



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer mit Imidazol-
strukturen als PET-Precursor“

verfasst von

Cornelia Jokschi

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ.- Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

Vorwort und Danksagung

Die praktischen Arbeiten zu dieser Diplomarbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von Oktober 2013 bis Februar 2014 durchgeführt.

Zuerst möchte ich mich bei Univ.- Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer für die Bereitstellung dieses Themas, für die ausgezeichnete Betreuung und für die weit über das erwartete Ausmaß hinausgehenden Bemühungen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin Mag. Catharina Neudorfer, die mir während meiner gesamten Arbeit eine große fachliche und auch moralische Hilfe war.

Auch Dr. Leopold Jirovetz danke ich herzlich für die Aufnahme der DI-Massenspektren, ebenso Ing. Peter Unteregger für die hochauflösenden Massenspektren.

Für die kollegiale Zusammenarbeit im Labor danke ich Dr. Karem Shanab, sowie meinen Studienkolleginnen Amila Becirovic, Aygül Armakan und Tuba Simsek für die schönen gemeinsamen Stunden.

Der wichtigste Dank gilt meiner Mutter, Mag. Christine Joksch, meiner Großmutter Christine Edtmayr, meiner Tante Mag. Elisabeth Edtmayr und meinem Onkel DI Iradj Madjidi für die moralische und finanzielle Unterstützung während meines Studiums.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Positronen- Emissions- Tomographie.....	6
1.1.1 Allgemeines.....	6
1.1.2 Das Prinzip der PET.....	6
1.1.3 PET-Radiopharmaka.....	8
1.2 Monoaminoxidase B.....	10
1.2.1 Allgemeines.....	10
1.2.2 Alzheimer.....	11
1.2.2.1. Allgemeines.....	11
1.2.2.2. Ursachen und Pathogenese.....	12
1.2.2.3. Therapie.....	13
1.3 Noradrenalin- Transporter (NET).....	14
1.3.1 Allgemeines.....	14
1.3.2 ADHS.....	15
1.3.2.1. Allgemeines.....	15
1.3.2.2. Symptome.....	16
1.3.2.3. Ursachen und Risikofaktoren.....	16
1.3.2.4. Therapie.....	17
2. Eigene Untersuchungen.....	18
2.1 Zielsetzung 1.....	18
2.2 Zielsetzung 2.....	21
2.3 Synthesen.....	23

2.3.1 Pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1).....	23
2.3.2. 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2).....	23
2.3.3. 3-(3-(Anthracen- 9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (3).....	24
2.3.4.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (4).....	24
2.3.5.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester (5).....	25
2.3.6. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-pyrazin-2-carbonsäure (6).....	26
2.3.7. 1-Acetyl-5-(((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin)-2-carbonsäure-2`-flourethylester (7).....	26
2.3.8. 3-Aminomethyl- <i>N</i> -methyl-isochroman-4-on (8).....	27
2.3.9. <i>N,N</i> -3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on (9).....	28
2.3.10. 3,4-Dihydro-3- <i>N,N</i> -dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol (10).....	28
2.3.11.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2`-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (11)	29
2.3.12.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -3,4-Dihydro-4-((2`-Methyl)phenoxy)- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (12).....	29
2.3.13.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -3,4-Dihydro-4-((2`-Methyl)phenoxy)- <i>N</i> -methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (13).....	30
2.3.14. 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2`-Triflourmethyl)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (14).....	31
2.3.15. 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2`-Triflourmethyl)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N</i> -methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin(15)	31
3. Experimenteller Teil.....	33
3.1 Gerätedaten.....	33

3.2 Synthesen.....	34
3.2.1. Pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1)	34
3.2.2. 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2).....	34
3.2.3.3-(3-(Anthracen-9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (3).....	35
3.2.4.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (4).....	36
3.2.5.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester (5).....	37
3.2.6. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäure (6).....	39
3.2.7. <i>N,N</i> -3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on (9).....	40
3.2.8.3,4-Dihydro-3- <i>N,N</i> -dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol (10).....	40
3.2.9.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2'-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (11)	41
3.2.10.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (12)	42
3.2.11.3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)- <i>N</i> -methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (13).....	43
3.2.12. 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2'-Trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N,N</i> -dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (14).....	44
3.2.13. 3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> -4-((2'-Trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro- <i>N</i> -methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (15).....	45
4. Literaturverzeichnis.....	46
5. Anhang.....	50
5.1. Abkürzungen.....	50
5.2. Spektren.....	53
5.3.1. Abstract.....	81

5.3.2. English Summary.....	82
5.4. Curriculum Vitae.....	83

1. Einleitung

1.1 Positronen- Emissions- Tomographie

1.1.1 Allgemeines¹⁻³

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das die quantitative in vivo Messung von physiologischen und biochemischen Prozessen ermöglicht. Beispiele dafür sind Stoffwechselprozesse, Transmitter-Rezeptor-Interaktionen, Signaltransduktion und Genexpression in vivo. Man injiziert PatientInnen PET-Radiotracer, um die Verteilung dieser radioaktiv markierten Substanz im Körper der PatientInnen sichtbar zu machen und um dann Schnittbilder zu erzeugen. PET-Radiotracer sind Verbindungen, die mit kurzlebigen Positron-Emittern markiert sind. Am häufigsten werden ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N und ^{15}O als Positronen emittierende Radioisotope verwendet, da sie relativ kurze Halbwertszeiten, nämlich 20, 110, 10 und 2 Minuten, haben. Daher ist die Wahl des richtigen Isotops und die Markierungsposition von großer Bedeutung bei der Tracer-Synthese, da die Halbwertszeit des Isotops im Zeitintervall des biochemischen Prozesses liegen muss, um eine Detektion zu ermöglichen. Die den PatientInnen injizierten Dosen liegen im nano- oder picomolaren Bereich, daher kommt es zu keiner pharmakologischen Wirkung und jahrelange klinische Studien oder eine Zulassung als Arzneistoff sind nicht notwendig.

1.1.2 Das Prinzip der PET

Zur PET-Diagnostik in der Nuklearmedizin werden neutronenarme Nuklide verwendet, bei denen der β^+ -Zerfall auftritt. Hier wird ein Proton im Kern in ein Neutron und ein Positron umgewandelt. Ein Positron besitzt die Masse eines Elektrons, aber seine Ladung ist +1. Das Positron wird mit hoher kinetischer Energie emittiert und bildet mit Elektronen aus der Umgebung ein Elektron-Positron- System, das als Positronium bezeichnet wird. Dieses System zerfällt sofort und die Massen von Elektron und Positron annihilieren in Form von zwei Gammaquanten mit jeweils 511 keV, die in einem Winkel von 180 Grad voneinander abstrahlen. Die antiparallelen Photonen können nun koinzident detektiert werden.^{5,6,7}

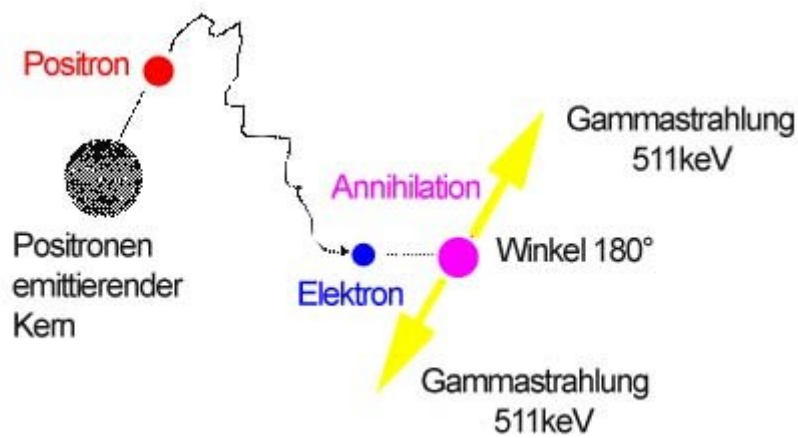


Abb.1: Annihilation⁴

Durch die Annihilation entsteht die line of response- die Koinzidenzlinie, die die Berechnung der Lokalisation des Emitters in dem/der PatientIn durch ringförmige Anordnung der einzelnen Detektorkristalle in hunderten Detektorreihen ermöglicht. ^{5,6,7} (Abb.2)

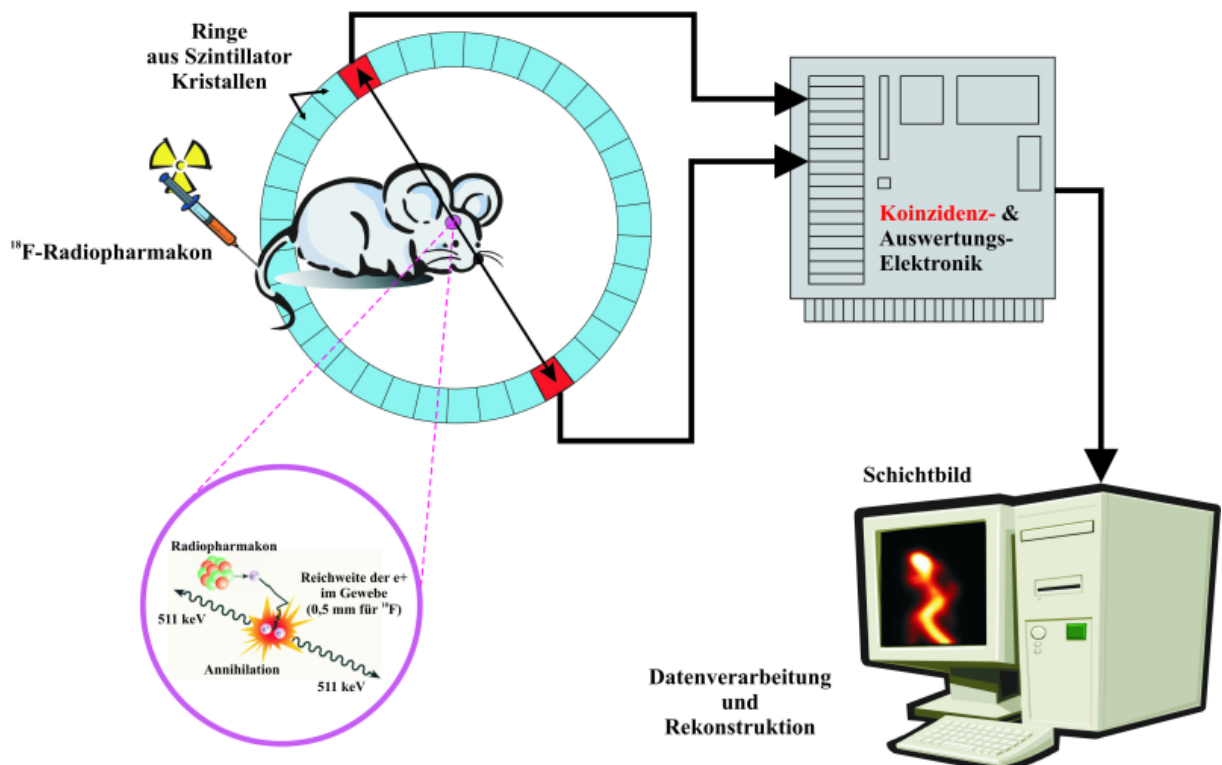


Abb.2 Verfahrensmodell der PET- Diagnostik⁸

Oft wird die PET- Technik mit anderen nicht- invasiven bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) kombiniert, um eine genauere Diagnose stellen zu können.⁹ Abbildung 3 zeigt eine kombinierte fMRT-PET-Aufnahme.

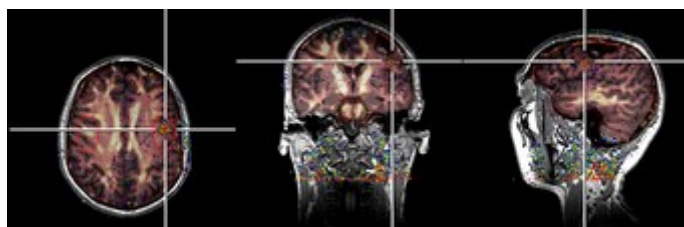


Abb.3: fMRT-PET-Kombinationsaufnahme⁹

1.1.3. PET- Radiopharmaka

Radiopharmaka oder Radiotracer können sowohl in der Therapie als auch in der Diagnostik eingesetzt werden.¹⁰ Der am häufigsten in der Positronen-Emissions-Tomographie verwendete Radiotracer ist die radioaktiv markierte 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose [^{18}F]FDG. Im menschlichen Körper wird [^{18}F]FDG passiv über den Glucosetransporter aus dem Blut in die Zellen aufgenommen und vom Enzym Hexokinase phosphoryliert.¹¹

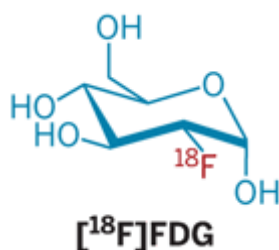


Abb.4: [^{18}F]FDG¹²

Die Aufnahme von [^{18}F]FDG in Tumorzellen verhält sich proportional zur glykolytischen Metabolismusrate von lebensfähigen Tumorzellen. Durch den erhöhten

Glucoseverbrauch des Tumors ist es möglich, diesen in Initialstadien zu lokalisieren und das Ansprechen auf eine Therapie bildlich darzustellen.¹¹

Um geeignete Radiopharmaka zu entwickeln werden heutzutage spezifische Rezeptorbindungsstudien durchgeführt, da man so ein möglichst großes Spektrum an potentiellen Verbindungen erhält. Dadurch finden Radiotracer ihre Anwendung nicht nur in der onkologischen Tumordiagnostik, sondern auch bei der Diagnostik kardiologischer, neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Auf der Homepage der Arbeitsgruppe für Radiopharmazie der Medizinischen Universität Wien findet sich ein Überblick über laufende Projekte und bereits eingesetzte Radiotracer.¹³

Hohe Affinität, Spezifität und Selektivität, niedrige nichtspezifische Bindung sowie die Abwesenheit von störenden radioaktiven Metaboliten im Zielgewebe zählen zu den wichtigsten Eigenschaften geeigneter Rezeptor-Radioliganden.¹⁴

Für die Entwicklung neuer PET-Tracer müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:¹⁵

- Chemische und stereochemische Aspekte
- Spezifische Aktivität
- Markierungsposition im Molekül
- Wahl des zyklotronproduzierten Primär- und online-Produktion des Sekundärprecursors
- Wahl des Lösungsmittels für die endgültige Formulierung
- Formulierung des erwarteten klinischen Ergebnisses der nuklearmedizinischen Fragestellung

1.2 Monoaminoxidase B

1.2.1 Allgemeines

Monoaminoxidasen (MAO) sind Flavinadenindinucleotid-enthaltende Enzyme, die an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. MAO-Enzyme katalysieren die oxidative Desaminierung von endogenen und exogenen Monoaminen zu den entsprechenden Aldehyden, Hydroperoxiden und Ammonium. Durch die Hemmung von MAO-Enzymen verbleiben Monoaminneurotransmitter länger im Gehirn. Daher spielen MAO-Enzyme eine wichtige Rolle bei der Regulierung der intrazellulären Neurotransmitterkonzentration.

Zwei Isoformen der Monoaminoxidasen sind bekannt: MAO-A und MAO-B. Die beiden Isoenzyme sind in der primären Aminosäuresequenz zu 70% identisch oder ähnlich. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrem Vorkommen im menschlichen Körper sowie ihrer Sensitivität und ihrer Spezifität betreffend verschiedener Neurotransmitter.¹⁶

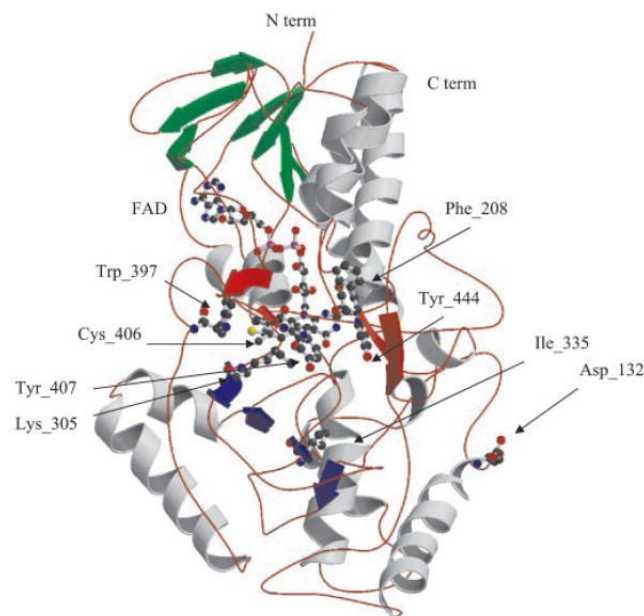


Abb 5: Dreidimensionale Struktur von MAO-A und MAO-B¹⁷

MAO-A und MAO-B sind beide in den meisten peripheren Geweben und Organen zu finden, wobei in Fibroblasten und im Plazentagewebe nur MAO-A und in Thrombozyten und Lymphozyten nur MAO-B vorkommt.

Im menschlichen Gehirn befindet sich MAO-A vor allem in den catecholaminergen Neuronen, MAO-B hingegen in serotonergen und histaminergen Neuronen und in Astrozyten.¹⁸

Die Neurotransmitter Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin werden in erster Linie von MAO-A abgebaut während Phenylethylamin meist von MAO-B verstoffwechselt wird. Tryptamin und Dopamin werden von beiden Isoformen gleichermaßen enzymatisch umgesetzt.

Daher ist die selektive Hemmung von MAO-A oder MAO-B ein möglicher Angriffspunkt für die Therapie verschiedener Krankheiten. MAO-A spielt bei psychiatrischen Störungen wie Depression und Angststörungen eine wichtige Rolle, MAO-B jedoch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson.¹⁶

1.2.2 Alzheimer

1.2.2.1 Allgemeines

Alzheimer ist eine chronische neurodegenerative Krankheit, die vor allem den mittleren Temporallappen und die assoziierten neokortikalen Strukturen betrifft.¹⁹

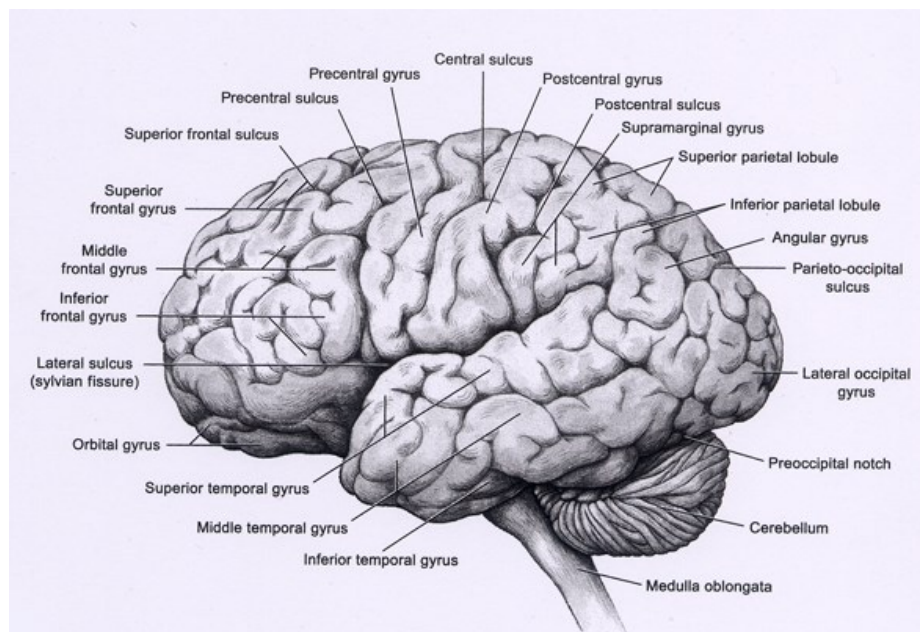


Abb. 6: Aufbau Gehirn²⁰

Mit ca. 60% ist Alzheimer die häufigste Form der Demenz bei alten Leuten, die sich meist im Alter von ca. 65 Jahren manifestiert. Die Krankheit beginnt mit geringen Gedächtnisstörungen, später kommt es zum Verlust großer Teile des Gedächtnisses, zur Reduktion der Sprache auf wenige Wörter, zu räumlicher und zeitlicher Desorientiertheit, zur Unfähigkeit zu gehen und zu stehen sowie oft zur Harn- und Stuhlinkontinenz.²¹

1.2.2.2 Ursachen und Pathogenese

Als Ursache von Alzheimer wird die erhöhte Produktion von β -Amyloid¹⁸, einem hydrophoben Peptid aus 42 Aminosäuren²¹, gesehen. β -Amyloid entsteht bei der Spaltung des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) durch die Enzyme β - und γ -Sekretase. Genetische und altersbedingte Faktoren sowie Umwelteinflüsse führen zu einer metabolischen Verschiebung, die die APP-Spaltung zum Nachteil des physiologischen sekretorischen Pfads begünstigt.

Die β -Amyloide entfalten ihr neurotoxisches Potential durch ihre biochemischen Eigenschaften, die die Aggregation in unlösliche Oligomere begünstigen. Durch die reduzierte Ausscheidung von β -Amyloiden aus dem Gehirn kommt es zur Bildung von extrazellulären Aggregaten, den „senilen“ Plaques. Diese führen zu Veränderungen des Zytoskeletts, neuronaler Dysfunktion und zum Zelltod.¹⁹

Zusätzlich zur Amyloidhypothese vermutet man auch, dass oxidativer Stress, lokale Entzündungen und eine überschießende Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zur Degeneration von Neuronen beitragen.²¹

1.2.2.3 Therapie

Zur Therapie von Alzheimer verwendet man unter anderem Cholinesterase-Inhibitoren, da cholinerge Neuronen zerstört werden. Beispiele dafür sind Rivastigmin und Donepezil.

Der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin wird ebenfalls bei Alzheimer eingesetzt, da man die Beteiligung des entsprechenden Rezeptors am Krankheitsgeschehen vermutet.

Für beide Arzneistoffklassen ist eine Verzögerung der Progredienz und eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistung der PatientInnen nachgewiesen.²¹

Selektive MAO-B-Inhibitoren kommen als neue Substanzklasse in Betracht, da eine altersbezogene erhöhte Enzymaktivität der MAO-B und der neuroprotektive Effekt ihrer Hemmung bekannt sind.¹⁸

1.3 Noradrenalin- Transporter (NET)

1.3.1 Allgemeines

Noradrenalin wird im Nebennierenmark und im Locus coeruleus im Mittelhirn gebildet.²² Noradrenalin entsteht, indem Dopamin durch die Dopamin- Hydroxylase in Noradrenalin umgewandelt wird.²³ Ein noradrenerges Ungleichgewicht kann zu psychiatrischen^{24,25}, neurodegenerativen²⁶ und kardiovaskulären Krankheiten²⁷ führen.

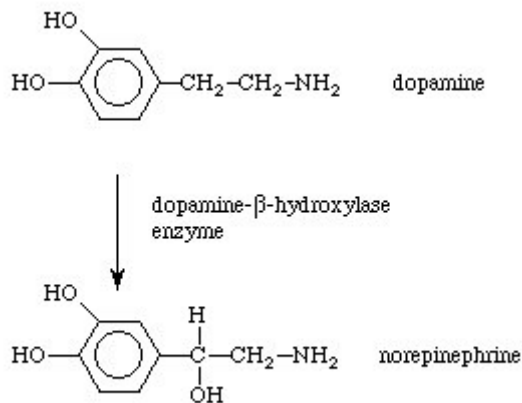


Abb.7: Biosynthese von Noradrenalin aus Dopamin²⁸

Der Noradrenalin- Transporter (NET) ist an den präsynaptischen Enden der noradrenergen Nerven lokalisiert²⁹ und befördert Noradrenalin von der Synapse zurück in die Vesikeln.³⁰ Er besteht aus 617 Aminosäuren und 12 transmembranären Domänen³¹. Eine Glykosylierungsstelle befindet sich an einem extrazellulären Loop zwischen den Domänen 3 und 4.³²

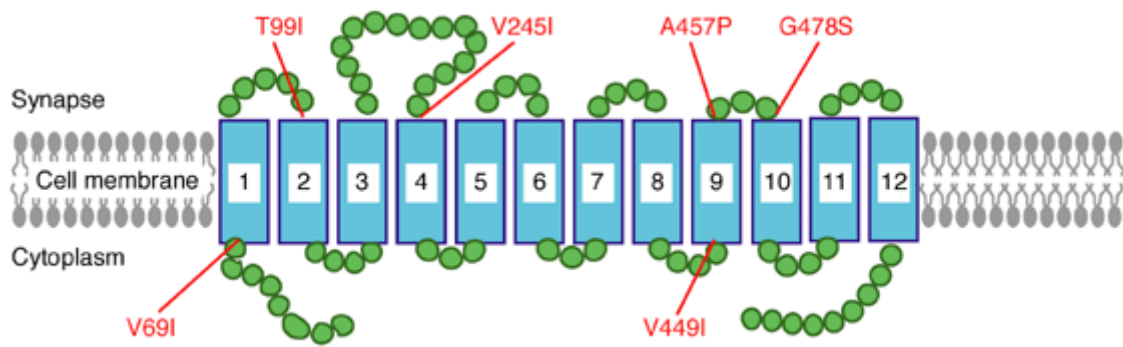


Abb. 8: Schematische Darstellung von NET ³³

Der Noradrenalintransporter (NET) hat also eine Schlüsselfunktion bei der Regulation der noradrenergen Transmission. Veränderungen in seiner Konzentration sind mit Ursache für Depressionen und Aufmerksamkeits- Defizit/ Hyperaktivitätsstörung.²⁹

1.3.2 Aufmerksamkeits- Defizit/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.3.2.1 Allgemeines

ADHS ist eine Verhaltensstörung, die vor allem im Kindes- und Jugendalter auftritt. In Österreich sind ca. 5 % der Kinder zwischen 3 und 17 Jahren davon betroffen.³⁴ Die wichtigsten Symptome sind Unruhe, Hyperaktivität und Impulsivität. Oft ist es nicht einfach, die Krankheit zu diagnostizieren, da viele Symptome auch anderen Krankheitsbildern zugeordnet werden können. Anamnese, Erhebung der Symptomatik und direkte Beobachtung sind notwendig, um eine ADHS- Diagnose zu erstellen.^{35,36,37}

1.3.2.2 Symptome³⁷

Man kennt 3 Arten von Symptomen:

- Feinmotorische/somatische Symptomatik: reduzierte Koordination, gestörte Grob- und Feinmotorik, Schlafstörungen, erhöhte Unfallgefahr durch risikobereites Verhalten
- Kognitive Störungen: Reduktion von Aufmerksamkeit, Auffassung, Konzentration und Ausdauer, erhöhte Ablenkbarkeit
- Emotionale und soziale Verhaltensstörung: Impulsivität, niedrige Frustrationstoleranz, Unsicherheit, geringes Selbstwertgefühl

Bei manchen Patienten bleibt die Krankheit bis ins Erwachsenenalter bestehen. Bei Erwachsenen treten oft auch weitere Symptome auf: affektive Störung (z.B. major depression), Drogenmissbrauch, antisoziale Persönlichkeitsstörungen und Delinquenz (straffällig werden).

1.3.2.3 Ursachen und Risikofaktoren

Die Ursache von ADHS ist bislang nicht geklärt, jedoch sind einige Risikofaktoren bekannt, die zu einem erhöhten Auftreten von ADHS führen.

Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Infektionen und Toxine sowie ZNS-Erkrankungen und –verletzungen begünstigen ADHS. Auch Nikotinkonsum während der Schwangerschaft erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle. In Familien, in denen es einen ADHS-Patienten gibt, ist das Risiko für weitere Erkrankungen 3 bis 5 Mal höher.^{37,38}

Weiters denkt man, dass ADHS durch eine abnorme Noradrenalin-Transmission ausgelöst wird. Eine catecholaminerge Dysregulation im Frontallappen ist also ein weiterer Risikofaktor, da Noradrenalin und Dopamin viele Prozesse wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Gedächtnis steuern.³⁰

1.3.2.4 Therapie^{36,37,39}

Die Therapie stellt eine Kombination aus Psychotherapie, Psychoedukation und medikamentöser Therapie dar. Psychoedukation ist die Aufklärung und Beratung von Eltern, Kind und Lehrern. Die Psychotherapie umfasst Elterntaining und Interventionen in Familie, Kindergarten oder Schule sowie Therapie des Kindes.

Bei der medikamentösen Therapie verwendet man unter anderem Stimulantien. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Zu den Stimulantien zählen Methylphenidat, Amphetamine und Pemolin.

Auch Antidepressiva können in der Therapie von ADHS eingesetzt werden. Diese hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin am synaptischen Spalt. Bei ADHS werden Bupropion und Imipramin verwendet.

Neuroleptika wie Quetiapin hemmen vor allem die Dopaminrezeptoren und eignen sich ebenfalls als ADHS-Therapeutika.

Atomoxetin ist ein SNRI (= selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer), das bei ADHS seine Anwendung findet. Es erhöht die Konzentration von Noradrenalin am synaptischen Spalt, indem es den Noradrenalin-Transporter (NET) blockiert.

2. Eigene Untersuchungen

2.1 Zielsetzung 1

Die Monoaminoxidasen A und B (MAO-A und MAO-B) steuern im menschlichen Körper die intrazelluläre Konzentration von Arylalkylaminen wie Dopamin und Serotonin.⁴⁰ Eine Dysregulation dieser Neurotransmitter führt zu neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson. Man weiß, dass MAO-B im Frühstadium von Alzheimer erhöht ist. Daher hat man versucht, reversible und selektive MAO-B-Inhibitoren zu entwickeln.⁴¹ Mit Hilfe von geeigneten Tracern kann die MAO-B mittels PET in vivo sichtbar gemacht werden. Somit wird die Alzheimer-Diagnose erleichtert.⁴²

Die Monoaminoxidase B ist durch 2 Bindungstaschen charakterisiert.⁴³

Bindungstasche 1 besteht aus Flavin-Adenin-Dinucleotid, einem Phenylalanin und 4 Tyrosinresten. Ein Anthracenrest passt daher sehr gut in diese Tasche. Bindungstasche 2 besteht aus den hydrophoben Aminosäuren Leucin, Tyrosin, Phenylalanin und 2 Isoleucinen. Ein aromatischer Ring füllt diese Tasche am besten aus. MAO-A und MAO-B sind einander in der Sequenz ihrer Aminosäuren zu 72% sehr ähnlich, ein wesentlicher Unterschied ist der Loop bestehend aus den Aminosäuren 210- 216, der bei MAO-A größer als bei MAO-B ist.^{43,44}

Mishra et al⁴⁵ haben eine kombinatorische Bibliothek aus Molekülen erstellt, die an MAO-B binden. Anschließend wurden durch Docking die passenden Liganden identifiziert und synthetisiert. Die synthetisierten Verbindungen wurden auf MAO-A und MAO-B- Hemmung sowohl am menschlichen Enzym als auch am Rattenenzym getestet.

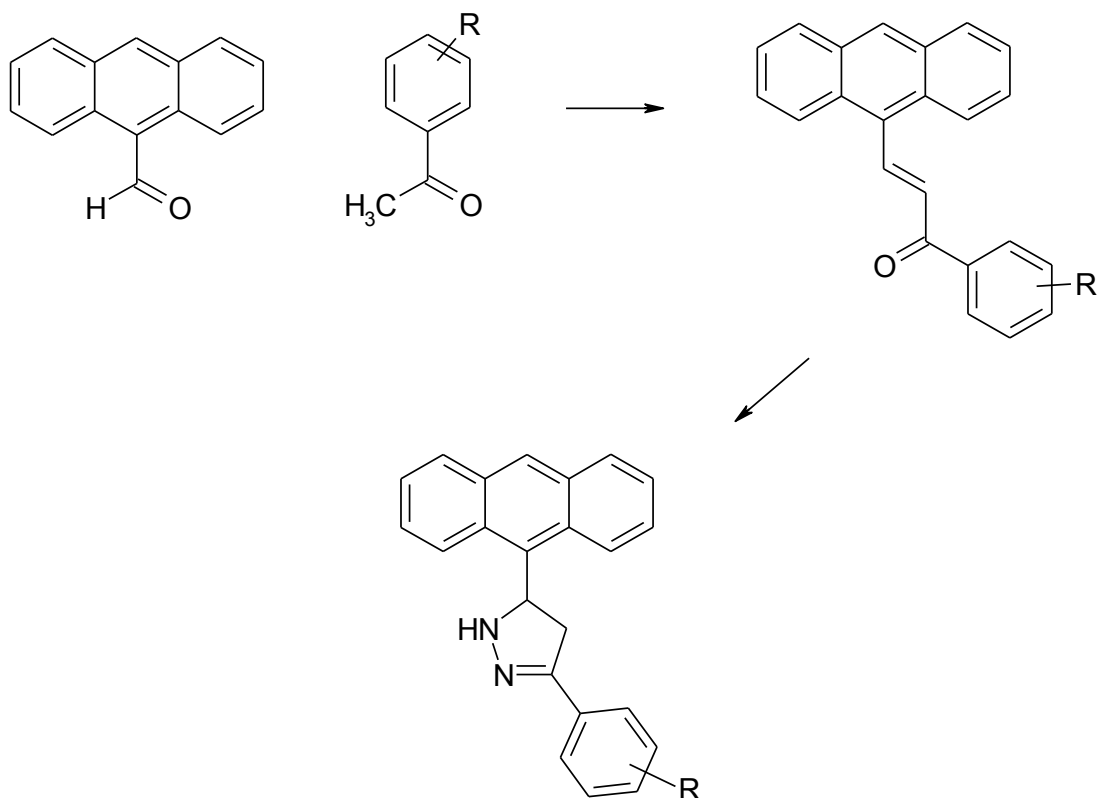


Abb.9: Synthese der neuen 3-(Anthracen-9-yl)-5-arylpyrazolinen nach Mishra et al⁴⁵

Im Rahmen eines Kooperationsprojekts mit der Arbeitsgruppe Radiopharmazie der Med. Univ. Wien (AKH) sollten eine Reihe von analogen Strukturen zugänglich gemacht werden, die für die PET-Diagnostik geeignet sein sollten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte erstens der Anthracen-Ring beibehalten werden, zweitens aus Gründen der Stabilität der Stickstoff 1 des Pyrazol-Rings acetyliert sein und drittens der Phenyl-Ring durch einen Pyrazin-Ring ersetzt werden.

Letztlich sollte der Fluorethylester (**7**) als Referenzsubstanz zur ¹⁸F-markierten PET-aktiven Verbindungen dienen.

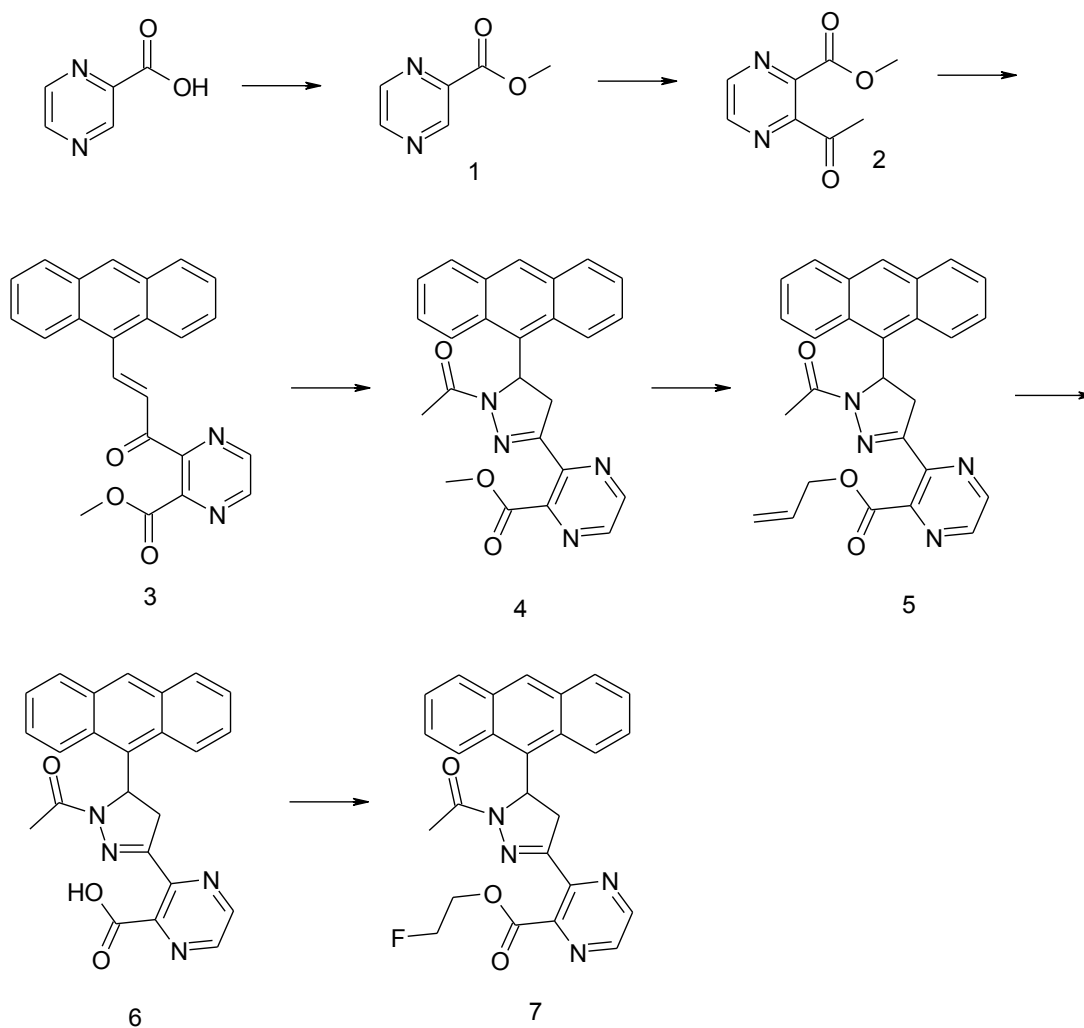


Abb.10: Syntheseziel 1

Das Produkt der vorletzten Stufe, die freie Säure, ist ein Precusor (**6**), der am AKH Wien zum Radiotracer umgesetzt und dann für Biodistributionsstudien und Mikro-PET- Experimente verwendet werden sollte. Der nicht radioaktiv markierte Fluorethylester (**7**) wäre die Referenzsubstanz.

2.2 Zielsetzung 2

Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer haben sich bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen wie Depression, chronischen Schmerzen, ADHS und stressbedingte Harninkontinenz als effektive Therapeutika erwiesen.^{46,47,48,49}

Hudson et al.⁵⁰ haben an selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern gearbeitet, mit dem Ziel aktive und selektive NET-Liganden mit geringem Nebenwirkungsrisiko zu finden.

Ausgehend von Atomoxetin hat man versucht, neue Verbindungen zu synthetisieren, die oben genannte Bedingungen erfüllen. Ein weiteres Molekül, NBI 80532, erwies sich als selektiver Inhibitor, zeigte allerdings auch Interaktionen mit CYP2D6, was zu Nebenwirkungen führen kann. SSRI MDL 28618 hatte eine ähnliche Aktivität wie Fluoxetin. Daher wurden weitere strukturähnliche carbo- und heterocyclische Verbindungen synthetisiert und untersucht.

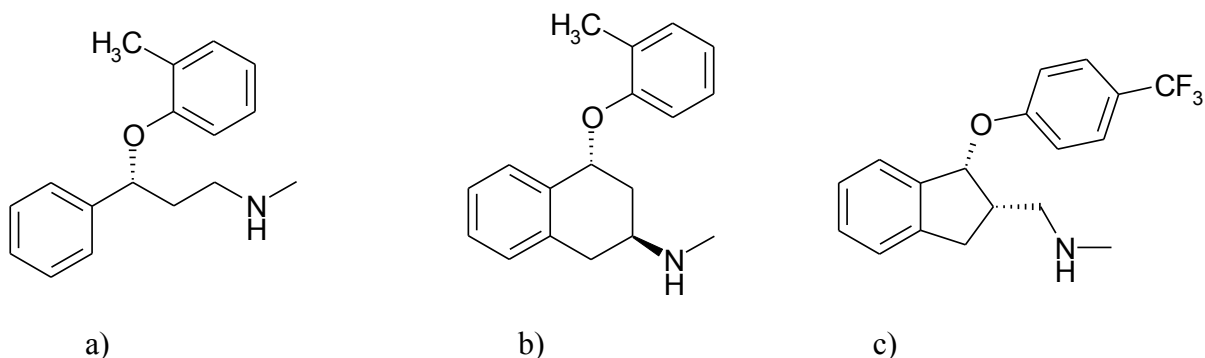


Abb.11: a) Atomoxetin, b) NBI 80532 und c) SSRI MDL 28618⁵⁰

Verbindungen mit Isochromangrundgerüst hatten eine höhere Aktivität als solche mit Naphthyl- oder Indangrundkörper. Bei allen Liganden konnte beim cis- Isomer eine höhere Selektivität und Aktivität festgestellt werden als beim trans- Isomer.⁵⁰

Die neuen NET-Inhibitoren wurden alle auf ihre Noradrenalin-, Serotonin- und Dopaminhemmung in HEK Zelllinien getestet, die mit humanen Transportern transfiziert wurden.⁵¹

Ziel der vorliegenden Arbeit war die in der Abb. 12 gezeigten Zielverbindungen in Analogie zu Hudson et al.⁵⁰ herzustellen. Diese sollten am AKH Wien als Referenzsubstanzen für Biodistributionsstudien verwendet werden.

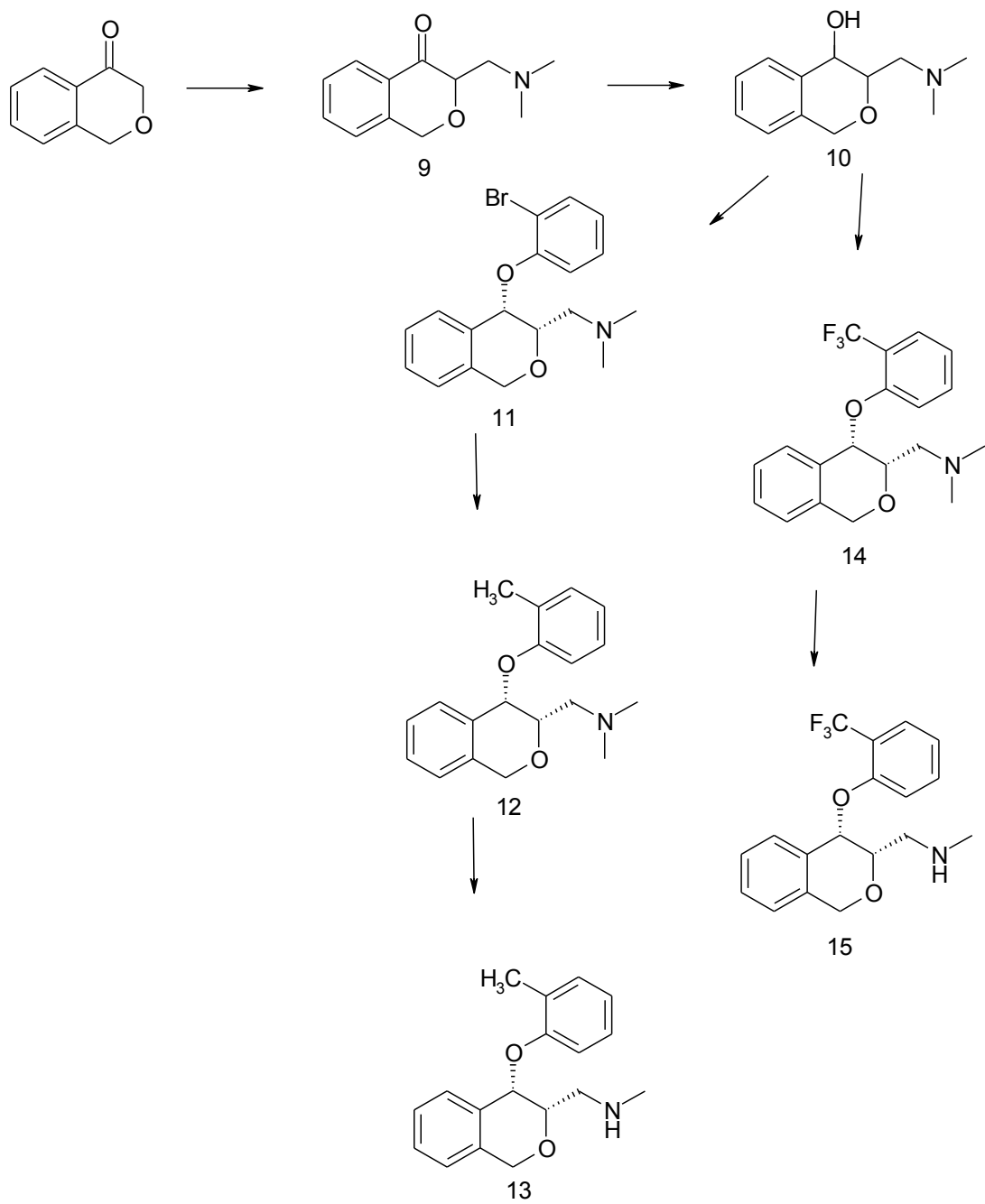
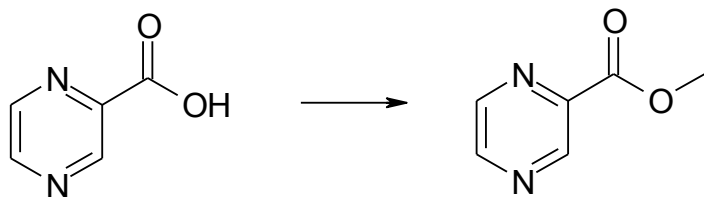


Abb.12: Syntheseziel 2

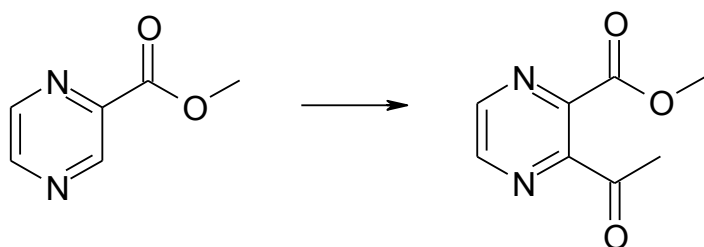
2.3 Synthesen

2.3.1 Pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1)



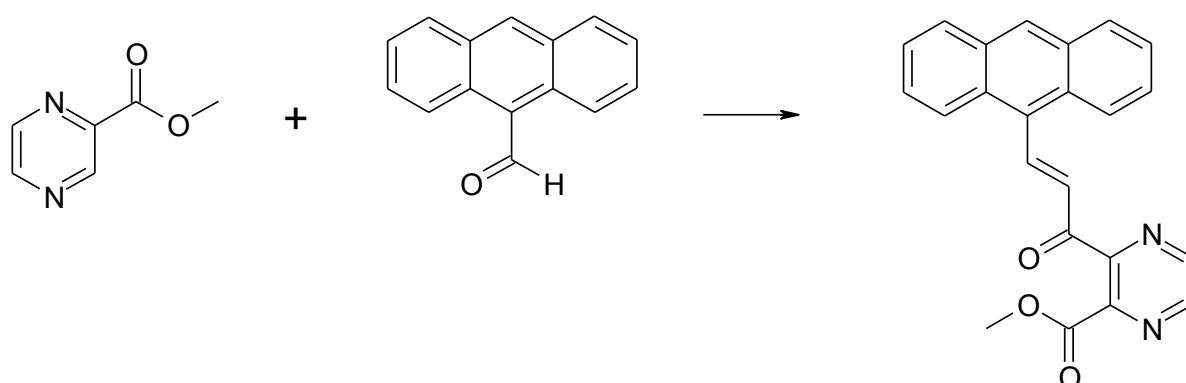
Pyrazin-2-carbonsäure wird in Methanol gelöst und mit Thionylchlorid versetzt. Man erhitzt dann 3 Tage unter Rückfluss. Das Rohprodukt wird eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 7:3) gereinigt.

2.3.2. 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2)



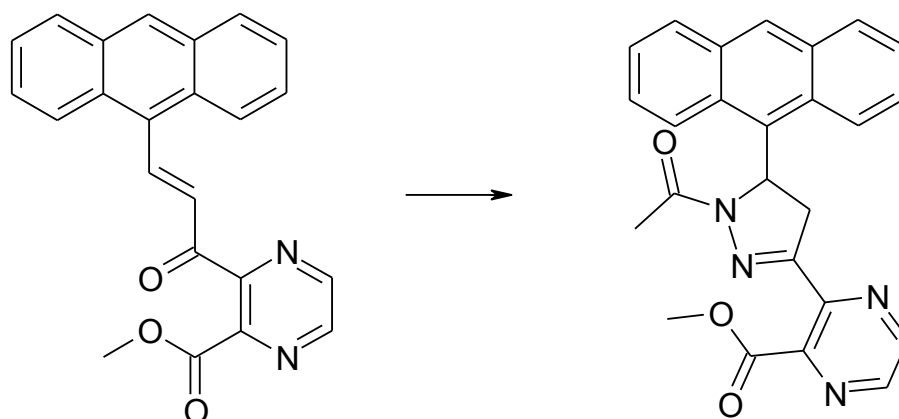
Eine Mischung aus Acetaldehyd und Pyrazin-2-carbonsäuremethylester in 50% H_2SO_4 und 99% AcOH wird gerührt und auf -5°C gekühlt. Zur dieser Mischung wird 80% *tert.* BuO_2H und eine Lösung von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in Wasser gleichzeitig zugetropft. Die Temperatur wird während des Zuspritzens konstant auf 0°C gehalten. Die entstandene Mischung wird weitere 2 Stunden gerührt. In dieser Zeit darf die Temperatur auf 20°C ansteigen. Dann wird solange Na_2SO_4 zugesetzt bis die Probe eine Lugol'sche Lösung entfärbt. Anschließend wird das Rohprodukt mit Ethylacetat extrahiert, eingengt und durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 6:4) gereinigt.

2.3.3. 3-(3-(Anthracen-9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (3)



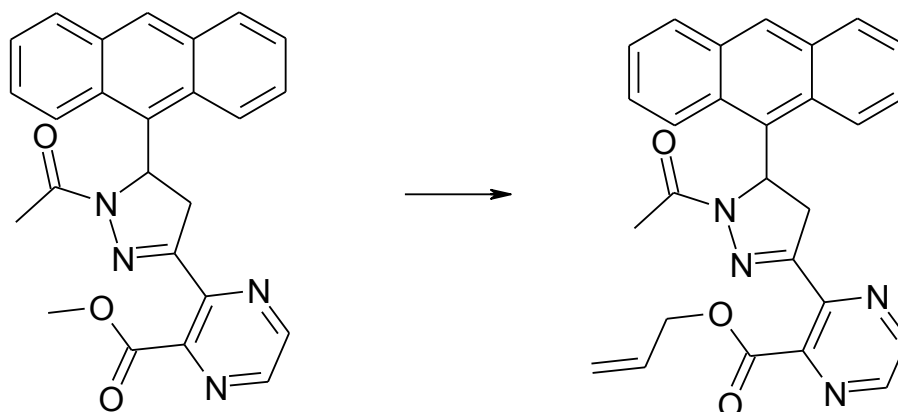
Anthracen-9-aldehyd wird unter Erwärmen in Methanol gelöst und gerührt. Dann wird langsam 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester zugesetzt und die Reaktion auf 0°C gekühlt. Anschließend wird tropfenweise 85%ige KOH zugesetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird das Rohprodukt eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 7:3) gereinigt.

2.3.4. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (4)



3-(3-(Anthracen-9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester und Hydrazin-Monohydrat werden in AcOH gelöst und H₂SO₄ wird hinzugefügt. Dann wird bei 85°C und 700 W 5 Minuten in der Mikrowelle gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird das Lösungsmittel durch Abdampfen entfernt und das entstandene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 7:3) gereinigt.

2.3.5. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester (**5**)



Methode A:

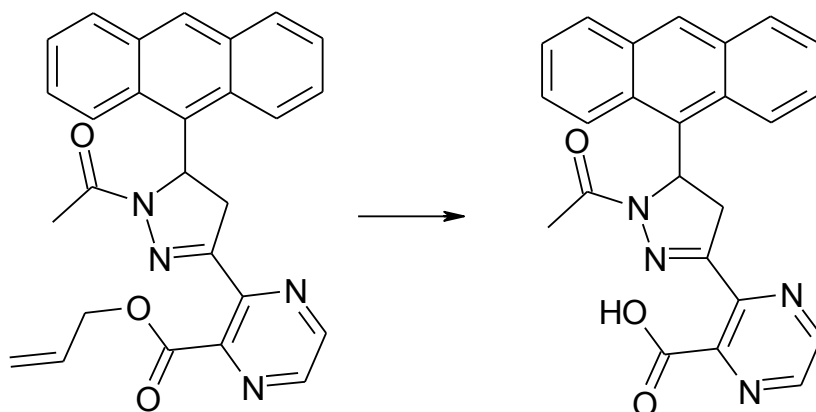
1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester wird in Toluol gelöst und gerührt. Allylalkohol wird zugetropft und NaOMe wird hinzugefügt. Dann wird 2 Tage bei 80°C gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das entstandene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 8:2) gereinigt.

Da bei dieser Methode die Ausbeute mit nur 15mg (33%) nicht zufriedenstellend ist, haben wir eine andere Methode (Methode B) gewählt, bei der die Ausbeute wesentlich höher (38mg (87%)) ist.

Methode B:

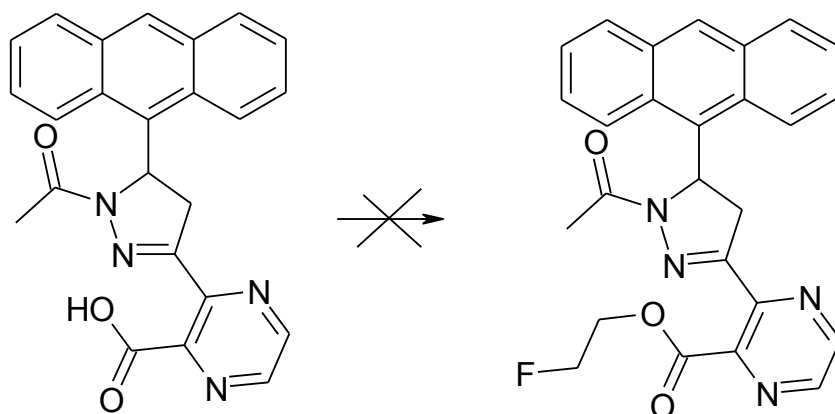
2,8,9-Trimethyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabi-cyclo[3.3.3]undecan wird in Allylalkohol gelöst und gerührt. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester wird portionsweise zugesetzt. Dann wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/ Ethylacetat 8:2) gereinigt.

2.3.6 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäure (6)



1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester wird in THF gelöst. $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ und Morpholin werden beigegeben und das Reaktionsgemisch wird unter Inertgas 3,5 Stunden lang gerührt. Das entstandene Rohprodukt wird nach beendigter Reaktion eingengt und durch Säulenchromatographie (RP 18- Kieselgel, MeOH/ H_2O 7:3, 6.4 und wieder 7:3) gereinigt.

2.3.7 1-Acetyl-5-(((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin)-2-carbonsäure-2'-fluorethylester (7)

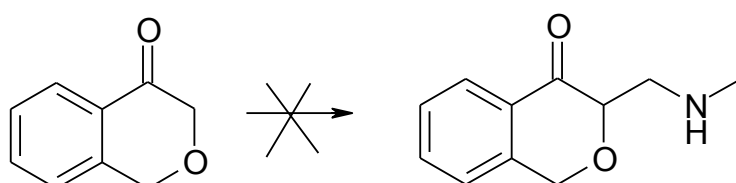


1-Acetyl-5-(((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin)-2-carbonsäure wird in CH_2Cl_2 gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Inertgas gerührt. Dann wird langsam Oxalylchlorid zugespritzt und solange gerührt, bis die Umsetzung zum Säurechlorid (DC- Kontrolle) stattgefunden hat. Die Temperatur darf dabei auf ca. 25°C steigen.

Danach wird die Lösung einrotiert und in einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Pyridin wieder aufgenommen. Anschließend wird die Reaktion erneut auf 0°C gekühlt und 2-Fluorethylalkohol langsam zugespritzt. Im Anschluss daran wird die Lösung über Nacht gerührt, wobei die Reaktion sich auf Raumtemperatur erwärmen darf.

Nach Beenden der Reaktion konnte mittels chromatographischer Detektionsmethode keine Umsetzung zum gewünschten Produkt detektiert werden. Alternative Syntheserouten zum Fluorethylester (7) werden im Rahmen einer weiteren Untersuchung erarbeitet werden.

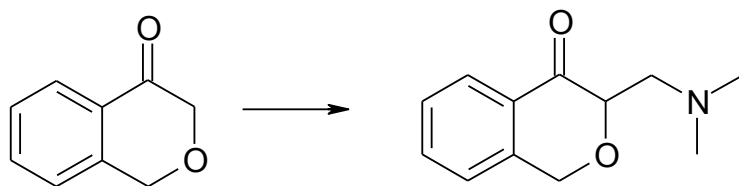
2.3.8. 3-Aminomethyl-*N*-methyl-isochroman-4-on (8)



Zu einer Lösung von 1H-Isochroman-4(3H)-on, Paraformaldehyd und Methylamin Hydrochlorid in Ethanol wird 2 M Salzsäure in Ether hinzugefügt. Die Mischung wird unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Stunden wird jeweils ein weiteres Äquivalent Paraformaldehyd und Methylamin Hydrochlorid zugesetzt. Nach 6 Stunden unter Rückfluss lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Dann wird die Rohproduktlösung mit Wasser verdünnt und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Kaliumcarbonat basisch gemacht, mit Ether extrahiert und über Mg_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/ Ligroin 6:4) gereinigt.

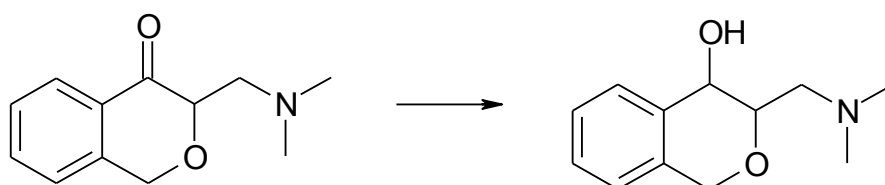
Die NMR-spektroskopische Überprüfung zeigte, dass keine Umsetzung zum gewünschten Produkt stattgefunden hat. Daher wurde ein anderer Syntheseweg (siehe Abb. 12(Seite 22)) gewählt, um das entsprechende Endprodukt zu erhalten.

2.3.9 *N,N*-3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on (**9**)



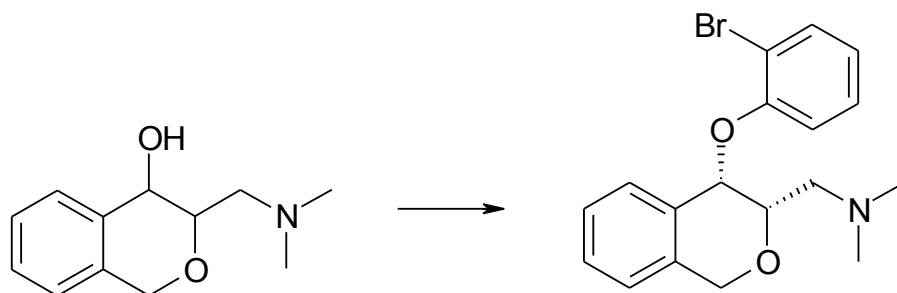
Zu einer Lösung von 1H- Isochroman-4(3H)-on in 2-Propanol wird Paraformaldehyd, Dimethylamin Hydrochlorid und 37% Salzsäure hinzugefügt. Man erhitzt 6 Stunden lang unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Probe abgenutscht und das entstandene Rohprodukt zweimal aus 2-Propanol umkristallisiert.

2.3.10 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol (**10**)



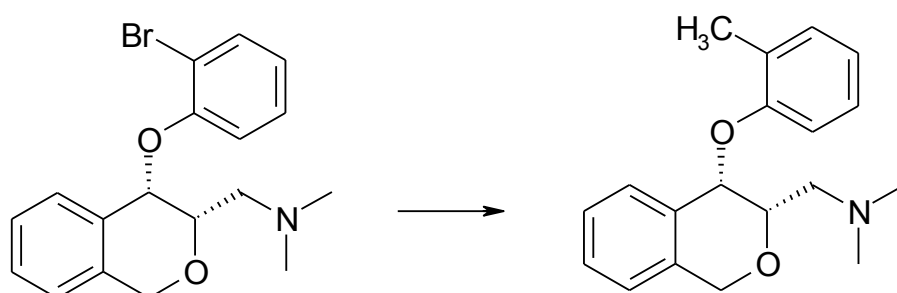
Zu einer Lösung von *N,N*-3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on in THF wird bei -30°C L-Selectride tropfenweise innerhalb von einer Stunde zugesetzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf 0°C aufgetaut und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit 10% NaOH-Lösung gefolgt von Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Dann wird die organische Phase mit 1N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten Salzsäureauszüge werden mit einer 50% NaOH- Lösung alkalisiert (pH= 9) und erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

2.3.11 3S,4S-4-((2'-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**11**)



Zu einer Lösung von NaH in trockenem DMSO wird 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol hinzugefügt und die Mischung wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Kaliumbenzoat zugesetzt. Nach weiteren 15 Minuten wird bei Raumtemperatur 1-Bromo-2-fluorobenzol unter Rühren hinzugefügt und über Nacht bei 65°C gerührt. Am nächsten Tag wird die Reaktion mit Ethylacetat verdünnt und zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 3% MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt.

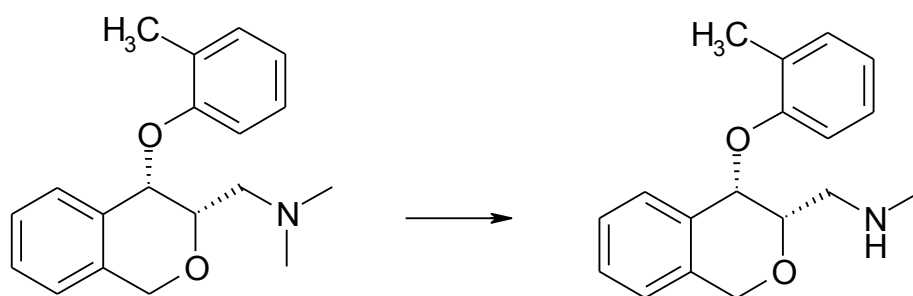
2.3.12 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**12**)



Zu einer Lösung von 3S,4S-4-((2'-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin in Dioxan wird Trimethylboroxin und Kaliumcarbonat zugefügt. Die Mischung wird für 15 Minuten mit Argon entgast. Nach dem Zusetzen von (PPh₃)₄Pd wird erneut für 15 Minuten mit Argon entgast. Dann wird die Reaktionsmischung in ein geschlossenes Gefäß überführt und 2 Stunden lang bei 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Celite filtriert und mit Ethanol

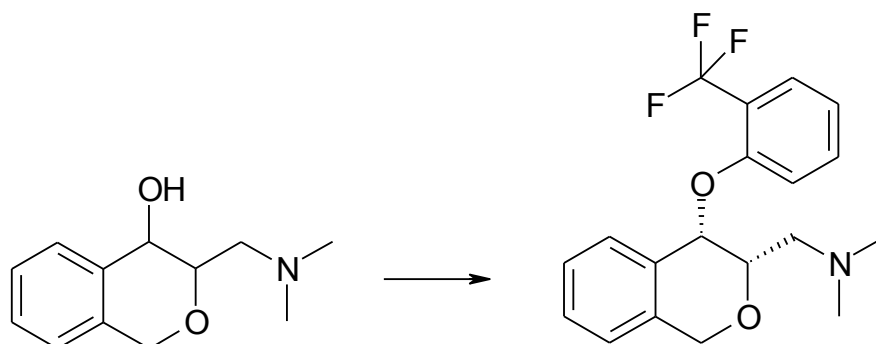
nachgewaschen. Das Filtrat wird einrotiert und erneut in einer Mischung aus 20% Ethylacetat in Hexan aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration entfernt und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 2% Triethylamin und 30% THF in Hexan) gereinigt.

2.3.13 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)-*N*-methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**13**)



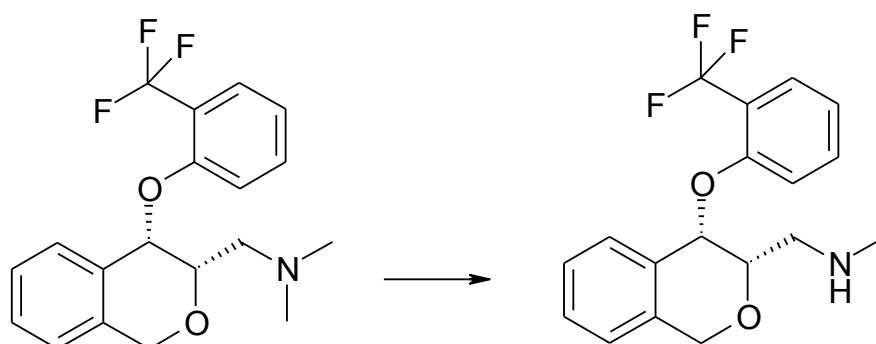
Zu einer Lösung von 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin in 1,2-Dichlorethan wird *N,N*-Diisopropylethylamin, Protonenschwamm (proton sponge) und 1-Chloroethylchloroformat zugesetzt. Die Mischung wird eine Stunde lang bei 40°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand in Methanol gelöst. Anschließend wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut eingeeengt und der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen. Diese Lösung wird zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird dreimal durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, 7% MeOH in CH₂Cl₂), (RP-18 Kieselgel, MeOH/ H₂O 7+ 3) und (Kieselgel 60, 10% MeOH in CH₂Cl₂).

2.3.14 3S,4S-4-((2'-Triflourmethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**14**)



Zu einer Lösung von NaH in trockenem DMSO wird 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol gegeben und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Kaliumbenzoat zugesetzt und weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird 2-Fluorbenzotrifluorid unter Rühren zugefügt und über Nacht bei 65°C gerührt. Am nächsten Tag wird die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 3% MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt.

2.3.15 3S,4S-4-((2'-Triflourmethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N*-methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**15**)



Zu einer Lösung von 3S,4S-4-((2'-Triflourmethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin in 1,2-Dichlorethan wird *N,N*-Diisopropylethylamin, Protonenschwamm (proton sponge) und 1-Chloroethylchloroformat zugesetzt. Die Mischung wird eine Stunde lang bei 40°C

erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand in MeOH aufgenommen. Dann wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt und erneut in CH₂Cl₂ aufgenommen. Diese Lösung wird zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Gerätedaten

Spektren:

^1H , ^{13}C NMR Spektren: Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 27°C (200.13 Mhz für ^1H , 50.32 Mhz für ^{13}C). Das Lösungsmittelsignal wird als interner Standard verwendet und auf TMS bezogen mit $\delta = 7,26$ ppm (^1H in CDCl_3), $\delta = 2,49$ ppm (^1H in DMSO-d_6), $\delta = 77,0$ ppm (^{13}C in CDCl_3) und $\delta = 39,5$ ppm (^{13}C in DMSO-d_6) angegeben.

Massenspektren: Shimazu QP (EI, 70eV), Direkteinlass

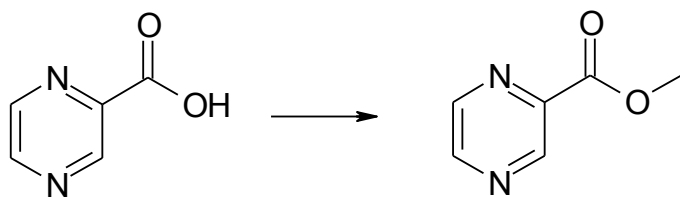
Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie: Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ Aluminiumfolien und Merck Kieselgel 60 RP-18 F₂₅₄ Aluminiumfolien, Schichtdicke: 0,2 mm.

Säulenchromatographie :Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ und Merck Kieselgel 60 RP-18 F₂₅₄

3.2 Synthesen

3.2.1. Pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1)

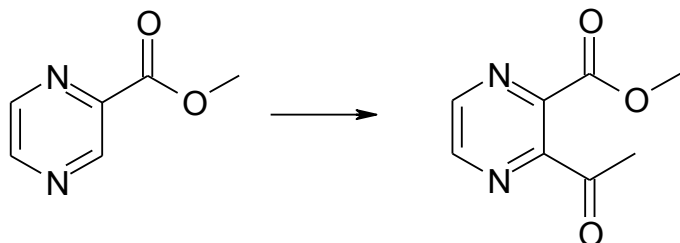


Pyrazin-2-carbonsäure (30.00 g, 241.94 mmol) wird in Methanol (240.00 ml) gelöst und mit 15 Tropfen Thionylchlorid versetzt. Anschließend erhitzt man 3 Tage unter Rückfluss. Das Rohprodukt wird eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 32.93 g (98%), weiße Kristalle

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵²

3.2.2. 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2)



Eine Mischung aus Acetaldehyd (29.87 g, 678.06 mmol) und Pyrazin-2-carbonsäuremethylester (31.22 g, 226.02 mmol) in 50% H₂SO₄ (452.00 ml) und 99% AcOH (452.00 ml) wird gerührt und auf -5 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 80% *tert*-BuO₂H (61.11 g, 678.06 mmol) und FeSO₄ · 7 H₂O (188.50 g, 678.06 mmol) in Wasser gleichzeitig zugespritzt. Die Temperatur wird während des Zuspitzens konstant auf 0 °C gehalten. Die entstandene Mischung wird weitere 2 Stunden gerührt, wobei die Temperatur auf 20 °C ansteigen darf. Dann wird solange Na₂SO₃ zugesetzt bis die Probe eine Lugol'sche Lösung entfärbt. Anschließend wird

das Rohprodukt mit Ethylacetat extrahiert, eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 6:4) gereinigt.

Ausbeute: 12.88 g (32%), gelbe Kristalle, Schmelzpunkt 136- 137° C

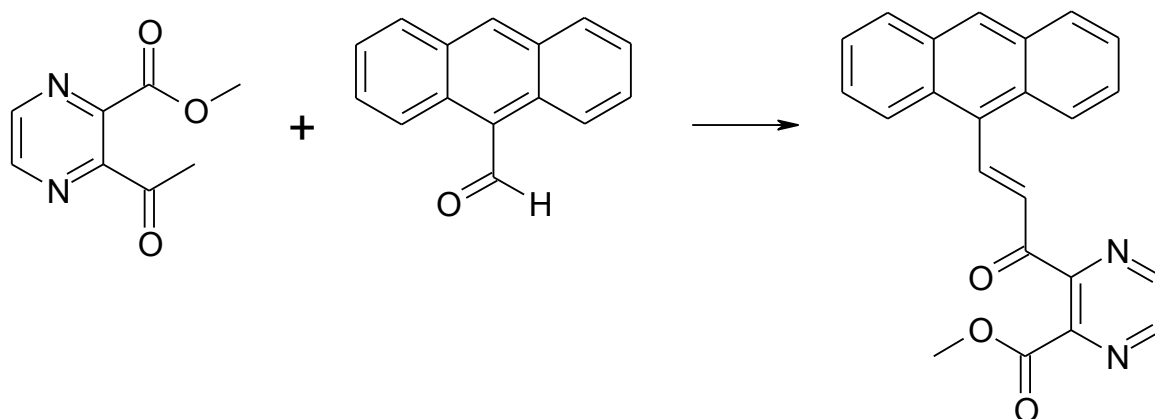
Spektroskopische Daten:

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.79 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 9.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H)

¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 25.9, 53.3, 142.8, 144.9, 145.1, 148.9, 163.6, 198.5

MS: *m/z* (%) 194 (1), 180 (5), 165 (1), 150 (7), 138 (10), 122 (11), 106 (4), 94 (4), 80 (12), 59 (7), 43 (100), 41 (5)

3.2.3. 3-(3-(Anthracen- 9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (**3**)



Anthracen-9-aldehyd (1.49 g, 7.22 mmol) wird unter Erwärmen in MeOH (100.00 ml) gelöst und gerührt. Dann wird langsam 3-Acetyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1.30 g, 7.22 mmol) zugesetzt und die Reaktion auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird tropfenweise 85% KOH (0.81 g, 14.44 mmol) zugesetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird das Rohprodukt eingengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 1.98 g (74%), gelbe Kristalle, Schmelzpunkt: 150-151° C

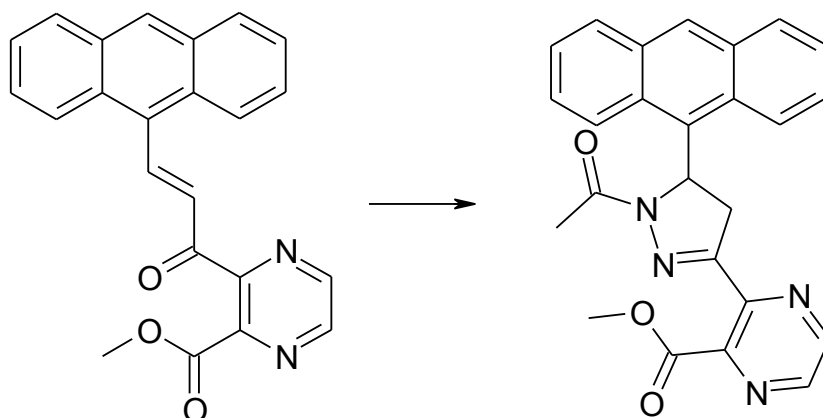
Spektroskopische Daten:

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 7.49-7.57 (m, 4H), 8.00-8.04 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)

¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 53.4, 125.1, 125.4, 126.7, 128.9, 129.0, 129.3, 129.4, 129.8, 131.3, 143.7, 144.3, 150.0, 163.8, 187.5

MS: *m/z* (%) 368 (13), 340 (2), 308 (2), 254 (1), 231 (8), 215 (1), 203 (100), 184 (1), 176 (3), 154 (11), 152 (2), 138 (12), 113 (3), 101 (4), 88 (3), 79 (2), 59 (2), 43 (2)

3.2.4.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (**4**)



3-(3-(Anthracen-9-yl)acryloyl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (0.99 g, 2.69 mmol) und Hydrazin-Monohydrat (1.35 g, 26.87 mmol) werden in AcOH (12.00 ml) gelöst und 1 Tropfen H₂SO₄ hinzugefügt. Anschließend wird in der Mikrowelle 5 Minuten bei 85 °C und 700 W gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird die Lösung eingengt und das entstandene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 456 mg (20%), hellgelbe Kristalle, Schmelzpunkt: 244-246° C

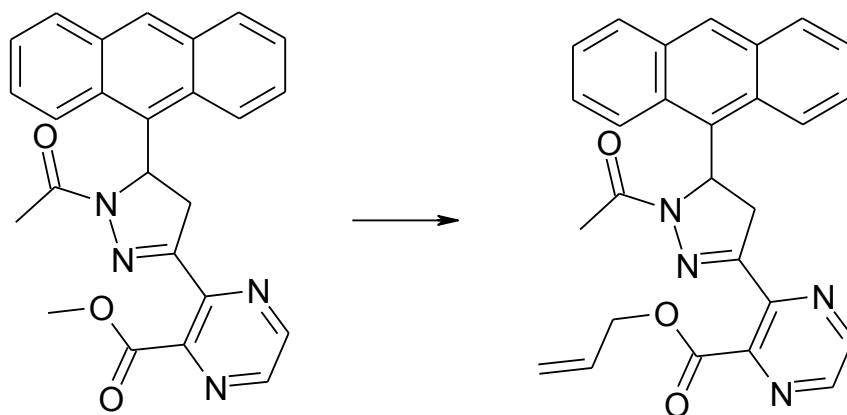
Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.43 (s, 3H), 3.68 (dd, *J* = 10 Hz und 9 Hz, 1H), 4.03-4.20 (m, 4H, 2-CH₂), 6.96 (dd, *J* = 10 Hz und 3 Hz, 1H), 7.34-7.72 (m, 5H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 9.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.60-9.61 (m, 1H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21.9, 40.9, 53.3, 56.8, 122.4, 122.9, 124.6, 125.0, 126.3, 126.8, 128.2, 128.9, 129.5, 130.2, 130.3, 130.5, 131.3, 131.9, 142.2, 142.5, 145.5, 149.1, 152.4, 164.2, 169.9

MS: *m/z* (%) 424 (30), 396 (1), 381 (30), 366 (2), 351 (6), 338 (1), 322 (2), 306 (3), 293 (3), 264 (5), 239 (11), 228 (2), 215 (60), 203 (41), 189 (23), 178 (48), 163 (5), 151 (9), 138 (3), 118 (7), 95 (4), 71 (8), 57 (15), 43 (100)

3.2.5.1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester (**5**)



Methode A:

1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (0.04 g, 0.10 mmol) wird in Toluol (50.00 ml) gelöst und gerührt. Allylalkohol (5.88 mg, 0.10 mmol) wird zu getropft und NaOMe (0.55 mg, 0.01 mmol) zugegeben. Anschließend wird 2 Tage bei 80 °C gerührt. Danach wird das

Lösungsmittel abgedampft und das entstandene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (33%), gelbe Kristalle, Schmelzpunkt: 183-185 ° C

Methode B:

2,8,9-Trimethyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabi-cyclo[3.3.3]undecan (2.72 mg, 0.01 mmol) wird in Allylalkohol (5.00 ml, 4.25 g, 73.17 mmol) gelöst und gerührt. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäuremethylester (0.04 g, 0.10 mmol) wird portionsweise zugesetzt und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung eingeeengt. Das entstandene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 38 mg (87%), gelbe Kristalle, Schmelzpunkt 183-185° C

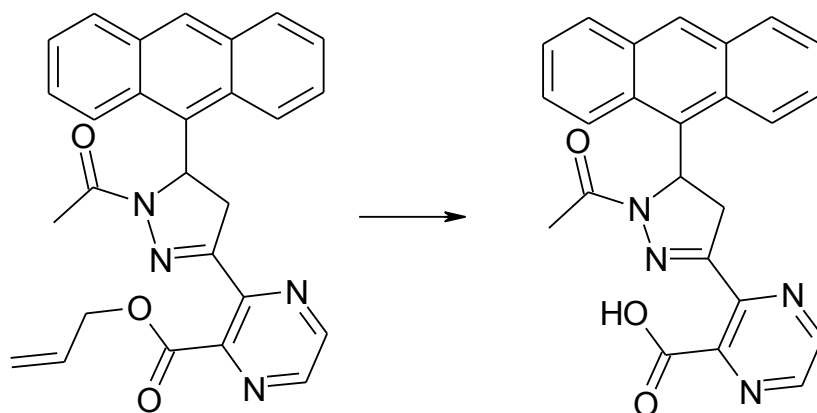
Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.40 (s, 3H), 3.58-3.73 (m, 1H), 4.01-4.17 (m, 1H), 4.96-5.00 (m, 2H), 5.29-5.53 (m, 2H), 6.00-6.20 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 10 Hz und 4 Hz, 1H), 7.29-7.69 (m, 5H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.46-8.52 (m, 2H), 9.27 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.59 (m, 1H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21.9, 40.9, 56.8, 66.9, 119.8, 122.4, 122.9, 124.6, 125.0, 126.3, 126.8, 128.3, 128.9, 129.5, 130.2, 130.3, 130.5, 131.3, 131.4, 131.9, 142.3, 142.5, 145.5, 149.0, 152.4, 163.4, 169.9

MS: *m/z* (%) 450 (80), 433 (3), 407 (71), 392 (21), 377 (11), 351 (5), 338 (1), 322 (8), 313 (71), 294 (12), 293 (24), 264 (20), 239 (41), 226 (11), 215 (100), 203 (85), 189 (26), 178 (60), 165 (9), 151 (9), 139 (4), 119 (15), 111 (3), 95 (4), 71 (6), 57 (8), 43 (75)

3.2.6. 1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-carbonsäure (6)



1-Acetyl-5-((anthracen-9-yl)-4,5-dihydro-1H-3-yl)pyrazin-2-carbonsäureallylester (0.08 g, 0.18 mmol) wird in THF gelöst. $(PPh_3)_4Pd$ (0.03 g, 0.02 mmol) und Morpholin (0.18 ml, 0.19 g, 2.12 mmol) wird beigegeben und das Reaktionsgemisch unter Inertgas 3,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Rohprodukt wird nach beendigter Reaktion eingeeengt und dreimal durch Säulenchromatographie (RP-18 Kieselgel, MeOH/H₂O 7:3, 6:4 und wieder 7:3) gereinigt.

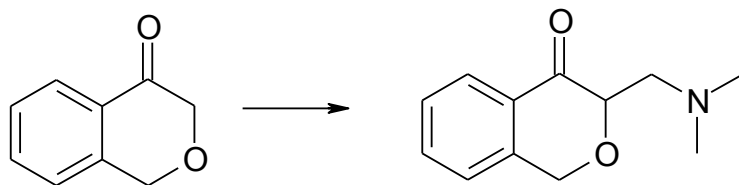
Ausbeute: 38 mg (51%), gelbes Pulver, Schmelzpunkt: nicht detektierbar

Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 14 Hz und 4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 14 Hz und 4 Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.41-7.71 (m, 5H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 21.7, 42.8, 56.2, 122.4, 123.8, 124.8, 125.1, 126.3, 126.4, 127.5, 127.9, 129.1, 129.7, 130.0, 130.9, 131.4, 131.9, 144.4, 144.7, 147.6, 153.2, 155.5, 165.9, 168.5

3.2.7. *N,N*-3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on (**9**)

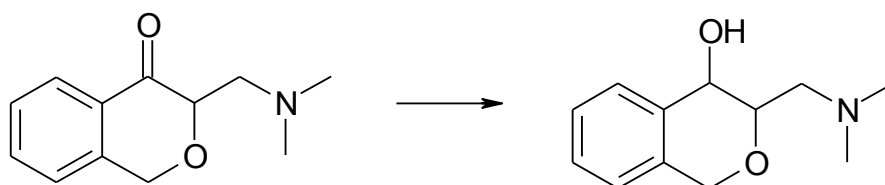


Zu einer Lösung von 1H-Isochroman-4-(3H)-on (5.00 g, 33.75 mmol) in 2-Propanol (22.00 ml) wird Paraformaldehyd (2.03 g, 67.50 mmol), Dimethylaminhydrochlorid (3.03 g, 37.13 mmol) und 37% Salzsäure (0.34 g) zugefügt. Die Mischung wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Probe abgenutscht und das entstandene Rohprodukt zweimal mit 2- Propanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.58 g (32%), weißes Pulver

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.8. 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1H-isochroman-4-ol (**10**)



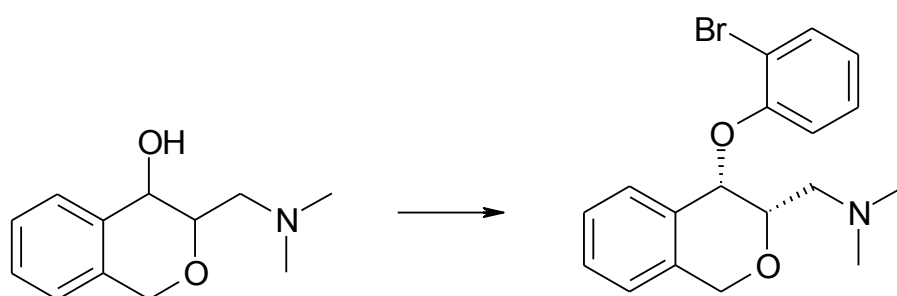
Zu einer Lösung von *N,N*-3-Dimethylaminomethyl-1H-isochroman-(3H)-4-on (2.58 g, 10.67 mmol) in THF (57.33 ml) wird bei -30 °C L- Selectride (1.0 M in THF, 21.34 ml, 21.34 mmol) tropfenweise innerhalb einer Stunde zugesetzt. Danach wird die Lösung auf 0 °C aufgetaut und mit Ethylacetat (48.00 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit 10% NaOH- Lösung (48.00 ml), gefolgt von Wasser (48.00 ml) und gesättigter NaCl- Lösung (48.00 ml) gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit 1N Salzsäure (2 x 48.00 ml) extrahiert. Die vereinigten Salzsäureauszüge werden mit einer 50% NaOH-Lösung alkalisiert (pH= 9) und erneut mit Ethylacetat

extrahiert (4 x 24.00 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 1.23g (58%), weißes Pulver

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.9. 3*S*,4*S*-4-((2'-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1*H*-isochroman-3-ylmethanamin (**11**)

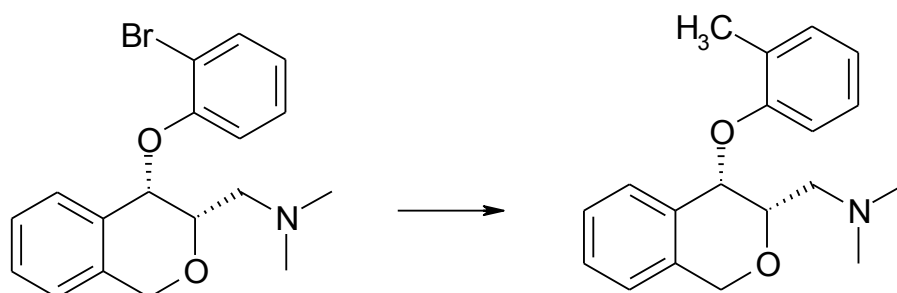


Zu einer Lösung von NaH (0.17 g, 7.23 mmol) in trockenem DMSO (16.40 ml) wird 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1*H*-isochroman-4-ol (1.00 g, 4.82 mmol) zugefügt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Kaliumbenzoat (0.77 g, 4.82 mmol) beigegeben. Nach weiteren 15 Minuten wird bei Raumtemperatur 1-Bromo-2-fluorobenzol (1.10 ml, 1.69 g, 9.64 mmol) unter Rühren zugesetzt und bei 65 °C über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird die Lösung mit Ethylacetat (66.00 ml) verdünnt und zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (39.00 ml) und dann mit gesättigter NaCl-Lösung (39.00 ml) gewaschen. Dann wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 3% MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt.

Ausbeute: 848 mg (49%), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.10. 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**12**)

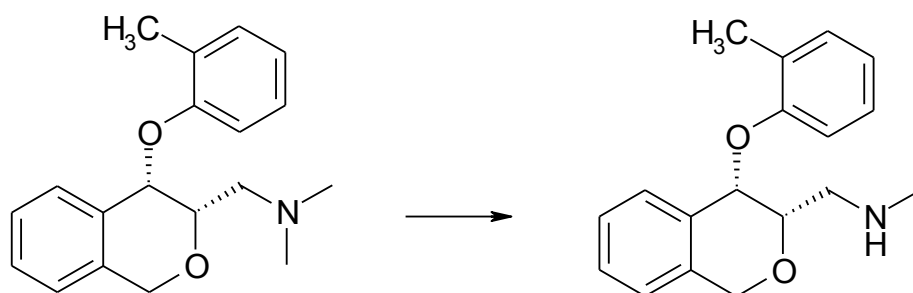


Zu einer Lösung von 3S,4S-4-((2'-Brom)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin) (0.50 g, 1.38 mmol) in Dioxan (4.00 ml) wird Trimethylboroxin (50% in THF, 0.38 ml, 1.52 mmol) und Kaliumcarbonat (0.52 g, 3.75 mmol) zugefügt. Die Mischung wird 15 Minuten lang entgast. Dann wird (PPh₃)₄Pd (0.12 g, 0.10 mmol) zugesetzt und erneut 15 Minuten lang entgast. Anschließend wird die Mischung in ein verschlossenes Gefäß überführt und für 2 Stunden bei 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Celite filtriert und mit Ethanol (3 x 8,50 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt und erneut in einer Mischung aus 20% Ethylacetat in Hexan gelöst. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration entfernt und das Filtrat wird eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 2% Triethylamin und 30% Tetrahydrofuran in Hexan) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (52%), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.11. 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2'-Methyl)phenoxy)-*N*-methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**13**)

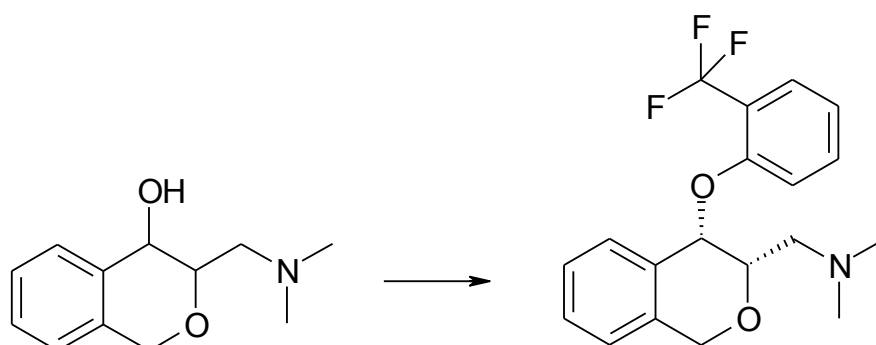


Zu einer Lösung von 3S,4S-3,4-Dihydro-4-((2,-methyl)phenoxy)-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (0.35 g, 1.18 mmol) in 1,2-Dichlorethan (5.00 ml) werden *N,N*- Diisopropylethylamin (0.22 ml, 0.31 g, 2.36 mmol), Protonenschwamm (proton sponge) (katalytische Menge), und 1- Chloroethylchloroformat (0.24 ml, 0.34 g, 2.36 mmol) zugesetzt. Die Mischung wird eine Stunde bei 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand in MeOH (5.00 ml) gelöst. Dann wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut eingeeengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (25.00 ml) gelöst. Diese Lösung wird zuerst mit gesättigter NaHCO₃- Lösung (6.00 ml) und dann mit gesättigter NaCl-Lösung (6.00 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird dreimal durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, 7% MeOH in CH₂Cl₂), (RP-18 Kieselgel, MeOH/ H₂O 7+ 3) und (Kieselgel 60, 10% MeOH in CH₂Cl₂).

Ausbeute: 80.6 mg (24%), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.12. 3*S*,4*S*-4-((2'-Trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1*H*-isochroman-3-yl-methanamin (**14**)

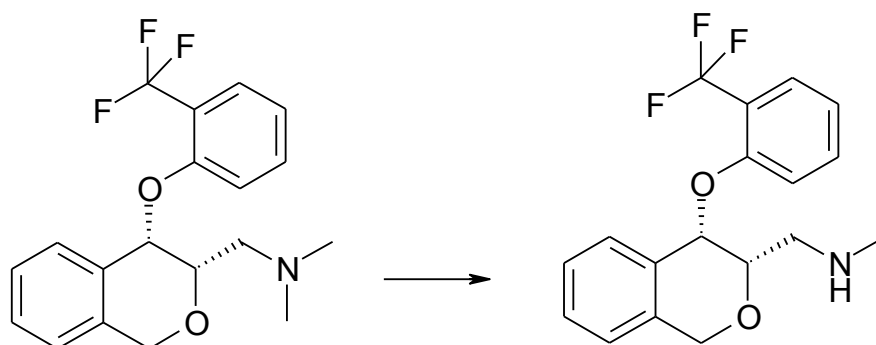


Zu einer Suspension von NaH (0.09 g, 3.62 mmol) in trockenem DMSO (8.20 ml) wird 3,4-Dihydro-3-*N,N*-dimethylaminomethyl-1*H*-isochroman-4-ol (0.50 g, 2.41 mmol) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wird Kaliumbenzoat (0.39 g, 2.41 mmol) zugesetzt und weitere 15 Minuten gerührt. Anschließend wird 2-Fluorbenzotrifluorid (0.61 ml, 0.79 g, 4.82 mmol) beigegeben und die Mischung bei 65 °C über Nacht erhitzt. Am nächsten Tag wird die Lösung mit Ethylacetat (33.00 ml) verdünnt und zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (20.00 ml) und dann gesättigter NaCl-Lösung (20.00 ml) gewaschen. Der organische Auszug wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 3% MeOH in CH₂Cl₂) gereinigt.

Ausbeute: 372 mg (44%), weiße Kristalle

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

3.2.13. 3S,4S-4-((2'-Trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N*-methyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (**15**)



Zu einer Lösung von 3S,4S-4-((2'-Trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-*N,N*-dimethyl-1H-isochroman-3-yl-methanamin (0.19 g, 0.54 mmol) in 1,2-Dichlorethan (2.70 ml) wird *N,N*-Diisopropylethylamin (0.10 ml, 0.14 g, 1.08 mmol), Protonenschwamm (proton sponge) (katalytische Menge) und 1-Chloroethylchloroformat (0.11 ml, 0.15 g, 1.08 mmol) gegeben. Die Mischung wird eine Stunde bei 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand in MeOH (2.70 ml) gelöst. Danach wird die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird wieder eingeeengt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (13.30 ml) gelöst. Die entstandene Lösung wird zuerst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3.30 ml) und dann mit gesättigter NaCl-Lösung (3.30 ml) gewaschen. Der organische Auszug wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird dreimal durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 7% MeOH in CH₂Cl₂ und 2% MeOH in CH₂Cl₂ sowie RP-18 Kieselgel, MeOH/ H₂O 8+ 2) gereinigt.

Ausbeute: 22.2 mg (12%), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁵³

4.Literaturverzeichnis

1. Knapp, W.H. *Der Onkologe*, **2009**, 5(15), 474-786
2. Ishiwate, K.; Kimura, Y.; De Vries, E.F.J.; Elsinga, P.H. *Central Nervous System Agents in Med. Chem.*, **2007**, 7(1), 57-77
3. Schlyer, D.J. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **2004**, 33, 146-154
4. <http://www.bglerch.asn-ktn.ac.at/physik/paarvernichtung.jpg> (07.05.14)
5. Lundqvist, H.; Lubberink, M.; Tolmachev, V. *Eur. J. Phys.*, **1998**, 19, 537-552
6. Wadsak, W. *Medizinische Radiopharmazie I*, Vorlesung an der Med. Universität Wien, Vorlesungsunterlagen, WS **2006/07**
7. http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_scr/section2.html (09.05.14)
8. <http://www.teilchen.at/kdm/166> (07.05.14)
9. <http://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Bilder/INM/INM-4/DE/MR-Physik/TeamFmri/PET/fMRT%20und%20PET.html> (07.05.14)
10. Harbert, J.C.; Eckelmann, W.C.; Neumann, R.D., Thieme Georg Verlag, **1996**
11. Kostakoglu, L.; Goldsmith, S.J. *J. Nucl. Med.*, **2003**, 44(2), 224-239
12. <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/86/8636cover.html> (16.05.14)
13. Med. Universität Wien, Arbeitsgruppe Radiopharmazie
<http://www.radiopharmaceuticla-sciences.net/> (12.05.14)
14. Haeusler, D.; Mitterhauser, M.; Mien, L.K.; Shanab, K.; Lanzenberger, R.R.; Schirmer, E.; Ungersboeck, J.; Nics, L.; Spreitzer, H.; Viernstein, H.; Dudczak, R.; Kletter, K.; Wadsak, W. *Radiochim. Acta*, **2009**, 97, 753-758
15. Mien, L.K. About the radiosynthesis and preclinical evaluation of innovative PET- tracers labelled with flourine-18 and carbon-11 for neuroimaging, Universität Wien, Wien, 2007
16. Santiago Vilar, Giulio Ferino, Elias Quezada, Lourdes Santana, Carol Friedman *Curr. Top. Med. Chem.*, **2012**, 12(20): 2258-2274
17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844881/figure/F4/> (07.05.14)
18. Marco Bortolato, Kevin Chen, Jean C. Shih, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, 60(13-14): 1527-1533

19. De-Paula, V.J.; Radanovic, M.; Diniz, B.S.; Forlenza, O.V. *Subcell. Biochem.*, **2012**, 65:329-52
20. <http://www.gehirn-atlas.de/gehirn/gyri1.jpg> (27.05.14)
21. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer Verlag München. 10. Auflage **2009**
22. Chandler, D.J.; Gao, W.J.; Waterhouse, B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014** May 6; 111(18):6816-21
23. Rahman, M.K.; Choudhary, M.I.; Arif, M.; Morshed, M.M. *Int. J. Biomed. Sci.* **2014** Mar; 10(1):52-60
24. Anand, A.; Charney, D. *Journal of Clinical Psychiatry*, **2000**, 61, 16-24
25. Beane, M.; Marrocco, R. *Prograss in Neurobiology* **2004**, 74(3), 167-181
26. Marien, M.; Colpaert, F.; Rosenquist, A.; *Brain Research Reviews* **2004**, 45(1) 38-78
27. Esler, M.; Alvarenga, M.; Pier, C.; Richards, J.; El- Osta, A.; Barton, D.; Haikerwal, D.; Kaye, D.; Schlaich, M.; Guo, L.; Jennings, G.; Socratous, F.; Lambert, G. *J. Psychopharmacol.* **2006**, 20(4Suppl), 60-6
28. <https://courses.washington.edu/chat543/cvans/popups/dahydrox.html> (08.05.14)
29. Chen, P.; Fan, Y.; Li, Y.; Sun, Z.; Bissette, G.; Zhu, M.- Y.; *Neurochemistry International*, **2012**, 60 (1), 9-20
30. Kim, C.- H.; Waldham, I. D.; Blakely, R. D.; Kim, K.- S. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **2008**, 1129 (1), 256- 260
31. [http://www.uscnk.com/directory/Norepinephrine-transporter\(NET\)-2681.htm](http://www.uscnk.com/directory/Norepinephrine-transporter(NET)-2681.htm) (12.05.14)
32. Ramamoorthy, S.; Shippenberg, T. S.; Jayanthi, L. D. *Pharmacology& Therapeutics* **2011**, 129(2), 220-238
33. http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM3_29/S1462399401003878sup004.htm
34. . <https://www.lilly.at/therapeutic-areas/adhs/haeufigkeit> (12.05.14)
35. Bymaster, F. P.; Golembiowska, K.; Kowalska, M.; Choi, Y. K.; Tarazi, F. I.; *Synapse* **2011** 66 (6) 522- 32

36. online- A., Hyperkinetische Störungen. AWMF online: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie und – psychotherapie
37. Schwemmler, C.; Schwemmler, U.; Ptak, M.; Störungen der Aufmerksamkeit und der Aktivität (ADHS) Springer Medizin Verlag 2007: HNO- Praxis; Vol. 7, pp 569- 574
38. Huss, M., ADHS bei Kindern: Risikofaktoren, Schutzfaktoren, Versorgung, Lebensqualität. Springer Medizin Verlag: Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz 6, 2008; pp 602- 605
39. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.; Ruth, P.; Schäfer- Korting, M., Mutschler Arzneimittelwirkungen Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart **2008**
40. Shih, J. C.; Chen, K.; Ridd, M. J. *Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, 22, 197
41. Sahoo, A.; Yabanoglu, S.; Sinha, B. N.; Ucar, G.; Basu, A.; Jayaprakash, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 132
42. Carroll, F.; Gao, Y.; Rahman, M.; Abraham, P.; Paraham, K.; Lewin, A.; Boja, J. Kuhar, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (9), 2719- 2725
43. De Colibus, L.; Li, M.; Binda, C.; Lustig, A.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 12684
44. Son, S. Y.; Ma, J.; Kondou, Y.; Yoshimura, M.; Yamasita, E.; Tsukihara, T *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 5739
45. . Mishra, N.; Sasmal, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (**2011**) 1969-1973
46. Jann, M. W.; Slade, J. H. *Pharmacotherapy* **2007**, 27, 1571
47. Babu, R. P. K.; Maiti, S. N. *Heterocycles* **2006**, 69, 539
48. Zhou, J. *Drugs Future* **2004**, 29, 1235
49. Wernicke, J. F.; Iyengar, S.; Ferrer- Garcia M. D. *Curr. Drug Ther.* **2007**, 2, 161
50. Hudson, S.; Kiankarimi, M.; Eccles, W.; Mostofi, Y. S.; Genicot, M. J.; Dwight, W.; Fleck, B. A.; Gogas, K.; Wade, W. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (**2008**) 4495- 4498
51. Kiankarimi, M.; Hudson, S.; Dwight, W. J.; Wade, W. S. Preparation of benzofuranylmethylamines, chromanylmethylamines, and thiochromanylmethylamines as monoamine reuptake inhibitors US **2006252818**

52. Bettle, P. J.; Dawe, L. N.; Anwar, M. Wu.; Thompson L. K. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 5036
53. Kiankarimi, M.; Hudson, S.; Dwight, W. J.; Wade, W. S.; US **2006/0252818**
A1

5. Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

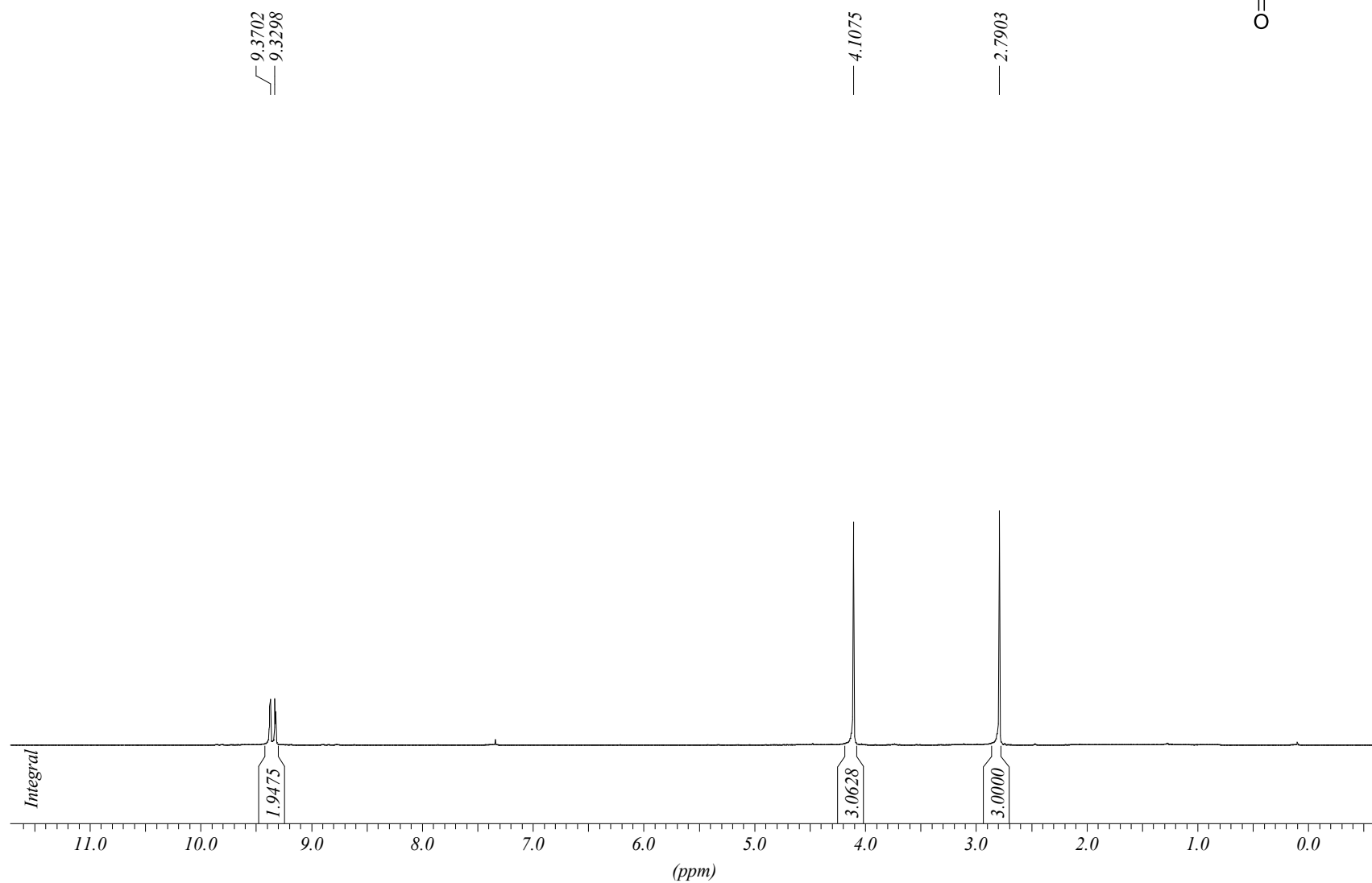
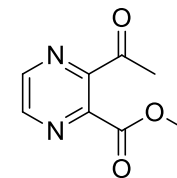
Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
ADHS	Aufmerksamkeits- Defizit/ Hyperaktivitätsstörung
APP	Amyloid- Präkursor- Protein
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CT	Computertomographie
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
DC	Dünnschichtchromatographie
δ	Verschiebung
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d</i> ₆ - DMSO	deuteriertes Dimethylsulfoxid
e ⁺	Positron
EI	Electron Impact
et al	et alii
eV	Elektronenvolt
FeSO ₄ ·7 H ₂ O	Eisensulfat Heptahydrat
[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]Fluordesoxyglucose
fMRT	funktionelle MRT
HEK	human embryonic kidney

H ₂ O	Wasser
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KOH	Kaliumhydroxid
M	molar
MAO	Monoaminoxidase
MAO-A	Monoaminoxidase A
MAO-B	Monoaminoxidase B
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
Mhz	Megahertz
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
N	normal
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NaOMe	Natriummethoxid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NET	Noradrenalintransporter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PET	Positronen-Emissions- Tomographie
pH	potentia/ pondus Hydrogenii
((PPh ₃) ₄)Pd	Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium

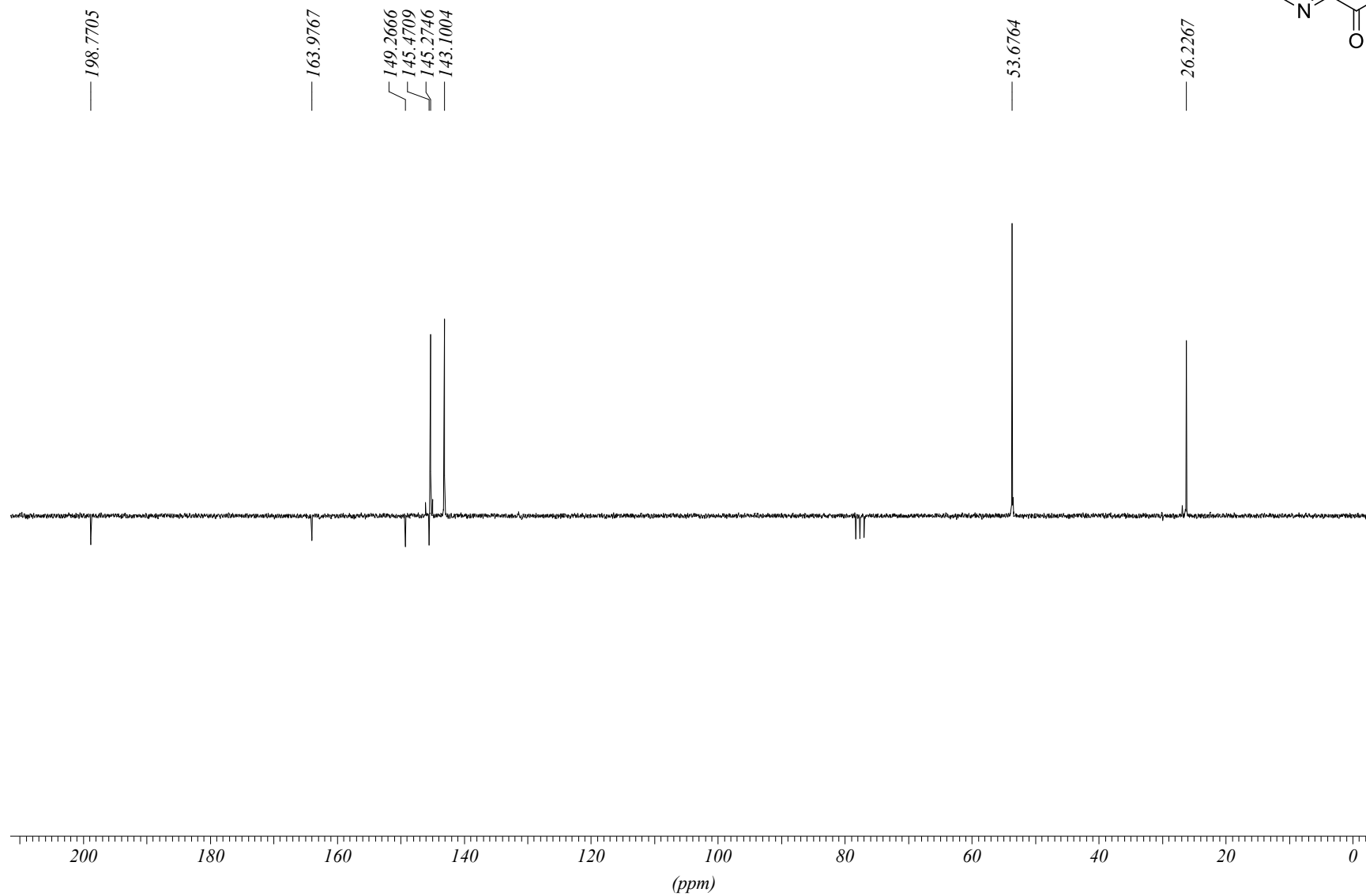
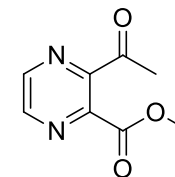
ppm	parts per million
RP	Reversed- Phase
s, d, t, q, m	Singulett, Dublett, Triplett, Quartett, Multiplett
SNRI	selektive Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme- Hemmer
<i>tert.</i> BuO ₂ H	tertiäres Butylhydroperoxid
THF	Tetrahydrofuran
W	Watt
ZNS	Zentralnervensystem

5.2 Spektren

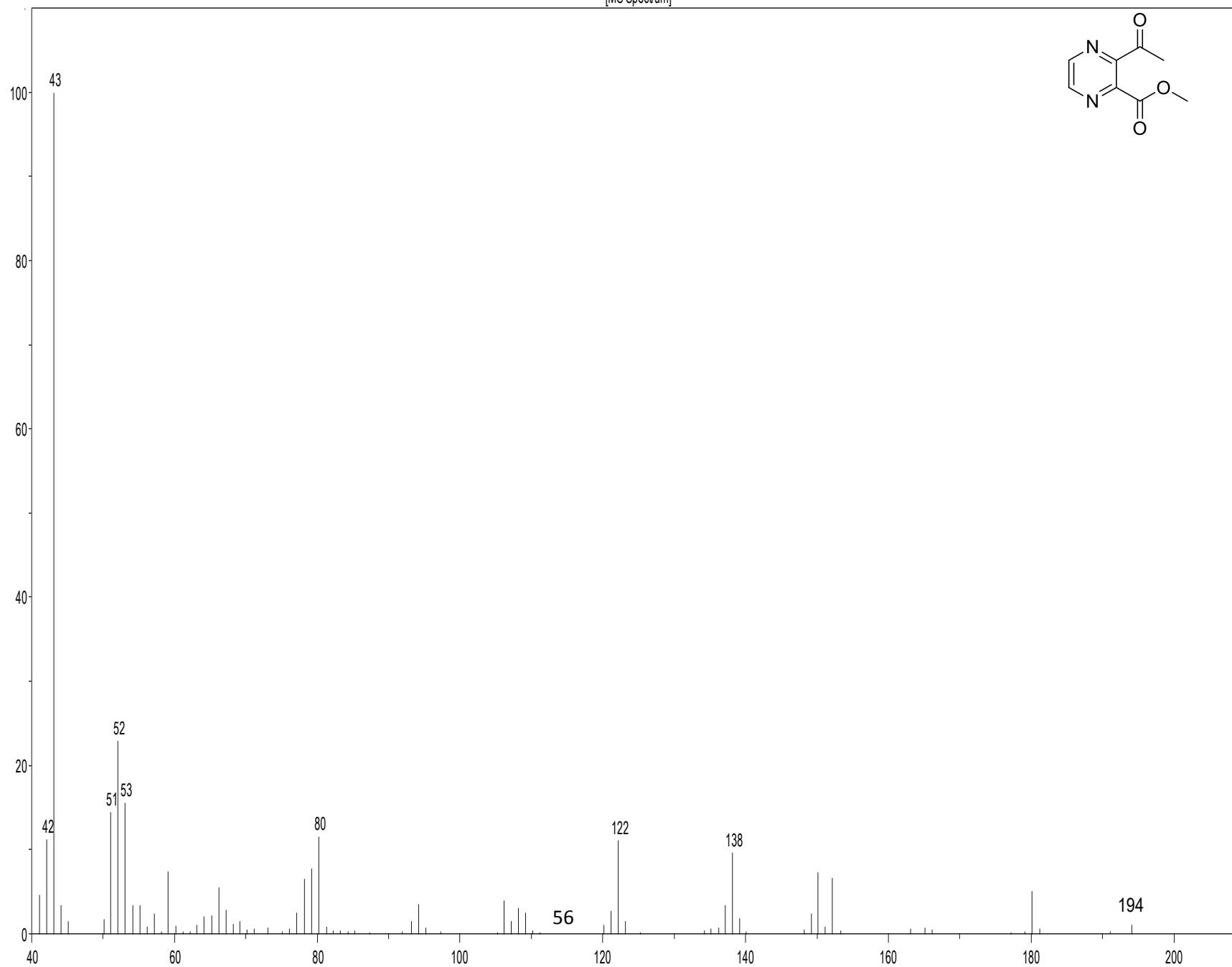
PROTON CDCl3 opt/xwinnmr neudorfer 1

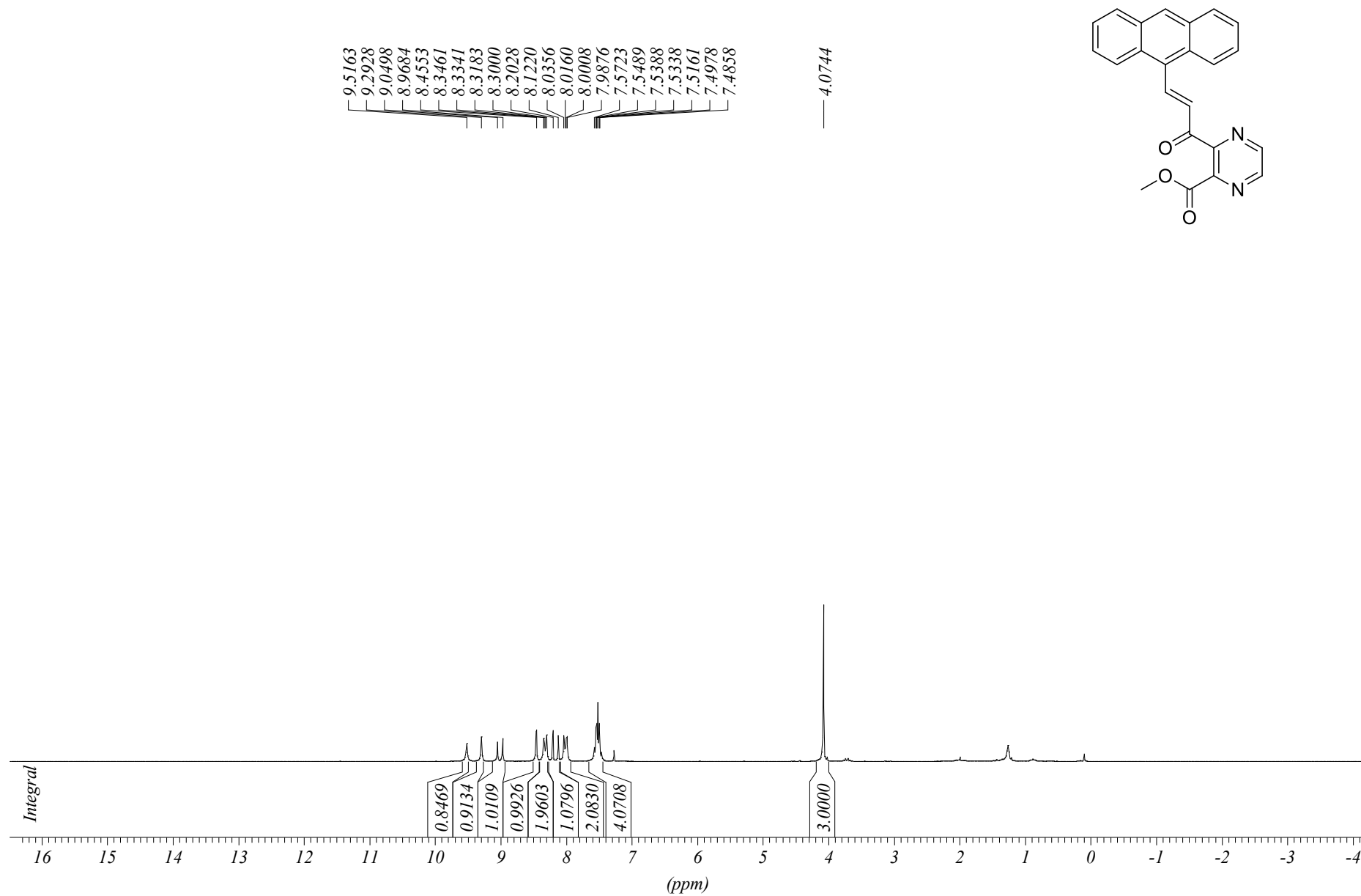


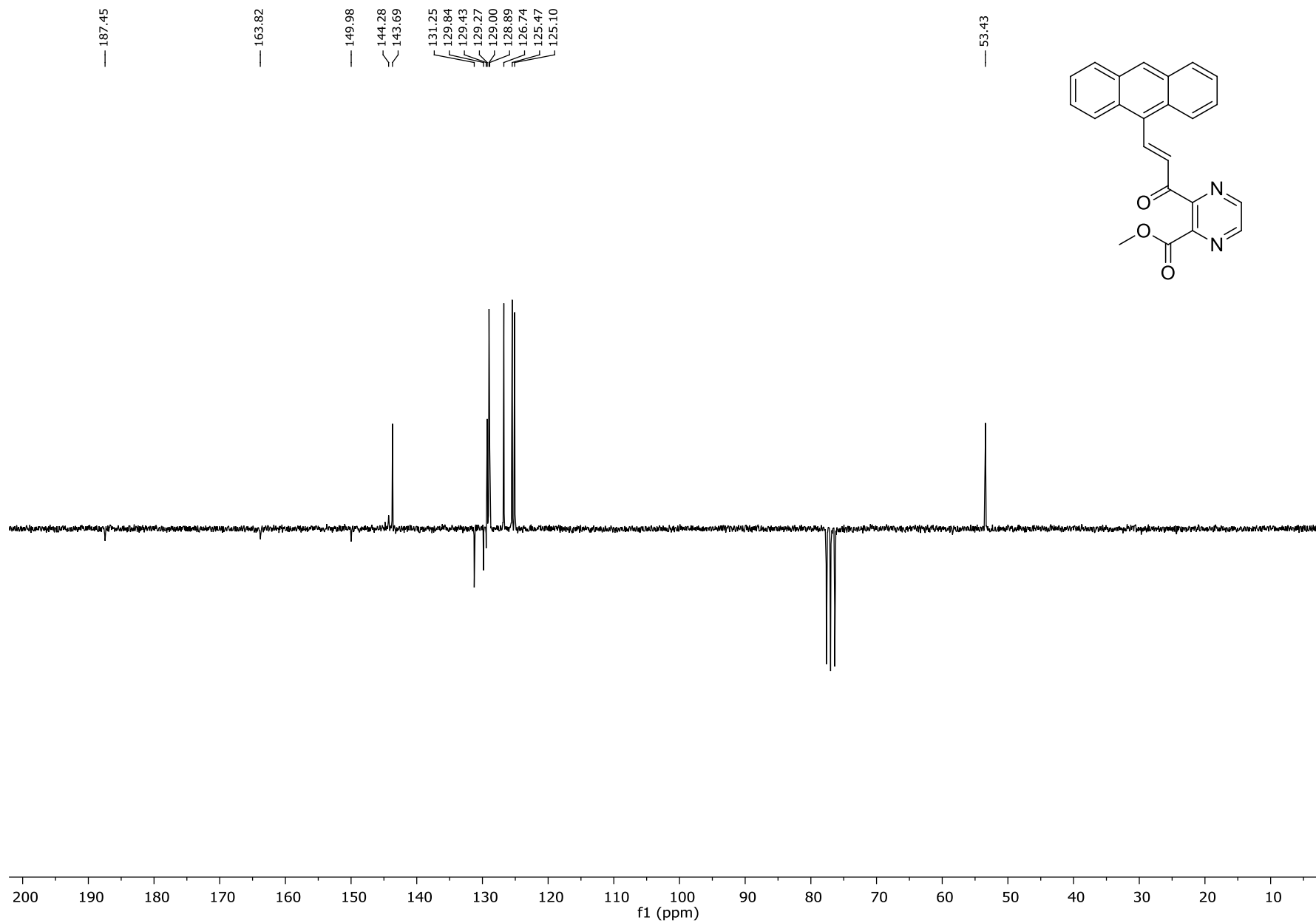
CI3APT CDCl3 opt/xwinnmr neudorfer 52



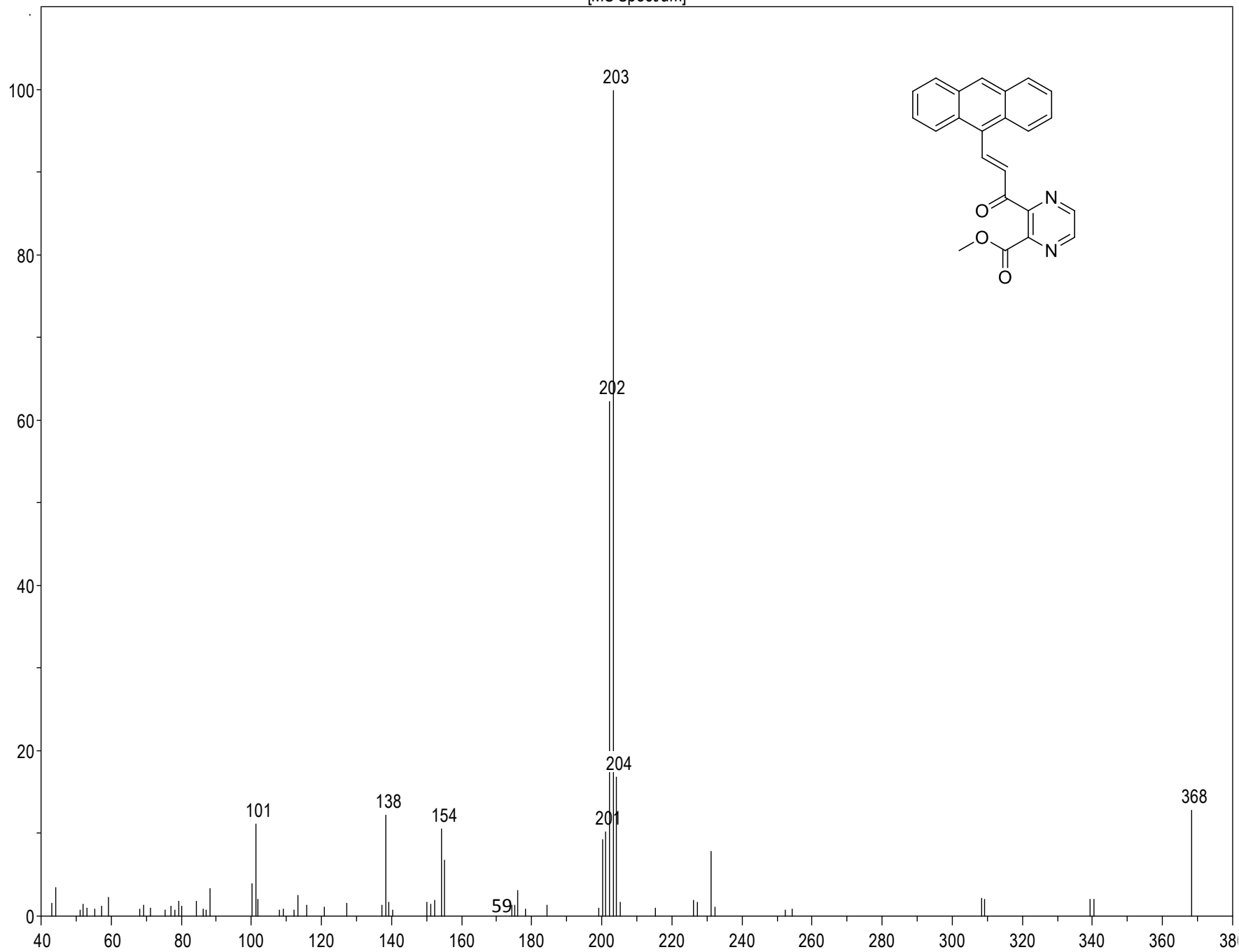
[MS Spectrum]

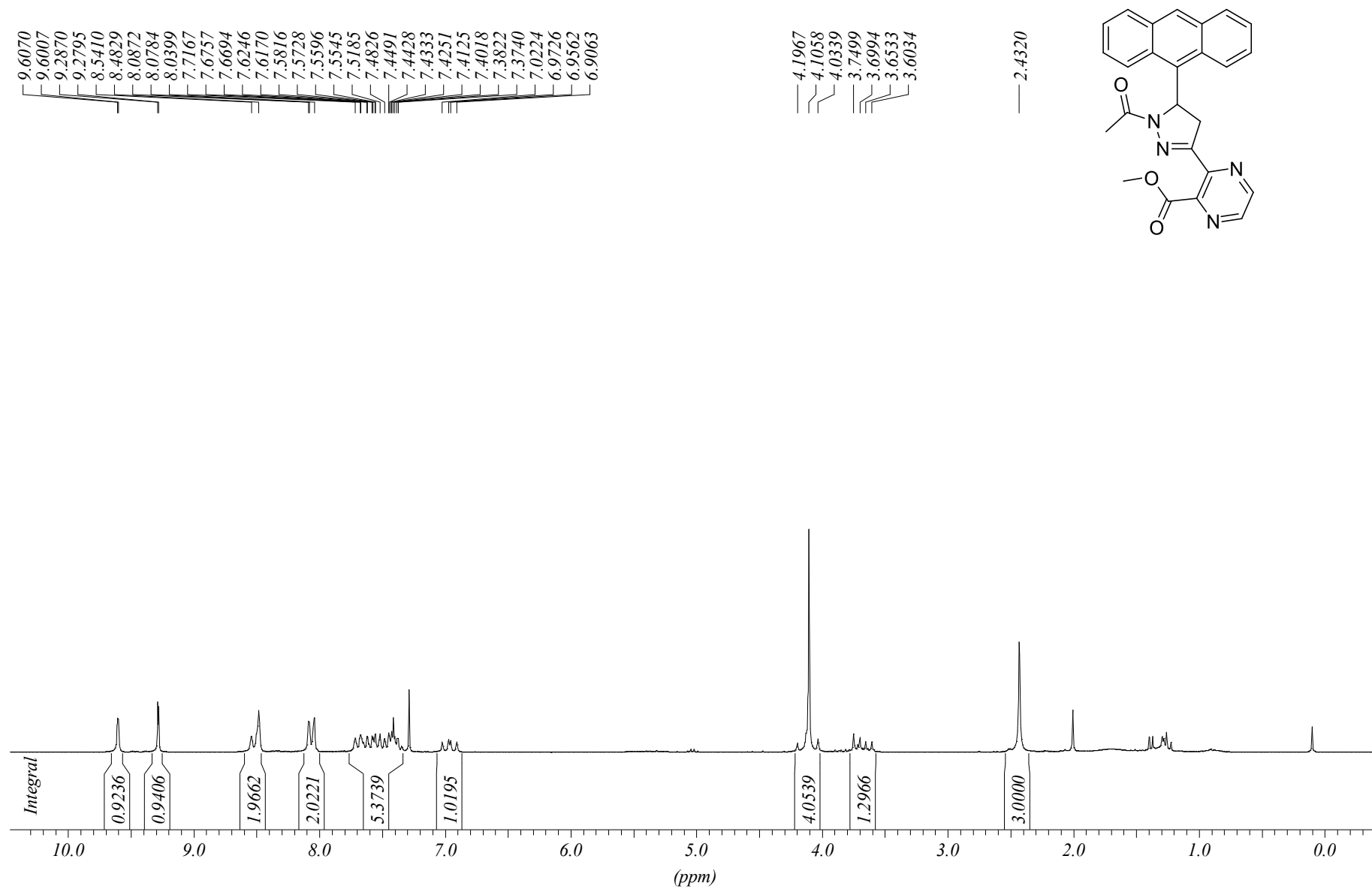


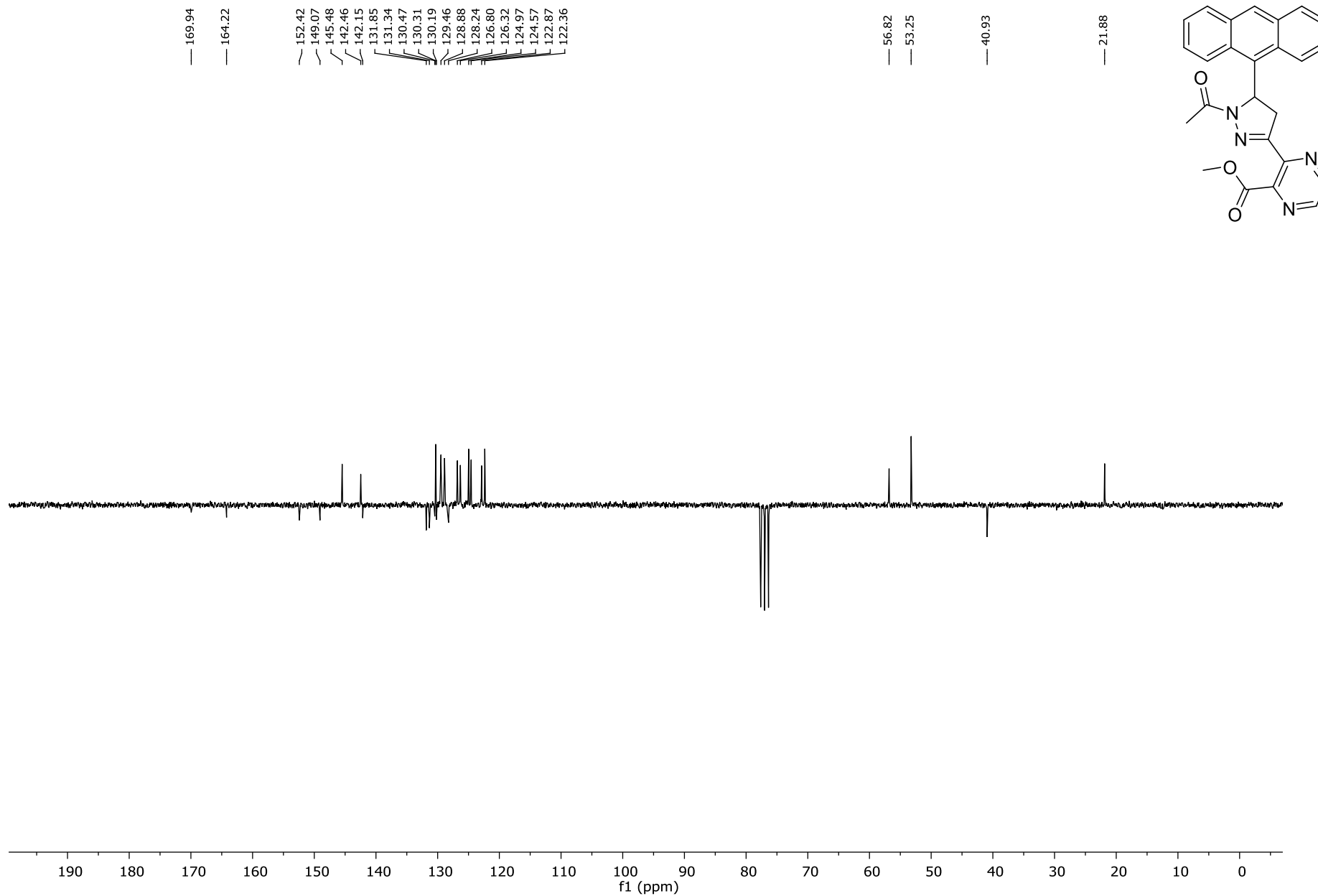




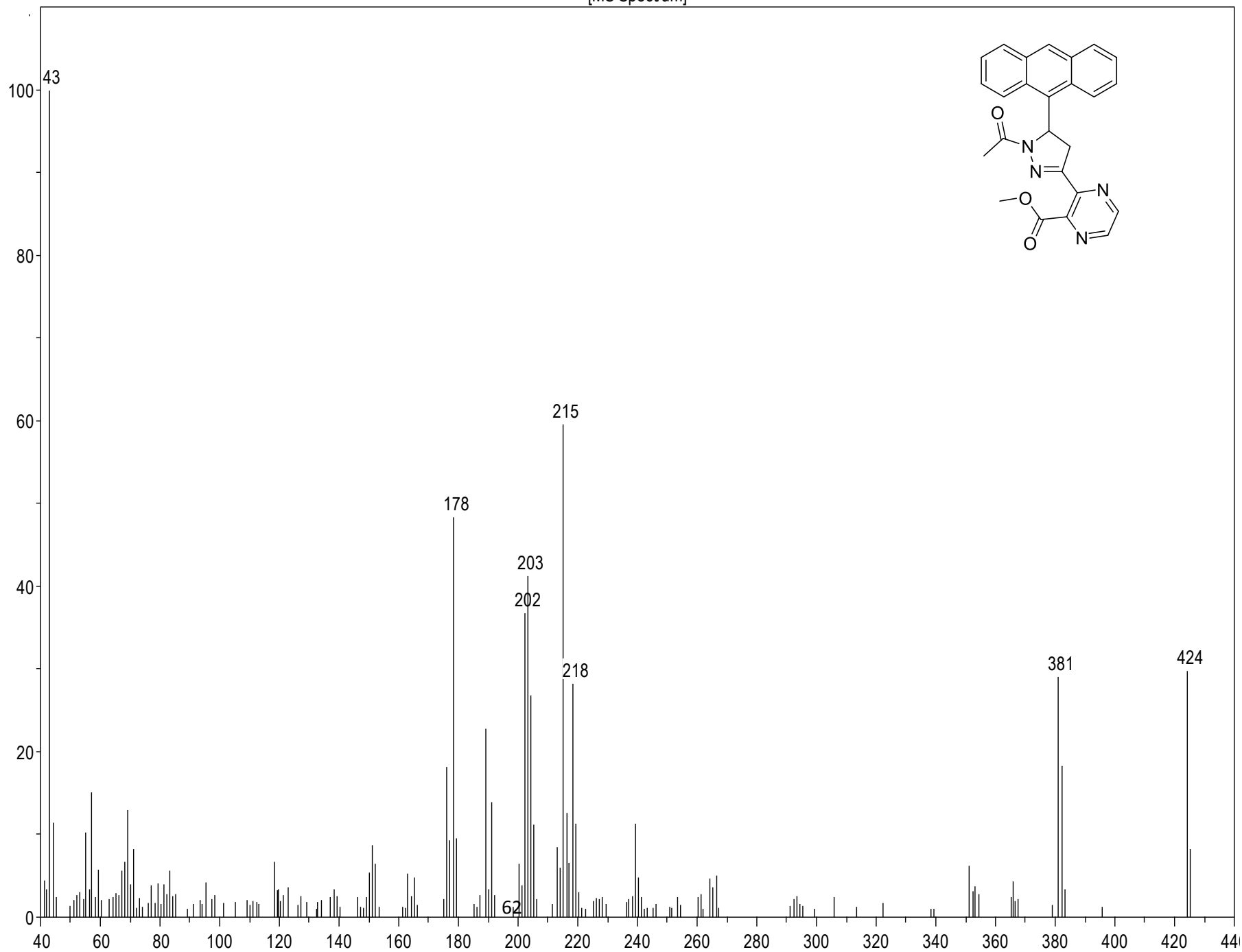
[MS Spectrum]

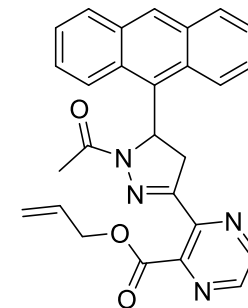
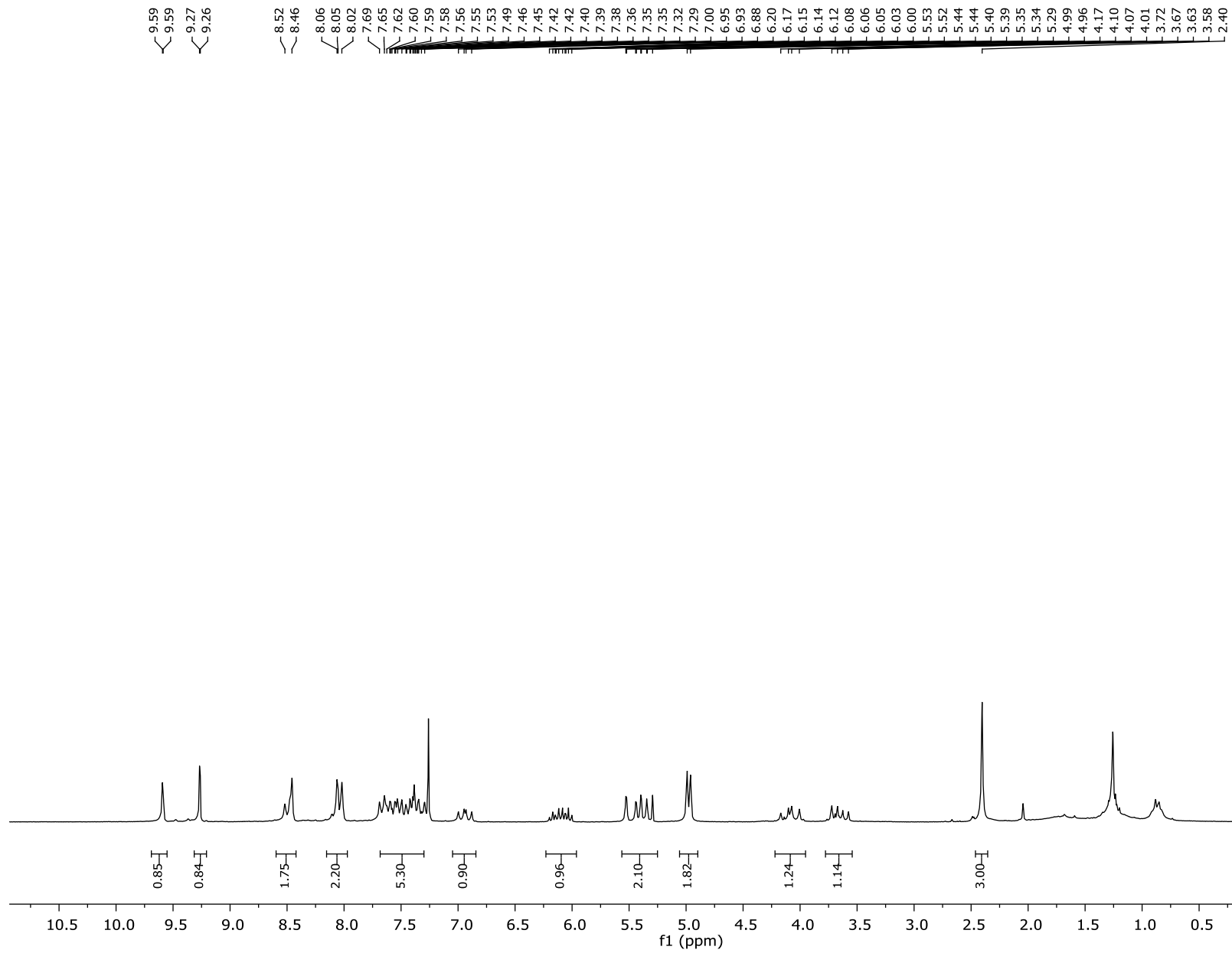


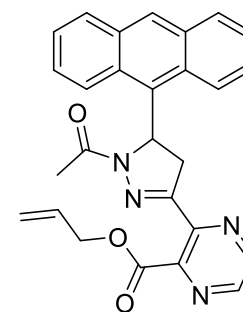
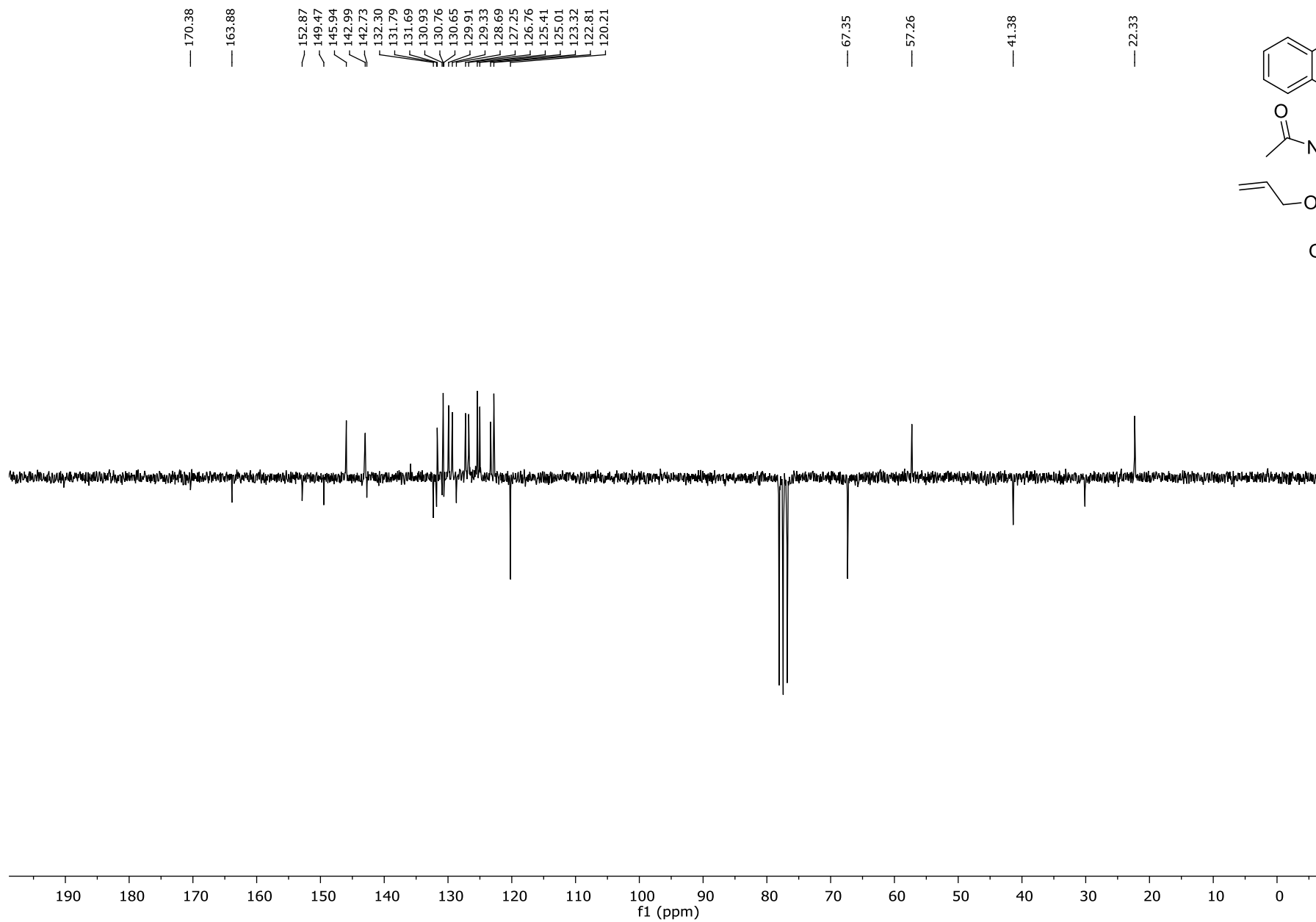


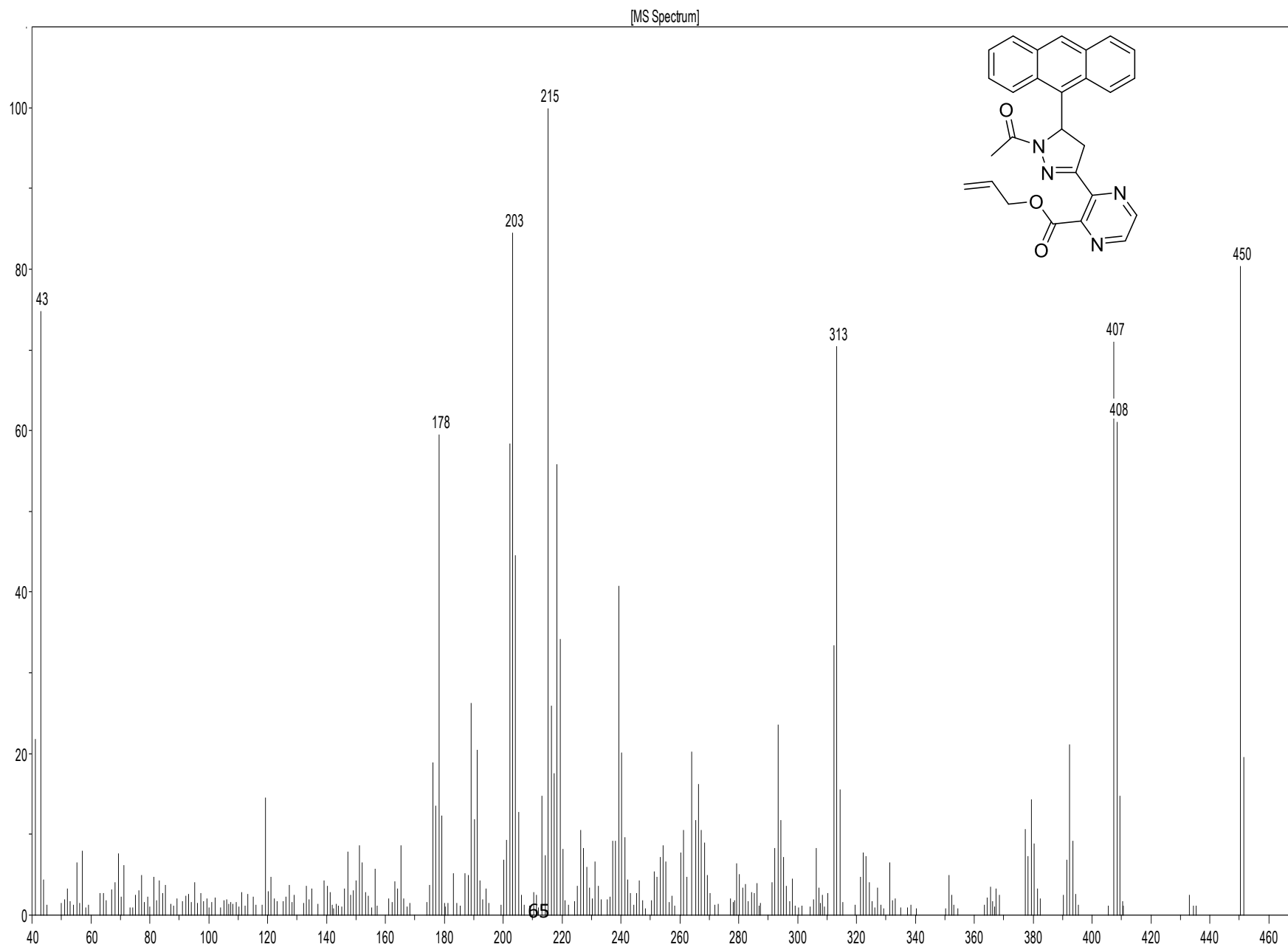


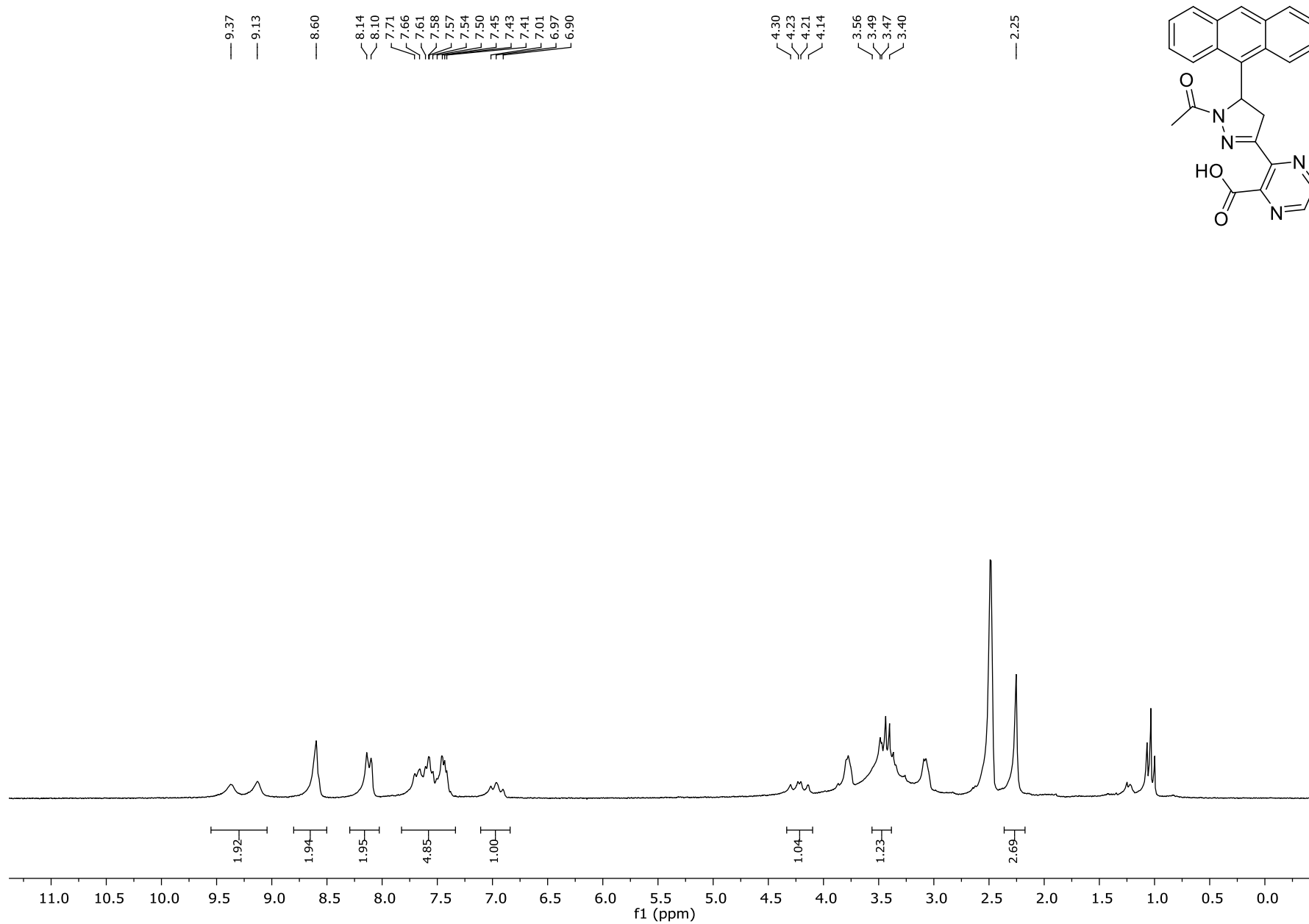
[MS Spectrum]

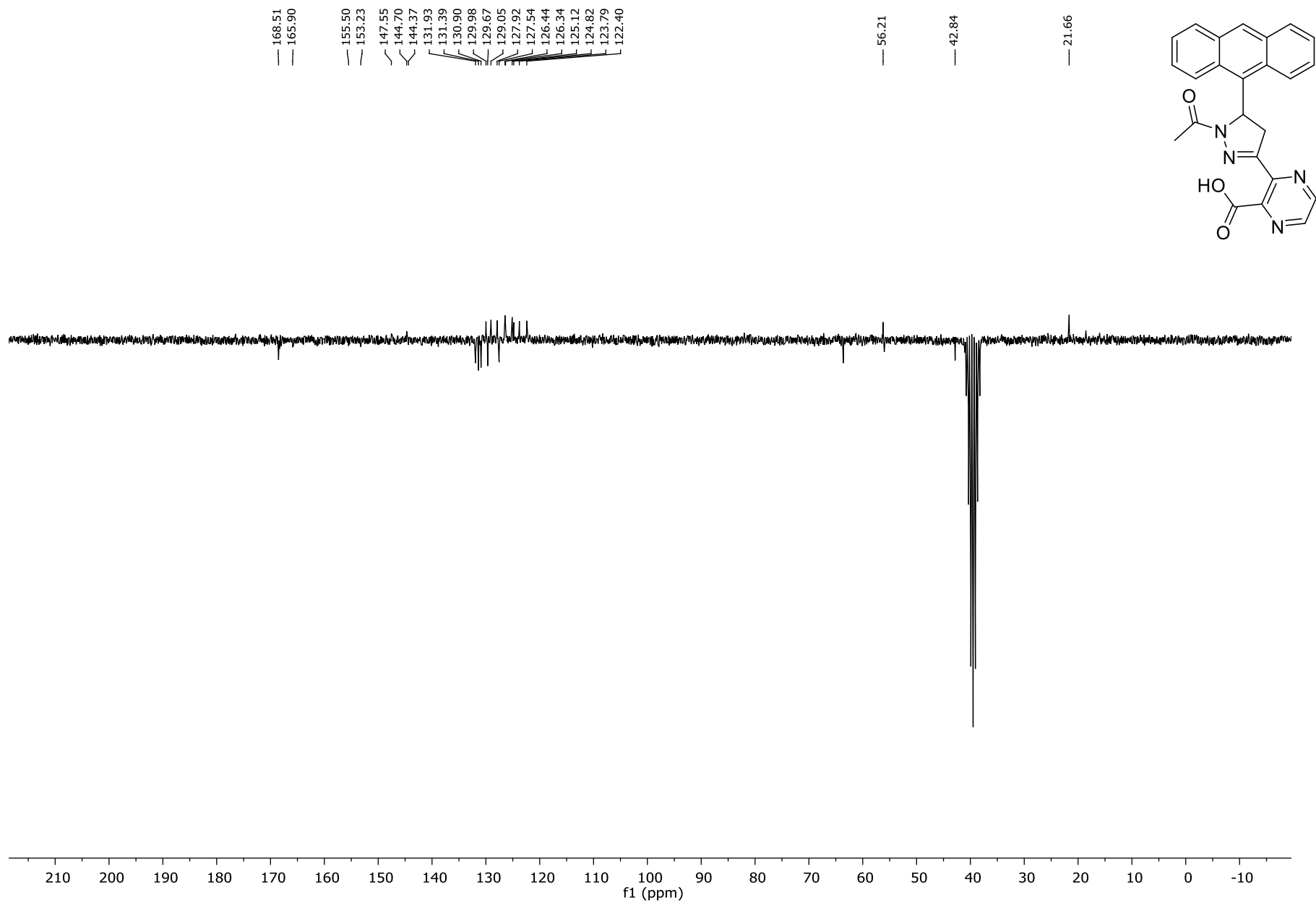


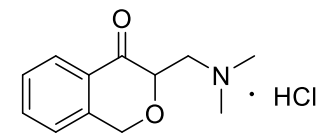
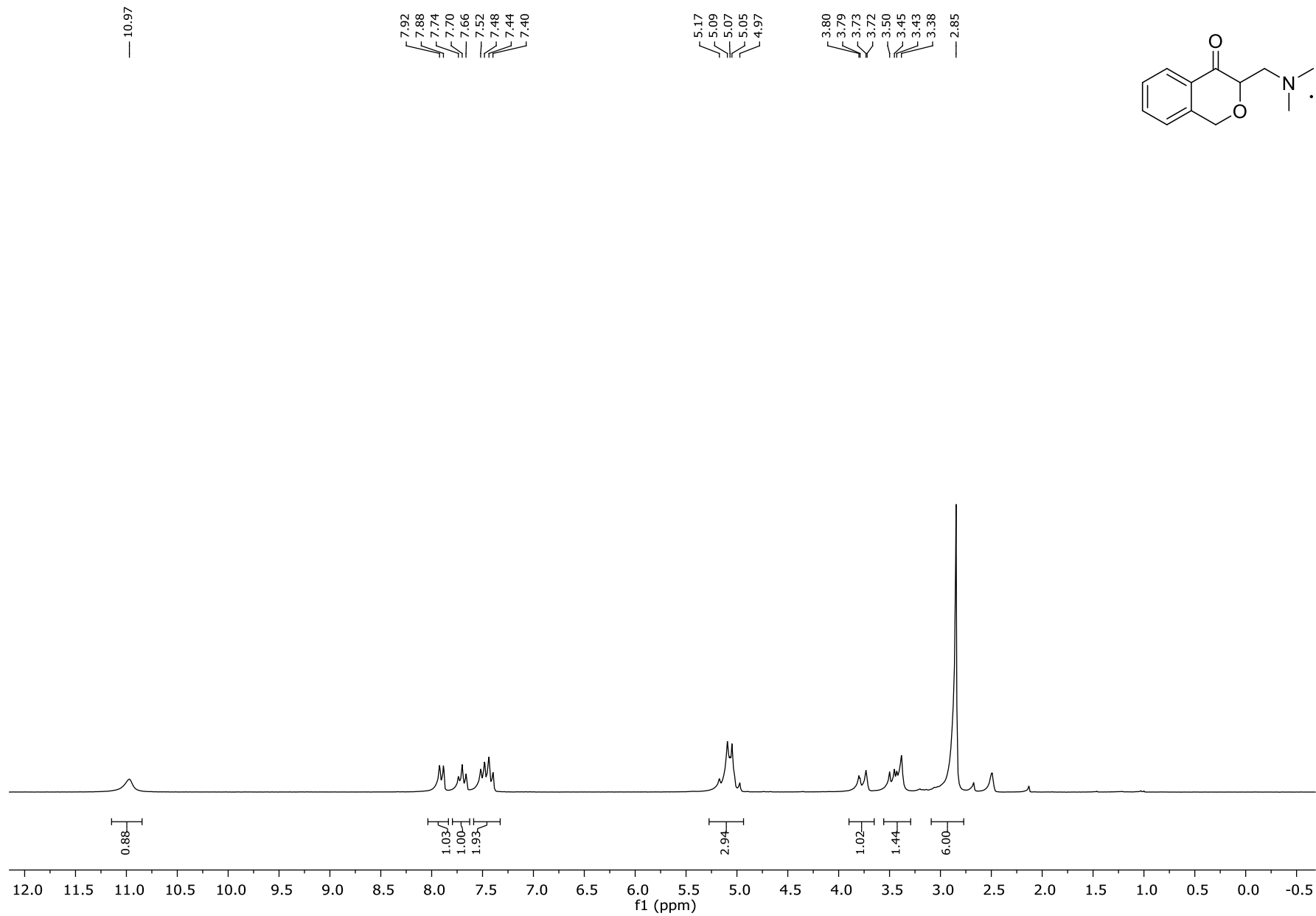


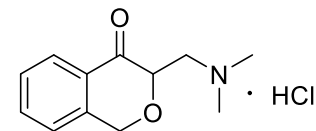
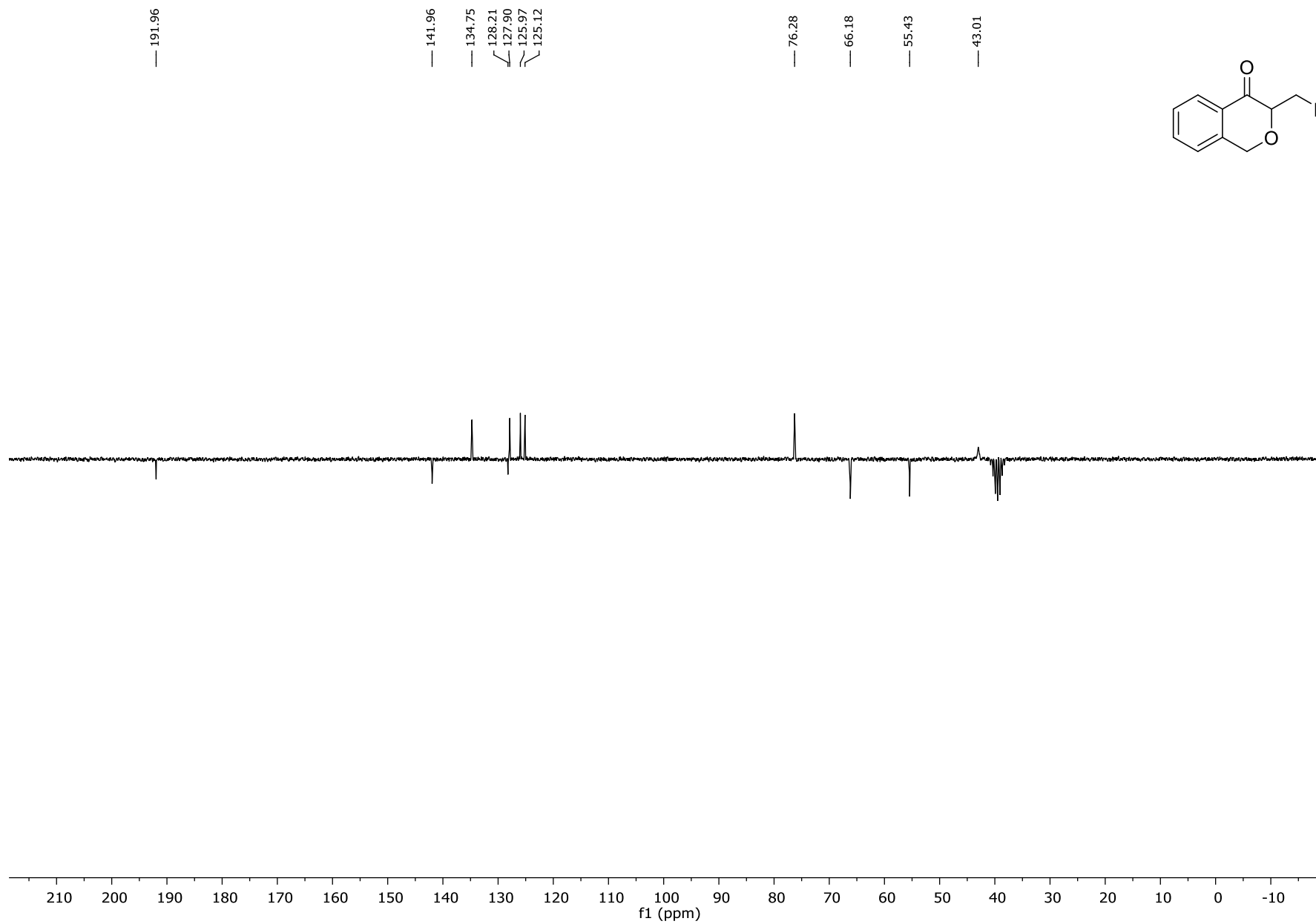


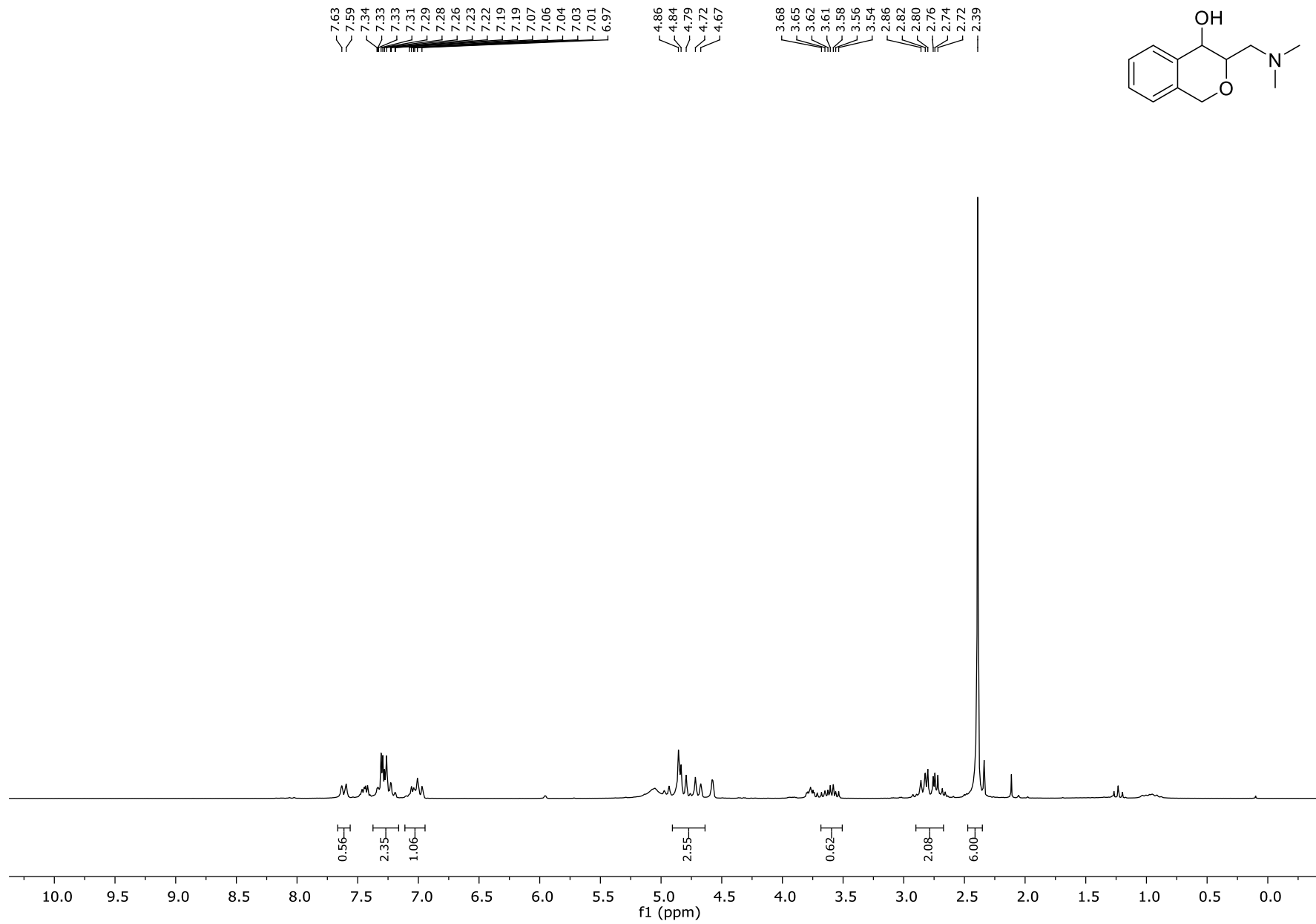


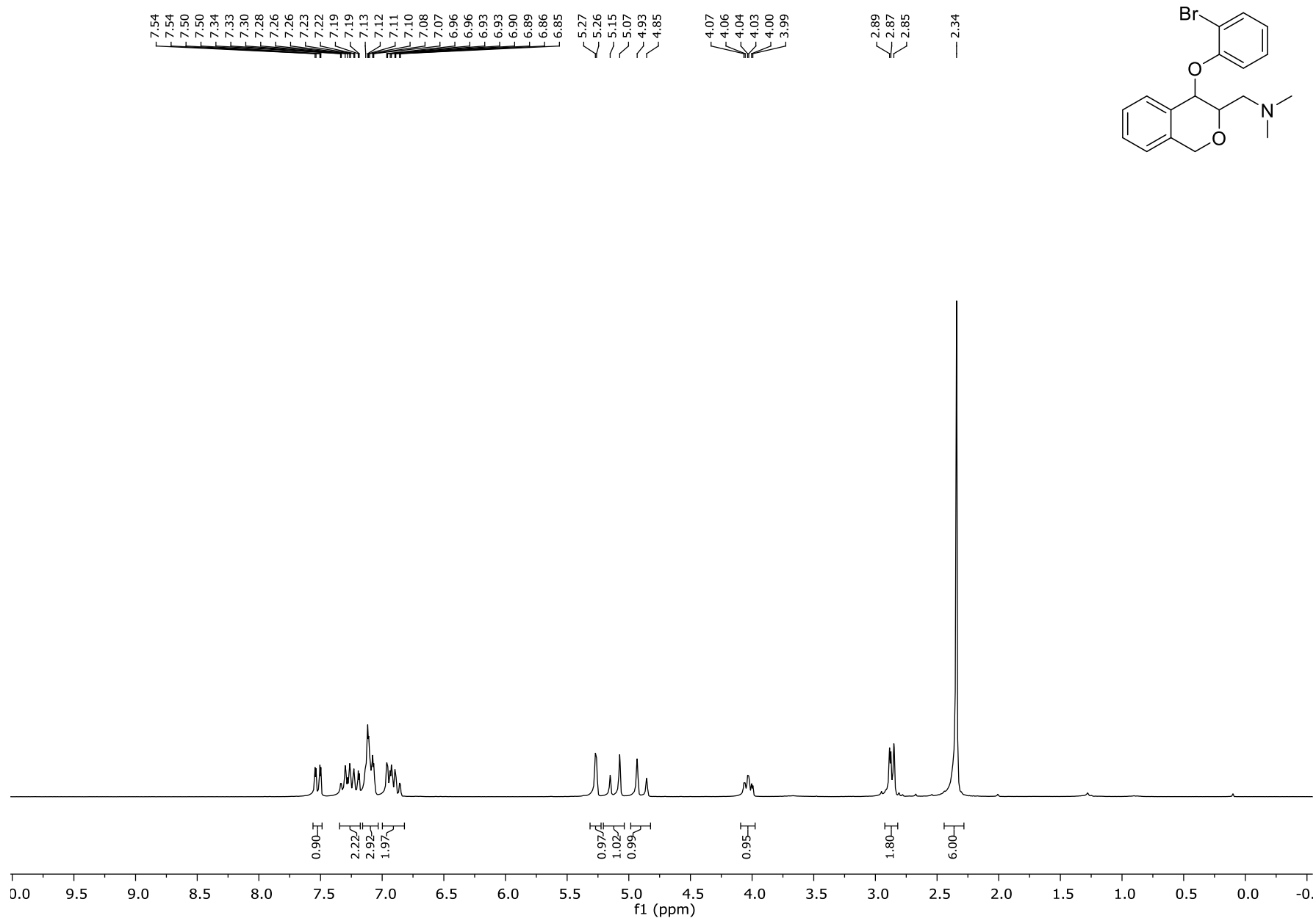


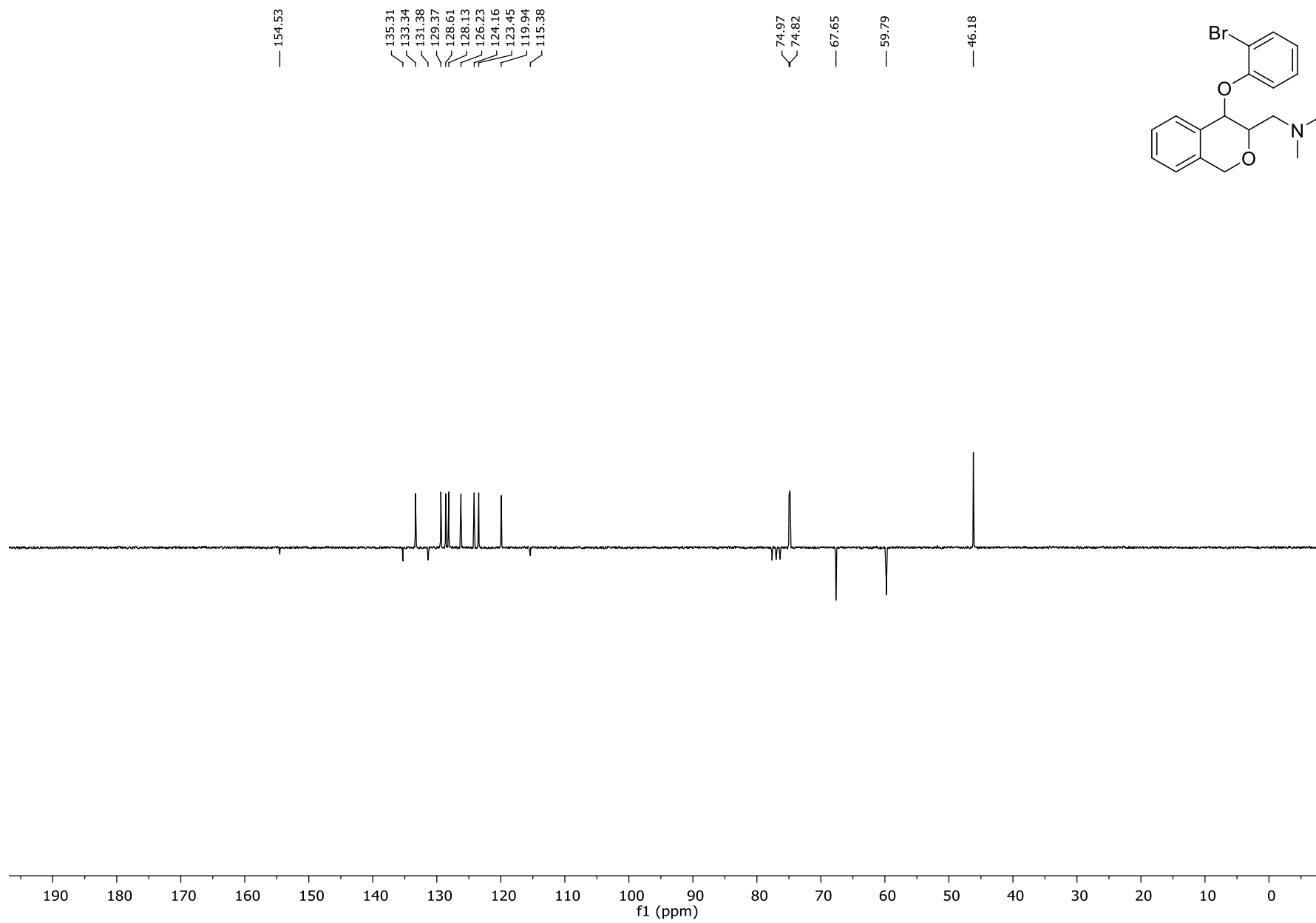


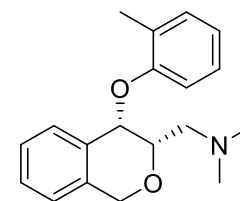
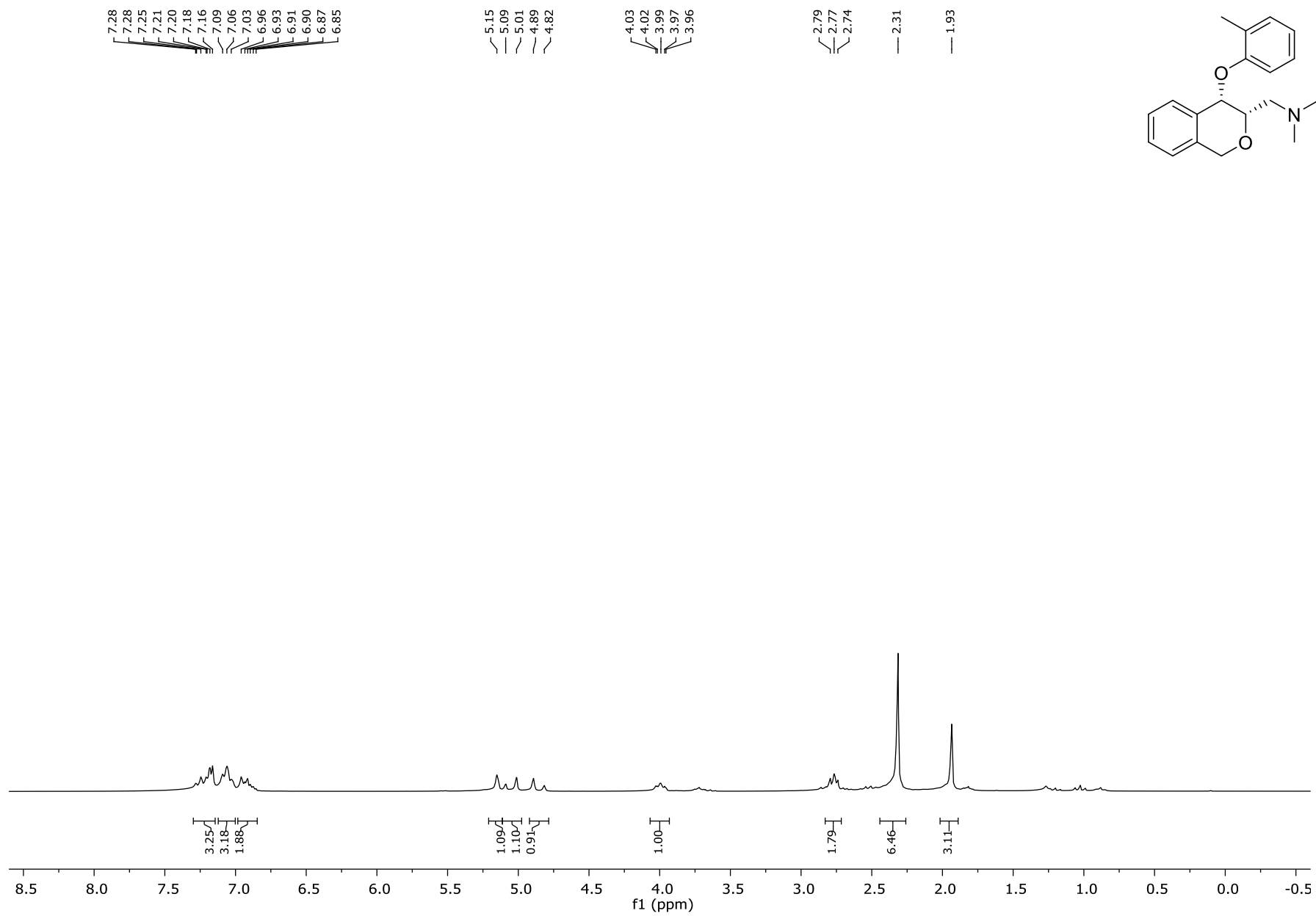


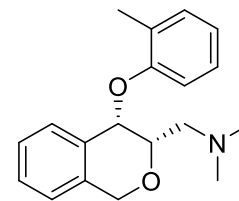
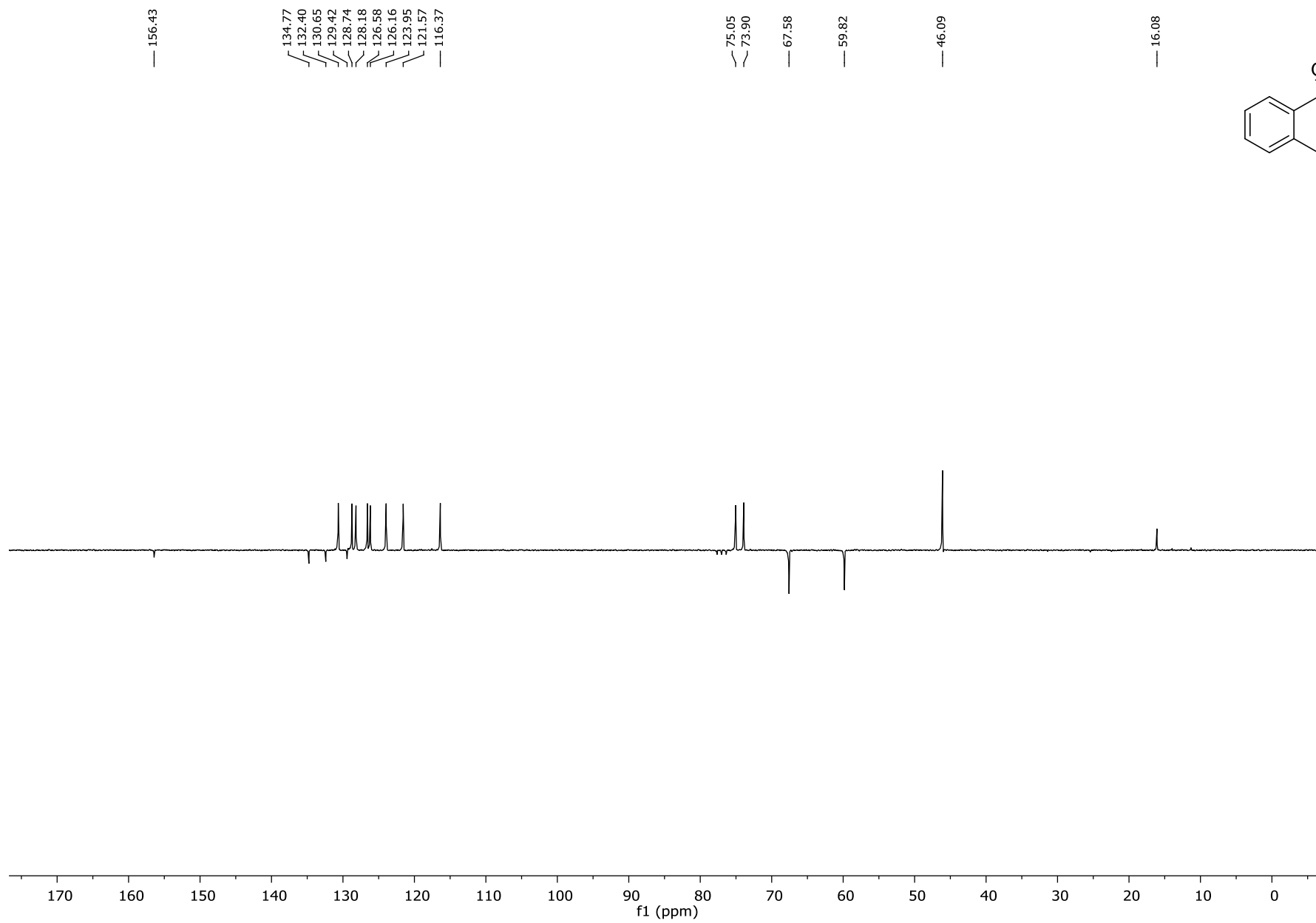


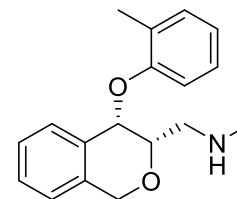
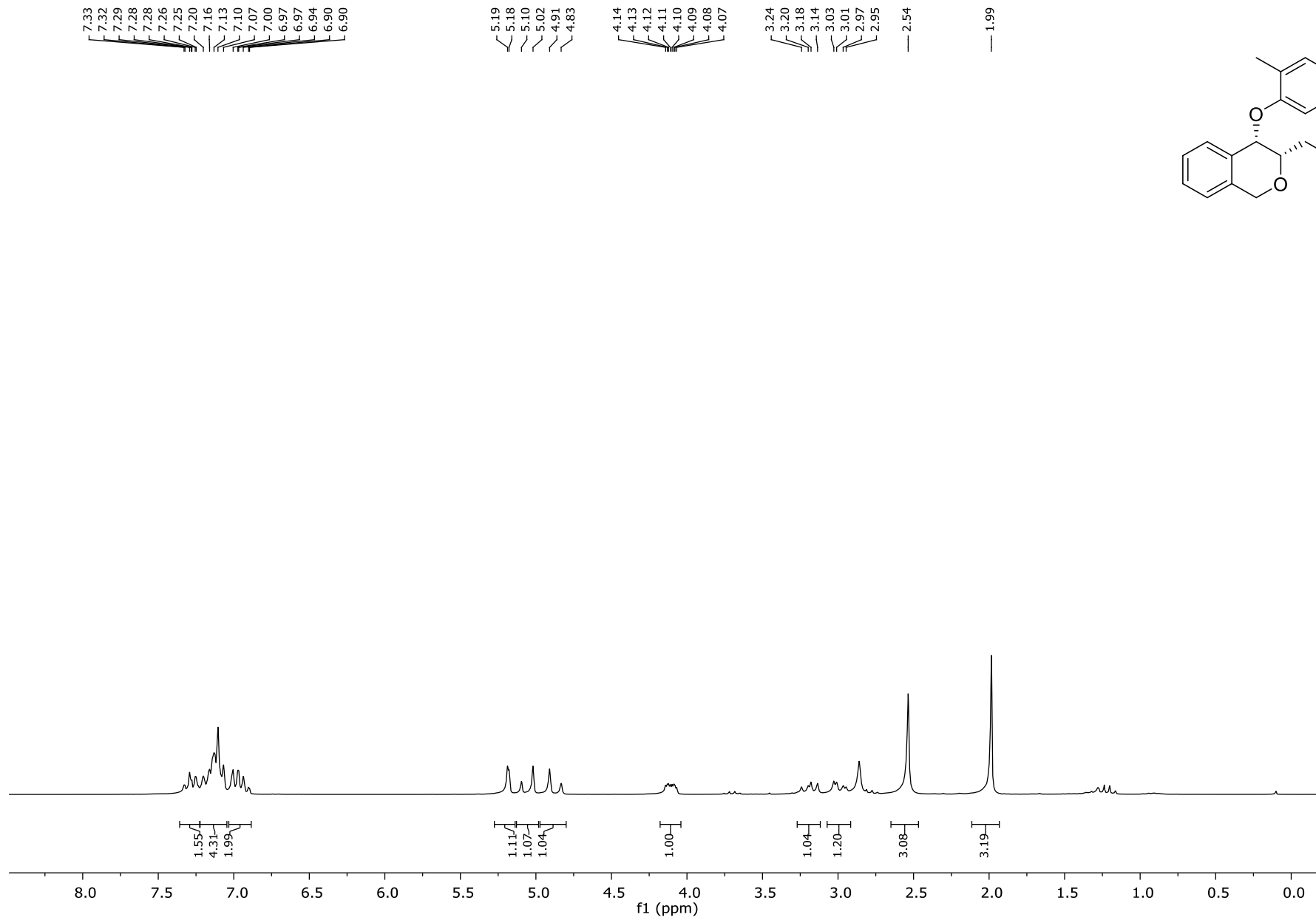


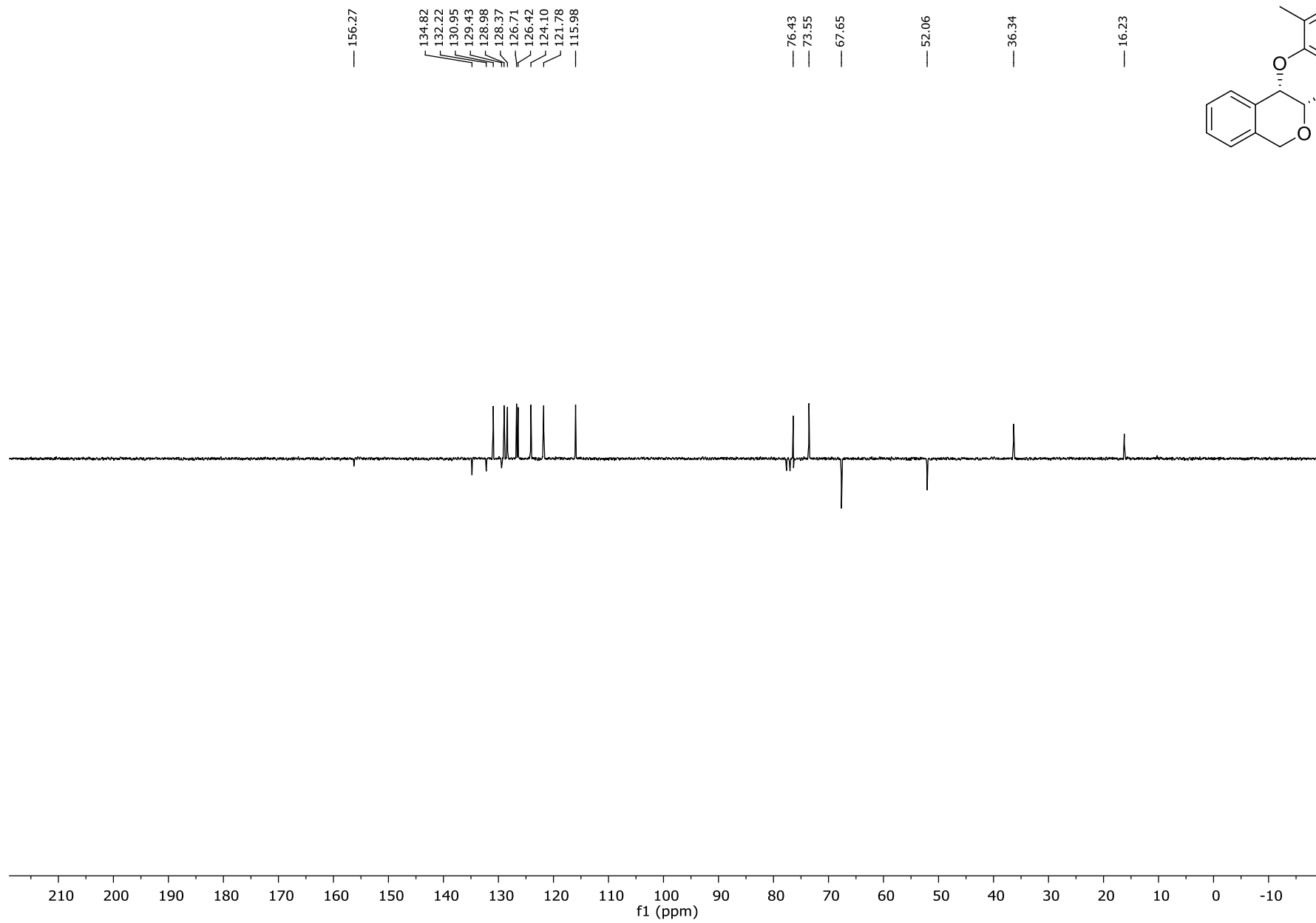


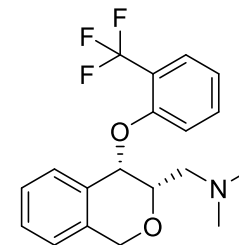
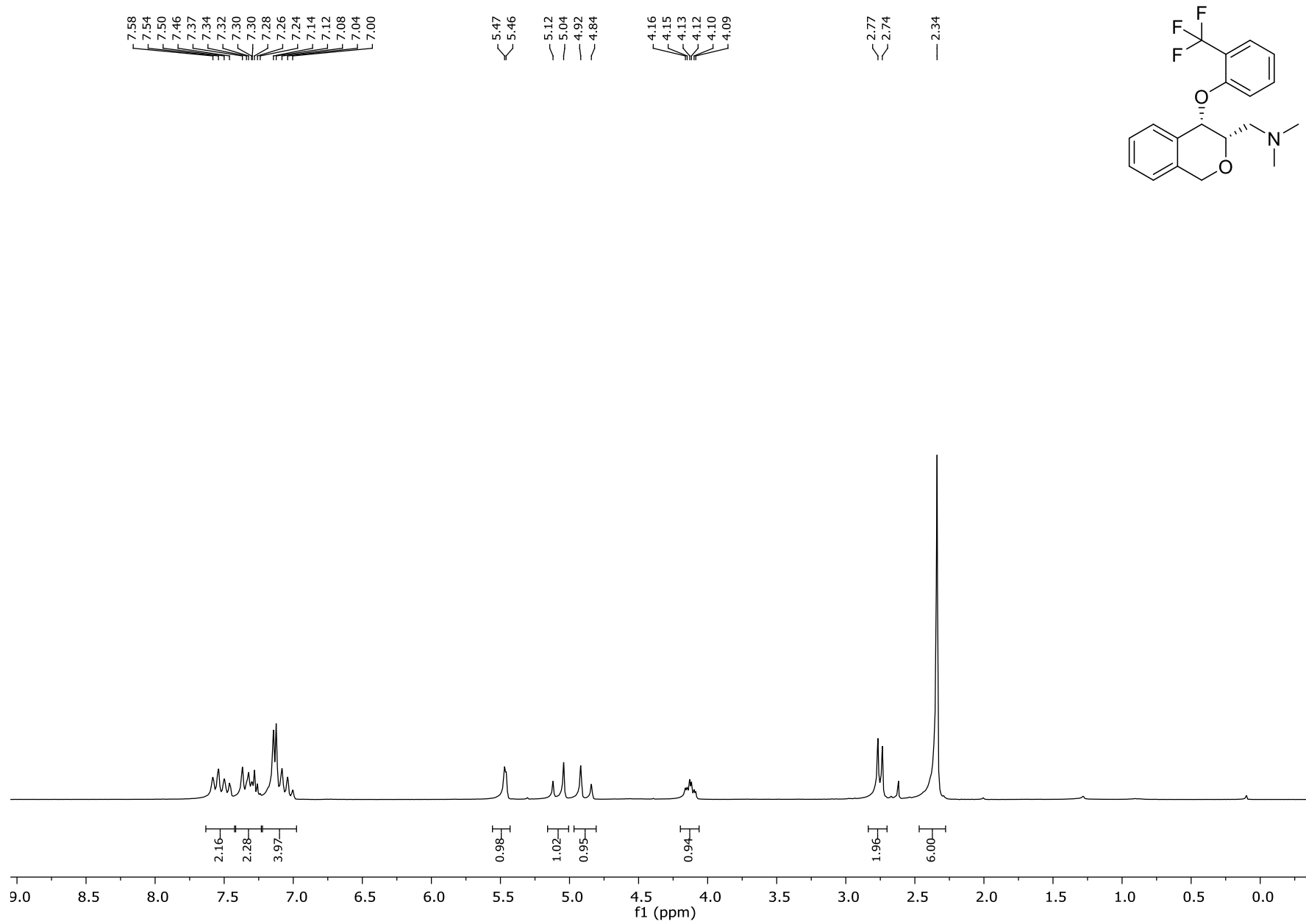


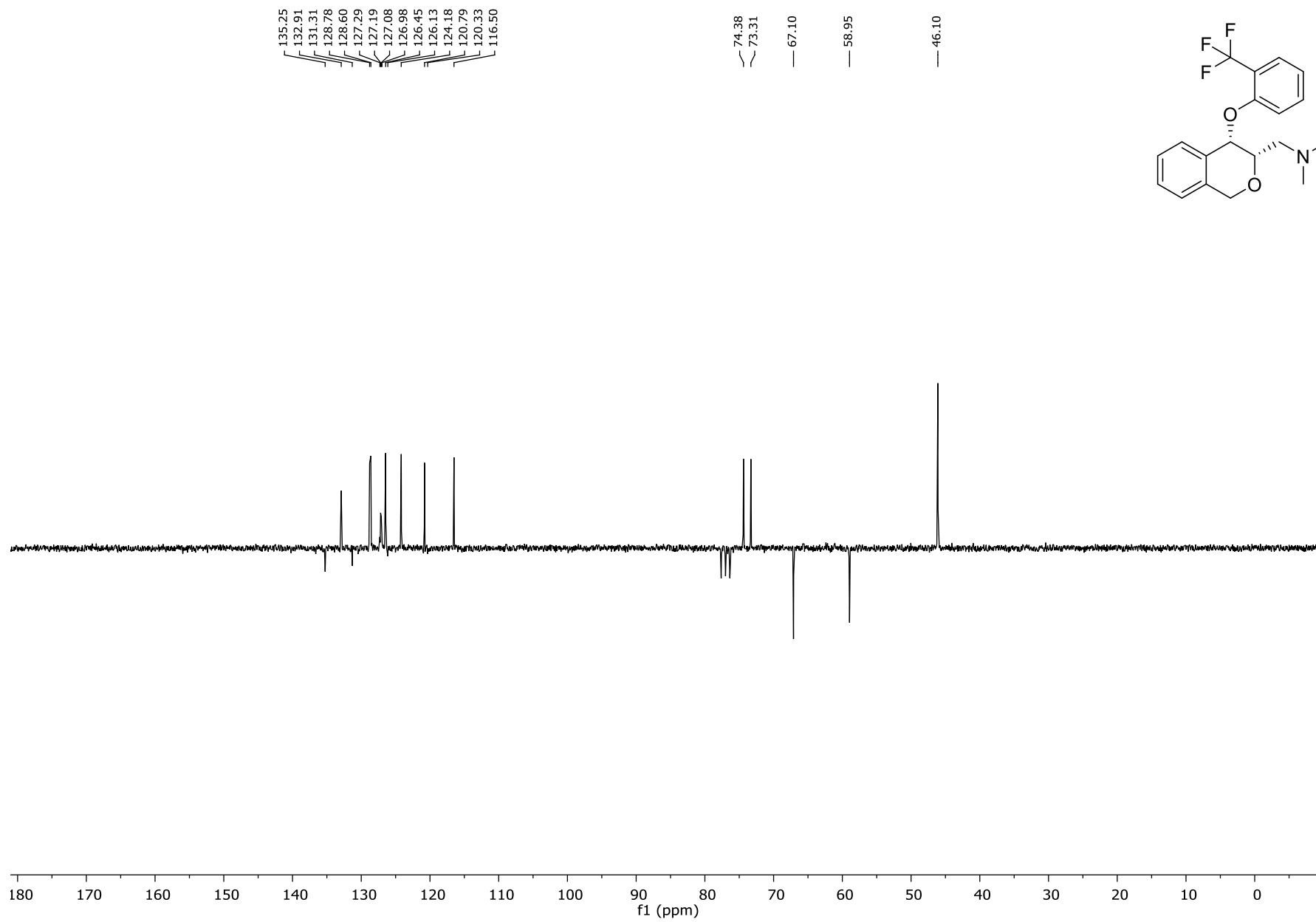


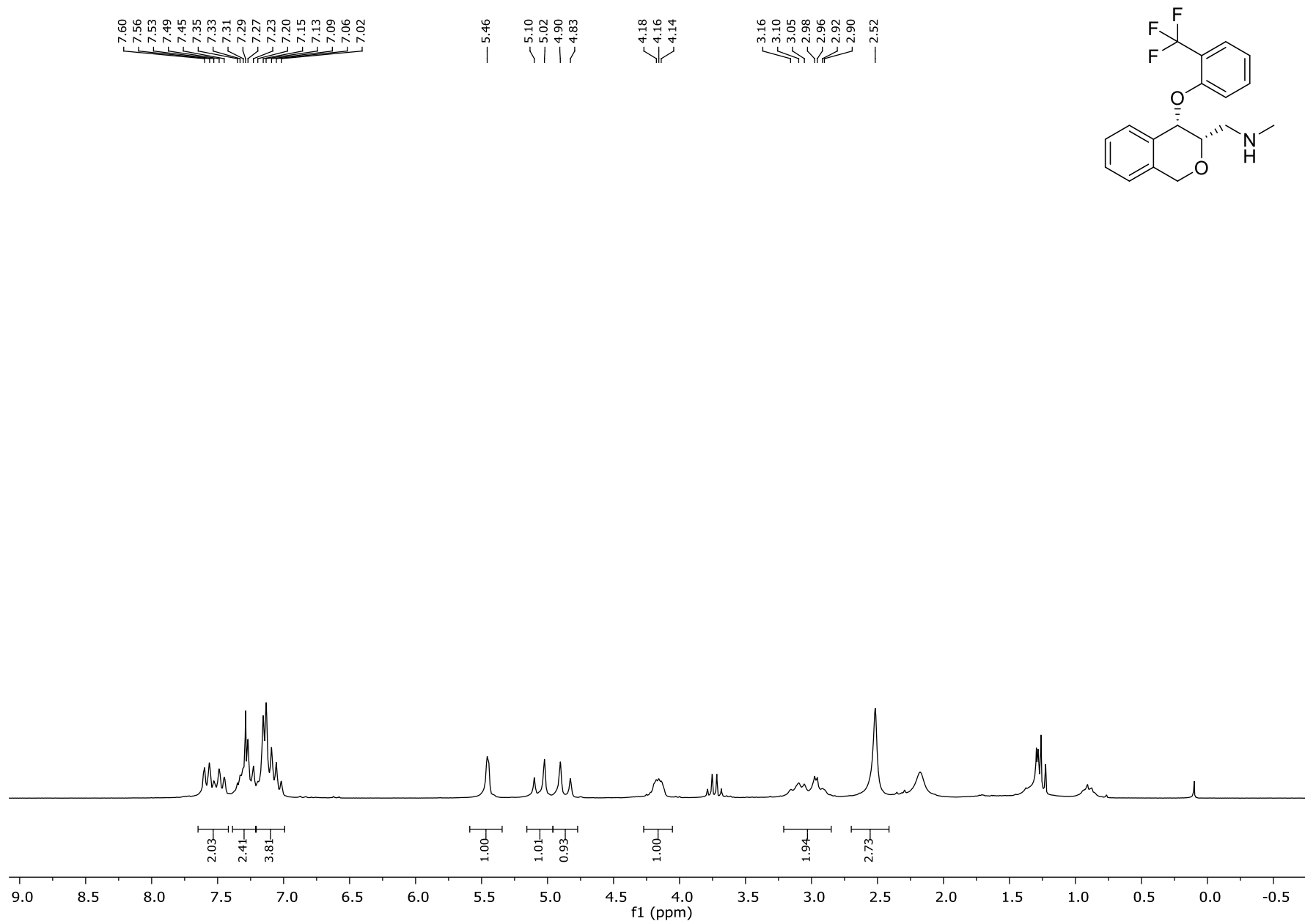


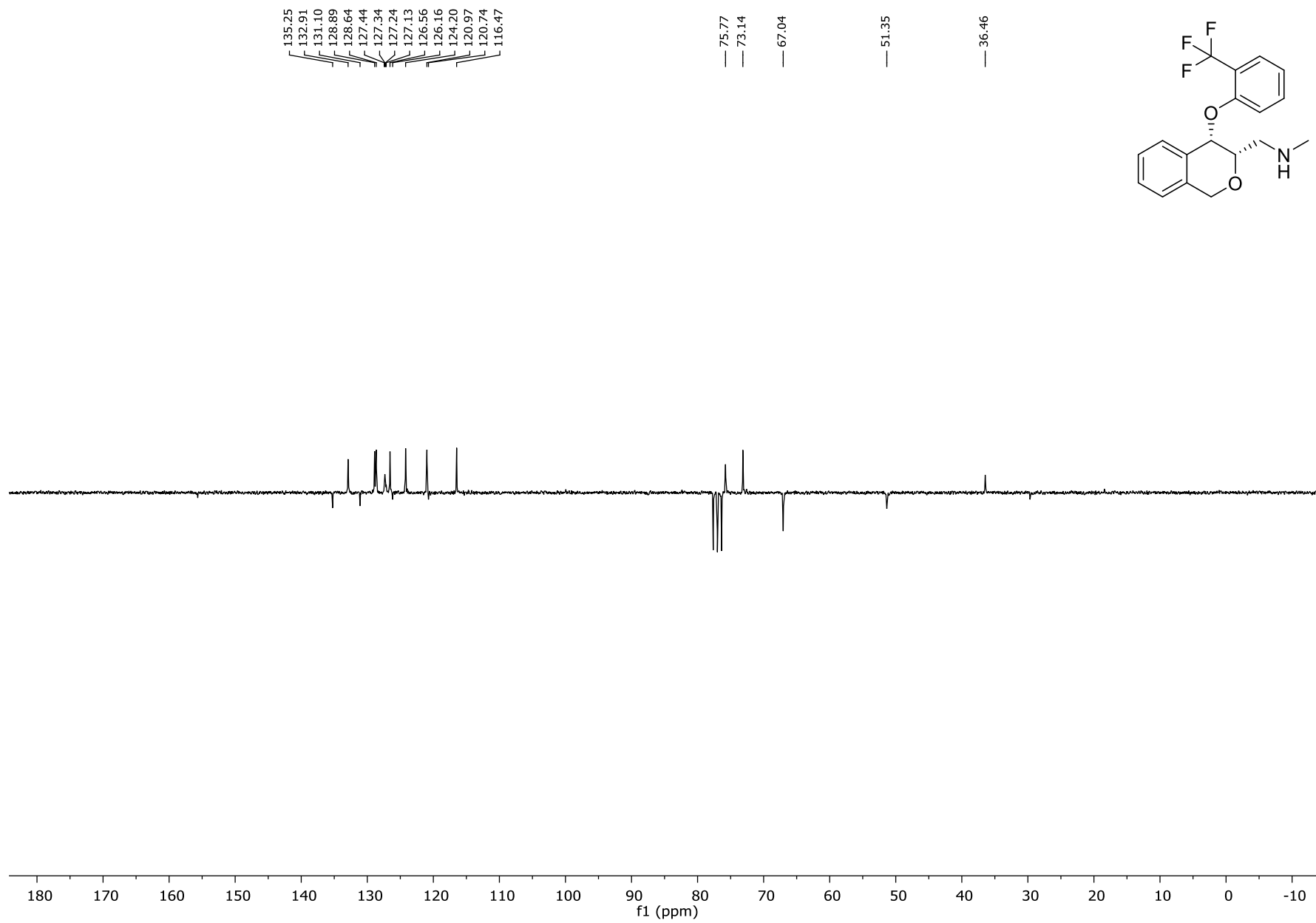








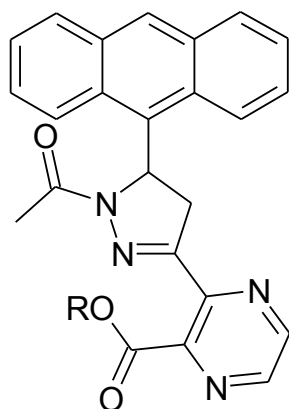




Abstract

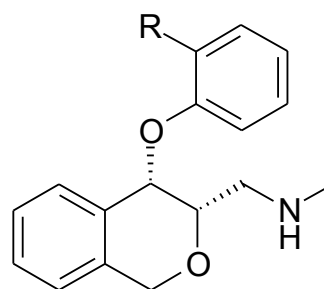
Das Enzym Monoaminoxidase B (MAO-B) reguliert die intrazelluläre Konzentration von Neurotransmittern. Altersbedingt erhöhte Enzymaktivität ist eine der Ursachen für die Entstehung der neurodegenerativen Erkrankung Alzheimer. Ziel 1 der hier vorliegenden Arbeit war die Synthese eines Precursors (**6**) und einer Referenzsubstanz (**7**) für MAO-B-PET-Tracer. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als nicht-invasives bildgebendes Verfahren ermöglicht es, MAO-B durch spezifische, antagonistisch wirkende Liganden sichtbar zu machen. Der Precursor wird am AKH Wien zum Radiotracer umgesetzt und für Biodistributionsstudien und Mikro-PET-Experimente verwendet.

Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer haben sich bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen als effektive Therapeutika erwiesen. Der Noradrenalintransporter (NET) ist ein wichtiger Angriffspunkt für die selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung. Das AKH Wien untersucht NET in Bezug auf ADHS, Kokain-Abhängigkeit und braunes adipöses Fettgewebe. Ziel 2 der hier vorliegenden Arbeit war es, 2 Referenzsubstanzen (**13** und **15**) für NET-PET-Tracer zu synthetisieren, die am AKH Wien für Biodistributionsstudien eingesetzt werden.



6: R= H

7: R= (CH₂)₂F



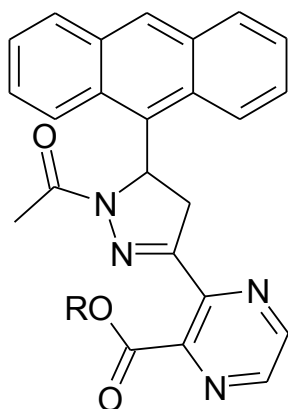
13: R= CH₃

15: R= CF₃

English Summary

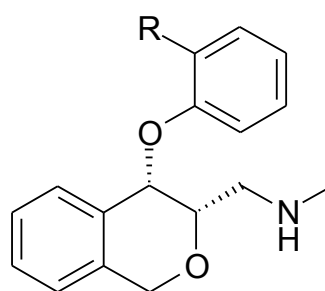
The enzyme monoamine oxidase B (MAO-B) modulates the intracellular level of neurotransmitters. Age-related increased enzyme activity is an important factor in the physiology of the neurodegenerative Alzheimer's disease. Aim 1 of the present study was the synthesis of a precursor (**6**) and a reference standard (**7**) for MAO-B-PET-tracers. Positron-emission-tomography (PET) is a non-invasive technique for detection and localization of MAO-B by using specific inhibiting ligands. At the Dept. of Nuclear Medicine (General Hospital of Vienna, AKH), the precursor will be used for the radiosynthesis of new PET-tracers which will be subjected to biodistribution studies and micro-PET-experiments.

Monoamine reuptake inhibition has been an effective therapeutic intervention in a variety of CNS diseases. The norepinephrinetransporter (NET) is an important target for selective norepinephrine reuptake. At the Dept. of Nuclear Medicine (General Hospital of Vienna, AKH), the role of NET in ADHS, Cocain- dependence and brown adipose fat is examined. Aim 2 of the present study was the synthesis of 2 reference standards (**13** and **15**) for NET-PET-tracers which will be used for biodistribution studies in the General Hospital of Vienna.



6: R= H

7: R= (CH₂)₂F



13: R= CH₃

15: R= CF₃

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:	Cornelia Bettina Joksch; geboren am 22.10.1989 in Korneuburg; österreichische Staatsbürgerin; ledig; Mutter: Mag. Christine Joksch Vater: DI Ernst Joksch
Ausbildung:	Volksschule in Strasshof von 1996- 2000; Gymnasium in Gänserndorf 2000- 2006; Gymnasium GRG3 Kundmannngasse 2006-2008; Reifeprüfung mit gutem Erfolg im Juni 2008 Studium der Pharmazie an der Universität Wien ab dem WS 2008/09
Berufserfahrung:	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien- Anstaltsapotheke, Ferialpraxis im Juli 2012 Apotheke Donauzentrum (Wien); Ferialpraxis im Juli 2011 Tutorium im Praktikum „Qualitative pharm. Analytik“ im Sommersemester 2010 Marchfeldapotheke Deutsch- Wagram; Ferialpraxis Juli und August 2009; November und Dezember 2009 geringfügige Beschäftigung GEN-AU Summerschool- Praktikum an der BOKU Wien am Institut für angewandte Genetik und Zellbiologie im Juli2008 Ferialpraxis im Landespflege- und Pensionistenheim Gänserndorf im Juli 2007