

СИНТЕЗ НА ИЗОТОПНО БЕЛЯЗАНИ ДЪЛГОВЕРИЖНИ МАСТНИ КИСЕЛИНИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

И. Манолов

Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет при Медицински университет – София

SYNTHESIS OF ISOTOPICALLY LABELLED LONG CHAIN FATTY ACIDS FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

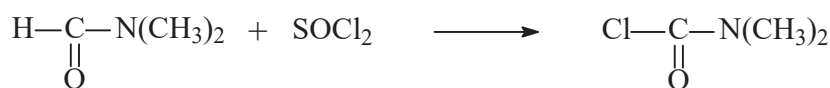
I. Manolov

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

| | |
|------------------------------------|--|
| Резюме: | В статията се представят методи за синтез на дълговерижни ω -фенилалканови киселини с права и разклонена верига. Обсъждат се възможностите за изотопно белязване на фенилалкановите киселини с ^{131}I -йод с оглед приложението им за диагностика и лечение на сърдечно-съдови заболявания. |
| Ключови думи: | 15-фенилпентадеканова киселина, 3-метил-15-фенилпента-деканова киселина, изотопно белязване |
| Адрес за кореспонденция: | Илия Манолов, Катедра по Фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, 02 92 36 519 |
| Abstract: | Methods for the synthesis of long chain ω -phenylalkanoic acids with straight and methyl branched carbon chain are presented in the paper. The possibilities for isotope labelling procedure of phenylalkanoic acids by means of ^{131}I are discussed. These compounds are of interest because of their application for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. |
| Key words: | 15-phenylpentadecanoic acid, 3-methyl-15- phenylpentadecanoic acid, isotope labelling |
| Address for correspondence: | Iliia Manolov, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2 Dunav St, Bg – 1000 Sofia, +359 2 9236 519. |

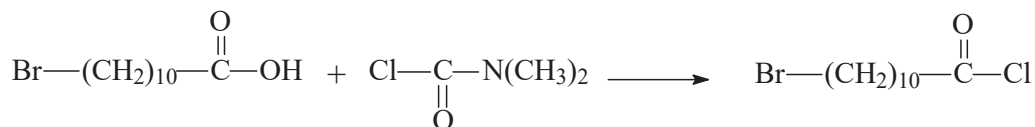
Дълговерижните ω -фенилалканови киселини се синтезират по сложни, многостадийни методи, представени по-долу.

Синтез на ω -фенилалканови киселини с права въглеродна верига



диметилформаид

11-бромоеундеканова киселина се обработва с диметиламида на хлорометановата киселина (подходящ халогениращ агент) и се превръща в 11-бромоеундеканоил хлорид [1-5].



11-бромоеундеканова киселина

11-бромоеундеканоил хлорид

11-бромоеундеканоил хлоридът по реакцията на Friedel-Crafts с участието на алуминиев трихлорид като катализатор ацилира бензен до 10-

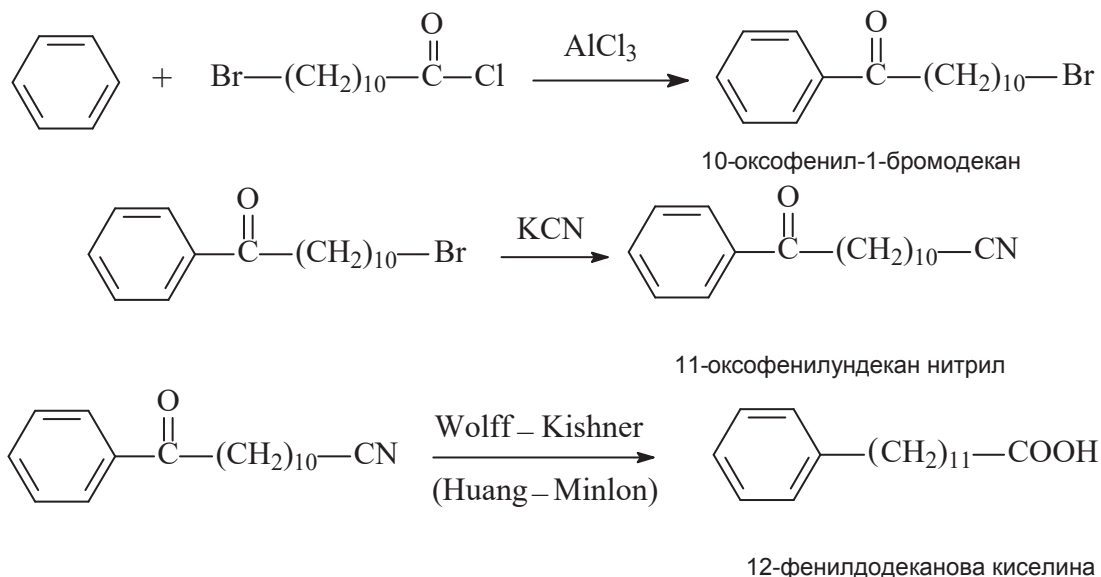
15-фенилпентадеканова киселина се синтезира по следната схема:

При смесване на диметилформаид и тионил хлорид се получава диметиламид на хлорометановата (хлорометановата) киселина.

оксофенил-1-бромоеундекан. Бромното производно се обработва с калиев цианид и се получава 11-оксофенилундекан нитрил. Карбонилната група

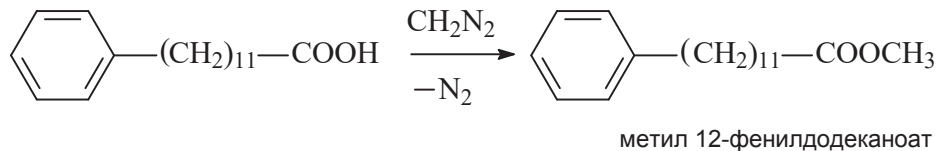
се редуцира до метиленова група по реакцията на Wolff-Kishner. Кето-групата се превръща в хидразон с помощта на хидразин, след което в среда от натриев етилат при около 200° С се

осъществява превръщането на кетохидразона до метиленова група. Видоизменената реакция от Huang-Minlon протича в гликол и метален натрий при същия температурен режим.

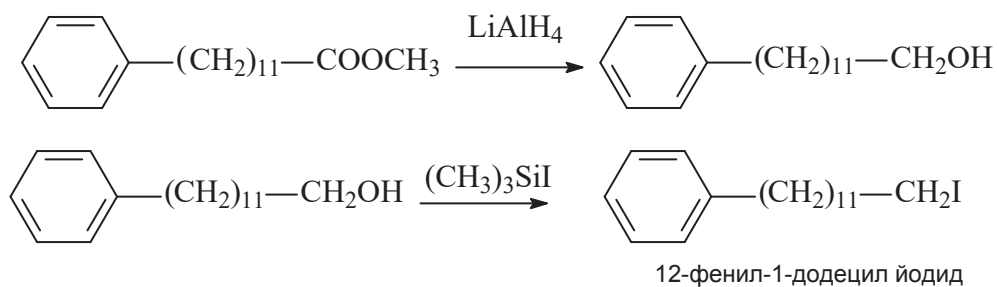


При тези условия нитрилната група хидролизира до карбоксилна група и се получава 12-фенилдодеканова киселина.

Киселината лесно се превръща в естер чрез взаимодействие с диазометан в етерна среда при стайна температура.

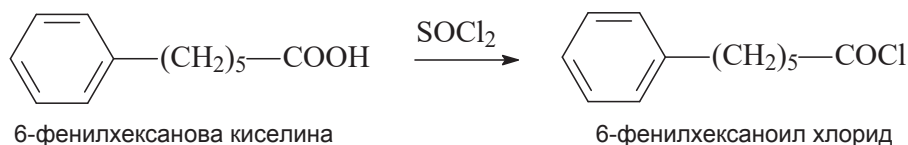


Естерът се редуцира с литиево-алуминиев хидрид до алкохол. Алкохолът се превръща в халогенопроизводно с помощта на триметилсилил йодид.

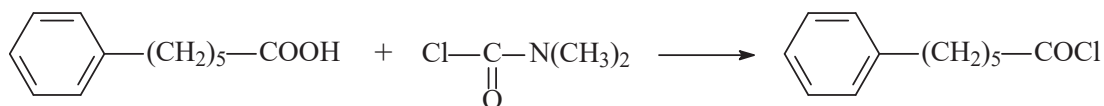


Дълговерижни фенилалканови киселини могат да се получат и от други изходни материали по представения по-долу метод:

6-фенилхексанова киселина се превръща в 6-фенилхексаноил хлорид при обработване с тионилхлорид [6]:

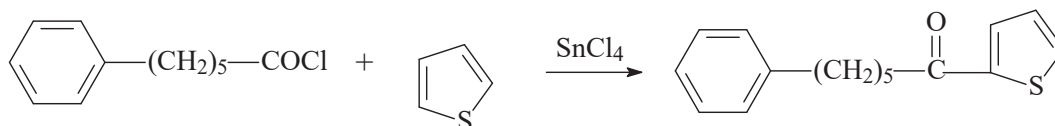


Същият резултат се получава и при третиране на 6-фенилхексановата киселина с диметиламида на хлоромравчената киселина (диметилкарбамоил хлорид) по схемата:



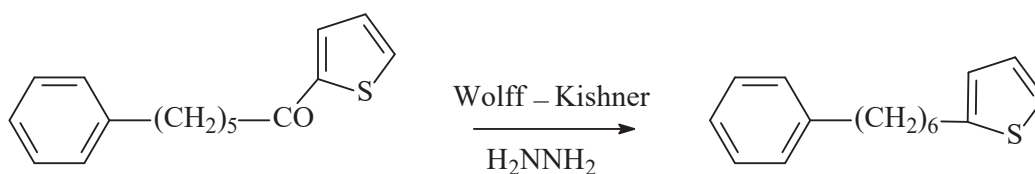
диметилкарбамоил хлорид

Киселинният хлорид взаимодейства с тиофен при катализатор калаен тетрахлорид (реакция на Friedel-Crafts). Получава се 6-фенил-(1-тиофен-2-ил)хексан-1-он [7,8]:



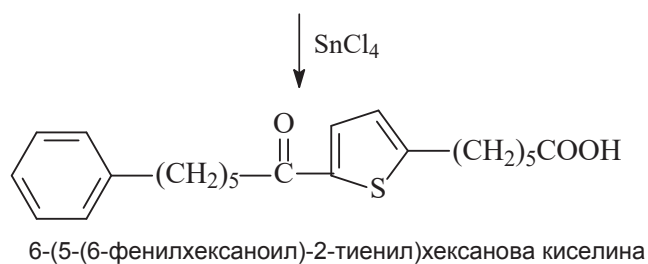
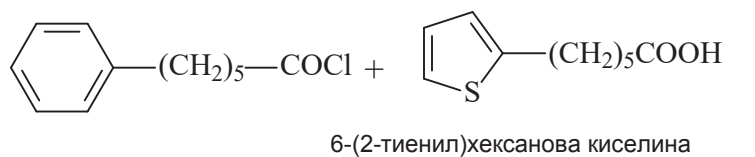
6-фенил-(1-тиофен-2-ил)хексан-1-он

Кетонът се редуцира по Wolff-Kishner до 2-(6-фенилхексил)тиофен:

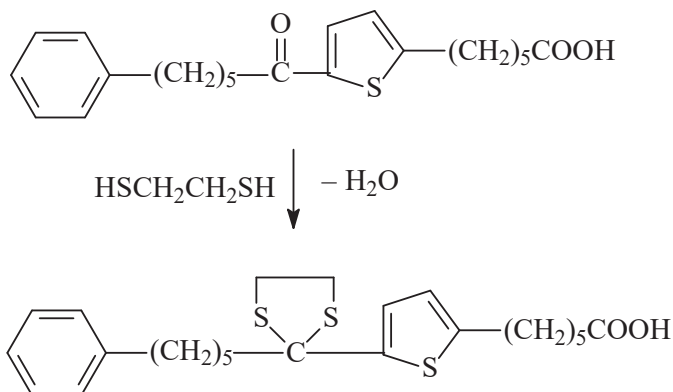


2-(6-фенилхексил)тиофен

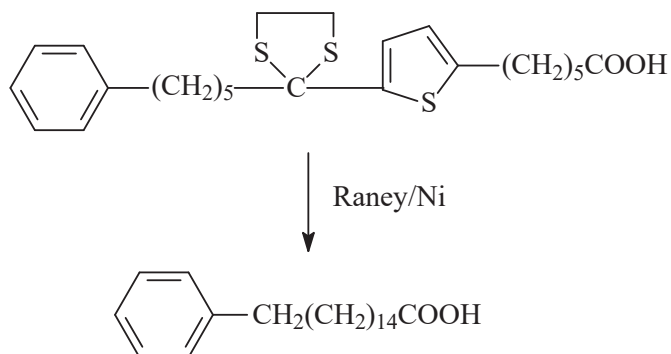
Дълговерижни фенилалканови киселини се получават, използвайки 6-(2-тиенил) хексанова киселина чрез ацилиране (алкилиране) с 6-фенилхексаноил хлорид. Тиофенът и неговите производни се използват за удължаване на въглеродната верига по следното уравнение [9-14]:



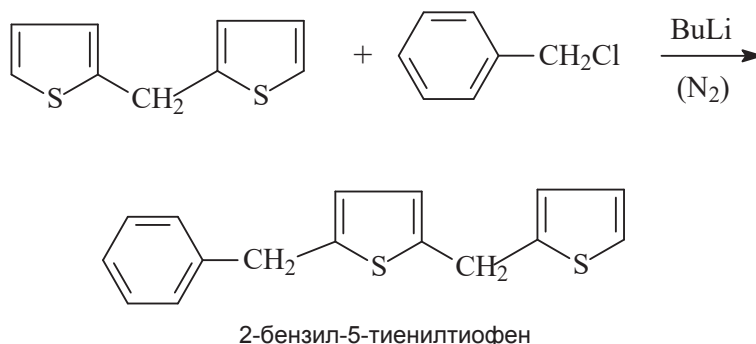
Продуктът се обработва с 1,2-етандитиол. Получава се дитиокетал:



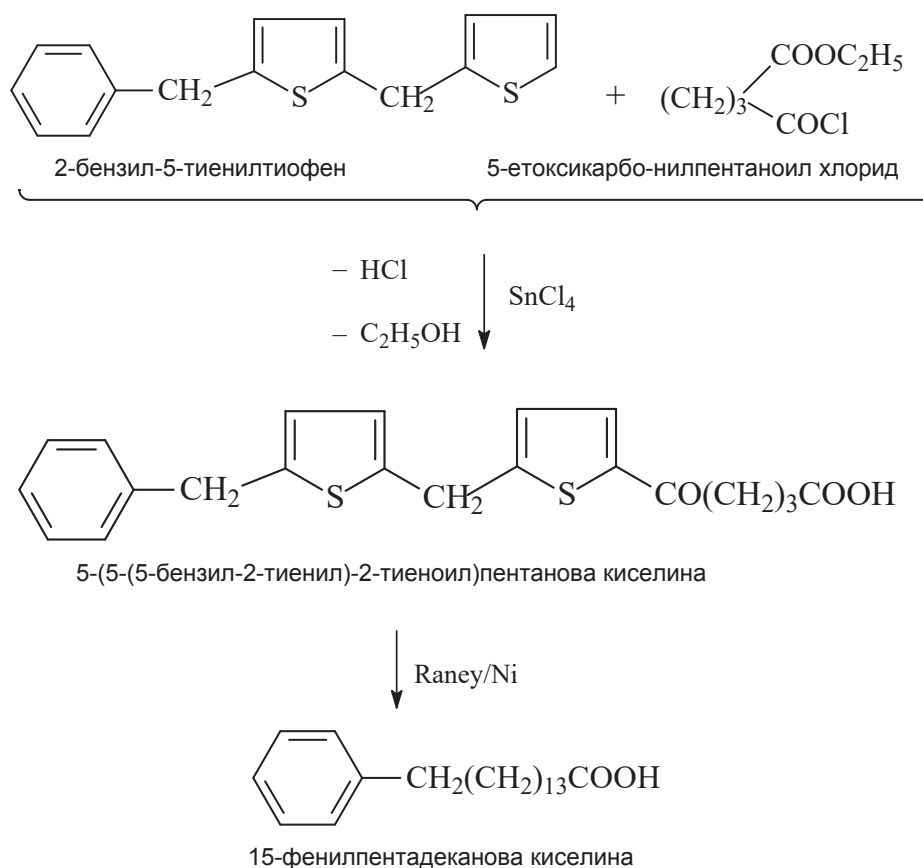
Дитиокеталът се подлага на каталитично десулфуриране с Raney/Ni до 16-фенилхексадеканова киселина:



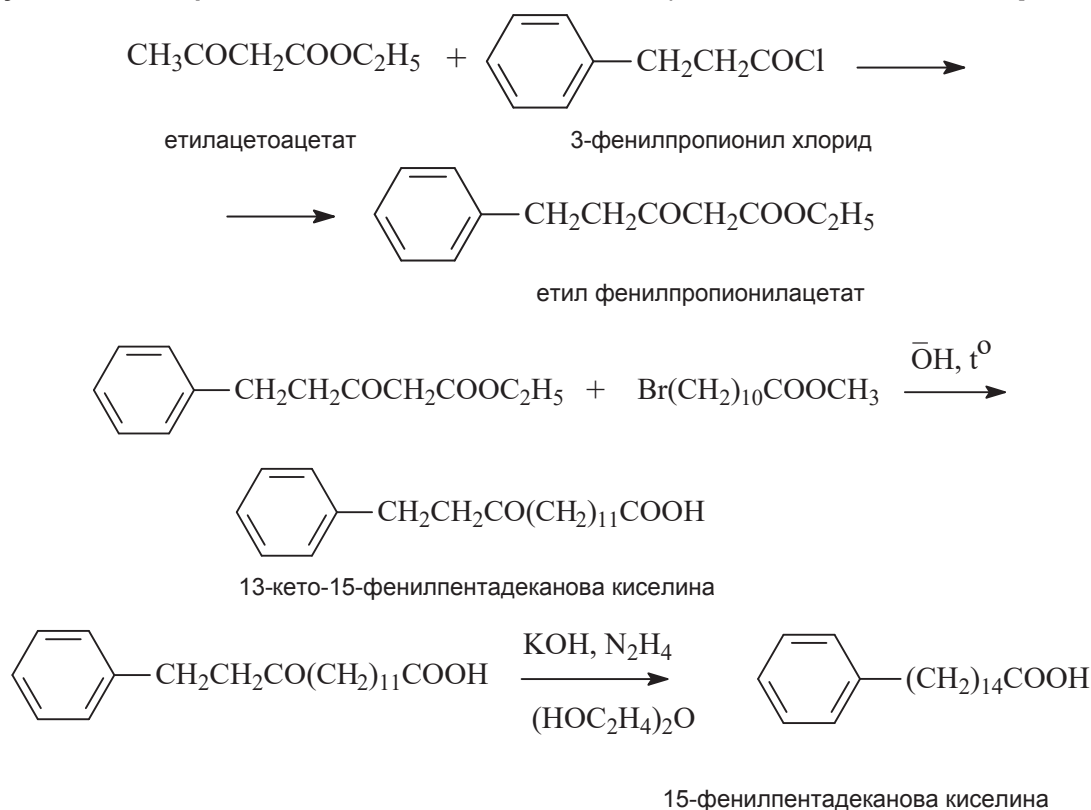
Удължаването на въглеродната верига се осъществява и при използване на 2-бензил-5-тиенилтиофен.



При взаимодействие на 2-бензил-5-тиенилтиофен и 5-етоксикарбо-нилпентаноил хлорид се получава 5-(5-(5-бензил-2-тиенил)-2-тиеноил)пентанова киселина:

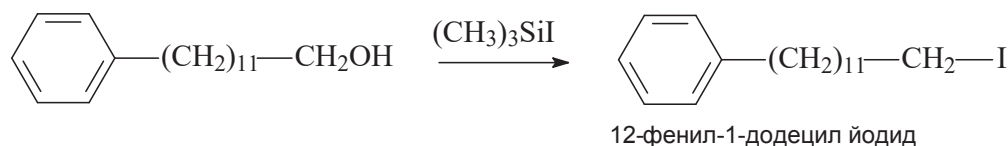


Получаването на **фенилпентадеканова киселина** се представя по следния начин [15-21]:

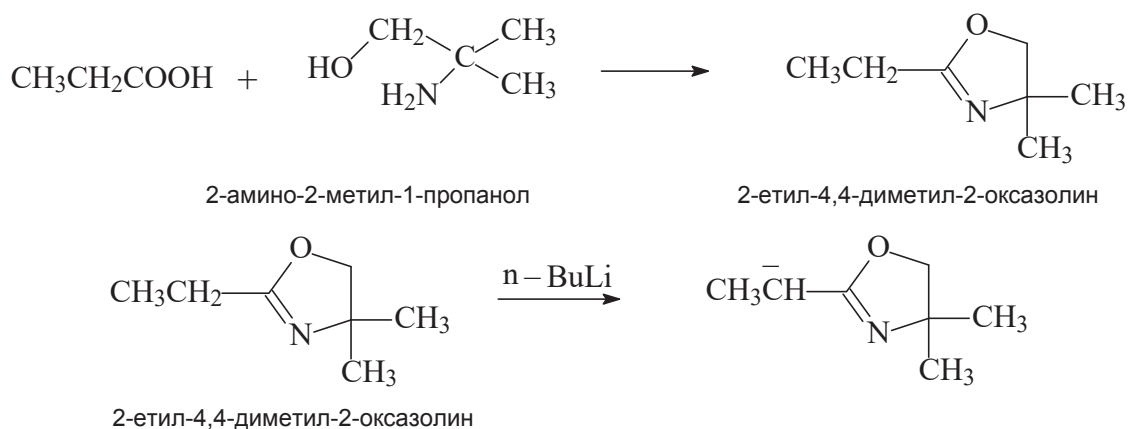


Синтез на дълговерижни фенилалканови киселини с разклонена въглеродна верига

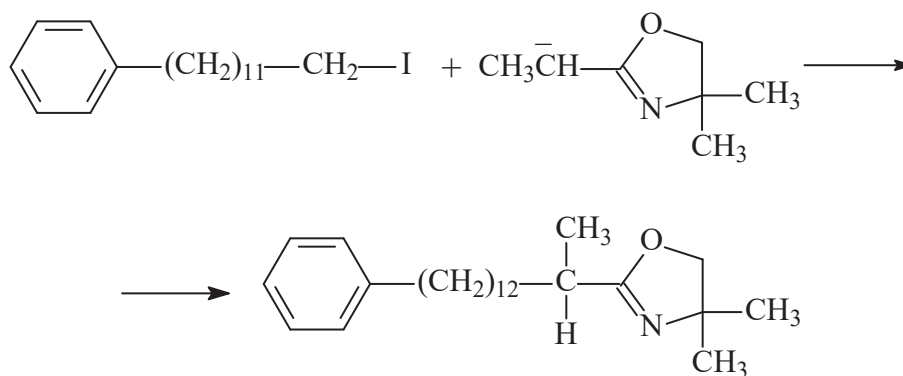
Синтезът на 3-(R,S)-метил-15-фенилпентадеканова киселина се осъществява по следната схема:



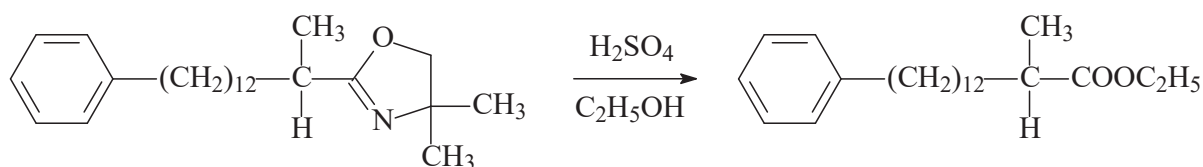
Необходимият за удължаването на въглеродната верига на фенилалкановата киселина 2-етил-4,4-диметил-2-оксазолинът се получава при взаимодействие между пропанова киселина и 2-амино-2-метил-1-пропанол [7]. Продуктът се обработва с n-бутиллитий:



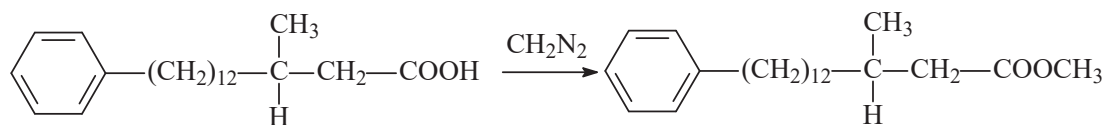
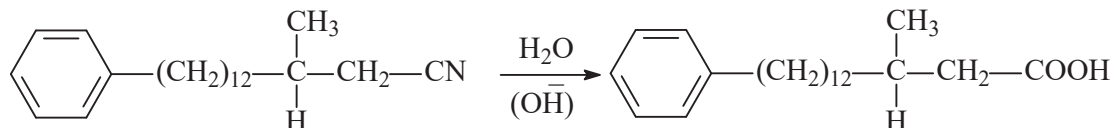
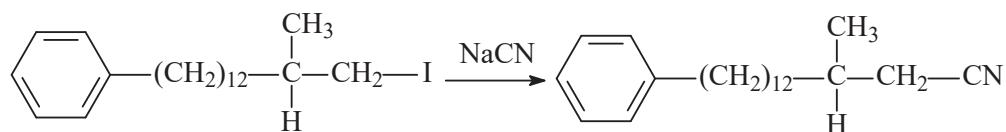
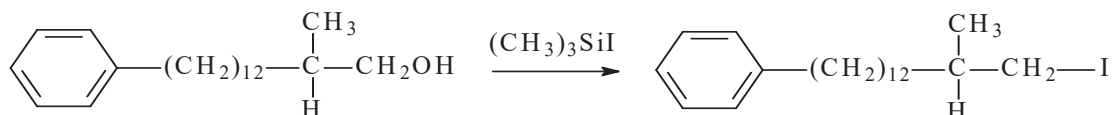
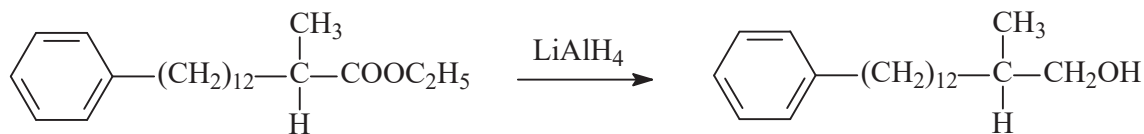
Карбанионът на 2-етил-4,4-диметил-2-оксазолин се прибавя към 12-фенил-1-додецил йодид. Получава се 2-(R,S)-(4,4-диметил-2-оксазин-2-ил)-14-фенилтетрадекан.



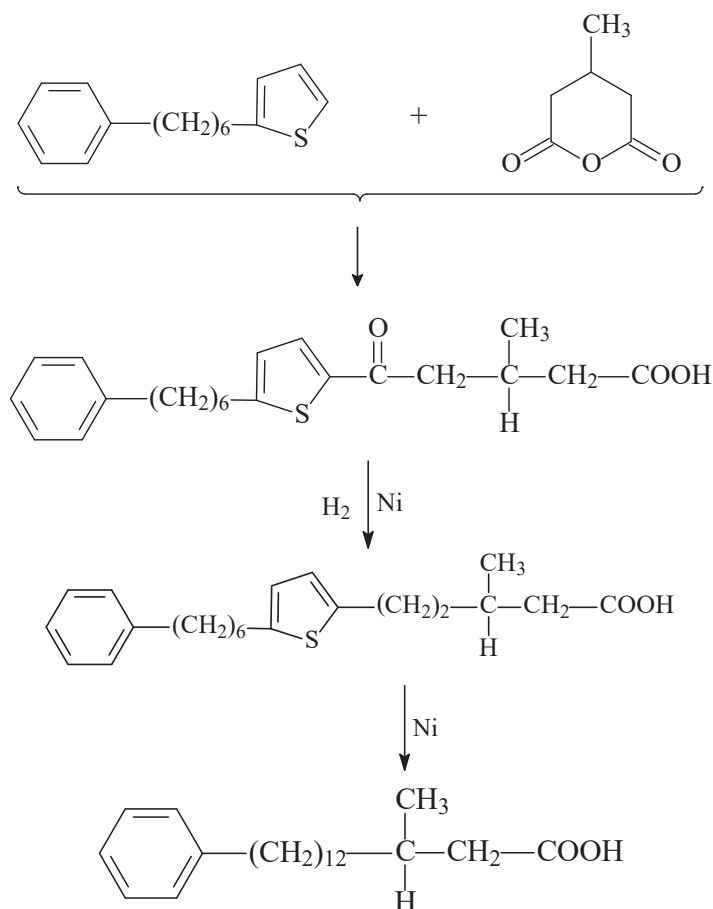
Дизаместеният оксазолин се обработва със смес етанол-сярна киселина и се отделя етил 14-фенил-2(R,S)-метилтетрадеканоат.



Възможни са два подхода при получаването на 3-метилфенилалканова киселина (рацемична смес). При единия от тях етил 14-фенил-2(R,S)-метилтетрадеканоатът се превръща в метил 15-фенил-3(R,S)-метилпентадеканоат чрез пет последователни реакции, представени по-долу:

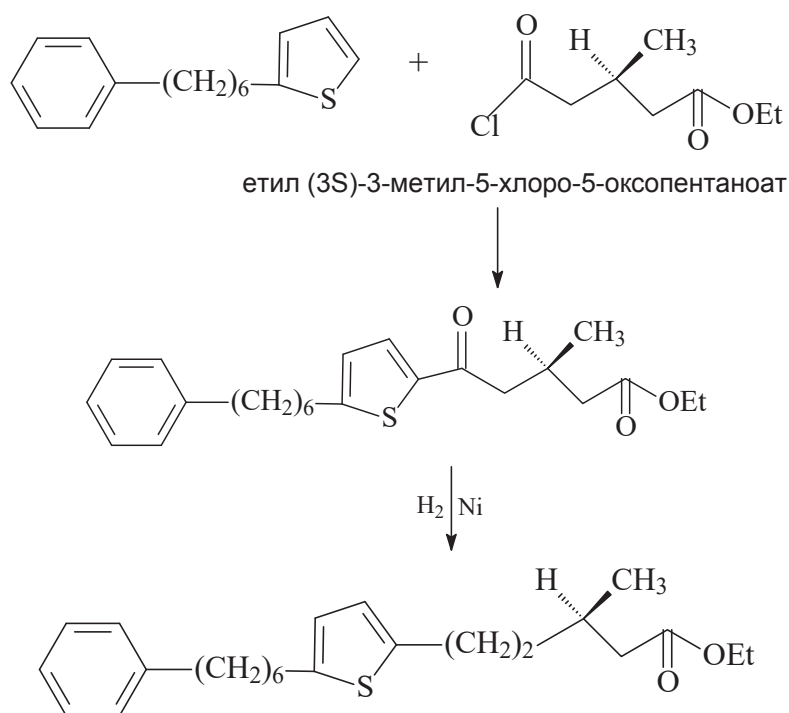


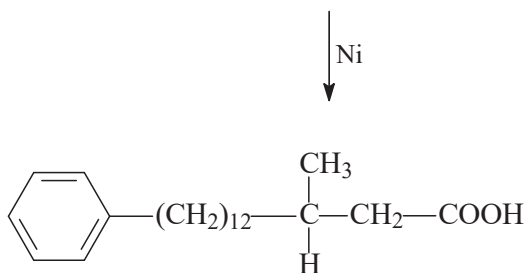
Ацилирането на 2-(6-фенилхексил)тиофена по Friedel-Crafts с 3-метил-глутаров анхидрид в присъствие на алуминиев трихлорид води до получаването на 2-[3(RS)]-1-оксо-5-хидроксипентаноил]-5-(6-фенилхексил)тиофен.



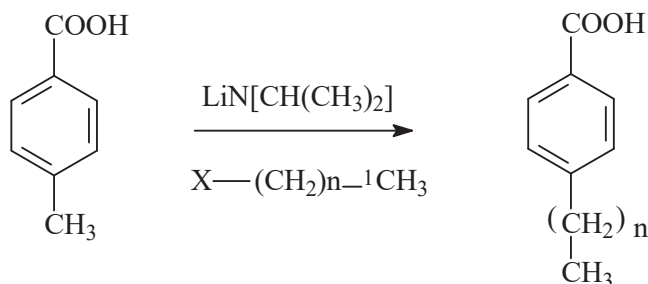
Каталитичното десулфуриране се осъществява с Raney/Ni. Продуктът е 3(RS)-метил-15-фенилпентадеканова киселина.

Ако вместо **3-метилглутаров анхидрид** се използва **киселинният хлорид на (R)-1-етил-(H)-3-метил глутарат (етил (3S)-3-метил-5-хлоро-5-оксо-пентаноат)**, продуктът на взаимодействието е 3(R)-метил-15-фенилпентадеканова киселина.

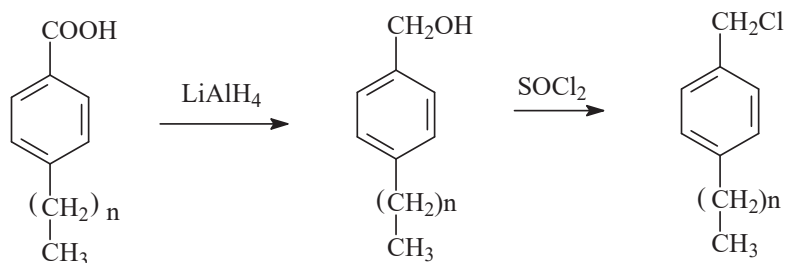




Получаването на дълговерижни фенилалканови киселини може да се осъществи при използване на вещества, съдържащи в структурата си ароматно ядро. Синтезирането на α -модифицирани фенилалканови киселини, напр. *p*-(*n*-додецил) бензоена киселина, *p*-(*n*-хептадецил) бензоена киселина и *p*-(*n*-додецил) фенилоцетна киселина се престава със следната схема:

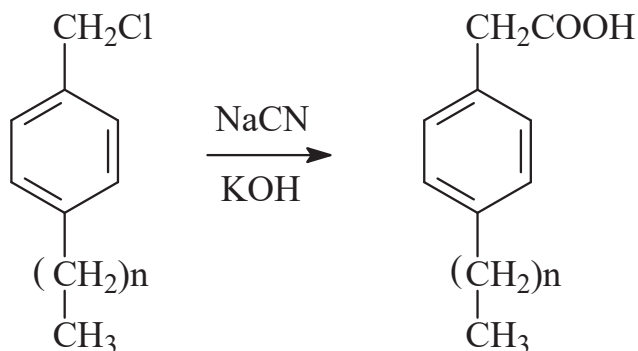


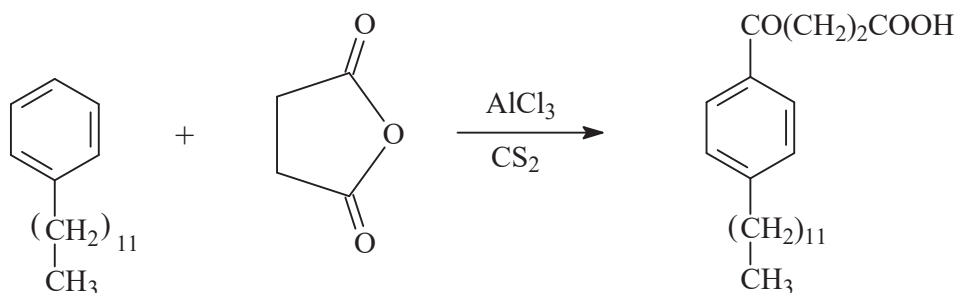
4-метилбензоената киселина взаимодейства с алкилхалогенид в присъствие на литиев диизопропиламид. В този процес се удължава страничната верига. В процеса участва метиловата група. В случая n има две стойности: 11 и 16.



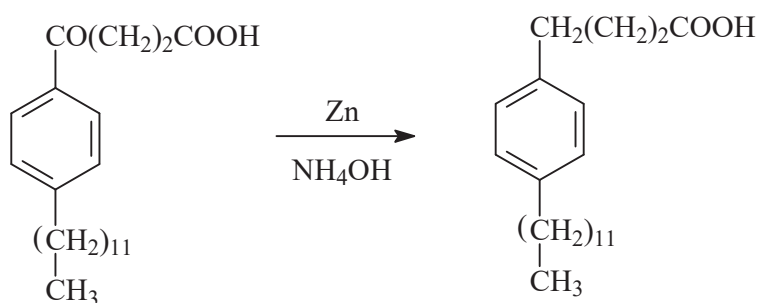
p-алкилбензоената киселина се третира с литиево-алуминиев хидрид в безводна среда до получаване на съответния заместен бензилов алкохол. Алкохолът след обработка с тионил хлорид се превръща в халогенопроизводно. Халогенопроизводното реагира с натриев цианид в алкална среда и продуктът представлява *p*-алкилфенилоцетна киселина.

Ако додецилбензенът се обработи с янтарен анхидрид в среда от сяръвглерод и катализатор алуминиев трихлорид, протича реакция на Friedel-Crafts и се получава *p*-додецилбензоилпропанова киселина.



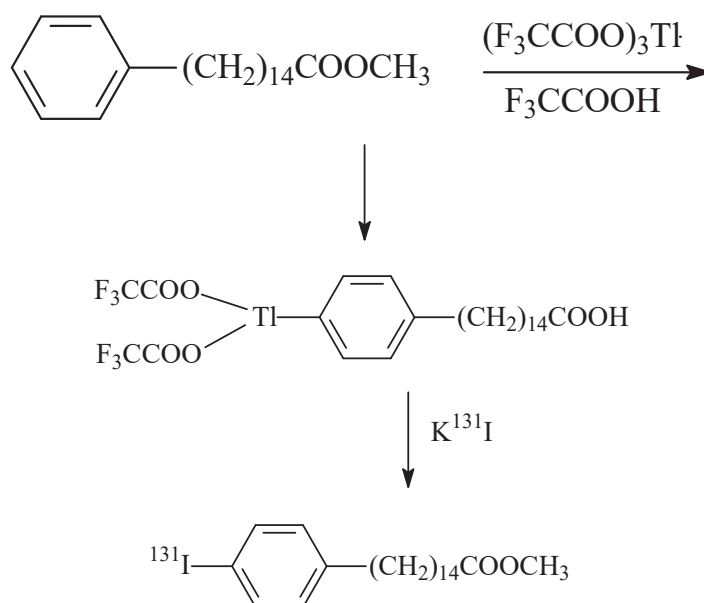
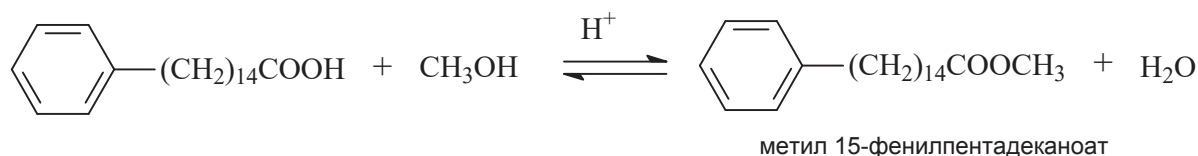


Кетокиселината при обработка с цинк във воден разтвор на амоняк се превръща в р-додecilфенилбутанова киселина.

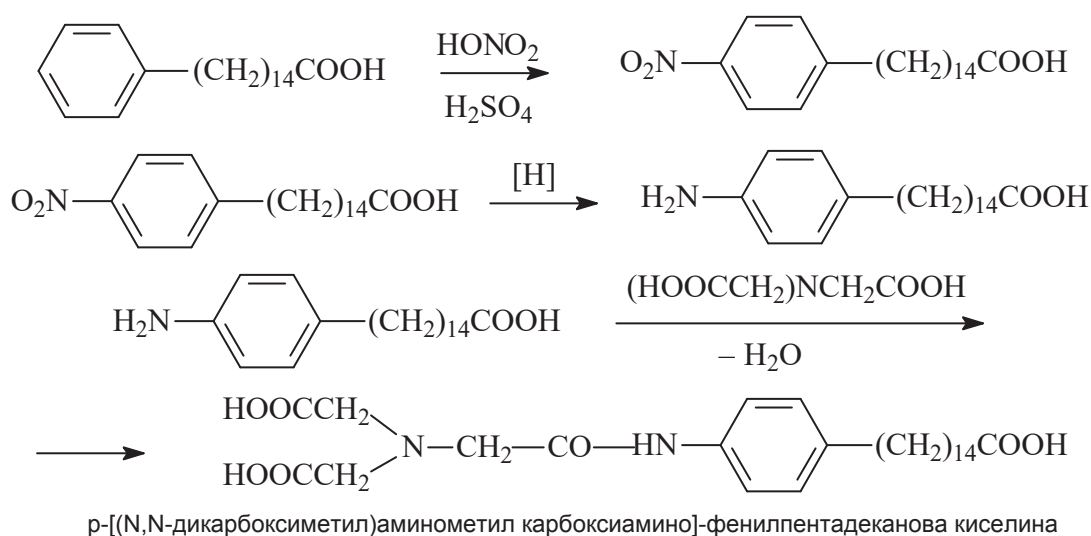


Халогенирането на фенилалкановите киселини с въвеждането на атома на халогенния елемент в ароматното ядро се осъществява по следните възможни начини:

Изолираната 15-фенилпентадеканова киселина се естерифицира с метанол, а естерът се обработва с талиев трифлуороацетат в трифлуорооцетна киселина, след което се осъществява изотопно белязване [22-27]:



Разработен е метод за синтез на р-[(N,N-дикарбоксиметил)аминометил карбоксиамино]-фенилпентадеканова киселина, който схематично се представя със следните уравнения:



За първи път през 1980 г. [28-30] се съобщава за синтез на белязана със ^{131}I -йод ω -фенилпентадеканова киселина. Процесът е осъществен чрез смесване на ^{131}I в NaOH , дълговерижна мастна киселина в $\text{AcOH-H}_2\text{SO}_4$ (10:1), натриев нитрит и CHCl_3 . Реакционната смес се нагрява при 120°C 15 мин, охлажда се в течен азот, прибавя се метанол. Продуктът се пречиства чрез ВЕТХ. Общият радиохимичен добив е 70%.

Радиоизотопен синтез е приложен и за получаване на белязани фенилалканови киселини със ^{123}I -йод. Изследвано е съотношението между компонентите в реакционната смес, последователността на прибавянето им, както и продължителността на процеса. Установено е, че независимо от различните експериментални условия, радиоактивността на белязаните със ^{123}I -йод съединения се запазва [31].

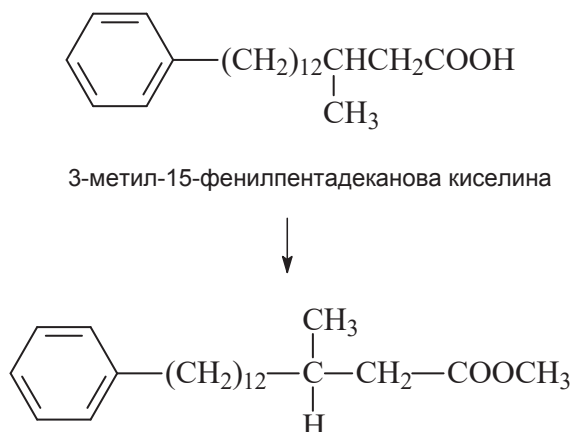
Eisenhut [32] съобщава за синтез на изотопно белязана 15-p- ^{123}I -йодофенилпентадеканова киселина по метода на изотопен обмен. Показано е, че продуктът има достатъчно висока резорбция в заешко сърце и по-ниска

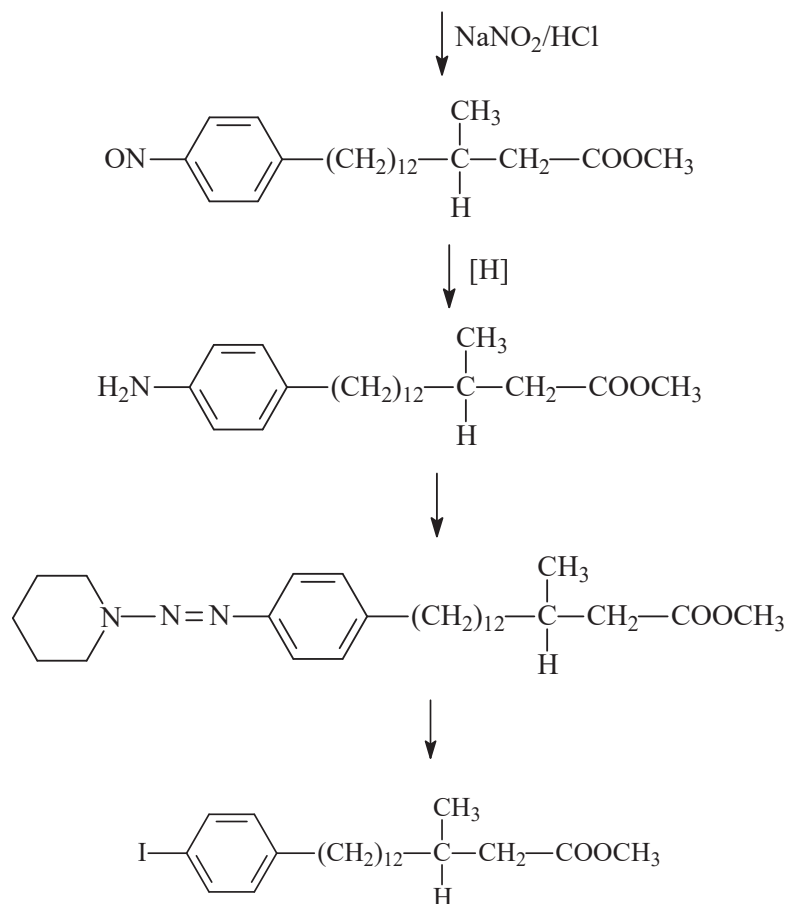
активност на фона. Това дава основание за нейната приложимост в нуклеарната медицина за **диагноза на заболявания на сърдечния мускул**.

Angelberger et al. [33, 34] описват синтеза на 17- ^{123}I -йодо- и 17- ^{131}I -йодохептадеканова и 15-(p- ^{123}I)- и 15-(p- ^{131}I -йодофенил)пентадеканова киселина чрез халогенен обмен – замяна на бром с изотопи на йода. Продуктите се пречистват с анионитни смоли, след което се подлагат на ВЕТХ.

Реакцията на халогенен обмен при 15-(p-бромфенил)пентадеканова киселина се осъществява чрез електрофилна субституция в среда от лед. CH_3COOH . Основният продукт се получава с добив 98% след 3-часово нагряване. Няколкогодишни опити, свързани със синтеза на изотопно белязани фенилалканови киселини са обобщени в *US патент* [35].

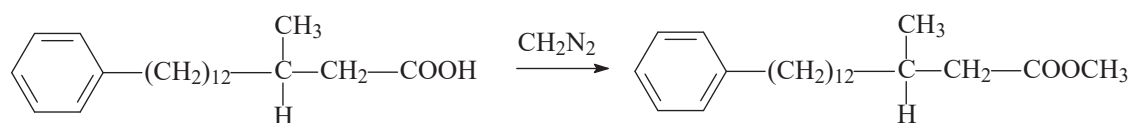
Googman и съавт. [8] разработват метод за получаване на изотопно белязани дълговерижни фенилалканови киселини с разклонена верига при използване на междинни триазени, напр. ω -1,3-дифенилтриазени по следната схема:



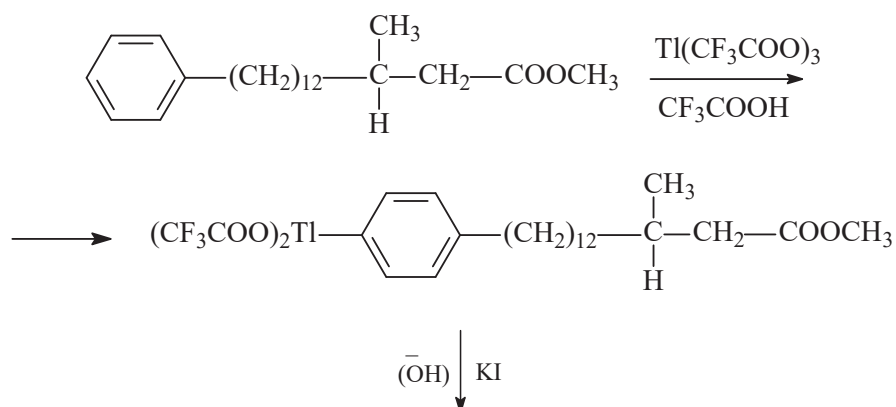


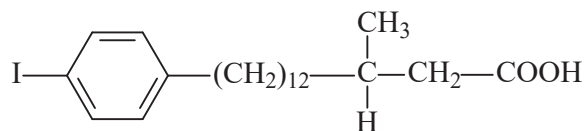
3-метил-15-фенилпентадекановата киселина се естерифицира с диазометан, нитрозира, редуцира, диазотира. Продуктът се обработва при ниска температура с йодоводород, който се получава *in situ* при взаимодействието на натриев йодид с трифлуорооцетна киселина в ацетон. При тези условия се получава метилов естер на 15-(*p*-йодофенил)-3-(*R,S*)-метилпентадеканова киселина.

Kulkarni и съавт. [36] съобщават за използване на органоталиеви съединения при синтеза на изотопно белязани фенилалканови киселини.



Йодът региоспецифично може да бъде въведен в *p*-положение в ароматното ядро чрез получаване и последващо разлагане на арилталиеви интермедиати. Въвеждането на талиев атом в ароматното ядро се осъществява с талиев трифлуороацетат в трифлуорооцетна киселина по схемата:



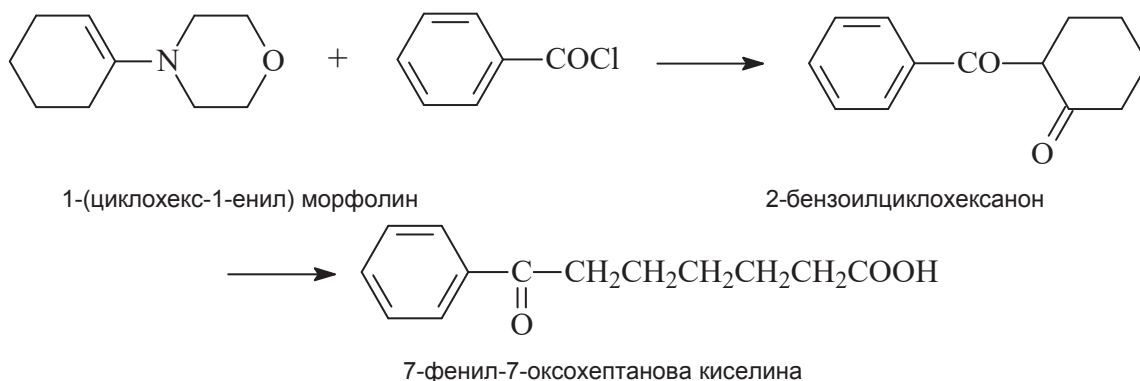


3-(R,S)-метил-15-(p-йодофенил)пентадеканова киселина

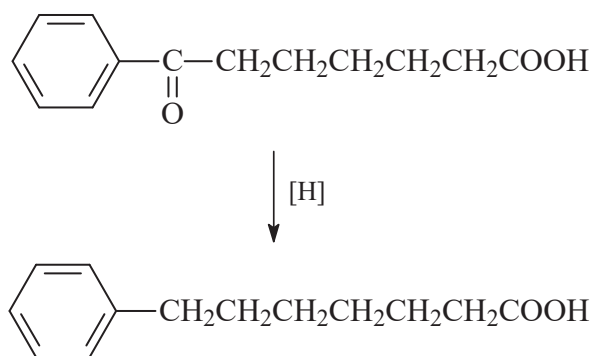
Продуктът, съдържащ талий, се обработва с излишък от калиев йодид, а след алкална хидролиза се получава 3-(R,S)-метил-15-(p-йодофенил)пентадеканова киселина.

White [37] и Goodman [38] описват получаването на 15-(4-йодофенил)-9-метилпентадеканова

киселина и аналогични съединения от достъпни изходни вещества и разтворители. 1-(циклохекс-1-енил) морфолин взаимодейства с бензоилхлорид до получаването на 2-бензоилциклохексанон, който се превръща в 7-фенил-7-оксохептанова киселина.



Продуктът се редуцира до 7-фенилхептанова киселина, която след обработване със SOCl_2 се превръща в 7-фенилхептаноилхлорид.



Хлоридът се обработва с *гриняров реактив*, получен от 2-(8-бромооктилокси)-оксацicloхексан до крайния 15-фенил-9-оксопентадекан-1-ол. Реакцията на Wittig с $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Me}]\text{Br}^-$ (трифенилметилфосфониев бромид)⁻ карбонилната група се редуцира и веществото се превръща в 10-хидрокси-2-(6-фенилхексил)-1-децен. Продуктът се превръща в 9-метил-15-фенилпентадекан-1-ол, чието окисление води до 9-метил-15-фенилпентадеканова киселина.

Приложен е метод за твърдофазно радиойодиране на ω-йодофенилматни киселини с използване на $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Процесът протича региоселективно, с високи добиви (~ 95%) и кратко реакционно време (1 час). Пречиштането се осъщест-

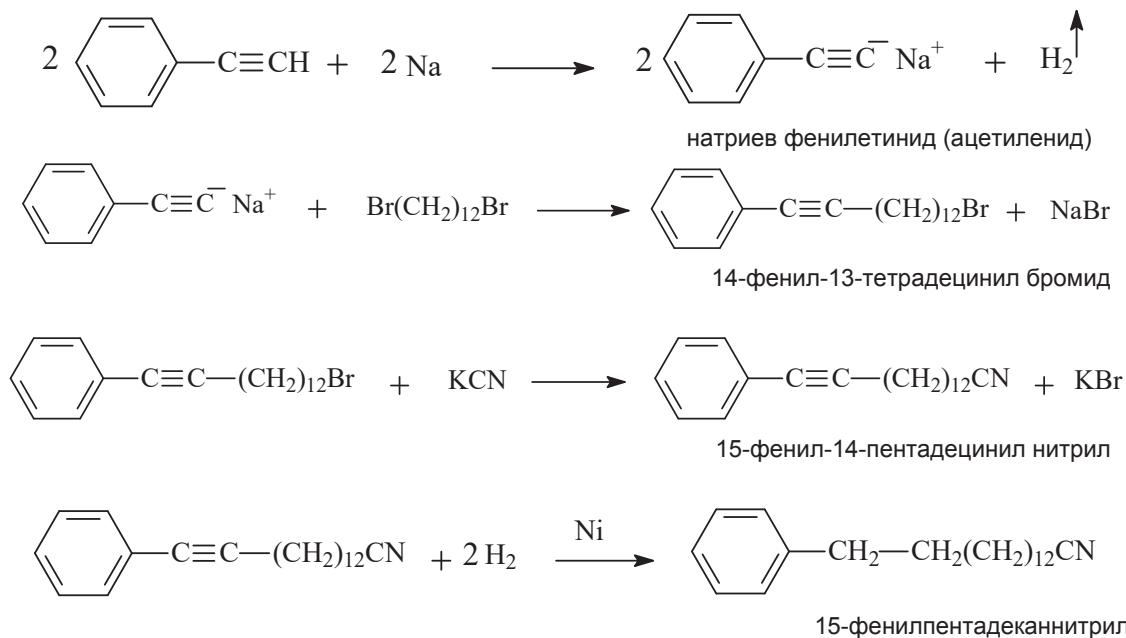
вява чрез еднократно пропускане на реакционната смес през колона с йонообменна смола, която задържа изотопно белязания йодиден анион [39].

Dougan и съавт. [40] съобщават за осъществена едностайдийна маркираща процедура. По пътя на изотопния обмен в присъствие на соли на едновалентната мед процесът на изотопно белязване води до количествени добиви (98,5%) и протича при 100°C за 90 минути.

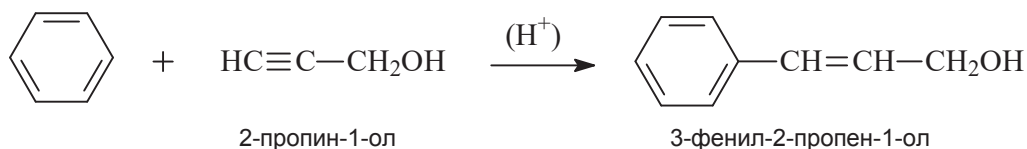
Weichert [41] описва синтез на поредица бензоени и арилалифатни полийодирани киселини и естери чрез изотопен обмен с Na^{125}I в стопилка на пивалинова киселина. Реакцията протича за 1 час при 155°C .

2-пропин-1-ол или $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ и $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n = 10-12$) се използват като изходни материали за синтез на $\text{I}(\text{CH}_2)_{12}\text{XCOOH}$ [$\text{X} = \text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CHMe , $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2$, CHMeCH_2 , $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2$] и $4\text{-IC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_{12}\text{CHRCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ($\text{R}=\text{H}$, Me). Метило-

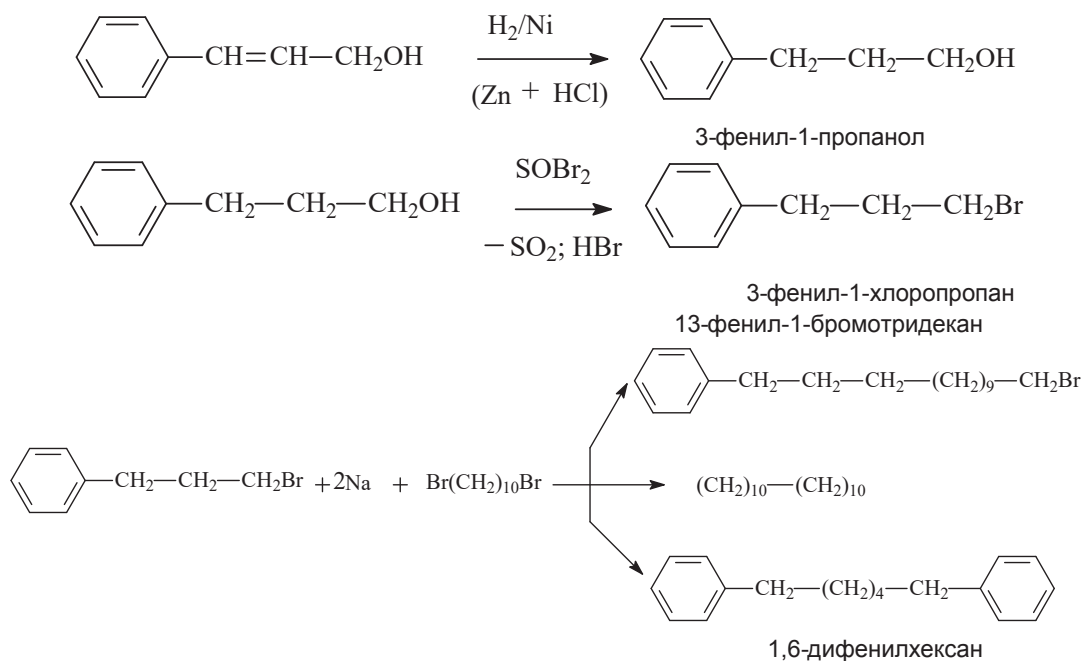
вите групи се въвеждат чрез използването на $\text{MeCHRCO}_2\text{H}$. Радиойодирането се осъществява по метода на изотопния обмен. Получаването на един от продуктите може да се представи със следната схема:

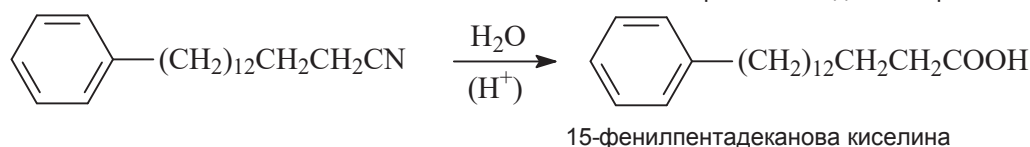
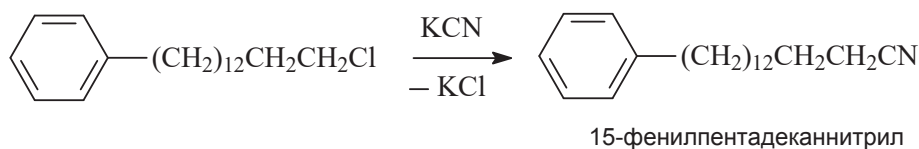
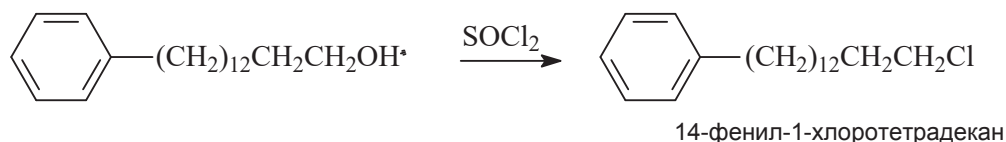
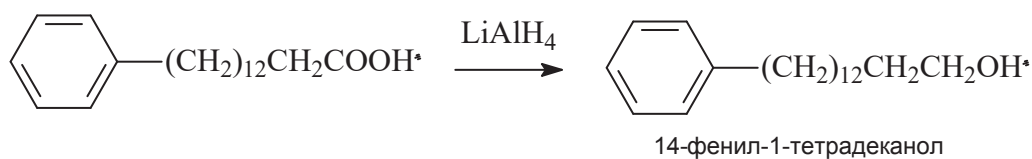
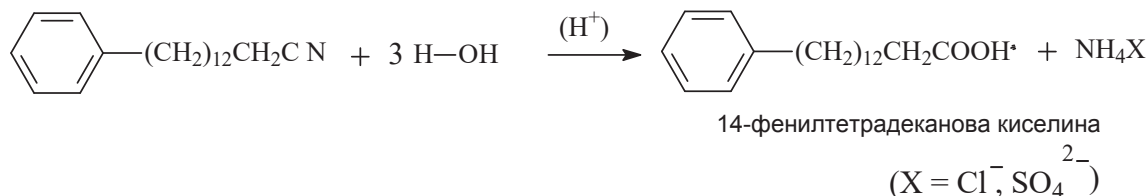
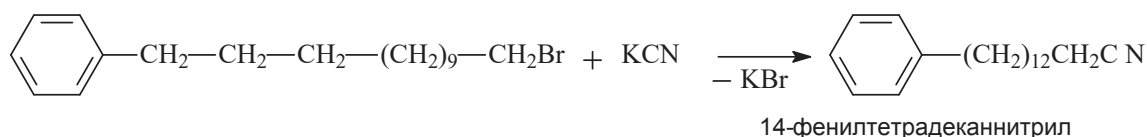


Използването на другия възможен изходен агент води до протичане на реакцията по следната схема:



Хидрогенирането на 3-фенил-2-пропен-1-ол се осъществява с водород в присъствие на катализатор никел или насцентен водород, получен от солна киселина и метал, разположен преди водорода в реда на относителната активност на металите:





Verbruggen [42] описва получаване на изотопно белязана 15-(*p*-йодофенил)-пентадеканова киселина и 15-(*p*-йодофенил)-3-метилпентадеканова киселина с използване на калай в среда от етилацетат. Радиохимичният добив е около 96%, а реакционното време – 45 мин. Пречистването на продуктите се осъществява посредством ВЕТХ. Предимство на метода е получаването на продукт с много висока специфична активност.

Различен подход при синтез на изотопно белязани съединения прилагат *Dougan et al.* [43]. Хлоромеркурипроизводни на фенилпентадекановата киселина и нейния етилов естер се получават чрез меркуриране с живачен (II) трифлуороацетат с последващо обработване с оцетна и солна киселина.

Манолов [44] съобщава за синтез на *p*-[¹³¹I]-C₆H₄(CH)₂CHRCH₂CO₂H (R = H, Me) чрез изотопен обмен с воден разтвор на K¹³¹I, съдържащ Na₂SO₃. Установено е, че по-добри резултати се получават при изотопен обмен в сравнение с процесите на халогенен обмен при 170°C.

Китайски изследователи [45] сравняват два метода за получаване на 15-(*p*-125I)-йодофенил-

пентадеканова киселина. Показано е, че белязване с [125I] се осъществява чрез изотопен обмен за 1 час. За разлика от директното радиойодирание при този метод се получава продукт със 70%-ен радиохимичен добив и с висока чистота.

Интересен метод за пречистване на изотопно белязани съединения от свободен неорганичен радиойодид представлява използването на чиста метална сребърна мембрана. След преминаване през мембраната остават под 1% примеси от изотопно белязан йодид. Авторите считат, че това е надежден метод с приложение в последния етап на пречистването на изотопно белязани продукти в научноизследователския или в ядреномедицинския отрасъл на фармацевтията [46].

Cheng [47] описва получаване на йодофенилпентадеканова киселина чрез реакция на йодирание и следващо изотопно белязване. Представя се синтез на фенилпентадеканова киселина чрез реакция на алкилиране по метода на *Wolf-Kishner*. По-нататък продуктът се обработва с Ti(CF₃COO)₃ и с радиоактивен йод. Добивът е почти количествен с висока чистота [48].

Канадски изследователи описват синтеза на метил-15-(4-триметилстанилфенил)-пентадеканоат – прекурсор за региоспецифично получаване на 15-(4-[¹²³I] йодофенил)пентадеканова киселина. Станилираният прекурсор се синтезира в 6 етапа от 4-бромфенилацетилен с общ добив 16%. Реакцията с NaI в среда от пероцетна киселина води до получаване на крайния продукт [49].

El-Wetery и съавт. [50] описват метод за маркиране на p-IPPA с [¹³¹I]йод чрез изотопен обмен в етанол в присъствие на бензоена киселина. Общият радиохимичен добив е над 80% за 50 минути при 170°C. Проучени са реакционните условия при използване соли на едновалентна мед в оцетна киселина, амониев ацетат и амониев сулфат. Определена е активиращата енергия на реакцията. Продуктът се пречиства чрез ВЕТХ.

Получаване на ω-йодофенилпентадеканова киселина описват китайски изследователи. ω-p-[¹²⁵I]-йодофенилпентадеканова киселина се синтезира по два метода: пряко маркиране и чрез изотопен обмен. Добивите са съответно 80% и 65%. След пречистване радиохимичната чистота е над 95% [51].

15-(p-[¹²⁵I]-йодофенил)-β-метилпентадеканова киселина се получава чрез изотопен обмен, използвайки Cu(I) като катализатор във водно-етанолна смес. Чистотата на продукта е висока, а добивът е над 40% [52].

Farah [53] описва два начина на изотопен обмен за маркиране на 15-(p-йодофенил)-пентадеканова киселина с радиоiodид в присъствие на амониев сулфат и меден (I) хлорид като катализатори. В резултат на тези опити протича региоселективен процес на заместване и се получава продукт с високоспецифична активност с радиохимичен добив 92% и 85% в зависимост от продължителността на процеса. Пречистването посредством ВЕТХ осигурява продукт с висока радиохимична чистота, подходяща за медицинско приложение.

Кинетичните изследвания показват, че реакциите на изотопен обмен са от втори порядък с активираща енергия от 13.7 Kcal/mol за реакцията, катализирана с медни йони.

Wu, Chun-Ying и съавт. [54] предлагат модифициран метод за синтез на [¹²⁵I]-йодофенилпентадеканова киселина – чрез пряко маркиране и твърдофазно маркиране с изотопен обмен. Добивите са съответно 80% и 65%. Радиохимичната чистота е 98% след екстракция с хлороформ и хексан.

Разнообразните подходи за синтез на дълговерижни фенилалканови киселини са предпоставка за богат избор при опитите за изотопно

белязване и по-нататъшно приложение в клиничната практика.

Библиография

- Hills GM, Robinson R. 15-Phenylpentadecanoic acid and 22-phenylbehenic acid. J Chem Soc, 281-283, 1936.
- Machulla HJ, Marsmann M, Dutschka K et al. Radiobromination of phenylpentadecanoic acid and biodistribution in mice. Radiochemical and Radioanalytical Letters, 42 (3), 243-250, 1980.
- Eisenhut M. Simple labeling of ω-phenylfatty acids by iodine isotope exchange. International J Appl Rad Isotopes, 33 (7), 499-504, 1982.
- Machulla HJ, Marsmann M, Dutschka K. Radio-iodine labeled ω-phenyl fatty acids. Fed. Rep. Ger. Patent Information: Sep 25, 1984, US 4473544, A.
- Wu Chun-Ying, Ji Shu-Ren, Fang Ping. Synthesis and radioiodinated labeling of p-iodophenyl pentadecanoic acid. Nuclear Science and Techniques, 9 (4), 246-250, 1998.
- Badger GM, Rodda HJ, Sasse WHF. Synthetical Applications of the Desulphurisation Reaction. Part I. The Synthesis of Fatty Acids. J. Chem. Soc. 12, 4162-4168, 1954.
- Goodman MM, Kirsch G, Knapp FFJr. Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal para-iodophenyl-substituted α- and β-methyl-branched fatty acids. J Med Chem, 27 (3), 390-397, 1984.
- Goodman MM, Knapp FFJr, Elmaleh DR, Strauss HW. New myocardial imaging agents: synthesis of 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid by decomposition of a 3,3-(1,5-pentanediy)triazene precursor. J Organ Chem, 49 (13), 2322-2325, 1984.
- Le Bars D, Luu-Duc C, Leo PM et al. Synthesis of 15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid labelled with carbon-14. Appl Rad Isotopes, 37 (3), 256-257, 1986.
- Apparu M, Comet M, Leo PM et al. Synthesis of labeled α- and β-substituted (or unsubstituted) fatty acids. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1, 118-124, 1988.
- Dougan H, Lyster DM, Flanagan RJ, Vincent JS. 15-(p-[iodine-123]-iodophenyl)pentadecanoic acid obtained using mercuration and subsequent [iodine-123] radioiodination. J Radioanal Nucl Chem, 132 (2), 377-385, 1989.
- Cheng G, Zhao J. Preparation of ω-¹²⁵I-phenylpentadecanoic acid. Tongweisu, 8 (2), 94-96, 1995.
- Cheng G, Zhao J. Comparison between two kinds of radioiodine-labeling. Hejishu, 18 (1), 61-62, 1995.
- Rossouw D. du T. The production of ¹²³I-labeled iodophenylpentadecanoic acid (¹²³I-IPPA) at the National Accelerator Center (NAC). NAC Report, NAC/95-01, 32 pp., Report, 1995.
- Ji Shu-Ren, Wu Chun-Ying, Fang Ping. Synthesis and radioiodinated labeling of ω-p-iodophenylpentadecanoic acid. Hejishu, 20 (11), 647-651, 1997.
- Wu Chun-Ying, Ji Shu-Ren, Fang Ping et al. Synthesis, labeling and animal experiments of the derivative of phenylpentadecanoic acid (CACPPA). Nuclear Science and Techniques, 9 (1), 29-32, 1998.
- Ji Shuren, Wu Chunying, Lu Chunxiong, Fang Ping. Synthesis and ¹²⁵I labelling of β-methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid. Tongweisu, 12 (4), 217-221, 1999.
- Wu Chun-Ying, Ji Shu-Ren, Lu Chun-Xiong. Preparation of β-methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) and ¹²⁵I-BMIPP. Nuclear Science and Techniques, 11 (4), 240-246, 2000.
- Zhou Jinming, Yang Jianquan, Li Ye, Wang Xuebin. Preparation and biodistribution in mice of iodine-125 labeled 15-(p-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid. Beijing Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, 40 (1), 85-91, 2004.

20. Mathur Anupam, Subramanian Suresh, Mallia Madhava B et al. Synthesis and bio-evaluation of a new fatty acid derivative for myocardial imaging. *Bioorganic Med Chem*, **16** (17), 7927-7931, 2008.
21. Yusubov MS, Lar'kina MS, Drygunova LA et al. Method for regioselective preparation of p-iodophenyl fatty acids. GBOU VPO "Sibirskii GMU" Ministerstva Zdravookhraneniya RF, Russia. Jul 20, 2014, RU 2522557, C1.
22. McKillop A, Fowler JS, Zelesko MJ, Hunt JD. Thallium in Organic Synthesis. X. A One-Step Synthesis of Aryl Iodides. *Tetrahedron Letters* **29**, 2427-2430, 1969.
23. McKillop A, Fowler JS, Zelesko MJ, Hunt JD. Thallium in Organic Synthesis. IX. Facile Thallation of Aromatic Compounds with Thallium (III) Trifluoroacetate. *Tetrahedron Letters* **29**, 2423-2426, 1969.
24. Taylor EC, Kienzle F, Robey RL et al. Thallium in Organic Synthesis. XXIII. Electrophilic Aromatic Thallation. Kinetics and Applications to Orientation Control in the Synthesis of Aromatic Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **93** (19), 4845-4850, 1971.
25. Taylor EC, Danforth RH. Thallium in Organic Synthesis. XXXVII. A New Synthesis of Arylnitroso Compounds. *J. Org. Chem.* **38** (11), 2088-2089, 1973.
26. Plati JT, Strain WH, Waren SL. Iodinated Organic Compounds as Contrast Media for Radiographic Diagnosis. II. Ethyl Esters of Iodinated Straight and Branched Chain Phenyl Fatty Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **65** (7), 1273-1276, 1943.
27. Meyers AI, Temple DL, Nolen RL and Michelich ED. Oxazolines. IX. Synthesis of Homologated Acetic Acids and Esters. *J. Org. Chem.* **39** (1TaylorC. 8), 2778-2783, 1974.
28. Machulla H-J, Marsmann M, Dutschka K. Biochemical concept and synthesis of a radioiodinated phenylfatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur. J. Nucl. Med.*, **5**, 1980, № 2, 171-173; CA, **93**, 210367 w, 1980.
29. Machulla H-J, Marsmann M, Dutschka K. Radiopharmaceuticals. I. Synthesis of radioiodinated phenylfatty acids for studying myocardial metabolism. *J. Radioanal. Chem.*, **56**, 1980, № 1-2, 253-261; CA, **93**, 109765 z, 1980.
30. Machulla H-J, Marsmann M, Dutschka K. ω -(^{131}J -Phenyl)-pentadecanoic acid, a highly promising radioiodinated fatty acids for myocardial imaging studies. *J. Radioact. Isot. Klin. Forsch.*, **14**, 1980, № 1, 363-368; CA, **94**, 79402e, 1981.
31. Machulla H-J, Dutschka K. Iodination methods for routine preparation of 17-iodo-123-heptadecanoic acid and 15-(iodo-123-phenyl)-pentadecanoic acid. *J. Radioanal. Chem.*, **65**, 1981, № 1-2, 123-130; CA, **95**, 2032261v, 1981.
32. Eisenhut M. Simple labeling of ω -phenylfatty acids by iodine isotope exchange. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 1982, № 7, 499-504; CA, **97**, 215678 r, 1982.
33. Angelberger P, Wagner-Loeffler M, Dudczak R, Aruby R. I-123 (^{131}I)-labeled aliphatic and aromatic fatty acids: optimized preparation and biodistribution. *Radioakt. Isot. Klin. Forsch.*, **15**, 1982, № 1, 249-264; CA, **99**, 49701n, 1983.
34. Riedel G, Bauer R, Pabst HW. Preparation and purification of ω -(p- ^{123}J -iodophenyl)pentadecanoic acid. *J. Appl. Radiat. Isot.*, **34**, 1983, № 12, 1642-1644; CA, **100**, 191504h, 1984.
35. Machulla H.-J, Marsmann M, Dutschka K. Radioiodine labeled ω -phenyl fatty acids. *US 4 473 544 (Cl. 424-11; A61K43/00)*, 25 Sep 1984; CA, **102**, 61942c, 1985.
36. Kulkarni PV, Lewis SE, McConnell J et al. Iodine-123-labeled radiotracers for cardiovascular and testicular imaging studies: labeling of phenyl fatty acids for myocardial studies, fibronectin for thrombus localization, and human chorionic gonadotropin for testicular studies. *DOE Symp. Ser.* 1985, 56 (Dev. Role Short-Lived Radionuclides Nucl. Med. Pract.), 462-470; CA, **103**, 156524e, 1985.
37. White DH et al. Myocardial imaging agents and their pharmaceutically acceptable salts. *PCT Int. Appl. WO 8 500 735 (Cl. A61K49/00)*, 28 Feb., 1985; CA **103**, 27303h, 1985.
38. Goodman MM, Knapp FF, Jr. Richards P, Mausner F. A new rapid, regiospecific synthesis of 15-(p-[^{123}I]iodophenyl)pentadecanoic acid. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1985, **89** (1), 63-70; CA, **103**, 55767g, 1985.
39. Otto CA, Lee H, Mangner TJ, Wieland DM. ω -Iodophenyl fatty acids: a convenient method of radioiodination. *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, **37** (3), 205-210; CA, **104**, 176182r, 1986.
40. Dougan H, Donald LM, Vinsent JS. Efficient production of 15-(p-[^{123}I]iodophenyl)pentadecanoic acid. *Appl. Radiat. Isot.*, **37**, 1986, № 8, 919-921; CA, **105**, 225900, 1986.
41. Weichert JP et al. Counsell. Radioiodination via isotope exchange in pivalic acid. *Appl. Radiat. Isot.*, **37**, 1986, № 8, 907-913; CA, **105**, 234033b, 1986.
42. Verbruggen RF. Preparation of 15-(p-[^{123}I]iodophenyl)pentadecanoic acid and 15-(^{123}I)iodophenyl-3-methylpentadecanoic acid by means of tin. *Appl. Radiat. Isot.*, **39**, 1988, № 10, 1097-1098; CA, **110**, 7798q, 1989.
43. Dongan H, Lyster DM, Flanagan RJ, Vincent JS. 15-(p-[iodine-123]-iodophenyl)pentadecanoic acid obtained using mercuration and subsequent [iodine-123]radioiodination. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **132**, 1989, № 2, 377-385; CA, **112**, 197548v, 1990.
44. Manolov I. Synthesis of iodine-131-labeled ω -phenylalkanoic acids. *Farmatsiya [Sofia]*, **40**, 1990, № 6, 11-16; CA, **115**, 158652s, 1991.
45. Cheng, G, Zhao J. Comparison between two kinds of radioiodine labeling. *Heyishu*, **18**, 1995, № 1, 61-62; CA, **123**, 106571k, 1995.
46. Gersels Jos LH, Custers FGJ, Gusing GJ, Herscheid JDM. A simple and efficient method to remove free radioiodide from ^{125}I -radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med.*, **22**, 1995, № 10, 1185-1186; CA, **124**, 127091q, 1996.
47. Cheng G, Zhao J. Preparation of ω - ^{125}I -phenylpentadecanoic acid. *Tongweisk*, **8**, 1995, № 2, 94-96; CA, **124**, 175538n, 1996.
48. Cheng G, Zhao J, Zhang J. Simple and efficient synthesis method of radioiodine - phenylpentadecanoic acid and uptake of tissues of animals. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **206**, 1996, № 1, 165-169; CA, **125**, 189585h, 1996.
49. Culbert PA, Lu J, Michael AJ. Regiospecific synthesis of 15-(4-[^{123}I]iodophenyl)-pentadecanoic acid - IPPA via methyl-15-(4-trimethylstannyl-phenyl)pentadecanoate. *Appl. Radiat. Isot.*, **48**, 1997, № 6, 745-747; CA, **127**, 121543d, 1997.
50. El-Wetery AS, El-Azoney KhM, Raien M. Kinetics and mechanism of the nucleophilic exchange reaction of iodine-131 with 15-(para-iodophenyl)-pentadecanoic acid. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **39**, 1997, № 12, 987-997; CA, **128**, 101924w, 1998.
51. Shuren J, Chunying W, Fang P. Synthesis and radioiodinated labeling of ω -p-iodophenylpentadecanoic acid. *Heyishu* **20**, 1997, № 11, 647-651; CA, **128**, 217100d, 1998.
52. Zhong G, Chen Sh, Xu Z et al. ^{125}I radioiodination of BMIPP and its distribution in animals. *Heyishu*, **20**, 1997, № 5, 277-280; CA, **128**, 292215y, 1998.
53. Farah K. Evaluation of the reaction parameters and thermodynamics of the iodide-exchange preparation of radioiodinated 15-(p-iodophenyl)pentadecanoic acid by both solid phase and solution methods. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **41**, 1998 № 8, 717-723; CA, **129**, 241797c, 1998.
54. Chun-Ying W, Shu-Ren Ji, Fang P. Synthesis and radioiodinated labeling of p-iodophenylpentadecanoic acid. *Nucl. Sci. Tech.*, **9**, 1998, № 4, 246-250; CA, **130**, 296480v, 1999.