大韓核醫學會誌 : 第28卷 第 3 號 1994

양전자단층촬영에 이용 가능한 새로운 심근 혈류 추적자 개발; F-18이 표지된 유기암모늄염의 합성과 체내분포에 관한 연구

동국대학교 화학과

유 국 현

= **Abstract** =

Synthesis and ^{18}F Labelling of Organic Ammonium Salts to New Cardiac Flow Tracer for PET and Their Biodistribution

Kook Hyun Yu, Ph.D.

Department of Chemistry, Dongguk University, Seoul, Korea

In order to develop a ^{18}F-labelled myocardial perfusion agent(flow tracer) for PET, ^{18}F-labelled organic ammonium cations were synthesized and evaluated in relation to their biodistribution.

Five quaternary organic ammonium compounds were labelled with ^{18}F in a side chain with moderate to good yields by direct introduction of ^{18}F-fluoride. Radiochemical yields have been achieved in 30-40min by the precursors(tosylates) in dimethylsulfoxide 15-60% (decay corrected). The reaction was found to be autocatalyzed. A remote controlled procedure was developed in these synthesis. ^{18}F-Labelling and HPLC-purification of compounds needed about 60 min(Yield: 7-20%).

Up to now the two compounds N-4-[^{18}F]fluorobutyl-pyridinium cation(1) and N, N-dibenzyl-4(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium cation(2) were investigated in relation to their biodistribution in mice. Compound 1 showed at 1 min post injection the high uptake of 19.22% ID/g organ in the myocardium but a following fast decline to 1.12% ID/g organ after 40min. Uptake of compound 2 was after 1min in the heart 5.90% ID/g organ but after 40min at the relative high value of 4.33% ID/g organ. Heart:blood ratio for compound(1) at 1 min was 8.3, at 40 min 2.6 for compound II 2.0(1min) and 15.0(40 min).

As data of compound 2 showed greater heart uptake, slower myocardial release, and higher heart:blood ratios, compound 2 is a good candidate for further evaluation.

Key Words: PET, Cardiac flow tracer, ^{18}F, Organic ammonium salt

서 론

양전자방출단층촬영법은 심장의 혈관계 질병을 진단하는데 단일광자단층촬영법과 함께 임상에 많이 이용되고 있다. 특히 심장혈관계의 혈류를 측정할 수 있는 추적자가 대사과정의 이상을 진단하는 [^{18}F]FDG와 함께 심장혈관계질환을 진단하는데 중요한 역할을 한다고 보고되어 있다[1-3].

현재 임상에서는 주로 [^{13}N]NH_3[4], ^{82}Rb[5-7]가 심장혈관계의 PET용 혈류추적자로써 이용되고 있는데, [^{13}N]NH_3의 반감기는 10분밖에 되지 않아 합성 후 짧은 시간 내에 환자에게 투여해야 하기 때문에, 방사성동위원소를 생산할 수 있는 가속기와 생산된 동위원소를 이용하여 표지화합물을 합성할 수 있는 합성장치가 한 곳에 설치되어 합성 후 즉시 환자에게 투여해야 만 하

는 시간적, 공간적 제약이 수반된다. 즉 방사성동위원소를 생산하는 가속기 및 생산된 방사성동위원소를 표지 하는 합성장치 및 양전자방출단층촬영용 카메라가 같은 병원에 설치되어 있어야 한다. 이러한 이유로 많은 투자비용과 유지비가 요구되었고, 이것이 양전자방출단층촬영 보급의 가장 큰 장애요인으로 작용해 왔다. 또 반감기가 72초인 ^{82}Rb는 비싼 generator를 사용해야 하기 때문에 유지비용이 많이 들고 이 generator를 생산하는 곳이 한정되어 있어 원활한 공급에도 문제점이 있다.

이를 해결하는 방법은 비교적 반감기가 긴 방사성동위원소가 표지된 화합물을 개발하여, 중앙에 위치한 연구소에서 방사성동위원소의 생산과 표지화합물을 합성하고, 양전자방출단층촬영용 카메라만 설치된 인근 병원에 공급하는 것이다 (satellite system). 즉 모든 병원에 가속기와 합성장치를 갖출 필요가 없게 되므로 부대비용과 유지비를 크게 줄일 수 있다. 이러한 관점에서 [^{13}N]NH_3를 대체할 수 있는 진단시약으로 방사성동위원소 N-13보다 비교적 반감기가 긴 방사성동위원소 F-18이 표지된 화합물의 개발이 필요하게 되었다. 방사성동위원소 F-18의 장점은 우선 반감기가 다른 것에 비해 비교적 길어($t_{1/2}$=109.7분) 한 곳에서 만들어 여러 곳으로 나누어 줄 수 있다는 점과 그리고 양전자의 에너지가 비교적 적어(β^+_{max}=640keV) 정확한 영상을 얻을 수 있다는 점이다[8-10]. 한편 반감기가 긴 혈류추적자는 심장의 긴장상태(stress)와 보통상태(rest)를 반복하여 측정할 때 시간이 많이 걸리는 단점을 가지고 있다. 그러나 현재 단광자방출컴퓨터촬영에는 ^{18}F 보다 반감기가 긴 ^{99m}Tc과 ^{201}Tl이 임상에 이용되고 있으며 표지화합물의 반감기보다 표지화합물의 체내 특성이 혈류추적자로 이용 가능성을 판단하는데 더 중요한 역할을 한다.

지금까지 양전자방출단층촬영이나 단광자방출컴퓨터단층촬영에서 혈류추적자로 이용되고 있는 [^{13}N]NH_3, ^{62}Cu-[11,12], ^{68}Ga-[13,14], ^{99m}Tc-[15-17], ^{201}Tl- 양이온[18,19] 및 착물 그리고 동물실험에서 혈류추적자로써의 가능성을 인정받은 ^{82}Br이 표지된 유기 phosphonium[20]과 ^{123}I이 표지된 ammonium 염[21-23]의 구조를 참고하여 본 연구에서는 ^{18}F이 표지된 유기암모늄염, 알킬사슬의 길이가 다른 4개의 N-[^{18}F]fluoroalkylpyridinium 염과 N, N-dibenzyl-4(2-[^{18}F]fluoroethyl)-piperidinium 염을 선정하여 표지한 후, 표지화합물의 혈류추적자로써의 가능성 여부를 알아보기 위한 일단계로 동물실험을 통해 표지화합물의 체내분포를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 이탈기(leaving group)가 치환된 유기암모늄 양이온의 합성

표지화합물 N-[^{18}F]fluoroalkylpyridinium염과 N, N-dibenzyl-4(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염을 합성하기 위한 전단계과정으로 방사성동위원소 ^{18}F 음이온이 친핵성 치환 반응에 의해 쉽게 표지될 수 있는 화합물, 즉 tosyloxy기가 있는 출발물질(starting compound, precursors)을 Fig. 1 및 Fig. 2와 같이 합성하였다.

N-Tosyloxyalkylpyridinium tosylate는 Fig. 1과 같이 두 단계 반응과정을 거쳐 합성하였다. 첫 번째 단계는 유기 암모늄염인 N-bromoalkylpyridinium bromide을 합성하는 과정으로 3차아민인 pyridine에 dibromoalkane을 첨가하였다. 이때 dibromoalkane

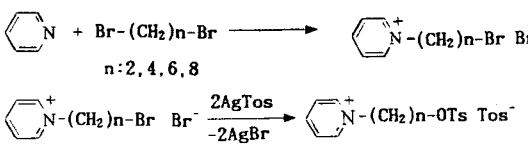

Fig. 1. Synthetic pathway of Tosyloxyalkylpyridinium tosylate.

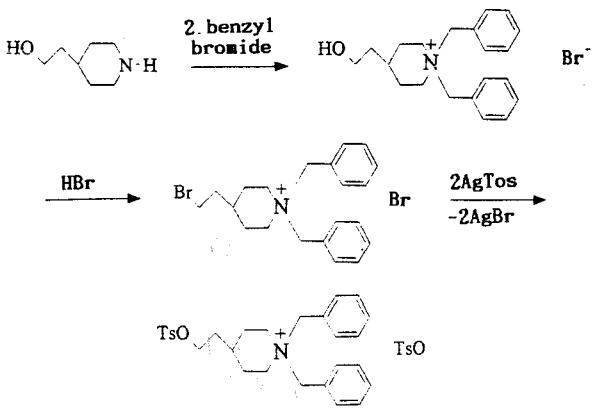

Fig. 2. Synthetic pathway of N,N-Dibenzyl-4-(2-tosyloxyethyl)piperidinium tosylate.

으로는 알킬사슬의 길이가 2, 4, 6 및 8인 dibromoethane, dibromobutane, dibromohexane과 dibromooctane을 사용하였다. 두 번째 단계는 N-bromoalkylpyridinium bromide 를 silvertosylate 와 반응시켜 bromo기가 tosyloxy기로 치환된 N-tosyloxyalkylpyridinium tosylate를 합성하는 과정이다.

N, N-Dibenzyl-4-(2-tosyloxyethyl)piperidinium tosylate는 4-(2-hydroxy ethyl)piperidine를 출발물질로 사용하여 Fig. 2와 같이 3단계 과정을 거쳐 합성하였다. 그 첫 번째 과정에서 2차 아민인 4-(2-hydroxyethyl)piperidine에 benzyl bromide를 첨가하여 N, N-Dibenzyl-4-(2-hydroxyethyl)piperidinium bromide을 합성하였다. 다음단계에서 N, N-dibenzyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidinium bromide의 히드록시기를 48% HBr과 반응시켜 브롬으로 치환된 N, N-dibenzyl-4-(2-bromoethyl)piperidinium bromide를 만든다. 마지막단계에서 silver tosylate를 이용하여 브롬기를 tosyloxy기로 치환시켜 N, N-dibenzyl-4(2-tosyloxyethyl)piperidinium tosylate를 합성한다.

위에서 합성한 N-tosyloxyalkylpyridinium tosylate과 N, N-dibenzyl-4-(2-tosyloxyethyl)piperidinium tosylate를 에틸알코올과 diethylether을 이용하여 재결정한 후 ^{18}F 표지반응에 이용하였다.

N-Tosyloxybutylpyridinium tosylate

녹는점 : 82-83℃

원소분석 : $C_{23}H_{27}NO_6S_2$

예상값 : C 57.84, H 5.70, N 2.93

실험값 : C 57.71, H 5.53, N 2.86

^1H-NMR(360 MHz, D_2O) : 8.72(d, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.01(t, 2H), 7.77(d, 2H), 7.61(d, 2H), 7.44(d, 2H), 7.16(d, 2H), 4.50(t, 2H), 4.02 (t, 2H), 2.43(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.68(m, 4H)

N, N-Dibenzyl-4-(2-tosyloxyethyl)piperidinium tosylate

녹는점 : 144-146℃

원소분석 : $C_{35}H_{41}NO_6S_2$

예상값 : C 66.10, H 6.51, N 2.20

실험값 : C 66.33, H 6.31, N 2.13

^1H-NMR(360MHz, CD_3CN) : 7.74-7.13(m, 20H), 4.74(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.00(t, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.00-1.20(m, 7H)

2. 비교물질의 합성

방사성동위원소 ^{18}F의 표지반응에서는 그 표지화합물의 확인과 수율은 HPLC(High performance liquid chromatography)를 이용하는데, 이를 위해 ^{19}F가 치환된 비교물질을 합성한다. N-ω-Fluoroalkylpyridinium 염과 N, N-dibenzyl-4(2-fluoroethyl) piperidinium 염은 Fig. 3 및 Fig. 4과 같은 경로를 거쳐 합성하였다.

N-Fluoroalkylpyridinium 염을 합성하기 위하여 dibromoalkane과 AgF를 사용하여 먼저 α-bromo-ω-fluoroalkane을 합성하였으며, 그 다음은 α-bromo-ω-fluoroalkane을 3차아민인 pyridine과 반응시켜 N-ω-fluoroalkylpyridinium bromide를 합성하였다.

N, N-Dibenzyl-4(2-fluoroethyl)piperidinium염은 맨 처음 benzyl bromide를 4-(2-hydroxyethyl)piperidine에 첨가하여 2차아민을 3차아민인 N-benzyl-4-(2-hydroxyethyl)piperidine로 변화시킨후 히드록

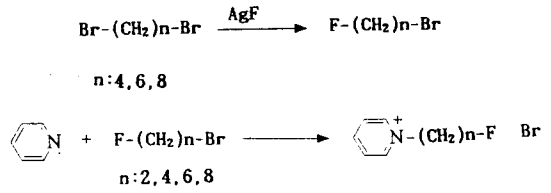

Fig. 3. Synthetic pathway of Fluoroalkylpyridinium bromide.

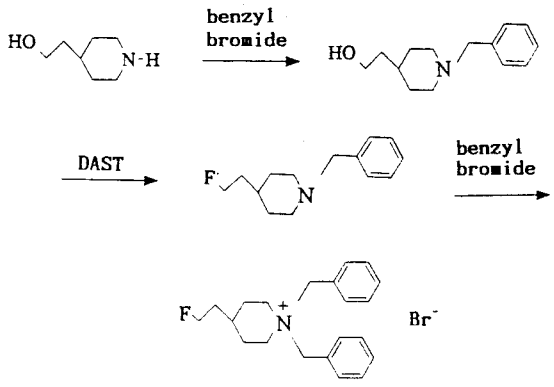

Fig. 4. Synthetic pathway of N, N-Dibenzyl-4-(2-fluoroethyl)piperidinium bromide.

시기를 플루오로화 시약인 diethylaminosulfertrifluoride(DAST)와 반응시켜 N-dibenzyl-4-(2-fluoroethyl)piperidine을 합성하였다. 플루오로화된 3차아민에 다시 benzylbromide를 첨가하여 최종적으로 N, N-dibenzyl-4(2-fluoroethyl) piperidinium bromide를 합성하였다.

N-4-Fluorobutylpyridinium bromide

녹는점 : 104-106℃

원소분석 : $C_9H_{13}NFBr$

예상값 : C 46.17, H 5.60, N 5.98

실험값 : C 46.10, H 6.23, N 5.59

^{1}H-NMR(360MHz, CD_3OD) : 9.12 ppm(d, 2H), 8.65(m, 1H), 8.17(t, 2H), 4.97(t, 2H), 4.52(m, 2H, $^2J_{H-F}$ 47Hz)), 2.19(m, 2H), 1.81(m, 2H, $^3J_{H-F}$ 24Hz)

^{19}F-NMR(80MHz, CD_3OD) : -69ppm(기준물질 $CFCl_3$), $^2J_{H-F}$ 47 Hz, $^3J_{H-F}$ 24HzN,

N-Dibenzyl-4(2-fluoroethyl)piperidinium bromide

녹는점 : 163-165℃

원소분석 : $C_{21}H_{27}NFBr$

예상값 : C 64.27, H 6.95, N 3.53

실험값 : C 64.26, H 6.44, N 3.53

^{1}H-NMR(360MHz, CD_3OD) : 7.70-7.44ppm(m, 10H), 5.06(m, 2H), 4.55-4.39(m, 4H, $^2J_{H-F}$ 47Hz), 3.50(m, 2H), 3.09(m, 2H), 2.20-1.50(m, 7H, $^3J_{H-F}$ 29Hz)

^{19}F-NMR(80MHz, CD_3OD) : -219ppm(기준물질 $CFCl_3$), $^2J_{H-F}$ 47Hz, $^3J_{H-F}$ 29Hz

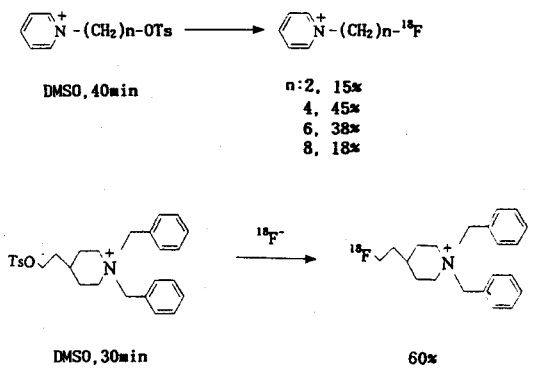

Fig. 5. Result of [^{18}F]-Labeling Reaction.

3. 방사성동위원소 ^{18}F의 표지반응

On-line 합성장치를 이용하여 출발물질에 ^{18}F를 표지 하여 N-[^{18}F]fluoroalkylpyridinium염과 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl) piperidinium 염을 합성하였다. 용매(acerinitrile, DMSO), 반응시간 및 반응온도를 조절하여 적절한 반응 조건을 찾았으며, 그 결과는 Fig. 5과 같다. ^{18}F 표지반응에서는 출발물질이 autocatalyst 역할을 하여 촉매는 사용하지 않았다. 수율은 HPLC를 이용하여 분리한 표지화합물의 방사능의 양을 측정하고 감퇴 시간을 보정하여 계산하

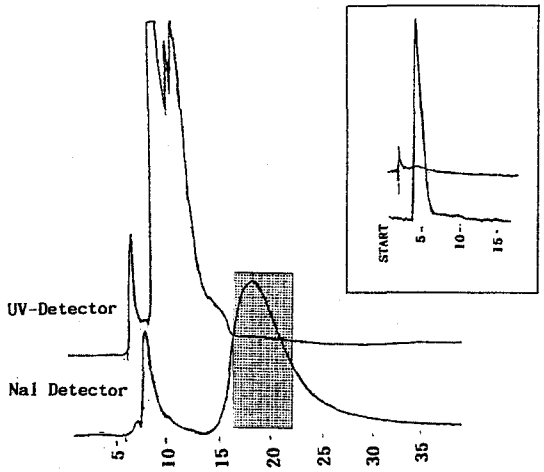

Fig. 6. HPLC-Diagramm of [^{18}F]fluorobutylpyridinium salt.

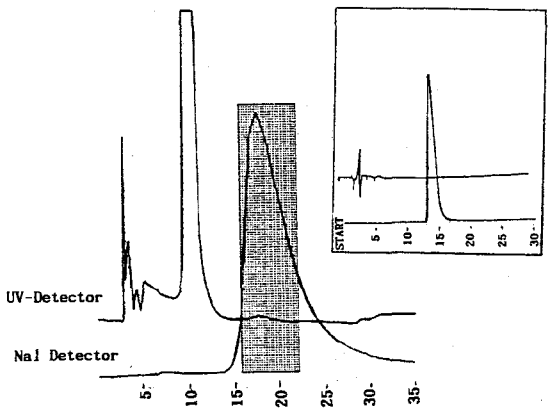

Fig. 7. HPLC-Diagramm of N, N-Dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium salt.

였다.

4. 정제과정(분리과정)

5종의 표지화합물 중 N-[^{18}F]fluorobutylpyridinium 염과 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염을 선택하여 반응 혼합물로 부터 표지화합물을 동물실험에 이용할 수 있게 정제하였으며, 그 과정은 다음과 같은 물질과 기기를 이용하여 분리하였다.

1) 양이온 교환수지 SP-Sephadex c-25

유기 암모늄 양이온을 분리하는 과정으로 반응 혼합물로 부터 양이온만을 양이온 교환수지에 흡착시켜 양이온이 아닌 물질(부산물, 반응용매, Fluoride, 등)과 분리시킨다. 흡착된 양이온은 9% 식염수 용액으로 95% 이상 회수된다.

2) Semipreparative-HPLC

HPLC-컬럼을 이용하여 양이온중 표지화합물만 분리 수집하는 과정으로 HPLC 용매로는 0.05% NaH_2PO_4용액과 methanol을 사용하였으며, 컬럼으로는 "RP-18 selectivB"를 사용하였다. Fig. 6과 Fig. 7은 N-[^{18}F]fluorobutylpyridinium염과 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium염을 분리하기 전의 semipreparative-HPLC 크로마토그램(큰 그림)과 분리후의 분석용 HPLC-크로마토그램(작은 그림)을 나타낸다. 크로마토그램의 빗금 친 부분을 분리, 수집하여 다음 정제과정에 이용하였다.

3) 양이온 교환수지 SP-Sephadex c-25

HPLC에 사용된 유기용매를 표지화합물로 부터 제거하기 위해 다시 한번 양이온교환수지를 이용하여 표지화합물을 흡착시키고, 0.9% 식염수를 이용하여 표지화합물을 90% 이상 탈착시켰다.

4) 무균필터

동물실험에 이용할 수 있게 무균 필터(0.22μm)를 사용하여 양이온 교환수지에서 탈착된 표지화합물을

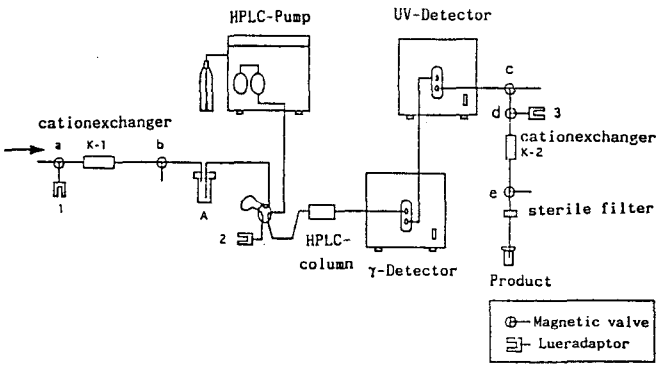

Fig. 8. Apparatus for Separation.

Table 1. Biodistribution of N-4-[^{18}F]Fluorbutylpyridinium Cation [% ID/g organ]

time[min]	Brain	Bone	Liver	Blood	Kidney	Heart
1	0.17	1.76	9.56	2.26	31.64	19.22
5	0.13	1.18	9.49	1.15	6.07	9.43
40	0.03	0.37	2.23	0.37	1.84	1.12

Table 2. Biodistribution of N, N-Dibenzyl-4-(2-[^{18}F]Fluorbutyl)piperidinium Cation [% ID/g organ]

time[min]	Brain	Bone	Liver	Blood	Kidney	Heart
1	0.16	1.74	7.84	2.10	48.97	5.90
5	0.13	1.02	10.78	8.62	48.17	5.41
40	0.04	2.27	1.65	0.28	6.58	4.33

여과하였다.

이와 같은 표지화합물 정제과정은 Fig. 8과 같은 one-line 분리 장치를 자체제작하여 사용하였으며, ^{18}F의 표지에서부터 표지화합물의 정제까지 60분이 소요되었으며, 수율은 7-20%(감퇴시간 보정)이다.

5. 동물실험

0.9% 식염수에 희석된 N-[^{18}F]fluorobutylpyridinium 염과 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염을 생쥐의 꼬리부분에 주입하고 1분, 5분, 40분 후 생쥐의 각 기관(뇌, 뼈, 간, 콩팥, 혈액, 심장)을 분리하여 방사능의 양을 측정 ^{18}F이 표지된 물질의 체내분포를 조사하였으며(Table 1과 2)

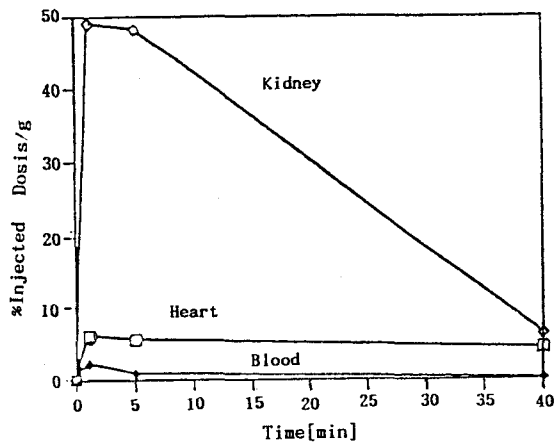

Fig. 9. Biodistribution of [18F]Fluorobutylpyridinium cation.

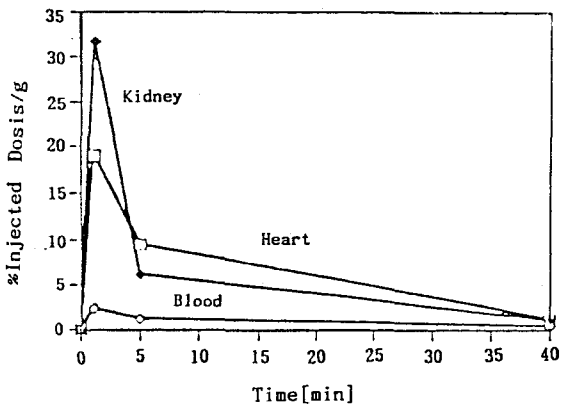

Fig. 10. Biodistribution of N, N-Dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium cation.

그 중 심장, 혈액 및 최대값을 나타내는 콩팥의 시간에 따른 변화는 Fig. 9과 Fig. 10에 표시하였다.

결과 및 고찰

동물실험 결과 N-[^{18}F]fluorobutylpyridinium 염(1)은 체내 주입 1분 후 심장근육에 19.22% ID/g의 높은 값을 보여주나 5분 후 9.43% ID/g, 40분 후에는 1.12% ID/g으로 감소한다. 또 혈액 속에 있는 N-[^{18}F]fluorobutyl pyridinium 염(1)의 양은 40분이 경과한 뒤에 0.37% ID/g를 유지하였다. 이에 비해서 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염(2)이 심장근육에 도달한 양은 1분 후 5.90% ID/g, 5분 후 5.41% ID/g, 그리고 40분 후에도 4.33% ID/g로 심장근육 안에서 일정기간동안은 5-4% ID/g을 유지하고, 혈액에는 심장근육에 비해 아주 적은 양이 존재하였다(40분 후 0.28% ID/g). 특히 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염(2)은 현재 임상에 이용되고 있는 potassium-43, thalium-201, rubidium-81 보다 빠른 시간에 심장근육에 많은 양이 도달되고 긴 시간 일정한 값을 유지한다[18]. 따라서 N, N-dibenzyl-4-(2-[^{18}F]fluoroethyl)piperidinium 염(2)은 심장의 혈류추적자로써의 사용가능성을 보여주고 있다. 또한 다른 알킬기 혹은 방향족화합물을 치환시켜 표지화합물의 구조를 변화시킨 암모늄염이 심장용 혈류추적자로 개발될 수 있음을 본 연구를 통해 알 수 있어 앞으로도 표지화합물 연구에 유기 암모늄화합물이 많이 이용될 것이 사료된다.

본 연구에 많은 조언과 도움을 준 독일 함브르크대학의 A. Knoeechel와 함브르크대학병원의 PET 센터의 K.Toedter 그리고 Jülich의 핵연구소 G.Stöcklin께 감사드린다.

REFERENCES

1) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, et al.: *Identification and Differentiation of Resting Myocardial Ischemia and Infarction in Man with Positron Computed Tomography, ^{18}F-labeled Fluorodeoxyglucose and N-13 Ammonia, Circulation 67, 766-778, 1983*

2) Gould KL: *PET Perfusion Imaging and Nuclear Cardiology, J Nucl Med., 3, 579–606, 1991*
3) Wienhard K, Wagner R, Heiss WD: *PET, Springer–Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1989*
4) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al.: *N–13 Ammonia as an Indicator of Myocardial Blood Flow, Circulation 63, 1259–1272, 1981*
5) Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA: *Economic Analysis of Clinical Positron Emission Tomography of the Heart with Rubidium–82, J Nucl Med 30:707–717, 1989*
6) Mullani NA, Gould KL: *Fist–Pass Measurements of Regional Blood Flow with External Detectors, J Nucl Med 24:577–581, 1983*
7) Mullani NA, Goldstein RA, Gould KL: *Myocardial Perfusion with Rubidium–82. Measurement of Extraction Fraction and Flow with External Detectors, J Nucl Med 24:898–906, 1983*
8) Stöckling, Pike. VW: *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1993*
9) Ferrieri RA, Wolf AP: *The Chemistry of Positron Emitting Nucleogenic(Hot) Atoms with Regard to Preparation of Labelled Compounds of Practical Utility, Radiochemica Acta, 34, 69–83, 1983*
10) Stöcklin G: *Emissions–Computertomographie mit kurzlebigen zyklotron–produzierten Radiophamaka, Handbuch der medizinischen Radiologie Band XV/1B, Springer–Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988*
11) Bormans G, Janssen, Adriaens P, et al.: *A $^{62}Zn/^{62}Cu$ Generator for the Routine Production of ^{62}Cu–PTSM, Appl. Radiat. Isot. 43, 1437–1441, 1992*
12) Beanlands RSB, Muzik O, Mangner T, et al.: *The Kinetics of Copper–62–PTSM in the Normal Human Heart, J Nucl Med 33:684–690, 1992*
13) Tsang BW, Matihias CJ, Green MA: *A Gallium–68 Radiopharmaceutical That is Retained in Myocardium, J Nucl Med 34:1127–1131, 1993*
14) Kung HF, Liu BL, Mankoff D, et al.: *A New Myocardial Imaging Agent: Synthesis, Characterization, and Biodistribution of Gallium–68–BAT–TECH, J Nucl Med 31:1635–1640, 1990*
15) Katti KV, Singh PR, Volkert WA, et al.: *A New Neutral–Lipophilic 99mTc Complex with a bis–Hydrazide–phosphine(BHP) Ligand, Appl. Radiat. Isot. 43, 1151–1154, 1992*
16) Hui MB, Chen DCP, Lien EJ: *Analysis of the Quantitative Structure Activity Relationship of Technetium–99m–Labeled Diaminedithiol(DADT) and Propyleneaminoexoxime(PAO) Brain Blood Flow Analogues, Appl. Radiat. Isot. 42, 503–508, 1991*
17) Gerundini P, Maffioli L: *Cationic Complexes of Technetium for Myocardial Imaging,J Nucl Med 30:1415–1419, 1989*
18) Strauss HW, Harrison K, Langan JK, et al.: *Thallium–201 for Myocardial Imaging Relation of Thallium–201 to Regional Myocardial Perfusion, Circulation, 51, 641–645, 1975*
19) Mousa SA, Williams SJ, Sands H: *Characterization of In Vivo Chemistry of Cations in the Heart, J Nucl Med 28:1351–1357, 1987*
20) Srivastava PC, Knapp FF, Callahan AP, Goldstein BM: *Myocardial Imaging Agents: Synthesis, Characterization and Evalation of [(Z) and (Z, E)–(1–[^{82}Br]Bromo–1–penten–5–yl0}triphenylphosphonium Cations, J. Labelled Compd.Radiopharm., 18, 1161–1169, 1990*
21) Maths CA, Moerlein SM, Yano Y, et al.: *Rapid labeling of Radiopharmaceuticals with Iodine–122, J. Labelled Compd. Radiopharm., 13, 1259–1261, 1985*
22) Counsell RE, Yu T, Ranade VVR, et al.: *Radioiodnated Beetylium Analogs for Myocardial Scanning, J Nucl Med 15:991–997, 1974*
23) Jiang VW, Gibson RE, Rzeszotarski, Eckelman WC, et al.: *Radioiodnated Derivatives of Adrenoceptor Blockers for Myocardial Imaging, J Nucl Med 19:918–924, 1978*