

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.06.04	(73) Titular(es): BRACCO INTERNATIONAL B.V.	
(30) Prioridade(s): 1997.06.11 IT MI971374	STRAWINSKYLAAN 3051 NL-1077 ZX	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.03.29	AMSTERDAM	NL
(45) Data e BPI da concessão: 2007.03.28 021/2007	(72) Inventor(es): MARINA AUSONIO CARLO FELICE VISCARDI CARLO SECCHI MASSIMO GAGNA	IT IT IT IT
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 5H, 9BH,-2A, 4A, 7,9A-OCTAHIDRO-TATRAAZACICLO-OCTA [CD]-PENTALENO**

(57) Resumo:

RESUMO

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 5H,9bH-2a,4a,7,9a-OCTA-
HIDRO-TETRAAZACICLO-OCTA[cd]-PENTALENO"**

Um processo para a preparação de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]-pentaleno de fórmula (I) que compreende a reacção de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano com ortoformato de trietilo na ausência de solvente e na presença de um catalisador ácido.

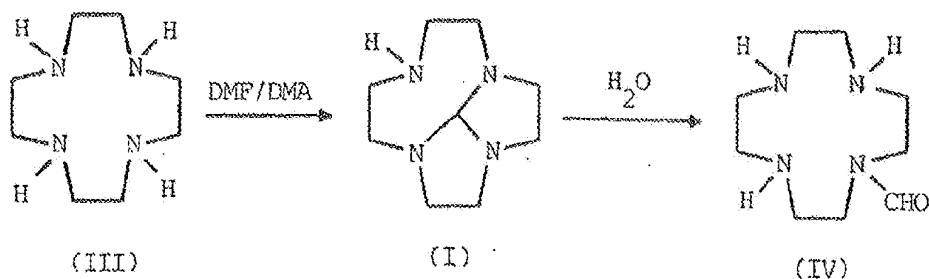
DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 5H,9BH-2a,4a,7,9a-OCTA- HIDRO-TETRAAZACICLO-OCTA[cd]-PENTALENO"

O 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]-pentaleno (CAS RN 67705-42-4) de fórmula (I), descrito adiante, é um intermediário para a preparação de derivados de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano em que três átomos de azoto são substituídos pelo mesmo grupo funcional, por exemplo um grupo carboximetilo, ao passo que o quarto átomo de azoto é substituído por um grupo diferente do anterior.

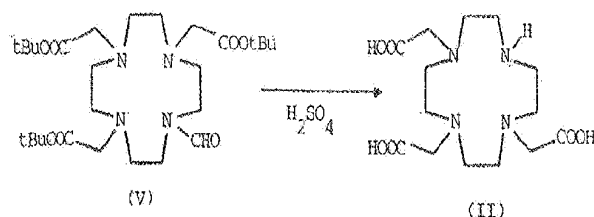
É particularmente importante, por exemplo, a síntese do ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (mais vulgarmente conhecido como DO3A), de fórmula (II) que foi descrito em vários trabalhos, primeiro nos documentos EP 292.689 e EP 23.2751 e subsequentemente numa publicação (Dischino et al., *Inorg. Chem.*, 1991, 30, 1265), em que a síntese de acordo com o esquema 1 é descrita em pormenor.

Esquema 1



TBBA, tolueno

NaOH; H₂O

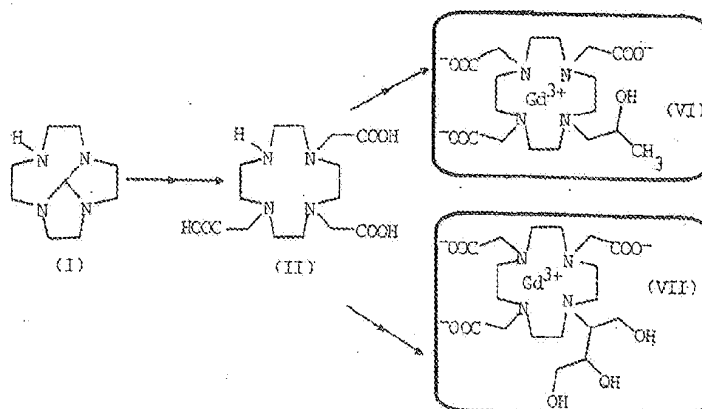


O passo a partir do produto de partida disponível comercialmente 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (III), para o composto de fórmula (I) é realizado de acordo com o método convencional descrito no documento US 4.085.106, seguido pela formação de 1-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano de fórmula (IV) em meio de água-álcool.

Este intermediário é subsequentemente tricaboximetilado com bromoacetato de terc-butilo (TBBA) em dimetilformamida, em seguida tratado com uma mistura difásica de tolueno-hidróxido de sódio para dar o composto de fórmula (V), éster tris(1,1-dimetiletilico) do ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, que é, então, hidrolizado para dar o composto de fórmula (II) em solução ácida.

Os derivados macrocíclicos deste tipo são intermediários para a preparação de complexos de gadolínio que podem ser utilizados como agentes de contraste para a ressonância magnética (MRI), tal como o Gadoteridol de fórmula (VI), o complexo de gadolínio do ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético ou Gadobutrol de fórmula (VII), complexo de gadolínio do ácido [10-[2,3-di-hidroxi-1-

(hidroximetil)propil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético.



A preparação do composto (I) em nível de alta pureza em condições facilmente reproduzíveis é uma exigência essencial para a preparação destes importantes agentes de diagnóstico em escala industrial.

O composto (I) e a sua preparação foi descrita primeiro no documento US 4.130.715 ou no documento US 4,085,106, tal como um processo a ser utilizado também nas outras referências em que este tipo de intermediário é necessário.

Os procedimentos descritos têm por base a utilização de dialquilformamidas-dialquilacetais: por exemplo, J. Atkins (patentes citadas) revela a síntese do composto (I) num solvente aromático (benzeno), fazendo reagir 1,4,7,10-tetraazaciclododecano e *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (de um modo geral, em quantidades molares) sem catalisador.

Os hidrocarbonetos alifáticos e cicloalifáticos, os hidrocarbonetos clorinados, os éteres dialquílicos e os alquilnitrilos podem ser utilizados como solventes alternativos aos aromáticos.

O próprio Atkins (*J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6364 6365) também faz referência à possibilidade de funcionar na ausência de solventes.

Embora estas condições proporcionem o composto (I) em bom rendimentos, a sua aplicação em escala industrial é difícil devido à extrema reactividade do dialquilformamida-dialquilacetal em relação a nucleófilos tais como a água e o próprio composto (I).

A fim de evitar uma formação excessiva de produtos secundários, o que envolve uma diminuição no rendimento e uma deterioração na qualidade do composto (I), é necessário: a) funcionar em condições anidras e b) adicionar o dialquilformamida-dialquilacetal em quantidades que são equimolares a 1,4,7,10-tetraazaciclododecano ou, de qualquer modo, de maneira a provocar a completa conversão deste último.

A presença de água na reacção pode envolver, por um lado, a destruição do dialquilformamida-dialquilacetal e, por outro lado, a hidrólise do composto (I) para formar 1-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, que pode, por sua vez, reagir com o dialquilformamida-dialquilacetal e produzir outros produtos secundários.

O 1,4,7,10-tetraazacicloodecano comercial, de um modo geral, contém água em percentagens mínimas, o que, no entanto, é suficiente para hidrolisar uma parte não insignificante do reagente ou do próprio composto (I): deste modo, é necessário que o ambiente de reacção seja seco antes da adição de dimetilformamida-dialquilacetal. Se o solvente utilizado for um solvente aromático, a solução de reacção é particularmente difícil de secar: por exemplo, a destilação do azeotrópico água-tolueno envolve altos consumos do solvente orgânico e leva tempos bastante mais prolongados, deste modo, afectando o rendimento.

Por outro lado, a adição de dialquilformamida-dialquilacetal é crítica, uma vez que um excesso do mesmo causa, de qualquer modo, a rápida formação de produtos secundários, ao passo que a falta do mesmo significa que algum 1,4,7,10-tetraazacicloodecano residual ainda se encontra presente, em detrimento do progresso da síntese para a preparação dos derivados macrocíclicos acima citados. O controlo da estequiometria da reacção é bastante crítica e difícil, levando também em consideração que a determinação de dimetilformamida-dimetilacetal tende a diminuir com o tempo. Deste modo, numa escala industrial, pode-se obter resultados de êxito apenas quando o progresso da reacção é verificado por vários controlos de processo: por exemplo, o 1,4,7,10-tetraazacicloodecano, de facto, só desaparece depois de adições graduais de dialquilformamida-dialquilacetal, determinado por meio de controlos de cromatografia gasosa.

Uma outra complicação que deriva da utilização de um dialquilformamida-dialquilacetal numa escala industrial é que as instalações têm de ser equipadas com um purificador de gás adequado, se o reagente acima citado estiver disponível na forma comercial, tal como *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal ou *N,N*-dimetilformamida-dietilacetal. A reacção levada a cabo com estes reagentes, de facto, provoca a formação de dimetilamina gasosa, que tem de ser removida adequadamente, por exemplo, por meio de um absorvente de ácido sulfúrico.

Além disso, a reacção, de um modo geral, é levada a cabo na presença de quantidades bastante elevadas de um solvente aromático, afectando, deste modo, o rendimento e custos em termos de compra, recuperação e eliminação do solvente utilizado: de facto, a reacção de massa descrita por Atkins é de pouca aplicabilidade numa escala industrial, uma vez que o primeiro reagente é altamente reactivo e altamente tóxico e o segundo é um sólido causando, deste modo, problemas em termos de funcionamento de controlo térmico.

Finalmente, o elevado custo de dimetilformamida dimetilacetal torna o processo menos atraente.

A principal alternativa a dialquilformamidas-dialquilacetais consiste na utilização de ortoformatos de trialquilo, que têm, de acordo com a literatura (Weisman, *Tetrahedron Letters*, 21, 3635-3638, 1980) uma reactividade mais baixa do que os dialquilformamidas-dialquilacetais

acima mencionados, de modo que a reacção não pode ser completa, apesar da adição de um catalisador ácido.

Os baixos rendimentos registados por Weisman no caso das reacções levadas a cabo em solventes aromáticos não suporta a aplicabilidade do procedimento numa escala industrial.

Por outro lado, os exemplos de reacções de massa catalizadas por ácido entre poliaminas e ortoformato de trietilo (Stetter, *Chem. Ber.* 106, 2523-2529, 1973) são caracterizados também por rendimentos excessivamente baixos para qualquer aplicação industrial na síntese do composto (I), o que seria não rentável ao extremo.

Verificou-se agora, surpreendentemente, e este é o objectivo da presente invenção, que, em condições adequadas o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano pode ser transformado no composto (I) em altos rendimentos utilizando precisamente o ortoformato de trietilo, na ausência de solvente e na presença de um catalisador ácido a alta temperatura.

As condições que excluem oxigénio e luz do ambiente reaccional são mais preferidas, sendo o oxigénio excluído, por exemplo, utilizando as técnicas usuais de manto de azoto.

O ortoformato de trietilo pode ser adicionado em quantidades que variam de 105% a 200% no valor estequiométrico.

A temperatura de reacção pode variar de 110 a 150°C e o tempo de reacção de 5 a 24 horas.

O catalisador é um ácido carboxílico tendo, pelo menos, 3 átomos de carbono, C₃-C₁₈, de preferência seleccionado do grupo que consiste nos ácidos propiónico, butírico e píválico e é adicionado em quantidades que variam entre 4 e 42 g/kg de substrato.

O ortoformato de trietilo é um produto mais económico do que o *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, não produz produtos secundários nocivos, não condensáveis gasosos, mas apenas etanol, que pode ser recuperado, de forma vantajosa, para a preparação de ortoformato de trietilo ou para outras finalidades sintéticas.

Além disso, o ortoformato de trietilo é menos reactivo do que o *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, o que possibilita realizar as adições dos reagentes e a própria reacção em condições extremamente seguras, mesmo em grande escala; permite monitorizar melhor o progresso da reacção com base em parâmetros operacionais tais com o tempo e temperatura, sem verificar o progresso por cromatografia gasosa e torna a adição do reagente menos crítica, uma vez que o mesmo pode ser adicionado desde o princípio sem causar a formação de produtos secundários indesejáveis: tudo isto tornando o processo adequado para a produção do composto (I) em condições facilmente reproduzíveis.

Como no caso do *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, a água contida no 1,4,7,10-tetraazaciclododecano tem de ser removida: a remoção de água pode ser facilmente realizada seja fundindo o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano num fluxo de azoto, ou pela adição de um solvente adequado e a subsequente destilação do solvente num resíduo de fusão seca de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano a uma temperatura superior a 110°C.

O ortoformato de trietilo e o catalisador ácido podem ser adicionados directamente a este resíduo sem qualquer controlo térmico ou problemas de segurança, uma vez que o ortoformato é pouco reactivo e a reacção não é exotérmica.

O solvente de secagem pode ser seleccionado de álcoois lineares ou ramificados (C₄-C₆), de preferência do grupo que consiste em: 1-butanol, 2-butanol, álcool amílico, álcool isoamílico.

A reacção envolve a evolução do etanol: uma primeira quantidade do etanol evoluído permanece na mistura de reacção até alcançar uma concentração tal que a pressão do vapor da mistura de reacção alcance o valor atmosférico: deste ponto em diante, o etanol evoluído destila da mistura de reacção juntamente com uma pequena quantidade de ortoformato. A fim de evitar perdas de ortoformato, o vapor evoluído pode ser facilmente rectificado com uma pequena coluna de rectificação: o destilado da cabeça da coluna é substancialmente etanol

puro, ao passo que o líquido do fundo, que é enriquecido em ortoformato, é reciclado para o reactor.

Em condições operacionais pré-reguladas, a medição do peso ou do volume do etanol evoluído é um índice conveniente e preciso do progresso da reacção.

Quando a reacção está completa, dependendo das finalidades sintéticas, o composto (I) pode ser utilizado como tal, ou pode ser purificado por meio de destilação fraccional. Em ambos os casos, o rendimento no composto (I) é extremamente elevado (tipicamente 95 - 98% para o composto (I) em bruto e mais elevado do que 90% para o composto (I) purificado).

É um outro objectivo da presente invenção o processo para a preparação do composto (II), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, compreendendo os seguinte passos:

a) preparação de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]pentaleno a partir de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano de acordo com o método da invenção, cujo composto, sem ser isolado, é carboximetilado e subsequentemente hidrolisado de acordo com métodos conhecidos para dar o produto desejado.

Os exemplos a seguir ilustram as melhores condições experimentais para levar a cabo o processo da invenção.

Foi utilizado o seguinte método de cromatografia gasosa para controlar o progresso das reacções:

Instrumentação: Unidade de cromatografia gasosa Hewlett-Packard, série 5890 II Plus equipada com auto-amostrador série 7673 e unidade HP 3365

Coluna: Capilar de sílica fundida de 25 m, diâmetro interno de 0,32 mm, fase estacionária CP Sil 19CB, espessura da película de 0,2 μ m (Chrompak art. 7742)

Programa de temperatura do forno: primeiro isotérmico a 120°C durante 5 min; subida 15°C/min; final isotérmico a 260°C durante 2 min.

Volume injectado: 1 μ L

Detector FID: temperatura de 275°C

Secção Experimental

Exemplo 1

Preparação do composto (I) por meio de reacção entre 1,4,7,10-tetraazaciclododecano e ortoformato de trietilo na presença de ácido propiónico

Um reactor de vidro equipado com coluna de enchimento aleatória, cabeça de destilação e condensador, protegido da luz com uma folha de alumínio é carregado com 71,4 g (0,414 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano e 71,4 g de n-butanol. A mistura foi aquecida a 80°C até a completa dissolução e a solução é seca pela destilação do azotrópico n-butanol-água (14,4 g) a pressão reduzida, em seguida o n-butanol residual é eliminado por destilação até que a temperatura do fundo atinja 120°C e a pressão residual atinja 20 mbar. Depois da pressão atmosférica ser restaurada com azoto, são adicionados 73,5 g (0,498 mol) de ortoformato de trietilo e 0,6 g de ácido propiónico. A mistura é aquecida durante 7 h a 135°C ao mesmo tempo que condensa o etanol evoluído e o recupera separadamente. O ortoformato de trietilo em excesso é eliminado por destilação a pressão reduzida para obter-se 76,0 g do composto desejado (determinação CG: 95% da área).

A destilação a pressão reduzida (7 mbar) a 128°C dá 68,8 g (0,377 mol) de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]-pentaleno purificado (determinação CG: 99% da área).

Rendimento total :91%

As análises de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

Exemplo 2

Preparação do composto (I) por meio de reacção entre 1,4,7,10-tetraazaciclododecano e ortoformato de trietilo na presença de ácido piválico

Um reactor de vidro equipado com coluna de enchimento aleatória, cabeça de destilação e condensador, coberto com um manto de azoto sob um calibre de pressão de 1 mbar e protegido da luz com uma folha de alumínio é carregado com 102,6 g (0,593 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, contendo 0,5% p/p de água e o composto é fundido a 140°C sob uma corrente suave de azoto. Cristais brancos que consistem no substrato sublimado formam-se na coluna. Depois do arrefecimento a 130°C , foram adicionados 123 g (0,829 mol) de ortoformato de trietilo e, em seguida, 1 g de ácido piválico. Depois de aquecer a 140°C durante 5 h, até recuperar uma quantidade de etanol de 90% por cálculo estequiométrico, o excesso de ortoformato de trietilo é eliminado por destilação sob vácuo para obter-se 108 g do composto desejado como um óleo amarelo viscoso (determinação CG: 96% da área).

Rendimento: 96%

As análises de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

Exemplo 3

Repetição da preparação do Exemplo 2 na presença de oxigénio atmosférico e luz

O procedimento do Exemplo 2 é repetido num reactor coberto com um manto de ar seco sem protecção com folha de alumínio. A mesma quantidade de produto é obtida, mas é escuro e com uma determinação por C.G. claramente inferior (89%).

Exemplo 4

Preparação do composto (I) por meio de reacção entre 1,4,7,10-tetraazciclododecano e ortoformato de trietilo na presença de ácido propiónico

Um reactor de vidro equipado com coluna de enchimento aleatória, cabeça de destilação e condensador, protegido da luz com uma folha de alumínio é carregado com 110 g (0,634 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, contendo 0,7% p/p de água e o composto é fundido a 140°C sob uma corrente suave de azoto. Depois de arrefecer a 115°C, foram adicionados 113 g (0,761 mol) de ortoformato de trietilo e, em seguida, 1,65 g de ácido propiónico. A mistura é feita reagir durante 20 h a 115°C, enquanto elimina o etanol por destilação. Finalmente, o excesso de ortoformato de trietilo é e destilado sob vácuo para

obter-se 115 g do produto desejado (determinação CG: 95% da área).

Rendimento: 94%

As análises de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

Exemplo 5

Preparação do composto (I) e conversão imediata em ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (II)

A) Preparação de uma solução aquosa do composto (II) como sal trissódico

110 g (0,634 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano contendo 0,72 p/p de água são dissolvidos em 110 g de álcool amílico. O azeotrópico água-álcool amílico e o excesso de álcool amílico são eliminados por destilação sob vácuo, em sucessão, em seguida 113 g (0,761 mol) de ortoformato de trietilo e 1,2 g de ácido propiônico são adicionados, em atmosfera de azoto. A mistura é aquecida durante 8 horas a 135°C, enquanto o etanol formado é destilado, em seguida, a mistura de reacção é arrefecida a 35°C, para obter-se o composto (I) em bruto como um óleo fluido que é adicionado a uma solução preparada dissolvendo 274 g (1,972 mol) de ácido bromoacético e 263 g de NaOH a 30% p/p em 370 g de água. Durante a adição do composto (I) em bruto, o pH é mantido em 10 pela adição de NaOH; no final da adição, o pH é ajustado para 11,3, uma

vez mais pela adição de 30% p/p de NaOH, e a mistura é feita reagir durante 24 h a 30°C.

360 g de NaOH a 30% p/p são, então, adicionados, e a solução é aquecida a 75°C durante 9 h. É obtida uma solução aquosa contendo 204 g (0,589 mol) de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (teor determinado por HPLC), como sal trissódico.

Rendimento: 93%

B) Recuperação do composto (II) como sulfato

A solução do passo A) é acidificada com 192 g de H₂SO₄ a 40% e adicionada com acetona para precipitar 70,2 g do composto desejado (0,158 mol).

Rendimento: 81%

As análises de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

C) Ácido livre do sal obtido no passo B)

O sal obtido no passo B) é carregado numa resina PVP (de acordo com o procedimento descrito em Dischino et al., *Inorg. Chem.*, 1991, 30. 1265).

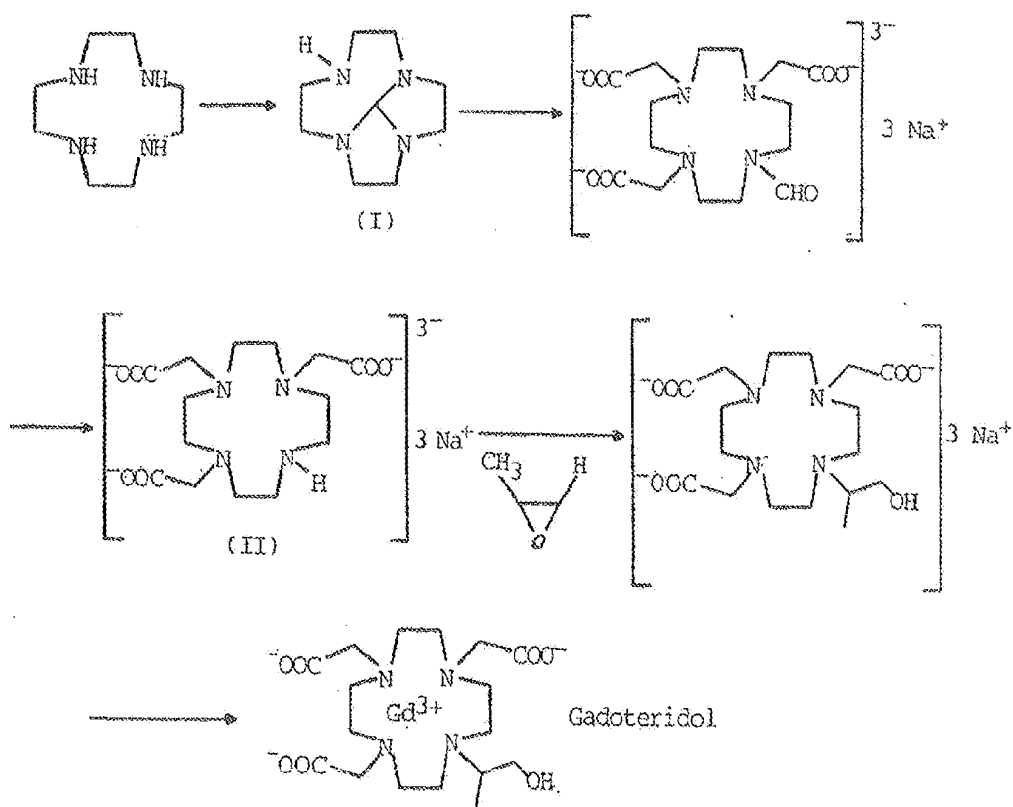
Obteve-se 49,25 g do composto (II) (0,142 mol).

Rendimento: 90%

As análises de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

Exemplo 6

Preparação do composto (I) e imediata conversão em ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (II) que pode ser utilizado para a síntese de Gadoteridol



A) Preparação do composto (I)

23,8 kg (0,138 kmol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano contendo 0,7% p/p de água são

dissolvidos em 23,8 kg de álcool amílico. O azeotrópico água-álcool amílico e o excesso de álcool amílico são destilados a pressão reduzida, em sucessão, em seguida, são adicionados 24,5 kg (0,166 kmol) de ortoformato de trietilo e 355 g de ácido propiônico em atmosfera de azoto. A mistura é aquecida durante 11 h a 125°C, enquanto o etanol formado é destilado, em seguida, a mistura de reacção é arrefecida a 35°C, para obter-se o composto (I) como um óleo fluido.

B) Preparação do sal sódico do ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético

O composto (I) obtido no passo A) é adicionado a uma solução preparada dissolvendo 81,5 kg (0,469 kmol) de ácido bromoacético e cerca de 62,6 kg de NaOH a 30% p/p em 100 kg de água para um pH 5. Durante a adição do composto (I) em bruto, o pH é mantido em 11 pela adição de NaOH; no final da adição, o pH é ajustado para 11,1, uma vez mais pela adição de NaOH a 30% p/p e a mistura é feita reagir durante 24 h a 35°C.

C) Preparação do sal sódico do ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético

A mistura do passo B) é, então, adicionada com 77,3 kg de NaOH a 30% p/p e aquecida a 70°C durante 9 h. A solução aquosa resultante contém 0,131 kmol do composto desejado (teor determinado por HPLC), como um sal trissódico.

D) Síntese de Gadoteridol

O pH é ajustado em 12,3 com HCl conc., são adicionados 15,2 kg (0,262 kmol) de óxido de propileno e a mistura é feita reagir durante 4 h a 40°C. Depois disto, a solução é aquecida a 50°C e adicionada a 120 kg de uma solução aquosa contendo 0,135 kmol de tricloreto de gadolínio. Depois de 1 h, a mistura é arrefecida a 17°C e acidificada a um pH 1,7 com HCl conc. e o pH é controlado neste volume durante 2 h. Depois disto, a solução é aquecida a 50°C, o pH é ajustado em 7 com hidróxido de sódio e a solução é mantida nestas condições durante 1 h.

E) Pré-purificação da solução em bruto de Gadoteridol

A solução em bruto de Gadoteridol do passo anterior é arrefecida e transferida por meio de um filtro em linha e uma coluna empacotada com 150 L de resina R & H Amberlite XAD 1600 numa unidade de nanofiltração equipada com elementos Desal DK4040F. Quando o reactor está vazio, o reactor, o filtro em linha e a coluna são lavados três vezes com 300 L de água desionizada. A solução de lavagem resultante é combinada com a solução do produto na unidade de nanofiltração, onde o produto é concentrado e parcialmente dessalinizado a 32 bar e 25°C.

Finalmente, são obtidos 250 L de solução em bruto de Gadoteridol com uma condutividade de 2,9 mS/cm.

F) Dessalinização final

A solução de Gadoteridol é, então, alimentada a 200 L/h a uma série de 4 leitos de permutadores de iões, o primeiro (C1) consistindo em 120 L de permutadores de anião fortemente básicos Relite 3ASfb na forma de carbonato de hidrogénio, o segundo (C2) consistindo em 100 L de permutadores de anião fracamente ácidos Relite CC na forma de H^+ , o terceiro (C3) consistindo em 20 L de Relite 3ASfb na forma de OH^- e o quarto (C4), consistindo em 20 L de resina de Relite CC na forma H^+ . Todas as colunas têm ventilação para a atmosfera e o líquido da segunda coluna passa através de um tanque de separação de gás, conectado a uma bomba de vácuo para remover o CO_2 evoluído da solução. A saída da quarta coluna é equipada com um transmissor de densidade para detectar o produto no eluído. Os primeiros 180 L de eluído são descartados; o eluído é, então, recolhido numa fracção rica em produto. Quando toda a solução em bruto de Gadoteridol tiver sido carregada na unidade de permutação de ião, o produto é eluído com 600 L de água desionizada, em seguida o eluído é combinado com a fracção rica em produto, que é incolor e substancialmente livre de impurezas iónicas (condutividade 2,2 $\mu S/cm$).

O rendimento da dessalinização final, determinado por HPLC, é 98%.

G) Recuperação do produto (Gadoteridol)

A fracção rica em produto é, então, termicamente concentrada para formar um resíduo viscoso, o qual é adicionado a 350 kg de isopropanol a 79°C.

A suspensão resultante é aquecida a refluxo durante 1 h, em seguida arrefecida, centrifugada e seca a pressão reduzida, par obter 68,2 kg de Gadoteridol contendo 10% de água de hidratação (0,111 kmol), determinação HPLC 98,5% (s.a.).

Rendimento total: 80.7%

As análises de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e espectro MS são consistentes com a estrutura indicada.

Lisboa, 07/06/2007

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]-pentaleno que compreende a reacção de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano com ortoformato de trietilo na ausência de solvente e na presença de um catalisador ácido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o oxigénio e a luz são excluídos do ambiente de reacção.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o oxigénio é excluído por meio de técnicas convencionais de cobertura com manto de azoto.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, em que o ortoformato de trietilo é adicionado em quantidades que variam entre 105% e 200% do valor estequiométrico.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, em que a temperatura varia de 110°C a 150°C e o tempo de reacção varia entre 4 e 24 horas.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que o catalisador ácido é um ácido carboxílico tendo 3 a 18 átomos de carbono e é adicionado em quantidades que variam entre 4 e 42 g/kg de substrato.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o referido ácido carboxílico é seleccionado do grupo que consiste nos ácidos propiónico, butírico e pivalico.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano é seco por meio da fusão em atmosfera de fluxo de azoto.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano é seco por meio da adição de um solvente adequado e a subsequente destilação do solvente.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o referido solvente é um álcool C_4 - C_6 linear ou ramificado.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o referido álcool é seleccionado do grupo que consiste em 1-butanol, 2-butanol, álcool amílico, álcool isoamílico.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o vapor libertado durante a reacção é rectificado e o líquido do fundo da coluna é reciclado para o reactor.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que o progresso da reacção é verificado por meio da medição da quantidade de etanol formado.

14. Processo para a preparação de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético compreendendo os seguintes passos:

- a) preparação do intermediário 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octa-hidro-tetraazaciclo-octa[cd]-pentaleno de acordo com o processo das reivindicações 1-13 e, sem isolar o produto intermediário,
- b) carboximetilação do referido produto intermediário para obter ácido 10-formil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético;
- c) hidrólise do composto obtido no passo b).

Lisboa, 07/06/2007