

A novel tricyclic derivative for PET imaging of the translocator protein

Young-Do Kwon, and Hee-Kwon Kim*

Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging & Therapeutic Medicine Research Center, Cyclotron Research Center, Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Korea

ABSTRACT

The translocator protein (TSPO) has attracted scientist's attention for Positron Emission Tomography (PET) imaging due to correlation with brain cancer, stroke, and neurodegeneration. Recently, GE-180, a novel tricyclic derivative has been developed as a new high affinity agent for the TSPO and evaluated to confirm a possibility for the TSPO ligand. In this highlight review, several studies for the novel TSPO radiotracer are described.

J Radiopharm Mol Prob 2(1):37-42, 2016

Key Words: GE-180, Positron emission tomography (PET), Translocator protein, PET radiotracer

말초 벤조디아제핀 수용기관이라는 명칭으로 알려져 있는 18 kDa 전이체 단백질(translocator protein, TSPO)은 다섯 개의 막 관통영역으로 이루어져 있는 단백질이다(1). 주로, 미토콘드리아 외막에 위치하고 있는 이 단백질은 32 kDa 전압 종속 음이온 채널과 30 kDa 아데닌 핵산 운반체와 함께 복합체를 형성하고 있다(2). 전이체 단백질은 스테로이드 생성, 세포자멸사, 세포증식, 면역제어 등의 다양한 역할을 하고 있다(3). 면역제어는 휴지기 대식 세포인 소교세포와 연관이 있으며, 뇌에서 신경 손상, 염증이 발생하면 소교세포가 활성화된다(4). 이때, 전이체 단백질의 과발현이 일어나기 때문에 전이체 단백질이 신경 염증의 영상화를 위한 타깃으로 주목받고 있다(5).

체내에 들어간 동위원소(^{18}F , ^{11}C 등)에서 방출된 방사선을 검출하여 영상을 얻는 양전자방출 단층촬영 기술의 발달은 분자 및 세포 수준에서의 *in vivo* 연구를 가능하게 하였다. 특히, 각각 암세포나 특정 생물학적 지표에 표적하는 리간드의 합성으로 다양한 암 및 종양 등의 영상화 및 진단이 가능해졌다(6). 전이체 단백질을 양전자방출 단층촬영 기술로 영상화하고자 하는 노력을 바탕으로 PK11195가

개발되었다(7). 여러 논문들을 통해 PK11195는 높은 결합 친화성 등 전이체 단백질 용 리간드로서의 가능성이 있다고 보고되었지만, PK11195의 비특이적 결합 및 좋지 않은 뇌섭취 등의 단점이 있다는 것이 알려졌다(7,8). 그 후, ^{11}C PBR28(9), ^{11}C DAA1106(10), ^{18}F FEDAA1106(11), ^{11}C DPA-713(12), ^{18}F DPA-714(13), ^{18}F AB5186(14), ^{18}F GE-180(15)와 같은 새로운 리간드들이 개발되어 왔다.

본 하이라이트 리뷰논문에서는 전이체 단백질 용 리간드로서 개발 및 연구 되어 오고 있는 GE-180에 대해서 소개하고자 한다. GE-180은 GE사에서 주도적으로 개발한 물질이며 2004년 Okubo 등의 결과를 바탕으로 고안되었다(16). Okubo 등은 4개의 고리 구조가 붙어있는 물질 1 (Figure 1)을 개발하였고 나노 몰수의 좋은 결합친화성이 있다고 보고하였다(16). 그 후, 2012년에 Wadsworth 등은 불소화 표지가 가능한 물질 1의 유도체를 개발하고자 하였다(15). 먼저, 표지를 위한 fluoroethyl 그룹과 친유성 감소를 위한 4번째 고리와 황 원자의 제거가 결합친화성에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다(물질 2, Figure 1).

Scheme 1의 합성 방법을 통해 물질 2 구조에서 다양한

Received June 7, 2016 / Revised June 13, 2016 / Accepted June 15, 2016

Corresponding Author: Hee-Kwon Kim

Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School and Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-2768, Fax: +82-63-255-1172, E-mail: hkkim717@jbnu.ac.kr

Copyright © 2016, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

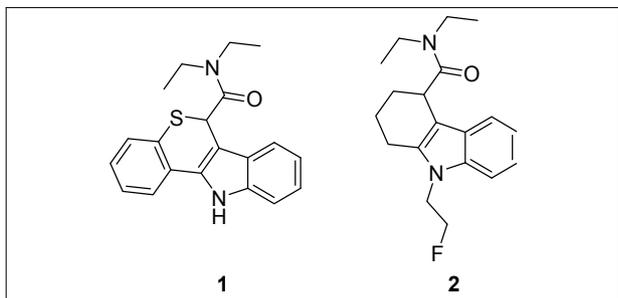
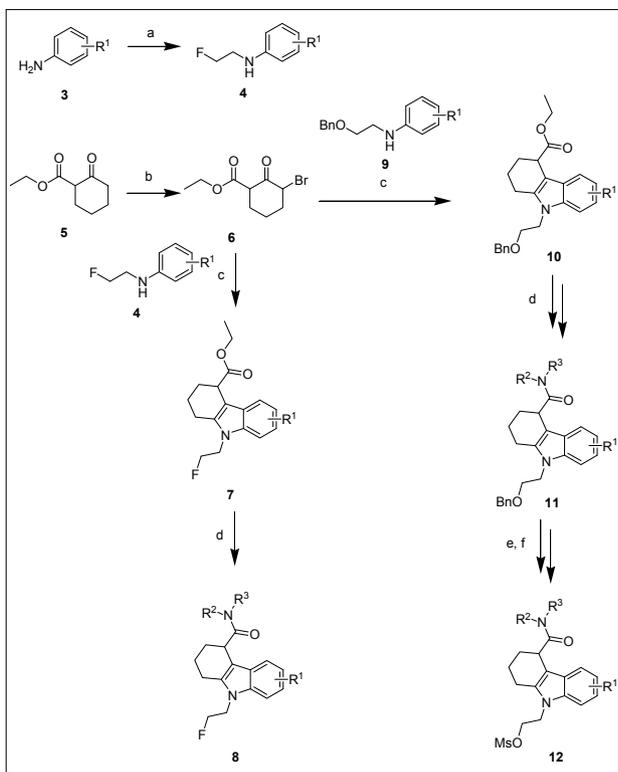


Figure 1. Initial compounds for GE-180.

Scheme 1. Synthesis of radiolabelling precursors and fluorinated compounds.



(a) 2-Fluoroethyl 4-methylbenzenesulfonate, K_2CO_3 , DMF; (b) Br_2 , Et_2O ; (c) 1. heat neat; 2. $ZnCl_2$, IPA, reflux; (d) 1. NaOH, ethanol; 2. oxalyl chloride, CH_2Cl_2 ; 3. amine, CH_2Cl_2 ; (e) H_2 , Pd/C, methanol; (f) MsCl, pyridine, CH_2Cl_2 .

치환기를 가진 불소화된 최종 물질과 ^{18}F 불소화를 위한 전구체를 합성하였다. ^{18}F 불소화는 Scheme 2의 방법으로 진행되었다. 합성된 여러 유도체들의 결합친화성을 확인한 결과 물질 15 (2.4 nM), 16 (1.9 nM), 17 (1.5 nM), 18 (1.7 nM) (Figure 2)들이 낮은 나노 몰수의 결합친화성을 보였다. 또한 쥐의 중추신경계에서 전이체 단백질의 분포가 높은 후 신경구와 낮은 조반 변이체 사이에서의 후보 물질들의 분배와 생체 내 대사 정도를 확인해본 결과 물

Scheme 2. Radiosynthesis of novel translocator protein ligands.

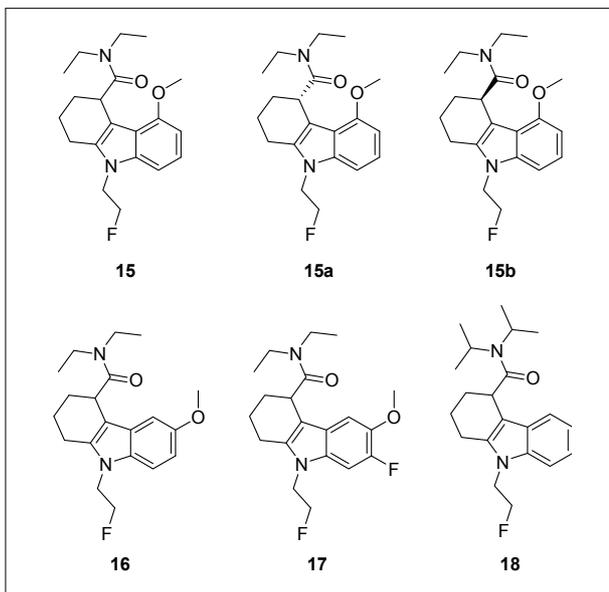
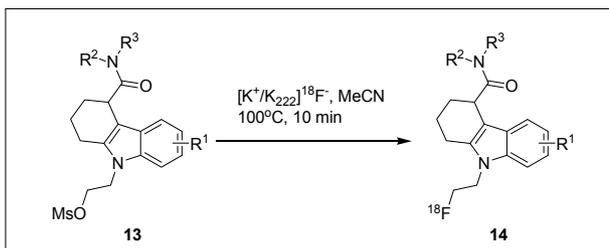


Figure 2. Several candidates of translocator protein ligand.

질 15가 높은 뇌섭취, 후 신경구에서의 높은 섭취 및 긴 머무름, 조반 변이체에서의 빠른 제거를 보였다. 물질 15는 acetamide 부분이 연결된 고리부분의 탄소가 카이랄 탄소이고, 이 탄소를 기준으로 S 형태 (15a), R 형태 (15b)의 거울상 이성질체로 구분된다 (Figure 2). 각각 이성질체의 성능을 확인한 결과, 15a (0.87 nM)가 15b (3.87 nM)에 비해서 4.4배 좋은 결합친화성을 보였고, 15a가 15b에 비해 후 신경구에서 높은 섭취 및 머무름을 보이는 등 전이체 단백질 리간드로서 적합한 것으로 보고되었다. 동위원소 ^{18}F 가 표지된 15a를 PK11195 및 ^{19}F 불소화된 15a와 각각 대체 실험을 한 결과 동위원소가 표지된 15a가 전이체 단백질에 특이적으로 결합한다는 것을 확인하였다. 이 물질 15a를 Wadsworth 등은 GE-180이라 명명하고 유망한 전이체 단백질 리간드로 보고하였다(15).

새롭게 개발된 GE-180을 임상 목적으로 사용하기 위해서는 의약품 제조 품질 관리 기준을 준수하는 생산과정이 설립되어야 한다. 이를 위해, Wickstrom 등은 그 기준

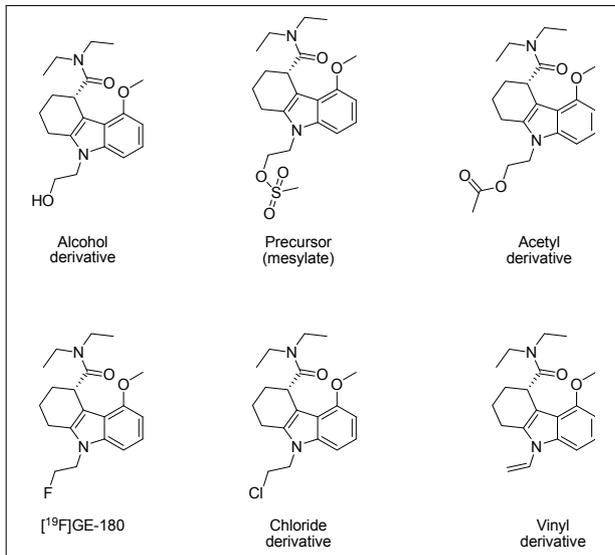


Figure 3. Structure of related impurities for [^{18}F]GE-180.

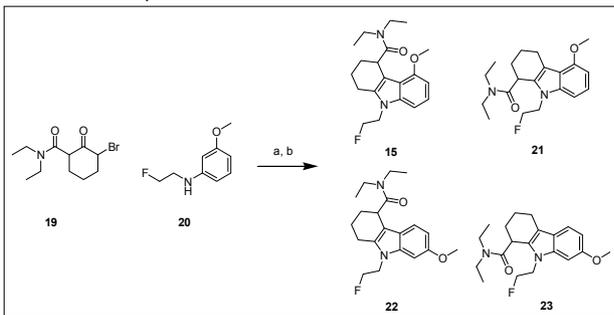
에 준수하는 FASTlabTM 합성 장치를 통해서 ^{18}F 가 표지된 [^{18}F]GE-180을 얻었다(17). 이 합성 장치는 시간 및 비용이 많이 드는 기존의 분리방법인 고성능액체크로마토그래피가 아닌, 고체 상 추출이 통합된 일회용 카트리지를 사용하였다. 일회용 카트리지를 사용한 생산과정의 시작은 메실기를 가진 전구체를 상전이 촉매인 kryptofix 222, potassium hydrogen carbonate 및 사이클로트론에서 생산된 ^{18}F 이온과 acetonitrile 용매에서 이분자성 친핵성 치환 반응을 통해 [^{18}F]GE-180을 합성하는 것이다. 합성된 생성물 용액은 자동적으로 물에 희석된 후 tC18 Sep-Pak 고체 상 추출 카트리지를 통하여 분리된다. GE-180의 전구체와 관련된 불순물들(Figure 3) 및 [^{18}F]GE-180은 고체 상 추출 카트리지에 잡히며, kryptofix 222, potassium hydrogen carbonate, acetonitrile 및 반응하지 않은 ^{18}F 이온은 잡히지 않고 불순물로 빠져 나온다. 친유성의 chloride 및 vinyl 화합물을 제외한 나머지 불순물들은 20 mL 40% 에탄올 및 11.5 mL 35% 에탄올을 카트리지에 흘려주어 제거하였다. 그 후, 3.5 mL의 55% 에탄올을 흘려주어 [^{18}F]GE-180을 유리병에 옮기고 무균 여과 및 투여조제를 위해 36 mL phosphate 완충액을 희석시켰다. 정제과정을 포함한 총 합성 시간으로 43분이 소요되었으며, 이는 자동합성과정으로 진행하였다. 분리가 된 최종 생성물을 고성능액체크로마토그래피로 확인한 결과, 친유성이 높은 chloride 및 vinyl 유도체 불순물들은 포함되지 않았으며, 나머지 불순물들의 양도 아주 낮은 수준이었다. 또한, FASTlabTM 장치를 이용한 [^{18}F]GE-180의 비방사능은 신경염증의 진단을 위

한 양전자방출 단층촬영기술 추적자의 전형적인 기준으로 알려진 200 GBq/umol 보다 높은 762-2012 GBq/umol이었다. Acetyl 및 hydroxyl 화합물 및 전구체를 각각 분리하여 결합친화성을 확인해본 결과 100 배 정도 낮은 친화성을 보였기 때문에 개발된 리간드의 효능에 영향을 주지 않을 것이라 판단되었다. 또한 여러 장소에서 [^{18}F]GE-180의 생산을 반복한 결과, 불순물의 총량(< 6 ug/mL)과 방사화학적 수율 (> 95%)은 적절하게 나오는 것으로 확인되었으며, 에탄올 (7.0-8.1%, v/v), acetonitrile (1.5-4.0 ug/mL) 및 kryptofix 222 (2-6 ug/mL)의 남아 있는 양도 적은 수준으로, 고체 상 추출 정제 과정이 성공적으로 이루어진 것을 확인하였다. 그리고 생산과정에서 중요한 지표중의 하나가 방사화학 수율이다. 20번 정도의 [^{18}F]GE-180의 반복 제조시험에서 평균 비 붕괴 보정 방사화학 수율은 큰 편차 없이 48% 정도로 확인되었다. 또한, 두 군데의 추가적인 위치에서 FASTlabTM 장치로 생산하여 수율을 비교해본 결과, 생산장소나 사이클로트론의 영향을 받지 않고 일정하게 나오는 것으로 확인되었다(17).

Dickens 등은 선조체내에 lipopolysaccharide (LPS)를 주입한 동물에서 광범위한 신경염증을 일으킨 뒤 [^{11}C]PK11195와 [^{18}F]GE-180을 주입하여 각각의 결합 가능성을 확인하였다(18). *Ex-vivo* 방사능 사진촬영술에서 두 리간드 모두 대조그룹인 식염수만 주입한 모델에서는 결합을 거의 보이지 않았으며, LPS를 1 ug, 10 ug 주입한 모델에서는 결합을 보였다. 특히, [^{18}F]GE-180이 [^{11}C]PK11195보다 더 좋은 결합을 보였으며 LPS를 주입한 부분의 반대 위치에서는 LPS 주입양과 상관없이 [^{11}C]PK11195 섭취가 일정한 것으로 나타났다. 또한 [^{11}C]PK11195와 [^{18}F]GE-180을 각각의 동위원소가 표지 안된 GE-180과 PK11195로 대체 실험을 한 결과, [^{18}F]GE-180이 [^{11}C]PK11195에 비해 높은 선택성을 보이는 것으로 나타났다. 그리고 LPS를 주입한 후 정상세포의 농도가 증가되는 것을 아교섬유산성단백질면역조직화학염색으로 확인하였다. 다만, 정상세포의 농도는 활성화된 소교세포의 마커인 OX-42의 농도보다 낮게 나왔다. 두 리간드 모두 정상세포와 소교세포에 결합이 되는 것이 확인되었지만, 보통 두 세포들의 활성이 동반적이기 때문에 신경염증 마커로서 [^{18}F]GE-180의 유용성이 감소되는 것은 아니다. 마지막으로 LPS가 주입된 뒤에서 [^{11}C]PK11195와 [^{18}F]GE-180의 *in vivo* 영상을 얻어 분석한 결과, [^{18}F]GE-180이 [^{11}C]PK11195보다 측정된 방사능 정도가 높았으며, 그 범위도 더 넓었다(18).

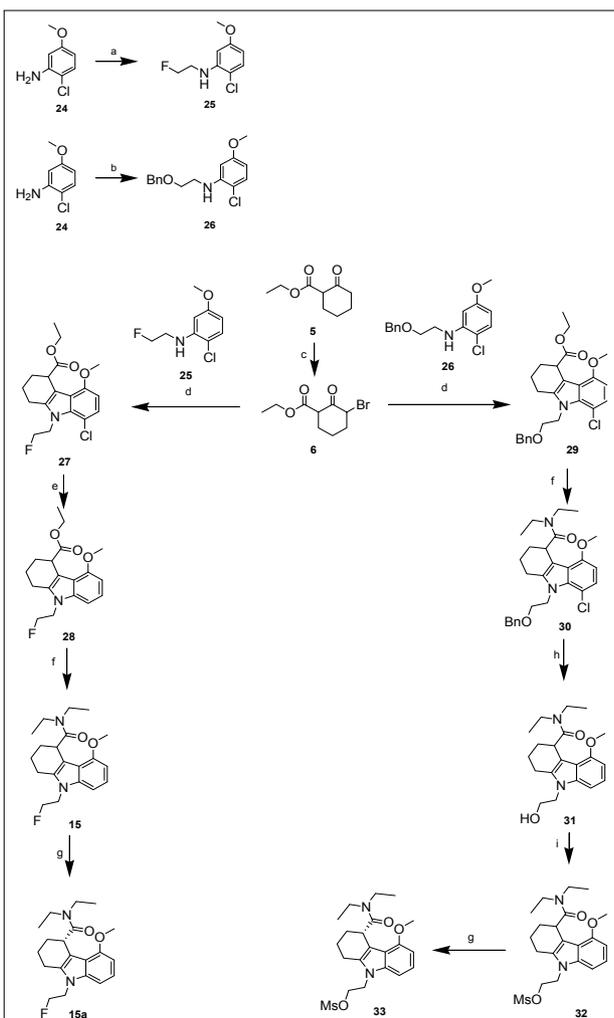
Boutin 등은 오른쪽 중뇌동맥의 일시적인 폐색으로 초

Scheme 3. The problematic route for GE-180.



(a) Heat, neat; (b) ZnCl₂, IPA, reflux.

Scheme 4. Optimised synthetic route to GE-180 and the precursor for GE-180.



(a) 1. FCH₂COCl, CH₂Cl₂; 2. NaBH₄, I₂, THF; (b) 1. BnOCH₂COCl, CH₂Cl₂; 2. LiAlH₄, I₂, THF (c) Br₂, Et₂O; (d) 1. Potassium hexamethyldisilazide, THF, -40 °C; 2. ZnCl₂, Et₂O; (e) H₂, Pd-C, Et₃N, methanol; (f) 1. NaOH, ethanol; 2. oxalyl chloride, CH₂Cl₂; 3. Et₂NH, CH₂Cl₂; (g) enantiomeric resolution by SFC; (h) H₂, Pd-C, Et₃N, ethanol; (i) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂.

점 뇌성 허혈을 유발한 쥐에서 [¹¹C]PK11195와 [¹⁸F]GE-180의 성능을 확인하였다(19). 양전자방출 단층촬영을 실시한 결과, [¹⁸F]GE-180 (6.1 배)은 [¹¹C]PK11195 (4 배)보다 허혈 부위와 그 반대쪽을 비교한 비율이 더 높게 나왔다. 또한 [¹⁸F]GE-180은 건강한 쥐에서의 뇌 섭취 (0.082% ± 0.026%)와 허혈이 있는 쥐의 허혈 부위의 반대쪽에서의 섭취(0.104% ± 0.016%)가 크게 차이 나지 않았다. [¹⁸F]GE-180을 주입한 뒤 20분 뒤에 각각 표지가 안된 과량의 GE-180과 PK11195를 주입한 경우, 경색이 있는 부위에서는 섭취값이 각각 63% ± 4%, 69% ± 5%가 감소했지만 경색의 반대편에서는 변화가 나타나지 않았다. 혈장 및 뇌에서의 리간드의 대사를 확인해본 결과, 혈장에서는 60 분 후 21%만 남아있었지만 뇌에서는 94%로 높은 비율로 유지되어 있었다. 뇌에서는 리간드의 대사물이 생성되지 않았거나 생성된 대사물이 혈액 뇌 관문을 통해 대부분이 배출되었기 때문일 것이다. 즉, 뇌에서는 60분 이내까지 95% 이상의 리간드가 존재한다는 것을 확인하였다(19).

Wadsworth 등에 의해 보고된 GE-180의 합성과정에서는 원하는 물질과 더불어 3가지의 이성질체 불순물이 생기는 문제가 되는 과정(Scheme 3)이 있다(20). Morisson-lveson 등은 이 이성질체들이 생성 되지 않게 하기 위해 aniline의 방향족 고리에 치환기가 들어간 2-chloro-5-methoxyaniline을 시작 물질로 선택했다. 하지만, 고리화 반응의 수율이 기존의 방법으로는 2%로 굉장히 낮았다. 낮은 수율은 potassium hexamethyldisilazide로 aniline을 탈양자시킨 후, 루이스 산인 ZnCl₂와 Et₂O 용매 하에서 고리화 반응을 하여 80% 이상으로 향상시켰다. 이 새로운 고리화 반응 합성 방법을 통해 Morisson-lveson 등은 GE-180의 새로운 합성 과정 (Scheme 4)을 제시하였다(20).

Chau 등은 [¹⁸F]GE-180의 입체화학적 성질에 따라 분류한 S-[¹⁸F]GE-180, R-[¹⁸F]GE-180, RS-[¹⁸F]GE-180의 *in vitro*, *in vivo* 생물학적 성능을 확인하는 실험을 진행하였다(21). 쥐 심장의 전이체 단백질에 대한 *in vitro* 친화성에서 S-GE-180 (0.87 nM)은 R-GE-180 (3.87 nM)과 달리 RS-GE-180 (0.59 nM)과 유사하였으며, 인간의 전이체 단백질에 대해서는 S-GE-180이 9.2 nM로 가장 좋은 결과를 보였다. 또한 혈장 및 간에서 *in vitro* 대사 산물을 확인한 결과 두 가지 이성질체가 모두 다른 형태의 이성질체로 변하지 않는 것을 확인하였다. *In vivo* 생물학적 분배 실험을 확인한 결과, S-[¹⁸F]GE-180이 R-[¹⁸F]GE-180과 RS-[¹⁸F]GE-180에 비해 전이체 단백질이 많은 지역에서 더 높은 섭취 등 최적의 결과를 보였다. 또한 S-[¹⁸F]GE-180의 *in vivo* 대사산물

을 확인했을 때, Boutin 등이 보고한 결과와 같이 뇌 내에서는 대사산물이 나타나지 않았으며, 추가적으로 S-GE-180은 *in vivo* 대사를 통해 R-GE-180으로 변하지 않는다는 것도 확인하였다(19,21).

GE-180은 Wadsworth 등에 의해서 개발된 이후에 여러 연구에 의해서 전이체 단백질 영상 리간드로서의 가능성이 확인되었다. 기존의 널리 사용되는 전이체 단백질 리간드인 PK11195와의 비교에서 더 좋은 결합친화성 및 *in vivo* 실험 결과가 보고되었으며, 리간드의 선택성, 뇌 내에서의 적은 대사산물도 확인되었다. 또한 초창기 합성과정의 문제점을 해결하고자 새로운 합성 방법도 연구되었다. 따라서 이러한 결과들은 GE-180이 전이체 단백질과 관련된 신경계 질환을 진단할 수 있는 전도 유망한 물질이라는 것을 증명하고 있으며, 앞으로 병원에서 유용하게 사용될 가능성을 보여 주고 있다.

Acknowledgments

이 연구는 전북대학교 병원 의생명연구원의 지원을 받아 수행하였음.

References

- Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapere J-J., Lindemann P, Norenberg MD, Nutt D, Weizman A, Zhang M-R, Gavish M. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27:402-409.
- Papadopoulos V, Lecanu L, Brown RC, Han Z, Yao Z-X. PERIPHERAL-TYPE BENZODIAZEPINE RECEPTOR IN NEUROSTEROID BIOSYNTHESIS, NEUROPATHOLOGY AND NEUROLOGICAL DISORDERS. *Neuroscience* 2006; 138:749-756.
- Jacobs AH, Tavitian B, the INMiND consortium. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1393-1415.
- Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. The peripheral benzodiazepine receptor (Translocator protein 18 kDa) in microglia: From pathology to imaging. *Prog Neurobiol* 2006;80:308-322.
- Trapani A, Palazzo C, de Candia M, Lasorsa FM, Trapani G. Targeting of the Translocator Protein 18 kDa (TSPO): A Valuable Approach for Nuclear and Optical Imaging of Activated Microglia. *Bioconjug Chem* 2013;24:1415-1428.
- Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular Imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501-1516.
- Camsonne R, Crouzel C, Comar D, Maziere M, Prenant C, Sastre J, Moulin MA, Syrota A. SYNTHESIS OF N-(¹¹C) METHYL, N-(METHYL-1 PROPYL), (CHLORO-2 PHENYL)-1 ISOQUINOLINE CARBOXAMIDE-3 (PK 11195) : A NEW LIGAND FOR PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTORS. *J Label Compd Radiopharm* 1984;21:985-991.
- Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dollé F, Tavitian B. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [¹¹C]PK11195 challengers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2304-2319.
- Wang M, Yoder KK, Gao M, Mock BH, Xu XM, Saykin AJ, Hutchins GD, Zheng QH. Fully automated synthesis and initial PET evaluation of [¹¹C]PBR28. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:5636-5639.
- Zhang M-R, Kida T, Noguchi J, Furutsuka K, Maeda J, Suhara T, Suzuki K. [¹¹C]DAA1106: Radiosynthesis and *in vivo* binding to peripheral benzodiazepine receptors in mouse brain. *Nucl Med Biol* 2003;30:513-519.
- Wang M, Gao M, Zheng Q-H. Fully automated synthesis of PET TSPO radioligands [¹¹C]DAA1106 and [¹⁸F]FEDAA1106. *Appl Radiat Isot* 2012;70:965-973.
- James ML, Fulton RR, Henderson DJ, Eberl S, Meikle SR, Thomson S, Allan RD, Dolle F, Fulham MJ, Kassiou M. Synthesis and *in vivo* evaluation of a novel peripheral benzodiazepine receptor PET radioligand. *Bioorg Med Chem* 2005;13: 6188-6194.
- James ML, Fulton RR, Vercoullie J, Henderson DJ, Garreau L, Chalon S, Dolle F, Selli S, Guilloteau D, Kassiou M. DPA-714, a New Translocator Protein-Specific Ligand: Synthesis, Radiofluorination, and Pharmacologic Characterization. *J Nucl Med* 2008;49:814-822.
- Blair A, Zmuda F, Malviya G, Tavares AAS, Tamagnan GD, Chalmers AJ, Dewar D, Pimlott SL, Sutherland A. A novel ¹⁸F-labelled high affinity agent for PET imaging of the translocator protein. *Chem Sci* 2015;6:4772-4777.
- Wadsworth H, Jones PA, Chau W-F, Durrant C, Fouladi N, Passmore J, O'Shea D, Wynn D, Morisson-Iveson V, Ewan A, Thaning M, Mantzilas D, Gausemel I, Khan I, Black A, Avory M, Trigg W. [¹⁸F]GE-180: A novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging Translocator protein 18 kDa (TSPO). *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:1308-1313.
- Okubo T, Yoshikawa R, Chaki S, Okuyama S, Nakazato A. Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel tetracyclic compounds as peripheral benzodiazepine receptor ligands. *Bioorg Med Chem* 2004;12:3569-3580.
- Wickström T, Clarke A, Gausemel I, Horn E, Jørgensen K, Khan I, Mantzilas D, Rajanayagam T, Veld D-J, Trigg W. The development of an automated and GMP compliant FASTlab™ Synthesis of [¹⁸F]GE-180; a radiotracer for imaging translocator protein (TSPO). *J Label Compd Radiopharm* 2014;57:42-48.
- Dickens AM, Vainio S, Marjamäki P, Johansson J, Lehtiniemi P, Rokka J, Rinne J, Solin O, Haaparanta-Solin M, Jones PA, Trigg W, Anthony DC, Airas L. Detection of Microglial Activation in an Acute Model of Neuroinflammation Using PET and Radiotracers ¹¹C-(R)-PK11195 and ¹⁸F-GE-180. *J Nucl Med* 2014;55:466-472.
- Boutin H, Murray K, Pradillo J, Maroy R, Smigova A, Gerhard A, Jones PA, Trigg W. ¹⁸F-GE-180: a novel TSPO radiotracer compared to ¹¹C-R-PK11195 in a preclinical model of stroke. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:503-511.

20. Morisson-Iveson V, Wadsworth H, Passmore J, Ewan A, Nilsen S, Thaning M, Trigg W. An improved, regioselective synthesis of the radiolabelling precursor for the translocator protein targeting positron emission tomography imaging radiotracer [¹⁸F]GE-180. *Tetrahedron Letters* 2014;55:5141-5143.
21. Chau WF, Black AMA, Clarke A, Durrant C, Gausemel I, Khan I, Mantzilas D, Oulie I, Rogstad A, Trigg W, Jones PA. Exploration of the impact of stereochemistry on the identification of the novel translocator protein PET imaging agent [¹⁸F]GE-180. *Nucl Med Biol* 2015;42:711-719.