República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0610730-3 A2**

BRPI0610730A2

(22) Data de Depósito: 18/04/2006
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)

(51) Int.Cl.:
C07D 257/02

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2005 NO 20051911

(73) Titular(es): GE HEALTHCARE AS

(72) Inventor(es): Andreas Olsson, Oskar Axelsson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT NO2006000141 de 18/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/112723de 26/10/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS. A invenção se refere a um processo melhorado para preparação de DO3A protegido, tal como DO3A-tri-t-butil éster (tri-t-butil éster de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7 triacético). O composto é preparado como um sal. O processo inclui um procedimento de trabalho apresentando o DO3C-tri-t-butil éster como um sal de pureza excelente.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS"

Síntese

Campo da invenção

A invenção se refere a um processo para preparação de sais de DO3A protegidos, tais como sais de DO3A-tri-t-butil éster.

Antecedentes da invenção

Imagem de ressonância magnética (MRI) é uma técnica bem estabelecida e poderosa para o estudo da estrutura interna do corpo humano. No campo da MRI, vários quelatos de lantanídeos de agentes quelantes macrocíclicos com base no cicleno tem sido propostos como agente de contraste. Tais agentes quelantes macrocíclicos formam complexos quelatos particularmente estáveis com os íons de metal paramagnéticos geradores de contraste, tais como gadolínio ou disprósio, e são conseqüentemente veículos apropriados para os íons de metal para assegurar a biodistribuição e eliminação apropriada.

Cicleno (1,4,7,10-tetra-azaciclododecano) é um composto chave na preparação de muitos destes quelantes macrocíclicos. O grupo dos ciclenos tri-N-alquilados constituem outro grupo importante de compostos para a preparação de tais quelantes macrocíclicos. DO3A (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-N,N',N''triacético) é um composto de cicleno tri-N-alquilado que forma bases para agentes de contraste de Ressonância Magnética (MR). Um grupo de compostos relacionados são as formas protegidas do composto DO3A, tais como DO3A-tri-t-butil éster (tri-t-butil éster de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7- triacético), em que os três grupos carboxílicos são protegidos.

Compostos DO3A protegidos tais como DO3A-tri-t-butil éster, e sais dos mesmos, são intermediários valiosos na preparação de agentes de contraste MR com base em DO3A, tais como por exemplo Gd (HP-DO3A) (Prohance™), e Gd (DO3A-butrol), (Gadovist™).

O DO3A-tri-t-butil éster é um produto comercialmente disponível, mas, além dos produtos comercialmente disponíveis serem caros, contém impurezas de ambos, cicleno di-alquilado e tetra-alquilado. Alguns métodos para preparação do composto são conhecidos a partir da arte antecedente.

US 5.419.893 é dirigida a agentes quelantes, tais como compostos com base cicleno, e a preparação dos mesmos. A preparação do DO3A-tri-t-butil éster a partir de cicleno e acetato t-butilbromo é apresentada. A preparação inclui purificação através de cromatografia por vaporização instantânea. Os produtos são preparados como bases livres.

WO 2005/003105 apresenta um método para preparação de 1,4,7,10-tetra-azaciclododecanos tri-alquilados através da reação do cicleno e eletrófilos apropriados. A reação acontece em um solvente aprótico tal como clorofórmio. O produto é purificado através de cromatografia em coluna. Os produtos são preparados com bases livres.

Como mencionado acima, o DO3A-tri-t-butil éster é um importante material de partida para a preparação de agentes quelantes macrocíclicos e agentes de contraste MR. O DO3A-tri-t-butil éster disponível comercialmente é caro e compreende impurezas. Vias sintéticas existentes exigem purificações caras e consumidoras de tempo, tal como cromatografia, sendo um prejuízo em particular quando produzido em larga escala. Um novo processo para preparação do éster de DO3A-tri-terc-butila, que seja mais barato e que proveja um produto com pureza melhorada é por esta razão procurado.

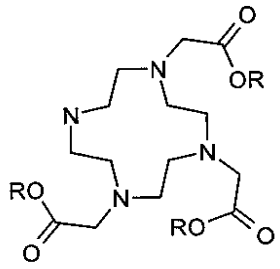
Sumário da invenção

Em vista das necessidades da arte da presente invenção prover um processo melhorado para preparação de DO3A protegido, tal como DO3A-tri-t-butil éster (tri-t-butil éster de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7- triacético). Os compostos são preparados como sais.

O processo inclui um procedimento de trabalho provendo DO3A-tri-t-butil éster como um sal de pureza melhorada.

Descrição detalhada da invenção

Vista a partir de um aspecto, a invenção provê um processo para preparação de um sal de DO3A protegido da a fórmula I,



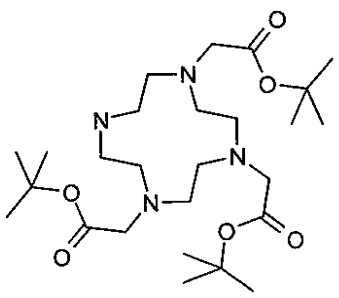
$\cdot (HX)_y$

(I)

em que R representa um grupo protetor carboxila, por exemplo, selecionado dentre o grupo de alquilas, tais como alquilas C_1–C_6, arilas e arilas substituídas. Metila, propila, benzila e t-butila são os grupos R preferidos. Mais preferivelmente R é t-butila. X representa um ânion de cloro, bromo ou iodo ou um grupo contendo fosfato ou sulfonato, e é preferivelmente um ânion de bromo. Y representa um número inteiro de 1 a 4 e é preferivelmente 1.

Quando X compreende um grupo fosfato, o sal formado é com base em um ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido fosfônico (R' PO_3H_2) ou um ácido fosfônico (R'R''PO_2H), em que R'e R'' são grupos alquila inferiores, tais como uma alquila C_1–C_6. Quando X compreende um grupo sulfonato este grupo pode ainda incluir um grupo alquila inferior, tal como uma alquila C_1–C_6, por exemplo formando o sal metil-SO_3H.

Vista a partir de uma realização preferida a invenção provê um processo para preparação do DO3A-tri-t-butil éster, da fórmula II, como um sal.



(II)

Mais preferivelmente, a invenção provê um processo para preparação de um mono sal dos compostos da fórmula I, tal como o sal HBr de DO3A-tri-t-butil éster (bromidrato do terc-butil éster de ácido (4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetra-aza-ciclododec-1-il)-acético)

O processo para preparação de compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção provê um novo procedimento de trabalho envolvendo uma precipitação otimizada provendo material de alta pureza e com rendimentos altos. O novo procedimento de trabalho seletivamente provê rendimentos altos do produto tri-N-alquilado como um sal. Verificou-se que é muito mais simples preparar o DO3A protegido da fórmula I, tal como DO3A-tri-t-butil éster, de alta pureza quando preparado como um sal, comparado a preparações com base livre. A obtenção do produto tri-N-alquilado na forma pura é verificada como sendo muito aumentada quando se precipita o produto em sua forma de sal. Uma grande vantagem do processo da invenção é que o sal do produto tri-alquilado pode ser separado dos subprodutos através da precipitação e que nenhuma, ou mínima, purificação adicional do produto final do sal precipitado é necessária. O processo simples é especialmente benéfico quando produzido em grandes quantidades.

Todos os materiais de partida, solventes e auxiliares, tal como bases estão comercialmente disponíveis. O procedimento é de fácil execução e nenhum reagente especial ou condições de reação severas é exigido.

Em uma primeira realização a invenção provê um processo para preparação de compostos da fórmula I compreendendo as etapas:

(1) reagir um cicleno e um agente de alquilação sendo um éster de ácido acético ativado para formar a mistura, a mistura compreendendo DO3A protegido;

(2) ajustar o pH da mistura para 9,0 ± 0,5;

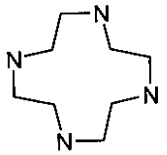
(3) adicionar um sal à mistura;

(4) coletar o produto precipitado.

As etapas podem ser realizadas na ordem apresentada, ou alternativamente, a ordem da etapa (2) e (3) pode ser mudada, de modo que a adição do sal (3) seja realizada antes de ajustar o pH (2). As etapas são preferivelmente realizadas na ordem apresentada. Todas as etapas são ainda resumidas abaixo.

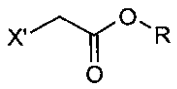
Depois do ajuste do pH e da adição do sal, um material cristalino começa a se precipitar. O processo compreende ainda etapas opcionais de aceleração e conclusão da precipitação além de coletar e secar o precipitado, para obter um sal de DO3A protegido da fórmula (I) de alta pureza e com um rendimento alto. A precipitação seletiva do produto tri-alquilado da fórmula (I) é o resultado da combinação da otimização da alquilação da etapa (1) e do ajuste de pH da etapa (2).

A etapa (1) compreende reagir 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano (cicleno) da fórmula (III)



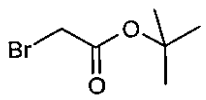
(III)

com o éster de ácido acético ativado da fórmula (IV), agindo como um agente de alquilação,



(IV) em que X' é um grupo facilmente deslocável selecionado

dentre o grupo de cloro, bromo, iodo, sulfonatos e fosfatos. Preferivelmente X'é bromo. R é um grupo protetor carboxila selecionado dentre o grupo de alquilas, tais como alquilas C_1–C_6, arilas e arilas substituídas. Metila, propila, benzila e t-butila são grupos R preferidos. Mais preferivelmente R é t-butila. Mais preferivelmente o agente de alquilação da fórmula IV é acetato de terc-butilbromo da fórmula (V).



(V)

A reação da etapa (1) é realizada na presença de um solvente. Para otimizar a etapa de alquilação, o agente de alquilação é dissolvido em um solvente polar miscível em água, por exemplo compreendendo grupos de amida, nitrila, cetona ou álcool. Preferivelmente o solvente é N,N-dimetilacetamida. Uma suspensão de cicleno e a base fraca auxiliar, em um solvente polar miscível em água é preparada. O solvente para o cicleno é preferivelmente o mesmo solvente usado para o agente de alquilação, isto é, preferivelmente N,N-dimetilacetamida. A base fraca é por exemplo acetato de trietilamina ou sódio. O papel da base é remover os prótons de cicleno. A solução do agente de alquilação é adicionada à suspensão de cicleno, preferivelmente em gotas sob agitação.

As quantidades dos componentes são selecionadas em quantidades suficientes para trialquilar o cicleno. A relação entre os componentes da reação da etapa (1) é preferivelmente cerca de 3 equivalentes molares do agente de alquilação, 3 equivalentes molares da base fraca para um equivalente molar de cicleno. São feitas referências aos exemplos 1 e 2 para detalhes adicionais de quantidades apropriadas de reagentes, solventes e auxiliares.

Seguindo a adição do agente de alquilação, o vaso de reação compreendendo a mistura da reação da etapa (1) é selado e a suspensão é

preferivelmente deixada até que a reação seja completada, comumente por vários dias, tal como de 1 a 8 dias, por exemplo de 3 a 5 dias. 3 dias são estabelecidos como suficientes para a preparação de um sal de éster de DO3A-tri-butila. A suspensão da reação é mantida sob agitação por este período.

A reação da etapa (1) pode ser realizada dentro de uma faixa de temperatura ampla, por exemplo em uma temperatura entre 0 e 30° C. Durante a adição do agente de alquilação para o cicleno a temperatura é preferivelmente mantida entre 0 e 10° C, por exemplo entre 0 e 5° C. Quando a adição do agente de alquilação é completada a temperatura da suspensão da reação é preferivelmente aumentada à cerca da temperatura ambiente, por exemplo, para uma temperatura entre 18 e 30° C, mais preferivelmente para uma temperatura entre 20 e 25° C, e é mantida neste nível de temperatura durante a conclusão da reação. Se a temperatura é aumentada significantemente acima deste nível, a sobre-alquilação se torna mais freqüente e impurezas tais como produtos tetra-alquilados são mais prováveis de serem produzidos. Usando o processo da invenção as quantidades de produtos tetra-alquilados gerados na etapa (1) são mantidas em um nível mínimo. Especialmente em um procedimento em grande escala é advertido que se diminua a temperatura ao executar a adição inicial do agente de alquilação para evitar impurezas do produto tetra-alquilado. O produto principal da alquilação da etapa (1) é o cicleno tri-alquilado da fórmula (I) na sua forma não sal. O subproduto principal é o produto di-alquilado. Este subproduto é entretanto mais solúvel na mistura da etapa (1) do que o produto tri-alquilado, e não irá se precipitar quando se ajustar o pH e adicionar um sal nas etapas seguintes.

A mistura da etapa (1), que é uma suspensão ou pasta fluida, pode ser preparada sob outras condições usando diferentes solventes e auxiliares do que os mencionados acima, dependendo de qual produto é usado

na fórmula (I), e da forma de não-sal, que é preparada. Solventes alternativos podem por exemplo ser escolhidos com base em quais grupos protetores carboxila são usados.

Seguindo a etapa (1) a mistura da reação da etapa (1) é opcionalmente despejada dentro da água. A adição da água é preferida já que esta provê uma solução clara e homogênea. A quantidade de água é, por exemplo, de 1 a 10 vezes o volume da suspensão da reação, ou mais preferivelmente de 3 a 8 vezes o volume da suspensão da reação. A quantidade de água pode beneficamente ser mantida na parte inferior da faixa sugerida quando produzindo em grandes quantidades, já que o objetivo principal é obter uma solução homogênea. A temperatura da água é cerca da temperatura ambiente, por exemplo, de 18 a 30° C, ou entre 20 e 25° C.

Na etapa (2), o pH é ajustado para 9,0 ± 0,5, preferivelmente para 8,7 – 9,3, mais preferivelmente para 8,9 – 9,1 e mais preferivelmente para cerca de 9,0, através da adição de uma base. Os valores pKa das moléculas de nitrogênio dos produtos mono-, di-, tri- e tetra alquilados são diferentes. É estabelecido que a otimização do pH para a faixa provida assegura a separação do produto tri-alquilado a partir de qualquer subproduto alquilado inferior ou superior presente na mistura da reação da etapa (1), como produtos mono-, di-, tri- e tetra alquilados precipitados para diferentes extensões em um dado pH. Quaisquer impurezas do produto di-alquilado mais solúvel, que é o subproduto principal provável, são mantidas na solução com o pH preferido como resultado, e não irão se precipitar na preparação do produto final do sal. A base usada é preferivelmente adicionada na sua forma sólida e é selecionada dentre o grupo de carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxidos alcalinos ou fosfato de sódio. Mais preferido é a adição de $NaHCO_3$ na sua forma sólida.

Na etapa (3), um sal compreendendo um ânion X é adicionado à mistura, tal como para a solução da etapa (2), em que X é selecionado

dentre o grupo de ânions de cloro, bromo e iodo, ou um grupo contendo fosfato ou sulfonato, e é preferivelmente um ânion de bromo. Os grupos sulfonato e fosfato podem compreender um grupo alquila inferior, tal como uma cadeia alquila C_1–C_6. X tem preferivelmente a mesma porção que X' no éster de ácido acético ativado das fórmulas (IV). O sal adicionado é por exemplo sal de potássio (isto é, KX), já que sais de potássio geralmente têm uma boa estabilidade. Mais preferivelmente KBr é adicionado na etapa (3) e acetato terc-butilbromo é preferivelmente usado na etapa (1).

Em uma realização da invenção, a etapa (3) compreende adicionar um sal para a mistura da etapa (1), antes de ajustar o pH (etapa (2)). Nesta realização, a mistura da reação da etapa (1) é preferivelmente despejada dentro da água compreendendo o sal. A água tem uma temperatura que permite a dissolução do sal ou que permita uma maturação Ostwald. A temperatura da água é por exemplo de 26 a 100° C, mais preferivelmente de 40 a 100° C, e mais preferivelmente de 45 a 55° C. Uma solução clara é preferivelmente obtida. Os benefícios do processo desta realização é que a etapa (4) que compreende coletar o produto será acelerada, e que o processo de filtração é simplificado devido à preparação de partículas maiores.

A quantidade de sal adicionado na etapa (3) é por exemplo de 0,3 a 4 vezes a quantidade molar do agente de alquilação da etapa (1), e é preferivelmente de 0,6 a 3 vezes a quantidade molar do agente de alquilação.

O sal é adicionado à mistura, preferivelmente sob agitação. Um precipitado cristalino começará a se formar quando ambos, o pH seja ajustado e o sal seja adicionado. Para obter uma precipitação rápida e completa a etapa (4) preferivelmente compreende uma etapa adicional opcional de adicionar um solvente polar, tal como um éter, para a solução de sal da etapa (3). O composto de éter é preferivelmente adicionado quando o sal adicionado na etapa (3) está completamente diluído. O éter é por exemplo selecionado dentre éteres padrão tais como éteres de alquila inferior, dimetóxi

etano, diglima, triglima, THF, t-BuOMe, éter de isopropila e éter de dietila. Mais preferido é a adição de éter dietila. Uma quantidade de cerca de 10% a 20% por peso do volume total do solvente é apropriada. A adição de éter é verificada como sendo uma melhora para ambos, o rendimento em sínteses de larga escala e também o aumento da velocidade da precipitação do sal polar.

A etapa (4) compreende a etapa de coletar o sal precipitado, por exemplo através de filtração ou centrifugação, por exemplo, depois de 0,5 a 4 horas, por exemplo depois de 2 horas. Subseqüentemente, os solventes usados são removidos do produto coletado, preferivelmente através de evaporação, por exemplo através de evaporação em temperaturas elevadas e/ou reduzindo a pressão (por exemplo vácuo) para obter o produto na forma seca.

O DO3A-tri-t-butil éster comercialmente disponível contém impurezas do cicleno tetra-alquilado (ácido tetra-t-butila 1,4,7,10-tetra-aza-ciclododecano-tetra acético) e alguns ciclenos di-alquilados (ácido di-t-butila 1,4,7,10-tetra-aza-ciclododecano-diacético). O procedimento de trabalho da invenção provê um sal de DO3A-tri-t-butil éster de alta pureza. O procedimento de trabalho como descrito assegura que o produto tri-substituído desejado é separado da mistura da reação, que pode também incluir derivados monos-, di-, e tetra substituídos. O produto obtido é, a partir de níveis de detecção padrão livre do produto dialquilado encontrado em quantidades indesejáveis no DO3A-tri-t-butil éster comercialmente disponível. Quaisquer impurezas do produto tetra-alquilado da etapa (1) não se precipitam como um sal. A pureza do produto obtido pode ser controlada através de vários métodos analíticos como por exemplo NMR para confirmar a estrutura e determinar a pureza do produto, HPLC para determinar a pureza e GC para determinar solventes residuais. O produto preparado pelo processo descrito, tal como sal HBr de DO3A-tri-t-butil éster, tem uma pureza de pelo menos 95%, mais preferivelmente pelo menos 99% e mais preferivelmente

pelo menos 99,9%.

O processo de preparação de acordo com a invenção provê sal de DO3A protegido da fórmula (I) com bom rendimento, preferivelmente com um rendimento acima de 60% e mais preferivelmente acima de 70%, e mais preferivelmente acima de 80%, com base na quantidade molar de cicleno. Rendimentos tão altos quanto 81,5% de DO3A-tri-t-butil éster como o sal HBr têm sido alcançados. Um resultado típico é um rendimento de 73%.

Outros aspectos da invenção são os compostos da fórmula I, como sais, um composto preferido sendo um sal de DO3A-tri-t-butil éster, preferivelmente o mono sal HBr.

Ainda outros aspectos da invenção são compostos de acordo com a fórmula I preparados através do processo como descrito.

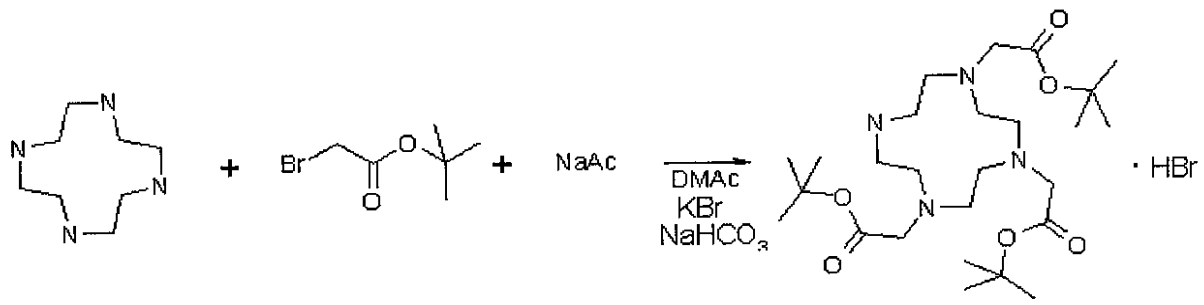
O DO3A protegido, ou o sal do mesmo, pode ser usado na preparação de DO3A desprotegendo os grupos de ácido acético. Os grupos protetores podem ser removidos através de técnicas padrão, por exemplo hidrólise, hidrogenólise, etc. tais como por exemplo tratamento com ácido trifluoracético ou ácido fórmico para fornecer os ácidos livres. DO3A e derivados, podem ser complexados com um átomo de metal paramagnético e usados como agente de melhora de relaxamento para imagem de ressonância magnética. Alternativamente, agentes de contraste MR, tal como o produto comercialmente disponível ProHance™, podem ser preparados a partir do sal de DO3A-tri-t-butil éster, por exemplo a partir do sal HBr, envolvendo uma etapa de abertura de alquilação ou epóxido de sal de DO3A-tri-t-butil éster na presença de uma base, ou alternativamente através da liberação da base livre do DO3A-tri-t-butil éster em uma etapa separada. A alquilação inclui por exemplo fixar um grupo hidróxipropila na amina reativa secundária. Isto pode ser seguido pela desproteção e finalmente complexação com Gd^{+3} ou outro íon de metal paramagnético.

A presente invenção será agora adicionalmente ilustrada por

meio dos exemplos não limitativos seguintes.

Exemplos

Exemplo 1: Preparação de sal HBr de DO3A-tri-t-butil éster

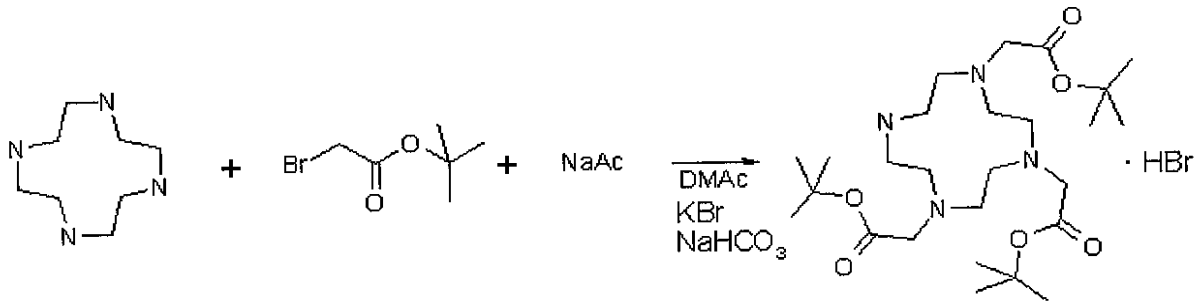


(77,1 ml, 522 mmol) de acetato terc-Butilbromo em (150ml) de N,N-dimetilacetamida (DMAc) foi adicionado em gotas em uma suspensão agitada de (30g, 174mmol) de 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano e (42,9g, 522 mmol) de acetato de sódio (NaAc) em 400ml de N,N-dimetilacetamida a 0° C durante 25 minutos. Depois da última adição a pasta fluida da reação foi deixada esquentar a temperatura ambiente. O vaso de reação foi selado com uma tampa de vidro e a suspensão branca foi agitada por 5 dias. A pasta fluida da reação foi despejada em (2000ml) de água para dar uma solução amarelo claro.

O pH foi ajustado para 9 através da adição de $NaHCO_3$ sólido. (30,0g, 252 mmol) de KBr foi adicionado sob agitação mecânica e quando o sal tinha se dissolvido completamente, (10ml) de dietil éter foi adicionado. Depois de poucos minutos um material branco cristalino se precipitou. Depois de uma hora o precipitado foi filtrado e seco a vácuo para dar (77,3g 73%) de bromidrato do terc-butil éster de ácido (4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetra-aza-ciclododec-1-il)-acético como um pó branco.

Anal.Calcd. para $C_{26}H_{53}BrN_4O_6$ C, 52,25%; H, 8,94; N, 9,37; O, 16,06. Encontrado C, 52,2; H, 8,7; N, 9,0; O, 16,6.

Exemplo 2: Preparação alternativa de sal HBr de DO3A-tri-t-butil éster



(77,1 ml, 522 mmol) de acetato terc-Butilabromo em (150ml) de N,N-dimetilacetamida foi adicionado em gotas em uma suspensão agitada de (30g, 174mmol) de 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano e (42,9g, 522 mmol) de acetato de sódio em 400ml de N,N-dimetilacetamida a 0° C durante 25 minutos. Depois da última adição a pasta fluida da reação foi deixada esquentar a temperatura ambiente. O vaso de reação foi selado com uma tampa de vidro e a suspensão branca foi deixada sob agitação por 5 dias.

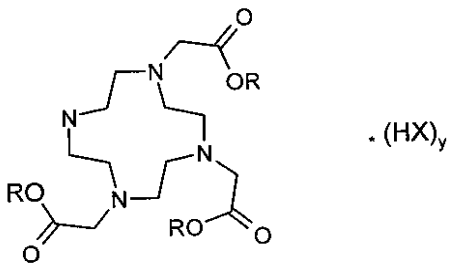
A pasta fluida da reação foi despejada em (2000ml, 50° C) de água morna contendo (30,0g, 252 mmol) de KBr dissolvido, para dar uma solução amarelo claro.

O pH foi ajustado para 9 através da adição de $NaHCO_3$ sólido. Depois de poucos minutos um material branco cristalino se precipitou. A pasta fluida foi deixada resfriar a temperatura ambiente sob agitação lenta e depois o precipitado foi deixado sedimentar sem agitação durante 4 horas. O precipitado foi filtrado e seco a vácuo para dar (77,3g 73%) de bromidrato do terc-butil éster de ácido (4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetra-aza-ciclododec-1-il)-acético como um pó branco.

Resultados RNM: DMSO-D_6 (400MHz); 8,92 (2H), 3,41 (4H), 3,35 (2H), 2,98 (4H), [2,71 (4H) 2,67 (4H)] AB sys. não resolvido, 1,42 (27H)

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos da fórmula (I), em que:



(I)

R representa um grupo protetor carboxila selecionado dentre grupos de alquilas, arilas, e arilas substituídas; X representa um ânion de cloro, bromo ou iodo ou um grupo contendo fosfato ou sulfonato; e Y representa um número inteiro de 1 a 4; caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(1) reagir um cicleno e ativar um éster de ácido acético para preparar a mistura;

(2) ajustar o pH da mistura para 9,0 ± 0,5;

(3) adicionar sal à mistura;

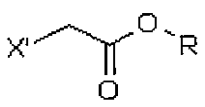
(4) coletar o produto precipitado,

em que a etapa (3) é realizada antes, ou depois, da etapa (2).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (2) é realizada antes da etapa (3).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (3) é realizada antes da etapa (2).

4. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o éster de ácido acético ativado da etapa (1) é um agente de alquilação da fórmula (IV),



(IV)

em que X' é um grupo facilmente deslocável selecionado dentre um grupo de cloro, bromo, iodo, sulfonatos e fosfatos, e R é um grupo protetor carboxila selecionado dentre alquilas, arilas, e arilas substituídas.

5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 4 para a preparação de um composto da a fórmula (I), caracterizado pelo fato de que R representa t-butila, X representa bromo e Y é 1.

6. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a etapa (1) é realizada na presença de um solvente polar miscível em água.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o solvente é N,N-dimetilacetamida.

8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a etapa (2) compreende ajustar o pH através da adição de carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxidos de alquila ou fosfato de sódio.

9. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o sal é adicionado na etapa (3) compreende um ânion X selecionado dentre um grupo de cloro, bromo, iodo e um grupo contendo fosfato ou sulfonato.

10. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o sal adicionado na etapa (3) é KBr.

11. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a etapa (4) compreende a adição de um solvente não polar para a mistura da etapa (3).

12. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a etapa (4) compreende coletar o produto através de filtração ou centrifugação seguido pela secagem do produto.

13. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o rendimento obtido pelo composto da

fórmula (I) é acima de 60% com base na quantidade molar do material de partida do cicleno.

14. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que provê um composto da fórmula (I) com uma pureza de pelo menos 95%.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS"

A invenção se refere a um processo melhorado para preparação de DO3A protegido, tal como DO3A-tri-t-butil éster (tri-t-butil éster de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7 triacético). O composto é preparado como um sal. O processo inclui um procedimento de trabalho apresentando o DO3C-tri-t-butil éster como um sal de pureza excelente.