

## Kurzzusammenfassung

Zur Entwicklung neuer selektiver Radiotracer, die eine *in vivo* Diagnostik mittels Positronen-Emissions-Tomographie von  $\beta$ -Amyloid-Plaques im Rahmen der Alzheimer-Krankheit ermöglichen, wurden im Zuge dieser Arbeit verschiedene Markierungsstrategien zur Radiofluorierung des all-D-Peptids D3 (Aminosäuresequenz: RPRTRLHTHRNR) verfolgt, welches in Voruntersuchungen geeignete Eigenschaften bezüglich der Affinität an  $\beta$ -Amyloid aufwies.

Eine Radiofluorierung mit Acylierungsreagenzien wurde durch die Erweiterung des Peptids am C-Terminus um eine Lysin-Einheit ermöglicht. Die prosthetische Gruppe Succinimidyl-4- $^{18}\text{F}$ fluorbenzoat konnte mit Ausbeuten von 41 - 60 % dargestellt und mit Testverbindungen erfolgreich, jedoch nicht mit dem gewünschten D3-Derivat konjugiert werden.

Zur alternativen Radiofluorierung mit thiol-reaktiven Gruppen wurde das Peptid um einen Cystein- statt Lysin-Rest erweitert. 4- $^{18}\text{F}$ Fluorbenzylmaleimid konnte über zwei verschiedene Synthesewege nur mit Ausbeuten unter 5 % hergestellt werden und wurde daher nicht weiter verwendet. Die Darstellung von 1-[3-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorpyridin-3-oxyl)propyl]pyrrol-2,5-dion ( $^{18}\text{F}$ FPyME) gelang jedoch mittels einer dreistufigen Radiosynthese innerhalb von 110 Minuten mit einer radiochemischen Ausbeute von 2-20 %. Durch Entwicklung einer neuen Synthesestrategie über eine am Maleimid geschützte Zwischenstufe, wurde die Verbindung darüber hinaus in einer zweistufigen Radiosynthese innerhalb von nur 60 Minuten mit radiochemischen Ausbeuten von  $20 \pm 5$  % erhalten. Eine Kopplung von  $^{18}\text{F}$ FPyME gelang am all-D Peptid mit Ausbeuten von über 95 % innerhalb von 15 Minuten. Die Gesamtsynthesedauer bis zum radiofluorierten D3-Derivat betrug 120 Minuten.

Die erfolgreich mit Fluor-18 markierten D3-Derivate wurden ersten präklinischen *in vitro* Untersuchungen mittels Autoradiographie an Mäusegehirnschnitten unterzogen, welche von Tieren stammten, die  $\beta$ -Amyloid-Plaques ausgebildet hatten. Nach Optimierung der Inkubationsparameter zur Reduktion der Glasaffinität, wurde festgestellt, dass das entsprechende L-Enantiomer des radiofluorierten D3-Derivats keine Bindung am Gewebe aufzeigt. Das all-D Peptid D3 hingegen zeigt in einigen Regionen eine vermehrte Aufnahme in Gewebeareale mit  $\beta$ -Amyloid-Anreicherungen.