

Herz-Affinität von radioaktiven Ruthenocen-Derivaten des Chinuclidin-3-ol

M. Wenzel

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin,
Berlin-Dahlem (Germany)

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Kondensation von Ferrocen-2-carbaldehyd mit Chinuclidin-3-ol wurde 2-Ferrocenyliden-chinuclidin-3-ol hergestellt und anschließend die Ketogruppe reduziert. Durch Zentralatom-Austausch erhielt man die analogen radioaktiven Ruthenocen-Derivate, von denen die Organverteilung bei Ratten bestimmt wurde. Als Nebenprodukt erhielt man Ruthenocen-Derivate, bei denen jeder der beiden Cyclopentadien-Ringe mit einem Chinuclidinoether-Rest substituiert war. Diese Substanzen zeigen eine hohe Myocard-Anreicherung. Der Quotient Herz/Blut von 60 : 1 übertrifft die Quotienten, die mit ^{99}Tc -TBI erhalten werden.

SUMMARY

2-Ferrocenyliden-quinuclidin-2-one was synthesized by the reaction of ferrocen-2-carbaldehyde with quinuclidin-2-one. The keto-group of the reaction product was reduced to the corresponding alcohol. From these ferrocene derivatives the corresponding ^{103}Ru labelled ruthenocene compounds were obtained by an exchange reaction with $^{103}\text{RuCl}_3$. During this exchange reaction in methanol (or ethanol) the OH-group attached to the quinuclidine moiety was partly transformed to the methyl-ether or ethyl-ether. Furthermore - by an exchange of the cyclopentadienyl systems - ruthenocene compounds were prepared, in which quinuclidine side chains were fixed to each of the 2 cyclopentadienyl rings in the ruthenocene derivative. These ^{103}Ru -labelled di-ethers showed in rats an extremely high myocard affinity with low concentrations in blood and liver, with better heart/blood or heart/liver ratios than ^{99}Tc -TBI.

EINLEITUNG

Radioaktive Ruthenocen-Derivate bieten wegen ihrer großen chemischen Variabilität gute Möglichkeiten, die Organ-Verteilung potentieller Radiodiagnostika in Abhängigkeit von der Konstitution zu untersuchen (1-3). Daher sind Ruthenocen-Derivate auch unter praktischen Gesichtspunkten interessant: Durch Markierung der geeigneten Derivate mit ^{97}Ru (4) erhält man für

Key words: Ruthenocene, Ferrocene, Quinuclidine, Heart

die nuklearmedizinische Diagnostik Produkte mit idealen Strahlereigenschaften (5). Für die biochemischen Untersuchungen ist das ^{103}Ru wegen seiner längeren Halbwertszeit (39 d) besser geeignet.

Der Ester aus Ruthenocencarbonsäure und Chinuclidinol zeigte ein relativ hohe Hirn-Affinität bei Ratten und Mäusen (6). Bei dem Ester war weiter die hohe Herz-Affinität auffällig, die deutlich die Affinität zur Leber übertraf. Da der Ruthenocencarbonsäure-Ester möglicherweise in vivo gespalten wird, sollte in dieser Arbeit geprüft werden, ob nicht-hydrolysierbare Ruthenocen-Chinuclidin-Derivate eine bessere Myocard-Affinität aufweisen.

ERGEBNISSE

CHEMIE

Durch Kondensation von Ferrocenaldehyd mit Chinuclidin-3-on wurde das 2-Ferrocenylden-chinuclidin-3-on (I) hergestellt. Bei diesem Produkt konnte - unter Erhalt der C=C Doppelbindung - die Keto-Gruppe zur OH-Gruppe reduziert werden (II) (siehe Schema A).

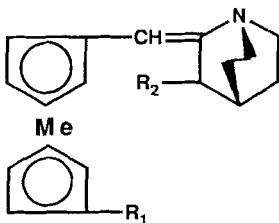
Tab. 1: Übersicht über die Metallocen-Chinuclidin-Derivate

Nr.	Kurzbezeichnung	R ¹	R ²
Schema A			
I	Fc-Chin.on	H	=O
II	Fc-Chin.ol	H	-OH
III	Fc-Chin.methylether	H	-O-CH ₃
IV	Fc-Chin.-ethylether	H	-O-C ₂ H ₅
Schema B			
V	Fc-di-(Chin.on)	Chin.	=O
VI	Fc-di(Chin.methylether)	Chin.	-O-CH ₃
VII	Fc-di(Chin.ethylether)	Chin.	-O-C ₂ H ₅

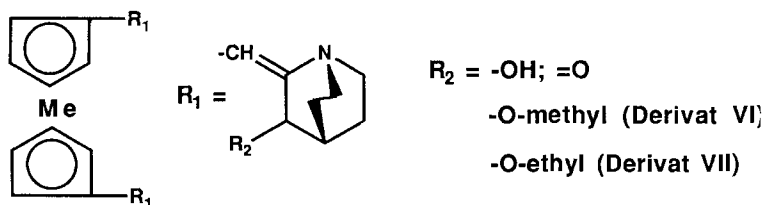
I bis VII bezeichnen Ferrocen-Derivate (Fc)

Ia bis VIIa bezeichnen die analogen Ruthenocen-Derivate (Rc)

Schema A (Substitution eines Cyclopentadienyl-Ringes)



R₂ = - OH; -O-methyl; -O-ethyl; =O

Schema B (Substitution beider Cyclopentadienyl-Ringe mit Substituent R₁)

2,2-(Ferrocen-1,1-dimethylen)-bis-3-alkoxychinuclidin

Bei der radioaktiven Verbindung ist das Ferrocen-System (Fc) durch ¹⁰³Ru-Ruthenocen (Rc) zu ersetzen.

An der C=C-Doppelbindung ist eine cis/trans Isomerie möglich, daher kann es bei gereinigten Produkten zu isomeren Umlagerungen kommen. Man erhält dann aus einem primär einheitlichen Produkt nach einiger Zeit chromatographisch mehrere Substanzen.

Durch Erhitzen mit ¹⁰³RuCl₃ (in Methanol oder Ethanol) erhielt man aus den Ferrocen-Derivaten in bekannter Weise die radioaktiven Ruthenocen-Derivate (1-3, 5-7).

Bei dieser radioaktiven Synthese entstanden durch Veretherung der OH-Gruppe Nebenprodukte, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte:

a) Aus Ferrocenylden-Chinuclidinol (II) entstehen durch Reaktion mit dem Lösungsmittel Methanol bzw. Ethanol in Anwesenheit des Metallchlorides RuCl₃ die Methyl- bzw. Ethyl-ether (III bzw. IV).

b) Durch gemischte Rekombination der beiden Metallocen-Cyclopentadien-Ringe beim Zentralatom-Austausch entstehen radioaktive Ruthenocen-Derivate, die an jedem der beiden Cyclopentadien-Ringe mit dem Chinuclidin-System substituiert sind (Di-Substitutions-Derivate). Dieser Liganden-Austausch ist offensichtlich mit dem Zentralatom-Austausch (Fe - Ru) gekoppelt (8,9).

Hier erhält man in Methanol einen Di-methylether (VI) und - in Ethanol - einen Di-ethylether (VII).

ORGAN-VERTEILUNG

Von den ¹⁰³Ru-markierten Ruthenocen-Derivaten wurde die Organverteilung bei Ratten bestimmt. Weder mit der 3-Keto- noch die 3-Hydroxy-Verbindung des 2-Ruthenocenylden-chinuclidin-3-on (Formel Ia bzw. IIa) ließ sich eine auffällige Organverteilung feststellen. Dagegen zeigte der Monomethylether der Rc-Chinuclidinol-Verbindung (IIIa) eine deutliche Gehirn-Affinität (ca. 1,3% Dosis/% Gewicht) und einen Konz. Quotienten Gehirn/Blut ca. 10 : 1. Damit liegen hier ähnliche günstige Verhältnisse vor, wie bei dem Ester aus Ruthenocencarbonsäure und Chinuclidinol (6).

Tab. 2: Vergleich der Organ-Verteilung ^{103}Ru -Rc-Chinuclidin-Derivaten und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TBI Mittelwerte von je 3 Ratten ($t = 60$ min); Dosis der Ruthenocen-Derivate: ca. 0,2 mmol/kg. Der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Komplex enthielt trägerfreies $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aus einem Generator. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dosis ca. 0,2 mCi/kg.

Substanz	Organ-Konzentration [% Dosis/% Körpergewicht]					
	Herz	Gehirn	Blut	Leber	Lunge	Niere
Ruthenocen-Chinuclidin-Derivate:						
Monomethylether (IIIa) (30 min)	0,88	1,30	0,12	2,76	5,63	5,24
Di(methylether) (VIa)	4,32	-	0,14	1,40	20,7	6,28
Di(ethylether) (VIIa)	4,92	0,08	0,08	1,81	23,7	8,93

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TBI	6,39	-	0,17	6,86	1,98	9,86

Völlig andere Organ-Verteilungen erhält man mit den Produkten, die an jedem der beiden Cyclopentadien-Ringe des Ruthenocens einen Substituenten tragen. Sowohl der Di-methylether (VIa) als auch der Di-ethylether (VIIa) besitzen eine hohe Herz-Affinität mit 4-6%Dosis/% Gewicht. Vgl. Abb. 1 und Tab. 2.

Gleichzeitig ergeben sich günstige Konz. Verhältnisse Herz/Blut und Herz/Leber. Siehe Tab. 3.

DISKUSSION

Der Monomethylether des ^{103}Ru -markierten Ruthenocenyliiden-Chinuclidin-3-ols zeigt mit 1,3 % Dosis/% Körpergewicht eine geringere Gehirn-Anreicherung als der Ruthenocencarbonsäure-chinuclidinol-ester mit 2,3 % Dosis/% Körpergewicht.

Der interessanteste Befund der vorliegenden Arbeit ist jedoch die hohe Herz-Affinität der beiden Ruthenocen-di-ether (VIa und VIIa). Siehe Abb. 1 und Tab. 2.

Zwar ist die Verwendung von Chinuclidin-Derivaten, die mit einem γ -Strahler markiert sind, zur Darstellung cholinergere Receptoren vom Muscarin-Typ mehrfach beschrieben worden (10,11), die Herz-Affinität war aber relativ gering. So finden Eckelman et al. (12) bei Ratten mit ¹²⁵Jod-markiertem 3-Chinuclidinyl-(4-Jodbenzilat) nach 50 min. eine Herz-Affinität von 0,97 % Dosis/g, das entspricht bei 250 g schweren Ratten 2,4% Dosis/% Körpergewicht. Das Konzentrations-Verhältnis Herz/Blut liegt bei 0,97/0,061 = 16.

Bei den hier vorgestellten Ruthenocen-Chinuclidin-Derivaten ist das Konzentrations-Verhältnis Herz/Blut mit 32-60 : 1 weitaus höher. Der Herz-Index (Herz²/Blut) übertrifft teilweise den Index des für die Herz-Szintigraphie verwendeten ⁹⁹Tc-Komplexes mit t-Butylisonitril (TBI) (13). Der Konzentrations-Quotient Herz/Leber ist sogar 3-fach höher als beim ⁹⁹Tc-TBI.

Tab. 3: Vergleich der Herz-Affinität der Rc-Di-ether und ⁹⁹Tc-TBI bei Ratten;

Ausgangswerte siehe Tab. 1

	Herz/Blut	Herz ² /Blut (Index)	Herz/Leber	Herz/Lunge
Di-(methylether) VIa	31,9	133	3,09	0,21
Di(ethylether) VIIa	59,3	292	2,72	0,21
⁹⁹ Tc-TBI	7,6	240	0,92	3,35

Das mit ¹²³Jod markierte meta-Jodbenzyl-guanidin ist ein Indikator für adrenerge Receptoren und ist damit ebenfalls eine Herz-affine Verbindung. Nach den Untersuchungen von Kline et al. (14) ist jedoch seine Herz-Affinität im Vergleich zu den hier vorgestellten Verbindungen sehr gering (ca. 0,7 % Dosis/Herz).

Eine Anwendung dieser Ruthenocen-Chinuclidin-Derivate nach Markierung mit ⁹⁷Ru- zur Myocard-Darstellung ist wegen ihrer hohen Lungen-Affinität problematisch. Jedoch wäre es denkbar, die Lungen-Affinität durch eine Doppelisotopenmethode mit einer Lungen-affinen Tc-99-Verbindung rechnerisch zu eliminieren.

Wesentlich günstiger für eine nuklearmedizinische Anwendung wäre eine Markierung dieser Metallocen-Derivate mit den Positronen-Strahlern ⁹⁵Ru (t_{0,5} = 1,65 h) oder ⁵²Fe (t_{0,5} = 8,2 h) (15). Bei PET-Studien dürfte angesichts des hohen Herz/Blut-Quotienten und der guten räumlichen Auflösung die Ausblendung der Lungen-Areale leicht gelingen.

EXPERIMENTELLER TEIL

2-Ferrocenyldin-chinuclidin-3-on (I)

8 g Ferrocenaldehyd (0,035 mol), 5,83 g Chinuclidinon-hydrochlorid (0,035 mol) und 3,5 g KOH (0,062 mol) werden mit 35 ml getrocknetem Methanol versetzt. Die

Reaktionsmischung wird im Dunkeln (Kolben mit Alu-Folie umwickeln) 120 h lang bei Raumtemp. gerührt. Danach wird das ausgefallene rote Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser bis zum Entfernen des KOH (pH-Papier) gewaschen. Das erhaltene Produkt wird in Methanol gelöst und durch Petrolether ausgefällt. Schmelzpunkt 112°C. Nach Umkristallisieren aus n-Propanol-Wasser erhält man das Keton (I) mit der Carbonylgruppe in cis-Position zum Ferrocen-Rest.

Schmp. 118 - 120°C. Ausb.: 6,7 g (57%).

$C_{18}H_{19}NOFe$ MG = 321.21. - CHN-Analyse: Ber. C 67,31 H 5,91 N 4,36 Gef. C 67,36 H 5,91 N 4,36. - 1H -NMR/250 MHz (D_2O): δ (ppm) = 6.97 (s, 1H, Fc-CH=), 5.01 (s, 2H, Fc) 4.44 (s, 2H, Fc) 4.13 (s, 5H, Fc), 1.95 (m, 4H, -CH₂-), 2.62 (m, 1H, CH tertiär), 3.09 (m, 4H, -N-CH₂-),

cis-trans-Isomerie: δ = 6.63 Fc-CH=C-N mit Fc und C=O cis

δ = 6.97 Fc-CH=C-N mit Fc und C=O trans

DC in Chloroform/Aceton/Ameisensäure (80 : 20 : 5) R_F = (I): 0.19; R_F = Ferrocenalddehyd: 0.72

Aufarbeitung als Hydrochlorid (Carbonylgruppe in trans-Position zum Fc):

Nach der Kondensation wird die gesamte Substanz in Methylenchlorid gelöst und mehrmals mit Wasser gewaschen, bis das Wasser neutral ist. Das Waschwasser wird verworfen. Zu der roten Methylenchloridphase gibt man ca. 50 ml 10%-ige Salzsäure, daraufhin löst sich das blau-violett gefärbte Hydrochlorid in der wässrigen Phase. Diese wird zur Entfernung von nicht umgesetzten Ferrocenalddehyd 2x mit Ether extrahiert und die Extrakte verworfen. Die blau-violett gefärbte HCl-Wasser-Phase wird vorsichtig in kleinen Schritten mit konz. Ammoniumhydroxid neutralisiert und nach der Neutralisation mit -Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Beim Neutralisationspunkt nimmt das Chloroform die gesamte Substanz auf und erhält eine gelbrote Farbe. Nach Trocknen der Chloroform-Phase mit $MgSO_4$ kann durch Abziehen des Lösungsmittels das freie Amin gewonnen werden. Durch Anreiben mit wenig Ether kristallisiert das Amin.

Zur Gewinnung des Hydrochlorids wird das Amin in trockenem Ether gelöst und durch Zugabe von etherischer HCl das Produkt als violettes Hydrochlorid gefällt. Ausb. an Hydrochlorid ca. 40%.

RF-Werte in Chloroform/Aceton/Ameisensäure (75 : 20 : 3); Ferrocenalddehyd: 0,73; Hydrochlorid violett 0,13. RF-Werte in Ether/Diethylamin (95 : 5); Ferrocenalddehyd 0,77; Hydrochlorid rötlich 0,65.

Das Hydrochlorid zerfällt beim Lösen in Methanol oder Ethanol innerhalb kurzer Zeit, dagegen ist es als Festsubstanz stabil.

Um aus dem Hydrochlorid das freie Amin zu gewinnen, wird das Hydrochlorid in H_2O gelöst und mit K_2CO_3 (gesättigte Lösung) neutralisiert. Nach extrahieren mit Ether trocknen ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel abziehen. Das freie Amin wird aus n-Propanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert. Schmp. 107°C.

2-Ferrocenyliden-chinuclidin-3-ol (II)

Zur Reduktion der Ketogruppe werden 3,2 g (0,01 mol) der Ferrocen-Chinuclidinon-Verbindung (I) in 30 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man portionsweise 7 g Natriumborhydrid (0,18 mol). Nach 24 h wird überschüssiges Hydrierungsmittel durch verdünnte Salzsäure vorsichtig zersetzt und der Kolben mit Ether mehrfach extrahiert. Nach Trocknen des Ethers erhält man 0,9 g der Hydroxyverbindung Schmelzpunkt: 127°C.

RF-Wert: 0,61 DC in Ether/Diethylamin (95 : 5)

0,15 DC in Chloroform/Aceton/Ameisensäure (75 : 20 : 3)

C₁₈H₂₁NOFe MG = 323.22. - CHN-Analyse: Ber. C 66,89 H 6,55 N 4,33

Gef. C 65,88 H 6,57 N 4,27

Herstellung der nicht-radioaktiven Methyl-ether der Ferrocen-Derivate (III und VI)

Man erhitzt in einer zugeschmolzenen Ampulle 30 mg 2-(Ferrocenyliden)-chinuclidin-3-ol (II) in 300 ml Methanol mit 3% HCl 1h auf 130°C. Danach chromatographiert man den Reaktionsansatz auf präparativen Kieselgel-Dünnschichtplatten in Ether/Diethylamin (95 : 5). Man erhält auf dem Chromatogramm mehrere gefärbte und/oder im UV-sichtbare Banden mit folgenden R_F-Werten:

Fc-Keton (II)	0,60	schwach gelb
Monomethyl-ether (III)	0,43	gelb-orange
unbekannte Verbindung	0,22	stark gelb
Dimethylether (VI)	0,14	schwach gelb/UV

Durch Abschaben der entsprechenden R_F-Bereiche und Eluieren mit Methanol kann man die entsprechenden Fraktionen isolieren.

Monomethylether C₁₉H₂₃NOFe MG 337. - MS (EI 80 eV): Molpeak 337 (100%);

306 (7,4%) M-OCH₃ 272 (15,8%), M-C₅H₅; 214 (8,6%), M-C₅H₅Fe.

Herstellung der radioaktiven Methylether der Ruthenocen-Derivate (IIIa und VIa)

Man erhitzt in einer zugeschmolzenen Ampulle 6 mg des Fc-ol II I, 1 mg RuCl₃ • Hydrat, 0,1 mCi ¹⁰³RuCl₃ und 200 ml Methanol mit 3% HCl 1 h auf 130°C. Nach DC in Ether/Diethylamin (95 : 5) eluiert man zwei ¹⁰³Ru-Aktivität enthaltene Maxima mit dem R_F-Werten 0.13-0.24 und 0.42-0.44.

Die obere Fraktion erweist sich durch MS als eine Mischung der Monomethylether des Ferrocens bzw. Ruthenocens.

Monomethylether C₁₉H₂₃NO ¹⁰²Ru MG 383. - MS (EI 250°C), Molpeak 383; 368 (M-CH₃); 352 (M-O-CH₃). Die Fraktion mit dem R_F-Wert 0,13-0,24 erweist sich als eine Mischung der Dimethylether des Ferrocen und Ruthenocens C₂₈H₃₆N₂O₂ ¹⁰²Ru MG 538. - MS (EI 80 eV, 250°C) Molpeak 534; 519 M-CH₃).

Herstellung der Ethylether

Führt man die obige Reaktion in dem Lösungsmittel Ethanol unter Zusatz von 1 mg RuCl₃ aus, so erhält man in Ether/Diethylamin (95:5) folgende R_F-Werte:

Substanz	R _F	Molpeak im MS	
		⁵⁶ Fe	¹⁰² Ru
Keton (I), als Vergleich	0.73		
Fc-ol (II)	0.62		
Monoethylether (IV)	0.39	351	397
Diethylether (VII)	0.17		

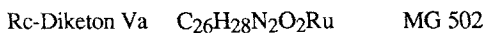
Abb. 2 vergleicht den Molpeak des Ethylethers der Ruthenocenverbindung C₂₀H₂₅NO Ru MG = 397 im Massenspektrum mit seinem berechneten Isotopen-Muster.

^{103}Ru -Markierung des Ketons I

10 mg des Fc-Ketons I, 1.7 mg RuCl_3 , 0.1 mCi $^{103}\text{RuCl}_3$ und 200 ml Methanol mit 3% HCl werden in einer abgeschmolzenen Ampulle 1 h auf 130°C erhitzt. Der gesamte Ansatz wird auf mehrere Kieselgel-DC-Platten strichförmig aufgetragen und in Ether/Diethylamin (95 : 5) chromatographiert. Man erhält auf dem Chromatogramm folgende radioaktive Fraktionen:

Substanz		R_F	Molpeak im MS	
			^{56}Fe	^{102}Ru
Fc-Keton I	rot	0.68	321	(367)
Rc-Keton Ia	gelb	0.56	(321)	367
unbekannte Substanz	rot/gelb	0.45	nicht untersucht	
Rc-Diketon (Va)	hellgelb	0.35	-	502

Abb. 3 zeigt die Identität des Isotopen-Musters des Molpeaks im Massenspektrum mit dem berechneten Isotopenmuster für folgende Verbindungen:



Die radioaktiven Fraktionen (nach Markierung mit 20 mCi $^{103}\text{RuCl}_3$) mit den R_F -Werten 0.56 (Rc-Keton Ia) und 0.35 (Rc-Diketon Va) wurden rechromatographiert und für die Untersuchung der Organverteilung eingesetzt.

DANKSAGUNG

Frau G. Günther, M. Scholl und B. Brüggener sowie Herrn B. Kamann haben wir für fleißige und interessierte Mitarbeit zu danken.

LITERATUR

1. Wenzel, M. und Schachschneider, G., Z. Naturforsch. 38c, 806 (1983)
2. Wenzel, M. und Preiss, D., Fortschr. Röntgenstr. 144, 227 (1986).
3. Wenzel, M. und Preiss, D., Naturwissenschaften 73, 509 (1986).
4. Oster, Z., Som, P., Gil., M.C. et al. - Radiology 141: 185 (1981)
5. Schneider, M. und Wenzel, M., J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals 19, 625 (1981).
6. Wenzel, M., Preiss, D., J. Lab. Comp. Radiopharm. in press (1989).
7. Langheim, D., Wenzel, M. und Nipper, E., Chem. Ber. 108, 146 (1975).
8. Schachschneider, G. und Wenzel, M., J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals 22, 235 (1985).
9. Stadlbauer, E., Nipper, E. und Wenzel, M., J. labelled Comp. 13, 491-508 (1977).

10. Gibson, R.E., Coenen, H.H., Jagoda, E., Reba, R.C. and Eckelman, W.C.,
Int. J. Nucl. Med. Biol. Vol. 11, (2), 167-169 (1984).
11. Gibson, Raymond E., Weckstein, Douglas J., Jagoda, Elaine M., Rzeszotarski, Waclaw J.,
Reba, Richard C. and Eckelmann, William C., J. Nucl. Med. 25, 214-222 (1984).
12. Eckelman, W.C., Eng, R., Rzeszotarski, R.E. et al. - J. Nucl. Med. 26: 637 (1985).
13. Nakajo, B., Shapiro, B., Glowniak, J., Sisson, J.C and Beierwaltes, W.H.,
J. Nucl. Med. 24, 1127-1134 (1983).
14. Kline, Robert C., Swanson, Dennis P., Wieland, Donald M., Thrall, James H.,
Gross, Milton D., Pitt, Bertram and Beierwaltes, William H., J. Nucl. Med. 22, 129-132 (1981)
15. Comparetto, G., Quaim, S.M. - Radiochimica Acta: 27, 177-180 (1980).
16. Rzeszotarski, W.J., Eckelman, W.C., Francis, B.E., Simms, D.A., Gibson, R.E.,
Jagoda, E.M., Grissom, M.P., Eng, R.R., Conklin, J.J. and Reba, R.C.,
J. Med. Chem. 27, 156-159 (1984).
17. van Dort, M., Neubig, R. and Counsell, R.E.,
Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 30, (7), 1241-1244 (1987).
18. Wieland, Donald M., Brown, Lawrence E., Tobes, Michael C., Rogers, W. Leslie,
Marsh, David D., Mangner, Thomas J., Swanson, Dennis P. and Beierwaltes, William H.,
J. Nucl. Med. 22, 358-364 (1981).
19. Wieland, Donald M., Brown, Lawrence E., Rogers, W. Les., Worthington, Kathy C.,
Wu, Jiann-Iong, Clinthorne, Neal H., Otto, Charlotte A., Swanson, Dennis P. and
Beierwaltes William H., J. Nucl. Med. 22, 22-31, (1981).
20. Shulkin, Barry L., Shapiro, Brahm, Tobes, Michael C., Shen, Shiao-Wei, Wieland, Donald M.,
Meyers, Laura J., Lee, Helen T., Petry, Neil A., Sisson, James C. and Beierwaltes, William H.,
J. Nucl. Med. 27, 1138-1142 (1986).
21. Guilloteau, D., Baulieu, J-L., Huguet, F., Viel, C., Chambon, C., Valat, C., Baulieu, F.,
Itti, R., Pourcelot, L., Narcisse, G. and Besnard, J-C., Eur. J. Nucl. Med. 9, 278-281 (1984).
22. Hanson, Robert N., Holman, Leonard B. and Davis, Michael A.,
Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 21 (8), 830-833 (1978).
23. Eckelman, William C., Gibson, Raymond E., Vieras, Frank, Rzeszotarski, Waclaw J.,
Francis, Barbara and Reba, Richard C., J. Nucl. Med. 21, 436-442 (1980).