



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Synthese eines PET-Precursors mit
MCH-R1-antagonistischer Wirkung

Verfasserin

Katharina Köberl

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt.
Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt.
Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuer:

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

Vorwort

Die experimentellen Arbeiten zu der vorliegenden Diplomarbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von März bis Juli 2010 durchgeführt.

Bei ao. Univ.-Prof. Mag Dr. Helmut Spreitzer möchte ich mich herzlich für die Betreuung und die Möglichkeit, die Diplomarbeit an seinem Department durchführen zu können, bedanken.

Weiterer Dank gebührt Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren, Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und Mag. Johannes Theiner für die Durchführung der Elementaranalysen.

Speziell bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin Mag. Evi Schirmer, die mich mit sehr viel Engagement durch diese Arbeit begleitet hat und stets ein offenes Ohr für alle Fragen hatte.

Ebenso hervorzuheben sind Dr. Karem Shanab und Mag. Birgit Bornatowicz, bei denen ich mich für ihre Ratschläge und Hilfestellungen bedanken möchte.

Allgemein möchte ich beim gesamten Department für Arzneistoffsynthese für das lustige und angenehme Arbeitsklima bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern, die mir das Studium der Pharmazie ermöglicht haben, möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung und Motivation danken. Danke auch an meine lieben Geschwister Franziska und Martin, die mich stets auf den Boden der Tatsachen zurückholen, und an meine Großeltern, die immer an mich geglaubt haben.

All meinen großartigen Freunden und Studienkollegen, die mit mir in den letzten Jahren durch alle Höhen und Tiefen gegangen sind und mir eine große Stütze waren, möchte ich lieben Dank aussprechen.

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders bei meinem Freund Stefan bedanken, der mir mit unendlicher Geduld und unentbehrlichem fachlichem Rat bei dieser Arbeit zur Seite gestanden ist.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Radiopharmazie	1
1.1.1	Die radioaktive Umwandlung	1
1.1.1.1	α -Strahlung.....	1
1.1.1.2	β -Strahlung	2
1.1.1.2.1	β -Strahlung (Elektronen-Strahlung)	2
1.1.1.2.2	β^+ -Strahlung (Positronen-Strahlung)	3
1.1.1.3	γ -Strahlung	3
1.1.2	Radiopharmaka.....	4
1.1.2.1	Radiotherapeutika	5
1.1.2.2	Radiodiagnostika	5
1.1.3	Positronen-Emissions-Tomographie.....	6
1.1.3.1	Produktion von Radionukliden für die PET.....	6
1.1.3.1.1	Das Zyklotron.....	7
1.1.3.1.2	Der Radionuklidgenerator	9
1.1.3.1.3	Reaktorbestrahlung.....	10
1.1.3.2	Die Herstellung des PET-Tracers	11
1.1.3.3	Die Messung	12
1.1.3.4	Anwendung der PET.....	15
1.2	Adipositas.....	17
1.2.1	Ätiologie der Adipositas.....	19
1.3	Regulation der Energiehomöostase.....	21
1.3.1	Das melaninkonzentrierende Hormon	25

1.3.2	Die MCH-Rezeptoren	26
1.3.3	Der MCH-R ₁ -Antagonist <i>rac</i> SNAP-7941	28
2	Eigene Untersuchungen	29
2.1	Zielsetzung	29
2.2	Konventionelle Synthesen	31
2.2.1	Synthese von <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid	31
2.2.2	Synthese von Methyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	33
2.2.3	Synthese von <i>rac</i> SNAP-7941: Methyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat.....	35
2.2.4	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat.....	37
2.2.5	Versuch der Synthese von <i>tert</i> -Butyl-SNAP: <i>tert</i> -Butyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat.....	40
2.3	Mikrowellensynthesen.....	42
2.3.1	Versuche der Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat.....	42
2.3.2	Versuch der Darstellung von Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat.....	44
2.3.3	Versuch der Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat.....	45
2.3.4	Versuche der Darstellung der SNAP-Säure: 3-((3-(4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure	46
3	Experimenteller Teil	48
3.1	Gerätedaten	48
3.2	Synthesen	49

3.2.1	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat	49
3.2.2	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat	49
3.2.3	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat	50
3.2.4	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carboxylat	51
3.2.5	Synthese von <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid	51
3.2.6	Synthese von Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	52
3.2.7	Synthese von Methyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	53
3.2.8	Synthese von <i>rac</i> SNAP-7941: Methyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	55
3.2.9	Synthese von 5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion	57
3.2.10	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-methoxy-3-oxobutanoat	58
3.2.11	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	59
3.2.12	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	61
4	Literaturverzeichnis	63
5	Anhang	69
	Abkürzungsverzeichnis	71
	Spektren	75
	Zusammenfassung	87
	English Summary	89
	Lebenslauf	91

1 Einleitung

1.1 Radiopharmazie

1.1.1 Die radioaktive Umwandlung

Jeder Atomkern besteht aus Neutronen und Protonen, die übergreifend als Nukleonen bezeichnet werden. Zwischen diesen treten unterschiedliche Wechselwirkungskräfte auf. Einerseits stoßen die Protonen einander aufgrund elektromagnetischer Kräfte ab, andererseits bestehen zwischen allen Nukleonen anziehende Kernkräfte.¹

Instabile Atomkerne besitzen die Eigenschaft, sich spontan unter Energieabgabe in eine stabilere Konfiguration umzuwandeln. Dieser Vorgang wird als radioaktive Umwandlung oder auch als radioaktiver Zerfall bezeichnet. Die dabei freiwerdende Energie wird in Form von unterschiedlichen Strahlungsarten vom Atomkern abgegeben – teils als kinetische Energie mit geladenen Teilchen, teils als elektromagnetische Strahlungsenergie in Form von Photonen.^{1,2}

1.1.1.1 α -Strahlung

Bei dieser monoenergetischen Strahlungsart, die vor allem bei Nukliden mit Ordnungszahl größer 83 auftritt, wird aus dem Mutterkern ein zweifach positiv geladener Heliumkern, bzw. ein Zusammenschluss von vier Nukleonen, zwei Protonen und zwei Neutronen, emittiert. Der Mutterkern wird also um vier Nukleonenmassen leichter.^{1,3}

Aufgrund der hohen Masse des α -Teilchens ist seine Reichweite sehr gering, in der Luft beträgt diese nur wenige Zentimeter, in menschlichem Gewebe nur einige Mikrometer. Die Strahlenbelastung durch äußere Exposition ist also sehr gering. Beim Umgang mit α -Strahlern genügt zum äußeren Schutz vor radioaktiver Strahlung bereits ein geringer Abstand oder ein Blatt Papier.³

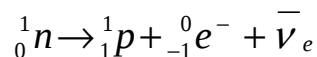
Eine direkte Kontamination oder gar Inkorporierung eines α -Strahlers ist jedoch sehr gefährlich und sollte unbedingt vermieden werden, da diese eine sehr hohe Ionisationswirkung, häufig eine lange Halbwertszeit und knochenaffine Eigenschaften haben, woraus sich eine lange biologische Halbwertszeit mit entsprechend hoher Strahlenbelastung ergibt. Daher werden α -Strahler auch nicht zu diagnostischen Zwecken eingesetzt.^{1,3}

1.1.1.2 β -Strahlung

β^- - und β^+ -Übergänge werden auch isobare Übergänge genannt, da sich bei diesen Zerfallsarten zwar die Ladung, nicht aber die Massenzahl des zerfallenen Atomkerns ändert. Bei diesen wird im Kern ein überschüssiges Nukleon umgewandelt.¹

1.1.1.2.1 β -Strahlung (Elektronen-Strahlung)

β^- -Strahlung tritt bei Kernen mit Neutronenüberschuss auf. Bei dieser wandelt sich im Kern ein Neutron (n) unter Emission eines Elektrons (e^-), dem so genannten β^- -Teilchen, in ein Proton (p) um. Daneben entsteht noch ein weiteres Teilchen, das masse- und ladungslose Antineutrino ($\bar{\nu}_e$). Das Elektron und das Antineutrino übernehmen dabei die bei der radioaktiven Umwandlung freiwerdende Energie. Die Ordnungszahl des Nuklid erhöht sich dabei um 1.^{1,3}

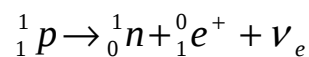


Da es sich bei der β^- -Strahlung um Elektronen, also kleinere und leichtere Teilchen als bei der α -Strahlung handelt, ist ihre Reichweite auch größer. In der Luft beträgt diese je nach Energiegehalt mehrere Zentimeter bis Meter, im menschlichen Gewebe mehrere Zentimeter. Deshalb ist beim Umgang mit β^- -Strahlern im Gegensatz zu α -

Strahlern durchaus auf eine geeignete Abschirmung zum Schutz vor äußerer Bestrahlung zu achten.³

1.1.1.2.2 β^+ -Strahlung (Positronen-Strahlung)

In protonenreichen radioaktiven Kernen wird ein Proton (p) in ein Neutron (n) umgewandelt. Dabei werden ein Neutrino (ν_e) und ein Positron β^+ (e^+) aus dem Kern emittiert, die die bei der Umwandlung frei werdende Energie übernehmen. Die Ordnungszahl des Tochternuklids beträgt um 1 weniger als die des Mutternuklids.^{1,3}



Das Positron besitzt die gleiche Masse und entgegengesetzte Ladung eines Elektrons und stellt somit das Antiteilchen des Elektrons dar. Da in unserer Materie Elektronen in der Überzahl vorhanden sind, findet ein Positron praktisch überall ein Elektron als Partner. Sobald die beiden Teilchen aufeinander treffen, bilden sie das sehr kurzlebige Positronium. Dieser Zustand dauert jedoch nur etwa 10^{-10} Sekunden, dann folgt die Annihilation, ein Vorgang bei dem die Ruheenergien des Positrons und des Elektrons unter Zerfall des Positroniums in elektromagnetische Strahlung umgewandelt werden. Diese Vernichtungsstrahlung wird in Form von zwei γ -Quanten emittiert, die je eine Energie von 511 keV besitzen und in entgegengesetzte Richtungen, in einem Winkel von nahezu 180° , gleichzeitig mit Lichtgeschwindigkeit auseinander fliegen.^{3,4}

Die hochenergetische Vernichtungsstrahlung fällt in das Energiespektrum von Gammastrahlen, deshalb sind bei Positronenstrahlern die gleichen Schutzmaßnahmen wie bei Gammastrahlern zu treffen.³

1.1.1.3 γ -Strahlung

Der γ -Zerfall ist ein isobarer und isotoper Vorgang, da die Nukleonen- und Protonenzahl des Mutterkerns unverändert bleiben. Diese Strahlungsart tritt sowohl in

Verbindung mit α - als auch mit β -Strahlung auf. Nach einem α - oder β -Zerfall verbleibt der entstandene Kern zumeist in einem energetisch angeregten Zustand, ohne dass eine Teilchenemission möglich ist. Die verbliebene Anregungsenergie gibt der Kern in Form elektromagnetischer Wellen, den monoenergetischen γ -Strahlen, ab, während er in seinen energetisch niedriger liegenden Grundzustand übergeht. Man spricht häufig auch von Photonen oder γ -Quanten, da sich diese hochenergetischen Wellen teilweise auch wie Teilchen verhalten.^{1,3}

Wenn der Kern direkt nach dem α - bzw. β -Zerfall in seinen energetisch stabilen Grundzustand zerfällt, so können diese Umwandlungen auch ohne γ -Zerfall stattfinden. Ebenso gibt es auch Fälle reinen γ -Zerfalls, etwa wenn ein Isotop in zwei energetisch unterschiedlichen Formen vorliegt.³

1.1.2 Radiopharmaka

Bei nuklearmedizinischen Verfahren wird dem Patienten ein Radiopharmakon appliziert, das beim radioaktiven Zerfall Strahlung abgibt, die außerhalb des Körpers zur Beobachtung der Stoffwechselvorgänge detektiert werden kann (Diagnostik) oder in bestimmten Geweben zu einer therapeutisch gewünschten Strahlenwirkung führt (Therapie).⁵

Nur wenige Radionuklide können in ihrer ursprünglichen Form eingesetzt werden. Meist wird ein Radionuklid in eine Verbindung, den Träger, eingebaut, möglichst ohne das biologische Verhalten dieser Verbindung zu beeinflussen. Beide zusammen, der Träger und das Radionuklid werden als Radiopharmakon oder in der nuklearmedizinischen Diagnostik auch als Tracer bezeichnet. Man verwendet Verbindungen, deren Verteilung bzw. Metabolisierung im Körper bekannt ist und die eine erhöhte Affinität zu dem Gewebe, das untersucht werden soll haben.^{3, 5} Sollen Aussagen über die Rezeptorbindung getroffen werden, ist eine hohe Spezifität und Selektivität des Liganden zu seinem Target wichtig.⁶

1.1.2.1 Radiotherapeutika

Für die nuklearmedizinische Therapie werden β^- -, seltener α -Strahler, mit längerer Halbwertszeit bevorzugt, da hier die Strahlenwirkung im Vordergrund steht.³

1.1.2.2 Radiodiagnostika

Für die nuklearmedizinische Diagnostik von Bedeutung sind β^+ - oder γ -Strahler mit kurzer Halbwertszeit, da deren emittierte Strahlungen dickere Gewebeschichten durchdringen können, und somit eine ausreichende Reichweite besitzen, um auch noch außerhalb des Körpers nachgewiesen werden zu können. Die kurze Halbwertszeit soll eine möglichst geringe Strahlen-Exposition des Patienten gewährleisten.

Die Möglichkeit der Nutzung der nuklearmedizinischen Diagnostik am lebenden Menschen ist von den zwei folgenden Grundsätzen abhängig:

- Der Organismus kann bei Stoffwechselvorgängen nicht zwischen den unterschiedlichen Isotopen eines Elements unterscheiden.
- Die eingesetzten radioaktiven Atome können in so geringen Mengen angewendet werden, dass eine Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen hierdurch nicht stattfindet.

Zu den nuklearmedizinischen diagnostischen Untersuchungen gehören neben der Szintigraphie die modernen tomographischen Verfahren, PET – Positronen-Emissions-Tomographie und SPECT – Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie. Diese machen eine dreidimensionale Darstellung der regionalen und zeitlichen Verteilung von Radiopharmaka im Körper möglich und liefern somit Informationen über Organfunktionen und funktionelle Störungen.²

1.1.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine nicht-invasive Methode, die Positronen-strahlende Nuklide zur in-vivo-Diagnostik physiologischer Prozesse auf molekularer Ebene nutzt.

Die diagnostische Messung mittels PET besteht aus folgenden Prozessen:

- die Erzeugung der Positronen-strahlenden Radionuklide
- die radioaktive Markierung organischer Verbindungen mit den Positronen-strahlern
- die Applikation des Radiopharmakons
- die Messung der lokalen Radioaktivitätskonzentrationen mittels PET-Scanner
- die Verknüpfung der gemessenen Radioaktivitätskonzentrationen mit physiologischen Parametern mit Hilfe einer mathematischen Beschreibung der untersuchten biologischen Vorgänge³

1.1.3.1 Produktion von Radionukliden für die PET

Die meisten medizinisch verwendeten Radionuklide kommen nicht in der Natur vor, sondern müssen künstlich hergestellt werden. Im Gegensatz zu einigen Radionukliden der konventionellen Nuklearmedizin, die aufgrund einer ausreichend langen Halbwertszeit in größeren Mengen hergestellt werden und für eine gewisse Zeit auf Lager genommen werden können, müssen die extrem kurzlebigen Radionuklide für die PET zumindest täglich oder sogar direkt für jede Untersuchung neu hergestellt werden. In der Regel ist das Vorhandensein der notwendigen Geräte vor Ort zur Herstellung von PET-Nukliden notwendig.³

Die hauptsächlich eingesetzten PET-Nuklide sind ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C und ^{13}N , die mittels kleiner Zyklotrone hergestellt werden. ^{82}Rb und ^{68}Ga können als Generatorkern mit

wesentlich geringerem Aufwand erzeugt werden. Ihr Vorteil besteht darin, dass für ihre Verfügbarkeit kein Zyklotron vor Ort vorhanden sein muss.⁷

Radioisotop	Halbwertszeit
F-18	110 min
C-11	20 min
N-13	10 min
O-15	2 min
Rb-82	1,3 min
Ga-68	68 min

Tabelle 1:⁷ Die wichtigsten PET-Nuklide

1.1.3.1.1 Das Zyklotron

Radionuklide können unter anderem durch Beschuss von Atomkernen mit geladenen Teilchen, wie Protonen, Deuteronen oder α -Teilchen, künstlich hergestellt werden. Mittels eines Teilchenbeschleunigers werden diese positiv geladenen Teilchen auf eine hohe kinetische Energie gebracht, um die positive Ladungsbarriere des Atomkerns überwinden und in diesen eindringen zu können.

Das Zyklotron ist ein Teilchenbeschleuniger, der zur Herstellung der medizinisch relevanten PET-Nuklide verwendet wird. Es besteht aus zwei D-förmigen, hohlen Elektroden, die über eine Wechselspannungsquelle verbunden sind. Durch das in diesem Spalt wirkende elektrische Feld werden die Teilchen auf die nötige Energie beschleunigt. Zentral angeordnet befindet sich eine Ionenquelle, in der aus Wasserstoffgas oder Deuteriumgas die zu beschleunigenden Protonen bzw. Deuteronen hergestellt werden. Senkrecht zur Ebene der Teilchenbahn wirkt von außen ein magnetisches Feld, wodurch die beschleunigten Ionen auf eine spiralförmige Bahn gelenkt werden. Die Beschleunigungsstrecke muss unter Hochvakuum stehen, um zu verhin-

dern, dass die Ionen einen Teil ihrer kinetischen Energie beim Zusammenstoßen mit Gasmolekülen wieder verlieren.

Die in der Ionenquelle erzeugten Teilchen treten nun mit ihrer Anfangsgeschwindigkeit aus dem elektrischen Feld in eines der D-förmigen Segmente ein. In diesem wirkt nicht mehr das elektrische Feld auf sie ein, sondern nur noch die Feldlinien des magnetischen Feldes, die die Teilchen gemäß der Lorentzkraft auf eine Kreisbahn lenken. Die Teilchen durchlaufen nun das erste Segment in einem Halbkreis und kommen schließlich wieder in den Segmentzwischenraum, in dem sie in Richtung auf das andere Segment beschleunigt werden, das sie wiederum unter Einwirkung der Lorentzkraft in einer Halbkreisbahn durchdringen. Dieser Vorgang wiederholt sich einige Male. Für jeden Durchlauf eines Segments benötigen die Teilchen genau die gleiche Zeit, denn während sich ihre Geschwindigkeit kontinuierlich erhöht, nimmt auch der Radius der Halbkreisbahn aufgrund der steigenden Zentrifugalkraft, die mit der steigenden kinetischen Energie des Teilchens einhergeht, zu. Die Teilchen erreichen das Zwischensegment immer genau dann, wenn sich die Polarität der Wechselspannungsquelle umgekehrt hat, und werden somit wiederum in Richtung des anderen Segments beschleunigt. Sie durchlaufen das Zyklotron in einer Spiralbahn, bis sie am Ende der Beschleunigungsstrecke durch einen Auslenkmagneten ausgekoppelt und auf ein Target geschossen werden. In dem Target sind die jeweiligen nicht radioaktiven Ausgangsstoffe in flüssigen oder gasförmigen Zustand enthalten, die dann durch den eindringenden Ionenstrahl zu Radionukliden umgewandelt werden.^{3,8}

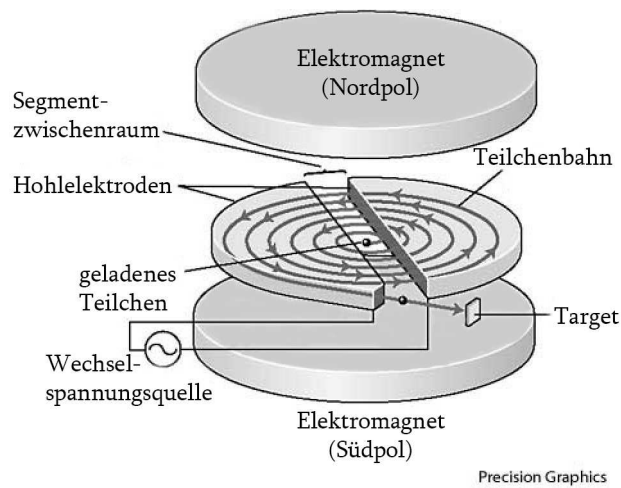


Abbildung 1:⁹ Schematische Darstellung eines Zyklotrons, adaptiert nach American Heritage Science Dictionary

1.1.3.1.2 Der Radionuklidgenerator

Das Prinzip des Radionuklidgenerators beruht auf der Umwandlung eines langlebigen Mutternuklids, das ausgehend von stabilen, nicht radioaktiven Materialien durch Kernreaktionen gewonnen wird, in sein kurzlebiges Tochternuklid. Das Mutternuklid ist hierfür in einem System, meistens in einer durch Blei abgeschirmten Säule, auf einem geeigneten Trägermaterial gebunden. Dort zerfällt es nach und nach in sein Tochternuklid, das dann aufgrund der mit dem Zerfall verbundenen Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften mittels geeigneter Elutionsmittel aus dem Generator gewonnen wird. Sämtliche heutige Radionuklidgeneratoren arbeiten nach dem Prinzip der Säulenchromatographie. Bei der Entnahme des Tochternuklids muss durch spektroskopische Bestimmung der Strahlenenergie des Eluats überprüft werden, ob nicht zusätzlich auch Mutternuklid von der Säule gespült wurde. Dieser so genannte Mutternuklid-Durchbruch hätte eine gesundheitsschädliche, erhöhte Strahlenbelastung des Patienten zur Folge. Das restliche, noch nicht zerfallene Mutternuklid verbleibt auf der Säule und unterliegt weiter dem radioaktiven Zerfall, so dass nach einer bestimmten

Wartezeit erneut Tochternuklid vom Generator gewonnen werden kann. Die Entnahmen können so lange fortgesetzt werden, bis die Menge des Mutternuklids einen kritischen Wert unterschreitet und damit die Aktivität des Tochternuklids zu gering ist.^{1,3}

	Mutternuklid	Tochternuklid
Halbwertszeit	Zn-62	Cu-62
	9,2 h	9,7 min
Halbwertszeit	Ge-68	Ga-68
	271 d	68,3 min
Halbwertszeit	Sr-82	Rb-82
	25 d	1,3 min

Tabelle 2:³ Klinisch relevante Generator-produzierte PET-Nuklide

1.1.3.1.3 Reaktorbestrahlung

Diese Methode zur Herstellung radioaktiver Nuklide ist für die PET vor allem zur Herstellung der langlebigen Mutternuklide, die in Radionuklidgeneratoren zu den jeweiligen Tochternukliden umgewandelt werden, relevant.

In einem Kernreaktor werden natürlich vorkommende Materialien mit Neutronen bestrahlt und lösen so eine Kernreaktion aus. Durch Einfang der Neutronen entstehen Radionuklide, die ihren Neutronenüberschuss nun wiederum durch β -Zerfall zu stabilisieren versuchen.³

1.1.3.2 Die Herstellung des PET-Tracers

In der Positronen-Emissions-Tomographie besitzen die generatorproduzierten Nuklide geringere Bedeutung als die zyklotronproduzierten Nuklide.

Die Radionuklide, die im Zyklotron bzw. im Generator hergestellt wurden, müssen in den meisten Fällen zunächst noch in eine (meist organische) Verbindung, die dem Patienten appliziert werden soll, eingebracht werden.³

Bei allen generatorproduzierten PET-Nukliden, wie z.B. ^{82}Rb und ^{68}Ga , handelt es sich um Metalle, sie können also nur über Komplexbindungen in ein Radiopharmakon eingebaut werden, nicht jedoch über kovalente Bindungen wie die gängigen PET-Nuklide (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C und ^{13}N). Komplexbindungen bieten zwar den Vorteil, dass sie sich unter den entsprechenden Bedingungen praktisch von selbst ausbilden, sie führen jedoch nicht nur zu Einschränkungen in der Zahl der möglichen zu markierenden Verbindungen, sondern meistens auch zu strukturellen Abweichungen des Radiopharmakons von seinen physiologischen bzw. arzneilichen Vorbildern und damit auch zu möglichen Änderungen seiner pharmakologischen Eigenschaften.

Die zyklotronproduzierten PET-Nuklide werden über die wesentlich stärkere kovalente Bindung in das Zielmolekül eingebaut. Somit können auch physiologische Stoffe bzw. Arzneimittel markiert werden, die sich nur durch das radioaktive Isotop von der natürlichen Substanz bzw. vom Wirkstoff unterscheiden. Diese Bindung wird über eine chemische Synthese geknüpft, die sich im Grunde nicht von den klassischen Reaktionen der präparativen Chemie unterscheidet. Da es sich bei den Ausgangsreagentien jedoch um kurzlebige PET-Nuklide handelt, sollte die Synthese direkt an die Herstellung des Radionuklids geknüpft sein und auf zeitintensive Arbeitsschritte verzichtet werden. Die Synthesen werden meist so konzipiert, dass es möglich ist, den PET-Tracer in automatischen Synthesemodulen oder mittels Roboter herzustellen.³

1.1.3.3 Die Messung

Dem Patienten wird ein positronenemittierendes Radiopharmakon verabreicht, meist intravenös, seltener oral oder auch inhalativ, das eine möglichst hohe Affinität zu dem zu untersuchenden Körpergewebe besitzt. Nach Applikation des PET-Tracers muss eine gewisse Zeit abgewartet werden, bis sich dieser im Zielorgan angereichert hat.

Die emittierten Positronen besitzen in elektronenreicher Materie wie Gewebe eine sehr geringe Reichweite, in der Regel wenige Zehntel Millimeter bis zu wenigen Millimetern. Die im Annihilationsprozess entstehenden γ -Quanten durchdringen jedoch das Gewebe und sind auch noch außerhalb des Körpers nachweisbar. Die Positronen-Emissions-Tomographie beruht auf der Detektion der beiden entstandenen γ -Quanten nach dem Koinzidenzprinzip (*annihilation coincidence detection*) mittels PET-Scanner bzw. PET-Tomograph. Bei der PET wird also nicht der Ort der Positronenemission, sondern der Ort der Positronenvernichtung gemessen, wodurch es zu einer gewissen Ungenauigkeit der Messung kommt. Ein PET-Scanner besteht heutzutage aus mehreren Detektoren, die ringförmig in mehreren Reihen um den Patienten angeordnet sind oder in Blockdetektoren zusammengefasst um den Patienten rotieren. Werden nun zwei Annihilations-Photonen nahezu gleichzeitig in zwei gegenüberliegenden Detektoren registriert, so kann man daraus schließen, dass der Positronenzerfall entlang einer gedachten Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren (*line of response*) stattgefunden hat. Die Verteilung des Radiopharmakons kann man über die Schnittpunkte dieser gedachten Linien errechnen. Je mehr Linien einen solchen Schnittpunkt durchlaufen, desto höher war die Konzentration des Radiopharmakons.

Je kleiner die Querschnitte der verwendeten Detektoren sind, desto besser ist die räumliche Auflösung. Um zusätzlich eine hohe Empfindlichkeit zu erhalten, schaltet man einen ganzen Fächer von gegenüberliegenden Detektoren in Koinzidenz.^{3, 4, 10, 11}

Die Gleichzeitigkeit bzw. Koinzidenz wird angenommen, wenn die Signale innerhalb eines bestimmten Koinzidenzfensters, einem Zeitintervall von 6-12 Nanosekunden, gemessen wurden. Dessen Größe variiert je nach verwendetem Detektorsystem und ist notwendig, um einerseits mögliche Unterschiede in der elektronischen Signalweiterleitung auszugleichen und andererseits aufgrund der unterschiedlichen Distanzen zwischen Annihilations-Ort und den Detektoren.⁴

Prinzipiell wäre es möglich über die Differenzen der Detektionszeiten der Photonen den Ort der Annihilation entlang der Linie zwischen den beiden Detektoren zu bestimmen (*time of flight*). Allerdings ist die Zeitdifferenz zu kurz, um mit den heutigen Technologien den genauen Punkt lokalisieren zu können. Time-of-flight-PET wird jedoch genutzt, um anhand der Zeitdifferenz zu erkennen, ob zwei innerhalb des Koinzidenzfensters gemessene Signale tatsächlich von einer Annihilation stammen und um den Ort der Annihilation auf der line of response einzugrenzen.^{4, 12, 13} Denn neben den erwünschten echten Koinzidenzen (*true*s), bei denen beide registrierten γ -Quanten von einem Positronenzerfall stammen, erhält man auch einige Fehlsignale. Wird eines oder werden beide γ -Quanten vor dem Nachweis im Patienten gestreut, so erhält man unerwünschte Streukoinzidenzen (*scattered true*s), werden zwei koinzidente γ -Quanten, die aus zwei unterschiedlichen Positronenzerfällen hervorgehen, detektiert, so spricht man von zufälligen Koinzidenzen (*random*s). Werden auch diese Fehlsignale registriert und von der Ausleseelektronik nicht als solche erkannt, erhält man ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise-ratio*).¹ Mittels Time-of-flight-PET können die Fehlsignale besser von den echten Koinzidenzen unterschieden und die Bildqualität verbessert werden.^{4, 12, 13}

Die meisten heutigen, für die Diagnostik typischen PET-Scanner bestehen aus mehreren kleinen Szintillationskristallen, die zu Blöcken zusammengefasst jeweils einem Photomultiplier bzw. Sekundärelektronenvervielfacher zugeordnet werden. Der Szintillationskristall besteht zumeist aus Bismutgermanat oder Lutetiumoxyorthosilicat und besitzt die Eigenschaft, Licht im sichtbaren Bereich des elektromagnetischen

Spektrums zu emittieren, sobald ein hochenergetisches γ -Quant auf ihm auftrifft. Die Menge der emittierten Lichtquanten ist proportional zur Menge der γ -Quanten und dient somit auch der quantitativen Erfassung der radioaktiven Strahlung.^{1, 4, 10}

Die elektrischen Signale werden mithilfe eines nachgeschalteten Rechners ausgewertet. Dieser korrigiert die gemessenen Signale um einige Faktoren und rekonstruiert über geeignete mathematische Algorithmen ein dreidimensionales tomographisches Bild (Szintigramm), bei dem die Signalintensität proportional zur Menge des Radiopharmakons ist und die räumliche Verteilung des radioaktiv markierten Tracers somit auch quantitativ abgebildet wird. Durch die Aufnahme mehrerer Bilder über einen gewissen Zeitraum, wird die Gewebekonzentration des Radiopharmakons als Funktion der Zeit gemessen und der Ablauf spezifischer biologischer Prozesse kann ermittelt werden.^{1, 3}

Um die Bildauflösung zu verbessern, kombinieren nahezu alle heutigen Geräte die Koinzidenzmessung mittels Gammakamera mit einem CT-Scanner bzw. in neueren Verfahren auch mit MRT in so genannten Hybridgeräten. Somit erhält man einerseits anatomische als auch funktionale Bilder, die dann mittels geeigneter Software überlagert werden.¹¹

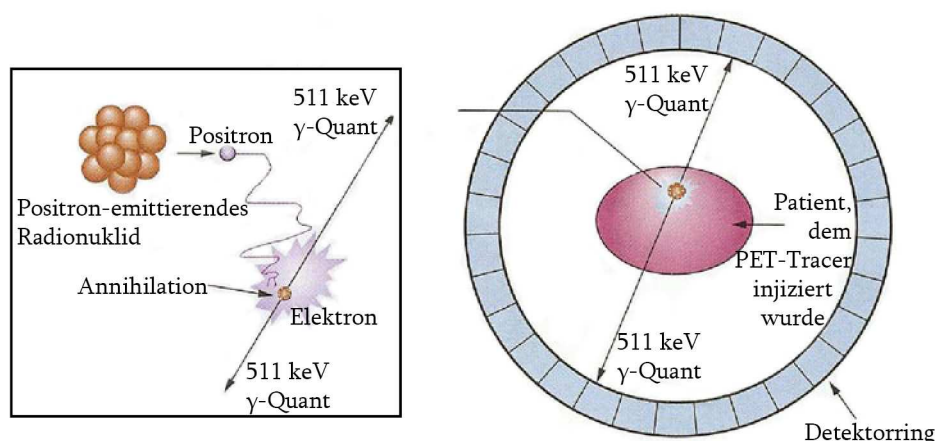


Abbildung 2:¹⁴ Annihilation und Detektion der γ -Quanten mittels PET-Detektorring, adaptiert nach CellSight Technologies

1.1.3.4 Anwendung der PET

Der PET kommt eine große Bedeutung in der medizinischen Diagnostik und bei der Therapieüberwachung nach Operationen und/oder bei Arzneimittelgabe in der Neurologie, der Kardiologie, sowie der Onkologie zu.

Die Onkologie ist das größte Anwendungsgebiet der PET. Da Tumoren wie das Dickdarmkarzinom, das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, maligne Melanome und maligne Lymphome einen erhöhten Stoffwechsel und somit auch eine erhöhte Glucoseaufnahme besitzen, wird für ihren diagnostischen Nachweis das am häufigsten verwendete Radiopharmakon der PET, die [^{18}F]Fluor-2-desoxyglucose ([^{18}F]FDG), eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Glucosemolekül, dessen Hydroxylgruppe in Position 2 durch ein radioaktives ^{18}F -Atom ausgetauscht wurde. Dieses reichert sich nach der Applikation vor allem in Geweben mit erhöhtem Glucosebedarf, unter anderem in den oben genannten Tumoren an. In der Zelle wird die [^{18}F]FDG durch die Hexokinase phosphoryliert, kann dann jedoch weder weiter abgebaut noch ausgeschleust werden. Es kommt zur Akkumulation, deren Intensität eng mit dem Glucoseverbrauch verknüpft ist. Da jedoch nicht nur Tumorzellen, sondern zum Beispiel auch entzündete Gewebeareale einen erhöhten Glucosebedarf haben und daher auch eine erhöhte Anreicherung von [^{18}F]FDG zeigen, muss eine PET-Untersuchung mit [^{18}F]FDG auf Krebs mit anderen diagnostischen Verfahren kombiniert werden. Neben [^{18}F]FDG existieren noch eine Reihe weiterer PET-Tracer, die in der Onkologie zum Einsatz kommen. Beispiele hierfür sind [^{18}F]Fluordesoxyuridin und [^{18}F]Fluorthymidin, die als Proliferationsmarker in schnell wachsende Tumore eingebaut werden, sowie [^{11}C]Methionin und [^{11}C]Cholin, die bei der Diagnose des Prostatakarzinoms auf eine veränderte Stoffwechselaktivität hindeuten.

In der Neurologie können mit Hilfe radioaktiv markierter Tracer der zerebrale Stoffwechsel und die synaptische Neurotransmitterübertragung dargestellt und so über Ver-

änderungen der Rezeptorendichte eine Reihe von Erkrankungen des Zentralnervensystems diagnostiziert werden. Zum Einsatz kommen unter anderem [^{18}F]Fluor-DOPA, das bei Morbus-Parkinson-Patienten eine verminderte Dopamin-Synthese im Corpus Striatum erkennen lässt, [^{18}F]FDG, die bei Morbus-Alzheimer-Erkrankten einen Verlust von Nervenzellen in der Hirnrinde bzw. bei Epilepsie einen pathologisch veränderten Stoffwechsel in einem Hirnareal erkennen lässt, oder auch radioaktiv markierte Aminosäuren, wie zum Beispiel [^{11}C]Methionin, [^{18}F]Fluorthymidin und [^{18}F]Fluordesoxyuridin, die zur Untersuchung auf das Vorliegen von Hirntumoren dienen.^{2,3}

In der Kardiologie kann mit [^{18}F]FDG-PET die Vitalität von Herzabschnitten durch Überprüfung des Glucosemetabolismus bestimmt werden. Der normale Myokard-Metabolismus wird durch Glucose, Lactat und freie Fettsäuren gedeckt. Nach einem Koronarverschluss kommt es zu einem Kontraktilitätsverlust des ischämischen Myokards. Mittels PET kann hier zwischen vernarbtem Gewebe, das keinerlei Stoffwechselaktivität mehr aufweist, und funktionsgestörtem, aber noch vitalem Gewebe, das eine hohe Anreicherung der [^{18}F]FDG im Verhältnis zum verminderten Blutfluss zeigt, unterschieden werden, um über die Notwendigkeit einer Revaskularisierung in Form eines Bypasses oder einer Angioplastie entscheiden zu können.^{3, 15} Eine weitere kardiologische Anwendung findet PET zur Untersuchung der Myokardperfusion bei Patienten mit der koronaren Herzkrankheit bzw. bei Patienten mit koronaren Risikofaktoren. Durch Injektion eines Perfusionstracer kann die Durchblutung des Myokards beurteilt werden. Hierfür stehen ^{201}Tl -Chlorid, das analog zum Kalium über die Na/K-ATPase des Myokards aufgenommen wird, und die der reinen Flussmessung dienenden Tracer, ^{13}N -markierter Ammoniak, ^{15}O -markiertes Wasser und ^{82}Rb , zur Verfügung.¹⁶ Neben diesen medizinischen Untersuchungen wird die PET vermehrt zur Erforschung biochemischer in-vivo-Funktionen genutzt. Auch zur Bewertung und Aufklärung des Wirkungsmechanismus neu entwickelter Arzneimittel stellt die PET eine geeignete Methode dar.²

1.2 Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen eine schnell wachsende Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung in einer Vielzahl von Ländern dar. Die Adipositas, auch Fettsucht oder Fettleibigkeit genannt, wird als starkes Übergewicht definiert, bei dem der Anteil des Körperfettes an der Körpermasse pathologisch erhöht ist. Um hierbei zwischen Adipositas und Übergewicht zu unterscheiden und die unterschiedlichen Schweregrade der Adipositas zu klassifizieren, entwickelte die WHO eine Wertetabelle, die sich am Body-Mass-Index (BMI) orientiert. Dieser lässt sich mittels Division des Körpergewichts in Kilogramm durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat ermitteln und stellt eine schnelle und einfache Methode dar, um die Prävalenz der Adipositas innerhalb einer Bevölkerungsgruppe und die mit ihr verbundenen gesundheitlichen Folgen abschätzen zu können. Ab einem BMI von 30 liegt nach WHO-Definition eine Adipositas vor.

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 3:¹⁷ Einteilung der Gewichtsklassen nach WHO

Um die regionale Fettverteilung, die ausschlaggebend für die Beurteilung der gesundheitlichen Risiken ist, ermitteln zu können, müssen noch weitere Messungen durchgeführt werden. Zu diesen zählt die Taille-Hüft-Relation (waist-to-hip ratio, WHR), die das Verhältnis zwischen Taillenumfang und Hüftumfang beschreibt, der alleinige Taillenumfang oder die Hautfaltendickemessung, bei der mit einer speziellen Messzange, dem Caliper, an mehreren Körperstellen über die Messung der Hautfaltendicke die subkutane Fettschicht erfasst wird. Die WHR sollte laut WHO bei Männern nicht

über 1 und bei Frauen nicht über 0,85 liegen. Beim Taillenumfang steigen die Risiken einer adipositasassoziierten Krankheit laut WHO bei Männern ab Werten über 94 cm, bei Frauen ab Werten über 80 cm.^{17, 18}

Aufgrund dieser Umfangsmessungen unterscheidet man zwischen zwei unterschiedlichen Fettverteilungsmustern, der androiden und der gynoiden Adipositas. Bei der gynoiden oder peripheren Adipositas besteht eine Fettvermehrung im Bereich der Hüften und der Oberschenkel. Sie kommt häufiger bei adipösen Frauen (85%) als bei adipösen Männern vor. Metabolische Begleitkrankheiten sind bei dieser Form der Fettverteilung nur in geringem Ausmaß häufiger anzutreffen als bei Normalgewichtigen. Die androide, auch abdominale oder viszerale, Adipositas bezeichnet eine Fettvermehrung im inneren Abdominalbereich und wird auch als Stammfettsucht bezeichnet. Die gesundheitlichen Folgen einer abdominalen Adipositas, von der 80% aller adipösen Männer betroffen sind, sind zahlreich. Häufig tritt diese Form der Adipositas begleitet von Hyperinsulinismus, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie in Form des metabolischen Syndroms auf, in dessen Folge sich eine Reihe chronischer Erkrankungen manifestieren können.¹⁹ Zu diesen gehört die Insulinresistenz und in deren Folge ein nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus; Gallenblasenbeschwerden, die zu einer Cholelithiasis führen können; kardiovaskuläre Krankheiten wie koronare Herzkrankheit und Schlaganfall; Hyperurikämie und in der Folge Gicht und Osteoarthritis. Das Auftreten einer Dyslipidämie, die mit erhöhten Triglyzerid- und LDL-Cholesterin- und erniedrigten HDL-Cholesterinspiegeln einhergeht, ist durch das vermehrte viszerale Fettdepot begünstigt.²⁰ Auch das Risiko an bestimmten Krebsformen, besonders an hormonabhängigen wie z.B. Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen,^{21, 22} und gastrointestinalen wie z.B. Gallenblasen- oder colorektalem Krebs,²³ zu erkranken, ist erhöht. Aufgrund all dieser gesundheitlichen Risiken ist die Gefahr eines frühzeitigen Todes bei einer abdominalen Adipositas stark erhöht. Da der Taillenumfang enger mit der viszeralen Fettverteilung und den damit verbundenen Folgeerkrankungen korreliert, können dadurch mehr Risikopersonen identifiziert werden. Er wird von der WHO zur

Einschätzung der Gefahr der Entwicklung adipositasassoziierter Erkrankungen empfohlen.^{17, 18}

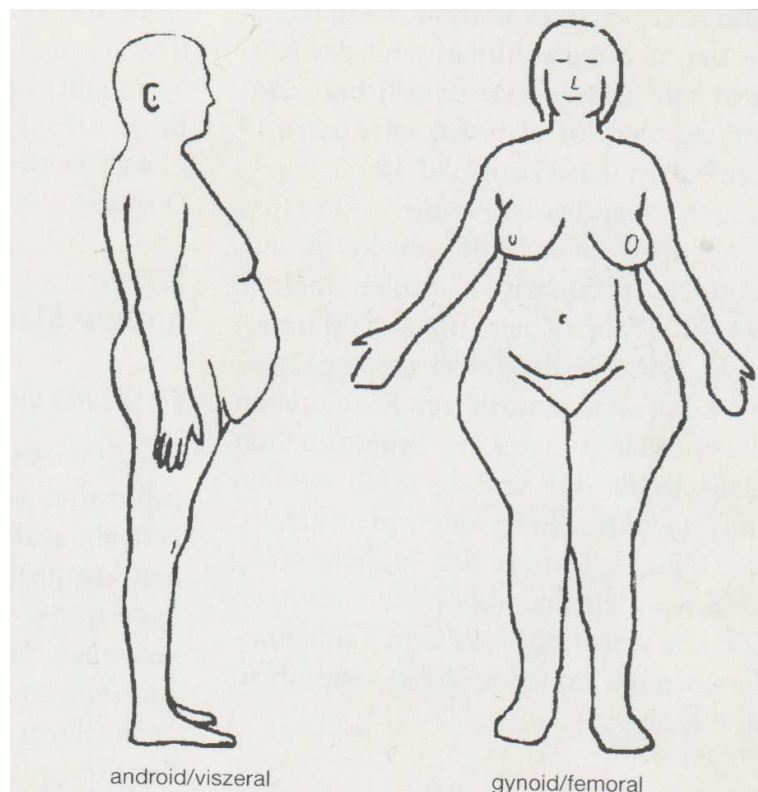


Abbildung 3:¹⁸ Androide und gynoide Fettverteilung

1.2.1 Ätiologie der Adipositas

Die erhöhte Prävalenz der Adipositas im Vergleich zu den vergangenen Jahrzehnten lässt sich nicht rein alimentär erklären. Ein fehlerhaftes, zum überflüssigen Nahrungskonsum neigendes Essverhalten, das oft bereits in der Familie oder durch die soziale Umgebung erlernt wurde, trägt zwar nicht unerheblich zur Gewichtszunahme bei, für die Entwicklung einer Adipositas bilden jedoch wahrscheinlich mehrere Faktoren die Ursache.¹⁸

Unter anderem spielen sozioökonomische Faktoren eine große Rolle. So ist Adipositas häufiger bei Personen mit einem niedrigeren sozialen Status und einem niedrigeren Bildungsniveau anzutreffen. Dort geht sie meist mit erheblichen psychosozialen Nachteilen einher. Auch ist bei Adipösen häufig eine verminderte körperliche Aktivität zu beobachten.²⁴

Ebenso können genetische Prädispositionen der Grund für Adipositas sein. Dabei sind monogenetische Erscheinungsformen äußerst selten, meist liegt eine polygenetische Erkrankung vor.¹⁸ In Adoptionsstudien wurde gezeigt, dass das Gewicht der Adoptierten nicht mit dem der Adoptiveltern, sondern mit dem der biologischen Eltern, und hier enger mit dem der biologischen Mutter korrelierte.²⁵ In Zwillingsstudien wurde zudem neben einer vererbten Zunahme an Körperfettmasse die noch stärkere Vererblichkeit der Zunahme an viszeralem Fett festgestellt.²⁶

Eine Adipositas kann auch sekundär durch eine andere Krankheit oder durch Medikamente verursacht sein. Zu den Krankheiten mit sekundärer Adipositas zählen unter anderen die Hypothyreose, die bei etwa 5% aller Adipösen besteht und bei der ein reduzierter Grundumsatz zur Gewichtszunahme führt,²⁷ Morbus Cushing, bei dem erhöhte Kortisol-Spiegel die Lipogenese begünstigen, das polyzystische Ovar-Syndrom, bei dem die Lipogenese durch erhöhte Androgenspiegel gesteigert ist und der hypothalamische Symptomenkomplex, bei dem die Zentren für Hunger und Sättigung durch eine Störung im Hypothalamus geschädigt sind. Auch einige seltene genetische Syndrome, wie das Prader-Willi-Syndrom oder das Bardet-Biedl-Syndrom, die noch mit weiteren Anomalien einhergehen, lösen eine sekundäre Adipositas aus. Zu den Pharmaka mit adipogener Wirkung zählen einige Arzneistoffe der Antidepressiva und Neuroleptika, die durch Stimulation von Hunger und Appetit längerfristig zu einer Gewichtszunahme und somit zu einer Adipositas führen können. Auch einige Antidiabetika und eine Reihe von Hormonen, wie Insulin, Kortisol, Kontrazeptiva und Androgene, führen zur Gewichtszunahme.¹⁸

1.3 Regulation der Energiehomöostase

Um den Energiebedarf auch in Zeiten von Nahrungsmangel sichern zu können, entwickelte der Mensch im Laufe der Evolution physiologische Mechanismen. Diese scheinen aber in unseren heutigen, zum Teil im Nahrungsüberfluss lebenden Gesellschaften, ihre Wichtigkeit verloren zu haben. So sind Personen, bei denen die physiologischen Energiesparmechanismen stark ausgebildet sind, gefährdet, unter den modernen Bedingungen eine Adipositas zu entwickeln.²⁸

Der Entwicklung einer Adipositas liegt eine langfristig unausgeglichene Energiehomöostase mit einer positiven Energiebilanz zugrunde. Somit kann sowohl eine erhöhte Energiezufuhr als auch ein erniedrigter Energieverbrauch zur Gewichtszunahme und in Folge zu Adipositas führen.¹⁸

Der Energieverbrauch setzt sich aus drei Komponenten zusammen: dem Ruheenergieumsatz, der postprandialen Thermogenese und der körperlichen Aktivität. Eine genetische Vererbung eines reduzierten Ruheenergieumsatzes, die möglicherweise bis heute noch unbekannte Stoffwechselmechanismen betrifft, scheint in einigen Fällen von Adipositas einer der auslösenden Faktoren zu sein.¹⁸

Die Energiezufuhr wird neben dem bewussten Essverhalten entscheidend durch die Steuerungsgrößen Hunger und Sättigung, die eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Körpergewichts spielen, beeinflusst. Man unterscheidet zwischen einer kurzfristigen und einer langfristigen Regulation.²⁹

Das Sättigungsgefühl, das sich 10 – 15 Minuten nach der Nahrungsaufnahme einstellt, dient der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme, um das Überessen während einer Mahlzeit verhindern. Die Auslösung des Sättigungsgefühls erfolgt sowohl durch neurale als auch durch humorale Mechanismen. Auf neuralem Weg werden Sätti-

gungssignale über den Nervus vagus in den Nucleus tractus solitarii geleitet, sobald Dehnungs- und Chemorezeptoren im Gastrointestinaltrakt durch die aufgenommene Nahrung stimuliert werden. Die humorale Informationsweiterleitung erfolgt durch die gastrointestinalen Polypeptide Cholezystokinin (CCK), Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1), das Pankreatische Polypeptid (PP) und das Polypeptid YY (PYY), die der Gastrointestinaltrakt nach der Aufnahme von Nährstoffen sezerniert. Diese vermitteln ihre sättigende Wirkung über den Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus, den sie über den Blutkreislauf erreichen.²⁹

Die Sättigung bezeichnet die langfristige Regulation der Nahrungsaufnahme, sie folgt anschließend an das Sättigungsgefühl und soll das Körpergewicht und das Ausmaß des Fettgewebes langfristig konstant halten. Das wichtigste Hormon der Langzeitregulation ist das anorexigen (appetithemmend) wirkende Leptin. Es wird von den Adipozyten selbst produziert und proportional zur Körperfettmasse in den Blutkreislauf sezerniert. Über einen sättigbaren Transporter gelangt es in den ARC. Dort induziert es die Produktion des anorexigen wirkenden α -Melanocyten-stimulierendes Hormons (α -MSH), das aus dem Vorläuferprotein Proopiomelanocortin (POMC) entsteht und eine hemmende Wirkung auf den lateralen Hypothalamus (LH) über Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4-Rezeptoren) entfaltet. Leptin hemmt außerdem im ARC die Bildung der orexigen (appetitsteigernd) wirkenden Transmitter Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptid (AgRP).²⁹ Zudem erregt es den ventromedialen Hypothalamus (VMH), der über viele Leptinrezeptoren verfügt und vermutlich direkter Vermittler seiner anorexigenen Wirkung ist, da in Studien an Ratten eine Läsion dieses Areals mit einem großen Verlust der sättigenden Wirkung des Leptin einherging und die Versuchstiere Hyperphagie, also vermehrte Nahrungsaufnahme, und Adipositas entwickelten.³⁰

Bei steigender Körperfettmasse wird von den Adipozyten mehr Leptin sezerniert, um über dessen anorexigene Wirkung eine vermehrte Zunahme des Fettgewebes zu verhindern und das Körpergewicht konstant zu halten. Bei Gewichtsabnahme sinkt der

Leptinspiegel, woraus eine appetitanregende Wirkung resultiert. Außerdem führt das unter Einwirkung von Leptin gebildete α -MSH zu einer Steigerung des Energieverbrauchs durch direkte Erregung des Nucleus paraventricularis (PVN). Leptin ist somit maßgeblich an der längerfristigen Regulation der Energiehomöostase beteiligt.²⁹

So genannte *ob/ob*-Mäuse, bei denen eine genetische Mutation am *obese*-Gen, das für Leptin kodiert, vorliegt, entwickeln aufgrund einer gestörten Leptinsynthese Adipositas.³¹ Wurde diesen Mäusen regelmäßig Leptin injiziert, reduzierte sich ihr Körpergewicht kontinuierlich.³²

Jedoch zeigte Leptin nur geringfügige Wirkung beim therapeutischen Einsatz am Menschen, da bei Adipösen meist nicht ein Leptindefizit besteht, sondern sogar erhöhte Leptinspiegel im Blut gemessen werden. Zumeist liegt bei diesen eine Leptinresistenz vor, deren Ursache noch nicht vollständig geklärt ist. Einzig bei Patienten, deren Adipositas die Folge einer gestörten Leptinsynthese aufgrund einer seltenen genetischen Mutation am Leptin-Gen war, konnte bislang mit Leptingabe erfolgreich eine Verringerung des Körpergewichts durch Reduktion der Körperfettmasse erreicht werden.³³

Das Pankreashormon Insulin ist ebenso in die Langzeitregulation eingebunden, es wirkt synergistisch mit Leptin in der Regelung der Energieaufnahme. Auch Insulin wird proportional zur Körperfettmasse freigesetzt und gelangt über die Blutzirkulation ins Zentralnervensystem um dort ein anorexigenes Signal zu vermitteln. Insulin stimuliert die Leptinfreisetzung aus den Adipozyten und ebenso wie Leptin induziert es die α -MSH-Synthese und hemmt die Freisetzung von NPY und AgRP, jedoch ist es nicht so wirksam wie Leptin.³⁴

Das Hormon Ghrelin, das bei leerem Magen und nach Gewichtsverlust aus endokrinen Zellen des Magen ausgeschüttet wird, gilt als kurz- bis mittelfristiger Regulator der Nahrungsaufnahme. Es wirkt im Gegensatz zu Leptin orexigen, indem es im ARC die

vermehrte Ausschüttung des NPY und des AgRP induziert. Ghrelin und NPY veranlassen den LH zur Synthese der orexigen wirkenden Neurotransmitter Orexin A und B und des appetitsteigernden melaninkonzentrierenden Hormon (MCH). Der LH ist wesentlich zur Auslösung eines Hungergefühls. So waren Ratten, denen eine Läsion in dieser Region zugefügt wurde, hypophag, nahmen also weniger Nahrung auf, und verloren an Gewicht.³⁵ Unter der hemmenden Einwirkung von NPY auf den PVN wird zusätzlich der Energieverbrauch gesenkt. AgRP ist kompetitiver Antagonist von α -MSH am MC4-Rezeptor und greift über phasische Hemmung der α -MSH-Wirkung in die Steuerung der Nahrungszufuhr ein.²⁹

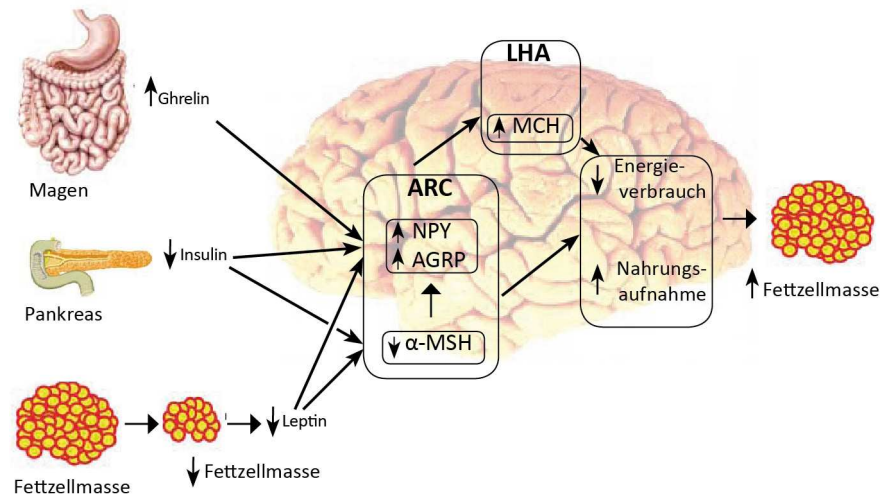


Abbildung 4: ^{36, 37} Die hormonelle Regulation der Energiehomöostase, adaptiert nach Pichler *et al*

1.3.1 Das melaninkonzentrierende Hormon

Das melaninkonzentrierende Hormon ist ein zyklisches Neuropeptid und konnte erstmals aus der Hypophyse des Keta-Lachses isoliert werden. Den Knochenfischen dient es zur Anpassung an einen helleren Hintergrund, da es über Aggregation des Pigments Melanin in den Melanophoren eine Aufhellung der Haut bewirkt.³⁸

Das melaninkonzentrierende Hormon der Säugetiere unterscheidet sich sowohl strukturell als auch wirkungsbezogen von dem des Lachses. Während Lachs-MCH aus 17 Aminosäuren besteht,³⁸ hat das der Säugetiere, das bei Mensch, Maus und Ratte identisch ist, 19 Aminosäuren. Bei diesen wird es vorwiegend in den Neuronen des lateralen Hypothalamus und der Zona incerta gebildet und nimmt durch seine orexigene Wirkung eine zentrale Rolle in der Regulation von Hunger und Sättigung ein.³⁹

Rossi *et al*⁴⁰ injizierte Ratten intracerebroventrikulär MCH. Diese zeigten innerhalb von zwei Stunden danach ein übermäßiges, dosisabhängiges Fressverhalten. Während Rossi *et al* jedoch nur von einer kurzfristigen Wirkung des MCH ausging und eine Toleranzentwicklung gegenüber MCH innerhalb von fünf Tagen postulierte,⁴⁰ zeigen die jüngeren Studien von Della-Zuana *et al*⁴¹ und Gomori *et al*⁴², dass MCH nicht nur einen Einfluss auf die unmittelbare Nahrungsaufnahme, sondern ebenso auf die langfristige Kontrolle des Körpergewichts hat, denn auch Ratten und Mäuse, denen über einen längeren Zeitraum kontinuierlich MCH injiziert wurde, fraßen überdurchschnittlich viel und nahmen an Gewicht zu, ohne eine Toleranz gegenüber MCH zu entwickeln.^{41, 42}

In Untersuchungen wurde zudem festgestellt, dass Mäuse, bei denen ein gezielter Defekt am MCH-Gen vorlag und die somit einen MCH-Mangel aufwiesen, zu Hypophagie und Magerkeit neigten und eine unverhältnismäßig hohe Stoffwechselrate vorwiesen.⁴³ Im Gegensatz dazu waren transgene Mäuse, die MCH überexprimierten, anfällig für

Übergewicht und Adipositas, hatten erhöhte Blutglucosespiegel und entwickelten eine Insulinresistenz.⁴⁴

Nahrungsentzug und Leptinmangel, der bei *ob/ob*-Mäusen aufgrund einer genetischen Mutation am *obese*-Gen vorlag, führt zu einer vermehrten Expression von MCH.⁴⁵

Im Gegensatz zu *ob/ob*-Mäusen, die durch den Leptinmangel einen adipösen Phänotyp hatten, verringerten Doppel-Null-Mäusen, die einen Mangel an Leptin und MCH hatten, in einer Studie ihre Körperfettmasse drastisch. Die Doppel-Null-Mäuse waren zwar ebenso wie die *ob/ob*-Mäuse hyperphag, jedoch wiesen sie einen erhöhten Energieverbrauch auf, der durch Erhöhung der körperlichen Aktivität und des Ruheenergieumsatz zustande kam, wodurch sie ihr Gewicht auf einem niedrigeren Level halten konnten.⁴⁶

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das MCH nicht nur ein stark orexigenes Signal übermittelt und so wesentlich an der Steuerung der Nahrungsaufnahme beteiligt ist, sondern auch die motorische Aktivität und damit den Energieverbrauch in einem erheblichen Maß senkt.⁴⁶

1.3.2 Die MCH-Rezeptoren

Mittlerweile kennt man zwei Rezeptoren, deren natürlicher, hoch affin bindender Ligand das MCH ist: den MCH-Rezeptor 1, der aus Nagetieren und dem Menschen isoliert werden konnte, und den MCH-Rezeptor 2, der bis jetzt nur beim Menschen identifiziert wurde.⁴⁷

Der MCH-Rezeptor 1, auch SLC-1 oder GPR24 genannt, ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR), der mit 40% Sequenzübereinstimmung große Homologie zu Somatostatinrezeptoren aufweist und in mehreren Hirnregionen, unter anderem in den in die Regulation der Nahrungsaufnahme involvierten dorsomedialen und ventromedialen Nuclei des Hypothalamus, exprimiert wird.^{48, 49}

Der menschliche MCH-Rezeptor 1 besteht aus 402 Aminosäuren und besitzt wie alle GPCR sieben transmembranäre Domänen.⁴⁸

Mehrere Studien machten auf den MCH-Rezeptor 1 als interessantes Target für die Pharmakotherapie der Adipositas aufmerksam:

Transgene Mäuse, bei denen der MCH-Rezeptor 1 ausgeschaltet war, zeigten eine Resistenz gegenüber ernährungsbedingter Adipositas. Ihre Körperfettmasse war signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe, und ihre Muskelmasse blieb konstant, obwohl sie mit fettreicher Nahrung gefüttert wurden und verglichen zur Kontrollgruppe hyperphag waren. Die männlichen Mäuse hatten zusätzlich einen erhöhten Stoffwechsel.⁵⁰

An Doppelnull-Mäusen, die sowohl einen ausgeschalteten MCH-Rezeptor 1 als auch einen Mangel an Leptin (*ob/ob*-Mäuse) hatten, wurde untersucht, ob ein Knockout des MCH-Rezeptor 1 eine Abschwächung der Adipositas oder Insulinresistenz des adipösen Phänotyps der *ob/ob*-Maus bewirken konnte. Verglichen mit den reinen *ob/ob*-Mäusen hatten die Doppelnull-Mäuse tatsächlich niedrigere Insulinspiegel, waren körperlich aktiver, hatten eine höhere Muskelmasse und geringere Körperfettmasse, obwohl ansonsten keine Unterschiede beim Körpergewicht oder an der Nahrungsaufnahme beobachtet wurden.⁵¹

Der MCH-Rezeptor 2 weist, verglichen mit dem MCH-Rezeptor 1, etwa 38% Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz auf. Er wird in mehreren Hirnregionen exprimiert, unter anderem im ARC und im VMH. Da diese beiden Regionen an der Regulation der Energiehomöostase beteiligt sind, liegt die Vermutung nahe, dass die Kontrolle der Nahrungsaufnahme durch das MCH-System komplexer ist als angenommen.⁵²

1.3.3 Der MCH-R₁-Antagonist *rac*SNAP-7941

*rac*SNAP-7941 ist ein kompetitiver Antagonist von MCH, der eine tausendfach höhere Affinität zum MCH-Rezeptor 1 als zum MCH-Rezeptor 2 hat.

In Studien an Ratten wurde belegt, dass die orexigene Wirkung von MCH über den MCH-Rezeptor 1 vermittelt wird. Ratten, denen zuvor *rac*SNAP-7941 verabreicht worden war, wurde intracerebroventrikulär MCH injiziert. Die systemische Vorbehandlung mit *rac*SNAP-7941 hemmte die üblicherweise durch MCH stimulierte, erhöhte Nahrungsaufnahme.

Nach einmaliger Verabreichung von *rac*SNAP-7941 war bei Ratten die Präferenz zur Aufnahme von schmackhafter Nahrung dosisabhängig verringert. Die dauerhafte Gabe von *rac*SNAP-7941 reduzierte die Gewichtszunahme von jungen, sich noch im Wachstum befindlichen Ratten und führte bei Ratten mit ernährungsbedingtem Übergewicht zu einer deutlichen und langfristigen Abnahme des Körpergewichts.

Die Wirkung von *rac*SNAP-7941 auf die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht in all diesen Untersuchungen lassen seinen Einsatz in der Pharmakotherapie der Adipositas möglich erscheinen.

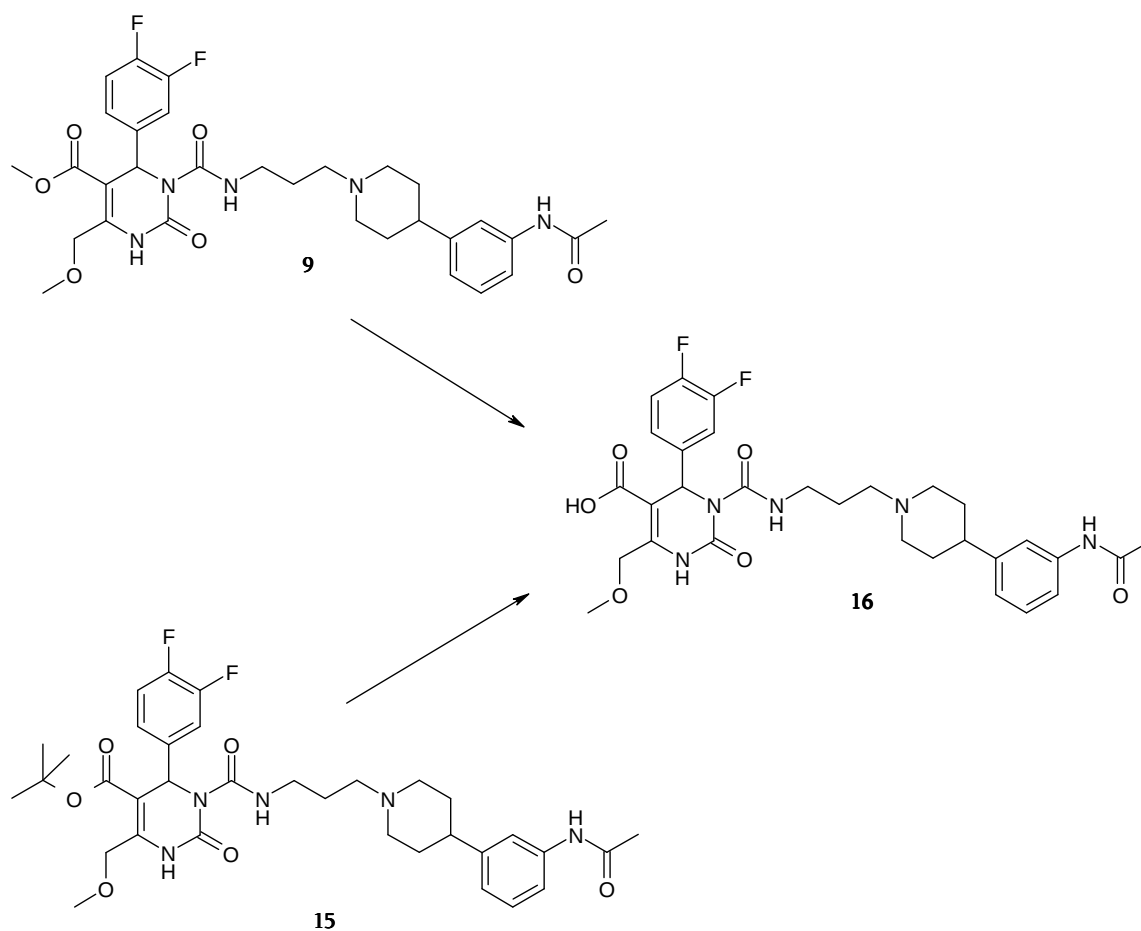
Darüber hinaus wurden antidepressive und anxiolytische Wirkungen in unterschiedlichen Tiermodellen beobachtet, weshalb MCH-R₁-Antagonisten unter Umständen auch zur Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen interessant wären.⁴⁷

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Zielsetzung

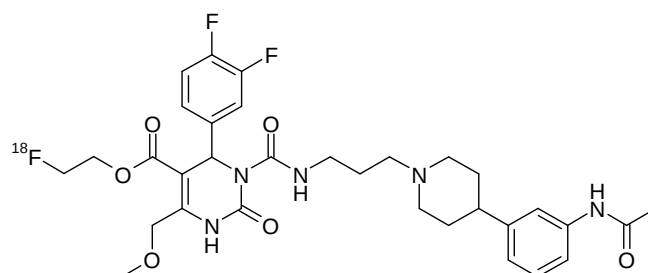
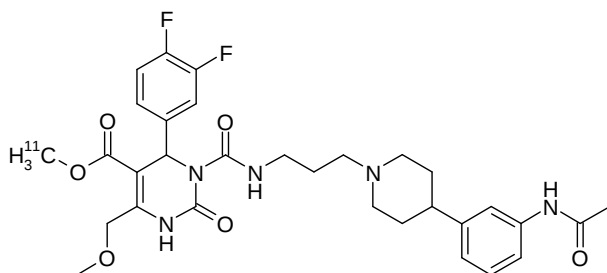
Das Ziel dieser Diplomarbeit war, einen Zugang zur freien Säure von *rac*SNAP-7941 zu etablieren.

Hierfür wurden zwei alternative Synthesewege untersucht. Basierend auf erfolgreichen Synthesen^{53, 54} sollten *rac*SNAP-7941 (**9**) und ein ihm verwandtes Derivat, der *tert*-Butylester (**15**), hergestellt werden und über diese beiden Verbindungen der Weg zur SNAP-Säure (**16**) erschlossen werden.



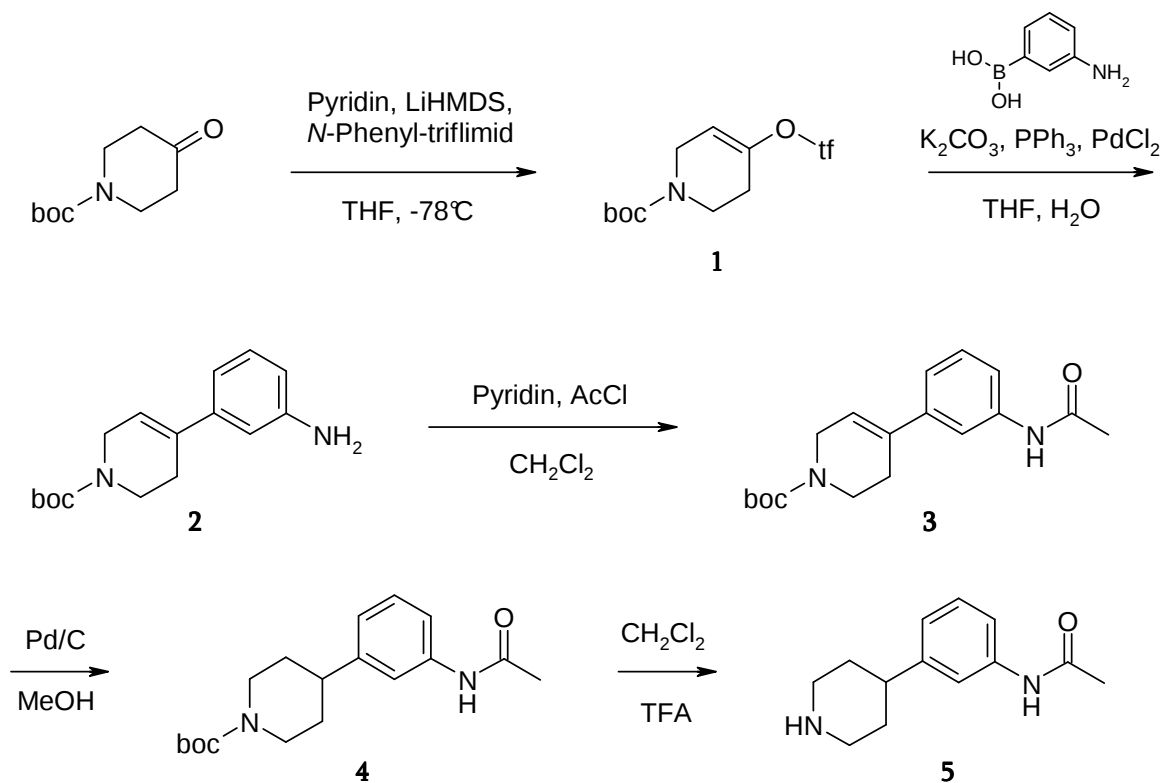
Ebenso wurde versucht, einige ausgewählte Zwischenprodukte mittels Mikrowellensynthese herzustellen und somit die vorhandenen Synthesewege zu optimieren.

Das Interesse an einer erfolgreichen Synthese der SNAP-Säure begründet sich in ihrer möglichen Rolle als PET-Precursor für die Radiosynthese eines [^{11}C]-Methylesters und eines [^{18}F]-Ethylesters. Diese beiden Verbindungen könnten als PET-Tracer für diagnostische Untersuchungen am MCH-Rezeptor 1 dienen.



2.2 Konventionelle Synthesen

2.2.1 Synthese von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



Schema 1

Bei den folgenden Syntheseschritten (**Schema 1**) wurde nach der Arbeitsvorschrift von Schönberger *et al.*³ vorgegangen.

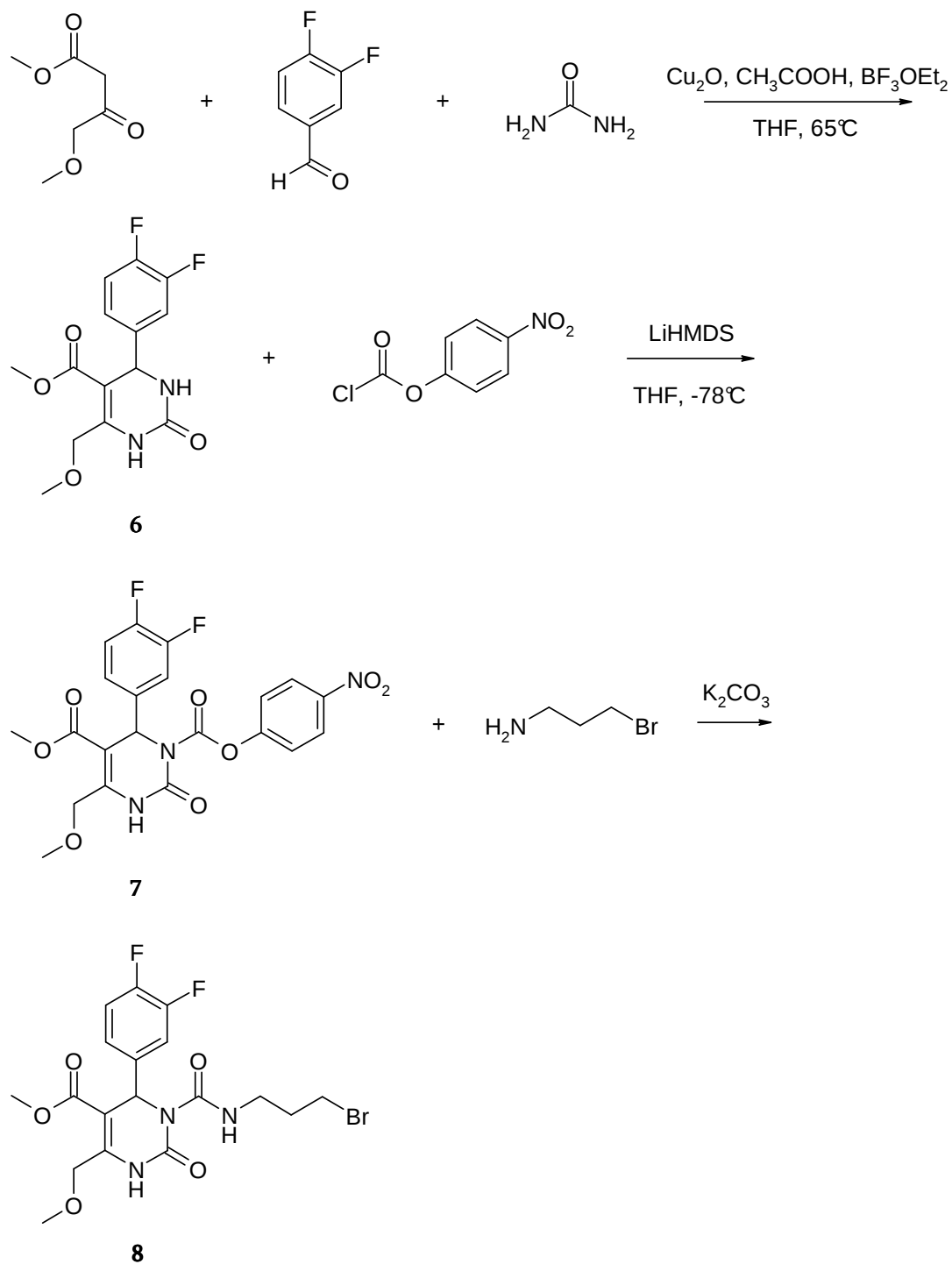
4-*N*-Boc-Piperidinon wurde unter inerten Bedingungen in Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wurde eine einmolare Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran langsam zugetropft, 30 Minuten bei gleicher Temperatur weitergerührt und eine Lösung von *N*-Phenyl-bis(trifluor-methansulfon)imid in Tetrahydrofuran zugetropft, wobei ein Temperaturanstieg zu vermeiden war. Es wurde weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt und das Reaktionsgemisch schließlich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Dieses wurde ohne weitere Auf-

reinigung mit Wasser und Tetrahydrofuran verdünnt. Anschließend wurden unter inerten Bedingungen Kaliumcarbonat, 3-Aminophenylboronsäure-Hemisulfat, Triphenylphosphin und Palladium(II)chlorid zugesetzt und die Suspension über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Diese verfärbte sich dabei dunkelrotbraun. Sie wurde abgekühlt und in Ethylacetat aufgenommen. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das Produkt säulenchromatographisch (EtAc/PE 3:1) gereinigt.

Für die Acetylierung wurde das Anilin (**2**) in Dichlormethan gelöst und mit Pyridin versetzt. Dann wurde auf 0°C gekühlt, Acetylchlorid zugesetzt und nach 20 Minuten auf Raumtemperatur gewärmt. Nach 1.5 Stunden Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet, das Gemisch in Ethylacetat aufgenommen und jeweils zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrigen Phasen mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl (**3**) wurde mittels Säulenfiltration (EtAc/PE 3:1) gereinigt und in Methanol gelöst. Nachdem Palladium/Aktivkohle (10 Gew.% Pd) als Katalysator zugesetzt worden war, wurde 60 Stunden bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Suspension wurde über Celite filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

Zur Abspaltung der *tert*-Boc-Schutzgruppe wurde das Acetamid (**4**) in Dichlormethan gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, Toluol zugesetzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand (**5**) ohne weitere Aufreinigung für die nachfolgenden Syntheseschritte eingesetzt.

2.2.2 Synthese von Methyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluor-phenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Schema 2

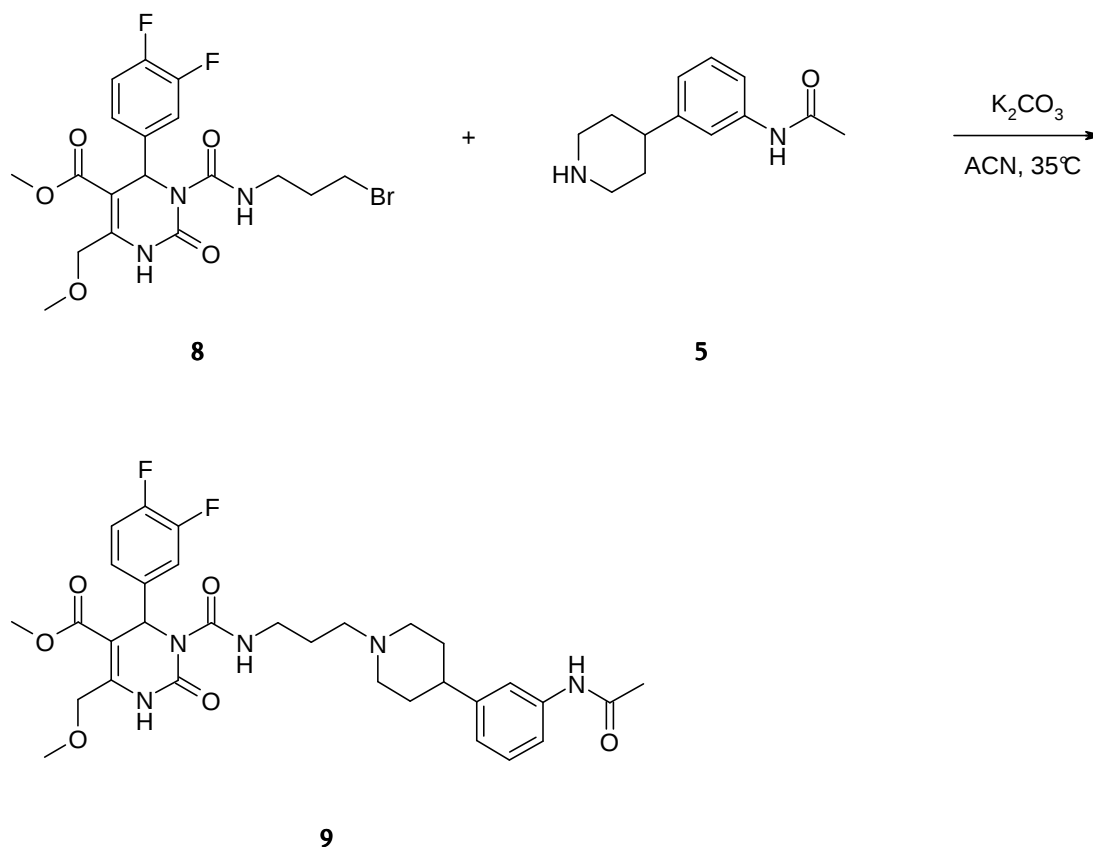
Nach der Arbeitsanleitung von Schönberger *et al.*³ (**Schema 2**) wurden Methyl-4-methoxyacetoacetat, 3,4-Difluorbenzaldehyd und Harnstoff in Tetrahydrofuran aufgenommen und unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Mischung portionsweise mit Kupfer(I)oxid versetzt und Eisessig sowie Bortrifluorid-diethyletherat zugetropft und für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde die Reaktion beendet, indem das Reaktionsgemisch auf eine Mischung aus Eis und Natriumhydrogencarbonat gegossen wurde. Sobald das Eis geschmolzen war, wurde über Celite filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Dann wurde die leuchtend grüne organische Phase vom bläulich gefärbten Filtrat getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Substanz mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt.

Das racemische Pyrimidinon (**6**) wurde in Tetrahydrofuran gelöst, mit 4-Nitrophenylchloroformiat versetzt und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurde eine einmolare Lösung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet, auf 0°C erwärmt und mit Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid-Hydrobromid versetzt. Anschließend wurde die Suspension über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung des Propylbromids (**8**) erfolgte mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) (**Schema 2**).

2.2.3 Synthese von *rac*SNAP-7941:

Methyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

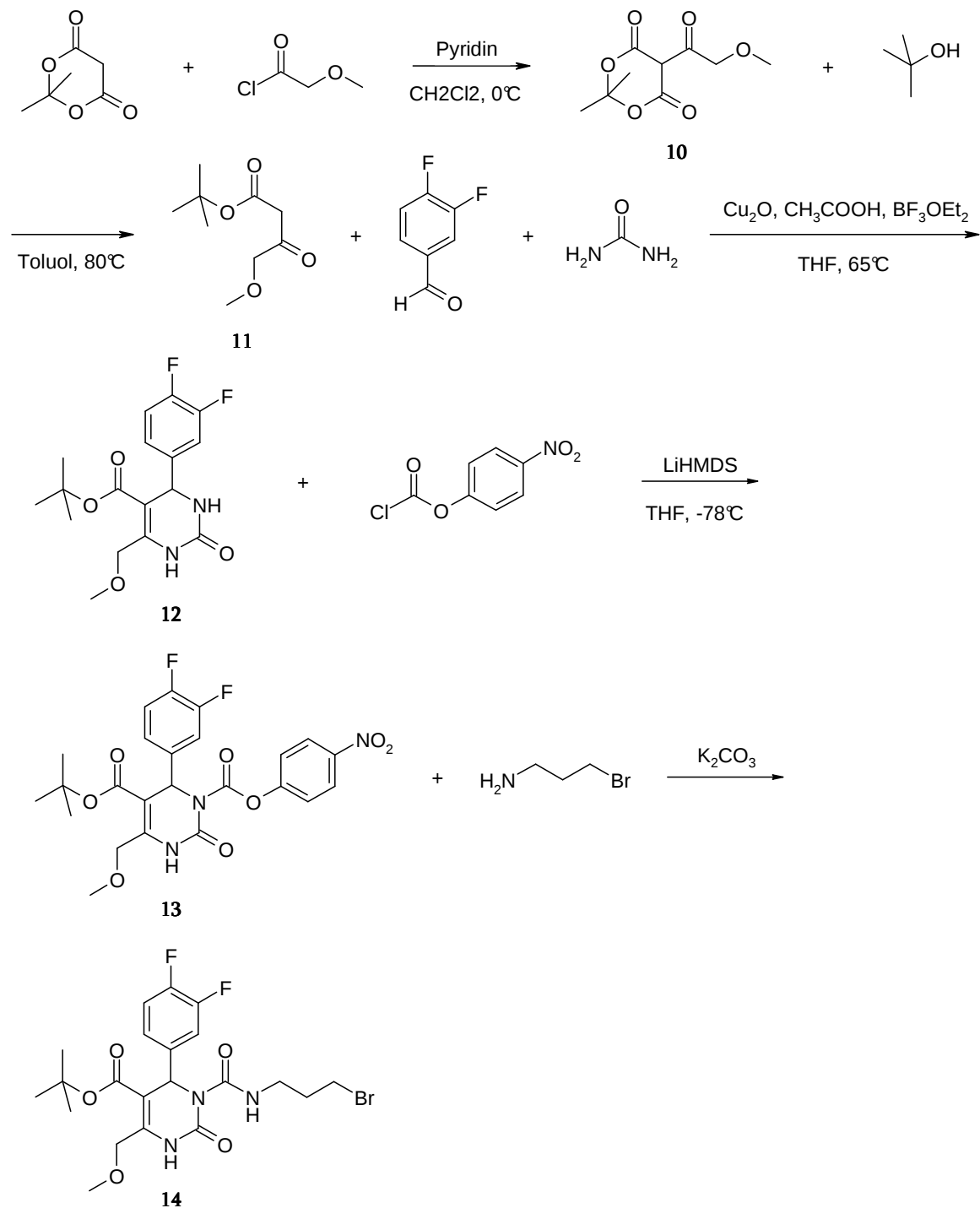


Schema 3

Auch bei diesem Syntheseschritt wurde nach Schönberger *et al.*³ (**Schema 3**) vorgegangen. Fragment 5 wurde in Acetonitril aufgenommen, mit Propylbromid und Kaliumcarbonat versetzt und unter inerten Bedingungen für 37 Stunden bei 35°C gerührt. Anschließend wurde die gelbe Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat extrahiert, die verei-

nigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Schließlich wurde das gewonnene *rac*SNAP-7941 noch säulenchromatographisch (EtAc/MeOH 4:1 + 5% TEA) gereinigt.

2.2.4 Synthese von *tert*-Butyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluor-phenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Schema 4

Die ersten beiden Arbeitsschritte zur Herstellung des *tert*-Butyl-Grundkörpers entstanden durch Adaption der Synthese nach Li *et al.*⁴, des Weiteren wurde analog zur Arbeitsvorschrift von Schönberger⁵³ vorgegangen (**Schema 4**).

Meldrumsäure wurde unter inerten Bedingungen in Dichlormethan gelöst und mit Methoxyessigsäurechlorid versetzt. Anschließend wurde die Lösung auf 0°C abgekühlt und tropfenweise Pyridin hinzugefügt. Dies geschah sehr langsam und unter starker Kühlung, da es sich hierbei um eine stark exotherme Reaktion handelt und es ansonsten nicht möglich gewesen wäre, die Reaktionsbedingungen auf dieser Temperatur beizubehalten. Dann wurde eine Stunde lang bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine weitere Stunde lang gerührt.

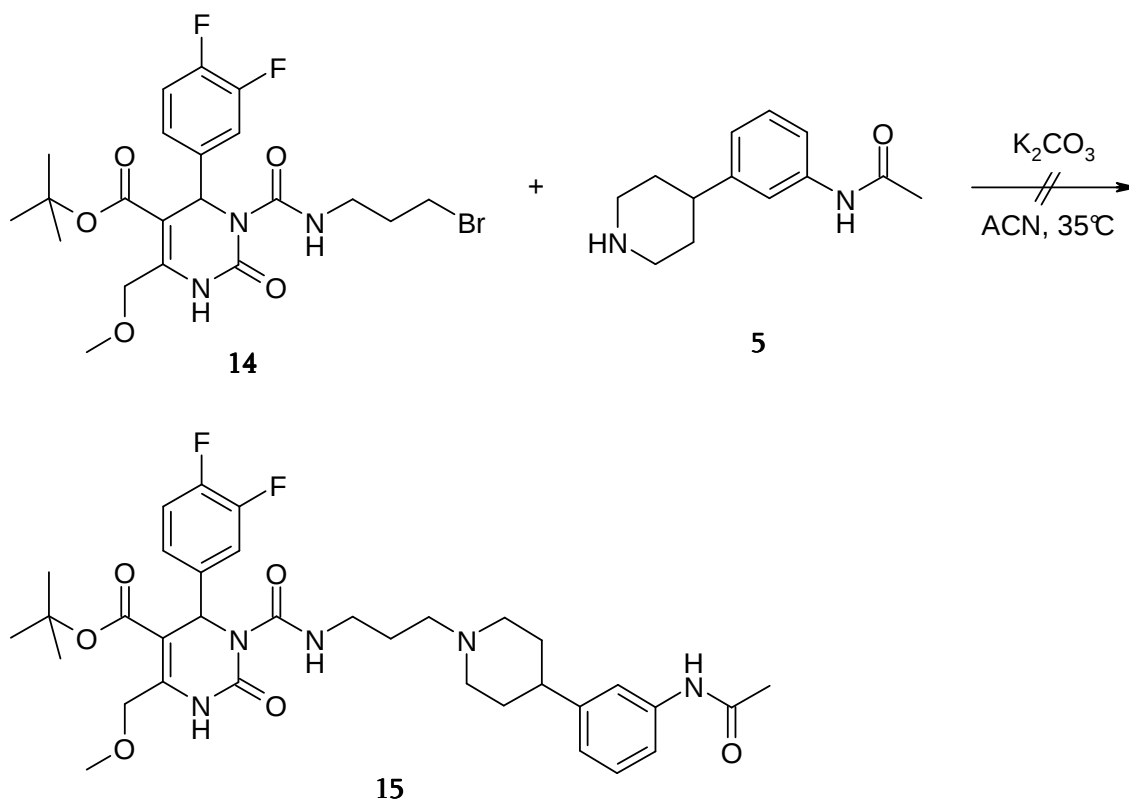
Schließlich wurde das Reaktionsgemisch mit einnormaler Salzsäure und Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand (**10**) direkt ohne weitere Reinigung in Toluol aufgenommen. Unter inerten Bedingungen wurde *tert*-Butanol zugesetzt, das Gemisch auf 80°C erhitzt und unter Rückfluss 24 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der *tert*-Butylester (**11**) mittels Kugelrohrdestillation gereinigt, wobei er bei ca. 260°C seinen Siedepunkt erreichte und als farblores Öl erhalten wurde.⁵⁴

Der *tert*-Butylester, 3,4-Difluorbenzaldehyd und Harnstoff wurden in Tetrahydrofuran gelöst und unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt. Der Mischung wurde portionsweise Kupfer(I)oxid zugesetzt, Eisessig und Bortrifluoriddiethyletherat zugetropft und die Lösung schließlich für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion anschließend durch Gießen auf eine Mischung aus Eis und Natriumhydrogencarbonat beendet. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Die leuchtend grüne organische Phase wurde vom bläulichen Filtrat getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert

und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Pyrimidinon (**12**) durch Säulenchromatographie (EtAc) gereinigt. Dieses wurde gemeinsam mit 4-Nitrophenylchloroformiat in Tetrahydrofuran aufgenommen und die Lösung auf -78°C abgekühlt, dann wurde langsam eine einmolare Lösung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C erwärmt, mit Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid-Hydrobromid versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufreinigung wurde zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Substanz (**14**) mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) gereinigt.⁵³

2.2.5 Versuch der Synthese von *tert*-Butyl-SNAP:

tert-Butyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)-
carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-
tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



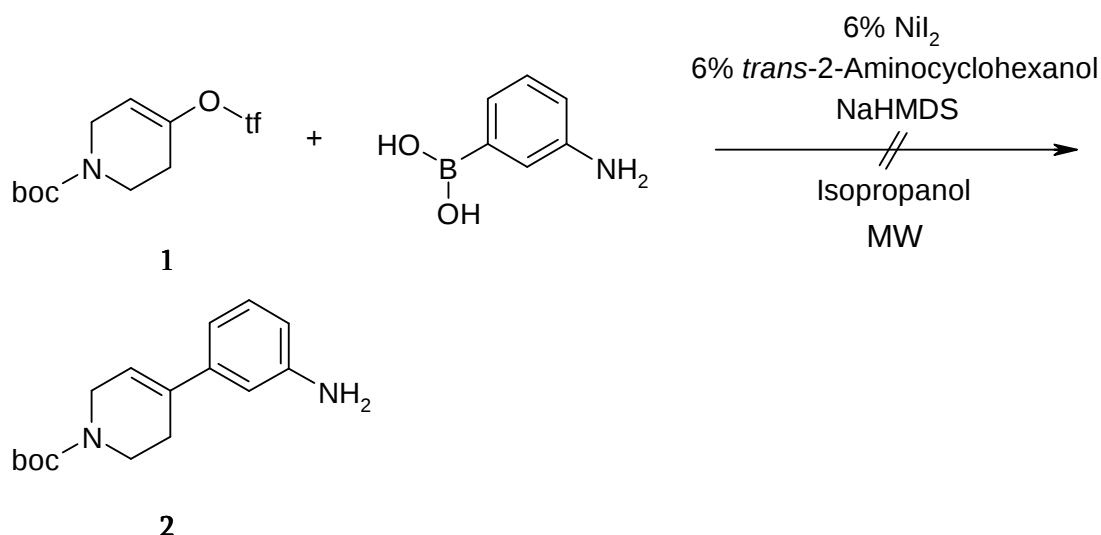
Schema 5

In Anlehnung an die Synthese von *rac*SNAP-7941 nach Schönberger *et al.*³ wurde Fragment 5 in Acetonitril gelöst und mit dem *tert*-Butyl-Grundkörper 14 und Kaliumcarbonat versetzt. Unter inerten Bedingungen wurde für 37 Stunden bei 35°C gerührt, die Suspension anschließend filtriert, der Filtrerrückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend wurden die wässrigen Phasen mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) wurde jedoch anhand NMR-spektroskopischer Analyse festgestellt, dass sich das *tert*-Butyl-Fragment **14** während des Reaktionsversuchs zersetzt hatte, und somit weder eine Umsetzung zum *tert*-Butyl-SNAP (**15**) stattgefunden hatte, noch das eingesetzte Edukt zurückgewonnen werden konnte (**Schema 5**).

2.3 Mikrowellensynthesen

2.3.1 Versuche der Darstellung von *tert*-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Schema 6

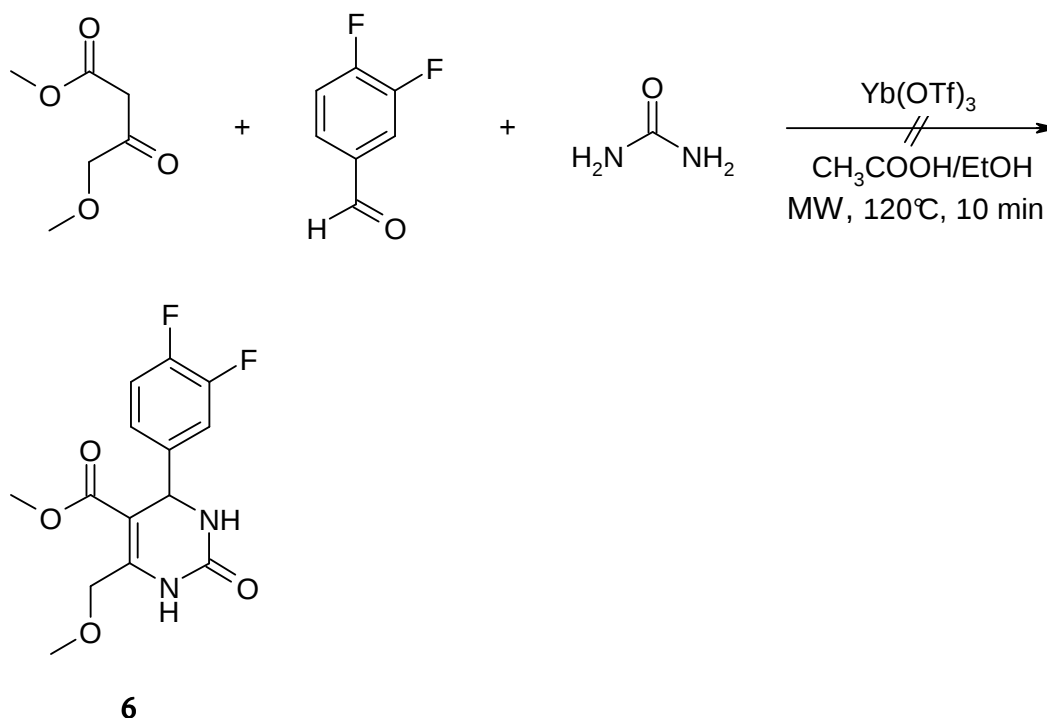
Die Lösung von Fragment **1** in Tetrahydrofuran wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand direkt in Isopropanol aufgenommen, da sich bereits der erste Versuch einer Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (RP, Acetonitril/Wasser) als erfolglos erwiesen hatte.

In Anlehnung an eine Anleitung zur nickelkatalysierten Suzuki-Reaktion nach González-Bobes *et al.*⁵ wurden 3-Aminophenylboronsäure-Hemisulfat, Nickeliodid, *trans*-2-Aminocyclohexanol und Natriumbis(trimethylsilyl)amid in einem Kolben vorgelegt, in Isopropanol gelöst und für 5 Minuten gerührt. Die beiden Lösungen wurden zusammengeführt und mehrere Ansätze dieses Reaktionsgemisches in verschlossenen Mikrowellengefäßen erhitzt (**Schema 6**).

1. Ansatz: 10 Minuten bei 80°C (600 W)
2. Ansatz: 10 Minuten bei 80°C, weitere 10 Minuten bei 100°C (600 W)
3. Ansatz: 10 Minuten bei 80°C, weitere 20 Minuten bei 100°C (600 W)

Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethanol gelöst und filtriert. Bei der NMR-spektroskopischen Analyse zeigte sich jedoch, dass keine Umsetzung zum Anilin (**2**) stattgefunden hatte.

2.3.2 Versuch der Darstellung von Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxy-methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

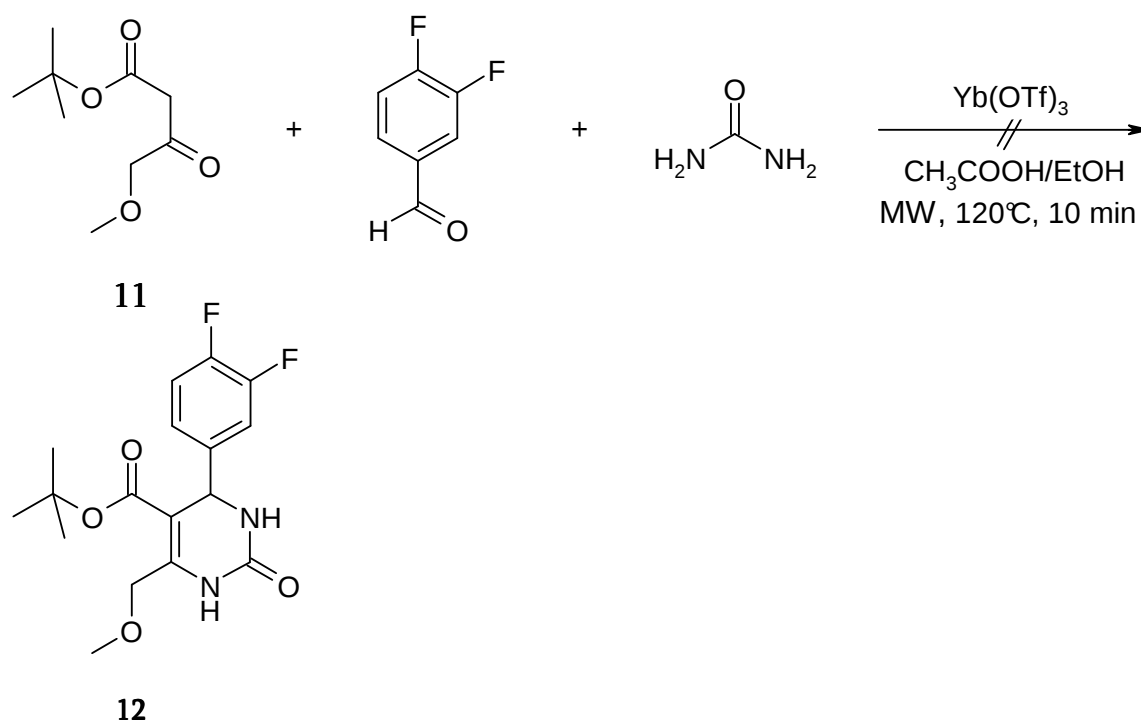


Schema 7

Hierfür wurde die Arbeitsvorschrift zur Biginelli-Synthese nach Kappe *et al*⁶⁶ adaptiert (Schema 7).

Methyl-4-methoxyacetoacetat, 3,4-Difluorbenzaldehyd und Harnstoff wurden in Essigsäure/Ethanol (3:1) gelöst, mit Ytterbiumtriflat versetzt und in einem verschlossenen Mikrowellengefäß für 10 Minuten auf 120°C (300 W) in der Mikrowelle erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gereinigt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Wiederum wurden die gewonnenen Substanzen mittels Dünnschichtchromatographie aufgetrennt (EtAc), doch auch hier zeigte die NMR-Spektroskopie, dass die Synthese fehlgeschlagen war.

2.3.3 Versuch der Darstellung von *tert*-Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxy-methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



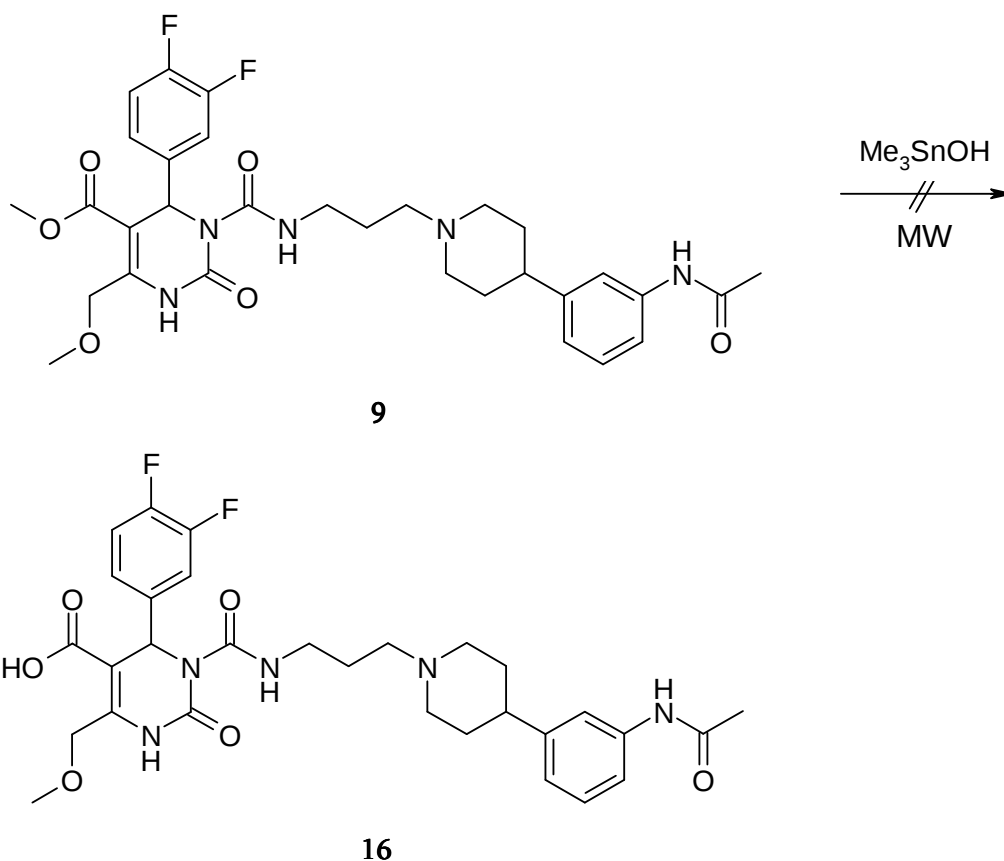
Schema 8

Auch bei diesem Arbeitsschritt wurde nach der Biginelli-Synthese nach Kappe *et al.*⁶ vorgegangen (**Schema 8**).

Der *tert*-Butylester (**10**), 3,4-Difluorbenzaldehyd und Harnstoff wurden wiederum in einem Mikrowellengefäß in Essigsäure/Ethanol (3:1) gelöst und mit Ytterbiumtriflat versetzt. Das verschlossene Gefäß wurde in der Mikrowelle für 10 Minuten auf 120°C (300 W) erhitzt, die Reaktionslösung nach dem Abkühlen mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase mit Wasser gereinigt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Substanzgemisch mittels Dünnschichtchromatographie aufgetrennt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). In der nachfolgenden NMR-spektroskopischen Analyse zeigte sich, dass das *tert*-Butyl-Pyrimidinon (**11**) nicht gewonnen werden konnte.

2.3.4 Versuche der Darstellung der SNAP-Säure:

3-((3-(4-(3-Acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



Schema 9

In Anlehnung an eine Methylesterhydrolyse nach McCarroll *et al.*⁷ wurden mehrere Ansätze von *rac*SNAP-7941 mit Trimethylzinnhydroxid versetzt und in der Mikrowelle in verschlossenen Gefäßen erhitzt (**Schema 9**).

Folgende Versuche wurden durchgeführt:

1. Ansatz: 1,2-Dichlorethan, 30 Minuten bei 90°C (800 W)
2. Ansatz: 1,2-Dichlorethan, 60 Minuten bei 90°C (800 W)

Da mit 1,2-Dichlorethan nicht die vorgegebene Temperatur von 120°C erreicht werden konnte, wurden noch weitere Versuche mit den Lösungsmitteln Acetonitril und Dioxan/Wasser (1:1) unternommen:

3. Ansatz: Acetonitril, 60 Minuten bei 120°C (800 W)
4. Ansatz: Acetonitril, 60 Minuten bei 120°C, weitere 30 Minuten bei 180°C (800 W)
5. Ansatz: Dioxan/Wasser, 30 Minuten bei 120°C (800 W)
6. Ansatz: Dioxan/Wasser, 60 Minuten bei 120°C (800 W)

Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde jedoch mittels NMR-spektroskopischer Analyse festgestellt, dass mit keinem der unternommenen Versuche die Hydrolyse zur erwünschten freien SNAP-Säure erreicht werden konnte.

3 Experimenteller Teil

3.1 Gerätedaten

Spektren:

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem GC/MS-kombinierten Shimadzu QP 1000 (EI, 70 eV) mit Direkteinlass durchgeführt.

Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV) und einem Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μ A ACN/MeOH) aufgenommen.

^1H -, ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spectrometer bei 27°C (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C) oder einem Varian UnityPlus 300 Spectrometer bei 28°C (299.95 MHz für ^1H , 75.43 für ^{13}C) vermessen. Als interner Standard dienten die Lösungsmittelsignale, die Werte der chemischen Verschiebungen wurden auf TMS bezogen mit $\delta = 7.26$ ppm (^1H in CDCl_3), $\delta = 2.49$ ppm (^1H in $\text{DMSO-}d_6$), $\delta = 77.0$ ppm (^{13}C in CDCl_3), und $\delta = 39.5$ ppm (^{13}C in $\text{DMSO-}d_6$) angegeben.

Die Infrarotspektren wurden mit KBr-Presslingen auf einem Perkin-Elmer FTIR Spectrum 1000-Spektrometer aufgenommen.

Chromatographische Trennungen:

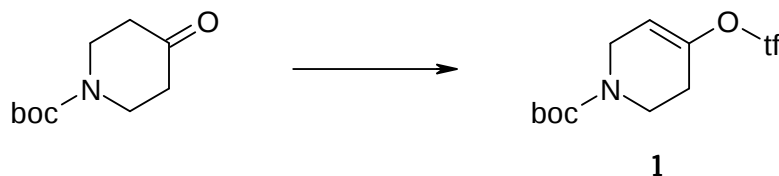
Für die Dünnschichtchromatographie wurden Merck DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm; Kieselgel 60 RP-18 F_{254S}, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet.

Für die Säulenchromatographie wurde Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ eingesetzt.

Die Mikrowellensynthesen wurden in einem Mikrowellenreaktionssystem Synthos 3000 von Anton Paar mit einem SXQ80-Rotor durchgeführt.

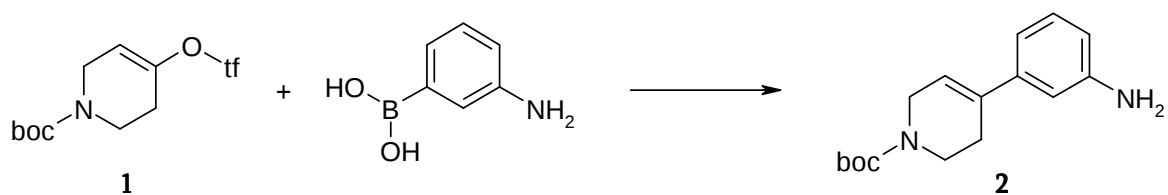
3.2 Synthesen

3.2.1 Synthese von *tert*-Butyl-4-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Eine Lösung von 5.12 g (25.70 mmol, 1.10 Äq) 4-*N*-Boc-Piperidinon in 40 ml THF wird unter inerten Bedingungen auf -78°C gekühlt und 33.4 ml (33.41 mmol, 1.43 Äq) LiHMDS (1M in THF) langsam zugetropft. Man rührt weiter und tropft nach weiteren 30 min eine Lösung von 10.1 g (28.27 mmol, 1.21 Äq) Tf₂NPh in 30 ml THF zu und rührt weitere 15 min bei -78°C. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.⁵³

3.2.2 Synthese von *tert*-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



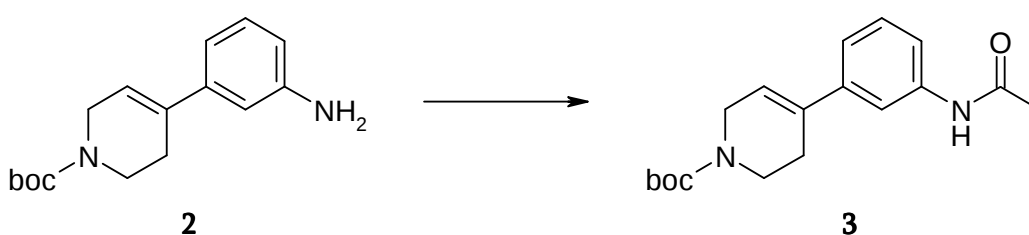
Zwei Drittel der erhaltenen Reaktionslösung (entsprechend 3.41 g, 17.13 mmol, 1.10 Äq 4-*N*-Boc-Piperidinon) werden mit 27 ml H₂O und 57 ml THF verdünnt. Dann werden unter inerten Bedingungen 6.45 g (46.69 mmol, 3.00 Äq) K₂CO₃, 2.9 g (15.56 mmol, 1.00 Äq) 3-Aminophenylboronsäure · ½ H₂SO₄, 409 mg (1.56 mmol, 0.10 Äq)

PPh₃ und 138 mg (0.78 mmol, 0.05 Äq) PdCl₂ zugesetzt. Anschließend wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte rötlich-braune Suspension wird in EtAc aufgenommen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EtAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (EtAc/PE 3:1) erhält man Anilin (**2**).⁵³

Ausbeute: 3.33 g (70.9 %) gelbes Harz

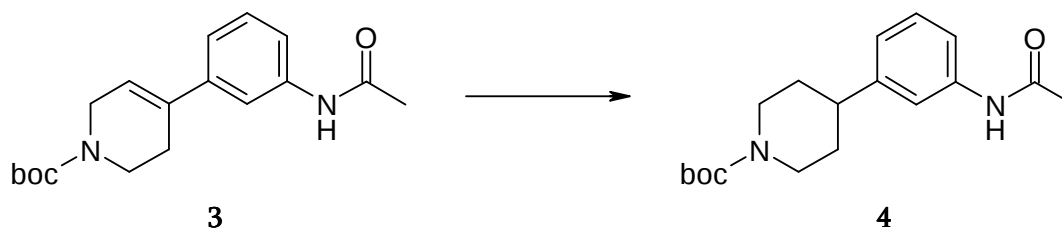
Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.⁵³

3.2.3 Synthese von *tert*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



3.33 g (12.14 mmol, 1.00 Äq) Anilin (**2**) werden in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 5.31 ml (65.92 mmol, 5.43 Äq) Pyridin versetzt. Dann kühlt man auf 0°C, setzt 2,3 ml (32,66 mmol, 2.69 Äq) Acetylchlorid zu und erwärmt nach 20 Minuten auf Raumtemperatur. Nach 1 Stunde und 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Das Gemisch wird in EtAc aufgenommen, jeweils zweimal mit gesättigter NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrigen Phasen mit EtAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das nach Säulenfiltration (EtAc/PE = 3:1) erhaltene gelbliche Öl (**3**) wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.⁵³

3.2.4 Synthese von *tert*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carboxylat

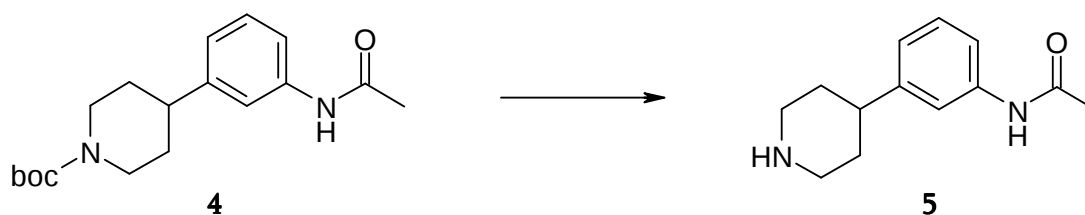


Das erhaltene Öl (**3**) wird in 40 ml MeOH gelöst und 0.9 g (0.85 mmol, 0.07 Äq) Pd/C (10 Gew. % Pd) zugesetzt. Anschließend wird 60 Stunden bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, mit MeOH nachgewaschen und man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels Acetamid (**4**).⁵³

Ausbeute: 2.76 g (71.4 %) farbloses Harz

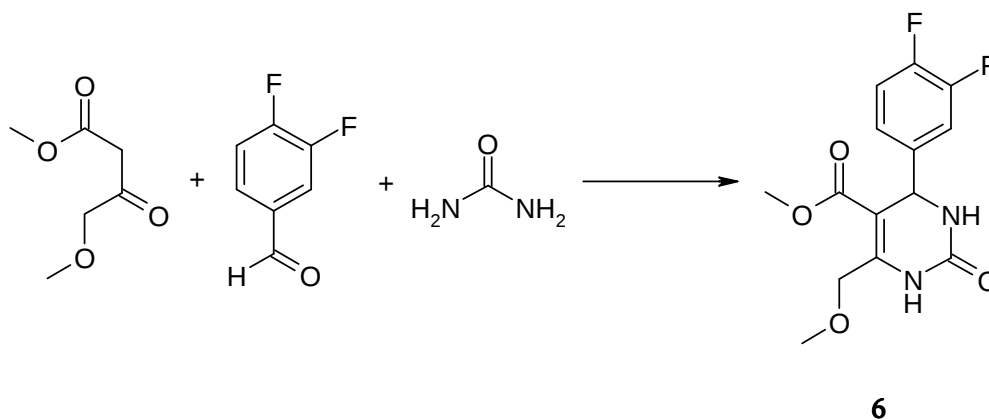
Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.⁵³

3.2.5 Synthese von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



2.76 g (8.67 mmol, 1.05 Äq) Boc-Amin (**4**) werden in 192 ml CH₂Cl₂ gelöst und 13.36 ml (173.40 mmol, 21.00 Äq) TFA zugesetzt. Die Lösung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 77 ml Toluol versetzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand (**5**) ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Synthesen eingesetzt.⁵³

3.2.6 Synthese von Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



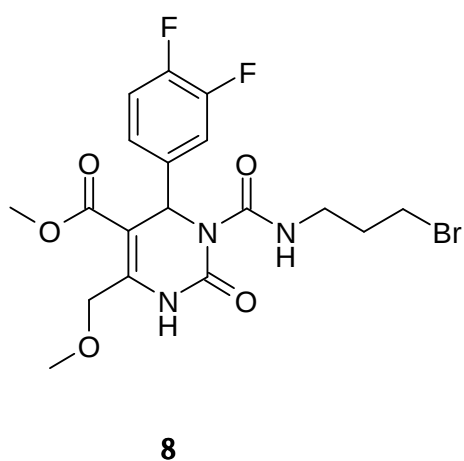
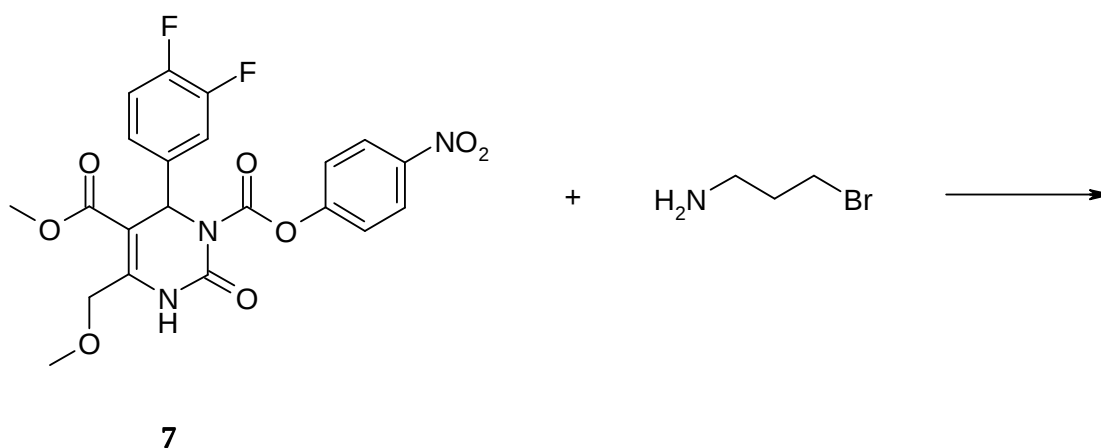
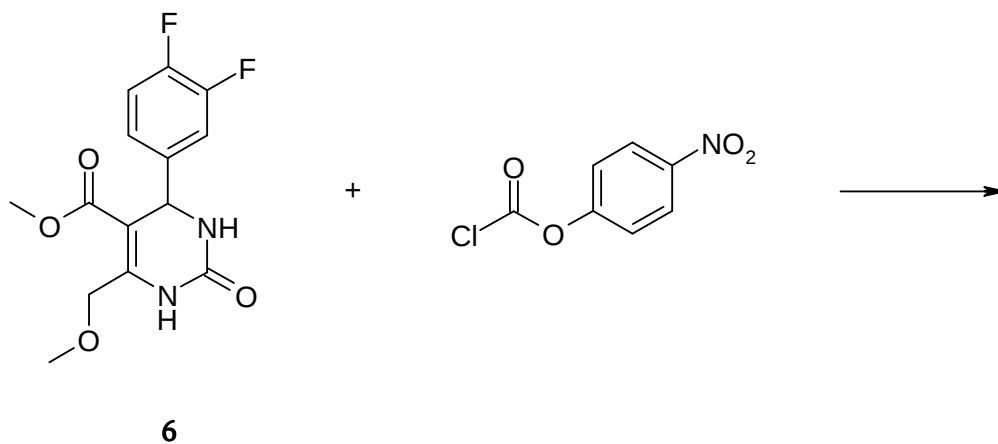
5.00 g (34.21 mmol, 1.00 Äq) Methyl-4-methoxyacetoacetat, 3.77 ml (34.21 mmol, 1.00 Äq) 3,4-Difluorbenzaldehyd und 3.08 g (51.32 mmol, 1.50 Äq) Harnstoff werden in 30 ml THF gelöst und unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit 0.49 g (3.42 mmol, 0,1 Äq) Cu₂O und 196 µl Eisessig versetzt, danach werden 5.6 ml BF₃·OEt₂ zugetropft und die Mischung für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion beendet, indem das Reaktionsgemisch auf eine Mischung aus 50 g Eis und 10 g NaHCO₃ gegossen wird. Nachdem das Eis geschmolzen ist, wird über Celite filtriert und mit 40 ml CH₂Cl₂ nachgewaschen. Die leuchtend grüne organische Phase wird vom bläulich gefärbten Filtrat getrennt, die wässrige Phase mit 3x30 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) erhält man das racemische Pyrimidinon **6**.⁵³

Ausbeute: 8.30 g (77.7 %) farbloses Harz

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.⁵³

3.2.7 Synthese von Methyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluor-phenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



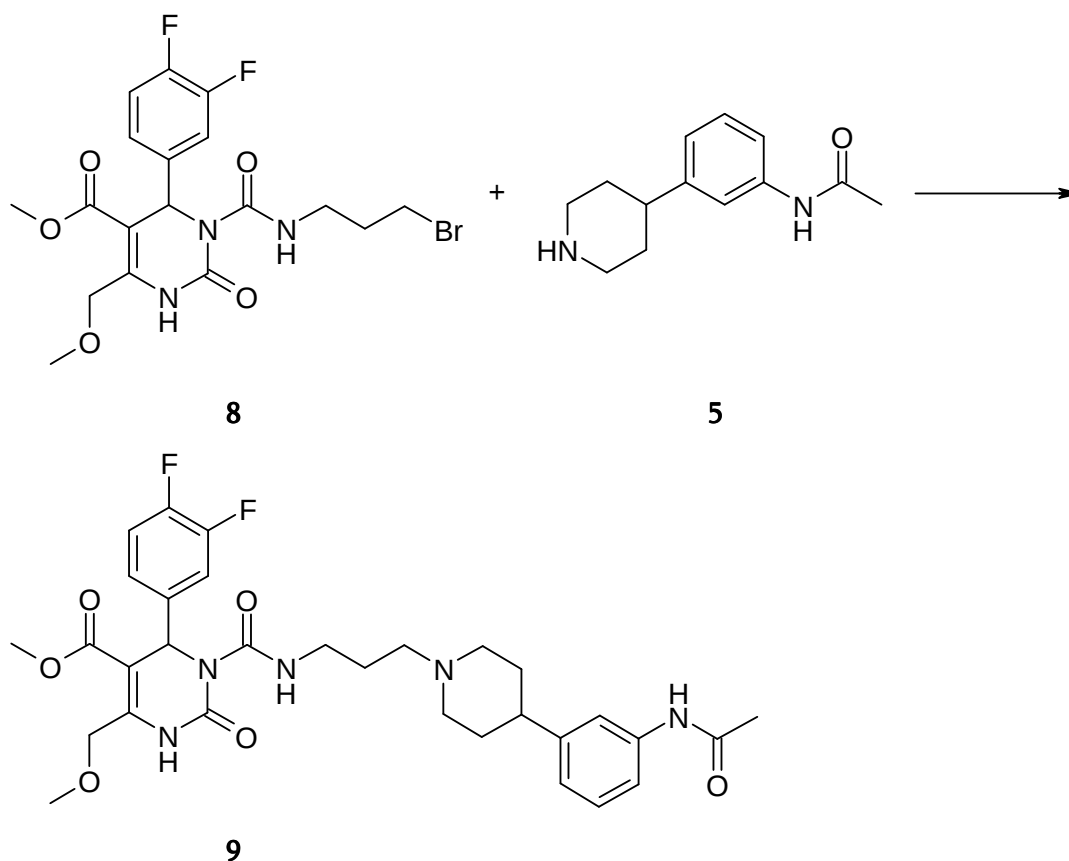
Eine Lösung von 8.00 g (25.62 mmol, 1.00 Äq) racemischem Pyrimidinon (**6**) und 18.07 g (89.62 mmol, 3.50 Äq) 4-Nitrophenylchloroformiat in 300 ml THF wird auf -78°C abgekühlt. Anschließend werden langsam 71.7 ml (71.74 mmol, 2.80 Äq) LiHMDS (1M in THF) zugetropft. Nach 10 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 8 ml H₂O beendet, auf 0°C erwärmt und mit 14.16 g (102.48 mmol, 4.00 Äq) K₂CO₃ und 16.83 g (76.86 mmol, 3.00 Äq) 3-Aminopropylbromid-Hydrobromid versetzt. Über Nacht lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Die Suspension wird zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1) erhält man das racemische Propylbromid **8**.⁵³

Ausbeute: 2.75 g (22.6 %) gelbliches Öl

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.⁵³

3.2.8 Synthese von *rac*SNAP-7941:

Methyl-3-((3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



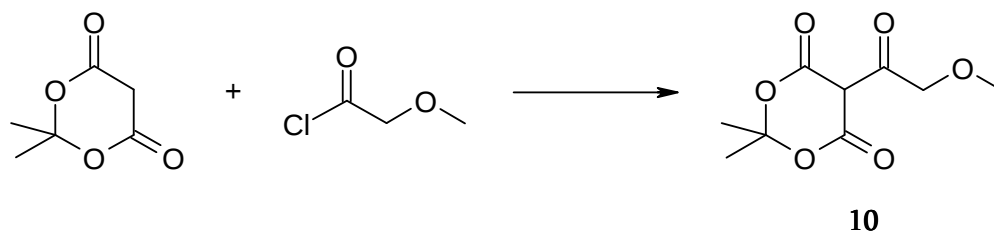
Die Hälfte des in Reaktion 3.2.5 gewonnen Rückstandes 5 (entsprechend 1.38 g, 4.36 mmol, 1.05 Äq Boc-Amin) wird in 150 ml ACN aufgenommen, mit 1.98 g (4.15 mmol, 1.00 Äq) Propylbromid (**8**) und 6.04 g (43.70 mmol, 10.53 Äq.) K₂CO₃ versetzt und unter inerten Bedingungen für 37 Stunden bei 35°C gerührt. Anschließend filtriert man die gelbe Suspension, wäscht den Filtrerrückstand mit EtAc nach und entfernt im Vakuum das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in EtAc aufgenommen und zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit EtAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Nach Säulenchromatographie (EtAc/MeOH 4:1 + 5% TEA) erhält man *rac*SNAP-7941.⁵³

Ausbeute: 1.00 g (39,3 %) blassgelber Schaum

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.⁵³

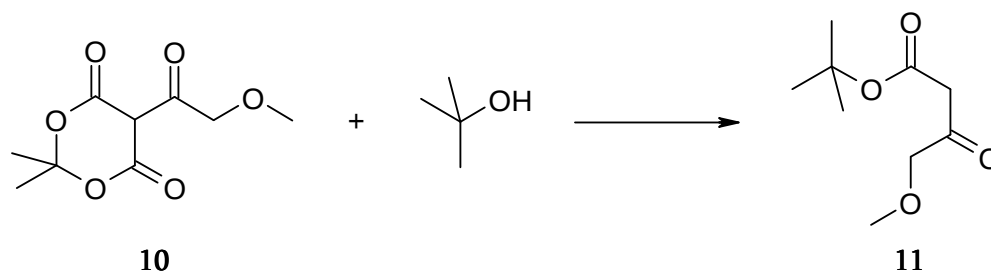
3.2.9 Synthese von 5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Eine Lösung von 6.64 g (46.07 mmol, 1.00 Äq) Meldrumsäure in 90 ml CH₂Cl₂ wird unter inerten Bedingungen mit 4.62 ml (50.68 mmol, 1.1 Äq) Methoxyessigsäurechlorid versetzt. Anschließend wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und tropfenweise 7.4 ml (92.14 mmol, 2.00 Äq) Pyridin hinzugefügt. Es wird eine Stunde lang bei 0°C gerührt, dann wird auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine weitere Stunde lang gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit 1N HCl und H₂O gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand (**10**) direkt ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.⁵⁴

3.2.10 Synthese von *tert*-Butyl-4-methoxy-3-oxobutanoat



Die aus Reaktion 3.2.1 erhaltene Verbindung **10** wird in 90 ml Toluol aufgenommen und 6.83 g (92.14 mmol, 2.00 Äq) *tert*-Butanol zugesetzt. Das Gemisch wird unter inerten Bedingungen auf 80°C erhitzt und bei dieser Temperatur unter Rückfluss 24 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das Produkt (**11**) mittels Kugelrohrdestillation (b.p. ca. 260°C) gereinigt.⁵⁴

Ausbeute: 3.5 g (40.4 %) farbloses Öl

Spektroskopische Daten:⁵⁸

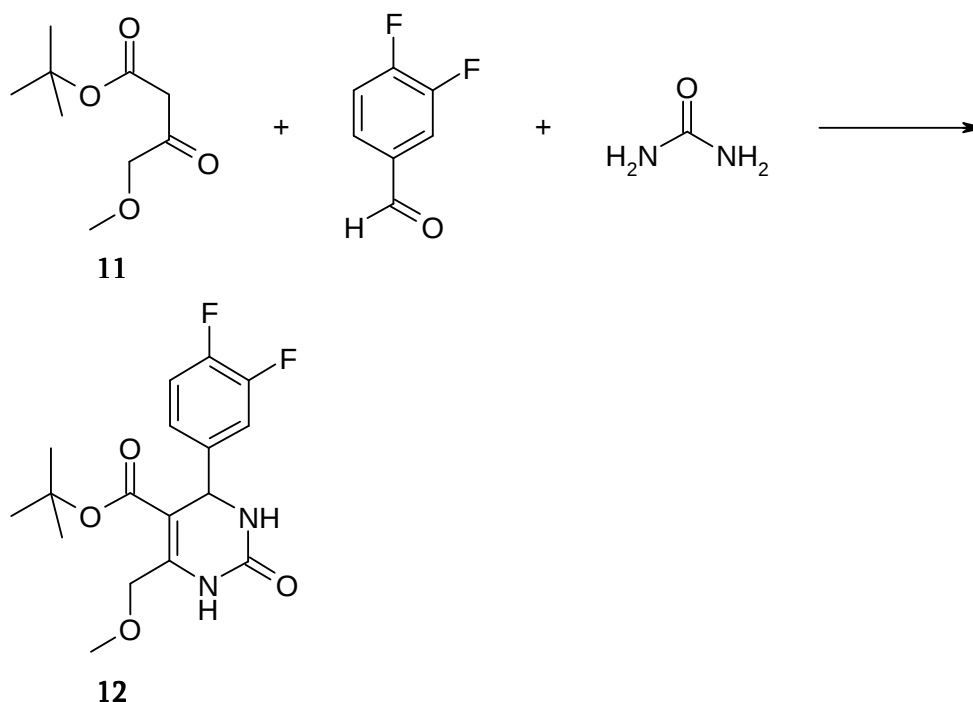
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.40 (s, 9H, *t*-But-(CH₃)₃), 3.34 (s, 2H, 2-CH₂), 3.36 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.02 (s, 2H, 4-CH₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 27.8 (*t*-But-(CH₃)₂), 47.0 (2-CH₂), 59.1 (OCH₃), 77.1 (4-OCH₂), 81.9 (*t*-But-C), 166.0 (1-COO), 201.8 (3-CO)

MS: m/z (%) 132 (5), 115 (6), 87 (4), 69 (5), 59 (33), 58 (8), 57 (100), 56 (13), 45 (51), 43 (16), 42 (11), 41 (26)

HRMS: m/z berechnet für C₅H₈O₄ [M - C₄H₈]: 132.0423. Gefunden: 132.0424

3.2.11 Synthese von *tert*-Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



3.5 g (18.59 mmol, 1.00 Äq) *tert*-Butylester (11), 2.1 ml (18.59 mmol, 1.00 Äq) 3,4-Difluorbenzaldehyd und 1.67 g (27.89 mmol, 1.50 Äq) Harnstoff werden in 15 ml THF gelöst und unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit 0.27 g (1.86 mmol, 0.10 Äq) Cu₂O und 106 µl (1.86 mmol, 0.10 Äq) Eisessig versetzt, danach werden 3.03 ml (24.17 mmol, 1.30 Äq) BF₃·OEt₂ zugetropft und das Reaktionsgemisch für 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion beendet, indem das Reaktionsgemisch auf eine Mischung aus 50 g Eis und 10 g NaHCO₃ gegossen wird. Nachdem das Eis geschmolzen ist, wird über Celite filtriert und mit 30 ml CH₂Cl₂ nachgewaschen. Dann wird die leuchtend grüne organische Phase vom bläulich gefärbten Filtrat getrennt. Die wässrige Phase wird mit 3x20 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel

wird im Vakuum entfernt und nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtAc) erhält man racemisches Pyrimidinon (**12**).

Ausbeute: 2.35 g (35.7 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:⁵⁸

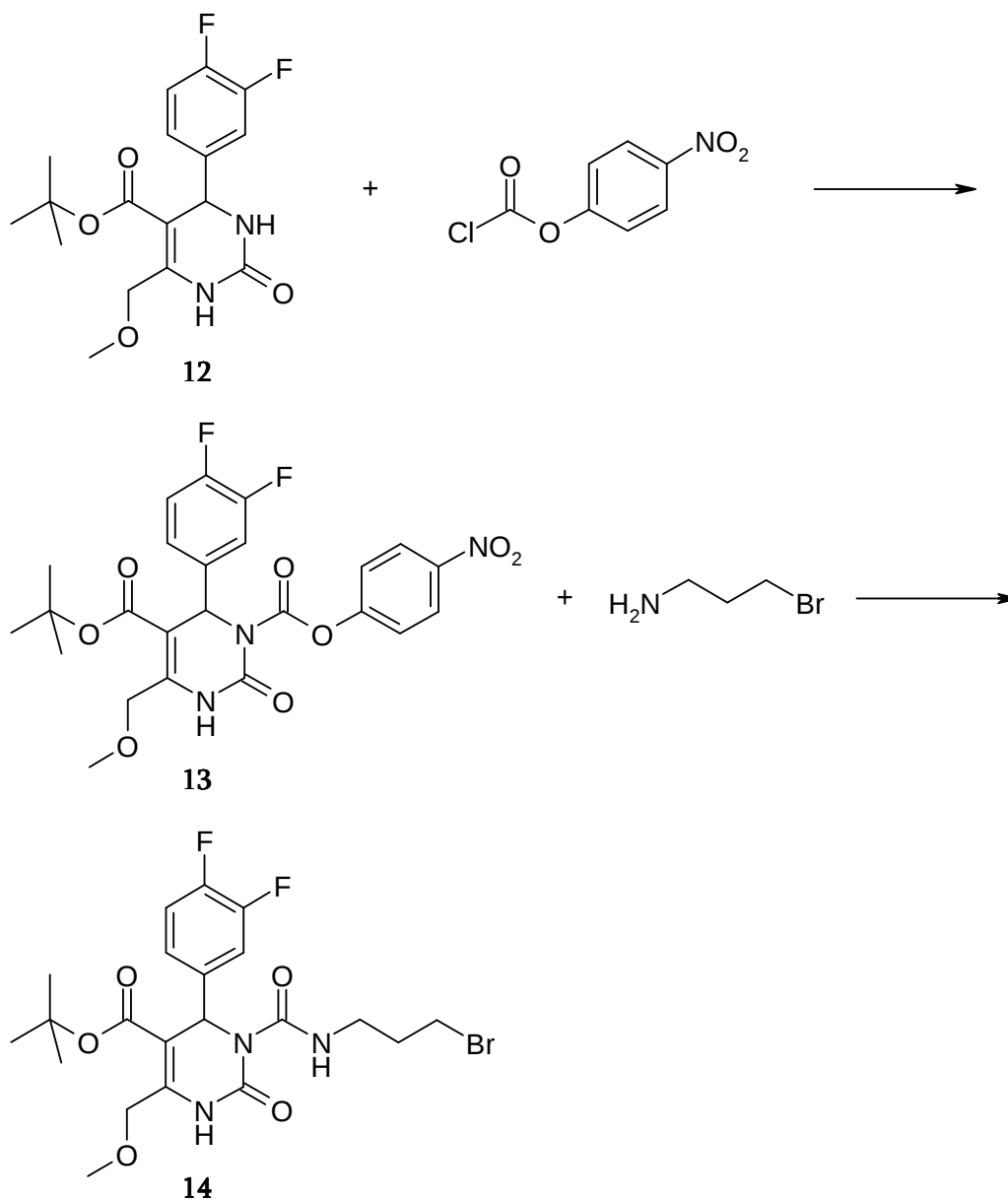
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.32 (s, 9H, *t*-But-(CH₃)₃), 3.41 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.60 (s, 2H, 6-OCH₂), 5.25 (s, 1H, 3-CH), 7.00-7.08 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.60 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 28.0 (*t*-But-(CH₃)₂), 54.7 (3-CH), 58.9 (7-OCH₃), 68.5 (6-OCH₂), 81.1 (*t*-But-C), 99.9 (4-C), 115.4/115.7 (11-CH), 117.1/117.4 (14-CH), 122.37/122.45/122.5/122.6 (15-CH), 140.7 (10-C), 146.3 (5-C), 152.5 (2-C), 164.03 (8-COO)

MS: m/z (%) 354 (1), 298 (11), 265 (6), 221 (6), 185 (39), 121 (11), 71 (23), 70 (12), 69 (22), 57 (100), 55 (20), 43 (19), 41 (17)

HRMS: m/z berechnet für C₁₇H₂₀F₂N₂O₄Na [M + Na]⁺: 377.1289. Gefunden: 377.1284

3.2.12 Synthese von *tert*-Butyl-3-((3-brompropyl)carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Eine Lösung von 2.35 g (6.63 mmol, 1.00 Äq) racemischem Pyrimidinon (**12**) und 4.68 g (23.21 mmol, 3.50 Äq) 4-Nitrophenylchloroformiat in 20 ml THF wird auf -78°C abgekühlt, dann werden langsam 18.6 ml (18.56 mmol, 2.80 Äq) LiHMDS (1M in THF) zugetropft. Nach 10 min werden 2.5 ml H₂O zugegeben, wodurch die Reaktion beendet

wird. Man erwärmt auf 0°C, versetzt das Reaktionsgemisch (**13**) mit 3.67 g (26.52 mmol, 4.00 Äq) K₂CO₃ und 4.35 g (19.89 mmol, 3.00 Äq) 3-Amino-propylbromid-Hydrobromid und lässt es über Nacht auf RT erwärmen. Die Suspension wird zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) erhält man racemisches Propylbromid (**14**).

Ausbeute: 2.76 g (80.2 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:⁵⁸

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.23 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, 20-CH₂), 1.39 (s, 9H, *t*-But-(CH₃)₃), 2.04-2.21 (m, 2H, 19-CH₂), 3.35-3.42 (m, 2H, 18-CH₂), 3.45 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.65 (s, 2H, 3-OCH₂), 6.54 (s, 1H, 3-CH), 7.02-7.23 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.73 (s, 1H, 1-NH), 8.91 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 28.1 (*t*-But-(CH₃)₂), 30.5 (20-CH₂Br), 32.1 (19-CH₂), 39.1 (18-CH₂), 53.6 (3-CH), 59.0 (7-OCH₃), 68.1 (6-OCH₂), 81.7 (*t*-But-C), 103.1 (4-C), 116.1/116.4 (11-CH), 117.0/117.3 (14-CH), 123.1 (15-CH), 137.8 (10-C), 147.5 (5-C), 152.5 (2-CO), 153.4 (16-CO), 163.3 (8-COO)

MS: m/z (%) 518 (1), 353 (4), 322 (44), 297 (73), 279 (34), 266 (100), 265 (37), 211 (16), 185 (14), 167 (10), 57 (33), 41 (30)

HRMS: m/z berechnet für C₂₁H₂₆F₂N₃O₅BrNa [M + Na]⁺: 540.0922. Gefunden: 540.0904

4 Literaturverzeichnis

1. Büll, U., *Nuklearmedizin - 122 Tabellen*, 3., neubearb. Aufl.; Thieme: Stuttgart [u.a.], **1999**
2. Schicha H., Schober O., *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung ; mit 62 Tabellen*, 5., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Schattauer:Stuttgart, **2003**
3. Grillenberger, K.; Schirrmeister, H., *Radioaktive Arzneimittel, Herstellung - Handhabung - Anwendung*, Wiss. Verl.-Ges.: Stuttgart, **2003**
4. Cherry, S. R.; Sorenson, J. A.; Phelps, M. E., *Physics in nuclear medicine*. 3rd edition; Saunders / Elsevier Science: Philadelphia, Pa. [u.a.], **2003**
5. Hermann, H.; Kelemen, R., *Nuklearmedizin: Unter Mitarbeit von Anke Ohmstedt*. 5. Auflage; Elsevier, Urban und Fischer: München, **2004**
6. Webpage Department of Nuclear Medicine, Medical University of Vienna and General Hospital of Vienna
<http://www.radiopharmaceutical-sciences.net/joomla/media/downloads/category/8-ssm1-2010?download=17%3Assm1-2010-themen> (März 2011)
7. Qaim, S. M.; Coenen, H. H., *Reactors and cyclotrons. Pharmaceutical production of relevant radionuclides*, Pharmazie in unserer Zeit **2005**, 34, (6), 460-466
8. Gerlach, W., *Physik [A - Z]*, Fischer: Frankfurt am Main [u.a.], **1960**
9. American Heritage Publishing, C., <<The>> *American Heritage® science dictionary*, Houghton Mifflin: Boston, Mass. [u.a.] **2005**
10. Phelps, M. E., *PET - Physics, instrumentation, and scanners*. ed.; Springer: New York, NY, **2006**
11. Herzog, H.; Rosch, F., *Chemistry and physics of scanners. PET- and SPECT-techniques*, Pharmazie in unserer Zeit **2005**, 34, (6), 468-473

12. Webpage Philips Healthcare
<http://www.healthcare.philips.com/main/products/nuclearmedicine/products/geminif/index.wpd> (Nov 2010)
13. Webpage Siemens Medical
http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GB/gg_nm_FBAs/files/brochures/2008/ultraHD-PET_White_Paper.pdf (Nov 2010)
14. Webpage CellSight Technologies
<http://cellsighttech.com/technology/pet.html> (März 2011)
15. Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie- 239 Tabellen*; 9., völlig neu bearb. Auflage; Thieme: Stuttgart [u.a.], **2006**
16. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*; 7. Auflage; Springer Medizin Verlag: Heidelberg, **2009**
17. World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic; report of a WHO consultation*; WHO Technical report series, **2000**, 894
18. Wirth, A., *Adipositas - Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie ; mit 46 Tabellen*; 2., überarb. u. erw. Auflage; Springer: Berlin [u.a.], **2000**
19. Mutschler, E., *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*; 8., völlig neu bearb. und erw. Auflage; Wiss. Verl.-Ges.: Stuttgart, **2001**
20. Schulte, H.; Cullen, P.; Assmann, G., *Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM)*, Atherosclerosis, **1999**, 144, (1), 199-209
21. Schapira, D. V.; Kumar, N. B.; Lyman, G. H.; Cox, C. E., *Abdominal obesity and breast cancer risk*, Annals of Internal Medicine, **1990**, 112, (3), 182-186
22. Carroll, K. K., *Obesity as a risk factor for certain types of cancer*, Lipids, **1998**, 33, (11), 1055-1059

23. Freeman, H. J., *Risk of gastrointestinal malignancies and mechanisms of cancer development with obesity and its treatment*, Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology, **2004**, 18, (6), 1167-1175
24. Rosmond, R.; Bjorntorp, P., *Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution*, International Journal of Obesity, **1999**, 23, (2), 138-145
25. Stunkard, A. J.; Sorensen, T. I. A.; Hanis, C.; Teasdale, T. W.; Chakraborty, R.; Schull, W. J.; Schulsinger, F., *An adoption study of human obesity*, New England Journal of Medicine, **1986**, 314, (4), 193-198
26. Bouchard, C.; Tremblay, A.; Despres, J. P.; Nadeau, A.; Lupien, P. J.; Theriault, G.; Dussault, J.; Moorjani, S.; Pinault, S.; Fournier, G., *The response to long-term overfeeding in identical-twins*, New England Journal of Medicine, **1990**, 322, (21), 1477-1482
27. Hörmann, R., *Schilddrüsenerkrankungen - Leitfaden für Praxis und Klinik*, 4. aktualisierte und erweiterte Auflage, ABW-Wissenschaftsverlag: Berlin, **2005**
28. Kasper, H., *Ernährungsmedizin und Diätetik*, 11. überarbeitete Auflage, Elsevier: München, **2009**
29. Ledochowski, M., *Klinische Ernährungsmedizin*, Springer: Wien, **2009**
30. Satoh, N.; Ogawa, Y.; Katsuura, G.; Tsuji, T.; Masuzaki, H.; Hiraoka, J.; Okazaki, T.; Tamaki, M.; Hayase, M.; Yoshimasa, Y.; Nishi, S.; Hosoda, K.; Nakao, K., *Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: Evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats*, Endocrinology **1997**, 138, (3), 947-954
31. Zhang, Y. Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J. M., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*, Nature **1994**, 372, (6505), 425-432
32. Friedman, J. M.; Halaas, J. L., *Leptin and the regulation of body weight in mammals*, Nature **1998**, 395, (6704), 763-770

33. Licinio, J.; Caglayan, S.; Ozata, M.; Yildiz, B. O.; de Miranda, P. B.; O'Kirwan, F.; Whitby, R.; Liang, L. Y.; Cohen, P.; Bhasin, S.; Krauss, R. M.; Veldhuis, J. D.; Wagner, A. J.; DePaoli, A. M.; McCann, S. M.; Wong, M. L., *Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **2004**, 101, (13), 4531-4536
34. Schwartz, M. W.; Woods, S. C.; Porte, D.; Seeley, R. J.; Baskin, D. G., *Central nervous system control of food intake*, Nature **2000**, 404, (6778), 661-671
35. Teitelbaum, P.; Epstein, A. N., *The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions*, Psychological Review **1962**, 69, (2), 74-90
36. <http://www.allmystery.de/dateien/uh60967,1285845193,Hirn-Gehirn.jpg>
37. Pichler, B.; Ludvik, B., *Future perspectives of pharmacotherapy of obesity*, Journal für Kardiologie **2003**, 10, 427-429
38. Kawauchi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M.; Baker, B. I., *Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries*, Nature, **1983**, 305, (5932), 321-323
39. Nahon, J. L.; Presse, F.; Breton, C.; Hervieu, G.; Schorpp, M., *Structure and regulation of the melanin-concentrating hormone gene*, Annals of the New York Academy of Sciences, **1993**, 680, 111-129
40. Rossi, M.; Choi, S. J.; Oshea, D.; Miyoshi, T.; Ghatei, M. A.; Bloom, S. R., *Melanin-concentrating hormone acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight*, Endocrinology, **1997**, 138, (1), 351-355
41. Della-Zuana, O.; Presse, F.; Ortola, C.; Duhault, J.; Nahon, J. L.; Levens, N., *Acute and chronic administration of melanin-concentrating hormone enhances food intake and body weight in Wistar and Sprague-Dawley rats*, International Journal of Obesity, **2002**, 26, (10), 1289-1295
42. Gomori, A.; Ishihara, A.; Ito, M.; Mashiko, S.; Matsushita, H.; Yumoto, M.; Tanaka, T.; Tokita, S.; Moriya, M.; Iwaasa, H.; Kanatani, A., *Chronic intracerebroventricular infusion of MCH causes obesity in mice*, American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, **2003**, 284, (3), E583-E588

43. Shimada, M.; Tritos, N. A.; Lowell, B. B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*, *Nature*, **1998**, 396, (6712), 670-674
44. Ludwig, D. S.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Kulkarni, R.; Kokkotou, E.; Elmquist, J.; Lowell, B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E., *Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance*, *Journal of Clinical Investigation*, **2001**, 107, (3), 379-386
45. Qu, D. Q.; Ludwig, D. S.; Gammeltoft, S.; Piper, M.; Pelleymounter, M. A.; Cullen, M. J.; Mathes, W. F.; Przypek, J.; Kanarek, R.; Maratos-Flier, E., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*, *Nature*, **1996**, 380, (6571), 243-247
46. Segal-Lieberman, G.; Bradley, R. L.; Kokkotou, E.; Carlson, M.; Trombly, D. J.; Wang, X. M.; Bates, S.; Myers, M. G.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E., *Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2003**, 100, (17), 10085-10090
47. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vaysse, P. J.; Forray, C., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*, *Nature Medicine*, **2002**, 8, (8), 825-830
48. Chambers, J.; Ames, R. S.; Bergsma, D.; Muir, A.; Fitzgerald, L. R.; Hervieu, G.; Dytko, G. M.; Foley, J. J.; Martin, J.; Liu, W. S.; Park, J.; Ellis, C.; Ganguly, S.; Konchar, S.; Cluderay, J.; Leslie, R.; Wilson, S.; Sarau, H. M., *Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1*, *Nature*, **1999**, 400, (6741), 261-265
49. Saito, Y.; Nothacker, H. P.; Wang, Z. W.; Lin, S. H. S.; Leslie, F.; Civelli, O., *Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor*, *Nature*, **1999**, 400, (6741), 265-269
50. Chen, Y. Y.; Hu, C. Z.; Hsu, C. K.; Zhang, Q.; Bi, C.; Asnicar, M.; Hsiung, H. M.; Fox, N.; Sliker, L. J.; Yang, D. D.; Heiman, M. L.; Shi, Y. G., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*, *Endocrinology*, **2002**, 143, (7), 2469-2477

51. Bjursell, M.; Gerdin, A. K.; Ploj, K.; Svensson, D.; Svensson, L.; Oscarsson, J.; Snaith, M.; Tornell, J.; Bohlooly-Y, M., *Melanin-concentrating hormone receptor 1 deficiency increases insulin sensitivity in obese leptin-deficient mice without affecting body weight*, Diabetes **2006**, 55, (3), 725-733
52. Sailer, A. W.; Sano, H.; Zeng, Z. Z.; McDonald, T. P.; Pan, J.; Pong, S. S.; Feighner, S. D.; Tan, C. P.; Fukami, T.; Iwaasa, H.; Hreniuk, D. L.; Morin, N. R.; Sadowski, S. J.; Ito, M.; Bansal, A.; Ky, B.; Figueroa, D. J.; Jiang, Q. P.; Austin, C. P.; MacNeil, D. J.; Ishihara, A.; Ihara, M.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Howard, A. D.; Liu, Q. Y., *Identification and characterization of a second melanin-concentrating hormone receptor, MCH-2R*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, **2001**, 98, (13), 7564-7569
53. Schönberger, J., *Studien zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositas therapie*, Dissertation, TU Darmstadt, Darmstadt, **2006**
54. Li, A. H.; Moro, S.; Forsyth, N.; Melman, N.; Ji, X. D.; Jacobson, K. A., *Synthesis, CoMFA analysis, and receptor docking of 3,5-diacyl-2,4-dialkylpyridine derivatives as selective A₃ adenosine receptor antagonists*, Journal of Medicinal Chemistry, **1999**, 42, (4), 706-721
55. González-Bobes, F.; Fu, G. C., *Amino alcohols as ligands for nickel-catalyzed Suzuki reactions of unactivated alkyl halides, including secondary alkyl chlorides, with arylboronic acids*, Journal of the American Chemical Society, **2006**, 128, (16), 5360-5361
56. Kappe, C. O., *Controlled microwave heating in modern organic synthesis*, Angewandte Chemie-International Edition, **2004**, 43, (46), 6250-6284
57. McCarroll, A. J.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G., *Quinols as novel therapeutic agents. 7. Synthesis of antitumor 4- 1-(aryl-sulfonyl-1H-indol-2-yl) -4-hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-ones by Sonogashira reactions*, Journal of Medicinal Chemistry, **2007**, 50, (7), 1707-1710
58. Schirmer, E., *Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen von potentiellen MCH-R₁ PET-Tracern*, Dissertation, Universität Wien, Wien, **2011**

5 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AcCl	Acetylchlorid
ACN	Acetonitril
Äq	Äquivalent
AgRP	Agouti-related Peptid
ARC	Nucleus arcuatus
α -MSH	α -Melanocyten-stimulierendes Hormons
BF ₃ ·OEt ₂	Bortrifluoriddiethyldietherat
BMI	Body-mass-Index
b.p.	Siedetemperatur
Boc	Butyloxycarbonyl
CCK	Cholezystokinin
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CH ₃ COOH	Essigsäure
CT	Computertomographie
Cu ₂ O	Kupferoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
e^+	Positron β^+
e^-	β^- -Teilchen, Elektron
EtAc	Ethylacetat
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1

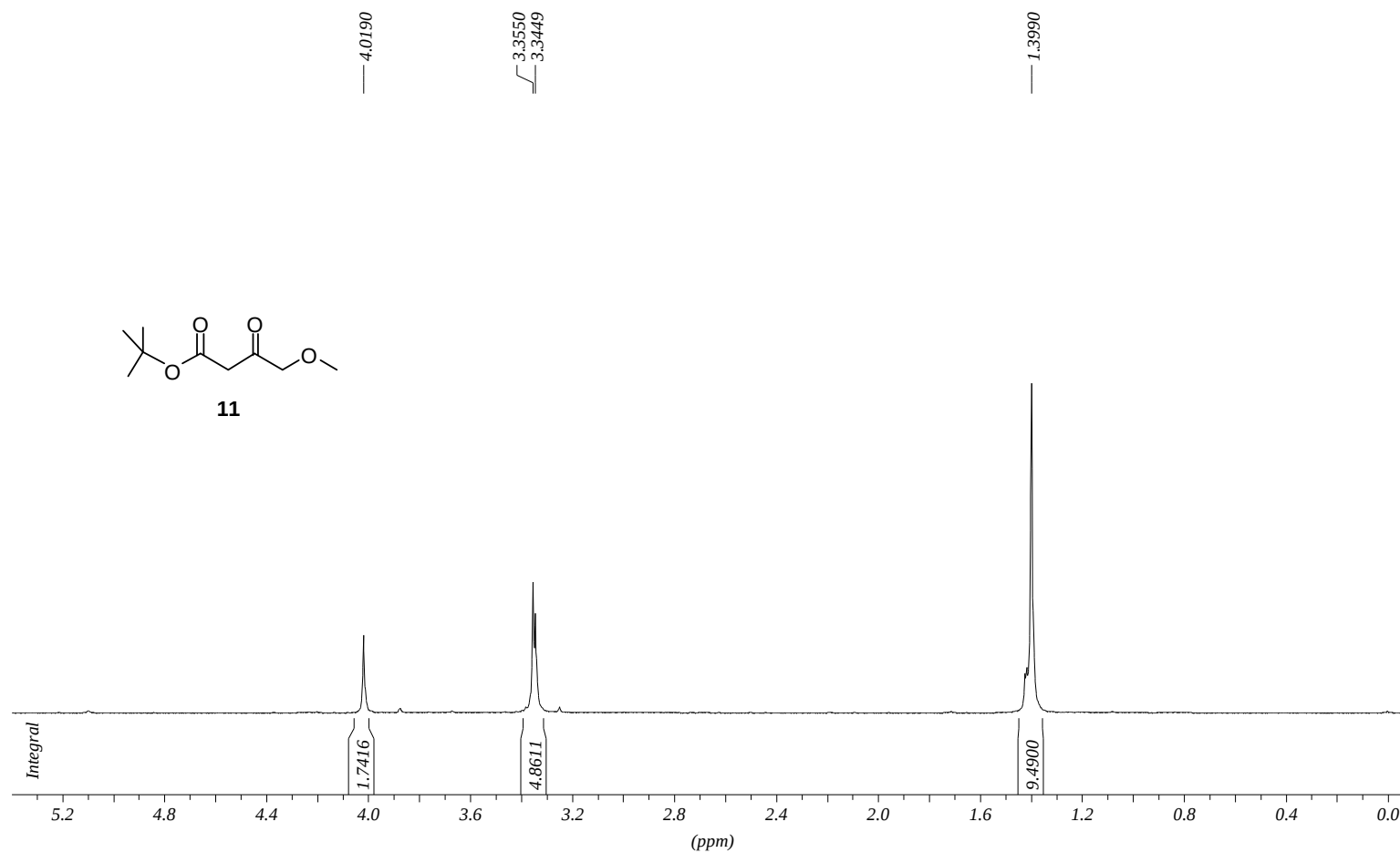
GPCR, GPR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
HCl	Salzsäure
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
KBr	Kaliumbromid
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
kV	Kilovolt
LH	Laterale Hypothalamus
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (=Lithiumhexamethyldisilazid)
MC4-Rezeptor	Melanocortin-4-Rezeptor
MCH	melaninkonzentrierendes Hormon
MCH-R ₁	MCH-Rezeptor 1
μA	Mikroampere
min	Minuten
MeOH	Methanol
ml	Milliliter
Me ₃ SnOH	Trimethylzinnhydroxid
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
<i>n</i>	Neutron
<i>N</i> -Phenyl-triflimid	<i>N</i> -Phenyl-bis(trifluor-methansulfon)imid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaHMDS	Natriumbis(trimethylsilyl)amid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NiI ₂	Nickeliodid
NMR	Nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)

NPY	Neuropeptid Y
<i>p</i>	Proton
Pd/C	Palladium/Aktivkohle
PdCl ₂	Palladiumchlorid
PE	Ligroin, Petrolether
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POMC	Proopiomelanocortin
PP	Pankreatische Polypeptid
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	parts per million
PVN	Nucleus paraventricularis
PYY	Polypeptid YY
<i>rac</i>	racemisch
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SLC	Somatostatin-like receptor
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
<i>tert</i> -Butyl-	Tertiärbutyl-
<i>tert</i> -Boc-	Tertiärbutyloxycarbonyl-
<i>tert</i> -Butanol	Tertiärbutanol
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ NPh	<i>N</i> -Phenyl-bis(trifluormethan)sulfonimid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
ν_e	Neutrino
$\bar{\nu}_e$	Antineutrino
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
W	Watt

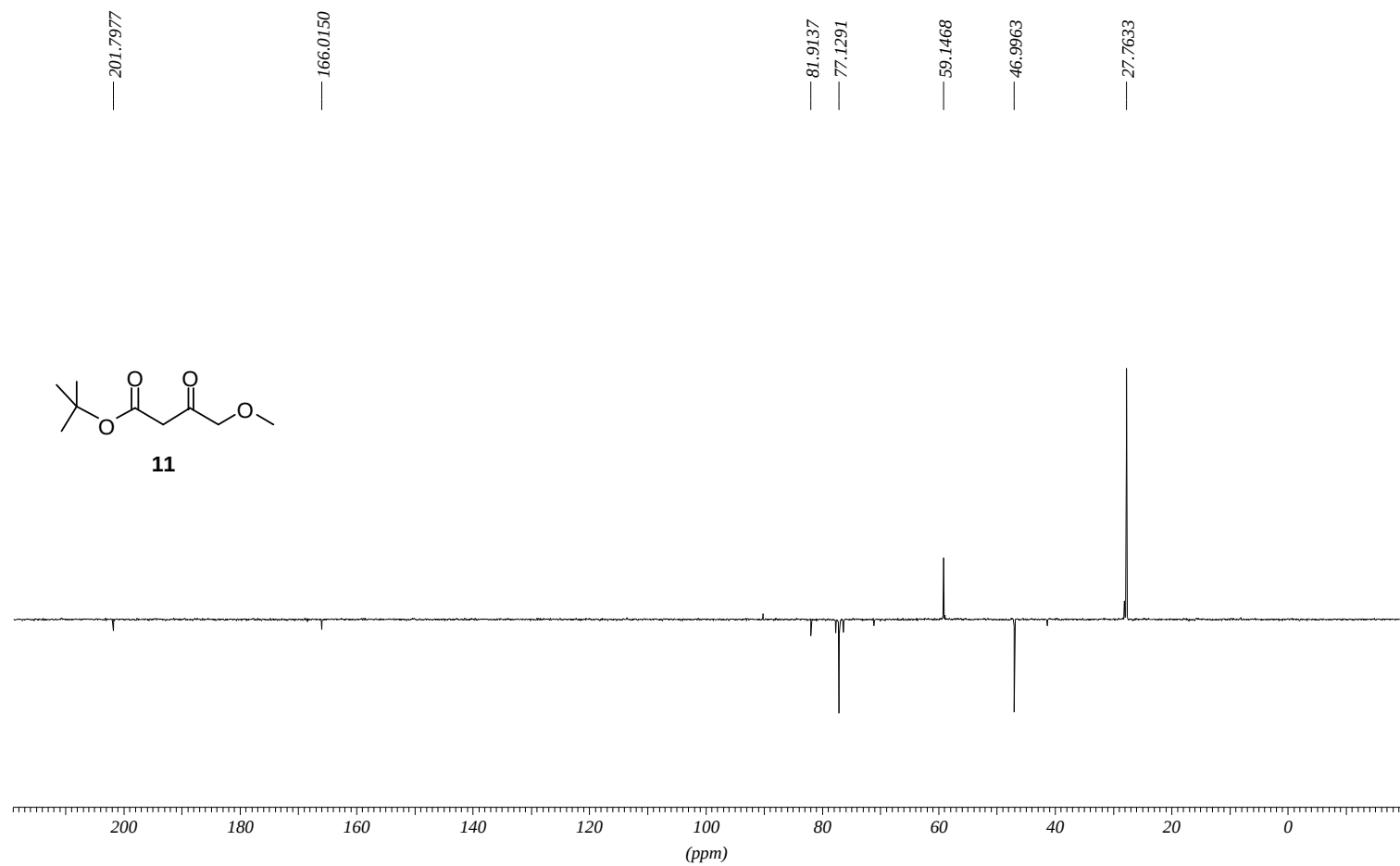
WHO	World Health Organization
WHR	waist-to-hip ratio (Taille-Hüft-Relation)
Yb(OTf) ₃	Ytterbiumtriflat

Spektren

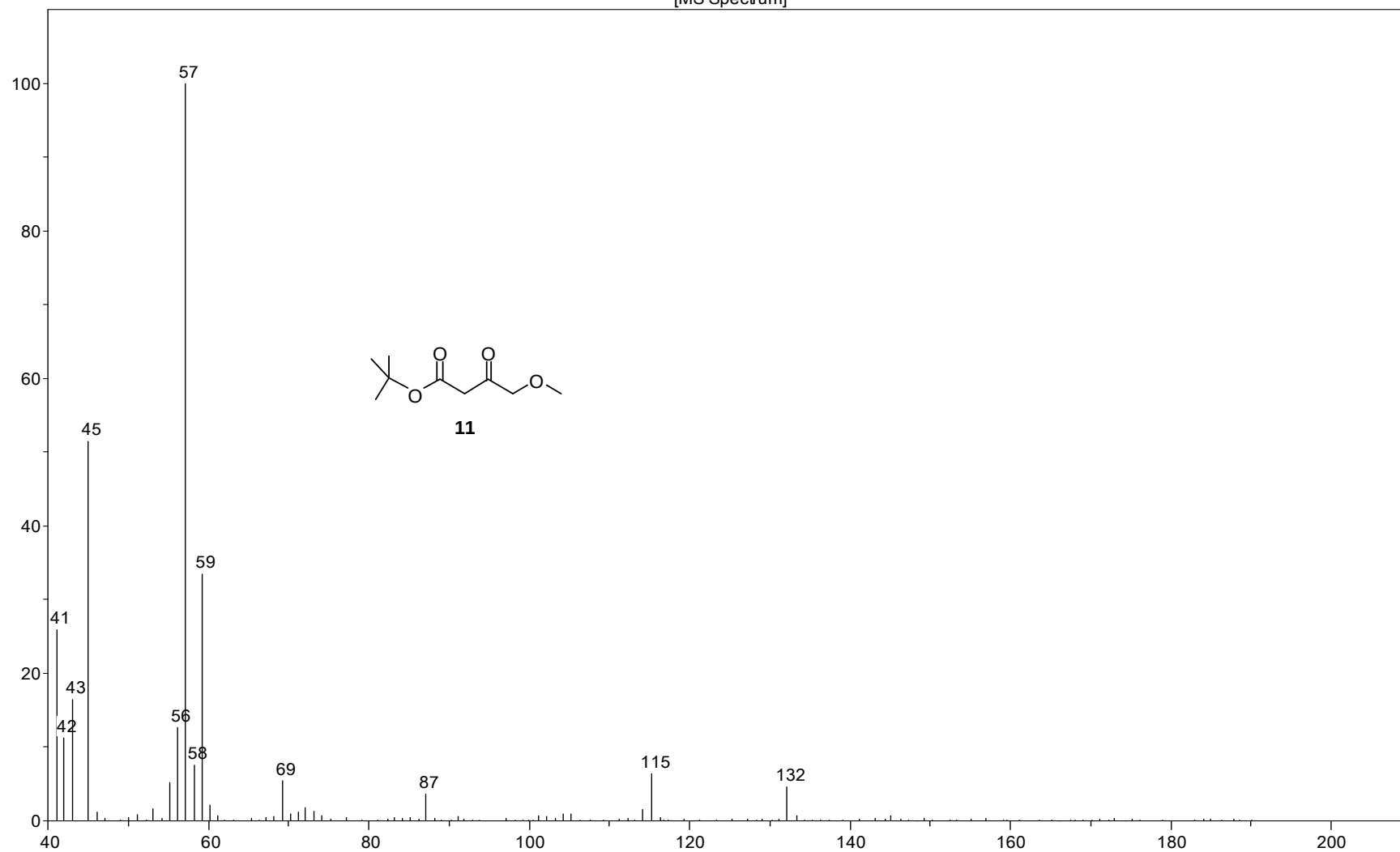
25.10.07, es-df3, Ester D nach RP, Fraktion 3, ca 100 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 7



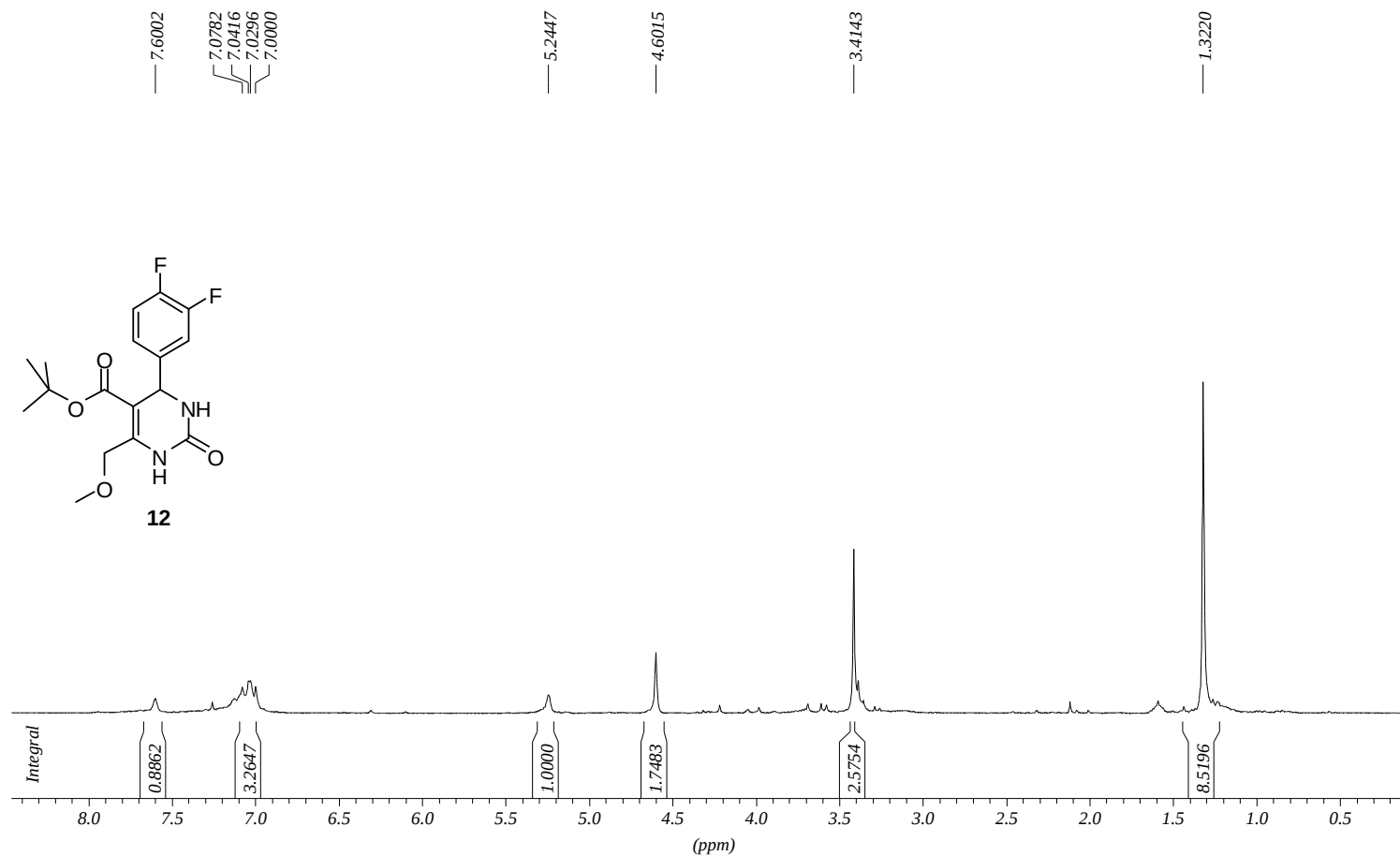
25.10.07, es-df3, Ester D nach RP, Fraktion 3, ca 100 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 7



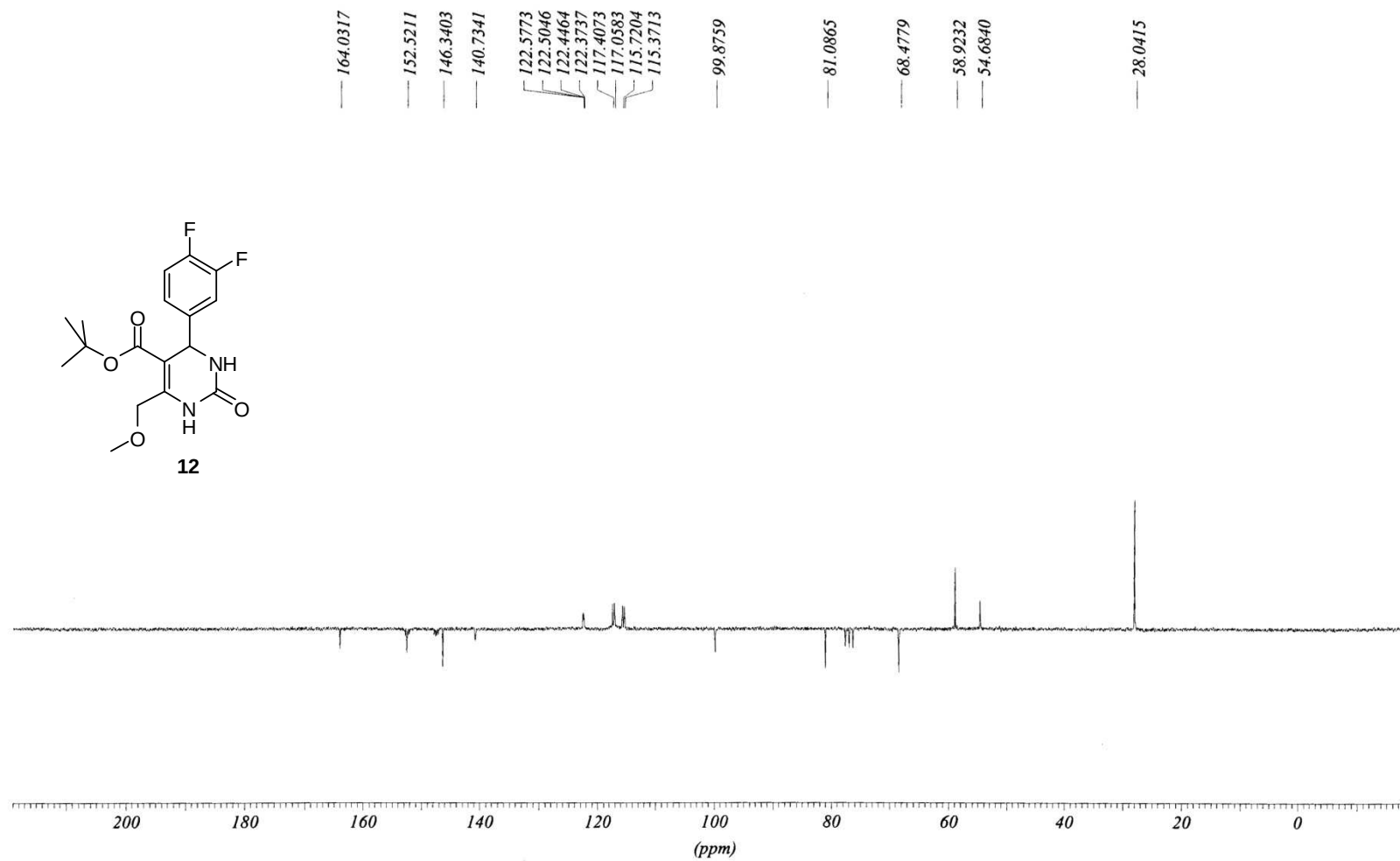
[MS Spectrum]



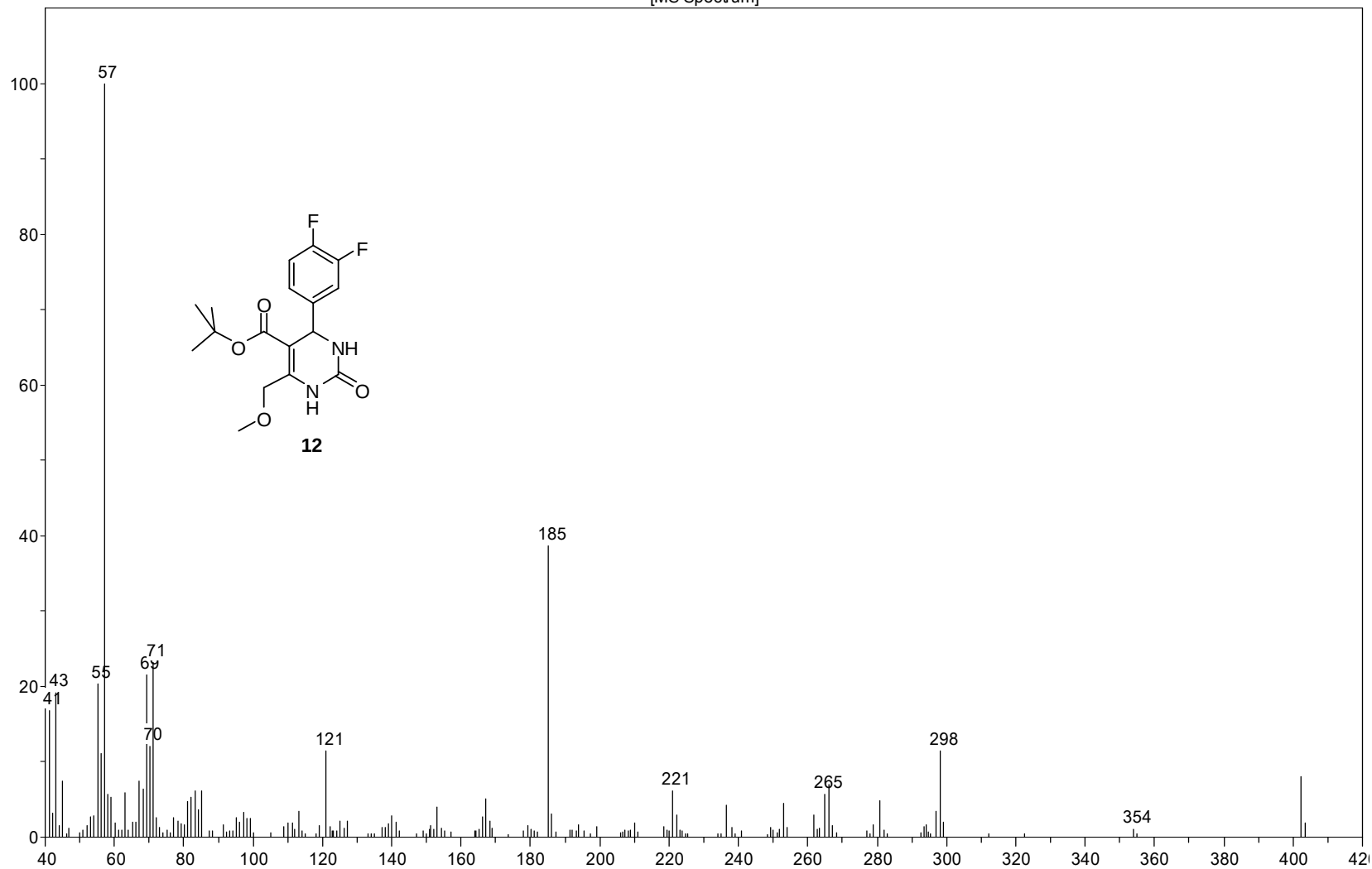
28.11.07, es-dgk, ca 115 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 59



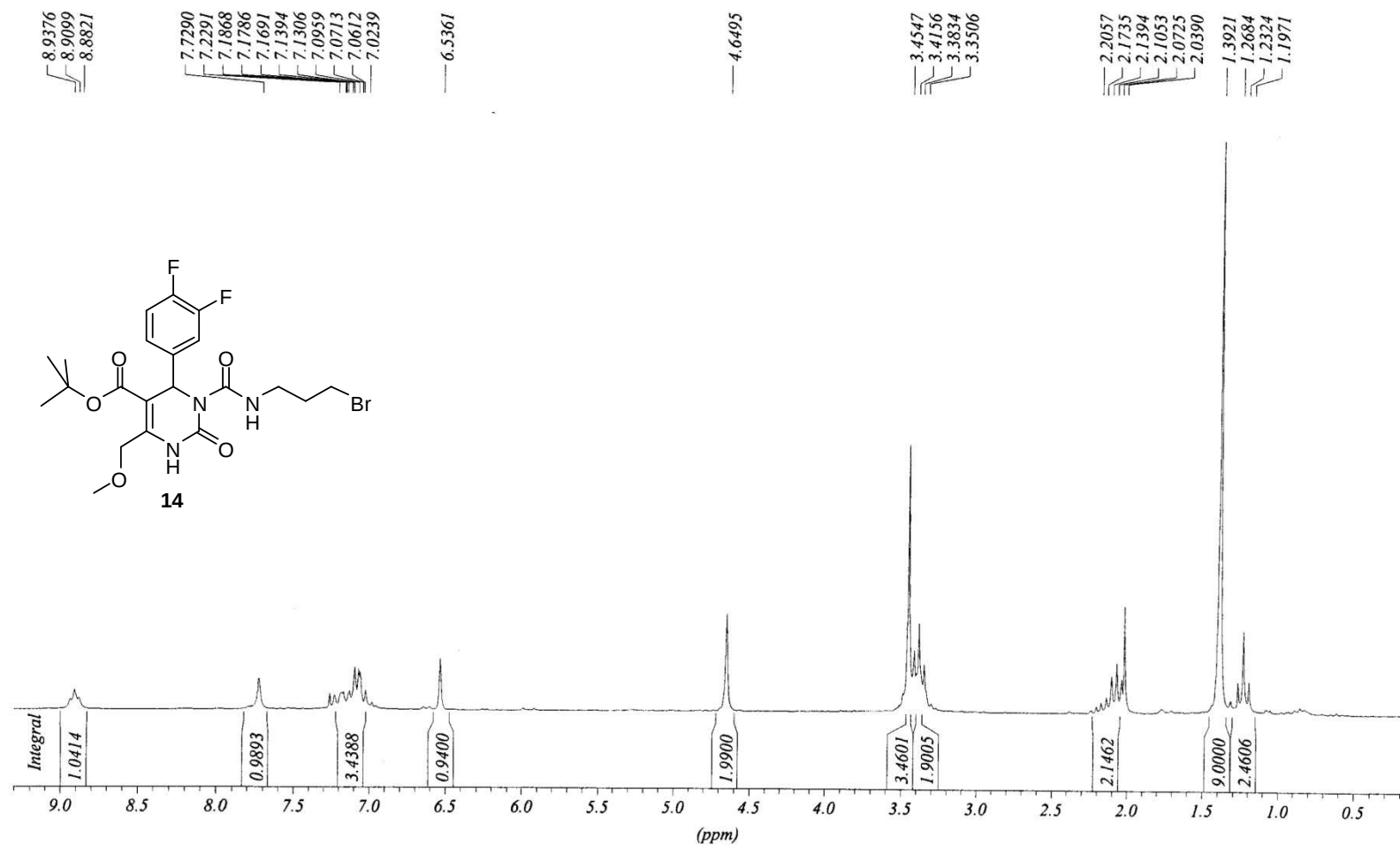
28.11.07, es-dgk, ca 115 mg, CDC13 $\square$ C13APT CDC13 opt/xwinmr schirmer 59 $\square$



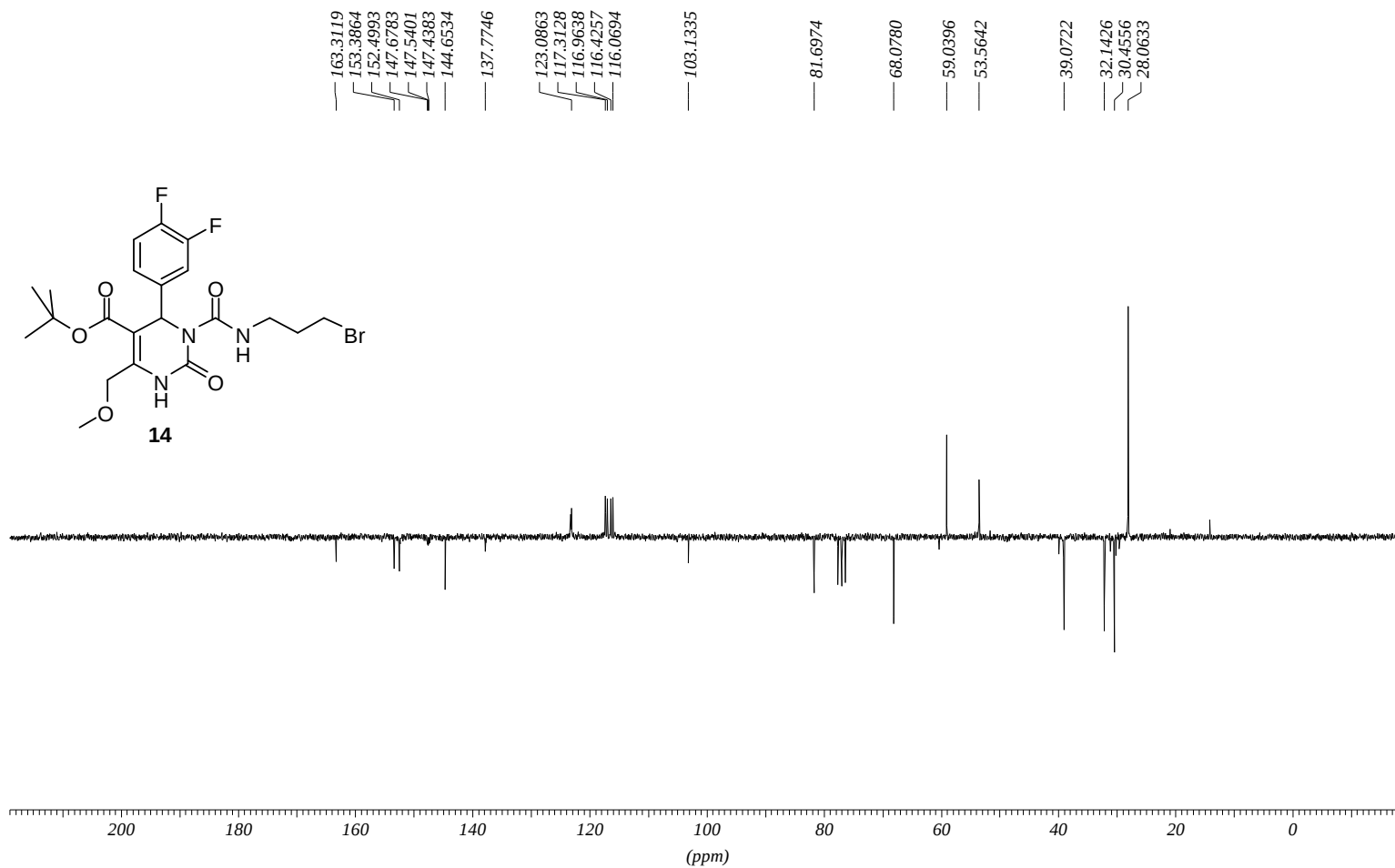
[MS Spectrum]



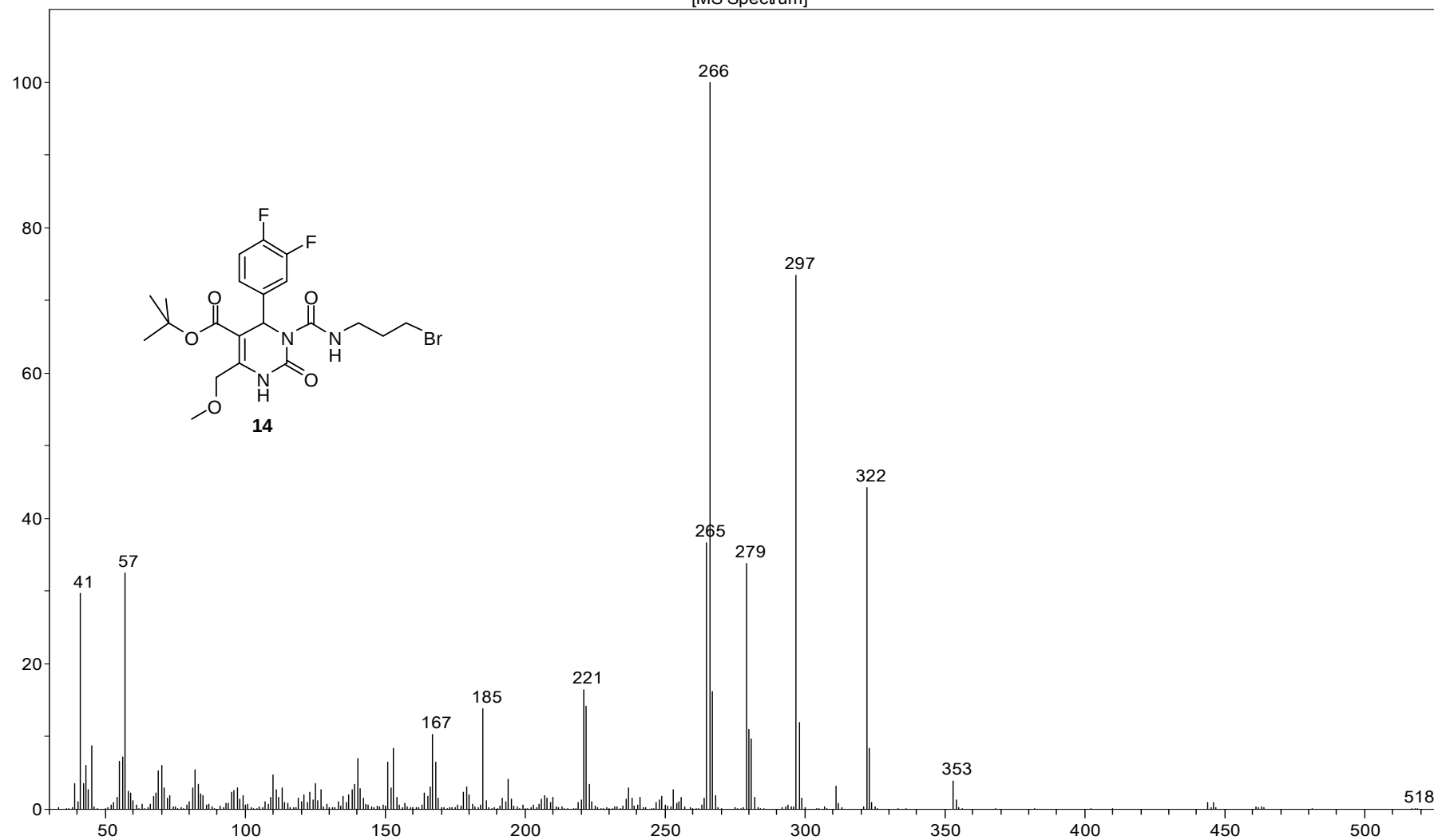
8.1.08, es-dgkp2, es-dgkp gereinigt, ca 100 mg, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 50 □



8.1.08, es-dgkp2, es-dgkp gereinigt, ca 100 mg, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 50 □



[MS Spectrum]



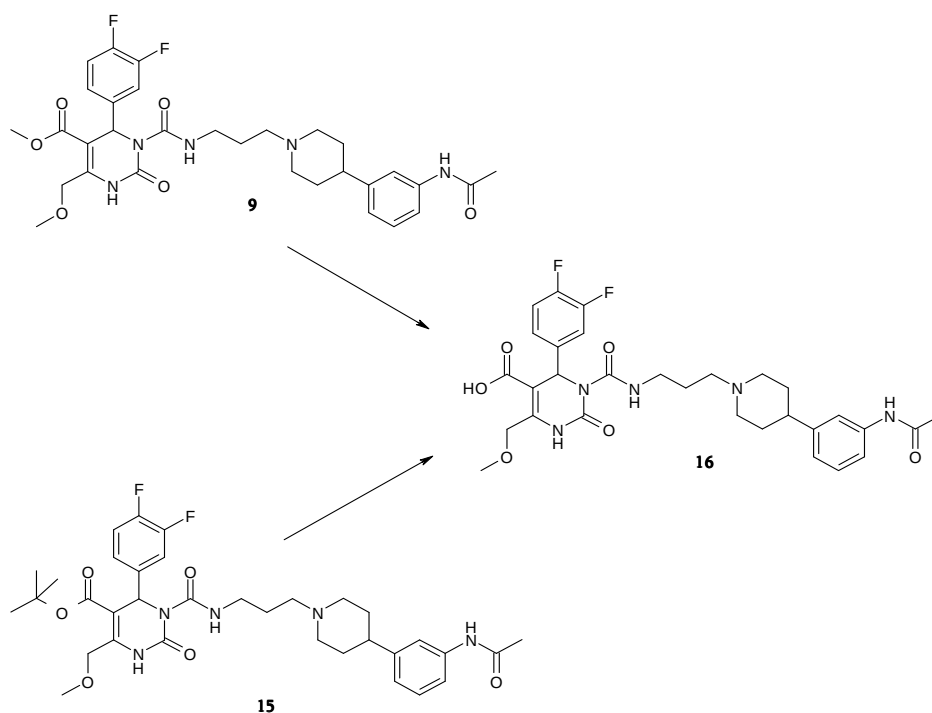
Zusammenfassung

Das orexigene Neuropeptid MCH (melaninkonzentrierendes Hormon) spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Energiehomöostase. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass *rac*SNAP-7941 ein potenter MCH-R₁-Antagonist ist und bei Ratten zu Gewichtsabnahme und Steigerung der körperlichen Aktivität führt. Diese Wirkung macht es zu einem interessanten möglichen Arzneistoff in der Pharmakotherapie der Adipositas.

In der vorliegenden Diplomarbeit werden die Synthese von *rac*SNAP-7941 (**9**) und der Versuch der Synthese eines seiner Derivate, dem *tert*-Butyl-SNAP (**15**), beschrieben und diskutiert. Über diese beiden Derivate sollte ein Zugang zur SNAP-Säure (**16**) erschlossen werden.

Die SNAP-Säure ist ein Precursor für die Radiosynthese des [¹¹C]-Methylesters und des [¹⁸F]-Fluorethylesters, die für diagnostische Untersuchungen am MCH-Rezeptor 1 in der Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt werden könnten.

Die Synthese des *tert*-Butyl-SNAP und die Versuche der Methylesterhydrolyse von *rac*SNAP-7941 waren jedoch erfolglos.



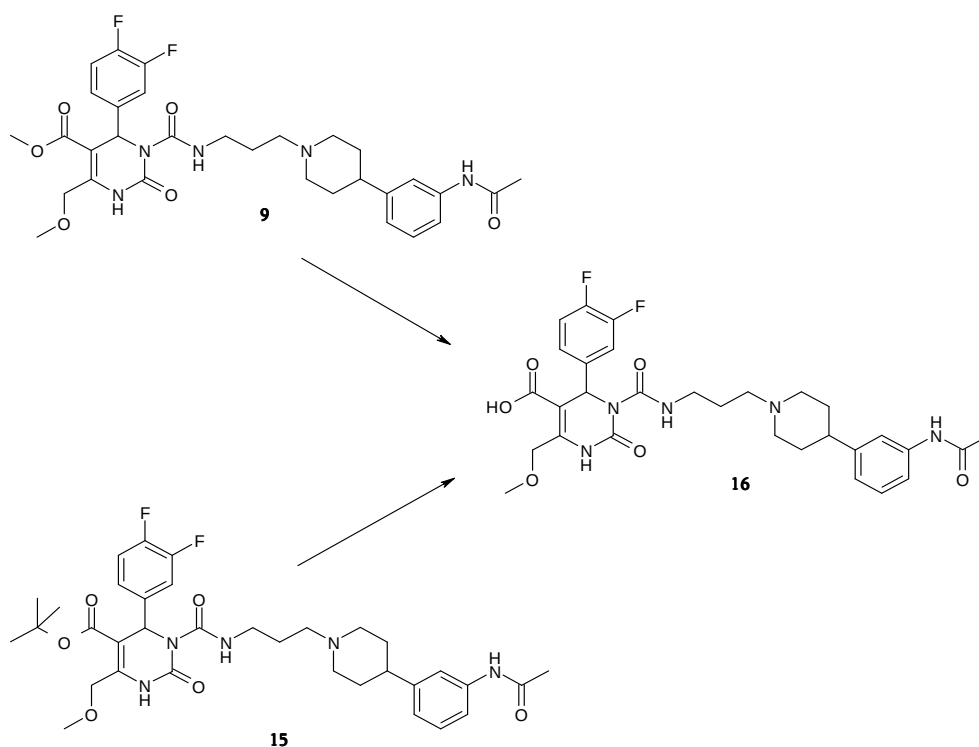
English Summary

The orexigenic neuropeptide MCH (melanin-concentrating hormone) plays an important role in the regulation of energy homeostasis. *Rac*SNAP-7941 has been proven to be a potent MCH-R₁-antagonist. Rats treated with *rac*SNAP-7941 showed a decrease in body weight and an increase in physical activity. Therefore, *rac*SNAP-7941 might be a potential drug for the treatment of obesity.

In this diploma thesis the synthesis of *rac*SNAP-7941 (**9**) and the attempt to synthesize one of its derivatives, *tert*-Butyl-SNAP (**15**) are described and discussed. Those two compounds should serve as precursors for the preparation of the free acid SNAP-Säure (**16**).

SNAP-Säure is a precursor for the radiosynthesis of the [¹¹C]-methyl ester and the [¹⁸F]-fluoro ethyl ester, which could serve as tracers for positron emission tomography investigations concerning the MCH receptor 1.

Unfortunately, the synthesis of *tert*-Butyl-SNAP and the production of the SNAP-acid could not be achieved.



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katharina Köberl
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum, -ort	23.02.1985, Wien

Ausbildung

10/03 – 03/11	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
09/95 – 06/03	Neusprachliches Gymnasium der Dominikanerinnen, Wien
09/91 – 06/95	Volksschule, Wien, Ober St. Veit

Berufserfahrung

05/10 – 11/10	Margaretenapotheke, Wien, Margareten
08/06 – 03/09	Apotheke zur Goldenen Rose, Wien, Neubau

Sprachliche Kenntnisse

Englisch, fließend
Französisch, konversationssicher