

УДК 544.582.3

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ *IN VITRO* СТАБИЛЬНОСТИ
ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДОКСИНА (ВИТАМИНА В6),
МЕЧЕННОГО ФТОРОМ-18****Ваулина Д.Д., Кузнецова О.Ф., Федорова О.С., Красикова Р.Н.***ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: uplavice@gmail.com*

Витамин В6 является одним из важнейших витаминов, необходимым для ключевых стадий клеточного метаболизма, участвующим в качестве кофактора в основных биохимических реакциях. *In vitro* он существует в виде шести химически близких структур, содержащих в основе пиридиновое кольцо. В группе методов молекулярной визуализации позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает ведущее место. В клинической практике ПЭТ чаще используется в определении локализации, стадии и контроля терапии при многих заболеваниях, в том числе онкологических. Использование витаминов как молекулярных «переносчиков» для доставки лекарств к опухоли является мощной стратегией терапии злокачественных и воспалительных заболеваний; на этой же основе возможна и разработка биомаркеров для визуализации процессов доставки методом ПЭТ. В данной работе впервые предложен метод радиосинтеза производного 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина, производного витамина В6, и проведены первые исследования стабильности этого соединения в плазме крови человека. Радиолиганд был получен прямым нуклеофильным замещением ацетильной защитной группы на фтор-18 с радиохимической чистотой $\geq 95\%$. Проведены предварительные исследования устойчивости нового радиотрейсера в плазме крови человека, показавшие, что после 40 мин инкубации лишь 40 % производного 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина остается в неизменной форме. Таким образом, на данном этапе не удается сделать вывод о возможности использования предложенного радиолиганда в качестве потенциального ПЭТ радиотрейсера.

Ключевые слова: витамин В6, позитронная эмиссионная томография, ПЭТ, фтор-18**SYNTHESIS AND *IN VITRO* STUDY OF FLUORINE-18
LABELLED PYRIDOXINE (VITAMIN B6) STABILITY****Vaulina D.D., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S., Krasikova R.N.***N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg,
e-mail: uplavice@gmail.com*

Vitamin B6 is one of the most important vitamins, that necessary for key stages of cellular metabolism, participating as a cofactor in the clue biochemical reactions. *In vitro*, it exists as six chemically related structures containing in the base a pyridine ring. In the group of molecular imaging methods, positron emission tomography (PET) occupies a leading position. In clinical practice, PET is more often used to determine the localization, stage, and control of therapy in many diseases, including cancer. The use of vitamins as molecular “carriers” for drug delivery to tumors is a powerful strategy for the treatment of malignant and inflammatory diseases; on the same basis, it is also possible to develop biomarkers for visualization of PET delivery processes. In this work, a method for the radiosynthesis of 2-[¹⁸F] fluoromethyl-pyridoxine derivative, a derivative of vitamin B6, was proposed for the first time, and the first studies of this compound stability in human blood plasma were carried out. The radioligand was obtained by direct nucleophilic substitution of the acetyl protecting group with fluorine-18 with a radiochemical purity of $\geq 95\%$. Preliminary studies of a new radiotracer stability in human blood plasma were carried out, which showed that after 40 minutes of incubation, only 40 % of the 2-[¹⁸F]fluoromethyl-pyridoxine derivative remains unchanged. Thus, at this stage, it is not possible to conclude that the proposed radioligand can be used as a potential PET radiotracer.

Keywords: vitamin B6, positron emission tomography, PET, fluorine-18

Витамины – вещества, необходимые для полноценного здоровья. Присутствие витаминов в рационе крайне важно для поддержания жизни и здоровья человека. Кроме того, известен ряд тяжелых заболеваний, связанных с недостатком определенных витаминов [1]. Некоторые витамины могут синтезироваться в организме человека. Витамин Д синтезируется эндогенно под кожей при воздействии солнечного света. Такие витамины, как В1, В2 и биотин, производятся бактериями в кишечнике [2, 3]. Витамины – предшественники важных кофакторов белков, которые необходимы для обеспечения пищевых метаболических функций. Кроме

того, некоторые витамины играют важную роль антиоксидантов [4]. В зависимости от растворимости витамины делят на две группы: водорастворимые (витамины группы В, витамин С) и жирорастворимые (витамины А, Д, Е, К) [3]. Каждая из двух групп обладает различными физиологическими и химико-биологическими функциями.

Витамин В6 – важнейшее соединение для ключевых стадий клеточного метаболизма [5], участвующее в качестве кофактора более чем в 140 биохимических реакциях [6]. Основные реакции, катализируемые витамином В6, связаны с биосинтезом аминокислот и катаболизмом, а также

с участием в биосинтезе нейротрансмиттеров и органелл-специфичных соединений, таких как хлорофилл [7, 8]. Кроме того, витамин В6 может блокировать активные формы кислорода [9]. Витамин В6 может существовать в виде шести химически близких структур, содержащих в основе пиридиновое кольцо. Они отличаются друг от друга заместителями в позиции 4'-пиридинового кольца: аминотимильная группа – пиридоксамин, гидроксиметильная группа – пиридоксин, альдегидная группа – пиридоксаль (рис. 1). В качестве кофакторов они выступают в виде фосфорилированных соединений.

В группе методов молекулярной визуализации позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает ведущее место. Этот неинвазивный метод, основанный на использовании короткоживущих радионуклидов с позитронным типом распада, входящих в состав различных радиофармпрепаратов (РФП), обладает исключительно высокой чувствительностью, позволяя определять количественные характеристики физиологических и биохимических процессов в норме и патологии. В клинической практике ПЭТ чаще используется в определении локализации, стадии и контроля терапии при многих заболеваниях, в том числе онкологических [10, 11].

Традиционно в ПЭТ исследованиях применяют четыре циклотронных радиоизотопа ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F , из которых наиболее широко используемым является относительно «долгоживущий» фтор-18 с периодом полураспада 110 мин. Это позволяет проводить сложные и достаточно длительные радиохимические синтезы и получать более 20 клинических доз РФП за один синтез. Благодаря небольшой энергии испускаемых позитронов (0,635 МэВ)

и, соответственно, малому пробегу в ткани (2,4 мм), в случае фтора-18 обеспечивается максимальное пространственное разрешение ПЭТ изображения. За более чем 30-летний период развития ПЭТ создан ряд важнейших классов РФП, позволяющих решать самые разные диагностические задачи. Современные ПЭТ исследования дают возможность определить скорость регионарного потребления глюкозы, визуализировать метаболизм многих соединений (например, аминокислот), а также оценить степень пролиферации клеток, выявить области гипоксии, некроза и др. Используя различные РФП или их комбинации, ПЭТ является эффективным методом ранней и точной диагностики злокачественных новообразований.

Дальнейшее развитие технологий визуализации опухолей и мониторинга эффективности лечения в первую очередь определяется наличием новых высокоспецифичных РФП [12]. В течение последних двух десятилетий в качестве потенциальных радиотрейсеров исследуются и меченые витамины, и их производные. Использование витаминов как молекулярных «переносчиков» для доставки лекарств к опухоли является мощной стратегией терапии злокачественных и воспалительных заболеваний; на этой же основе возможна и разработка биомаркеров для визуализации процессов доставки методом ПЭТ. Большинство работ в этой области посвящено синтезу РФП на основе производных фолиевой кислоты, меченных фтором-18, рассмотренных в недавнем обзоре [13]. Вместе с тем получение других радиотрейсеров на основе витаминов, в частности витамина В6, тормозится прежде всего отсутствием эффективных методов радиохимического синтеза.

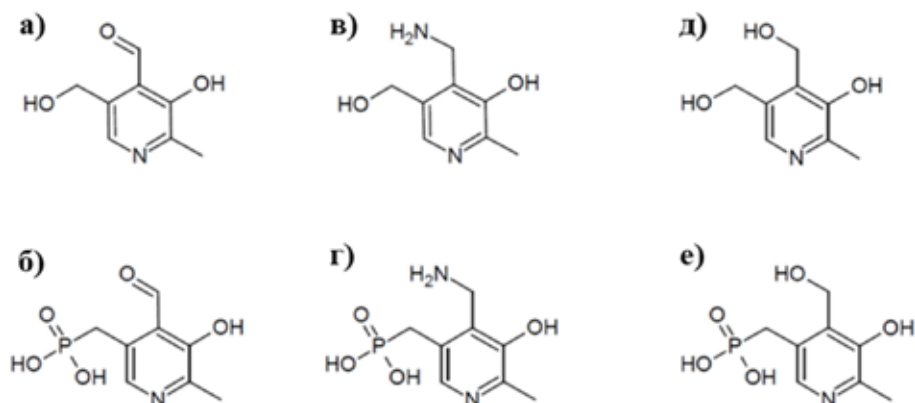


Рис. 1. Химические структуры витамина В6: а) пиридоксаль, б) пиридоксаль 5'-фосфат, в) пиридоксамин, г) пиридоксамин 5'-фосфат, д) пиридоксин, е) пиридоксин 5'-фосфат

В данной работе впервые предложен метод синтеза 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина, производного витамина В₆, и проведены первые исследования стабильности этого соединения в плазме крови человека.

Материалы и методы исследования

Материалы и реактивы. Коммерчески доступные растворители – N,N-диметилформамид (ДМФА) (содержание H_2O менее 0,005 %, Sigma-Aldrich), ацетонитрил (MeCN) (содержание H_2O менее 0,03 %, ООО «Криохим»), этанол (HPLC grade, Merck), ацетон (CH_3CO) (ЧДА, АО «ЭКОС-1»), хлороформ (CHCl_3) (ХЧ, АО «ЭКОС-1»), гидроксид аммония (NH_4OH) (ЧДА, ЗАО «Вектон»), изопропанол (i-PrOH) (ХЧ, ЗАО «Вектон») использовались без дополнительной очистки; для получения фтора-18 использовалась вода [^{18}O] H_2O , обогащенная изотопом кислород-18 (≥ 97 %, ЗАО «Глобальные научные технологии», Санкт-Петербург, Россия); 4,7,13,16,21,24-гексаоксо-1,10-диазабицикло[8.8.8]гексакозан (криптофикс 2.2.2), тетрабутиламмония бромид (ТВАBr), тетрабутиламмония карбонат (ТВАНCO₃) (оба ≥ 98 %, Sigma-Aldrich) и безводный карбонат калия (K_2CO_3) (Sigma Aldrich); предшественники для радиоактивного синтеза были предоставлены ИНЭОС РАН (Москва). Одноразовые картриджи с анионообменной тетраметиламмониевой смолой (SepPak QMA light, Waters) активировали последовательной промывкой 10 мл 0,5 М K_2CO_3 и 15 мл H_2O , а картриджи для твердофазной экстракции SepPak C18 plus (Waters) с обращенно-фазным сорбентом – промывкой 4 мл EtOH и 10 мл H_2O . Приготовление фосфатного буферного раствора (pH 6,4): 2,5 г Na_2HPO_4 , 2,5 г NaH_2PO_4 и 8,2 г NaCl (Panreac, Испания, классификации Pharm Grade) растворяли в 1 л H_2O , доводили pH до 6,4 добавлением 1 М раствора NaOH.

Получение радионуклида фтор-18. Фтор-18 получали по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ при облучении протонами с энергией 16,4 МэВ и током 30 мкА мишени, заполненной водой [^{18}O] H_2O . Облучение проводилось на циклотроне PETtrace 4 (GE Healthcare, Швеция). По окончании облучения вода [^{18}O] H_2O , содержащая [^{18}F]фторид, доставлялась током гелия из мишени в модуль синтеза. Начальная активность составляла 7–11 ГБк. Радиохимический синтез 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина осуществляли на сконструированном в ИМЧ РАН полуавтоматическом модуле с дистанционным управлением.

Синтез 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина. Полученный в мишени [^{18}F]фторид-ани-

он выделяли из мишенного материала онлайн-сорбцией на картридже SepPak QMA light с последующим элюированием в реакционный сосуд объемом 5 мл QMA элюентом – раствором, содержащим $2,0 \pm 0,1$ мг (12 мкмоль) K_2CO_3 , $9,0 \pm 0,1$ мг (25 мкмоль) криптофикса 2.2.2 в 2 мл смеси ацетонитрил/вода (96/4 по объему). Раствор упаривали досуха в токе азота при температуре 120 °С в течение 10 мин. К сухому остатку, содержащему комплекс [K/K2.2.2] ^{18}F -, добавляли раствор предшественника (8-(ацетоксиметил)-3,3-диметил-9-(4-метилбензолсульфонилокси)-1,5-дигидро [1,3]диоксипино[5,6-с]пиридин) (6 мг, 15 мкмоль) в 0,7 мл растворителя. Реакцию нуклеофильного радиофторирования проводили 10–15 мин при 80–130 °С, затем смесь охлаждали до 50–60 °С и добавляли 3 мл воды. Целевой продукт выделяли из реакционной смеси методом полупрепаративной обращенно-фазовой радиоВЭЖХ.

Условия анализа методами радиоВЭЖХ и радио-ТСХ. Выход реакции радиофторирования (табл. 1) и идентификацию меченого продукта осуществляли с использованием методов радио-ТСХ и радио-ВЭЖХ. Радио-ТСХ: пластинки Сорбфил с УФ-индикатором производства ЛЕНХРОМ (Санкт-Петербург, Россия), подвижная фаза (элюент ТСХ) – (CH_3)₂CO/EtOH/ CHCl_3 / NH_4OH (2/2/2/0.5 объемное соотношение). Распределение продуктов радиофторирования по пластинке определяли с помощью радио-ТСХ сканера MiniGITA (Raytest, Германия). R_f для [^{18}F]фторида и 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина составили 0,05 и 0,75 соответственно. Условия полупрепаративной ВЭЖХ: насос Knauer, колонка Xbridge C18 (250*10 мм), элюент 0.05M $\text{NH}_4\text{OAc/MeCN}$ (55/45 %), поток 4 мл/мин, детектор по радиоактивности Beckman 170. Условия радио-ВЭЖХ: хроматограф Dionex ISC-5000, снабженный краном-дозатором Rheodyne 7125, УФ-детектором (254 нм) и последовательно соединенным с ним детектором по радиоактивности Carrol and Ramsey Associates, CA, USA, model 105-S; колонка Xbridge C18 (150*4.6 мм), элюент 0,05 М $\text{NH}_4\text{OAc/MeCN}$ (55/45 %), поток 1 мл/мин. Времена удерживания R_f 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина и его предшественника составляли $9,2 \pm 0,1$ и $10,9 \pm 0,1$ мин соответственно.

Определение стабильности радиолиганда в плазме человека. Стабильность производного 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина определяли в плазме человека при 37 °С при различном времени инкубации (0–40 мин). Фосфатный буферный

раствор использовали в качестве контроля. Радиолиганд (10 мкл, 50 мкКи) добавляли к фосфатному буферу (300 мкл) и к плазме (300 мкл). Далее смеси встряхивали в течение 15 мин и инкубировали при 37°C. Аликвоты полученных растворов (100 мкл) отбирались в каждой временной точке (0, 10, 20 и 40 мин) и смешивались с 100 мкл ледяного ацетонитрила. Затем полученный раствор центрифугировали (5 мин, 4500 g). Полученный раствор над осадком анализировали методом радио-ТСХ.

Результаты исследования и их обсуждение

Для введения метки фтор-18 в молекулу витамина В6 мы использовали классический для ПЭТ радиохимии метод алифатического нуклеофильного замещения «уходящей» группы в молекуле структурно близкого предшественника на [¹⁸F]фторид, активированный присутствием межфазного катализатора (МФК). Первоначально, в качестве предшественника нами было пред-

ложено использовать производное витамина В6, содержащее тозилую «уходящую» группу (рис. 2).

Однако предложенный предшественник оказался крайне неустойчивым, меняя цвет с белого на темно-коричневый в течение нескольких часов после его получения в инертных условиях. После ряда неудачных попыток были синтезированы еще два предшественника (1 и 2, рис. 3). Было установлено, что эти соединения, содержащие слабые уходящие группы (трифторацетатная и ацетильная), стабильны как при хранении, так и в жестких щелочных условиях, необходимых для проведения реакции ¹⁸F-фторирования.

При использовании предшественника **1** выход радиофторирования составил всего 5–10 %. В то же время для предшественника **2** в тех же стандартных условиях реакции (K2.2.2, K₂CO₃, MeCN, 80 °C, 10–15 мин) эффективность радиофторирования по данным радиоТСХ (рис. 5) достигала 56±10 % (табл. 1).

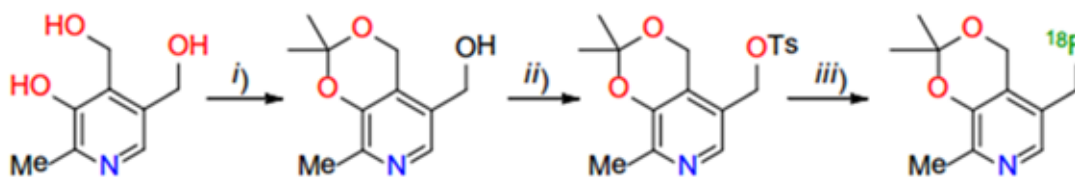


Рис. 2. Синтез тозильного предшественника и структура меченного фтором-18 аналога витамина В6
Реагенты: i) 2,2-Диметоксипропан; ii) *p*-толуенсульфонил хлорид, триэтиламин; iii) [K/K₂.2.2]⁺ [¹⁸F]⁻

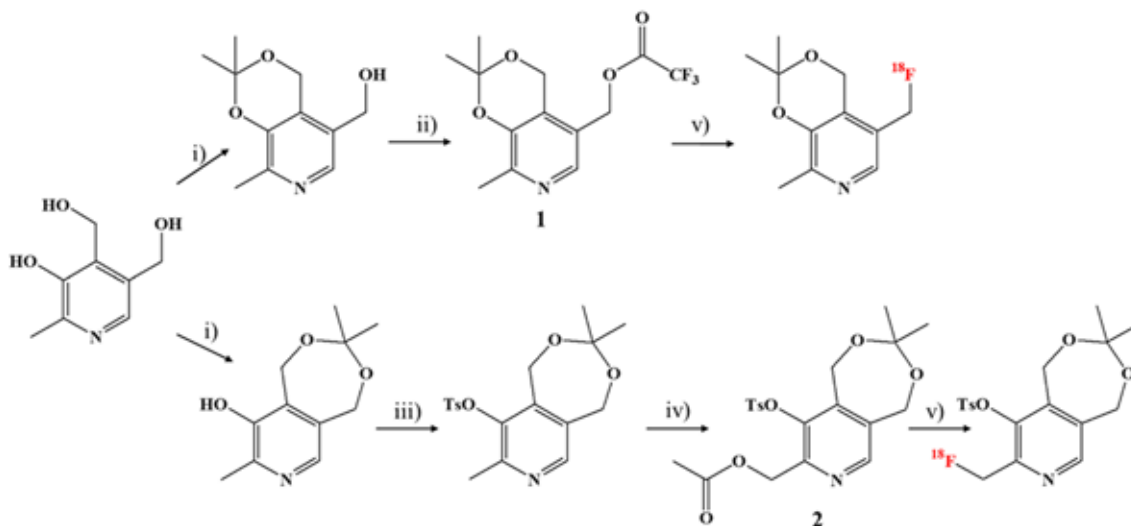


Рис. 3. Синтез предшественников **1** и **2** для получения меченных фтором-18 аналогов витамина В6
Реагенты: i) 2,2-диметоксипропан; ii) ангидрид трифторуксусной кислоты; iii) *p*-толуенсульфонил хлорид; iv) уксусный ангидрид, v) [K/K₂.2.2]⁺ [¹⁸F]⁻ или [¹⁸F]TBAF

Замена стандартного К 2.2.2 на другой МФК, тетрабутиламмоний бромид (ТВАВr, раствор в *i*-PrOH) позволила увеличить выход фторирования в различных растворителях (DMF, MeCN) до 93±3 % (табл. 1). К сожалению, в случае ТВАВr наблюдались очень большие потери радиоактивного продукта на стенках реакционного сосуда.

Кроме того, при анализе реакционной смеси методом ВЭЖХ (с УФ-детектором) было установлено, что при использовании ТВАВr в качестве МФК образуется намного больше «холодных» примесей, нежели в присутствии криптофикса К2.2.2, который и был применен в дальнейших исследованиях (рис. 4).

Таблица 1

Результаты радиофторирования предшественника 2 (6 мг, 27 мкмоль)

№	Растворитель	МФК	T, °C/t, мин	Выход фторирования, % (по ТСХ)
1	Ацетонитрил	К 2.2.2 (25 мкмоль) K ₂ CO ₃ (12 мкмоль)	80/15	56±10 (n = 5)
2	Ацетонитрил	ТВАНCO ₃ (20 мкл/мл 20 % раствора pH = 8, MeCN)	80/15	52 (n = 1)
3	DMF	ТВАВr (6 мг/мл 19 мкмоль/мл, <i>i</i> -PrOH)	150/15	90±3 (n = 3)
4	Ацетонитрил	ТВАВr (6 мг/мл 19 мкмоль/мл, <i>i</i> -PrOH)	80/15	90 (n = 1)

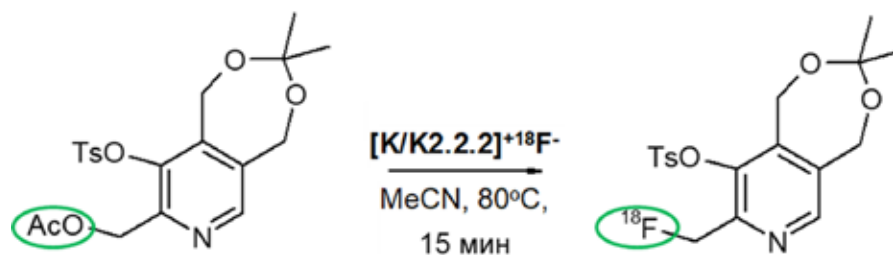


Рис. 4. Синтез 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина реакцией радиофторирования предшественника 2

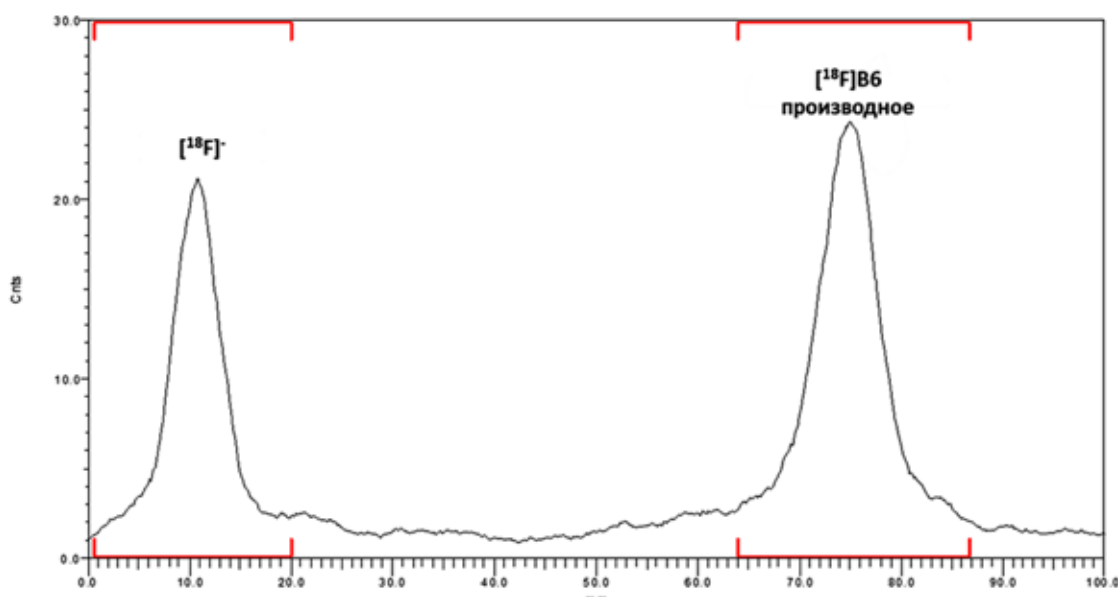


Рис. 5. ТСХ хроматограмма реакционной смеси после радиофторирования

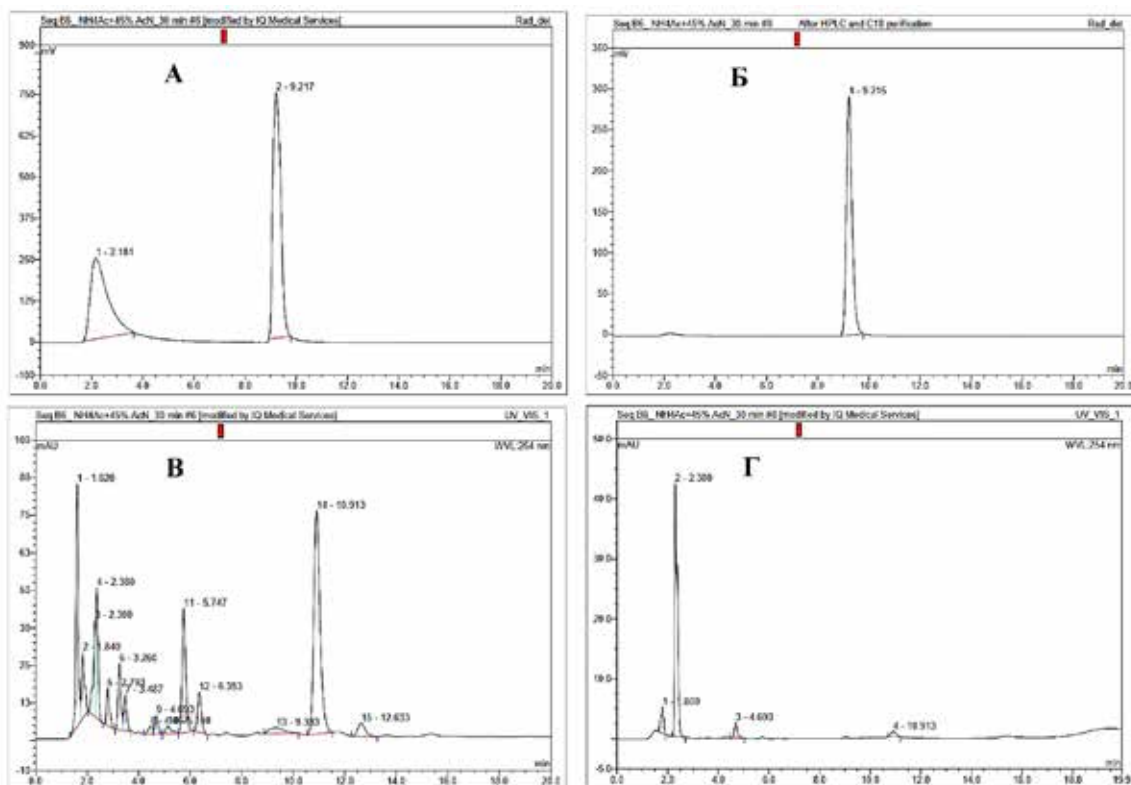


Рис. 6. Данные ВЭЖХ анализа: А – реакционной смеси до очистки (детектор по радиоактивности);
 Б – целевого продукта после очистки (детектор по радиоактивности);
 В – реакционной смеси до очистки (УФ-детектор, $\lambda = 254$ нм);
 Г – целевого продукта после очистки (УФ-детектор, $\lambda = 254$ нм)

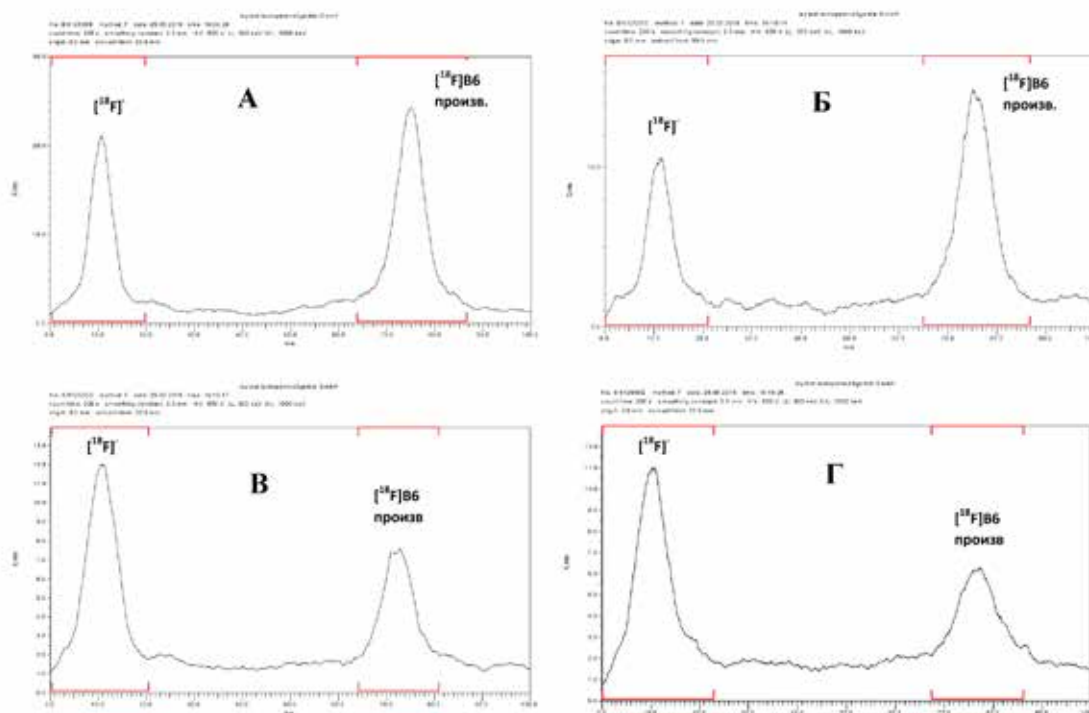


Рис. 7. РадиоТСХ-хроматограммы плазмы крови человека после введения 2-[^{18}F]фторметил-пиридоксина
 Время инкубации проб: А – 0 мин; Б – 10 мин; В – 20 мин; Г – 40 мин

Таблица 2

Изучение стабильности 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина в плазме крови человека (по данным радиоТСХ, рис. 7)

Время инкубации, мин	2-[¹⁸ F]фторметил-пиридоксин в неизменном состоянии, %	[¹⁸ F], %
0	58,10	41,90
10	65,64	34,36
20	40,82	59,18
40	43,30	56,70

По окончании радиофторирования целевой продукт выделяли методом обращенно-фазовой полупрепаративной радиоВЭЖХ. Фракцию, содержащую 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксин, разбавляли водой, и полученный раствор пропускали через одноразовый обращенно-фазовый картридж С18, для замены органического растворителя (ацетонитрил), содержащегося в ВЭЖХ элюенте, на фосфатный буфер. Радиохимическая чистота полученного 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина составила $\geq 95\%$ (согласно данным ВЭЖХ анализа, рис. 6, Б).

Изучение стабильности полученного радиотрейсера в плазме крови человека проводили согласно протоколу, предложенному в работе [14]. Для определения количества «неизмененного» 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина и [¹⁸F]фторида при различном времени инкубации использовали метод радиоТСХ (рис. 7).

Как видно из данных табл. 2, полученный 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксин обладает недостаточно высокой устойчивостью в отношении потери метки фтор-18 в плазме крови человека. В связи с этим дальнейшее изучение этого меченого соединения в качестве потенциального ПЭТ радиотрейсера на данном этапе работы не проводилось.

Заключение

В результате проведенного исследования впервые синтезированы меченные фтором-18 производные витамина В6, из которых 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксин получен с высоким радиохимическим выходом и радиохимической чистотой более 95%. Проведены предварительные исследования устойчивости нового радиотрейсера в плазме крови человека, показавшие, что после 40 мин инкубации лишь около 40% 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина остается в неизменной форме. Таким образом на данном этапе не удалось сделать вывод о возможности использования 2-[¹⁸F]фторметил-пиридоксина в качестве потенциального ПЭТ радиотрейсера.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ИМЧ РАН, проф. Юрию Николаевичу Белоконову и докт. хим. наук Виктору Ивановичу Малееву, за предоставленные предшественники для радиоактивного синтеза новых производных витамина В6.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки, тема 0133-2019-0004 (ИМЧ РАН).

Список литературы

- Darnton-Hill I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. *Current Developments in Nutrition*. 2019. Vol. 3. No. 9. P. nzz075.
- Uebanso T., Shimohata T., Mawatari K., Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2020. Vol. 64. No. 18. P. e2000426.
- Uribe N.G., García-Galbis M.R., Espinosa R.M.M. New advances about the effect of vitamins on human health: vitamins supplements and nutritional aspects, Functional food – improve health through adequate food. In *Functional Food – Improve Health through Adequate Food*. London, United Kingdom: IntechOpen. 2017. P. 57–75.
- Galasso C., Gentile A., Orefice I., Ianora A., Bruno A., Noonan D.M., Sansone C., Albin A., Brunet C. Microalgal derivatives as potential nutraceutical and food supplements for human health: A focus on cancer prevention and interception. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. No. 6. P. 1226.
- Parra M., Stahl S., Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*. 2018. Vol. 7. No 7. P. 84.
- Mooney S., Leuendorf J.-E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: A Long Known Compound of Surprising Complexity. *Molecules*. 2009. Vol. 14. No. 1. P. 329–351.
- Plecko B., Stöckler S. Vitamin B6 dependent seizures. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2009. Vol. 36. Suppl. 2. P. S73–S77.
- Cuesta-Seijo J.A., Ruzanski C., Kruciewicz K., Meier S., Hägglund P., Svensson B., Palcic M.M. Functional and structural characterization of plastidic starch phosphorylase during barley endosperm development. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. No. 4. P. e0175488. DOI: 10.1371/journal.pone.0175488.
- Calori I.R., Gusmão L.A., Tedesco A.C. B6 vitamins as generators and scavengers of reactive oxygen species. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2021. Vol. 7. P. 100041.
- Farahani A.M., Maleki F., Sadeghzadeh N. The influence of different spacers on biological profile of peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy of human cancers. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 20. No. 4. P. 402–416.
- Farahani A.M., Maleki F., Sadeghzadeh N., Abediankenari S., Abedi S.M., Erfani M. ^{99m}Tc-(EDDA/tricine)-HYNIC-GnRH analogue as a potential imaging probe for diagnosis of prostate cancer. *Chemical Biology and Drug Design*. 2020. Vol. 96. No. 2. P. 850–860.
- Shahrokhi P., Farahani A.M., Tamaddondar M. Radiolabeled vitamins as the potential diagnostic probes for targeted tumor imaging. *Bioorganic Chemistry*. 2022. Vol. 122. P. 105717.
- Muller C. Folate based radiopharmaceuticals for imaging and therapy of cancer and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*. 2012. Vol. 18. No. 8. P. 1058–1083.
- Slavik R., Müller Herde A., Haider A., Krämer S.D., Weber M., Schibli R., Ametamey S.M., Mu L. Discovery of a fluorinated 4-oxo-quinoline derivative as a potential positron emission tomography radiotracer for imaging cannabinoid receptor type 2. *Journal of Neurochemistry*. 2016. Vol. 138. No. 6. P. 874–886.