Journal of the Korean Chemical Society
2005, *Vol. 49, No. 4*
Printed in the Republic of Korea

마이크로파를 이용한 간담도계 영상 방사성의약품 ^{99m}Tc-Mebrofenin의 합성

권희정 · 장승호 · 박상현* · 신병철
한국원자력연구소 동위원소이용연구부
(2005. 4. 20 접수)

Microwave–assisted Synthesis of ^{99m}Tc-Mebrofenin for Imaging Hepatobiliary System

Hui Jeong Gwon, Seung Ho Jang, Sang Hyun Park*, and Byung Chul Shin
Division of Radioisotope Production and Application, Korea Atomic Energy Research Institute, Daejeon 305-353, Korea
(Received April 20, 2005)

요　약. 진단 핵의학에 있어서 간담도계를 영상화하기 위한 화합물로 이용되는 메브로페닌(^{99m}Tc-mebrofenin)을 마이크로파를 이용하여 보다 신속하고, 간단하며, 또한 효율적으로 합성하는 방법을 개발하고자 하였다. 그 결과로 현저하게 짧은 반응 시간으로도 고수득률의 메브로페닌을 합성할 수 있었으며, 마이크로파를 이용한 방사성 동위원소인 테크네튬과 메브로페닌의 표지반응에서도 종래의 방법에 비해 보다 짧은 표지반응 시간으로 99.5% 이상의 높은 표지 효율을 얻을 수 있었다.

주제어: 메브로페닌, 간담도계 영상화, 마이크로파 조사

ABSTRACT. ^{99m}Tc-Labeled *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)-iminodiacetic acid (^{99m}Tc-mebrofenin) has been used to assess the functional integrity of the hepatobiliary system. A fast and convenient procedure was established for the synthesis of mebrofenin and radiochemical labeling with ^{99m}Tc. 3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilide was synthesized in large scale under microwave irradiation (300 W, 5 min) by acylation (60% yield) and bromination (96% yield). And it was treated with the disodium salt of iminodiacetic acid under microwave irradiation (300 W, 20 min) to afford mebrofenin in 86% yield. The attractive feature in this procedure involves microwave irradiation that results in shorter reaction times, higher yields, cleaner reaction products and an easier work-up than classical heating. The synthesis time of 2,4,6-trimethylacetanilide was reduced from 1 h to 5 min; the synthesis time of 3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilide was reduced from 24 h to 5 min; the synthesis time of mebrofenin was reduced from 48 h to 20 min, when compared with that of the conventional method. Iminodiacetic acid of mebrofenin is a metal complexing moiety that strongly binds ^{99m}Tc. ^{99m}Tc-Mebrofenin between the reduced technetium, prepared by a stannous reduction of the pertechnetate ion, and mebrofenin was formed under microwave irradiation (300 W, 1 min). The synthesis time of ^{99m}Tc-mebrofenin was reduced from 30 min to 1 min, when compared with that of the conventional method. 99.5% of Labeling efficiency (LE) of ^{99m}Tc-mebrofenin was determined by using radio-TLC.

Keywords: Mebrofenin, Hepatobiliary Imaging, Microwave Irradiation

서 론

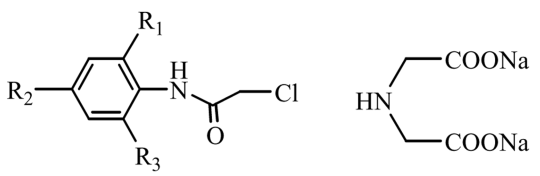
^{131}I 표지 로즈 벵갈(Rose Bengal)로부터 ^{99m}Tc 표지 이미노다이아세트산(iminodiacetic acid, IDA) 유도체에 이르기까지 다수의 화합물들이 간담도계 영상화제로 제안되었다.[1,2] ^{99m}Tc은 임상적 이용에서의 바람직한 핵 특성, 예를 들면 짧은 반감기(6 h) 및 감마영상을 얻기에 적절한 감마선 에너지(140 keV) 이외에도 저렴한 비용 및 일반적인 유용성으로 인해 진단용 방사성 의약품에 가장 많이 사용되고 있는 방사성 핵종이다. 다양한 ^{99m}Tc-IDA 유도체가 소개된 이래로 간담도계 영상법이 간담도계의 생체 내 기능 분석법으로 폭넓게 이용되고 있으며,[3-7] 그 중, *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid(mebrofenin)는 간담도계 영상에 있어 가장 뛰어난 특성을 지니고 있다.[8]

이러한 유도체들은 환류 조건 하에서 클로로아세틸 화합물 **A**의 할로겐 원자가 이미노다이아세트산염 **B**로 치환되어 제조되었다(*Fig.* 1).

그러나, 상기의 합성 방법은 소요되는 반응 시간 뿐만 아니라 수득률 면에서 만족스럽지 못하였다. 즉, 상기 치환반응은 48시간 가량의 반응 시간이 소요되었고, 수득률도 20%의 미미한 수준이었다.[3] 따라서 이런 문제점을 개선하기 위해 보다 빠르고 효율적인 반응 조건을 개발할 필요가 있었다.

최근, 쌍극자 모멘트(dipole moment)를 가진 분자에 직접적으로 에너지를 전달할 수 있는 성질을 갖는 마이크로파(microwave) 조사가 각종의 유기 반응에 사용되어지고 있다. 유기 반응에 있어서 마이크로파 조사의 장점은 종래의 열전달 방식보다 짧은 반응 시간과 고수득률, 환경 친화적인 화학반응 및 보다 간단한 작업성에 있다.[9-18]

따라서, 본 연구는 진단 핵의학에 있어서 간담도계를 영상화하기 위한 화합물로서 메브로페닌(mebrofenin)을 신속하고, 간단하며, 또한 효율적으로 합성하는 방법을 개발하고자 하였으며, 그 결과로 마이크로파 조사를 이용하여 메브로페닌을 현저하게 짧은 반응 시간으로도 고수득률로 제조할 수 있는 방법을 개발하였다.



A **B**

Fig. 1. A) Chloroacetyl compound, B) Sodium salt of iminodiacetic acid.

결과 및 고찰

종래 방법과 마이크로파 조사에 의한 메브로페닌의 합성 비교. 아세트산 용매에 녹인 2,4,6-trimethylaniline와 chloroacetyl chloride를 사용하여 58%의 수득률로 화합물 **1**을 합성하였으며, 마이크로파 조사에 의해서는 종래 방법에 상응되는 60%의 수득률로 합성하였다. 또한, 종래의 방법은 1시간 이상의 반응 시간이 소요되었으나, 마이크로파조사에 의해 불과 5분의 조사시간으로 반응시간을 획기적으로 줄일 수 있었다. 합성된 화합물 **1**에 브롬 용액을 사용하여 메탄올 수용액 하에서 16시간 동안 반응하여 92%의 수득률로 화합물 **2**를 합성하였다. 반면에 마이크로파 조사에 의해 5분의 짧은 반응시간으로도 96%의 매우 높은 수득률로 합성할 수 있었다. 화합물 **2**에 iminodiacetic acid, disodium salt hydrate 수용액을 사용하여 에탄올 수용액 하에서 하루 동안 교반 시켜 52%의 수득률로 화합물 **3**을 합성하였다. 반면에, 마이크로파 조사를 이용하여 종래 방법에 비해 훨씬 단축된 20분의 반응 시간으로도 86%의 매우 높은 수득률로 합성할 수 있었다. 각각의 결과는 *Table* 1에 비교하여 나타내었다.

^{99m}Tc-메브로페닌의 제조. 이미노다이아세트산 **B**는 전이금속을 강하게 배위함으로써 유기분자와 용이하게 결합될 수 있는 금속 착화부이다. 테크네튬과 마이크로파 조사에 의해 합성된 메브로페닌의 착물 **4**는 약산성 조건 하에서 과테크네튬산 이온의 $SnCl_2{\cdot}2H_2O$에 의한 환원에 의해 제조된다.

제조된 착물 **4**와 종래방법에 의해 제조된 ^{99m}Tc-메브로페닌과의 표지특성을 비교해 보기위해 수행된 박층 크로마토그래피의 분석결과는 *Table* 2에 나타내었다. 전개용매로서 염화나트륨 포화용액을 사용한 ITLC-SA에서 과테크네튬산 이온의 R_f 값은 약 0.9-1.0이었으며, 같은 조건에서 착물 **4**의 R_f 값은 약 0.0으로 100% 적분값을 나타내었다. 또한, acetonitrile:water(3:1, v/v) 혼합액을 사용한 ITLC-SG에서 테크네튬-주석 콜

Table 1. Comparison of microwave irradiation method with conventional heating method of sequences for the *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (mebrofenin)

Product	Reaction time		Yield (%)	
	Microwave	Conventional	Microwave	Conventional
1	5 min	2 h	60	58
2	5 min	16 h	96	92
3	20 min	18 h	86	52

Table 2. Radio-TLC analysis of ^{99m}Tc-*N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (^{99m}Tc-mebrofenin).

Chromatographic System	R_f value of ^{99m}Tc species		
	Unreduced ^{99m}Tc	Reduced, hydrolyzed ^{99m}Tc	^{99m}Tc-mebrofenin
Support (ITLC-SA/SG)	0.9-1.0/0.9-1.0	0.0-0.1/0.0-0.1	0.0-0.1/0.9-1.0
Area value (at pH=5)	0%	0.05%	99.5% (=LE)[a]

[a]Labeling efficiency (LE) was determined by the equation of [100%-(% of unreduced ^{99m}Tc + % of reduced, hydrolyzed ^{99m}Tc)]

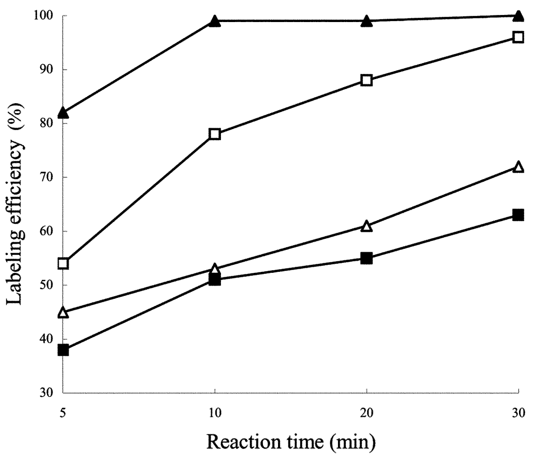


Fig. 2. Labeling efficiency of ^{99m}Tc-mebrofenin synthesized by using microwave irradiation: influence of pH and reaction time. Keys: △ (pH 3), ▲ (pH 5), □ (pH 7), ■ (pH 9).

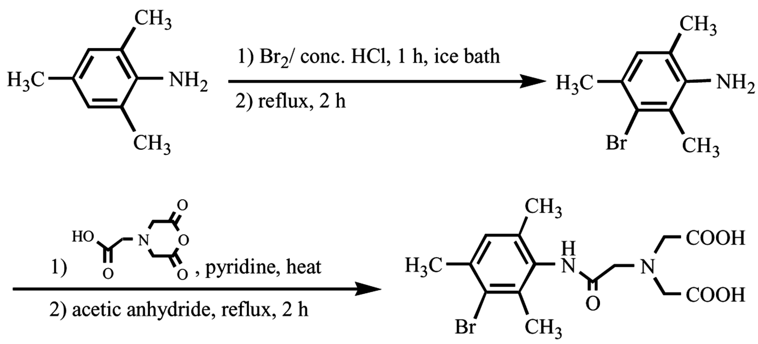
로이드의 R_f 값은 약 0.0-0.1으로 0.5%의 적분값을 나타내었고, 같은 조건에서 착물**4**의 R_f 값은 약 0.9-1.0으로 99.5%의 적분값을 나타내었다. 방사성동위원소를 이용한 표지반응에서 표지된 착물의 표지 효율은 표지반응에서 생성될 수 있는 각각의 방사성 화학종들의 크로마토그램의 적분값에 의해 결정된다. 반응에서 착물을 형성하지 못한 과테크네튬산 이온, 테크네튬-주석 콜로이드, 따라서 상기의 전개 조건 하에서 각각의 화학종의 R_f 값과 적분값으로 표지 효율을 결정할 수 있었다.

각각 다른 pH 조건에서의 표지반응 결과, pH 5에서 99.5%의 가장 높은 표지 효율을 나타내었고, pH가 이 범위를 벗어날수록 표지 효율은 감소됨을 확인할 수 있었다(*Fig.* 2). 이는 이미노다이아세트산염의 구조가 약 산성 조건에서는 환원된 테크네튬과 용이하게 배위될 수 있는 착화부를 형성해주지만, 강산성과 강염기의 조건에서는 환원된 테크네튬의 재산화 및 테크네튬-주석 콜로이드와 불용성 주석 콜로이드의 형성으로 인해 표지 효율이 감소되는 것으로 생각된다.

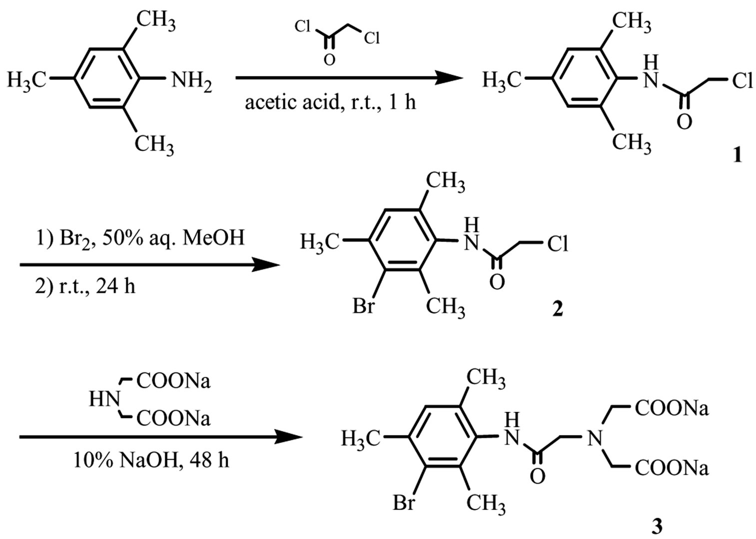
이상의 결과들로부터, 마이크로파를 이용하여 합성된 메브로페닌과 테크네튬과의 표지반응에 의한 ^{99m}Tc-메브로페닌의 화학적 및 물리적 특성은 종래의 열전도 방식에서 얻은 것보다 뛰어나거나 동일한 결과를 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

실 험

표지반응에 사용된 sodium pertechnetate ($Na^{99m}TcO_4$)는 0.9% 생리식염수를 사용하여 ^{99}Mo/^{99m}Tc-generator (Unitech 500, (주)삼영유니텍, 서울)로부터 추출한 것을 사용하였다. 마이크로파 조사를 위해 온도와 압력을 설정할 수 있는 제어장치와 고압 회전 반응 용기가 장착된 MicroSYNTH(Milestone, Sorisole, Italy)를 이용하였다. 녹는점 측정을 위해 Mel-Temp(50/60 cycles, 110-120 volts, 250 watts)를 이용하였으며, 화합물의 구조분석을 위해 Bomen MB154 FTIR (KBr pellets or neat), Bruker 300-MHz NMR Spectrometer(한국기초과학지원연구소, 대전), Varian MAT 371 Mass Spectrometer (70 eV)를 이용하였다. 표지화합물의 표지 효율을 측정하기 위해 gamma-ray Scanner (RITA TLC Analysis,



Scheme 1. Conventional synthesis of *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (mebrofenin).



Scheme 2. Synthesis of *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (mebrofenin) using conventional heating.

Raytest, Germany)가 장착된 ITLC(Instant Thin-Layer Chromatography) Scanner (EC & G Berthold linear Analyzer, Germany)를 이용하였다. Silica gel이 도포된 ITLC-SG(Merck, Darmstadt, Germany)와 polysilicic acid가 도포된 ITLC-SA(Merck, Darmstadt, Germany)를 사용하였다. 그 외의 실험에 사용된 시약은 모두 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

기존방법에 의한 합성(방법 A). 모든 합성절차에 관해서는 *Scheme* 1에 간략하게 나타내었다.

가열에 의한 합성(방법 B). 모든 합성절차에 관해서는 *Scheme* 2에 간략하게 나타내었다.

2,4,6-Trimethylacetanilide(1)의 합성. 질소 하에서 150 mL 가지달린 둥근 바닥 플라스크에 4.21 mL(30 mmol)의 2,4,6-trimethylaniline을 넣고 30 mL 아세트산(acetic acid)에 녹인 후, 0에서 2.74 mL(33 mmol)의 chloroacetyl chloride를 천천히 떨어뜨렸다. 1시간동안 실온에서 교반한 후, 42 mL의 증류수에 녹인 5.9 g의 sodium acetate, trihydrate 용액을 플라스크에 넣어 반응물을 침전 시켰다. 침전물을 감압 여과하고 건조 시킨 후, 에탄올로 재결정하여 2,4,6-trimethylacetanilide (**1**)를 합성하였다.

2,4,6-Trimethylacetanilide (**1**): mp 184 °C; IR(KBr) 3236, 3038, 1671, 1608, 1540, 1485, 1333, 1241, 1202, 1039 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.91-6.94 (s, 2H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 18.5, 21.3, 43.2, 129.5, 130.4, 135.4, 138.0, 164.8; MS (m/z) 211.9 (M^+).

3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilide (2)의 합성. 브롬화 반응을 위해 브롬용액을 제조하였다. 8 g의 브롬화칼륨(KBr)을 50 mL 증류수에 녹인 후, 2 mL(6 g)의 브롬(Br_2)을 신속하게 넣어 완전히 용해 시켰다. 질소하에서 150 mL 둥근 바닥 플라스크에 2.1 g(10 mmol)의 화합물 **1**과 40 mL의 50% 메탄올 수용액에 넣어 녹인 후, 제조된 브롬용액을 반응액의 노란색이 계속 유지될 때까지 천천히 떨어뜨리면서 교반 시켰다. 반응물의 노란색에 더 이상 변화가 없어지면 반응액의 침전물을 증류수로 씻어주면서 감압 여과시켰다. 여과된 침전물에 5% sodium bisulfite 수용액과 증류수로 씻어준 후 건조 시켜 3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilide(**2**)를 합성하였다.

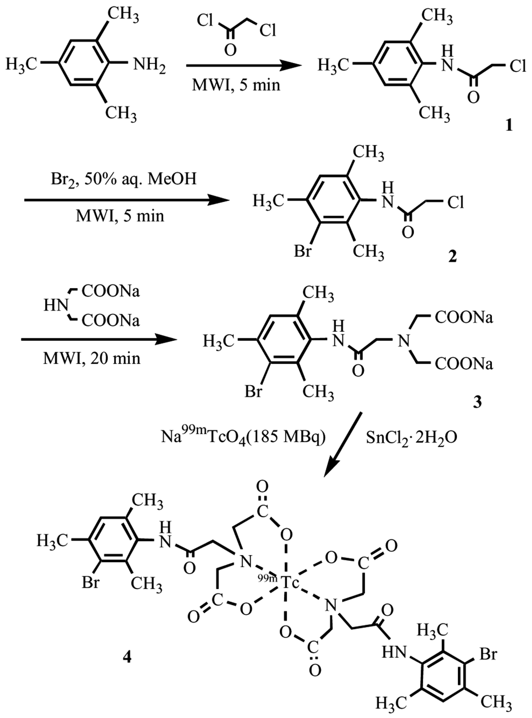
3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilide (**2**): mp 168 ℃; IR (KBr) 3243, 3100, 3023, 1662, 1581, 1527, 1457, 1419, 1384, 1332, 1234, 1164, 1030 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (t, 9H), 4.2 6(s, 2H), 6.90-7.05 (s, 1H); MS (m/z) 291.9 (M^+).

***N*-(3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid (3)의 합성**. 100 mL 가지달린 둥근 바닥 플라스크에 2.9 g(10 mmol)의 화합물 **2**를 넣고 25 mL의 에탄올에 녹인 후, 15 mL의 증류수에 녹인 1.75 g(9.9 mmol)의 iminodiacetic acid, disodium salt hydrate 수용액을 넣었다. 반응액에 10% 수산화나트륨(NaOH) 용액을 천천히 떨어뜨려 pH 10 정도로 유지시키면서 하루 동안 가열 환류 시켰다. 감압 하에서 반응액의 용매를 제거한 후, 남아있는 물 층을 에테르(diethyl ether)로 2회 추출한 다음, 물 층의 pH를 2-3정도로 유지시키면서 얼음 수조 안에서 진한염산으로 반응물을 침전 시켰다. 침전물을 감압 여과하여 건조 시킨 후, 에탄올로 재결정하여 *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid(**3**)를 합성하였다.

N-(3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid (**3**): mp 205 ℃; IR (KBr) 3447, 3273, 3012, 2964, 1671, 1541, 1378, 1341, 1262 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.1-2.4 (t, 9H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 6.92-7.09 (s, 1 H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 17.4, 20.0, 55.7, 58.6, 128.7, 131.4, 135.4, 137.1, 171.9, 173; MS (m/z) 430.96 (M^+).

마이크로파 조사를 이용한 합성(방법 C). 모든 합성절차에 관해서는 *Scheme* 3에 간략하게 나타내었다.

2,4,6-Trimethylacetanilide (1)의 합성. 30 mL 마이크로파 조사용 용기에 2.1 mL(15 mmol)의 2,4,6-trimethylaniline을 넣고 15 mL 아세트산에 녹인 후, 1.37 mL(17 mmol)의 chloroacetyl chloride를 천천히 넣었다. 준비된 용액을 마이크로파 조사장치에 넣고 300 W의 출력으로 130의 온도에서 5분 동안 조사하였다. 조사된 반응액은 방법 B와 동일한 정제 절차에 따라 2,4,6-trimethylacetanilide(**1**)를 합성하였다.



Scheme 3. Synthesis of *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (mebrofenin) using microwave irradiation.

2,4,6-Trimethylacetanilide (**1**): mp 184 ℃; IR(KBr) 3236, 3038, 1671, 1608, 1540, 1485, 1333, 1241, 1202, 1039 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.91-6.94 (s, 2H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 18.5, 21.3, 43.2, 129.5, 130.4, 135.4, 138.0, 164.8; MS (m/z) 211.9 (M^+).

3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilide (2)의 합성. 30 mL 마이크로파 조사용 용기에 1.05 g(5 mmol)의 화합물 **1**을 넣어 20 mL의 50% 메탄올 수용액에 녹인 후, 방법 B에서 제조한 동일한 양의 브롬용액을 넣었다. 준비된 용액을 마이크로파 조사장치에 넣어 300 W의 출력으로 130의 온도에서 5분 동안 조사하였다. 조사된 반응액은 방법 B와 동일한 정제 절차에 따라 3-

bromo-2,4,6-trimethylacetanilide(**2**)를 합성하였다.

3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilide (**2**): mp 168 ℃; IR (KBr) 3243, 3100, 3023, 1662, 1581, 1527, 1457, 1419, 1384, 1332, 1234, 1164, 1030 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (t, 9H), 4.2 6(s, 2H), 6.90-7.05 (s, 1H); MS (m/z) 291.9 (M$^+$).

***N*-(3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilido) iminodiacetic acid (3)의 합성**. 30 mL 마이크로파 조사용 용기에 1.45 g (5 mmol)의 화합물 **2**를 넣고 13 mL의 에탄올에 녹인 후, 7 mL 의 증류수에 녹인 8.8 g(5 mmol)의 iminodiacetic acid, disodium salt hydrate 수용액과 방법 B와 동일한 양의 10% 수산화나트륨 용액을 넣었다. 준비된 용액을 마이크로파 조사장치에 넣어 300 W의 출력으로 130의 온도에서 20분 동안 조사하였다. 조사된 반응액은 방법 B와 동일한 정제 절차에 따라 *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid(**3**)를 합성하였다.

N-(3-Bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid (**3**): mp 205 ℃; IR (KBr) 3447, 3273, 3012, 2964, 1671, 1541, 1378, 1341, 1262 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.1-2.4 (t, 9H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 6.92-7.09 (s, 1 H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 17.4, 20.0, 55.7, 58.6, 128.7, 131.4, 135.4, 137.1, 171.9, 173; MS (m/z) 430.96 (M$^+$).

^{99m}Tc-Mebrofenin (4)의 제조. 10 mL 멸균 바이알에 마이크로파 조사에 의해 합성된 1 mg의 *N*-(3-bromo-2,4,6-trimethylacetanilido)iminodiacetic acid(**3**)를 넣고 0.2 ml의 3 *N* HCl 수용액에 녹인 후, 소량의 3 *N* HCl에 녹인 10 μg의 $SnCl_2{\cdot}2H_2O$를 넣어 잘 혼합하였다. 증류수를 넣어 전체 반응 용액의 부피를 0.9 ml로 희석한 후, 준비된 용액을 질소 하에서 0.1 mL(5 mCi, 185 MBq)의 $Na^{99m}TcO_4$ 용액을 넣고 30분 동안 교반시켰다. 반응물의 pH 변화에 따른 표지반응의 양상을 알아보기 위해 pH를 각각 달리하여 수행하였다. 표지된 착물의 표지 효율, 환원된 후 가수분해된 ^{99m}Tc, 그리고 과테크네튬산(pertechnetate) 이온을 각각 분석하기 위해 박층 크로마토그래피(ITLC)를 수행하였다. 전개용매로서 포화 염화나트륨 용액과 acetonitrile:water(3:1, v/v) 혼합액을 각각 제조한 후, ITLC-SA와 ITLC-SG에 표지화합물을 각각 점적하여 전개하였다.

결 론

본 연구에서는 마이크로파를 이용하여 매우 짧은 반응 시간으로 높은 수득률의 메브로페닌을 간단한 방법으로 용이하게 획득할 수 있는 제조 방법을 확립하였다. 마이크로파를 이용한 테크네튬-99m과 메브로페닌의 표지반응에서도 종래의 방법에 비해 보다 짧은 표지반응 시간으로 99.5% 이상의 높은 표지 효율을 나타내었다. 또한 기관 영상(organ imaging) 방사성의약품 설계에 있어 생물학적 침착을 좌우하는 구조적 특징에 대한 이해가 필수적이기 때문에, 신속한 조합 라이브러리 구축에 본 연구에서 확립된 마이크로파를 이용한 합성법을 응용할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구는 생성물 또는 중간체들의 합성 시 마이크로파를 이용하기 때문에 환경오염에 대한 부하를 경감할 수 있는 점도 제공할 수 있다고 기대된다.

인 용 문 헌

1. Kim, M. K.; Seidel, J.; Le, N.; Kim, I. S.; Yoo, T. M.; Barker, C.; Kobayashi, H.; Green, M. V.; Carrasquillo, J. A.; Paik, C. H. *Nucl. Med. Biol*. **1999**, *26*, 43-49.
2. Brboric, J. S.; Vladimirov, S.; Jovanovic, M. S.; Dogovic, N. *Monatshefte fur Chemie*. **2004**, *135*, 1009-1014.
3. Callery, P. S.; Faith, W. C.; Loberg, M. D.; Fields, A. T.; Harvey, E. B. *J. Med. Chem*. **1976**, *19*, 962-964.
4. Nunn, A. D.; Loberg, M.D.; Conley, R. A. *J. Nucl. Med*. **1983**, *24*, 423-430.
5. Brown, P. H.; Juni, J. E.; Liebermann, D. A.; Krishnamurthy, G. T. *J. Nucl. Med*. **1988**, *29*, 623-630.
6. Dogan, A. S.; Conway, J. J.; Lloyd-Still, J. D. *J. Nucl. Med*. **1994**, *35*, 432-435.
7. Gambhir, S. S.; Hawkins, R. A.; Huang, S. C.; Hall, T. R.; Busuttil, R. W.; Phelps, M. E. *J. Nucl. Med*. **1989**, *30*, 1507-1518.
8. Johnson, K.; Alton, H. M.; Chapman, S. *Pediatr. Radiol*. **1998**, *28*, 937-941.
9. Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **2002**, *41*, 1863-1866.
10. Kaboudin, B.; Norouzi, H. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 1283-1285.
11. Bose, A. K.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Srirajan, V.; Bhattacharjee, A.; Rumthao, S.; Sharma, A. H. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 1179-1181.

12. Narayan, S.; Seelhammer, T.; Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 757-759.
13. Walla, P.; Kappe, C. O. *Chem. Commun.* **2004**, 564-565.
14. Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Commun.*, **2004**, 174-175.
15. Foulon, F. X. Le; Braud, E.; Fabis, F.; Lancelot J. C.; Rault, S. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 10051-10057.
16. Singh, P.N.D.; Muthukrishnan, S.; Murthy, R.S.; Klima, R.F.; Mandel, S.M.; Hawk, M.; Yarbrough, N.; Gudmundsdottir, A.D. *Tetrahedron Lett.*. **2003**, *44*, 9169-9171.
17. Park, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 253-255.
18. Park, S. H.; Gwon, H. J.; Park, J. S.; Park, K. B. *QSAR Comb. Sci.*, **2004**, *23*, 868-874.