

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 225**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2013 PCT/US2013/062849**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO2014055504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2013 E 13776673 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2920156**

54 Título: **Proceso para la preparación de ligandos y quelatos de poliazacarboxilatos macrocíclicos**

30 Prioridad:

**02.10.2012 US 201261708663 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.06.2017**

73 Titular/es:

**GUERBET (100.0%)  
15 rue des Vanesses  
93420 Villepinte, FR**

72 Inventor/es:

**MOORE, DENNIS, A. y  
RAJAGOPALAN, RAGHAVAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 617 225 T3**

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

Proceso para la preparación de ligandos y quelatos de poliazacarboxilatos macrocíclicos

## 5 Campo de la divulgación

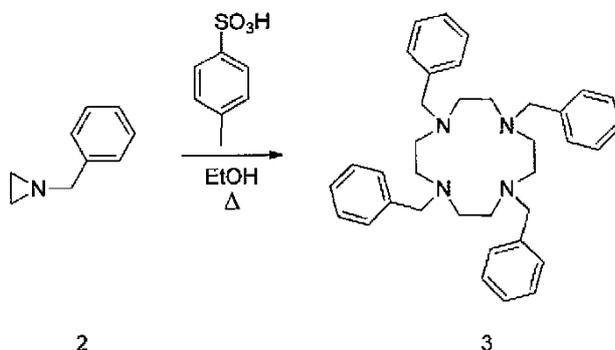
La presente divulgación se refiere generalmente a un proceso para la síntesis de ligandos de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, quelatos y derivados de los mismos. En particular, la presente divulgación se refiere a un proceso para la síntesis de ligandos de 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA),  
10 quelatos de DOTA-metal correspondientes, y diversos derivados de los mismos.

## Antecedentes

Los ligandos de poliaminocarboxilatos, y los quelatos derivados de los mismos, se han usado ampliamente en el diagnóstico médico y terapia, tal como por ejemplo en el campo de la imagen por resonancia magnética (IRM). Agentes quelantes macrocíclicos, tales como agentes quelantes macrocíclicos de DOTA, forman quelatos particularmente estables con iones metálicos paramagnéticos que generan contraste, y así son vehículos adecuados para estos iones metálicos. El quelato de gadolinio-DOTA (Dotarem®) es un agente de IRM comercialmente disponible. También se han usado quelatos de radionúclidos, tales como <sup>177</sup>Lu-DOTA y <sup>90</sup>Y-DOTA, conjugados con péptidos bioactivos como obtención de imágenes radioescintigráficas y agentes radioterapéuticos.

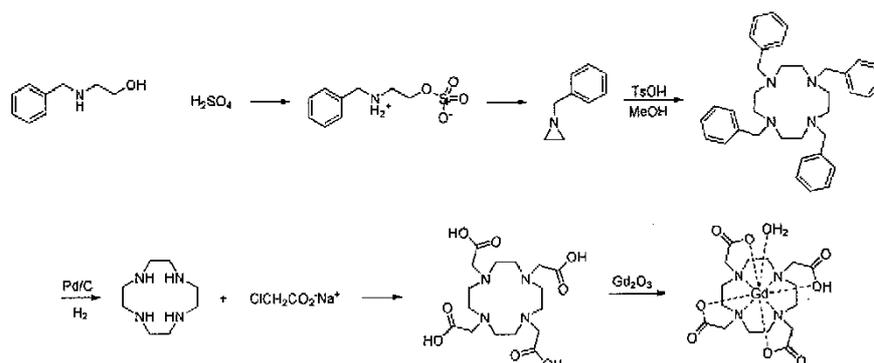
La falta de procesos eficientes y rentables para la síntesis de ligandos poliazamacrocíclicos ha sido un obstáculo hacia el uso generalizado de estos tipos de ligandos y quelatos asociados. Se conocen varias rutas de síntesis para la preparación de DOTA. Por ejemplo, los documentos EP 232751 A (por Tweedle) y EP 292689 A (por Tweedle)  
25 desvelan la preparación de DOTA por condensación cíclica de diamina:diamina o triamina:monoamina.

Un producto intermedio clave en estos procedimientos es el 1,4,7,10-tetraazaciclododecano. Hansen et al. (Hansen and Burg. Journal of Heterocyclic Chemistry 1968, 305) desvelan que el 1,4,7,10-tetra(bencil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano puede producirse por ciclo-tetramerización de N-bencilaziridina según el siguiente esquema de reacción:  
30



En particular, sin embargo, Hansen desvela que el proceso de ciclo-tetramerización mostrado anteriormente es único para el sustrato de N-bencilaziridina, y que solo se generaron polímeros de alto peso molecular, y no macrociclos, cuando se usaron sustratos de aziridina, N-metilaziridina, N-fenilaziridina y N-(β-hidroximetil)aziridina.

Basándose en Hansen, los documentos WO9628420A2[1] (documento WO '420 por Messerle) y US 5.744.616 (US '616, por Petrov) desvelan un proceso para la preparación de DOTA y Dotarem® a partir de sustrato de N-bencilaziridina según el siguiente esquema de reacción, donde el documento WO '420 desvela el aislamiento de cada producto intermedio antes de proceder a la etapa de proceso posterior y el documento US '616 desvela llevar cada producto intermedio hacia adelante en solución.

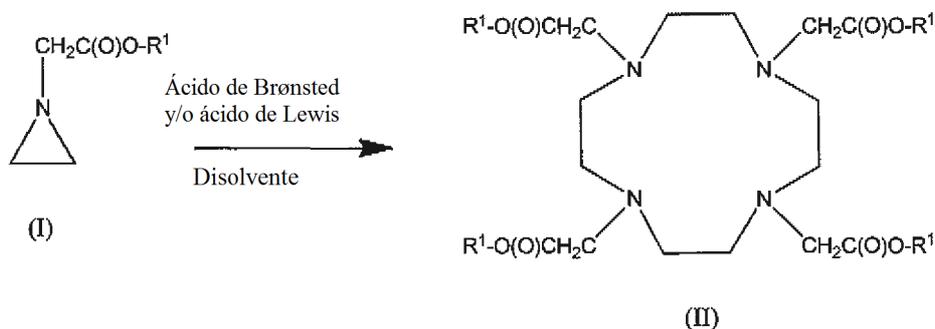


Sin embargo, los documentos WO '420 y US '616 desvelan rendimiento de producto intermedio ciclado de tetra-bencilo de aproximadamente el 28 % y aproximadamente el 58 %, respectivamente.

5 Por tanto, existe una necesidad de procesos mejorados y simplificados para la preparación de ligandos de poliazacarboxilatos macrocíclicos, y más específicamente derivados de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, tales como DOTA, quelatos de DOTA, y derivados de los mismos, con alto rendimiento y pureza.

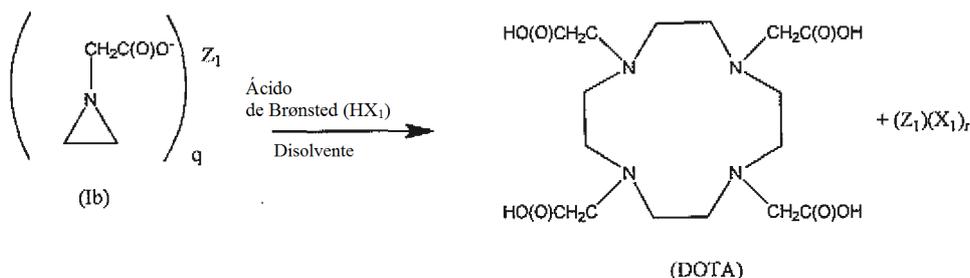
10 Sumario de la divulgación

Brevemente, por tanto, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (II). El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende una cantidad estequiométrica de (a) una aziridina de fórmula (I), (b) un ácido de Brønsted, un ácido de Lewis, o una combinación de un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis, y (c) un disolvente. El contenido de la mezcla de reacción se hace reaccionar para formar el compuesto de fórmula (II) por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (I), según la siguiente reacción:



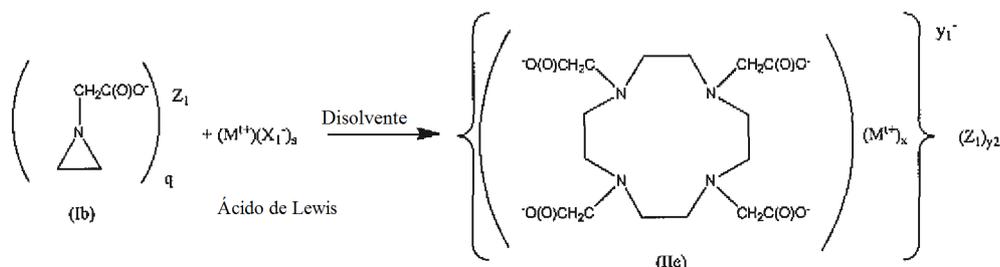
20 en la que cada uno R<sup>1</sup> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo C<sub>1-10</sub>.

La presente divulgación también se refiere a un proceso para la preparación de 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA). El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Brønsted, y (c) un disolvente. El contenido de la mezcla de reacción se hace reaccionar para formar DOTA por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (Ib), según la siguiente reacción:



30 en la que Z<sub>1</sub> es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2 y en la que q y r son 1 cuando Z<sub>1</sub> es un metal alcalino y q y r son 2 cuando Z<sub>1</sub> es un metal alcalinotérreo.

La presente divulgación se refiere además a un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (IIe). El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Lewis, y (c) un disolvente. El contenido de la mezcla de reacción se hace reaccionar para formar un quelato de metal-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA) de fórmula (IIe) por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (Ib), según la siguiente reacción:



en la que  $(M^+)(X_1^-)_s$  es una sal metálica de ácido de Lewis quelatable formada de un catión, M, y un anión,  $X_1^-$ , en la que t es 1, 2 o 3 y s está seleccionado para lograr neutralidad eléctrica, en la que  $Z_1$  es hidrógeno, un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2, en la que q es 1 cuando  $Z_1$  es un metal alcalino y q es 2 cuando  $Z_1$  es un metal alcalinotérreo, y en la que t es 3 y x es 1, o t es 2 y x es 1, o t es 2 y x es 2, o t es 1 y x es 1, o t es 1 y x es 2, o t es 1 y x es 3 o t es 1 y x es 4. Como se desvela en la siguiente tabla, cuando  $Z_1$  tiene una carga +1 entonces  $y_1 = y_2 = (4 - (X^*t))$ , y cuando  $Z_1$  tiene una carga +2 entonces  $y_1 = (4 - (X^*t))$  y  $y_2 = (y_1/2)$ :

		$Z_1 = +1$	$Z_2 = +2$	
t	X	$y_1$ e $y_2$	$y_1$	$y_2$
3	1	1	1	1/2
2	1	2	2	1
2	2	0	0	0
1	1	3	3	3/2
1	2	2	2	1
1	3	1	1	1/2
1	4	0	0	0

#### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un mecanismo general propuesto para la reactividad de aziridinas activadas por ácido de Lewis.

La FIG. 2 es un cromatograma de HPLC-ELSD para DOTA-éster tetrametílico preparado por un proceso de la presente divulgación, y en particular como se detalla en el Ejemplo 1.

La FIG. 3 es un cromatograma de HPLC-EM para DOTA-éster tetrametílico preparado por un proceso de la presente divulgación, y en particular como se detalla en el Ejemplo 2.

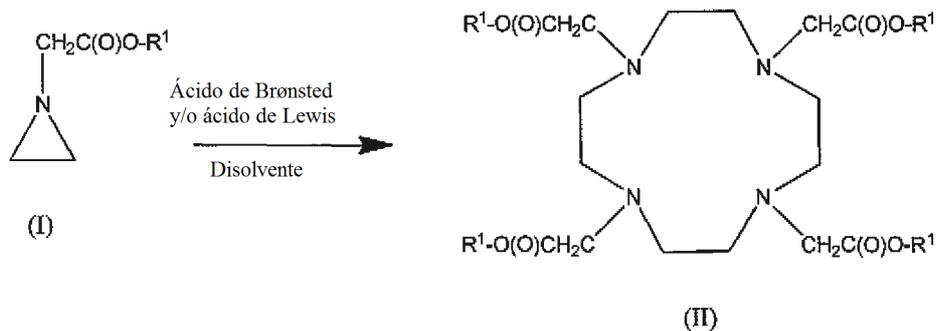
#### Descripción detallada

La presente divulgación generalmente proporciona procesos mejorados y simplificados para la preparación de ligandos de poliazacarboxilatos macrocíclicos, y más particularmente ligandos de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, además de quelatos y derivados de los mismos. En una realización a modo de ejemplo, la presente divulgación proporciona procesos mejorados y simplificados para la preparación de DOTA, quelatos de DOTA, y derivados de los mismos, con alto rendimiento y pureza. Según la presente divulgación, se ha descubierto que tales ligandos, particularmente DOTA y derivados relacionados con DOTA, pueden prepararse a partir de sustratos de aziridina en una ruta de síntesis simplificada que evita la generación de productos intermedios ciclados de tetra-bencilo. Las diversas realizaciones del proceso de la presente divulgación eliminan así la necesidad de escisión de grupos arilmetilo del ligando (por ejemplo, DOTA o derivado de DOTA), permitiendo síntesis simplificada, más directa, y rendimiento y pureza mejorados de los mismos, además de los quelatos que pueden formarse a partir de los mismos.

En las diversas realizaciones de la presente divulgación, un sustrato de aziridina sustituido se combina con un ácido de Brønsted, un ácido de Lewis, o una combinación de un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis, y un disolvente

para formar una mezcla de reacción. Un ligando (por ejemplo, DOTA) o quelato de ligando (por ejemplo, quelato de DOTA), o un derivado de los mismos, se forma entonces por la ciclótetramerización de aziridina.

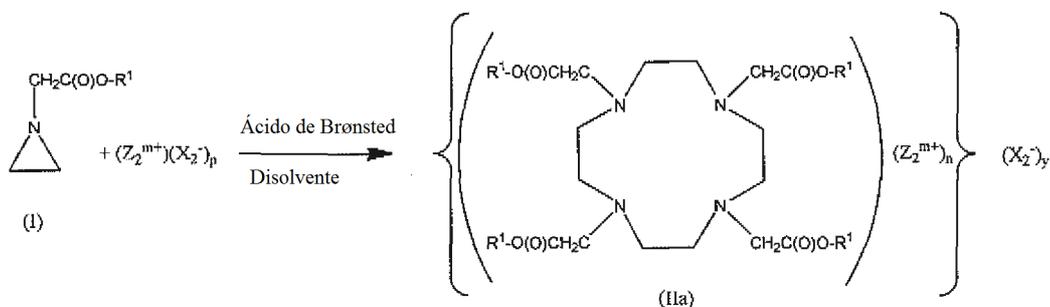
En algunos aspectos de la presente divulgación se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (II). El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende una cantidad estequiométrica de (a) una aziridina de fórmula (I), (b) un ácido de Brønsted, un ácido de Lewis, o una combinación de un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis, y (c) un disolvente. El contenido de la mezcla de reacción se hace reaccionar para formar el compuesto de fórmula (II) por ciclótetramerización de la aziridina de fórmula (I), según el siguiente Esquema de reacción 1:



en el que cada  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo  $\text{C}_{1-10}$ . En algunas realizaciones, cada  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente de metilo, etilo, 2-propilo y bencilo. En algunas otras realizaciones,  $\text{R}^1$  es metilo.

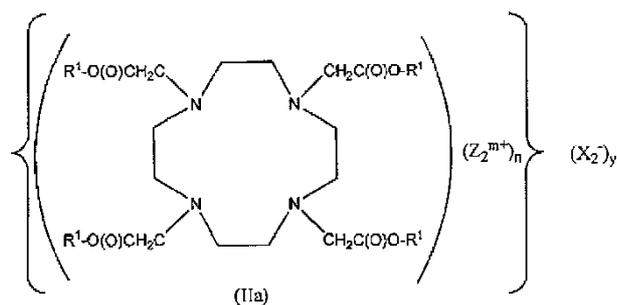
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) pueden hidrolizarse o hidrogenarse según métodos conocidos en la materia para escindir  $\text{R}^1$  y generar DOTA.

En algunas otras realizaciones del Esquema de reacción 1, el ácido es un ácido de Brønsted y la mezcla de reacción comprende además una sal de metal alcalino,  $(\text{Z}_2^{m+})(\text{X}_2^-)_p$ , en la que la fórmula (IIa) se forma por ciclótetramerización de la aziridina de fórmula (I) según el siguiente Esquema de reacción 2:



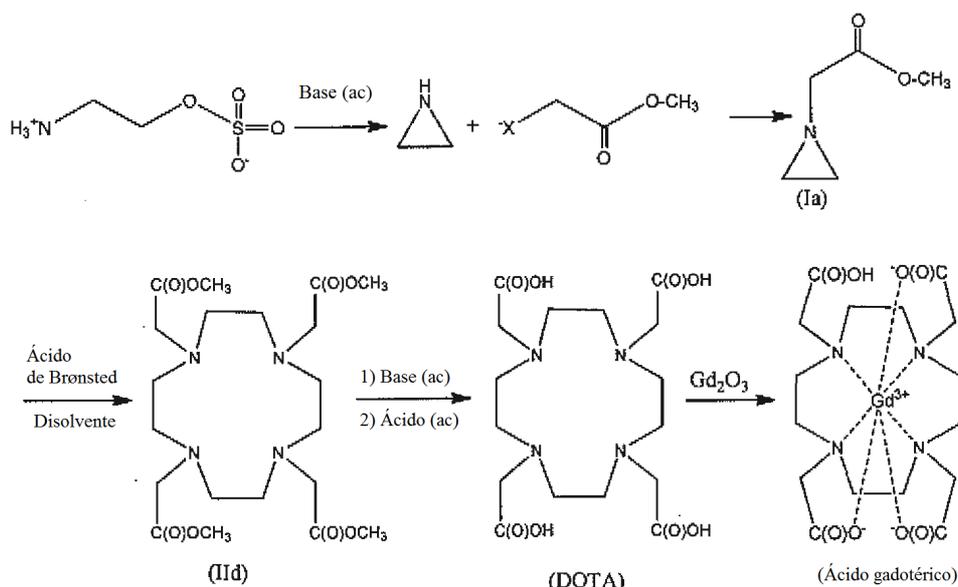
En cualquiera de estas realizaciones,  $\text{Z}_2^{m+}$  es un contraión seleccionado del grupo que consiste en un ion hidrógeno, un ion amonio terciario, un ion de metal alcalino y un metal alcalinotérreo, en la que  $m+$  es 1 o 2;  $\text{X}_2^-$  está seleccionado del grupo que consiste en un haluro, *p*-toluenosulfonato y trifluoroacetato;  $p$  es el número de  $\text{X}_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica con  $\text{Z}_2^{m+}$  y está seleccionado de 1 y 2;  $n$  es un número entero seleccionado de 0 a 4;  $e$  y  $y$  es el número de  $\text{X}_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica de la fórmula (IIa). En algunas realizaciones,  $\text{Z}_2$  es sodio o potasio y  $\text{X}_2^-$  es cloruro o bromuro.

En todavía otras realizaciones del Esquema de reacción 1, el ácido es un ácido de Brønsted, comprendiendo el proceso además poner en contacto la fórmula (II) con una sal de metal alcalino,  $(\text{Z}_2^{m+})(\text{X}_2^-)_p$ , para formar la fórmula (IIa):

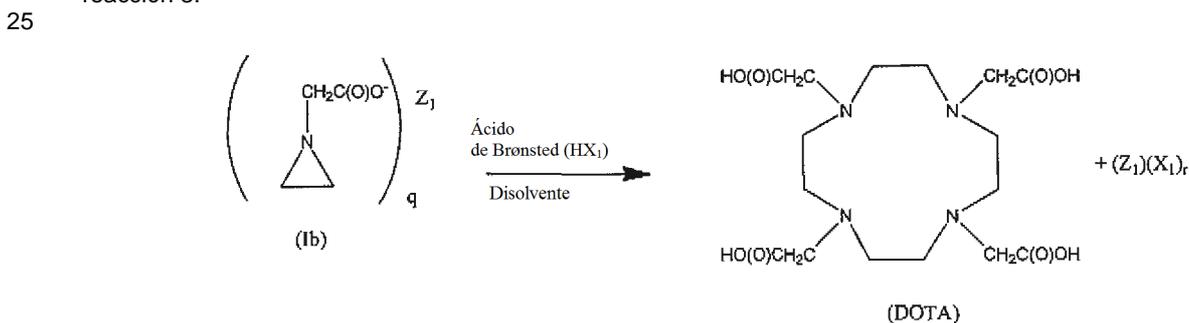


En cualquiera de estas realizaciones,  $Z_2^{m+}$  es un contraión seleccionado del grupo que consiste en un ion hidrógeno, un ion amonio terciario, un ion de metal alcalino y un metal alcalinotérreo, en la que  $m+$  es 1 o 2;  $X_2^-$  está seleccionado del grupo que consiste en un haluro, *p*-toluenosulfonato y trifluoroacetato;  $p$  es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica con  $Z_2^{m+}$  y está seleccionado de 1 y 2;  $n$  es un número entero seleccionado de 0 a 4;  $e$  y es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica de la fórmula (IIa). En algunas realizaciones,  $Z_2$  es sodio o potasio y  $X_2$  es cloruro o bromuro.

- 5
- 10 En una realización del Esquema de reacción 1, se prepara ácido gadotérico según el siguiente esquema de reacción:

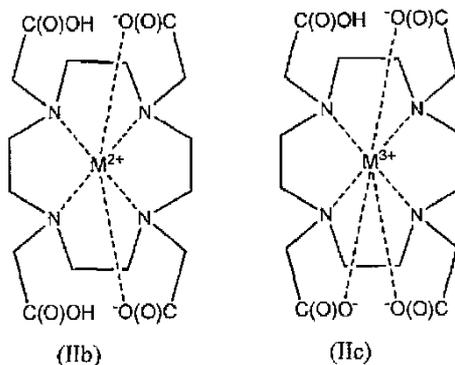


- 15 en el que la base es una base metálica tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico;  $X^-$  es un anión tal como un haluro; el ácido es un ácido mineral tal como, por ejemplo, HCl; y el ácido de Brønsted y disolvente son como se desvelan más adelante. En una realización, la base es NaOH, el ácido es HCl, el disolvente es metanol y el ácido de Brønsted es ácido *p*-toluenosulfónico.
- 20 En algunos otros aspectos de la presente divulgación, se proporciona un proceso para la preparación de DOTA. El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Brønsted, y (c) un disolvente. El contenido de la mezcla de reacción se hace reaccionar para formar DOTA por ciclometamerización de la aziridina de fórmula (Ib), según el siguiente Esquema de reacción 3:



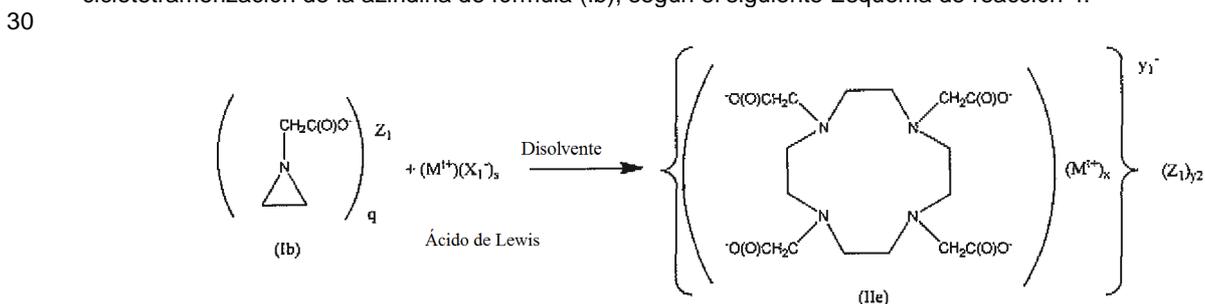
en el que  $Z_1$  es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2 y en el que q y r son 1 cuando  $Z_1$  es un metal alcalino y q y r son 2 cuando  $Z_1$  es un metal alcalinotérreo. En algunas realizaciones,  $Z_1$  es  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  o  $Mg^{2+}$  y  $X_1$  es  $Br^-$ ,  $Cl^-$  o  $OSO_3^{2-}$ . En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua, y en otras realizaciones, el disolvente consiste esencialmente en agua.

5 En algunas realizaciones, DOTA puede tratarse con un catión metálico,  $M^{n+}$ , en el que n+ es 2 o 3, provisto de una fuente de iones metálicos seleccionada del grupo que consiste en óxidos metálicos, carbonatos metálicos y quelatos débiles para formar un quelato de metal-DOTA de fórmula (IIb) o fórmula (IIc):



10 en las que el catión metálico está seleccionado del grupo que consiste en Gd, Eu, Tb, Dy, Sm, Lu, La, In, Ga, Re, Ru, Fe, Cu, Zn, Ni, Co, Cr, V, Ti, Sc, Zr, Nb, Mo, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Hf, Ta, W, Os, Ir, Pt, Au e Y, y en las que la coordinación de  $M^{2+}$  puede producirse con cualesquiera dos de los restos carboxilo. En algunas realizaciones, la fuente de iones metálicos es un óxido, carbonato, quelato débil u otra sal metálica de iones Gd, Eu, Tb, Dy, Sm, Lu, La, In, Ga, Re, Ru, Fe, Cu, Zn, Ni, Co, Cr, V, Ti, Sc, Zr, Nb, Mo, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Hf, Ta, W, Os, Ir, Pt, Au o Y. En algunas otras realizaciones, el quelato débil es un quelato de acetilacetionato. En algunas realizaciones, la fuente de iones metálicos es un quelato de acetilacetionato o  $Gd_2O_3$  y el compuesto de fórmula (IIe) es ácido gadotérico. La quelación con metal de ligandos de DOTA puede llevarse a cabo por los métodos muy conocidos en la técnica, tal como se describe por Hancock, R., et al., Ligand Design for Selective Complexation of Metal Ions in Aqueous Solution, Chem. Rev. 1989, 89, 1875-1914; o alternativamente como se describe en las patentes de Estados Unidos N.º 4.822.594 (por Gibby) y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º US 2009/0036674 A1 (por Moore).

25 En algunos otros aspectos de la presente divulgación, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (IIe). El proceso comprende formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Lewis, y (c) un disolvente. La mezcla de reacción se hace reaccionar para formar un quelato de metal-DOTA de fórmula (IIe) por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (Ib), según el siguiente Esquema de reacción 4:



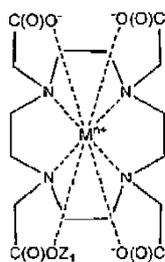
35 en el que  $(M^+)(X_1^-)_s$  es una sal metálica de ácido de Lewis quelatable formada de un catión, M, y un anión,  $X_1^-$ , en el que t es 1, 2 o 3 y s está seleccionado para lograr neutralidad eléctrica, en el que  $Z_1$  es hidrógeno, un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2, en el que q es 1 cuando  $Z_1$  es un metal alcalino y q es 2 cuando  $Z_1$  es un metal alcalinotérreo, y en el que t es 3 y x es 1, o t es 2 y x es 1, o t es 2 y x es 2, o t es 1 y x es 1, o t es 1 y x es 2, o t es 1 y x es 3 o t es 1 y x es 4. Como se desvela en la Tabla A a continuación, cuando  $Z_1$  tiene una carga +1 entonces  $y_1 = y_2 = (4 - (X^*t))$ , y cuando  $Z_1$  tiene una carga +2 entonces  $y_1 = (4 - (X^*t))$  y  $y_2 = (y_1/2)$ :

Tabla A

		$Z_1 = +1$	$Z_2 = +2$	
t	X	$y_1$ e $y_2$	$y_1$	$y_2$
3	1	1	1	$\frac{1}{2}$
2	1	2	2	1
2	2	0	0	0
1	1	3	3	$\frac{3}{2}$
1	2	2	2	1
1	3	1	1	$\frac{1}{2}$
1	4	0	0	0

5 En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua, y en otras realizaciones, el disolvente consiste esencialmente en agua.

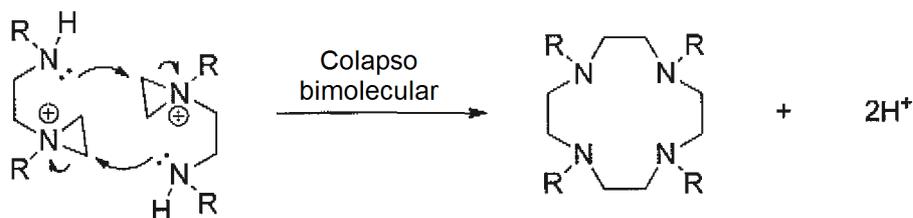
En algunas realizaciones del Esquema de reacción 4, la fórmula (IIf) es de fórmula (IIf):



(IIf)

10 en la que n es 3 y  $Z_1$  es hidrógeno o un metal alcalino que tiene una carga +1. En algunas realizaciones adicionales, la fórmula (IIf) es ácido gadotérico en la que  $M^{n+}$  es  $Gd^{3+}$  y  $Z_1$  es hidrógeno. En una realización particular, la fórmula (IIf) es ácido gadotérico, formado, por ejemplo, por la ciclótetramerización de 2-metilaziridinilacetato de sodio por cloruro de gadolinio a un pH de aproximadamente -1 a aproximadamente 2.

15 Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, la reacción de ciclótetramerización parece ser principalmente conducida por dos factores: (i) efectos estéricos resultantes de la voluminosidad del grupo R sobre el nitrógeno de la aziridina; y, (ii) la basicidad del nitrógeno de la aziridina. Se cree generalmente que las aziridinas activadas, que llevan funcionalidades electronegativas tales como grupos carbonilo (amida) o sulfonilo (sulfonamida), estabilizan el anión resultante formado por el ataque nucleófilo en el anillo de aziridina. Las aziridinas sin activar que llevan sustituyentes alquilo normalmente requieren ayuda por ácidos de Lewis o de Brønsted para la reactividad. Se cree además que el tratamiento de aziridina sustituida con protio o alquilo con tales ácidos produce la formación de un aziridinio catiónico, que es susceptible a ataques por nucleófilos, produciendo ciclótetramerización. Sin embargo, el aziridinio catiónico también es susceptible al ataque por aziridinas sin activar, que puede producir la formación de polímeros. Ambos tipos de reacciones son generalmente muy conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Pulipaka, Journal of Organic Chemistry 2008, 73, 1462; Watson, Accounts of Chemical Research 2006, 36, 194; Hashimoto, Journal of Macromolecular Science Chemistry 1984, A21 (6-7), 875; y Stephens, Journal of Chemical and Engineering Data 1969, 14, 114). También se ha informado de la observación de la formación de piperazina y de polímero a partir de 1-etilaziridina y ácidos de Brønsted simples (véase, por ejemplo, Dick, Journal of Organic Chemistry 1970, 3950). El mecanismo general para la reactividad de las aziridinas activadas por ácido de Lewis se ha sugerido por Dick, y se expone brevemente en la FIG. 1 en el presente documento. Bajo esta teoría, se cree que la protonación del nitrógeno de aziridinilo por el ácido activa el anillo hacia el ataque nucleófilo por la aziridina no protonada. El posterior producto intermedio de aziridinio puede entonces continuar dos vías: (i) colapso intramolecular, para producir un producto ciclado; o, (ii) ataque intermolecular, para hacer crecer la cadena. Se cree que los compuestos tetrámeros macrocíclicos de la presente divulgación se forman predominantemente por colapso intramolecular. Se cree además que el tetrámero adicional podría formarse además por la combinación de dos restos diamino, formando así el tetrámero en una forma más directa según el siguiente mecanismo:



### Ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis

- 5 Ácidos de Brønsted y de Lewis adecuados para la práctica de la presente divulgación pueden seleccionarse de ácidos generalmente conocidos en la técnica.

Los ácidos de Brønsted pueden seleccionarse de ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido triflico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético, cloruro de trietilamonio, bromuro de trietilamonio, acetato de trietilamonio, formiato de trietilamonio, cloruro de tris(2-hidroxietil)amonio, bromuro de tris(2-hidroxietil)amonio, acetato de tris(2-hidroxietil)amonio, formiato de tris(2-hidroxietil)amonio, cloruro de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-io, bromuro, acetato de tris(2-hidroxietil)amonio, formiato de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-io, cloruro de bis(isopropil)etilamonio, bromuro de bis(isopropil)etilamonio, acetato de bis(isopropil)etilamonio, formiato de bis(isopropil)etilamonio, cloruro de tris(carboximetil)amonio, bromuro de tris(carboximetil)amonio, acetato de tris(carboximetil)amonio, formiato de tris(carboximetil)amonio, cloruro de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N,N*-bis(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N*-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-*N*-(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N*-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-*N*-(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-*N*-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-*N*-(carboximetil)etanaminio, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido nitriloacético, ácido etilendiaminatetraacético, ácido dietilentriaminapentaacético y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted está seleccionado de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico y ácido perclórico, ácido metanosulfónico y ácido triflico, y combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, el ácido de Brønsted está seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido *p*-toluenosulfónico, y combinaciones de los mismos.

En las diversas realizaciones de la presente divulgación, la cantidad de ácido de Brønsted, expresada como la relación de equivalentes del ácido con respecto a equivalentes de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,5:1, de aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,1:1, o de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 0,08:1.

Los ácidos de Lewis son generalmente una sal metálica de ácido de Lewis quelatable formada de un catión metálico, *M*, y un contraión, en el que *M* está seleccionado de un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de tierras raras, un metal de transición y un metal lantánido. Ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no se limitan a, tribromuro de boro, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, eterato de trifluoruro de boro, tribromuro de gadolinio, tricloruro de gadolinio, trifluoruro de gadolinio, acetato de gadolinio, formiato de gadolinio, bromuro cúprico, cloruro cúprico, fluoruro cúprico, bromuro de níquel, cloruro de níquel, fluoruro de níquel-bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, fluoruro de aluminio, bromuro férrico, cloruro férrico, fluoruro férrico, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, fluoruro de potasio, cloruro sódico, fluoruro de sodio, cloruro de estaño (IV), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido está seleccionado de bromuro de sodio, cloruro sódico, fluoruro de sodio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, fluoruro de potasio, bromuro de potasio, tribromuro de gadolinio, tricloruro de gadolinio, trifluoruro de gadolinio, acetato de gadolinio, formiato de gadolinio, y combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, el ácido de Lewis está seleccionado de tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de estaño (IV), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones el ácido de Lewis está adecuadamente seleccionado de acetato de gadolinio y cloruro de gadolinio, o una combinación de los mismos. En algunas otras realizaciones, está adecuadamente seleccionado de bromuro de sodio, cloruro sódico, yoduro de sodio y combinaciones de los mismos.

En las diversas realizaciones de la presente divulgación, la cantidad de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a equivalentes de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,2:1, o de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,2:1. En algunas realizaciones, la relación de ácido de Lewis con respecto a aziridina es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1. En

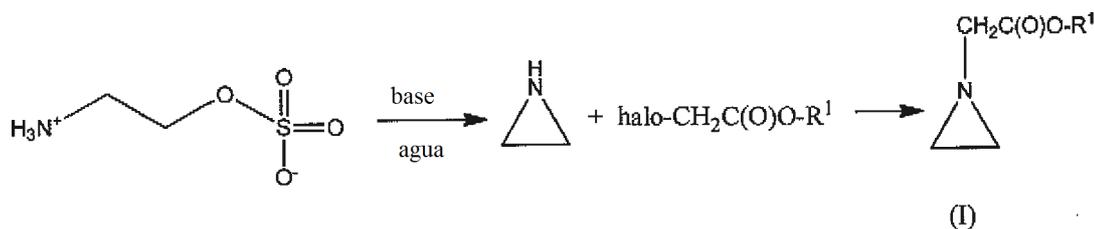
algunas otras realizaciones, la relación de ácido de Lewis con respecto a aziridina es de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,2:1.

5 En otras realizaciones alternativas, el ácido comprende al menos un ácido de Brønsted seleccionado de las especies desveladas anteriormente y al menos un ácido de Lewis seleccionado de las especies desveladas anteriormente. En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted está seleccionado de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido metanosulfónico y ácido trifílico, y combinaciones de los mismos, y el ácido de Lewis está seleccionado de bromuro de sodio, cloruro sódico, fluoruro de sodio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, fluoruro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de gadolinio, tricloruro de gadolinio, trifluoruro de gadolinio, acetato de gadolinio, formiato de gadolinio, y combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, el ácido de Brønsted está seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido *p*-toluenosulfónico, y combinaciones de los mismos, y el ácido de Lewis está seleccionado de tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro férrico y cloruro de estaño (IV), y combinaciones de los mismos. 10 15 En algunas otras realizaciones, el ácido de Brønsted está seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, y combinaciones de los mismos, y el ácido de Lewis está seleccionado de sales de sodio, potasio, gadolinio, y combinaciones de las mismas. En todavía otras realizaciones, el ácido de Brønsted es ácido *p*-toluenosulfónico y el ácido de Lewis está seleccionado de bromuro de sodio y acetato de gadolinio. En otras realizaciones más, el ácido de Brønsted está adecuadamente seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y combinaciones de los mismos, y el ácido de Lewis está adecuadamente seleccionado de acetato de gadolinio y cloruro de gadolinio, o una combinación de los mismos. En todavía otras realizaciones, el ácido de Brønsted está adecuadamente seleccionado de ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y combinaciones de los mismos, y el ácido de Lewis está adecuadamente seleccionado de bromuro de sodio, cloruro sódico, yoduro de sodio y 20 25 combinaciones de los mismos.

En las diversas realizaciones de la presente divulgación para la combinación de al menos un ácido de Brønsted y al menos un ácido de Lewis, la relación de ácido(s) de Brønsted (base de equivalente) con respecto a aziridina (base molar) es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,5:1, de aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,1:1, o de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 0,08:1 y la relación de ácido(s) de Lewis con respecto a aziridina es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,2:1, o de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,2:1. En algunas de estas realizaciones, la relación de ácido de Lewis con respecto a aziridina es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,5:1. En algunas otras realizaciones, la cantidad de ácido de Lewis es una relación con respecto a aziridina de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,2:1. 30 35

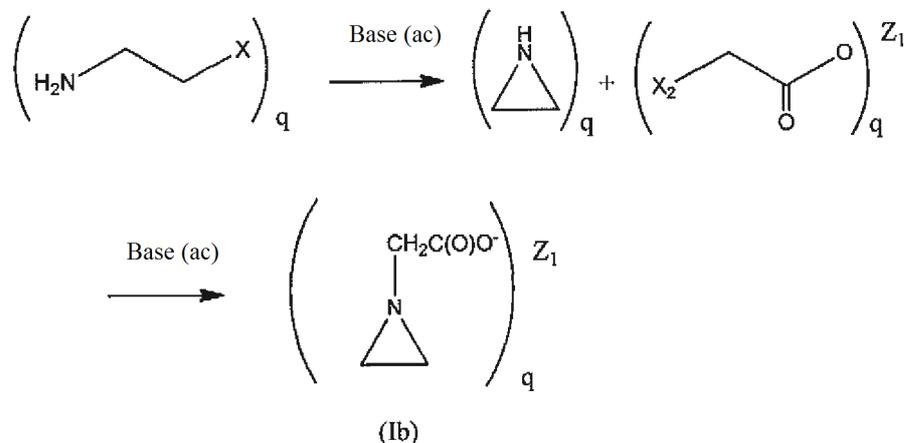
#### Sustratos de aziridina

Los compuestos de sustrato de aziridina dentro del alcance de la presente divulgación pueden prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, tal como se desvelan, por ejemplo, por el documento US 6.288.224 B1. Por ejemplo, la aziridina de fórmula (I) puede prepararse según el siguiente esquema de reacción: 40



45 en el que R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente.

En una realización, la aziridina de fórmula (Ib) se prepara según el siguiente esquema de reacción:



- 5 en el que X es un grupo saliente, X<sub>2</sub> es un haluro, Z<sub>1</sub> es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2, q es 1 cuando Z<sub>1</sub> tiene una carga +1, y q es 2 cuando Z<sub>1</sub> tiene una carga +2. En algunas otras realizaciones, X es Cl, Br o OSO<sub>3</sub>H, la base es NaOH o KOH y Z<sub>1</sub> es Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> o Mg<sup>2+</sup>.

#### Disolvente

- 10 En términos generales, el disolvente puede seleccionarse de aquellos generalmente conocidos en la técnica para su uso en una reacción tal. En particular, sin embargo, el disolvente es adecuadamente un disolvente aprótico polar, un disolvente prótico polar, o una combinación de los mismos. Disolventes apróticos polares incluyen, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, glima, diglima, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno, y combinaciones de los mismos. Disolventes próticos polares incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *t*-butanol, etilenglicol, ácido fórmico, agua, ácido acético, y combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones particulares, el disolvente es acetonitrilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, metanol o etanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones particulares, el disolvente es un alcohol (o una mezcla que contiene un alcohol) de fórmula R'OH, en la que R' se corresponde con el resto R<sup>1</sup> de aziridina, tal como en las que tanto R' como R<sup>1</sup> son metilo. En todavía otras realizaciones, el disolvente comprende agua o consiste esencialmente en agua. Como se usa en el presente documento, un disolvente "consiste esencialmente en agua" no excluye la presencia de otros disolventes en cantidades que no afectan materialmente las características de la presente divulgación.

#### Condiciones de reacción

- 25 En cualquiera de las diversas realizaciones de la presente divulgación, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. A este respecto debe observarse, sin embargo, que temperaturas de reacción preferidas pueden variar, por ejemplo, en función del sistema de disolvente, ácido o sistema de ácido, la relación equivalente del mismo con respecto a aziridina, y/o la concentración de aziridina en el sistema de reacción.

- 35 En cualquiera de las diversas realizaciones de la presente divulgación, la concentración del compuesto de sustrato de aziridina en la mezcla de reacción que comprende el disolvente puede ser normalmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 mol por litro, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 moles por litro, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 moles por litro.

#### Rendimiento/pureza

- 40 Cualquiera de los diversos productos de reacción de la presente divulgación puede aislarse y purificarse opcionalmente por medios conocidos para aquellos expertos en la materia. En algunas realizaciones, cualquiera de las fórmulas (I) a (IIf), DOTA o ácido gadotérico puede aislarse por cristalización o precipitación en un disolvente, tal como por inducción de supersaturación en él por, por ejemplo, evaporación, reducción de temperatura, ajuste del pH y/o la adición de codisolventes en los que el producto de reacción es no más que moderadamente soluble. Técnicas de purificación adecuadas incluyen, por ejemplo, precipitación, cristalización, ultrafiltración y nanofiltración. En algunas realizaciones adicionales, los productos de reacción pueden aislarse y/o purificarse por cristalización en un disolvente acuoso a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. Cuando el producto de reacción es ácido gadotérico, el pH de cristalización en el disolvente acuoso es preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. En algunas realizaciones particulares, la purificación de ácido gadotérico puede lograrse por

uno de los siguientes ejemplos no limitantes: (i) ajuste a un pH de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, seguido de eliminación de disolvente, cristalización o precipitación; (ii) cromatografía preparativa, tal como cromatografía de líquidos, cromatografía de intercambio iónico o cromatografía de exclusión por tamaño, con o sin ajuste del pH; o, (iii) nanofiltración a pH esencialmente neutro por adición de meglumina. En algunas otras realizaciones, la purificación de DOTA puede lograrse por nanofiltración como la sal de sodio del mismo.

En particular, se ha descubierto que el proceso de la presente divulgación proporciona alto rendimiento y/o pureza de los compuestos tetrámeros macrocíclicos deseados. La pureza de los compuestos de fórmula (II)-(IIf), DOTA y ácido gadotérico obtenidos a partir del proceso de la presente divulgación normalmente es al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, o más, como se mide por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia tales como, por ejemplo, cromatograma de EM o dispersión evaporativa de la luz (ELSD). Adicionalmente, el rendimiento molar de los compuestos de fórmula (II)-(IIf), DOTA y ácido gadotérico obtenidos a partir del proceso de la presente divulgación normalmente es al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, o más, basado en moles de aziridina usados en ellos.

Debe observarse que la selección de combinaciones de (i) ácido de Brønsted y/o ácido de Lewis, (ii) disolvente, (iii) relaciones de equivalentes de ácidos de Brønsted y/o ácidos de Lewis con respecto a aziridina, (iv) especies de aziridina y concentración, y/o (v) condiciones de reacción (por ejemplo, temperatura de reacción, tiempo de reacción, etc.) dentro del alcance de la presente divulgación puede afectar el rendimiento de poliazacarboxilato macrocíclico a partir de aziridina. Sin quedar ligado a realización particular y basándose en la evidencia experimental hasta la fecha, la Tabla B a continuación representa algunos rendimientos de poliazacarboxilatos macrocíclicos observados de la fórmula (I) de aziridina, en la que R<sup>1</sup> es metilo, para diversas combinaciones de un ácido de Brønsted y disolvente prótico polar o disolvente aprótico polar (en la que DMAc se refiere a dimetilacetamida, DMF se refiere a dimetilformamida, MeOH se refiere a alcohol metílico, ACN se refiere a acetonitrilo, TsOH se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico y TFA se refiere a ácido trifluoroacético).

Tabla B

Disolvente / Ácido	TFA	TsOH*H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HCl
DMAc	68 % de rendimiento	92 % de rendimiento	81 % de rendimiento	8 % de rendimiento
DMF	68 % de rendimiento	74 % de rendimiento	66 % de rendimiento	8 % de rendimiento
MeOH	62 % de rendimiento	57 % de rendimiento	48 % de rendimiento	49 % de rendimiento
ACN	64 % de rendimiento	66 % de rendimiento	59 % de rendimiento	63 % de rendimiento

A este respecto debe observarse adicionalmente que, en vista de la presente divulgación, la selección y optimización de las diversas combinaciones de ácidos de Brønsted y/o ácidos de Lewis, disolventes, relaciones de equivalentes de ácidos de Brønsted y/o ácidos de Lewis con respecto a aziridina, concentración de aziridina, y/o condiciones de reacción con el fin de lograr el rendimiento y la pureza de poliazacarboxilatos macrocíclicos significativos y comercialmente aceptables, está dentro del alcance de un experto en la materia.

#### DEFINICIONES

El término "hidrocarbilo", como se usa en el presente documento, describe un compuesto orgánico o radical que consiste exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Este resto incluye restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Este resto también incluye restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cíclicos insaturados o parcialmente saturados, restos arilo y arilo sustituido con otros grupos de hidrocarburo alifático o cíclico, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, este resto contiene preferentemente 1 a 10 átomos de carbono.

El término "arilo", o como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 4 a 10 carbonos, de 4 a 8 carbonos o de 5 a 8 carbonos en la porción de anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido (por ejemplo, alquilfenilo), bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y alquilfenilo (por ejemplo, bencilo) son el arilo más preferido.

El término "ácido de Lewis" se define como una molécula o ion (electrófilo) que puede combinarse con otra molécula o ion formando un enlace dativo aceptando uno o más pares de electrones de esa segunda molécula u ion.

El término ácido de "Brønsted" se define como una molécula o ion que es capaz de perder, o "donar", un catión hidrógeno (H<sup>+</sup>).

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento solo o una parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "quelato", como se usa en el presente documento, se refiere a un macrociclo de la divulgación complejado o coordinado con un metal.

- 5 El término "derivado" se refiere a un compuesto o ligando de poliazacarboxilato macrocíclico (por ejemplo, DOTA) que tiene al menos una modificación química en el mismo, tanto en el propio anillo de poliazacarboxilato macrocíclico como en un grupo funcional en el mismo.

### Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar además la presente divulgación.

Ejemplo 1: Preparación de 2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrail)tetraacetato de tetrametilo (DOTA-éster tetrametilico) (es decir, un compuesto de fórmula (II), en la que  $-R^1 = -CH_3$ ).

- 15 Se prepararon tres soluciones en viales como se indica en la Tabla 1 a continuación, en la que la solución de 2-aziridinilacetato de metilo que contuvo (20  $\mu$ l, 184 mmoles) 2-aziridinilacetato de metilo en acetonitrilo (ACN 1,8 ml) se trató con ácido *p*-toluenosulfónico (1,48 mg, 9,21 mmoles).

Tabla 1

Vial	1	2	3
ul de solución de 2-aziridinilacetato de metilo	20	20	20
Milimoles de 2-aziridinilacetato de metilo	184	184	184
Milimoles de ácido <i>p</i> -toluenosulfónico	9,21	18,4	36,8
Fracción molar de ácido <i>p</i> -toluenosulfónico	0,05	0,1	0,2
ul de 10 mg/m de solución de ácido <i>p</i> -toluenosulfónico	148	295	590

- 20 Los viales se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas (durante la noche). El producto de reacción se analizó por HPLC-ELSD usando una columna HILIC y 85 % de acetonitrilo (0,05 % de TFA) / 10 % de agua (0,05 % de TFA). El cromatograma se muestra en la FIG. 2, que indica que el 5 % en moles y el 10 % en moles de ácido *p*-toluenosulfónico dieron aproximadamente el 98 % del tetrámero deseado después de corregir para ácido *p*-toluenosulfónico. Adicionalmente, un 20 % de moles de ácido *p*-toluenosulfónico dio un tetrámero que tenía un contenido de impurezas más alto.

Ejemplo 2: Formación directa de DOTA-éster tetrametilico

- 30 En un matraz redondo de 250 ml se combinaron 2-(aziridin-1-il)acetato de metilo (8,69 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,261 mmoles) con 50 ml de metanol dando una solución incolora. La solución se sometió a reflujo bajo argón durante la noche dando 80 % de rendimiento de DOTA-éster tetrametilico. La solución reaccionada se analizó por HPLC-EM. El cromatograma se muestra en la FIG. 3, que indica que se logró el 77,4 % de pureza del tetrámero deseado.

Ejemplo 3: Medición de combinaciones de ácido/disolvente para la ciclotetramerización de 2-(aziridin-1-il)acetato de metilo.

- 40 Se llevaron a cabo una serie de reacciones basadas en una matriz de condiciones de reacción que consiste en cuatro ácidos diferentes (ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) a tres niveles diferentes (2, 5, 7 % en moles), cuatro disolventes diferentes (DMAc, DMF, ACN y MeOH) a tres concentraciones diferentes de 2-(aziridin-1-il)acetato de metilo (5, 10, 20  $\mu$ l/ml, que se corresponden con concentraciones de aziridina de 0,0414, 0,0828 y 0,166 mmol/ml, respectivamente). Las reacciones se analizaron para completitud por HPLC-ELSD usando un gradiente de 90-80 de ACN (0,05 % de TFA)-agua (0,05 %) durante 15 minutos. Los resultados se cuantificaron comparando con concentraciones conocidas de DOTA-éster tetrametilico, preparado por un método independiente. Los resultados se informan en la Tabla 2 a continuación, en la que DMAc se refiere a dimetilacetamida, DMF se refiere a dimetilformamida, MeOH se refiere a alcohol metílico, ACN se refiere a acetonitrilo, TsOH se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico y TFA se refiere a ácido trifluoroacético.

50

Tabla 2

Serie	Disolvente	Ácido	% en moles de ácido	Conc. de aziridina (mmol/ml)	% de rendimiento
1	DMAc	TFA	2	0,0414	0
2	MACc	TFA	2	0,0828	31
3	MACc	TFA	2	0,166	37
4	DMAc	TFA	5	0,0414	39
5	DMAc	TFA	5	0,0828	45

## ES 2 617 225 T3

Serie	Disolvente	Ácido	% en moles de ácido	Conc. de aziridina (mmol/ml)	% de rendimiento
6	DMAc	TFA	5	0,166	68
7	MACc	TFA	7	0,0414	58
8	DMAc	TFA	7	0,0828	45
9	DMAc	TFA	7	0,166	61
10	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0414	28
11	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0828	37
12	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,166	46
13	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0414	59
14	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0828	76
15	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,166	74
16	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0414	63
17	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0828	92
18	DMAc	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,166	84
19	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0414	0
20	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0828	40
21	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,166	51
22	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0414	58
23	MACc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0828	76
24	MACc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,166	58
25	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0414	20
26	MACc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0828	81
27	DMAc	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,166	0
28	DMAc	HCl (ac)	2	0,0414	7
29	DMAc	HCl (ac)	2	0,0828	0
30	DMAc	HCl (ac)	2	0,166	2
31	DMAc	HCl (ac)	5	0,0414	0
32	DMAc	HCl (ac)	5	0,0828	4
33	DMAc	HCl (ac)	5	0,166	2
34	DMAc	HCl (ac)	7	0,0414	8
35	DMAc	HCl (ac)	7	0,0828	4
36	DMAc	HCl (ac)	7	0,166	2
37	DMF	TFA	2	0,0414	0
38	DMF	TFA	2	0,0828	32
39	DMF	TFA	2	0,166	42
40	DMF	TFA	5	0,0414	43
41	DMF	TFA	5	0,0828	38
42	DMF	TFA	5	0,166	61
43	DMF	TFA	7	0,0414	52
44	DMF	TFA	7	0,0828	68
45	DMF	TFA	7	0,166	68
46	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0414	22
47	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0828	30
48	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,166	43
49	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0414	47
50	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0828	54
51	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,166	67
52	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0414	58
53	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0828	74
54	DMF	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,166	74
55	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0414	23
56	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0828	37
57	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,166	35

## ES 2 617 225 T3

Serie	Disolvente	Ácido	% en moles de ácido	Conc. de aziridina (mmol/ml)	% de rendimiento
58	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0414	60
59	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0828	66
60	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,166	16
61	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0414	59
62	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0828	4
63	DMF	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,166	59
64	DMF	HCl (ac)	2	0,0414	7
65	DMF	HCl (ac)	2	0,0828	4
66	DMF	HCl (ac)	2	0,166	3
67	DMF	HCl (ac)	5	0,0414	8
68	DMF	HCl (ac)	5	0,0828	4
69	DMF	HCl (ac)	5	0,166	3
70	DMF	HCl (ac)	7	0,0414	8
71	DMF	HCl (ac)	7	0,0828	5
72	DMF	HCl (ac)	7	0,166	4
73	MeOH	TFA	2	0,0414	13
74	MeOH	TFA	2	0,0828	15
75	MeOH	TFA	2	0,166	17
76	MeOH	TFA	5	0,0414	38
77	MeOH	TFA	5	0,0828	41
78	MeOH	TFA	5	0,166	38
79	MeOH	TFA	7	0,0414	56
80	MeOH	TFA	7	0,0828	62
81	MeOH	TFA	7	0,166	57
82	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0414	16
83	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0828	18
84	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,166	19
85	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0414	31
86	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0828	40
87	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,166	39
88	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0414	43
89	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0828	57
90	MeOH	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,166	52
91	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0414	17
92	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0828	23
93	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,166	26
94	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0414	36
95	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0828	42
96	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,166	44
97	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0414	34
98	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0828	48
99	MeOH	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,166	40
100	MeOH	HCl (ac)	2	0,0414	14
101	MeOH	HCl (ac)	2	0,0828	16
102	MeOH	HCl (ac)	2	0,166	12
103	MeOH	HCl (ac)	5	0,0414	31
104	MeOH	HCl (ac)	5	0,0828	37
105	MeOH	HCl (ac)	5	0,166	28
106	MeOH	HCl (ac)	7	0,0414	43
107	MeOH	HCl (ac)	7	0,0828	49
108	MeOH	HCl (ac)	7	0,166	40
109	ACN	TFA	2	0,0414	18

Serie	Disolvente	Ácido	% en moles de ácido	Conc. de aziridina (mmol/ml)	% de rendimiento
110	ACN	TFA	2	0,0828	22
111	ACN	TFA	2	0,166	28
112	ACN	TFA	5	0,0414	28
113	ACN	TFA	5	0,0828	44
114	ACN	TFA	5	0,166	49
115	ACN	TFA	7	0,0414	40
116	ACN	TFA	7	0,0828	56
117	ACN	TFA	7	0,166	64
118	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0414	18
119	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,0828	24
120	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	2	0,166	26
121	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0414	38
122	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,0828	52
123	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	5	0,166	55
124	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0414	52
125	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,0828	60
126	ACN	TsOH*H <sub>2</sub> O	7	0,166	66
127	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0414	0
128	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,0828	21
129	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2	0,166	2
130	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0414	32
131	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,0828	50
132	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	0,166	2
133	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0414	48
134	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,0828	59
135	ACN	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7	0,166	2
156	ACN	HCl (ac)	2	0,0414	7
137	ACN	HCl (ac)	2	0,0828	4
138	ACN	HCl (ac)	2	0,166	32
139	ACN	HCl (ac)	5	0,0414	8
140	ACN	HCl (ac)	5	0,0828	32
141	ACN	HCl (ac)	5	0,166	56
142	ACN	HCl (ac)	7	0,0414	8
143	ACN	HCl (ac)	7	0,0828	6
144	ACN	HCl (ac)	7	0,166	63

Los mejores rendimientos de DOTA-éster se alcanzaron con DMAc y ácido *p*-toluenosulfónico, con 92 % y 84 % en dos series independientes.

- 5 Ejemplo 4: Preparación de quelato de Gd-DOTA de fórmula (IIIa) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno; X<sup>1</sup> es -OH; y M<sup>n+</sup> es Gd<sup>3+</sup>.

10 Puede agitarse una mezcla de 2-aziridinilacetato de sodio (40 mmoles) y cloruro de gadolinio o acetato de gadolinio (10 mmoles) en agua (50 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas (durante la noche). Después de la reacción, el pH de la solución puede ajustarse a aproximadamente 7 por medio de la adición de 10 mmoles de N-metilglucamina (me-glumina). El disolvente puede eliminarse a vacío y el material en bruto puede purificarse por cristalización, o la mezcla de reacción puede purificarse por cromatografía, o la mezcla puede purificarse por nanofiltración y la solución resultante secarse por pulverización para dar la sal de ácido gadotérico de me-glumina.

15 Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la(s) realización (realizaciones) de los mismos, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser incluyentes y significa que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

20 En vista de lo anterior, se observará que las diversas características u objetivos de la divulgación se alcanzan y se obtienen otros resultados ventajosos.

## ES 2 617 225 T3

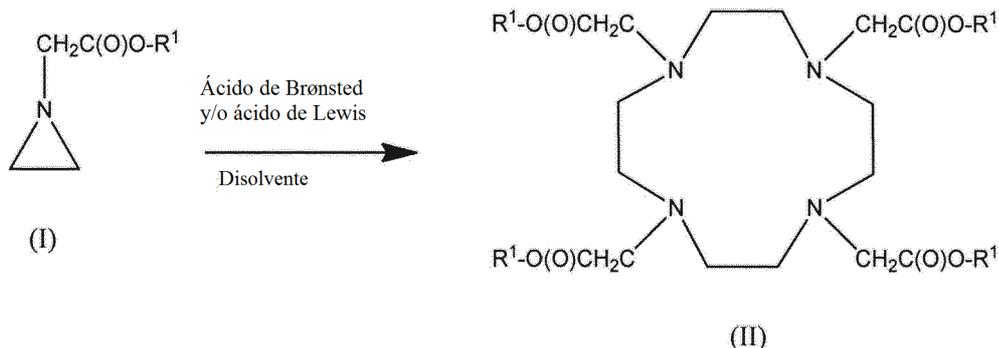
Como podrían hacerse diversos cambios en las composiciones anteriores, productos y métodos (incluyendo concentraciones de reactivos, condiciones de proceso, etc.), se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior deba interpretarse como ilustrativa y no en un sentido limitante.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (II), comprendiendo el proceso:

(i) formar una mezcla de reacción que comprende una cantidad estequiométrica de (a) una aziridina de fórmula (I), (b) un ácido de Brønsted, un ácido de Lewis o una combinación de un ácido de Brønsted y un ácido de Lewis y (c) un disolvente; y

(ii) hacer reaccionar el contenido de la mezcla de reacción para formar el compuesto de fórmula (II) por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (I), según la siguiente reacción:



en la que:

cada  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo  $\text{C}_{1-10}$ .

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que:

i) cada  $\text{R}^1$  está seleccionado independientemente de metilo, etilo, 2-propilo y bencilo; y/o

ii) el ácido es un ácido de Brønsted seleccionado del grupo que consiste en ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido triflórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético, cloruro de trietilamonio, bromuro de trietilamonio, acetato de trietilamonio, formiato de trietilamonio, cloruro de tris(2-hidroxi)etilamonio, bromuro de tris(2-hidroxi)etilamonio, acetato de tris(2-hidroxi)etilamonio, formiato de tris(2-hidroxi)etilamonio, cloruro de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-ilo, bromuro, acetato de tris(2-hidroxi)etilamonio, formiato de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-ilo, cloruro de bis(isopropil)etilamonio, bromuro de bis(isopropil)etilamonio, acetato de bis(isopropil)etilamonio, formiato de bis(isopropil)etilamonio, cloruro de tris(carboximetil)amonio, bromuro de tris(carboximetil)amonio, acetato de tris(carboximetil)amonio, formiato de tris(carboximetil)amonio, cloruro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, formiato de bis-2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido nitriloacético, ácido etilendiaminatetraacético, ácido dietilentriaminapentaacético y combinaciones de los mismos, por ejemplo en las que el ácido de Brønsted está seleccionado del grupo que consiste en ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y/o en las que la cantidad de ácido de Brønsted, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a moles de aziridina, es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,5:1, de aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,1:1 o de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 0,08:1.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que el ácido es una sal metálica de ácido de Lewis quelatable formada de un catión metálico, M y un contraión, en el que M está seleccionado de un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de tierras raras, un metal de transición y un metal lantánido, por ejemplo en el que el ácido de Lewis está seleccionado del grupo que consiste en tribromuro de boro, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, eterato de trifluoruro de boro, tribromuro de gadolinio, tricloruro de gadolinio, trifluoruro de gadolinio, acetato de gadolinio, formiato de gadolinio, bromuro cúprico, cloruro cúprico, fluoruro cúprico, bromuro de níquel, cloruro de níquel, fluoruro de níquel-bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, fluoruro de aluminio, bromuro férrico, cloruro férrico, fluoruro férrico, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, fluoruro de potasio, cloruro sódico, fluoruro de sodio, cloruro de estaño (IV) y combinaciones de los mismos y/o en el que:

i) la cantidad de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a moles de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,2:1 o de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,2:1;

5 ii) la relación de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a moles de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1; y/o

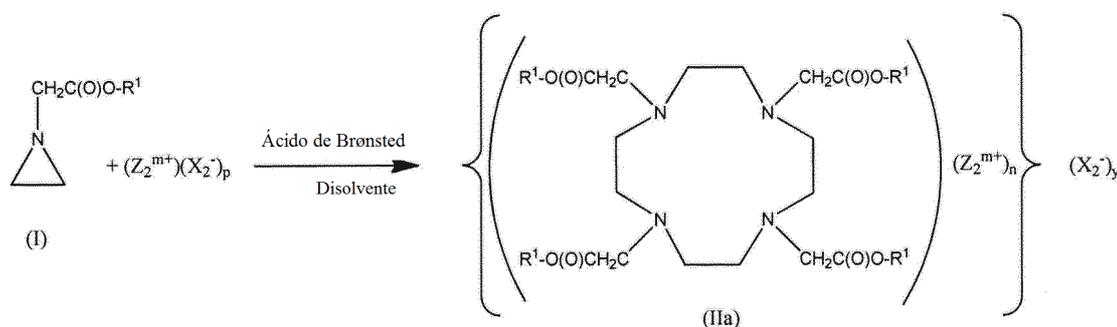
iii) la relación de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a moles de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,2:1.

10

4. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

i) el ácido es un ácido de Brønsted y la mezcla de reacción comprende además una sal de metal alcalino,  $(Z_2^{m+})(X_2^-)_p$ , en la que la fórmula (IIa) se forma por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (I) según la siguiente reacción:

15



en la que:

20

$Z_2^{m+}$  es un contraión seleccionado del grupo que consiste en un ion hidrógeno, un ion amonio terciario, un ion de metal alcalino y un metal alcalinotérreo, en la que  $m+$  es 1 o 2;

$X_2^-$  está seleccionado del grupo que consiste en un haluro, *p*-toluenosulfonato y trifluoroacetato;

25

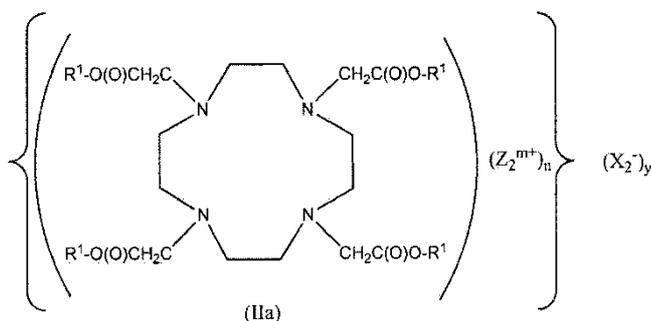
$p$  es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica con  $Z_2^{m+}$  y está seleccionado de 1 y 2;

$n$  es un número entero seleccionado de 0 a 4; e

y es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica de la fórmula (IIa), opcionalmente en la que  $Z_2$  es sodio o potasio y  $X_2^-$  es cloruro o bromuro; o

30

ii) el ácido es un ácido de Brønsted, comprendiendo el proceso además poner en contacto la fórmula (II) con una sal de metal alcalino,  $(Z_2^{m+})(X_2^-)_p$ , para formar la fórmula (IIa):



35

en la que:

$Z_2^{m+}$  es un contraión seleccionado del grupo que consiste en un ion hidrógeno, un ion amonio terciario, un ion de metal alcalino y un metal alcalinotérreo, en la que  $m+$  es 1 o 2;

$X_2^-$  está seleccionado del grupo que consiste en un haluro, *p*-toluenosulfonato y trifluoroacetato;

40

$p$  es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica con  $Z_2^{m+}$  y está seleccionado de 1 y 2;

$n$  es un número entero seleccionado de 0 a 4; e

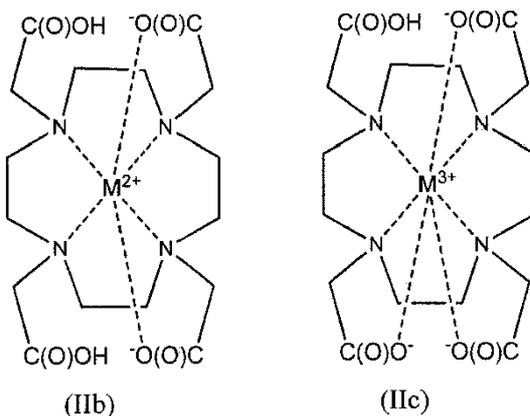
y es el número de  $X_2^-$  necesario para mantener la neutralidad eléctrica de la fórmula (IIa), opcionalmente

en la que  $Z_2$  es sodio o potasio y  $X_2$  es cloruro o bromuro.

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3:

5 i) que comprende además hidrolizar o hidrogenar la fórmula (II) para formar 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA), opcionalmente que comprende además tratar DOTA con un catión metálico,  $M^{n+}$ , en el que  $n+$  es 2 o 3, provisto de una fuente de iones metálicos seleccionada del grupo que consiste en óxidos metálicos, carbonatos metálicos y quelatos débiles para formar un quelato de metal-DOTA de fórmula (IIb) o fórmula (IIc):

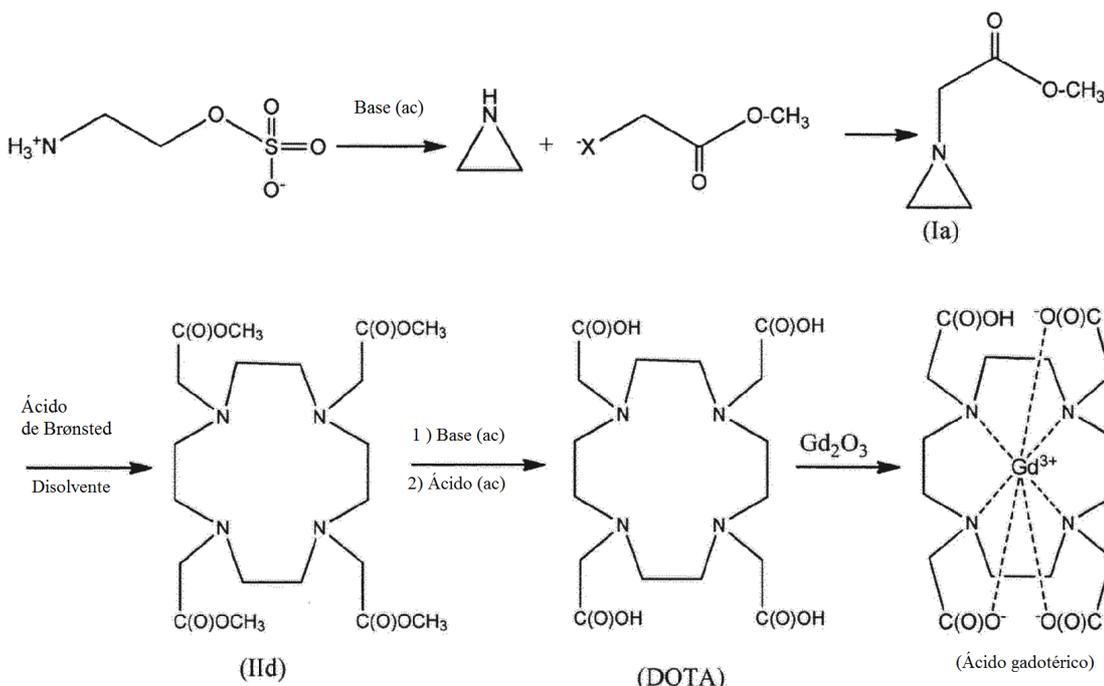
10



15 en las que el catión metálico está seleccionado del grupo que consiste en Gd, Eu, Tb, Dy, Sm, Lu, La, In, Ga, Re, Ru, Fe, Cu, Zn, Ni, Co, Cr, V, Ti, Sc, Zr, Nb, Mo, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Hf, Ta, W, Os, Ir, Pt, Au e Y, y en las que la coordinación de  $M^{2+}$  puede producirse con cualesquiera dos de los restos carboxilo, por ejemplo en la que la fuente de iones metálicos es un quelato de acetilacetato o  $Gd_2O_3$  y compuesto de fórmula (IIe) es ácido gadotérico; y/o en el que

15

ii) se prepara ácido gadotérico según el siguiente esquema de reacción:



20

25 en el que la base es una base metálica, el ácido es un ácido mineral y  $X^-$  es un haluro; y/o en el que iii) el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en un disolvente aprótico polar, un disolvente prótico polar y una combinación de los mismos en la que el disolvente es un disolvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, glima, diglima, sulfóxido de dimetilo, carbonato de propileno y combinaciones de los mismos, y en la que el disolvente es un disolvente prótico seleccionado del grupo que

25

consiste en metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, i-butanol, t-butanol, etilenglicol, ácido fórmico, agua, ácido acético y combinaciones de los mismos; y/o en el que

iv) la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C; y/o en el que

v) la concentración de la aziridina en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 mol por litro, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 moles por litro o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 moles por litro; y/o en el que

vi) comprende además purificar el producto de reacción de fórmulas (II) a (II*d*), DOTA o ácido gadotérico y aislar el producto de reacción de fórmulas (II) a (II*d*), DOTA o ácido gadotérico, opcionalmente en el que la purificación es por nanofiltración y/o en el que el aislamiento es por cristalización en disolvente acuoso a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, por ejemplo en el que el producto de reacción es ácido gadotérico y el pH de cristalización es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4; y/o en el que

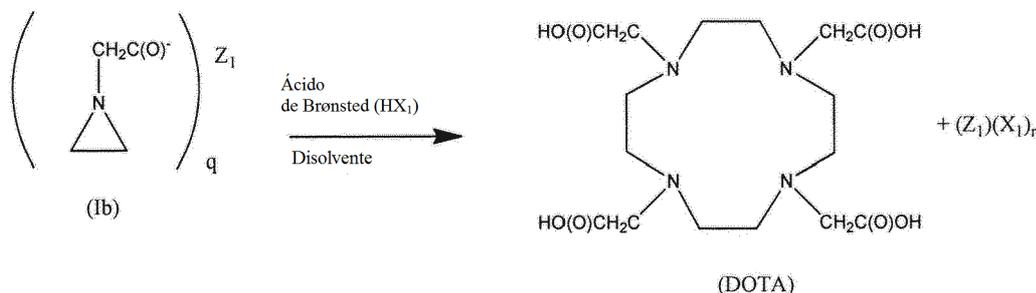
vii) la pureza del compuesto de fórmulas (II) a (II*d*), DOTA o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % como se mide por cromatograma de EM o dispersión evaporativa de la luz (ELSD); y/o en el que

viii) el rendimiento molar del compuesto de fórmulas (II) a (II*d*), DOTA o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % basado en moles de aziridina.

6. Un proceso para la preparación de 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA), comprendiendo el proceso:

(i) formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Brønsted y (c) un disolvente; y

(ii) hacer reaccionar el contenido de la mezcla de reacción para formar DOTA por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (Ib), según la siguiente reacción:



en la que:

$Z_1$  es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2; y  $q$  y  $r$  son 1 cuando  $Z_1$  es un metal alcalino y  $q$  y  $r$  son 2 cuando  $Z_1$  es un metal alcalinotérreo.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que:

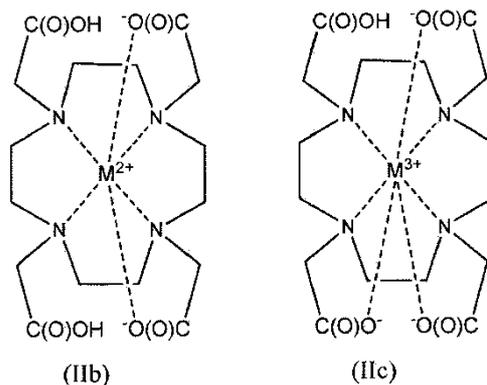
i) el ácido de Brønsted está seleccionado del grupo que consiste en ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido tríflico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido trifluoroacético, cloruro de trietilamonio, bromuro de trietilamonio, acetato de trietilamonio, formiato de trietilamonio, cloruro de tris(2-hidroxietyl)amonio, bromuro de tris(2-hidroxietyl)amonio, acetato de tris(2-hidroxietyl)amonio, formiato de tris(2-hidroxietyl)amonio, cloruro de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-ilo, bromuro, acetato de tris(2-hidroxietyl)amonio, formiato de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan-1-ilo, cloruro de bis(isopropil)etilamonio, bromuro de bis(isopropil)etilamonio, acetato de bis(isopropil)etilamonio, formiato de bis(isopropil)etilamonio, cloruro de tris(carboximetil)amonio, bromuro de tris(carboximetil)amonio, acetato de tris(carboximetil)amonio, formiato de tris(carboximetil)amonio, cloruro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N,N-bis(carboximetil)etanaminio, 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, bromuro de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, acetato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, formiato de 2-(bis(carboximetil)amino)-N-(2-(bis(carboximetil)amino)etil)-N-(carboximetil)etanaminio, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido nitriloacético, ácido

etilendiaminatetraacético, ácido dietilentriaminapentaacético y combinaciones de los mismos, por ejemplo en el que el ácido de Brønsted está seleccionado del grupo que consiste en ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y/o en el que

ii)  $Z_1$  es  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$  y  $X_1$  es  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  o  $\text{OSO}_3^{2-}$ ; y/o en el que

iii) la cantidad de ácido de Brønsted, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a equivalentes de aziridina, es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,5:1, de aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,1:1, o de aproximadamente 0,04:1 a aproximadamente 0,08:1; y/o

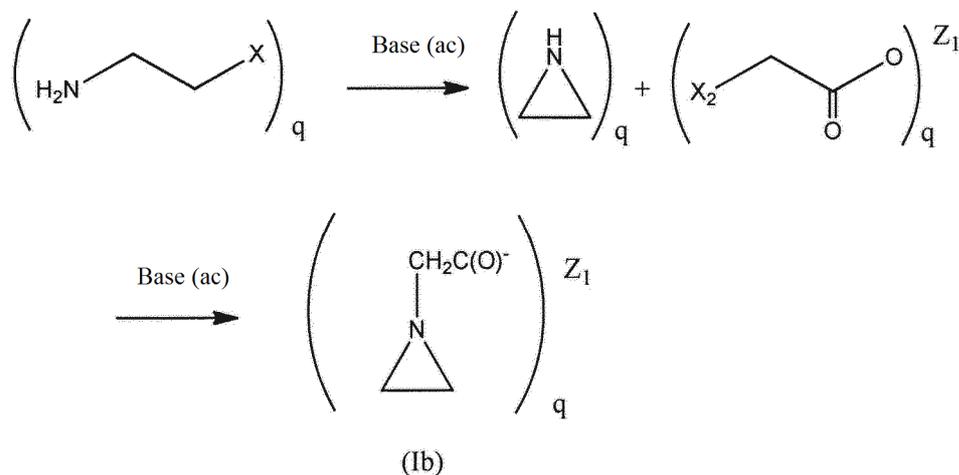
iv) comprende además tratar DOTA con un catión metálico,  $\text{M}^{n+}$ , en el que  $n+$  es 2 o 3, provisto de una fuente de iones metálicos seleccionada del grupo que consiste en óxidos metálicos, carbonatos metálicos y quelatos débiles para formar un quelato de metal-DOTA de fórmula (IIb) o fórmula (IIc):



en las que el catión metálico está seleccionado del grupo que consiste en Gd, Eu, Tb, Dy, Sm, Lu, La, In, Ga, Re, Ru, Fe, Cu, Zn, Ni, Co, Cr, V, Ti, Sc, Zr, Nb, Mo, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Hf, Ta, W, Os, Ir, Pt, Au e Y, y en las que la coordinación de  $\text{M}^{2+}$  puede producirse con cualesquiera dos de los restos carboxilo, opcionalmente en el que la fuente de iones metálicos es un quelato de acetilacetona o  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  y el compuesto de fórmula (IIc) es ácido gadotérico; y/o en el que

v) el disolvente comprende agua, opcionalmente en el que el disolvente consiste esencialmente en agua; y/o en el que

vi) la aziridina de fórmula (Ib) se prepara según el siguiente esquema de reacción:



en la que X es un grupo saliente,  $X_2$  es un haluro,  $Z_1$  es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2, q es 1 cuando  $Z_1$  tiene una carga +1 y q es 2 cuando  $Z_1$  tiene una carga +2, opcionalmente en la que X es Cl, Br o  $\text{OSO}_3^-$ , la base es NaOH o KOH y  $Z_1$  es  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  o  $\text{Mg}^{2+}$ ; y/o en el que

vii) la temperatura de reacción es de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , de aproximadamente  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , de aproximadamente  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$  o de aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30\text{ }^\circ\text{C}$ ; y/o en el que

viii) la concentración de la aziridina en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 equivalente por litro, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes por litro o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 equivalentes por litro.

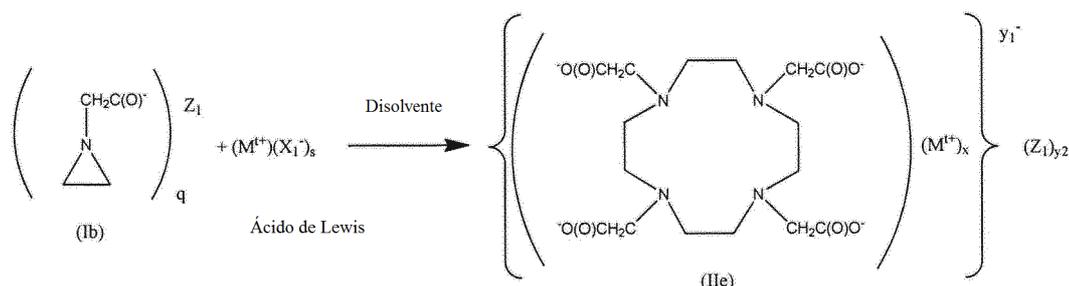
8. El proceso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7 que comprende además purificar el producto de reacción de fórmula (IIb), fórmula (IIc), DOTA o ácido gadotérico y aislar el producto de reacción de fórmula (IIb), fórmula (IIc), DOTA o ácido gadotérico, opcionalmente en el que la purificación es por nanofiltración, por ejemplo, en el que el ácido gadotérico se nanofiltró como la sal de meglumina del mismo o en el que DOTA se nanofiltró como la sal de sodio del mismo.

9. El proceso de la reivindicación 8, en el que el aislamiento es por cristalización en disolvente acuoso a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, opcionalmente en el que el producto de reacción es ácido gadotérico y el pH de cristalización es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la pureza del compuesto de fórmula (IIb), fórmula (IIc), DOTA o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % como se mide por cromatograma de EM y/o en el que el rendimiento molar del compuesto de fórmula (IIb), fórmula (IIc), DOTA o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % basado en los equivalentes de aziridina.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto tetrámero macrocíclico de fórmula (IIe), comprendiendo el proceso:

- (i) formar una mezcla de reacción que comprende (a) una cantidad estequiométrica de una aziridina de fórmula (Ib), (b) un ácido de Lewis y (c) un disolvente; y
- (ii) hacer reaccionar el contenido de la mezcla de reacción para formar un quelato de metal-1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-tetraquis(carboximetil)ciclododecano (DOTA) de fórmula (IIe) por ciclotetramerización de la aziridina de fórmula (Ib), según la siguiente reacción:



en la que:

$(M^+)(X_1^-)_s$  es una sal metálica de ácido de Lewis quelatable formada de un catión, M, y un anión,  $X_1^-$ , en la que t es 1, 2 o 3 y s está seleccionado para lograr neutralidad eléctrica;

$Z_1$  es hidrógeno, un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2;

q es 1 cuando  $Z_1$  es un metal alcalino y q es 2 cuando  $Z_1$  es un metal alcalinotérreo; y

t es 3 y x es 1, o t es 2 y x es 1, o t es 2 y x es 2, o t es 1 y x es 1, o t es 1 y x es 2, o t es 1 y x es 3 o t es 1 y x es 4, en la que:

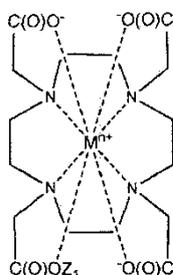
(a)  $y_1 = y_2 = (4 - (X^*t))$  cuando  $Z_1$  tiene una carga +1 y

(b)  $y_1 = (4 - (X^*t))$  e  $y_2 = (y/2)$  cuando  $Z_1$  tiene una carga +2 según la siguiente tabla

		$Z_1 = +1$	$Z_2 = +2$	
t	X	$y_1$ e $y_2$	$y_1$	$y_2$
3	1	1	1	1/2
2	1	2	2	1
2	2	0	0	0
1	1	3	3	3/2
1	2	2	2	1
1	3	1	1	1/2
1	4	0	0	0

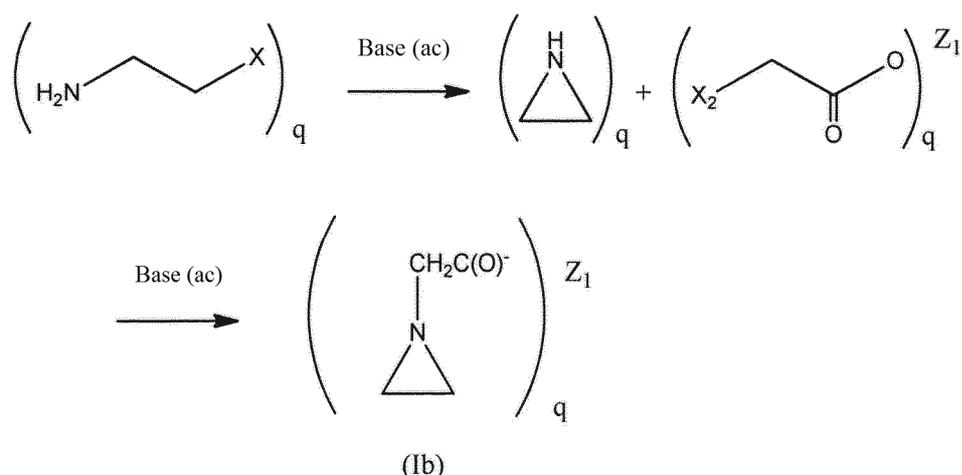
12. El proceso de la reivindicación 11, en el que:

- 5 i) el ácido de Lewis está seleccionado del grupo que consiste en tribromuro de boro, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, eterato de trifluoruro de boro, tribromuro de gadolinio, tricloruro de gadolinio, trifluoruro de gadolinio, acetato de gadolinio, formiato de gadolinio, bromuro cúprico, cloruro cúprico, fluoruro cúprico, bromuro de níquel, cloruro de níquel, fluoruro de níquel-bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, fluoruro de aluminio, bromuro férrico, cloruro férrico, fluoruro férrico, bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, fluoruro de potasio, cloruro sódico, fluoruro de sodio, cloruro de estaño (IV) y combinaciones de los mismos; y/o en el que
- 10 ii) la cantidad de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a equivalentes de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 1,2:1 o de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,2:1; y/o en el que
- 15 iii) la relación de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a equivalentes de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,5:1; y/o en el que
- iv) la relación de ácido de Lewis, expresada como la relación de equivalentes de ácido con respecto a equivalentes de compuesto de aziridina, es de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,5:1 o de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,2:1; y/o en el que
- 20 v) la fórmula (Ile) es de fórmula (IIf):



(IIf)

- 25 en la que n es 3 y Z<sub>1</sub> es hidrógeno o un metal alcalino que tiene una carga +1, opcionalmente en la que la fórmula (IIf) es ácido gadotérico en la que M<sup>n+</sup> es Gd<sup>3+</sup> y Z<sub>1</sub> es hidrógeno; y/o en el que
- vi) el disolvente comprende agua, opcionalmente en el que el disolvente consiste esencialmente en agua; y/o en el que
- vii) la aziridina de fórmula (Ib) se prepara según el siguiente esquema de reacción:



- 30 en el que X es un grupo saliente, X<sub>2</sub> es un haluro, Z<sub>1</sub> es un metal alcalino que tiene una carga +1 o un metal alcalinotérreo que tiene una carga +2, q es 1 cuando Z<sub>1</sub> tiene una carga +1 y q es 2 cuando Z<sub>1</sub> tiene una carga +2, opcionalmente
- 35 en el que X es Cl, Br o OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, la base es NaOH o KOH y Z<sub>1</sub> es Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> o Mg<sup>2+</sup>; y/o en el que
- viii) la temperatura de reacción es de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C; y/o en el que
- ix) la concentración de la aziridina en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente

1,0 equivalente por litro, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes por litro o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 equivalentes por litro.

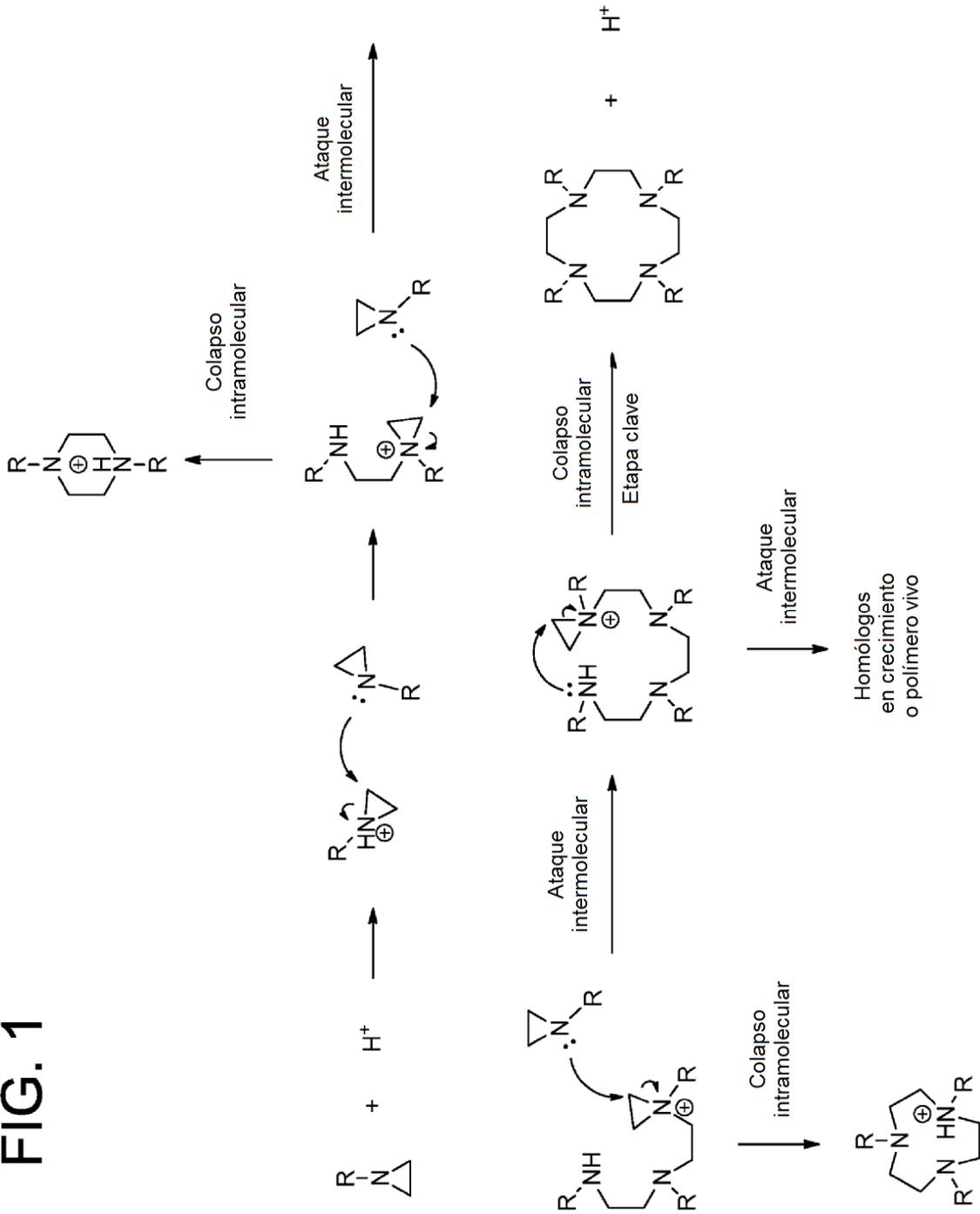
5 13. El proceso de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 que comprende además purificar y aislar el producto de reacción de fórmula (Ile), fórmula (Ilf) o ácido gadotérico, opcionalmente en el que la purificación es por nanofiltración, por ejemplo en el que el ácido gadotérico se nanofiltra como la sal de meglumina del mismo o en el que DOTA se nanofiltra como la sal de sodio del mismo.

10 14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el aislamiento es por cristalización en disolvente acuoso a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, opcionalmente en el que el producto de reacción es ácido gadotérico y el pH de cristalización es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

15 15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la pureza del compuesto de fórmula (Ile), fórmula (Ilf) o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % como se mide por cromatograma de EM y/o en el que el rendimiento molar del compuesto de fórmula (Ile), fórmula (Ilf) o ácido gadotérico es al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 % basado en equivalentes de aziridina.

20

FIG. 1



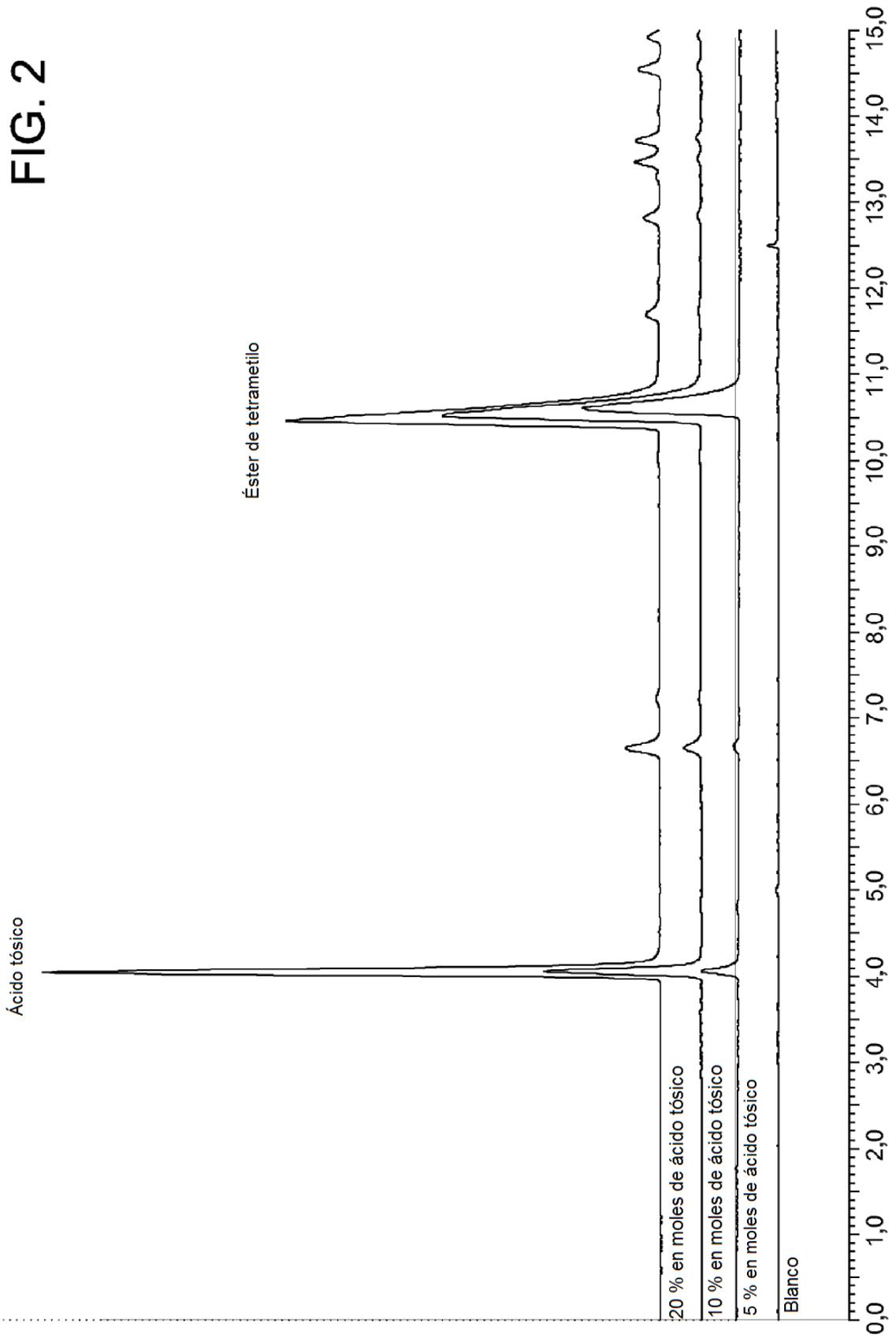


FIG. 3

Cromatograma  
E-000049-030 C:\LabSolutions\Data\Moore\E-000049-E-000049-30A3.kcd

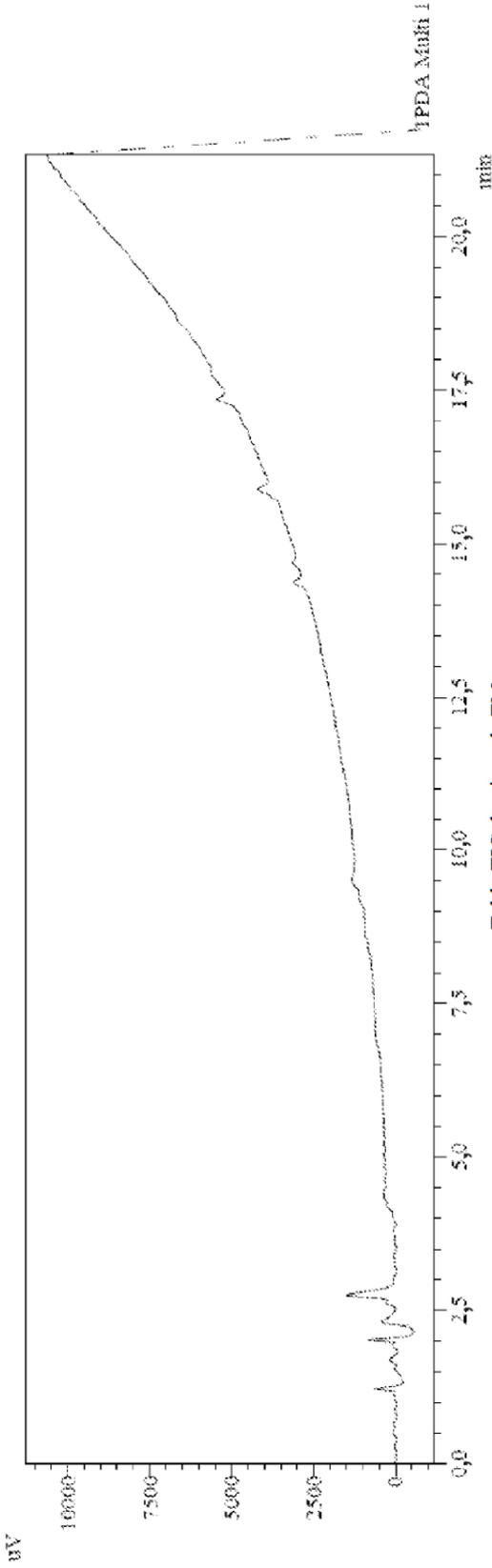


Tabla TIC de picos de EM

Pico N°	Tiempo de ret.	Inicio del pico	Fin del pico	Área	% de área	Nombre	Evento N.º
1	4,212	4,048	4,352	2642,680	2,93		1-1
2	5,028	4,923	5,087	760378	1,09		1-1
3	6,487	6,195	7,055	5984751,5	77,59		1-1
4	7,557	7,397	7,688	1679654	2,41		1-1
5	8,878	8,727	9,245	11280739	16,18		1-1
Total				69710966	100,00		

1 PDA.MUH1 1

Cromatograma de EM  
E-000049-030 C:\LabSolutions\Data\Moore\E-000049-E-000049-30A3.kcd

