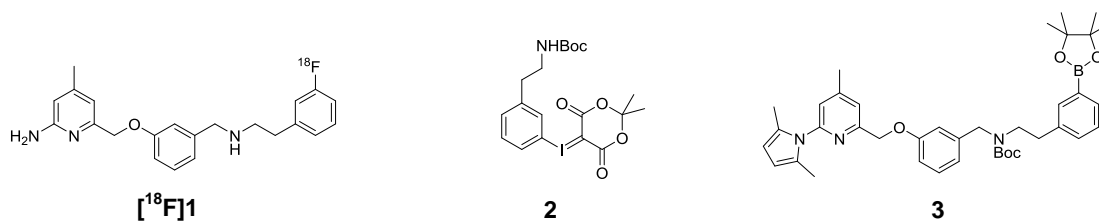


## Kurzzusammenfassung

Stickstoffmonoxid (NO), ein wichtiger Botenstoff, wird enzymatisch aus L-Arginin von drei Isoformen der NO-Synthase (NOS) gebildet. Seine Überproduktion steht in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, weshalb die Entwicklung selektiver Inhibitoren für die induzierbare oder die neuronale NOS von großem Interesse für die Identifizierung neurodestruktiver Schlüsselfaktoren ist. Über die molekulare *in vivo* Bildung der Positronen-Emissions-Tomographie soll die Funktion der NO-Synthase daher mittels geeigneter  $^{18}\text{F}$ -markierter Inhibitoren untersucht werden. In Ergänzung zum bereits bestehenden iNOS-Inhibitor 6-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorpropyl)-4-methylpyridin-2-amin bietet sich als mögliche Zielverbindung der potentielle nNOS-Inhibitor 6-((3-((3-Fluorphenylethylamino)methyl)phenoxy)methyl)-4-methylpyridin-2-amin (**1**) zur trägerarmen Radiofluorierung an.



Zurzeit beschränkt sich die Radiosynthese trägerarm  $^{18}\text{F}$ -markierter Produkte weitgehend auf die nukleophile Umsetzung. Basierend auf cyclovoltammetrischen Messungen wurde daher die trägerarme Elektrosynthese des elektrophilen  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreagenzes *N*- $^{18}\text{F}$ Fluorbis-(trifluormethylsulfonyl)imid ( $\text{TF}_2\text{N}-^{18}\text{F}$ ) angestrebt. Die anschließende Umsetzung des Elektrosyntheseproduktes mit einer aromatischen Testverbindung führte zu geringen Mengen eines korrespondierenden  $^{18}\text{F}$ -markierten Derivates. In diesem frühen Entwicklungsstadium scheint die Darstellung eines elektrophilen n.c.a.  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungsreagenzes prinzipiell machbar. Für die effektive Synthese von  $^{18}\text{F}$ -markierten NOS-Inhibitoren wurden jedoch etablierte Markierungsmethoden gewählt.

Im Hinblick auf die Darstellung von **1** wurde zunächst eine Aufbausynthese basierend auf dem Iodoniumylid-Vorläufer **2** angestrebt. Der aktivierte Aromat wurde regioselektiv mit n.c.a.  $^{18}\text{F}$ Fluorid mit einer radiochemischen Ausbeute (RCA) von 79 % markiert. Nach einer reduktiven Aminierung und anschließender mikrowellengestützten Entschützung wurde der nNOS-Inhibitor mit einer RCA von 15 % erhalten. Alternativ führte ein vereinfachtes Synthesekonzept über den Boronsäureester **3** als Vorläufer über eine neuartige Cu(II)-vermittelte n.c.a. Fluorierungsmethode zur gleichen Ausbeute.

Nach Optimierung der Radiosynthese des bereits bestehenden iNOS-Inhibitors 6-(2- $^{18}\text{F}$ Fluorpropyl)-4-methylpyridin-2-amin stehen nun zwei potentielle und isoformselektive  $^{18}\text{F}$ -markierte NOS-Liganden zur Evaluierung als Radiotracer in weiterführenden präklinischen Studien zur Verfügung.