



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101997900646917
Data Deposito	30/12/1997
Data Pubblicazione	30/06/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

DERIVATI DELL'ACIDO 1, 4, 7, 10-TETRAAZACICLODODECAN-1, 4-DIACETICO

5417 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MS/rt "DERIVATI DELL'ACIDO 1,4,7,10-TETRAAZACICLODODECAN-1,4-DIACE-
TICO"

a nome : BRACCO S.p.A.

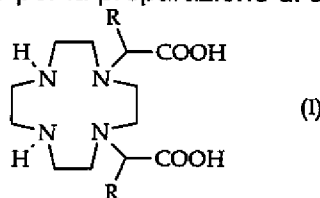
MI 97 A 289 6

con sede in: Milano

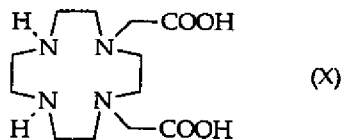
* * *

30 DIC. 1997

La presente invenzione riguarda i nuovi composti derivati dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico di formula (I), i loro complessi con ioni metallici paramagnetici e i loro sali fisiologicamente compatibili, come pure la loro preparazione e il loro utilizzo per la preparazione di agenti chelanti.



In particolare la presente invenzione riguarda i derivati del nuovo composto, acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico di formula (X), i suoi complessi con ioni metallici paramagnetici e loro sali fisiologicamente compatibili, come pure la sua preparazione e il suo utilizzo per la preparazione di agenti chelanti.



I composti di formula generale (I), e in particolare il composto di formula (X), sono dei nuovi agenti chelanti per ioni metallici bi-trivalenti e inoltre costituiscono importanti intermedi per la sintesi di complessanti derivati dell'1,4,7,10-tetraazaciclododecano, funzionalizzati nelle posizioni 1 e 4 in modo simmetrico.

I composti di formula generale (I), quindi, costituiscono la materia prima per la sintesi di derivati polidentati in grado di complessare diversi metalli, alcuni dei quali hanno applicazioni in campo biomedico come i complessi di tali derivati con

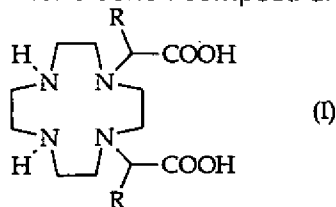
il gadolinio, utilizzati in campo diagnostico come agenti di contrasto per l'applicazione della tecnica della risonanza magnetica.

In particolare, la diagnosi medica mediante "Magnetic Resonance Imaging" (M.R.I.), riconosciuta come un potente mezzo diagnostico nella pratica clinica (Stark, D.D., Bradley, W. G., Jr., Eds. "Magnetic Resonance Imaging" The C. V. Mosby Company, St. Louis, Missouri (USA), 1988), utilizza soprattutto composizioni farmaceutiche paramagnetiche, contenenti preferibilmente chelati complessi di ioni metallici paramagnetici bi e trivalenti con acidi amminopoli-carbossilici e/o loro derivati o analoghi.

Alcuni di loro sono attualmente in uso clinico come agenti di contrasto per M.R.I. (Gd-DTPA, sale di N-metilglucammina del complesso di gadolinio con l'acido dietilentriamminopentaacetico, MAGNEVIST[®], Schering; Gd-DOTA, sale di N-metilglucammina del complesso di gadolinio con l'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico, DOTAREM[®], Guerbet).

Un elenco di documenti brevettuali significativi per illustrare lo stato dell'arte in questo campo diagnostico, per quanto indicativo e incompleto, è il seguente: EP 71564 (Schering), US 4639365 (Sherry), US-A-4615879 (Runge), DE-A-3401052 (Schering), EP 130934 (Schering), EP 65728 (Nycomed), EP 230893 (Bracco), US-A-4826673 (Mallinckrodt), US-A-4639365 (Sherry), EP 299795 (Nycomed), EP 258616 (Salutar), WO 8905802 (Bracco).

Oggetto della presente invenzione sono i composti di formula generale (I):



010

01 in cui

02 R rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico C₁-
C₆, lineare o ramificato o ciclico, sostituito o meno da 1 a
10 atomi di ossigeno, o un gruppo alchile C₁-C₂₀, interrotto
o meno da un fenilene, a sua volta sostituito da un gruppo
alchile C₁-C₆, lineare o ramificato, sostituito o meno da 1 a
3 gruppi C₁-C₇; il gruppo aromatico può essere sostituito o
meno da gruppi alcossi, carbossi, sulfamoile, idrossialchile,
ammino;

03 come pure i loro complessi con gli ioni metallici bi-trivalenti aventi numero
04 atomico variabile fra 20 e 31, 39, 42, 43, 44, 49, o fra 57 e 83, come pure i loro
05 sali con anioni di acidi organici fisiologicamente accettabili, scelti ad esempio, fra
06 acetato, succinato, citrato, fumarato, maleato, ossalato, oppure con anioni di
07 acidi inorganici quali gli ioni degli acidi alogenidrici, cioè cloruri, bromuri, ioduri.
08 Ioni metallici adatti a formare sali complessi con i nuovi chelanti di formula
09 generale (I) sono soprattutto gli ioni bivalenti o trivalenti degli elementi aventi
10 numero atomico variabile fra 20 e 31, 39, 42, 43, 44, 49, o fra 57 e 83;
11 particolarmente preferiti sono Fe⁽²⁺⁾, Fe⁽³⁺⁾, Cu⁽²⁺⁾, Cr⁽³⁺⁾, Gd⁽³⁺⁾, Eu⁽³⁺⁾, Dy⁽³⁺⁾,
12 La⁽³⁺⁾, Yb⁽³⁺⁾ o Mn⁽²⁺⁾ o anche radioisotopi come ⁵¹Cr, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ¹¹¹In,
13 ^{99m}Tc, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ¹⁴⁹Pm, ¹⁷⁷Lu, ⁴⁷Sc, ¹⁴²Pr,
14 ¹⁵⁹Gd, ²¹²Bi.

15 Preferibilmente il gruppo R può essere scelto nel gruppo costituito da: H o un
16 gruppo alchile lineare o ramificato, come un gruppo metile, etile, propile,
17 isopropile, butile, isobutile a sua volta sostituito da gruppi idrossili o interrotti da
18 atomi di ossigeno, come definito in precedenza.

19

20

Quando in R sia presente un gruppo aromatico particolarmente preferiti sono i gruppi: fenile, benzile.

Particolarmente preferiti risultano i composti di formula (I) scelti nel gruppo costituito da: acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico; acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico; e acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico

Anioni preferiti di acidi inorganici eventualmente adatti a salificare i complessi chelati oggetto della presente invenzione comprendono, in particolare, gli ioni degli acidi alogenidrici quali cloruri, bromuri, ioduri o altri ioni quali ad es. solfato.

Anioni preferiti di acidi organici adatti allo scopo precedentemente esposto comprendono quelli di acidi normalmente impiegati in tecnica farmaceutica per la salificazione di sostanze basiche, quali ad esempio, acetato, succinato, citrato, fumarato, maleato.

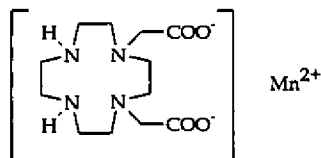
Anioni preferiti di amminoacidi comprendono, ad esempio, quelli di taurina, glicina, lisina, arginina, ornitina o dell'acido aspartico e glutammico.

La formazione del sale complesso metallico viene effettuata in modo del tutto usuale, preferibilmente in acqua o in una opportuna miscela acqua-alcool, per reazione dei composti di formula generale (I) con un sale metallico (ossido o alogenuro), mentre la temperatura può variare tra 25°C e 100°C, preferibilmente tra 40°C e 80°C.

La scelta dello ione metallico e dell'eventuale ione neutralizzante è strettamente collegata all'utilizzo del complesso da realizzarsi.

Nella Parte Sperimentale viene descritta la preparazione del nuovo composto, complesso di manganese dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico,

che risulta essere in forma neutra e non necessita quindi della formazione di un sale fisiologicamente compatibile.



I nuovi composti della presente invenzione mostrano di possedere una buona tollerabilità; inoltre la loro solubilità in acqua e la bassa osmolalità delle soluzioni costituiscono un'altra importante qualità che li rende particolarmente appropriati per l'uso nella risonanza magnetica nucleare.

Sia i composti solubili sia quelli meno solubili sono adatti per la somministrazione orale o enterale, e quindi, in particolare, per la visualizzazione del canale gastrointestinale.

Per somministrazione parenterale sono preferibilmente formulati come una soluzione o sospensione acquosa sterile, il cui pH può variare per esempio tra 6.0 e 8.5.

Tali soluzioni o sospensioni acquose possono essere somministrate in concentrazioni variabili tra 0.002 e 1.0 molare.

Tali formulazioni possono essere liofilizzate e fornite come tali in modo da essere ricostituite al momento dell'uso. Per uso gastrointestinale o per iniezione nelle cavità corporee, tali agenti possono essere formulati come una soluzione o sospensione contenente opportuni additivi adatti per esempio a controllarne la viscosità.

Per somministrazione orale possono venire formulati secondo metodi di preparazione comunemente impiegati in tecnica farmaceutica eventualmente anche come formulazione ricoperta in modo da avere una protezione addizionale

contro il pH acido dello stomaco, essendo in tal modo impedito il rilascio dello ione metallico chelato, che si verifica particolarmente ai valori di pH tipici dei succhi gastrici.

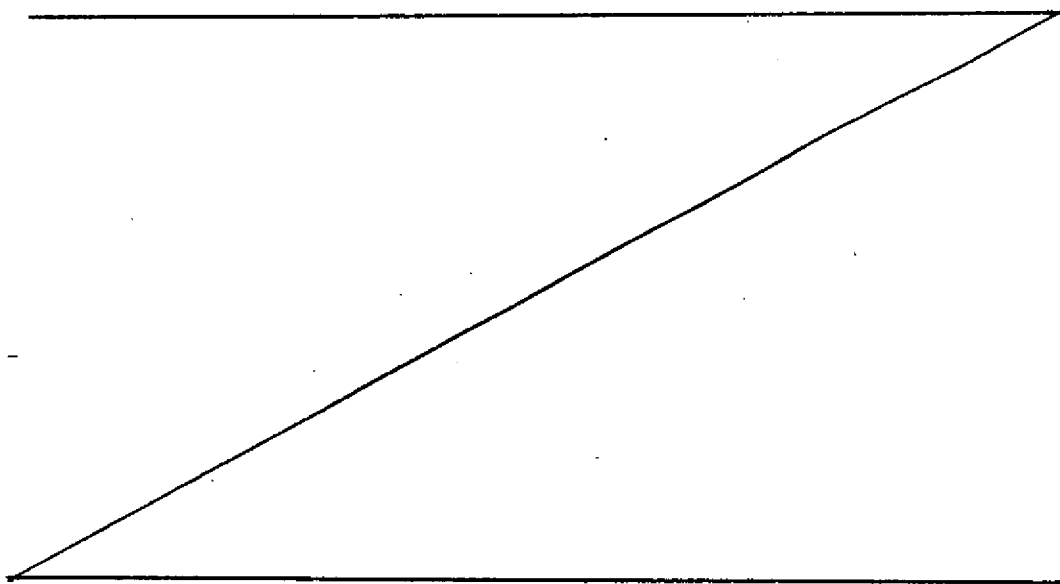
Altri eccipienti, come ad esempio edulcoranti e/o aromatizzanti possono essere ugualmente aggiunti secondo tecniche note di formulazione farmaceutica.

Per quanto riguarda il loro impiego diagnostico i chelati, oggetto della presente invenzione, possono essere anche usati, sia come mezzi di contrasto che come agenti terapeutici, in medicina nucleare.

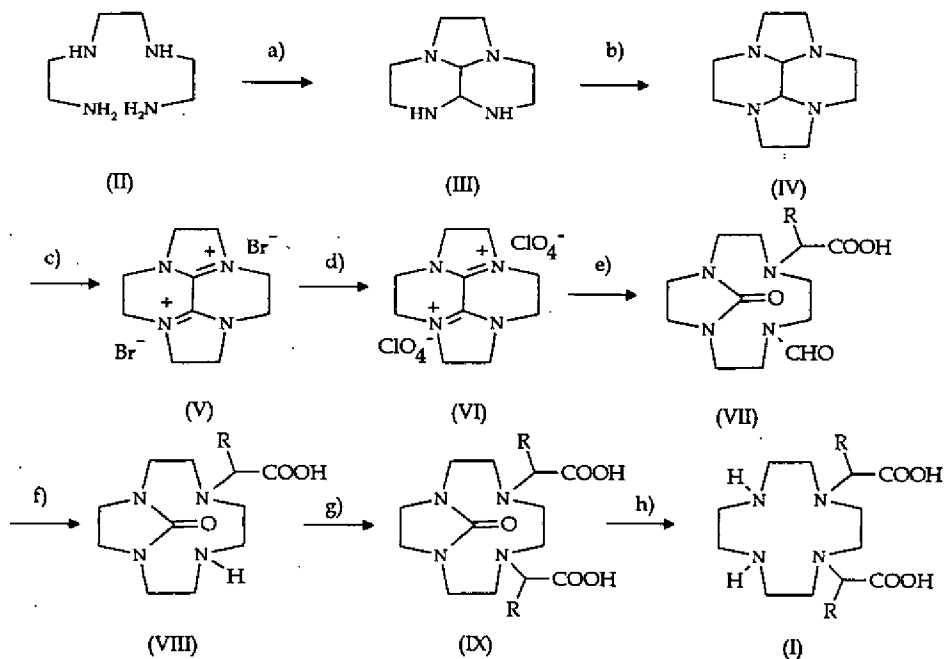
In questo caso però lo ione metallico che viene chelato è un radioisotopo, per esempio ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{140}La , ^{175}Yb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{149}Pm , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{142}Pr , ^{159}Gd e ^{212}Bi .

I composti oggetto della presente invenzione possono eventualmente essere coniugati chimicamente ad opportune macromolecole o inglobati in adatti mezzi veicolanti.

E' altresì oggetto della presente invenzione il processo per la preparazione dei composti di formula generale (I) a partire dalla trietilentetraammina di formula (II), comprendente i seguenti passaggi rappresentati nello Schema 1:



Schema 1



in cui:

il passaggio a) rappresenta la condensazione della trietilentetraammina di formula (II) con un derivato del glicosale (il glicosale idrato, o il sale di Bertagnini), in acqua o in solventi idrosolubili o in loro miscele, a una temperatura variabile tra 0-50°C, in presenza di quantità stechiometriche o in leggero eccesso di idrossido di calcio a dare ottaidro-3H,6H-2a,5,6,8a-tetraazacenaftilene di formula (III);

il passaggio b) rappresenta la condensazione del composto ottenuto nel passaggio a) con un alchilante X-CH₂-CH₂-X, in cui X corrisponde a Cl o Br in quantità da 1 a 5 moli per mole di composto (III), in un solvente aprotico dipolare e in presenza di una base scelta fra i carbonati dei metalli

alcalini o alcalino-terrosi, in quantità da 5 a 10 moli per mole di composto (III), e con l'aggiunta di NaY, dove Y è I o Br, come catalizzatore in quantità da 0,1 a 2 moli per mole di composto (III) dove X ed Y non sono contemporaneamente eguali a Br, a una temperatura tra 25 e 150°C a dare decaidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopent[fg]acenaftilene di formula (IV);

il passaggio c) rappresenta la ossidazione del composto di formula (IV) con bromo a pH 4-5 a dare il dibromuro di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]acenaftilene di formula (V);

al passaggio d) rappresenta la formazione del diperclorato di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]acenaftilene di formula (VI), poco solubile in acqua, per aggiunta di ioni perclorato alla soluzione di fine ossidazione del composto di formula (V);

il passaggio e) rappresenta la reazione di alchilazione del composto di formula (VI) con un alchilante di formula R-CH(X)COOH, in cui X è un alogeno, e R è definito come in precedenza, in condizioni basiche, a dare i nuovi composti di formula generale (VII)

il passaggio f) rappresenta la reazione di idrolisi del gruppo formile dei composti di formula generale (VII) in condizioni basiche a dare i nuovi composti di formula generale (VIII);

il passaggio g) rappresenta la reazione di alchilazione del composto di formula (VIII) con l'alchilante di formula $R-CH(X)-COOH$, in cui X e R hanno i significati precedentemente definiti, in condizioni basiche, a dare i nuovi composti di formula generale (IX);

il passaggio h) rappresenta la reazione di idrolisi finale dei composti di formula generale (IX), in condizioni basiche a dare i composti di formula generale (I).

Il processo della presente invenzione non necessita dell'isolamento dei composti intermedi, anche se questo è stato eseguito per potere identificarne correttamente la struttura mediante varie tecniche analitiche.

Il processo oggetto della presente invenzione risulta particolarmente utile dal punto di vista industriale poiché consente la preparazione dei composti di formula generale (I) a prescindere dalla formazione di derivati macrociclici, bensì da precursori più economici come la trietilentetraammina.

I passaggi a) e b) sono oggetto della domanda di brevetto depositata dalla medesima Richiedente con numero di deposito MI 97 A 000783 e permettono l'ottenimento del composto (IV) in buone rese.

In particolare, nel passaggio b), l'alchilante è dosato generalmente in quantità da 1 a 5 moli per mole di composto (III).

La reazione avviene in solvente aprotico dipolare, preferibilmente scelto nel gruppo costituito da: DMAC (dimetilacetammide), DMF (dimetilformammide), DMSO (dimetilsolfossido) e N-metil-pirrolidone; e in presenza di una base inorganica, preferibilmente un carbonato di metallo alcalino.

La temperatura, a seconda del solvente e del tipo di alchilante, può variare tra 25 e 150 °C, preferibilmente tra 30 e 80 °C. Il tempo di reazione è di 1-48 h.

In particolare nel caso della combinazione di 1,2-dicloroetano con NaBr, la temperatura varia tra 50 e 80 °C e il tempo di reazione tra 2 e 5 h.

Quando si usi 1,2-dicloroetano con NaI, la temperatura varia tra 30 e 50°C e il tempo di reazione varia tra 5 e 15 h.

Il passaggio c) prevede il passaggio di ossidazione con bromo in quantità di 2 - 2,5 moli rispetto le moli del composto (IV) in soluzione acquosa a pH compreso fra 4 - 5, ottenuto mediante aggiunta di un acido e mantenuto nel corso della reazione per addizione di una base, preferibilmente NaOH o KOH.

La temperatura di reazione è compresa fra 17 e 30°C e la durata è mediamente di 16 ore.

Alla fine della reazione, ed è il passaggio d) della presente invenzione, viene aggiunto del sodio perclorato o dell'acido perclorico in quantità compresa fra 2,5 3 moli per mole di composto (IV), che provoca la precipitazione del composto (VI) in buone rese.

Le condizioni di alchilazione nel passaggio e) sono del tutto usuali in letteratura.

In particolare sono preferiti gli alchilanti di formula $R-CH(X)-COOH$ in cui X corrisponde a bromo o cloro e particolarmente preferiti sono gli alchilanti di formula XCH_2COOH , in cui R è l'atomo di idrogeno, e X corrisponde a bromo e a cloro.

La reazione di alchilazione viene generalmente effettuata nelle condizioni

seguenti: la temperatura di reazione può variare tra i 30 e i 70 °C; la durata della reazione è generalmente compresa tra le 10 e 25 ore; il pH è basico compreso tra 10 e 12 ed è ottenuto per aggiunta di una base, preferibilmente idrossido di

sodio o di potassio; la quantità di alchilante è stechiometrica o con un leggero eccesso (1 ÷ 2 moli).

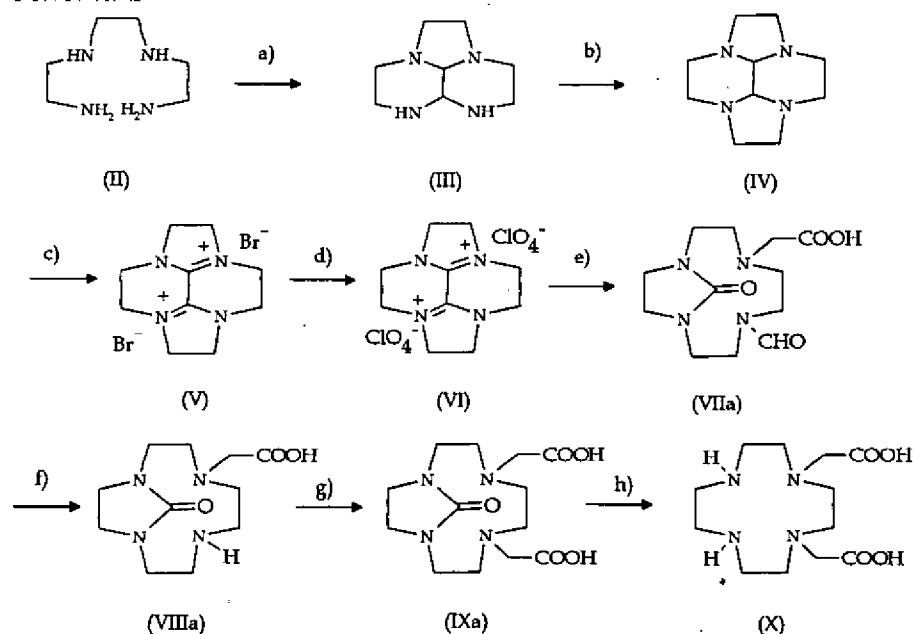
Il passaggio f) rappresenta l'idrolisi dei composti (VII) in soluzione acquosa a pH basico, ottenuto per aggiunta di una base, preferibilmente NaOH o KOH, a temperature comprese fra 50 e 100°C.

Il passaggio g) è condotto come già descritto per il passaggio e).

Il passaggio h) rappresenta l'idrolisi dei composti di formula generale (IX) in soluzione acquosa a pH basico, ottenuto per aggiunta di 3-7 moli di una base, preferibilmente NaOH o KOH, a temperatura compresa fra 150-220°C.

Particolarmente preferito è il processo della presente invenzione per la preparazione del composto (X), secondo il seguente Schema 2:

Schema 2



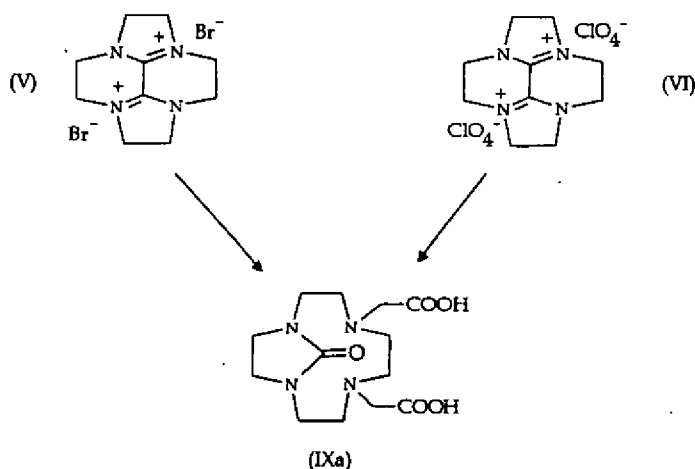
in cui nel passaggio e) e g) l'alchilante corrisponde al composto di formula XCH₂COOH e attraverso la formazione dei nuovi composti intermedi:

acido 7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico di formula (VIIa); acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico di formula (VIIIa); acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico di formula (IXa).

Le condizioni preferite in presenza di BrCH_2COOH , come alchilante, sono di almeno 1,5 moli di alchilante per mole di prodotto di partenza e la temperatura è di 45°C ; il tempo di reazione di 21 ore; e il pH corrisponde a 11,5.

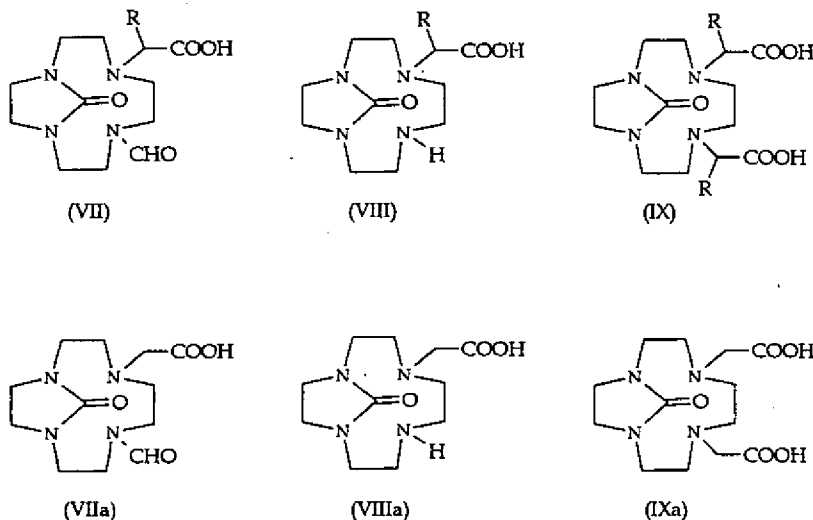
I passaggi e) e g) sono effettuati con il medesimo alchilante, cioè BrCH_2COOH e quindi possono essere utilizzate le medesime condizioni per i due passaggi.

E' inoltre possibile alchilare direttamente il composto (V) o il composto (VI) con almeno 4 moli di XCH_2COOH , preferibilmente BrCH_2COOH , per mole di prodotto di partenza, alla temperatura di 90°C e a pH basico, giungendo così al prodotto (IXa), senza passare per gli intermedi visti sopra, come rappresentato nel seguente Schema:



Costituiscono ulteriore oggetto della presente invenzione i nuovi composti di formula generale (VII); (VIII); e (IX) in cui R è definito come in precedenza; e in

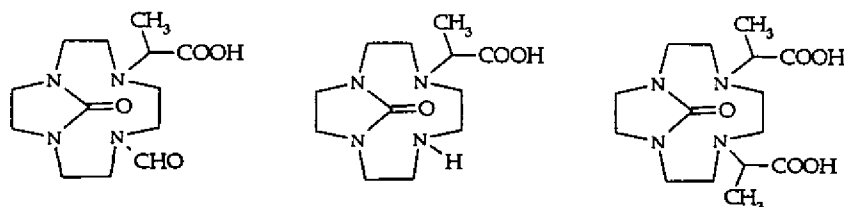
particolare quelli di formula (VIIa); (VIIIa); e (IXa), in cui R corrisponde all'atomo di idrogeno



utili come intermedi nel processo rappresentato nello Schema 1.

Analogamente all'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico sono stati preparati i nuovi agenti chelanti: acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, in cui R nella formula generale (I) corrisponde al gruppo metile; acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, in cui R corrisponde al gruppo etile; acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, in cui R corrisponde al gruppo benzile.

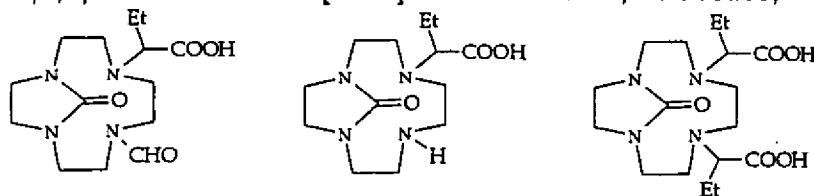
Anche in questo caso sono coinvolti nel processo di preparazione di questi nuovi agenti chelanti dei nuovi composti intermedi, cioè: gli acidi α -metil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico, α -metil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico, α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico;



gli acidi α -etil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico,

α -etil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico,

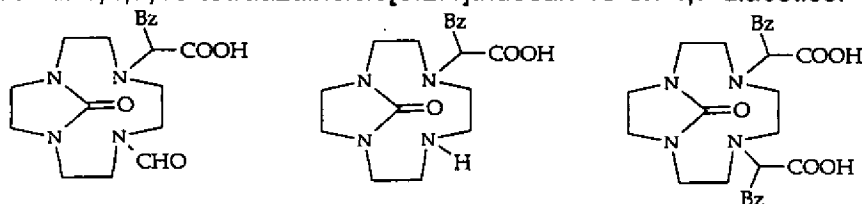
α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico;



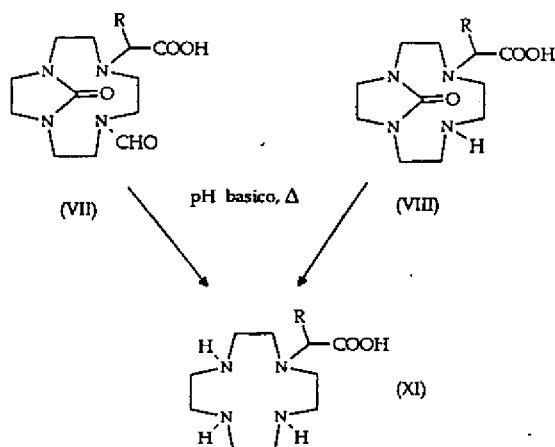
gli acidi α -benzil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico,

α -benzil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico,

α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico.

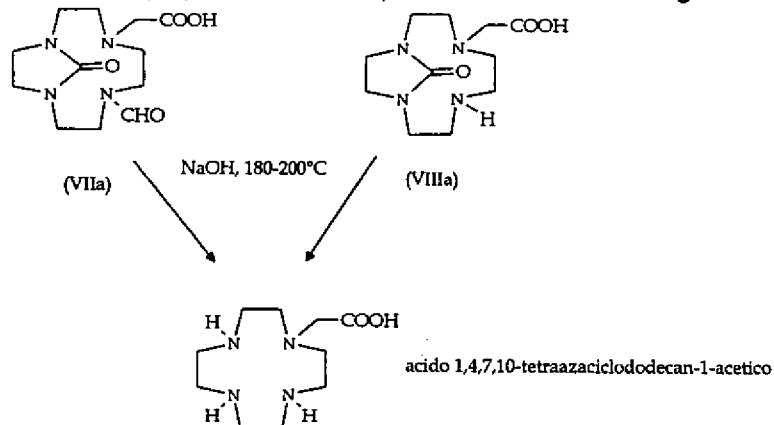


Abbiamo anche sorprendentemente trovato che l'idrolisi in condizioni basiche (pH >13), ottenuto per aggiunta di una base, preferibilmente NaOH o KOH, a temperatura elevata (150-220°C, preferibilmente 180-200°C) e sotto pressione dei composti di formula generale (VII) e (VIII), e in particolare (VIIa) ed (VIIIa,) conduce alla formazione dei composti di formula generale (XI), in cui R è definito come in precedenza.



Tali composti risultano essere utili sia come agenti chelanti per ioni metallici, che per la preparazione di agenti chelanti differentemente sostituiti.

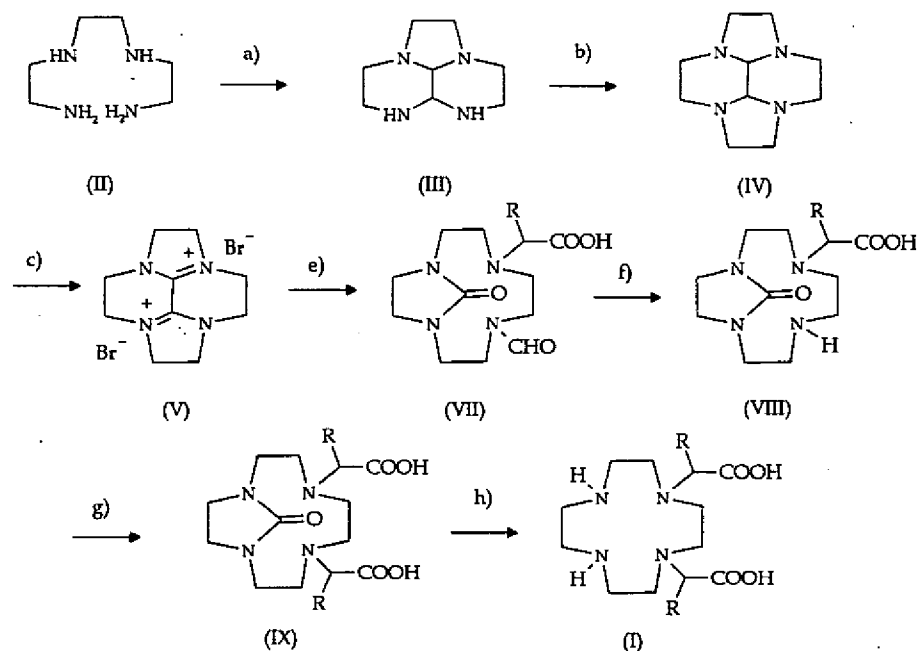
Il processo risulta particolarmente preferito per la preparazione del composto già noto, acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-acetico (vedi Meunier et al., Can. J. Chem., 73, 685, 1995), quando R corrisponde all'atomo di idrogeno.



Anche in questo caso il processo per la formazione di questo composto risulta più efficiente e più consono a una applicazione in campo industriale di quello già descritto precedentemente in letteratura.

E' altresì oggetto della presente invenzione il processo per la preparazione dei composti di formula generale (I), comprendente i passaggi rappresentati nel seguente Schema 3:

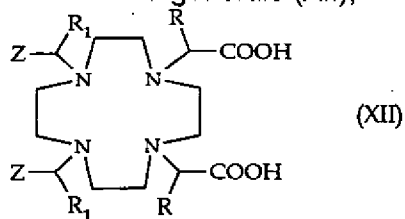
Schema 3



in cui il passaggio d) dello Schema precedente è omesso e il composto (V) è direttamente alchilato secondo la procedura descritta nel passaggio e) dello Schema 1, a dare il composto (VII).

Particolarmente preferito è il processo secondo lo Schema 3 per la preparazione del composto (X), in cui R corrisponde all'atomo di idrogeno.

I composti di formula generale (I) sono a loro volta degli utili substrati per la preparazione dei composti di formula generale (XII),

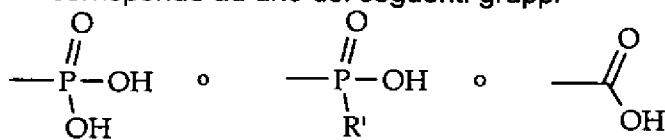


in cui

R ha gli stessi significati precedentemente definiti;

R_1 rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico C_1-C_6 , lineare o ramificato o ciclico, sostituito o meno da 1 a 10 atomi di ossigeno, o un gruppo alchile C_1-C_{20} , interrotto o meno da un fenilene, un fenilenossi o fenilendiossi, a sua volta sostituito da un gruppo alchile C_1-C_6 , lineare o ramificato, sostituito o meno da 1 a 7 gruppi idrossili o da 1 a 3 gruppi C_1-C_7 ; il gruppo aromatico può essere sostituito o meno da gruppi alcossi o da alogeni, carbossi, carbamoile, alcossicarbonile, sulfamoile, idrossialchile, ammino, acilammino, acile, idrossiacile;

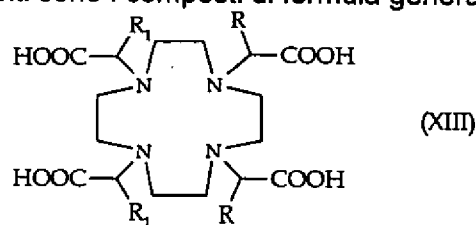
Z corrisponde ad uno dei seguenti gruppi



R' indipendentemente da R_1 , possiede i suoi stessi significati tranne l'atomo di idrogeno.

I composti di formula generale (XII) risultano utili come agenti chelanti di ioni metallici paramagnetici, per la preparazione di agenti contrastografici per la tecnica diagnostica mediante risonanza magnetica, come descritto ad esempio in EP 325762.

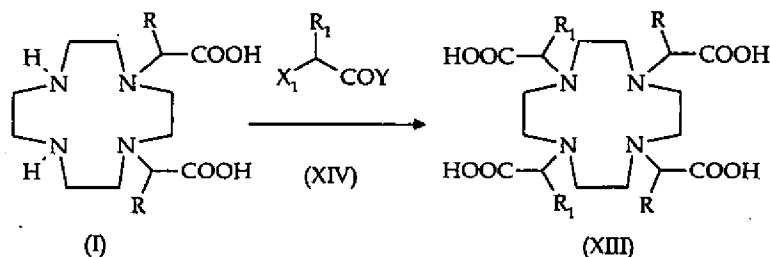
Particolarmente preferiti sono i composti di formula generale (XIII),



in cui R ed R_1 hanno i significati precedentemente definiti.

E' oggetto della presente invenzione il processo per la preparazione dei composti di formula generale (XIII), a partire dai composti di formula generale (I) per reazione di alchilazione, secondo metodi noti, con un eccesso di un alchilante $R_1\text{-CH}(X_1)\text{-COY}$ di formula (XIV), rappresentato dal seguente Schema 4:

Schema 4



in cui

- R_1 ed R hanno i significati precedentemente definiti;
- X_1 è un alogeno o un residuo reattivo di un acido solfonico;
- Y è un gruppo -OH, o -OR₂, dove R₂ rappresenta un gruppo alchilico C₁-C₄, lineare o ramificato, quando Y è eguale a -OR₂ si ha anche un passaggio di idrolisi, secondo metodi noti, dei gruppi esterei in modo da ottenere i composti di formula (XIII).

Preferiti sono gli alchilanti di formula (XIV) corrispondenti al composto di formula generale $R_1\text{-CH}(X_1)\text{-COOH}$, e in cui X_1 corrisponde a bromo o cloro e particolarmente preferiti sono gli alchilanti di formula generale $X_1\text{CH}_2\text{COOH}$, in cui R è l'atomo di idrogeno, e in cui X_1 corrisponde a bromo e a cloro.

Negli altri casi l'alchilante di formula (XIV) può essere scelto fra i composti già disponibili sul mercato o la cui preparazione è già stata descritta in letteratura (vedi ad esempio WO 93/24469 o EP 325762), oppure fra quelli ancora da sintetizzare, utilizzando ad esempio metodi noti per la preparazione di adatti

precursori (ad es. per gli α -alogeno derivati di cloruri acilici vedi: Harpp et al., J. Org. Chem., 40, 3420, 1975), e successiva trasformazione nel prodotto desiderato.

Preferibilmente il gruppo R_1 può essere scelto nel gruppo costituito da: H o un gruppo alchile lineare o ramificato, come un gruppo metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile a sua volta sostituito da gruppi idrossili o interrotti da atomi di ossigeno, come definito in precedenza.

Quando in R_1 sia presente un gruppo aromatico, particolarmente preferiti sono i gruppi: fenile, benzile, fenilmetossimetile.

Particolarmente preferiti sono i derivati reattivi dell'acido 3-(fenilmetossi)propanoico, come ad esempio l'acido 2-bromo-3-(fenilmetossi)propanoico, la cui preparazione è descritta in Grossman et al., Chem. Ber., 91, 538, 1958, e l'acido 2-cloro-3-(fenilmetossi)propanoico (CAS RN 124628-32-6), preparato in analogia al derivato bromurato.

Il gruppo R_2 è invece preferibilmente scelto nell'insieme costituito da: metile, etile, isopropile, butile, terbutile.

Il gruppo reattivo X_1 può essere selezionato, a titolo di esempio, come già visto nel gruppo costituito dagli alogeni (Cl, Br, I), oppure è il gruppo mesilato (MeSO_2O^-), il gruppo benzensolfonilossi (PhSO_2O^-), il gruppo nitrobenzenesolfonilossi ($p\text{-NO}_2\text{PhSO}_2\text{O}^-$), il gruppo tosilato (TsO^-), il gruppo triflato (CF_3SO_3^-).

L'alchilazione dei composti di formula generale (I), quando Y corrisponde al gruppo ossidrilico, può essere convenientemente eseguita come illustrato in precedenza nello Schema 1.

Particolarmente preferiti sono gli alchilanti di formula generale (XIV), in cui Y è un gruppo ossidrilico, corrispondenti all'acido bromoacetico (prodotto commercialmente disponibile), l'acido 2-bromopropionico (prodotto commercialmente disponibile), l'acido 2-bromobutirrico (prodotto commercialmente disponibile).

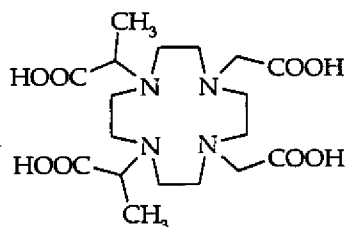
Nel caso in cui la reazione di alchilazione venga invece effettuata con un estere derivato del composto di formula generale (XIV), il solvente di reazione può essere opportunamente scelto tra i solventi aprotici dipolari, in particolare fra dimetilformamide (DMF), dimetilacetammide (DMA), dimetilsolfossido (DMSO), acetonitrile (CH_3CN) e N-metilpirrolidone, e la reazione viene condotta in presenza di una base organica, preferibilmente una ammina terziaria alifatica scelta fra la trietilammina (TEA), la diisopropilettilammina e la tributilammina.

In questo caso può essere conveniente trasformare anche i gruppi acidi presenti nel composto di formula (I), nel gruppo estereo $-\text{OR}_2$, al fine di favorire la reazione di alchilazione, in dipendenza dalla reattività dell'alchilante stesso.

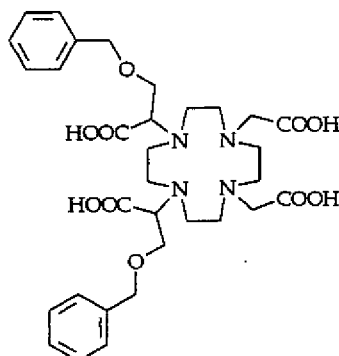
La temperatura di reazione potrà variare in questo caso fra 0-80°C, dipendendo in ogni caso dalla reattività dell'alchilante scelto.

In tal caso alla reazione di alchilazione seguirà una idrolisi basica, in condizioni classiche, del diestere ottenuto per conseguire i composti desiderati di formula generale (XIII).

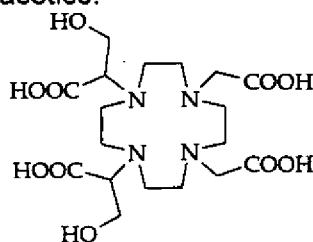
A titolo puramente esemplificativo delle potenzialità offerte da questa via di sintesi è riportata nella Parte Sperimentale la sintesi del nuovo composto, acido α,α' -bis(metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico:



e quella dell'acido α,α' -bis[(fenilmetossi)metil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico



il quale per idrogenazione catalitica, come descritto nell'esempio 6 di EP 325762, porta alla formazione dell'acido α,α' -bis(idrossimetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico.

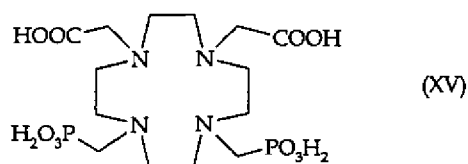


Per quanto riguarda invece il caso in cui nei composti di formula generale (XII) i sostituenti Z abbiano il valore di gruppi fosfonici o fosfinici, la sintesi di tali composti è effettuata secondo metodi noti in letteratura.

In particolare i derivati fosfonici sono ottenuti dai cloridrati o bromidrati delle ammine cicliche corrispondenti per reazione con formaldeide e acido fosforoso (H₃PO₃) (vedi ad es. Sherry et al., Inorg. Chem., 28, 3336, 1989).

I composti fosfinici si ottengono dal composto (I), previa reazione di esterificazione (ad es. formazione del t-Butil estere) per reazione con il corrispondente derivato della fosfina (ad es. dietossimetilfosfina, $(EtO)_2PMe$) e paraformaldeide, in solvente anidro. Il diestere ottenuto come prodotto della condensazione, ed idrolizzato in soluzione acida ad elevata temperatura consente di ottenere l'acido alchilfosfinico corrispondente (vd. ad es., Parker et al., J. Chem.Soc. Chem. Commun., 1738, 1990).

Viene riportata nella Parte Sperimentale la sintesi del nuovo composto acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico-7,10-dimetilendifosfonico di formula (XV), a partire dal composto di formula (I) secondo metodi di letteratura.

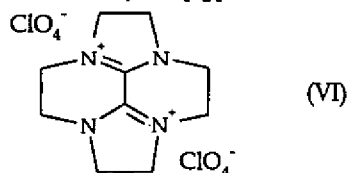


Nel seguito sono riportati alcuni esempi di preparazione secondo il metodo della presente invenzione.

Parte Sperimentale

ESEMPIO 1

Diperclorato di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]acenaftilene



A) Trietilentetraammina idrata

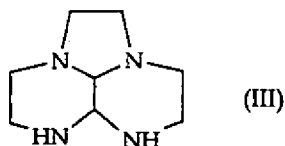
520 g di trietilentetraammina commerciale (purezza iniziale 62% per GC in area %) sono sciolti in 800 mL di toluene. Sotto agitazione si aggiungono 80 mL di acqua, si raffredda a 25°C e si germina con trietilentetraammina purificata. Si agita la sospensione per 45 min. a 20°C, quindi si raffredda a 5-10°C per 1h. Si filtra il solido cristallizzato, lavando con poco toluene. Si essicca a 30°C sotto vuoto per 8h. Si ottengono 365 g di prodotto desiderato.

Resa: 91% sul teorico

Contenuto in acqua: 17%

GC: 97% (in area %)

B) 3H,6H-2a,5,6,8a-Ottaidro-tetraazacenaftilene

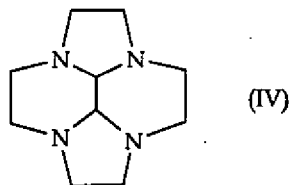


Ad una soluzione di trietilentetraammina idrata (100 g, 0,54 mol) in acqua (1 L) si aggiungono 80 g (1,08 mol) di calcio idrossido. Si raffredda la sospensione lattiginosa fino a temperatura di 5°C, quindi si aggiunge, sotto agitazione, una soluzione acquosa al 5% di gliossale (626 g, 0,54 mol). Dopo 2 h la reazione è completa (assenza di trietilentetraammina, analisi GC). Si lascia rinvenire fino a temperatura di 20°C, quindi si filtra il solido inorganico insolubile, lavandolo con acqua. Si concentra il filtrato in evaporatore rotante sotto vuoto, fino a residuo. Si ottengono 100 g dell'intermedio desiderato sotto forma di liquido oleoso incolore. (Purezza GC: >75%)

Resa: 70%.

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

C) 2a,4a,6a,8a-Decaidro-tetraazaciclopent[fg]acenaftilene



266 g (1,58 mol) di 3H,6H-2a,5,6,8a-ottaidro-tetraazaacenaftilene sono aggiunti a 4,4 L di dimetilacetammide, 837 g di Na₂CO₃ (7,9 mol) e 81,3 g di NaBr (0,79 mol). Si scalda la sospensione fino a 58°C, quindi sotto agitazione si aggiungono 469 g di 1,2-dicloroetano (4,74 mol) sciolti in 800 mL di DMAC. Si scalda fino a raggiungere la temperatura di 80°C e si lascia reagire per 3h. Si raffredda la sospensione, si filtrano i sali e si aggiungono al filtrato 192 g di celite e si distilla il solvente a pressione ridotta. Si riprende il residuo con esano e si effettuano 4 estrazioni solido-liquido. Dagli estratti organici, concentrati a secchezza si ottengono 184 g del prodotto desiderato (0,94 mol).

Resa 59%

GC: 98,5% (in area %)

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

D) Diperclorato di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]acenaftilene

50,4 g (0,259 mol) di 2a,4a,6a,8a-decaidro-tetraazaciclopent[fg]acenaftilene sono sciolti in 955 g di acqua deionizzata. Si aggiungono 290 g di HCl 1N fino a pH 4,5, quindi si raffredda la soluzione alla temperatura di 20 °C e si gocciolano 104,93 g (0,65 mol) di bromo e, contemporaneamente, 1,256 kg di NaOH 1N, in modo da mantenere il pH a 4,5. Dopo una notte di reazione a temperatura ambiente si concentra la soluzione a pressione ridotta ed a 50 °C fino ad un

peso di 0,73 kg. Si raffredda fino a 25 °C e si aggiungono, sotto agitazione, 146 g di soluzione acquosa al 50% p/p di sodio perclorato monoidrato. Dopo 2 h si filtra il precipitato, lavandolo con acqua. Dopo essiccamento in stufa da vuoto a 50 °C si ottengono 61,34 g (0,156 mol) di prodotto.

Resa: 60%.

Metodo elettroforetico

Capillare: silice fusa 0,56 m x 75 µm

Voltaggio: 12kV

Tampone 0,05 M fosfato pH 4.5

Temperatura: 40°C

Stoptime: 20 min.

Rivelatore: (UV) 200-220 nm

Iniezione: idrostatica (50 mbar, 3s)

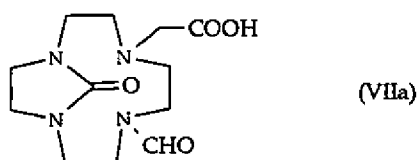
Conc. campione: 1mg/mL

Strumento: Hewlett Packard 3D HPCE

Tabella di preconditionamento:	t (min)	azione
	0	lavaggio con H ₂ O
	2	lavaggio con 0.1 M NaOH
	4	lavaggio con H ₂ O
	5	lavaggio con tampone
	9	partenza analisi

ESEMPIO 2

Sintesi dell'acido 7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico



20 g (0,051 mol) del composto (VI) preparato nell'esempio 1 sono sospesi in 200 mL di acqua deionizzata. Si aggiunge NaOH 2N fino a pH 12 e si scalda a 45°C. Si gocciolano contemporaneamente una soluzione acquosa di acido bromoacetico all'80% p/p (19,5 g, 0,11 mol) e NaOH 2 N in modo da mantenere il pH 12. Si lascia reagire per 5 h a 45°C.

Si raffredda e si acidifica la soluzione con HCl al 34% p/p fino a pH 1,1.

Si mantiene la sospensione in agitazione per 3 ore alla temperatura di 22°C e si filtra su setto lavando il solido sul filtro con acqua deionizzata. Dopo essiccamento in stufa sotto vuoto si ottengono 18,67 g (0,048 mol) del prodotto desiderato, che viene isolato come perclorato.

Resa: 94%

Gli spettri 1H-NMR, 13C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Analogamente vengono preparati:

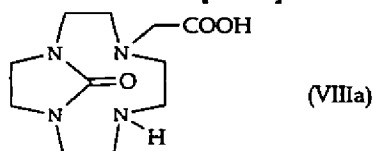
acido α -metil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico;

acido α -etil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico;

acido α -benzil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-4-acetico.

ESEMPIO 3

Sintesi dell'acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico



10 g (0,026 mol) del composto (VIIa) preparato nell' Esempio 2, sono sospesi in 100 ml di acqua deionizzata. Si aggiunge NaOH 2N fino a pH 12 e si scalda a

90°C per 5 ore complessive mantenendo il pH indicato per aggiunta di NaOH 2N.

La soluzione viene raffreddata sino alla temperatura di 22°C e viene portata sino a pH 1,1 acidificando con una sol. di HCl al 34% (p/p). La soluzione viene parzialmente concentrata all'evaporatore rotante e si filtra il precipitato inorganico.

Si percola la soluzione su 0,38 L di resina adsorbente polistirenica XAD-1600 eluendo con acqua deionizzata.

Vengono raccolte le frazioni contenenti il prodotto esente da ioni cloruro, che sono riunite e concentrate sino a residuo all'evaporatore rotante.

Si ottengono 5,35 g (0,015 mol) del prodotto desiderato che viene isolato come perclorato.

Resa: 57 %

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Analogamente vengono preparati:

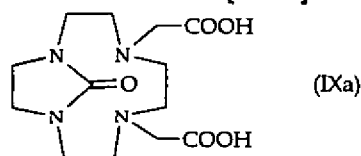
acido α-metil-1,4,7,10-tetraazabicciclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico;

acido α-etil-1,4,7,10-tetraazabicciclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico;

acido α-benzil-1,4,7,10-tetraazabicciclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico.

ESEMPIO 4

Sintesi dell'acido 1,4,7,10-tetraazabicciclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico



20 g (0,051 mol) del composto (VI) preparato nell' Esempio 1 sono sospesi in 200 mL di acqua deionizzata .

Si aggiunge NaOH 35% (p/p) fino a pH 11,5 e si gocciolano contemporaneamente in quattro ore, scaldando alla temperatura di 90°C, 22,06 g (0,127 mol) di una soluzione acquosa di acido bromoacetico all' 80% (p/p) e NaOH 2N in modo da mantenere durante l'aggiunta il pH a 11,5.

Al termine dell'aggiunta la reazione viene completata mantenendo la soluzione alla temperatura di 45°C per altre 3 ore.

La soluzione viene acidificata con una soluzione di HCl 34% (p/p) sino a pH 1,1 e viene percolata su di una colonna contenente 2,2 L di resina adsorbente XAD-1600.

Le frazioni di eluato raccolto contenenti il prodotto purificato ed esente da sali inorganici vengono raccolte e concentrate sino a residuo solido all'evaporatore rotante.

Si ottengono così 13,2 g (0,042 mol) di prodotto desiderato.

Resa: 82 %

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Analogamente vengono preparati:

acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico;

acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico;

acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico.

ESEMPIO 5

Alternativa dell'Esempio 4 senza isolamento del composto (VI)

29,1 g (0,15 mol) del composto (IV) preparato nell'Esempio 1 sono sciolti in 570 g di acqua deionizzata. Si aggiungono 174 g di HCl 1N fino a pH 4,5, quindi si raffredda la soluzione alla temperatura di 20 °C e si gocciolano 60 g (0,375 mol) di bromo e, contemporaneamente, 0,75 kg di NaOH 1N, in modo da mantenere il

pH a 4,5. Dopo una notte di reazione a temperatura ambiente si concentra la soluzione a pressione ridotta ed a 50 °C fino ad un peso di 200 g.

Alla soluzione ottenuta vengono gocciolati alla temperatura di 90 °C e mantenendo il pH 11,5 nel tempo complessivo di 5 ore, 104,3 g (0,6 mol) di soluzione di acido bromoacetico 80 % p/p.

La soluzione ottenuta viene mantenuta a questo pH e a questa temperatura per complessive 5 ore.

Si ottiene una soluzione che viene raffreddata sino alla temperatura di 23 °C e viene acidificata sino a pH 1,1 con una soluzione di HCl 34 % p/p.

Dopo una parziale concentrazione sino al peso di 530 g la soluzione viene percolata su di una colonna contenente 4,2 L di resina adsorbente polistirenica XAD-1600.

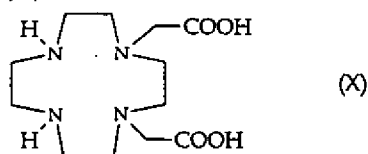
Si eluisce con acqua deionizzata raccogliendo le frazioni contenenti il prodotto utile ed esente da sali, che vengono riunite e concentrate sino a residuo solido all'evaporatore rotante.

Si ottengono così 33 g (0,105 mol) dell'acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico.

Resa: 70 %

ESEMPIO 6

Sintesi di 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico



11,63 g (0,037 mol) del composto (IXa) preparato nell'Esempio 4 sono sospesi in una soluzione contenente 50 ml di acqua deionizzata e 24,9 g di NaOH 30% p/p.

La soluzione ottenuta viene caricata in autoclave Parr e riscaldata alla temperatura di 195 °C per complessive 22 ore. La soluzione ottenuta viene acidificata fino a pH 4 gocciolandovi 20 g di una soluzione di HCl 34 % p/p e viene filtrata su carta.

La soluzione ottenuta viene purificata su resina scambio ionico del tipo anionica forte e su resina polivinil piridinica e il prodotto viene isolato per cristallizzazione da una soluzione di metanolo/acetone.

Si ottengono 6,34 g (0,022 mol) di prodotto indicato.

Resa: 60 %

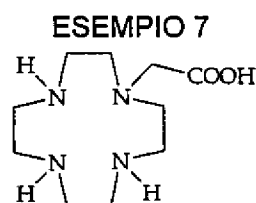
Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Analogamente vengono preparati:

acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico;

acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico;

acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico.



15 g (0,038 mol) del composto (VIIa) preparato nell'Esempio 2 sono sospesi in 50 mL di acqua deionizzata e 25,3 g di NaOH 30 % p/p.

La sospensione viene caricata in autoclave Parr e riscaldata alla T pari a 195°C per 16 ore.

La soluzione ottenuta viene purificata su resina scambio ionico del tipo anionica forte, su resina polivinil piridinica e su resina adsorbente XAD-1600.

Le frazioni ottenute e contenenti il prodotto purificato vengono riunite e concentrate sino a residuo solido all'evaporatore rotante.

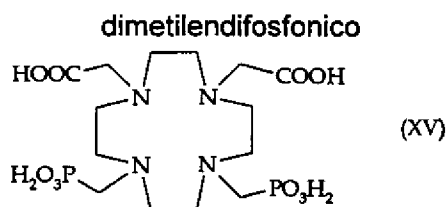
Si ottengono in tal modo 5,1 g (0,022 mol) del prodotto desiderato.

Resa: 58 %

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

ESEMPIO 8

Sintesi di acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico-7,10-



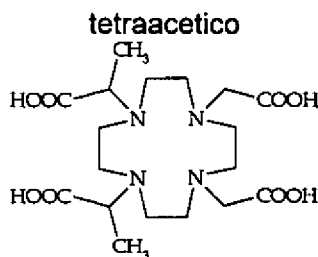
5,8 g (0,02 mol) del composto (X) ottenuto nell'Esempio 6 vengono aggiunti a 60 mL di sol. HCl 15% p/p e H_3PO_3 (4,1 g, 0,05 mol). Dopo aver scaldato la soluzione a refluxo, vengono gocciolati in 30 minuti 5,94 mL di soluzione di formaldeide al 37% p/p (0,08 mol). La soluzione viene mantenuta a refluxo per 5 ore e viene concentrata sino a residuo oleoso all'evaporatore rotante. il prodotto viene purificato per cristallizzazione da acqua.

Si ottengono così dopo essiccamento 4,8 g (0,01 mol) del prodotto desiderato.

Resa: 50% .

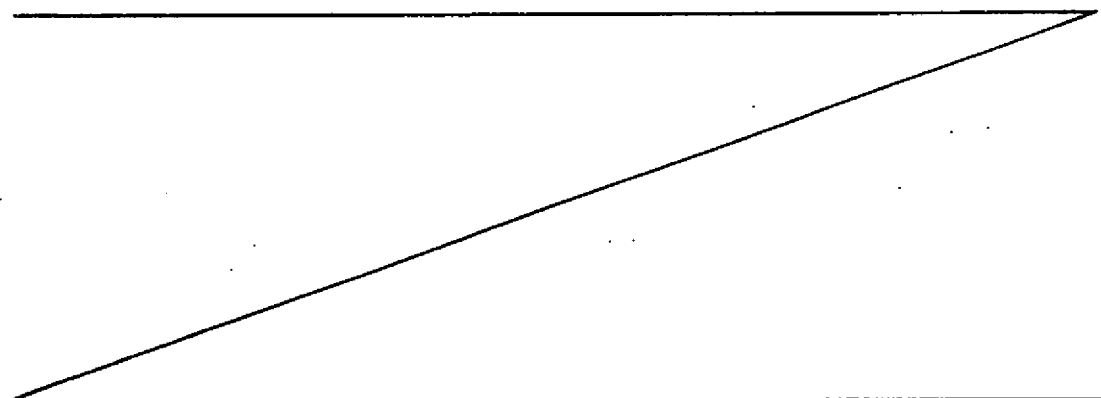
Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

ESEMPIO 9

Sintesi dell'acido α,α' -bis(metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-

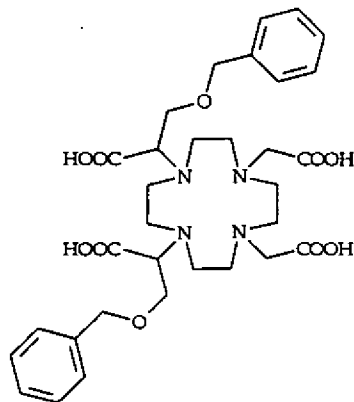
5 g (0,017 mol) di 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, preparato secondo l'Esempio 6, vengono diluiti con 45 g di acqua e si aggiunge lentamente una soluzione preparata sciogliendo 8,04 g (0,051 mol) di acido 2-bromopropionico in 40 mL di acqua. Si lascia reagire alla temperatura di 45°C per 12 h, mantenendo il pH tra 10,5-11 mediante aggiunta di NaOH 2N. Si raffredda fino a temperatura ambiente e si acidifica con acido cloridrico conc. fino a pH 2. Dopo 1h si filtra il solido precipitato, lavandolo su filtro con acqua deionizzata. Il prodotto grezzo è ridisciolto in 600 mL di resina polivinilpiridinica (PVP), eluendo a lungo con acqua. Le frazioni utili sono riunite e concentrate sotto vuoto fino a residuo. Dopo essiccamento in stufa a 50°C sotto vuoto si ottengono 5,7 g (0,013 mol) del prodotto desiderato.

Resa: 76%

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

ESEMPIO 10

Sintesi dell'acido α, α' -bis[(fenilmetossi)metil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico

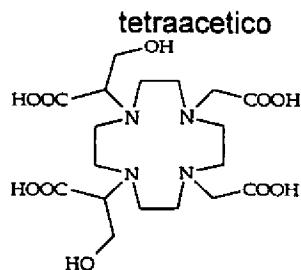


L'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico viene fatto reagire con il metil estere dell'acido 2-bromo-3-(fenilmetossi)propanoico oppure il metil estere dell'acido 2-trifluorometansolfonato-2-(fenilmetossi)-propanoico in DMF e in presenza di trietilammina. Dopo idrolisi dell'estere metilico si ottiene il prodotto desiderato.

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 11

Sintesi dell'acido α, α' -bis(idrossimetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-



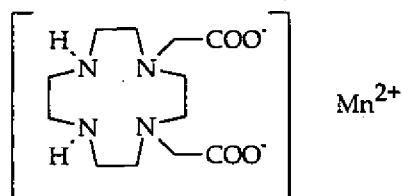
- Il prodotto ottenuto all'Esempio 10 viene sottoposto a idrogenazione catalitica in presenza di Pd su carbone al 5%, ottenendo dopo consumo dell'idrogeno necessario, il prodotto desiderato.

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 12

Preparazione del complesso di manganese dell'acido 1,4,7,10-

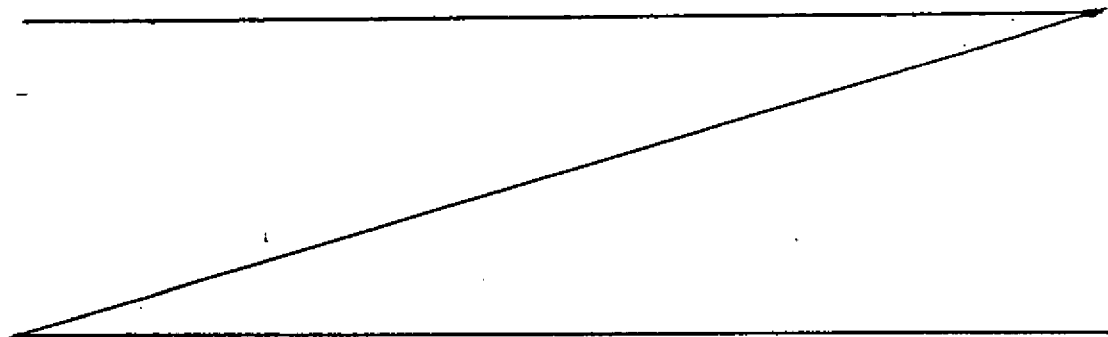
tetraazaciclododecan-1,4-diacetico



8,66 g del composto (X) preparato come descritto nell'Esempio 6 (30 mmol) sono sciolti in 30 mL di acqua e dopo aver portato il pH a 6,8 per aggiunta di una soluzione di 1-desossi-1-(metilammino)-D-glucitolo (0,3 mL; 0,3 mmol), e poi MnCl_2 (30 mL; 30 mmol) viene aggiunto durante due ore, mantenendo sempre il pH a 6,8 per aggiunta di 1-desossi-1-(metilammino)-D-glucitolo (28,2 mL; 28,2 mL). Dopo 24 h la soluzione viene filtrata attraverso un filtro Millipore® (HA-0,22 μm), nanofiltrata, evaporata e il residuo viene essiccato su P_2O_5 a dare il prodotto desiderato (5,0 g; 14,65 mmol). Il permeato contenente il prodotto desiderato viene concentrato a 50 mL e il solido così ottenuto (cloruro di meglumina) viene filtrato ed eliminato. La soluzione viene evaporata a residuo, che dopo cristallizzazione da MeOH (50 mL), fornisce 3 g di un secondo getto del prodotto desiderato (8,0 mmol).

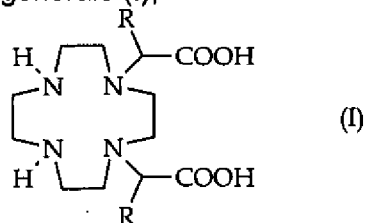
Resa: 76%

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.



Rivendicazioni

1. Composti di formula generale (I),



in cui

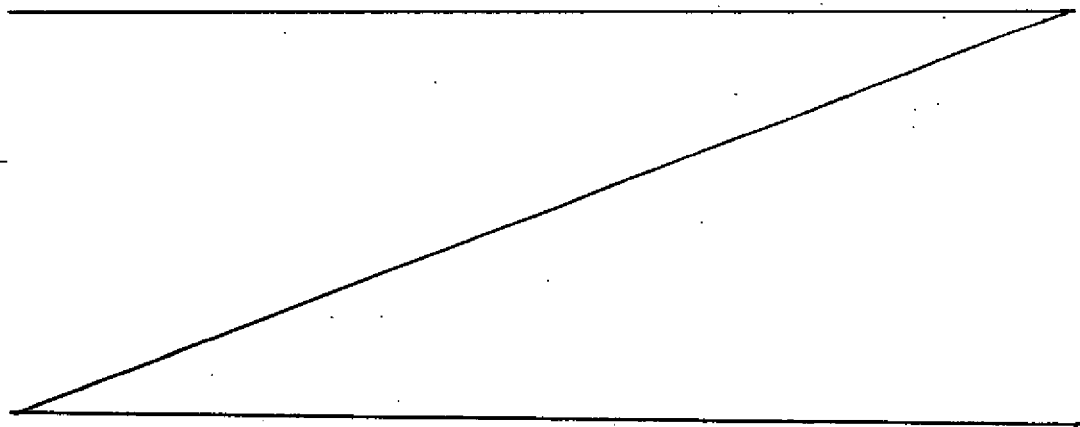
R rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo alchilico C_1-C_6 , lineare o ramificato o ciclico, sostituito o meno da 1 a 10 atomi di ossigeno, o un gruppo alchile C_1-C_{20} , interrotto o meno da un fenilene, a sua volta sostituito da un gruppo alchile C_1-C_6 , lineare o ramificato, sostituito o meno da 1 a 3 gruppi C_1-C_7 ; il gruppo aromatico può essere sostituito o meno da gruppi alcossi, carbossi, sulfamoile, idrossialchile, ammino;

come pure i loro complessi con gli ioni metallici bi-trivalenti aventi numero atomico variabile fra 20 e 31, 39, 42, 43, 44, 49, o fra 57 e 83, come pure i loro sali con anioni di acidi organici fisiologicamente compatibili.

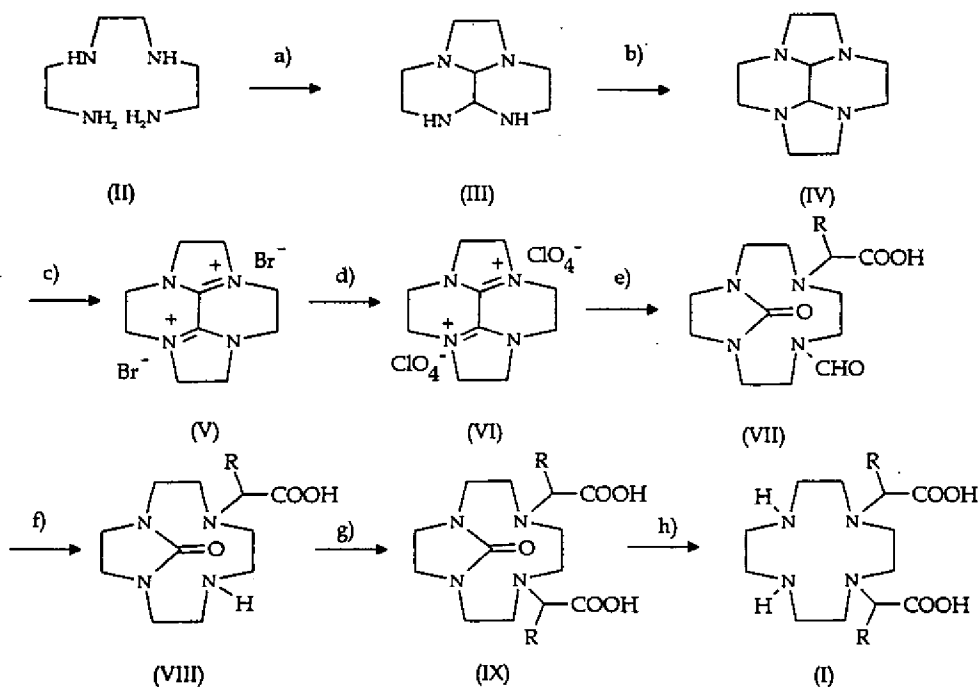
2. Complessi dei composti di formula generale (I), secondo la rivendicazione 1, con gli ioni metallici scelti nel gruppo costituito da: $Fe^{(2+)}$, $Fe^{(3+)}$, $Cu^{(2+)}$, $Cr^{(3+)}$, $Gd^{(3+)}$, $Eu^{(3+)}$, $Dy^{(3+)}$, $La^{(3+)}$, $Yb^{(3+)}$ o $Mn^{(2+)}$.
3. Composti di formula generale (I), secondo la rivendicazione 1, in cui il gruppo R è scelto nel gruppo costituito da: H o un gruppo alchile lineare o ramificato, come un gruppo metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile a sua volta sostituito da gruppi idrossili o interrotti da atomi di ossigeno;

oppure, quando in R sia presente un gruppo aromatico, R è scelto fra fenile e benzile.

4. Composti di formula generale (I), secondo la rivendicazione 3, scelti nel gruppo costituito da: acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico; acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico; acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico; acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico.
5. Acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, secondo la rivendicazione 4.
6. Sali dei complessi dei composti di formula generale (I), secondo la rivendicazione 1, in cui gli anioni fisiologicamente compatibili sono scelti nel gruppo costituito da: per gli inorganici, gli ioni degli acidi alogenidrici quali cloruri, bromuri, ioduri solfato; per gli organici, acetato, succinato, citrato, fumarato, maleato oppure gli anioni degli amminoacidi: taurina, glicina, lisina, arginina, ornitina o dell'acido aspartico e glutammico.
7. Complesso di manganese dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, secondo le rivendicazioni 1-5.
8. Processo per la preparazione dei composti di formula generale (I) a partire dalla trietilentetraammina di formula (II), comprendente i passaggi rappresentati nello Schema 1:



Schema 1



in cui:

il passaggio a) rappresenta la condensazione della trietilentetraammina di formula (II) con un derivato del gliossale (il gliossale idrato, o il sale di Bertagnini), in acqua o in solventi idrosolubili o in loro miscele, a una temperatura variabile tra 0-50°C, in presenza di quantità stechiometriche o in leggero eccesso di idrossido di calcio a dare ottaidro-3H,6H-2a,5,6,8a-tetraazacenaftilene di formula (III);

il passaggio b) rappresenta la condensazione del composto ottenuto nel passaggio a) con un alchilante $X-CH_2-CH_2-X$, in cui X corrisponde a Cl o Br in quantità da 1 a 5 moli per mole di composto (III), in un solvente aprotico dipolare e in presenza di una base scelta fra i carbonati dei metalli

alcalini o alcalino-terrosi, in quantità da 5 a 10 moli per mole di composto (III), e con l'aggiunta di NaY, dove Y è I o Br, come catalizzatore in quantità da 0,1 a 2 moli per mole di composto (III) dove X ed Y non sono contemporaneamente eguali a Br, a una temperatura tra 25 e 150°C a dare decaidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopent[fg]acenaftilene di formula (IV);

il passaggio c) rappresenta la ossidazione del composto di formula (IV) con bromo a pH 4-5 a dare il dibromuro di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]acenaftilene di formula (V);

al passaggio d) rappresenta la formazione del diperclorato di 2,3,4,6,7,8-esaidro-1H,5H-4a,6a-diaza-2a,8a-azoniaciclopent[fg]-acenaftilene di formula (VI), poco solubile in acqua, per aggiunta di ioni perclorato alla soluzione di fine ossidazione del composto di formula (V);

il passaggio e) rappresenta la reazione di alchilazione del composto di formula (VI) con un alchilante di formula RCH(X)COOH, in cui X è un alogeno, e R è definito come in precedenza, in condizioni basiche, a dare i nuovi composti di formula generale (VII)

il passaggio f) rappresenta la reazione di idrolisi del gruppo formile dei composti di formula generale (VII) in condizioni basiche a dare i nuovi composti di formula generale (VIII);

il passaggio g) rappresenta la reazione di alchilazione del composto di formula (VIII) con l'alchilante di formula $R-CH(X)-COOH$, in cui X e R hanno i significati precedentemente definiti, in condizioni basiche, a dare i nuovi composti di formula generale (IX);

il passaggio h) rappresenta la reazione di idrolisi finale dei composti di formula generale (IX), in condizioni basiche a dare i composti di formula generale (I).

9. Processo secondo la rivendicazione 8, in cui nel passaggio b) l'alchilante è dosato in quantità da 1 a 5 moli per mole di composto (II), la temperatura varia tra 30 e 80 °C;

nel passaggio c) l'ossidazione è effettuata dosando il bromo in quantità di 2 -2,5 moli rispetto le moli del composto (IV), in soluzione acquosa a pH compreso fra 4 -5, la temperatura di reazione è compresa fra 17 e 30°C;

nel passaggio d) sodio perclorato o acido perclorico vengono aggiunti in quantità compresa fra 2,5 - 3 moli per mole di composto (IV);

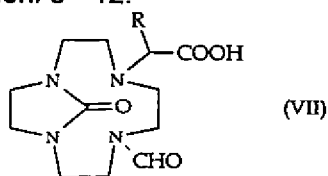
nel passaggio e) la temperatura di reazione varia tra 30 e 70°C, il pH è compreso tra 10 e 12 ed è ottenuto per aggiunta di una base; la quantità di alchilante è stechiometrica o in eccesso;

il passaggio f) rappresenta l'idrolisi dei composti (VII) in soluzione acquosa a pH basico, a temperature comprese fra 50 e 100°C;

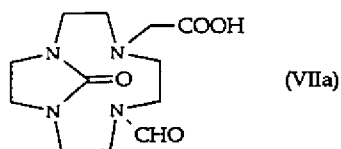
il passaggio g) è condotto come già descritto per il passaggio e);

il passaggio h) rappresenta l'idrolisi dei composti di formula generale (IX) in soluzione acquosa a pH basico, ottenuto per aggiunta di 3-7 moli di una base, a temperatura compresa fra 150-220°C.

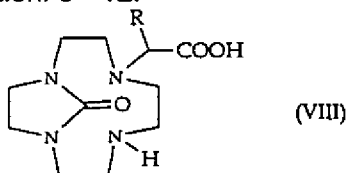
10. Processo secondo le rivendicazioni 8 - 9, in cui nell'alchilante di formula $R-CH(X)-COOH$, X corrisponde a bromo o cloro.
11. Processo per la preparazione dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico (X), secondo la rivendicazione 8, in cui nei passaggi e) e g) l'alchilante di formula $R-CH(X)-COOH$ corrisponde al composto di formula XCH_2COOH e X è cloro o bromo.
12. Processo secondo la rivendicazione 11, in cui l'alchilante nei passaggi e) e g) è $BrCH_2COOH$, dosato in quantità di almeno 1,5 moli di alchilante per mole di prodotto di partenza, la temperatura è di $45^\circ C$ e il pH corrisponde a 11,5.
13. Processo per la preparazione dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico (X), secondo la rivendicazione 8, in cui i passaggi e), f) e g) sono sostituiti da un unico passaggio in cui il composto (V), oppure il composto (VI), è fatto reagire con almeno 4 moli di $BrCH_2COOH$, alla temperatura di $90^\circ C$ e a pH basico.
14. Composto di formula generale (VII), come intermedio nel processo secondo le rivendicazioni 8 - 12.



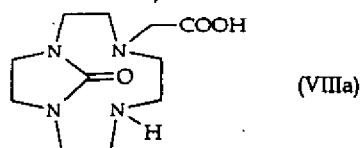
15. Acido 7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico di formula (VIIa), secondo la rivendicazione 14, in cui R corrisponde ad idrogeno, come intermedio nella preparazione di acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico.



16. Composto secondo la rivendicazione 14, scelto nel gruppo costituito da:
acido α -metil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico in cui R corrisponde al gruppo metile;
acido α -etil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico in cui R corrisponde al gruppo etile;
acido α -benzil-7-formil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico in cui R corrisponde al gruppo benzile.
17. Composto di formula generale (VIII), come intermedio nel processo secondo le rivendicazioni 8 - 12.



18. Acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico di formula (VIIIa), secondo la rivendicazione 17, in cui R corrisponde all'atomo di idrogeno, come intermedio nel processo per la preparazione di acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico.

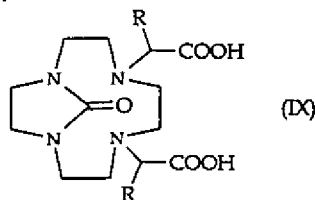


19. Composto secondo la rivendicazione 17 scelto nel gruppo costituito da:
acido α -metil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico, in cui R corrisponde al gruppo metile;

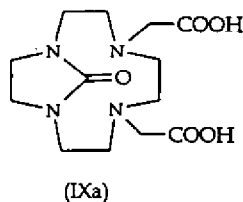
acido α -etil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico, in cui R
corrisponde al gruppo etile;

acido α -benzil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4-acetico, in
cui R corrisponde al gruppo benzile.

20. Composto di formula generale (IX), come intermedio nel processo secondo
le rivendicazioni 8 - 12.

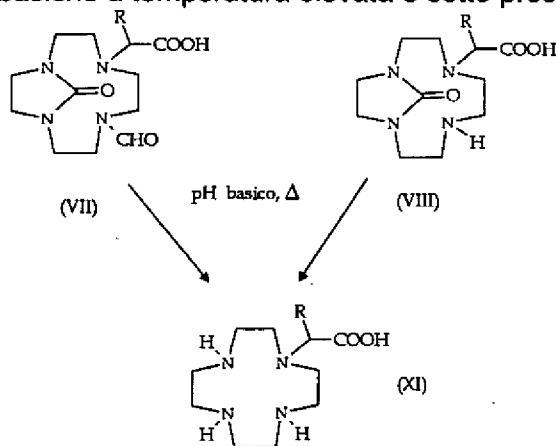


21. Acido 1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico di formula
(IXa), secondo la rivendicazione 20, in cui R corrisponde all'atomo di
idrogeno, come intermedio nel processo per la preparazione di acido
1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico.

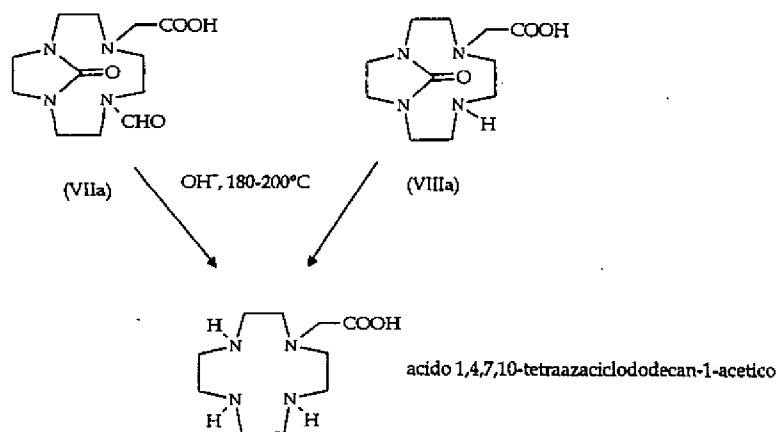


22. Composto secondo la rivendicazione 20, scelto nel gruppo costituito da:
acido α,α' -dimetil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-
diacetico, in cui R corrisponde al gruppo metile;
acido α,α' -dietil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-diacetico,
in cui R corrisponde al gruppo etile;
acido α,α' -dibenzil-1,4,7,10-tetraazabicyclo[8.2.1]tridecan-13-on-4,7-
diacetico, in cui R corrisponde al gruppo benzile.

23. Processo per la preparazione dei composti di formula generale (XI) a partire dai composti di formula generale (VII) e (VIII), per reazione di idrolisi in condizioni basiche a temperatura elevata e sotto pressione.

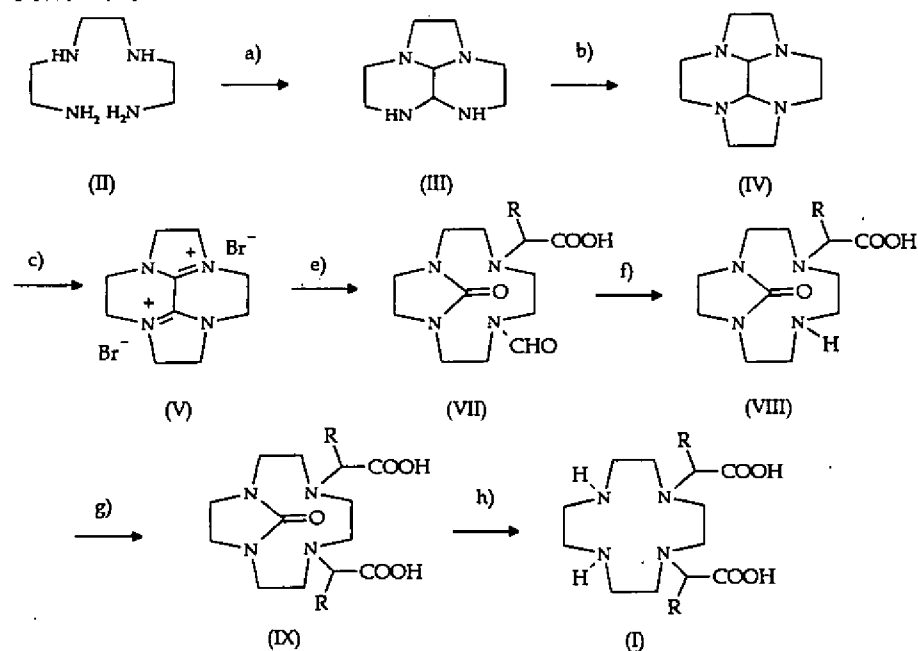


24. Processo per la preparazione dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-acetico, secondo la rivendicazione 23, a partire dal composto (VIIa) o (VIIIa) per idrolisi basica sotto pressione a una temperatura compresa fra 180-200°C.



25. Processo per la preparazione dei composti di formula generale (I), comprendente i passaggi rappresentati nel seguente Schema 3:

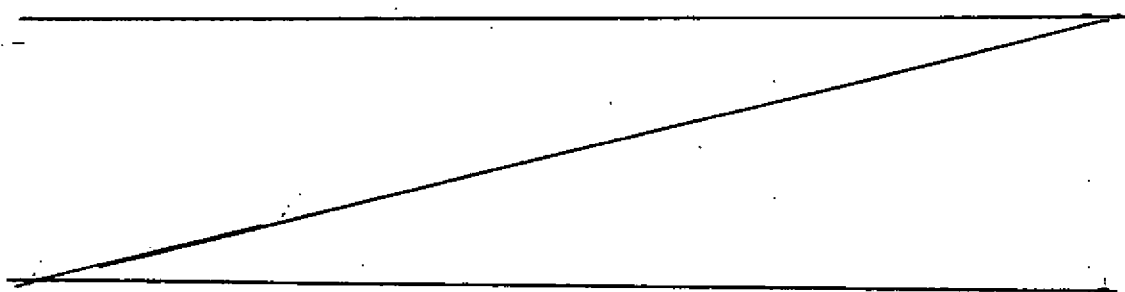
Schema 3

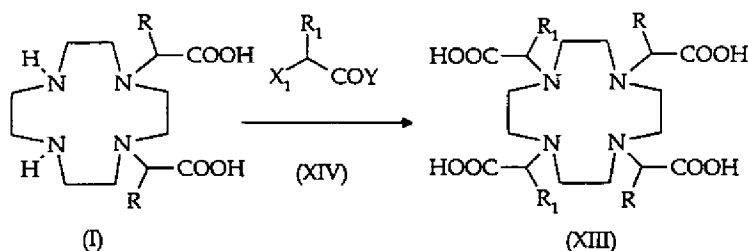


in cui il passaggio d) del processo secondo la rivendicazione 8 è omesso e il composto (V) è direttamente alchilato secondo la procedura descritta nel passaggio e) della medesima rivendicazione, a dare il composto (VII).

26. Processo secondo la rivendicazione 25, per la preparazione dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico, in cui R corrisponde all'atomo di idrogeno.
27. Processo per preparazione dei composti di formula generale (XIII) a partire dai composti di formula generale (I) per reazione di alchilazione con un eccesso di un alchilante $R_1-CH(X_1)-COY$ di formula (XIV), rappresentato nel seguente Schema 4:

Schema 4





in cui

R_1 ed R hanno i significati precedentemente definiti;

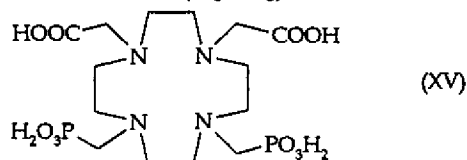
X_1 è un alogeno o un residuo reattivo di un acido solfonico;

Y è un gruppo $-OH$, o $-OR_2$, dove

R_2 rappresenta un gruppo alchilico C_1-C_4 , lineare o ramificato, quando Y è eguale a $-OR_2$ si ha anche un passaggio di idrolisi, secondo metodi noti, dei gruppi esterei in modo da ottenere i composti di formula (XIII).

28. Processo secondo la rivendicazione 27, in cui l'alchilante di formula (XIV) corrisponde ai composti di formula generale $R_1-CH(X_1)-COOH$, in cui X_1 corrisponde a bromo o cloro e R_1 è scelto nel gruppo costituito da: H o un gruppo alchile lineare o ramificato, come un gruppo metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile a sua volta sostituito da gruppi idrossili o interrotti da atomi di ossigeno.
29. Processo secondo la rivendicazione 28, in cui l'alchilante di formula (XIV) corrisponde ai composti di formula generale X_1CH_2COOH , in cui R_1 è l'atomo di idrogeno, e X_1 corrisponde a bromo e a cloro.
30. Processo secondo la rivendicazione 29, in cui l'alchilante di formula (XIV) corrisponde ai composti di formula generale X_1CH_2COOH ed è scelto nel gruppo costituito da: acido bromoacetico, acido 2-bromopropionico, acido 2-bromobutirrico.

31. Processo secondo la rivendicazione 27, in cui nell'alchilante di formula (XIV), R_1 è scelto nel gruppo costituito da: fenile, benzile, fenilmetossi-metile; X_1 è scelto nel gruppo costituito da: mesilato, benzensolfonilossi, nitrobenzenesolfonilossi, tosilato, triflato; il gruppo R_2 è scelto nel gruppo costituito da: metile, etile, isopropile, butile, terbutile.
32. Processo secondo le rivendicazioni 30 e 31, per la preparazione di acido α, α' -bis(metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico; acido α, α' -bis[(fenilmetossi)metil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico.
33. Acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4-diacetico-7,10-dimetilendifosfonico di formula (XV), a partire dal composto di formula (I) per reazione con formaldeide e acido fosforoso (H_3PO_3).



34. Uso dei composti (VII), (VIII) e (IX) come intermedi per la preparazione dei composti di formula generale (I).
35. Composizione farmaceutica diagnostica contrastografica, comprendente almeno uno dei chelati complessi secondo le rivendicazioni da 1 a 7 o un suo sale.
36. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 35, per ottenere immagini di organi e/o tessuti del corpo umano o animale, tramite l'impiego della risonanza magnetica nucleare.
37. Uso dei chelati complessi dei composti di formula (I) o dei loro sali per la preparazione di formulazioni diagnostiche, allo scopo di ottenere immagini

di organi e/o tessuti del corpo umano e animale, tramite l'impiego della
risonanza magnetica nucleare.

Milano, 30 dicembre 1997

Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

