



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07C 327/32, 323/60, 331/28, C07D 317/68, C07J 41/00, C07K 7/06, C07D 207/46, C07K 5/065, C07C 323/25, 323/41, C07B 59/00, C07F 13/00, A61K 51/04, 51/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) (43) <del>INTERNATIONALES</del> Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02404 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 1995 (22.06.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 25 781.3 14. Juli 1994 (14.07.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Clayallee 64, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). KRAMP, Wolfgang [DE/DE]; Damwildsteig 41A, D-13505 Berlin (DE). DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Emdenzeile 5, D-13585 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	

(54) Title: TECHNETIUM-SULPHONAMIDE COMPLEXES, THEIR USE, PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING THEM, AND PROCESS FOR PRODUCING THE COMPLEXES AND AGENTS

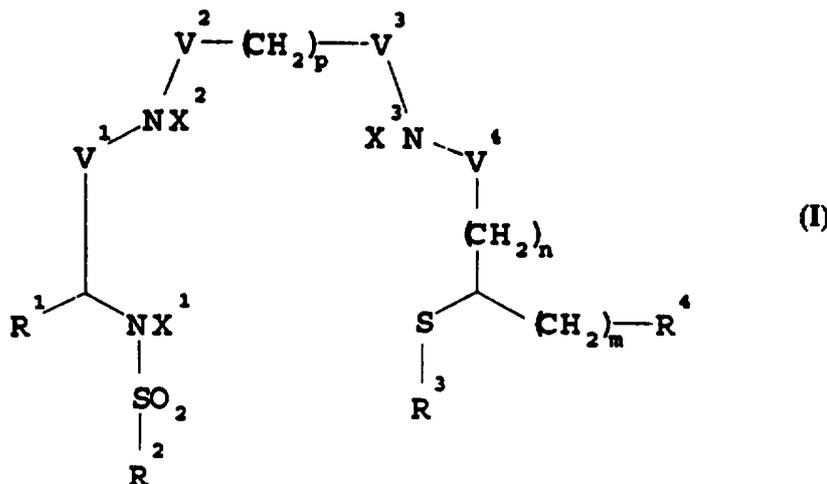
(54) Bezeichnung: TECHNETIUM-SULFONAMID-KOMPLEXE, DEREN VERWENDUNG, DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL, SOWIE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER KOMPLEXE UND MITTEL

(57) Abstract

The invention relates to novel chelate formers containing sulphonamide groups and their metallic chelates of general formula (I) in which n, m, p, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have different meanings, pharmaceutical agents containing these compounds, their use in X-ray diagnosis and therapy, processes for producing these compounds and agents, and conjugates of these compounds with substances which selectively concentrate themselves in diseased tissue, especially peptides.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Sulfonamidgruppen enthaltende Chelatbildner und deren Metallchelate der allgemeinen Formel (I), worin n, m, p, V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unterschiedliche Bedeutung haben, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in der Radiodiagnostik und -therapie, Verfahren zur Herstellund dieser Verbindungen und Mittel, sowie Konjugate dieser Verbindungen mit sich in erkranktem Gewebe selektiv anreichern Substanzen, insbesondere Peptiden.



**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Technetium-Sulfonamid-Komplexe, deren Verwendung,  
diese enthaltende Pharmazeutische Mittel,  
sowie Verfahren zur Herstellung der Komplexe und Mittel**

5 Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß  
heißt neue Sulfonamidgruppen enthaltende Chelatbildner, deren Metall-Komplexe,  
diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in der  
Radiodiagnostik und Radiotherapie, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen  
und Mittel, sowie Konjugate dieser Verbindungen mit sich in erkranktem Gewebe  
10 selektiv anreichernden Substanzen, insbesondere Peptiden.

Die Anwendung von Radiopharmaka für diagnostische und therapeutische Zwecke ist  
seit langem im Bereich der biologischen und medizinischen Forschung bekannt.  
Insbesondere werden Radiopharmaka dazu benutzt, um bestimmte Strukturen wie  
15 beispielsweise das Skelett, Organe oder Gewebe, darzustellen. Die diagnostische  
Anwendung setzt den Gebrauch solcher radioaktiver Mittel voraus, die sich nach  
Applikation spezifisch in den Strukturen im Patienten anreichern, die untersucht  
werden sollen. Diese sich lokal anreichernden radioaktiven Mittel können dann mit  
geeigneten Detektoren, wie beispielsweise Szintillationskamaseras oder anderer  
20 geeigneter Aufnahmeverfahren, aufgespürt, geplottet oder szintigraphiert werden. Die  
Verteilung und relative Intensität des detektierten radioaktiven Mittels kennzeichnet  
die Stelle einer Struktur, in der sich das radioaktive Mittel befindet und kann die  
Anwesenheit von Anomalien in Struktur und Funktion, pathologische Veränderungen  
etc. darstellen. In ähnlicher Weise können Radiopharmaka als therapeutische Mittel  
25 angewendet werden, um bestimmte krankhafte Gewebe oder Bereiche zu bestrahlen.  
Solche Behandlung erfordert die Herstellung radioaktiver therapeutischer Mittel, die  
sich in bestimmten Strukturen, Geweben oder Organen anreichern. Durch  
Anreicherung dieser Mittel wird die therapeutische Strahlung direkt an das  
pathologische Gewebe herangetragen.

30 In der Regel werden als Diagnostika bzw. Therapeutika metallische Radionuklide  
verwendet, wobei das Metall in freier Form, als Ion oder in Form eines  
Metallkomplexes vorliegen kann. Beispiele für metallische Radionuklide, die  
Komplexe bilden können, sind Technetium-99m und verschiedene Rheniumisotope.  
35 Ersteres wird in der Diagnostik, letzteres in der Therapie verwendet. Die  
Radiopharmaka enthalten neben dem Metall (Komplex) im allgemeinen zusätzlich  
geeignete Träger und Zusatzstoffe, die eine Injektion, Inhalation oder Ingestion durch  
den Patienten erlauben, wie z.B. physiologische Puffer, Salze etc.

Das für nuklearmedizinische Fragestellungen am häufigsten verwendete Radionuklid ist Technetium-99m, das sich aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (keine Korpuskularstrahlung, 6 h physikalische Halbwertszeit, 140 KeV gamma-Strahlung) und der daraus folgenden geringen Strahlenbelastung besonders gut als Radioisotop für die in vivo-Diagnostik eignet. Technetium-99m läßt sich problemlos aus Nuklidgeneratoren als Pertechnetat gewinnen und ist in dieser Form direkt für die Herstellung von Kits für den klinischen Routinebedarf zu verwenden.

Die Herstellung von Radiopharmaka erfordert zunächst die Synthese eines geeigneten Liganden. In der Klinik wird dann unmittelbar vor der Verwendung der Komplex aus dem jeweiligen Komplexbildner (nachfolgend auch Ligand oder Chelator genannt) und dem gewünschten Radionuklid hergestellt (Markierung). Dazu wird der Komplexbildner, der stets in Form eines lyophilisierten Kits vorliegt, mit einer das Radionuklid enthaltenen Lösung unter Komplexbildungsbedingungen umgesetzt. Ist beispielsweise die Herstellung eines Technetium-99m Radiopharmakons gewünscht, so wird der hergestellte Ligand unter Zusatz eines geeigneten Reduktionsmittels mit einer Pertechnetat-Lösung versetzt und unter geeigneten Reaktionsbedingungen der entsprechende Technetium-Komplex hergestellt. Diese Komplexe werden dann dem Patienten in geeigneter Weise durch Injektion, Inhalation oder Ingestion verabreicht.

Die das Radionuklid enthaltene Lösung kann, wie im Falle von Technetium-99m, aus einem kommerziell erhältlichen Mo-99/Tc-99m Nuklidgenerator gewonnen werden, oder - wie im Falle von Rhenium-186 - direkt von einem Hersteller bezogen werden. Die Komplexbildungsreaktion wird unter geeigneten Temperaturen (z.B. 20°-100°C) innerhalb weniger Minuten bis mehreren Stunden durchgeführt. Um eine vollständige Komplexbildung zu gewährleisten, ist ein großer Überschuß (mehr als 100-facher Überschuß) des hergestellten Liganden und eine für eine vollständige Reduktion des eingesetzten Radionuklids ausreichende Menge an Reduktionsmittel (z.B. SnCl<sub>2</sub>, S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> etc.), erforderlich.

Da Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, die die pharmakologischen Eigenschaften durch Veränderungen der Ladung eines Komplexes stark verändern können, ist es notwendig, Chelatoren bereitzustellen, die Technetium stabil in einer definierten Oxidationsstufe binden können, um zu verhindern, daß durch in vivo ablaufende Redoxprozesse bzw. Technetiumfreisetzungen aus dem entsprechenden Radiodiagnostika eine unerwünschte

Biodistribution stattfindet, die eine sichere Diagnostik entsprechender Erkrankungen erschwert.

Die Effizienz von Radionukliden in der in vivo Diagnostik, als auch der Therapie  
5 hängt von der Spezifität und der Selektivität der markierten Chelate zur Targetzelle ab. Eine Verbesserung dieser Eigenschaften ist durch Kopplung der Chelate an Biomoleküle nach dem "Drug-Targeting"-Prinzip zu erreichen. Als Biomoleküle bieten sich Antikörper, deren Fragmente, Hormone, Wachstumsfaktoren und Substrate von Rezeptoren und Enzymen an. So wird in der britischen Patentanmeldung  
10 GB 2,109,407 die Verwendung radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene, für die in vivo Tumordiagnostik beschrieben. Ebenso wurden direkte Proteinmarkierungen über Donor-Gruppen (Amino-, Amid-, Thiol-, etc.) des Proteins (Rhodes, B.A. et al., J. Nucl. Med. 1986, 27, 685-693) oder durch Einführen von Komplexbildnern (US 4,479,930 und Fritzberg, A.R. et al., J. Nucl.  
15 Med. 1986, 27, 957) mit Technetium-99m beschrieben. Diese experimentellen Methoden stehen jedoch für die klinische Anwendung nicht zur Verfügung, da zum einen die Selektivität zu niedrig und zum anderen die "Backgroundaktivität" im Organismus zu hoch ist, um ein in vivo Imaging zu ermöglichen.

20 Als geeignete Komplexbildner für Technetium und Rheniumisotope gelten z. B. cyclische Amine, wie sie von Volkert et al. (Appl. Radiol. Isot. 1982, 33; 891) und Troutner et al. (J. Nucl. Med. 1980, 21; 443) beschrieben werden, die aber den Nachteil haben, daß sie erst ab einem pH-Wert >9 in der Lage sind, Technetium-99m in guten Ausbeuten zu binden.

25  $N_2O_2$ -Systeme befinden sich in der klinischen Anwendung, sind jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß die entsprechenden Metallkomplexe in vivo nicht sehr stabil sind. Gemäß Untersuchungen von Pillai und Troutner verlieren die Komplexe im Plasma bereits nach 1 Stunde bis 30 % des komplexierten Metalls (Pillai, M.R.A.,  
30 Troutner, D.E. et al.; Inorg. Chem. 1990, 29 ; 1850).

Nichtcyclische  $N_4$ -Systeme wie z. B. das HM-PAO haben als großen Nachteil ihre geringe Komplexstabilität. Tc-99m-HM-PAO muß wegen seiner Instabilität (Ballinger, J.R. et al., Appl. Radiat. Isot. 1991, 42; 315), Billingham, M.W. et al., Appl.  
35 Radiat. Isot. 1991, 42; 607) innerhalb von 30 Minuten nach seiner Markierung appliziert werden, damit der Anteil an Zerfallsprodukten, die eine andere Pharmakokinetik und Ausscheidung besitzen, klein gehalten werden kann. Solche radiochemischen Verunreinigungen erschweren die Erkennung von zu

diagnostizierenden Erkrankungen. Eine Kopplung dieser Chelate bzw. Chelatbildner an andere, sich selektiv in Krankheitsherden anreichernde Substanzen ist nicht mit einfachen Mitteln zu lösen, so daß sich diese im allgemeinen unspezifisch im Organismus verteilen.

5

$N_2S_2$ - Chelatoren (Bormans, G. et al.; Nucl. Med. Biol. 1990, 17; 499), wie z. B. Ethylendicystein (EC; Verbruggen, A. M. et al.; J. Nucl. Med. 1992, 33; 551) erfüllen zwar die Forderung nach hinreichender Stabilität des entsprechenden Technetium-99m-Komplexes, bilden aber erst ab einem pH-Wert des Komplexierungsmediums  $> 9$  Radiodiagnostika mit einer Reinheit von größer 69%.

10

Die bislang bekannten  $N_3S$ -Systeme (Fritzburg, A. ; EP 0 173 424 und EP 0 250 013) bilden zwar stabile Technetium-99m-Komplexe, müssen aber zur Bildung eines einheitlichen Radiopharmakons auf Temperaturen von ca. 100°C erhitzt werden.

15

In den letzten Jahren ist das Verlangen nach sich spezifisch in erkrankten Geweben anreichernden Radiodiagnostika gestiegen. Dies kann erreicht werden, wenn Komplexbildner leicht an sich selektiv anreichernde Substanzen gekoppelt werden können und dabei ihre günstigen Komplexierungseigenschaften nicht verlieren. Da es aber sehr häufig dazu kommt, daß nach Kopplung eines Komplexbildners unter Nutzung einer seiner funktionellen Gruppen an ein solches Molekül eine Abschwächung der Komplexstabilität beobachtet wird, erscheinen die bisherigen Ansätze zur Kopplung von Chelatbildnern an sich selektiv anreichernde Substanzen wenig zufriedenstellend, da ein diagnostisch nicht tolerierbarer Anteil des Isotops aus dem Konjugat in vivo freigesetzt wird (Brechtel, M. W. et al.; Inorg. Chem. 1986, 25. 2772). Es ist deswegen notwendig bifunktionelle Komplexbildner darzustellen, die sowohl funktionelle Gruppen zur Bindung des gewünschten Metallions als auch eine (andere, mehrere) funktionelle Gruppe zur Bindung des sich selektiv anreichernden Moleküls tragen. Solche bifunktionellen Liganden ermöglichen eine spezifische, chemische definierte Bindung von Technetium- oder Rhenium-Isotopen an verschiedenste biologische Materialien, auch dann, wenn ein sogenanntes Pre-labeling durchgeführt wird.

20

25

30

In der EP 0 247 866 EP 0 188 256 und EP 0 200 492 werden einige Chelatbildner beschrieben, die an monoklonale Antikörper bzw. Fettsäuren gekoppelt sind. Als Chelatbildner werden jedoch die bereits erwähnten  $N_2S_2$ -Systeme verwendet, die auf Grund ihrer geringen Stabilität wenig geeignet sind. Da sowohl die sich selektiv anreichernden Substanzen in ihren Eigenschaften, sowie auch die Mechanismen, nach

35

5

denen sie angereichert werden, sehr unterschiedlich sind, ist es weiterhin notwendig, den kopplungsfähigen Chelatbildner zu variieren und den physiologischen Anforderungen des Kopplungspartners hinsichtlich seiner Lipophilie, Membranpermeabilität etc. anpassen zu können.

5

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Komplexe bzw. Komplexbildner zu finden, die die Nachteile des Standes der Technik überwinden, d.h. die

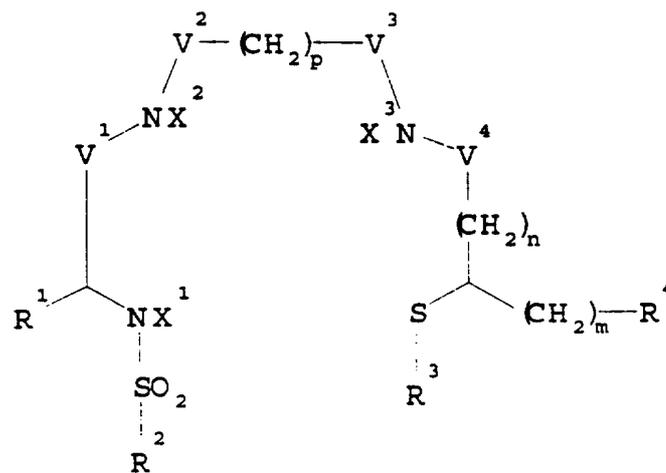
- bei einem physiologischen pH-Wert aus dem entsprechenden Komplexbildner und dem jeweiligen Metalloxid/salz herstellbar sind,
- bei niedrigen Temperaturen, bevorzugt bei Raumtemperatur, aus dem entsprechenden Komplexbildner und dem jeweiligen Metalloxid/salz herstellbar sind,
- eine hohe Komplexstabilität auch unter in-vivo Bedingungen zeigen,
- eine hohe Selektivität bzw. Gewebe-/Organspezifität zeigen.

20

Darüber hinaus müssen die Komplexe die Anforderungen erfüllen, die allgemein an Pharmazeutika zu stellen sind, wie z.B. eine gute Verträglichkeit (d.h. keine Nebenwirkungen), eine gute Löslichkeit und eine vollständige Ausscheidung.

Die Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



25

worin

V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup> unabhängig voneinander für eine Carbonyl-, >CH(COOH)- oder -CH<sub>2</sub>-Gruppe stehen,

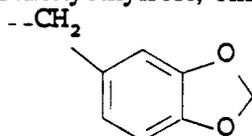
- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- X<sup>1</sup>** für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, einer Amino- oder eine Thiocyanatgruppe substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylrest oder ein Metallionenäquivalent eines radioaktiven Metallions eines Elementes der Ordnungszahl 43, 45, 46, 75, 82 oder 83 steht,
- X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>** unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines radioaktiven Metallions eines Elementes der genannten Ordnungszahlen stehen,
- n, m, p** für die Ziffern 0 oder 1 stehen, wobei gilt  $m + n = 1$
- R<sup>1</sup>** für ein Wasserstoffatom eine Carboxylgruppe oder eine Gruppe -U-Z steht, worin U für eine direkte Bindung, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest steht, der gegebenenfalls einen Maleimid-, einen Succinimid-, einen gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome, eine Amino- oder Nitrogruppe substituierten Phenylrest, eine oder zwei Imino-, Phenylen-, Phenylenoxy-, Phenylenamino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Ureido-, Thioureido-, Thioamid-, Estergruppe(n), 1 bis 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Alkylcarbonsäure-, Ester-, Thiocyanat- und/oder Aminogruppen enthält und Z für ein Wasserstoffatom, einen Rest einer Aminosäure, eines Peptids, eines Polynucleotids oder Steroids oder eine funktionelle Gruppe über die gegebenenfalls der Rest einer Aminosäure, eines Peptids, eines Polynucleotids oder eines Steroids gebunden ist, steht,
- R<sup>2</sup>** für einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls eine -COOH -Gruppe enthält, einen C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> -Aralkylrest oder einen Aromaten, der gegebenenfalls mit einem Chlor- oder Bromatom, einer Thiocyanat-, einer Methyl-, Ethyl-, Carboxyl- und/oder Methoxygruppe substituiert ist, steht,
- R<sup>4</sup>** für ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe steht oder für den Fall, daß R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe bedeutet, zusätzlich auch für eine Gruppe -U-Z steht, worin U und Z die angegebenen Bedeutungen haben,

7

R<sup>3</sup>

für ein Wasserstoffatom, ein Metallionenäquivalent eines Elementes der genannten Ordnungszahlen, einen Trifluoracetat-, Acetat-, Benzoat-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl-, einen Benzoyl-, einen Hydroxyacetyl-, einen Acetamidomethyl-, einen gewünschtenfalls mit einem Chlor- oder Bromatom, einer Methyl-, Ethyl-, Carboxyl- und/oder Methoxygruppe substituierten Benzoesäurerest, einen p-Methoxybenzyl-, einen Ethoxyethylrest, eine SH-Schutzgruppe, einen

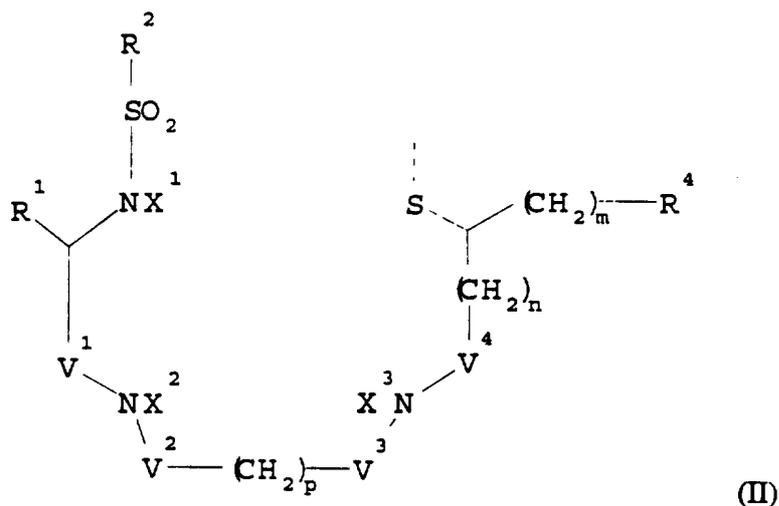
5



Rest oder,

für den Fall daß X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> für ein Wasserstoff und X<sup>1</sup> für ein Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylrest steht, für einen Rest der Formel II

10



15

steht, worin V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, n, m, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

wobei mindestens ein und höchstens zwei Reste V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, V<sup>3</sup>, V<sup>4</sup> für eine Carbonylgruppe stehen, hervorragend als bzw. zur Herstellung von Radiodiagnostika und -therapeutika geeignet sind.

20

Die erfindungsgemäßen Komplexbildner (Chelatoren), d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> und R<sup>3</sup> in den angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme eines Metallionenequivalents, erfüllen das genannte Anforderungsprofil. Sie zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß sie das jeweils gewünschte Metall

schnell bei physiologischem pH-Wert und niedrigen Temperaturen komplexieren. Sie sind daher für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik besonders geeignet.

5 Während des Komplexbildungsvorganges werden aus den dimeren Chelatoren mit  $R^3$  in der Bedeutung eines Restes der allgemeinen Formel II, monomere Metallkomplexe der Formel I mit  $R^3$  in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents.

10 Als Metallion finden radioaktive Metallionen der Elemente der Ordnungszahlen 43, 45, 46, 75, 82 oder 83, wie z.B. die Radioisotope Technetium-99m, Rhodium-103, Palladium-109, Rhenium-186, Blei-212 und Wismuth-212 Verwendung, wobei die Wahl des Metallisotops von dem gewünschten Anwendungsgebiet abhängt. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Metallkomplexe der Elemente Technetium und Rhenium.

15 Enthalten die erfindungsgemäßen Komplexe der allgemeinen Formel I  $\gamma$ -Strahlung emittierende Isotope wie z.B. Tc-99m, so können diese bei der Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) eingesetzt werden.

20 Enthalten die erfindungsgemäßen Komplexe der allgemeinen Formel I  $\alpha$ -Teilchen emittierende Isotope wie z.B. Bi-211, Bi-212, Bi-213, Bi-214 oder  $\beta$ -emittierende Isotope wie z.B. Re-186 oder Re-188, so können diese in der Radiotherapie eingesetzt werden.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der Formel I bei denen  $V^1$  und  $V^4$  jeweils für eine Carbonylgruppe,  $V^2$  und  $V^3$  jeweils für eine  $-CH_2-$  Gruppe und p für die Ziffer 0 stehen.

30 Als Rest  $R^1$  kommen infrage Wasserstoff oder eine Carbonsäuregruppe und insbesondere eine Gruppe -U-Z worin Z ein Wasserstoffatom, bevorzugt aber für den Rest eines Biomoleküls mit gewebe- oder strukturspezifischen Eigenschaften oder eine gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegenden funktionelle Gruppe über die

35 gewünschtenfalls ein derartiges Biomolekül gebunden werden kann, steht. Als Beispiele für Biomoleküle seien genannt Reste einer Aminosäure, eines Peptids, oder eines Steroids, wie z.B. die bekannten Steroid-Hormone (Androgene, Gestagene, Estrogene, Cholesterin, Cholsäurederivate, Pregnane u.s.w.), sowie Polynucleotide wie RNA oder DNA.

Als Beispiele für funktionelle Gruppen über die gewünschtenfalls die Bindung eines Biomoleküls erfolgen kann, seien genannt eine-COOH, eine -SCN, eine -OH, eine -Cl

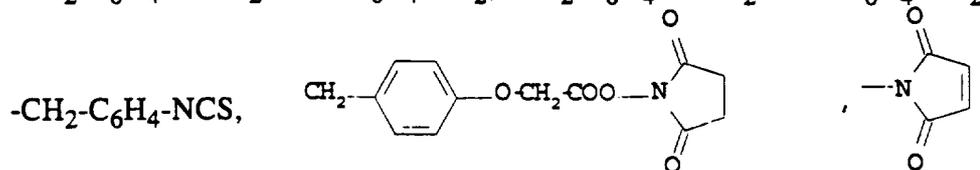
oder eine  $-NH_2$ -Gruppe. Derartige Gruppen können auch in ihrer aktivierten Form z.B. als Succinimidester oder Säurechlorid vorliegen.

- U kann für eine direkte Bindung bevorzugt aber einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest steht, der gewünschtenfalls einen Succinimid-, einen gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome eine Amino- oder eine Nitrogruppe substituierten Phenylrest, eine oder zwei Imino-, Phenylen-, Phenylenoxy-, Phenylenamino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Ureido-, Thioureido-, Thioamid-, Estergruppe(n), 1 bis 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Alkylcarbonsäure-, Ester-, Thiocyanat- und/oder Aminogruppen enthält.

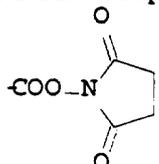
- Als Beispiele für U seien genannt für den Fall, daß Z für ein Biomolekül steht, eine  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-C_6H_4-$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CO-C_{15}H_{30}-$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CO-(CH_2)_2-COO-$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COO-C_6H_4-NH-$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COO-$ ,  $-(CH_2)_5-COO-$ , oder eine  $-CH_2-C_6H_4-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ -Gruppe.

- Als Reste -U-Z mit Z in der Bedeutung von Wasserstoff seien genannt eine  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COO-C_6F_5$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-C_6H_5$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_3$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-C_6H_3$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-C_{12}H_{25}$  oder eine  $-CH_2-C_6H_4-O-CO-C_{15}H_{31}$  Gruppe.

- Als Reste -U-Z mit Z in der Bedeutung einer gegebenenfalls aktivierten funktionellen Gruppe seien genannt eine  $-CH_2-(CH_2)_4-NCS$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COO-C_6H_4-NH_2$ ,  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COO-C_6H_4-NO_2$ ,



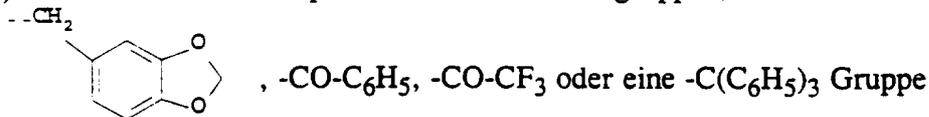
$-CH_2-C_6H_4-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OH$  oder eine  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COOH$ -Gruppe,

d.h. Z steht für eine  $-NCS$ ,  $-COOH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$  oder eine  Gruppe

- Als Beispiele für Reste  $R^2$  seien genannt ein  $-C_6H_4-NCS$  - oder eine  $-C_6H_4-COOH$  -Gruppe, insbesondere aber eine  $-CH_3$  Gruppe oder ein Phenylring.

Als Reste  $R^3$  seien beispielhaft genannt,

a) im Falle der Komplexbildner: -SH Schutzgruppen, wie z.B. eine -CO-CH<sub>3</sub>,



oder ein Rest der allgemeinen Formel II, worin  $V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$ ,  $V^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  
5  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  die angegebenen Bedeutungen haben,

b) im Falle der erfindungsgemäßen Komplexe: Einer der zuvor genannten Reste,  
mit der Ausnahme eines Restes der allgemeinen Formel II: Zusätzlich kann  $R^3$  aber  
auch für ein Metallionenäquivalent eines radioaktiven Metallions eines Elementes der  
10 genannten Ordnungszahlen stehen.

Im Falle der Komplexbildner stehen  $X^2$ ,  $X^3$  für ein Wasserstoffatom und  $X^1$  für ein  
Wasserstoffatom oder einen gegebenenfalls substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> Alkylrest, im Falle  
der Komplexe haben je nach Oxidationsstufe des Metalls im Komplex mindestens 2  
15 der Reste  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  oder  $R^3$  die Bedeutung eines Metallioneäquivalents.

$R^4$  steht für Wasserstoff oder eine Carboxylgruppe.  $R^4$  kann aber auch für eine  
Gruppe -U-Z mit U und Z in den zuvor angegebenen Bedeutungen stehen, wobei stets  
gilt, daß maximal einer der beiden Reste  $R^1$  oder  $R^4$  eine Gruppe -U-Z bedeutet.  
20 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen mit  $R^4$  in der Bedeutung von  
Wasserstoff.

Die Indizes  $m$  und  $n$  stehen für die Ziffern 0 oder 1. Da bei der Synthese der  
erfindungsgemäßen Komplexbildner Isomere Verbindungen anfallen können, gilt daß  
25 die Summe aus  $m$  und  $n$  stets 1 ist.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen  
Komplexbildner und Komplexe, wobei bei der Synthese des Komplexbildners in  
Abhängigkeit der gewünschten Zielstruktur zweckmäßigerweise unterschiedliche  
30 Reaktionswege beschritten werden. Einige typische Synthesen sind nachfolgend  
beispielhaft beschrieben. Weitere Komplexbildner lassen sich analog zu den  
beschriebenen Synthesewegen herstellen.

1. Sollen Liganden hergestellt werden, die in  $R^1$  eine -O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe  
35 enthalten, so wird vorteilhafterweise von einem Tyrosinesters ausgegangen, dessen

Aminogruppe zunächst in dem Fachmann bekannter Weise durch Umsetzung mit einem Reagenz  $Z^1\text{-Cl}$ , worin  $Z^1$  für eine beliebige Aminoschutzgruppe, bevorzugt für Benzyloxycarbonyl-Gruppe (nachfolgend auch Z-Gruppe genannt) steht, geschützt wird. Anschließend wird die phenolischen Hydroxylgruppe mit einem Alkylidiod in an sich bekannter Weise alkyliert, die Aminoschutzgruppe wird sauer abgespalten und anschließend z.B. mit Toluolsulfonsäurechlorid tosyliert. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in einer Aminolyse der Esterfunktion mit Ethylendiamin umgesetzt. Abschließend wird mit 2-Acetylmercaptobornsteinsäure-anhydrid zu den erfindungsgemäßen Komplexbildnern umgesetzt, wobei im letzten Reaktionsschritt stets beide Isomeren erhalten werden.

2. Die Herstellung von erfindungsgemäßen Liganden enthaltend in  $R^1$  eine  $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$  Gruppe erfolgt, indem zunächst, wie zuvor beschrieben - ausgehend von Tyrosinester - die entsprechende  $Z^1$ -geschützte Verbindung hergestellt wird. Die phenolische Hydroxylgruppe wird anschließend mit Bromessigsäure-t-butylester alkyliert und die Aminoschutzgruppe in an sich bekannter Weise abgespalten. Tosylierung und Aminolyse der Esterfunktion mit Ethylendiamin erfolgt wie unter 1 beschrieben, anschließend wird jedoch mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Chlor wird in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit Kalium- oder Natriumthioacetat substituiert und der t-Butylesters sauer verseift. Gewünschtenfalls kann die resultierende Carbonsäuregruppe mit Hydroxysuccinimid aktiviert und anschließend mit dem jeweils gewünschten Biomolekül umgesetzt werden.

3. Erfindungsgemäße Liganden bei denen  $R^1$  für einen  $\text{SCN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$  Rest steht, können erhalten werden, indem zunächst die Aminogruppe eines p-Nitrophenylalaninesters in an sich bekannter Weise tosyliert wird. Anschließend hydriert man die Nitrogruppe und schützt die resultierende aromatischen Aminogruppe z.B. durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester. Diesem Reaktionsschritt schließt sich, wie in den vorangegangenen Fällen beschrieben, die Aminolyse der Esterfunktion mit Ethylendiamin an, gefolgt von einer Umsetzung mit S-geschützter Mercaptoessigsäure. Dieser folgt die Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe. Die Einführung der Isothiocyanat-Gruppe erfolgt durch Reaktion mit Thiophosgen.

4. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Liganden mit  $X^1$  in der Bedeutung eines Alkylrestes erfolgt, indem zunächst die Aminogruppe eines Glycinesters mit Toluolsulfonylchlorid tosyliert wird. Anschließend wird die Esterfunktion in einer Aminolyse mit Ethylendiamin umgesetzt. Die resultierende freie Aminogruppe wird mit einer tert.-Butoxycarbonyl-Gruppe (nachfolgend als BOC-Gruppe bezeichnet

geschützt und der mit einem Tosylrest substituierte Stickstoff mit einem Alkyljodid in an sich bekannter Weise N-alkyliert. Nach der Abspaltung der BOC-Gruppe, folgt die Umsetzung mit 2-Acetylmercaptobornsteinsäureanhydrid wobei wieder ein Isomerengemisch erhalten wird.

5

5. Erfindungsgemäße Liganden mit  $R^1$  in der Bedeutung eines Aminobutylrestes können erhalten werden, indem der an einem Stickstoffatom BOC-geschützte Lysinester zunächst an der verbleibenden ungeschützten primären Aminogruppe tosyliert und anschließend mit Ethylendiamin in einer Aminolyse umgesetzt wird.

10 Nachfolgend wird mit 2-Acetylmercaptobornsteinsäureanhydrid umgesetzt (wobei ein Isomerengemisch entsteht) und die Aminoschutzgruppe nach bekannten Methoden abgespalten.

6. Die Herstellung von erfindungsgemäßen Liganden die als  $R^2$  einen

15 Isothiocyanatphenylrest enthalten, erfolgt durch Umsetzung eines Glycinmethylesters mit Nitrobenzolsulfonylchlorid, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Schutz der resultierenden Aminogruppe. Die so erhaltene Zwischenverbindung wird in einer Aminolyse mit Ethylendiamin und anschließend mit S-geschützter Mercaptoessigsäure umgesetzt. Die nachfolgende Abspaltung der (BOC-) Schutzgruppe erfolgt in  
20 bekannter Weise. Die freie Aminogruppe wird abschließend mit Thiophosgen zur entsprechenden Isothiocyanatgruppe umgesetzt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Metallkomplexeder allgemeinen Formel I mit mindestens zwei Resten  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und/oder  $R^3$  in der Bedeutung eines

25 Metallionenequivalents erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexbildner (die wie zuvor beschrieben erhalten werden können) unter Zusatz eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Zinn(II)salzen, wie Zinnchlorid oder -tartrat - und gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze, wie physiologisch unbedenkliche Puffer (z.B. Tromethamin),  
30 geringe Zusätze von Elektrolyten (z.B. Natriumchlorid), Stabilisatoren (z.B. Gluconat, Phosphate oder Phosphonate) u.s.w. - in wäßrigem Medium löst und anschließend sterilfiltriert. Diese Lösung wird im Falle von kurzlebigen Metallisotopen wie z.B. dem Tc-99m unmittelbar vor der Applikation mit einer wäßrigen Lösung des jeweilig gewünschten Metallions umgesetzt. Im Falle von langlebigeren Isotopen kann die  
35 Umsetzung mit dem Metallsalz/oxid auch bereits beim Radiopharmakahersteller durchgeführt werden. Um eine vollständige Komplexierung des Metallisotops sicherzustellen wird der Komplexbildner in der Regel in mindestens 100-fachem Überschuß zugesetzt, d.h. die erfindungsgemäßen Mittel enthalten neben dem

gewünschten Metallkomplex zusätzlich auch den metallfreien Komplexbildner, der vorteilhafterweise in Form seines Kaliumsalzes zugegeben wird.

Die vorgenannt beschriebenen Metallkomplex enthaltenden Reaktionslösungen können  
5 priziipiell ohne weitere Aufarbeitung direkt appliziert werden.

Da insbesondere das Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, ist es zweckmäßig den Komplexbildnern Stabilisatoren beizufügen. Diese halten das Radionuklid in einer stabilen Form, bis es vollständig mit dem  
10 Komplexbildner (Liganden) reagiert hat. Die Stabilisatoren, die als Transfer- oder Hilfsliganden bekannt sind, komplexieren zunächst das Metall in einer genau definierten Oxidationsstufe und geben es dann an den Zielliganden (Komplexbildner) in einer Ligandenaustauschreaktion ab. Beispiele für Hilfsliganden sind  
15 Gluconheptonsäure, Weinsäure, Zitronensäure (einschließlich deren Salzen) oder andere dem Fachmann bekannte Substanzen.

Gewünschtenfalls werden die erhaltenen Metallkomplexe mit pharmakologisch akzeptablen radiologischen Trägerstoffen versetzt. Dieser radiologische Trägerstoff sollte günstige Eigenschaften für die Applikation des radiopharmazeutisches Mittels in  
20 Form einer Injektion, Inhalation oder Ingestion aufweisen. Als Trägerstoffe seien beispielhaft genannt HSA, wäßrige Puffer-Lösungen wie z.B. Tris(hydroxymethyl)aminoethan (bzw. deren Salze), Phosphat, Citrat, Bicarbonat usw., steriles Wasser, physiologische Kochsalzlösung, isotonische Chlorid-, oder Dicarbonationenlösungen oder normale Plasma-Ionen wie  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$ ; und  
25  $\text{Mg}^{2+}$ .

Bei der nuklearmedizinischen in-vivo Anwendung werden die erfindungsgemäßen Mittel in Mengen von  $10^{-5}$  bis  $5 \times 10^4$  nmol/kg Körpergewicht, vorzugsweise in Mengen zwischen  $10^{-3}$  bis  $5 \times 10^2$  nmol/kg Körpergewicht (bezogen auf den  
30 Metallkomplex) dosiert. Ausgehend von einem mittleren Körpergewicht von 70 kg beträgt die erforderliche Radioaktivitätsmenge für diagnostische Anwendungen zwischen 1,85 MBq und 1,85 GBq pro Applikation. Die Applikation erfolgt normalerweise durch intravenöse, intraarterielle, peritoneale oder intratumorale Injektion von 0,1 bis 2 ml einer Lösung der erfindungsgemäßen Mittel. Bevorzugt ist  
35 die intravenöse Applikation.

Die erfindungsgemäßen Metallkomplexe mit Metallionen der genannten Elemente und die aus ihnen bereiteten pharmazeutischen Mittel zeichnen sich durch eine gute

14.

Verträglichkeit und eine hohe Stabilität in vivo aus. Die erfindungsgemäßen Komplexbildner zeichnen sich durch eine leichte Markierungsfähigkeit aus, d.h. sie komplexieren die gewünschten Metalle in hohen Ausbeuten bei Raumtemperatur und neutralem pH-Wert.

5

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

**Beispiel 1**a) *N-Benzylloxycarbonyl-tyrosinmethylester*

Eine Suspension von 97,6 g (0.5 mol) Tyrosinmethylester in 500-1000 ml  
5 Dichlormethan wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 86 g  
Chlorameisensäurebenzylester in 100 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend  
werden 51 g Triethylamin unter Kühlung langsam zugetropft und über Nacht gerührt.  
Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer bei 40°C eingengt, der Rückstand in  
750 ml EtOAc aufgenommen und vom ungelösten abfiltriert. Das Filtrat wird 3x  
10 gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt und umkristallisiert.  
Ausbeute: 72%

Ber.: C 65,64%    H 5,82%    N 4,25%    O 24,29%  
Gef.: C 65,47%    H 5,98%    N 4,02%

15

b) *N-Benzylloxycarbonyl-2-[(4-hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

Zu einer Lösung von 3,29 g der Verbindung hergestellt nach Beispiel 1a) (10 mmol)  
in 50 ml DMF werden bei Raumtemperatur 1,12 g Kalium-tert.butylat (10mmol)  
gegeben und anschließend die Lösung von 2,12 g Hexyliodid (10 mmol) in 10 ml  
20 DMF zugetropft und 3 h auf 110°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur,  
wird auf Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, mehrmals mit Wasser  
gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Chromatographie über eine  
Kieselgelsäule (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EE 19:1) verbleiben 1,8 g eines schwach gelben Öls.  
Ausbeute: 44%

25 Ber.: C 69,71%    H 7,56%    N 3,39%    O 19,35%  
Gef.: C 69,54%    H 7,69%    N 3,13%

c) *2-[(4-Hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

30 4,14 g (10 mmol) der Z<sup>1</sup>-geschützten Verbindung hergestellt nach Beispiel 1b) werden  
in 50 ml Essigester in Gegenwart von 1,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) bei 50°C  
mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert  
und das Lösungsmittel abgezogen. Es verbleiben 2,7 g farbloses Öl.  
Ausbeute: 97%

			16	
Ber.:	C 68,79%	H 9,02%	N 5,01%	O 17,18%
Gef.:	C 68,64%	H 9,11%	N 5,09%	

- 5 d) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*  
 8,38 g des Amins (30 mmol) hergestellt nach Beispiel 1c) werden in 50 ml  
 Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 5,72 g Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml  
 Dichlormethan versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 3,0 g Triethylamin  
 10 zugegeben und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird  
 mit Eiswasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
 organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-  
 und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das  
 Lösungsmittel abgezogen und chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Ausbeute: 60%

15	Ber.:	C 63,72%	H 7,21%	N 3,23%	O 18,45%	S 7,40%
	Gef.:	C 63,48%	H 7,52%	N 3,02%		S 7,25%

- 20 e) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure[N-(2-aminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 1,2 g Ethylendiamin (20 mmol) in 1 ml wasserfreiem  
 Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 433 mg des Tosylglycinesters (1 mmol)  
 hergestellt nach Beispiel 1d) in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan zugegeben und unter  
 Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingedunstet und der  
 25 Rückstand chromatographiert (Kieselgel, MeOH).

Ausbeute: 42%

Ber.:	C 62,45%	H 7,64%	N 9,10%	O 13,864%	S 6,95%
Gef.:	C 62,36%	H 7,81%	N 8,94%		S 6,80%

- 30 f) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-  
 N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl)-1-oxopropyl]}aminoethyl}amid*

Zu einer Lösung von 1,00 g des Amins (2,2 mmol) hergestellt nach Beispiel 1e) in  
 10 ml Pyridin/DMF (50:50) werden 0,38 g (2,2 mmol) 2-Acetylmercapto-  
 35 bernsteinsäureanhydrid gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend  
 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 0.5N HCl aufgenommen und mit  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Flash-Chromatographie verbleiben 420 mg eines gelben Öls.  
 Ausbeute: 31%

17

Ber.:	C 56,67%	H 6,50%	N 6,61%	O 20,13%	S 10,09%
Gef.:	C 56,41%	H 7,01%	N 6,43%		S 9,90%

- 5 g) *Tc-99m-Komplex von N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-hexyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

1 mg der Verbindung hergestellt nach Beispiel 1f) werden in 100 µl EtOH gelöst. 50 µl dieser Lösung werden zu 250 µl eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 8.5 gegeben und anschließend mit 100 µl einer 99m-Tc-Gluconat-Lösung versetzt und 15 min stehen gelassen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

## Beispiel 2

15

- a) *N-Benzylloxycarbonyl-2-[(4-Methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

Zu einer Lösung von 3,29 g des Alkohols (10 mmol) hergestellt nach Beispiel 1a) in 50 ml DMF werden bei Raumtemperatur 1,12 g Kalium-tert.butylat (10mmol) gegeben und anschließend die Lösung von 1,42 g Methyljodid (10 mmol) in 10 ml DMF zugetropft und auf 110°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, gießt auf Eis, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mehrmals mit Wasser, trocknet, filtriert und eng ein. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EE 19:1) verbleiben 1,92 g eines Öls.

Ausbeute: 56%

25	Ber.:	C 66,46%	H 6,16%	N 4,08%	O 23,30%
	Gef.:	C 66,18%	H 6,41%	N 3,97%	

- b) *2-[(4-Methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

30 3.43 g (10 mmol) der Z<sup>1</sup>-geschützten Verbindung hergestellt nach Beispiel 2a) werden in 50 ml Essigester in Gegenwart von 1,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 98%

35	Ber.:	C 63,14%	H 7,23%	N 6,69%	O 22,94%
	Gef.:	C 62,91%	H 7,36%	N 6,50%	

c) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*  
 6,28 g des Amins (30 mmol) hergestellt nach Beispiel 2b) werden in 50 ml  
 Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 5,72 g Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml  
 Dichlormethan versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 3,0 g Triethylamin  
 5 zugetropft und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird  
 mit Eiswasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
 organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-  
 und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das  
 Lösungsmittel abgezogen.

10 Ausbeute: 76%

Ber.:	C 59,49%	H 5,82%	N 3,85%	O 22,01%	S 8,82%
Gef.:	C 59,32%	H 6,03%	N 3,66%		S 8,64%

15 d) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-  
 [N-(2-aminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 600 mg Ethylendiamin (10 mmol) in 1 ml wasserfreiem  
 Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 363 mg des Esters (1 mmol) hergestellt  
 nach Beispiel 2c) in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und unter Rückfluß  
 20 gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt, mit ethanolischer HCl  
 versetzt und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und  
 der Rückstand umkristallisiert.

Ausbeute: 49%

Ber.:	C 58,29%	H 6,44%	N 10,73%	O 16,35%	S 8,19%
25 Gef.:	C 57,89%	H 6,84%	N 10,01%		S 7,52%

e) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-  
 N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

30 Zu einer Lösung von 941 mg des Amins (2,2 mmol) hergestellt nach Beispiel 2d) in  
 10 ml Pyridin/DMF (50:50) werden 0,38 g (2,2 mmol) 2-Acetylmercapto-  
 bernsteinsäureanhydrid gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend  
 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 0.5N HCl aufgenommen und mit  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Flash-Chromatographie verbleiben 905 mg eines gelben Öls.

35 Ausbeute: 73%

Ber.:	C 53,08%	H 5,52%	N 7,43%	O 22,63%	S 11,34%
Gef.:	C 52,31%	H 5,45%	N 7,06%		S 11,61%

f) *Tc-99m* Komplex von *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-methyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

5 1 mg der Verbindung hergestellt nach Beispiel 2e) werden in 100  $\mu\text{l}$  EtOH gelöst. 50  $\mu\text{l}$  dieser Lösung werden mit 250  $\mu\text{l}$  EtOH verdünnt, mit 50  $\mu\text{l}$  eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 8.5 versetzt und anschließend mit 100  $\mu\text{l}$  einer  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gluconat-Lösung versetzt und 15 min stehen gelassen. Nach Filtration wird die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

10

### Beispiel 3

a) *N-Benzoyloxycarbonyl-2-[(4-Dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

15 Zu einer Lösung von 3,29 g des Alkohols (10 mmol) hergestellt nach Beispiel 1a) in 50 ml DMF werden bei Raumtemperatur 1,12 g Kalium-tert.butylat (10mmol) gegeben und anschließend die Lösung von 3,55 g Dodecyliodid (12 mmol) in 10 ml DMF zugetropft und 3 h auf 110°C erhitzt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, gießt auf Eis, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mehrmals mit Wasser,  
20 trocknet, filtriert und eng ein. Nach SC (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$  19:1) verbleiben 2,2 g der gewünschten Substanz.

Ausbeute: 44%

Ber.: C 72,40% H 8,71% N 2,81% O 16,07%

Gef.: C 72,08% H 8,85% N 2,68%

25

b) *2-[(4-Dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

4,98 g (10 mmol) der  $Z^1$ -geschützten Verbindung hergestellt nach Beispiel 3a) werden in 50 ml Essigester in Gegenwart von 1,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) bei 50°C  
30 mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion (4 h) wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 91%

Ber.: C 72,69% H 10,26% N 3,85% O 13,20%

Gef.: C 72,53% H 9,98% N 3,82%

35

c) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

10,91 g des Amins (30 mmol) hergestellt nach Beispiel 3b) werden in 50 ml  
 Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 5,72 g Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml  
 Dichlormethan versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 3,0 g Triethylamin  
 5 zugetropft und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird  
 mit Eiswasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
 organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-  
 und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das  
 Lösungsmittel abgezogen und chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

10 Ausbeute: 75%

Ber.:	C 67,28%	H 8,37%	N 2,71%	O 15,45%	S 6,19%
Gef.:	C 66,96%	H 8,26%	N 2,60%		S 6,11%

15 d) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure[N-(2-aminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 1,92 g Ethylendiamin (31,9 mmol) in 20 ml wasserfreiem  
 Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 3,3 g des Esters (6,38 mmol) hergestellt  
 nach Beispiel 3c) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 4 h unter  
 20 Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt und der  
 Rückstand umkristallisiert. Es verbleiben 2,3 g weiße Kristalle.

Ausbeute: 80%

Ber.:	C 66,02%	H 8,68%	N 7,70%	O 11,73%	S 5,86%
Gef.:	C 65,88%	H 8,80%	N 7,59%		S 5,76%

25

e) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl)-l-oxopropyl]}aminoethyl}amid*

Zu einer Lösung von 1,00 g des Amins (1,8 mmol) hergestellt nach Beispiel 3d) in  
 30 10 ml Pyridin/DMF (50:50) werden 0,32 g (1,8 mmol) 2-Acetylmercapto-  
 bernsteinsäureanhydrid gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend  
 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 0.5N HCl aufgenommen und mit  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)  
 verbleiben 420 mg eines gelben Öls.

35 Ausbeute: 32%

Ber.:	C 60,06%	H 7,42%	N 5,84%	O 17,78%	S 8,91%
Gef.:	C 59,76%	H 7,61%	N 5,77%		S 8,78%

f) *Tc-99m-Komplex von N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-dodecyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

5 1 mg der Verbindung hergestellt nach Beispiel 3e) werden in 100  $\mu$ l EtOH gelöst. 50  $\mu$ l dieser Lösung werden zu 250  $\mu$ l eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 8.5 gegeben und anschließend mit 100  $\mu$ l einer 99m-Tc-Gluconat-Lösung versetzt und 15 min stehen gelassen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

10

#### Beispiel 4

a) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-benzyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

15 Zu einer Lösung von 3,48 g Acetylmercaptobornsteinsäureanhydrid (20 mmol) in 50 ml THF wird bei Raumtemperatur die Lösung von 4,68 g (10 mmol) der Aminoverbindung hergestellt nach Beispiel 16b) in 150 ml THF langsam zugetroft und über Nacht gerührt. Anschließend läßt man bei -20°C auskristallisieren. Es verbleiben 2,8 g weiße Kristalle.

20 Ausbeute: 44%

Ber.:	C 58,02%	H 5,50%	N 6,55%	O 19,95%	S 9,99%
Gef.:	C 57,80%	H 5,72%	N 6,51%		S 9,85%

25 b) *Tc-99m-Komplex von N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-benzyloxy)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

1 mg hergestellt nach Beispiel 4a) werden in 100  $\mu$ l EtOH gelöst. 50  $\mu$ l dieser Lösung werden zu 250  $\mu$ l eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 8.5 gegeben und anschließend mit 100  $\mu$ l einer 99m-Tc-Gluconat-Lösung versetzt und 15 min stehen gelassen. Die  
30 Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

#### Beispiel 5

35 a) *N-p-Toluolsulfonyl-(4-nitrophenyl)alaninmethylester*

7,56 g 4-Nitrophenylalaninmethylester (30 mmol) werden in 30 ml Wasser suspendiert und bei 0°C mit 5,72 g Toluolsulfonsäurechlorid in 20 ml Diethylether versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 3,0 g wasserfreies Natriumcarbonat innerhalb

einer Stunde portionsweise zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>- und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das

5 Lösungsmittel abgezogen. Es verbleiben 8,6 g gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 76 %

Ber.: C 53,96%    H 4,80%    N 7,40%    O 25,37%    S 8,47%

Gef.: C 53,79%    H 4,99%    N 7,29%    S 8,30%

10

b) *N-p-Toluolsulfonyl-(4-aminophenyl)alaninmethylester*

Zu der Suspension von 500 mg Pd/C (10%) in 25 ml Methanol wird die Lösung von 2,0 g N-p-Toluolsulfonyl-(4-nitrophenyl)alaninmethylester in Methanol gegeben und bei 55°C mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration und Einengen verbleiben 1,4 g

15 weißliche Kristalle.

Ausbeute: 76 %

Ber.: C 58,60%    H 5,79%    N 8,04%    O 18,37%    S 9,20%

Gef.: C 58,09%    H 5,99%    N 8,80%    S 9,01%

20

c) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alaninmethylester*

Eine Lösung von 3,78 g (10 mmol) der Aminoverbindung hergestellt nach Beispiel 5b) und 3 g Triethylamin (30 mmol) in 50 ml Dioxan wird mit 7,4 g Di-tert.-butyl-dicarbonat (34 mmol) in einer Portion versetzt. (Gasentwicklung!). Die Lösung wird

25 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit Essigester 3x extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), eingeengt und umkristallisiert.

30 Ausbeute: 89 %

Ber.: C 58,91%    H 6,29%    N 6,25%    O 21,40%    S 7,15%

Gef.: C 58,12%    H 6,69%    N 6,21%    S 6,59%

35 d) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alanin[N-(2-amino-ethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 450 mg Ethylendiamin (7,5 mmol) in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan wird die Lösung von 700 mg des N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert.

butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alaninmethylester (1,6 mmol) in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Ethylacetat/MeOH 9:1).

5 Ausbeute: 85%

Ber.: C 57,97% H 6,77% N 11,76% O 16,79% S 6,73%

Gef.: C 57,08% H 6,12% N 12,33% S 6,41%

10 e) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alanin[N-(chloracetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 4,77 g des Amins (10 mmol) hergestellt nach Beispiel 5d in 10 ml Dichlormethan wird bei 0°C die Lösung von 1,24 g Chloracetylchlorid (11 mmol) in 5 ml Dichlormethan zugetropft, anschließend wird die Lösung von

15 2,02 g Triethylamin in 5 ml Dichlormethan langsam zugetropft (Achtung: starke Wärmeentwicklung) und über Nacht gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, mit EtOAc extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es verbleiben 2,77 g weiße Kristalle.

Ausbeute: 50%

20 Ber.: C 54,29% H 6,01% N 10,13% O 17,38% S 5,80%

Gef.: C 53,76% H 5,78% N 9,66% S 5,92%

25 f) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alanin[N-(2-(acetylmercapto)acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 553 mg des Derivats (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 5e und einer katalytische Menge NaI wird in 5 ml wasserfreiem DMF unter

30 Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 238 mg Kaliumthioacetat (2 mmol) in wasserfreiem DMF zugetropft und 3 h auf 110°C erhitzt. Die heiße Lösung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie in 1N HCl (50 ml). Anschließend wird mit EtOAc extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet, eingeeengt und chromatographiert (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1).

Ausbeute: 35%

Ber.: C 54,71% H 6,12% N 9,45% O 18,90% S 10,82%

35 Gef.: C 54,40% H 6,45% N 9,25% S 10,04%

## 24

g) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-aminophenyl}-alanin-  
[N-(2-(acetylmercapto)acetylaminoethyl)]amid, Hydrochlorid*

85 mg *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-  
alanin[N-(2-(acetylmercapto)acetylaminoethyl)]amid* werden in 2 ml 3 M HCl in  
5 Ethylacetat gelöst und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des  
Lösungsmittels verbleiben 70 mg weiße Kristalle.

Ausbeute: 100%

Ber.: C 49,95% H 5,53% N 10,59% O 15,12% S 12,12%

Gef.: C 49,32% H 5,76% N 10,20% S 11,77%

10

h) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-isothiocyanatophenyl}-alanin-  
[N-(2-(acetylmercapto)acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 53 mg *N-p-Toluolsulfonyl-{4-aminophenyl}-alanin-  
15 [N-(2-(acetylmercapto)acetylaminoethyl)]amid, Hydrochlorid* und 20 µl Triethylamin  
in 4 ml Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 11,5 mg  
Thiophosgen in wenig Dichlormethan zugetropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt.  
Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 45 mg gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 84%

20 Ber.: C 51,67% H 4,90% N 10,48% O 14,96% S 17,99%

Gef.: C 50,99% H 5,15% N 10,21% S 18,56%

### Beispiel 6

25

a) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alanin-  
[N-(2-(benzoylmercapto)acetylaminoethyl)]amid*

2 mmol S-Benzoyl-2-mercaptoessigsäure (394 mg) und 4 mmol NEt<sub>3</sub> (560 µl) und  
30 2 mmol *N-p-Toluolsulfonyl-{4-[N-(tert. butyloxycarbonyl)]aminophenyl}-alanin-  
[N-(2-aminoethyl)]amid* (953 mg) werden mit 5 ml Dichlormethan versetzt und auf 10°C  
gekühlt. Anschließend werden 2 mmol (509 mg) 1-Benzotriazolyl-oxo-tris-  
(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat-Chlorid (nachfolgend als BOP-Cl  
bezeichnet) zugegeben und unter Wasserkühlung 4 Stunden gerührt, dann mit Wasser  
35 versetzt und mit 4 N HCl auf pH 1-1.5 gebracht. Anschließend wird mit Dichlormethan  
extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit NaHCO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen,  
getrocknet, eingeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 60%

25

Ber.:	C 58,70%	H 5,85%	N 8,56%	O 17,10%	S 9,79%
Gef.:	C 58,04%	H 6,03%	N 8,39%		S 9,30%

- 5 b) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-aminophenyl}-alanin-[N-(2-(benzoyl-mercapto)acetyl-aminoethyl)]amid, Hydrochlorid*

Zu einer Lösung von 654 mg des geschützten Amins hergestellt nach Beispiel 6a) (1 mmol) in 5 ml EtOAc wird eine frisch hergestellte Lösung von 3M HCl in EtOAc (10 ml, 30 mmol) zugegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 98%

Ber.:	C 54,86	H 5,29%	N 9,48%	O 13,53%	S 10,85%
Gef.:	C 53,90%	H 5,52%	N 9,09%		S 9,97%

15

- c) *N-p-Toluolsulfonyl-{4-isothiocyanatophenyl}-alanin-[N-(2-(benzoylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 296 mg der Titelverbindung aus Beispiel 6b) (0.5 mmol) und 200 µl Triethylamin in 4 ml Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 115 mg Thiophosgen in wenig Dichlormethan zugetropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der in Chloroform aufgenommen wird und mit 0.1% iger Zitronensäure gewaschen, 2x mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1x mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen verbleiben 45 mg gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 85%

Ber.:	C 56,36	H 4,73%	N 9,39%	O 13,14%	S 16,12%
Gef.:	C 56,31%	H 4,98%	N 9,08%		S 17,01%

30

### Beispiel 7

- a) *N-(3-Nitrobenzolsulfonyl)glycinmethylester*

25,11 g Glycinmethylester (0.2 mol) werden in 500 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 44,32 g 3-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid in 100 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 40 g Triethylamin in 50 ml Dichlormethan zugetropft und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird mit Eiswasser versetzt und mehrmals

35

mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>- und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 82%

5	Ber.:	C 39,42%	H 3,68%	N 10,22%	O 35,00%	S 11,69%
	Gef.:	C 40,31%	H 3,37%	N 9,89%		S 11,04%

b) *N*-(3-Aminobenzolsulfonyl)glycinmethylester

10 2,74 g (10 mmol) der Nitro-Verbindung hergestellt nach Beispiel 7a) werden in 50 ml Eisessig in Gegenwart von 1,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 90%

15	Ber.:	C 44,26%	H 4,95%	N 11,47%	O 26,20%	S 13,13%
	Gef.:	C 44,01%	H 5,11%	N 12,08%		S 12,76%

c) *N*-[(3-Aminobenzolsulfonyl)]glycyl-[*N'*-(2-aminoethyl)]amid

20 Zu einer Lösung von 2,2 g Ethylendiamin (36 mmol) in 2,5 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 1 g des *N*-(3-Aminobenzolsulfonyl)-glycinmethylesters (3,6 mmol) in 2,5 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

Ausbeute: 76%

25	Ber.:	C 44,11%	H 5,92%	N 20,57%	O 17,63%	S 11,78%
	Gef.:	C 43,09%	H 6,41%	N 21,82%		S 10,68%

d) *N*-[(3-Aminobenzolsulfonyl)]glycyl-{*N'*-(acetylmercapto)acetyl (2-aminoethyl)}amid

30 Zu einer Lösung von 272 mg Amin (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 7c) in wasserfreiem THF wird bei 0°C 250mg (1,08 mmol) SATA (SIGMA Chemie, 1994; A 9043) in THF unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß langsam zugetropft und 2h bei 0°C, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird  
35 abgezogen und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

Ausbeute: 60%

	Ber.:	C 43,29%	H 5,19%	N 14,42%	O 20,59%	S 16,51%
	Gef.:	C 42,45%	H 5,23%	N 15,64%		S 15,36%

e) *N*-[(3-Isothiocyanatobenzolsulfonyl)]glycyl-*N'*-[(acetylmercapto)acetyl]-  
(2-aminoethyl)amid

5 Zu einer Lösung von 200 mg *N*-[(3-Aminobenzolsulfonyl)]glycyl-  
{*N'*-[(acetylmercapto)-acetyl]-(2-aminoethyl)}amid und 20  $\mu$ l Triethylamin in 4 ml  
Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 65 mg Thiophosgen  
in wenig Dichlormethan zugetropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach  
Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der in Chloroform  
10 aufgenommen wird und mit 0.1% iger Zitronensäure gewaschen, 2x mit NaHCO<sub>3</sub>-  
Lösung und 1x mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen verbleiben  
197 mg gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 89%

15 Ber.: C 41,85%    H 4,21%    N 13,01%    O 18,58%    S 22,35%  
Gef.: C 40,44%    H 3,93%    N 12,57%    S 23,66%

### Beispiel 8

20 a) *N*-Benzyloxycarbonyl-*O*-*t*-Butyloxycarbonylmethyl-(tyrosinmethylester)  
3,29 g des Z<sup>1</sup>-geschützten Tyrosinmethylesters hergestellt nach Beispiel 1a) werden in  
wasserfreiem DMF gelöst und mit 1,12 g Kalium-*t*-butylat versetzt. Nach 30 min wird  
die Lösung von 1,95 g Bromessigsäure-*t*-butylester zugetropft und 4 h auf 110°C  
erhitzt, anschließend nach 4h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf Wasser  
25 gegeben, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach  
Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EE 19:1) verbleiben 2.5 g gelbes Öl.

Ausbeute: 57%

Ber.: C 65,00%    H 6,59%    N 3,16%    O 25,25%  
Gef.: C 64,65%    H 6,82%    N 3,09%

30

b) *O*-(*t*-Butyloxycarbonylmethyl)-tyrosinmethylester

1.5 g (3,4 mmol) der Z<sup>1</sup>-geschützten Verbindung hergestellt nach Beispiel 8a) werden  
in 50 ml Essigester in Gegenwart von 1,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) bei 50°C  
35 mit Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert  
und das Lösungsmittel abgezogen. Es verbleiben 1,0 g farbloses Öl.

Ausbeute: 99%

2 8

Ber.:	C 62,12%	H 7,49%	N 4,53%	O 25,86%
Gef.:	C 61,88%	H 7,67%	N 4,47%	

5 c) *N-Toluolsulfonyl-O-t-butyloxycarbonylmethyl-tyrosinmethylester*

Zu einer Lösung von 920 mg O-(t-Butyloxycarbonylmethyl)-tyrosinmethylester in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei 0°C die Lösung von 570 mg Toluolsulfonylchlorid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft und anschließend langsam mit 300 mg Triethylamin versetzt und über Nacht gerührt. Es wird auf Eiswasser gegossen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die  
 10 organischen Phase 2x mit 10% HCl, 2x mit 10% NaHCO<sub>3</sub> und 2x mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Behandlung mit Ether erhält man 900 mg weiße Kristalle.

Ausbeute: 65%

Ber.:	C 59,60%	H 6,31%	N 3,02%	O 24,16%	S 6,92%
15 Gef.:	C 59,38%	H 6,55%	N 3,08%		S 6,66%

d) *N-Toluolsulfonyl-O-t-butyloxycarbonylmethyl-N-(2-aminoethyl)tyrosinamid*

Zu einer Lösung von 5 g Ethylendiamin in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird die Lösung von 3,0 g  
 20 N-Toluolsulfonyl-O-t-butyloxycarbonylmethyl-tyrosinmethylester (6,5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft. Anschließend wird 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel MeOH) verbleiben 1,5 g farbloses  
 25 Öl.

Ausbeute: 47%

Ber.:	C 58,64%	H 6,77%	N 8,55%	O 19,53%	S 6,52%
Gef.:	C 58,39%	H 6,91%	N 8,38%		S 6,56%

30

e) *N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyl[-N-(2-aminoethyl)tyrosinamid]*

2 ml Trifluoressigsäure werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 491 mg des tert.-Butylesters (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 8d) in 25 ml Dichlormethan gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die  
 35 Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 83%

29

Ber.:	C 55,16%	H 5,79%	N 9,65%	O 22,04%	S 7,36%
Gef.:	C 53,88%	H 5,64%	N 10,02%		S 7,44%

5 f) *N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyl-tyrosin-[N-(2-(piperonylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 435 mg Amin (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 8e) in wasserfreiem THF wird bei 0°C 350 mg Piperonylmercaptoessigsäure-N-hydroxysuccinimidoester (1,08 mmol) in THF unter Argon und  
10 Feuchtigkeitsausschluß langsam zugetropft und 2h bei 0°C, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/HOAc 9:1:0.1).

Ausbeute: 58%

Ber.:	C 55,98%	H 5,17%	N 6,53%	O 22,37%	S 9,96%
15 Gef.:	C 55,38%	H 5,04%	N 6,68%		S 9,09%

g) *N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyl-tyrosin-{N-[2-(mercaptoacetyl)-aminoethyl]}amid*

20 Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden bei Raumtemperatur 644 mg der geschützten S-Verbindung (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 8f) und eine Spur Anisol gegeben und kurz zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen, der Rückstand in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt und chromatographiert.

25 Ausbeute: 34%

Ber.:	C 51,85%	H 5,34%	N 8,25%	O 21,98%	S 12,59
Gef.:	C 51,62%	H 5,53%	N 8,65%		S 13,61%

30 h) *Tc-99m-Komplex von N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyl-tyrosin-{N-[2-(mercaptoacetyl)aminoethyl]}amid*

1 mg der Verbindung hergestellt nach Beispiel 8g) werden in 100 µl EtOH gelöst. 50 µl dieser Lösung werden zu 250 µl eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 8.5 gegeben und mit 50 µl einer Citratlösung (50 mg Trinatriumcitrat in 1 ml Wasser) und 2,5 µl  
35 einer Zinn(II)chlorid-Lösung (5,0 mg Zinn(II)chlorid in 1 ml 0,1 N HCl) versetzt. Anschließend mit 100 µl einer 99m-Tc-Generatoreluats versetzt und 15 Minuten stehen gelassen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

**Beispiel 9**a) *Cholesteryldiethylenglykol (DEG-Cholesterin)*

5 Eine Lösung von 54,1 g Cholesteryltoluolsulfonat (100 mmol) und 106 g Diethylenglykol in 250 ml wasserfreiem Dioxan wird unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung wird mit Wasser versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) verbleibt ein farbloser Feststoff.

10 Ausbeute: 81%

Ber.: C 78,43% H 11,46% O 10,11%

Gef.: C 76,99% H 12,32%

15 b) *Cholesteryl-2-chlorethyl(ethylenglykol)*

Eine Lösung von 4,75 g DEG-Cholesterin (10 mmol) hergestellt nach Beispiel 9a) in 50 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff werden unter einer Stickstoffatmosphäre mit 3,14 g pulverisiertem Triphenylphosphin (12 mmol) versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit 50 ml Petrolether oder Hexan verdünnt und einige  
20 Zeit bei  $-20^\circ\text{C}$  aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt und erneut wie oben verfahren, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Anschließend wird getrocknet und eingeengt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) verbleiben 3,70 g eines Öls.

Ausbeute: 75%

25 Ber.: C 75,49% H 10,83% O 6,49%

Gef.: C 74,73% H 11,74%

30 c) *N-Benzoyloxycarbonyl-2-[(4-cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

Zu einer siedenden Lösung von 295 mg des N-Benzoyloxycarbonyl-tyrosinmethylesters (1 mmol) (hergestellt nach Beispiel 1a) und 183 mg Kaliumkarbonat (1 mmol) in 10 ml Toluol, wird die Lösung von 493 mg des Cholesterinderivats (1 mmol) (hergestellt nach Beispiel 9b) in 10 ml Toluol gegeben und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach  
35 vollständiger Umsetzung läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, engt ein und chromatographiert (Kieselgel Petrolether/Ethylacetat 1:1)

Ausbeute: 29%

31

Ber.: C 73,46% H 9,78% N 1,86% O 14,89%

Gef.: C 73,28% H 10,01% N 1,70%

- 5 d) *2-[(4-Cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester Hydrochlorid*

7,52 g (10 mmol) der Z-geschützten Verbindung hergestellt nach Beispiel 9c) werden in 50 ml 3 M HCl in Ethylacetat gelöst und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach abziehen des Lösungsmittels verbleiben 6,02 g weiße Kristalle.

10 Ausbeute: 93%

Ber.: C 71,53% H 9,66% N 2,04% O 11,62%

Gef.: C 71,82% H 9,39% N 2,01%

- 15 e) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäuremethylester*

19,53 g des Amins (30 mmol) hergestellt nach Beispiel 9d) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 5,72 g Toluolsulfonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan versetzt. Unter intensivem Rühren werden bei 0°C 3,0 g Triethylamin zugetropft und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Eiswasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2x mit kalter 10%iger HCl, 3x mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>- und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel abgezogen und chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

25 Ausbeute: 77%

Ber.: C 71,52% H 8,88% N 1,74% O 13,89% S 3,98%

Gef.: C 70,89% H 9,02% N 1,66% S 3,70%

- 30 f) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäure[N-(2-aminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 1,2 g Ethylendiamin (20 mmol) in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 806 mg des Tosylglycinesters (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 9e in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, MeOH).

35 Ausbeute: 85%

32

Ber.:	C 70,55%	H 9,06%	N 5,04%	O 11,51%	S 3,84%
Gef.:	C 69,24%	H 9,31%	N 4,83%		S 3,71%

- 5 g) *N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

Zu einer Lösung von 1,83 g des Amins (2,2 mmol) hergestellt nach Beispiel 9f) in 10 ml Pyridin/DMF (50:50) werden 0,38 g (2,2 mmol) 2-Acetylmercaptobernsteinsäureanhydrid gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 0.5N HCl aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Flash-Chromatographie verbleiben 887 mg eines gelben Öls.  
Ausbeute: 40%

Ber.:	C 65,51%	H 8,10%	N 4,17%	O 15,87%	S 6,36%
Gef.:	C 63,66%	H 7,58%	N 3,99%		S 7,41%

15

- h) *Tc-99m-Komplex von N-p-Toluolsulfonyl-2[(4-cholesteryldiethylenglykoly)benzyl]-2-aminoessigsäure-N-{2-N[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-1-oxopropyl)]aminoethyl}amid*

20 1 mg des Liganden hergestellt nach Beispiel 9g werden in 100 µl Ethanol gelöst. 50 µl dieser Lösung werden zu 250µl eines 0,1 M Phosphatpuffers (pH 8,5) gegeben und anschließend mit 50 µl einer Citratlösung (50 mg Trinatriumcitrat in 1,0 ml Wasser) und 2,5 µl einer Zinn(II)-chlorid-Lösung (5,0 mg Zinn(II)-chlorid in 1 ml 0,1 N HCl) versetzt. Anschließend wird mit 50 µl eines Tc-99m-Generatoreluats versetzt und 15  
25 Minuten stehen gelassen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt.

### Beispiel 10

- 30 a) *1-Tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

Zu einer Lösung von 30 g Ethylendiamin (0,5 mol) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 25,73 g des Tosylglycinmethylesters (0.1 mol) in wasserfreiem Dichlormethan zugetropft. Es wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Es verbleiben 24 g  
35 eines gelben Öls.

Ausbeute: 88%

Ber.:	C 48,69%	H 6,32%	N 15,49%	O 17,69%	S 11,82%
Gef.:	C 47,23%	H 6,67%	N 15,34%		S 11,54%

b) *7-N-tert.-Butoxycarbonyl-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

Eine Lösung von 27 g (100 mmol) der Aminoverbindung hergestellt nach Beispiel  
 5 10a) in 500 ml Dioxan werden mit 74 g Di-tert.-butyl-dicarbonat (340 mmol) in einer  
 Portion versetzt. Die Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf  
 Eiswasser gegossen und mit Essigester 3x extrahiert. Die vereinigten organischen  
 Phasen werden 3x mit Wasser und 1x mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen,  
 getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), eingeengt und umkristallisiert. Es verbleiben 27,9 g weiße  
 10 Kristalle.

Ausbeute: 75%

Ber.:	C 51,74%	H 6,78%	N 11,31%	O 21,54%	S 8,63%
Gef.:	C 51,41%	H 6,96%	N 11,12%		S 8,91%

15

c) *7-N-t-Butyloxycarbonyl-1-n-hexyl-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

Zu einer Lösung von 3,71 g des Sulfonamids (10 mmol) hergestellt nach Beispiel 10b)  
 in 50 ml DMF werden bei Raumtemperatur 5 g Kaliumcarbonat gegeben und  
 anschließend die Lösung von 2,54 g Hexyliodid (12 mmol) in 10 ml DMF zugetropft  
 20 und 3 h auf 110°C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung läßt man auf  
 Raumtemperatur abkühlen, gießt auf Eis, extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wäscht mehrmals mit  
 Wasser, trocknet, filtriert und eng ein. Der Rückstand wird aus Ethylacetat  
 umkristallisiert.

Ausbeute: 89%

25 Ber.:	C 58,00%	H 8,19%	N 9,22%	O 17,56%	S 7,04%
Gef.:	C 57,37%	H 7,87%	N 9,01%		S 6,95%

d) *1-n-Hexyl-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden bei 0°C 456 mg des Sulfonamids (1 mmol)  
 30 hergestellt nach Beispiel 10c) gegeben und anschließend 2 h bei Raumtemperatur  
 gerührt. Nach beendeter Reaktion wird auf Eis gegossen, schwach alkalisiert  
 (NaHCO<sub>3</sub>), extrahiert, eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 94%

35 Ber.:	C 57,44%	H 8,22%	N 11,82%	O 13,50%	S 9,02%
Gef.:	C 57,96%	H 8,01%	N 11,63%		S 8,75%

e) *10-Acetyl-9-carboxymethyl-1-n-hexyl-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*  
 Zu einer Lösung von 1,91 g Acetylmercaptobornsteinsäureanhydrid (20 mmol) in  
 20 ml DMF wird bei Raumtemperatur die Lösung von 3,55 g (10 mmol) der  
 Aminoverbindung in 10 ml DMF langsam zugetropft und über Nacht gerührt.

5 Anschließend wird auf halbkonzentrierter HCl gegossen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und  
 chromatographiert (Kieselgel, EtOAc/MeOH von 9:1 nach 1:1).

Ausbeute: 66%

Ber.: C 52,16% H 6,66% N 7,93% O 21,15% S 12,11%

Gef.: C 52,85% H 6,87% N 7,52% S 11,66%

10

f) *Tc-99m-Komplex von 10-Acetyl-9-carboxymethyl-1-n-hexyl-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

1mg N,N [Hexyl-p-Toluolsulfonyl]glycyl-N-[(3-carboxy-2-mercaptoacetyl-  
 15 1-oxopropyl)]aminoethyl}amid wird in 100 µl EtOH gelöst. 50 µl dieser Lösung  
 werden mit 100 µl EtOH verdünnt und mit 100µl eines 0.1 M Phosphatpuffers pH 7,5  
 und 100 µl einer Tc-99m-Gluconat-Lösung versetzt. Die Markierungsausbeute ist  
 > 95% (Kieselgel, 95% EtOH)

20

### Beispiel 11

a) *N-α-Toluolsulfonyl-N-ε-tert.-butyloxycarbonyllysinmethylester*

Zu einer Lösung von 2,60 g N-ε-tert.-butyloxycarbonyllysinmethylester (10 mmol) in  
 25 50 ml wasserfreiem Pyridin wird bei 0°C portionsweise 1,91 mg  
 Toluolsulfonylchlorid zugegeben und läßt 24 h bei 4°C stehen. Anschließend wird auf  
 Eiswasser gegossen und der Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert.

Ausbeute: 78%

Ber.: C 55,05% H 7,30% N 6,76% O 23,16% S 7,74%

30 Gef.: C 54,67% H 7,42% N 6,64% S 7,54%

b) *N-α-Toluolsulfonyl-N-ε-tert.-butyloxycarbonyllysin-[N-(2-aminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 600 mg Ethylendiamin (10 mmol) in 1 ml wasserfreiem  
 35 Dichlormethan wird langsam eine Lösung von 415 mg des Tosyllysinesters (1 mmol)  
 hergestellt nach Beispiel 11a) in 1 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und  
 unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt und der  
 Rückstand umkristallisiert.

35

Ausbeute: 59%

Ber.: C 54,28% H 7,74% N 12,66% O 18,08% S 7,25%

Gef.: C 54,54% H 7,57% N 12,18% S 7,06%

5

c) *N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-N- $\epsilon$ -tert.-butyloxycarbonyllysin-[N-(2-(piperonylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 443 mg Amin (1 mmol) hergestellt nach Beispiel 11b) in wasserfreiem THF wird bei 0°C 350 mg Piperonylmercaptoessigsäure-

10 N-hydroxysuccinimidoester (1,08 mmol) in THF unter Argon und Feuchtigkeitsschluß langsam zugetropft und 2h bei 0°C, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

Ausbeute: 54%

15 Ber.: C 55,37% H 6,51% N 8,61% O 19,67% S 9,85%

Gef.: C 55,22% H 6,85% N 8,41% S 9,66%

d) *N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-lysin-[N-(2-(piperonylmercapto)acetylaminoethyl)]amid*

20 651 mg N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-N- $\epsilon$ -tert.-butyloxycarbonyllysin-[N-(2-(piperonylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid werden in 5 ml 3 M HCl in Ethylacetat gelöst und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 530 mg weiße Kristalle.

Ausbeute: 96%

25 Ber.: C 54,63% H 6,05% N 10,19% O 17,46% S 11,67

Gef.: C 54,40% H 6,47% N 10,01% S 11,84%

**Beispiel 12**

30

a) *N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-N- $\epsilon$ -tert.-butyloxycarbonyllysin-[N-(2-benzoylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

Zu einer Lösung von 443 mg Amin hergestellt nach Beispiel 11b) in wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0° C 316 mg Benzoylmercaptoessigsäure-N-hydroxysuccin-  
35 imidoester (1,08 mmol) in Tetrahydrofuran unter Argon und Feuchtigkeitsschluß langsam zugetropft und 2 Stunden bei 0° C, anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

Ausbeute: 65 %

Ber.: C 56,11 % H 6,50 % N 9,03% O 18,04 % S 10,33 %

Gef.: C 55,98 % H 6,86 % N 8,88 % S 10,05 %

5

b) *N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-lysin-[N-(2-benzoylmercapto)acetylaminoethyl)]amid*

621 mg der Titelverbindung aus Beispiel 12a) werden in 5 ml 3 M HCl in Ethylacetat gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 500 mg weiße Kristalle.

10 Ausbeute: 90 %

Ber.: C 51,74 % H 5,97 % N 10,06 % O 14,36 % S 11,51 %

Gef.: C 51,40 % H 6,14 % N 10,10 % S 11,48 %

15 c) *Tc-99m-Komplex von N- $\alpha$ -Toluolsulfonyl-lysin-[N-(2-(benzoylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

10 mg Amid hergestellt nach Beispiel 12b) werden mit 500  $\mu$ l 1N NaOH versetzt und 15 Minuten stehen gelassen. 50  $\mu$ l dieser Lösung werden zu 250  $\mu$ l eines 0,1 M Phosphatpuffers pH 8,5 gegeben und mit 50  $\mu$ l einer Citratlösung (50 mg Trinatriumcitrat in 1,0 ml Wasser) und 2,5  $\mu$ l einer Zinn(II)-chlorid-Lösung (5,0 mg Zinn(II)-chlorid in 1,0 ml 0,1 N HCl) versetzt. Anschließend wird mit 50  $\mu$ l eines Tc-99m-Generatoreluats versetzt und 15 Minuten stehen gelassen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC bestimmt (>95 %).

25

### Beispiel 13

a) *N-[3-(N-tert.-butyloxycarbonyl)aminobenzolsulfonyl]-glycinmethylester*

Eine Lösung von 2,12 g (10 mmol) der Aminoverbindung hergestellt nach Beispiel 7b) und 3 g Triethylamin (30 mmol) in 50 ml Dioxan wird mit 7,4 g Di-tert.-butyldicarbonat (34 mmol) in einer Portion versetzt. (Gasentwicklung!). Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit Essigester dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>),  
35 eingengt und umkristallisiert.

Ausbeute: 85 %

Ber.: C 48,83 % H 5,85 % N 8,13 % O 27,88 % S 9,31 %

Gef.: C 47,44 % H 5,93 % N 8,57 % S 9,66 %

b) *N*-[3-(*N*-*tert.*-butyloxycarbonyl)aminobenzolsulfonyl]-glycyl-[*N'*-(2-aminoethyl)amid

5 Zu einer siedenden Lösung von 42 g Ethylendiamin (700 mmol) in 100 ml wasserfreiem Toluol wird langsam eine Lösung von 12,11 g des Glycinesters hergestellt nach Beispiel 13a) (35 mmol) in 250 ml wasserfreiem Toluol/Dioxan oder gegebenenfalls nur Dioxan zugetropft und unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

10 Ausbeute: 78 %

Ber.:	C 44,06 %	H 6,16 %	N 13,70 %	O 19,56 %	S 7,84 %
Gef.:	C 45,44 %	H 6,63 %	N 14,57 %		S 7,66 %

15 c) *N*-[3-(*N*-*tert.*-butyloxycarbonyl)aminobenzolsulfonyl]-glycyl-{*N'*-[(*S*-benzoylmercapto)acetyl]-(2-aminoethyl)}amid

5 mmol der *S*-Benzoylmercaptoessigsäure (0,98 g) und 10 mmol NEt<sub>3</sub> (1,4 ml) und 5 mmol des Amins hergestellt nach Beispiel 13b) (1,86 g) werden mit 50 ml Dichlormethan versetzt und auf 10° C gekühlt. Anschließend werden 5,5 mmol (1,375 g) BOP-Cl zugegeben und unter Wasserkühlung gerührt. (Nach 10-20 Minuten erhält man eine klare Lösung). Anschließend rührt man noch 1 Stunde gerührt, versetzt mit Wasser und bringt mit 4 n HCl auf pH 1-1,5.

Ausbeute: 62 %

Ber.:	C 52,16 %	H 5,84 %	N 10,14 %	O 20,27 %	S 11,60 %
25 Gef.:	C 53,44 %	H 6,63 %	N 10,57 %		S 11,66 %

d) *N*-[3-aminobenzolsulfonyl]-glycyl-{*N'*-[(*S*-benzoylmercapto)acetyl]-(2-aminoethyl)}amid

30 Zu einer Lösung von 552 mg des geschützten Amins hergestellt nach Beispiel 13c) (1 mmol) in 5 ml EtOAc wird eine frisch hergestellte Lösung von 3M HCl in EtOAc (10 ml, 30 mmol) zugegeben. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

35 Ausbeute: 93 %

Ber.:	C 46,86 %	H 4,76 %	N 11,51 %	O 16,43 %	S 13,17 %
Gef.:	C 45,44 %	H 5,33 %	N 10,57 %		S 13,66 %

e) *N*-[3-isothiocyanatobenzolsulfonyl]-glycyl-*{N'*-[(*S*-benzoylmercapto)acetyl]-  
(2-aminoethyl)}amid

Zu einer Lösung von 200 mg *N*-[(3-Aminosulfonyl)]glycyl-*{N'*-[(acetylmercapto)-  
5 acetyl](2-aminoethyl)}amid hergestellt nach Beispiel 13d) und 20 µl Triethylamin in 4 ml  
Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß die Lösung von 65 mg Thiophosgen in  
wenig Dichlormethan zugetropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach  
Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der in Chloroform aufgenommen  
wird und mit 0,1 %iger Zitronensäure gewaschen, zweimal mit Natriumchlorid-Lösung  
10 und einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 66 %

Ber.:	C 48,77 %	H 4,09 %	N 11,37 %	O 16,24 %	S 19,53 %
Gef.:	C 48,44 %	H 4,63 %	N 11,75 %		S 20,06 %

15

#### Beispiel 14

a) *N*-Toluolsulfonyl-*O*-methoxycarbonylmethyl[*N*-(2-aminoethyl)tyrosinamid]

In eine Lösung von 4,35 g Amin hergestellt nach Beispiel 8e) (10 mmol) in 100 ml  
20 wasserfreies Methanol wird HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet und über Nacht  
gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein kristalliner Rückstand.

Ausbeute: 92 %

Ber.:	C 51,90 %	H 5,81 %	N 8,65 %	O 19,75 %	S 6,60 %
Gef.:	C 51,59 %	H 5,93 %	N 8,47 %		S 6,49 %

25

b) *N*-Toluolsulfonyl-*O*-methoxycarbonylmethyltyrosin-[*N*-(2-tritylmercapto)-  
acetylaminoethyl)]amid

Zu einer Lösung von 4,35 g Amin hergestellt nach Beispiel 14a) (10 mmol) und 2,02 g  
30 Triethylamin in Tetrahydrofuran/Wasser wird bei 0° C 4,66 g  
S-Tritylmercaptoessigsäure-*N*-hydroxysuccinimidoester (10,8 mmol) in Tetrahydrofuran  
unter Argon langsam zugetropft und 2 Stunden bei 0° C, anschließend 12 Stunden bei  
Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand  
chromatographiert (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

35 Ausbeute: 68 %

Ber.:	C 65,86 %	H 5,66 %	N 5,49 %	O 14,62 %	S 8,37 %
Gef.:	C 65,66 %	H 5,71 %	N 5,36 %		S 8,21 %

c) *N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyltyrosin-[N-(2-tritylmercapto)acetyl-aminoethyl]amid*

Die Lösung von 766 mg des Methylesters hergestellt nach Beispiel 14b) (1 mmol) in  
 5 2,5 ml Methanol wird zu einer methanolischen KOH-Lösung gegeben und bei  
 Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abgezogen,  
 das Kaliumsalz in Wasser aufgenommen, schwach angesäuert und mit Chloroform  
 extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und  
 eingeeengt.

10 Ausbeute: 63 %

Ber.: C 65,49 % H 5,50 % N 5,59 % O 14,90 % S 8,53 %

Gef.: C 65,26 % H 5,72 % N 5,43 % S 8,43 %

15 d) *N-Toluolsulfonyl-[(HOOC-Trp-Ile-Ile Asp-Leu-His Gly-NH)-  
 carbonylmethyltyrosin-[N-(2-tritylmercapto)acetylaminoethyl]amid*

Zu einer Lösung von 1 mmol der Säure (980 mg) hergestellt nach Beispiel 14c) und  
 115 mg N-Hydroxysuccinimid (1 mmol) in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid  
 werden bei 0° C 206 mg Dicyclohexylcarbodiimid (1 mmol) gelöst in 2 ml  
 20 Dimethylformamid innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Es wird zunächst weitere 30  
 Minuten bei 0° C gerührt, anschließend die Lösung von 1 mmol des Peptids (853 mg)  
 H<sub>2</sub>N-Gly-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp (hergestellt in Analogie zu Barany und Merrifield,  
 The Peptides: Analysis, Biology, Academic Press New York, 1980; Steward und Young,  
 Solid Phase Peptides Syntheses, 2nd ed.; Pierce Chemical W., Rockford, IL, 1984) und  
 25 304 mg (3mmol) Triethylamin in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid unter  
 Argonatmosphäre innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Es wird noch 12 Stunden bei  
 Raumtemperatur gerührt, 200 µl Eisessig zugegeben, nochmals 30 Minuten gerührt, das  
 Produkt vom N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und der Rückstand eingeeengt. Nach  
 30 Verrühren mit Diethylether verbleibt ein weißer Rückstand, der aus Dimethylformamid /  
 Ether umkristallisiert wird.

Ausbeute: 35 %

Ber.: C 62,07 % H 6,29 % N 4,04 % O 16,13 % S 4,04 %

Gef.: C 61,77 % H 6,52 % N 4,32 % S 4,34 %

e) *N-Toluolsulfonyl-[(HOOC-Trp-Ile-Ile Asp-Leu-His Gly-NH)carbonyl]-methyltyrosin-[N-(mercapto)acetylaminoethyl]amid*

Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden unter einer Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 530 mg der geschützten S-Verbindung hergestellt nach Beispiel 14d) (0,3 mmol) und eine Spur Anisol gegeben und kurz zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Tetrahydrofuran aufgenommen, eingeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 59 %

Ber.:	C 56,67 %	H 6,32 %	N 13,42 %	O 18,87 %	S 4,73 %
10 Gef.:	C 56,14 %	H 6,48 %	N 12,98 %		S 4,81 %

f) *Tc-99m-Komplex von N-Toluolsulfonyl-[(HOOC-Trp-Ile-Ile Asp-Leu-His Gly-NH)carbonylmethyltyrosin-[N-(mercaptoacetyl)aminoethyl]amid*

1 mg der vorgenannten Verbindung (Beispiel 14e) wird in 100 µl EtOH/Wasser 1:1 gelöst. 50 µl dieser Lösung werden mit 100 µl eines 0,1 M Phosphatpuffers pH 9,5 und 100 µl einer Tc-99m-Gluconat-Lösung versetzt. Die Markierungsausbeute ist > 95 %. (HPLC, LiChrospher RP18, H<sub>2</sub>O/MeCN + 0,1 % TFA).

20

### Beispiel 15

a) *N-Toluolsulfonyl-O-t-butylloxycarbonylmethyltyrosin-[N-(2-(benzoylmercapto)-acetylaminoethyl)]amid*

25 2 mmol S-Benzoyl-2-mercaptoessigsäure (394 mg) und 4 mmol NEt<sub>3</sub> (560 µl) und 2 mmol (982 mg) der nach Beispiel 8d) erhaltenen Verbindung werden mit 5 ml Dichlormethan versetzt und auf 10° C gekühlt. Anschließend werden 2 mmol (509 mg) BOP-Cl zugegeben und unter Wasserkühlung 12 Stunden gerührt, dann mit Wasser versetzt und mit 4 N HCl auf pH 1-1,5 gebracht. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit NaHCO<sub>3</sub> und Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 76 %

Ber.:	C 59,18 %	H 5,87 %	N 6,27 %	O 19,11 %	S 9,58 %
30 Gef.:	C 60,88 %	H 5,89 %	N 5,63 %		S 8,74 %

35

b) *N-Toluolsulfonyl-O-carboxymethyltyrosin-[N-(2-benzoylmercapto)acetyl-aminoethyl]amid*

Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden bei Raumtemperatur 644 mg der geschützten S-Verbindung hergestellt nach Beispiel 15a) (1 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen,  
 5 der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt und chromatographiert.

Ausbeute: 77 %

Ber.:	C 56,76 %	H 5,09 %	N 6,85 %	O 20,86 %	S 10,45 %
10 Gef.:	C 57,14 %	H 5,68 %	N 7,23 %		S 11,31 %

c) *N-Toluolsulfonyl-[(HOOC-Trp-Ile-Ile Asp-Leu-(D-Trp)-NH)carbonylmethyltyrosin-[N-(2-benzoylmercapto)acetylaminoethyl]amid*

15 Zu einer Lösung von 1 mmol der Säure (614 mg) hergestellt nach Beispiel 15b) und 115 mg N-Hydroxysuccinimid (1 mmol) in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0° C 206 mg Dicyclohexylcarbodiimid (1 mmol) gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Es wird zunächst weitere 30 Minuten bei 0° C  
 20 gerührt, anschließend die Lösung von 1 mmol des Peptids (845 mg) H<sub>2</sub>N-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp (hergestellt in Analogie zu Barany und Merrifield, The Peptides: Analysis, Biology, Academic Press, New York, 1980; Steward und Young, Solid Phase Peptides Syntheses, 2nd ed.; Pierce Chemical W., Rockford, IL 1984) und 304 mg (3 mmol) Triethylamin in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid unter  
 25 Argonatmosphäre innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Es wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 200 µl Eisessig zugegeben, nochmals 30 Minuten gerührt, das Produkt vom N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und der Rückstand zweimal mit siedendem Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne eingeeengt und chromatographiert. (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

30 Ausbeute: 40 %

Ber.:	C 60,86 %	H 6,23 %	N 10,69 %	O 17,77 %	S 4,45 %
Gef.:	C 60,77 %	H 6,42 %	N 10,32 %		S 4,65 %

35 d) *Tc-99m-Komplex von N-Toluolsulfonyl-[(HOOC-Trp-Ile-Ile Asp-Leu-(D-Trp)-NH)carbonylmethyltyrosin-[N-(2-mercaptoacetyl)aminoethyl]amid*

2 mg der Verbindung hergestellt nach Beispiel 15c) wird in 100 µl EtOH gelöst und mit 100 µl 1N NaOH versetzt. Nach 15 Minuten werden 50 µl dieser Lösung zu 250 µl

- eines 0,1 M Phosphatpuffers pH 8,5 gegeben und mit 50 µl einer Citratlösung (50 mg Trinatriumcitrat in 1,0 ml Wasser) und 2,5 µl einer Zinn(II)-chlorid-Lösung (5,0 mg Zinn(II)chlorid in 1,0 ml 0,1N HCl) versetzt. Anschließend wird mit 50 µl eines Tc-99m-Generatoreluats versetzt und erneut 15 Minuten stehen gelassen. Die
- 5 Markierungsausbeute (>95 %) wird mittels HPLC bestimmt.

### Beispiel 16

- 10 a) *N-Tosyl-tyrosinmethylester-4-benzylether*  
 Zu 50 g (155,37 mmol) Tyrosinmethylester-4-benzylether Hydrochlorid in 300 ml Pyridin tropft man bei 0°C eine Lösung aus 32,58 g (171 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 ml Pyridin zu und rührt 3 Stunden bei 0°C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 500 ml Methylenchlorid
- 15 gelöst. Man schüttelt die organische Phase 2 mal mit 300 ml 5 N Salzsäure aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 68,29 g eines farblosen kristallinen Pulvers erhalten.  
 Ausbeute: 93 %
- 20 Ber.: C 65,58% H 5,73% N 3,19% S 7,29%  
 Gef.: C 65,30% H 5,81% N 3,02% S 7,18%
- b) *2-(4-Benzylxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*
- 25 45 g (102,38 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 16a) werden innerhalb 1 Stunde in 1 l 1,2 Diaminoethan eingetragen und anschließend 3 Stunden bei 80°C gerührt. Man dampft den Rückstand zur Trockene ein und rührt den Rückstand in 200 ml Wasser aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen. Dann wird über Nacht im Vakuum bei 60°C getrocknet. Es werden 46,91 g eines cremefarbenen,
- 30 amorphen Pulvers erhalten.  
 Ausbeute: 98 %  
 Ber.: C 64,22% H 6,25% N 8,95% S 6,86%  
 Gef.: C 64,05% H 6,17% N 9,05% S 6,78%
- 35 c) *9-Chloro-2-(4-benzylxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triaza-nonan-3,8-dion*  
 10 g (21,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 2,38 g (23,53 mmol) Triethylamin zugesetzt. Bei 0°C werden 2,66 g (23,53

mmol) Chloracetylchlorid in 20 ml Chloroform innerhalb 30 Minuten zugetropft. Man rührt 30 Minuten bei 0°C. Es werden 200 ml 1 N Salzsäure zugesetzt und kräftig durchgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 10,36 g eines cremefarbenen, kristallinen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 89 %

Ber.: C 59,61% H 5,56% N 7,72% S 5,89% Cl 6,52%

Gef.: C 59,50% H 5,69% N 7,55% S 5,71% Cl 6,38%

10

d) *10-Benzoyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*  
9 g (16,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 1,67 g (16,54 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend gibt man 2,29 g (16,54 mmol) Thiobenzoessäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und schüttelt einmal mit 2 N Salzsäure und einmal mit einer 5 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 9,61 g eines farblosen, kristallinen Pulvers erhalten.

20 Ausbeute: 90 %

Ber.: C 63,24% H 5,46% N 6,51% S 9,93%

Gef.: C 63,15% H 5,57% N 6,40% S 9,81%

## 25 Beispiel 17

a) *10-Acetyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*  
9 g (16,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 1,67 g (16,54 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend gibt man 1,28 g (16,54 mmol) Thioessigsäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt auf Raumtemperatur, schüttelt mit 2 N Salzsäure und anschließend mit einer 5 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Aceton umkristallisiert. Es werden 8,20 g cremefarbene Kristalle erhalten.

35 Ausbeute: 85 %

Ber.: C 59,67% H 5,70% N 7,20% S 10,98%

Gef.: C 59,51% H 5,81% N 7,05% S 10,80%

**Beispiel 18**

a) *10-Trifluoracetyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

5  
9 g (16,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 1,67 g (1654 mmol) Trifluormethylthioessigsäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt auf Raumtemperatur, schüttelt mit 2 N Salzsäure und anschließend mit einer 1 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird  
10 über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Aceton/ Ether umkristallisiert. Es werden 8,75 g farbloser Kristalle erhalten.

Ausbeute: 83 %

Ber.: C 54,62% H 4,74% N 6,59% S 10,05% F 8,94%

Gef.: C 54,47% H 4,61% N 6,50% S 9,90% F 8,81%

15

**Beispiel 19**

a) *N-Mesyl-tyrosinmethylester-4-benzylether*

20 Zu 50 g (155,37 mmol) Tyrosinmethylester-4-benzylether Hydrochlorid in 300 ml Pyridin tropft man bei 0°C 19,58 g (171 mmol) Methansulfonsäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Man schüttelt die organische Phase 2 mal mit 300 ml  
25 5 N Salzsäure aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 53,64 g eines farblosen, kristallinen Pulvers erhalten.

Ausbeute: 95 %

Ber.: C 59,49% H 5,82% N 3,85% S 8,82%

Gef.: C 59,30% H 5,95% N 3,71% S 8,70%

30

b) *2-(4-Benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

37,2 g (102,38 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 19a) werden innerhalb 1 Stunde in 1 Liter 1,2 Diaminoethan eingetragen und anschließend 3 Stunden bei 80°C gerührt.  
35 Man dampft den Rückstand zur Trockene ein und rührt den Rückstand in 200 ml Wasser aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen. Dann wird über Nacht im Vakuum bei 60°C getrocknet. Es werden 37,68 g eines cremefarbenen, amorphen Pulvers erhalten.

45

Ausbeute: 97 %

Ber.: C 56,97% H 6,64% N 11,07% S 8,45%

Gef.: C 56,81% H 6,72% N 10,93% S 8,32%

5

c) *9-Chloro-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triaza-nonan-3,8-dion*

10 g (26,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 2,93 g (28,99 mmol) Triethylamin zugesetzt. Bei 0°C werden 3,27 g (28,99 mmol) Chloracetylchlorid in 20 ml Chloroform innerhalb 30 Minuten zugetropft.

10 Man rührt 30 Minuten bei 0°C. Es werden 200 ml 1 N Salzsäure zugesetzt und kräftig durchgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 10,93 g eines cremefarbenen kristallinen Feststoffes erhalten.

15 Ausbeute: 91 %

Ber.: C 52,68% H 5,75% N 9,22% S 7,03% Cl 7,78%

Gef.: C 52,51% H 5,82% N 9,13% S 6,90% Cl 7,68%

20 d) *10-Benzoyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-10-thia-1,4,7-triaza-decan-3,8-dion*

7,54 g (16,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 1,67 g (16,54 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend gibt man 2,29 g (16,54 mmol) Thiobenzoessäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß.

25 Man kühlt auf Raumtemperatur ab und schüttelt einmal mit 2 N Salzsäure und einmal mit einer 5 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 8,11 g eines farblosen, kristallinen Pulvers erhalten.

Ausbeute: 88 %

30 Ber.: C 58,15% H 5,60% N 7,53% S 11,50%

Gef.: C 58,03% H 5,71% N 7,61% S 11,38%

**Beispiel 20**

35

a) *9-Chloro-2-(4-hydroxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

20 g (36,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c) werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und 2 ml Eisessig zugegeben. Dann werden 3 g Palladium-

Katalysator (10 % Pd/C) zugesetzt und über Nacht hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Es werden 16,52 g eines amorphen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 99 %

5	Ber.:	C 52,92%	H 5,33%	N 9,26%	S 7,06%	Cl 7,81%
	Gef.:	C 52,81%	H 5,26%	N 9,11%	S 6,93%	Cl 7,72%

b) *9-Chloro-2-(4-palmitoyloxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

10 10 g (22,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 2,45 g (23,53 mmol) Triethylamin zugesetzt. Bei 0°C tropft man innerhalb 10 Minuten 6,66 g (24,23 mmol) Palmitinsäurechlorid zu und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur nach. Man schüttelt mit 200 ml 2 N Salzsäure aus, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel  
15 chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Aceton=20:1). Es werden 11,90 g eines wachsartigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 78 %

20	Ber.:	C 62,45%	H 7,86%	N 6,07%	S 4,63%	Cl 5,12%
	Gef.:	C 62,28%	H 7,70%	N 5,89%	S 4,54%	Cl 4,98%

c) *10-Benzoyl-2-(4-palmitoyloxybenzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

8 g (11,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b) werden in 100 ml Chloroform gelöst und 1,17 g (11,55 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend gibt man 1,60 g  
25 (11,55 mmol) Thiobenzoesäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und schüttelt einmal mit 2 N Salzsäure und einmal mit einer 5 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton: 20:10:1). Es werden 8,53 g farbloser  
30 Blättchen (aus Ether) erhalten.

Ausbeute: 93 %

	Ber.:	C 65,04%	H 7,49%	N 5,29%	S 8,07%
	Gef.:	C 64,90%	H 7,55%	N 5,17%	S 7,91%

**Beispiel 21**

a) *Phenolester vom 3-Cholesterinbernsteinsäurehalbester mit 9-Chlor-2-(4-hydroxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazanonan 3,8-dion*

5 10 g (22,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a) und 10,72 g (22,03 mmol) Cholesterinbernsteinsäurehalbester werden in 49 ml Dimethylformamid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 300 mg 4-Dimethylaminopyridin und 5,45 g (26,44 mmol) Dicyclohexylcarbonyl zugesetzt und 3 h bei 0°C gerührt. Über Nacht läßt man bei Raumtemperatur rühren. Es werden 50 ml Ether zugesetzt und vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert, das Filtrat wird mit 250 ml Essigester verdünnt und 5 mal mit 10 200 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Essigester= 10:5:1) chromatographiert. Es werden 17,60 g eines wachsartigen Feststoffes erhalten.

15 Ausbeute: 78 %

Ber.: C 66,39% H 7,87% N 4,55% S 3,48% Cl 3,84%

Gef.: C 66,28% H 7,95% N 4,47% S 3,31% Cl 3,70%

20 b) *Phenolester vom Cholesterinbernsteinsäurehalbester mit 10-Benzoyl-2-(4-hydroxybenzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

6 g (6,50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a) werden in 50 ml Chloroform gelöst und 0,66 g (6,50 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend gibt man 0,9 g (6,50 mmol) Thiobenzoessäure zu und kocht 10 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt auf 25 Raumtemperatur ab und schüttelt einmal mit 2 N Salzsäure und einmal mit einer 5 %igen Natriumcarbonatlösung aus. Die organische Phase wird abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Methyl-tert.-butylether umkristallisiert. Es werden 6,06 g wachsartiger Blättchen erhalten.

30 Ausbeute: 91 %

Ber.: C 68,01% H 7,58% N 4,10% S 6,26%

Gef.: C 67,85% H 7,43% N 3,98% S 6,17%

**Beispiel 22**

a) *7-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

5 20 g (42,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b) werden in 200 ml Chloroform gelöst und 4,76 g (47,05 mmol) Triethylamin zugegeben. Bei 0°C wird eine Lösung aus 10,27 g (47,05 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 50 ml Chloroform zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man schüttelt 3 mal mit 5 %iger Natriumcarbonatlösung aus, trocknet die organische  
10 Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 22,34 g farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 92 %

Ber.: C 63,47% H 6,57% N 7,40% S 5,65%

Gez.: C 63,31% H 6,42% N 7,45% S 5,49%

15

b) *7-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(4-hydroxybenzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

21 g (36,99 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22a) werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und 4 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über  
20 Nacht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Es werden 16,39 g eines glasigen Schaumes erhalten, der nach kurzer Zeit erstarrt.

Ausbeute: 99 %

Ber.: C 57,84% H 6,54% N 8,80% S 6,71%

Gez.: C 57,70% H 6,61% N 8,69% S 6,54%

25

c) *7-N-tert. Butoxycarbonyl-2-[4-(benzyloxycarbonylmethoxy)-benzyl]-1-tosyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*

15 g (33,51 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22b), 7,68 g (33,51 mmol)  
30 Bromessigsäurebenzylester und 13,8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat werden in 300 ml Acetonitril 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von den Salzen ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst und 2 mal mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel  
35 chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton: 20/10/1). Es werden 10,69 g eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 51%

49

Ber.: C 61,42% H 6,28% N 6,72% S 5,12%  
 Gef.: C 61,27% H 6,09% N 6,68% S 5,03%

- 5 d) *1-Tosyl-2-(4-(benzyloxycarbonylmethoxy)-benzyl)-1,4,7-triazaheptan-3-on (als Trifluoracetat-Salz)*

10 g (15,98 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22c) werden 1 Stunde in 100 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Man engt im Vakuum zur Trockene ein. Es werden 10,22 g eines glasigen Schaumes erhalten, der beim Stehenlassen erstarrt.

10 Ausbeute: 100 %

Ber.: C 54,45% H 5,04% N 6,57% S 5,01% F 8,91%  
 Gef.: C 54,51% H 5,10% N 6,43% S 4,89% F 9,15%

- 15 e) *9-chloro-2-(4-(benzyloxycarbonylmethoxy)-benzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

10 g (15,63 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22d) und 4,75 g (46,90 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C werden 1,94 g (17,19 mmol) Chloracetylchlorid innerhalb 30 Minuten zugetropft und anschließend 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die organische Phase wird 2 mal mit 5 %iger Salzsäure und 2 mal mit Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigester= 20:1). Es werden 7,62 g eines wachsartigen Feststoffes erhalten.

25 Ausbeute: 81 %

Ber.: C 57,85% H 5,36% N 6,98% S 5,32% Cl 5,89%  
 Gef.: C 57,70% H 5,49% N 6,82% S 5,25% Cl 5,78%

- 30 f) *9-Chloro-2-(4-(carboxymethoxy)-benzyl)-1-tosyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

7 g (11,63 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22e) werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Man hydriert über Nacht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 5,89 g eines glasigen Feststoffes erhalten.

35 Ausbeute: 99 %

Ber.: C 51,61% H 5,12% N 8,21% S 6,26% Cl 6,92%  
 Gef.: C 51,45% H 5,03% N 8,13% S 6,11% Cl 6,79%

g) *10-Acetyl-2-(4-(carboxymethyloxy)-benzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

5 g (9,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22f) werden in 80 ml Chloroform  
5 gelöst und 1,98 g (19,53 mmol) Triethylamin zugesetzt. Man gibt 0,74 g (9,77 mmol) Thioessigsäure zu und erhitzt 10 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird in 200 ml eisgekühlte 5 %ige Salzsäure gegossen und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel:  
10 Hexan/Essigsäureethylester= 3:1) ergibt 4,47 g der Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 83 %

Ber.: C 52,26% H 5,30% N 7,62% S 11,62%

Gef.: C 52,11% H 5,39% N 7,50% S 11,49%

15

h) *N-Hydroxysuccinimidester von 10-Acetyl-2-(4-(carboxymethyloxy)-benzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

4 g (7,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22g), 1,65 g (7,98 mmol)  
20 Dicyclohexylcarbodiimid, 30 mg 4-Dimethylaminopyridin und 0,92 g (7,98 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 0°C in 20 ml Chloroform gelöst und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 24 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Man setzt 20 ml Ether zu, saugt den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert  
25 (Laufmittel: Methylenchlorid/Dioxan= 10:1). Es werden 4,09 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 87 %

Ber.: C 51,84% H 4,97% N 8,64% S 9,88%

Gef.: C 51,68% H 4,80% N 8,53% S 9,68%

30

### Beispiel 23

a) *4-Nitrophenolester von 10-Acetyl-2-(4-(carboxymethyloxy)-benzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

4 g (7,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22g), 1,11 g (7,97 mmol)  
4-Nitrophenol, 30 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,65 g (7,97 mmol)  
Dicyclohexylcarbodiimid werden bei 0°C in 20 ml Chloroform gelöst und 3 Stunden bei

dieser Temperatur gerührt. Dann wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt 20 ml Ether zu, saugt vom ausgefallenen Niederschlag ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Dioxan= 15:1). Es werden 3,85 g eines cremefarbenen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 79 %

Ber.: C 53,56% H 4,79% N 8,33% S 9,53%

Gef.: C 53,41% H 4,63% N 8,17% S 9,38%

10

### Beispiel 24

a) *Pentafluorphenolester von 10-Acetyl-2-(4-(carboxymethyloxy)-benzyl)-1-tosyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

15 4 g (7,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22g), 1,47 g (7,97 mmol) Pentafluorphenol, 30 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,65 g (7,97 mmol)

Dicyclohexylcarbodiimid werden bei 0°C in 20 ml Chloroform gelöst und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt 20 ml Ether zu, saugt vom ausgefallenen Niederschlag ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Dioxan= 15:1). Es werden 3,95 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

20 Ausbeute: 76 %

Ber.: C 50,20% H 3,93% N 5,85% S 8,93% F 13,24%

Gef.: C 50,05% H 3,87% N 5,69% S 8,71% F 13,03%

25

### Beispiel 25

a) *7-N-tert. Butoxycarbonyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*  
30 16,23 g (42,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b) werden in 200 ml Chloroform gelöst und 4,76 g (47,05 mmol) Triethylamin zugegeben. Bei 0°C wird eine Lösung aus 10,27 g (47,05 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat in 50 ml Chloroform zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man schüttelt 3 mal mit 5 %iger Natriumcarbonatlösung aus,  
35 trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Es werden 20,19 g eines schaumigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 96 %

52

Ber.: C 58,64% H 6,77% N 8,55% S 6,52%

Gef.: C 58,48% H 6,59% N 8,41% S 6,42%

- 5 b) *7-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(4-hydroxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-3-on*  
 20 g (40,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a) werden in 300 ml  
 Methylenchlorid gelöst und 4 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man  
 hydriert über Nacht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene  
 eingengt. Es werden 16,17 g eines glasigen Schaumes erhalten, der nach kurzer Zeit  
 10 erstarrt.

Ausbeute: 99 %

Ber.: C 50,86% H 6,78% N 10,47% S 7,99%

Gef.: C 50,70% H 6,69% N 10,31% S 7,78%

15

- c) *7-N-tert.-Butoxycarbonyl-2-(4-benzyloxycarbonylmethyloxy)-benzyl)-1-mesyl-  
 1,4,7-triazaheptan-3-on*

- 15 g (37,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25b), 8,56 g (37,36 mmol)  
 Bromessigsäurebenzylester und 13,8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat werden in 300 ml  
 20 Acetonitril 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von den Salzen ab und engt  
 das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst und 2  
 mal mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat  
 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel  
 chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Hexan/Aceton= 20/10/1). Es werden  
 25 10,06 g schaumiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 49 %

Ber.: C 56,82% H 6,42% N 7,64% S 5,83%

Gef.: C 56,65% H 6,35% N 7,51% S 5,72%

30

- d) *2-(4-(Benzyloxycarbonylmethyloxy)-benzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-3-on (als  
 Trifluoressigsäuresalz)*

- 10 g (18,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25c) werden 1 Stunde in 100 ml  
 Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Man engt im Vakuum zur Trockene ein.  
 35 Es werden 9,95 g eines glasigen Schaumes erhalten, der bei Stehenlassen erstarrt.

Ausbeute: 97 %

Ber.: C 49,02% H 5,01% N 7,46% S 5,69% F 10,11%

Gef.: C 48,91% H 4,90% N 7,30% S 5,51% F 9,96%

e) *9-Chlor-2-(4-(benzyloxycarbonylmethoxy)-benzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

5 9 g (15,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25d), 1,78 g (17,57 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C werden 1,98 g (17,57 mmol) Chloracetylchlorid innerhalb 30 Minuten zutropft und anschließend 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die organische Phase wird 2 mal mit 5 %iger Salzsäure und 2 mal mit Wasser  
10 ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

Methylenchlorid/Essigester= 20:1).

Ausbeute: 83 %

Ber.: C 52,52% H 5,37% N 7,99% S 6,09% Cl 6,74%

Gef.: C 52,37% H 5,43 N 7,81 S 5,93% Cl 6,58%

15

f) *9-Chlor-2-(4-(carboxymethoxy)-benzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-3,8-dion*

6,5 g (12,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25e) werden in 150 ml  
20 Methylenchlorid gelöst und mit 2 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Man hydriert über Nacht. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 5,33 g eines glasigen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 99 %

Ber.: C 44,09% H 5,09% N 9,64% S 7,36% Cl 8,13%

Gef.: C 43,93% H 4,95% N 9,52% S 7,22% Cl 8,03%

25

g) *10-Acetyl-2-(4-(carboxymethoxy)-benzyl)-1-mesyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

5 g (11,47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22f) werden in 80 ml Chloroform  
30 gelöst und 1,98 g (19,53 mmol) Triethylamin zugesetzt. Man gibt 0,74 g (9,77 mmol) Thioessigsäure zu und erhitzt 10 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird in 200 ml eisgekühlte 5 %ige Salzsäure gegossen und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel:  
35 Hexan/Essigsäureethylester= 3:1) ergibt 4,64 g der Titelverbindung als glasigen Feststoff.

Ausbeute: 85 %

54

Ber.: C 45,46% H 5,30% N 8,84% S 13,48%  
 Gef.: C 45,28% H 5,17% N 8,61% S 13,38%

- 5 h) *N-Hydroxysuccinimidester von 10-Acetyl-2-(4-(carboxymethoxy)-benzyl)-1-mesyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion*

4 g (8,41 mmol) 4 g (7,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25g), 1,91 g  
 (9,25 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 30 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,06 g  
 10 (9,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 0°C in 20 ml Chloroform gelöst und  
 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend wird 24 Stunden bei  
 Raumtemperatur weitergerührt. Man setzt 20 ml Ether zu, saugt vom ausgefallenen  
 Dicyclohexylharnstoff ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an  
 Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Dioxan= 10:1). Man erhält  
 15 3,47 g eines cremefarbenen Feststoffes.

Ausbeute: 72 %

Ber.: C 46,15% H 4,93% N 9,78% S 11,20%  
 Gef.: C 46,03% H 4,83% N 9,64% S 11,05%

20

### Beispiel 26

- a) *3-Glycerin-Ester von 10-Acetyl-2-(4-(carboxymethoxy)-benzyl)-1-mesyl-10-thia-1,4,7-triazadecan-3,8-dion mit Glycerin-1,2-dipalmitat*

25 2 g (5,27 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25g), 20 mg 4-Dimethylaminopyridin,  
 3,30 g (5,80 mmol) Glycerin-1,2-dipalmitinsäureester und 1,20 g (5,80 mmol) Dicyclo-  
 hexylcarbodiimid werden bei 0°C in 5 ml Chloroform gelöst und 3 Stunden bei dieser  
 Temperatur gerührt. Dann rührt man 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es werden 20 ml  
 Ether zugesetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur  
 30 Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:  
 Hexan/Essigsäureethylester= 30:1). Man erhält 3,35 g eines wachsartigen Feststoffes.

Ausbeute: 62 %

Ber.: C 62,02% H 8,94% N 4,09% S 6,25%  
 Gef.: C 61,91% H 8,75% N 3,91% S 6,18%

35

**Beispiel 27**a) *4-Benzylether von N-Mesyl-Tyrosin*

10 g (27,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a) und 5,50 g (137,6 mmol)  
5 Natriumhydroxid werden in einer Mischung aus 50 ml Wasser/150 ml Ethanol 3 Stunden  
unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 200 ml  
3 N Salzsäure auf und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die ausgefallene Säure wird  
abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet. Es werden  
9,42 g cremefarbenen Feststoffes erhalten.

10 Ausbeute: 98 %

Ber.: C 58,44% H 5,48% N 4,01% S 9,18%

Gef.: C 58,28% H 5,37% N 3,91% S 9,02%

15 b) *6,6'-Bis-[1-N-tert. butoxycarbonyl-1,4-diaza-hexan-3-on]-disulfid*

10 g (65,67 mmol) Cystamin, 11,50 g (65,67 mmol) N-Boc-Glycin und 14,90 g  
(72,24 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden bei 0°C in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst  
und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 12 Stunden bei Raum-  
temperatur gerührt. Man setzt 50 ml Ether zu und saugt von ausgefallenen Niederschlag  
20 ab. und dampft das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel  
chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Aceton= 6:1). Es werden 20,84 g eines glasigen  
Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 68 %

Ber.: C 46,33% H 7,34% N 12,01% S 13,74%

25 Gef.: C 46,15% H 7,28% N 11,93% S 13,67%

c) *6,6'-Bis-[1,4-Diaza-hexan-3-on]-disulfid*

20 g (42,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27b) werden in 100 ml  
30 Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur  
Trockene ein, nimmt den Rückstand mit 300 ml 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung auf  
und extrahiert 6 mal mit 50 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden  
über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es werden 10,96 g eines  
leicht gelb gefärbten Feststoffes erhalten.

35 Ausbeute: 96 %

Ber.: C 36,07% H 6,81% N 21,03% S 24,07%

Gef.: C 35,91% H 6,90% N 20,89% S 23,89%

d) *9,9'-Bis[2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-3,6-dion]disulfid*  
9 g (25,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a), 3,43 g (12,87 mmol) der  
Titelverbindung aus Beispiel 27c) und 6,19 g (30 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid  
5 werden bei 0°C in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und 2 Stunden bei dieser Temperatur  
gerührt. Anschliessend wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt 30 ml  
Ether zu und saugt vom Niederschlag ab. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene  
eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:  
Methylenchlorid/Aceton= 20:1). Es werden 5,59 g eines cremefarbenen Feststoffes  
10 erhalten.

Ausbeute: 48 % [bezogen auf 27c)]

Ber.: C 53,08% H 5,79% N 9,28% S 14,17%

Gef.: C 52,93% H 5,84% N 9,13 S 14,02%

15

### Beispiel 28

a) *4-Benzylether vom N-Mesyl-Tyrosinamid*  
20 g (55,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a) werden in 300 ml  
20 Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 3 Stunden ein Ammoniak-Strom eingeleitet. Man  
dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Es werden  
18.6 g farblose Blättchen erhalten.

Ausbeute: 97 %

Ber.: C 58,60% H 5,79% N 8,04% S 9,20%

25 Gef.: C 58,47% H 5,88% N 7,91% S 9,05%

b) *2-(4-Benzoyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4-diazabutan*  
18 g (51,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a) werden in 200 ml  
30 Tetrahydrofuran gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre 310 ml 1M Diboran in THF  
zugesetzt. Man erhitzt 24 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt auf 0°C im Eisbad und  
setzt 70 ml konzentrierter Salzsäure zu. Anschließend wird 5 Stunden unter Rückfluß  
erhitzt. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 300 ml gesättigter  
Natriumcarbonat-Lösung aufgenommen. Man extrahiert 3 mal mit 100 ml  
35 Methylenchlorid, trocknet die vereinigten Phasen über Magnesiumsulfat und dampft im  
Vakuum zur Trockene ein. Die chromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel  
(Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 10:1). Es werden 15,38 g eines cremefarbenen  
Feststoffes erhalten.

57

Ausbeute: 89 %

Ber.: C 61,05% H 6,63% N 8,38% S 9,59%

Gef.: C 60,91% H 6,54% N 8,27% S 9,41%

5

c) *4-N-Butoxycarbonyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-5-on*

15 g (44,85 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28b) werden in 200 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 5 g (49,34 mmol) Triethylamin und 12,84 g (49,34 mmol) N-tert.-Butoxycarbonyl-glycin-N-hydroxysuccinimidester zugegeben. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird 2 mal mit kalter 5 %iger Salzsäure extrahiert und einmal mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 20,51 g eines amorphen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 93 %

Ber.: C 58,64% H 6,77% N 8,55% S 6,52%

15 Gef.: C 58,47% H 6,85% N 8,43% S 6,41%

d) *2-(4-Benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan-5-on*

20 g (40,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28c) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gelöst. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 200 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung auf und extrahiert 3 mal mit 100 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es werden 15,61 g eines glasigen Feststoffes erhalten.

25 Ausbeute: 98 %

Ber.: C 58,29% H 6,44% N 10,73% S 8,19%

Gef.: C 58,13% H 6,60% N 10,61% S 8,05%

30 e) *9-Chloro-2-(4-Benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-5,8-dion*

10 g (25,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28d) und 2,58 g (25,54 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C tropft man innerhalb 30 Minuten 2,88 g (25,54 mmol) Chloracetylchlorid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C. Es wird auf 200 ml 5 %ige kalte Salzsäure gegossen und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesium getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Es werden 11,36 g eines cremefarbenen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 95 %

58

Ber.: C 53,90% H 5,60% N 8,98% S 6,85% Cl 7,58%  
 Gef.: C 53,80% H 5,71% N 8,91% S 6,73% Cl 7,44%

- 5 f) *10-Benzoyl-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triaza-10-thiadecan-5,8-dion*  
 5 g (10,68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28e), 1,08 g (10,68 mmol)  
 Triethylamin und 1,48 g (10,68 mmol) Thiobenzoessäure werden in 50 ml Chloroform  
 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und chromatographiert  
 der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Aceton= 15:1). Es werden  
 10 4,93 g eines cremefarbenen amorphen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 81 %

Ber.: C 59,03% H 5,48% N 7,38% S 11,26%  
 Gef.: C 58,87% H 5,31% N 7,25% S 11,04%

15

**Beispiel 29**

- a) *9,9'-Bis-[2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-3-on]-disulfid*  
 Zu 10 g (26,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b) und 10,92 g (79 mmol)  
 20 Kaliumcarbonat in 100 ml Acetonitril tropft man in der Siedehitze 2,00 g (13,17 mmol)  
 1,6-Dichlor-3,4-dithiahexan (in 20 ml Acetonitril gelöst) innerhalb 1 Stunde zu. Es wird  
 12 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von den Salzen ab, dampft das Filtrat im  
 Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel  
 (Laufmittel: Methylenchlorid/Isopropanol= 10:1). Man erhält 2,19 g eines leicht gelbge-  
 25 färbten kristallinen Pulvers.

Ausbeute: 19 % (bezogen auf 1,6-Dichlor-3,4-dithiahexan)

Ber.: C 54,77% H 6,43% N 9,58% S 14,62%  
 Gef.: C 54,61% H 6,53% N 9,41% S 14,51%

30

**Beispiel 30**

- a) *6-Chloro-2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4-diazahexan-5-on*  
 10 g (25,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28b) werden zusammen mit 3,03 g  
 35 (29,90 mmol) Triethylamin in 200 ml Chloroform gelöst. Bei 0°C tropft man 3,38 g  
 (29,90 mol) Choracetylchlorid zu und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur. Man gießt  
 auf 200 ml 5 %ige kalte Salzsäure und rührt gut durch. Die organische Phase wird  
 abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene

eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 11,67 g farblose Kristalle.

Ausbeute: 95 %

	Ber.:	C 55,54%	H 5,64%	N 6,82%	S 7,80%	Cl 8,63%
5	Gef.:	C 55,38%	H 5,71%	N 6,67%	S 7,63%	Cl 8,51%

b) *9,9'-Bis-[2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-5-on]-disulfid*

10 g (24,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 30a), 1,52 g (10 mmol) Cystamin und 8,29 g (60 mol) Kaliumcarbonat werden in 150 ml Tetrahydrofuran 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von den Salzen ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 15:1). Man erhält 2,02 g eines leicht gelblichen Feststoffes.

Ausbeute: 23 % (bezogen auf Cystamin)

15	Ber.:	C 54,77%	H 6,43%	N 9,58%	S 14,62%
	Gef.:	C 54,61%	H 6,52%	N 9,47%	S 14,48%

### Beispiel 31

20

a) *Cystamin-bis-(chloracetamid)*

10 g (65,67 mmol) Cystamin und 13,29 g (131,34 mmol) Triethylamin werden in 100 ml Chloroform bei 0°C gelöst. Man tropft 14,38 g (131,34 mol) Chloracetylchlorid zu und rührt 3 Stunden bei 0°C. Die Lösung wird in 200 ml kalte 5 %ige Salzsäure gegossen und kräftig gerührt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Aceton umkristallisiert. Man erhält 17,04 g eines cremefarbenen Feststoffes.

Ausbeute: 85 %

30	Ber.:	C 31,48%	H 4,62%	N 9,18%	S 21,01%	Cl 23,23%
	Gef.:	C 31,27%	H 4,51%	N 9,09%	S 20,93%	Cl 23,12%

b) *9,9'-Bis[2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-6-on]-disulfid*

35 5 g (16,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31a), 13,69 g (40,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28b) und 20,73 g (150 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Ethanol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man setzt 200 ml Methylenchlorid zu, saugt von den Salzen ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an

Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 15:1). Man erhält 4,74 g eines glasigen Feststoffes.

Ausbeute: 33 %

Ber.: C 54,77% H 6,43% N 9,58% S 14,62%

5 Gef.: C 54,65% H 6,37% N 9,41% S 14,53%

### Beispiel 32

10 a) *2-[4-Benzyloxybenzyl]-1-mesyl-1,4,7-triazaheptan*

5 g (13,18 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und 80 ml 1 M-Diboran-Lösung (1 M in THF) zugesetzt. Man erhitzt 24 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 20 ml konzentrierter Salzsäure zugegeben. Anschließend 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird  
15 zur Trockene eingedampft und mit 200 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Dann wird 5 mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:

Methylenchlorid/Isopropanol = 8:1, +2 % NH<sub>4</sub>OH). Man erhält 4,19 g eines glasigen  
20 Feststoffes.

Ausbeute: 87 %

Ber.: C 59,15% H 7,45% N 11,50% S 8,77%

Gef.: C 59,03% H 7,28% N 11,37% S 8,61%

25

b) *9,9'-Bis-[2-(4-benzyloxybenzyl)-1-mesyl-1,4,7-triazanonan-8-on]-disulfid*

4 g (10,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32a), 0,67 g (3,65 mmol) 2,2'-Dithio-  
diessigsäure und 2,48 g (12,04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden bei 0°C in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend rührt  
30 man 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 20 ml Ether zu, filtriert vom Niederschlag ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 15:1). Man erhält 0,99 g eines amorphen Feststoffes.

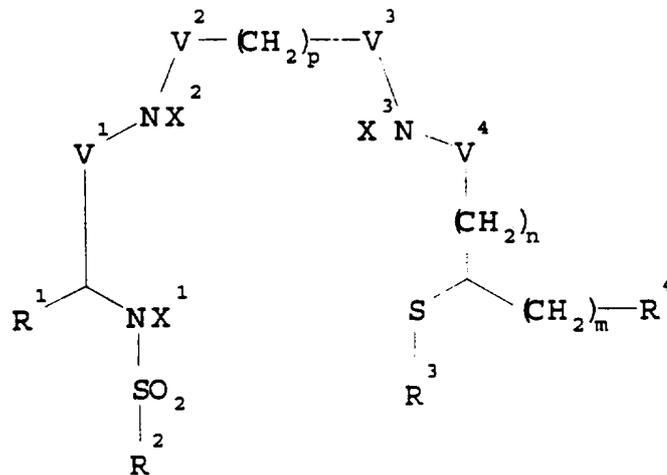
Ausbeute: 31 % (bezogen. auf die Dicarbonsäure)

35 Ber.: C 54,77% H 6,43% N 9,58% S 14,62%

Gef.: C 54,58% H 6,38% N 9,47% S 14,51%

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

worin

$V^1, V^2, V^3, V^4$  unabhängig voneinander für eine Carbonyl-,  $>CH(COOH)$ - oder  $-CH_2$ -Gruppe stehen,

10

$X^1$  für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, einer Amino- oder eine Thiocyanatgruppe substituierten  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkylrest oder ein Metallionenäquivalent eines radioaktiven Metallions eines Elementes der Ordnungszahl 43, 45, 46, 75, 82 oder 83 steht,

15

$X^2, X^3$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines radioaktiven Metallions eines Elementes der genannten Ordnungszahlen stehen,

$n, m, p$  für die Ziffern 0 oder 1 stehen, wobei gilt  $m + n = 1$

$R^1$  für ein Wasserstoffatom eine Carboxylgruppe oder eine Gruppe -U-Z steht,

20

worin U für eine direkte Bindung, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest steht, der gewünschtenfalls einen Maleimid, einen Succinimid-, einen gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome, eine Amino- oder Nitrogruppe substituierten Phenylrest, eine oder zwei Imino-, Phenylen-, Phenylenoxy-, Phenylenamino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Ureido-, Thioureido-, Thioamid-, Estergruppe(n), 1 bis 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Hydroxy-,

25

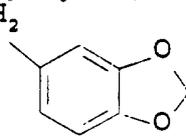
5 Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Alkylcarbonsäure-, Ester-, Thiocyanat- und/oder Aminogruppen enthält und Z für ein Wasserstoffatom, einen Rest einer Aminosäure, eines Peptids, eines Polynucleotids oder eines Steroids oder eine funktionelle Gruppe über die gegebenenfalls der Rest einer

10 Aminosäure, eines Peptids, eines Polynucleotids oder eines Steroids gebunden ist, steht,  $R^2$  für einen geradkettigen oder verzweigten  $C_1-C_{10}$ -Alkylrest, der gegebenenfalls eine  $-COOH$ -Gruppe enthält, einen  $C_7-C_{12}$ -Aralkylrest oder einen Aromaten, der gegebenenfalls mit einem Chlor- oder Bromatom, einer Thiocyanat-, einer Methyl-, Ethyl-, Carboxyl- und/oder Methoxygruppe substituiert ist, steht,

15  $R^4$  für ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe steht oder für den Fall, daß  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe bedeutet, zusätzlich auch für eine Gruppe  $-U-Z$  steht, worin U und Z die angegebenen Bedeutungen haben,

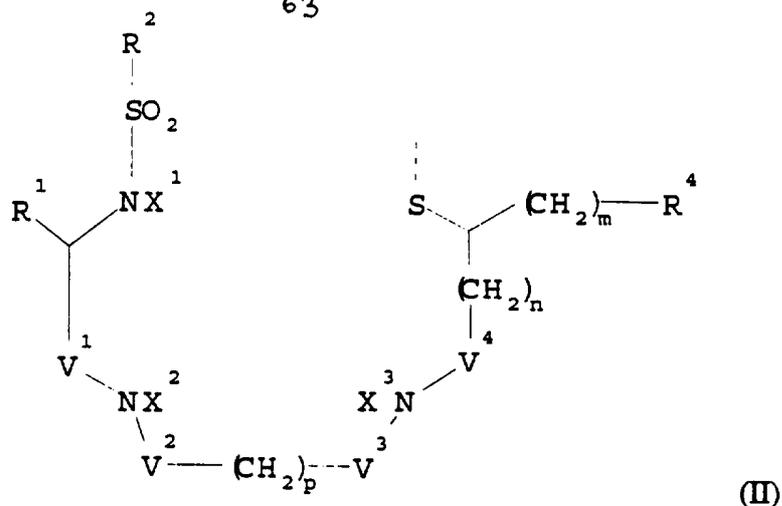
20  $R^3$  für ein Wasserstoffatom, ein Metallionenäquivalent eines Elementes der genannten Ordnungszahlen, einen Trifluoracetat-, Acetat-, Benzoat-,  $C_1-C_6$ -Acyl-, einen Benzoyl-, einen Hydroxyacetyl-, einen Acetamidomethyl-, einen gegebenenfalls mit einem Chlor- oder Bromatom, einer Methyl-, Ethyl-, Carboxyl- und/oder Methoxygruppe substituierten Benzoesäurerest, einen p-Methoxybenzyl-, einen

25 Ethoxyethylrest, eine SH-Schutzgruppe, einen



Rest oder,

für den Fall daß  $X^2$ ,  $X^3$  für ein Wasserstoff und  $X^1$  für ein Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten  $C_1-C_{12}$ -Alkylrest steht, für einen Rest der Formel II



steht, worin  $V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$ ,  $V^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  die angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 wobei mindestens ein und höchstens zwei Reste  $V^1$ ,  $V^2$ ,  $V^3$ ,  $V^4$  für eine Carbonylgruppe stehen.
2. Verbindung der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß  
 10 mindestens zwei der Reste  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  oder  $R^3$  für ein Metallionenequivalent eines radioaktiven Metallisotops der Ordnungszahlen 43, 45, 46, 75, 82 oder 83 steht.
3. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch  
 15 gekennzeichnet, daß  $Z$  für eine Aminosäure oder ein Peptid steht.
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin  $Z$  für ein  
 Polynucleotid steht.
5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch  
 20 gekennzeichnet, daß  $V^1$  und  $V^4$  jeweils für eine Carbonylgruppe,  $V^2$  und  $V^3$  jeweils für eine  $-CH_2-$  Gruppe und  $p$  für die Ziffer 0 steht.
6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch  
 25 gekennzeichnet, daß als radioaktives Metallion ein  $^{99m}\text{Tc}$  enthalten ist.
7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch  
 gekennzeichnet, daß  $R^4$  Wasserstoff oder eine Carbonsäuregruppe ist.

8. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  ein  $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$  Rest ist.
- 5 9. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $X^1$ ,  $X^2$  und  $X^3$  für ein Wasserstoffatom und  $R^3$  für einen Rest der Formel II stehen.
- 10 10. Pharmazeutische Mittel, enthaltend mindestens einen Metallkomplex der Formel I worin mindestens zwei der Reste  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  und/oder  $R^3$  für ein Metallionenequivalent stehen.
11. Verwendung eines Metallkomplexes nach Anspruch 1 in der Radiodiagnostik oder Radiotherapie.
- 15 12. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I mit  $X^2$  und  $X^3$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms und  $X^1$  in der Bedeutung von Wasserstoff oder einem gegebenenfalls substituierten  $C_1\text{-}C_{12}$ -Alkylrest und ein Reduktionsmittel, unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze im wäßrigem Medium gelöst wird und anschließend, gegebenenfalls unter Zugabe eines Transferliganden, mit einem Metallsalz oder Metalloxid des gewünschten Metallions umgesetzt und gegebenenfalls mit einem pharmakologisch akzeptablen radiologischen Trägerstoff versetzt wird, wobei der Komplexbildner im Überschuß, gegebenenfalls in Form seines Alkalisalzes, 20 zugesetzt wird.  
25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int. onal Application No  
PCT/EP 95/02404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07C327/32	C07C323/60	C07C331/28	C07D317/68	C07J41/00
	C07K7/06	C07D207/46	C07K5/065	C07C323/25	C07C323/41
	C07B59/00	C07F13/00	A61K51/04	A61K51/08	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 250 013 (MALLINCKRODT) 23 December 1987 cited in the application see page 3 - page 5 ---	1,10-12
A	EP,A,0 173 424 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH) 5 March 1986 cited in the application see page 10 - page 11 ---	1,10-12
A	JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 60, no. 8, August 1983 CALCUTTA, IN, pages 762-765, A.M. EL-NAGGER, ET AL.: 'Synthesis and antimicrobial activity of some di-, tri- and tetrapeptides containing cysteine and cystine' See compound XXXI --- -/--	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 1995

Date of mailing of the international search report

17.10.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: ( + 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.  
PCT/EP 95/02404

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 21, no. 1, 1956 PRAGUE, CS, pages 202-210, J. RUDINGER, ET AL.: 'Synthetic studies in the oxytocin field. III. An alternative synthesis of oxytocin' See compound XXXI -----	1
A	AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 11, 1958 MELBOURNE, AU, pages 345-359, J.A. MACLAREN, ET AL.: 'Amino acids and peptides. IV. Intermediates for the synthesis of certain cysteine-containing peptide sequences in insulin' see page 354, paragraph 5 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No

PCT/EP 95/02404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-250013	23-12-87	AU-B- 611854	27-06-91
		AU-B- 7360587	01-12-88
		CA-A- 1316296	13-04-93
		JP-A- 62289596	16-12-87
		US-A- 4849511	18-07-89
		US-A- 5187264	16-02-93
-----			
EP-A-173424	05-03-86	US-A- 4980147	25-12-90
		AU-B- 581003	09-02-89
		AU-B- 4327085	02-01-86
		CA-A- 1317066	27-04-93
		JP-C- 1792970	14-10-93
		JP-B- 4082159	25-12-92
		JP-A- 61040295	26-02-86
		JP-A- 7069935	14-03-95
		JP-A- 5208986	20-08-93
		JP-B- 7049406	31-05-95
		US-A- 5322929	21-06-94
		-----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Jnales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02404

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 C07C327/32 C07C323/60 C07C331/28 C07D317/68 C07J41/00  
 C07K7/06 C07D207/46 C07K5/065 C07C323/25 C07C323/41  
 C07B59/00 C07F13/00 A61K51/04 A61K51/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE:

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 250 013 (MALLINCKRODT) 23.Dezember 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3 - Seite 5 ---	1,10-12
A	EP,A,0 173 424 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH) 5.März 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 10 - Seite 11 ---	1,10-12
A	JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 60, Nr. 8, August 1983 CALCUTTA, IN, Seiten 762-765, A.M. EL-NAGGER, ET AL.: 'Synthesis and antimicrobial activity of some di-, tri- and tetrapeptides containing cysteine and cystine' siehe Verbindung XXXI ---	1
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Field C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.10.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02404

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 21, Nr. 1, 1956 PRAGUE, CS, Seiten 202-210, J. RUDINGER, ET AL.: 'Synthetic studies in the oxytocin field. III. An alternative synthesis of oxytocin' siehe Verbindung XXIV ---	1
A	AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Bd. 11, 1958 MELBOURNE, AU, Seiten 345-359, J.A. MACLAREN, ET AL.: 'Amino acids and peptides. IV. Intermediates for the synthesis of certain cysteine-containing peptide sequences in insulin' siehe Seite 354, Absatz 5 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Internationales Aktenzeichen:  
PCT/EP 95/02404

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-250013	23-12-87	AU-B- 611854	27-06-91
		AU-B- 7360587	01-12-88
		CA-A- 1316296	13-04-93
		JP-A- 62289596	16-12-87
		US-A- 4849511	18-07-89
		US-A- 5187264	16-02-93
		-----	-----
EP-A-173424	05-03-86	US-A- 4980147	25-12-90
		AU-B- 581003	09-02-89
		AU-B- 4327085	02-01-86
		CA-A- 1317066	27-04-93
		JP-C- 1792970	14-10-93
		JP-B- 4082159	25-12-92
		JP-A- 61040295	26-02-86
		JP-A- 7069935	14-03-95
		JP-A- 5208986	20-08-93
		JP-B- 7049406	31-05-95
		US-A- 5322929	21-06-94
		-----	-----