



Organisch-Chemisches Institut,
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Synthese neuer fluorierter und unfluorierter Phenylcyclopropylamine als Monoaminoxidase- Inhibitoren und PET-Radiotracer

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Katharina Bartels, geb. Gerwien
aus Bremen

2016

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Monoaminoxidasen..... | 1 |
| 1.1.1 | Vorkommen, Aufbau und physiologische Funktionen..... | 1 |
| 1.1.2 | Zusammenhänge zwischen MAO und Krankheiten..... | 3 |
| 1.1.2.1 | Depression..... | 3 |
| 1.1.2.2 | Alzheimer..... | 5 |
| 1.1.2.3 | Parkinson'sche Krankheit..... | 7 |
| 1.1.3 | Behandlung von Depressionen und neurodegenerativer Krankheiten..... | 8 |
| 1.1.3.1 | Monoaminoxidase-Inhibitoren..... | 10 |
| 1.2 | Positronen-Emissions-Tomographie..... | 13 |
| 1.2.1 | PET mit Fluor-18..... | 15 |
| 1.2.1.1 | Elektrophile Radiofluorierung..... | 16 |
| 1.2.1.2 | Nucleophile Radiofluorierung..... | 17 |
| 1.2.1.3 | Radiofluorierung mithilfe prosthetischer Gruppen..... | 18 |
| 1.2.2 | Isotopen-markierte MAO-Inhibitoren..... | 19 |
| 2 | Aufgabenstellung..... | 21 |
| 3 | Allgemeiner Teil..... | 23 |
| 3.1 | WITTIG-Olefinierung..... | 23 |
| 3.2 | Bromfluorierung der Styrole..... | 24 |
| 3.3 | HBr-Eliminierung..... | 25 |
| 3.4 | Übergangsmetall-katalysierte Cyclopropanierungen..... | 28 |
| 3.4.1 | Synthese und Eigenschaften von Cyclopropanen..... | 28 |
| 3.4.2 | Ergebnisse der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung..... | 34 |
| 3.4.3 | Eisen-Porphyrin-katalysierte Cyclopropanierung..... | 44 |
| 3.4.4 | Ergebnisse der Rhodium-katalysierten Cyclopropanierung..... | 47 |
| 3.5 | Hydrolyse zu den freien Phenylcyclopropan-carbonsäuren..... | 49 |
| 3.5.1 | Basische Hydrolyse der Phenylcyclopropan-carbonsäure-ethyl-ester..... | 49 |
| 3.5.2 | Saure Hydrolyse der Phenylcyclopropan-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester..... | 51 |
| 3.6 | CURTIUS-Abbau der Phenylcyclopropan-carbonsäuren..... | 52 |
| 3.6.1 | Carbamato-Cyclopropanierung..... | 56 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 3.7 | Hydrolyse der 2-(4-Acetoxyphenyl)-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester..... | 59 |
| 3.8 | Alkylierung der 2-(4-Hydroxyphenyl)-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester..... | 60 |
| 3.9 | 1,3-Dipolare Cycloaddition..... | 64 |
| 3.9.1 | Allgemeines zur 1,3-dipolaren Cycloaddition..... | 64 |
| 3.9.2 | Ergebnisse der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition | 65 |
| 3.10 | SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplung..... | 67 |
| 3.11 | Synthese der freien Amin Hydrochloride..... | 69 |
| 3.12 | Biologische Aktivität und pK _a -Werte der Phenylcyclopropylamine..... | 71 |
| 3.12.1 | Inhibierungsmechanismus FAD-abhängiger Oxidoreduktasen | 71 |
| 3.12.2 | Bestimmung der pK _a -Werte der Phenylcyclopropylamine..... | 74 |
| 3.12.3 | Bestimmung der biologischen Aktivität gegenüber MAO | 75 |
| 3.12.4 | Ergebnisse der physiko- und biochemischen Untersuchungen | 78 |
| 3.12.4.1 | Vergleich der pK _a -Werte und der biologischen Aktivität gegenüber MAO der fluorierten und unfluorierten Inhibitoren..... | 78 |
| 3.12.4.2 | Vergleich der pK _a -Werte und der biologischen Aktivität gegenüber MAO der weiteren Inhibitoren..... | 88 |
| 3.12.5 | Lysin-spezifische Demethylasen..... | 89 |
| 3.12.5.1 | Struktur und Funktion von Lysin-spezifischen Demethylasen..... | 90 |
| 3.12.5.2 | Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung gegenüber LSD1 | 93 |
| 3.13 | Radiochemie..... | 96 |
| 3.13.1 | Radiosynthese..... | 96 |
| 3.13.2 | Serumstabilität..... | 99 |
| 3.13.3 | Untersuchungen zur <i>in vivo</i> Biodistribution | 100 |
| 4 | Zusammenfassung und Ausblick | 108 |
| 5 | Experimenteller Teil | 114 |
| 5.1 | Allgemeines | 114 |
| 5.1.1 | Chemikalien und Lösungsmittel | 114 |
| 5.1.2 | Messgeräte und Methoden | 115 |
| 5.2 | Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) | 120 |
| 5.2.1 | Wittig-Olefinierung von Benzaldehyden mit Natriumhydrid (AAV1)..... | 120 |
| 5.2.2 | Wittig-Olefinierung von Benzaldehyden mit Kaliumcarbonat (AAV2) ... | 120 |
| 5.2.3 | Bromfluorierung von Olefinen mit Triethylamin-Trishydrofluorid (AAV3) | 120 |
| 5.2.4 | HBr-Eliminierung mit Kalium- <i>tert</i> -butanolat (AAV4) | 121 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 5.2.5 | HBr-Eliminierung mit DBU (AAV5) | 121 |
| 5.2.6 | Cyclopropanierung von Styrol- und α -Fluorstyrol-Derivaten mittels Kupfer-Katalysator (AAV6)..... | 122 |
| 5.2.7 | Cyclopropanierung von Styrol- und α -Fluorstyrol-Derivaten mittels Eisen-Porphyrin-Katalysator (AAV7) | 122 |
| 5.2.8 | Cyclopropanierung von Styrol-Derivaten mittels Rhodium-Katalysator (AAV8) | 123 |
| 5.2.9 | Basische Hydrolyse von Cyclopropancarbonsäureethylestern (AAV9) ... | 123 |
| 5.2.10 | Basische Hydrolyse von Cyclopropancarbonsäureethylestern (AAV10) . | 124 |
| 5.2.11 | Saure Hydrolyse von Cyclopropancarbonsäure- <i>tert</i> -butylestern (AAV11)..... | 124 |
| 5.2.12 | CURTIUS-Abbau von Cyclopropancarbonsäuren (AAV12)..... | 124 |
| 5.2.13 | Carbamato-Cyclopropanierung von Styrol- und α -Fluorstyrol-Derivaten (AAV13) | 125 |
| 5.2.14 | Alkylierung von 2-(4-Hydroxyphenyl)-cyclopropancarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (AAV14) | 125 |
| 5.2.15 | SUZUKI-MIYAURA-Kupplung der Boc-geschützten 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropylamine (AAV15) | 126 |
| 5.2.16 | Hydrolyse der Boc-geschützten Phenylcyclopropylamine (AAV16) | 126 |
| 5.3 | Darstellung der ringsubstituierten Styrole | 127 |
| 5.3.1 | Darstellung von 3-Fluorstyrol (60)..... | 127 |
| 5.3.2 | Darstellung von 4-Fluorstyrol (61)..... | 128 |
| 5.3.3 | Darstellung von 4-Trifluormethylstyrol (62)..... | 129 |
| 5.3.4 | Darstellung von 4-(Pentafluorsulfanyl)styrol (63) | 130 |
| 5.3.5 | Darstellung von 4-Bromstyrol (64)..... | 131 |
| 5.3.6 | Darstellung von 4-Ethoxystyrol (65) | 132 |
| 5.3.7 | Darstellung von 4-Methoxystyrol (66) | 133 |
| 5.3.8 | Darstellung von 3-Methoxystyrol (67) | 134 |
| 5.3.9 | Darstellung von 3-Nitrostyrol (68)..... | 135 |
| 5.4 | Darstellung der Bromfluoride | 136 |
| 5.4.1 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(3-fluorphenyl)ethan (74) | 136 |
| 5.4.2 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-bromphenyl)ethan (75) | 137 |
| 5.4.3 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-ethoxyphenyl)ethan (76) | 137 |
| 5.4.4 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-methoxyphenyl)ethan (77)..... | 137 |
| 5.4.5 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(3-methoxyphenyl)ethan (78)..... | 138 |
| 5.4.6 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(3-nitrophenyl)ethan (79) | 139 |
| 5.4.7 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-acetoxyphenyl)ethan (80)..... | 140 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5.4.8 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-methylphenyl)ethan (81)..... | 141 |
| 5.4.9 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-(4-chlorphenyl)ethan (82)..... | 142 |
| 5.4.10 | Darstellung von 2-Brom-1-fluor-1-phenylethan (83) | 143 |
| 5.5 | Darstellung der α -Fluorstyrole..... | 144 |
| 5.5.1 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-3-fluorbenzol (84)..... | 144 |
| 5.5.2 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-brombenzol (85) | 145 |
| 5.5.3 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-ethoxybenzol (86)..... | 146 |
| 5.5.4 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-methoxybenzol (87)..... | 147 |
| 5.5.5 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-3-methoxybenzol (88)..... | 148 |
| 5.5.6 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-3-nitrobenzol (89)..... | 149 |
| 5.5.7 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-acetoxybenzol (90) | 150 |
| 5.5.8 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-methylbenzol (91) | 151 |
| 5.5.9 | Darstellung von 1-(1-Fluorvinyl)-4-chlorbenzol (92) | 152 |
| 5.5.10 | Darstellung von (1-Fluorvinyl)-benzol (93) | 153 |
| 5.6 | Darstellung der Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester | 154 |
| 5.6.1 | Darstellung von 2-(3-Fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethyl-ester (107)..... | 154 |
| 5.6.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäure- ethylester (108) | 156 |
| 5.6.3 | Darstellung von 2-(4-Fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethyl-ester (109)..... | 159 |
| 5.6.4 | Darstellung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-cyclopropan-carbon- säureethylester (110)..... | 161 |
| 5.6.5 | Darstellung von 2-(4-Pentafluorsulfanylphenyl)-cyclopropan- carbonsäureethylester (111)..... | 163 |
| 5.6.6 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethyl-ester (112)..... | 165 |
| 5.6.7 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäure- ethylester (113) | 168 |
| 5.6.8 | Darstellung von 2-(4-Ethoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethyl- ester (114) | 170 |
| 5.6.9 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-ethoxyphenyl)-cyclopropan-carbon- säureethylester (115)..... | 172 |
| 5.6.10 | Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethyl- ester (116) | 174 |
| 5.7 | Eisen-Porphyrin-katalysierte Darstellung der Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester | 176 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.7.1 | Darstellung von 2-Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester (120)..... | 176 |
| 5.7.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-phenylcyclopropan-carbonsäureethylester (106) | 178 |
| 5.7.3 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-methoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (121) | 180 |
| 5.7.4 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-methoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (122) | 183 |
| 5.7.5 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-nitrophenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (123)..... | 185 |
| 5.7.6 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-nitrophenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (124)..... | 187 |
| 5.7.7 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-acetoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (125) | 190 |
| 5.7.8 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-methylphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (126) | 192 |
| 5.7.9 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-chlorphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (127)..... | 194 |
| 5.8 | Darstellung der Phenylcyclopropan-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester..... | 196 |
| 5.8.1 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (128)..... | 196 |
| 5.8.2 | Darstellung von 2-(4-Acetoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (129)..... | 198 |
| 5.9 | Darstellung der Phenylcyclopropan-carbonsäuren | 201 |
| 5.9.1 | Darstellung von 2-(3-Fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (130) | 201 |
| 5.9.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (131) | 203 |
| 5.9.3 | Darstellung von 2-(4-Fluorphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (132) | 205 |
| 5.9.4 | Darstellung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (133) | 207 |
| 5.9.5 | Darstellung von 2-(4-Pentafluorsulfanylphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (134)..... | 209 |
| 5.9.6 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (135) | 211 |
| 5.9.7 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (136) | 213 |
| 5.9.8 | Darstellung von 2-(4-Ethoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (137) | 215 |
| 5.9.9 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-ethoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (138) | 217 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.9.10 | Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (139)..... | 219 |
| 5.9.11 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (135) | 221 |
| 5.9.12 | Darstellung von 2-(4-Acetoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäure (140) ... | 223 |
| 5.10 | Darstellung der Boc-geschützten Phenylcyclopropylamine | 225 |
| 5.10.1 | Darstellung von 2-(3-Fluorphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (141)..... | 225 |
| 5.10.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-fluorphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säure- <i>tert</i> -butylester (142) | 227 |
| 5.10.3 | Darstellung von 2-(4-Fluorphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (143)..... | 229 |
| 5.10.4 | Darstellung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säure- <i>tert</i> -butylester (144) | 231 |
| 5.10.5 | Darstellung von 2-(4-Pentafluorsulfanylphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (145)..... | 233 |
| 5.10.6 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (146)..... | 235 |
| 5.10.7 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-bromphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säure- <i>tert</i> -butylester (147) | 237 |
| 5.10.8 | Darstellung von 2-(4-Ethoxyphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (148)..... | 239 |
| 5.10.9 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-ethoxyphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säure- <i>tert</i> -butylester (149) | 241 |
| 5.10.10 | Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (150)..... | 243 |
| 5.10.11 | Darstellung von 2-(4-Acetoxyphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (151)..... | 245 |
| 5.11 | Darstellung der Phenylcyclopropyl-carbamidsäuremethylester | 247 |
| 5.11.1 | Darstellung von 2-Phenylcyclopropyl-carbamidsäuremethylester (155) .. | 247 |
| 5.11.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-phenylcyclopropyl-carbamidsäuremethylester (156) | 248 |
| 5.11.3 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-fluorphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säuremethylester (157) | 250 |
| 5.11.4 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-methoxyphenyl)-cyclopropyl-carbamidsäuremethylester (158)..... | 252 |
| 5.11.5 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-chlorphenyl)-cyclopropyl-carbamid-säuremethylester (159) | 253 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5.12 | Darstellung von 2-(4-Hydroxyphenyl)-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (49)..... | 255 |
| 5.13 | Darstellung der alkylierten Phenylcyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester..... | 257 |
| 5.13.1 | Darstellung von 2-[4-(2-Fluorethoxy)phenyl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (160) | 257 |
| 5.13.2 | Darstellung von 2-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (50) | 260 |
| 5.13.3 | Darstellung von 2-[4-(Prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (161) | 262 |
| 5.13.4 | Darstellung von 2-[4-(Pent-4-yn-1-yloxy)phenyl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (162) | 264 |
| 5.14 | Darstellung der Triazol-substituierten Phenylcyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester | 267 |
| 5.14.1 | Darstellung von 2-(4-{[1-(2-Fluorethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]methoxy}phenyl)-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (163) | 267 |
| 5.15 | Darstellung der Boc-geschützten Biphenyl-Cyclopropylamine..... | 270 |
| 5.15.1 | Darstellung von 2-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (167) | 270 |
| 5.15.2 | Darstellung von 2-Fluor-{2-[(1,1'-biphenyl)-4-yl]}-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (168) | 272 |
| 5.15.3 | Darstellung von 2-[4'-(2-Fluorethoxy)-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (169)..... | 274 |
| 5.15.4 | Darstellung von 2-[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-cyclopropylcarbamidsäure- <i>tert</i> -butylester (170) | 276 |
| 5.16 | Darstellung der Phenylcyclopropylamin Hydrochloride | 278 |
| 5.16.1 | Darstellung von 2-(3-Fluorphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (171) | 278 |
| 5.16.2 | Darstellung von 2-Fluor-2-(3-fluorphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (172)..... | 280 |
| 5.16.3 | Darstellung von 2-(4-Fluorphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (173) | 282 |
| 5.16.4 | Darstellung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (174)..... | 284 |
| 5.16.5 | Darstellung von 2-(4-Pentafluorsulfanylphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (175)..... | 286 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 5.16.6 | Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (176)..... | 288 |
| 5.16.7 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-bromphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (177)..... | 289 |
| 5.16.8 | Darstellung von 2-(4-Ethoxyphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (178)..... | 291 |
| 5.16.9 | Darstellung von 2-Fluor-2-(4-ethoxyphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (179)..... | 293 |
| 5.16.10 | Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (180)..... | 295 |
| 5.16.11 | Darstellung von 2-[4-(2-Fluorethoxy)phenyl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (181)..... | 297 |
| 5.16.12 | Darstellung von 2-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (182)..... | 299 |
| 5.16.13 | Darstellung von 2-[4-(Prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (183)..... | 300 |
| 5.16.14 | Darstellung von 2-[4-(Pent-4-yn-1-yloxy)phenyl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (184)..... | 302 |
| 5.16.15 | Darstellung von 2-(4-{[1-(2-Fluorethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]methoxy}phenyl)-cyclopropylamin Hydrochlorid (185)..... | 304 |
| 5.16.16 | Darstellung von 2-[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (186)..... | 306 |
| 5.16.17 | Darstellung von 2-Fluor-[2-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (187)..... | 308 |
| 5.16.18 | Darstellung von 2-[4'-(2-Fluorethoxy)-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (188)..... | 310 |
| 5.16.19 | Darstellung von 2-[4'-Methoxy-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-cyclopropylamin Hydrochlorid (189)..... | 312 |
| 5.17 | Darstellung von Reagenzien..... | 314 |
| 5.17.1 | Darstellung von <i>p</i> -Acetamidobenzolsulfonylazid (<i>p</i> -ABSA)..... | 314 |
| 5.17.2 | Darstellung von Diazoessigsäure- <i>tert</i> -butylester (TBDA)..... | 315 |
| 5.17.3 | Darstellung von 2-Fluorethylazid..... | 316 |
| 5.18 | p <i>K</i> _a -Wert-Bestimmung..... | 316 |
| 5.19 | Monoaminoxidase-Enzymtests..... | 317 |
| 5.19.1 | Monoaminoxidase A..... | 317 |
| 5.19.1.1 | Herstellung der Lösungen..... | 317 |
| 5.19.1.2 | Durchführung des Monoaminoxidase A-Enzymtests..... | 318 |
| 5.19.2 | Monoaminoxidase B..... | 319 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 5.19.2.1 | Herstellung der Lösungen | 319 |
| 5.19.2.2 | Durchführung des Monoaminoxidase B-Enzymtests | 319 |
| 5.20 | Radiochemie | 320 |
| 5.20.1 | Bestimmung der spezifischen Aktivität | 320 |
| 5.20.2 | Radiosynthese von 2-[4-(2-[¹⁸ F]Fluorethoxy)phenyl]-cyclopropylamin ([¹⁸ F]KGE048) | 321 |
| 5.20.3 | log <i>D</i> -Wert-Bestimmung von 2-[4-(2-[¹⁸ F]Fluorethoxy)phenyl]- cyclopropylamin ([¹⁸ F]KGE048) | 322 |
| 5.20.4 | Serumstabilität von 2-[4-(2-[¹⁸ F]Fluorethoxy)phenyl]- cyclopropylamin ([¹⁸ F]KGE048) | 322 |
| 5.21 | <i>In-vivo</i> PET-Studien der Biodistribution | 323 |
| 5.21.1 | Kleintier-PET/CT und PET/MRI | 323 |
| A | Anhang | 324 |
| A.1 | Abkürzungsverzeichnis | 324 |
| A.2 | Literaturverzeichnis | 328 |