y de inocu-  
lación con éster puro, se pueden separar por filtración  
con succión al cabo de 48 horas 14 g de producto cris-  
talizado; estos cristales están aún coloreados de un  
20 color parduzco por impurezas adheridas, y ya a  $23^\circ\text{C}$   
funden completamente. Estos 14 g de producto cristali-  
zado corresponden a un rendimiento de 9 % del teórico.  
Por consiguiente, por cristalización no se puede lograr  
25 la obtención de un éster etílico de TAA-1 suficientemen-

te puro.

Purificación del éster.

5 El aceite obtenido, conjuntamente con los 14 g de producto cristalizado, se destila en una instalación de destilación molecular de laboratorio.

10 En este caso, el producto fluye primero en capa delgada sobre un serpentín calentado a 90°C; el vacío aplicado es de aproximadamente  $10^{-2}$  torr. Este tratamiento previo es importante porque con él se garantiza una desgasificación previa completa del producto, para mantener el vacío necesario en la destilación molecular subsiguiente. Para la destilación, el

15 producto desgasificado previamente se vierte gota a gota sobre el evaporador calentado y se extiende en forma de película delgada sobre el evaporador con ayuda de una espiral. La temperatura del residuo de destilación medida debajo del evaporador, es de 100°C. Esta espiral se hace girar por medio de un embrague magnético.

20 Directamente frente al evaporador está el condensador de envolvente. El vacío alcanzado es de  $5 \times 10^{-3}$  torr.

25 Como destilado se recoge un aceite casi incoloro, que después de enfriamiento a 0°C durante una noche cristaliza a fondo por completo (p. de f. 32-34°C).

El residuo de destilación es un producto alquitranoso, que solidifica muy rápidamente, por lo que es calentado con lámparas de infrarrojos, para obtenerlo en forma capaz de fluir.

5 Se obtienen: 112 g de producto destilado = 72% de la cantidad teórica, referida al éster de glicina empleado

10 33 g de residuo

Según análisis de cromatografía en capa delgada se encuentran, además del éster etílico de TAA-1, sólo una impureza en la mancha inicial, de <0,1 %. En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) no son reconocibles señales de isómeros ni de impurezas. El punto de fusión encontrado de 32-34°C corresponde a los datos de la bibliografía para el éster puro.

15

#### Hidrólisis

20

156 g (1 mol) del destilado de éster etílico de TAA-1, con un p. de f. 32-34°C, se ponen en ebullición a reflujo durante 1 hora con 300 ml de ácido clorhídrico aproximadamente al 10 por ciento. En este caso destila simultáneamente alcohol por la parte superior. Por enfriamiento

25

a la temperatura ambiente, con agitación, se separa por cristalización el ácido TAA-1. Después de intensa filtración con succión en un filtro de aspiración y secar la torta de filtración a 100°C en una estufa con circulación de aire, se obtienen 102 g de ácido TAA-1 (79,5 % del teórico) con un p. de f. = 128-131°C. Para obtener un ácido TAA-1 completamente libre de HCl, se puede recrystalizar el ácido una vez más en H<sub>2</sub>O. El producto filtrado acuoso en ácido clorhídrico se puede emplear de nuevo para una nueva carga.

El rendimiento total, incluida la cantidad obtenida a partir del filtrado, es de 122 g de ácido TAA-1 = 95,5 % del teórico.

Ejemplo 2

En forma correspondiente a la del ejemplo 1 se purifica, por destilación molecular, a) el éster metílico y b) el éster n-butílico del ácido TAA-1 y a continuación se recupera el ácido por hidrólisis, comprobándose así mismo buenos rendimientos y una pureza igualmente buena.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 28 de Septiembre de 1973, bajo el número P 23 48 802.0,

2.7.74

se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10  
15  
20  
1ª.- Procedimiento para la preparación de ácido tetrazol-1-acético purísimo, caracterizado por que un éster alcohílico de ácido tetrazol-1-acético con 1 a 4 átomos de C en el radical alcohilo, preparado por métodos conocidos, se obtiene en forma purísima por destilación molecular a temperaturas inferiores a 130°C bajo vacíos  $< 10^{-1}$  torr, y a continuación se hidroliza cuidadosamente por métodos conocidos.

2ª.- Procedimiento para la preparación de ácido tetrazol-1-acético purísimo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

2.7.74

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

59 SET. 1974

Madrid,

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Per Poder *[Signature]*

2.7.74

JGA.

- 15 -