

# Radiochemie/Tracer

*Frank Rösch, Markus Piel*

- 3.1 Einleitung – 36
- 3.2 Markierungen mit kurzlebigen Positronenemittern – 36
- 3.3 Sauerstoff-15 und Stickstoff-13 – 40
- 3.4 Kohlenstoff-11 – 42
- 3.5 Fluor-18 – 47
- 3.6 Gallium-68 – 53
- 3.7 Weitere relevante Positronenemitter – 60
- 3.8 Klinisch relevante Tracer – 62
- 3.9 Literatur – 67

### 3.1 Einleitung

Die molekulare Bildgebung stellt heutzutage sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Routine ein immer bedeutenderes Werkzeug zur Diagnostik und Therapiekontrolle einer Vielzahl von Krankheitsbildern dar. Neben der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) nehmen die Positronenemissionstomographie (PET) und Einzelphotonenemissionstomographie (SPET) als funktionelle Bildgebungsverfahren eine besondere Stellung ein. Im Gegensatz zu den erstgenannten Verfahren basieren die PET und die SPET auf der Visualisierung biologischer Prozesse mittels radioaktiv markierter Verbindungen, wodurch auch Krankheitsbilder, die nicht mit einer Änderung der Morphologie des betroffenen Gewebes einhergehen, dargestellt werden können. Insbesondere bei der PET werden bei der Synthese dieser Radiopharmaka gewisse Anforderungen an die Chemie gestellt und zwar sowohl bei der Produktion des Radionuklids als auch bei der Markierung der Verbindung.

### 3.2 Markierungen mit kurzlebigen Positronenemittern

Bei der Synthese von radioaktiv markierten Verbindungen für den Einsatz in der PET gilt es eine Reihe von Aspekten zu beachten, um letztendlich ein Radiopharmakon in ausreichender Reinheit und Aktivitätsmenge zur Verfügung stellen zu können [134]. Dies beginnt schon bei der Auswahl geeigneter Radionuklide, da neben geeigneten physi-

kalischen Eigenschaften (Halbwertszeit = HWZ, Zerfallsarten, maximale spezifische Aktivität etc.) auch eine geeignete Produktionsroute, samt Aufreinigung (z. B. bei der Produktion von  $^{124}\text{I}$ ) vorhanden sein muss, um qualitativ und quantitativ ausreichende Aktivitätsmengen zu produzieren. Daher haben aus der Vielzahl potenziell geeigneter Positronenemitter nur wenige den Einzug in die chemische Routine geschafft (■ Tab. 3.1).

Die Synthese des Radionuklids erfolgt zumeist in einem Zyklotron, indem das jeweilige Target mit einem Protonen-, Deuteronen- oder Alphastrahl beschossen wird, um die gewünschte Kernreaktion hervorzurufen. Nach Abschluss der Bestrahlung wird das produzierte Radionuklid entweder direkt oder nach entsprechender Aufreinigung zum Radiopharmakon umgesetzt. Eine interessante Alternative zur direkten Produktion von Radionukliden über ein Zyklotron stellen die sog. Generatorsysteme dar. Hierbei wird in einem ersten Schritt ein geeignetes langlebiges Mutternuklid produziert, aufgereinigt und auf einer geeigneten Matrix fixiert. Während des Zerfalls des Mutternuklids generiert es den eigentlichen Positronenemitter, welcher mit einem entsprechenden Eluens von der Matrix eluiert und für die Markierung eingesetzt werden kann. Vorteilhaft an dieser Variante zur Radionuklidproduktion ist die permanente Verfügbarkeit des Radionuklids vor Ort und der geringere apparative Aufwand. Ein prominentes aktuelles Beispiel für ein derartiges Generatorsystem stellt hierbei der  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator dar, der aufgrund seiner hervorragenden Generator-Eigenschaften einen immer wichtigeren Stellenwert in der Routineproduktion von PET-Radiopharmaka einnimmt.

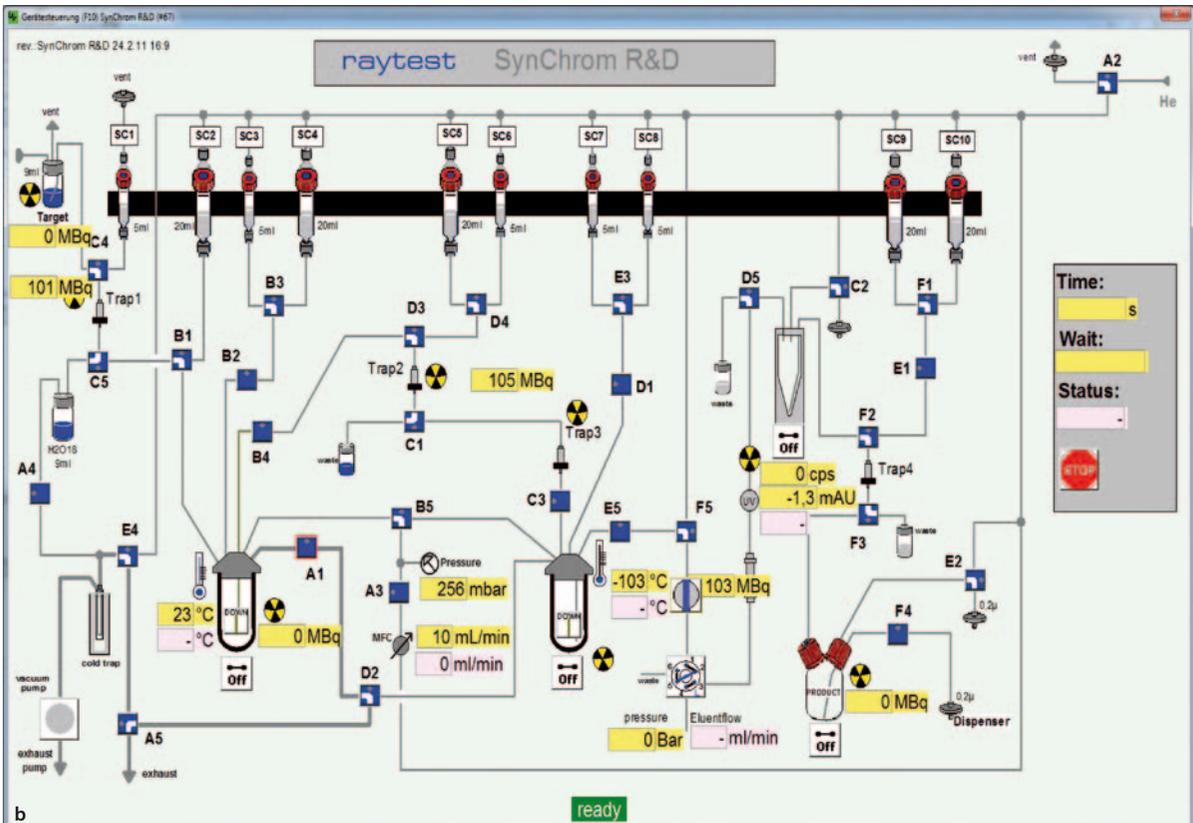
■ Tab. 3.1 Physikalische Eigenschaften und Produktionsrouten der wichtigsten Positronenemitter. Daten aus Qaim [119], Rösch und Knapp [126]

Radionuklid	HWZ	Zerfallsart	Kernreaktion	Produkt	Maximale spez. Aktivität [GBq/ $\mu\text{mol}$ ]
$^{15}\text{O}$	2,04 min	$\beta^+$ (99,9 %) EC (0,01 %)	$^{15}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	$[^{15}\text{O}]\text{O}_2$	$3,4 \times 10^6$
$^{11}\text{C}$	20,39 min	$\beta^+$ (99,8 %) EC (0,2 %)	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	$[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$	$3,4 \times 10^5$
$^{13}\text{N}$	9,97 min	$\beta^+$ (99,8 %) EC (0,2 %)	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	$[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$	$7,0 \times 10^5$
$^{18}\text{F}$	109,77 min	$\beta^+$ (96,7 %) EC (3,3 %)	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_{\text{aq}}^-$ $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$6,3 \times 10^4$ 0,03
$^{68}\text{Ga}$	67,63 min	$\beta^+$ (89,1 %) EC (11,0 %)	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator	$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}^{3+}$	$1,0 \times 10^5$
$^{82}\text{Rb}$	1,27 min	$\beta^+$ (96,0 %) EC (4,0 %)	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -Generator	$[^{82}\text{Rb}]\text{Rb}^+$	$5,5 \times 10^6$
$^{124}\text{I}$	4,17 t	$\beta^+$ (22,8 %) EC (11,0 %), EC	$^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$	$[^{124}\text{I}]\text{I}^-$	$1,2 \times 10^3$

### 3.2 · Markierungen mit kurzlebigen Positronenemittern

Die eigentliche Synthese der meisten Radiopharmaka erfolgt durch Umsetzung des Positronenemitters mit einer geeigneten chemischen Verbindung, dem sog. Markierungsvorläufer. Ausnahmen sind beispielsweise die Direktnutzung des  $^{18}\text{F}$ -Fluorids aus der  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Kernreak-

tion und des  $^{82}\text{Rb}$ -Kations als Eluat des  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -Generators. Da die im Rahmen der Radionuklidproduktion hergestellten Stoffmengen sich im nano- bis femtomolaren Bereich bewegen, existiert während dieser Markierungsreaktionen stets ein drastischer Überschuss an Markierungsvorläufern gegenüber dem Radionuklid. Diese Verhältnisse wiederum bewirken im Vergleich mit klassischen präparativen Reaktionen deutlich veränderte Reaktionsbedingungen. So werden z. B. max. Reaktionsumsätze zumeist schon nach wenigen Minuten erreicht, während unter präparativen Bedingungen dafür meist mehrere Stunden benötigt würden. Auch für die Analytik der Radiopharmaka hat die geringe absolute Stoffmenge Konsequenzen, da eine Charakterisierung mittels klassischer analytischer Methoden nicht möglich ist. Eine Identifikation der radioaktiven Substanzen ist im Normalfall daher nur indirekt, also durch einen Vergleich mit den entsprechenden inaktiven Verbindungen möglich. Dazu wird die inaktive Verbindung mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography), DC (Dünnschichtchromatographie) oder GC (Gaschromatographie) charakterisiert und das Radiopharmakon unter identischen Bedingungen durch den Nachweis der Radioaktivität identifiziert.



■ **Abb. 3.1** Forschungs- und Entwicklungsmodul (Fa. Raytest) zur Durchführung von  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungen (a). Die Steuerung bzw. Überwachung der Reaktionsschritte und Syntheseparameter erfolgt mithilfe der grafischen Oberfläche der Steuerungssoftware (b)

Um stabile und reproduzierbare Reaktionsbedingungen zu gewährleisten und um die Strahlungsbelastung des Bedienungspersonals möglichst gering zu halten, werden die Markierungen normalerweise in halb- oder vollautomatisierten Synthesemodulen durchgeführt (■ Abb. 3.1). Diese Module sind speziell auf die Anforderungen bei der Markierung mit Positronenemittern zugeschnitten und können teilweise selbst mehrstufige Synthesefolgen, samt Aufreinigung und Formulierung des Radiopharmakons, durchführen. Prinzipiell lassen sich diese Module in zwei Kategorien unterteilen: Module für die Routinesynthese eines speziellen Radiopharmakons, meist fest programmiert, und Forschungs- und Entwicklungsmodule (R&D-Module), die frei programmierbar sind und somit die Adaption verschiedenster Prozesse ermöglichen. Beiden Varianten ist normalerweise gemein, dass die mitgelieferte Software eine komplette Dokumentation des Prozesses und der Reaktionsparameter erlaubt und somit eine zum Arzneimittelrecht konforme Synthese ermöglicht.

Um die so hergestellten Radiopharmaka am Menschen anwenden zu dürfen, muss dennoch nach Abschluss der Synthese und Aufreinigung ihre Qualität überprüft werden. Hierbei werden neben klassisch-pharmazeutisch relevanten Parametern (pH-Wert, Lösungsmittelrückstände, Pyrogenfreiheit bzw. Sterilität etc.) auch die radiochemisch relevanten Parameter (Nuklidreinheit, absolute Aktivität, Volumenaktivität, spezifische Aktivität etc.) getestet. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der Positronenemitter wurden auch in diesem Falle spezielle Vorgehensweisen erarbeitet, welche die Durchführung der kompletten Qualitätskontrolle in einem Zeitraum von 15 bis 45 min erlauben [97], [129].

### 3.2.1 Aspekte bei der Auswahl des Radionuklids

Die Auswahl des Radionuklids spielt eine entscheidende Rolle für die chemischen Eigenschaften des Radiopharmakons, da durch das Nuklid nicht nur die Zerfalleigenschaften definiert werden, sondern auch die Produktionsroute(n) und die chemische Kopplung an den Markierungsvorläufer.

Die Halbwertszeit des Radionuklids stellt hierbei einen dominanten Faktor dar, da sie nicht nur die Produktion des Radiopharmakons in ausreichenden Aktivitätsmengen erlaubt, sondern gleichzeitig mit dem biologischen Verhalten (z. B. Anreicherungsverhalten, Metabolisierung) des Radiopharmakons korrelieren muss. Bezüglich der Synthese des Radiopharmakons hat sich in der Radiopharmazie die Faustformel etabliert, die besagt, dass Synthese und Qualitätskontrolle spätestens nach 3 Halbwertszeiten des Nuklids abgeschlossen sein sollten. Daher haben bei den

Positronenemittern mit sehr kurzen Halbwertszeiten, wie z. B. Sauerstoff-15 ( $t_{1/2} = 2,04$  min) und Stickstoff-13 ( $t_{1/2} = 9,97$  min) nur sehr einfache Moleküle wie [ $^{15}\text{O}$ ]Wasser und [ $^{13}\text{N}$ ]Ammoniak Anwendung in der Routinediagnostik gefunden.

Auch die Produktionsroute des Radionuklids hat auf die spätere Anwendung des Radiopharmakons großen Einfluss. Durch sie wird nicht nur die max. erreichbare Aktivitätsmenge definiert, sondern auch die max. spezifische Aktivität sowie u. U. die chemische Ausgangsform des Radionuklids. Bei der PET ist eine hohe spezifische Aktivität – definiert als »die Aktivität bezogen auf die Gesamtstoffmenge isotoper Moleküle« (in [GBq/mmol] oder [Ci/mmol]) – von außerordentlicher Bedeutung (wie z. B. bei Rezeptoraffinitätsstudien). Sie wird in der Radiopharmazie in drei Klassen unterteilt: trägerfrei, ohne zugesetzten Träger (no carrier added = n.c.a.) und geträgert (carrier added = c.a.). Als trägerfrei bezeichnet man einen Zustand, bei dem das Radionuklid isotonenrein existiert, daher ohne Verdünnung durch die jeweiligen stabilen Isotope des gleichen Elements. Dieser Zustand ist bei natürlichen Elementen allerdings nicht zu erreichen, da es aufgrund der Allgegenwärtigkeit der Elemente immer zu einer Kontamination des Radionuklids mit inaktivem Träger kommt. Diese Kontamination erfolgt z. T. schon während der Herstellung der radioaktiven Nuklide, hauptsächlich aber während der darauffolgenden Synthesen. Daher verwendet man für Markierungssynthesen in diesen Fällen den Begriff »ohne Trägerzusatz« (n.c.a.), da zwar gezielt kein weiterer Träger zugesetzt wurde, aber eine Verdünnung im Sinne der Vermischung mit stabilen Isotopen nicht vermieden werden kann. Bei manchen Produktionswegen ist es allerdings unumgänglich, weiteren inaktiven Träger definiert zuzusetzen (► Abschn. 3.5.1), sodass man diese Reaktionen als »geträgert« (c.a.) bezeichnet. Im Allgemeinen jedoch ist ein Trägerzusatz unerwünscht, da er die max. erreichbare spezifische Aktivität stark erniedrigt und somit zu Problemen hinsichtlich Toxizität und pharmakodynamischer Wirkung führen kann. Radiopharmaka aus n.c.a.-Radionukliden werden dagegen im Submikrogrammbereich dosiert, weshalb keinerlei pharmakodynamische Wirkung zu erwarten ist.

Des Weiteren wird auch die Art der chemischen Verknüpfung durch die Auswahl des Radionuklids vorgegeben. Während die »organischen« Isotope, z. B. Fluor-18 und Kohlenstoff-11, über kovalente Bindungen in das Radiopharmakon eingebracht werden und somit im Allgemeinen die biologischen Eigenschaften des Radiopharmakons nur geringfügig gegenüber der Leitstruktur verändern, müssen die metallischen Isotope, wie z. B.  $^{68}\text{Ga}$ -Gallium, mittels sog. Chelatoren eingebracht werden (► Abschn. 3.6). Dadurch werden allerdings bei kleineren Leitstrukturen die biologischen Eigenschaften des Moleküls meist nachhaltig

verändert, sodass diese Art der Markierung häufig nur bei Peptiden, Antikörpern oder Antikörperfragmenten angewendet wird.

### 3.2.2 Aspekte bei der Synthese des Radiopharmakons

Neben der Auswahl eines geeigneten Radionuklids sind auch bei der Synthese des Radiopharmakons, ausgehend von einer geeigneten Leitstruktur (also einem Molekül, welches die gewünschten pharmakologischen Eigenschaften besitzt), einige essenzielle Punkte zu beachten. Neben der Entscheidung, auf welche Art man die Markierung der Leitstruktur durchführt (isotop oder analog), spielen außerdem die Lipophilie, die Affinität und Selektivität zur biologischen Zielstruktur und die Position der Markierung eine wichtige Rolle für die Eigenschaften des Radiopharmakons, weshalb nun eine nähere Erläuterung dieser Begrifflichkeiten erfolgen soll.

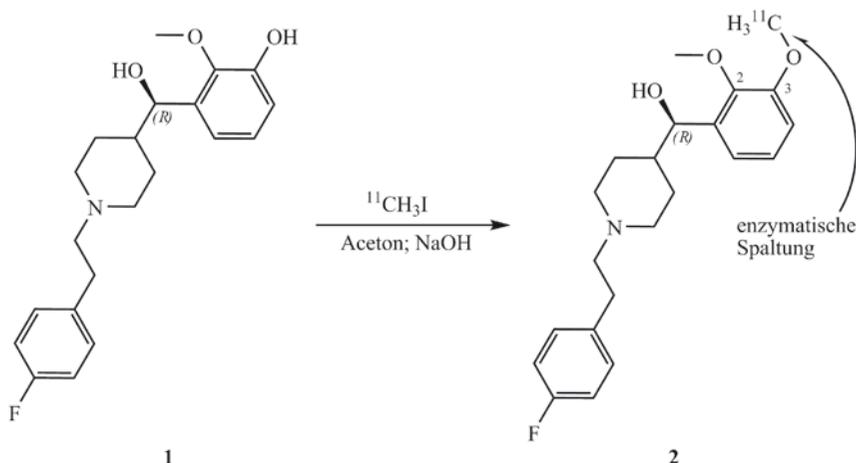
Die meisten physiologisch interessanten Leitstrukturen bestehen hauptsächlich aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff, weshalb sich insbesondere die Positronenemitter  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  und  $^{13}\text{N}$  zu deren Markierung eignen. Bei derartig markierten Verbindungen, die als Isotopen-tracer bezeichnet werden, handelt es sich um den Idealfall, da sich die Eigenschaften der isotop markierten Verbindungen normalerweise nicht von denen der Referenzverbindungen unterscheiden. Im Gegensatz dazu bezeichnet man markierte Verbindungen, die gegenüber der Leitstruktur chemisch verändert wurden, als Analogtracer. Es handelt sich hierbei um Markierungen mit solchen Positronenemittern, die nicht oder nur selten in Biomolekülen vorkommen, wie z. B.  $^{18}\text{F}$ . Bei Markierungen mit diesen Positronenemittern macht man sich chemische Analogien zunutze, ohne jedoch dabei die physiologischen Eigenschaften des Moleküls gravierend zu verändern (► Abschn. 3.5.2.2). Da in diesem Fall jedoch das Radiopharmakon gegenüber der Leitstruktur verändert wurde, muss normalerweise eine erneute Evaluierung seiner biologischen Eigenschaften durchgeführt werden.

Des Weiteren sollte das Radiopharmakon auch eine geringe unspezifische Bindung aufweisen. Als unspezifische Bindung bezeichnet man hierbei eine unselektive, nicht absättigbare Anreicherung im Gewebe, welche nicht aufgrund gezielter biochemischer Prozesse hervorgerufen wird. Da in der PET nicht zwischen spezifischen und unspezifischen Anreicherungen des Radiopharmakons unterschieden werden kann, führt die unspezifische Bindung zu einem hohen Hintergrund, welcher die Auswertung der betrachteten biologischen Prozesse deutlich erschweren kann. Die Wechselwirkung des Radiopharmakons mit den Phospholipiden der Zellmembran liefert sehr häufig einen

hohen Anteil der unspezifischen Bindung und wird durch die Lipophilie des Moleküls bestimmt. Experimentell wird die Lipophilie durch Bestimmung des Verteilungskoeffizienten eines Moleküls in einem Octanol-Wasser-Gemisch ermittelt und als logP (bei geladenen Molekülen logD) angegeben. Bei hirngängigen Radiopharmaka kommt der Lipophilie eine besondere Bedeutung zu, da diese Moleküle zum einen lipophil genug sein müssen, um die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, aber auch nicht zu lipophil sein dürfen, um keine zu hohe unspezifische Bindung hervorzurufen. In der Praxis hat sich gezeigt, dass Moleküle mit logP-Werten von 1,5–3,0 meist eine gute Hirnaufnahme besitzen.

Bei hirngängigen Rezeptorliganden sind noch 2 weitere Eigenschaften des Radiopharmakons bezüglich der unspezifischen Bindung zu berücksichtigen: die Rezeptoraffinität und die Rezeptorselektivität des Liganden. Dabei sorgt eine hohe Rezeptoraffinität, vorteilhafterweise im niedrigen nanomolaren bis subnanomolaren Bereich, durch ein hohes Bindungsbestreben des Radiopharmakons an den Rezeptor für ein gutes Verhältnis von spezifischer zu unspezifischer Bindung. Die hohe Rezeptorselektivität dagegen bewirkt geringere spezifische Wechselwirkungen zu anderen Rezeptoren im Gehirn. So besitzen beispielsweise Liganden des Dopamintransporters (DAT) sehr häufig noch moderate Affinitäten zu den Rezeptoren des Noradrenalin- (NET) und des Serotonintransporters (SERT).

Auch die Position, an der die Markierung durchgeführt wird, kann entscheidenden Einfluss auf die In-vivo-Eigenschaften des Radiopharmakons haben. Dies soll am Beispiel der Markierung des  $[^{11}\text{C}]\text{MDL 100907 (2)}$  erläutert werden (■ Abb. 3.2). Die Synthese des Radiopharmakons erfolgt durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung an einer phenolischen OH-Funktion des Moleküls, von denen potenziell 2 zur Verfügung stehen. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Hauptabbauweg im Menschen durch Demethylierung an Position 3 des Moleküls erfolgt. Würde man daher die  $^{11}\text{C}$ -Methylierung an Position 2 durchführen, so ist der resultierende radioaktive Metabolit potenziell in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und könnte so zu einer falschen Interpretation der erhaltenen Ergebnisse führen. Indem man nun die radioaktive Markierung an Position 3 des Moleküls durchführt, kommt es im Rahmen der Metabolisierung zu einer Abspaltung des Radionuklids in Form eines polaren Metaboliten, welcher schnell aus dem Gehirn transportiert wird. Durch diese Vorgehensweise kann man eine Erhöhung der unspezifischen Bindung oder eine Fehlinterpretation der PET-Messung vermeiden. Wie man anhand dieses Beispiels sehen kann, ist ein wohlüberlegtes Einbringen des Radionuklids von essenzieller Bedeutung für die Auswertbarkeit der erhaltenen PET-Messung. Dabei bevorzugt man häufig



■ **Abb. 3.2** Synthese und metabolischer Abbau von [ $^{11}\text{C}$ ]MDL 100907 (2)

eine Markierung an einer metabolisch labilen Position, sofern diese dann in einem polaren Metaboliten mündet. Da diese dann sehr schnell renal ausgeschieden werden, vermeidet man eine unnötige Erhöhung der unspezifischen Bindung oder Fehlinterpretationen des erhaltenen Messsignals.

### 3.3 Sauerstoff-15 und Stickstoff-13

Neben Fluor-18, Kohlenstoff-11 und Gallium-68 stellen Sauerstoff-15 und Stickstoff-13 die wichtigsten PET-Isotope dar. Ihre kurzen Halbwertszeiten verhindern zwar die Durchführung aufwändiger Radiosynthesen, ermöglichen aber wiederum die Durchführung von Mehrfachmessungen in kurzen Zeitabständen. Daher beschränkt sich ihre Anwendung auf einfache Radiopharmaka, die nach dem Ende der Bestrahlung direkt aus dem Target gewonnen oder in schnellen einstufigen Prozessen aus den Bestrahlungsprodukten hergestellt werden können.

#### 3.3.1 Herstellung von Sauerstoff-15 und Stickstoff-13

Die Produktion von Sauerstoff-15 erfolgt über die  $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ -Kernreaktion am Zyklotron (■ Tab. 3.2). Durch Zusatz von 0,2–0,5 % Sauerstoff zum Targetgas kann es nach der Bestrahlung als [ $^{15}\text{O}$ ]O<sub>2</sub> isoliert werden. Für Zyklotrone, die nur Protonen beschleunigen können, existiert noch eine Alternative über die  $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$ -Kernreaktion. Allerdings muss in diesem Fall  $^{15}\text{N}$ -angereichertes Stickstoffgas als Targetmaterial eingesetzt werden, was zu deutlich erhöhten Produktionskosten führt.

Neben [ $^{15}\text{O}$ ]O<sub>2</sub> lässt sich durch Zugabe von 5 % Kohlendioxid zum Targetgas auch [ $^{15}\text{O}$ ]CO<sub>2</sub> über die

$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ -Kernreaktion produzieren [25]. Der gebildete Sauerstoff wird hierbei durch einen  $^{15}\text{O}/^{16}\text{O}$ -Isotopenaustausch in das Kohlendioxid eingebracht und lässt sich nach Bestrahlungsende als [ $^{15}\text{O}$ ]CO<sub>2</sub> aus dem Target entfernen.

Das klinische relevante [ $^{15}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O lässt sich über die  $^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$ -Kernreaktion an Wasser produzieren und kann anschließend dem Patienten direkt appliziert werden [114]. Dieses Verfahren steht jedoch nur Einrichtungen mit großen Zyklotronen zur Verfügung, da bei diesem Prozess mit Protonenenergien von 30 MeV gearbeitet werden muss.

Stickstoff-13 wird durch Bestrahlung von Wasser über die  $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ -Kernreaktion hergestellt (■ Tab. 3.2). Der so produzierte Stickstoff-13 abstrahiert noch während der Bestrahlung Wasserstoff aus dem Wasser und generiert [ $^{13}\text{N}$ ]NH<sub>3</sub>. Durch radiolytische Oxidation kommt es mit steigender Aktivität vermehrt zur Bildung von [ $^{13}\text{N}$ ]NO<sub>2</sub>- und [ $^{13}\text{N}$ ]NO<sub>3</sub>-. Um diese Nebenprodukte wieder zu [ $^{13}\text{N}$ ]NH<sub>3</sub> zu reduzieren, wird nach Bestrahlungsende eine Reduktion unter alkalischen Bedingungen mit Devarda'scher Legierung durchgeführt [150]. Alternativ lässt sich die Bildung der Oxospezies auch durch Zusatz von Radikalfängern (Ethanol, Essigsäure, H<sub>2</sub>) zum Targetwasser verhindern [12].

#### 3.3.2 Markierungen mit Sauerstoff-15

Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit des Sauerstoff-15 lassen sich weder aufwändige Radiosynthesen betreiben noch komplexe biologische Funktionen darstellen. Daher handelt es sich bei  $^{15}\text{O}$ -markierten Radiopharmaka zu meist um Perfusionstracer, welche in kurzen und effizienten Ex-Targetprozessen dargestellt werden können.

Das wohl wichtigste  $^{15}\text{O}$ -markierte Radiopharmakon, das [ $^{15}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O, wird durch Reduktion von [ $^{15}\text{O}$ ]O<sub>2</sub> mit Wasserstoff an einem Platin- oder Palladiumkatalysator

Tab. 3.2 Kernreaktionen zur Produktion von Sauerstoff-15 und Stickstoff-13. Daten aus Qaim [119]

Kernreaktion	Energiebereich [MeV]	Target	Produkt	Maximale spez. Aktivität [GBq/μmol]
$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	8→0	$\text{N}_2+0,2-0,5\% \text{O}_2$	$[^{15}\text{O}]\text{O}_2$	$3,4 \times 10^6$
$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	8→0	$\text{N}_2+5\% \text{CO}_2$	$[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$	---
$^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$	30→0	$\text{H}_2\text{O}$	$[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	---
$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	11→0	$\text{H}_2\text{O}$	$[^{13}\text{N}]\text{NO}_3^- + [^{13}\text{N}]\text{NO}_2^-$	$7,0 \times 10^5$

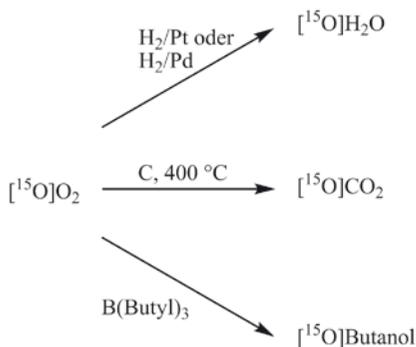


Abb. 3.3 Synthesen der bedeutendsten  $^{15}\text{O}$ -markierten Verbindungen

bei Temperaturen von ca.  $150\text{ }^\circ\text{C}$  synthetisiert (Abb. 3.3) [103].

Neben  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  finden auch  $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$  und  $[^{15}\text{O}]\text{Butanol}$  Anwendung als Perfusionstracer. Die Darstellung des  $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$  kann neben der In-Targetproduktion auch durch Reduktion von  $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$  an Kohlenstoff bei  $400\text{--}550\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgen [8] und direkt nach der Synthese dem Patienten mittels Inhalation verabreicht werden. Nach dem Einatmen erfolgt in der Lunge eine sofortige enzymatische Umsetzung durch die Carbonsäureanhydrase zu  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ , sodass dieses Verfahren letztendlich einen indirekten Zugang zu  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  darstellt [75].  $[^{15}\text{O}]\text{Butanol}$  wird ausgehend von  $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$  durch Umsetzung mit Tributylboran erzeugt und steht nach abgeschlossener Hydrolyse, Festphasenextraktion und Sterilfiltration nach einer Syntheszeit von ca. 2,5 min nach Ende der Bestrahlung zur Verfügung. Dieses Radiopharmakon hat gewisse klinische

Bedeutung erlangt, da es bei einigen PET-Studien Vorteile gegenüber  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  aufwies [110].

### 3.3.3 Markierungen mit Stickstoff-13

Das bedeutendste  $^{13}\text{N}$ -markierte Radiopharmakon stellt  $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$  dar, welches als myokardialer Blutflusstracer eingesetzt wird. Die Synthese erfolgt entweder durch Zusatz von Radikalfängern direkt im Target oder durch anschließende Reduktion der entstehenden Oxospezies (Abb. 3.4, Abschn. 3.3.1).

Da die Halbwertszeit von 9,97 min einfache Reaktionen ohne hohen präparativen Aufwand gerade noch erlaubt, wurden auch einige Aminosäuren markiert, da diese ausgehend vom  $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$  synthetisch leicht zugänglich sind. Beispielhaft sei hier die enzymatische Synthese von L- $[^{13}\text{N}]\text{Glutamat}$  (4) erwähnt, die eine radiochemische Ausbeute von 43 % erbrachte (Abb. 3.5).

Weitere  $^{13}\text{N}$ -markierte Radiopharmaka ließen sich auf nichtenzymatischem Weg unter üblichen Markierungsbedingungen mit wässrigen  $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$  meist nur mit geringen radiochemischen Ausbeuten bei niedrigen spezifischen Aktivitäten darstellen [146]. In einer jüngeren Studie [143] wurde daher versucht, durch Generierung von wasserfreiem  $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$  in einer automatisierten Apparatur diese

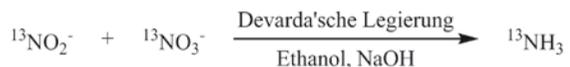


Abb. 3.4 Synthese von  $[^{13}\text{N}]\text{Ammoniak}$  durch Reduktion der Targetprodukte mit Devarda'scher Legierung

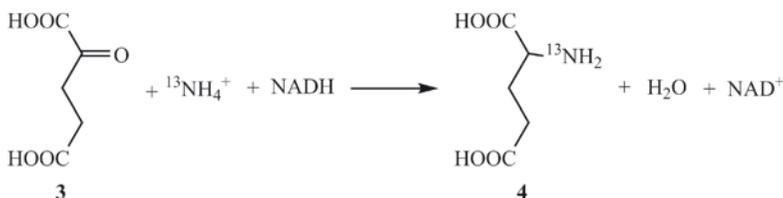


Abb. 3.5 Enzymatische Synthese von L- $[^{13}\text{N}]\text{Glutamat}$  (4)



toni et al. [4]. Auf die wichtigsten Markierungsstrategien unter Verwendung der primären, also der im Target produzierten  $^{11}\text{C}$ -Verbindungen und sekundären Synthons, soll nun im Folgenden näher eingegangen werden.

### Markierungen mit [ $^{11}\text{C}$ ]Kohlendioxid

[ $^{11}\text{C}$ ]Kohlendioxid wird außer als Ausgangsverbindung für viele sekundäre Synthons auch unmittelbar selbst zur Darstellung verschiedenster Radiopharmaka eingesetzt. So lassen sich durch seine Umsetzung mit lithiierten Isocyaniden (**7**)  $^{11}\text{C}$ -markierte Aminosäuren (**9**) erhalten (Abb. 3.8) [150]. Allerdings zeigte sich im Rahmen der biologischen Evaluierung, dass es durch Decarboxylierung der markierten Aminosäuren sehr schnell zur Freisetzung von [ $^{11}\text{C}$ ]Kohlendioxid kam.

Daneben lassen sich auch andere metallorganische Verbindungen mit [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> zu entsprechenden Carbonsäurederivaten umsetzen. Beispielhaft sei dies an der Synthese des [Carbonyl- $^{11}\text{C}$ ]WAY100635 (**12**), eines 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptorliganden, gezeigt, bei der das radioaktive Isotop durch Reaktion von [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> mit einem Grignard-Reagenz am sekundären Stickstoff des Markierungsvorläufers eingeführt wurde (Abb. 3.9). In diesem Fall verbietet sich die eigentlich zu bevorzugende Methylierung der phenolischen OH-Position, da es in der Leber zur Metabolisierung des Radiopharmakons kommt, bei der die Amidbindung des Moleküls gespalten wird. Der so erhaltene radioaktive

Metabolit [ $^{11}\text{C}$ ]WAY100634 ist in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren und würde so zu einer Erhöhung der unspezifischen Bindung beitragen.

In einer weiteren Studie [130] konnte gezeigt werden, dass sich unter n.c.a.-Bedingungen [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> als Alternative zu Phosgen zur Darstellung von  $^{11}\text{C}$ -markierten Isocyanaten und Harnstoffen einsetzen lässt (Abb. 3.10). Dabei konnten für die Synthese des 1,3-[ $^{11}\text{C}$ ]Dibenzylharnstoffs (**16**) radiochemische Ausbeuten von 80–90 % realisiert werden. Im Vergleich zur Reaktionsvariante über [ $^{11}\text{C}$ ]Phosgen bietet dieses Verfahren weiterhin die Vorteile, dass es sich neben kürzeren Reaktionszeiten auch als Eintopfsynthese durchführen lässt, was eine Automatisierung deutlich erleichtert.

### Markierungen mit [ $^{11}\text{C}$ ]Kohlenmonoxid

Obwohl [ $^{11}\text{C}$ ]Kohlenmonoxid eines der ersten Radiopharmaka war, das in Studien am Menschen eingesetzt wurde [144], waren  $^{11}\text{C}$ -Carbonylierungen, bedingt durch seine schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und die geringe Reaktivität, lange Zeit ohne praktische Bedeutung. Gleichwohl kommen Carbonylfunktionen sehr häufig in pharmazeutisch interessanten Molekülen vor und es ist möglich, durch eine Carbonylierungsreaktion auch komplexe Molekülbausteine miteinander zu verknüpfen und somit sehr effiziente Syntheserouten zu entwickeln. In jüngerer Zeit ist es tatsächlich durch neuartige Verfahren

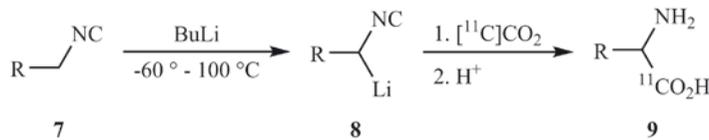


Abb. 3.8 Synthese  $^{11}\text{C}$ -markierter Aminosäuren durch  $^{11}\text{C}$ -Carboxylierung von lithiierten Isocyaniden

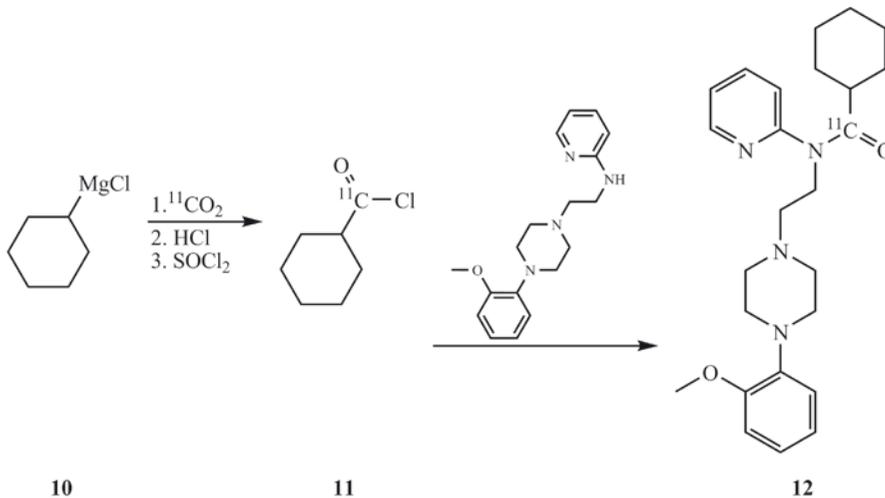
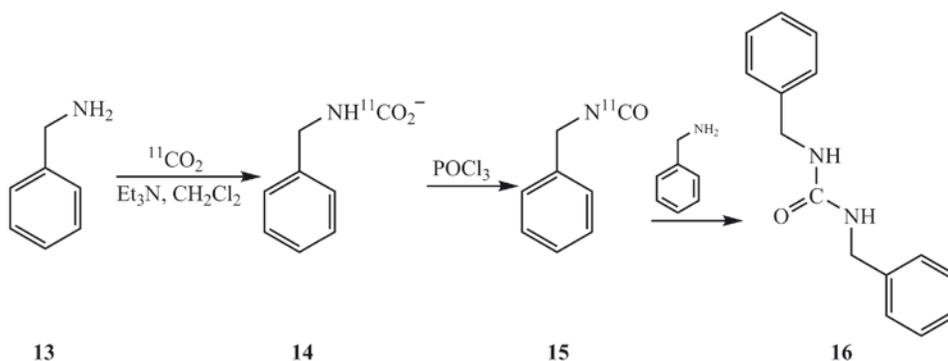
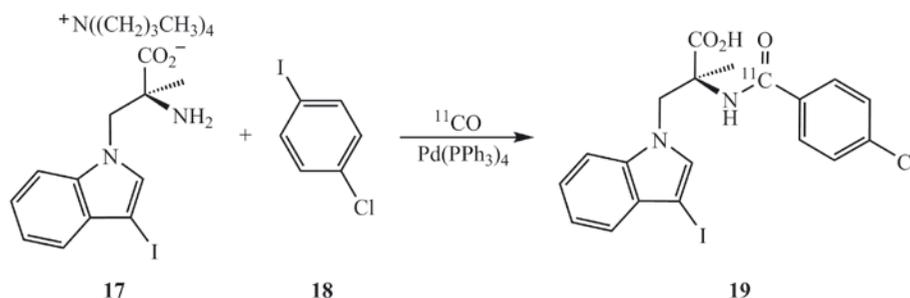


Abb. 3.9 Synthese des 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptorliganden [Carbonyl- $^{11}\text{C}$ ]WAY100635 (**12**)



■ Abb. 3.10 Darstellung von  $^{11}\text{C}$ -markierten Isocyanaten (15) und Harnstoffen (16) unter Verwendung von  $[^{11}\text{C}]$ Kohlendioxid



■ Abb. 3.11 Synthese eines  $5\text{HT}_4$ -Rezeptorliganden (19) mittels  $^{11}\text{C}$ -Carbonylierung

gelungen, eine höhere Verfügbarkeit des  $[^{11}\text{C}]$ Kohlenmonoxids in der Reaktionsmischung zu erreichen. Neben einem Rezirkulationsverfahren [90], bei dem das  $[^{11}\text{C}]$ CO immer wieder durch die Reaktionsmischung geleitet wird, haben insbesondere Hochdruckreaktionstechniken [67] große Bedeutung gewonnen, da neben einem höherem  $[^{11}\text{C}]$ CO-Druck auch höhere Temperaturen verwendet werden können, um die Reaktionszeit zu verkürzen. Die Produktion des für die  $^{11}\text{C}$ -Carbonylierungen benötigten  $[^{11}\text{C}]$ CO erfolgt dabei zumeist durch Reduktion von  $[^{11}\text{C}]$ CO<sub>2</sub> an metallischem Zink bei 400 °C.

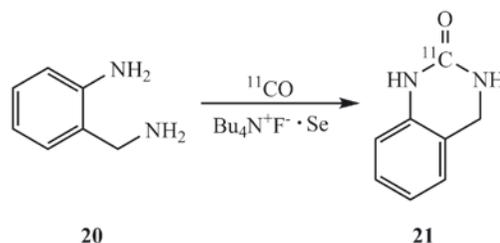
Das wichtigste Verfahren zur Einführung von  $[^{11}\text{C}]$ CO in organische Moleküle beruht auf palladiumvermittelten Reaktionen. Mittels dieser Methode lassen sich eine Vielzahl von  $^{11}\text{C}$ -markierten Carbonylverbindungen synthetisieren, wie z. B. Aldehyde, Ketone, Amide oder Acrylamide. Insbesondere die Markierung von Amidinen ist hierbei von Interesse, da sie sich unter relativ milden Bedingungen synthetisieren lassen und Bestandteil vieler biologisch relevanter Moleküle sind. So wurde zum Beispiel ein  $5\text{-HT}_4$ -Rezeptorligand (19) mittels dieses Verfahrens mit einer radiochemischen Ausbeute von 55 % synthetisiert (■ Abb. 3.11) [76].

Neben palladiumvermittelten Reaktionen wurden auch selenvermittelte Reaktionen untersucht. Diese Methode hat sich als günstig erwiesen, wenn das  $[^{11}\text{C}]$ CO mit zwei Heteroatomen verknüpft werden soll. So lassen sich Carbamoylderivate mithilfe dieser Methode sehr elegant

und in hohen radiochemischen Ausbeuten synthetisieren. Dabei zeigte sich, dass die geringe Löslichkeit von Selen in organischen Lösungsmitteln durch die Verwendung eines Tetrabutylammoniumfluorid-Selen-Komplexes umgangen werden kann (■ Abb. 3.12) [77].

### Markierungen mit $[^{11}\text{C}]$ Methyliodid

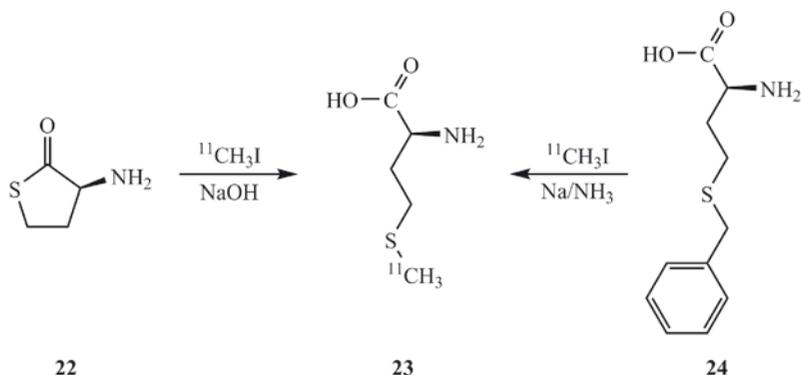
$[^{11}\text{C}]$ Methyliodid stellt das wichtigste sekundäre Syntheton zur Methylierung dar, weswegen dessen Produktionsverfahren stets verbessert wurden. Anfänglich wurde es mittels einer InTargetsynthese (85 %  $\text{N}_2/15$  %  $\text{HI}$ ) hergestellt, die sich aber aufgrund der niedrigen radiochemischen Ausbeute nicht durchsetzen konnte [153]. Abgelöst wurde dieses Verfahren durch die sog. nasschemische Methode, bei der das  $[^{11}\text{C}]$ CO<sub>2</sub> mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und anschließend mit konzentrierter Iodwasserstoff-



■ Abb. 3.12 Selenvermittelte  $^{11}\text{C}$ -Carbonylierung zur Darstellung von Carbamoylderivaten (21)



■ Abb. 3.13 Darstellung von [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyliodid mittels nasschemischem (*links*) und Zirkulationsverfahren (*rechts*)



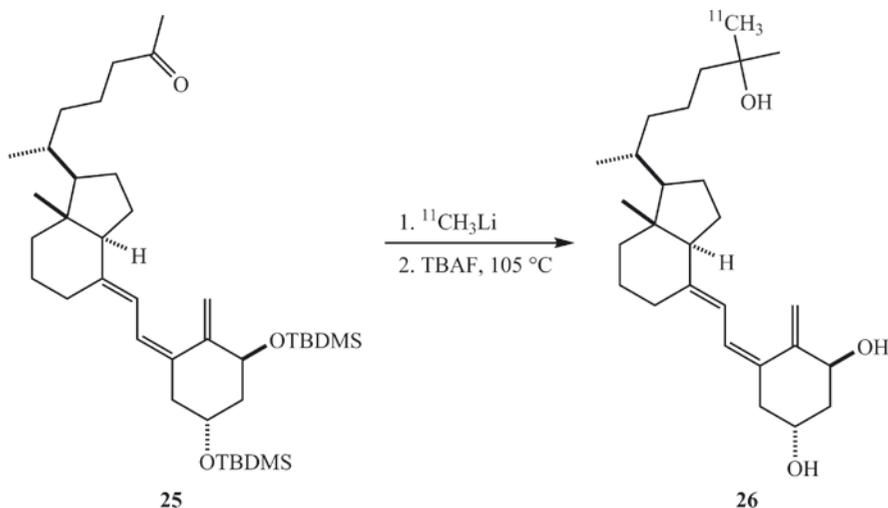
■ Abb. 3.14 Synthese von L- ${}^{11}\text{C}$ Methionin (**23**) durch Methylierung des L-Homocystein thiolactons (**22**) oder des L-Homocysteins (**24**)

säure zum [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyliodid umgesetzt wurde [33]. Das heute wohl wichtigste Verfahren ist das sog. Zirkulationsverfahren, bei dem das [ ${}^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> katalytisch mit Wasserstoff reduziert und anschließend mit elementarem Iod in automatisierten Modulen zum [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyliodid umgesetzt wird (■ Abb. 3.13) [84].

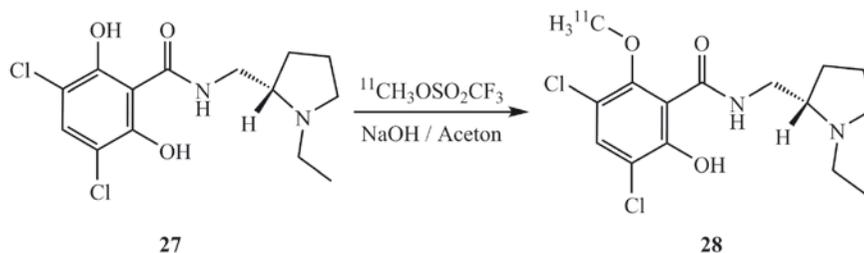
Die Einführung des [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyliodids in den Desmethyl-Markierungsvorläufer erfolgt im Allgemeinen durch Alkylierung von O-, N- oder S-Atomen, um die entsprechenden Ether, Ester, Amine etc. zu generieren. Bei der Alkylierung von ionischen Nucleophilen, die meist durch Zugabe von Alkalimetallen oder Alkalimetallhydroxiden generiert werden, ist allerdings zu berücksichtigen, dass es häufig zur Bildung von [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methanol als Nebenreaktion kommt. Aufgrund der hohen Reaktivität des [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyl-

iodids erfolgen Methylierungen meist unter milden Bedingungen und liefern selbst nach kurzen Reaktionszeiten von 5 min sehr hohe radiochemische Ausbeuten. Eine klinisch relevante Anwendung stellt die Synthese von L- ${}^{11}\text{C}$ Methionin (**23**) dar, der wichtigsten  ${}^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäure, die entweder durch Methylierung des L-Homocystein-thiolactons (**22**) [29] oder des Sulfidaniums des L-Homocysteins (**24**) [83] erfolgen kann (■ Abb. 3.14).

Durch Behandlung des [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methyliodids mit Butyllithium lässt sich [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methylolithium herstellen [11], [120], welches eine noch breitere Anwendung von  ${}^{11}\text{C}$ -Methylierungen ermöglicht. Die Umpolung des elektrophilen Methyliodids in ein Nucleophil erlaubt z. B. die Methylierung von Aldehyden und Ketonen, was bei der Markierung von Steroiden und Vitaminen Anwendung findet (■ Abb. 3.15).



■ Abb. 3.15 Synthese des [26,27- ${}^{11}\text{C}$ ]1α,25-Dihydroxyvitamins D<sub>3</sub> (**26**) durch Methylierung mit [ ${}^{11}\text{C}$ ]Methylolithium [16]



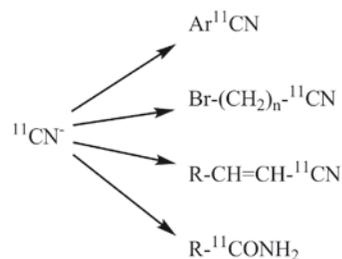
■ Abb. 3.16 Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride (**28**) mittels Methylierung mit [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat

### Markierungen mit [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat

Durch Konvertierung des [ $^{11}\text{C}$ ]Methyliodids in [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat lässt sich ein noch stärkeres Methylierungsagens generieren. Gegenüber klassischen Abgangsgruppen, wie z. B. Tosylaten oder Iodiden, besitzt die Triflatgruppe eine um  $10^4$ – $10^5$ -fache Reaktivität [9]. Zur Darstellung dieses sekundären Markierungsvorläufers wird gasförmiges [ $^{11}\text{C}$ ]  $\text{CH}_3\text{I}$  bei  $200\text{ }^\circ\text{C}$  durch eine mit Silbertriflat beschickte Säule geleitet [64], [74]. Das entstehende [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat kann dann sofort in das für die Methylierung vorgesehene Reaktionsgefäß eingeleitet werden. Durch die hohe Reaktivität des [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflats können gegenüber anderen Methylierungsagenzien sehr viel mildere Reaktionsbedingungen (insbesondere niedrigere Reaktionstemperaturen) gewählt werden. Daher lassen sich bei vielen etablierten Synthesen mit [ $^{11}\text{C}$ ]Methyliodid als Methylierungsagens die radiochemischen Ausbeuten und/oder Reaktionsbedingungen durch Verwendung von [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat verbessern. Als Beispiel sei hier die Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride (**28**) angeführt (■ Abb. 3.16), bei der die Reaktionstemperatur auf  $20\text{ }^\circ\text{C}$  und die Markierungsvorläufereinwaage um den Faktor 30–60 gesenkt werden konnte bei gleichbleibender radiochemischer Ausbeute [82].

### Markierungen mit [ $^{11}\text{C}$ ]Cyanid

Bedingt durch radiolytische Prozesse existieren in einem [ $^{11}\text{C}$ ]Methangastarget nach Bestrahlungsende als Haupt-

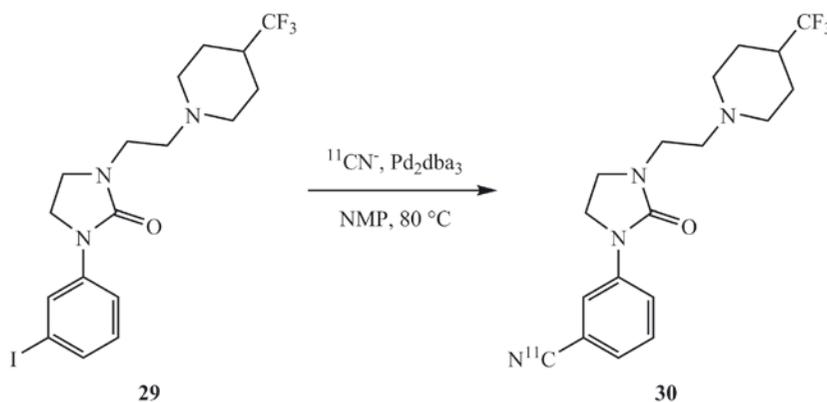


■ Abb. 3.17 Beispiele einiger, von [ $^{11}\text{C}$ ]Cyanid aus, zugänglicher funktioneller Gruppen

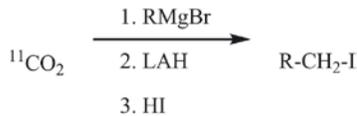
produkte [ $^{11}\text{C}$ ]Methan und Ammoniak (► Abschn. 3.4.1). Durch Reaktion des Inhalts des [ $^{11}\text{C}$ ]Methangastargets nach Bestrahlungsende an einem Platinkatalysator bei  $1000\text{ }^\circ\text{C}$  lässt sich [ $^{11}\text{C}$ ]HCN in hoher spezifischer Aktivität gewinnen [24].

[ $^{11}\text{C}$ ]HCN stellt ein sehr vielseitig anwendbares sekundäres Synthons dar, das eine Vielzahl von pharmakologisch interessanten funktionellen Gruppen adressiert (■ Abb. 3.17). So lassen sich unter anderem Arylcyanide [10], Halogenalkylnitrile [64], Acrylnitrile [3] und Amide [2] darstellen.

Acrylnitrile lassen sich dabei häufig unter palladiumkatalysierten Bedingungen in hohen radiochemischen Ausbeuten bei milden Reaktionsbedingungen synthetisieren (■ Abb. 3.18).



■ Abb. 3.18 Synthese eines  $\text{D}_3$ -Rezeptorantagonisten (**30**) durch palladiumkatalysierte  $^{11}\text{C}$ -Cyanierung



■ Abb. 3.19 Synthese von  $^{11}\text{C}$ -markierten Halogenalkanen

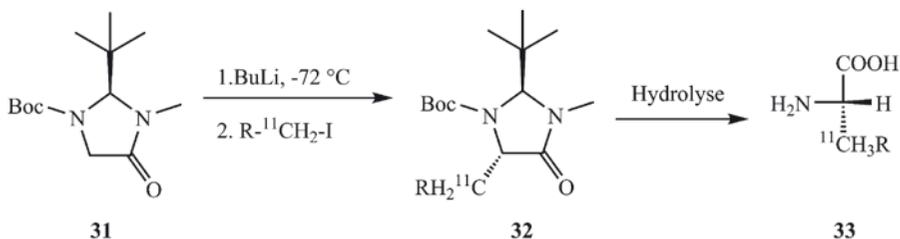
In Analogie zum  $^{11}\text{C}$ Methyliodid (► Abschn. 3.4.2.3) lässt sich auch beim  $^{11}\text{C}$ HCN durch Umpolung in eine elektrophile Spezies eine noch breitere Palette an  $^{11}\text{C}$ -Cyannierungen erschließen. Die Synthese des elektrophilen  $^{11}\text{C}$ Bromcyans erfolgt hierbei durch Umsetzung von  $^{11}\text{C}$ HCN mit Brom [158]. Mithilfe des  $^{11}\text{C}$ Bromcyans lassen sich nukleophile Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelfunktionen markieren, um so Amide, Carbaminsäurederivate oder Guanidine darzustellen. Des Weiteren lassen sich auch komplexere Moleküle wie Polysaccharide [160] oder Proteine [159] mit  $^{11}\text{C}$ Bromcyan markieren.

### Weitere sekundäre Synthons

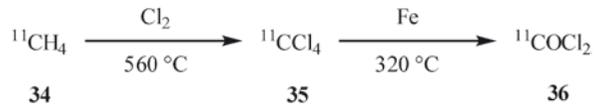
Neben  $^{11}\text{C}$ Methyliodid finden auch längerkettige Alkylantien, wie z. B. Ethyliodide oder Propyliodid, Anwendung in der Routinesynthese. Die Produktion dieser sekundären Synthons erfolgt durch Umsetzung von  $^{11}\text{C}$ Kohlendioxid mit Grignard-Reagenzien, gefolgt von einer Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und einer Iodierung mit HI (■ Abb. 3.19).

Bei der Synthese dieser  $^{11}\text{C}$ -Halogenalkane ist allerdings den Reaktionsbedingungen besondere Aufmerksamkeit zu schenken, um die bei Verwendung von Grignard-Reagenzien häufig auftretende Isotopenverdünnung möglichst gering zu halten. Außerdem kann es im Rahmen der Reaktion auch zu einer mehrfachen Reaktion des Grignard-Reagenz mit dem  $^{11}\text{C}$ Kohlendioxid kommen. Die Häufigkeit für diese Art der Nebenreaktion hängt allerdings stark von der Struktur des Grignard-Reagenz ab.

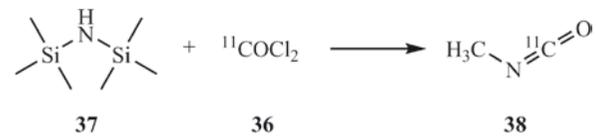
Ausgehend von den Halogenalkanen lassen sich unter anderem  $^{11}\text{C}$ Ethylen [135], 1,2-Dibrom $^{11}\text{C}$ ethan [136] oder Nitro $^{11}\text{C}$ alkane [131] herstellen. Des Weiteren finden  $^{11}\text{C}$ -Halogenalkane aber auch bei der asymmetrischen Synthese von  $^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäuren Anwendung (■ Abb. 3.20) [45].



■ Abb. 3.20 Asymmetrische Synthese von  $^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäuren (33)



■ Abb. 3.21 Synthese von  $^{11}\text{C}$ Phosgen (36)



■ Abb. 3.22 Darstellung von  $^{11}\text{C}$ Methylisocyanat (38) durch Phosgenierung von N,N-Bis(trimethylsilyl)-amin (37)

Gegenüber alternativen Verfahren wie der Bucherer-Strecker-Synthese mittels  $^{11}\text{C}$ Cyanid oder der Carboxylierung von lithiierten Carbanionen von Isonitrilen mit  $^{11}\text{C}$ Kohlendioxid bietet die asymmetrische Synthese von  $^{11}\text{C}$ -markierten Aminosäuren über Imidazolidinone den Vorteil einer nahezu enantiomerenreinen Synthese von L-Aminosäuren bei gleichzeitig kurzen Syntheszeiten und guten radiochemischen Ausbeuten.

$^{11}\text{C}$ Phosgen stellt aufgrund seiner hohen Reaktivität ein interessantes sekundäres Synthon zur Darstellung von Harnstoffen oder Isocyanaten dar. Die Darstellung von  $^{11}\text{C}$ Phosgen (36) erfolgt durch Umsetzung von  $^{11}\text{C}$ Methan mit Chlorgas und Eisen (■ Abb. 3.21) [116].

Trotz intensiver Forschungsarbeit bezüglich der Synthese des  $^{11}\text{C}$ Phosgens wird eine breite Anwendung durch eine geringe Zuverlässigkeit seiner Produktion und eine geringe spezifische Aktivität behindert. Dennoch wurden einige Carbamoylchloride und Harnstoffe durch Umsetzung mit  $^{11}\text{C}$ Phosgen markiert [86]. Auch gelang die Darstellung von  $^{11}\text{C}$ Methylisocyanat (38) durch Phosgenierung von N,N-Bis(trimethylsilyl)amin (37) und anschließender Curtius-Umlagerung (■ Abb. 3.22) [34].

### 3.5 Fluor-18

Fluor-18 stellt zurzeit den klinisch wichtigsten Positronenemitter für die PET dar. In Europa wurden 2008 weit über

90 % aller klinischen Studien mit  $^{18}\text{F}$ -markierten Radiopharmaka durchgeführt. Dies beruht neben der routinemäßigen Verfügbarkeit auch auf den insgesamt exzellenten Nuklideigenschaften. Diese sind z. B. eine niedrige Positronenenergie  $E_{\beta^+_{\text{max}}}$ , die sowohl eine hohe Ortsauflösung erlaubt als auch eine niedrige Strahlenbelastung bewirkt, und die sehr günstige Halbwertszeit von 109,77 min. Dadurch lassen sich nicht nur mehrstufige Synthesewege samt Aufreinigung durchführen, sondern es ist auch möglich, das Radiopharmakon an weiter entfernte Einrichtungen zu liefern und somit den Ort der Synthese vom Ort der Anwendung zu entkoppeln.

Einen allgemeinen Überblick über die Produktion, die chemischen Eigenschaften und Markierungstechniken mit Fluor-18 gibt Wester 2003 [155].

### 3.5.1 Herstellung von Fluor-18

Während Fluor-18 anfänglich auch durch neutroneninduzierte Kernreaktionen von  $^6\text{Li}_2\text{CO}_3$  am Reaktor hergestellt wurde, erfolgt die Produktion heute ausschließlich an kleinen leistungsfähigen Zyklotronen. Dabei ist Fluor-18 je nach Kernreaktion in 2 verschiedenen chemischen Spezies verfügbar: in einer nukleophilen, ungeträgerten Form als  $^{18}\text{F}^-\text{F}^-_{\text{aq}}$  oder als elektrophiles, geträgertes  $^{18}\text{F}\text{F}_2$ . Aufgeführt in [Tab. 3.3](#) sind die wichtigsten Prozesse zur Produktion der beiden Spezies.

Die Produktion des elektrophilen  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  verläuft zu meist über eine  $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion in einem Gastarget. Das so gebildete  $^{18}\text{F}$ Fluorid adsorbiert an der Targetwand und kann nur nach einem Isotopenaustausch als  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  aus dem Target ausgeschleust werden. Da deshalb zwingend  $\text{F}_2$  als Träger zugesetzt werden muss, sind die spezifischen Aktivitäten deutlich geringer als bei der Herstellung von  $^{18}\text{F}\text{F}^-_{\text{aq}}$ .

Die Darstellung des nukleophilen Fluorids erfolgt nahezu ausschließlich mittels der  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion an  $^{18}\text{O}$ -angereichertem Wasser. Das gebildete  $^{18}\text{F}$ Fluorid fixiert man anschließend auf einen Anionenaustauscher und kann so das  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  wiedergewinnen, was aufgrund der hohen Kosten für das  $^{18}\text{O}$ -angereicherte Wasser für die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens vorteilhaft ist.

### 3.5.2 Markierungen mit Fluor-18

Da Fluor in vielen medizinisch relevanten Molekülen nicht vorkommt oder fluorhaltige funktionelle Gruppen des Moleküls für eine Markierung nicht geeignet sind, wird Fluor-18 meist als Analogtracer eingesetzt. Damit durch die Einführung des Fluor-18 die pharmakologischen Eigenschaften des Moleküls nicht zu stark verändert werden, macht man sich bestimmte Analogien zunutze:

- **Sterische Analogie:** Der Van-der-Waals-Radius von Fluor (1,35 Å) ähnelt dem Atomradius von Wasserstoff (1,20 Å). Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der starken Elektronegativitätsunterschiede zwischen Wasserstoff ( $E_{\text{N}} = 2,2$ ) und Fluor ( $E_{\text{N}} = 4,1$ ) mit einer Änderung der Polarität und der Ladungsverteilung im fluorierten Molekül zu rechnen ist.
- **Bioisostere Analogie:** Sowohl Fluor als auch Hydroxyfunktionen sind als Elektronenpaardonatoren bei der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligt. Zudem besitzen sie ähnliche Bindungslängen zum Kohlenstoff (C-F: 1,39 Å, C-OH: 1,43 Å). Diese Vorgehensweise birgt den Vorteil, dass sich, ausgehend von der Leitstruktur, die Hydroxylgruppe meist einfach in eine Abgangsgruppe überführen (z. B. durch eine Tosylierung) und anschließend direkt markieren lässt.
- **Funktionelle Analogie:** Eine weitere Möglichkeit, Fluor in ein Molekül einzubringen, besteht darin, funktionelle Gruppen im Zielmolekül durch entsprechende, sich möglichst ähnlich verhaltende Fluoranaloga zu ersetzen. Eine in diesem Zusammenhang oft benutzte Verfahrensweise ist die Substitution von Methylgruppen durch Fluorethylgruppen. Die entsprechenden Fluormethylgruppen sind meist metabolisch instabil. Daher werden häufiger  $^{18}\text{F}$ -fluorethylierte als  $^{18}\text{F}$ -fluormethylierte Derivate von bekannten  $^{11}\text{C}$ -methylierten Radiopharmaka synthetisiert und evaluiert. Beispielfähig sei hier das  $^{18}\text{F}$ Fluorethyl-cholin [60] als fluoriertes Analogon des [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholins genannt.

Prinzipiell ist jedoch jede Modifikation der Leitstruktur hinsichtlich eventuell resultierender pharmakologischer Effekte, wie z. B. Lipophilie, Metabolisierung oder Veränderung der biologischen Affinität, aufgrund der besonde-

■ **Tab. 3.3** Wichtigste Prozesse zur Produktion von Fluor-18. Daten aus Wester 2003 [155]

Kernreaktion	Energiebereich [MeV]	Target	Produkt	Spezifische Aktivität [GBq/ $\mu\text{mol}$ ]
$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	11→0	Ne(−0,2 % $\text{F}_2$ )	$^{18}\text{F}\text{F}_2$	0,04-0,4
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	16→0	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	$^{18}\text{F}\text{F}^-_{\text{aq}}$	6,3·10 <sup>4</sup>

ren Eigenschaften des Fluors sorgfältig zu überprüfen [56]. Dabei kommt es im Allgemeinen durch Einführung des Fluors zu einer Erhöhung der Lipophilie ( $H \rightarrow F$ ,  $CH_3 \rightarrow CF_3$ ), was zu einem veränderten Membrantransport (z. B. Blut-Hirn-Schranke) und einer höheren unspezifischen Bindung des Radiopharmakons führen kann. Des Weiteren führen C-F-Bindungen aufgrund ihrer hohen Bindungsenergie (444 kJ/mol) auch häufig zu einer geringeren Metabolisierungsrate des Moleküls und somit zu einer besseren Bioverfügbarkeit. Diese »orthogonale« Reaktivität von C-F- gegenüber C-H-Bindungen macht man sich z. B. bei der Entwicklung von Suizid-Inhibitoren von Enzymen (z. B. Difluormethyl-Ornithin) und Zytostatika (z. B. Fluoruracil) zunutze.

Die eigentliche Einführung von Fluor-18 in die jeweiligen Markierungsvorläufer lässt sich dabei grob in 3 grundlegende Verfahren unterteilen: die elektrophile Fluorierung, die nukleophile Fluorierung und die Fluorierung mittels einer prosthetischen Gruppe, welche im Folgenden nun näher erläutert werden sollen.

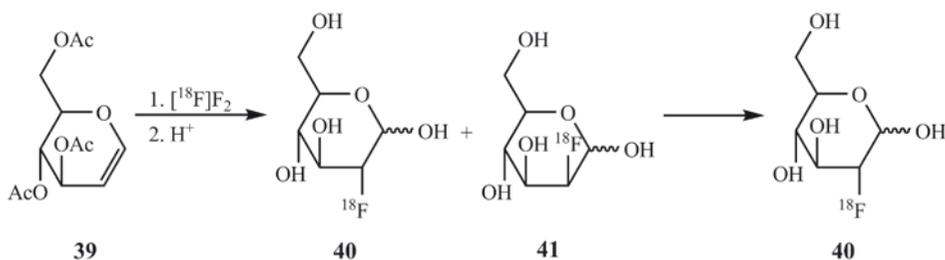
### Elektrophile Fluorierung

Historisch betrachtet ist die elektrophile Fluorierung das erste routinemäßig eingesetzte  $^{18}F$ -Markierungsverfahren. Hierbei wird ein stark polarisiertes Fluorierungsreagens mit elektronenreichen ungesättigten Verbindungen, zumeist Aromaten, umgesetzt. Als Fluorierungsmittel werden hierbei zumeist  $[^{18}F]F_2$ ,  $[^{18}F]XeF_2$  und  $[^{18}F]$ Acetylhypofluorit eingesetzt. Die beiden Letztgenannten stellen mildere Fluorierungsmittel als  $[^{18}F]F_2$  dar und werden entweder durch Zugabe von Xenon zum Ne-Gastarget oder durch Einleiten des  $[^{18}F]F_2$ -Gases durch eine Ammoniumacetat/Eisessig-Lösung erhalten. Ein Nachteil dieser Fluorierungsreaktionen ist allerdings die fehlende Regiospezifität aromatischer Substitutionen, weshalb es bei solchen Markierungen zu Isomergemischen kommt.

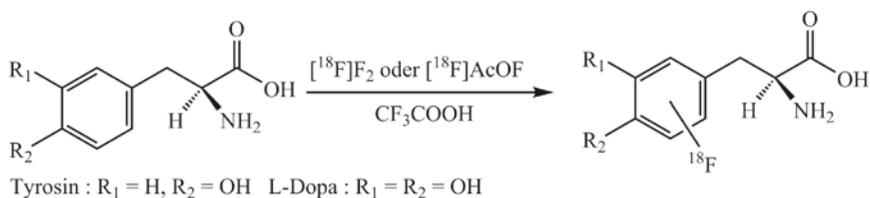
Außerdem liegen die elektrophilen Fluorierungsmittel aufgrund der verwendeten Kernreaktion mit  $F_2$ -Zusatz im Target im Gegensatz zu den nukleophilen Markierungsreagenzien nur geträgert vor (► Abschn. 3.5.1). Das Vorliegen von  $F_2$  als  $[^{18}F^{19}F]F_2$  bedingt, dass die radiochemische Ausbeute maximal 50 % betragen kann (da beide Fluorotope im  $^{18}F$ - $^{19}F$ -Molekül nahezu die gleiche Reaktivität besitzen und ein Fluoratom als HF »verloren geht«). Daher werden sie nur zur Markierung von Substanzen angewendet, bei denen es nicht auf eine hohe spezifische Aktivität ankommt (zumeist bei Radiopharmaka wie Aminosäuren, Kohlenhydraten oder Fettsäuren) [142].

Anfänglich wurde auch die 2- $[^{18}F]$ Fluor-2-desoxy-D-glukose (2- $[^{18}F]$ FDG), das bis dato klinisch bedeutendste PET-Radiopharmakon, über die elektrophile  $^{18}F$ -Fluorierung dargestellt (► Abb. 3.23) [68]. Dieser Reaktionsweg hatte neben einer geringen spezifischen Aktivität des 2- $[^{18}F]$ FDG allerdings auch einige Nachteile, wie eine niedrige radiochemische Ausbeute und die Bildung von Nebenprodukten (z. B. die Bildung von 2- $[^{18}F]$ Fluor-2-desoxy-D-mannose [41]). Daher wurde dieses Verfahren später durch einen alternativen Syntheseweg über eine nukleophile  $^{18}F$ -Fluorierung ersetzt.

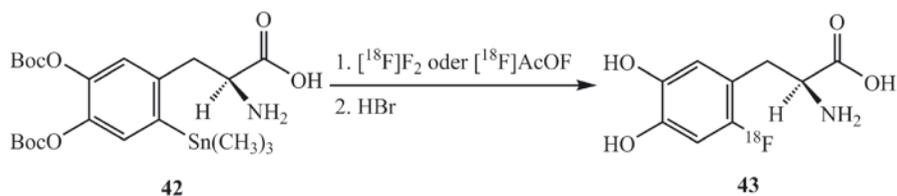
Die Anwendung der elektrophilen Fluorierung betrifft heute deshalb hauptsächlich die Darstellung einiger aromatischer Aminosäuren, wie 2- $[^{18}F]$ Fluor-L-tyrosin oder 6- $[^{18}F]$ Fluor-L-dopa (► Abb. 3.24), von denen nur das 6- $[^{18}F]$ Fluor-L-dopa eine hohe klinische Relevanz besitzt. Eine Möglichkeit, die geringe Regioselektivität der elektrophilen  $^{18}F$ -Fluorierungsreagenzien zu erhöhen, be-



► Abb. 3.23 Synthese von 2- $[^{18}F]$ FDG (40) mittels elektrophiler Fluorierung



► Abb. 3.24 Elektrophile  $^{18}F$ -Fluorierung aromatischer Aminosäuren



■ Abb. 3.25 Synthese von 6-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-dopa (**43**) durch Fluordemetallierung an einem Stannyl-Vorläufer (**42**)

steht in einer Demetallierungsreaktion. Man verwendet dazu Aryltrimethyl-Metallverbindungen als Markierungsvorläufer, in welche sich [ $^{18}\text{F}$ ]F $_2$  oder [ $^{18}\text{F}$ ]AcOF durch Substitution der Trimethyl-Metallgruppe sehr selektiv einführen lassen (■ Abb. 3.25) [115].

### Nukleophile Direktfluorierung

Die nukleophile Direktfluorierung ist heute die wichtigste Methode, Fluor-18 in ein Molekül einzuführen. Das für diese Variante benötigte [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid wird mittels der  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Kernreaktion hergestellt, weshalb es in hohen spezifischen Aktivitäten produziert werden kann. Da das Fluorid wegen seiner großen Ladungsdichte in wässriger Lösung sehr große Solvathüllen ausbildet und durch azide Protonen sehr leicht protoniert wird, müssen sehr spezifische Reaktionsbedingungen gewählt werden, die verhindern, dass die große Nukleophilie des Fluors durch die o. g. Prozesse maskiert wird.

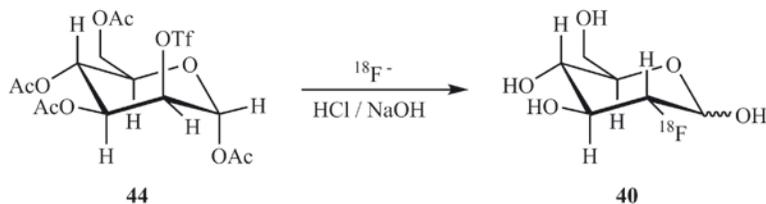
Als Lösungsmittel werden dipolar aprotische Lösungsmittel (Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid) eingesetzt, die dissoziierend auf Salze wirken, indem sie das Kation solvatisieren, mit dem [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid aber nur geringe Wechselwirkungen eingehen [9]. Um die Solvatation des [ $^{18}\text{F}$ ]Kaliumfluorids weiter zu verbessern, gibt man der Lösung Phasentransfer-Katalysatoren (PTK) zu. Besonders bewährt haben sich Aminopolyether, wie z. B. Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2 oder Tetraalkylammoniumhydroxide bzw. -carbonate [31]. Im Falle des Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2 sind die Effekte der Anionenaktivierung besonders drastisch, da die 3-dimensionale Komplexierung des Kaliums durch den Kryptanden praktisch zu einem nackten  $^{18}\text{F}$ -Anion mit sehr ausgeprägter Nukleophilie führt. Des Weiteren werden durch die Zugabe nichtnukleophiler, basischer Anionen, wie Oxalat oder Carbonat, basische Reaktionsbedingungen herbeigeführt, die eine Bildung von [ $^{18}\text{F}$ ]HF

verhindern. Sie dienen gleichzeitig als nichtisotoper Träger und verhindern so auch eine übermäßige Adsorption des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorids an der Wand des Reaktionsgefäßes.

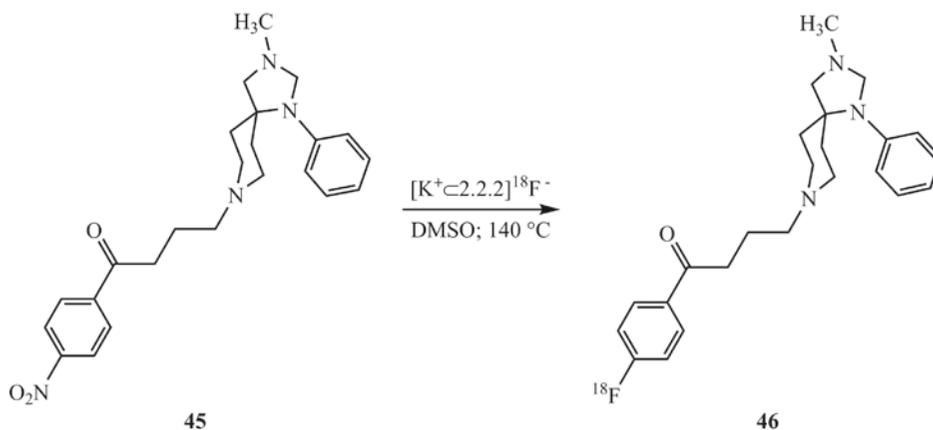
Um optimale Ergebnisse bei der nukleophilen Fluorierung zu erreichen, muss die Reaktion schließlich unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden. Dazu wird die wässrige [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid-Lösung aus dem Target über einen Anionenaustauscher gegeben, auf dem das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid fixiert wird und das [ $^{18}\text{O}$ ]Wasser abgetrennt werden kann. Mithilfe einer Lösung aus der geeigneten Hilfsbase und dem Phasentransfer-Katalysator in Acetonitril wird das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid vom Anionenaustauscher in ein Reaktionsgefäß eluiert und bei 80–100 °C bis zur Trockene eingedampft. Diese azeotrope Destillation dient neben der Entfernung des Wassers auch der Bildung des anionenaktivierenden Komplexes. Zumeist wird bei aliphatischen, nukleophilen  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungen auf das System Kryptofix<sup>®</sup> 2.2.2./Kaliumcarbonat zurückgegriffen, da es i. Allg. die höchsten radiochemischen Ausbeuten erbracht hat.

Aufgrund der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen folgen  $^{18}\text{F}$ -Markierungen einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus. Dadurch sind bei geeigneten Markierungsvorläufern auch stereospezifische Substitutionen möglich, da das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorid in anti-Stellung zur Abgangsgruppe eintritt (Walden-Umkehr [9]). Das bekannteste Beispiel hierfür ist die heute üblicherweise durchgeführte Synthese der 2-[ $^{18}\text{F}$ ]FDG, dem wohl bekanntesten Radiopharmakon, welche ausgehend von dem vollständig acetylierten Mannosevorläufer (**44**) durch Substitution der Triflatgruppierung gegen Fluor-18 und anschließender Abspaltung der Acetylreste dargestellt wird (■ Abb. 3.26) [58].

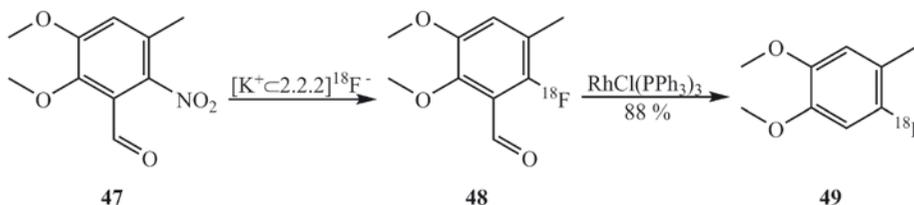
Eine weitere wichtige Methode Fluor-18 einzuführen, ist die nukleophile aromatische Substitution, da die so dargestellten fluorierten aromatischen Verbindungen meist eine hohe metabolische Stabilität aufweisen. Zur Durch-



■ Abb. 3.26 Synthese der 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-2-deoxy-D-glucose (**40**) durch nukleophile aliphatische Substitution



■ Abb. 3.27 Nucleophile  $^{18}\text{F}$ -Markierung des N- $^{18}\text{F}$ Methylpiperons (46)



■ Abb. 3.28 Nucleophile aromatische Fluorierung von Aromaten unter Verwendung eines Wilkinson-Katalysators

führung der nucleophilen aromatischen Fluorierung benötigt man zur Aktivierung des Aromaten einen stark elektronenziehenden Substituenten in ortho- oder para-Stellung zu einer geeigneten Abgangsgruppe. Als aktivierende Substituenten finden vor allem Nitro-, Carbonyl- oder Cyanogruppen Verwendung, als Abgangsgruppen zumeist Nitrofunktionen und Trimethylammoniumsalze (mit Gegenionen wie Triflat, Tosylat, Perchlorat oder Iodid), aber auch Chlor, Brom und Iod. Neben Kaliumcarbonat finden bei diesen Substitutionen auch häufiger Oxalat oder Natriumhydrogencarbonat als Basen Verwendung [121], da es ansonsten bei den meist hohen Reaktionstemperaturen dieses Reaktionstypus zu Zersetzungsreaktionen kommt. Ein klassisches Beispiel für die nucleophile aromatische Substitution ist die  $^{18}\text{F}$ -für- $\text{NO}_2$ -Substitution zur Darstellung des N- $^{18}\text{F}$ Methylpiperons (46) in einer einstufigen Synthese (■ Abb. 3.27) [59].

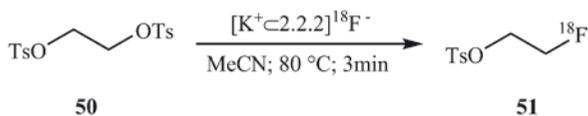
Eine interessante Alternative, um auch nichtaktivierte Aromaten für die nucleophile aromatische Fluorierung zugänglich zu machen, besteht darin, vorübergehend eine Carbonylfunktion in einen Aromaten einzuführen. Dies kann dann nach abgeschlossener Markierungsreaktion durch Behandlung mit dem Wilkinson-Katalysator ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ) wieder entfernt werden. Eine systematische Untersuchung an Modellverbindungen zeigte hierbei eine nahezu quantitative Entfernung der Carbonylgruppe (■ Abb. 3.28) [139].

### Fluorierung mittels prosthetischer Gruppen

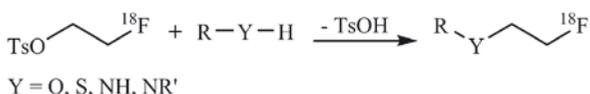
Ein weiteres wichtiges Verfahren ist das Einführen des Fluor-18 über eine prosthetische Gruppe. Dabei wird das  $^{18}\text{F}$  zuerst in ein kleines, gut zu fluorierendes Molekül eingeführt und anschließend mit dem zu markierenden Molekül umgesetzt. Diese Methode bietet den Vorteil, dass bei der Kopplung der prosthetischen Gruppe mit dem Markierungsvorläufer nicht mehr die speziellen Reaktionsbedingungen eingehalten werden müssen, die es bei einer Direktfluorierung zu beachten gilt. So lassen sich z. B. Markierungen unter wässrigen Bedingungen oder in Anwesenheit acider Protonen durchführen.

Als prosthetische Gruppen wurden bisher  $^{18}\text{F}$ -fluorierete Moleküle zur Acylierung [13], [15], [71], [111], [149], Alkylierung [78], Amidierung [61], [73], Imidierung [78], Oximbildung [118] und zur photochemischen Konjugation [81] eingesetzt. Dabei haben sich insbesondere  $^{18}\text{F}$ -markierte Alkyltosylate [13], [14], -triflate [113], -bromide [23], [28], [161] und -iodide [7] zur Fluoralkylierung etabliert. Als wichtigster Vertreter der Alkylierungsagentien ist das 2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyltosylat (51) zu nennen (■ Abb. 3.29).

Die Reinigung des 2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyltosylats erfolgt mittels Festphasenextraktion oder HPLC, wodurch die Verbindung nach einer Gesamtsynthesedauer von 30–40 min und einer radiochemischen Ausbeute von 60–80 % zur Verfügung steht. Durch Umsetzung des 2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyl-



■ Abb. 3.29 Synthese des 2-[<sup>18</sup>F]Fluorethyltosylats (51)



■ Abb. 3.30 Allgemeines Schema einer <sup>18</sup>F-Fluorethylierung mit 2-[<sup>18</sup>F]Fluorethyltosylat

tosylats mit nukleophilen Gruppen, wie Amino-, Hydroxy- und Thiolgruppen, lassen sich diese meist in hohen radiochemischen Ausbeuten <sup>18</sup>F-fluorethylieren (■ Abb. 3.30). Anwendung findet diese Methode z. B. bei der Synthese des [<sup>18</sup>F]Fluorethyl-cholins [60] und des O-(2-[<sup>18</sup>F]Fluorethyl)-L-tyrosins [155].

In Analogie zur <sup>11</sup>C-Methylierung wurden auch entsprechende <sup>18</sup>F-markierte Synthone ([<sup>18</sup>F]Fluorbrommethan und [<sup>18</sup>F]Fluoriodmethan) synthetisiert und zur Darstellung von Radiopharmaka eingesetzt. Dabei zeigte sich allerdings, dass derartige Derivate im Allgemeinen nur eine sehr geringe metabolische Stabilität besitzen. Dies resultiert meist in einer sehr hohen Knochenaufnahme, bedingt durch die Defluorierungsreaktionen. Ein interessanter Ansatz, diese Metabolisierung deutlich zu erniedrigen, wurde in jüngerer Zeit gezeigt. Dabei verwendeten die Autoren deuterierte Alkylantien zur Synthese eines Radioliganden für den peripheren Benzodiazepinrezeptor (■ Abb. 3.31) [162]. Aufgrund der höheren Stabilität der C-D-Bindung gegenüber der C-H-Bindung kam es im Rattenmodell zu einer deutlich verminderten Metaboli-

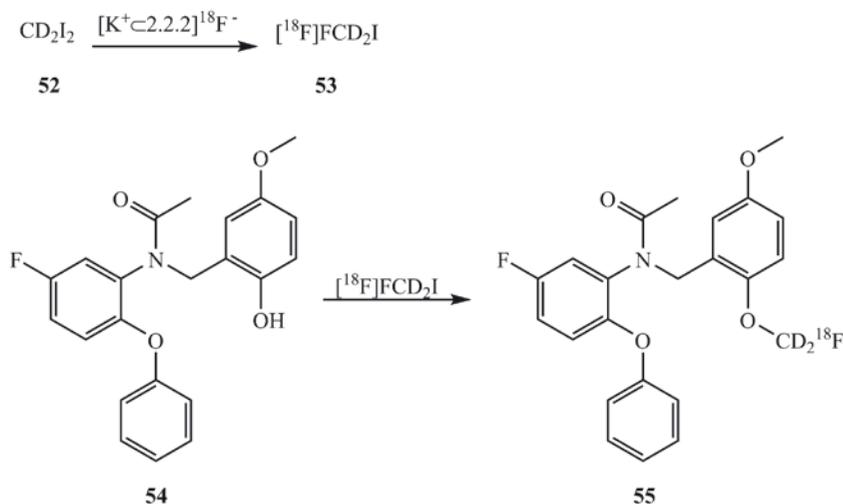
sierung bei gleichzeitig unveränderter Kinetik in den Organen.

Neben diesen aliphatischen Synthone werden aber auch <sup>18</sup>F-markierte Phenylderivate aufgrund ihrer hohen metabolischen Stabilität eingesetzt. Beispielhaft sei hier auf die <sup>18</sup>F-Fluorbenzylierung eines D<sub>2</sub>-Rezeptorliganden hingewiesen (■ Abb. 3.32).

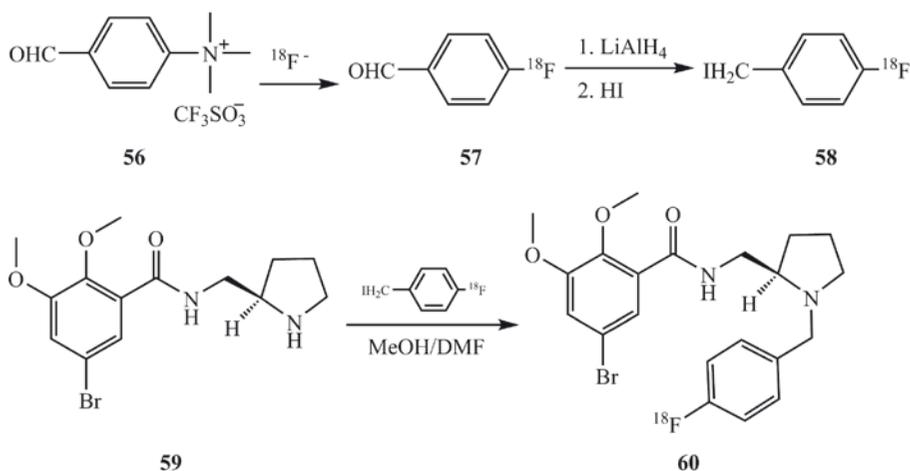
Die Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition von Alkinen an Aziden unter Ausbildung eines Triazolrings stellt ein Verfahren dar, bei dem 2 Moleküle unter sehr milden Bedingungen miteinander verknüpft werden können. In jüngeren Studien wurde diese sog. Klick-Reaktion auch zur <sup>18</sup>F-Markierung von Peptiden mittels entsprechender prosthetischer Gruppen angewendet. Vorteilhaft an dieser Methode ist neben den schonenden Reaktionsbedingungen, insbesondere für Markierungen an komplexeren Biomolekülen, speziell die hohe Selektivität der Reaktion, welche eine gezielte Markierung im Molekül ermöglicht. In ersten Anwendungen wurden Alkintosylate markiert und mit azidfunktionalisierten Peptiden umgesetzt (■ Abb. 3.33) [98].

Die markierten Peptide konnten in guten bis sehr guten radiochemischen Ausbeuten (55–99 %) bei kurzen Reaktionszeiten (10 min) und Raumtemperatur unter basischen Bedingungen dargestellt werden. Die Aufreinigung erfolgte durch Festphasenextraktion an einer C18-Phase, Elution und anschließendem Abdampfen von nicht abreagiertem [<sup>18</sup>F]Fluoralkin.

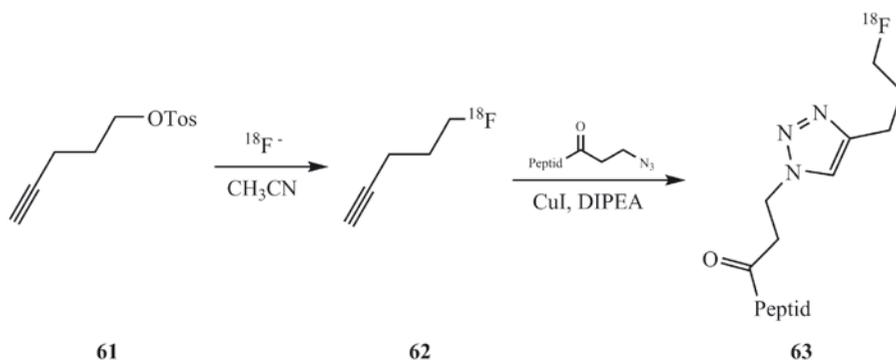
Alternativ lässt sich die Huisgen-Cycloaddition durch Umsetzung von [<sup>18</sup>F]Fluoralkylaziden mit alkinfunktionalisierten Peptiden erreichen. Eine erste Studie dieser Methode wurde durch <sup>18</sup>F-Markierung eines Tosylethylazids (64) und anschließende Kopplung mit Alkinderivaten durchgeführt (■ Abb. 3.34) [50].



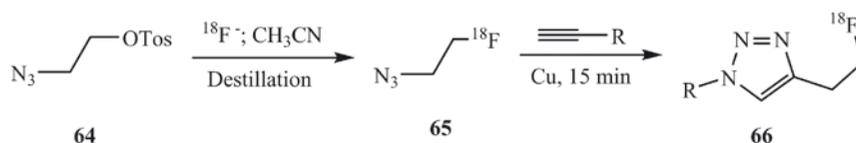
■ Abb. 3.31 Synthese von [<sup>18</sup>F]FDDAA1106 (55) durch Fluoralkylierung mit [<sup>18</sup>F]FCD<sub>2</sub>I (53)



■ Abb. 3.32 Darstellung von [ $^{18}\text{F}$ ]NCQ 115 (60) mittels  $^{18}\text{F}$ -Fluorbenzylierung



■ Abb. 3.33 Synthese von  $^{18}\text{F}$ -fluorierten Peptiden über die Klick-Reaktion mittels [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoralkinen



■ Abb. 3.34 Synthese von  $^{18}\text{F}$ -fluorierten Molekülen über die Klick-Reaktion mittels [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethylazid (65)

Vorteilhaft an dieser Methode ist u. A., dass die Azidkomponente die prosthetische Gruppe in dieser Reaktion darstellt, da Azide zu explosionsartigen Zersetzungsreaktionen neigen [17] und Alkine chemisch besser zu synthetisieren sind. Das [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethylazid konnte in einer guten radiochemischen Ausbeute von 55 % durch Destillation isoliert werden. Die anschließende Umsetzung mit den Alkylderivaten erfolgte unter  $\text{Cu(I)}$ -Katalyse bei variierenden Reaktionstemperaturen. Während bei Raumtemperatur die radiochemischen Ausbeuten in Abhängigkeit vom verwendeten Alkin schwankten, zeigten bei einer Erhitzung auf  $80^\circ\text{C}$  nahezu alle Derivate sehr gute radiochemische Ausbeuten.

Neben Peptiden wurden auch Kohlenhydrate, DNA-Basen und andere Derivate mittels der Klick-Reaktion

markiert. Eine gute Übersicht hierzu geben Glaser und Robbins [51] sowie Ross [128].

### 3.6 Gallium-68

Gallium-68 stellt sicherlich das Radionuklid dar, das in den letzten Jahren einen großen Zugewinn an Bedeutung in der Forschung, aber auch in der klinischen Routine erlangt hat. Neben seinen guten Isotopeneigenschaften ( $t_{1/2} = 67,7$  min,  $\beta^+$ -Anteil = 89,1 %,  $E_{\beta^+_{\text{max}}} = 1,9$  MeV) liegt der besondere Vorteil des Gallium-68 in seiner vom Zyklotron unabhängigen Produktionsroute begründet, dem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator, der neben einer langen Verwendbarkeit auch eine nahezu permanente Versorgung mit Gal-

lium-68 gewährleistet. Bedingt durch seinen metallischen Charakter beruht die radiopharmazeutische Chemie des Gallium-68 auf der Koordinationschemie. Daraus resultiert eine völlig andere Markierungschemie und -strategie verglichen mit den »organischen« PET-Isotopen. Aktuelle Übersichten zur Herstellung des Mutternuklids, zum Generator selbst und zur  $^{68}\text{Ga}$ -Markierungschemie finden sich unter Fani et al. 2008 [43], Rösch und Filosofov 2008 [125], Rösch und Knapp 2003 [126] sowie Rösch und Riss 2010 [127].

### 3.6.2 Herstellung von Gallium-68

Prinzipiell lässt sich Gallium-68 zwar auch direkt am Zyklotron mittels der  $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ -Kernreaktion herstellen, aber aufgrund des geringeren Arbeitsaufwands und der besseren Verfügbarkeit erfolgt die Produktion dieses Radioisotops üblicherweise mittels des  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generators. Das hierfür benötigte Germanium-68 wird über die  $^{69}\text{Ga}(p,2n)$ -Kernreaktion an leistungsstarken Zyklotronen produziert. Das abgetrennte Germanium wird dann auf einer anorganischen Matrix adsorbiert, zumeist bestehend aus Oxiden der vierwertigen Metalle Sn(IV), Ti(IV) oder Zr(IV). Das aus dem Zerfall des Germanium-68 generierte Gallium-68 kann unter sauren Bedingungen (0,1–1,0 N HCl) von der Matrix eluiert werden. Aufgrund des säkularen Gleichgewichts und der kurzen Halbwertszeit des  $^{68}\text{Ga}$

können bereits 1 h nach der letzten Elution 46 % der max. möglichen  $^{68}\text{Ga}$ -Aktivität eluiert werden. Nach 1, 2 oder 3 Halbwertszeiten sind 50 %, 75 % bzw. 87,5 % der theoretisch möglichen  $^{68}\text{Ga}$ -Aktivität neu generiert. ■ Abb. 3.35 zeigt den Anstieg der Verfügbarkeit neu generierter  $^{68}\text{Ga}$ -Aktivität nach einer vorhergehenden Elution.

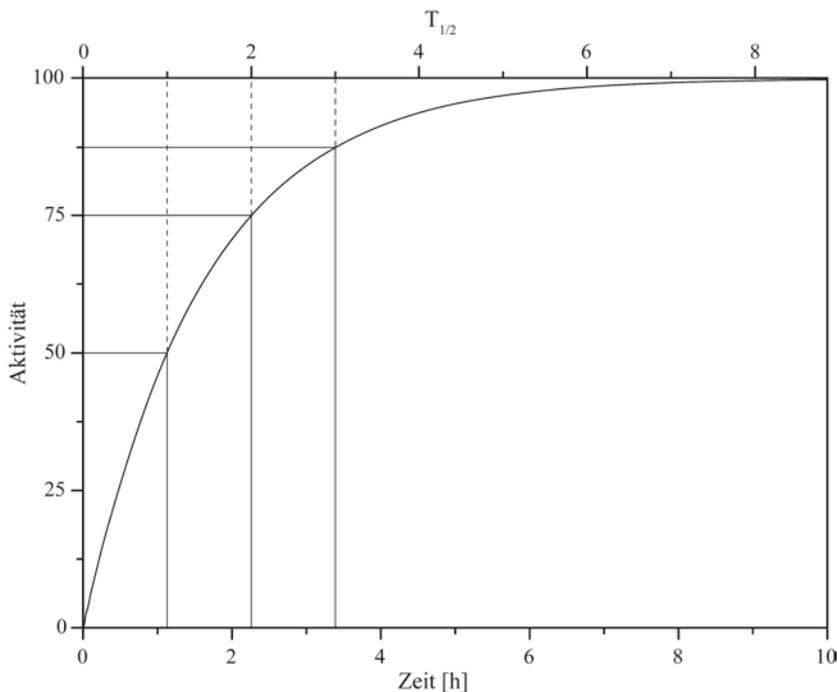
Die lange Halbwertszeit des Germanium-68 ermöglicht eine klinische Nutzung des Generators von etwa einem halben Jahr.

### 3.6.3 Markierungen mit Gallium-68

Die unmittelbare klinische Verwendung des »freien«  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  oder seiner hydrolysierten Spezies ist medizinisch nicht indiziert. Die Markierung von Biomolekülen mit Gallium-68 erfordert eine thermodynamisch und kinetisch stabile Komplexbildung des dreiwertigen Ga(III) mit geeigneten Chelatoren.

Ähnlich wie bei der radiopharmazeutischen Chemie des  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  können (a) die entstehenden  $^{68}\text{Ga}$ -Ligand-Komplexe entweder selbst pharmakologisch interessante Eigenschaften aufweisen und für bestimmte Fragestellungen eingesetzt werden oder (b) die  $^{68}\text{Ga}$ -Ligand-Einheiten als weitgehend inerte Struktur zur Ankopplung an medizinisch relevante Targetingvektoren dienen.

Da  $^{68}\text{Ga}$ -markierte Radiopharmaka auf der Verfügbarkeit kommerzieller  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgeneratoren



■ Abb. 3.35 Generierungskinetik von  $^{68}\text{Ga}$  auf der Generatorsäule nach vorheriger Komplettelution

beruhen, muss zuerst den Qualitätsparametern dieses Generatorsystems Aufmerksamkeit gewidmet werden. Wichtige Kenngrößen sind:

- Die prozentuale  $^{68}\text{Ga}$ -Elutionsausbeute (üblicherweise  $< 100\%$  und von initial ca. 90 bis 70 % an mit der Nutzungsdauer bzw. der Anzahl der Elutionen fallend)
- Der  $^{68}\text{Ge}$ -Durchbruch im Eluat (je nach Generatortyp von initial ca. 0,001 bis 0,01 % an mit der Nutzungsdauer bzw. der Anzahl der Elutionen ansteigend)
- Der Gehalt an Metallionen im Eluat, die die  $^{68}\text{Ga}$ -Markierungen negativ beeinträchtigen (v. a. das inhärent aus dem  $^{68}\text{Ga}$ -Zerfall auf der Generatorsäule generierte  $^{62}\text{Zn}(\text{II})$ , das  $\text{Fe}(\text{III})$  und die  $\text{Mn}(\text{IV})$ -Ionen der Generatormatrix)
- Volumen und Konzentration der zur Elution verwendeten Salzsäure (wobei hohe Volumina und hohe HCl-Konzentrationen auf die  $^{68}\text{Ga}$ -Markierungen kontraproduktiv wirken)

Aufgrund der im  $^{68}\text{Ga}$ -Eluat vorhandenen Verunreinigungen an Metallionen wurden verschiedene Methoden entwickelt, um diese nichtisotopen Kontaminationen abzutrennen bzw. diese zu vermindern:

- **Fraktionierung:** Bei dieser Methode macht man sich zunutze, dass ca. 60–80 % der Gesamtaktivität des Generatoreluats (ca. 10 ml) in einem relativ kleinen Volumen (1–2 ml) eluiert werden [18]. Durch Fraktionierung des Eluats lassen sich nun die Fraktionen mit der höchsten Volumenaktivität abtrennen, wodurch eine Anreicherung des Gallium-68 gegenüber den metallischen Kontaminationen erzielt wird. Es handelt sich daher nicht wirklich um eine Aufreinigung, sondern nur um eine Anreicherung des Radisotops gegenüber den Verunreinigungen, bei der zudem ca. 20–40 % der Aktivität verlorengehen.
- **Anionenaustausch-Chromatographie:** Durch Ansäuern des 0,1-N-HCl-Generatoreluats auf eine 5,5-N-Salzsäurekonzentration wird ein  $[\text{GaCl}_4]^-$ -Komplex gebildet, der auf einem Anionenaustauscher fixiert werden kann [104]. Durch Waschen mit 5,5-N-HCl und Eluieren des Gallium-68 mit Wasser wird eine effiziente Abtrennung von Germanium-68 (bedingt durch evtl. Generatordurchbruch) erzielt. Eine Abtrennung von  $\text{Zn}(\text{II})$ , dem Zerfallsprodukt des  $^{68}\text{Ga}$ , oder  $\text{Fe}(\text{III})$ , zumeist aus der Generatormatrix, wird hierbei allerdings nicht erreicht.
- **Kationenaustausch-Chromatographie:** Bei diesem Verfahren wird das Generatoreluat direkt über einen Kationenaustauscher gegeben, wodurch das Gallium-68 im Gegensatz zum Germanium-68 fixiert wird [5], [163]. Danach wird das Kationenaustauscherharz mit 1 ml einer 80 % Aceton/0,15-N-HCl-Lösung gewaschen, um das  $\text{Zn}(\text{II})$  und das  $\text{Fe}(\text{III})$  zu entfernen. Abschließend wird mit 0,4 ml einer 97,6 % Aceton/

0,05-N-HCl das Gallium-68 eluiert, welches dann direkt zur Markierung eingesetzt werden kann. Mithilfe dieser Methode wird das anfängliche Volumen des Generatoreluats auf 400  $\mu\text{l}$  eingengt und eine Anreicherung des Durchbruchs bzw. der metallischen Kontaminationen von  $^{68}\text{Ge}(\text{IV})$ ,  $\text{Zn}(\text{II})$ ,  $\text{Ti}(\text{IV})$  und  $\text{Fe}(\text{III})$  um die Faktoren  $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^2$  und 10 erzielt.

### Markierung von nichtfunktionalisierten Chelatoren

Die eigentliche Markierung mit Gallium-68 erfolgt durch Komplexierung mit dem Liganden (Chelator) in der Regel unter wässrigen Bedingungen. Dies ist insbesondere bei Markierungen von Peptiden und Kohlenhydraten von Vorteil, da diese im Allgemeinen nur eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzen.

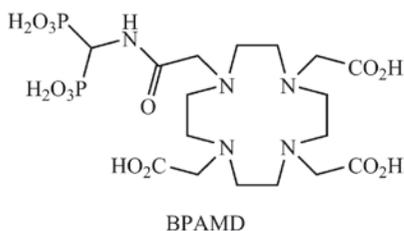
Aufgrund der verbesserten kinetischen Stabilität werden zunehmend makrozyklische Chelatoren statt ihrer offenkettigen Variante verwendet, siehe z. B. DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) oder NOTA (1,4,7-Triazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure) anstelle von DTPA (Diethyltriaminpentaessigsäure) oder EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure).

Als Chelatoren für das Gallium-68 werden daher gegenwärtig nahezu ausschließlich DOTA und NOTA bzw. deren Derivate eingesetzt (■ Abb. 3.36). Während DOTA, ein aus Lanthanidenchemie bekannter Komplexbildner, lange Zeit aufgrund seiner etablierten Chemie und der kommerziellen Verfügbarkeit seiner Derivate »der« Chelator für  $^{68}\text{Ga}$  war, stellt NOTA einen noch besser auf die Eigenschaften des Gallium abgestimmten Chelator dar. Dies zeigt sich neben den thermodynamischen Stabilitätskonstanten der beiden Komplexe ( $\log K_{\text{Ga}(\text{III})\text{-DOTA}} = 21,33$ ;  $\log K_{\text{Ga}(\text{III})\text{-NOTA}} = 30,98$ ) auch in den für die Markierungen benötigten Temperaturen dar. Typischerweise arbeitet man bei der  $^{68}\text{Ga}$ -Markierung von DOTA bei 80–100 °C, wohingegen man bei der Markierung von NOTA meist nur Temperaturen von 20–40 °C benötigt [151]. Dennoch lassen sich mit beiden Chelatoren stabile, für die PET geeignete Radiopharmaka synthetisieren.

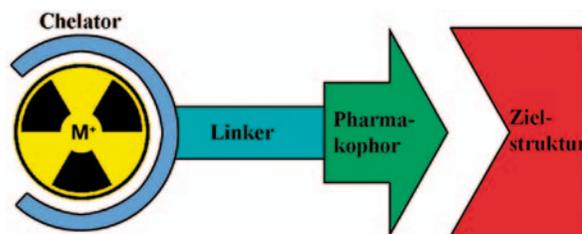
Bei der Markierung ist neben Reaktionstemperatur und Markierungsvorläuferkonzentration dem pH-Wert besondere Beachtung zu schenken, da es bei zu hohen pH-Werten zur Ausbildung extrem unlöslicher Galliumhydroxide kommen kann [70], [109], wodurch sich die radiochemischen Ausbeuten sehr stark erniedrigen würden oder im sauren Bereich die koordinierenden Funktionalitäten der Chelatoren (beispielsweise COOH-Gruppen) protoniert sind. Daher wird bei Markierungen mit Gallium-68 normalerweise in einem pH-Bereich von 2–5 gearbeitet.

Bei Markierung von nichtfunktionalisierten Chelatoren mit Gallium-68 werden die In-vivo-Eigenschaften des gebildeten Komplexes v. a. durch dessen Lipophilie,





■ Abb. 3.39 Struktur des phosphonathaltigen DOTA-Derivates BPAMD



■ Abb. 3.41 Systematischer Aufbau eines bifunktionellen Chelators

bamoyl]methyl}-7,10-bis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)essigsäure) einen guten Kontrast zwischen Knochen und umliegendem Gewebe, eine schnelle und intensive Anreicherung in den Knochenmetastasen und eine hohe In-vivo-Stabilität.

Neben diesen Phosphonat-Komplexen besitzen aber auch andere Chelatoren vorteilhafte biologische Eigenschaften, die mittels der PET genutzt werden könnten. So zeigte sich, dass einige galliumhaltige Komplexe von Schiffbasen eine hohe Affinität zum P-Glycoprotein (P-Gp), einem Effluxtransporter, der bei der Pharmakokinetik vieler Medikamente eine wichtige Rolle spielt, besitzen [137], [138]. In weiteren Untersuchungen wurden neuartige Derivate dieser Schiffbasen untersucht, die ein vielversprechendes Potenzial besitzen [46]. Aus chemischer Sicht interessant ist, dass es bei dieser Markierung zu einer Ringöffnung des Imidazolidins unter Ausbildung des octahedralen, monokationischen Komplexes kommt (■ Abb. 3.40).

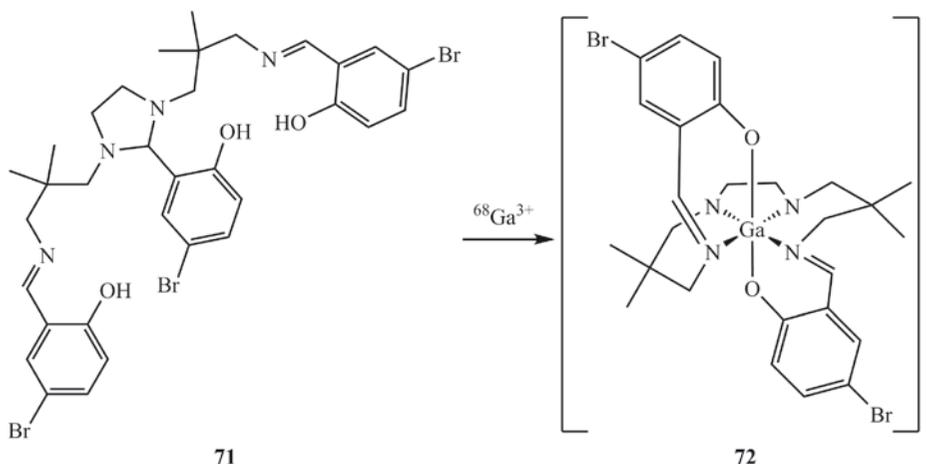
### Markierung von funktionalisierten Chelatoren

Bifunktionelle Chelatoren müssen zusätzlich zur stabilen Koordinierung des  $^{68}\text{Ga}(\text{III})$  eine weitere, nicht für die Ko-

ordinierung des Radionuklids benötigte, chemische Funktion besitzen, die eine kovalente Verknüpfung mit einem Targetingvektor ermöglicht (vgl. [96]). Der systematische Aufbau eines daraus resultierenden Radiopharmakons ist in ■ Abb. 3.41 skizziert.

In der Praxis hat sich außerdem gezeigt, dass es häufig sinnvoll sein kann, zwischen dem Chelator und dem biologisch aktiven Molekül einen sog. Linker einzubringen, um Wechselwirkungen zwischen Chelator und Zielstruktur zu minimieren. Neben einer Minimierung dieser Wechselwirkungen können über den Linker auch die pharmakologischen Eigenschaften des Radiopharmakons modifiziert werden [92]. Als Linker werden häufig Kohlenwasserstoff-, PEG- (Polyethylenglykol) und Polypeptid-Linker, z. B. Polysarcosine, verwendet, wodurch die Bioverteilung durch Veränderung der Gesamtladung und der Lipophilie beeinflusst werden kann [40], [87], [117].

Zur Kopplung der Chelatoren an die pharmakophore Gruppe oder den Linker wurden verschiedene Strategien entwickelt, um diese Reaktion unter milden und/oder selektiven Bedingungen durchführen zu können. Ein Ansatzpunkt hierbei sind Lysinreste von Antikörpern oder Peptiden, die sehr häufig die pharmakophore Gruppe dar-



■ Abb. 3.40 Synthese von  $^{68}\text{Ga}[\text{MFL6.MZ}]$  (72) durch Ringöffnung des Markierungsvorläufers und anschließende Ausbildung des monokationischen, octahedralen Komplexes

stellen. Aufgrund ihrer polaren Eigenschaften befinden sich diese sehr häufig an der Oberfläche und sind somit leicht zugänglich für Kopplungsreaktionen. Einen ersten Ansatz, DOTA über diese Lysinreste mit dem Peptid zu verknüpfen, stellt p-Isothiocyanat-benzyl-DOTA (C-DOTA) dar (Abb. 3.42) [38], [102]. C-DOTA ist wasserlöslich und reagiert unter milden Bedingungen bei leicht alkalischem pH-Wert mit Lysinresten [30]. Um die In-vivo-Stabilität der Radiopharmaka und die radiochemischen Ausbeuten weiter zu verbessern, wurden neue NCS-DOTA-Derivate synthetisiert (z. B. 1B4M-DOTA und CHX-DOTA), die jedoch keinen nennenswerten Verbesserungen erbrachten [22]. Allerdings ist die Synthese der NCS-DOTA-Derivate sehr komplex und aufwändig.

Entsprechende Isothiocyanate wurden auch für NOTA-Derivate synthetisiert, allerdings konnten in ersten Untersuchungen nur chemische Gesamtausbeuten von 7,7 % realisiert werden [32]. In jüngeren Untersuchungen gelang es jedoch, die Ausbeuten deutlich zu steigern [123].

Eine Alternative zu den NCS-Derivaten stellen die Aktivester dar, welche sich in der organischen Chemie zur Bildung von Peptid- oder Amidbindungen bewährt haben. Als erster Aktivester wurde hierbei DOTA-NHS erfolgreich eingesetzt, um Peptide unter milden Bedingun-

gen mit DOTA zu verknüpfen (Abb. 3.43) [79]. Allerdings zeigte sich hierbei auch, dass dieser Aktivester relativ hydrolyseempfindlich ist [94], weswegen weitere Derivate synthetisiert wurden, die ähnliche chemische Ausbeuten erbrachten, aber weniger hydrolyseempfindlich waren (Abb. 3.43) [106].

Da die meisten Peptide mittels Festphasenpeptidsynthese (FPPS) dargestellt werden, wurden auch entsprechende DOTA-Derivate synthetisiert, welche sich im Rahmen dieser Synthese einbringen lassen. Allerdings muss das DOTA-Derivat auch die Anforderungen, die FPPS erfordert, wie z. B. eine ausreichende Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufzuweisen oder nur eine freie funktionelle Gruppe zu besitzen, erfüllen. Der DOTA-tris(t-Butylester) erfüllt diese Anforderungen und lässt sich mit den in der FPPS üblichen Kopplungsreagenzien HATU und HBTU an Aminogruppen von Aminosäuren, insbesondere an den N-Terminus ankoppeln [63]. Um die Aktivierung des DOTA-tris(t-Butylester) (73) mit HATU oder HBTU zu umgehen, wurde auch ein entsprechendes aktiviertes Derivat synthetisiert, der DOTA-tris(t-Butyl)-NHS-ester (74) (Abb. 3.44) [79].

Für onkologische Fragestellungen, für die ein dominanter Anteil der  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Radiopharmaka syntheti-

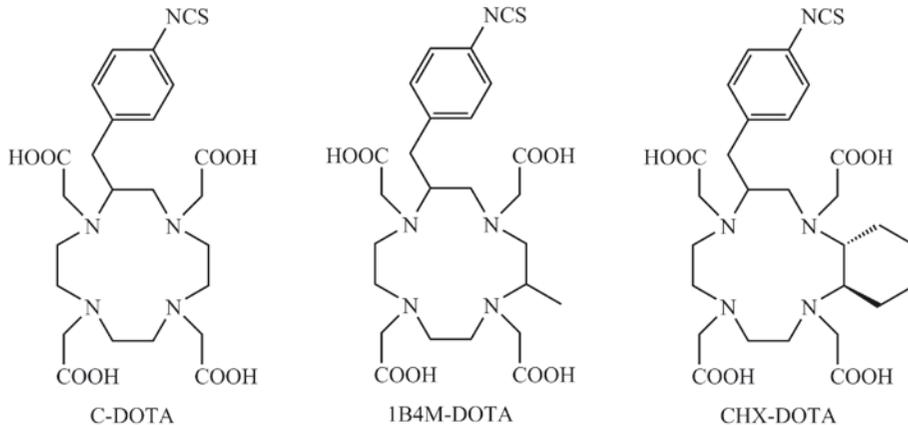


Abb. 3.42 Strukturen einiger NCS-funktionalisierter DOTA-Derivate

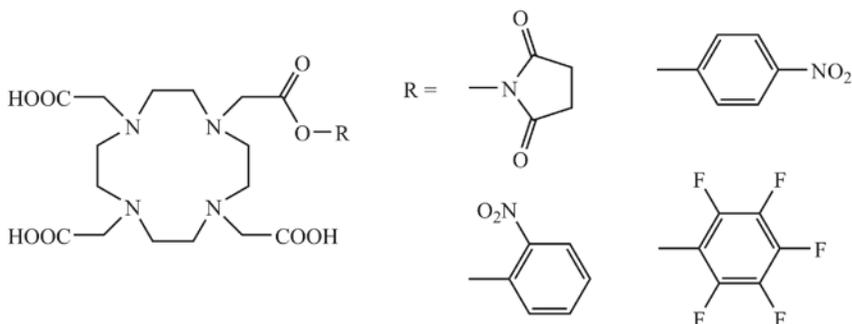
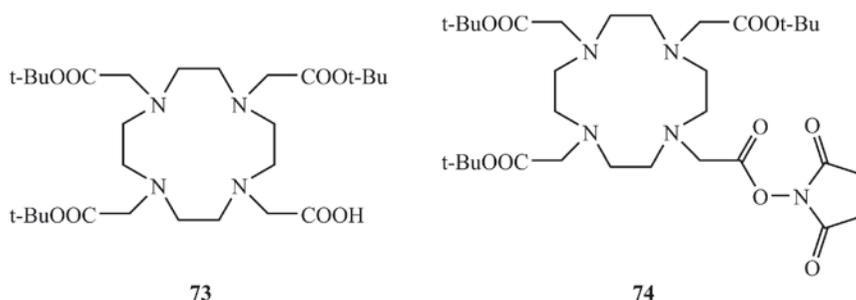


Abb. 3.43 Struktur verschiedener DOTA-Aktivester (DOTA-NHS, DOTA-p-Nitrophenol, DOTA-o-Nitrophenol, DOTA-Pentafluorphenol)



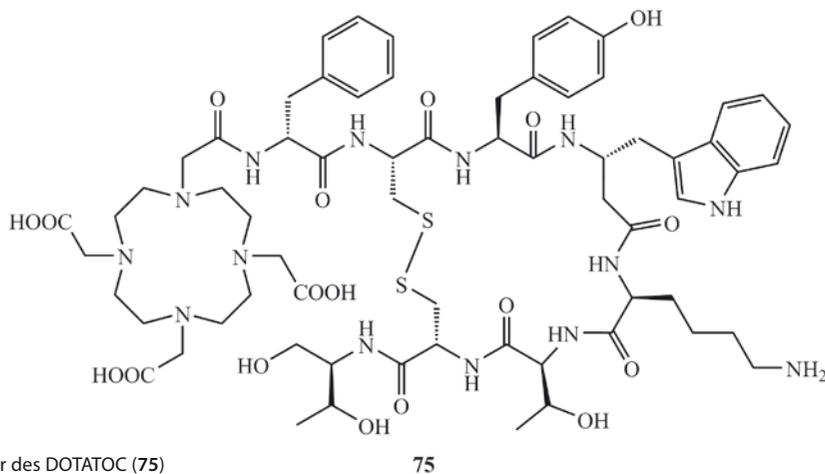
■ Abb. 3.44 Strukturen des DOTA-tris(t-Butylester) und DOTA-tris(t-Butyl)-NHS-esters

siert werden, stehen einige wichtige biologische Targets im Zentrum der Forschung. Eines der wichtigsten stellt der transmembranständige, G-Protein-gekoppelte Somatostatinrezeptor dar, der bei vielen neuroendokrinen Tumoren überexprimiert wird. Daher wurde eine Reihe von Analoga dieses Peptids synthetisiert, deren prominenteste Vertreter das Octreotid, das Octreotat und das Lanreotid sind [37], [72]. Das wohl zurzeit bedeutendste  $^{68}\text{Ga}$ -markierte Deri-

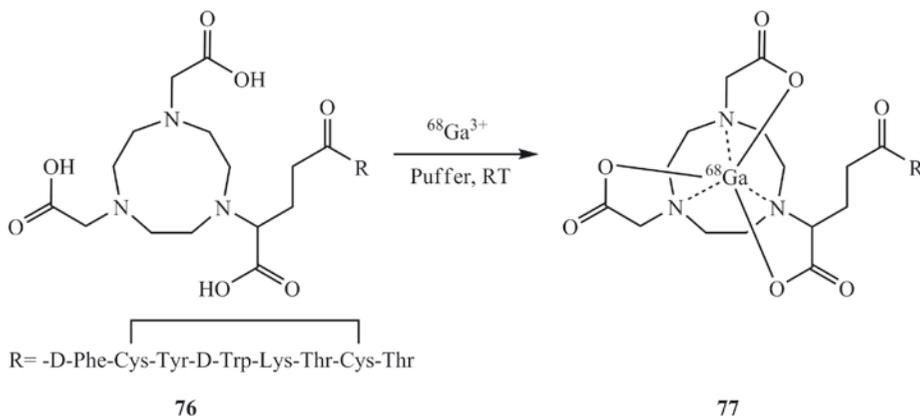
vat stellt das DOTATOC ((DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid [75]) (■ Abb. 3.45) dar.

Aufgrund der großen Bedeutung der Somatostatin-derivate und der günstigen chelatisierenden Eigenschaften des NOTA wurden auch erste  $^{68}\text{Ga}$ -markierte NOTA-Liganden synthetisiert (■ Abb. 3.46).

Neben  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Peptiden für die PET/CT neuroendokriner Tumoren verlaufen stürmische Entwick-



■ Abb. 3.45 Struktur des DOTATOC (75)



■ Abb. 3.46 Synthese von  $^{68}\text{Ga}$ ]NODAGATATE (77)

lungen für eine Reihe weiterer G-Protein-gekoppelter Tumorrezeptoren mit ihren jeweiligen peptidischen Targetingvektoren. Darüber hinaus werden weitere biologische Targets adressiert, wie z. B. die  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine als Angiogenese-Indikatoren, wofür  $^{68}\text{Ga}$ -markierte RGD-Peptide (RGD = Arg-Gly-Asp) eingesetzt werden [88], [147], [148].

### 3.7 Weitere relevante Positronenemitter

#### 3.7.1 Rubidium-82

Obwohl die sehr kurze Halbwertszeit des Rubidium-82 von 1,27 min jegliche Markierungsreaktionen verbietet, hat es eine gewisse Bedeutung in der klinischen Routine erlangt. Da sich Rubidium-82 in vivo analog zum physiologischen Kalium verhält, wird es von der Natrium-Kalium-ATPase in myokardiale Zellen aufgenommen und kann somit zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses eingesetzt werden.

Die Produktion des Rubidium-82 erfolgt mittels des  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -Generators, da eine direkte Herstellung des Radioisotops mittels eines Zyklotrons aufgrund der kurzen Halbwertszeit des  $^{82}\text{Rb}$  nicht praktikabel ist. Dagegen besitzt der  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -Generator mit einer Halbwertszeit des Mutternuklids von 25,6 Tagen ausreichendes Potenzial, eine klinische Versorgung zu gewährleisten. Aufgrund der Bedeutung dieses Generators wurden intensive Untersuchungen zur Optimierung der Produktionsrouten durchgeführt, die aber sehr leistungsstarke Zyklotrone voraussetzen [152]. Die zurzeit am häufigsten verwendete Produktionsroute ist der Mo(p,spall)-Prozess, für den 600–800 MeV Protonen benötigt werden, was wiederum eine Einschränkung der Produktionsmöglichkeiten zur Folge hat [66].

Da das aus dem Generator gewonnene Eluat direkt für die Injektion eingesetzt wird, muss es in einem physiologischen Medium vorliegen und steril sein. Um diese Anforderungen möglichst optimal zu erfüllen, wurden sowohl organische Kunstharze als auch anorganische Ionenaustauscher als Generatormatrix untersucht [19]. Außerdem wurden sowohl Generatoren entwickelt, die auf eine Bolus-Injektion ausgelegt sind, als auch kontinuierlich arbeitende Generatoren. Eine Übersicht über die Herstellung des Mutternuklids, die verwendeten Generatoren und die Anwendung geben Rösch und Knapp [126].

#### 3.7.2 Iod-124

Radioiodisotope haben eine lange Tradition in der Nuklearmedizin, sowohl in der Diagnostik mittels SPECT (Iod-123) als auch in der Therapie (Iod-131). Iod-124 ( $t_{1/2} = 4,2$  t,  $\beta^+ 22\%$ ,  $E_{\beta\text{max}} = 2,13$  MeV) ist ein positronenemittierendes Radioisotop des Iods, welches ein vielversprechendes Potenzial für die molekulare Bildgebung mittels der PET besitzt. Neben präoperativer Diagnostik und therapiebegleitender Bildgebung könnte es aufgrund seiner langen Halbwertszeit neue Erkenntnisse über die In-vivo-Biodistribution von Radiopharmaka mit langer biologischer Halbwertszeit, wie z. B. Antikörper, liefern [27].

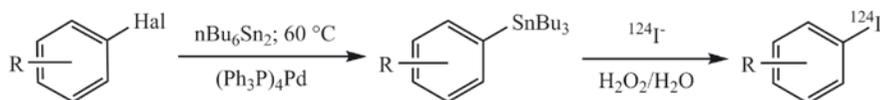
#### Herstellung von Iod-124

Die Produktion des Iod-124 erfolgt zurzeit hauptsächlich über 3 verschiedene Kernreaktionen, dem  $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ -, dem  $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$ - und dem  $^{125}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$ -Prozess, von denen der  $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ -Prozess die bevorzugte Produktionsroute darstellt [119]. Er kann in einem niedrigen Energiebereich durchgeführt werden ( $E_p$ : 12–8 MeV), liefert eine moderate Dicke-Target-Ausbeute (16 MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ ) und verursacht nur geringe isotope Kontaminationen mit  $^{123}\text{I}$  und  $^{125}\text{I}$  [132].

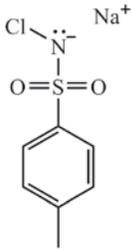
#### Markierungen mit Iod-124

Zur Markierung mit Iod-124 können die für andere Radioiodisotope etablierten Markierungstechniken verwendet werden, vgl. auch Eisenhut und Mier 2003 [42].

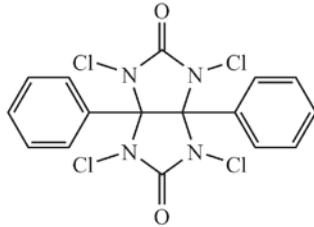
- **Radioiod-Dehalogenierung:** Eine einfache Methode, Iod-124 in einen Aromaten einzuführen, ist die selektive Dehalogenierung durch das Radioiodid. Allerdings benötigt die Dehalogenierung recht drastische Reaktionsbedingungen, sodass i. Allg. nur Deiodierungen (Reaktionstemperaturen von ca. 160 °C) und Debromierungen (Reaktionstemperaturen > 200 °C) durchgeführt werden [91], [141].
- **Radioiod-Destannylierung:** Die Destannylierung stellt eines der wichtigsten Verfahren zur Iodierung dar. Zum einen liegt dies daran, dass die entsprechenden Markierungsvorläufer sehr leicht von Halogenverbindungen (z. B. der Referenzverbindung) aus zugänglich sind, zum anderen liefert diese regioselektive Iodierungsmethode sehr hohe spezifische Aktivitäten bei wenig experimentellem Aufwand und milden Reaktionsbedingungen (■ Abb. 3.47) [6].



■ Abb. 3.47 Synthese von stannylierten Markierungsvorläufern mit anschließender  $^{124}\text{I}$  Radioiodierung



Chloramin-T (78)



Iodogen® (79)

■ Abb. 3.48 Strukturen von Chloramin-T und Iodogen®

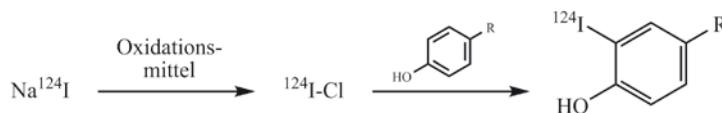
- **Direkte Radioiodierung:** Bei der direkten Radioiodierung wird das Radioisotop durch geeignete Oxidationsmittel in eine für eine elektrophile Substitution am Aromaten geeignete Spezies überführt. In der Praxis haben sich dafür Oxidationsmittel wie Chloramin-T (78) und Iodogen (79) bewährt (■ Abb. 3.48), durch die das Radioiodid in das reaktive  $^{124}\text{I}-\text{Cl}$  überführt wird [80].

Durch Umsetzen des  $^{124}\text{I}-\text{Cl}$  mit aktivierten Aromaten lässt sich das Radioiod unter milden Bedingungen einführen (■ Abb. 3.49). Allerdings ist bei der Markierung zu berücksichtigen, dass die Position der Markierung durch die dirigierenden Eigenschaften des Aromaten bestimmt wird, was bei komplexeren Strukturen nicht immer eindeutig abzusehen ist.

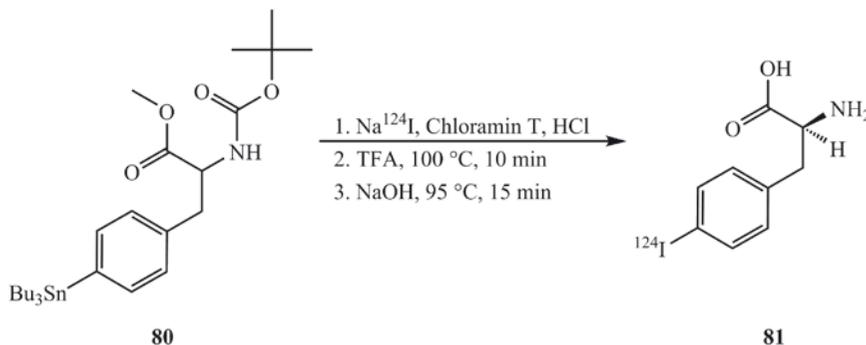
Ein weiterer Aspekt, der bei der direkten Radioiodierung zu berücksichtigen ist, ist, dass das Oxidationsmittel während der Markierung mit dem Markierungsvorläufer reagieren kann. So kann es bei oxidationsempfindlichen Molekülen, insbesondere bei Verwendung von Chlora-

min-T, zu deutlichen Zersetzungsreaktionen kommen. Ein Ansatz, diese Oxidationen zu vermeiden, stellt die Verwendung von Iodogen® dar [48]. Iodogen® ist wasserunlöslich und wird vor der Reaktion als dünner Film auf die Innenwand des Reaktionsgefäßes aufgetragen. Dadurch wird die Kontaktzeit zwischen dem Oxidationsmittel und dem Markierungsvorläufer minimiert und die Reaktion lässt sich leicht durch Abdekantieren der Lösung beenden. Auch die Verwendung von Iodobeads verringert die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenreaktionen. Bei Iodobeads handelt es sich um funktionalisierte Polystyrenkügelchen, die mit Chloramin-T belegt wurden [99]. Die Reaktion wird durch Zugabe der Iodobeads gestartet und auch genauso wieder beendet. Auch hier führt die verringerte Kontaktzeit zwischen Markierungsvorläufer und Oxidationsmittel zu milderer Reaktionsbedingungen.

Iod-124 wird in den letzten Jahren vermehrt in der Forschung und der klinischen Diagnostik eingesetzt. So wurde kürzlich in der Literatur die Synthese von p- $^{124}\text{I}$ Iod-L-phenylalanin (79) und erste Anwendungen [44] beschrieben (■ Abb. 3.50) [69]. Das entsprechende SPECT-Analogon, p- $^{123}\text{I}$ Iod-L-phenylalanin, wurde zuvor schon erfolgreich zur Visualisierung von Gliomen eingesetzt [62]. Nach Passage der Blut-Hirn-Schranke wird das p-Iod-L-phenylalanin über die in Gliomzellen überexprimierten Aminosäuretransporter L und ASC in die Zellen aufgenommen, wodurch eine gute selektive Anreicherung im Tumorgewebe, bedingt durch die erhöhte Proteinsyntheserate von Tumorzellen, erzielt wird. Ein weiterer interessanter Aspekt dieses Moleküls ist, dass für das  $^{131}\text{I}$ -Analogon tumorizide Effekte nachgewiesen werden konnten, sodass mit den  $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -markierten Radiopharmaka sowohl Diag-



■ Abb. 3.49 Direkte  $^{124}\text{I}$ -Radioidierung von aktivierten Aromaten



■ Abb. 3.50 Synthese von p- $^{124}\text{I}$ Iod-L-phenylalanin (81)

nostik möglich ist als auch vielversprechende Therapieansätze verfolgt werden können [124].

Des Weiteren wurde Iod-124 zur Markierung von Antikörpern angewendet und klinisch erprobt [21] und als [ $^{124}\text{I}$ ]Iodid therapiebegleitend zur Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt [49].

### 3.8 Klinisch relevante Tracer

Betrachtet man PET-Radiopharmaka hinsichtlich ihrer Anwendung in der Routine, so lassen sich klinische PET-Studien in 3 Gruppen unterteilen: onkologische, neurologische und kardiologische Studien. Dabei besitzen Studien bzgl. onkologischer Fragestellungen die mit Abstand größte Bedeutung, da in Deutschland 80 % aller klinischer Studien zu dieser Gruppe gehören, gefolgt von kardiologischen (~ 9 %) und neurologischen (~ 8 %) Studien.

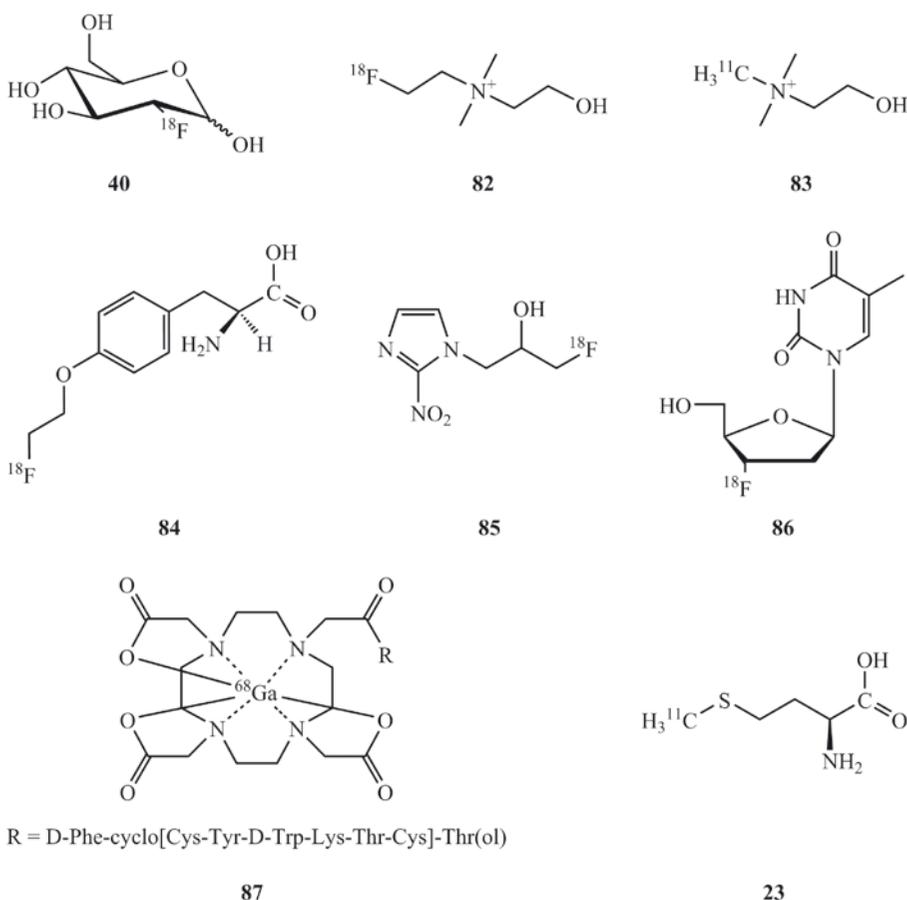
Trotz der vielfältigen Möglichkeiten der PET-Radiochemie und der großen Anzahl potenziell vielversprechen-

der Radiopharmaka wird ein Großteil dieser Studien durch eine relativ kleine Anzahl an Radiopharmaka abgedeckt, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

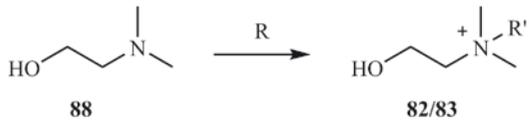
#### 3.8.1 Onkologische Radiopharmaka

Die derzeit wichtigsten onkologischen Radiopharmaka sind in **Abb. 3.51** aufgeführt.

Das prominenteste Radiopharmakon stellt sicherlich 2- $^{18}\text{F}$ FDG (**40**) dar, primär bedingt durch den wohl einzigartigen Metabolismus dieses Tracers. 2- $^{18}\text{F}$ FDG wird in Analogie zur Glukose über die Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen und durch die Hexokinase weitestgehend irreversibel phosphoryliert. Das 2- $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphat kann die Zelle nicht mehr verlassen und bleibt in ihr »getrappt«, wodurch es in Zellen mit hohem Metabolismus zu einer Anreicherung der Verbindung kommt. Da viele maligne Tumore für gewöhnlich eine deutlich erhöhte Glukoseumsatzrate besitzen, kommt es in ihnen zu



**Abb. 3.51** Strukturen wichtiger onkologischer Radiopharmaka (2- $^{18}\text{F}$ FDG, **40**, [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorethyl-cholin, **82**, [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholin, **83**, O-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyl)-L-tyrosin, **84**, [ $^{18}\text{F}$ ]FMISO ([ $^{18}\text{F}$ ]Fluormisonidazol, **85**), [ $^{18}\text{F}$ ]FLT (3-Desoxy-3- $^{18}\text{F}$ fluor-L-thymidin, **86**), [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC, **87**, L- $^{11}\text{C}$ Methionin, **23**)



R =  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  oder  $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{OTos}$ ; R' =  $^{11}\text{CH}_3$  oder  $^{18}\text{FCH}_2\text{CH}_2$

■ **Abb. 3.52** Synthese von  $^{18}\text{F}$ Fluorethyl-cholin (**82**) und [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholin (**83**)

einer verstärkten Anreicherung des Radiopharmakons. Neben onkologischen Untersuchungen lassen sich mit 2- $^{18}\text{F}$ FDG aber auch neurologische Untersuchungen oder die Diagnose einiger neurologisch-psychiatrischer Krankheitsbilder, wie z. B. Morbus Alzheimer, durchführen.

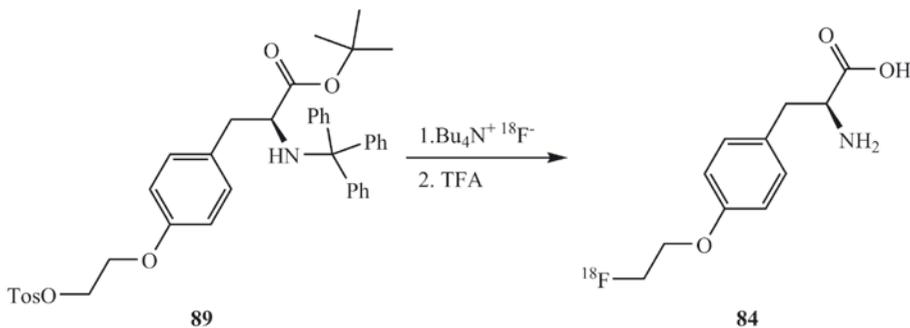
Zur Diagnose von Prostatakarzinomen mittels PET werden  $^{18}\text{F}$ Fluorethyl-cholin (**82**) und [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholin (**83**) eingesetzt. Während anfänglich [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholin das häufiger eingesetzte Radiopharmakon darstellte, wurde das  $^{18}\text{F}$ Fluorethyl-cholin aufgrund seiner besseren Isotopeneigenschaften gegenüber [1-Methyl- $^{11}\text{C}$ ]cholin bald nach seiner Entwicklung das zweitwichtigste Radiopharmakon nach 2- $^{18}\text{F}$ FDG. Die Synthese beider Radiopharmaka erfolgt durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung bzw.  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung von Dimethylaminoethanol (■ **Abb. 3.52**).

Zur Visualisierung von Hirntumoren ist 2- $^{18}\text{F}$ FDG nur bedingt geeignet, da durch den hohen Glukosestoffwechsel im Gehirn sehr häufig nur ein schlechter Kontrast zwischen Tumorzellen und Nervenzellen mit diesem Radiopharmakon zu erreichen ist. Für diese Fälle haben sich ra-

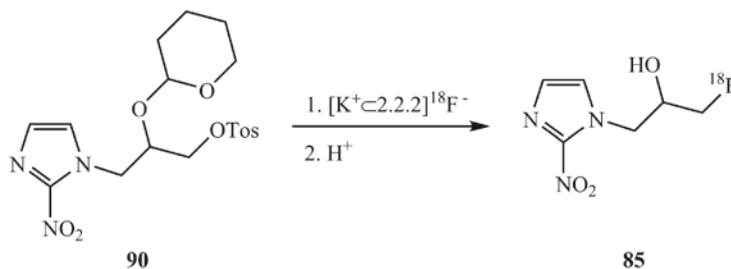
dioaktiv markierte Aminosäuren bewährt, die gegenüber 2- $^{18}\text{F}$ FDG einen positiven Kontrast ermöglichen. Das klinisch wichtigste Radiopharmakon für Hirntumoren stellt O-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyl)-L-tyrosin (**84**) dar, welches früher durch  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung des Dinatrium-Salzes von L-Tyrosin [155], heute aber häufiger durch eine nukleophile  $^{18}\text{F}$ -Direktfluorierung dargestellt wird [57], (■ **Abb. 3.53**). Alternativ wird von PET-Zentren mit zugehörigem Zyklotron auch L- $^{11}\text{C}$ Methionin (**23**) genutzt (Synthese ■ **Abb. 3.14**).

Außer durch eine hohe Kohlenhydrat- und Aminosäureaufnahme lassen sich Tumorzellen, bedingt durch ihren hohen Stoffwechsel, auch sehr häufig durch einen niedrigen Sauerstoffpartialdruck charakterisieren. Einen klinisch relativ wichtigen Vertreter der dazu entwickelten Hypoxietracer stellt  $^{18}\text{F}$ FMISO dar. Während es anfänglich in einer zweistufigen Synthese durch Darstellung von  $^{18}\text{F}$ Epifluorhydrin und anschließende Synthese von  $^{18}\text{F}$ FMISO (**85**) zugänglich war [52], wurde später eine Eintopfsynthese mittels eines THP-geschützten Markierungsvorläufers entwickelt, die eine radiochemische Ausbeute von 55–80 % ermöglichte (■ **Abb. 3.54**) [89].

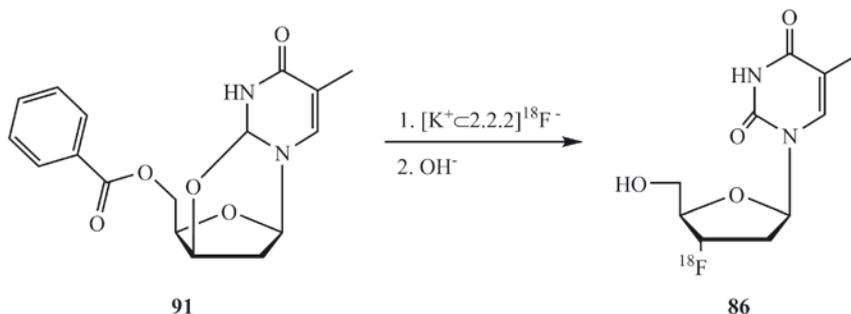
Neben den oben beschriebenen Verfahren lassen sich Tumoren auch über ihre Proliferationsrate, die gegenüber nichtmalignen Zellen meist stark erhöht ist, visualisieren.  $^{18}\text{F}$ FLT (**86**) stellt einen klinisch sehr relevanten Vertreter dieser Gruppe von Tumortracern dar. Erstmals synthetisiert von Grierson [53], [140], wurde die Synthese weiter optimiert, um höhere radiochemische Ausbeuten zu gewährleisten (■ **Abb. 3.55**) [122].



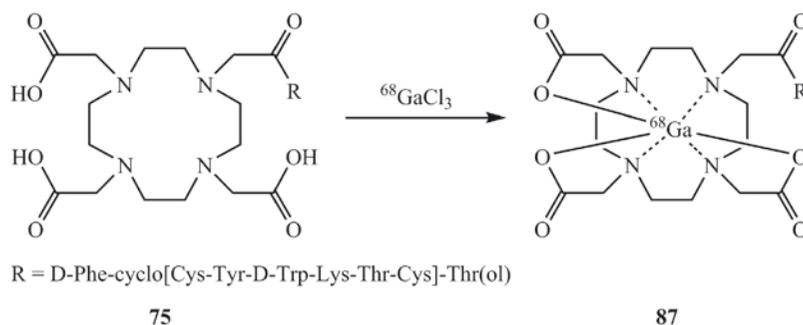
■ **Abb. 3.53** Darstellung von O-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorethyl)-L-tyrosin (**84**) durch  $^{18}\text{F}$ -Direktfluorierung



■ **Abb. 3.54** Synthese von  $^{18}\text{F}$ FMISO (**85**) durch  $^{18}\text{F}$ -Direktmarkierung



■ Abb. 3.55 Synthese von [ $^{18}\text{F}$ ]FLT (86)



■ Abb. 3.56 Synthese von [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC (87)

Aufgrund seiner guten Verfügbarkeit durch  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator nimmt das [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC in der molekularen Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Die Markierung erfolgt durch Umsetzung des Generatoreluats mit DOTATOC unter sauren Bedingungen (■ Abb. 3.56).

### 3.8.2 Neurologische und psychiatrische Radiopharmaka

Die derzeit wichtigsten neurologischen Radiopharmaka sind in ■ Abb. 3.57 aufgeführt.

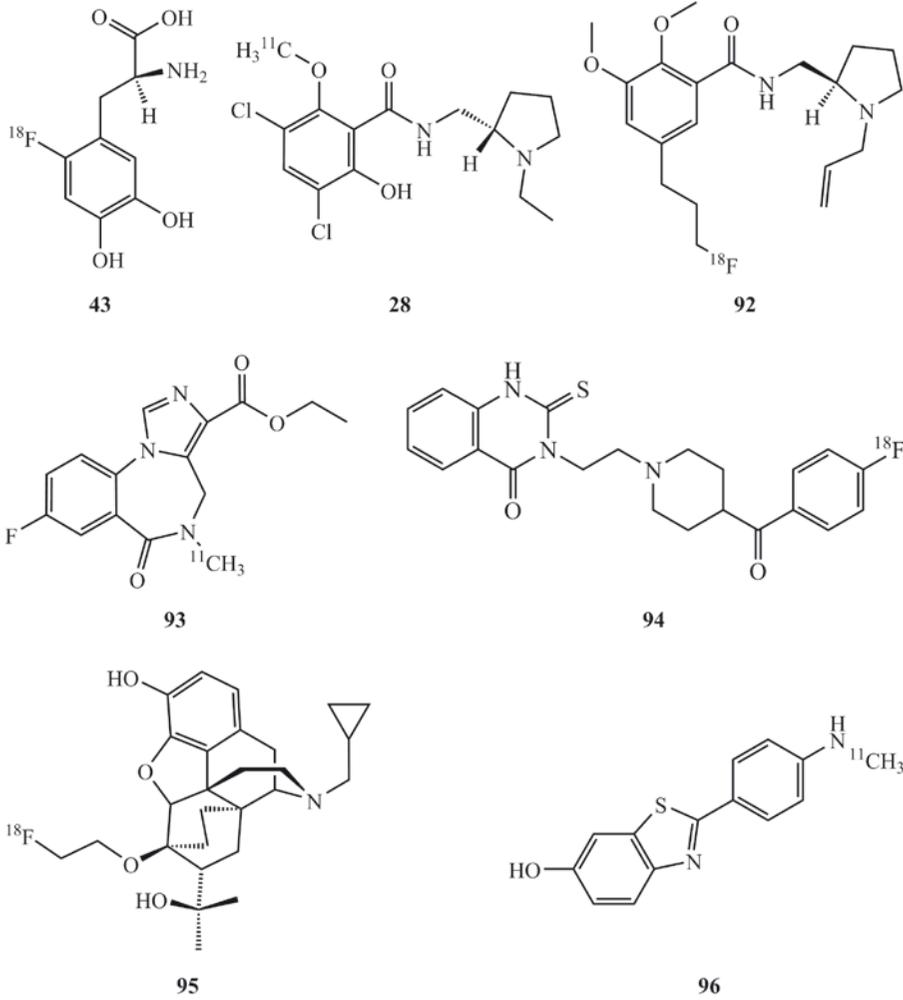
6- $^{18}\text{F}$ -Fluor-L-dopa (43) stellt das wichtigste Radiopharmakon dar und wird zur Diagnose von Morbus Parkinson durch Quantifizierung der präsynaptischen Dopaminsyntheserate eingesetzt. Die Synthese erfolgt durch elektrophile  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung von 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin, was eine niedrige spezifische Aktivität (zwischen 0,04 und 4 GBq/mmol) und radiochemische Ausbeute zur Folge hat. In einer kürzlich publizierten Studie wurde ein alternativer Reaktionsweg mittels nukleophiler  $^{18}\text{F}$ -Direktfluorierung durch Isotopenaustausch vorgeschlagen [154]. Durch diesen Reaktionsweg sind zum einen bessere spezifische Aktivitäten, zum anderen höhere radiochemische Ausbeuten erreichbar, was insgesamt eine bessere Verfügbarkeit dieses klinisch

hochrelevanten Radiopharmakons ermöglichen würde (■ Abb. 3.58).

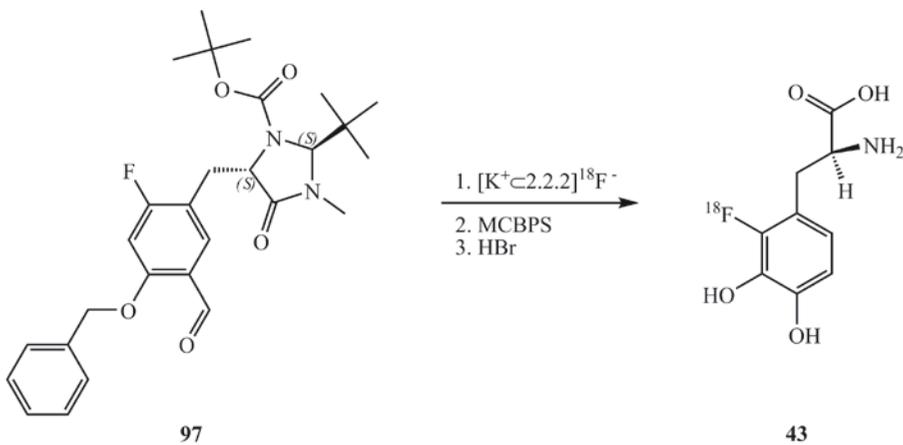
Zur Bestimmung des postsynaptischen  $\text{D}_2$ -Rezeptorstatus werden [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride (28, Synthese durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung mit [ $^{11}\text{C}$ ]Methyliodid oder [ $^{11}\text{C}$ ]Methyltriflat) (■ Abb. 3.16) und [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride (92) verwendet [112]. Aufgrund der besseren Pharmakologie und Isotopeneigenschaften und durch Verbesserung der radiochemischen Ausbeuten [54] ist [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride zurzeit der wichtigste klinische Ligand (■ Abb. 3.59).

[ $^{11}\text{C}$ ]Flumazenil (93), welches zur Quantifizierung des Benzodiazepin-Rezeptorstatus eingesetzt wird, wird durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung der Amidfunktion von Desmethylflumazenil erhalten (■ Abb. 3.60) [101]. Eine Verbesserung der Radiosynthese gelang durch Anwendung der Captive-Solvent-Methode, bei der das sekundäre Synthon in einer Lösung des Markierungsvorläufers abgefangen wird [26]. Mithilfe dieses Verfahrens können meist die Reaktionszeiten verkürzt, die Markierungsvorläuferinwaagen drastisch erniedrigt und spezifische Aktivitäten erhöht werden.

Die molekulare Bildgebung von  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren, die mit einer Reihe von neurologischen Krankheitsbildern, wie z. B. Psychosen, Depressionen, Essstörungen und Angstzuständen, in Verbindung gebracht werden, erfolgt zumeist mittels [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin (94), welches in einer mikrowellengestützten, nukleophilen aromatischen Substitution synthetisiert wird (■ Abb. 3.61) [84].



■ **Abb. 3.57** Strukturen wichtiger neurologischer und psychiatrischer Radiopharmaka (6-[<sup>18</sup>F]Fluor-L-dopa, **43**, [<sup>11</sup>C]Raclopride, **28**, [<sup>18</sup>F]Fallypride, **92**, [<sup>11</sup>C]Flumazenil, **93**, [<sup>18</sup>F]Altanserin, **94**, [<sup>18</sup>F]DPN, **95**, [<sup>11</sup>C]PIB, **96**)



■ **Abb. 3.58** Synthese von [<sup>18</sup>F]Fluor-L-dopa (**43**) durch nukleophile <sup>18</sup>F-Direktfluorierung

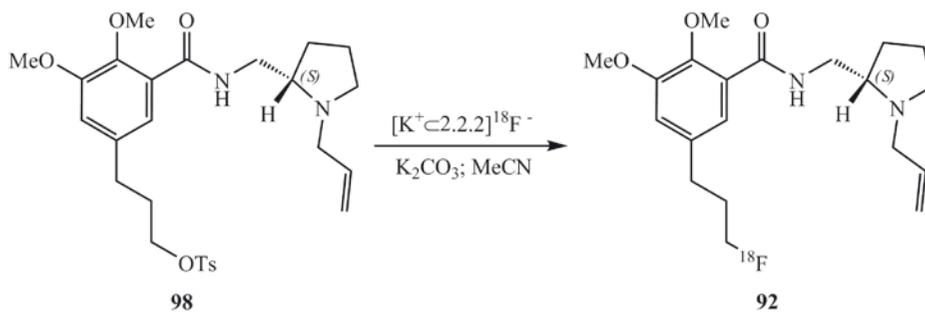


Abb. 3.59 Synthese von [<sup>18</sup>F]Fallypride (92)

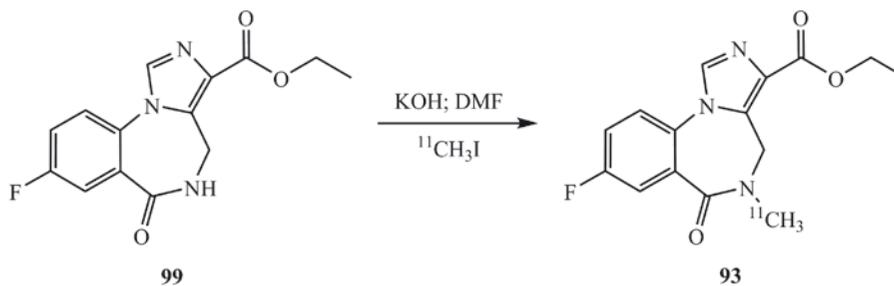


Abb. 3.60 Synthese von [<sup>11</sup>C]Flumazenil (93) durch <sup>11</sup>C-Methylierung von Desmethylflumazenil (99)

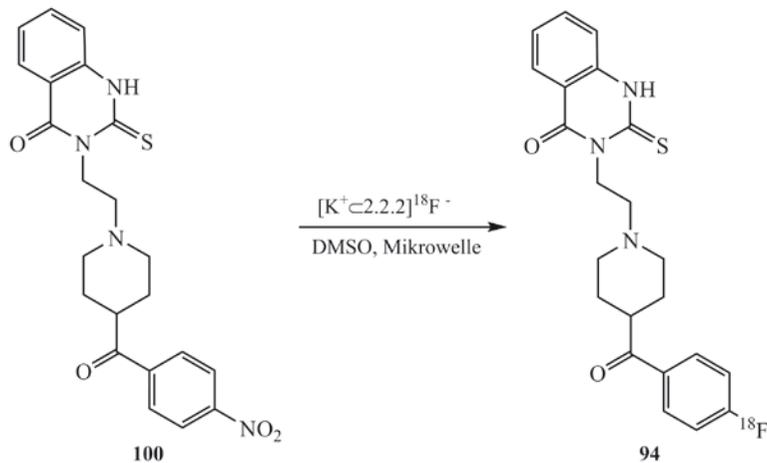


Abb. 3.61 Synthese von [<sup>18</sup>F]Altanserin (94) durch aromatische nukleophile Substitution eines Nitro-Markierungsvorläufers (100)

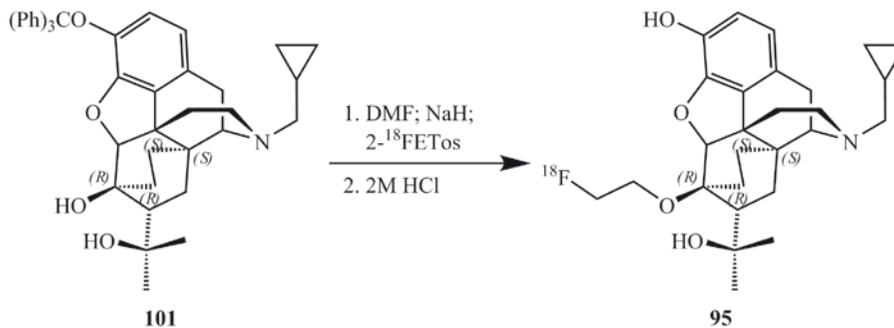
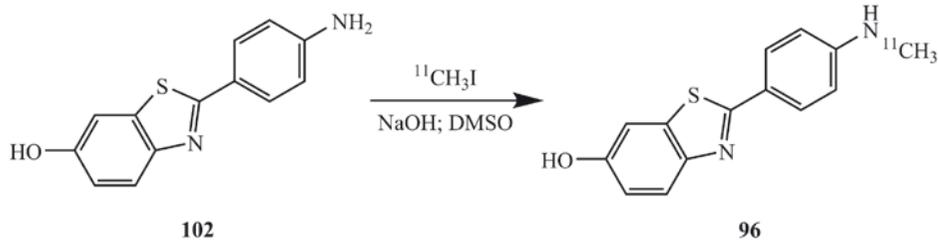
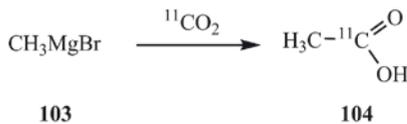


Abb. 3.62 Synthese von [<sup>18</sup>F]DPN (95) durch <sup>18</sup>F-Fluorethylierung von [3-O-Trityl-6-O-desmethyl]-diprenorphin (101)



■ Abb. 3.63 Darstellung von [ $^{11}\text{C}$ ]PiB (96) durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung des Desmethyl-Markierungsvorläufers



■ Abb. 3.64 Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Acetat (104) durch  $^{11}\text{C}$ -Carboxylierung von Methylmagnesiumbromid (103)

Da das Opiatrezeptorsystem in einer Reihe von pathologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielt, wurde für die PET eine Reihe von Liganden synthetisiert, von denen neben [ $^{11}\text{C}$ ]Carfentanil [36] und [ $^{11}\text{C}$ ]Diprenorphin [95] hauptsächlich [ $^{18}\text{F}$ ]DPN (95, 6-O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroethyl)-6-O-Desmethyldiprenorphin [157]) Anwendung in der Routine findet. Die Synthese erfolgt durch  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylierung des Trityl-geschützten Markierungsvorläufers (101) und anschließender Entschützung (■ Abb. 3.62).

Zur frühzeitigen Diagnose von Morbus Alzheimer über die Visualisierung der Amyloid-Plaques wurde eine Reihe von Liganden, zumeist Derivate des Thioflavin T, synthetisiert. Den klinisch wichtigsten Vertreter dieser Liganden stellt [ $^{11}\text{C}$ ]PiB (96, Pittsburgh Compound B, N-methyl[ $^{11}\text{C}$ ]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzathiazol) dar, welcher durch  $^{11}\text{C}$ -Methylierung des Markierungsvorläufers 102 synthetisiert wird (■ Abb. 3.63) [100].

### 3.8.3 Kardiologische Radiopharmaka

Da es bei einigen kardiologischen Erkrankungen zu einer Absenkung des Fettsäurestoffwechsels, der normalerweise den Hauptanteil des myokardialen Stoffwechsels darstellt, und zu einer Erhöhung der Glukoseaufnahme kommt, stellt die 2-[ $^{18}\text{F}$ ]FDG auch hier ein wichtiges diagnostisches Werkzeug dar [133].

Daneben finden vor allem [ $^{13}\text{N}$ ]NH $_3$ , [ $^{15}\text{O}$ ]H $_2$ O, [ $^{15}\text{O}$ ]Butanol (Synthese ► Abschn. 3.3) und Rubidium-82 (► Abschn. 3.7.1) Anwendung als myokardiale Blutflustracer. Eine Quantifizierung des Fettsäurestoffwechsels lässt sich mit [ $^{11}\text{C}$ ]Acetat (104) durchführen, das durch  $^{11}\text{C}$ -Carboxylierung von Methylmagnesiumbromid (103) synthetisiert wird (■ Abb. 3.64) [20].

## 3.9 Literatur

1. Ache HJ, Wolf HP (1968) The Effect of Radiation on the Reactions of Recoil Carbon-11 in the Nitrogen-Oxygen System. *J Phys Chem* 72: 1988–1993
2. Andersson Y, Bergström M, Långström B (1994) Synthesis of C-11 Labelled Benzamide Compounds as Potential Tracers for Poly(ADP-ribose) Synthetase. *Appl Radiat Isot* 45: 707–714
3. Antoni G, Långström B (1992) Synthesis of C-11 Labeled Alpha, Beta-Unsaturated Nitriles. *Appl Radiat Isot* 43: 903–905
4. Antoni G, Kihlberg T, Långström B (2003)  $^{11}\text{C}$ : Labeling Chemistry and Labeled Compounds. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) *Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 119–166
5. Asti M, De Pietri G, Fraternali A, Grassi E, Sghedoni R, Fioroni F, Roesch F, Versari A, Salvo D (2008) Validation of 68Ge/68Ga generator processing by chemical purification for routine clinical application of 68Ga-DOTATOC. *Nucl Med Biol* 35: 721–724
6. Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Laurelle M, Al-Tikriti MS, Sybirska EH, Malison RT, Neumeyer JL, Milius RA, Wang S, Stabin M, Smith EO, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB (1993) Evaluation of the Monoamine Uptake Site Ligand [ $^{123}\text{I}$ ]Methyl 3β-(4-Iodophenyl)-tropane-2β-carboxylate ([ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT) in Non-human Primates: Pharmacokinetics, Biodistribution and SPECT Brain Imaging Coregistered with MRI. *Nucl Med Biol* 20: 597–606
7. Bauman A, Piel M, Schirmacher R, Rösch F (2003) Efficient alkali iodide promoted  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylations with 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl tosylate and 1-bromo-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethane. *Tetrahedron Lett* 44: 9165–9167
8. Beaver JE, Finn RD, Hupf HB (1976) A new method for the production of high concentration oxygen-15 labeled carbon dioxide with protons. *Int J Appl Rad Isot* 27: 195–197
9. Becker HGO, Berger W, Domschke G, Fanghänel E, Faust J, Fischer M, Gentz F, Gewalt K, Gluch R, Mayer R, Müller K, Pavel D, Schmidt H, Schollberg K, Schwetlick K, Seiler E, Zeppenfeld G (2004) *Organikum, 2. Nukleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom*. 22. Auflage Wiley-VCH Verlag, Weinheim
10. Bennacef I, Salinas CA, Bonasera TA, Gunn RN, Audrain H, Jakobsen S, Nabulsi N, Weinzimmer D, Carson RE, Huang YY, Holmes I, Micheli F, Heidebreder C, Gentile G, Rossi T, Laruelle M (2009) Dopamine D-3 receptor antagonists: The quest for a potentially selective PET ligand. Part 3: Radiosynthesis and in vivo studies. *Bioorg Med Chem Lett* 17: 5056–5059
11. Berger G, Maziere M, Prenant C, Sastre J, Comar D (1981) Synthesis of High Specific Activity  $^{11}\text{C}$  17α Methyltestosterone. *Int J Appl Radiat Isot* 32: 811–815
12. Berridge MS, Landmeier BJ (1993) In-target production of [ $^{13}\text{N}$ ] ammonia: target design, products, and operating parameters. *Appl Radiat Isot* 44: 1433–1441

13. Block D (1987) Zur praktisch trägerfreien <sup>18</sup>F-Fluoralkylierung und <sup>18</sup>F-Fluor-acylierung. Diplomarbeit, Universität zu Köln
14. Block D, Coenen HH, Stöcklin G (1987) N.C.A. <sup>18</sup>F-Fluoroalkylation of H-Acidic Compounds. *J Label Comp Rad* 25: 201–216
15. Block D, Coenen HH, Stöcklin G (1988) N.C.A. <sup>18</sup>F-Fluoroacylation via Fluorocarboxylic Acid Esters. *J Label Comp Rad* 25: 185–200
16. Bonasera TA, Grue-Sørensen G, Ortu G, Binderup E, Bergström M, Björkling F, Långström B (2001) The synthesis of [26,27-<sup>11</sup>C]dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a tracer for positron emission tomography (PET). *Bioorg Med Chem* 9: 3123–3128
17. Bräse S, Gil S, Knepper K, Zimmermann V (2005) Organische Azide – explodierende Vielfalt bei einer einzigartigen Substanzklasse. *Angew Chem* 117: 5320–5374
18. Breeman WAP, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP (2005) Radiolabelling DOTA-peptides with <sup>68</sup>Ga. *Eur. J. Nucl. Med.* 32:478–485
19. Brihaye CL, Guillaume M, O'Brien Jr HA, Raets D, Landsheere CD, Rig P (1987) Preparation and Evaluation of a Hydrous Tin(IV) Oxide 82Sr/82Rb Medical Generator System for Continuous Elution. *Int J Appl Radiat Isot* A 38: 213–217
20. Brown MA, Marshall DR, Sobel BE, Bergmann SR (1987) Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11 labeled acetate. *Circulation* 76: 687–696
21. Chaitanya RD, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, Reuter VE, Gönen M, Ruan S, Pierre C, Nagel A, Pryma DA, Humm J, Larson SM, Old LJ, Russo P (2007) Preoperative Characterisation of Clear-Cell Renal Carcinoma Using Iodine-124-Labelled Antibody Chimeric G250 (<sup>124</sup>I-cG250) and PET in Patients with Renal Masses: a Phase I Trial. *Lancet Onc*: 304–310
22. Chappell LL, Ma D, Milenic DE, Garmestani K, Venditto V, Beitzel MP, Brechbiel MW (2003) Synthesis and evaluation of novel bifunctional chelating agents based on 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid for radiolabeling proteins. *Nucl Med Biol* 30: 581–595
23. Chi D, Kilbourn M, Katzenellenbogen J, Welch M (1987) A rapid and efficient method for the fluoroalkylation of amines and amides. Development of a method suitable for incorporation of the short-lived positron emitting nuclide fluorine-18. *J Org Chem* 52: 658–664
24. Christman DR, Finn RD, Karlstrom KI, Wolf AP (1975) The production of ultra high activity <sup>11</sup>C-labeled hydrogen cyanide, carbon dioxide, carbon monoxide and methane via the <sup>14</sup>N(p, $\alpha$ )<sup>11</sup>C reaction. *Int J Appl Radiat Isot* 26: 435–442
25. Clark JC, Crouzel C, Meyer GJ, Strijkmans K (1987) Current Methodology for Oxygen-15 Production for Clinical Use. *Appl Rad Isot* 38: 597–600
26. Cleij MC, Clark JC, Baron J-C, Aigbirhio FI (2007) Rapid preparation of [<sup>11</sup>C]flumazenil: Captive solvent synthesis combined with purification by analytical sized columns. *J Label Comp Rad* 50: 19–24
27. Coenen HH, Mertens J, Maizière B (2006) Radioiodination Reactions for Radiopharmaceuticals. Springer, Dordrecht
28. Comagic S, Piel M, Schirmacher R, Höhmann S, Rösch F (2002) Efficient synthesis of 2-bromo-1-[<sup>18</sup>F]fluoroethane and its application in the automated preparation of <sup>18</sup>F-fluoroethylated compounds. *Appl Radiat Isot* 56: 847–851
29. Comar D, Cartron J-C, Maziere M, Marazano C (1976) Labelling and Metabolism of Methionine-Methyl-<sup>11</sup>C. *Eur J Nucl Med* 1: 1–14
30. Cooper MS, Sabbah E, Mather SJ (2006) Conjugation of chelating agents to proteins and radiolabeling with trivalent metallic isotopes. *Nat Protoc* 1: 314–317
31. Cox DP, Terpinski J, Lawrynovic W (1984) Anhydrous Tetra-butylammonium Fluoride – a Mild But Highly Efficient Source of Nucleophilic Fluoride-Ion. *J Org Chem* 49: 3216–3219
32. Cox J, Craig A, Helps IM, Jankowski K, Parker D, Eaton M, Millican A, Millar K, Beeley N, Boyce B (1990) Synthesis of C- and N-Functionalised Derivatives of 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7-triyltriacetic acid (NOTA), 1,4,7,10-Tetra-azacyclododecane-1,4,7,10-tetra-yltetraacetic Acid (DOTA), and Diethylenetriaminepentaacetic Acid(DTPA): Bifunctional Complexing Agents for the Derivatisation of Antibodies. *J Chem Soc, Perkin Trans* 1: 2567–2576
33. Crouzel C, Langström B, Pike VW, Coenen HH (1987) Recommendations for a Practical Production of [<sup>11</sup>C]Methyl Iodide. *Appl Rad* 38: 601–603
34. Crouzel C, Hinnen F, Maitre E (1995) Radiosynthesis of Methyl and Heptyl [<sup>11</sup>C]Isocyanates from [<sup>11</sup>C]Phosgene, Application to the Synthesis of Carbamates: [<sup>11</sup>C]Physostigmine and [<sup>11</sup>C]Heptylphysostigmine. *Appl Radiat Isot* 46: 167–170
35. Cutler CS, Giron MC, Reichert DE, Snyder AZ, Herrero P, Anderson CJ, Quarless DA, Koch SA, Welch MJ (1999) Evaluation of Gallium-68 Tris(2-Mercaptobenzyl)Amine: A Complex with Brain and Myocardial Uptake. *Nucl Med Biol* 26: 305–3169
36. Dannals RF, Raven HT, Frost JJ, Wilson AA, Burns HD, Wagner HN Jr (1985) Radiosynthesis of an opiate receptor binding radiotracer: [<sup>11</sup>C]carfentanil. *Int J Appl Rad Isot* 36: 303–306
37. Dasgupta P (2004) Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 102: 61–85
38. Deshpande SV, DeNardo SJ, Kukis DL, Moi MK, McCall MJ, DeNardo GL, Meares CF (1990) Yttrium-90-labeled monoclonal antibody for therapy: labeling by a new macrocyclic bifunctional chelating agent. *J Nucl Med* 31: 473–479
39. Dewanjee MK, Hnatowich DJ, Beh R (1976) New <sup>68</sup>Ga-labeled skeletal imaging agents for positron scintigraphy. *J Nucl Med* 17: 1003–1007
40. Dijkgraaf I, Liu S, Kruijtz JAW, Soede AC, Oyen WJG, Liskamp RMJ, Costens FHM, Boerman OC (2007) Effects of linker variation on the in vitro and in vivo characteristics of an <sup>111</sup>In-labeled RGD peptide. *Nucl Med Biol* 34: 29–35
41. Dischino DD, Welch MJ, Kilbourn MR, Raichle MR (1983) Relationship between lipophilicity and brain extraction of C-11-labeled radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 24: 1031–1038
42. Eisenhut M, Mier W (2003) Radioiodination Chemistry and Radioiodinated Compounds. In: Vértés A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 211–2569
43. Fani M, André JP, Maecke H (2008) <sup>68</sup>Ga-PET: A powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. *Contr Media Molec Imag* 3: 67–81
44. Farmakis G, Brandau W, Hellwig D, Wollenweber F, Schaefer A, Kirsch C-M, Samnick S (2008) PET Imaging With p-[I-124]iodo-L-phenylalanine as a New Tool for Diagnosis and Postoperative Control in Patients With Glioma. *Clin Nucl Med* 33: 441–442
45. Fasth KJ, Hörnfeldt K, Långström B (1995) Asymmetric Synthesis of <sup>11</sup>C-Labelled L- and D-Amino Acids By Alkylation of Imidazolone Derivatives. *Acta Chem Scand* 49: 301–304
46. Fellner M, Dillenburg W, Buchholz H, Schreckenberger M, Renz F, Roesch F, Thews O (2009) Imaging of Changes in P-Glycoprotein Activity In Vivo with <sup>68</sup>Ga-Schiff Base Derivatives. *J Lab Comp Rad* 52 (suppl 1): S394
47. Fellner M, Baum R P, Kubišek V, Hermann P, Lukeš I, Prasad V, Rösch F (2010) PET/CT imaging of osteoblastic bone metastases with <sup>68</sup>Ga-bisphosphonates – first in human study. *Eur Nucl Med Mol Imaging*. doi: 10.1007/s00259-009-1355-y
48. Fraker PJ, Speck Jr JC (1978) Protein and Cell Membrane Iodinations with a Sparingly Soluble Chloroamide, 1,3,4,6-Tetrachloro-3a,6a-Diphenylglycoluril. *Biochem Biophys Res Comm* 80: 849–857

49. Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, Jentzen W, Rosenbaum SJ, Kühl H, Bockisch A, Görge R (2008) Combined Metabolic and Morphologic Imaging in Thyroid Carcinoma Patients with Elevated Serum Thyroglobulin and Negative Cervical Ultrasonography: Role of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 950–957
50. Glaser M, Årstad E (2007) »Click Labeling« with 2- $^{18}\text{F}$ Fluoroethylazide for Positron Emission Tomography. *Bioconjugate Chem* 18: 989–993
51. Glaser M, Robins EG (2009) »Click labelling« in PET radiochemistry. *J Lab Comp Rad* 52: 407–414
52. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA (1989) A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 30: 343–350
53. Grierson JR, Shields AF, Eary JF (1997) Development of a radiosynthesis for 3'- $^{18}\text{F}$ fluoro-3'-deoxynucleosides. *J Label Comp Rad* 40: 60–62
54. Gründer G, Siessmeier T, Piel M, Vernaleken I, Buchholz HG, Zhou Y, Hiemke C, Wong DF, Rösch F, Bartenstein P (2003) Quantification of D-2-like dopamine receptors in the human brain with F-18-desmethoxyfallypride. *J Nuc Med* 44: 109–116
55. Hack SN, Eichling JO, Bergmann SR, Welch MJ, Sobel BE (1980) External quantification of myocardial perfusion by exponential infusion of positron-emitting radionuclides. *J Clin Invest* 66: 918–927
56. Hagemann (2008) The many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J Med Chem* 51: 4359–4369
57. Hamacher K, Coenen HH (2002) Efficient Routine Production of the  $^{18}\text{F}$ -labelled Amino Acid O-(2- $^{18}\text{F}$ Fluoroethyl)-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot* 57: 853–856
58. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G (1986) Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *J Nucl Med* 27: 235–238
59. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G (1986) N.C.A. Radiofluorination of Spiperone and N-Methylspiperone via Aminopolyether Supported Direct Nucleophilic-Substitution. *J Label Comp Rad* 23: 1047
60. Hara T, Kosaka N, Kishi H (2002) Development of  $^{18}\text{F}$ -Fluoroethylcholine for Cancer Imaging with PET: Synthesis, Biochemistry, and Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med* 43: 187–199
61. Haradahira T, Hasegawa Y, Furuta K, Suzuki M, Watanabe Y, Suzuki K (1998) Synthesis of a F-18 labeled analog of antitumor prostaglandin delta 7-PGA1 methyl ester using p- $^{18}\text{F}$ fluoro-benzylamine. *Appl Radiat Isot* 49: 1551–1556
62. Hellwig D, Romeike BFM, Ketter R, Moringlane JR, Kirsch C-M, Samnick S (2008) Intra-Individual Comparison of p- $^{123}\text{I}$ iodo-L-phenylalanine and L-3- $^{123}\text{I}$ iodo- $\alpha$ -methyl-tyrosine for SPECT Imaging of Gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 24–31
63. Heppeler A, Froidevaux S, Mäcke HR, Jermann E, Béhé M, Powell P, Hennig M (1999) Radiometal-labelled macrocyclic chelator-derivatized somatostatin analogue with superb tumour-targeting properties and potential for receptor-mediated internal radiotherapy. *Chem Eur J* 5: 1974–1981
64. Hörnfeldt K, Antoni G, Långström B (1992) Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -labelled Haloalkanonitriles and Examples of their Use in Some Alkylation Reactions. *Acta Chem Scand* 46: 87–91
65. Holschbach M, Schüller M (1993) An On-line Method for the Preparation of n.c.a.  $^{11}\text{CH}_3$ Trifluoromethanesulfonic Acid Methyl Ester. *Appl Radial Isot* 44: 897–898
66. Horlock PL, Clark JC, Goodier IW, Barnes JW, Bentley GE, Grant PM, O'Brien HA (1981) The Preparation of a Rubidium-82 Radionuclide Generator. *J Radioanal Chem* 64: 257–265
67. Hostetler ED, Burns HD (2002) A Remote-Controlled High Pressure Reactor for Radiotracer Synthesis with  $^{11}\text{C}$ Carbon Monoxide. *Nucl Med Biol* 29: 845–848
68. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JSD, Wolf AP, Reivich M, Kuhl DE (1978) Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs.  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Lab Comp Rad* 14: 175–183
69. Israel I, Brandau W, Farmakis G, Samnick S (2008) Improved Synthesis of No-Carrier-Added p- $^{124}\text{I}$ iodo-L-phenylalanine and p- $^{131}\text{I}$ iodo-L-phenylalanine for Nuclear Medicine Applications in Malignant Gliomas. *Appl Rad and Isot* 66: 513–522
70. Jackson EJ, Byrne MJ (1996) Metal Ion Speciation in Blood Plasma: Gallium-67-Citrate and MRJ Contrast Agents. *J Nucl Med* 37: 379–386
71. Jacobson KA, Furlano DC, Kirk KL (1988) A prosthetic group for the rapid introduction of fluorine into peptides and functionalized drugs. *J Fluor Chem* 39: 339–347
72. Janecka A, Zubrzycka M, Janecki T (2001) Somatostatin analogs. *J Pept Res* 58: 91–107
73. Jelinski M, Hamacher K, Coenen HH (2002) C-Terminal  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylamidation exemplified on [Gly-OH $^{\beta}$ ] oxytocin. *J Lab Comp Rad* 45: 217–229
74. Jewett DM (1992) A Simple Synthesis of  $^{11}\text{C}$  Methyl Triflate. *Appl Radiat Isot* 43: 1383–1385
75. Kanno I, Lamertsma AA, Heather JD, Gibbs M, Rhodes CG, Clark JC, Jones T (1984) Measurement of cerebral blood flow using bolus inhalation of  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  and positron emission tomography: Description of the method and its comparison with the  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  continuous inhalation method. *J Cerebral Blood Flow and Metab* 4: 224–234
76. Kihlberg T, Långström B (1999) Biologically Active  $^{11}\text{C}$ -Labeled Amides Using Palladium-Mediated Reactions with Aryl Halides and  $^{11}\text{C}$ Carbon Monoxide. *J Org Chem* 64: 9201–9205
77. Kihlberg T, Karimi F, Långström B (2002)  $^{11}\text{C}$ Carbon Monoxide in Selenium-Mediated Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -Carbamoyl Compounds. *J Org Chem* 67: 3687–3692
78. Kilbourn MR, Dence CS, Welch MJ, Mathias CJ (1987) Fluorine-18 labeling of proteins. *J Nucl Med* 28: 462–470
79. Kovacs Z, Mudigonda DS, Sherry AD (2005) Preparation of cyclic tertiary amine chelating agents for labeling biomolecules using preformed active esters. US Patent No. 6838557
80. Kung HF, Kasliwal R, Pan S, Kung M-P, Mach R-H, Guo YZ (1988) Dopamine D-2 Receptor Imaging Radiopharmaceuticals: Synthesis, Radiolabeling, and in Vitro Binding of (R)-(+)- and (S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-((1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl)benzamide. *J Med Chem* 31: 1039–1043
81. Lange CW, VanBrocklin HF, Taylor SE (2002) Photoconjugation of 3-azido-5-nitrobenzyl- $^{18}\text{F}$ fluoride to an oligonucleotide aptamer. *J Lab Comp Rad* 45: 257–268
82. Langer O, Nägren K, Dolle F, Lundkvist C, Sandell J, Swahn C-G, Crouzel C, Maziere B, Halldin C (1999) Precursor Synthesis and Radiolabelling of the Dopamine D2 receptor ligand  $^{11}\text{C}$ Raclopride from  $^{11}\text{C}$ Methyl Triflate. *J Label Comp Rad* 42: 1183–1193
83. Långström B, Lundquist H (1976) The Preparation of  $^{11}\text{C}$ -Methyl iodide and its Use in the Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -Methyl-Methionine. *Int J Appl Radiat Isot* 27: 357–363
84. Larsen P, Ulin J, Dahlström K, Jensen M (1997) Synthesis of  $^{11}\text{C}$  Iodomethane by Iodination of  $^{11}\text{C}$ Methane. *Appl Radiat Isot* 48: 153–157
85. Lemaire C, Cantineau R, Guillaume M, Christiaens L (1991) Fluorine-18-altanserin: a radioligand for the study of serotonin receptors with PET: radiolabeling and in vivo biologic behavior in rats. *J Nucl Med* 32: 2266–2272

86. Lemoucheux L, Rouden J, Ibazizene M, Sobrio F, Lasne M-C (2003) Debenzylation of Tertiary Amines Using Phosgene or Triphosgene: An Efficient and Rapid Procedure for the Preparation of Carbamoyl Chlorides and Unsymmetrical Ureas. Application in Carbon-11 Chemistry. *J Org Chem* 68: 7289–7297
87. Li L, Yazaki PJ, Anderson A-L, Crow D, Colcher D, Wu A M, Williams LE, Wong JYC, Raubitschek A, Shively JE (2006) Improved biodistribution and radioimmunoimaging with poly(ethylene glycol)-DOTA-conjugated anti-CEA diabody. *Bioconjugate Chem* 17: 68–76
88. Li Z-B, Chen K, Chen X (2008) <sup>68</sup>Ga-labeled multimeric RGD peptides for microPET imaging of integrin  $\alpha_v\beta_3$  expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1100–1108
89. Lim J L, Berridge M S (1993) An efficient radiosynthesis of [<sup>18</sup>F] fluoromisonidazole. *Appl Radiat Isot* 44: 1085–1091
90. Lidström P, Kihlberg T, Långström B (1997) [<sup>11</sup>C]Carbon monoxide in the palladium-mediated synthesis of <sup>11</sup>C-labelled ketones. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*: 2701–2706
91. Liefhold J, Eisenhut M (1986) Synthesis, Labeling, and Pharmacokinetics of [<sup>131</sup>I] Labeled Phenylene-Iodophenyl-Fatty Acids (PHIPA). *J Lab Comp Rad* 23: 1239–1241
92. Liu S, Edwards DS (2001) Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chem* 12: 7–34
93. Loc'h C, Mazière B, Comar D (1980) A New Generator for Gallium-68. *J Nucl Med* 21: 171–173
94. Lu SX, Takach EJ, Solomon M, Zhu Q, Law S-J, Hsieh FY (2005) Mass spectral analyses of labile DOTANHS and heterogeneity determination of DOTA or DM1 conjugated anti-PSMA antibody for prostate cancer therapy. *J Pharm Sci* 94: 788–797
95. Luthra SK, Pike VW, Brady F, (1985) The preparation of carbon-11 labelled diprenorphine: a new radioligand for the study of the opioid receptor system in vivo. *J Chem Soc, Chem Commun*: 1423–1425
96. Mäcke HR, Good S (2003) Radiometals (non-Tc, non-Re) and Bifunctional Labeling Chemistry. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) *Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 279–314
97. Maier C, Westera G (2005) Qualitätskontrolle von Radiopharmaka: Beachtenswerte Besonderheiten. *Pharm Unserer Zeit* 34: 506–513
98. Marik J, Sutcliffe JL (2006) Click for PET: rapid preparation of [<sup>18</sup>F] fluoropeptides using Cu(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetr Lett* 47: 6681–6684
99. Markwell MAK (1982) A New Solid-State Reagent to Iodinate Proteins. *Anal Biochem* 125: 427–432
100. Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, McLellan ME, Frosch MP, Hyman BT, Holt DP, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE (2002) *Bioorg Med Chem Lett* 12: 295–298
101. Maziere M, Hantraye P, Prenant C, Sastre J, Comar D (1984) Synthesis of an ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-[<sup>11</sup>C]methyl-6-oxo-4Himidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate (RO 15.1788–11C): a specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot* 35: 973–976
102. McMurry TJ, Brechbiel M, Kumar K, Gansow OA (1992) Convenient synthesis of bifunctional tetraaza macrocycles. *Bioconjugate Chem* 3: 108–117
103. Meyer GJ, Schober O, Bossaler C, Sturm J, Hundeshagen H (1984) Quantification of regional extravascular lung water in dogs with positron emission tomography, using constant infusion of <sup>15</sup>O-labeled water. *Eur J Nucl Med* 9: 220–228
104. Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M (2004) <sup>68</sup>Ga-Labelled DOTA-Derivatised Peptide Ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1097–1104
105. Meyer A, Auernheimer J, Modlinger A, Kessler H (2006) Targeting RGD recognizing integrins: drug development, biomaterial research, tumor imaging and targeting. *Curr Pharm Des* 12: 2723–2747.
106. Mier W, Hoffend J, Krämer S, Schuhmacher J, Hull WE, Eisenhut M, Haberkorn U (2005) Conjugation of DOTA using isolated phenolic active esters: the labeling and biodistribution of albumin as blood pool marker. *Bioconjugate Chem* 16: 237–240
107. Mirzadeh S, Lambrecht R M (1996) Radiochemistry of Germanium, *J Radioanal. Nucl. Chem.* 202: 7–102
108. Mitterhauser M, Toegel S, Wadsak W, Lanzenberger RR, Mien LK, Kuntner C, Wanek T, Eidherr H, Ettliger DE, Viernstein H, Kluger R, Dudczak R, Kletter K (2007) Pre vivo, ex vivo and in vivo evaluations of [<sup>68</sup>Ga]-EDTMP. *Nucl Med Biol* 34: 391–397
109. Moerlein SM, Welch MJ (1981) The Chemistry of Gallium and Indium as Related to Radiopharmaceutical Production. *Int J Nucl Med Biol* 8: 277–287
110. Moerlein SM, Gaehle GG, Lechner KR, Bera RK, Welch MJ (1993) Automated Production of Oxygen-15 Labeled Butanol for PET Measurement of Regional Cerebral Blood Flow. *Appl Radiat Isot* 44: 1213–1218
111. Müller-Platz CM, Kloster G, Legler G, Stöcklin G (1982) [<sup>18</sup>F]Fluoroacetate: An Agent for Introduction No-Carrier-Added Fluorine-18 into Urokinase without Loss of Biological Activity. *J Lab Comp Rad* 19: 1645–1646
112. Mukherjee J, Yang ZY, Das MK, Brown T (1995) Fluorinated benzamide neuroleptics: 3. Development of (S)-N-[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(3-[<sup>18</sup>F]fluoropropyl)-2,3-dimethoxybenzamide as an improved dopamine D-2 receptor tracer. *Nucl Med Biol* 22: 283–296
113. Mulholland GK, Mock BH, Zheng Q-H, Vavrek MT (1999) New [<sup>18</sup>F]Fluoroethylation Approaches from Ethylene Cyclic Sulfate. *J Lab Comp Rad* 42 (suppl 1): 318–320
114. van Naemen J, Monclus M, Damhaut P, Luxen A, Goldman G (1996) Production, Automatic Delivery and Bolus Injection of [<sup>15</sup>O]Water for Positron Emission Tomography Studies. *Nucl Med Biol* 23: 413–416
115. Namavari M, Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Barrio J R (1992) Regioselective radiofluorodestannylation with [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> and [<sup>18</sup>F]CH<sub>3</sub>COOF: a high yield synthesis of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa. *Appl Radiat Isot* 43: 989–996
116. Nishijima K, Kuge Y, Seki K, Ohkura K, Motoki N, Nagatsu K, Tanaka A, Tsukamoto E, Tamaki N (2002) A simplified and improved synthesis of [<sup>11</sup>C]phosgene with iron(III) oxide. *Nucl Med Biol* 29: 345–350
117. Parry JJ, Kelly TS, Andrews R, Rogers BE (2007) In vitro and in vivo evaluation of <sup>64</sup>Cu-labeled DOTA-linkerbombesin(7–14) analogues containing different amino acid linker moieties. *Bioconjugate Chem* 18: 1110–1117
118. Poethko T, Schottelius M, Thumshirn G, Hersel U, Herz M, Henriksen G, Kessler H, Schwaiger M, Wester H-J (2004) Two-Step Methodology for High-Yield Routine Radiohalogenation of Peptides: <sup>18</sup>F-Labeled RGD and Octreotide Analogs. *J Nucl Med* 45: 892–902
119. Qaim SM (2003) Cyclotron Production of medical radionuclides. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) *Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 47–79
120. Reiffers S, Vaalburg W, Wiegman T, Wynberg H, Woldring MG (1980) Carbon-11 Labeled Methyl lithium as Methyl Donating Agent: The Addition to 17-Keto Steroids. *Int J Appl Radiat Isot* 31: 535–539
121. Reischl G, Ehrlichmann W, Bieg C, Solbach C, Kumar P, Wiebe LI, Machulla HJ (2005) Preparation of the hypoxia imaging PET

- tracer [ $^{18}\text{F}$ ]-FAZA: reaction parameters and automation. *Appl Radiat Isot* 62: 897–90
122. Reischl G, Blocher A, Wei R, Ehrlichmann W, Kuntzsch M, Solbach C, Dohmen BM, Machulla HJ (2006) Simplified, automated synthesis of 3' [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-3'-deoxy-thymidine ([ $^{18}\text{F}$ ]FLT) and simple method for metabolite analysis in plasma. *Radiochim Acta* 94: 447–451
  123. Riss PJ, Kroll C, Nagel V, Rösch F (2008) NODAPA-OH and NODAPA-(NCS)n: Synthesis,  $^{68}\text{Ga}$ -radiolabelling and in vitro characterisation of novel versatile bifunctional chelators for molecular imaging. *Bioorg Med Chem Lett* 18: 5364–5367
  124. Romeike BF, Hellwig D, Heimann A, Kempfski O, Feiden W, Kirsch CM, Samnick S (2004) Action and Efficacy of p-[ $^{131}\text{I}$ ]iodo-L-phenylalanine on Primary Human Glioma Cell Cultures and Rats with C6-Gliomas. *Anticancer Res* 24: 3971–3976
  125. Rösch F, Filosofov DV (2008) Production, radiochemical processing and quality evaluation of Ge-68 suitable for production of a  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator. IAEA document »Radionuclide generators using long parent radionuclides for medical applications«, accepted
  126. Rösch F, Knapp FF (2003) Radionuclide Generators. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) *Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 81–118
  127. Rösch F, Riss PJ (2010) The renaissance of  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  radionuclide generators initiates new developments in  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceutical chemistry. *Curr Topics Med Chem* (in press)
  128. Ross TL (2010) The Click Chemistry Approach Applied to Fluorine-18. *Curr Radiopharm* 3: 202–223
  129. Saha GP (2004) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 4. Aufl. Springer, New York, S 151–174
  130. Schirbel A, Holschbach MH, Coenen HH (1999) N.C.A. [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub> as a Safe Substitute for Phosgene in the Carbonylation of Primary Amines. *J Label Comp Rad* 42: 537–551
  131. Schoeps K-O, Halldin C, Stone-Elander S, Långström B, Greitz T (1988) Preparation of  $^{11}\text{C}$ -nitromethane and an example of its use as a radiolabeling precursor. *J Lab Comp Rad* 25: 749–758
  132. Scholten B, Kovács Z, Tárkányi F, Qaim SM (1995) Excitation Functions of  $^{124}\text{Te}(p, xn)^{124,123}\text{I}$  Reactions from 6 to 31 MeV with Special Reference to the Production of  $^{124}\text{I}$  at a Small Cyclotron. *Appl Rad Isot* 46: 255–259
  133. Schwaiger M, Brunken R, Grover-McKay M, Krivokapich J, Child J, Tillisch JH, Phelps ME, Schelbert HR (1986) Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 8: 800–808
  134. Serdons K, Verbruggen A, Bormans GM (2009) Developing new molecular imaging probes for PET. *Methods* 48: 104–111
  135. Shah F, Pike VW, Dowsett KJ, Aigbirhio FI (1994) Approaches to the synthesis of [ $^{11}\text{C}$ ]Olefins and Derivatives as Novel Labelling Agents. *J Lab Comp Rad* 35: 83–84
  136. Shah F, Pike VW, Dowsett K (1997) Preparation of No-carrier-added [ $^{1-11}\text{C}$ ]Ethylene and [ $^{1-11}\text{C}$ ]2-Dibromoethane as New Labelling Agents. *Appl Rad Isot* 48: 931–941
  137. Sharma V, Beatty A, Wey SP, Dahlheimer J, Pica CM, Crankshaw CL, Bass L, Green MA, Welch MJ, Piwnica-Worms D (2000) Novel gallium(III) complexes transported by MDR1 P-glycoprotein: potential PET imaging agents for probing P-glycoprotein-mediated transport activity in vivo. *Chem Biol* 7: 335–343
  138. Sharma V, Prior JL, Belinsky MG, Kruh GD, Piwnica-Worms D (2005) Characterization of a  $^{67}\text{Ga}/^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceutical for SPECT and PET of MDR1 P-glycoprotein transport activity in vivo: validation in multidrug-resistant tumors and at the blood-brain barrier. *J Nucl Med* 46: 354–364
  139. Shen B, Löffler D, Zellen K-P, Übele M, Reischl G, Machulla H-J (2007) Decarbonylation of multi-substituted [ $^{18}\text{F}$ ]benzaldehydes for modelling syntheses of  $^{18}\text{F}$ -labelled aromatic amino acids. *Appl Radiat Isot* 65: 1227–1231
  140. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla H-J, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, Obradovich JE, Muzik O, Mangner TJ (1998) Imaging proliferation in vivo with [ $^{18}\text{F}$ ]FLT and positron emission tomography. *Nature Medicine* 4: 1334–1336
  141. Sinn H-J, Schrenk HH, Maier-Borst W (1986) A New Radioiodine Exchange Labeling Technique. *Appl Radiat Isot* 37: 17–21
  142. Stöcklin G, Wester HJ (1998) Positron emission tomography: a critical assessment of recent trends. In: Gulyas B und Müller-Gärtner HW: *Strategies for radioligand development: peptides for tumor targeting*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 57–90
  143. Suzuki K, Yoshida Y, Shikano N, Kubodera A (1999) Development of an automated system for the quick production of  $^{13}\text{N}$ -labeled compounds with high specific activity using anhydrous [ $^{13}\text{N}$ ]NH<sub>3</sub>. *Appl Radiat Isot* 50: 1033–1038
  144. Tobias CA, Lawrence JH, Roughton FJW, Root WS, Gregersen MI (1945) The Elimination of Carbon Monoxide from the Human Body with Reference to the Possible Conversion of CO to CO<sub>2</sub>. *Am J Physiol* 145: 253–263
  145. Toegel S, Wadsak W, Mien LK, Viernstein H, Kluger R, Eidherr H, Haeusler D, Kletter K, Dudczak R, Mitterhauser M (2008) Preparation and pre-vivo evaluation of no-carrier-added, carrier-added and cross-complexed [ $^{68}\text{Ga}$ ]-EDTMP formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 68: 406–412
  146. Tominaga T, Inoue O, Suzuki K, Yamasaki T, Hirobe M (1986). Synthesis of  $^{13}\text{N}$ -labeled amines by reduction of  $^{13}\text{N}$ -labeled amides. *Appl Radiat Isot* 37: 1209–1212
  147. Tucker GC (2003) RV integrin inhibitors and cancer therapy. *Curr Opin Invest Drugs* 4: 722–731
  148. Tucker GC (2006) Integrins: molecular targets in cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 8: 96–103
  149. Vaidyanathan G, Bigner DD, Zalutsky MR (1992) Fluorine-18 labeled monoclonal antibody fragments: a potential approach for combining radioimmunoscintigraphy and positron emission tomography. *J Nucl Med* 33: 1535–1541
  150. Vaalburg W, Kamphuis JAA, Beerling-van der Molen HD, Reiffers S, Rijkskamp A, Woldring MG (1975) An Improved Method for the Cyclotron Production of  $^{13}\text{N}$ -Labelled Ammonia. *Int J Appl Radiat Isot* 26: 316–318
  151. Velikyan I, Maecke H, Långström B (2008) Convenient Preparation of  $^{68}\text{Ga}$ -Based PET-Radiopharmaceuticals at Room Temperature. *Bioconjugate Chem* 19: 569–573
  152. Vereshchagin YI, Zagryadskiy VA, Prusakov VN (1993) Cyclotron  $^{82}\text{Sr}$  production for medical applications. *Nucl Instr Meth A* 334: 246–248
  153. Wagner R, Stöcklin G, Schaak W (1981) Production of Carbon-11 Labelled Methyl Iodide by Direct Recoil Synthesis. *J Lab Comp Rad* 18: 1557–1566
  154. Wagner FM, Ermer J, Coenen HH (2009) Three-Step, »One-Pot« Radiosynthesis of 6-Fluoro-3,4-Dihydroxy-L-Phenylalanine by Isotopic Exchange. *J Nucl Med* 50: 1724–1729
  155. Wester HJ (2003)  $^{18}\text{F}$ : Labeling chemistry and labelled compounds. In: Vértes A, Nagy S, Klencsár Z, Rösch F (Hrsg) *Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, S 47–79
  156. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stöcklin G (1999) Synthesis and Radiopharmacology of O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)-L-Tyrosine for Tumor Imaging. *J Nucl Med* 40: 205–212

157. Wester HJ, Willoch F, Tölle TR, Munz F, Herz M, Oye I (2000) 6-O-(2-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphine ([<sup>18</sup>F]DPN): synthesis, biologic evaluation, and comparison with [<sup>11</sup>C]DPN in humans. *J Nucl Med* 41: 1279–1286
158. Westerberg G, Långström B (1993) Synthesis of [<sup>11</sup>C]- and (<sup>13</sup>C)-Cyanogen Bromide, Useful Electrophilic Labelling Precursors. *Acta Chem Scand* 47: 974–978
159. Westerberg G, Långström B (1994) Labelling of proteins with <sup>11</sup>C in high specific radioactivity: [<sup>11</sup>C]albumin and [<sup>11</sup>C]transferring. *Appl Radiat Isot* 45: 773–782
160. Westerberg G, Bergström M, Gustafson S, Lindqvist U, Sundin A, Långström B (1995) Labelling of polysaccharides using [<sup>11</sup>C]cyanogen bromide. In Vivo and in vitro evaluation of <sup>11</sup>C-hyaluronan uptake kinetics. *Nucl Med Biol* 22: 251–256
161. Wilson AA, Dasilva JN, Houle S (1995) Synthesis of Two Radiofluorinated Cocaine analogues using Distilled 2-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl Bromide. *Appl Radiat Isot* 46: 765–770
162. Zhang M-R, Maeda J, Ito T, Okauchi T, Ogawa M, Noguchi J, Suhara T, Halldin C, Suzuki K (2005) Synthesis and evaluation of N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[<sup>18</sup>F]fluoromethoxy-d2-5-methoxybenzyl)acetamide: a deuteriumsubstituted radioligand for peripheral benzodiazepine receptor. *Bioorg Med Chem* 13: 1811–1818
163. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, Jahn M, Jennewein M, Rösch F (2007) Processing of Generator-Produced <sup>68</sup>Ga for Medical Application. *J Nucl Med* 48: 1741–1748