



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 31 158 T2** 2006.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 009 447 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 31 158.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04318**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 911 487.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/041242**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **24.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **10.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 51/10** (2006.01)

**A61K 51/00** (2006.01)

**C07F 5/00** (2006.01)

**C07F 9/02** (2006.01)

**C07C 233/00** (2006.01)

**C07F 9/50** (2006.01)

**C07F 13/00** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**818080**      **14.03.1997**      **US**

(73) Patentinhaber:

**The Curators of the University of Missouri,  
Columbia, Mo., US**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Lippert, Stachow & Partner, 51427  
Bergisch Gladbach**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**KATTI, V., Kattesh, Columbia, US; KARRA, Rao,  
Srinivasa, Columbia, US; BERNING, E., Douglas,  
Columbia, US; SMITH, Jeffrey, C., Columbia, US;  
VOLKERT, A., Wynn, Columbia, US; KETRING, R.,  
Alan, Columbia, US**

(54) Bezeichnung: **HYDROXYMETHYL PHOSPHINE DERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Hinweis auf Zuwendungen

**[0001]** Die in Verbindung mit dieser Erfindung durchgeführten Forschungsarbeiten wurden teilweise durch eine Zuwendung vom Energieministerium (Department of Energy, DOE-DEFG0289ER60875) gefördert. Der Staat hat an dieser Erfindung gewisse Rechte.

## Technischer Hintergrund

## Technisches Gebiet

**[0002]** Die Erfindung betrifft Pharmaka und insbesondere Radiopharmaka zur Verwendung als diagnostische und therapeutische Wirkstoffe. Noch spezieller bezieht sie sich auf Verbindungen und Syntheseverfahren, die mehrzählige Liganden benutzen, die sowohl mit als auch ohne Zuhilfenahme externer Reduktionsmittel stabile Komplexe mit Metallverbindungen zur Verwendung als diagnostische und therapeutische Radiopharmaka bilden.

## Stand der Technik

**[0003]** Wegen der günstigen physikalischen Eigenschaften, der weitreichenden Verfügbarkeit und der niedrigen Kosten von  $^{99m}\text{Tc}$  ist dieses Radionuklid noch immer der attraktivste Kandidat zur Formulierung diagnostischer Radiopharmaka für die bildgebende szintigraphische Untersuchung von Patienten (Jurisson et al., 1993). Re, ein chemisches Analogon zu Tc, hat zwei Radioisotope (d. h.  $^{186}\text{Re}$  und  $^{188}\text{Re}$ ;  $^{186/188}\text{Re}$ ), mit physikalischen und produktionstechnischen Eigenschaften, durch die es zu den attraktivsten beta-emittierenden Radionukliden für die Formulierung von neuen therapeutischen Radiopharmaka gehört (Volkert et al., 1991; Troutner, 1987). Weil die chemischen Eigenschaften von Tc und Re oft (obwohl nicht immer) identisch sind, können viele Ligandensysteme als Basis für die Synthese bifunktioneller Komplexbildner (BFCAs) dienen, die Chelate mit  $^{99m}\text{Tc}$  bilden, welche die gleichen physikochemischen und Struktureigenschaften wie die entsprechenden  $^{186/188}\text{Re}$ -Chelate haben.

**[0004]** Die Entwicklung von komplizierten Molekülsonden beim Entwurf von neuen  $^{99m}\text{Tc}$ - und  $^{186/188}\text{Re}$ -Radiopharmaka wird für weitere Fortschritte bei der Diagnose und Therapie von Patienten sorgen. Während viele Radiopharmaka für die Einzelphoton-Emissionscomputertomographie (SPECT) wirksam als spezifische Werkzeuge zur Diagnose von Erkrankungen beim Menschen verwendet werden, wird die beschleunigte Entwicklung von vielen neuen ortsgerichteten synthetischen Derivaten (z. B. immunzytologisch abgeleitete Moleküle, Rezeptorsuchende Moleküle usw.) eine Vielzahl von Möglichkeiten für weitere technische Fortschritte sowohl bei diagnostischen als auch bei therapeutischen Anwendungen bereitstellen.

**[0005]** Bei der Entwicklung wirksamer ortsbezogener therapeutischer und diagnostischer Radiopharmaka müssen viele wichtige Faktoren betrachtet werden. Es ist essentiell, daß das metallische Radionuklid (z. B. Re-188 oder Tc-99m) durch Wechselwirkung mit einem bifunktionellen Komplexbildner bei hohen Aktivitäten einen in vivo stabilen Komplex mit einem stöchiometrischen Verhältnis Metall : Ligand von 1 : 1 bildet. Diese zwingenden Anforderungen begrenzen die Auswahl auf nur wenige Ligandengerüste, weshalb die Planung und Entwicklung von neuen bifunktionellen Komplexbildnern notwendig ist. Vor allem ist ein eingehendes Verständnis der Koordinationschemie neuer Ligandensysteme mit nicht radioaktivem Rhenium wichtig für die nachfolgende Erweiterung dieser Reaktionen auf Tracerniveau zur Markierung bifunktioneller Komplexbildner unter Verwendung von Re-188.

**[0006]** Viele Schwierigkeiten, denen man beim Entwerfen von hoch selektiven radiomarkierten Wirkstoffträgern begegnet, müssen überwunden werden (z. B. Probleme der wirksamen Wirkstoffabgabe an die Zielorte, der in vivo-Stoffwechsel, Clearanceraten der Radioaktivität aus ziefernen Geweben relativ zu Zielgeweben usw.). Die physikochemischen Eigenschaften des an das ortsgerichtete Molekül angehefteten oder kondensierten  $^{99m}\text{Tc}$ - und  $^{186/188}\text{Re}$ -Chelatteils spielt eine entscheidende Rolle als inhärente Determinante für die Wirksamkeit des fertigen Wirkstoffprodukts. Eine essentielle Überlegung ist außerdem die Fähigkeit des  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  zur Markierung des Endprodukts unter Bedingungen, die für die Routinerezeptur von Radiopharmaka zugänglich sind.

**[0007]** Die Markierung von Biomolekülen mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  zur Herstellung wirksamer Radiopharmaka stellt viele Herausforderungen. Es ist notwendig, mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  markierte Wirkstoffe herzustellen, die

hohe Stabilität in vitro und in vivo haben. Mehrere verschiedene Ligandengerüste wurden entwickelt, die  $^{99m}\text{Tc}$ - oder Re-Chelate mit minimaler oder nicht meßbarer Spaltung in vitro bilden. Diese Chelate haben den Radiopharmaziechemikern eine Auswahl von  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelaten bereitgestellt, die einen Bereich von physikochemischen Eigenschaften abdecken.

**[0008]** Die Herstellung von Produkten mit  $^{99m}\text{Tc}$  (nämlich Re) mit hoher Ausbeute in hoher radiochemischer Reinheit (RCP) erfordert jedoch gewöhnlich bei den Rezepturverfahren der pharmazeutischen Routinefertigung die Anwesenheit großer Mengen des überschüssigen Liganden. Leider schließen die für die in Entwicklung befindlichen radiomarkierten ortsgerechten synthetischen Derivate erforderlichen hohen spezifischen Aktivitäten (d. h. GBq/ $\mu\text{mol}$  oder Ci/ $\mu\text{mol}$ ) die Verwendung vieler dieser Komplexierungssysteme aus und begrenzen die Auswahl stark auf nur wenige Ligandengerüste.

**[0009]** Radiomarkierte Wirkstoffe mit hoher spezifischer Aktivität (Sp. Act.) können entweder unter Verwendung von vorgebildeten bifunktionellen  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Chelaten (BPCs) oder durch Komplexierung mit den radioaktiven Metallen nach der Konjugation hergestellt werden, wenn ein chelierender Teil bereits am biomolekularen Zielagens angehängt (Parker 1990) oder verschmolzen ist (Lister-James et al., 1994; Knight et al., 1994). Wenn auch eine Maximierung der Sp. Act. durch Abtrennung der radiomarkierten von den unmarkierten Moleküle möglich ist, ist es praktisch eher erwünscht, Komplexierungssysteme anzuwenden, die geringe Mengen des Chelats benötigen. Bei der Rezeptur von Produkten, die schließlich als behördlich (FDA) zur Routineanwendung bei der Behandlung von Patienten zugelassene  $^{99m}\text{Tc}/^{186/188}\text{Re}$ -Radiopharmaka verwendet werden sollen, ist es höchst erwünscht, die Anzahl der Schritte bei der Herstellung des Wirkstoffprodukts minimal zu halten, idealerweise bei einem Schritt, wie für die meisten der  $^{99m}\text{Tc}$ -Sofortsysteme ("instant kits").

**[0010]** Eines der wenigen Ligandensysteme, die sich als wirksam für die Herstellung von stabilen  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelaten mit hoher Ausbeute und unter Verwendung kleiner Mengen Komplexbildner erwiesen, sind die Liganden der Amidthiolklasse (Fritzberg et al., 1988; Rao et al., 1992; Chianelli et al., 1994). Allgemein enthalten diese Typen mehrzähliger Liganden mindestens vier Donoratome und eine oder zwei Thiol-Donorgruppen in Verbindung mit zwei oder drei Amido-Donorgruppen. Zur Synthese von BFCAs wurden mehrere  $\text{N}_2\text{S}_2$ - oder  $\text{N}_3\text{S}$ -Amidothiolgerüste verwendet, darunter Diamidodithiol-(DADS)-Liganden (Fritzberg et al., 1988), Monoaminmonoamid-(MAMA)-Liganden (Rao et al., 1992; Gustavson et al., 1991) und Mercaptoacetyl-glycyl-glycyl-glycin-(MAG<sub>3</sub>)-Liganden (Chianelli et al., 1994). Während die Amidthiol-Liganden wirksame BFCAs für  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{186/188}\text{Re}$  darstellen, ist der Bereich ihrer physikochemischen Eigenschaften begrenzt, die Bedingungen für die Routinemarkierung können schwierig für die praktische Nutzbarkeit einzurichten sein und bei der Markierung mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  sind gewöhnlich externe Reduktionsmittel zugegen (z. B. Sn(II)), die eine irreversible Veränderung des ortsgerechten Teils verursachen und die spezifische in vivo-Lokalisierung verringern oder beseitigen können.

**[0011]** Zu weiteren ebenfalls zur Markierung mit  $^{99m}\text{Tc}$  verwendeten Ligandensystemen gehören  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Aminothiol-Liganden, Derivate des Propylenaminnoxims (PnAO) und das System Hydrazin-Nikotinamid (HYNIC). Die ersten beiden bilden neutrale lipophile  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelate, was trotz einiger Vorteile zu starker unspezifischer Bindung in vivo und schlechter Clearance aus Nichtzielgeweben führt (Muna et al., 1994; Noch et al., 1994). Das HYNIC-System bildet mit  $^{99m}\text{Tc}$  kein wohldefiniertes Produkt (Abrams et al., 1990a; Abrams et al., 1990b). Alle diese Systeme benötigen gewöhnlich externe Reduktionsmittel zur Bildung von Chelaten mit  $^{99m}\text{Tc}$ .

**[0012]** Ligandengerüste mit dreiwertigen Phosphindonorgruppen erwiesen sich als wirksam zur Bildung stabiler  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{186/188}\text{Re}$ -Chelate mit hoher RCP. Phosphine komplexieren nicht nur  $^{99m}\text{Tc}$  (und Re), sondern können auch sowohl Pertechnetat als auch Perrhenat zu niedrigeren Oxydationsstufen reduzieren und erfordern daher nicht notwendig die Anwesenheit eines externen Reduktionsmittels (z. B. Sn(II)).

**[0013]** Diphosphinliganden wurden bei der Entwicklung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka in großem Umfang verwendet, insbesondere von jenen, die als  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Myokardperfusionsagentien angewendet werden (Deutsch, 1993; Nowotnik und Nunn, 1992; Kelly et al., 1993). Leider nutzen die meisten dieser Chelate Alkylphosphin-Donorgruppen und die Phosphine werden in sauerstoffhaltigen wäßrigen Lösungen rasch (zu Phosphinoxiden) oxydiert und erfordern strenge Bedingungen bei der Herstellung der Wirkstoffe und bei der abschließenden Routineproduktion der Endprodukte. Daher bieten Liganden mit Alkylphosphin-Donorgruppen eine begrenzte Flexibilität für das Entwerfen neuer Wirkstoffe und bilden keine vernünftige Grundlage für die Herstellung der meisten BFCAs auf Phosphinbasis zur Anwendung bei der Herstellung ortsgerechter Radiopharmaka.

**[0014]** Auch wurde über die Verwendung aromatischer Phosphine mit Tc und Re berichtet. Jedoch wird ihre

mögliche Nutzung als BFCAs für in vivo-Anwendungen durch die hohe Lipophilie der resultierenden Chelate minimiert.

**[0015]** Ein kleines, Phosphiondonorgruppen enthaltendes Ligandensystem mit guter Löslichkeit in wässrigen Lösungen, das durch  $O_2$  nicht oxidiert wird, aber dennoch  $^{99m}TcO_4^-$  oder  $^{186/188}ReO_4^-$  reduzieren und/oder reduziertes Tc oder Re stark komplexieren kann, würde umfangreiche Verwendung bei der Formulierung neuer Radiopharmaka oder neuer BFCAs finden.

**[0016]** Die Bindungsfähigkeit der Phosphine für die frühen Übergangsmetalle (z. B. Technetium oder Rhenium) wird nicht nur durch die Phosphor-Metall- $\sigma$ -Wechselwirkung unter Nutzung des einsamen Elektronenpaars am  $P^{III}$ -Zentrum und eines leeren Orbitals am Metallzentrum, sondern auch durch die deutliche Möglichkeit einer synergistischen  $\pi$ -Rückübertragung von einem nichtbindenden Elektronenpaar am Metallzentrum auf das leere  $3d\pi$ -Orbital des Phosphors beeinflusst. Die  $\sigma$ - und  $\pi$ -Bindungen verstärken sich gegenseitig und ergeben starke Phosphor-Metall-Bindungen, die oft selbst unter in vivo-Bedingungen stabil sind (Greenwood und Earnshaw, 1993; Mayer und Kaska, 1994). Daher bilden die funktionalisierten Phosphine eine wichtige Ligandenfamilie zur Anwendung in der Nuklearmedizin. Beispielsweise sind die auf Tc-99m basierenden Radiopharmaka Tetrafosmin und Technecard, die zur Zeit als in vivo bildgebende Mittel für das Herz angewendet werden, von bis-chelierenden und monochelierenden Phosphinen des Typs  $(EtO(CH_2)_2)_2P(CH_2)_2P((CH_2)_2OEt)_2$  bzw.  $P(CH_2CH_2OCH_3)_3$  abgeleitet (Highley et al., 1993; Jain et al., 1993; DeRosch et al., 1993; Marmion et al., 1995). Während bischelierende Phosphine der DMPE-Klasse (wobei DMPE für 1,2-bis(Dimethylphosphino)ethan steht) in vivo stabile Tc-99m-Komplexe erzeugen können (Deutsch et al., 1981; Deutsch, 1993; Glavon et al., 1982; Vanderheyden et al., 1984; Vanderheyden et al., 1985), begrenzt die inhärente oxydative Instabilität des DMPE und der verwandten Alkylphosphine ihre Brauchbarkeit hinsichtlich von Abwandlungen des Ligandengerüsts zur Erzeugung bifunktionaler Komplexbildner (BFCAs) bei der Entwicklung von Tc-99m- (oder Re-186/188-) markierter Biomoleküle. Andererseits sind Arylphosphine gewöhnlich zu groß oder stark geladen (z. B. sulfonierte Arylphosphine) und könnten daher für den Entwurf von BFCAs zur Verwendung bei nuklearmedizinischen Anwendungen ungeeignet sein (Cornils und Wiebus, 1995). Untersuchungen von Deutsch et al., vom Anmelder und von mehreren anderen haben gezeigt, daß Technetium (oder Rhenium) in vivo stabile und kinetisch inerte Bindungen mit Phosphinen bildet (DeRosch et al., 1992; Bandoli et al., 1984; Vanderheyden et al., 1985; Vanderheyden et al., 1984; Libson et al., 1983; Ichimura et al., 1984). Daher könnten neue Entwicklungen beim Entwurf von Phosphinliganden bei der Entdeckung neuer wirkungsvoller Radiopharmaka helfen. Insbesondere wird die Synthese von funktionalisierten Phosphingerüsten wichtig, die zur Bildung von Tc-99m- oder Re-188-Komplexen mit einem stöchiometrischen Verhältnis Metall : Ligand von 1 : 1 im Zusammenhang mit Entwurf und Entwicklung von Radiopharmaka, die über Markierung spezieller Biomoleküle (z. B. Peptide oder Proteine) für die Verwendung bei der tumorspezifischen Diagnose oder der Therapie von Metastasen beim Menschen hergestellt werden. Auf diesem Lösungsweg des Entwerfens diagnostischer oder therapeutischer Radiopharmaka ist es wichtig, daß der bifunktionelle Komplexbildner (Ligand) an einen von der aktiven Stelle entfernten Punkt des Biomoleküls (d. h. der für die Rezeptorbindung erforderlichen Aminosäuresequenz) bindet. Die Radiomarkierung des Biomolekül/Ligand-Komplexes mit  $^{99m}Tc$  oder  $^{188}Re$  kann dann über starke kovalente Wechselwirkungen des Metallzentrums mit spezifischen Donoratomen des Liganden erfolgen, ohne daß die Spezifität des Rezeptors zerstört wird, wie in [Fig. 1](#) gezeigt. Einfache mit Aryl oder Alkyl funktionalisierte Phosphine (z. B.  $PPh_3$  oder  $(H_3C)_2PCH_2CH_2P(CH_3)_2$ ) erzeugen starke und in vivo stabile Metall-Phosphor-Bindungen. Sie sind jedoch für die Verwendung beim Entwurf von biomolekularen markierten Radiopharmaka ungeeignet, weil die Koordinationschemie dieser Liganden sehr oft Komplexe mit mehr als einem Liganden je Metallzentrum erzeugt. Die chemischen Abwandlungen von  $(H_3C)_2PCH_2CH_2P(CH_3)_2$  (DMPE) und anderen verwandten Alkylphosphaten (-phosphinen?) machen Schwierigkeiten bei der Bildung von Komplexen mit einem Liganden je Metallzentrum. Außerdem begrenzt ihre oxydative Instabilität und pyrophore Natur ihre Anwendung bei der Entwicklung von bifunktionalen Komplexbildnern über Reaktionen zur Ligandenmodifikation. Mehrere Gruppen haben die Koordinationschemie von Technetium und Rhenium mit Schwefel/Stickstoff und Phosphor enthaltenden Liganden untersucht (Archer et al., 1995; Refosco et al., 1993; Tisato et al., 1995). Die Gegenwart sperriger Arylsubstituenten an den Phosphinen begrenzt jedoch häufig ihre Löslichkeit in wässrigen Lösungen und macht sie als bifunktionelle Komplexbildner ungeeignet.

**[0017]** Die meisten anderen bifunktionalen Komplexbildnersysteme erfordern die Anwesenheit eines externen Reduktionsmittels (z. B.  $Sn^{2+}$ ) oder die vorangehende Reduktion des  $^{99m}TcO_4^-$  oder  $^{186/188}ReO_4^-$  zur Verminderung der Oxydationszahl des Metalls (z. B.  $^{99m}Tc$ -Glucoheptonat). Wasserlösliche Phosphine mit niedermolekularen Seitenketten an jedem Phosphin-P-atom würden für Vielseitigkeit beim Entwurf der Liganden sorgen und könnten sowohl als Reduktionsmittel für  $^{99m}TcO_4^-$  (oder  $^{186/188}ReO_4^-$ ) unter den bei der Routineherstellung von  $^{99m}Tc$ -Radiopharmaka angewendeten Bedingungen als auch als wirksamer Komplexbildner für die reduzierten Formen des Tc oder Re verwendet werden.

**[0018]** Die Anmelder verwenden eine Reihe mehrzähliger Liganden mit funktionalisierten Hydroxyalkylphosphinen, die in belüfteten wäßrigen Lösungen stabil sind und hochstabile  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{188}\text{Re}$ -Chelate bilden. Anders als Liganden auf Alkylphosphinbasis nach dem Stand der Technik, die zur Reduktion oder Komplexbildung von  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  entworfen wurden, sind die Hydroxyalkylphosphingruppen nicht gegenüber Sauerstoff empfindlich, wenn sie in wäßrigen Lösungen gelöst sind. Es wurden auch andere wasserlösliche Phosphinliganden mit guter Oxydationsbeständigkeit als Reduktionsmittel verwendet, jedoch sind die in diesen Liganden an dem Phosphin-P-Donoratomen hängenden Seitenketten sperrig und/oder erzeugen hoch geladene Phosphine, die ihre Anwendbarkeit bei der Entwicklung von Radiopharmaka begrenzen (Pasqualine et al., 1994).

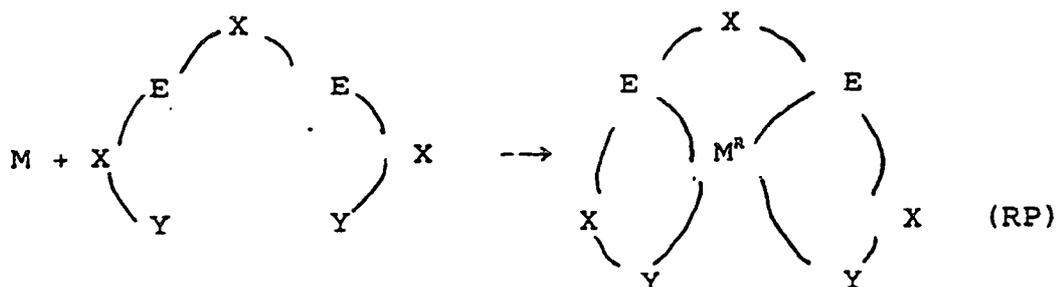
**[0019]** Die meisten anderen bifunktionellen Komplexbildungssysteme erfordern die Anwesenheit eines externen Reduktionsmittels (wie  $\text{Sn(II)}$  oder  $\text{NaBH}_4$ ) oder eine Vorreduktion, um das  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (oder  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$ ) von der Oxydationszahl +7 zu einer niedrigeren (z. B.  $^{99m}\text{Tc-GH}$ ) zu reduzieren, in der es besser komplexiert wird.

**[0020]** Die erfindungsgemäßen Liganden mit einer oder mehreren Hydroxyalkylphosphindonorgruppen benötigen keine externen Reduktionsmittel, jedoch kann der Ligand als koordinierende Gruppe benutzt werden, wenn er in Verbindung mit anderen Reduktionsmitteln oder  $^{99m}\text{Tc}$ -Synthons verwendet wird. Die mit diesen phosphinhaltigen Liganden erzeugten  $^{99m}\text{Tc}$ - und  $\text{Re}$ -Komplexe zeigen ausgezeichnete Stabilität in vivo und auch in wäßrigen Lösungen einschließlich menschlichen Serums.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG UND DER VORTEILE

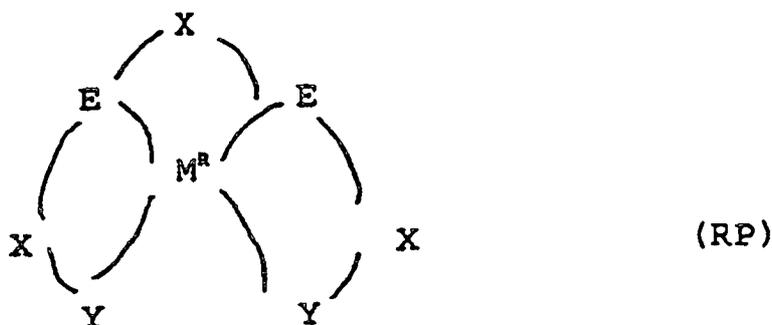
**[0021]** Erfindungsgemäß wird eine Verbindung nach dem Anspruch 1 bereitgestellt.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus ein Verfahren zur Herstellung mehrzähliger als diagnostische und/oder therapeutische Pharmaka bereit, umfassend die folgenden Reaktionen:



worin M ein Übergangsmetall,  $\text{M}^{\text{R}}$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(\text{CHR})_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO-N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A-OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

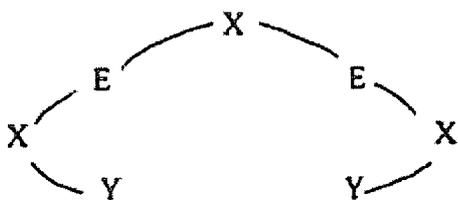
**[0023]** Die vorliegende Erfindung stellt darüber hinaus ein Verfahren zur radiologischen Bildgebung bereit, umfassend die Beobachtung einer zuvor verabreichten Verbindung der Formel



worin M ein Übergangsmetall,  $\text{M}^{\text{R}}$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(\text{CHR})_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO-N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A-OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

**[0024]** Die vorliegende Erfindung stellt außerdem einen mehrzähligen Liganden zur Verwendung beim Auf-

bau therapeutischer und diagnostischer Radiopharmaka bereit mit der Struktur



worin X  $(\text{CHR})_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$  ist.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0025] Andere Vorteile der vorliegenden Erfindung werden leicht erkannt, weil sie durch Bezug auf die folgende eingehende Beschreibung, betrachtet in Verbindung mit den beigegebenen Zeichnungen besser verstanden wird, in denen:

[0026] [Fig. 1](#) ein Diagramm eines repräsentativen Modells der Radiomarkierung bioaktiver Moleküle ist,

[0027] [Fig. 2](#) ein Syntheschema für die Synthese von erfindungsgemäßen Dithio-bis-phosphanen der allgemeinen Formel  $\text{P}_2\text{S}_2$  (Verbindung 1 und 2) veranschaulicht,

[0028] [Fig. 3](#) ein Syntheschema für die Synthese eines erfindungsgemäßen Rheniumkomplexes (Verbindung 3) darstellt,

[0029] [Fig. 4](#) ein Syntheschema für die Synthese eines erfindungsgemäßen Diamidodiphosphins der allgemeinen Formel  $\text{P}_2\text{N}_2$  (Verbindung 4) darstellt und auch eine für die Reduktion des Phosphinoxids (oder -sulfids) zum entsprechenden Phosphin zur Herstellung von erfindungsgemäßen mehrzähligen  $\text{P}_2\text{N}_2$ -Phosphinen Synthesestrategie veranschaulicht,

[0030] [Fig. 5a–c](#) Graphen sind, welche die HPLC-Analysen von (a) Komplex 8, (b) Komplex 9 und (c) Komplex 10 darstellen,

[0031] [Fig. 6](#) ein Graph ist, der die Stabilitätsprofile des Komplexes 10 in einer 1,0-molaren Cysteinlösung über einen Zeitraum von 24 h veranschaulicht,

[0032] [Fig. 7](#) eine ORTEP-Zeichnung des Komplexes 8 ist und Ellipsoide von 50% Wahrscheinlichkeit zeigt,

[0033] [Fig. 8](#) eine ORTEP-Zeichnung des Komplexes 9 ist und Ellipsoide von 50% Wahrscheinlichkeit zeigt,

[0034] [Fig. 9](#) eine ORTEP-Zeichnung des Komplexes 10 ist und Ellipsoide von 50% Wahrscheinlichkeit zeigt,

[0035] [Fig. 10](#) ein Syntheschema für die Synthese eines erfindungsgemäßen Dithiodiphosphins der allgemeinen Formel  $\text{P}_2\text{S}_2$  darstellt,

[0036] [Fig. 11](#) ein Syntheschema für die regio- und stereoselektive Synthese von bimetallicen Komplexen mit oktaedrischer Koordination um  $\text{Re}(\text{V})$ , Verbindungen 8 und 9, veranschaulicht,

[0037] [Fig. 12](#) ein Syntheschema für die regio- und stereoselektive Synthese von bimetallicen Komplexen mit oktaedrisch koordiniertem monometallicem  $\text{Re}(\text{V})$ -Komplex, Verbindung 10, veranschaulicht,

[0038] [Fig. 13](#) ein Syntheschema für die Synthese von erfindungsgemäßen Rheniumkomplexen darstellt,

[0039] [Fig. 14](#) ein Syntheschema für die Synthese von erfindungsgemäßen Technetiumkomplexen darstellt,

[0040] [Fig. 15](#) die Dithio-bis-(hydroxymethyl)phosphinliganden 11 und 12 zeigt,

[0041] [Fig. 16a–b](#) Graphen sind, welche HPLC-Chromatogramme der  $\text{P}_2\text{S}_2$ -Komplexe (a)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 und (b)

$^{99m}\text{Tc}$ -12 darstellen und

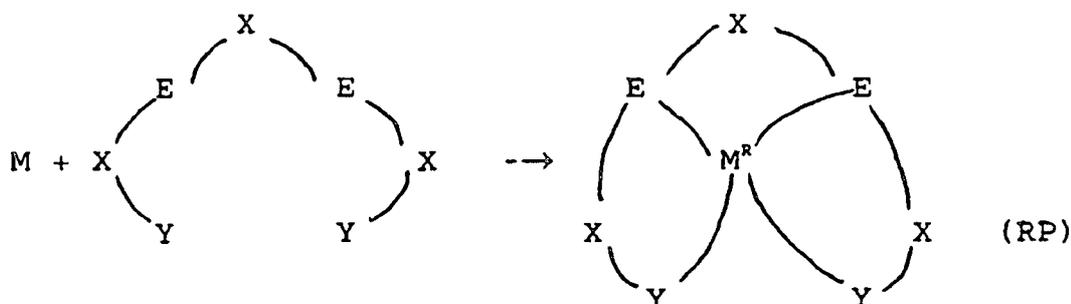
[0042] Fig. 17a–b Graphen sind, welche HPLC-Chromatogramme von (?)

#### EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0043] Allgemein stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen für die Verwendung als diagnostische und therapeutische Pharmaka bereit. Die Verbindungen können auch für andere pharmazeutische Anwendungen einschließlich MRT-Kontrastmittel angewendet werden. Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen ergeben markierte Moleküle, die als diagnostische und therapeutische Radiopharmaka genutzt werden können.

[0044] Die Verbindungen enthalten ein mit mindestens einem Liganden komplexiertes Übergangsmetall einschließlich der Koordination des Metalls an eine oder mehrere Hydroxyalkylphosphin-(HMP)-Donorgruppen. Es wird ein Ligandensystem auf Phosphinbasis zur Verwendung bei der Bildung von Komplexen, die eine hohe in vitro- und/oder in vivo-Stabilität haben, mit einer Vielzahl von Übergangsmetallen bereitgestellt, das typischerweise zwischen einer und sechs Hydroxyalkylphosphindonoreinheiten enthält. Die Erfindung liefert ein Ligandensystem auf Hydroxyalkylphosphinbasis zur Verwendung bei der Bildung von Komplexen, die eine hohe in vitro- und/oder in vivo-Stabilität in belüfteten wäßrigen Lösungen haben, mit einer Vielzahl von Übergangsmetallen.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihr Herstellungsverfahren können allgemein durch die Formel



charakterisiert werden, worin M ein Übergangsmetall,  $\text{M}^{\text{R}}$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(\text{CHR})_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff}$  oder Methyl oder S; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal- $-\text{C}_3\text{H}_6$  ist. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist A Methyl.

[0046] Der Ligand wird mit dem Übergangsmetall, allgemein aus der Gruppe, die  $^{186/188}\text{Re}$ ,  $^{105}\text{Rh}$  und  $^{99m}\text{Tc}$  umfaßt, komplexiert. Diese Komplexe enthalten Ligand-Metall-Verhältnisse von größer oder gleich 1 : 1, das gebildet wird, indem die resultierenden Chelate klein und wohldefiniert gemacht werden. Diese speziellen Kombinationen erlauben die Bildung der Komplexe in einer Reaktion mit einem Schritt und hoher Ausbeute, wie unten beschrieben, insbesondere mit leicht erhältlichen chemischen Formen der Radionuklide.

[0047] Beispielsweise können Chelate von  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{ReO}_4^-$  oder  $^{105}\text{Rh}$ -Chlorid verwendet werden. Es wurde festgestellt, daß diese Typen von Hydroxyalkylphosphinliganden mit einer Reihe von Übergangsmetallen, die radioaktive Isotope haben, hochstabile Komplexe bilden, darunter  $\gamma$ - und  $\beta$ -emittierende Isotope wie  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{105}\text{Rh}$  usw., oder für diagnostische Anwendung solche Radiopharmaka wie mit  $^{99m}\text{Tc}$ .

[0048] Genauer gesagt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Formulierung von mehrzähligen Molekülen (Chelaten), die mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  markiert sind, zur Verwendung als diagnostische bzw. therapeutische Radiopharmaka bereit. Die für diese Technologie verwendeten Liganden umfassen eine oder mehrere Hydroxyalkylphosphindonorgruppen, die zur Reduktion von  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  und/oder zur Komplexbildung von  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  oder  $^{105}\text{Rh}$  angewendet werden können. Die Hydroxyalkylphosphingruppen am Liganden sind wasserlöslich und zeigen minimale oder keine Oxydation durch  $\text{O}_2$ . Das heißt, die Erfindung liefert kleine, luftbeständige und wasserlösliche Liganden auf Phosphinbasis zur Verwendung bei der Bildung von Komplexen mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  mit hoher Ausbeute, die hohe Stabilität in vitro und in vivo haben und in Gegenwart von  $\text{O}_2$  nicht oxydationsempfindlich sind. Die Reaktanden  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  können in Form von Oxiden (darunter  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  oder  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$ ) wie auch in anderen Formen der Metalle vorliegen.

**[0049]** Die erfindungsgemäß hergestellten Chelate erwiesen sich als stabil in wässrigen Lösungen, Serum und anderen Körperflüssigkeiten. Das ist entscheidend zur Lösung der Probleme mit Mitteln des Standes der Technik, die keine stabilen Chelate bilden, wodurch die Steuerung der Lokalisierung des Radionuklids aus paramagnetischem Metall inhärent verlorengeht. Auch können die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, wie unten erklärt, chemisch modifiziert werden, um Spezifität der Lokalisierung, erhöhte physiologische Halbwertszeit des Radionuklids, verbesserte Pharmakokinetik und erhöhte Selektivität der Zielgewebe, wie Tumoren, gegenüber normalen Geweben, wie Knochenmark, Nieren, Gastrointestinaltrakt, Leber usw. zu ergeben.

**[0050]** Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind nicht nur in neutralen wässrigen Lösungen stabil, sondern haben sich auch in sauren und basischen wässrigen Medien stabil gezeigt. Dies ist wiederum entscheidend hinsichtlich der Lokalisation der Verbindung in Körperbereichen mit unterschiedlichem pH, wie auch für die Stabilität bei unterschiedlichen Verabreichungswegen, wie orale Verabreichung.

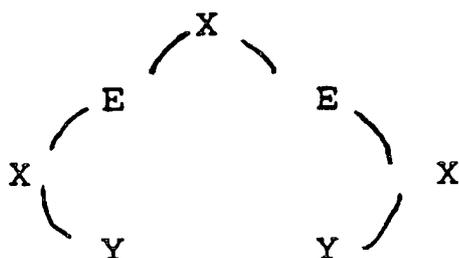
**[0051]** Die erfindungsgemäß hergestellten Liganden sind mehrzählig (mehr als ein Donoratom je Molekül).

**[0052]** Die allgemeinen Typen der Hydroxyalkylphosphine enthaltenden Liganden umfassen zweizählige Bis-Hydroxyalkylphosphinliganden und mehrzählige (d. h. Zahl der komplexierenden Atome oder Gruppen  $\geq 3$ ), die  $\geq 1$  Hydroxyalkylphosphingruppe je Metall enthalten. Diese Liganden werden zur Bildung von erfindungsgemäßen stabilen wasserlöslichen Komplexen von  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  und  $^{105}\text{Rh}$  verwendet.

**[0053]** Außer der Verwendung von Hydroxymethylphosphinliganden zur Bildung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Komplexen für radiopharmazeutische Zubereitungen können Hydroxyalkylphosphinliganden auch in Verbindung mit anderen Liganden zur Komplexbildung von  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  und  $^{105}\text{Rh}$  verwendet werden.

**[0054]** Beispielsweise wurde der einzählige Phosphinligand Tris-(3-methoxy-1-propyl)phosphin in Verbindung mit 1,2-Bis-(dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3-furanon-4-methylenamino)ethan zur Komplexbildung von  $^{99m}\text{Tc}$  unter Bildung eines lipophil-kationischen (+1)-Komplexes ( $^{99m}\text{Tc-Q12}$ ) verwendet. Dieser Komplex wird für die Verwendung als Radiopharmakon für die Myokardperfusion geprüft (Marmion et al., 1994). In diesem Komplex ist der einzählige Phosphinligand in trans-Stellung zum Metall gebunden (Deutsch, 1993; Marmion et al., 1994). Die Etherseitenketten an diesem Phosphinliganden steigern die Lipophilität des  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelats, um die Aufnahme durch das Myokard zu erhöhen. In ähnlicher Weise können die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Hydroxyalkylphosphinliganden verwendet werden. Anders als die einzähligen Phosphinliganden des Standes der Technik steigert der Hydroxyalkylphosphinligand die Wasserlöslichkeit des Komplexes für eine verbesserte Clearance über die Nieren in den Urin.

**[0055]** Erfindungsgemäß verwendete und hergestellte zweizählige Hydroxyalkylphosphinliganden sind durch die folgende Formel gekennzeichnet:



worin X  $(\text{CHR})_n$  mit ( $n = 0, 1, 2$  oder  $3$ ); R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO-N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' =$  Wasserstoff oder Methyl oder S; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A-OH})_n$  mit ( $n = 1, 2$  oder  $3$ ) ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

**[0056]** Die Funktionalitäten an X und/oder E können benutzt werden, um die chemischen Eigenschaften (z. B. Polarität, Ladung usw.) des fertigen  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Chelats zu verändern oder um das Chelat an einen bioselektiv zielenden Teil (z. B. MAb, Rezeptoragens) zu binden, und R kann aus der aus H, einer Alkylgruppe ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), einer aromatischen Gruppe ausgewählt sein und/oder eine funktionelle Gruppe wie  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO-OH}$ ,  $-\text{SH}$  und andere Gruppen, die zur Konjugation des unkomplexierten Liganden oder des "vorgebildeten"  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Komplexes des BFCA an die biomolekulare Zielstruktur verwendet werden, enthalten.

**[0057]** Verfahren zur Konjugation von Chelaten an Biomoleküle, wie Peptide, Proteine und Antikörper, können die Aktivierung (z. B. zu aktivierten Estern, N-Hydroxysuccinimiden, Benzylisothiocyanaten, Alkylhalogeniden, Cyclohexyldiimid usw.) von funktioneller Gruppen einschließen, die früher beschrieben wurden (Meares et al.,

1988; Parker, 1990; Wilbur, 1992).

**[0058]** Die Bildung von  $^{99m}\text{Tc}$  (und  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$ ) kann durch Reduktion von  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  durch Überschuß des Phosphinliganden, ein externes Reduktionsmittel (z. B.  $\text{Sn(II)}$ ) oder durch Transchelierung ausgeführt werden.

**[0059]** In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform können mehrzählige Liganden auf Hydroxyalkylphosphinbasis zur Bildung von  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Komplexen in wäßrigen Systemen durch Transchelierung aus Chelaten mit schwächerem Donor (z. B.  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -glucoheptonat,  $^{186/188}\text{Re(V)}$ -citrat,  $^{99m}\text{Tc-P(CH}_2\text{OH)}_3$ ) und nachfolgende Reduktion mit externem Reduktionsmittel (z. B.  $\text{Sn}^{2+}$ ) oder ohne externe Reduktionsmittel verwendet werden. Dieser Weg nutzt Ligandengerüste mit einer oder mehreren Hydroxyalkylphosphin-Donorgruppen.

**[0060]** In einer solchen Ausführungsform wird eine Hydroxyalkylphosphin-Donorgruppe an einem mehrzähligen Ligandengerüst genutzt, so daß die Phosphinfunktion des Moleküls  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  oder  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$  reduziert und die anderen innermolekularen Phosphine oder anderen Donoratome (z. B. N-, O-, P- oder S-Atome) unter Bildung stabiler Chelate mit den reduzierten Radiometallen Wechselwirken.

**[0061]** Die meisten der zur Bildung von BFCAs verwendeten Hydroxyalkylphosphin enthaltenden Liganden sind mehrzählige (d. h.  $\geq 3$  Donoratome) und bilden im allgemeinen mit dem reduzierten (d. h. Oxydationszahl  $< +7$ )  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$  und  $^{105}\text{Rh}$  Komplexe mit Ligand : Metall = 1 : 1.

**[0062]** Hydroxyalkylphosphinliganden mit geringerer Zähigkeit können  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Komplexe mit einem Verhältnis Metall zu Ligand größer als 1 : 1 bilden, die ebenfalls zur Bildung von Radiopharmaka genutzt werden können.

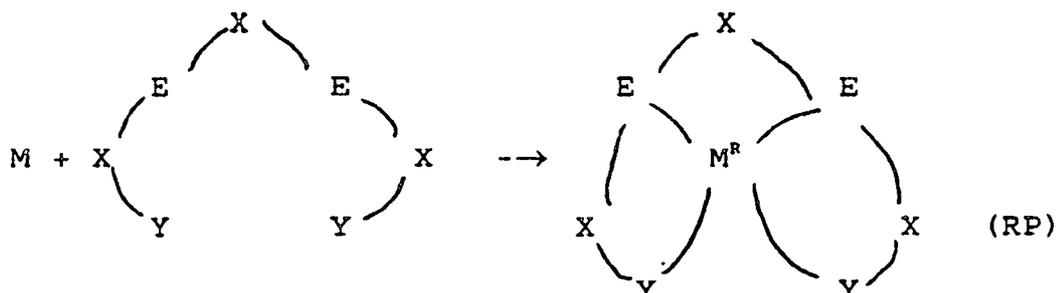
**[0063]** Allgemein sind mehrzählige Liganden auf Phosphinbasis eine bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform, weil sie mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  Komplexe mit einem Metall-Ligand-Verhältnis von 1 : 1 bilden können. Diese Fähigkeit erlaubt die Bildung von Chelaten mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$ , die einen notwendigen Bestandteil von wohldefinierten diagnostischen oder therapeutischen Radiopharmaka bilden.

**[0064]** Die Liganden auf Hydroxyalkylphosphinbasis sind vorteilhaft, weil sie die Markierung von Verbindungen mit  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  in belüfteten wäßrigen Medien im neutralen pH-Bereich erlauben. Außerdem fördern sie die Bildung von hochstabilen Chelaten durch bloßes Mischen von  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  oder  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$  mit dem Liganden. Das ist vorteilhaft, weil Radiopharmaka im allgemeinen unmittelbar vor der Verabreichung hergestellt werden, um maximale Isotopaktivität zu ergeben. Dies kann in einem breiten pH-Bereich, in Gegenwart von  $\text{O}_2$  und ohne externe Reduktionsmittel (z. B.  $\text{Sn}^{2+}$ ) geschehen. Diese Eigenschaften machen Liganden auf Hydroxyalkylphosphinbasis nützlich und anpassungsfähig für die Rezeptur von neuen und einmaligen kommerziellen  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Wirkstoffprodukten zur Routineanwendung bei menschlichen Patienten.

**[0065]** In [Fig. 4](#) ist ein Syntheschema für die Synthese von erfindungsgemäßen Liganden gezeigt.

**[0066]** Erfindungsgemäß verwendete mehrzählige Liganden können durch eine breite Vielfalt von Formeln gekennzeichnet werden. Eine Ligandenklasse umfaßt Ligandengerüste, bei denen nur Phosphingruppen als Donorgruppen zur Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$  angewendet werden. Die andere Klasse nutzt Ligandengerüste, welche die Hydroxyalkylphosphingruppen zusammen mit anderen Donoratomen (z. B. S, N, P oder O) oder -gruppen (z. B. Amine, Amide, Thiole, Carboxyle oder Hydroxyle) enthalten, die zur Komplexierung der Metalle verwendet werden.

**[0067]** Die chelierenden Gruppen können zwei Donoratome, welche P-Atome von Hydroxymethylphosphin sind und zwei Donoratome, die keine P-Atome sind, umfassen und die Formel haben:



worin M ein Übergangsmetall,  $\text{M}^{\text{R}}$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand;  $\text{X (CHR)}_n$  mit  $(n = 0, 1,$

2 oder 3); R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N, -CO-N(R') mit R' = Wasserstoff oder Methyl oder S; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel P(A-OH)<sub>n</sub> mit (n = 1, 2 oder 3) ist und wobei A -CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> oder iso- oder normal -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>- ist. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist A Methyl.

**[0068]** Die Anmelder haben entdeckt und hierin dargelegt, daß eine neue Klasse komplexbildender Biphosphine des Typs (HOH<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (HPME) und (HOH<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>PC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>P(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (HPMB) oxydativ stabil in Luft und auch in wäßrigen Lösungen sind.

**[0069]** Diese Liganden erzeugen auch wasserlösliche (und kinetisch inerte) Komplexe mit einer Anzahl früherer (Re(V) und <sup>99m</sup>Tc(V)) und neuerer (Rh(I), Pd(II), Pt(II), Ag(I) und Au(I)) Übergangsmetalle (Berning et al., 1996; Berning et al., im Druck; Berning et al., im Druck; Berning et al., 1995; Ellis et al., 1992; Harrison et al., 1989; Hoye et al., 1993; Reddy et al., 1996; Reddy et al., 1996). Eingehende radiochemische Untersuchungen von THP, HMBP und HMPE mit Tc-99m haben gezeigt, daß hydroxymethylfunktionalisierte Phosphine (HMP) nicht nur <sup>99m</sup>Tc-Komplexe mit hoher in vivo-Stabilität erzeugen, sondern daß die Komplexe auch aus Nichtzielgeweben mit hohem Ausscheidungsgrad in den Urin wirksam entfernt werden (Berning et al., 1996; Berning et al., 1995). Jedoch haben unsere eingehenden Studien der Reaktionen von HMPB und HMPE mit verschiedenen Re(V)-Vorstufen, einschließlich synthetischer und röntgenkristallographischer Untersuchungen, gezeigt, daß diese Liganden eine starke Neigung zur Bildung von Komplexen mit zwei an ein Re(V)-Zentrum koordinierten Liganden haben, wie in Schema 1 der [Fig. 13](#) umrissen (Reddy et al., 1996). Um einen wirksamen bifunktionellen Komplexbildner (BFCA) zur Verwendung bei der Markierung von Biomolekülen zu entwickeln, ist es unumgänglich, daß das Metall-Ligand-Verhältnis 1:1 ist. Obwohl die Liganden HMPB und HMPE für BFCA's ungeeignet sind, könnten sie nützliche Anwendungen in der Nuklearmedizin haben, wenn neue Liganden mit -P(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-Gruppen im Gerüst entworfen werden. Daher wurde ausgelotet, ob es möglich ist, HMP-Gruppen an Dithioether-Gerüste ([Fig. 1](#)) anzuhängen, so daß die vereinigten bindenden Eigenschaften der Schwefel- und P<sup>III</sup>-Zentren Metallkomplexe mit einem Metall-Ligand-Verhältnis von 1:1 ergeben könnten (Smith et al., im Druck; Smith et al., zur Veröffentlichung eingereicht). Es werden hier die radiochemischen Untersuchungen von Technetium-99m mit dieser neuen Klasse von Liganden in vitro und in vivo offenbart. Die chemischen Eigenschaften der sich ergebenden Komplexe werden mit jenen der bekannten Re(V)-Analoge verglichen.

**[0070]** Diese Eigenschaften, vereinigt mit der hohen in vitro/in vivo-Stabilität der von HMPE und HMPB abgeleiteten Tc-99m-Komplexe stellten weitere Ligandenmodifikationen der Liganden auf Basis Hydroxymethylphosphin in Aussicht. Die Anmelder beschreiben hier

(a) die Synthese einer neuen Reihe wasserlöslicher Liganden, beruhend auf Dithiobiphosphingerüsten,



und



(b) die Koordinationschemie dieser Liganden mit Re(V) und der Liganden

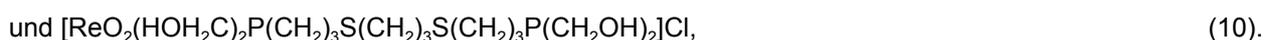
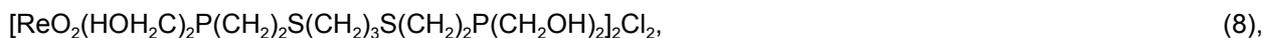


und



mit <sup>99m</sup>Tc, wobei die Bedeutung der Liganden-Kettenlänge für die Erzeugung von Komplexen mit Metall-Ligand-Verhältnis von 1:1 gezeigt wird, und

(c) röntgenkristallographische Strukturen von



**[0071]** Nachfolgend werden in vitro-Studien beschrieben, welche die kinetische Trägheit der neuen wasserlöslichen, von Dithiobisphosphinliganden abgeleiteten Re(V)-Komplexe zeigen.

**[0072]** Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen mit Hydroxyalkylphosphin-Donorgruppen können auch chemisch modifiziert oder mit ortsspezifischen Biomolekülen verknüpft werden, wobei Spezifität der Gewebelokalisation, verbesserte Pharmakokinetik und erhöhte Selektivität der Zielgewebe wie Tumoren gegenüber Normalgewebe, darunter, jedoch nicht einschränkend, Knochenmark, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Leber, erzeugt werden.

**[0073]** Obige Formeln kennzeichnen die vorliegende Erfindung als sehr veränderbar zum Zweck der speziellen Anpassung des Liganden für die Komplexbildung eines bestimmten Radionuklids und zur Lokalisierung an einem bestimmten Zielorgan.

**[0074]** Beispielsweise kann der Ligand an Proteine oder Antikörper konjugiert werden und Seitenketten, die zuvor zur Verknüpfung mit monoklonalen Antikörpern genutzt wurden, verwenden. Konjugationsreaktionen können beispielsweise reaktive Gruppen wie Benzylisothiocyanat, Bromacetamid, aktivierte Ester, N-Hydroxysuccinimide, spaltbare Esterbindungen und Aldehyde einbeziehen. Demzufolge kann ein einzelner monoklonaler Antikörper oder mehrere monoklonale Antikörper an den Metall-Ligand-Komplex addiert werden, um Spezifität der Bindung des Metall-Ligand-Komplexes an ein spezielles Oberflächenantigen oder Zielgewebe herbeizuführen.

**[0075]** Wie oben besprochen können andere Abwandlungen der Seitenketten durchgeführt werden, um den Komplex polarer oder hydrophiler zu machen. Beispielsweise können geladene Gruppen wie Carboxyl oder Hydroxyl an die verschiedenen an den Phosphingruppen hängenden R-Gruppen addiert werden. Diese zusätzliche kleine, geladene/polare Gruppen bereitstellende Änderung der Verbindungen erhöht den hydrophilen Charakter des resultierenden Komplexes. Dies ruft raschere und selektivere Clearance aus Blut und Nichtzielgeweben hervor. Diese Abwandlung ist sehr erwünscht zur Förderung einer wirksamen Clearance der Radioaktivität aus den Nichtzielgeweben, wie Blut, Leber, Nieren und Milz nach Katabolismus der konjugierten radiomarkierten monoklonalen Antikörper, die zur Zeit therapeutisch genutzt werden.

**[0076]** Alternativ kann die Hydrophobizität des Komplexes stufenweise verändert werden, indem man die Länge der Alkylkette in den an den Phosphingruppen hängenden Seitenketten verändert. Beispielsweise können die Alkylgruppen am Phosphinteil z.B. mit Methyl, Ethyl oder n- oder iso-Propyl derivatisiert werden.

**[0077]** Dies ist erwünscht, weil bei einigen Komplexen, insbesondere den mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten, eine Zunahme der Hydrophobizität des Komplexes wesentlich für eine gezielte Aufnahme in bestimmten Geweben, wie Hirn, Herz und Lunge, ist. Hinzufügen von Alkylgruppen zum Gerüst des Komplexbildners steigert die Fettlöslichkeit des Komplexes. Wenn der resultierende Komplex neutral ist, können Wirkstoffe zur Abbildung von Hirn, Herz oder Lunge entwickelt werden.

**[0078]** Eine Alternative zur Veränderung der Alkylkettenlänge der an den Phosphinteilen hängenden R- und R'-Gruppen ist die Zufügung anderer funktioneller Gruppen wie -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, aktivierte Ester, N-Hydroxysuccinimide, Benzylisothiocyanat, Alkylhalogenide oder Cyclohexyldiimid. Die Verwendung von Ether-substitutionen anstelle der Alkylseitenketten erhöht die Lipophilität, verbessert aber auch die Clearancegeschwindigkeit des Komplexes aus Blut und anderen Nichtzielgeweben.

**[0079]** Alle erwähnten Abwandlungen zeigen die Flexibilität der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen und weiter die Möglichkeit, diese Verbindungen abzuwandeln, um Bindung, Entfernung und Absorption der Verbindungen zwecks Anpassung der Verbindungen zum Zielen auf bestimmte Organe, Dosierung und Metabolismus zu verändern.

**[0080]** Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können nach dem Fachmann bekannten Verfahren als Radiopharmaka entweder zur radiologischen Bildgebung oder zur therapeutischen Behandlung von Erkrankungen wie Krebse, Infektionen, neurologische Störungen, Herzkrankheiten, weiter einschließlich einer großen Vielzahl von Störungen, die zur Zeit in nuklearmedizinischen Laboratorien untersucht werden, verwendet werden.  $^{99m}\text{Tc}$  kann für alle diagnostischen bildgebenden Untersuchungen angewendet werden, während  $^{105}\text{Rh}$  und  $^{186/188}\text{Re}$  nur therapeutisch, hauptsächlich zur Behandlung von Krebsen, eingesetzt werden können.

**[0081]** Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden im Einklang mit guter medizinischer Praxis verabreicht und dosiert, wobei der klinische Zustand des einzelnen Patienten, Ort und Verfahren der Verabrei-

chung, Planung der Verabreichung und andere dem medizinischen Praktiker bekannten Faktoren in Betracht gezogen werden. Die hierin genannte "wirksame Menge" ist daher durch solche bekannten Überlegungen bestimmt.

**[0082]** Die Metall-Hydroxyalkyl enthaltenden Verbindungen (Komplexe) können auf verschiedene Weise verabreicht werden. Man beachte, daß die Verbindungen als Verbindung selbst oder als pharmazeutisch zulässiges Salz, und zwar allein oder in Kombination mit pharmazeutisch zulässigen Trägern verabreicht werden können. Die Verbindungen können oral oder parenteral verabreicht werden, einschließlich intravenöser, intraperitonealer, intranasaler und subkutaner Verabreichung. Implantate der Verbindungen sind ebenfalls brauchbar. Der behandelte Patient ist ein warmblütiges Tier und insbesondere Säugetiere einschließlich des Menschen.

**[0083]** Bei der parenteralen Verabreichung der Metall-Hydroxyalkylphosphin enthaltenden Verbindungen umfassen die zur Injektion geeigneten pharmazeutischen Rezepturen sterile wäßrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur Wiederherstellung steriler injizierbarer Lösungen oder Dispersionen. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyol (z. B. Glycerin, Propylenglykol, flüssiges Polyethylenglykol u. dgl.) geeignete Mischungen von diesen und pflanzliche Öle enthält.

**[0084]** Außerdem können verschiedene Zusätze, welche die Stabilität, Sterilität und Isotonität der Zusammensetzungen verbessern, zugesetzt werden, darunter antimikrobielle Konservierungsmittel, Antioxidantien, Komplexbildner und Puffer. Die Vermeidung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und fungizide Mittel sichergestellt werden, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure u. dgl. In vielen Fällen ist es erwünscht, isotonische Mittel, z. B. Zucker, Natriumchlorid u. dgl., einzuschließen.

**[0085]** Erfindungsgemäß muß jedoch ein jeglicher verwendeter Träger, Verdünner oder Zusatz mit den Verbindungen kompatibel sein.

**[0086]** Durch Inkorporieren der bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung benutzten Verbindungen in der erforderlichen Menge des angemessenen Lösungsmittels, nach Wunsch mit verschiedenen der übrigen Bestandteile, können sterile injizierbare Lösungen hergestellt werden.

**[0087]** Eine pharmakologische Rezeptur der Metall-Hydroxyalkylphosphin enthaltenden Verbindungen kann dem Patienten in einer injizierbaren Rezeptur mit jedem kompatiblen Träger, wie verschiedene Träger, Adjuvantien, Zusätze und Verdünner, verabreicht werden, oder die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können dem Patienten parenteral in Form von subkutanen Depotimplantaten oder zielgerichteten Abgabesystemen wie Polymermatrizes, Liposomen und Mikrokügelchen verabreicht werden. Ein zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignetes Implantat kann die Form eines Pellets haben, das sich nach Implantation langsam auflöst, oder eines dem Fachmann bekannten biokompatiblen Abgabemoduls. Solche bekannten Dosierungsformen und -module sind so gebaut, daß die aktiven Bestandteile über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis mehreren Wochen langsam freigesetzt werden.

**[0088]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können im Einklang mit guter medizinischer Praxis verabreicht und dosiert werden, wobei der klinische Zustand des Patienten, Ort und Verfahren der Verabreichung, Planung der Verabreichung, Alter, Geschlecht und Körpergewicht des Patienten sowie andere dem medizinischen Praktiker bekannte Faktoren in Betracht gezogen werden. Die hierin genannte "wirksame Menge" ist daher durch solche bekannten Überlegungen bestimmt. Die Menge muß wirksam sein, um eine Verbesserung zu erzielen, darunter nicht beschränkend ein verbesserter Anteil Überlebender oder raschere Erholung oder Besserung oder Beseitigung von Symptomen und anderen Anzeichen, die vom Fachmann als geeignete Kriterien ausgewählt werden.

**[0089]** Die Verbindungen können auf unterschiedliche Weise verabreicht werden. Man beachte, daß die Verbindungen als solche oder als pharmazeutisch zulässiges Salz verabreicht werden können, allein oder als aktiver Bestandteil in Kombination mit pharmazeutisch zulässigen Trägern, Verdünner, Adjuvantien oder Trägern. Die Verbindungen können oral, subkutan oder parenteral verabreicht werden, einschließlich intravenöser, intraarterieller, intramuskulärer, intraperitonealer und intranasaler Verabreichung, wie auch durch intrathekale und Infusionstechnik. Brauchbar sind auch Implantate der Verbindungen. Der behandelte Patient ist ein warmblütiges Tier, insbesondere Säugetiere einschließlich des Menschen.

**[0090]** Bei der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden diese als Einzeldosis in injizier-

barer Form rezeptiert (Lösung, Suspension, Emulsion). Die zur Injektion geeigneten pharmazeutischen Rezepturen umfassen sterile wäßrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur Rückumwandlung in sterile injizierbare Lösungen oder Dispersionen. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyol (z. B. Glycerin, Propylenglykol, flüssiges Polyethylenglykol u. dgl.), geeignete Mischungen von diesen und pflanzliche Öle enthält.

**[0091]** Die richtige Fluidität kann beispielsweise durch Verwendung eines Überzugs wie Lecithin, durch Einhalten der erforderlichen Teilchengröße im Fall einer Dispersion und durch Verwendung von Netzmitteln eingehalten werden. Nichtwäßrige Mittel wie Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Sojabohnenöl, Maisöl, Sonnenblumenöl oder Erdnußöl und Ester wie Isopropylmyristat können ebenfalls als Lösemittelsysteme für Zusammensetzungen der Verbindungen verwendet werden. Außerdem können verschiedene Zusätze, welche die Stabilität, Sterilität und Isotonität der Zusammensetzung steigern, darunter antimikrobielle Konservierungsmittel, Antioxidantien, Komplexbildner und Puffer, zugesetzt werden. Die Vermeidung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und fungizide Mittel sichergestellt werden, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure u. dgl. In vielen Fällen ist es erwünscht, isotonische Mittel, z. B. Zucker, Natriumchlorid u. dgl., einzuschließen. Durch Verwendung von Mitteln welche die Absorption verzögern, beispielsweise Aluminiummonostearat oder Gelatine, kann eine verlängerte Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form herbeigeführt werden. Erfindungsgemäß muß jedoch jeder verwendete Träger, Verdünner oder Zusatz mit den Verbindungen kompatibel sein.

**[0092]** Durch Inkorporieren der bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung benutzten Verbindungen in der erforderlichen Menge des angemessenen Lösungsmittels, nach Wunsch mit verschiedenen der übrigen Bestandteile, können sterile injizierbare Lösungen hergestellt werden.

**[0093]** Eine pharmakologische Rezeptur der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dem Patienten in einer injizierbaren Rezeptur mit jedem kompatiblen Träger, wie verschiedene Träger, Adjuvantien, Zusätze und Verdünner, verabreicht werden, oder die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können dem Patienten parenteral in Form von subkutanen Depotimplantaten oder zielgerichteten Abgabesystemen wie monoklonale Antikörper, Vektorabgabe, Iontophorese, Polymermatrizes, Liposomen und Mikrokügelchen verabreicht werden. Beispiele für erfindungsgemäß brauchbare Abgabesysteme umfassen: US 5,225,182; US 5,169,383; US 5,167,616; US 4,959,217; US 4,487,603; US 4,486,194; US 4,447,233; US 4,447,224; US 4,439,196; und US 4,475,196. Der Fachmann kennt viele andere solche Implantate, Abgabesysteme und -module.

**[0094]** Eine pharmazeutische Rezeptur der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dem Patienten oral verabreicht werden. Brauchbar sind herkömmliche Verfahren wie Verabreichung als Tabletten, Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Kapseln, Pulver, Sirupe u. dgl. Bekannte Techniken, welche die Verbindungen oral oder intravenös zuführen und die biologische Aktivität aufrechterhalten, sind bevorzugt.

**[0095]** Für die Zuführung ins ZNS können pharmakologische Rezepturen, welche durch die Blut-Hirn-Schranke treten, verabreicht werden (Betz et al., 1994; Brem et al., 1993). Solche Verfahren nutzen jetzt verfügbare Verfahren zur Erzeugung von chimären Peptiden, bei denen die vorliegende Erfindung an einen Hirntransportvektor gekuppelt wird, der den Transport durch die Schranke ermöglicht (Pardridge et al., 1992; Pardridge, 1992; Pardridge et al., 1993).

**[0096]** Zu Anfang können die Verbindungen durch intravenöse Injektion verabreicht werden, um den Gehalt an den Verbindungen im Blut auf eine geeignete Höhe zu bringen. Danach werden die Blutgehalte des Patienten durch eine orale Dosierungsform aufrechterhalten, jedoch können auch andere Verabreichungsformen abhängig vom Zustand des Patienten und wie oben angezeigt angewendet werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindung ändert sich mit dem behandelten Patienten und schwankt zwischen etwa 100 ng/kg Körpergewicht und 100 mg/kg Körpergewicht je Tag und liegt bevorzugt zwischen 10 µg/kg und 10 mg/kg je Tag.

**[0097]** Zu den Beispielen bekannter Implantate und Module gehört US 4,487,603, das eine implantierbare Mikroinfusionspumpe zur Abgabe eines Medikaments mit gesteuerter Geschwindigkeit offenbart; US 4,486,194, das eine therapeutische Vorrichtung zur Verabreichung von Medikamenten durch die Haut offenbart; US 4,447,233, das eine Medikamenteninfusionspumpe zur Abgabe von Medikamenten mit genauer Infusionsgeschwindigkeit offenbart; US 4,447,224, das eine implantierbare Infusionsvorrichtung mit variabler Geschwindigkeit zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe offenbart; US 4,439,196, das ein osmotisches Wirkstoffzufuhrsystem mit Mehrkammerabteilen offenbart; und US 4,475,196, das ein osmotisches Wirkstoffzufuhrsystem offenbart. Diese Patente sind hier durch Bezugnahme eingeschlossen. Der Fachmann kennt viele andere solche Implantate, Abgabesysteme und -module.

**[0098]** Verschiedene erfindungsgemäße mehrzählige Phosphine auf HMP-Basis und deren Syntheseverfahren sind in den [Fig. 2–Fig. 4](#) veranschaulicht.

**[0099]** Die Bildung von  $^{99m}\text{Tc}$  (und  $^{186/188}\text{Re}$ -) kann durch Reduktion von  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  mittels Überschusses des Phosphinliganden, eines externen Reduktionsmittels, z. B.  $\text{Sn(II)}$ , oder durch Transchelation aus einem  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Donorsynthon ausgeführt werden.

**[0100]** Mehrzählige Liganden auf Basis von Hydroxyalkylphosphinen können zur Bildung von  $^{99m}\text{Tc}$ - oder  $^{186/188}\text{Re}$ -Komplexen in wäßrigen Systemen durch Transchelation aus einem schwächeren Donorkomplex (z. B.  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -glucoheptonat,  $^{186/188}\text{Re(V)}$ -citrat) und nachfolgende Reduktion mit externen Reduktionsmitteln (z. B.  $\text{Sn}^{2+}$ ) oder ohne externe Reduktionsmittel verwendet werden. Dieser Weg nutzt Ligandengerüste mit mehr als oder gleich ( $\geq$ ) einer Hydroxyalkylphosphin-Donorgruppe(n). Bei einer solchen Ausführungsform wird eine Hydroxyalkylphosphin-Donorgruppe an einem mehrzähligen Ligandengerüst so genutzt, daß die Phosphin-funktion des Moleküls  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  oder  $^{186/188}\text{ReO}_4^-$  reduziert und die anderen intramolekularen Phosphine oder anderen Donoratome (z. B. -N, -O, -P oder -S-Atome) zur Bildung stabiler Komplexe mit den reduzierten Radionmetallen wechselwirken.

**[0101]** Die meisten zur Bildung von BFCAs verwendeten Hydroxyalkylphosphine enthaltenden Liganden sind mehrzählige (d. h.  $\geq 3$  Donoratome) und bilden im allgemeinen 1:1-Ligand-zu-Metall-Komplexe mit dem reduzierten (d. h. Oxydationszahl  $< +7$ )  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{186/188}\text{Re}$ , wie in [Fig. 3](#) gezeigt.

**[0102]** Im allgemeinen ermöglicht dieses Verfahren die Trennung der Metall-Hydroxyalkylphosphin(HMP)-Komplexe wie der Komplexe von  $^{99m}\text{Tc}$ - (oder  $^{186/188}\text{Re}$ -)Komplexe mit Liganden, die HMP-Gruppen enthalten. Das heißt, das Verfahren ermöglicht die Trennung von Komplexen, bei denen alle HMP-Gruppen des Ligandengerüsts mit dem Metall koordiniert sind von Liganden mit unkoordinierten HMP-Gruppen, die nicht mit Metall komplexiert sind. Das Verfahren ermöglicht die schnelle und einfache Entfernung von überschüssigen unkomplexierten Liganden mit HMP-Gruppen aus Lösungen, die mit diesen Liganden komplexiertes  $^{99m}\text{Tc}$  (oder  $^{186/188}\text{Re}$ ) enthalten, wobei man  $^{99m}\text{Tc}$ - (oder  $^{186/188}\text{Re}$ )-Produkte einschließlich von Radiopharmaka und hohe spezifische Aktivität erhält. Diese Trennung wird durch die Entdeckung möglich, daß nicht an das Metall (d. h.  $^{99m}\text{Tc}$  oder  $^{186/188}\text{Re}$ ) koordinierte HMP-Gruppen wirksam mit Aminen reagieren, während an die Metalle koordinierte HMP-Gruppen mit Aminen nicht reagieren.

**[0103]** Die Nutzung dieser Technologie ist gut geeignet zur Routineherstellung von Radiopharmaka-Zubereitungen, wobei mit  $^{99m}\text{Tc}$  (oder  $^{186/188}\text{Re}$ ) markierte Wirkstoffe nach Entfernung überschüssiger HMP-Gruppen enthaltender Moleküle menschlichen Patienten verabreicht werden können.

**[0104]** In einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens umfaßt die bevorzugte für die Entfernung der unkoordinierten HMPs benutzte Gruppe Aminfunktionen (d. h. primäre oder sekundäre Amine), die an einer festen Oberfläche, wie einem Standardmaterial für Trennsäulen oder -betten, d. h. Kunststoffe oder andere feste Matrices, hängen können. Die Verwendung von Aminen, die an Kunststoff oder andere feste Matrices gebunden sind, ermöglicht die Abtrennung von unkomplexierten Liganden, die eine oder mehrere, nicht an Metall koordinierte HMP-Gruppen enthalten, in einem einfachen Arbeitsschritt. Beispielsweise kann mit  $^{99m}\text{Tc}$  (oder  $^{186/188}\text{Re}$ ) markierte(s) Verbindung oder Radiopharmakon über ein anhängendes Ligandengerüst mit HMP-Gruppen, welches an das Metall koordiniert, in einer sterilen wäßrigen Lösung wie 0,9% NaCl gebildet werden und die Lösung dann durch eine sterile Säule mit einem festen Träger, der an seine Oberfläche gebundene überschüssige Aminogruppen aufweist, geleitet werden. Beim Passieren der Lösung durch die Säule werden alle Verbindungen mit unkomplexierten HMP-Gruppen kovalent an die Säule gebunden, während alle HMP enthaltenden Verbindungen mit an das Metall koordinierten HMP-Gruppen durch die Säule in das Eluat hindurchtreten. Die Nützlichkeit dieses Verfahrens wird unten im Beispielteil für einen einzähligen HMP-Liganden, tris-Hydroxymethylphosphin (TMP), gezeigt.

## BEISPIELE

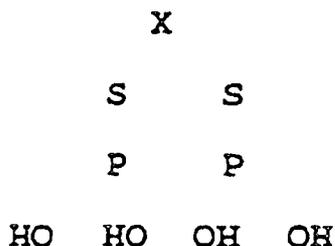
### SYNTHETISIERTE LIGANDEN

#### BEISPIEL 1

Dithio-bisphosphan-Liganden 1 und 2 ([Fig. 2](#))

**[0105]** Der Ligand 2 ist ein Vergleichsbeispiel.

[0106] Die erfindungsgemäß hergestellten Dithio-bisphosphan-Liganden können durch die folgende Formel gekennzeichnet werden:



wobei X weiter modifiziert werden und eine mit funktionellen Gruppen -COOH, -NCS oder Succinimid zum Anhängen an Biomoleküle funktionalisierte aliphatische oder aromatische Gruppe sein kann.

[0107] Die in [Fig. 2](#) gezeigten Dithio-bisphosphane der Formeln 1 und 2 wurden nach den unten angegebenen Verfahren hergestellt.



[0108] Eine Probe 60proz. NaH in Paraffinöl (95 mmol) wurde in einen Doppelhalsrundkolben gebracht und mit trockenem Hexan (20 ml) versetzt. Diese Lösung wurde 10 min gerührt und danach die Hexan-Paraffinöl-Schicht vollständig entfernt. In den Kolben wurde trockenes Tetrahydrofuran (100 ml) und danach tropfenweise unter ständigem Rühren HS(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SH (46 mmol) gegeben. Die resultierende Lösung wurde auf 0°C gekühlt und BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (95 mmol) tropfenweise unter ständigem Rühren während 30 min zugegeben. Überschüssiges NaH wurde durch Zusatz von 50 ml entsalzten Wassers zersetzt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt Verbindung 5 mit 90% Ausbeute gemeinsam mit Spuren von Diethylvinylphosphonat. Die Verbindungen wurden auf einer Kieselgelsäule (20 cm; 60 mesh) unter Verwendung eines Lösungsmittelgemischs Ethylacetat-Hexan 90:10 getrennt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 5 als viskoses gelbgrünes Öl mit 88% Gesamtausbeute. Hochauflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 436,1272; gefunden [M + H<sup>+</sup>], m/z = 437,1350. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz; 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,87 (qn, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,03 (m, 4H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,74 (m, 4H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,11 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: δ 16,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4,5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3,0 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26,6 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 136,6 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28,5 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,5 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 61,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 29,1 (s).



[0109] Verbindung 5 (18 mmol) wurde in 75 ml trockenen Ethylether eingebracht und auf 0°C gekühlt. Eine Etherlösung von 1,0 mmol/l Lithiumaluminiumhydrid (45 mmol, 45 ml) wurde unter ständigem Rühren langsam tropfenweise zu dieser Lösung gegeben. Eine wässrige Lösung von 6 n Salzsäure (50 ml) wurde tropfenweise zu dieser Lösung gegeben, um restliches LiAlH<sub>4</sub> zu zersetzen. Die Etherlösung wurde abdekantiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei sich Verbindung 7 als farbloses viskoses Öl in quantitativer Ausbeute ergab. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,83 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 12H, PH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,8 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 11,3 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,1 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,6 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35,1 (s, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -137,1 (s).



[0110] Wässriger Formaldehyd (78 mmol) wurde in 50 ml sauerstofffreien Ethanol eingetragen und mit Stickstoff 2 h bei 25°C gespült. Verbindung 7 (18 mmol) wurde dann tropfenweise durch eine Spritze unter fortgesetztem Rühren bei 25°C zugegeben. Nach 12 Stunden war die Reaktion gemäß Beobachtung durch <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie vollständig. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Verbindung 1 in fast quantitativer Ausbeute als farbloses viskoses Öl. Hochauflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 348,0748; gefunden [M + H<sup>+</sup>], m/z = 349,0826. Berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C 37,92%, H 7,53%; gefunden C 37,12%, H 6,76%. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 1,80 (m, 6H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,93 (m, 8H, PCH<sub>2</sub>OH). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 19,6 (<sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9,1 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27,7 (d, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub>

= 18,2 Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 28,1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29,7 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 57,8 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 9,8$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta -25,0$  (s).

#### Synthese von $\text{C}_6\text{H}_4\{1,2\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{P(O)(OEt)}\}_2$

**[0111]** Eine Probe NaH in Mineralöl (32 mmol) wurde in einen Zweihalskolben gegeben und mit trockenem Hexan (20 ml) aufgefüllt. Man ließ diese Lösung 10 min rühren, wonach die Hexan-Mineralölschicht vollständig entfernt wurde. Dann wurden 100 ml trockenes Tetrahydrofuran eingefüllt und unter fortgesetztem Rühren 1,2-HS( $\text{C}_6\text{H}_4$ )SH (14 mmol) tropfenweise zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und bei fortgesetztem Rühren wurde tropfenweise über 30 min  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$  (30 mmol) zugegeben. Durch Zugabe von 50 ml entsalztem Wasser wurde überschüssiges NaH zersetzt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  ml) extrahiert und dieses mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und ergab 6 mit 94% Ausbeute mit einer Spur von Diethylvinylphosphonat. Die Verbindungen wurden auf einer Silicagelsäule (20 cm, 60 mesh) unter Verwendung von 90:10 Ethylacetat-Hexan als Lösungsmittelgemisch getrennt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 6 als viskoses gelbgrünes Öl mit einer Gesamtausbeute von 91%. Hochauflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$ : 470,1115; gefunden  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 471,1119$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 9,0$  Hz, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,02 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,06 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,05 (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7,2 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,3 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 6,0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 25,8 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 136$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,2 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 61,7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6,0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29,4 (s).

#### Synthese von $\text{C}_6\text{H}_4\{1,2\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2\}_2$

**[0112]** Verbindung 6 (12 mmol) wurde in 75 ml trockenen Diethylether eingetragen und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Eine Etherlösung von 1,0 mol/l Lithiumalanat (31 mmol, 31 ml) wurde langsam tropfenweise unter ständigem Rühren zu dieser Lösung zugefügt. Eine wäßrige 6 n-Salzsäurelösung (50 ml) wurde zu dieser Lösung tropfenweise zugesetzt, um restliches  $\text{LiAlH}_4$  zu zersetzen. Die Etherschicht wurde abdekantiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei sich Verbindung 8 in quantitativer Ausbeute als farbloses viskoses Öl ergab.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,81 (s, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,47 (s, 2H,  $\text{PH}_2$ ), 3,07 (m, 6H,  $\text{PH}_2$ ,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 7,21 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,2 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 15,1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 36,4 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 126,6 (s, C-m), 129,5 (s, C-o), 136,7 (s, C-S).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -136,3$  (s).

#### Synthese von $\text{C}_6\text{H}_4\{1,2\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{P(CH}_2\text{OH)}_2\}_2$ (2)

**[0113]** Wäßriger Formaldehyd (53 mmol) wurde in 50 ml sauerstoffreies Ethanol eingetragen und 2 h bei  $25^\circ\text{C}$  mit Stickstoff gespült. Dann wurde Verbindung 8 (12 mmol) durch eine Spritze tropfenweise unter ständigem Rühren bei  $25^\circ\text{C}$  der Lösung zugesetzt. Nach 30 h war die Reaktion abgeschlossen, wie durch  $^{31}\text{P-NMR}$  beobachtet wurde. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 2 in fast quantitativer Ausbeute als farbloses viskoses Öl. Hochauflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$  382,0591, gefunden:  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 383,0651$ . Berechnete Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$ : C 43,97; H 6,33; gefunden: C 44,23, H 5,80.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,93 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,09 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,02 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 9,0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ), 7,23 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  19,4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 13,0$  Hz).

**[0114]** Durch Mischen von 0,1 ml 0,9proz. wäßriger NaCl (N-Sole), die  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  (0,5–5 mCi) enthielt, mit 0,4 ml N-Sole, die 1 mg/ml  $\text{P}_2\text{S}_2$  enthielt, und 30 min Inkubieren bei Raumtemperatur wurde ein  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelat mit dem Liganden (1) hergestellt. Durch elektrophoretische Analyse wurde festgestellt, daß das  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Produkt hydrophil und kationisch war. Mit einer unter Anwendung eines Gradienten eluierten Umkehrphasensäule PRP-1 wurden HPLC-Analysen durchgeführt. Lösungsmittel A 0 100% 0,01 m Natriumphosphat bei pH 7,0, Lösungsmittel B 100% MeCN. Das Gradientenprofil war 100% A über 2 min nach Injektion (p.i.) und danach ein linearer Gradient von 0 5 B bis 100% B von 2 min bis 7 min p.i., danach weitere 6 min mit 100% B (d. h. bis 15 min p.i.). Es wurden zwei Peaks beobachtet, einer mit einer Retentionszeit von 1,3 min (gleich wie  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) und der andere bei 6,57 min. HPLC und elektrophoretische Analyse deuten darauf hin, daß das  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelat eine einzige Spezies ist und mit > 95% Ausbeute gebildet wird. Wie in Tabelle 2 gezeigt, erwies sich dieses  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelat in wäßriger Lösung als stabil bei pH-Werten von 4–11 und  $\geq 24$  h bei pH von 7,4–7,8.

**[0115]** Die Biodistribution von  $^{99\text{m}}\text{Tc-P2S2}$  in anästhesierten Ratten (Sprague-Dawley-Ratten, intraperitoneal mit 50 mg/kg Na-Pentobarbital anästhesiert) (siehe Tabelle 5) zwei min und dreißig min nach der Injektion (intravenös) zeigte, daß der Clearanceweg hauptsächlich über die Nieren in den Urin verläuft. Es gibt keinen Beweis für in vivo-Dissoziation unter Bildung von  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ , weil die im Magen gefundene  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aktivität minimal

war (siehe Tabelle 3). Diese Daten beweisen, daß Dithiohydroxyalkylphosphine  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelate mit hervorragender Stabilität in vitro (pH 4–11) und in vivo bilden können. Die Tatsache, daß durch bloßes Mischen von  $\text{TcO}_4^-$  mit dem Liganden 1 (oder 2) in Salzlösung ein  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelat gebildet wurde, beweist außerdem, daß dieser Phosphinligand  $^{99m}\text{Tc}$  von der Oxydationszahl +7 im Pertechnetat zu einer niedrigeren Oxydationszahl reduzieren kann, bei der es mit anderen überschüssigen  $\text{P}_2\text{S}_2$ -Molekülen komplexieren kann.

## BEISPIEL 2

## Mehrzählige Diamidobiphosphine

(Verbindung 4 in [Fig. 4](#)):

**[0116]** Die Diamidobiphosphinverbindung 4 wurde unter Anwendung eines vierstufigen Syntheseverfahrens wie unten beschrieben synthetisiert.

Experimentelle Details der Synthese von  $\text{P}_2\text{N}_2$ -Liganden: Herstellung von Diethyl-(2-N,N-dibenzylaminoethyl)phosphonat

**[0117]** Zu Diethyl-2-bromethylphosphonat (50 g, 0,2 mol) in einem mit Kühler versehenen Rundkolben wurde Dibenzylamin (400 ml) unter Rühren bei Raumtemperatur zugefügt. Das Gemisch wurde auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt. Während eines Zeitraums von einer Stunde verfestigte sich das Reaktionsgemisch und die Erwärmung wurde 24 h fortgesetzt. Zum Reaktor wurde Dichlormethan (300 ml) zugefügt und das Dibenzylammoniumbromid wurde abfiltriert und sorgfältig mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde mit einem Rotationsverdampfer eingeeengt. Das reine Phosphonat (55,4 g, 75%) wurde durch Vakuumdestillation ( $180^\circ\text{C}$ , 0,1 mm Hg) erhalten.

IR:  $\nu$ 3028, 2982, 1601, 1452, 1250, 1028, 745, 700  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  7,16 (m, 10H), 3,84 (m, 4H), 3,44 (s, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,15 (t,  $J_1 = J_2 = 7,05$  Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  138,63, 128,27, 127,79, 126,55, 60,95, 57,26, 45,95, 22,57 (d,  $J = 136,5$  Hz), 15,86

$^{31}\text{P-NMR}$ :  $\delta$  32,24.

## Herstellung von (2-N,N-Dibenzylaminoethyl)bis(hydroxymethyl)phosphinoxid

**[0118]** In einen mit Rückflußkühler versehenen 250 ml-Rundkolben wurde das Phosphonat (7,26 g, 20 mmol) in trockenen Ether (100 ml) eingebracht. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und durch eine Spritze wurde tropfenweise LAH (30 ml, 1,0 m in Ether, 30 mmol) unter Rühren in Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde eine gesättigte Lösung von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bei  $0^\circ\text{C}$  zugegeben, um den LAH-Überschuß zu zerstören. Die Etherschicht wurde in einen anderen 500 ml-Rundkolben abgehebert. Der Ether wurde unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur entfernt. Der Rückstand wurde in entgastem Ethanol (50 ml) gelöst und zu einer 37proz. Formaldehydlösung (5 g, 61 mmol) in Ethanol zugefügt. Das Gemisch wurde 4 h gerührt und 30proz. Wasserstoffperoxid (1 ml) zugefügt. Das Gemisch wurde weitere 30 min gerührt. Unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt auf einer Kieselgelsäule durch Elution mit einer 10% Methanol-Dichlormethan-Mischung gereinigt und man erhielt 5,01 g in 75 Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  7,27 (m, 10H), 5,69 (br s, 2H), 3,74 (q, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,05 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  137,09, 129,29, 1278,41, 127,46, 57,98, 57,21 (d), 45,60, 21,6 (d)

$^{31}\text{P-NMR}$ :  $\delta$  51,52

Masse: Berechnet 333,36, gefunden 333,1.

## Schutz des (2-N,N-Dibenzylaminoethyl)bis(hydroxymethyl)phosphinoxids

**[0119]** Zu einer Mischung der Bis-hydroxyverbindung (2 g, 5,99 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (750 mg, 6,1 mmol) und Triethylamin (1,9 g, 18,7 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde t-Butyltrimethylsilylchlorid (2,8 g, 18,57 mmol) bei  $0^\circ\text{C}$  unter Stickstoff zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit Wasser (20 ml) und Sole (20 ml) gewaschen und über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Die Säule wurde mit einer 30% Ethylacetat-Hexan-Mischung eluiert und man erhielt 3,28 g der silylierten Verbindung in 97% Ausbeute.

IR:  $\nu$ 3028, 2930, 2857, 1472, 1255, 1188, 1099, 835, 781, 698  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  7,42 (m, 10H), 4,06 (m, 4H), 3,73 (s, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,02 (m, 18H), 0,18 (d, 12H)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  138,78, 128,55, 128,11, 126,85, 57,7 (d), 57,54, 45,57, 25,61, 20,3 (d), 18,03, -5,87

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  48,25

Masse: Berechnet 561,89, gefunden 561,3.

#### Herstellung (2-Aminoethyl)bis(hydroxymethyl)phosphinoxid:

**[0120]** Die dibenzylierte Verbindung (3 g) in Ethanol (25 ml) wurde über Pd/C zwei Tage lang hydriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und so für die Herstellung des Bisamids verwendet.

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$  4,11 (m, 4H), 2,17 (br s, 2H), 2,07 (m, 2H), 0,99 (s, 18H), 0,20 (s, 12H)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  58,1 (d), 35,20, 26,58 (d), 18,03, -5,85

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  48,78

Masse: Berechnet 381,64, gefunden 381,2.

#### Herstellung von Diamid-diphosphin:

**[0121]** Zu einer Mischung von Phthaloyldichlorid (1,5 g, 7,38 mmol) und Triethylamin (2,3 g, 22,72 mmol) in trockenem Dichlormethan wurde die hydrierte Verbindung (6,4 g, 16,76 mmol) unter Stickstoff zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Verdünnt mit Dichlormethan, gewaschen mit Wasser und Sole. Getrocknet über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf einer Kieselgelsäule durch Elution mit 2% Methanol-Dichlormethan-Mischung gereinigt und man erhielt 3,1 g des Bisamids in 46% Ausbeute.

IR:  $\nu$  3268, 3065, 2930, 2859, 1537, 1472, 1316, 1255, 1098, 1007, 838, 779  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$  7,67 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 4,13 (m, 8H), 3,93 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 0,99 (m, 36H), 0,20 (m, 24H)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$  168,65, 135,19, 130,03, 127,91, 57,97 (d), 33,54, 25,65, 22,41 (d), 18,13, -5,75

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  49,48

Masse: Berechnet 893,38, gefunden 892,4.

**[0122]** Zum Bisamid (250 mg, 0,27 mmol) wurde Trichlorsilan (3 ml) unter Stickstoff zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h gerührt und der Reaktionsfortschritt mit  $^{31}\text{P}$ -NMR beobachtet. Nach abgeschlossener Reaktion wurde der Überschuss an Trichlorsilan durch Hindurchleiten von Stickstoff entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und ungelöster Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und ergab das rohe Phosphoniumsalz (100 mg).

$^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  29,5

### BEISPIEL 3

**[0123]**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelate des  $\text{N}_2\text{P}_2$ -Liganden 4 (ein Vergleichsbeispiel) wurden nach zwei verschiedenen Verfahren hergestellt: (1) durch einfaches Mischen von 0,1 ml N-Sole, die  $\text{TcO}_4^-$  (0,5–5 mCi) enthält, mit 0,4 ml N-Sole, die 1 mg/ml der Verbindung 4 enthält, und einstündiges Inkubieren, (2) durch Ligandenaustauschreaktion, bei der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glukoheptonat (oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat) als Komplexbildner für die Verbindung 4 verwendet wurden. Der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $\text{N}_2\text{P}_2$ -Komplex bildete sich im Neutralen (pH 6–7) durch Mischen von 0,5 ml der Ligandenlösung in Wasser (1 mg/ml) mit 0,5 ml einer wässrigen Lösung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glukoheptonat (oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat). Die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $\text{N}_2\text{P}_2$ -Komplexierungsausbeuten für die Austauschreaktion mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat nach verschiedenen Zeitintervallen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

**[0124]** Die Ausbeute des durch direkte Zugabe von  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  mit einer wässrigen Lösung des  $\text{N}_2\text{P}_2$ -Liganden hergestellten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $\text{N}_2\text{P}_2$ -Komplexes war ebenfalls hoch (~95–98%). Die Produkte wurden mit Elektrophorese und HPLC analysiert. Die HPLC-Analyse wurde durch Umkehrphasenchromatographie (PRP-1-Säule) mit dem oben beschriebenen Gradientensystem durchgeführt. Die sowohl mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glukoheptonat als auch mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat durch Austauschreaktion und auch die aus der direkten Zugabe von  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  mit der  $\text{N}_2\text{P}_2$ -Verbindung 4 zeigten ähnliche Retentionszeiten von 6,3 bis 6,45. Dies zeigt die Bildung einer einzigen chemischen Spezies bei der Austausch- und der direkten Markierungsreaktion an. Die wahrscheinliche Struktur dieses Komplexes wird durch das Rheniumanalogon in [Fig. 3](#) veranschaulicht.

**[0125]** Die Biodistribution von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - $\text{N}_2\text{P}_2$  in anästhesierten Ratten (Sprague-Dawley-Ratten, intraperitoneal mit 50 mg/kg Na-Pentobarbital anästhesiert) (siehe Tabelle 5) zwei min und dreißig min nach der Injektion (intravenös) zeigte, daß der Clearanceweg hauptsächlich über die Nieren in den Urin verläuft. Es gibt keinen Beweis für in vivo-Dissoziation unter Bildung von  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ , weil die im Magen gefundene  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aktivität minimal war (siehe Tabelle 5). Diese Daten beweisen, daß Diamidohydroxyalkylphosphine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelate mit hervorragender Stabilität in vitro (pH 4–11) und in vivo bilden können. Die Tatsache, daß durch bloßes Mischen von  $\text{TcO}_4^-$  mit dem  $\text{N}_2\text{P}_2$ -Liganden 4 in Salzlösung ein  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Chelat gebildet wurde, beweist außerdem, daß dieser

Phosphinligand  $^{99m}\text{Tc}$  von der Oxydationszahl +7 im Pertechnetat zu einer niedrigeren Oxydationszahl reduzieren kann, bei der es mit anderen überschüssigen  $\text{N}_2\text{P}_2$ -Molekülen komplexieren kann.

## BEISPIEL 4

## Komplexbildung mit Rhenium

**[0126]** Der Komplex des  $\text{P}_2\text{S}_2$ -Liganden 1 wurde unter Anwendung des folgenden Vorschrift nach dem in [Fig. 3](#) dargestellten Verfahren hergestellt: Eine wäßrige Lösung (10 ml) der Verbindung 1 (1,75 mmol) wurde tropfenweise zu einer wäßrigen Lösung (50 ml) von  $\text{ReO}_2(\text{py})_4\text{Cl}$  (1,75 mmol) bei  $25^\circ\text{C}$  unter ständigem Rühren zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf  $\sim 80^\circ\text{C}$  erhitzt, wonach die Farbe von hellorange nach schwach braun umschlug. Nach  $^{31}\text{P}$ -NMR war das Reaktionsgemisch zu 80% rein. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet und in einer kleinen Menge DMSO wieder gelöst. Mit einer kleinen Menge Acetonitril wurde dann das Produkt rein gefällt, wie mit  $^{31}\text{P}$ -NMR beobachtet wurde. Der braune Niederschlag wurde mit Ether ( $3 \times 5$  ml) gewaschen, in entsalztem Wasser wieder gelöst und bei Raumtemperatur langsam verdunstet, wobei die sich die Verbindung 3 als braunes viskoses Öl ergab. Analyse mit niedrig auflösender FAA/MS: Berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2\text{Re}$ : 567,0204, gefunden:  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 567,0204$ . Analyse berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2\text{ReCl}$ : C 21,93%, H 4,35%, gefunden C 22,65%, H 4,24%.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,36–2,52 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,15–3,22 (m, 8H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,36–4,55 (m, 8H,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  22,1 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 33,8$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 24,9 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 33,7 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 34,5 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 56,0 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 37,7$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  38,6 (s).

## BEISPIEL 5

**[0127]** Es wurde eine 0,9proz. wäßrige NaCl-Lösung mit 1 mg THP bei pH 7–7,4 hergestellt. Zu 1 ml dieser Lösung wurde  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  aus einem von Mallinckrodt Medical International gelieferten  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generator zugesetzt. 1 mCi  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  in 0,1 ml eines Eluats direkt aus dem  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerator, geliefert von Mallinckrodt Medical Inc., der für die Formulierung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka zur Anwendung beim Menschen verwendet wird. Nach 1 h Inkubieren bei Raumtemperatur bildete sich der  $^{99m}\text{Tc}$ -THP-Komplex (d. h.  $^{99m}\text{TcO}_2(\text{THP})_4^+$ ) mit >95% Ausbeute. Diese Lösung wurde dann durch ein Aminopropyl-Waters-Sep-Pak-Vac mit 500 mg Sorbens gegeben, wonach die Säule 5 mal mit 8 ml 0,9proz. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen wurde. Der Anteil des aus diesem Sep-Pak eluierten unkomplexierten THP wurde mit  $^{31}\text{P}$ -NMR bestimmt. Der Anteil des im Eluat gefundenen  $^{99m}\text{Tc}$ -THP wurde radiometrisch bestimmt. Als Leerprobe wurde die THP-Lösung mit 1 mg/ml ebenfalls durch eine Säule mit 500 mg Silikagel 60–200 mesh geleitet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 1 gezeigt. Es wurde gezeigt, daß >99% des unkomplexierten THP an die Säule gebunden werden, vermutlich kovalent an die  $\text{NH}_2$ -Gruppen gebunden. Wegen der vergleichsweise geringen Empfindlichkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR war die Menge oder Konzentration der unkoordinierten THP-Liganden an der Nachweisgrenze. Daher ist es möglich, daß wesentlich weniger als 1% THP eluiert wurde. In der Leerprobe, bei der dieselbe Lösung durch die Kieselgelsäule geleitet wurde, fand man >99% THP im Eluat.

**[0128]** Es ist wichtig zu erkennen, daß in Formulierungen von Radiopharmaka mit  $^{99m}\text{Tc}$  (oder  $^{186/188}\text{Re}$ ) viel kleinere Ligandenkonzentrationen angewendet werden. In diesen Fällen würde der Anteil von unkomplexierten THP- (oder HMP-)Funktionen, welche (über  $-\text{NH}_2$ -Gruppen) an die feste Matrix binden würden, maximiert. Der Grund ist, daß das Verhältnis der Zahl der  $\text{NH}_2$ -Gruppen auf diesen Säulen zur Zahl der HMP-Gruppen im Lösungsmittel bei Radiopharmaka-Formulierungen viel größer als bei diesen mit THP durchgeführten Modelluntersuchungen wäre.

## BEISPIEL 6

## Versuchsdurchführung

**[0129]** Alle Reaktionen wurden unter gereinigtem Stickstoff mit Standard-Schlenk-Technik ausgeführt. Die Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren gereinigt und vor der Verwendung unter Stickstoff destilliert.  $(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2$  (1) wurde wie oben beschrieben hergestellt und ohne weitere Reinigung verwendet.  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}$  wurde nach Literaturvorschrift hergestellt und ohne weitere Reinigung verwendet. (Beard et al., 1965).  $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  wurde durch 1 h Kochen von  $\text{P}(\text{OEt})_3$  mit zehnfachen Überschuß von  $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$  am Rückfluß synthetisiert und durch Vakuumdestillation gereinigt. NMR-Spektren wurden auf einem Bruker ARX-300-Spektrometer mit  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmitteln aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen für  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  werden in ppm angegeben, unterhalb des internen Standards  $\text{SiMe}_4$ . Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren (121,5 MHz) wurden mit 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  als externem Standard aufgenommen und

positive Verschiebungen liegen unterhalb des Standards. Elementaranalysen wurden von Oneida Research Services, Inc., Whitesboro, New York, ausgeführt. Massenspektrometrische Analysen wurden von der Washington University Resource for Medical and Bio-Organic Mass Spectrometry, St. Louis, Missouri, ausgeführt.

Synthese von  $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  (2):

**[0130]** Eine Probe von 60% NaH in Mineralöl (188 mmol) wurde in einen Zweihalsrundkolben gegeben und trockenes Hexan (20 ml) zugefügt. Man ließ die Lösung 10 min rühren, wonach die Hexan-Mineralölschicht mit einer Spritze entfernt wurde. Trockenes Tetrahydrofuran (100 ml) wurde in den Kolben gegeben und danach unter ständigem Rühren tropfenweise  $\text{HS}(\text{CH}_2)_4\text{SH}$  (82 mmol) zugesetzt. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C gekühlt und tropfenweise unter ständigem Rühren während 30 min  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2)_2$  (164 mmol) zugegeben. Überschüssiges NaH wurde durch Zugabe von 50 ml entsalztem Wasser zersetzt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt Verbindung 2 mit 90% Ausbeute zusammen mit einer Spur Diethylvinylphosphonat. Die Verbindungen wurden auf einer Kieselgelsäule (20 cm, 60 mesh) mittels 90:10 Ethylacetat-Hexan-Lösungsmittelgemisch getrennt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 2 als viskoses gelbgrünes Öl mit einer Gesamtausbeute von 92% (36g). Niedrig auflösende FAA/MS-Analyse: Berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2$ : 450,1428, gefunden  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 451,2$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,5$  Hz, 12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,70 (bs, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,03 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,56 (bs, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,72 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,11 (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,1 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 5,28$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 24,5 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 3,77$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,4 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 136,60$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 27,9 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 31,1 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 61,4 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 6,79$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29,4 (s).

Synthese von  $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$  (3):

**[0131]** Verbindung 2 (31 mmol) wurde in 75 ml trockenem Diethylether eingetragen und auf 0°C gekühlt. Eine Etherlösung von 1,0 m Lithiumalanat (78 mmol, 78 ml) wurde langsam tropfenweise zu dieser Lösung unter ständigem Rühren zugefügt. Zum Zersetzen von restlichem  $\text{LiAlH}_4$  wurde eine wässrige Lösung von 6 n-Salzsäure (50 ml) tropfenweise dieser Lösung zugefügt. Die Etherlösung wurde abgehebert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei sich Verbindung 3 mit 92% Ausbeute (7,8 g) als farbloses viskoses Öl ergab.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,68 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,76 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,54 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,68 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,75 (dt,  $^1J_{\text{PC}} = 1,951$  Hz,  $\text{PH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,5 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 10,57$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 28,1 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 31,0 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 34,7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 1,51$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -136,8 (s).

Synthese von  $(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2$  (4):

**[0132]** Wässriger Formaldehyd (124 mmol) wurde in 50 ml sauerstofffreien Ethanol eingetragen und bei 25°C 2 h mit Stickstoff gespült. Verbindung 3 (29 mmol) wurde tropfenweise durch eine Spritze unter ständigem Rühren bei 25°C zugegeben. Die Reaktion war nach 1 h abgeschlossen, wie durch  $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektroskopie beobachtet wurde. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 4 mit 93% Ausbeute (10,5 g) als farbloses viskoses Öl. Niedrig auflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_2$  362,1, gefunden  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 395,1$ .  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -25,5 (s).

**[0133]** Zum Zweck der Charakterisierung wurde die Phosphinverbindung 4 durch Zusatz von 3n HCl in das entsprechende Phosphoniumchlorid überführt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und auf eine Water's-Sep-Pak 35cc (10g) C18-Kartusche gegeben. Das reine Phosphoniumsalz wurde als klares viskoses Öl isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1,54 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,52 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,59 (m, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,53 (m, 12H,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  14,9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 37,73$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 22,7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 5,28$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 27,2 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 30,2 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 50,3 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 52,83$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  28,3 (s).

Synthese von  $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  (5):

**[0134]** Eine Probe von 60% NaH in Mineralöl (184 mmol) wurde in einen Zweihalsrundkolben gegeben und trockenes Hexan (20 ml) zugefügt. Man ließ die Lösung 10 min rühren, wonach die Hexan-Mineralölschicht mit einer Spritze entfernt wurde. Trockenes Tetrahydrofuran (100 ml) wurde in den Kolben gegeben und danach unter ständigem Rühren tropfenweise  $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$  (92 mmol) zugesetzt. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C gekühlt und tropfenweise unter ständigem Rühren während 30 min  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2)_2$  (184 mmol) zu-

gegeben. Überschüssiges NaH wurde durch Zugabe von 50 ml entsalztem Wasser zersetzt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Endprodukt wurde auf einer Kieselgelsäule (20 cm, 60 mesh) mit 90:10 Ethylacetat/Hexan-Lösungsmittelgemisch gereinigt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 5 als viskoses gelbgrünes Öl mit einer Gesamtausbeute von 88% (38 g). Niedrig auflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für  $C_{17}H_{38}O_6P_2S_2$ : 464,2, gefunden  $[M + M^+]$ ,  $m/z = 465,2$ .  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 t,  $^3J_{HH} = 9,0$  Hz,  $OCH_2CH_3$ , 1,80 (m, 10H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ,  $PCH_2CH_2CH_2$ ,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 2,53 (m, 8H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 4,01 (m, 8H,  $OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  15,9 (d,  $^3J_{PC} = 5,28$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 21,9 (d,  $^3J_{PC} = 4,52$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 23,9 (d,  $^1J_{PC} = 141,88$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 28,6 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 29,9 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 31,8 (d,  $^2J_{PC} = 17,34$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 60,9 (d,  $^2J_{PC} = 6,03$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ).  $^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  31,8 (s).

Synthese von  $H_2PCH_2CH_2CH_2S(CH_2)_3SCH_2CH_2CH_2PH_2$  (6):

**[0135]** Verbindung 5 (32 mmol) wurde in 75 ml trockenen Diethylether eingetragen und auf 0°C gekühlt. Eine Etherlösung von 1,0 m Lithiumalanat (80 mmol, 80 ml) wurde langsam tropfenweise unter ständigem Rühren dieser Lösung zugefügt. Um verbliebenes  $LiAlH_4$  zu zersetzen, wurde eine wässrige Lösung von 6n Salzsäure (50 ml) zu dieser Lösung tropfenweise zugefügt. Die Etherschicht wurde abgehebert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man Verbindung 6 mit 94% Ausbeute (7,8 g) als farbloses viskoses Öl erhielt.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,59 (m, 4H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 1,81 (m, 6H,  $SCH_2CH_2CH_2$ ,  $SCH_2CH_2CH_2$ ), 2,58 (m, 8H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 2,69 (dt,  $^1J_{PH} = 192,1$  Hz,  $PH_2$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,9 (d,  $^1J_{PC} = 9,06$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 29,2 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 30,7 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 32,5 (d,  $^2J_{PC} = 6,04$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 32,6 (d,  $^3J_{PC} = 3,02$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ).  $^{31}P$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -137,5.

Synthese von  $(HOH_2C)_2PCH_2CH_2CH_2S(CH_2)_3SCH_2CH_2CH_2P(CH_2OH)_2$  (7):

**[0136]** Wässriger Formaldehyd (131 mmol) wurde in 50 ml sauerstofffreien Ethanol eingetragen und bei 25°C 2 h mit Stickstoff gespült. Verbindung 6 (30 mmol) wurde tropfenweise durch eine Spritze unter ständigem Rühren bei 25°C zugegeben. Die Reaktion war nach 1 h abgeschlossen, wie durch  $^{31}P$ -NMR-Spektroskopie beobachtet wurde. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab Verbindung 7 mit 95% Ausbeute (10,9 g) als farbloses viskoses Öl. Niedrig auflösende FAB/MS-Analyse: Berechnet für  $C_{13}H_{30}O_4P_2S_2$ : 376,1, gefunden  $[M + H^+]$ ,  $m/z = 409,1$ .  $^{31}P$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  -25,6 (s).

**[0137]** Zum Zweck der Charakterisierung wurde die Hydroxymethylphosphinverbindung 7 durch Zusatz von 3n HCl in das entsprechende Phosphoniumchlorid überführt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und auf eine Water's-Sep-Pak 35cc (10g) C18-Kartusche gegeben. Das reine Phosphoniumsalz wurde als klares viskoses Öl isoliert.  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  1,78 (m, 2H,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 1,94 (m, 4H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 2,41 (m, 4H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 2,63 (m, 8H,  $PCH_2CH_2CH_2$ ,  $SCH_2CH_2CH_2$ ), 4,60 (m, 12H,  $PCH_2OH$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  13,2 (d,  $^1J_{PC} = 40,75$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 21,5 (d,  $^3J_{PC} = 4,5$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 29,1 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 30,2 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 32,2 (d,  $^2J_{PC} = 15,85$  Hz,  $PCH_2CH_2CH_2$ ), 50,6 (d,  $^1J_{PC} = 54,34$  Hz,  $PCH_2OH$ ).  $^{31}P$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  28,8 (s).

Synthese von  $[ReO_2(HOH_2C)_2P(CH_2)_2S(CH_2)_3S(CH_2)_2P(CH_2OH)_2]_2Cl_2$  (8):

**[0138]** Eine wässrige Lösung (10 ml) von  $(HOH_2C)_2P(CH_2)_2S(CH_2)_3S(CH_2)_2P(CH_2OH)_2$  (1,8 mmol) wurde tropfenweise zu einer wässrigen Lösung (50 ml) von  $ReO_2(C_5H_5N)_4Cl$  (1,7 mmol) unter ständigem Rühren bei 25°C zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf ~80°C erhitzt, wobei die Farbe von hellorange nach leicht braun umschlug. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und auf eine Water's-Sep-Pak Vac 35cc (10g) C18-Kartusche aufgetragen. Das reine Reaktionsprodukt wurde als grüner mikrokristalliner Feststoff isoliert. Das Produkt wurde in Methanol/Diethylether (4:1) wieder gelöst und langsam bei Raumtemperatur eintrocknen gelassen, wobei sich die Verbindung 8 als grüner kristalliner Feststoff mit 84% Ausbeute (1,72 g) ergab. Berechnete Analyse für  $C_{22}H_{52}O_{12}P_4S_4Re_2Cl_2$ : C 21,93%, H 4,35%, gefunden: C 22,65, H 4,24.  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  2,44 (m, 12H,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ,  $PCH_2CH_2$ ), 3,19 (m, 16H,  $PCH_2CH_2$ ,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 4,46 (m, 16H,  $PCH_2OH$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  22,1 (d,  $^1J_{PC} = 33,8$  Hz,  $PCH_2CH_2$ ), 24,9 (s,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 33,7 (s,  $PCH_2CH_2$ ), 34,5 (s,  $SCH_2CH_2CH_2S$ ), 56,0 (d,  $^1J_{PC} = 37,7$  Hz,  $PCH_2OH$ ).  $^{31}P$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  38,6 (s).

Synthese von  $[ReO_2(HOH_2C)_2P(CH_2)_2S(CH_2)_4S(CH_2)_2P(CH_2OH)_2]_2(ReO_4)_2$  (9):

**[0139]** Eine feste Probe von  $(HOH_2C)_2P(CH_2)_2S(CH_2)_4S(CH_2)_2P(CH_2OH)_2$  (1,32 mmol) wurde zu einer wässrigen Lösung (50 ml) von  $ReO_2(C_5H_5N)_4Cl$  (1,2 mmol) bei 25°C unter ständigem Rühren zugegeben. Das Reak-

tionsgemisch wurde 30 min auf  $\sim 80^\circ\text{C}$  erhitzt, wobei die Farbe von hellorange nach leicht braun umschlug. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und auf eine Water's Sep-Pak Vac 35cc (10g) C18-Kartusche gegeben. Das reine Reaktionsprodukt wurde als grüner mikrokristalliner Feststoff isoliert. Das Produkt wurde in Methanol/Diethylether (4:1) wieder gelöst und langsam bei Raumtemperatur eintrocknen gelassen, wobei sich die Verbindung 9 als grüner mikrokristalliner Feststoff mit 40 Ausbeute (0,8 g) ergab. Berechnete Analyse für  $\text{C}_{24}\text{H}_{56}\text{O}_{20}\text{P}_4\text{S}_4\text{Re}_4$ : C 17,35%, H 3,40%, gefunden: C 17,34, H 3,31.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,05 (bs, 8H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,42 (m, 8H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,05 (m, 16H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4,41 (m, 16H,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  21,9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 33,96$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 26,2 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 34,5 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2$ ), 37,0 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 55,9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 37,73$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  37,5 (s).

Synthese von  $[\text{ReO}_2(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2]\text{Cl}$  (10):

**[0140]** Eine wässrige Lösung (10 ml) von  $(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2$  (1,06 mmol) wurde tropfenweise zu einer wässrigen Lösung (50 ml) von  $\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4\text{Cl}$  (0,926 mmol) unter ständigem Rühren bei  $25^\circ\text{C}$  zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min auf  $\sim 80^\circ\text{C}$  erhitzt, wobei die Farbe von hellorange nach leicht braun umschlug. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und auf eine Water's Sep-Pak Vac 35cc (10g) C18-Kartusche aufgetragen. Das reine Reaktionsprodukt wurde als grüner mikrokristalliner Feststoff isoliert. Das Produkt wurde in Methanol/Diethylether (4:1) wieder gelöst und langsam bei Raumtemperatur eintrocknen gelassen, wobei sich die Verbindung 10 als grüner kristalliner Feststoff mit 80% Ausbeute (0,47 g) ergab. Berechnete Analyse für  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2\text{ReCl}$ : C 24,76%, H 4,80%, gefunden: C 24,77, H 4,73.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2,53 (m, 10H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,18 (bs, 4H,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,47 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,43 (m, 8H,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  17,5 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 37,74$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 20,4 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 23,6 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 36,3 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 37,0 (s,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 58,3 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 37,74$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{OH}$ ).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -8,56 (s).

#### HPLC-Analyse der Komplexe 8, 9 und 10

**[0141]** Alle Komplexe wurden in entsalztem Wasser gelöst und durch ein  $0,22\ \mu\text{m}$  Cameo Spritzenfilter vorfiltriert. Die Hochleistungsflüssigchromatographie-(HPLC)-Analyse wurde mit einer analytischen PRP-1-Säule (Hamilton, Polystyroldivinylbenzol,  $100\ \text{\AA}$ ) durchgeführt. Die mobile Phase bestand aus einem Gradientensystem mit Lösungsmittel A entsprechend Wasser mit 0,1 Trifluoressigsäure und Lösungsmittel B entsprechend Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure. Die mobile Phase begann mit 2 min 100% A, gefolgt von einem linearen Gradienten von 0% B auf 100% B von Minute 2 bis Minute 7. Der Gradient verweilte weitere 2 min bei 100% B und wurde dann zur Äquilibrierung der Säule bis Minute 20 auf 0% B heruntergefahren. Die Flußrate der mobilen Phase war  $1,5\ \text{ml/min}$ . Die Papiergeschwindigkeit des Integrators war  $0,5\ \text{cm/min}$ . Der Nachweis wurde mit einem abstimmbaren Waters 486 in-line-Detektor durchgeführt, der auf  $380\ \text{nm}$  eingestellt war.

#### Erfassung und Verarbeitung der Röntgendaten

**[0142]** Die Kristallparameter und die Einzelheiten der Datenaufnahme für die Komplexe 8, 9 und 10 sind in den Tabellen 6–12 aufgelistet. Klare gelblich-grüne, für die Röntgenbeugung geeignete Kristalle der Komplexe 8, 9 und 10 wurde durch langsames Verdunsten aus dem geeigneten Lösungsmittelsystem erhalten, wie im experimentelle Teil beschrieben. Die Intensitäten wurden mit einem Siemens SMART CDD-System im Omega-Abtastmodus aufgenommen. Die Daten wurden hinsichtlich der Absorption mit dem Programm SADABS korrigiert, das auf dem Verfahren von Blessing beruht (Blessing, 1995). Der Abbau der Kristalle war kleiner als ein Prozent und eine Korrektur erschien unnötig. Die Strukturen wurden durch direkte Verfahren mittels SHELXS-86 berechnet und mit SHELXL-93 (Sheldrick, 1990, Sheldrick, 1993) nach dem Verfahren der kleinsten Quadrate von  $F^2$  mit der Gesamtmatrix verfeinert.

**[0143]** Bei der Verbindung 8 wurden alle Nicht-Wasserstoffatome mit Ausnahme des Kristallwassersauerstoffatoms anisotrop verfeinert. Ethylenische Wasserstoffatome wurden auf berechnete Positionen gesetzt und ihre thermischen Parameter auf Werte 1,2 mal jene ihrer Mutteratome festgestellt. Die Hydroxylwasserstoffatome wurden in Differential-Fourier-Karten untergebracht und verfeinert, wobei die O-H-Abstände auf  $1,0 \pm 0 - 0,02\ \text{\AA}$  und unabhängig isotrope thermische Parameter eingeschränkt waren. Die Wasserstoffatome des Wassers wurden ähnlich plaziert und mit O-H-Abständen, die auf  $1,0 \pm 0,02\ \text{\AA}$  und H-H-Abständen, die auf  $1,62 \pm 0,02\ \text{\AA}$  beschränkt waren verfeinert (die thermischen Parameter des Wasserstoffs waren auf 1,2 mal jene ihrer Muttersauerstoffatome festgesetzt).

**[0144]** Bei Verbindung 9 wurden alle Nicht-Wasserstoffatome, ausgenommen die Sauerstoffatome des Perhenats, anisotrop verfeinert. Ethylen- und Hydroxylwasserstoffatome wurden auf berechnete Positionen ge-

setzt und ihre thermischen Parameter auf Werte 1,2 mal jene ihrer Mutteratome festgestellt. Die Hydroxylwasserstoffe wurden durch Modellieren der Hydroxylgruppen als starre Gruppen angeordnet, wobei die Elektronendichte an den berechneten Wasserstoffpositionen maximiert wurde. Die Sauerstoffatome beider Perrhenat-Anionen wurden ungeordnet und die Re-O-Abstände auf 1,71 (2) Å beschränkt (Orpen et al., 1989). Zusätzlich wurden alle O-O-Abstände im Perrhenat auf 2,79 (2) Å beschränkt, um den Anionen Tetraedergeometrie zu verleihen und den Sauerstoffatomen wurde ein gemeinsamer thermischer Parameter zugeordnet.

**[0145]** Bei Verbindung 10 wurden alle Nicht-Wasserstoffatome anisotrop verfeinert und die C-H-Wasserstoffe auf berechnete Positionen gesetzt. Zum Liganden gehörende Hydroxylwasserstoffe wurden in Differentialelektronendichtekarten plaziert und mit auf  $1,0 \pm 0,01$  Å beschränkten O-H-Abständen verfeinert. Für die auf berechnete Positionen gesetzten Wasserstoffatome wurden die thermischen Parameter auf Werte 1,2 mal jene ihrer Mutteratome festgestellt. Das methanolische Wasserstoffatom war nicht lokalisiert und wurde daher bei der Strukturverbesserung weggelassen.

**[0146]** Andere einschlägige Details der Datenaufnahme, Strukturlösung und Verbesserung sind in den Tabellen 6–12 angegeben.

#### Untersuchungen der in vitro-Stabilität der Komplexe 8, 9 und 10:

**[0147]** Proben geeigneter Größe der Komplexe 8, 9 und 10 wurden in 10 ml deionisierten Wassers gelöst und ergaben Konzentrationen der Lösung von  $\sim 0,01$  mol/l. Zu diesen Lösungen wurden 15 ml einer 1,0-molaren Cysteinlösung, ebenfalls in Wasser, zugefügt. Man ließ die Lösungen über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Der Fortschritt der Reaktion eines möglichen Ligandenaustauschs wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie zu verschiedenen Zeitpunkten während der Untersuchungsdauer von 24 h beobachtet.

#### Ergebnisse und Diskussion:

**[0148]** Die Synthese der Biphosphine 1, 4 und 7 mit Thioetherfunktion wurde in einem zweistufigen Verfahren wie in Schema 1 der [Fig. 10](#) gezeigt durchgeführt. Die Verbindung 1 wurde wie früher berichtet synthetisiert und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Biphosphonate mit Thioetherfunktion  $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  (2) und  $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  (5) wurden durch Reaktion der Dithiole  $\text{HS}(\text{CH}_2)_4\text{SH}$  und  $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$  mit den entsprechenden Phosphonat-Vorstufen  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  und  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  in Gegenwart von NaH in frisch destilliertem THF hergestellt. Die Phosphinhydride  $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$  (3) und  $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$  (6) wurden durch Reaktion der Biphosphonate (2) und (5) in Diethylether mit Lithiumalanat hergestellt. Die Hydroxymethylphosphinliganden 4 und 7 wurden durch Formylierung der P-H-Bindung von 2 und 5 in sauerstofffreiem Ethanol in Gegenwart von wäßrigem Formaldehyd hergestellt.

**[0149]** Die neuen Verbindungen 2–7 wurden durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Zum Zweck der Charakterisierung wurden die Verbindungen 4 und 7, wie in Gleichung 1 gezeigt, in Gegenwart von überschüssigem Formaldehyd und 3 n-HCl in die entsprechenden Phosphoniumsalze überführt.



X = 2, 3; X1 = 3, 4.

**[0150]** Zur Identifizierung der Molekulationen aller Verbindungen außer den Biphosphinhydriden 3 und 6 wurde die FAB-Massenspektrometrie angewendet. Mutterionen bei  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 451,2$  und  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 465,2$  wurden bei den Biphosphonatverbindungen 2 bzw. 5 beobachtet. Die Verbindungen 2 und 5 gaben im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum Singulett-Resonanzen bei 29,4 und 31,8. Die Bildung der Biphosphinhydride mit Thioetherfunktion 3 und 6 aus dementsprechenden Biphosphonaten 2 und 5 wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie überwacht. Die Phosphinhydride 3 und 6 zeigten im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum Singulett-Signale bei  $-136,8$  bzw.  $137,5$  ppm. Die neue Hydroxymethylphosphinliganden 4 und 7 zeigen Mutterionen bei  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 395,1$  bzw.  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $m/z = 409,1$ , entsprechend den Phosphinoxiden. Jeder der Dithiobiphosphinliganden zeigte im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum Singulett-Resonanzen bei  $-25,5$  bzw.  $-25,6$  ppm.

**[0151]** Die Wasserlöslichkeit der Liganden 1, 4 und 7 erforderte die Entwicklung ihrer Koordinationschemie in wäßrigen Medien. Die Verbindung 1 ergab in Wasser bei Wechselwirkung mit  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}$  am Rückfluß

den dikationischen Komplex  $[\text{ReO}_2(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2]_2\text{Cl}_2$  (8) mit 84 Ausbeute, wie in [Fig. 3](#) gezeigt. Die Gesamtreaktionszeit war 30 min. Der chemische Aufbau des Komplexes 8 wurde durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie und auch durch Elementaranalyse verifiziert. Die Verbindung 8 gab im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum eine Singulett-Resonanz bei 38,6 ppm.

**[0152]** Die Verbindung 4 ergab in Wasser bei Wechselwirkung mit  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}$  am Rückfluß den dikationischen Komplex  $[\text{ReO}_2(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2]_2\text{Cl}_2$  (9) mit 40 Ausbeute, wie in [Fig. 3](#) gezeigt. Die Gesamtreaktionszeit war 30 min. Der chemische Aufbau des Komplexes 9 wurde durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse verifiziert. Die Verbindung 9 gab im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum eine Singulett-Resonanz bei 37,5 ppm.

**[0153]** Die Verbindung 7 ergab in Wasser bei Wechselwirkung mit  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}$  am Rückfluß den kationischen Komplex  $[\text{ReO}_2(\text{HOH}_2\text{C})_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2]\text{Cl}$  (10) mit 80% Ausbeute. Die Gesamtreaktionszeit war ~30 min. Der chemische Aufbau des Komplexes 10 wurde durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse verifiziert. Die Verbindung 10 gab im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum eine Resonanz bei -8,6 ppm.

**[0154]** Um die Reinheit der Komplexe 8, 9 und 10 weiter zu bestätigen, wurden alle mit HPLC analysiert. Jeder Komplex wurde als einzelne Spezies eluiert, was ~98% Reinheit wie in [Fig. 5a–c](#) gezeigt, erwies.

#### Röntgenkristallographische Untersuchung der Verbindungen 8, 9 und 10:

**[0155]** Die röntgenkristallographische Analyse der Verbindung 8 erlaubte den Anmeldern, den molekularen Aufbau dieser Verbindung weitergehend festzulegen. Langsames Verdunsten einer Lösung der Verbindung 8 in Methanol/Diethylether (4:1) ergab Einkristalle, die zur röntgenkristallographischen Analyse geeignet waren. Ein ORTEP-Diagramm der Verbindung 8 ist in [Fig. 7](#) gezeigt. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die Elementarzelle besteht aus vier unabhängigen Molekülen mit je einem Molekül Kristallwasser. Es gibt keine ungewöhnlichen inter- oder intramolekularen Wechselwirkungen. Die Geometrie um die Rheniumzentren ist oktaedrisch. Die Struktur offenbart einen bimetallicen Komplex mit zwei unabhängigen koordinierenden Liganden. Wie die Struktur offenbart, ist ein Phosphor und ein Schwefel eines jeden Liganden chelatartig am Metallzentrum koordiniert, während der andere Phosphor und Schwefel desselben Liganden in cis-Anordnung über zwei fünfgliedrige  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SRe(V)}$ -metallorganische Ringe entsprechend an das andere Metallzentrum koordiniert ist. Die beiden Sauerstoffatome des Dioxorheniumzentrums sind zueinander im wesentlichen trans. Die Abstände  $\text{Re1-P1}$  und  $\text{Re1-P4}$  sind 2,4110 (9) bzw. 2,4052 (10) Å. Die Abstände  $\text{Re2-P2}$  und  $\text{Re2-P3}$  sind 2,3962 (10) bzw. 2,4004 (9) Å. Die Abstände  $\text{Re1-S1}$  und  $\text{Re2-S2}$  sind 2,5343 (9) bzw. 2,5804 (10) Å. Der mittlere Bindungswinkel  $\text{P-Re-P}$  ist  $100,01^\circ$ . Der mittlere Bindungswinkel  $\text{S-Re-S}$  ist  $95,93^\circ$ . Der Mittelwert der vier Bindungswinkel  $\text{P-Re-S}$  ist  $82,09^\circ$ .

**[0156]** Langsames Verdunsten des Wasser/Methanol (4:1) aus einer Lösung der Verbindung 9 ergab gute, für die röntgenkristallographischen Untersuchungen geeignete Kristalle. Ein ORTEP-Diagramm der Verbindung 9 ist in [Fig. 8](#) gezeigt. Ausgewählte Bindungslänge und -winkel sind in Tabelle 8 aufgelistet. Die Elementarzelle besteht aus zwei unabhängigen Molekülen. Es gibt keine ungewöhnlichen inter- oder intramolekularen Wechselwirkungen. Die Geometrie um die Rheniumzentren ist oktaedrisch. Wie bei Komplex 8 offenbart die Struktur des Komplexes 9 einen bimetallicen Komplex mit zwei unabhängigen koordinierenden Liganden. Die Gegenionen des Komplexes 9 sind jedoch verzerrte Perrhenat-Anionen. Die oktaedrische Geometrie um die Metallzentren ist weiterhin gekennzeichnet durch die Koordination eines Satzes  $\text{P}^{\text{III}}$  und  $\text{S}$  aus verschiedenen Liganden in cis-Anordnung, wobei ein bimetallicer  $\text{Re(V)}$ -Komplex mit vier fünfgliedrigen  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SRe(V)}$ -metallorganischen Ringen entsteht. Die beiden Sauerstoffatome des Dioxorheniumzentrums sind zueinander im wesentlichen trans. Die Abstände  $\text{Re1a-P1a}$  und  $\text{Re1a-P2a}$  sind 2,414 bzw. 2,410 Å. Die Abstände  $\text{Re1b-P1b}$  und  $\text{Re1b-P2b}$  sind 2,405 bzw. 2,421 Å. Die Abstände  $\text{Re1a-S1a}$  und  $\text{Re1a-S2a}$  sind 2,515 bzw. 2,536 Å. Die Abstände  $\text{Re1b-S1b}$  und  $\text{Re1b-S2b}$  sind 2,538 bzw. 2,510 Å. Der mittlere Bindungswinkel  $\text{P-Re-P}$  ist  $101,17^\circ$ . Der mittlere Bindungswinkel  $\text{S-Re-S}$  ist  $95,11^\circ$ . Der Mittelwert der vier Bindungswinkel  $\text{P-Re-S}$  ist  $82,20^\circ$ .

**[0157]** Die molekulare Struktur der Verbindung 10 wurde ebenfalls durch röntgenkristallographische Analyse bestätigt. Ein ORTEP-Diagramm der Verbindung 10 ist in [Fig. 9](#) gezeigt und die ausgewählten Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 9 aufgelistet. Die Elementarzelle besteht aus vier unabhängigen Molekülen, deren jedes ein Kristallmethanol enthält. Es gibt keine ungewöhnlichen inter- oder intramolekularen Wechselwirkungen. Wie die Struktur offenbart, ist die Verbindung 10 ein Monometall-Monoligand-Komplex. Die Geometrie um das Rheniumzentrum ist oktaedrisch, wobei das Metall in cis-Anordnung über  $\text{P}^{\text{III}}$  und  $\text{S}$  geklappt ist, wobei

zwei sechsgliedrige metallorganische Ringe entstehen. Wie die Struktur offenbart, sind die beiden Sauerstoffatome des Dioxorheniumzentrums im wesentlichen trans zueinander. Die Abstände Re-P1 und Re-P2 sind 2,4248 (10) bzw. 2,4176 Å. Die Abstände Re-S1 und Re-S2 sind 2,5503 (10) bzw. 2,5323 (10) Å. Der Bindungswinkel P-Re-P ist 100,84°. Der Bindungswinkel S-Re-S ist 88,10°(4). Die Bindungswinkel P1-Re-S1 und P2-Re-S2 sind 84,07°(3) bzw. 87,02°(4).

Konformation der Ringe in Rhenium(V)-Komplexen, die sich von den Dithiobiphosphin-Gerüsten 232, 242 (Verbindungen 8 und 9) und 333 (Verbindung 10) ableiten:

**[0158]** In allen drei Strukturen der Verbindungen 8–10 mag es wegen der großen Unterschiede der Bindungslängen zwischen den den Ring bildenden Atomen etwas irreführend sein, die Konformation der Ringe mit den herkömmlichen Begriffen "Sessel", "Wanne" und "Umschlag" ("envelope") zu beschreiben. Für jeden Ring in den Verbindungen 8, 9 und 10 wurden die Verschiebungen der Kohlenstoffatome aus der durch die S-, Re- und P-Atome des Rings gehende Ebene berechnet (Nardelli, 1983). Diese Ebene kann wegen der fast planaren Koordination der Schwefel- und Phosphoratome um das Metallzentrum als starres Bezugssystem angesehen werden, während die Beschränkungen der S-C-, C-C- und P-C-Bindungen eine Verzerrung des Rings verursachen.

**[0159]** Im Komplex 8 kann jeder der vier verschiedenen fünfgliedrigen Ringe Re1-P1-C3-C4-S1, Re1-P4-C20-C19-S4, Re2-P3-C14-C15-S3 und Re2-P2-C9-C8-S2 als Umschlag beschrieben werden, dessen Klappe sich aus C3-C4, C19-C20, C8-C9 bzw. C14-C15 ergibt. Jeder der vier Ringe ist in demselben Molekül der asymmetrischen Einheit.

**[0160]** Die Struktur des 242-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Re-Komplexes 9 hat vier verschiedene fünfgliedrige Ringe, je zwei in den die asymmetrische Einheit bildenden Halbmolekülen. Die Konformation der Ringe im Komplex 9 ist im wesentlichen gleich den für Komplex 8 beschriebenen, außer daß der aus Re1b-P2b-C8b-C7b-S2b bestehende Ring vier (4) am besten als verdrehter Umschlag ("twisted envelope") beschrieben werden kann (daher keine Klappe).

**[0161]** Die drei sechsgliedrigen Ringe Re1-P1-C1-C2-C3, Re1-S1-C4-C5-C6-S2 und Re1-S2-C7-C8-C9-P2 im Komplex 10 haben die Konformationen verzerrter Sessel, stark verdrehter Sessel bzw. verzerrter Sessel.

Untersuchungen der in vitro-Stabilität der Komplexe der Verbindungen 8, 9 und 10:

**[0162]** Um die in vitro-Stabilität der Rhenium-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>-Komplexe 8, 9 und 10 zu untersuchen, ließ man die Lösungen aller drei in einer wässrigen Lösung von Cystein bei 25°C inkubieren. Typischerweise ließ man die Verbindungen 8–10 (~ 0,01 mol/l) mit einer 1 m-Cysteinlösung reagieren. Daten der <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie von Aliquoten jeder Probe, die zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen worden waren, zeigten keinen merklichen Ligandenaustausch oder Zerfall des Komplexes. Die <sup>31</sup>P-NMR-Spektren des Komplexes 10 über einen Zeitraum von 24 h bewiesen die ungewöhnliche kinetische Trägheit dieser Klasse der wasserlöslichen Re(V)-Komplexe, wie in [Fig. 6](#) gezeigt.

Schlußfolgerungen:

**[0163]** Eine wichtige Erkenntnis ist, daß die in den Schemata 2 und 3 der [Fig. 11](#) bzw. [Fig. 12](#) beschriebenen Reaktionen regio- und stereoselektiv sind und bimetallische Komplexe mit oktaedrischer Koordination um Re(V) (z. B. Verbindungen 8 und 9) bzw. einen oktaedrisch koordinierten monometallischen Komplex von Re(V) (z. B. Verbindung 10) ergeben. Die Tatsache, daß bei der Reaktion des 333-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>-Liganden 7 mit [ReO<sub>2</sub>(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N)<sub>4</sub>]Cl (Schema 3 in [Fig. 12](#)) selbst in Gegenwart von überschüssigem Liganden keine Spuren eines bimetallischen Komplexes vom Typ der Verbindungen 8 und 9 beobachtet wurden, bewies eine starke kinetische Neigung zur Bildung des monometallischen Re(V)-Komplexes 10 über die sechsgliedrigen metallorganischen Ringe. Völlig anders ergaben die Reaktionen der 232- und 242-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>-Liganden 1 und 4 mit [ReO<sub>2</sub>(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N)<sub>4</sub>]Cl, wie in Schema 2 der [Fig. 11](#) beschrieben, die bimetallischen Komplexe 8 und 9 als einzige chemische Spezies ohne Spuren eines monometallischen Komplexes vom Typ der Verbindung 10. Diese Beobachtungen heben die Bedeutung der Liganden-Kettenlänge, insbesondere der Größe der die P<sup>III</sup>- und S-Zentren trennenden Alkankette, für die gesamte Koordinationschemie mit Re(V), hervor.

**[0164]** Vorläufige Untersuchungen der Reaktionen des P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Liganden 7 mit <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> und <sup>99m</sup>Tc-Citrat deuteten die Bildung des entsprechenden <sup>99m</sup>Tc-Komplexes mit ~98% Ausbeute an. Untersuchung der Biodistribution dieses Komplexes in Sprague-Dawley-Ratten deuteten seine hohe in vivo-Stabilität und wirksame Clearance

aus dem Körper an. Flüssigchromatographische Untersuchung von aus der Blase entnommenen Urinproben zeigten ferner die in vivo-Stabilität und auch das Ausbleiben des Zerfalls des Komplexes an.

**[0165]** Mit aktiven funktionellen Gruppen (z. B. -COOH oder NCS) so versehene  $S_2P_2$ -Liganden, daß diese Liganden und ihre  $^{188}Re/^{99m}Tc$ -Komplexe in spezifische Biomoleküle inkorporierbar sind, könnten bei Entwurf und Entwicklung von biomolekular markierten Radiopharmaka zur Verwendung bei Diagnose und Therapie von Krebs verwendet werden.

#### Beispiel 7

#### Materialien und Verfahren

**[0166]**  $(HOH_2C)_2P(CH_2)_2S(CH_2)_3S(CH_2)_2P(CH_2OH)_2$  (11) und  $(HOH_2C)_2P(CH_2)_3S(CH_2)_3S(CH_2)_3P(CH_2OH)_2$  (12), wie in [Fig. 15](#) gezeigt, wurden synthetisiert wie früher berichtet und ohne weitere Reinigung verwendet. Technetium-99m wurde aus einem  $^{99}Mo/^{99m}Tc$ -Generator, geliefert von Mallinckrodt Medical, Inc., eluiert. Die Analyse der markierten Verbindungen mit Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde auf Selecto Scientific flexiblen TLC-Platten (Kieselgel 60A,  $2,5 \times 7,5$  cm) ausgeführt, die von Fisher Scientific gekauft worden waren. Die Aktivitätsverteilung auf den TLC-Platten wurde quantitativ mit einem BIOSCAN System 200 Imaging Scanner gemessen. Die HPLC-Analyse der markierten Verbindungen wurde auf einem Waters 600E-System ausgeführt, das mit einem abstimmbaren Waters 486 Extinktionsdetektor und einem 746-Integrator versehen war. Die chromatographischen Lösungsmittel für die HPLC wurden von Fisher Scientific gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet. Alle anderen Chemikalien wurden von Aldrich Chemical Company gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet.

#### VERSUCHSBESCHREIBUNG

#### Markierung von 11 und 12 mit Tc-99m:

A. Direkte Markierung: Die Tc-99m-Komplexe von 11 und 12 wurden durch Zugabe von 500  $\mu$ l des Liganden (0,1 bis 5 mg/ml) zu 500  $\mu$ l  $^{99m}TcO_4^-$  (10–20 mCi) in isotonischer Salzlösung erzeugt (Schema 2 in [Fig. 14](#)). Die Lösungen wurden intensiv gemischt und 10 min bei 70°C und normalem pH (~ 7,0–7,4) inkubiert. Bevor weitere Analysen durchgeführt wurden, ließ man die Lösungen bei Raumtemperatur etwa 30 min stehen.

B. Transchelationsmarkierung.  $^{99m}Tc$ -Citrat wurde durch Zugabe von einem ml 0,1 molaren Natriumcitrats zu einem ml  $^{99m}TcO_4^-$  bei Raumtemperatur hergestellt (Schema 2 in [Fig. 14](#)). Zu dieser Lösung wurden 10  $\mu$ l gesättigte Zinn(II)-tartratlösung gegeben. Vor weiterer Verwendung ließ man den resultierenden  $^{99m}Tc$ -Citratkomplex etwa 15 min bei Raumtemperatur inkubieren. Die ummarkierten Tc-99m-Komplexe von 11 und 12 wurden durch Zugabe von 550  $\mu$ l Ligand (0,2 bis 0,01 mg/ml) zu 500  $\mu$ l des  $^{99m}Tc$ -Citrats hergestellt. Vor weiterer Analyse ließ man die resultierenden Komplexe bei Raumtemperatur etwa 30 min inkubieren.

#### HPLC-Analyse der Tc-99m-markierten Dithiobiosphine 11 und 12:

**[0167]** Alle Proben wurden durch ein 0,22  $\mu$ m Cameo Spritzenvorsatzfilter vorfiltriert. Die HPLC-Analyse wurde mit einer analytischen PRP-1-Säule (Hamilton, 5  $\mu$ m) ausgeführt. Die mobile Phase bestand aus einem Gradientensystem mit Lösungsmittel A entsprechend Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure und Lösungsmittel B entsprechend Acetonitril mit 0,1% Trifluoressigsäure. Die mobile Phase begann mit 100% A von 0 bis 2 min, gefolgt von einem linearen Gradienten von 0% B bis 100% B von Minute 2 bis 7. Der Gradient verweilte weitere 2 min bei 100% B und wurde bei 20 min zur Äquilibrierung der Säule auf 0% B heruntergefahren. Die Flußgeschwindigkeit der mobilen Phase war 1,5 ml/min. Die Papiergeschwindigkeit des Integrators war 0,5 cm/min. Die Detektion erfolgte radiometrisch mit einem in-line NaI-Detektor für die  $^{99m}Tc$ -Komplexe.

#### pH-Untersuchungen der $^{99m}Tc$ -markierten Dithiobiosphine 11 und 12:

**[0168]** Der pH der oben genannten  $^{99m}Tc$ - $S_2P_2$ -Komplexe wurde mit 0,1 m NaOH oder 0,1 m HCl auf verschiedene Werte eingestellt. Die Stabilität der  $^{99m}Tc$ - $S_2P_2$ -Komplexe bei pH 3, 5, 7 und 9 wurde durch Überwachung der Ausbeuten bei jedem der Komplexe zu verschiedenen Zeitpunkten (0,5, 1, 3, 5 und 24 h) nach der Komplexbildung bestimmt. Fünf  $\mu$ l des Komplexes wurden nahe dem Anfang eines Kieselgelstreifens aufgetragen und mit 0,9% Salzlösung, Ethylacetat und Azeton entwickelt. Die  $R_f$ -Werte und die Menge der gewanderten Aktivität auf den Streifen wurden mittels Zählen der Streifen über 1 min mit einem BIOSCAN System 200 Imaging Scanner bestimmt.  $^{99m}TcO_4^-$  hatte einen  $R_f$ -Wert von etwa eins in normaler Salzlösung und Azeton und von Null in Ethylacetat. Die  $^{99m}Tc$ - $S_2P_2$ -Komplexe hatten  $R_f$ -Werte von Null in allen drei Lösungsmitteln. Die Ab-

wesenheit von  $^{99m}\text{TcO}_2$  wurde durch nachfolgende HPLC-Analyse eines jeden Komplexes verifiziert. Die Verteilungskoeffizienten der  $^{99m}\text{Tc-S}_2\text{P}_2$ -Komplexe in Chloroform-Salzlösung wurden durch Verwirbeln einer Mischung aus einem ml  $^{99m}\text{Tc-S}_2\text{P}_2$  enthaltender normaler Salzlösung bei pH = 7 mit einem ml Chloroform über eine min bestimmt. Fünfzig Mikroliter jeder Schicht (N = 5) wurden in einem NaI-Bohrlochzähler gezählt.

In vivo-Untersuchungen der Tc-99m-markierten Dithiobiphosphine 11 und 12:

**[0169]** Die Biodistribution der Technetium-99m-Komplexe von 11 und 12 wurde in Sprague-Dawley-Ratten (150–250 g) bestimmt, die mit Natriumpentobarbital (50 mg/kg IP) anästhesiert worden waren. Den Ratten wurden 5–10  $\mu\text{Ci}$  (185–370 kBq) des Komplexes in 50  $\mu\text{l}$  N-Sole über die mit Kanüle versehene rechte Halsvene injiziert. Gewebe und Organe wurden den Tieren nach 30 min, 1 h und 2 h nach der Injektion (p. i.) entnommen. Danach wurden die Gewebe und Organe gewogen, in einem NaI-Bohrlochzähler gemessen und für jedes Gewebe oder Organ die Prozent der injizierten Dosis (%ID) und %ID/g berechnet. Die %ID im Vollblut wurden unter der Annahme eines Vollblutvolumens von 6,5% des Gesamtkörpergewichts geschätzt.

**[0170]** Um die in vivo-Stabilität eines jeden Komplexes zu bestimmen, wurde eine Urinanalyse durchgeführt. Bei dieser Untersuchung wurden Sprague-Dawley-Ratten, die wie oben anästhesiert worden waren, ungefähr 50  $\mu\text{Ci}$  (1850 kBq) des Technetium-99m-Komplexes von 11 und 12 injiziert. Die Tiere wurden 2 h p. i. getötet. Die Blase wurde entfernt und eine Probe des Urins zur Analyse entnommen. Es wurde eine HPLC-Analyse der Urinproben durchgeführt und mit den HPLC-Chromatogrammen der verabreichten Komplexe verglichen.

#### ERGEBNISSE:

**[0171]** Die Technetium-99m-Komplexe von 11 und 12 wurden durch einfaches Mischen von Perotechnetat mit 0,1 bis 5 mg/l von 11 oder 12 oder durch Transchelation über  $^{99m}\text{Tc-Citrat}$  mit 11 und 12 (Schema 2 in [Fig. 14](#)) mit hoher Ausbeute (> 95%) erzeugt. Alle Reaktionen wurden bei natürlichem pH durchgeführt.  $^{99m}\text{Tc-S}_2\text{P}_2$ -Komplexe bildeten sich bei 25°C in etwa 1,5 h. Eine Untersuchung der Temperaturabhängigkeit mit dem direkten Markierungsverfahren ergab für 11 eine optimale Komplexierungstemperatur von ~ 70°C. Alle anderen direkten Markierungen von 11 und 12 wurden bei dieser Temperatur ausgeführt. Alle Transmetallisierungsuntersuchungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die resultierenden Komplexe wurden mit TLC und HPLC analysiert. Die pH-Stabilitätsprofile (siehe Tabellen 13 und 14) zeigen, daß jeder Komplex in N-Sole über einen großen pH-Bereich bis zu 24 h stabil ist.

**[0172]** In den [Fig. 16a–b](#) sind HPLC-Chromatogramme für die Technetium-99m-Komplexe von 11 (a) und 12 (b) gezeigt. Jedes Chromatogramm zeigt eine einzige Spezies mit Retentionszeiten von 6,39 bzw. 6,34 min. Die Chromatogramme der Transchelierungsreaktionen zeigen, daß bei Ligandenkonzentrationen bis hinab zu 0,01 mg/ml ( $\sim 2,5 \times 10^{-5}$  mol/l) identische Spezies erhalten werden. Auffangen und Zählen der Eluenten am Peak zeigte für jeden Komplex, daß > 95% der auf die Säule aufgetragenen Aktivität als einzige Spezies eluiert wurde. Unter identischen Bedingungen wurden Perotechnetat und  $^{99m}\text{Tc-Citrat}$  bei Retentionszeiten von 1,34 bzw. 0,93 min eluiert. Die Verteilungskoeffizienten der  $^{99m}\text{Tc-Komplexe}$  von 11 und 12 in Chloroform-Salzlösung waren jeweils  $< 0,0001 \pm 0,0001$ . Dies weist auf die extrem hydrophile Natur der gebildeten Komplexe hin.

**[0173]** Die Untersuchung der Biodistribution bei anästhesierten Ratten zeigte, daß Technetium-99m-Komplexe sowohl von 11 als auch 12 über den Leber-Galle- und Nieren-Urin-Weg wirksam innerhalb 2 h p. i. (d. h.  $1,20 \pm 0,23\%$  ID  $^{99m}\text{Tc-11}$  und  $0,98 \pm 0,26\%$  ID  $^{99m}\text{Tc-12}$  verbleiben 2 h p. i. im Blut) aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Tabellen 15 und 16). Man sieht jedoch eine merkliche Differenz zwischen beiden Ligandensystemen. Die Hauptmenge der Aktivität des Komplexes 11 wurde in den Urin ausgeschieden (d. h.  $68,72 \pm 2,54\%$  ID nach 2 h p. i.). Ungefähr 20% des  $^{99m}\text{Tc-11-Komplexes}$  wurde innerhalb von 2 h über den Leber-Galle-Weg ausgeschieden.

**[0174]** Für den  $^{99m}\text{Tc-12-Komplex}$  ist jedoch das Leber-Galle-System der vorherrschende Ausscheidungsweg, wie in Tabelle 16 gezeigt. Der Hauptteil der Aktivität des Komplexes von 12 wurde über die Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Zwei Stunden nach Injektion fanden sich etwa 25% des  $^{99m}\text{Tc-12}$  im Urin. Nach [Fig. 17a–b](#) wurde die in den Urin ausgeschiedene Aktivität aufgefangen und der HPLC-Analyse unterworfen, um die in vivo-Stabilität des Komplexes zu bewerten. Es gab keinen wesentlichen Unterschied in den Radiochromatogrammen der aufgefangenen Proben (a) und des injizierten Komplexes (b).

#### DISKUSSION

**[0175]** Die Anmelder haben Dithiobis(hydroxymethyl)phosphine synthetisiert und über deren Koordinations-

chemie mit den leichten und schweren Übergangsmetallen Pd, Pt und Re berichtet. Frühe Untersuchungen zeigten die potentielle Eignung der Dithiobis(hydroxymethyl)phosphine als bifunktionelle Komplexbildner zur Markierung von Biomolekülen wie Peptiden und monoklonalen Antikörpern. Beispielsweise wurden Übergangsmetall-Komplexe mit einem Liganden je Metallzentrum für jeden der Liganden 11 und 12 erhalten. Bei den Rheniumkomplexen wurde eine interessante Koordinationschemie mit den Liganden 11 und 12 beobachtet. Der Ligand 11 erzeugte bei der Reaktion mit  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}$  unter Rückfluß einen zweikernigen Komplex mit zwei Liganden und zwei Metallzentren. Die Bildung des starren fünfgliedrigen Rings erlaubt kein "Umwickeln" der Propanbrücke zur Bildung eines einkernigen Komplexes. Ganz im Gegenteil erzeugte der Ligand 12 bei der Reaktion mit derselben Re(V)-Vorstufe eine einkernige Dioxo-Spezies. Der Unterschied in der Koordinationschemie muß tatsächlich den zusätzlichen Kohlenstoffen in der aliphatischen Kette von 12 geschuldet sein. Die Anwesenheit dieser Kohlenstoffe erlaubt nicht nur ein "Umwickeln" des Liganden um das Metallzentrum, sondern auch eine erhöhte Stabilität durch Bildung dreier sechsgliedriger Ringe. Alle Rheniumkomplexe erwiesen sich laut  $^{31}\text{P}$ -NMR gegenüber angebotenen Liganden (z. B. 1,0 mol/l Cystein) als stabil über mehr als 24 h. Alle Komplexe wurden durch  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ -NMR und FAB-Massenspektrometrie charakterisiert. Die molekulare Konstitution dieser Komplexe wurde ferner durch C, H-Analyse und röntgenkristallographische Analyse bestätigt.

**[0176]** Um die Chemie des Technetiums mit den Liganden 11 und 12 in Tracermengen zu charakterisieren, wurden sowohl chemische als auch in vivo-Untersuchungen von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -12 durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, daß man durch einfaches Mischen von Pertechetat mit den Liganden 11 und 12 bei so niedrigen Konzentrationen wie 0,1 mg/ml ( $\sim 3 \times 10^{-9}$  mol/l) einheitliche hydrophile Spezies erhält. Es wird vermutet, daß die Liganden 11 und 12 in Gegenwart von  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})\text{O}_4^-$  formal als Zweielektronen-Reduktionsmittel wirken. Bei Reduktion von Tc(VII) zu Tc(V) werden die im Überschuß vorhandenen  $\text{P}^{\text{III}}$ -Zentren zu den entsprechenden Phosphinoxiden oxydiert. Bei Reduktion von  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  mit gesättigtem Zinn(II)-tartrat werden bei so niedrigen Ligandenkonzentrationen wie 0,01 mg/ml ( $2,5 \times 10^{-5}$  mol/l) Ausbeuten über 95% erzielt.

**[0177]** Für die Markierung spezieller Biomolekülverbindungen könnten die drastischen Bedingungen der direkten Markierung ungeeignet sein. Beispielsweise könnte die starke Hitze oder die Gegenwart von Zinn(II)-Ionen das interessierende Biomolekül beschädigen (Hnatowich, 1990; Rhodes et al., 1993). Ligandenaustausch (d. h. Transchelation mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat) ist ein alternativer Lösungsweg für solche Markierungsverfahren. Dementsprechend wurde die Markierung der Liganden 11 und 12 über  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Citrat untersucht. Bei so niedrigen Ligandenkonzentrationen wie 0,01 mg/ml ( $2,5 \times 10^{-5}$  mol/l) wurden identische Produkte zu denen der direkten Markierung erhalten, wie durch HPLC gezeigt wurde. Die chromatographischen Eigenschaften von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -12 beweisen, daß man dieselben chemischen Strukturen wie mit Re (V) erhält, die einen Dioxokern und P- und S-Donoratome in der Äquatorialebene enthalten.

**[0178]** Pharmakokinetische Untersuchungen von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -12 zeigten, daß jeder Komplex wirksam aus dem Blutstrom entfernt wird. Der Hauptweg der Clearance für von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 ist über die Nieren in den Urin ( $68,7 \pm 2,5\%$ ), wobei etwa 20% ID durch den Leber-Galle-Weg ausgeschieden werden (siehe Tabelle 15). Dagegen ist der Hauptweg der Clearance für von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -12 über das Leber-Galle-System ( $62,87 \pm 3,3\%$ ), wobei etwa  $25,64 \pm 1,13\%$  ID in den Urin ausgeschieden werden. Der auffallende Unterschied in den Clearancewegen kann durch die Tatsache erklärt werden, daß 11 und 12 sich in der Zahl der aliphatischen Methylengruppen im Ligandengerüst unterscheiden. Ligand 12, der eine zusätzliche  $\text{CH}_2$ -Bindung zwischen den S- und P-Donoratomen enthält, verleiht dem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplex zusätzliche Hydrophobizität. daher wird er hauptsächlich über das Leber-Galle-System ausgeschieden. Die wirksame Clearance aus Blut und anderen Nichtzielorganen spiegelt klar den Grad der Polarität und Löslichkeit wider, den die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexe von den Hydroxymethylgruppen erhalten. Wenn überhaupt trat nur eine geringe in vivo-Zersetzung der Komplexe auf, wie aus der minimalen im Magen angesammelten Tc-99m-Aktivität im Magen hervorgeht. Die in vivo-Stabilität zeigte sich ferner darin, daß die aus der Harnblase gewonnenen Komplexe chemisch unverändert waren. Diese Stabilität ist vermutlich durch die "makrozyklische" Natur der Liganden bedingt.

#### SCHLUSSFOLGERUNG

**[0179]** Diese Ergebnisse zeigen an, daß die Inkorporierung der Schwefel- und Hydroxymethylphosphindonoratome in das Ligandengerüst zur Erzeugung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexen mit hoher in vitro- und in vivo-Stabilität dient. Es ist bemerkenswert, daß diese Komplexe sich auch bei extremer Hitze und pH nicht zersetzen. Die Anwesenheit der Hydroxymethylgruppen an den Phosphin-Donoratomen von 11 und 12 ist vermutlich für die wirksame Clearance von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -11 und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -12 aus Blut und Nichtzielorganen verantwortlich. Ferner zeigt das Ausbleiben nichtspezifischer in vivo-Aufnahme, wie in diesem Beispiel demonstriert, die Eignung von großen, aliphatischen, wasserlöslichen Phosphinliganden zur Verwendung als komplexbildende Gruppen für verschiede-

ne Radionuklide.

**[0180]** In dieser Anmeldung wird auf verschiedene Veröffentlichungen durch Zitat oder Nummer Bezug genommen. Die vollständigen Zitate für die durch Nummer bezeichneten Veröffentlichungen sind unten aufgelistet. Die Offenbarung dieser Veröffentlichungen in ihrer Gesamtheit ist hierdurch durch Inbezugnahme in diese Anmeldung eingeschlossen, um den Stand der Technik, auf den sich diese Erfindung bezieht, vollständiger zu beschreiben.

**[0181]** Die Erfindung wurde in veranschaulichender Art beschrieben, und es versteht sich, daß die verwendete Terminologie nur als beschreibende Wörter und nicht als Beschränkung gedacht ist.

**[0182]** Offensichtlich sind im Licht der angeführten Lehren viele Modifikationen und Abwandlungen der vorliegenden Erfindung möglich. Daher versteht es sich, daß die Erfindung im Rahmen der beigefügten Ansprüche auch anders als speziell beschrieben ausgeführt werden kann.

TABELLE 1

Elutionsprofil von THP<sup>a</sup> und <sup>99m</sup>Tc-THP Complexen durch Säulen auf Aminbasis<sup>b</sup>

| Verbindung            | Elution (%)           | Leer (%) <sup>c</sup> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| THP <sup>d</sup>      | < 2                   | > 99                  |
| <sup>99m</sup> Tc-THP | 98.5 ± 5 <sup>c</sup> |                       |

- a. THP ist ein Akronym für Tris(hydroxymethyl)phosphin
- b. Waters Sep-Pak Vac Aminopropyl-Säule mit 500mg Sorbens
- c. Silicagel-Säule (60–200 mesh) mit 500 mg Sorbens
- d. THP-Ausbeute bestimmt durch <sup>31</sup>P-NMR
- e. Prozent Elution nach 5 (8 ml) Waschungen

TABELLE 2

Stabilitätsuntersuchungen mit Tc-99m-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>

| Concentration (mg/ml) /<br>Time (h) | 0.5    | 1      | 3      | 5      | 24     |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5.0                                 | 88±1.3 | 95±1.1 | 96±0.9 | 96±1.1 | 98±1.1 |
| 2.5                                 | 79±1.4 | 95±1.3 | 96±1.2 | 97±1.3 | 98±0.9 |
| 1.0                                 | 52±1.8 | 81±1.6 | 95±1.5 | 98±1.1 | 99±1.2 |
| 0.5                                 | 36±2.1 | 63±1.4 | 92±1.2 | 98±1.3 | 99±1.0 |
| 0.1                                 | 23±1.7 | 50±1.9 | 97±1.7 | 98±1.3 | 99±1.2 |

**[0183]** TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> (0.1 ml) wurde zum Liganden zugegeben (0.1 ml) und mit Wasser zu den oben angegebenen Endkonzentrationen des Liganden verdünnt

TABELLE 3 Biodistributionsdaten des Tc-S<sub>2</sub>P<sub>2</sub>-Komplexes

| Komplex        | <sup>99m</sup> Tc-S <sub>2</sub> P <sub>2</sub><br>15 min<br>n=5 | <sup>99m</sup> Tc-S <sub>2</sub> P <sub>2</sub><br>1 h<br>n=5 | <sup>99m</sup> Tc-S <sub>2</sub> P <sub>2</sub><br>2 h<br>n=5 |
|----------------|--|---|---|
| Organ (%Dosis) |  |   |   |
| Gehirn         | 0.04<br>±0.00  | 0.01<br>±0.00   | 0.00<br>±0.00   |
| Blut           | 6.79<br>±0.22  | 2.05<br>±0.31   | 1.20<br>±0.23   |
| Herz           | 0.13<br>±0.02  | 0.03<br>±0.01   | 0.02<br>±0.00   |
| Lunge          | 0.61<br>±0.21  | 0.76<br>±0.71   | 0.64<br>±0.11   |
| Leber          | 10.42<br>±0.75   | 3.03<br>±0.35   | 2.62<br>±0.20   |
| Milz           | 0.07<br>±0.01  | 0.06<br>±0.00   | 0.06<br>±0.01   |
| Magen          | 1.08<br>±0.70  | 0.74<br>±0.47   | 0.56<br>±0.30   |
| Dünndarm       | 0.68<br>±0.19  | 0.27<br>±0.11   | 0.25<br>±0.13   |
| Dickdarm       | 14.92<br>±1.36   | 17.36<br>±1.65  | 17.66<br>±1.67  |
| Kidneys        | 4.46<br>±0.59  | 2.85<br>±0.32   | 2.42<br>±0.34   |
| Blase          | 22.68<br>±5.50   | 65.72<br>±2.49  | 68.72<br>±2.54  |
| Muskel         | 0.06<br>±0.01  | 0.02<br>±0.00   | 0.01<br>±0.00   |
| Skelett        | 44.28<br>±5.43   | 8.85<br>±1.76   | 6.86<br>±1.53   |

TABELLE 4

Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$  via Ligandenaustausch aus  $^{99m}\text{Tc-Citrat}$ 

Zeit (h)

| Konzentration (mg/ml) | 0.5  | 1    | 3    | 5    | 24   |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| 5.00                  | 96±1 | 96±1 | 96±1 | 96±1 | 96±2 |
| 2.50                  | 95±1 | 95±1 | 95±1 | 95±1 | 94±2 |
| 1.00                  | 95±1 | 95±1 | 95±1 | 95±1 | 95±2 |
| 0.50                  | 94±1 | 95±1 | 95±1 | 95±1 | 95±2 |
| 0.10                  | 83±1 | 85±1 | 85±1 | 84±1 | 81±2 |
| 0.01                  | 68±1 | 70±1 | 70±1 | 72±2 | 71±2 |

**[0184]** Der  $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$ -Komplex wurde bei neutralem pH (pH = 6–7) durch Mischen von 0.5 ml des Liganden und 0.5 ml einer Lösung von  $^{99m}\text{Tc-Citrat}$  (10–20 mCi) gebildet und ergab eine Endkonzentration des Liganden wie oben gezeigt.

TABELLE 5 Biodistributionsdaten des  $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$ -Komplexes

| Komplex        | $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$<br>30 min<br>n=4 | $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$<br>1 h<br>n=4 | $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{P}_2$<br>2 h<br>n=5 |
|----------------|--|---|---|
| Organ (%Dosis) |  |   |   |
| Gehirn         | 0.04<br>± 0.00                                   | 0.03<br>± 0.01                                | 0.01<br>± 0.00                                |
| Blut           | 6.91<br>± 0.79                                   | 3.66<br>± 0.54                                | 1.62<br>± 0.25                                |
| Herz           | 0.15<br>± 0.01                                   | 0.07<br>± 0.02                                | 0.03<br>± 0.00                                |
| Lunge          | 0.49<br>± 0.08                                   | 0.29<br>± 0.11                                | 0.17<br>± 0.03                                |
| Leber          | 1.94<br>± 0.21                                   | 1.55<br>± 0.19                                | 1.16<br>± 0.07                                |
| Milz           | 0.06<br>± 0.00                                   | 0.04<br>± 0.00                                | 0.03<br>± 0.00                                |
| Magen          | 0.54<br>± 0.20                                   | 0.75<br>± 0.41                                | 0.33<br>± 0.10                                |
| Dickdarm       | 0.57<br>± 0.10                                   | 0.35<br>± 0.04 ±                              | 0.19<br>0.04                                  |
| Dünndarm       | 3.24<br>± 0.52                                   | 4.16<br>± 0.82                                | 4.24<br>± 0.43                                |
| Nieren         | 3.12<br>± 0.55                                   | 3.20<br>± 0.43                                | 2.76<br>± 0.28                                |
| Blase          | 49.20<br>5.12                                    | 63.91<br>± 4.66                               | 78.72<br>± 1.59                               |
| Muskel         | 0.07<br>± 0.02                                   | 0.04<br>± 0.01                                | 0.02<br>± 0.00                                |
| Skelett        | 39.84<br>± 4.34                                  | 25.12<br>± 4.93                               | 12.10<br>± 1.17                               |

Tabelle 6 Kristalldaten der Komplexe 8, 9 und 10

|                                      |   |   |   |
|--------------------------------------|---|---|---|
| Formel                               | C <sub>22</sub> H <sub>54</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>13</sub> P <sub>4</sub> Re <sub>2</sub> S <sub>4</sub> (8) | C <sub>24</sub> H <sub>56</sub> O <sub>20</sub> P <sub>4</sub> Re <sub>4</sub> S <sub>4</sub> (9) | C <sub>14</sub> H <sub>34</sub> ClO <sub>7</sub> P <sub>2</sub> ReS <sub>2</sub> (10) |
| Raumgruppe                           | P2 <sub>1</sub> /c  | P - 1   | P 2 <sub>1</sub> /n   |
| fw                                   | 1222.07   | 1661.61   | 662.15  |
| a, Å                                 | 10.7982 (5)   | 10.3762 (5)   | 10.6224 (6)   |
| b, Å                                 | A 23.486 (1)  | 12.1099 (6)   | 12.5532 (8)   |
| c, Å                                 | 15.4408 (8)   | 18.7555 (9)   | 18.5767 (11)  |
| α, deg                               | 90  | 90.259 (1)  | 90 ,  |
| β, deg                               | 94.539 (1)  | 91.900 (1)  | 103.6630 (10) ;   |
| γ, deg                               | 90  | 104.965 (1)   | 90  |
| T, K                                 | 293 (2)   | 293 (2)   | 293 (2)   |
| λ, Å                                 | 0.71070   | 0.71070   | 0.71070   |
| Z                                    | 4   | 2   | 4   |
| F(000)                               | 2392  | 1568  | 1240  |
| V, Å <sup>3</sup>                    | 3905.1 (3)  | 2275.3 (2)  | 2407.0 (2)  |
| ρ <sub>ber</sub> , g/cm <sup>3</sup> | 2.079   | 2.425   | 1.739   |
| ρ <sub>gem</sub> , g/cm <sup>3</sup> | nicht gemessen  | nicht gemessen  | nicht gemessen  |
| μ, mm <sup>-1</sup>                  | 6.764   | 10.999  | 5.488   |
| R <sub>1</sub> , wR <sub>2</sub>     | 0.0246, 0.0574  | 0.0546, 0.1412  | 0.0261, 0.0656  |

R<sub>1</sub> Faktordefinition:  $R_1 = \sum ||F_o - F_c|| / \sum F_o$  SHELXL - 93 wR<sub>2</sub> Faktordefinition:  $wR_2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$ .  
Gewichtung:  $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (np)^2 + 0.00p]$ ,  $p = (\max(F_o^2) + 2F_c^2)/3$ .

Tabelle 7 Ausgewählte Bindungsabstände (Å) und -winkel (deg) für 8.

---

|            |             |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| Re1-O10    | 1.774 (3)   | Re1-O9      | 1.775 (3)   |
| Re1-P4     | 2.4052 (10) | Re1-P1      | 2.4110 (9)  |
| Re1-S4     | 2.5543 (9)  | Re1-S1      | 2.5337 (9)  |
| Re2-O12    | 1.763 (3)   | Re2-O11     | 1.781 (3)   |
| Re2-P3     | 2.4004 (9)  | Re2-P2      | 2.3962 (10) |
| Re2-S3     | 2.5804 (10) | Re2-S2      | 2.5343 (9)  |
|            |             |             |             |
| O10-Re1-O9 | 178.47 (12) | O12-Re2-O11 | 174.25 (13) |
| P4-Re1-P1  | 100.34 (3)  | P2-Re2-P3   | 99.68 (3)   |
| S1-Re1-S4  | 95.90 (3)   | S2-Re2-S3   | 95.95 (3)   |
| P1-Re1-S1  | 81.92 (3)   | P2-Re2-S2   | 82.79 (3)   |
| P4-Re1-S4  | 82.07 (3)   | P3-Re2-S3   | 81.57 (3)   |

Tabelle 8 Ausgewählte Bindungsabstände (Å) und -winkel (deg) für 9.

---

|              |            |              |             |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| Rela-O1a     | 1.754 (8)  | Rela-O2a     | 1.798 (8)   |
| Rela-P1a     | 2.414 (3)  | Rela-P2a     | 2.410 (3)   |
| Rela-S1a     | 2.515 (3)  | Rela-S2a     | 2.536 (3)   |
| Relb-O1b     | 1.749 (7)  | Relb-O2b     | 1.786 (7)   |
| Relb-P1b     | 2.405 (3)  | Relb-P2b     | 2.421 (3)   |
| Relb-S1b     | 2.538 (3)  | Relb-S2b     | 2.510 (3)   |
|              |            |              |             |
| O1a-Rela-O2a | 177.2 (3)  | O1b-Relb-O1b | 176.1 (4)   |
| P1a-Rela-P2a | 99.67 (10) | P1b-Relb-P2b | 102.66 (10) |
| S1a-Rela-S2a | 95.98 (9)  | S1b-Relb-S2b | 94.23 (9)   |
| P1a-Rela-S1a | 81.760     | P1b-Relb-S1b | 82.80 (10)  |
| P2a-Rela-S2a | 83.18 (9)  | P2b-Relb-S2b | 81.07 (9)   |

Tabelle 9 Ausgewählte Bindungsabstände (Å) und -winkel (deg) für 10.

---

|          |             |          |             |
|----------|-------------|----------|-------------|
| Re-O1    | 1.757 (3)   | Re-O2    | 1.782 (3)   |
| Re-P1    | 2.4248 (10) | Re-P2    | 2.4176 (10) |
| Re-S1    | 2.5503 (10) | Re-S2    | 2.5323 (11) |
|          |             |          |             |
| O1-Re-O2 | 174.70 (12) | P1-Re-P2 | 100.84 (3)  |
| S1-Re-S2 | 88.10 (4)   | P2-Re-S2 | 87.02 (4)   |
| P1-Re-S1 | 84.07 (3)   | P1-Re-S2 | 172.03 (4)  |
| P2-Re-S1 | 174.98 (3)  |          |             |

Tabelle 10 Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für 8.

|     | x        | y        | z       | $U_{\text{eq}}$ |
|-----|----------|----------|---------|-----------------|
| Re1 | 7399(1)  | -354(1)  | 1602(1) | 16(1)           |
| Re2 | 3313(1)  | 1613(1)  | 3752(1) | 18(1)           |
| Cl1 | 8225(1)  | 829(1)   | 5186(1) | 58(1)           |
| C12 | 9841(1)  | 1730(1)  | 755(1)  | 41(1)           |
| S1  | 7735(1)  | 494(1)   | 2607(1) | 24(1)           |
| S2  | 4775(1)  | 1660(1)  | 2548(1) | 22(1)           |
| S3  | 4195(1)  | 679(1)   | 4430(1) | 24(1)           |
| S4  | 5054(1)  | -223(1)  | 1316(1) | 21(1)           |
| P1  | 9635(1)  | -391(1)  | 1794(1) | 19(1)           |
| P2  | 2530(1)  | 2480(1)  | 3100(1) | 21(1)           |
| P3  | 2061(1)  | 1563(1)  | 4966(1) | 22(1)           |
| P4  | 6988(1)  | -1179(1) | 701(1)  | 22(1)           |
| O1  | 11657(3) | -345(2)  | 902(2)  | 44(1)           |
| O2  | 11506(3) | -848(2)  | 2827(2) | 41(1)           |
| O3  | 2386(3)  | 3075(1)  | 4589(2) | 35(2)           |
| O4  | 547(3)   | 3063(2)  | 2396(2) | 45(1)           |
| O5  | 2153(3)  | 1799(1)  | 6691(2) | 37(1)           |
| O6  | -312(3)  | 1693(2)  | 4251(2) | 48(1)           |
| O7  | 7292(3)  | -1572(2) | -911(2) | 49(1)           |
| O8  | 9004(3)  | -1846(2) | 1038(2) | 40(1)           |
| O9  | 7558(2)  | 80(1)    | 677(2)  | 25(1)           |
| O10 | 7201(2)  | -780(1)  | 2530(2) | 26(1)           |
| O11 | 4484(2)  | 1974(1)  | 4419(2) | 26(1)           |
| O12 | 2254(2)  | 1196(1)  | 3098(2) | 28(1)           |
| C1  | 10435(3) | -562(2)  | 827(2)  | 26(1)           |
| C2  | 10205(4) | -882(2)  | 2656(3) | 29(1)           |
| C3  | 10155(4) | 322(2)   | 2117(3) | 28(1)           |
| C4  | 9418(4)  | 542(2)   | 2851(3) | 34(1)           |
| C5  | 7400(4)  | 1123(2)  | 1941(3) | 29(1)           |

DE 698 31 158 T2 2006.05.24

|     |          |           |          |        |
|-----|----------|-----------|----------|--------|
| C6  | 7350 (4) | 1660 (2)  | 2487 (3) | 29 (1) |
| C7  | 6321 (4) | 1654 (2)  | 3109 (3) | 28 (1) |
| C8  | 4694 (4) | 2413 (2)  | 2234 (3) | 30 (1) |
| C9  | 3357 (4) | 2620 (2)  | 2130 (3) | 28 (1) |
| C10 | 2845 (4) | 3117 (2)  | 3754 (3) | 28 (1) |
| C11 | 873 (4)  | 2525 (2)  | 2727 (3) | 34 (1) |
| C12 | 2850 (4) | 1876 (2)  | 5956 (2) | 30 (1) |
| C13 | 494 (4)  | 1879 (2)  | 4955 (3) | 33 (1) |
| C14 | 1926 (4) | 803 (2)   | 5204 (3) | 30 (1) |
| C15 | 3207 (4) | 535 (2)   | 5316 (3) | 31 (1) |
| C16 | 3706 (4) | 114 (2)   | 3675 (2) | 24 (1) |
| C17 | 4458 (4) | 150 (2)   | 2886 (3) | 30 (1) |
| C18 | 4304 (4) | -373 (2)  | 2304 (3) | 25 (1) |
| C19 | 4548 (4) | -815 (2)  | 606 (3)  | 29 (1) |
| C20 | 5332 (4) | -1341 (2) | 724 (3)  | 32 (1) |
| C21 | 7306 (4) | -1064 (2) | -436 (3) | 35 (1) |
| C22 | 7696 (4) | -1864 (2) | 1010 (3) | 32 (1) |
| 01W | 6207 (6) | 1752 (3)  | 5758 (4) | 97 (2) |

$U_{eq}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

Tabelle 11 Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für 9.

|      | x          | y          | z         | $U_{\text{eq}}$ |
|------|------------|------------|-----------|-----------------|
| Rela | 10674 (1)  | -3048 (1)  | 8909 (1)  | 28 (1)          |
| S1a  | 11881 (3)  | -1115 (2)  | 9411 (2)  | 41 (1)          |
| S2a  | 8554 (3)   | -3227 (2)  | 9585 (2)  | 38 (1)          |
| P1a  | 12802 (3)  | -2886 (3)  | 8378 (2)  | 40 (1)          |
| P2a  | 9389 (3)   | -4781 (2)  | 8327 (2)  | 35 (1)          |
| O1a  | 11247 (8)  | -3732 (7)  | 9629 (4)  | 44 (2)          |
| O2a  | 10055 (8)  | -2307 (6)  | 8200 (4)  | 42 (2)          |
| O3a  | 10724 (12) | -5092 (9)  | 7188 (6)  | 74 (3)          |
| O4a  | 8806 (11)  | -7079 (7)  | 8263 (5)  | 63 (3)          |
| O5a  | 13568 (44) | -1841 (25) | 7185 (10) | 74 (3)          |
| O6a  | 14836 (12) | -3852 (12) | 8395 (8)  | 100 (4)         |
| C1a  | 13943 (15) | -1624 (16) | 8749 (11) | 109 (9)         |
| C2a  | 13601 (15) | -1082 (19) | 9312 (14) | 131 (11)        |
| C3a  | 11786 (14) | -1067 (10) | 10368 (6) | 50 (3)          |
| C4a  | 12424 (14) | 157 (10)   | 10649 (6) | 49 (3)          |
| C5a  | 8355 (12)  | -1006 (9)  | 9542 (7)  | 43 (3)          |
| C6a  | 7692 (12)  | -2200 (9)  | 9257 (6)  | 39 (2)          |
| C7a  | 7444 (13)  | -4578 (9)  | 9249 (7)  | 50 (3)          |
| C8a  | 7644 (13)  | -4823 (11) | 8480 (8)  | 55 (3)          |
| C9a  | 9501 (15)  | -4854 (10) | 7363 (6)  | 55 (4)          |
| C10a | 9637 (14)  | -6143 (9)  | 8639 (7)  | 47 (3)          |
| C11a | 12965 (18) | -2671 (15) | 7424 (8)  | 76 (5)          |
| C12a | 13519 (18) | -4091 (19) | 8565 (11) | 98 (7)          |
| Relb | 9131 (1)   | 1673 (1)   | 6098 (1)  | 29 (1)          |
| S1b  | 11300 (3)  | 2403 (2)   | 5460 (2)  | 42 (1)          |
| S2b  | 8082 (3)   | 3161 (2)   | 5590 (2)  | 36 (1)          |
| P1b  | 10340 (3)  | 452 (2)    | 6668 (2)  | 36 (1)          |
| P2b  | 6908 (3)   | 960 (2)    | 6541 (2)  | 35 (1)          |
| O1b  | 8668 (8)   | 784 (6)    | 5345 (4)  | 43 (2)          |
| O2b  | 9695 (8)   | 2638 (6)   | 6834 (4)  | 43 (2)          |

DE 698 31 158 T2 2006.05.24

|      |           |           |          |        |
|------|-----------|-----------|----------|--------|
| 03b  | 4516(9)   | -420(10)  | 6045(6)  | 69(3)  |
| 04b  | 6566(14)  | -728(9)   | 7478(8)  | 95(4)  |
| 05b  | 10596(13) | -1726(9)  | 6674(7)  | 82(4)  |
| 06b  | 9170(12)  | -506(10)  | 7830(6)  | 79(3)  |
| C1b  | 12113(12) | 1100(11)  | 6521(8)  | 53(3)  |
| C2b  | 12318(12) | 1482(12)  | 5755(8)  | 55(3)  |
| C3b  | 12208(12) | 3795(10)  | 5802(6)  | 45(3)  |
| C4b  | 11610(13) | 4710(10)  | 5497(7)  | 47(3)  |
| C5b  | 7528(13)  | 4099(10)  | 4328(6)  | 48(3)  |
| C6b  | 8105(13)  | 3165(9)   | 4628(6)  | 46(3)  |
| C7b  | 6299(12)  | 2629(11)  | 5713(8)  | 54(3)  |
| C8b  | 6088(12)  | 2116(10)  | 6452(7)  | 50(3)  |
| C9b  | 5912(13)  | -176(11)  | 5940(7)  | 54(3)  |
| C10b | 6536(14)  | 434(11)   | 7443(7)  | 53(3)  |
| C11b | 9925(15)  | -996(11)  | 6309(8)  | 62(4)  |
| C12b | 10314(13) | 310(10)   | 7630(6)  | 46(3)  |
| Re1c | 6354(1)   | -3723(1)  | 6348(1)  | 69(1)  |
| 01c  | 5000(23)  | -4219(25) | 6893(14) | 314(6) |
| 02c  | 6710(31)  | -4870(18) | 5990(15) | 314(6) |
| 03c  | 5949(30)  | -2903(22) | 5690(13) | 314(6) |
| 04c  | 7644(23)  | -2974(24) | 6890(14) | 314(6) |
| Re1d | 14036(1)  | 2456(1)   | 8623(1)  | 136(1) |
| 01d  | 14741(28) | 3501(20)  | 8059(14) | 314(6) |
| 02d  | 14812(28) | 2519(26)  | 9410(10) | 314(6) |
| 03d  | 12358(17) | 2400(26)  | 8708(17) | 314(6) |
| 04d  | 13982(31) | 1170(17)  | 8184(15) | 314(6) |

$U_{eq}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_j$ -Tensors.

Tabelle 12 Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für 10

|     | x          | y         | z         | $U_{\text{eq}}$ |
|-----|------------|-----------|-----------|-----------------|
| Re  | 7095 (1)   | 1363 (1)  | 1458 (1)  | 28 (1)          |
| C1  | 8210 (1)   | 2168 (1)  | -1884 (1) | 76 (1)          |
| S1  | 4646 (1)   | 1601 (1)  | 1218 (1)  | 45 (1)          |
| S2  | 6925 (1)   | 1855 (1)  | 116 (1)   | 48 (1)          |
| P1  | 6946 (1)   | 972 (1)   | 2713 (1)  | 30 (1)          |
| P2  | 9394 (1)   | 1140 (1)  | 1569 (1)  | 34 (1)          |
| O1  | 6799 (3)   | 28 (2)    | 1187 (2)  | 38 (1)          |
| O2  | 7264 (3)   | 2748 (2)  | 1669 (2)  | 38 (1)          |
| O3  | 6039 (4)   | 1996 (3)  | 3783 (2)  | 58 (1)          |
| O4  | 8903 (3)   | -431 (2)  | 3228 (2)  | 57 (1)          |
| O5  | 10395 (3)  | -165 (3)  | 1000 (2)  | 56 (1)          |
| O6  | 10472 (4)  | 1958 (4)  | 2898 (2)  | 75 (1)          |
| O7  | 11434 (8)  | -357 (6)  | 4337 (4)  | 157 (3)         |
| C1  | 5716 (4)   | -31 (3)   | 2752 (3)  | 46 (1)          |
| C2  | 4326 (4)   | 233 (4)   | 2353 (3)  | 56 (1)          |
| C3  | 4074 (4)   | 348 (4)   | 1528 (3)  | 59 (1)          |
| C4  | 4080 (5)   | 1344 (4)  | 225 (3)   | 59 (1)          |
| C5  | 4281 (5)   | 2259 (5)  | -260 (3)  | 67 (2)          |
| C6  | 5587 (5)   | 2792 (4)  | -67 (3)   | 61 (1)          |
| C7  | 8188 (6)   | 2807 (4)  | 93 (3)    | 62 (1)          |
| C8  | 9537 (5)   | 2354 (5)  | 298 (3)   | 63 (1)          |
| C9  | 10121 (5)  | 2192 (4)  | 1125 (3)  | 51 (1)          |
| C10 | 6449 (4)   | 2193 (3)  | 3118 (2)  | 39 (1)          |
| C11 | 8331 (4)   | 507 (3)   | 3433 (2)  | 42 (1)          |
| C12 | 9641 (4)   | -78 (3)   | 1071 (3)  | 49 (1)          |
| C13 | 10562 (4)  | 1046 (5)  | 2464 (3)  | 53 (1)          |
| C14 | 12670 (12) | -598 (10) | 4134 (8)  | 200 (7)         |

$U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

TABELLE 13 Radiochemische Reinheit (RCP) des  $^{99m}\text{Tc}$ -11 bestimmt zu verschiedenen Zeiten nach der Komplexierung bei verschiedenen pH-Werten in N-Kochsalzlösung<sup>a</sup>

| pH  | Radiochemische Reinheit (%) |      |      |      |
|-----|-----------------------------|------|------|------|
|     | Zeit (h)                    |      |      |      |
|     | 1                           | 3    | 5    | 24   |
| 3   | 97±1                        | 96±1 | 97±1 | 96±1 |
| 5   | 97±2                        | 98±1 | 98±1 | 96±2 |
| 7   | 98±1                        | 98±2 | 97±1 | 96±2 |
| 9   | 96±1                        | 97±1 | 95±2 | 96±2 |
| 7,4 | 98±1                        | 98±1 | 97±1 | 97±1 |

<sup>a</sup> Die Untersuchungen der Stabilität bei pH-Werten von 3 bis 9 in N-Kochsalzlösung wurden durch Inkubieren bei Raumtemperatur ausgeführt (n = 4).

TABELLE 14 Radiochemische Reinheit (RCP) des  $^{99m}\text{Tc}$ -12 bestimmt zu verschiedenen Zeiten nach der Komplexierung bei verschiedenen pH-Werten in N-Kochsalzlösung<sup>a</sup>

| pH  | Radiochemische Reinheit (%) |      |      |      |
|-----|-----------------------------|------|------|------|
|     | Zeit (h)                    |      |      |      |
|     | 1                           | 3    | 5    | 24   |
| 3   | 97±1                        | 97±2 | 97±1 | 96±1 |
| 5   | 97±1                        | 97±1 | 97±1 | 97±1 |
| 7   | 96±2                        | 96±2 | 96±2 | 97±2 |
| 9   | 97±1                        | 96±1 | 97±2 | 97±1 |
| 7.4 | 96±1                        | 96±1 | 95±2 | 95±3 |

<sup>a</sup> Die Untersuchungen der Stabilität bei pH-Werten von 3 bis 9 in N-Kochsalzlösung wurden durch Inkubieren bei Raumtemperatur ausgeführt (n = 4).

Tabelle 15 Biodistribution von  $^{99m}\text{Tc}$ -11 in Ratten als Funktion der Zeit nach intravenöser Verabreichung

| Organ  | 15 min     | 1 h        | 2 h        |
|--|------------|------------|------------|
| Prozent injizierter Dosis/Organ <sup>a</sup> |            |            |            |
| Gehirn                                       | 0,04±0,00  | 0,01±0,00  | 0,00±0,00  |
| Blut <sup>b</sup>                            | 6,79±0,22  | 2,05±0,31  | 1,20±0,23  |
| Herz   | 0,13±0,02  | 0,03±0,01  | 0,02±0,00  |
| Lunge  | 0,61±0,21  | 0,76±0,71  | 0,64±0,11  |
| Leber  | 10,42±0,75 | 3,03±0,35  | 2,62±0,20  |
| Milz   | 0,07±0,01  | 0,06±0,00  | 0,06±0,01  |
| Magen  | 1,08±0,70  | 0,74±0,47  | 0,56±0,30  |
| Dickdarm                                     | 0,68±0,19  | 0,27±0,11  | 0,25±0,13  |
| Dünndarm                                     | 14,92±1,36 | 17,36±1,65 | 17,66±1,67 |
| Nieren                                       | 4,46±0,59  | 2,85±0,32  | 2,42±0,34  |
| Urin   | 22,68±5,50 | 65,72±2,49 | 68,72±2,54 |

<sup>a</sup> Die Werte sind Mittelwert ± Standardabweichung (n = 5) der Prozent injizierter Dosis/Organ(%ID/Organ). Die

Körpergewichte der Sprague-Dawley-Ratten reichten von 180–250 g.

<sup>b</sup> Das gesamte Blutgewicht wird mit 6,5% des Körpergewichts angenommen.

Tabelle 16 Biodistribution von <sup>99m</sup>Tc-12 in Ratten als Funktion der Zeit nach intravenöser Verabreichung

| Organ             | 15 min                                       | 1 h        | 2 h        |
|-------------------|--|------------|------------|
|                   | Prozent injizierter Dosis/Organ <sup>a</sup> |            |            |
| Gehirn            | 0.03±0.01                                    | 0.01±0.00  | 0.00±0.00  |
| Blut <sup>b</sup> | 3.82±0.88                                    | 1.92±0.64  | 0.98±0.26  |
| Herz              | 0.09±0.00                                    | 0.05±0.02  | 0.03±0.00  |
| Lunge             | 0.59±0.35                                    | 0.66±0.19  | 0.57±0.32  |
| Leber             | 11.50±1.18                                   | 12.98±0.67 | 12.06±2.40 |
| Milz              | 0.25±0.04                                    | 0.60±0.28  | 0.79±0.30  |
| Magen             | 0.36±0.36                                    | 0.57±0.39  | 0.97±0.59  |
| Dickdarm          | 0.30±0.05                                    | 0.16±0.06  | 0.15±0.00  |
| Dünndarm          | 46.82±3.13                                   | 49.19±3.86 | 50.81±4.38 |
| Nieren            | 2.59±0.40                                    | 1.79±0.39  | 1.61±0.16  |
| Urin              | 16.99±2.72                                   | 23.34±3.99 | 25.64±1.13 |

<sup>a</sup> Die Werte sind Mittelwert ± Standardabweichung (n = 5) der Prozent injizierter Dosis/Organ(%ID/Organ). Die Körpergewichte der Sprague-Dawley-Ratten reichten von 180–250 g.

<sup>b</sup> Das gesamte Blutgewicht wird mit 6,5% des Körpergewichts angenommen.

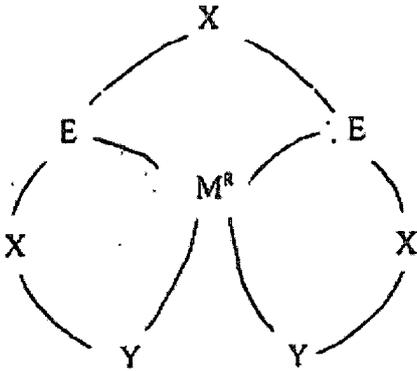
#### Zitierte Literatur

- Abrams et al., "Technetium-99m-human polyclonal IgG radiolabeled via the Hydrazino Nicotinamide derivative for imaging focal sites of infection in rats" *J Nucl Med* 31: 2022–2028, 1990a.
- Abrams et al., "Synthesis and crystal and molecular structure of a Technetium-Hydralazino complex [TcC1<sub>2</sub>(C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] G0.75C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>" *Inorg Chim Acta* 173: 133–135, 1990b.
- Archer et al., In *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine –4*; Nicolini, M., Bandoli, G. Mazzi, U., Eds.; Servizi Grafici Editoriali, Padova, 173 (1995).
- Bandoli et al., *Inorg. Chem.*, 23, 2898 (1984).
- Beard et al., *Inorg. Chem.*, 4, 797 (1965).
- Berning et al., unpublished results.
- Berning et al., *J. Nucl. Med. Biol.*, 23, 617 (1996).
- Betz et al., "Basic Neurochem. Molecular Cell, (Raven Press Ltd, NY) 5th Ed., 681–699, 1994.
- Blessing, *Acta Crystallogr., Sect A*, 51, 33 (1995).
- Brem et al., "Polymers as controlled drug delivery devised for the treatment of malignant brain tumors" *Eur. J. Pharm. Biopharm* 39: 2–7 (1993)
- Chianelli et al., "<sup>99m</sup>Tc-interleukin-2: a new radiopharmaceutical for the in vivo detection of lymphocytic infiltration" *J Nucl Biol Ed* 38: 476, 1994.
- Clarke and Podbielski, "Medical Diagnostic Imaging with Complexes of <sup>99m</sup>Tc", *Coord. Chem. Rev.*, 78, pp. 253–331 (1987).
- DeRosch et al., *J. Nucl. Med.*, 33, 850 (1992).
- Deutsch, "Aspects of the chemistry of technetium phosphine complexes" *Radiochim Acta* 63: 195–197, 1993.
- Fritzberg et al., "Specific and stable labeling of antibodies with <sup>99m</sup>Tc with a dimide dithiolate chelating agent" *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 85: 4025–4029, 1988.
- Greenwood and Earnshaw, In *Chemistry of the Elements*: Pergamon Press, New York, Chapter 12, 546–636 (1993).
- Gustavson et al., "Synthesis of a new class of Tc-chelating agents" N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> monoaminemonoamide (MAMA) ligands" *Tetrahedron Lett*, 32: 5485–5488, 1991.
- Higley et al., *J. Nucl. Med.*, 34, 30 (1993).
- Hnatowich, "Antibody radiolabeling, problems and promises", *Nucl. Med. Biol.*, 17, pp. 49–55 (1990).
- Ichimura et al., *Inorg. Chem.*, 23, 1272 (1984).
- Jain et al., *J. Nucl. Med.*, 34, 1254, (1993).
- Jurisson et al., "Coordination compounds in nuclear medicine" *Chem Rev* 93: 1137–1156, 1993.
- Katti, *Current Science*, 70, 219 (1996).
- Katti et al., *Chem. Soc. Rev.*, 97, (1995).
- Kelly et al., *J Nucl Med* 34: 222–227, 1993.

- Knight et al. "Thrombus imaging with  $^{99m}\text{Tc}$  synthetic peptides based upon the binding domain of a monoclonal antibody to activated platelets" *J Nucl Med* 35: 282–288, 1994.
- Libson et al., *Inorg. Chem.*, 22(12), 1695 (1983).
- Lister-James et al., "A structure-activity-relationship (SAR) study of somatostatin receptor-binding peptides radiolabeled with  $^{99m}\text{Tc}$ " *J Nucl Med*, 35: 257–258P, 1994.
- Marmion et al., "Radiopharmaceutical Development of TechneScan Q12. In Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine – 4; Nicolini, M., Bandoli, B., Mazi, U., Eds.; Servizi Grafici Editoriali, Padova, pp. 253–258 (1995).
- Marmion et al., "Radiopharmaceutical development of TechneScan Q-12" *J Nucl Biol Med* 38: 455–456, 1994.
- Mayer and Kaska, "Stereochemical control of transition metal complexes by polyphosphine ligands", *Chem. Rev.*, 94, pp. 1239–1272 (1994).
- Meares et al., "Chelate radiochemistry: cleavable linkers lead to altered levels of radioactivity in the liver" *Int J Cancer* 2: 99–102, 1988.
- Muna et al., "Synthesis, radiochemical and biological evaluation of  $^{99m}\text{Tc}[\text{N}_4(\text{O})\text{Phe}]$ -octreotide, a new octreotide derivative with high affinity for somatostatin receptors" *J Nucl Bio Med* 38: 452, 1994.
- Nardelli *Comput. Chem.*, 7(3), 95 (1983).
- Noch et al., " $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{N}_4$ -Lys-Biotin, a new biotin derivative useful for pretargeted avidin-biotin immunoscintigraphy, synthesis, radiochemistry and biological evaluation" *J Nucl Biol Med* 38: 460, 1994.
- Nowotnik and Nunn, "Technetium SPECT agents for imaging heart and brain" *DN and P* 5: 174–183, 1992.
- Orpen et al., *Chem. Soc., Dalton Trans.*, S1 (1989).
- Parker, "Tumor targeting with radiolabeled macrocycle-antibody conjugates" *Chem. Soc. Rev.* 19: 271–291, 1990.
- Pardridge, et al., *West J. Med.* 156(3) pp. 281–286 (1992).
- Pardridge, *Pharm. Toxicol.* 71(1): 3–10, 1992.
- Partridge, et al., *Porch. Natl. Acad. SCI. USA* 90(7) pp. 2618–2622 (1993).
- Pasqualine et al., "Bis(dithiocarbamot)nitrido- $^{99m}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals: a class of neutral myocardial imaging agents" *J Nucl Med* 35: 334–331, 1994.
- Rao et al., "Kinetics and mechanism of reactions of Sprotected dithiol monoaminemonoamide (MAMA) ligands with technetium" *Nucl Med Biol*, 19: 889–895, 1992.
- Reddy et al., *Inorg. Chem.*, 35, 1753 (1996).
- Reddy et al, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 4459 (1996).
- Reddy et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1301 (1996).
- Reddy et al., "Hydroxymethyl bis(phosphines) and their palladium(II) and platinum(II) complexes formed via biphasic reactions. Crystal structure of  $[\text{Pd}\{\text{HOH}_2\text{C}\}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2\}_2]\text{Cl}_2$ . *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, pp. 1301–1304 (1996)
- Reddy et al., "Chemistry in Environmentally Benign Media. 3. Synthesis and Characterization of Rhenium (V) Complexes Derived from Novel Water-Soluble (Hydroxymethyl)phosphines. Crystal Structures of  $[\text{Re}(\text{O})_2\{\text{HOH}_2\text{C}\}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2\}_2]\text{I}$  and  $[\text{Re}(\text{O})_2\{\text{HOH}_2\text{C}\}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_2\}_2]\text{Cl}$ ", *Inorg. Chem.*, 35, pp. 1753–1757 (1996).
- Reddy et al., *Inorg. Chim. Acta.*, 240, 367 (1995).
- Refosco et al., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 605(1993)
- Sheldrick, Program for Crystal Structure Refinement. University of Göttingen, Germany (1993).
- Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, A46, 467 (1990).
- Smith et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2557 (1996).
- Smith et al., *Inorg. Chem.* Submitted for Publication.
- Tisato et al., *Inorg. Chem.*, 34, 1779 (1995).
- Troutner, *Nucl Med Biol* 14: 171, 1987.
- Vanderheyden et al., *Inorg. Chem.*, 24 1666 (1985).
- Vanderheyden et al., *Inorg. Chem.*, 23, 3184 (1984).
- Volkert et al., "Therapeutic radio-nuclides: production and decay property considerations" *J Nucl Med* 32: 174–185, 1991.
- Wilbur, "Radiohalogenation of proteins: an overview of radionuclides, labeling methods and reagents for conjugate labeling" *Bioconj Chem* 3: 433–470, 1992.

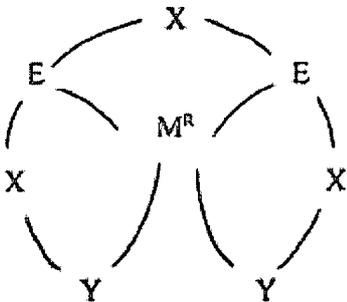
### Patentansprüche

1. Verbindung nach Anspruch 1, welche die Formel



hat, worin  $M^R$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(CHR)_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_2$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_3$ - ist.

2. Verfahren zur radiologischen Bildgebung, umfassend die Beobachtung einer zuvor verabreichten Verbindung der Formel



worin  $M^R$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(CHR)_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei der Ligand mit einem Übergangsmetall komplexiert ist, das bevorzugt ein metallisches  $\gamma$ - oder  $\beta$ -emittierendes Isotop (wie  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ist, wobei diese Verbindung in wässrigen Lösungen stabil ist, die Sauerstoff, Serum oder andere Körperflüssigkeiten enthalten.

4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei der Ligand mit einem Übergangsmetall komplexiert ist, das bevorzugt ein metallisches  $\gamma$ - oder  $\beta$ -emittierendes Isotop (wie  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ist, wobei diese Verbindung in wässrigen Lösungen stabil ist, die Sauerstoff, Serum oder andere Körperflüssigkeiten enthalten.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder 3, wobei die Verbindung ein an den Komplex gebundenes Biomolekül (wie ein Peptid) umfasst.

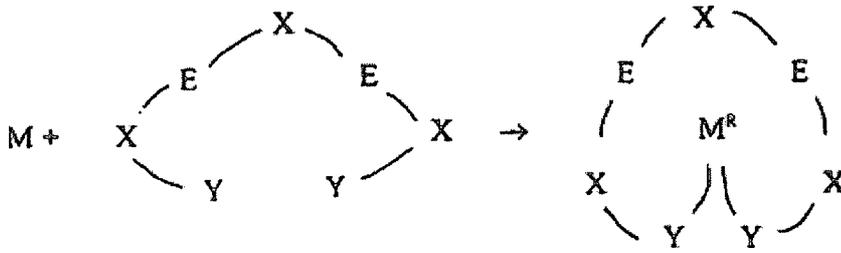
6. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Verbindung angeheftet ein an den Komplex gebundenes Biomolekül (wie ein Peptid) umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 6, das den Schritt der kovalenten Bindung des Peptids an den Komplex durch mindestens eine Gruppe  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$  oder  $-\text{SH}$  umfasst.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 5, wobei das Verhältnis Metall zu Ligand größer als oder gleich 1 : 1 ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 6 oder 7, wobei das Verhältnis Metall zu Ligand größer als oder gleich 1 : 1 ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Komplexes aus Metall und mehrzähligem Liganden, umfassend die folgenden Reaktionen:



worin  $M^R$  ein Übergangsmetall in einem reduzierten Zustand; X  $(CHR)_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

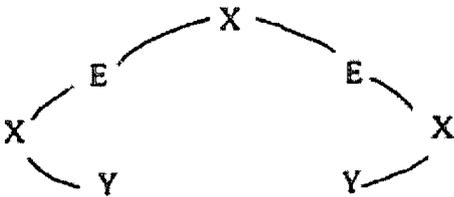
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Übergangsmetall ein metallisches  $\gamma$ - oder  $\beta$ -emittierendes Isotop (wie  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) ist, wobei diese Verbindung in wässrigen Lösungen stabil ist, die Sauerstoff, Serum oder andere Körperflüssigkeiten enthalten.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, das außerdem den Schritt des Bindens eines Biomoleküls (wie ein Peptid) an den Komplex umfasst.

13. Verfahren nach Anspruch 12, das den Schritt der kovalenten Bindung des Peptids an den Komplex durch mindestens eine Gruppe  $-\text{NH}_2$ , und/oder des Bindens eines Proteins oder Antikörpers an den Komplex umfasst.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, das darüber hinaus den Schritt des Reagierenlassens von unkoordinierten Hydroxyalkylphosphingruppen mit einem Amin, das bevorzugt an einen festen Träger (wie eine Trennsäule) angeheftet ist, um die unkoordinierten Gruppen zu entfernen, wodurch sich im Wesentlichen reine Verbindungen ergeben und darüber hinaus bevorzugt des Durchleitens des Reaktionsgemischs durch eine Säule mit darauf angehefteten freien Aminogruppen.

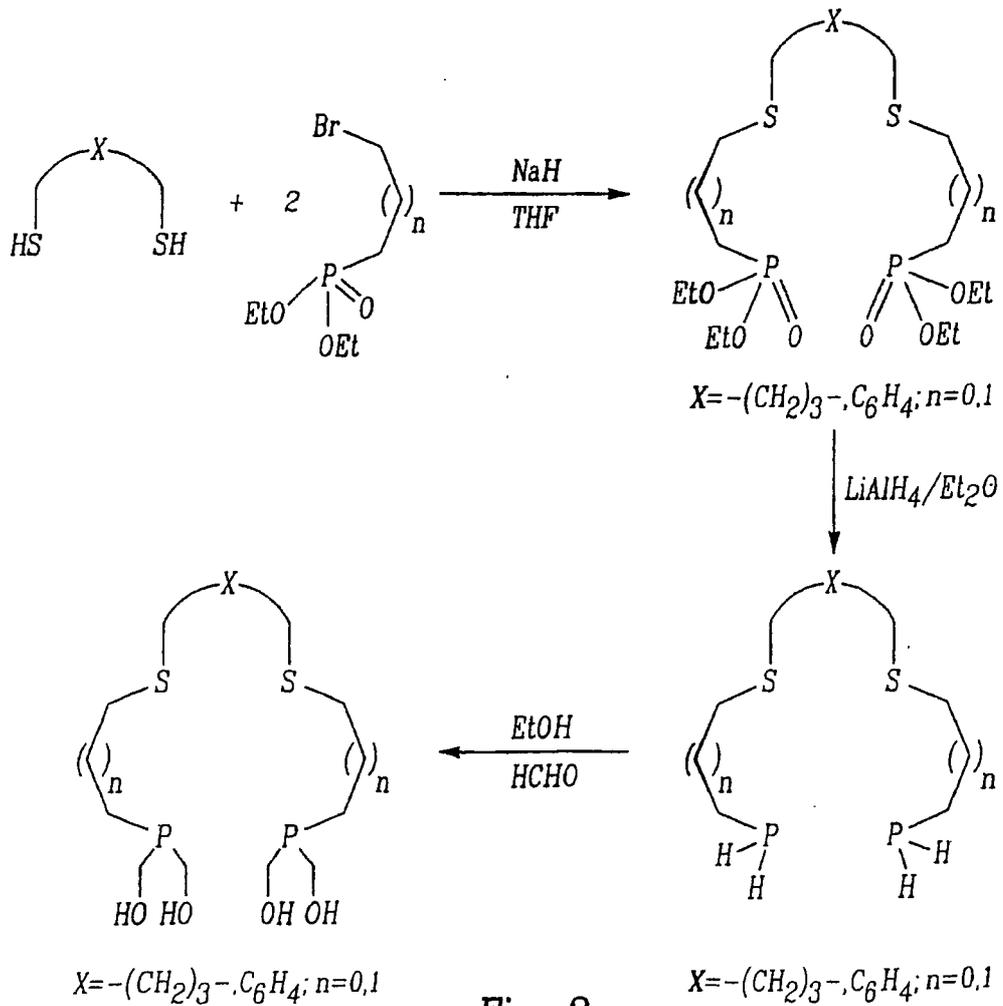
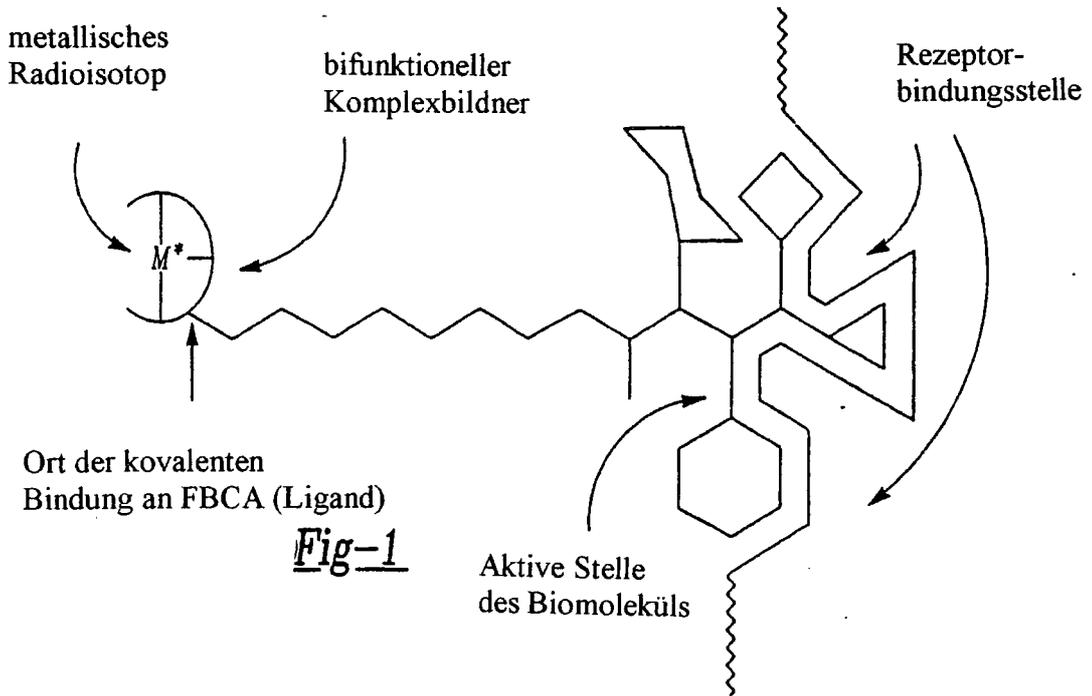
15. Mehrzähliger Ligand zur Verwendung beim Aufbau therapeutischer und diagnostischer Radiopharmaka mit der Struktur



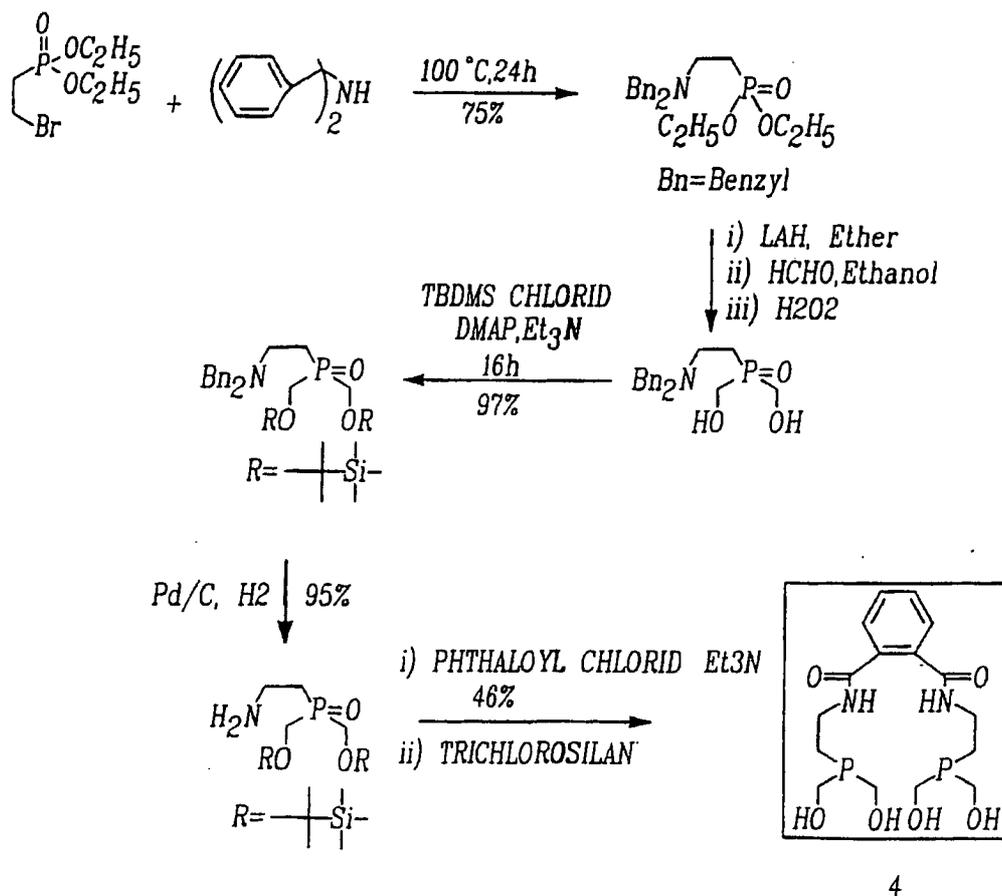
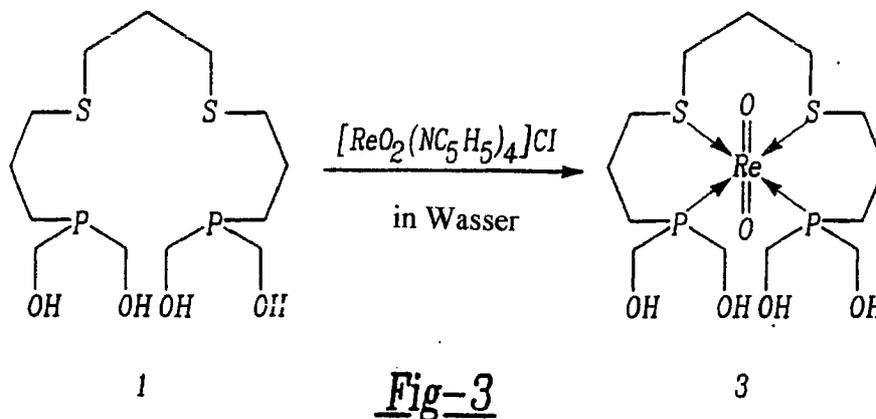
worin X  $(CHR)_n$  mit  $(n = 0, 1, 2 \text{ oder } 3)$ ; R Wasserstoff, Carboxyl oder aromatisch; E N,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$  mit  $\text{R}' = \text{Wasserstoff oder Methyl oder S}$ ; und Y ein Hydroxyalkylphosphin der Formel  $\text{P}(\text{A}-\text{OH})_n$  mit  $(n = 1, 2 \text{ oder } 3)$  ist und wobei A  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_4$  oder iso- oder normal  $-\text{C}_3\text{H}_6$ - ist.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Synthese von  $Re-P_2S_2$



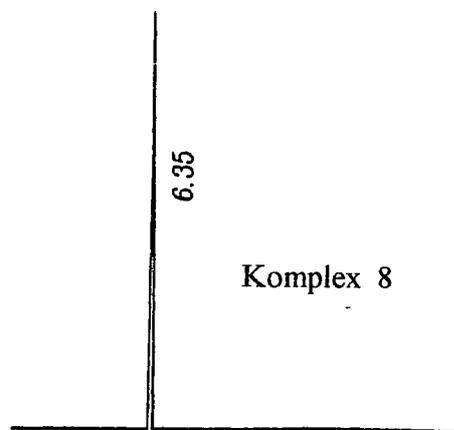


Fig-5A

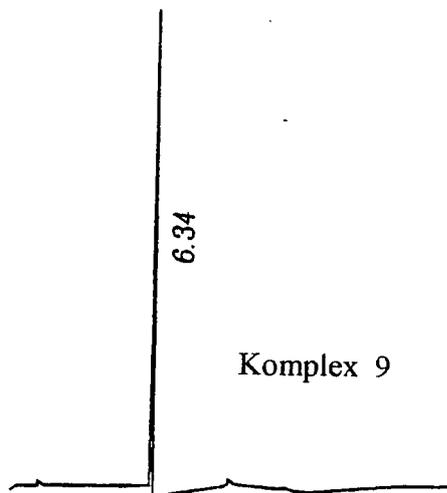


Fig-5B

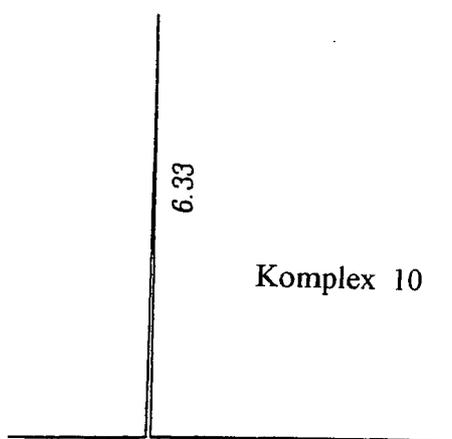


Fig-5C

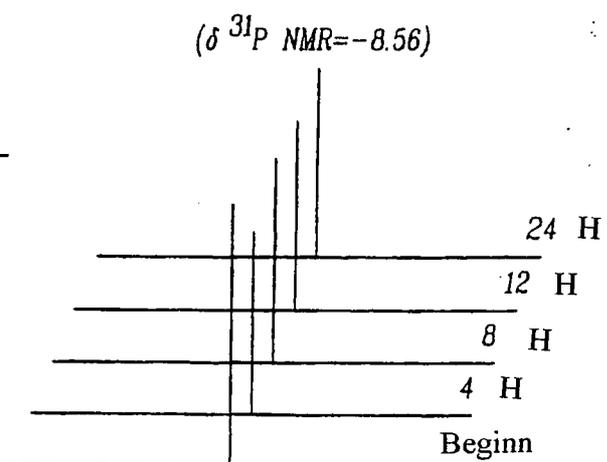
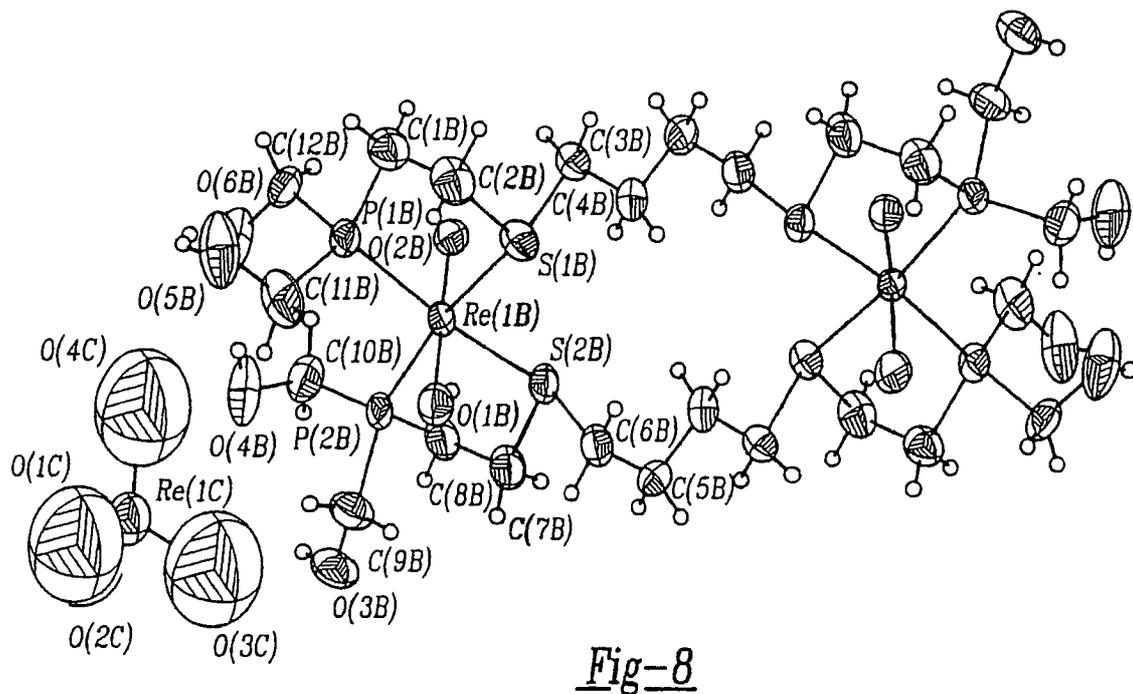
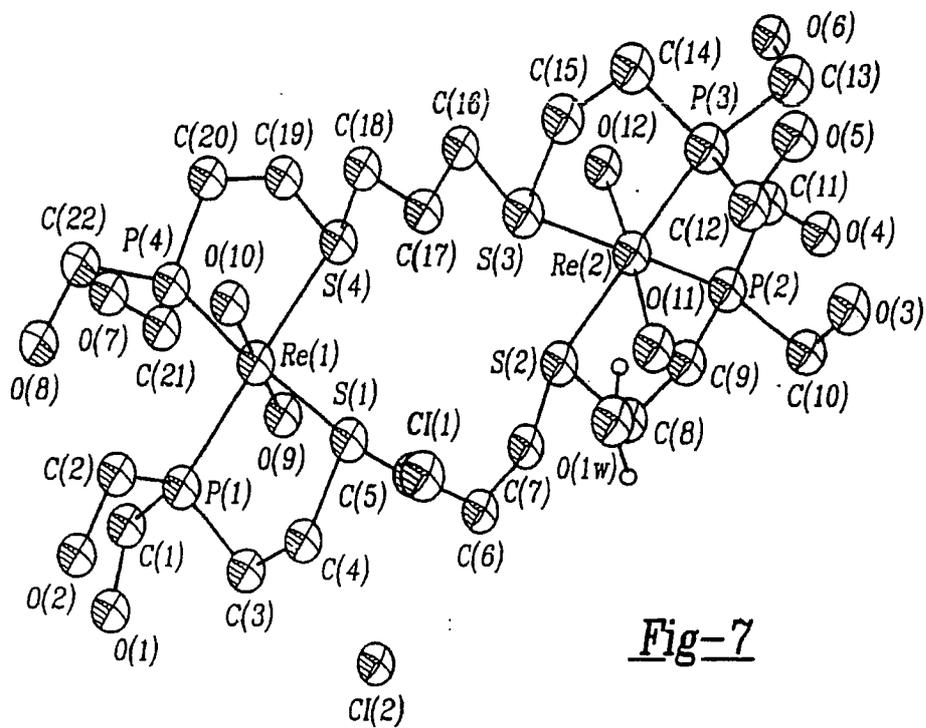
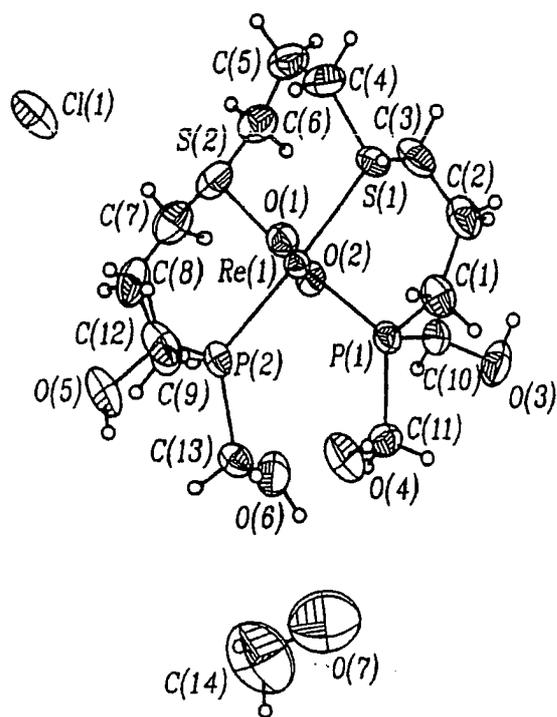
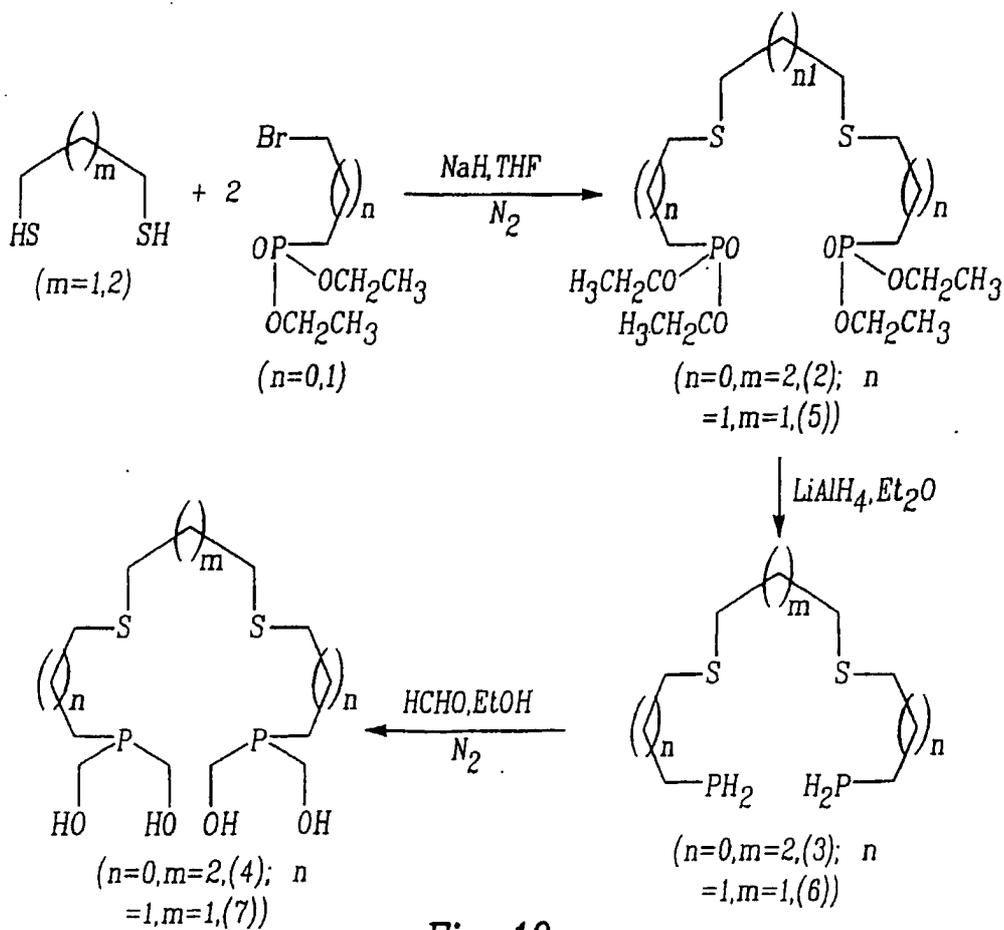


Fig-6

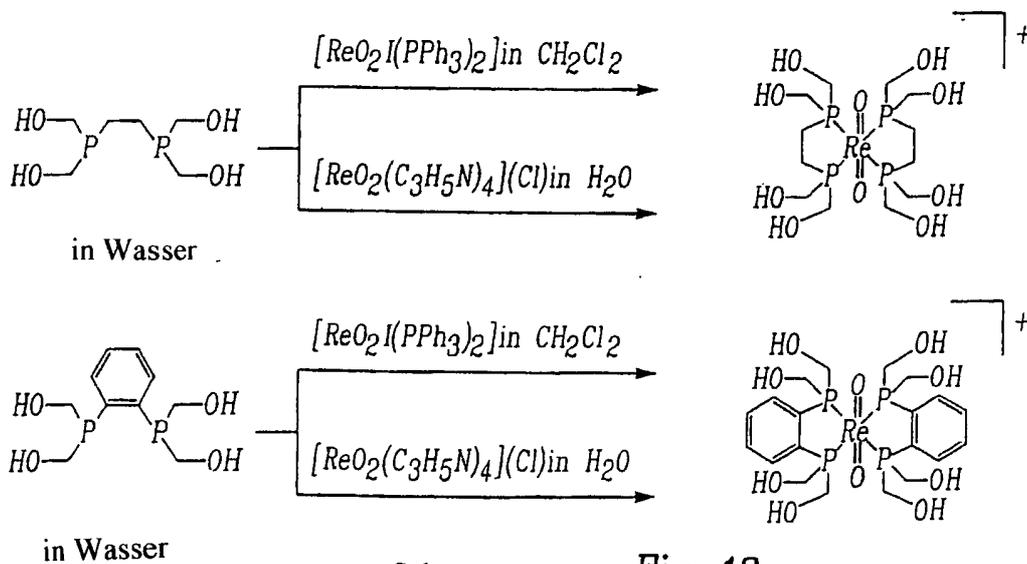
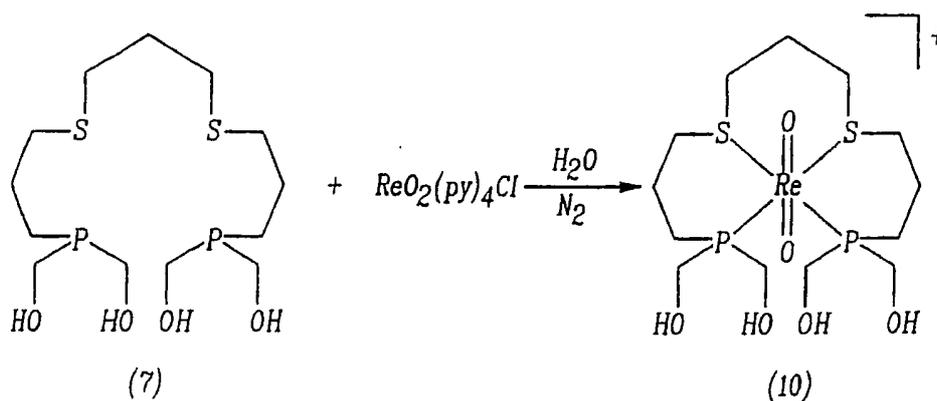
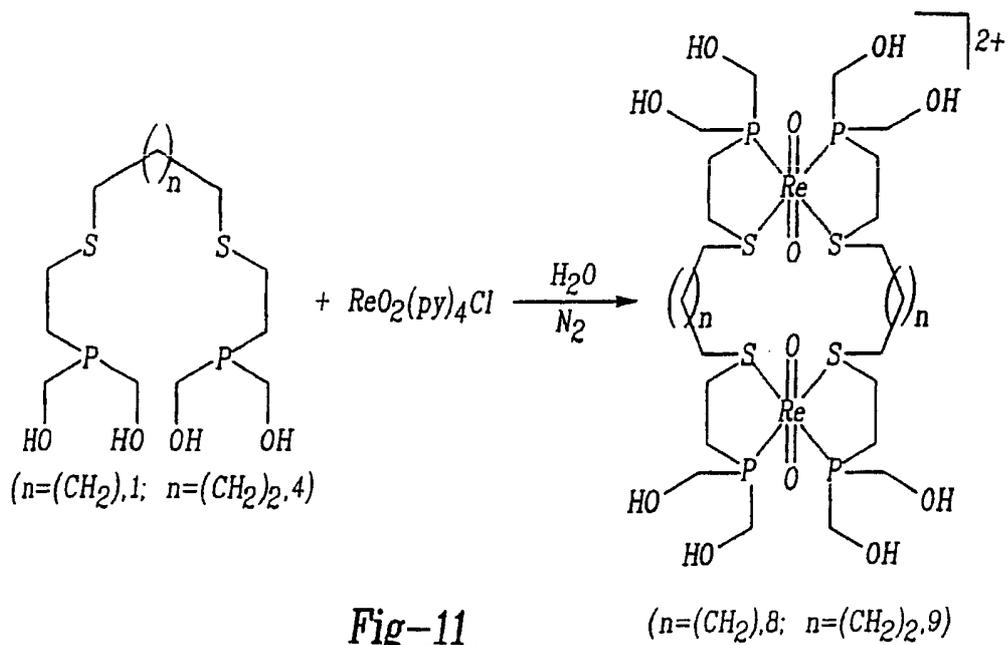




**Fig-9**



**Fig-10**



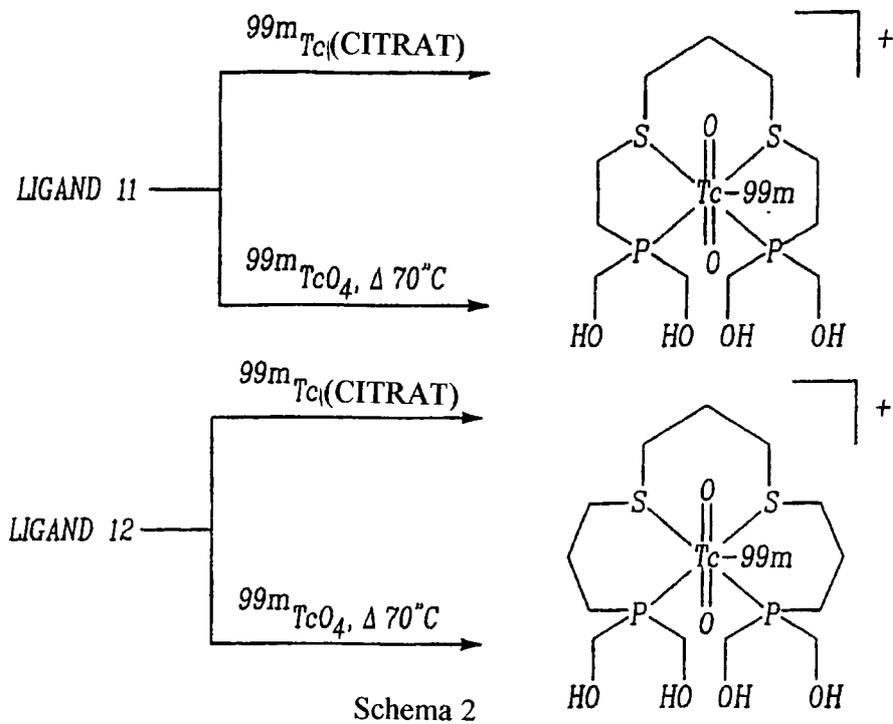


Fig-14

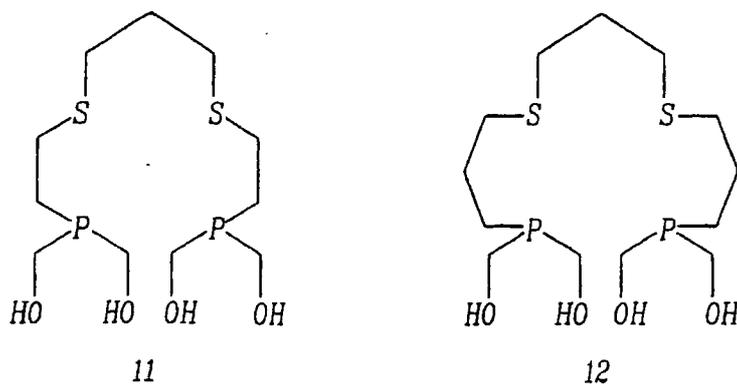
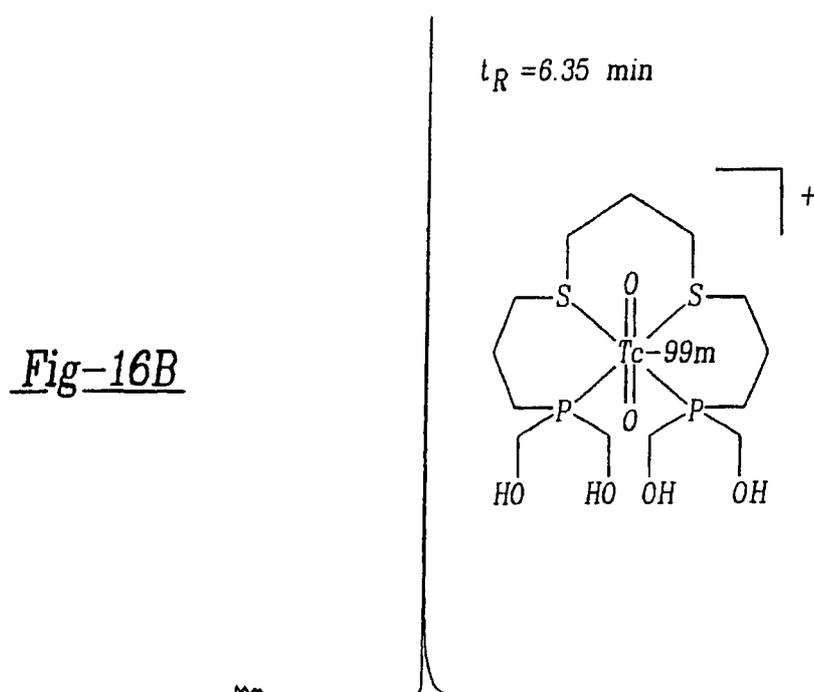
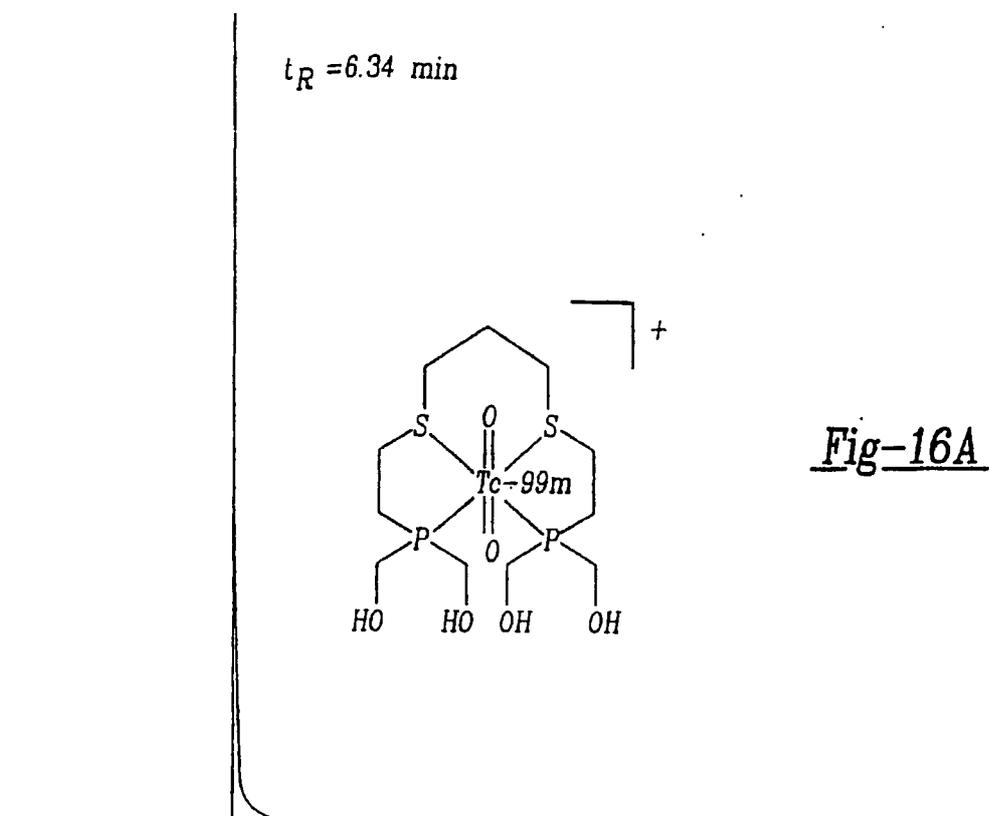


Fig-15



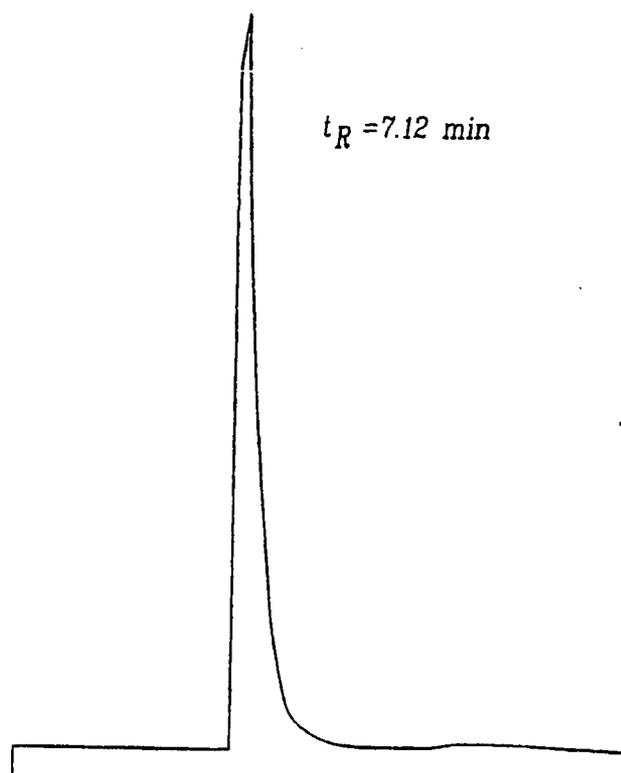


Fig-17A

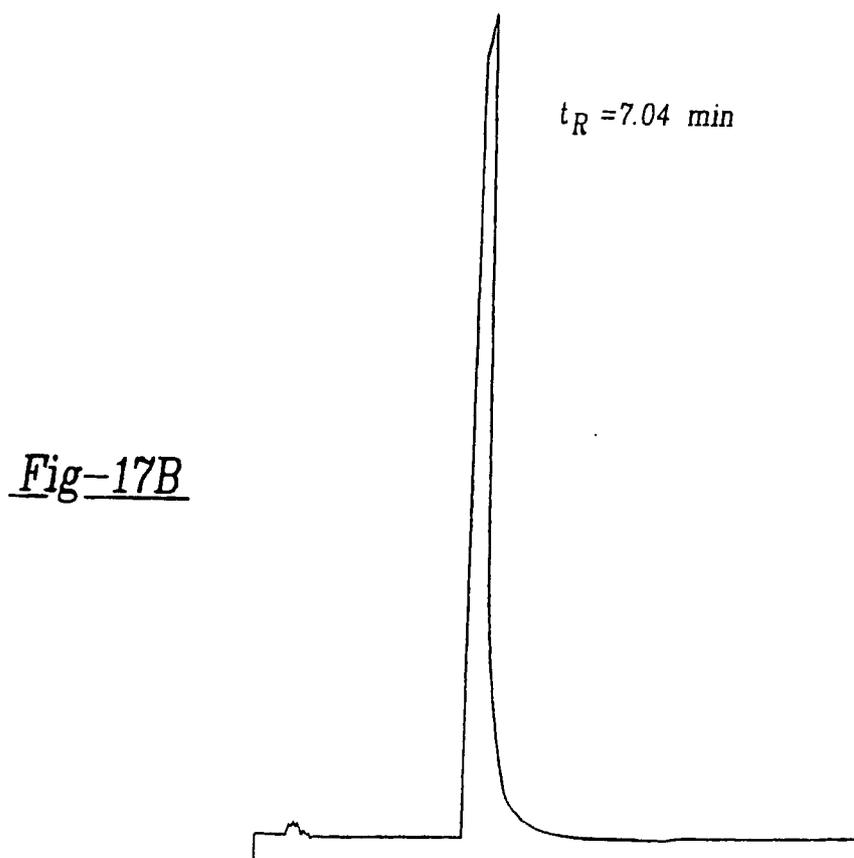


Fig-17B