

## Kurzzusammenfassung

Die fünf Subtypen des Dopaminrezeptors spielen eine entscheidende Rolle im menschlichen Hirn. Der Dopamin-D<sub>4</sub> Rezeptor ist dabei maßgeblich an Steuerungsprozessen des Verhaltens und deren Pathologien beteiligt und wird für die Ausbildung des Aufmerksamkeitsdefizit Syndroms (ADHS) sowie weiterer psychotischer Krankheitsbilder verantwortlich gemacht. Während die meisten Dopaminrezeptoren gut untersucht sind, fehlt es jedoch beim D<sub>4</sub> Rezeptor aufgrund seiner enorm geringen Hirnverteilungsdichte an Radioliganden für ein funktionelles Neuroimaging mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In dieser Arbeit wurde die Radiosynthese potentieller D<sub>4</sub> Liganden entwickelt und diese anschließend pharmakologisch evaluiert. Dazu wurden ausgewählte Leitstrukturen über eine nukleophile Substitutionsreaktion mit trägerarmen (n.c.a.) [<sup>18</sup>F]Fluorid am aromatischen Ring markiert und in einer 1-2 stufigen Aufbaureaktion zu den gewünschten Zielmolekülen umgesetzt.

Zunächst wurde eine effiziente Radiosynthese des hochselektiven [<sup>18</sup>F]FAUC 316 ([<sup>18</sup>F]**1**) entwickelt. Ausgehend von der <sup>18</sup>F-Fluorierung der symmetrischen Iodonium-Salze Bis(4-bromphenyl)iodonium triflat und Bis(4-iodphenyl)iodonium triflat zu den entsprechenden 4-[<sup>18</sup>F]Fluorhalogenbenzolen in radiochemischen Ausbeuten (RCA) bis zu 60 % wurde durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung der Markierungsprodukte und Piperazin mit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> oder Pd(OAc)<sub>2</sub> 4-[<sup>18</sup>F]Fluorphenylpiperazin in RCA bis 42 % dargestellt. Parallel wurde neben der Standard- und Vorläufersynthese 5-Cyanoindol-2-carbaldehyd in vier Reaktionsschritten und einer Gesamtausbeute von 15 % synthetisiert und mittels einer reduktiven Aminierung zum [<sup>18</sup>F]FAUC 316 gekoppelt. Die Gesamt-RCA nach erfolgreicher Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC)-Separation belief sich auf 10 %.

Aufgrund des sich aus einer *in vitro* Autoradiographie ergebenden hohen nicht-spezifischen Bindungsanteils des [<sup>18</sup>F]FAUC 316 war dieses für weiter reichende Untersuchungen *in vivo* nicht geeignet. Stattdessen wurden die Radioliganden 6-(4-[4-[<sup>18</sup>F]Fluorbenzyl]piperazin-1-yl)benzodioxin ([<sup>18</sup>F]**33a**), 6-(4-[4-[<sup>18</sup>F]Fluor-(3-methoxybenzyl)]piperazin-1-yl)benzodioxin ([<sup>18</sup>F]**33b**), 6-(4-[4-[<sup>18</sup>F]Fluor-(3-hydroxybenzyl)]piperazin-1-yl)benzodioxin ([<sup>18</sup>F]**33d**) und 6-(4-[6-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin-3-yl]piperazin-1-yl)benzodioxin ([<sup>18</sup>F]**33e**) als Benzodioxin-Derivate mit abnehmender Lipophilie dargestellt. Dazu wurde die Vorstufe 1-(1,4-Benzodioxin-6-yl)piperazin mit den entsprechenden Aldehyden in einer gesamt-RCA von 35 %, 20 %, 9 % und 15 % gekoppelt.

Die Autoradiographie an Rattenhirnschnitten bestätigte den Zusammenhang zwischen nicht-spezifischer Bindung und Lipophilie und zeigte die potentielle Eignung von [<sup>18</sup>F]**33d** und [<sup>18</sup>F]**33e** als Radioligand. Aufgrund seiner günstigeren Affinität wurde von [<sup>18</sup>F]**33e** *ex vivo* die Organaufnahme, Hirnverteilung sowie Metabolisierungsraten bestimmt.

Die Untersuchungen zeigten eine prinzipielle Eignung von [<sup>18</sup>F]**33e** zur Darstellung der D<sub>4</sub> Rezeptoren, aufgrund mangelnder Erfahrungswerte ist eine eindeutige Zuordnung bislang jedoch nicht möglich. Weitere Untersuchungen *in vivo* sind erforderlich, um die Darstellbarkeit der D<sub>4</sub> Rezeptoren mittels [<sup>18</sup>F]**33e** zu verifizieren.