



(10) **DE 10 2010 013 833 A1** 2011.09.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 013 833.9**

(22) Anmeldetag: **29.03.2010**

(43) Offenlegungstag: **29.09.2011**

(51) Int Cl.: **C07D 257/02 (2006.01)**

C07F 5/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft,
13353, Berlin, DE**

(72) Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

US	60 42 810	A
EP	0 596 586	A1
WO	98/56 775	A1

**PLATZEK, J. (et.al): Synthesis and Structure of
a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium
Chelate Used as Contrast Agent for Magnetic
Resonance Imaging. In: Inorganic Chemistry, Vol.
36, 1997, No. 26, S. 6086-6093. -ISSN: 0020-1669**

**BOLDUAN, P., LATZ, M.: Filtration mit
Keramikmembranen - Anwendungsbeispiele aus
der chemischen und der Lebensmittelindustrie.
In: Chemie Ingenieur Technik, Vol. 77, 2005, No. 5,
S. 572-582. -ISSN: 0009-286X**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Herstellung von Gadobutrol mittels Dimethylformamidmethylacetal**

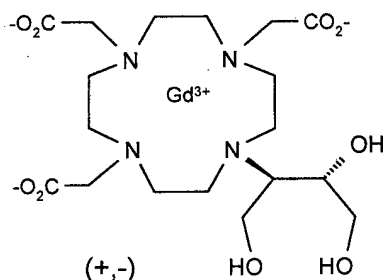
(57) Zusammenfassung: Es wird ein neues Verfahren zu Herstellung von Gadobutrol Dimethylformamidmethylacetal beschrieben, das in einem Eintopf-Prozess, ohne Zwischen-Isolierung und Zwischen-Aufreinigung von Intermediaten, die Zielverbindung in hoher Ausbeute und Reinheit liefert.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Gadobutrol mittels Dimethylformamidmethylacetal.

[0002] Das MRT-Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist® 1.0) zählt zu den neueren Entwicklungen im Bereich der Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmittel (EP 0448191 B1, CA Patent 1341176). Es wird bei Untersuchungen eingesetzt, die eine hohe Kontrastmittelkonzentration erfordern – z. B. zur Diagnose des Schlaganfalls sowie zur Untersuchung von Gefäßen, z. B. in Tumoren.

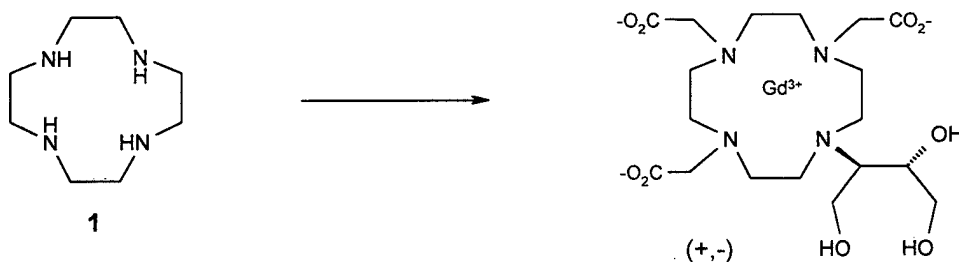
[0003] Die Kontrastgebende Wirkung beruht auf Gadobutrol, einem nichtionischen Komplex bestehend aus Gadolinium(III) und dem makrozyklischen Liganden Dihydroxyhydroxy-methylpropyl-tetraazacyclododecan-triessigsäure (Butrol) und führt u. a. bei den klinisch empfohlenen Dosierungen zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Protonen des Gewebewassers.



Gadobutrol

[0004] Wegen ihrer Bedeutung als bildgebende Diagnostika, insbesondere MRI-Diagnostika, ist die Herstellung von Metallkomplexen, insbesondere des Gadoliniumkomplexes, des N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetra-azacyclododecans „Gadobutrol“ (DE 4009119) auf verschiedenen Wegen möglich. Trotz erzielter Fortschritte gegenüber den ursprünglichen Verfahren besteht weiterhin ein Bedarf für vor allem im Betriebsmaßstab durchzuführende umweltfreundlichere und kostengünstigere Synthesemöglichkeiten. Vor allen ist ein hoher Bedarf an hohem Produkt-Durchsatz erwünscht, der zu einer optimalen Ausnutzung der Anlagen führt und somit eine semikontinuierliche Reaktionsführung ermöglicht, die sich in hohem Maße kostengünstig auswirkt.

[0005] Es wurde gefunden, dass ausgehend von dem literatur-bekanntem Cyclen (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan) der Formel 1 (DE19608307), spezifikationskonformes Gadobutrol in hoher Ausbeute ohne Zwischenisolierung von Intermediaten hergestellt werden kann und somit den Verfahren, die mit Zwischenisolierung



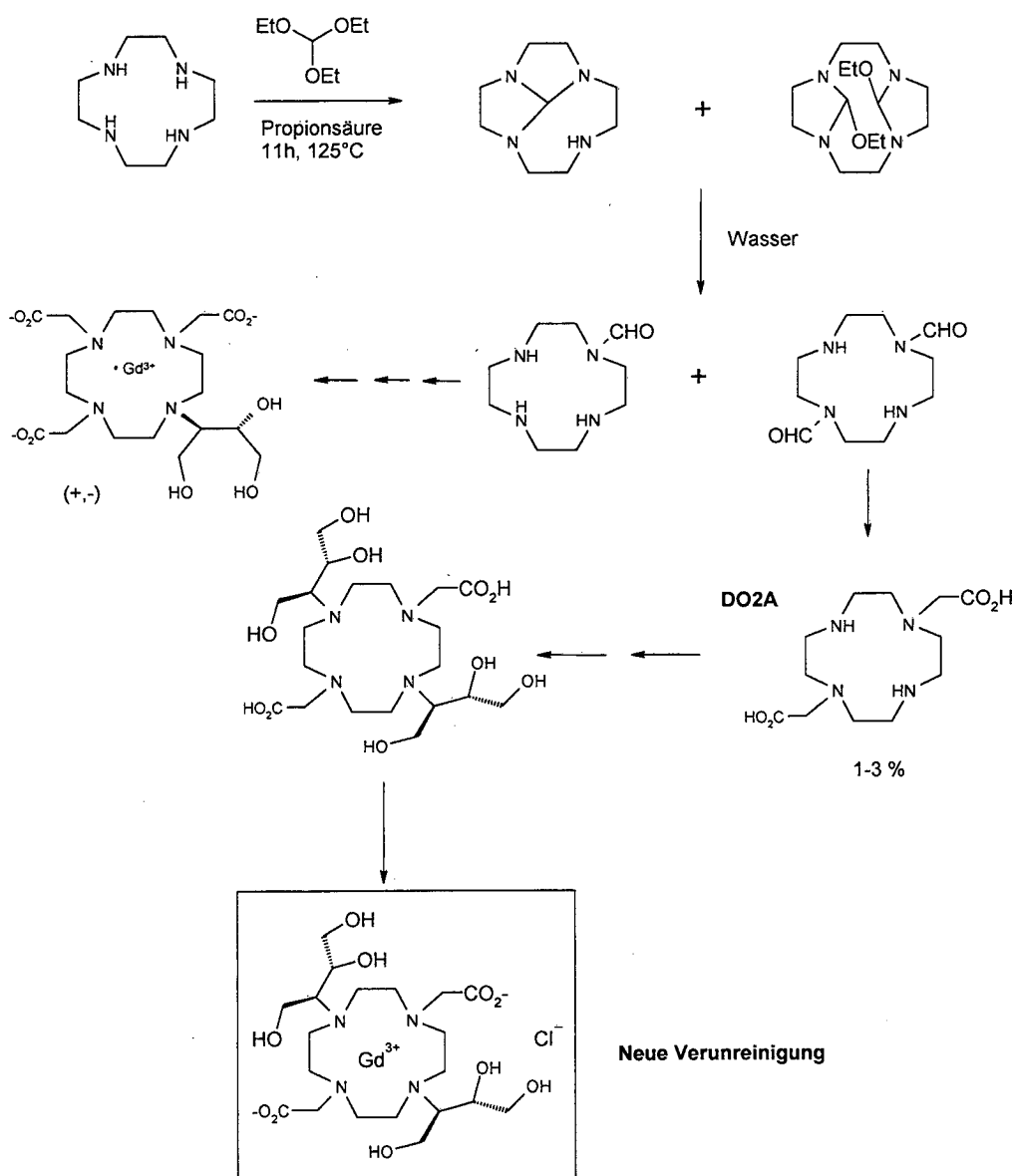
Gadobutrol

von Intermediaten und Zwischenaufreinigung arbeiten deutlich überlegen sind, vor allem was den Durchsatz und die Produktionszeit betrifft.

[0006] Das neue erfinderische Verfahren ist dem nächstliegenden Stand der Technik (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086–6093 und DE 19724186.7), sowie dem in EP 1343770 B1 beschriebenen Verfahren, bei dem der Butrol-Ligand als Lithium-Komplex isoliert ist, deutlich überlegen, da es durch Verwendung von Keramik-Membranen gelingt, alle Salze und niedermolekularen Verunreinigungen abzutrennen und anschließend direkt eine finale Kristallisation aus Alkoholen durchzuführen. Derartige Keramik-Membranen sind mittlerweile Stand der Technik und sind kommerziell erhältlich (mit unterschiedlichen Cut off Größen; Chemie Ingenieur Technik – CIT,

Volume 77 Issue 5, Pages 572–582; Anbieter z. B. TAMI Deutschland GmbH, Heinrich-Hertz-Str. 2–4, 07629 Hermsdorf Deutschland)

[0007] In der WO 98/56775 = US 6,042,810 wird ein Verfahren beschrieben, das den nächstliegende Stand der Technik darstellt. Die Nacharbeitung der in den Schriften zitierten Vorschriften war problematisch. Das Schwierige an diesem Verfahren ist die Tatsache, dass durch die drastischen Bedingungen der Amidketal-Bildung mit Triethylorthoformiat neue Typen von Verunreinigungen entstehen, die sich bis in die Endstufe durchschleppen, und dadurch kein spezifikationskonformes Material erhalten werden konnte. Es dürfen keine neuen, unbekanntenen Verunreinigungen von größer oder gleich 0,1% im Endprodukt enthalten sein. Wäre dieses der Fall liegt ein Batch „out of spec“ vor und kann nicht für die Markt-Versorgung verwendet werden. Leider liefert dieses literaturbekannte Verfahren neue Verunreinigungen. Bei der weiteren Reaktion zum Endprodukt, entsteht eine neue Verunreinigung auf der Gadobutrol-Endstufe, die durch doppelte Alkylierung der „DO2A“ entsteht. Unglücklicherweise ist diese Verunreinigung durch die beiden hoch hydrophilen Reste so sperrig, dass diese mittels Kationenaustauscher nicht mehr trennbar ist! Leider kristallisiert diese Verbindung auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Gadobutrol mit im Kristallisat aus und lässt sich auch durch Kristallisation nicht abtrennen (ca. 0,3–0,5% im Endprodukt enthalten).



[0008] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß ausgehend von Cyclen analog der Lehre der EP 0596586 mit Dimethylformamididimethylacetal umgesetzt wird, anschließend durch Zugabe von Wasser und Lithiumhydroxid die Formyl-Zwischenstufe verseift, anschließend wird mit Chlor- oder Bromessigsäure umgesetzt, wobei als Basenfänger Lithiumhydroxid oder N-Methylimidazol dienen, anschließend im selben Topf mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure sauer gestellt und dann mit Gadolinium komplexiert. Nach

beendeter Komplexierung wird mit Lithiumhydroxid auf Neutral-pH gestellt und die Lösung an einer Keramik-Membran (Cut off von ca. $M = 200$) dialysiert. Dabei werden die gesamten niedermolekularen Anteile entfernt. Es wird mehrmals frisches Wasser zugesetzt und solange dialysiert, bis ein Leitwert von $< 100 \mu\text{S}$ (für 2%ige Lösung) erreicht ist. Man konzentriert anschließend auf und führt eine finale Kristallisation aus Ethanol durch. Das Verfahren verwendet keine Ionenaustauscher und vermeidet auch die Zwischen-Isolierung vom Butrol-Liganden in freier oder auch in als Lithium-Komplex vorliegender Form, wie in EP 1343770 B1 (nächster Stand der Technik) beschrieben ist.

[0009] Die Vorteile dieses Verfahrens sind: hoher Durchsatz, ohne Isolierung und Zwischenreinigung von Intermediaten. Verwendung einer milden Base wie Lithiumhydroxid und deren Salze mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure bei weiten weniger korrosiv gegenüber Stahl sind wie z. B. NaCl, das in älteren Verfahren verwendet wird. Die Lithiumsalze können im Prinzip zurück gewonnen werden und anschließend in den Produktions-Kreislauf wieder eingespeist werden. Die Abfall-Bilanz ist gegenüber der Stand der Technik Verfahren noch günstiger, da alles in einem „Topf“ läuft, dadurch entfallen Mutterlaugenaufarbeitungen, Reinigung von Filterapparaten etc.. Durch eine genaue Gehaltsbestimmung des Liganden-Gehaltes vor Gadolinium-Komplexierung gelingt es, Gadoliniumhaltige Abwässer zu vermeiden, da die Gadolinium-Menge so dosiert werden kann, dass alles Metall vom Butrol-Liganden komplexiert wird.

[0010] Das Verfahren erlaubt es mit einem Rührwerk, einer Keramik-Membran-Dialysestation und einem Filterapparat auszukommen. Eine Zwischenreinigung erfolgt lediglich mit Wasser, es braucht nicht getrocknet werden, sondern direkt der nächste Ansatz gefahren werden. Dieses gewährleistet eine optimale Geräte-Ausnutzung und ermöglicht eine kontinuierliche Fahrweise, da parallel geschaltete Keramik-Membran-Module rund um die Uhr eingesetzt werden können und nach beendeter Filtration gleich mit neuer Rohlösung bestückt werden können. Durch dieses neue erfinderische Verfahren ist es gelungen den Herstellungspreis für Gadobutrol nochmals signifikant zu reduzieren.

[0011] Das neue erfinderische Verfahren wird wie folgt angewendet:
Gadobutrol wird hergestellt, indem man Cyclen wie in EP 0596586 beschrieben mit Dimethylformamid-dimethylacetal bei Temperaturen zwischen 80 bis 200°C, bevorzugt bei 100–140°C, 8–40 h, bevorzugt 12–30 h umsetzt, anschließend mit Wasser aufnimmt und durch Zugabe von 1 bis 5 eq. LiOH die Formyl-Zwischenstufe bei 50–100°C, bevorzugt bei 100°C, 2–24 h, bevorzugt 8–16 h verseift, anschließend mit Chlor- oder Bromessigsäure versetzt, bevorzugt Chloressigsäure und LiOH, bevorzugt LiOH bei Temperaturen zwischen 40–150°C, bevorzugt bei 40–90°C, einem pH-Wert zwischen 8–14, bevorzugt bei pH-Wert 9–13, innerhalb von 0,5 bis 24 h, bevorzugt 1 bis 6 Stunden umsetzt. Anschließend mit Salzsäure oder HBr auf pH 1–4,5, bevorzugt 2,0–4,0 stellt, 0,5 bis 24 h, bevorzugt 0,5–5 h bei 20–100°C, bevorzugt bei 30–70°C rührt, anschließend eine Gehaltsbestimmung auf Butrol-Ligand durchführt und dann die stöchiometrische Menge eines Gadoliniumsalzes, wie Gadoliniumoxid, Gadoliniumcarbonat, Gadoliniumchlorid, bevorzugt aber Gadoliniumoxid zusetzt und anschließend 1 bis 12 h, bevorzugt 1–5 h bei 50–100°C, bevorzugt bei 70–100°C rührt. Nach beendeter Komplexierung wird durch Zugabe von LiOH (fest oder als aqu. Lösung) auf pH 4–8, bevorzugt aber auf pH 6–7, 5 gestellt. Anschließend wird in einer Ultrafiltrations-Anlage über eine keramische Membran mit einem Cut off von $M = 100 - 400$, bevorzugt aber mit einem Cut off von $M = 150 - 250$ dialysiert, indem man mit reinem Wasser spült. Nach Erreichung eines bestimmten Leitfähigkeitswertes, bevorzugt $< 100 \mu\text{S}$ für eine (2%ige Lösung) wird via Dialyse aufkonzentriert und final aus Ethanol umkristallisiert. final aus Ethanol umkristallisiert. Hierzu wird das Wasser gegebenenfalls azeotrop entfernt, wobei das Produkt in der Siedehitze ausfällt. Es wird auf 0 bis 20°C abgekühlt, das Produkt abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol (bevorzugt 0 bis 20°C) nachgewaschen und anschließend getrocknet.

[0012] Ein so erhaltenes Produkt zeichnet sich durch hohe Qualität und Reinheit aus und entspricht den geforderten Ansprüchen der Spezifikation.

[0013] Gadobutrol wird hergestellt, indem man Cyclen wie in EP 0596586 beschrieben mit Dimethylformamid-dimethylacetal bei Temperaturen zwischen 80 bis 200°C, bevorzugt bei 100–140°C, 8–40 h, bevorzugt 12–30 h umsetzt, anschließend mit Wasser aufnimmt und durch Zugabe von 1 bis 5 eq. LiOH die Formyl-Zwischenstufe bei 50–100°C, bevorzugt bei 100°C, 2–24 h, bevorzugt 8–16 h verseift, anschließend mit Chlor- oder Bromessigsäure versetzt, bevorzugt Chloressigsäure und LiOH, bevorzugt LiOH bei Temperaturen zwischen 40–150°C, bevorzugt bei 40–90°C, einem pH-Wert zwischen 8–14, bevorzugt bei pH-Wert 9–13, innerhalb von 0,5 bis 24 h, bevorzugt 1 bis 6 Stunden umsetzt. Anschließend mit Salzsäure oder HBr auf pH 1–4,5, bevorzugt 2,0–4,0 stellt, 0,5 bis 24 h, bevorzugt 0,5–5 h bei 20–100°C, bevorzugt bei 30–70°C rührt, anschließend eine Gehaltsbestimmung auf Butrol-Ligand durchführt und dann die stöchiometrische Menge eines Gadoliniumsalzes, wie Gadoliniumoxid, Gadoliniumcarbonat, Gadoliniumchlorid, bevorzugt aber Gadoliniumoxid zusetzt und

anschließend 1 bis 12 h, bevorzugt 1–5 h bei 50–100°C, bevorzugt bei 70–100°C rührt. Nach beendeter Komplexierung wird durch Zugabe von LiOH (fest oder als aqu. Lösung) auf pH 4–8, bevorzugt aber auf pH 6–7, 5 gestellt. Anschließend wird in einer Ultrafiltrations-Anlage über eine keramische Membran mit einem Cut off von $M = 100 - 400$, bevorzugt aber mit einem Cut off von $M = 150 - 250$ dialysiert, indem man mit reinem Wasser spült. Nach Erreichung eines bestimmten Leitfähigkeitswertes, bevorzugt $< 100 \mu\text{S}$ für eine (2%ige Lösung) wird via Dialyse aufkonzentriert und final aus Ethanol umkristallisiert. final aus Ethanol umkristallisiert. Hierzu wird das Wasser gegebenenfalls azeotrop entfernt, wobei das Produkt in der Siedehitze ausfällt. Es wird auf 0 bis 20°C abgekühlt, das Produkt abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol (bevorzugt 0 bis 20°C) nachgewaschen und anschließend getrocknet.

[0014] Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel erläutert:

Beispiel

[0015] Zu 24,0 kg (139,34 mol) Cyclen (= 1,4,7,10 Tetraazacyclododecan) in 200 l Toluol gibt man unter Stickstoff 20 l Dimethylformamidmethylacetal. Es wird langsam hochgeheizt und das Azeotrop aus Methanol/Dimethylamin/Toluol abdestilliert. Anschließend wird unter Vakuum das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Das zurückbleibende Öl lässt man auf 50°C abkühlen und gibt dann 22,44 kg (147,86 mol) 4,4-Dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo-(5.1.0)-octan [Trioxobicyclo-octan] (ca. 95%ig vom Gehalt) zu (ebenfalls unter Stickstoff). Dann wird 12 h bei 130°C Manteltemperatur gerührt. Man kühlt auf 40°C ab und gibt 200 l Wasser und 17,53 kg (418,0 mol) Lithiumhydroxid-monohydrat zu. Man kocht 8 h bei unter Rückfluss, anschließend wird ca. 140 l Wasser im Vakuum abdestilliert, auf Raumtemperatur abgekühlt und weiterverarbeitet.

[0016] 46,66 kg (493,83 mol) Chloressigsäure werden in 50 kg Wasser gelöst und auf 5°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 20,73 kg (494,1 mol) Lithiumhydroxid-monohydrat zu. Anschließend wird die so hergestellte Lösung zu der oben beschriebenen Lösung zugeben. Das Gemisch wird auf ca. 65°C Innentemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur innerhalb von 2 h insgesamt 12,0 kg (286,1 mol) Lithiumhydroxid-monohydrat (ca. 5–6 Portionen) zugesetzt. Danach wird 1 h bei 65°C nachgerührt. Man stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 und rührt 30 Minuten bei 65°C. Man kühlt auf 20°C ab, stellt mit Lithiumhydroxid-monohydrat auf pH 3,5 und führt anschließend eine Gehaltsbestimmung des Butrol-Liganden (= N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) per HPLC gegen externen Standard durch. Es ergibt sich umgerechnet ein Gehalt von 94,7%. Anschließend gibt man 23,92 kg (65,97 mol) Gadoliniumoxid zu und rührt 1 h bei 90°C. Nach beendeter Komplexierung (aus der ursprünglichen Suspension wird eine klare Lösung) wird durch Zugabe von Lithiumhydroxid-monohydrat auf pH 7,0 gestellt. Man gibt die auf 20°C abgekühlte Lösung zur Dialyse über eine Keramik-Membran (Cut off $M = 200$) und dialysiert durch Zugabe von Frischwasser solange, bis eine Leitfähigkeit von $< 100 \mu\text{S}$ (für 2%ige Lösung, Probe nehmen und verdünnen) erreicht ist. Dann wird auf ca. 130 l Gesamtvolumen aufkonzentriert. Zu dieser Lösung gibt man in der Hitze (ca. 80°C) 1350 l Ethanol kocht 5 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt auf 10°C ab und filtriert ausgefallene Kristall-Suspension ab, wäscht 2 mal mit 100 l Ethanol nach.

[0017] Der noch Ethanol-feuchte Filterkuchen wird auf dem Filter in 75 l Wasser gelöst und die Lösung über eine Filterkerze filtriert. Anschließend wird 750 l Ethanol zugegeben und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 10°C ab und filtriert die ausgefallene Kristall-Suspension ab, wäscht 2 mal mit 75 l Ethanol nach und trocknet im Vakuum bei 60°C

Ausbeute: 78,43 kg = 129,69 mol, dieses entspricht 85,1% der Theorie, bezogen auf eingesetztes 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (auf Wasser und Restlösungsmittel korrigiert) farbloses Kristallpulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 4,21%

Trockenverlust: 1,08%

Elementaranalyse (auf Wasser korrigiert):

Element	C	H	N	O	Gd
berechnet	35,75	5,17	9,26	23,81	26,00
gefunden	35,83	5,27	9,18	23,72	25,96

HPLC (100%- Methode): $> 99\%$

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 0448191 B1 [[0002](#)]
- CA 1341176 [[0002](#)]
- DE 4009119 [[0004](#)]
- DE 19608307 [[0005](#)]
- DE 19724186 [[0006](#)]
- EP 1343770 B1 [[0006](#), [0008](#)]
- WO 98/56775 [[0007](#)]
- US 6042810 [[0007](#)]
- EP 0596586 [[0008](#), [0011](#), [0013](#)]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Inorg. Chem. 1997, 36, 6086–6093 [[0006](#)]
- Chemie Ingenieur Technik – CIT, Volume 77
Issue 5, Pages 572–582 [[0006](#)]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung des Gadoliniumkomplexes des N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans, indem man Cyclen mit Dimethylformamiddimethylacetal umsetzt, in Wasser aufnimmt und durch Zugabe von Lithiumhydroxid verseift, anschließend mit Chlor- oder Bromessigsäure und Lithiumhydroxid versetzt, einem pH-Wert zwischen 8–14 einstellt, mit Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure auf pH 1–4,5 bringt, bei 20–100°C rührt, anschließend eine Gehaltsbestimmung auf Butrol-Ligand durchführt und danach die stöchiometrische Menge eines Gadoliniumsalzes zugibt und anschließend 1 bis 12 h, bei 50–100°C, rührt, durch Zugabe von Lithiumhydroxid auf pH 4–8, einstellt, mit einer Ultrafiltrations-Anlage über eine keramische Membran mit einem Cut off von M = 100 – 400 dialysiert, nach Erreichung eines bestimmten Leitfähigkeitswertes, bevorzugt < 100 uS für eine (2%ige Lösung) wird via Dialyse aufkonzentriert und umkristallisiert, das Wasser gegebenenfalls azeotrop entfernt, abgekühlt, das Produkt abfiltriert und anschließend trocknet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, indem man Cyclen mit Dimethylformamiddimethylacetal bei Temperaturen zwischen 80 bis 200°C, bevorzugt bei 100–140°C, 8–40 h, bevorzugt 12–30 h umsetzt, anschließend mit Wasser aufnimmt und durch Zugabe von 1 bis 5 eq. Lithiumhydroxid die Formyl-Zwischenstufe bei 50–100°C, bevorzugt bei 100°C, 2–24 h, bevorzugt 8–16 h verseift, anschließend mit Chlor- oder Bromessigsäure versetzt, bevorzugt Chloressigsäure und Lithiumhydroxid, bei Temperaturen zwischen 40–150°C, einem pH-Wert zwischen 8–14, innerhalb von 0,5 bis 24 h, 1 bis 6 Stunden umsetzt, anschließend mit Säure auf pH 1–4,5 stellt, 0,5 bis 24 h, bevorzugt 0,5–5 h bei 20–100°C, rührt, anschließend eine Gehaltsbestimmung auf Butrol-Ligand durchführt und dann die stöchiometrische Menge von Gadoliniumoxid, Gadoliniumcarbonat oder Gadoliniumchlorid zusetzt und anschließend 1 bis 12 h, bei 50–100°C, rührt. Nach beendeter Komplexierung wird durch Zugabe von Lithiumhydroxid) auf pH 4–8, bevorzugt aber auf pH 6–7,5 gestellt, anschließend in einer Ultrafiltrations-Anlage über eine keramische Membran mit einem Cut off von M = 100 – 400, bevorzugt aber mit einem Cut off von M = 150 – 250 dialysiert, mit Wasser spült und nach Erreichung eines bestimmten Leitfähigkeitswertes, bevorzugt < 100 uS für eine (2%ige Lösung) wird via Dialyse aufkonzentriert und aus Ethanol umkristallisiert, das Wasser gegebenenfalls azeotrop entfernt, wobei das Produkt in der Siedehitze ausfällt, auf 0 bis 20°C abgekühlt, das Produkt abfiltriert und mit Ethanol wäscht und anschließend trocknet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, indem man Cyclen mit Dimethylformamiddimethylacetal bei Temperaturen zwischen 80 bis 200°C, bevorzugt bei 100–140°C, 8–40 h, bevorzugt 12–30 h umsetzt, anschließend mit Wasser aufnimmt und durch Zugabe von 1 bis 5 eq. Lithiumhydroxid die Formyl-Zwischenstufe bei 50–100°C, bevorzugt bei 100°C, 2–24 h, bevorzugt 8–16 h verseift, anschließend mit Chlor- oder Bromessigsäure versetzt, und Lithiumhydroxid, bevorzugt Lithiumhydroxid bei Temperaturen zwischen 40–150°C, bevorzugt bei 40–90°C, einem pH-Wert zwischen 8–14, bevorzugt bei pH-Wert 9–13, innerhalb von 0,5 bis 24 h, bevorzugt 1 bis 6 Stunden umsetzt, mit Salzsäure oder HBr auf pH 1–4,5, bevorzugt 2,0–4,0 stellt, 0,5 bis 24 h, bevorzugt 0,5–5 h bei 20–100°C, bevorzugt bei 30–70°C rührt, anschließend eine Gehaltsbestimmung auf Butrol-Ligand durchführt und die stöchiometrische Menge von Gadoliniumoxid, Gadoliniumcarbonat oder Gadoliniumchlorid, bevorzugt aber Gadoliniumoxid zusetzt und anschließend 1 bis 12 h, bevorzugt 1–5 h bei 50–100°C, bevorzugt bei 70–100°C rührt, danach durch Zugabe von Lithiumhydroxid auf pH 4–8, bevorzugt aber auf pH 6–7,5 gestellt, anschließend wird in einer Ultrafiltrations-Anlage über eine keramische Membran mit einem Cut off von M = 150 – 250 dialysiert, indem man mit reinem Wasser spült, und nach Erreichung eines bestimmten Leitfähigkeitswertes, bevorzugt < 100 uS für eine (2%ige Lösung) wird via Dialyse aufkonzentriert, aus Ethanol umkristallisiert, das Wasser gegebenenfalls azeotrop entfernt, wobei das Produkt in der Siedehitze ausfällt, auf 0 bis 20°C abgekühlt, das Produkt abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol bei 0 bis 20°C nachgewaschen und anschließend getrocknet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen