



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 284 207**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98929418 .6**

(86) Fecha de presentación : **04.06.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0988305**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2000**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de 5H,9bH-2a-4a,7,9a-octahidrotetraazacicloocta[cd]pentaleno.**

(30) Prioridad: **11.06.1997 IT MI97A1374**

(73) Titular/es: **Bracco International B.V.**
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(72) Inventor/es: **Viscardi, Carlo, Felice;**
Ausonio, Marina;
Gagna, Massimo y
Secchi, Carlo

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

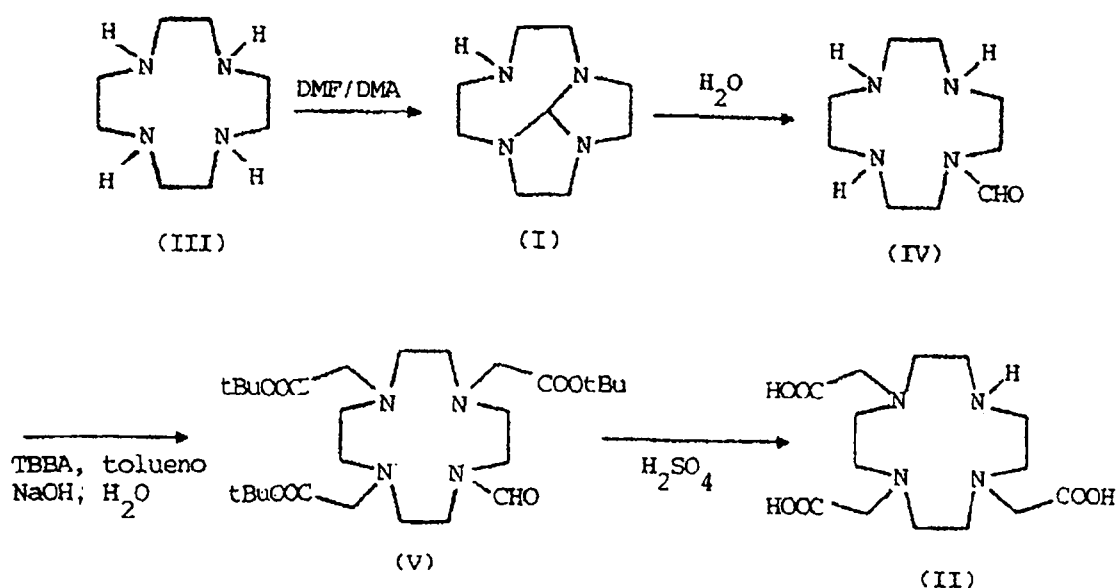
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de 5H-9bH-2a,4a,7,9a-octahidro-tetraazacicloocta[cd]pentaleno.

5 5H,9bH-2a,4a,7,9a-Octahidro-tetraazacicloocta[cd]-pentaleno (CAS RN 67705-42-4) de fórmula (I), descrito a continuación, es un intermedio para la preparación de derivados de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano en los que tres átomos de nitrógeno están sustituidos con el mismo grupo funcional, por ejemplo un grupo carboximetilo, mientras que el cuarto átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo diferente de los anteriores.

10 Es particularmente importante, por ejemplo, la síntesis de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (conocido más habitualmente como DO3A), de fórmula (II), que se describió en diversos trabajos, en primer lugar en los documentos EP 292.689 y EP 23.2751 y posteriormente en una publicación (Dischino *et al.*, Inorg. Chem., 1991, 30, 1265), en los que se describe en detalle la síntesis de acuerdo con el esquema 1.

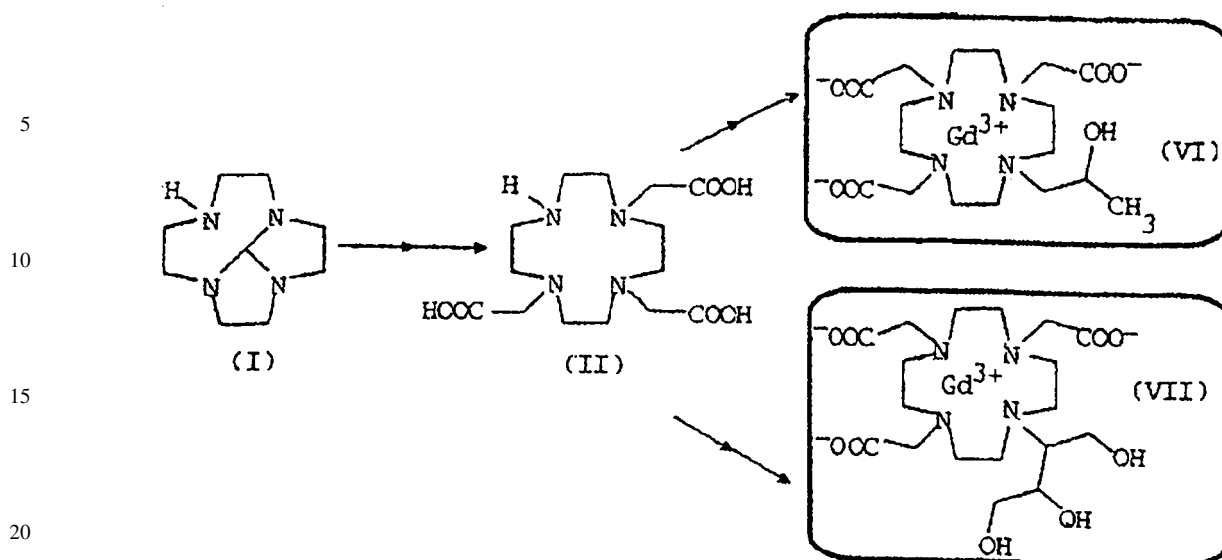
Esquema 1



La etapa a partir del producto de partida disponible en el mercado 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (III), hasta el compuesto de fórmula (I) se realiza de acuerdo con el procedimiento convencional descrito en el documento US 4.085.106, seguido de formación de 1-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano de fórmula (IV) en un medio agua-alcohol.

Este intermedio se tricarboximetila posteriormente con bromoacetato de *terc*-butilo (TBBA) en dimetilformamida, se trata después con una mezcla bifásica de tolueno-hidróxido sódico para dar el compuesto de fórmula (V), tris (1,1-dimetiletil) éster del ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, que se hidroliza después al compuesto de fórmula (II) en solución ácida.

Los derivados macrocíclicos de este tipo son intermedios para la preparación de complejos de gadolinio que pueden usarse como agentes de contraste para resonancia magnética (IRM), tales como Gadoteridol de fórmula (VI), complejo de gadolinio de ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, o Gadobutrol de fórmula (VII), complejo de gadolinio de ácido [10-[2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético.



La preparación del compuesto (I) a un alto nivel de pureza en condiciones fácilmente reproducibles es un requisito esencial para la preparación de estos importantes agentes de diagnóstico a escala industrial.

El compuesto (I) y su preparación se describieron por primera vez en el documento US 4.130.715 o en el documento US 4.085.106, usándose dicho procedimiento también en otras referencias en las que este tipo de intermedio es necesario.

Los procedimientos descritos se basan en el uso de dialquilformamidas-dialquilacetales: por ejemplo, J. Atkins (patentes citadas) describe la síntesis del compuesto (I) en un disolvente aromático (benceno), haciendo reaccionar 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (normalmente en cantidades equimolares) sin catalizador.

Pueden usarse hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos, hidrocarburos clorados, dialquil éteres y alquinitrilos como disolventes alternativos al uso de disolventes aromáticos.

El propio Atkins (J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6364-6365) hace referencia también a la posibilidad de trabajar en ausencia de disolventes.

Aunque estas condiciones proporcionan el compuesto (I) con buenos rendimientos, su aplicación a escala industrial es difícil debido a la elevada reactividad de dialquilformamida-dialquilacetal hacia dichos nucleófilos tales como agua y el propio compuesto (I).

Para evitar una formación excesiva de subproductos, que implica una disminución del rendimiento y un empeoramiento en la calidad del compuesto (I), es necesario: a) trabajar en condiciones anhidras y b) añadir dialquilformamida-dialquilacetal en cantidades que sean equimolares a 1,4,7,10-tetraazaciclododecano o, en cualquier caso, que provoquen una conversión completa de este último.

La presencia de agua en la reacción puede implicar, por un lado, la destrucción de dialquilformamida-dialquilacetal y, por otro lado, la hidrólisis del compuesto (I) a 1-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, que puede reaccionar a su vez con dialquilformamida-dialquilacetal y producir subproductos adicionales.

El 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del mercado normalmente contiene agua en porcentajes mínimos, que sin embargo son suficientes para hidrolizar una parte insignificante del reactivo o del propio compuesto (I). Por lo tanto, es necesario que el entorno de reacción esté seco antes de la adición de dimetilformamida-dimetilacetal. Si el disolvente usado es un disolvente aromático, la solución de reacción es particularmente difícil de secar: por ejemplo, la destilación del azeótropo agua-tolueno implica altos consumos del disolvente orgánico y requiere también tiempos mayores, afectando de esta manera a la productividad.

Por otro lado, la adición de dialquilformamida-dialquilacetal es crítica, puesto que un exceso de la misma provoca en cualquier caso la rápida formación de subproductos, mientras que una falta de los mismos significa que algo de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano residual aún está presente, en detrimento del progreso de la síntesis para la preparación de los derivados macrocíclicos citados anteriormente. El control de la estequiometría de reacción es bastante crítico y difícil, considerando también que el ensayo de dimetilformamida-dimetilacetal tiende a disminuir con el tiempo. A una escala industrial, por lo tanto, pueden obtenerse resultados satisfactorios sólo cuando el progreso de la reacción se comprueba mediante un cierto número de controles de procedimiento: por ejemplo, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano

realmente desaparece en general sólo después de adiciones graduales de dialquilformamida-dialquilacetal, determinadas por controles de cromatografía de gases.

Otra complicación derivada del uso de un dialquilformamida-dialquilacetal en una escala industrial es que la planta debe estar equipada con una torre de lavado de gas adecuada, si el reactivo citado anteriormente está disponible en el mercado, tal como *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal o *N,N*-dimetilformamida-diethylacetal. La reacción realizada con estos reactivos provoca, de hecho, la formación de dimetilamina gaseosa, que tiene que retirarse adecuadamente, por ejemplo mediante un absorbedor de ácido sulfúrico.

Además, la reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de cantidades bastante altas de un disolvente aromático, afectando de esta manera a la productividad y a los costes en términos de adquisición, recuperación y evacuación del disolvente usado: de hecho, la reacción másica descrita por Atkins es de poca aplicabilidad a una escala industrial puesto que el primer reactivo es muy reactivo y muy tóxico y el segundo es un sólido, provocando así problemas en términos de funcionamiento y control térmico.

Finalmente, el alto coste de dimetilformamida dimetilacetal hace al procedimiento menos atractivo.

La principal alternativa a dialquilformamidas-dialquilacetales consiste en el uso de ortoformiatos de trietilo, que tienen, de acuerdo con la bibliografía (Weisman, Tetrahedron Letters, 21, 3635-3638, 1980), una menor reactividad que los dialquilformamidas-dialquilacetales mencionados anteriormente, de manera que la reacción no puede completarse, a pesar de la adición de un catalizador ácido.

Los bajos rendimientos presentados por Weisman en el caso de reacciones realizadas en disolventes aromáticos no soportan la aplicabilidad del procedimiento a una escala industrial.

Por otro lado, los ejemplos de reacciones másicas catalizadas por ácido entre poliaminas y ortoformiato de trietilo (Stetter, Chem. Ber. 106, 2523-2529, 1973) están caracterizadas también por rendimientos demasiado bajos para cualquier aplicación industrial en la síntesis del compuesto (I), que sería extremadamente poco rentable.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente, y este es el objeto de la presente invención, que, en las condiciones adecuadas, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano puede transformarse en el compuesto (I) con altos rendimientos, usando precisamente ortoformiato de trietilo, en ausencia de disolvente y en presencia de un catalizador ácido a alta temperatura.

Se prefieren adicionalmente las condiciones que excluyen el oxígeno y la luz del entorno de reacción, excluyéndose el oxígeno, por ejemplo, usando las técnicas habituales de envoltura con nitrógeno.

El ortoformiato de trietilo puede añadirse en cantidades que varían del 105% al 200% sobre el valor estequiométrico.

La temperatura de reacción puede variar de 110 a 150°C y el tiempo de reacción de 5 a 24 h.

El catalizador es un ácido carboxílico que tiene al menos 3 átomos de carbono, C₃-C₁₈, seleccionado preferiblemente entre el grupo constituido por ácidos propiónico, butírico, y pivalico, y se añade en cantidades que varían entre 4 y 42 g/kg de sustrato.

El ortoformiato de trietilo es un producto más barato que *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, no produce subproductos gaseosos no condensables perjudiciales, sino únicamente etanol, que puede recuperarse ventajosamente para la preparación de ortoformiato de trietilo o para otros propósitos sintéticos.

Además, el ortoformiato de trietilo es menos reactivo que *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, lo que hace posible realizar las adiciones de los reactivos y la propia reacción en condiciones totalmente seguras incluso a una gran escala; permite también controlar el progreso de la reacción en base a dichos parámetros operativos tales como tiempo y temperatura, sin comprobar el progreso por cromatografía de gases, y hace que la adición del reactivo sea menos crítica, puesto que puede añadirse desde el comienzo sin provocar la formación de subproductos no deseados: haciendo todo ello al procedimiento adecuado para la producción del compuesto (I) en condiciones fácilmente reproducibles.

Como en el caso de *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, el agua contenida en el 1,4,7,10-tetraazaciclododecano en el mercado tiene que retirarse: la retirada de agua puede realizarse fácilmente fundiendo 1,4,7,10-tetraazaciclododecano en flujo de nitrógeno, o por adición de un disolvente adecuado y la destilación posterior del disolvente a un residuo del 1,4,7,10-tetraazaciclododecano fundido seco a una temperatura mayor de 110°C.

El ortoformiato de etilo y el catalizador ácido pueden añadirse directamente a este residuo sin ningún problema de control térmico o de seguridad, puesto que el ortoformiato es poco reactivo y la reacción no es exotérmica.

El disolvente de secado puede seleccionarse entre alcoholes (C₄-C₆) lineales o ramificados, preferiblemente entre el grupo constituido por: 1-butanol, 2-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico.

ES 2 284 207 T3

La reacción implica el desprendimiento de etanol: una primera cantidad del etanol desprendido permanece en la mezcla de reacción, hasta que alcanza una concentración tal que la presión de vapor de la mezcla de reacción alcanza el valor atmosférico: desde este punto en adelante, el etanol desprendido se destila de la mezcla de reacción junto con una pequeña cantidad de ortoformiato. Para evitar las pérdidas de ortoformiato, el vapor desprendido puede rectificarse fácilmente con una pequeña columna de rectificación: el destilado de la cabeza de la columna es sustancialmente etanol puro, mientras que el líquido de cola, que está enriquecido en ortoformiato, se recicla al reactor.

En las condiciones operativas pre-establecidas, la medida del peso o del volumen del etanol desprendido es un índice práctico, preciso del progreso de la reacción.

Cuando la reacción se completa, dependiendo de los propósitos de síntesis, el compuesto (I) puede usarse como tal o puede purificarse por destilación fraccionada. En ambos casos, el rendimiento en compuesto (I) es extremadamente alto (típicamente 95 - 98% para el compuesto (I) bruto y mayor del 90% para el compuesto (I) purificado).

Otro objeto adicional de la presente invención es el procedimiento para la preparación del compuesto (II), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, que comprende las siguientes etapas:

a) preparación de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahidro-tetraazacicloocta[cd]pentaleno partiendo de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano de acuerdo con el procedimiento de la invención, y este compuesto, sin aislarlo, se carboximetila y posteriormente se hidroliza de acuerdo con procedimientos conocidos para dar el producto deseado.

Los siguientes ejemplos ilustran las mejores condiciones experimentales para realizar el procedimiento de la invención.

El siguiente procedimiento de cromatografía de gases se usó para controlar el progreso de las reacciones:

Instrumentación: unidad de cromatografía de gases Hewlett-Packard serie 5890 II Plus equipada con tomamuestras automático serie 7673 y unidad HP-3365

Columna: capilar de sílice condensada de 25 m, diámetro interno 0,32 mm, fase estacionaria CP Sil 19CB, film espesor 0,2 μm (Chrompack art.7742)

Programa de temperatura del horno: primera isoterma a 120°C durante 5 min; rampa 15°C/min; isoterma final a 260°C durante 2 min

Volumen inyectado: 1 μl

Detector: FID;

Temperatura: 275°C.

Sección experimental

Ejemplo 1

Preparación del compuesto (I) por reacción entre 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y ortoformiato de trietilo en presencia de ácido propiónico

Un reactor de vidrio equipado con relleno de columna aleatorio, cabezal de destilación y condensador, protegido de la luz con una lámina de aluminio, se carga con 71,4 g (0,414 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y 71,4 g de n-butanol. La mezcla se calienta hasta 80°C hasta una disolución completa y la solución se seca destilando el azeótropo n-butanol-agua (14,4 g) a presión reducida, después el n-butanol residual se retira por destilación hasta que la temperatura de cola alcanza los 120°C y la presión residual alcanza 20 mbar. Después de reestablecer la presión atmosférica con nitrógeno, se añaden 73,5 g (0,498 mol) de ortoformiato de trietilo y 0,6 g de ácido propiónico. La mezcla se calienta durante 7 h a 135°C mientras se condensa el etanol desprendido y se recupera por separado. El exceso de ortoformiato de trietilo se retira por destilación a presión reducida para obtener 76,0 g del compuesto deseado (ensayo CG: área del 95%).

La destilación a presión reducida (7 mbar) a 128°C da 68,8 g (0,377 mol) de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahidro-tetraazacicloocta[cd]pentaleno purificado (ensayo CG: área del 99%).

Rendimiento global: 91%

Los espectros ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

ES 2 284 207 T3

Ejemplo 2

Preparación del compuesto (I) por reacción entre 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y ortoformiato de trietilo en presencia de ácido píválico

5 Un reactor de vidrio equipado con relleno de columna aleatorio, cabezal de destilación y condensador, envuelto con nitrógeno a una presión manométrica de 1 mbar, y protegido de la luz con una lámina de aluminio, se carga con 102,6 g (0,593 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, que contiene 0,5% p/p de agua, y el compuesto se funde a 140°C en una corriente moderada de nitrógeno. En la columna se forman cristales blancos compuestos por sustrato sublimado.
10 Después de enfriar a 130°C, se añaden 123 g (0,829 mol) de ortoformiato de trietilo y después 1 g de ácido píválico. Después de calentar a 140°C durante 5 h, hasta recuperar una cantidad de etanol del 90% sobre la estequiométrica, el exceso de ortoformiato de trietilo se retira por destilación al vacío, obteniéndose 108 g del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo viscoso (ensayo CG: área del 96%). Rendimiento: 96%.

15 Los espectros ¹H-HMR, ¹³C-RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

Ejemplo 3

Repetición de la preparación del ejemplo 2 en presencia de oxígeno atmosférico y luz

20 Se repite el procedimiento del ejemplo 2 en un reactor envuelto con aire seco sin proteger con la lámina de aluminio. Se obtiene la misma cantidad de producto, pero es oscuro y con un ensayo de c.g. notablemente inferior (89%).

Ejemplo 4

25 *Preparación del compuesto (I) por reacción entre 1,4,7,10-tetraazaciclododecano y ortoformiato de trietilo en presencia de ácido propiónico*

30 Un reactor de vidrio equipado con un relleno de columna aleatorio, cabezal de destilación y condensador y protegido de la luz con una lámina de aluminio se carga con 110 g (0,634 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, que contiene agua al 0,7% p/p, y el compuesto se funde a 140°C en una corriente moderada de nitrógeno. Después de enfriar a 115°C, se añaden 113 g (0,761 mol) de ortoformiato de trietilo y 1,65 g de ácido propiónico. La mezcla se hace reaccionar durante 20 h a 115°C, mientras el etanol se retira por destilación. Finalmente el exceso de ortoformiato de trietilo se destila al vacío, obteniéndose 115 g del producto deseado (ensayo CG: área del 95%).

35 Rendimiento: 94%

Los espectros ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

Ejemplo 5

Preparación del compuesto (I) y conversión inmediata a ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (II)

45 *A) Preparación de una solución acuosa del compuesto (II) en forma de sal trisódica*

110 g (0,634 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano que contiene agua al 0,7% p/p se disuelven en 110 g de alcohol amílico. El azeótropo agua-alcohol amílico y el exceso de alcohol amílico se retiran por destilación al vacío, sucesivamente, después se añaden 113 g (0,761 mol) de ortoformiato de trietilo y 1,2 g de ácido propiónico, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta durante 8 h a 135°C, mientras se destila el etanol formado, después la
50 mezcla de reacción se enfría a 35°C, para obtener el compuesto (I) bruto en forma de aceite fluido que se añade a una solución preparada disolviendo 274 g (1,972 mol) de ácido bromoacético y 263 g de NaOH al 30% p/p en 370 g de agua. Durante la adición del compuesto (I) bruto, el pH se mantiene a 10 por adición de NaOH; al final de la adición, el pH se ajusta a 11,3, de nuevo por adición de NaOH al 30% p/p, y la mezcla se hace reaccionar durante 24 h a 30°C.

55 Después se añaden 360 g de NaOH al 30% p/p, y la solución se calienta a 75°C durante 9 h. Se obtiene una solución acuosa que contiene 204 g (0,589 mol) de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (contenido determinado por HPLC), en forma de sal trisódica.

60 Rendimiento: 93%

B) Recuperación del compuesto (II) en forma de sulfato

La solución de la etapa A) se acidifica con 192 g de H₂SO₄ al 40% y se le añade acetona para que precipiten 70,2 g del compuesto deseado (0,158 mol).

65 Rendimiento: 81%.

Los espectros ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

C) Ácido libre de la sal obtenida en la etapa B)

La sal obtenida en la etapa B) se carga en una resina PVP (de acuerdo con el procedimiento descrito en Dischino *et al.*, Inorg. Chem., 1991, 30, 1265).

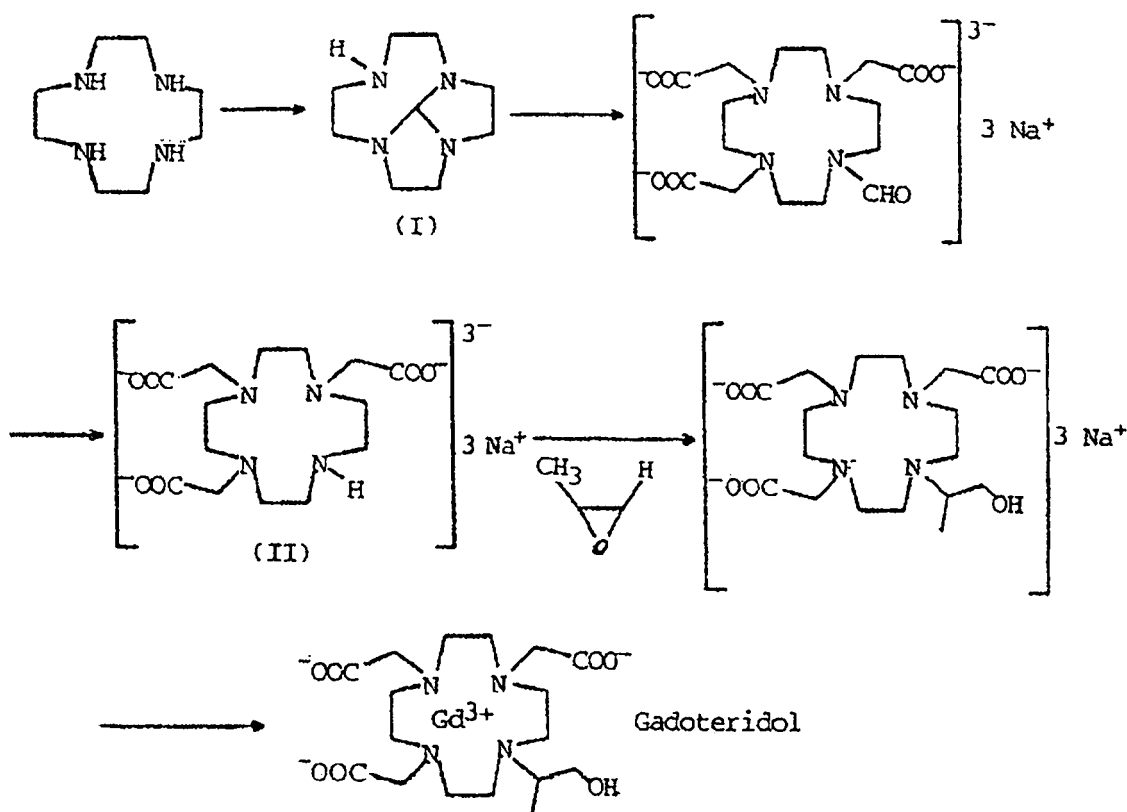
Se obtienen 49,25 g del compuesto (II) (0,142 mol).

Rendimiento: 90%.

Los espectros ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

Ejemplo 6

Preparación del compuesto (I) y conversión inmediata a ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (II) utilizable para la síntesis de Gadoteridol



A) Preparación del compuesto (I)

Se disuelven 23,8 kg (0,138 kmol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano que contiene agua al 0,7% p/p en 23,8 kg de alcohol amílico. El azeótropo agua-alcohol amílico y el exceso de alcohol amílico se destilan a presión reducida, sucesivamente, después se añaden 24,5 kg (0,166 kmol) de ortoformiato de trietilo y 355 g de ácido propiónico en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta durante 11 h a 125°C , mientras se destila el etanol formado, después la mezcla de reacción se enfría a 35°C , para obtener el compuesto (I) en forma de un aceite fluido.

B) Preparación de la sal sódica del ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético

El compuesto (I) obtenido en la etapa A) se añade a una solución preparada disolviendo 81,5 kg (0,469 kmol) de ácido bromoacético y aproximadamente 62,6 kg de NaOH al 30% p/p en 100 kg de agua a pH 5. Durante la adición del compuesto (I) en bruto, el pH se mantiene a 11 por adición de NaOH; al final de la adición, el pH se ajusta a 11,1, de nuevo por adición de NaOH al 30% p/p, y la mezcla se hace reaccionar durante 24 h a 35°C .

C) Preparación de la sal sódica del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético

A la mezcla de la etapa B) se le añaden después 77,3 kg de NaOH al 30% p/p y se calienta a 70°C durante 9 h. La solución acuosa resultante contiene 0,131 kmol del compuesto deseado (contenido determinado por HPLC), en forma de una sal trisódica.

ES 2 284 207 T3

D) Síntesis de Gadoteridol

El pH se ajusta a 12,3 con HCl conc., se añaden 15,2 kg (0,262 kmol) de óxido de propileno, y la mezcla se hace reaccionar durante 4 h a 40°C. Después de esto, la solución se calienta a 50°C y se le añaden 120 kg de una solución acuosa que contiene 0,135 kmol de tricloruro de gadolinio. Después de 1 h, la mezcla se enfría a 17°C y se acidifica hasta pH 1,7 con HCl conc., y el pH se controla a este valor durante 2 h. Después de esto, la solución se calienta a 50°C, el pH se ajusta a 7 con hidróxido sódico, y la solución se mantiene en estas condiciones durante 1 h.

E) Prepurificación de la solución de Gadoteridol en bruto

La solución de Gadoteridol en bruto de la etapa anterior se enfría y se transfiere a través de un filtro en línea y una columna rellena con 150 l de resina R&H Amberlite XAD 1600 a una unidad de nanofiltración equipada con elementos Desal DK4040F. Cuando el reactor está vacío, el reactor, el filtro en línea y la columna se lavan tres veces con 300 l de agua desionizada. La solución de lavado resultante se combina con la solución de producto en la unidad de nanofiltración, donde el producto se concentra y se desala parcialmente a 32 bar y 25°C.

Finalmente se obtienen 250 l de solución de Gadoteridol en bruto con una conductividad de 2,9 mS/cm.

F) Desalado final

La solución de Gadoteridol se suministra después a 200 l/h a una serie de 4 lechos de intercambio de iones, el primero (C1) está compuesto por 120 l del cambiador de aniones fuertemente básico Relite 3ASfb en forma de carbonato ácido, el segundo (C2) está compuesto por 100 l del cambiador de cationes débilmente ácido Relite CC en forma de H⁺, el tercero (C3) está compuesto por 20 l de Relite 3ASfb en forma de OH⁻ y el cuarto (C4) está compuesto por 20 l de resina Relite CC en forma de H⁺. Todas las columnas se purgan a la atmósfera y el líquido de la segunda columna se hace pasar a través de un tanque de separación de gas, conectado con una bomba de vacío, para retirar el CO₂ desprendido de la solución. La salida de la cuarta columna está equipada con un transmisor de densidad para detectar el producto en el eluato. Los primeros 180 l de eluato se descartan; el eluato se recoge después en una fracción rica en producto. Cuando toda la solución de Gadoteridol en bruto se ha cargado en la unidad de intercambio de iones, el producto se eluye con 600 l de agua desionizada, el eluato se combina después con la fracción rica en producto, que es incolora y está sustancialmente libre de impurezas iónicas (conductividad 2,2 µS/cm).

El rendimiento del desalado final, determinado por HPLC, es del 98%.

G) Recuperación del producto (Gadoteridol)

La fracción rica en producto se concentra térmicamente después hasta un residuo viscoso, que se añade con 350 kg de isopropanol a 79°C.

La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 1 h, después se enfría, se centrifuga y se seca a presión reducida, para obtener 68,2 kg de Gadoteridol que contiene un 10% de agua de hidratación (0,111 kmol), ensayo HPLC 98,5% (s.a.).

Rendimiento global: 80,7%.

Los espectros ¹H-RMN, IR y EM son consistentes con la estructura indicada.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahidro-tetraazacicloocta[cd]pentaleno que comprende hacer reaccionar 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con ortoformiato de trietilo en ausencia de disolvente y en presencia de un catalizador ácido.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se excluyen oxígeno y luz del entorno de reacción.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el oxígeno se excluye mediante técnicas convencionales de envoltura con nitrógeno.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que se añade ortoformiato de trietilo en cantidades que varían entre el 105% y el 200% del valor estequiométrico.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la temperatura varía de 110° a 150°C y el tiempo de reacción entre 4 y 24 horas.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el catalizador ácido es un ácido carboxílico que tiene de 3 a 18 átomos de carbono y se añade en cantidades que varían entre 4 y 42 g/kg de sustrato.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho ácido carboxílico se selecciona entre el grupo constituido por ácidos propiónico, butírico y pivalico.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que 1,4,7,10-tetraazaciclododecano se seca fundiéndolo en atmósfera de flujo de nitrógeno.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que 1,4,7,10-tetraazaciclododecano se seca por adición de un disolvente adecuado y la destilación posterior del disolvente.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho disolvente es un alcohol C₄-C₆ lineal o ramificado.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho alcohol se selecciona entre el grupo constituido por 1-butanol, 2-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el vapor desprendido durante la reacción se rectifica y el líquido de la cola de la columna se recicla al reactor.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el progreso de la reacción se comprueba midiendo la cantidad de etanol desprendido.

14. Un procedimiento para la preparación de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético que comprende las siguientes etapas:

a) preparación del intermedio 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahidro-tetraazacicloocta[cd]pentaleno de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1-13 y, sin aislar el intermedio,

b) carboximetilación de dicho intermedio para dar ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético;

c) hidrólisis del compuesto de la etapa b).