

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Herstellung eines chiralen MCH-Rezeptor-Antagonisten
für PET-diagnostische Zwecke“

verfasst von

Verena Wieder

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

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

Danksagung

Die experimentellen Arbeiten zu der vorliegenden Diplomarbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von Oktober 2010 bis Februar 2011 durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer für die Ermöglichung der Durchführung und Betreuung meiner Diplomarbeit, sowie für seine Freundlichkeit und Gelassenheit, die er mir auch während meiner Tätigkeit als Studienassistentin an seinem Department in den letzten zwei Jahren entgegen gebracht hat, bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Betreuerin Mag. Dr. Evi Schirmer für ihre konstruktive fachliche Unterstützung, das freundschaftliche Arbeitsklima und ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft während meiner Zeit im Labor bis zum Fertigstellen dieser Arbeit.

Weiterer Dank gebührt ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme der NMR-Spektren und Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren.

Mag. Dr. Birgit Bornatowicz und Mag. Thomas Nagel danke ich nicht nur für die alltäglichen wertvollen Hilfestellungen, sondern auch für die gemeinsame Laborzeit, die mir sehr viel Freude bereitet hat.

Auch bei Mag. Dr. Karem Shanab möchte ich mich für seine nützlichen Ratschläge im Zuge meiner praktischen Arbeit bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern. Dafür, dass sie meinen Geschwistern und mir ein Studium in Wien ermöglicht haben, mich während meiner Studienzeit mit voller Kraft in jeglicher Hinsicht unterstützt und immer an mich geglaubt haben, danke ich ihnen von ganzem Herzen!

Meinen beiden Geschwistern Elisabeth und Ulrich danke ich für die schöne gemeinsame Zeit in Wien am Beginn meines Studiums, in der sie stets für mich da waren und vor allem bedanke ich mich bei meiner Schwester für ihre emotionale Unterstützung vor meinen letzten großen Prüfungen.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Freund Rio bedanken, dass er mir in den letzten Jahren immer liebevoll zur Seite gestand hat und auch in schwierigen Phasen meines Studiums meine Launen ertragen und viel Geduld und Verständnis aufgebracht hat.

Vielen Dank für alles.

Verena Wieder, Wien 2013

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	9
1.1	Melanin-Concentrating Hormone (MCH)	9
1.2	MCH im Zusammenhang mit Adipositas.....	11
1.2.1	Die zentrale Rolle des Hypothalamus in der Appetitregulation.....	11
1.2.2	Ursachen und Folgen von Adipositas.....	13
1.3	Der MCH-Rezeptor	16
1.4	Der MCH-Rezeptor 1-Antagonist racSNAP-7941	18
1.5	Radioaktivität und Radiopharmazie	20
1.5.1	Entdeckung der Radioaktivität	20
1.5.2	Radioaktive Strahlung.....	20
1.5.2.1	α -Strahlung	21
1.5.2.2	β -Strahlung.....	21
1.5.2.3	γ -Strahlung.....	22
1.5.3	Entwicklung der Radiopharmazie	23
1.5.4	Radionuklide.....	24
1.5.4.1	Natürliche Radionuklide	24
1.5.4.2	Künstliche Radionuklide.....	24
1.5.4.3	Herstellung im Zyklotron	25
1.5.5	Radiopharmaka.....	26
1.5.5.1	Radiotherapeutika	26
1.5.5.2	Radiodiagnostika.....	27
1.5.5.3	PET-Tracer.....	28
1.5.5.4	PET-Tracer in der präklinischen Forschung	29
1.5.6	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	30
1.5.6.1	Allgemeines	30
1.5.6.2	Prinzip der PET	30

2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
2.1	Zielsetzung der Arbeit	33
2.2	Synthesen	36
2.2.1	Synthese des Grundkörpers Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (10)	36
2.2.2	Synthese der geschützten Seitenkette t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-carbonsäureester (14)	39
2.2.3	Die Fusion der Verbindungen 10 und 15 zum Allyl-SNAP Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (2)	42
2.2.4	Versuche zur Darstellung von SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (3) aus Allyl-SNAP (2)	44
2.2.4.1	Methode 1 mit Azo-bis-(isobutyronitril)	44
2.2.4.2	Methode 2 mit Morpholin	45
2.2.5	Versuche zur dünnschichtchromatographischen Racemattrennung der SNAP-Säure (3)	46
3	EXPERIMENTELLER TEIL	49
3.1	Gerätedaten	49
3.2	Synthesen	50
3.2.1	Synthese des Grundkörpers Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (10)	50
3.2.1.1	Synthese von 5-(2-methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (6)	50
3.2.1.2	Synthese von Allyl-4-methoxy-3-oxo-butansäureester (7)	51

3.2.1.3	Synthese von Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (8)	53
3.2.1.4	Synthese von Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (10)	55
3.2.2	Synthese der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (15).....	58
3.2.2.1	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyrimidin-1(2H)-carbonsäureester (11)	58
3.2.2.2	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (12)	58
3.2.2.3	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (13)	59
3.2.2.4	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (14)	60
3.2.2.5	Synthese von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (15)	60
3.2.3	Verbindung des Grundkörpers (10) mit der Seitenkette (15) zu Allyl-SNAP Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (2)	62
3.2.4	Synthese der SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (3)	65
3.2.4.1	mittels AIBN	65
3.2.4.2	mittels Morpholin.....	66
3.2.5	Dünnschichtchromatographische Enantiomerentrennung der SNAP-Säure (3)	69
4	LITERATURVERZEICHNIS	71

5	ANHANG.....	77
5.1	Abkürzungsverzeichnis	79
5.2	Spektren	81
5.4	Zusammenfassung	103
5.5	English Summary.....	105
5.6	Lebenslauf.....	107

1 EINLEITUNG

1.1 Melanin-Concentrating Hormone (MCH)

Melanin-concentrating Hormone bzw. Melanin-konzentrierendes Hormon wurde erstmals 1983 aus der Hypophyse von Ketalachsen isoliert und als zyklisches Peptid, bestehend aus 17 Aminosäuren, charakterisiert. [1]

Schon 1931 stellten Hogben und Slome [2] fest, dass der Fähigkeit dieser Knochenfische (Ketalachse) und anderer niederer Wirbeltiere die Hautfarbe an ihren jeweiligen Hintergrund anzupassen, ein duales hormonelles Wirkprinzip zugrunde liegt. Das hypothalamische MCH wird von der Hypophyse ins Blut abgegeben und bewirkt, wie schon sein Name erahnen lässt, die Aggregation von Melanin in Melanophoren (Pigmentzellen). Dies führt zu einer Aufhellung der Haut, wodurch die pigmentverteilende und somit gegenteilige Wirkung des α -MSH (α -Melanozyten-stimulierendes Hormon) antagonisiert wird. [2]

Abgesehen von der Wirkung an den Melanophoren wird vermutet, dass sMCH (salmon-MCH, Lachs-MCH) die CRF (Corticotropin Releasing Factor) induzierte ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)-Sekretion und in Folge die α -MSH-Freisetzung aus hypophysären Zellen inhibiert.

Zudem wurde unter Stresssituationen eine erhöhte MCH-Ausschüttung bei Fischen beobachtet, was eine Beteiligung in der Stresskompensation vermuten lässt. [3]

In weiterer Folge konnte MCH auch in Ratten nachgewiesen werden: Bestehend aus 19 Aminosäuren weist dieses zyklische Neuropeptid bei auffallend ähnlicher Sequenz 2 Aminosäuren mehr als Lachs-MCH auf.

Zudem ist das MCH der Ratte mit dem des Menschen in Aminosäure-Zahl und Sequenz völlig ident. [4] Diese Übereinstimmungen lassen auf eine hohe

evolutionäre Konservierung des MCH schließen und weisen auf eine bedeutende physiologische Wirkung hin. [5]

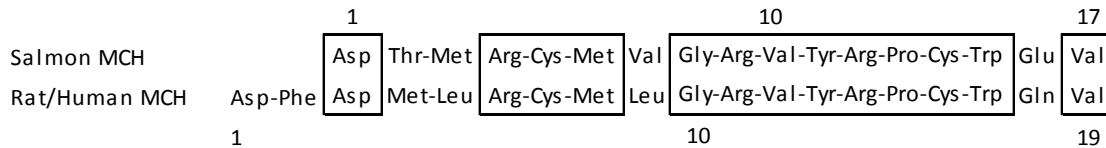


Abb. 1: [2] Vergleich der MCH-Aminosäuresequenzen

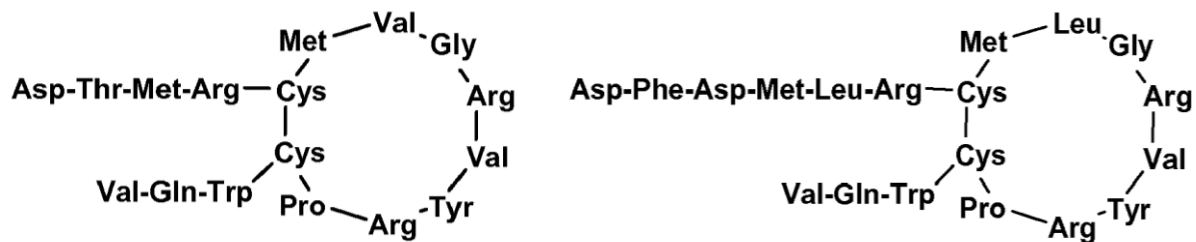


Abb. 2: [6] Salmon-MCH (links), Rat/Human-MCH (rechts)

Mammals MCH wird vorwiegend von Neuronen des lateralen Hypothalamus und der Zona incerta gebildet. Besonderes Interesse gilt seiner Wirkung als orexigenes (appetitanregendes) Neuropeptid in Bezug auf Essverhalten, Energiehomöostase und Körpergewichtskontrolle, worauf in den folgenden Abschnitten genauer eingegangen wird. [7]

1.2 MCH im Zusammenhang mit Adipositas

1.2.1 Die zentrale Rolle des Hypothalamus in der Appetitregulation

An der Regulation der Nahrungsaufnahme sind verschiedene Kerngebiete des Hypothalamus beteiligt.

Dazu zählen unter anderem der Nucleus arcuatus (ARC) und der mit ihm verbundene Nucleus paraventricularis (PVN), welcher wiederum Informationen über Appetit und Essverhalten an den Kortex weiterleitet.

Das letztendlich wahrgenommene Hunger- bzw. Sättigungsgefühl wird in erster Linie über zwei als Gegenspieler arbeitende Neuronenpopulationen im Nucleus arcuatus gesteuert:

Eine Aktivierung von POMC/CART-Neuronen (Proopiomelanocortin/Cocain/Amphetamine Related Transkript-Neuronen) wirkt unter anderem über α -MSH, welches aus seiner Vorstufe POMC gebildet wird und in Folge MC4-Rezeptoren (Melanocortin 4-Rezeptoren) im PVN aktiviert, appetithemmend.

Im Gegensatz dazu stellen NPY/AgRP-Neuronen (Neuropeptid Y/Agouti-Related Protein) ein stark orexigenes System dar und hemmen zudem ihre antagonistischen Neuronen auch direkt.

Zu einer Beeinflussung der Aktivität dieser Neuronenpopulationen kommt es unter anderem im Rahmen der Kurzzeitregulation des Appetits:

Das vor einer Mahlzeit aus der Magenwand freigesetzte Hormon Ghrelin signalisiert über die Stimulation NPYerger Neuronen Hungergefühl. Während der Nahrungsaufnahme wird dessen Bildung reduziert und die des Peptid YY (PYY) in der Darmwand gesteigert. Über Hemmung NPYerger Neuronen steigt sodann das Sättigungsgefühl.

Bei Abnahme der Fettspeicher und somit des Leptins bleibt die Hemmung der Expression von NPY aus, dieses steigt in Folge an, woraus ein verstärktes Hungergefühl resultiert. [8]



Eine weitere Schlüsselrolle in der Regulation von Essverhalten und Energiehaushalt spielt der laterale Hypothalamus (LHA, lateral hypothalamic area), welcher auch in direkter Verbindung mit dem ARC steht.

Beteiligt an komplexen Funktionen wie der sensorischen Wahrnehmung und somatomotorischen Antwort in Bezug auf Hunger und Durst, liegt in der LHA eine große neurochemische Vielfalt vor, in der die hohe Zahl an MCH-exprimierenden Zellen besonders auffallend ist. [9]

Wie andere zuvor genannte Neuropeptide ist auch MCH der Kontrolle durch Leptin unterworfen. [10]

So konnte im Tierversuch bei leptindefizienten, sowie bei Mäusen unter Nahrungsentzug, ein erhöhter MCH-Spiegel festgestellt werden, welcher zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme führte.

Ebenso entwickelten genetisch modifizierte Versuchstiere mit MCH-Überexpression Adipositas, Hyperglykämie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie.

Im Gegensatz dazu waren Mäuse mit fehlendem MCH-Gen auffallend hypophagisch und mager. [11]

All diese Erkenntnisse zeigen eindrucksvoll die Rolle von MCH in der Regulation der Energiehomöostase, sowie seine Beteiligung an der Entstehung von Adipositas und lassen die Bedeutung des MCH-Rezeptors 1 als Target in der Behandlung von Fettleibigkeit erkennen.

1.2.2 Ursachen und Folgen von Adipositas

Adipositas (lat. adeps = Fett) bzw. Fettleibigkeit oder Obesitas entsteht als Folge einer gestörten Energiebilanz, wobei ein chronisches Ungleichgewicht zwischen Kalorienzufuhr und Energieverbrauch vorliegt, welches zu gravierenden Änderungen in der Größe der Energiespeicher führt. [8]

Krankhaftes Übergewicht führt zu gesundheitlicher Beeinträchtigung und ist ein bedeutender Risikofaktor für eine Reihe von Folgeerkrankungen und Comorbiditäten. [12]

Zur Abschätzung des Körperfettanteils hat sich der Body-Mass-Index (BMI) weltweit durchgesetzt. Er errechnet sich als Quotient aus dem Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2). [13]

Laut WHO [14] beginnt bei einem Erwachsenen Übergewicht ab einem BMI von 25 kg/m^2 , von Adipositas wird ab einem Körpermasseindex von 30 kg/m^2 gesprochen. [14]

Ob ein übergewichtiger Mensch mit Folgeerkrankungen zu rechnen hat, hängt nicht nur von der Höhe des BMI, sondern auch stark von seinem Fettverteilungsmuster ab. Somit sollte das Taille-Hüft-Verhältnis (Waist-Hip-Ratio) bei Männern unter 1, bei Frauen unter 0,85 liegen. An Übergewichtigen konnten immer wieder zwei Prototypen der Fettverteilung identifiziert werden:

Während der „Birnentyp“ zu Fettdepots an Hüfte und Oberschenkel tendiert, ist bei Männern häufiger der sogenannte „Apfeltyp“ vertreten, welcher durch das verstärkt vorliegende innere Bauchfett (Viszeraalfett) mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen einhergeht. [15]

Übergewicht stellt eines der schwerwiegendsten Probleme für die Gesundheit der Bevölkerung weltweit im 21. Jahrhundert dar. In der europäischen Region der WHO hat sich allein in den beiden letzten Jahrzehnten die Prävalenz der Adipositas verdreifacht und mittlerweile epidemische Ausmaße erreicht. Nach Schätzungen lag 2010 die Zahl adipöser Menschen bei 150 Mio. Erwachsenen und 15 Mio. Kindern. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen gibt es eine massiv steigende Tendenz!

Bewegungsmangel einerseits, Fehl- und Überernährung andererseits sind Hauptursachen für die Entwicklung von Adipositas.

Durch die soziale Entwicklung unserer Zeit bedingt, sind eine sitzende Tätigkeit am Arbeitsplatz, passive Freizeitgestaltung vor dem Fernseher oder Computer und Fortbewegung mit motorisierten Verkehrsmitteln zunehmend verbreitet. Hinzu kommt ein steigender Konsum energiereicher, nährstoffarmer (Fertig-)Nahrung und stark zuckerhaltiger Getränke.

Eine traditionell gesunde Ernährung wie z.B. die der Mittelmeerländer mit Gemüse, pflanzlichen Ölen und Fisch geht zunehmend verloren, insbesondere unter jüngeren Menschen. [14]

Während familiäres, schulisches und berufliches Umfeld das Ernährungsverhalten eines Einzelnen prägen, steht vor allem die wirtschaftliche Entwicklung eines Landes in engem Zusammenhang mit der Verbreitung von Adipositas. So breitet sich Übergewicht in einkommensschwachen Ländern bei steigendem Wohlstand schlagartig aus, wobei die verstärkte Zugänglichkeit von Fast-Food und die Abnahme körperlicher Arbeit eine Rolle spielen. Die dadurch steigenden Krankheitsfälle in der Bevölkerung beeinträchtigen wiederum ihre Chancen, den sozio-ökonomischen Status zu verbessern. [14]

In Europa ist Adipositas für 6% der nationalen Gesundheitsausgaben verantwortlich. [14]

Viele Zivilisationskrankheiten stehen in direktem Zusammenhang mit Übergewicht: Das auch als tödliches Quartett bezeichnete metabolische Syndrom charakterisiert das gemeinsame Auftreten von Fettleibigkeit mit Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II und wird als entscheidender Risikofaktor für das Entstehen von Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten gesehen. [16] Außerdem besteht bei steigendem BMI ein erhöhtes Risiko für Osteoarthritis, Schlaganfall und verschiedene Krebsformen. [17]

Neben den genannten umweltbedingten Einflüssen als Ursache für Adipositas spielt auch genetische Disposition eine Rolle. So sind Kinder übergewichtiger Eltern häufig selbst übergewichtig, auch wenn sie nicht von diesen großgezogen werden. [15] Hier ist auch eine Studie zu erwähnen, die zeigt, dass mütterliche Junk-Food-Ernährung während der Schwangerschaft eine erhöhte Adipositas-Neigung beim Nachwuchs zur Folge hat. [18]

Im Falle sekundärer Adipositas liegen andere Gründe vor: Hormonstörungen wie das Cushing-Syndrom und Hypothyreose führen, wie auch die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B.: Kortisonpräparate, trizyklische Antidepressiva, Kontrazeptiva), zu einer teils starken Gewichtszunahme. [15]

In der Therapie von Adipositas stehen eine ausgewogene gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung im Vordergrund.

1.3 Der MCH-Rezeptor

Die beschriebenen Wirkungen von MCH entstehen durch Bindung an und Aktivierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) der Rhodopsin-Familie, MCH-Rezeptor 1 und MCH-Rezeptor 2, welche unter anderem im menschlichen Gehirn exprimiert werden. [19, 20]

Der MCH-Rezeptor 1 ist in verschiedensten Säugetieren hoch konserviert und wird auch als GPR24 und aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu den Somatostatin-Rezeptoren als SLC-1 (Somatostatin-like Rezeptor-1) bezeichnet. [19]

Der ursprünglich im Menschen identifizierte SLC-1 konnte anschließend auch in Ratten nachgewiesen werden, wo er mit einer auffallend großen Sequenz-Ähnlichkeit von 91% und einer Länge von 353 Aminosäuren eine um 49 Aminosäuren kürzere Form darstellt. Die Existenz einer ähnlich kurzen Form konnte jedoch auch im Menschen nachgewiesen werden. [4]

Im Vergleich dazu wurde ein funktionsfähiger MCH-Rezeptor 2 in wenigen Spezies, etwa im Hund, Frettchen, Affen und Menschen nachgewiesen. Tan *et al* [19] beschreiben die Kodierung eines nicht-funktionellen MCH-Pseudogens in Ratte, Maus, Hamster, Meerschweinchen und Kaninchen.

Der menschliche MCH-Rezeptor 2 besteht aus 340 Aminosäuren und weist mit einer Übereinstimmung der Aminosäuresequenz von nur 38% deutliche strukturelle Unterschiede zum MCH-Rezeptor 1 auf. [19]

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren stellen die größte Familie unter den Zelloberflächenrezeptoren dar und bestehen aus sieben Transmembranhelices, welche über sechs Schleifen unterschiedlicher Länge verbunden sind. [21]

Sie werden durch extrazelluläre Stimuli wie Hormone, Neurotransmitter, Licht, Geruchs- und Geschmacksstoffe aktiviert.

Die dadurch ausgelöste Konformationsänderung im Rezeptorprotein bewirkt einen Austausch von GDP gegen GTP an der α -Untereinheit des intrazellulär an

den Rezeptor gekoppelten, heterotrimeren G-Proteins. Dadurch folgt eine Dissoziation des G-Protein-Komplexes in die GTP-haltige α -Untereinheit und das $\beta\gamma$ -Dimer, welche beide auf unterschiedliche Effektorproteine in der Zelle einwirken. [22]

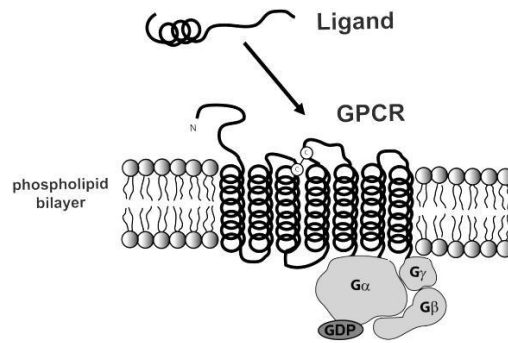


Abb. 4: [23] GPCR und dessen Interaktion mit einem Liganden und einem G-Protein

Bereits in nanomolaren Konzentrationen bindet und aktiviert MCH spezifisch den MCH-Rezeptor 1, welcher an G_i - und G_q -Proteine koppelt. [24]

Über G_i wird die Adenylat-Cyclase gehemmt, somit sinkt der cAMP-Spiegel in der Zelle und resultiert in einer Hemmung der Proteinkinase A.

G_q aktiviert die Phospholipase C und bewirkt über IP_3 einen Anstieg von intrazellulärem Ca^{2+} . [25]

Auch der MCH-Rezeptor 2 zeigt eine hohe Bindungsaffinität zu MCH, was ebenso über IP_3 in einer erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung resultiert. [26]

Saito *et al* [24] beschreiben verschiedene Gehirnregionen, die den MCH-Rezeptor 1 exprimieren und eine Rolle in der Regulierung des Körpergewichtes spielen.

Die Annahme, dass eine Wirkbeziehung, zum Teil antagonistischer Art, zwischen MCH, MSH und Leptin vorliegt, wird durch die Coexpression ihrer Rezeptoren vor allem im Hypothalamus bestärkt. [24]

1.4 Der MCH-Rezeptor 1-Antagonist racSNAP-7941

Die neuen Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung von MCH und die Erforschung seiner Rezeptoren steigerten das Interesse an der Entwicklung von MCH-Rezeptor 1-Antagonisten als mögliche Pharmakotherapie gegen Adipositas.

Wie bereits erwähnt, resultierte ein Präpro-MCH-knockout bei Mäusen in einem hypophagen, mageren Phänotyp.

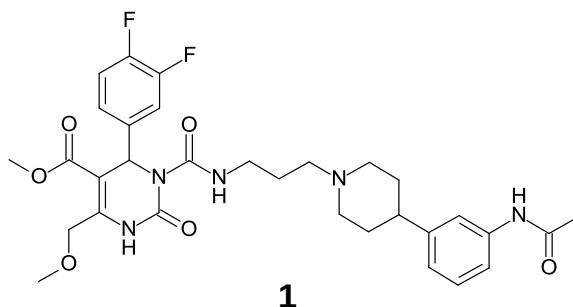
Im Vergleich dazu waren MCH-Rezeptor 1-knockout-Mäuse zwar überraschend hyperphagisch, jedoch trotzdem schlank, was auf eine erhöhte körperliche Aktivität und einen veränderten Metabolismus zurückgeführt wurde. [27, 28]

Dadurch ergaben sich erste Anzeichen, dass allein durch Deaktivierung dieses Rezeptors eine geringere Anfälligkeit für ernährungsbedingte Adipositas erzielt werden kann.

Seit der bahnbrechenden Entdeckung des ersten nicht-peptidischen MCH-Rezeptor 1-Antagonisten T-226296 durch das Unternehmen Takeda wurde über eine Fülle von strukturell unterschiedlichen, selektiven MCH-Rezeptor 1-Antagonisten berichtet.

So zeigte GlaxoSmithKline, dass eine orale Gabe der Verbindung GW3430 bei adipösen Mäusen zu einem erheblichen, dosisabhängigen Gewichtsverlust in einem Versuchszeitraum von 12 Tagen führte.

Die Firma **Synaptic Pharmaceutical** untersuchte eine Reihe substituierter Anilin-Piperidine, darunter auch das inzwischen patentierte **racSNAP-7941 (1)**, auf deren MCH-Rezeptor 1-antagonistische Aktivität. [29]



Borowsky *et al* [20] untersuchten die Wirkungen dieses hochpotenten, kompetitiven MCH-Rezeptor 1-Antagonisten in verschiedenen Tiermodellen:

Eine durch intracerebroventrikuläre MCH-Injektion hervorgerufene erhöhte Nahrungsaufnahme bei Ratten konnte durch systemische Vorbehandlung mit racSNAP-7941 (intraperitoneal) eindrucksvoll inhibiert werden.

Außerdem wurde bei chronischer Gabe von racSNAP-7941 ein verringerter Konsum von wohlschmeckendem Futter und in Folge eine verminderte Gewichtszunahme im Vergleich zu Placebo-Ratten beobachtet, was auf die appetithemmende Wirkung, aber auch auf eine erhöhte Metabolismusrate zurückzuführen ist.

Im Vergleich zu D-Fenfluramin konnte mit racSNAP-7941 eine stärkere und langfristige Gewichtsreduktion erzielt werden.

Durch Blut-Tests, Leber- und Nieren-Funktionstests an der Ratte war es möglich, toxische Effekte des Antagonisten und eine dadurch verursachte geringere Nahrungsaufnahme auszuschließen.

Des Weiteren lässt das Vorkommen des MCH-Rezeptors 1 in Gehirnarealen wie der Amygdala (Kerngebiet des ZNS, das an der Entstehung von Angst beteiligt ist) und dem Locus coeruleus eine mögliche Bedeutung des Antagonisten als Anxiolytikum und Antidepressivum vermuten.

Um dieser Hypothese genauer auf den Grund zu gehen, wurden verschiedene Verhaltenstests an Versuchstieren durchgeführt. So konnte beim forcierten Rattenschwimmtest eine eindeutige Reduktion der Bewegungslosigkeit und eine Erhöhung der Schwimmzeit erreicht werden.

Zudem zeigten Versuche an jungen Meerschweinchen nach der Gabe von racSNAP-7941 eine wesentlich verminderte Anzahl hochfrequenter Laute während einer fünf minütigen Trennung vom Muttertier. [20]

Im Gegensatz dazu deuten Forschungsergebnisse von Basso *et al* [30] auf keinerlei antidepressive und anxiolytische Wirksamkeit von racSNAP-7941 im Rattenschwimmtest hin [30] - Beobachtungen, die wiederum neue Fragen im Bereich MCH-Rezeptor 1 aufwerfen.

1.5 Radioaktivität und Radiopharmazie

1.5.1 Entdeckung der Radioaktivität

1896, nur ein Jahr nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen, stellte der Physiker Henri Becquerel (1852-1908) fest, dass bestimmte natürlich vorkommende Stoffe eine fotografische Platte schwärzen, selbst wenn diese mit für Licht undurchdringlichem Papier geschützt wird. Dieses neue Phänomen trat im Gegensatz zu Röntgenstrahlen ohne externe Anregung auf und wurde als Radioaktivität bezeichnet. [31, 32]

Kurz darauf wurden verschiedene radioaktive Elemente entdeckt und Radioaktivität (lat. radius = Strahl) wurde als Zerfall instabiler Atomkerne, unter dem es zur Emission von Strahlung kommt, beschrieben. [32, 33]

1.5.2 Radioaktive Strahlung

Genauere Untersuchungen dieser emittierten Strahlen führten aufgrund ihrer steigenden Fähigkeit Materie zu durchdringen (Abb. 5) und ihres unterschiedlichen Verhaltens im Magnetfeld (Abb. 6) zur Einteilung in drei Strahlungsarten:

α , β und γ

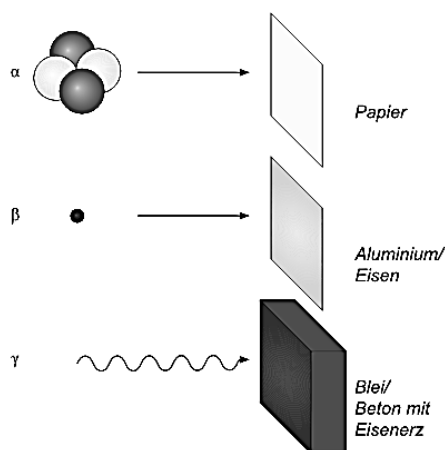


Abb. 5 [34] Durchdringung von Materie

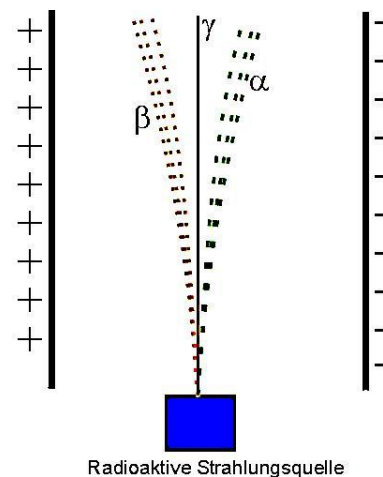
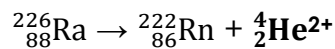


Abb. 6 [35] Ablenkung im Magnetfeld

1.5.2.1 α -Strahlung

Beim α -Zerfall emittiert ein instabiler Mutterkern einen zweifach positiv geladenen Helium-Kern (${}^4_2\text{He}^{2+}$), der als α -Teilchen bezeichnet wird. Durch diesen Verlust von zwei Protonen und zwei Neutronen wird ein neues Element gebildet.

Beispielsweise zerfällt der α -Strahler Radium unter Emission eines α -Teilchens in Radon:



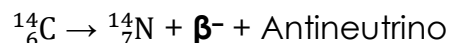
α -Strahlung wird somit wie ein Strom positiv geladener Teilchen im Magnetfeld abgelenkt. Aufgrund der relativ großen Masse ist sie lediglich in der Lage ein Blatt Papier zu durchdringen. [32]

1.5.2.2 β -Strahlung

Ionisierende Teilchenstrahlung wird auch beim β -Zerfall beobachtet, wobei hier zwischen der Emission von β^- - und β^+ -Teilchen unterschieden wird.

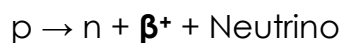
In Kernen instabiler Nuklide, die einen Neutronenüberschuss besitzen, kommt es zur Umwandlung eines Neutrons in ein Proton, wodurch ein Elektron emittiert wird: $n \rightarrow p + \beta^- + \text{Antineutrino}$

Dies wird beispielsweise beim Isotop ${}^{14}_6\text{C}$ beobachtet:

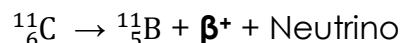


β^- -Strahlung verhält sich im Magnetfeld wie ein Strom negativ geladener Teilchen.

Im Gegensatz dazu zerfallen radioaktive Isotope, die im Vergleich zu ihrer Protonenzahl zu wenige Neutronen besitzen, unter Positronenaussendung:



Dies trifft z.B. auf das Kohlenstoff-Isotop ${}^{11}_6\text{C}$ zu, das zum Bor-Isotop zerfällt, die Kernladungszahl nimmt um eins ab (Abb. 7). [32, 36]



Radionuklide wie dieser kurzlebige Positronenstrahler finden Anwendung in der PET-Diagnostik, worauf in späteren Abschnitten noch genauer eingegangen wird.

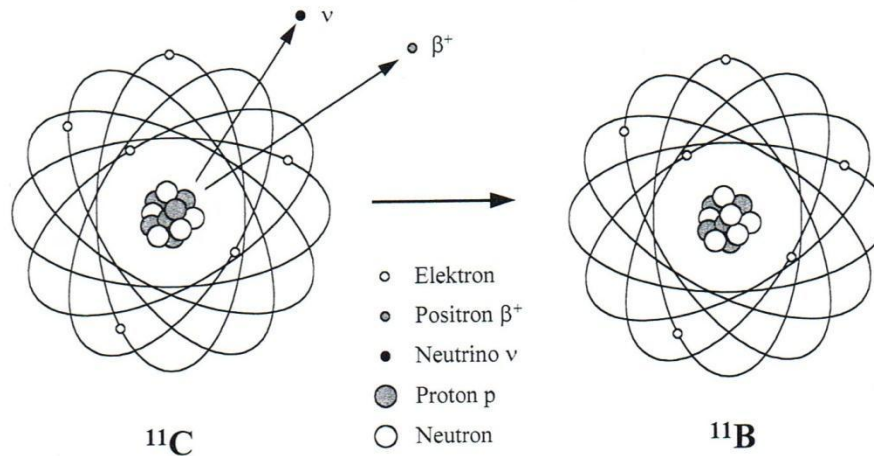


Abb. 7 [36] Zerfall eines Positronenstrahlers

Bei dem simultan mit dem β^+ -Teilchen emittierten Neutrino handelt es sich um ein ungeladenes, sehr leichtes Teilchen, dessen Existenz erst später nachgewiesen wurde und das hier eine unbedeutende Rolle spielt. [33]

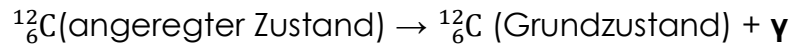
Was das Durchdringungsvermögen betrifft, sind β -Strahlen mit einem dickeren Aluminiumblech gut abschirmbar. [32]

1.5.2.3 γ -Strahlung

Die γ -Strahlen bestehen aus hochenergetischen Photonen und zählen daher, wie z.B. auch Röntgenstrahlung, zur elektromagnetischen Strahlung. Sie weisen das stärkste Durchdringungsvermögen der drei radioaktiven Strahlungsarten auf und können auf der Rückseite eines einige Zentimeter dicken Bleis noch immer detektiert werden. γ -Strahlung ist ungeladen und breitet sich deshalb im Magnetfeld unbeeinflusst aus.

Zur Emission eines γ -Strahls (Photon) kommt es, wenn ein Kern, der sich in einem angeregten Zustand befindet, in einen energetisch niedrigeren Zustand über-

geht. Meistens gelangt dieser Kern in Folge eines vorangegangenen radioaktiven Zerfalls in den angeregten Zustand. Das Element ändert sich beim γ -Zerfall nicht. [32]



1.5.3 Entwicklung der Radiopharmazie

Mit der Entdeckung der Radioaktivität begann Anfang des 20. Jahrhunderts auch deren vielfältige therapeutische Nutzung. Radioaktive Substanzen wurden unter anderem in der Behandlung von Hauterkrankungen, Epilepsie, Tumoren und Infektionserkrankungen eingesetzt und verschiedenste radioaktiv angereicherte Präparate als Wunder-, Revitalisierungs- und Allheilmittel angepriesen.

Das Wissen über Radioaktivität und deren Gefahren steckte zu dieser Zeit noch in den Kinderschuhen. Zunehmend wurde man auf die gefährlichen Wirkungen radioaktiver Substanzen aufmerksam. Unter anderem wurde von Rötungen bis zu bösartigen Entzündungen der Haut bei zu langer Einwirkung eines Radiumpräparates und der starken Schädigung von gesundem Gewebe im Rahmen der Tumorthherapie berichtet.

Während die breite Anwendung radioaktiver Stoffe ab 1930 zurückging, nahm die Bedeutung der Radioaktivität im Bereich der medizinischen Diagnostik und Therapie stark zu.

Voraussetzung für die Durchführung der Tracer-Methode, eine Methode bei der ein radioaktives Element oder eine mit einem Radionuklid markierte interessante Verbindung in den Körper eingebracht wird und anschließend deren Verteilung und Weg von außen anhand ihrer radioaktiven Strahlung messtechnisch verfolgt wird, war die Gewinnung künstlicher radioaktiver Isotope.

Erfolgreich wurden künstliche Nuklide erstmals in den USA hergestellt, dem Standort des ersten Zyklotrons. Nach dem zweiten Weltkrieg setzte die Entwicklung der Radiopharmazie ein – die ersten radiopharmazeutischen Arzneimittel wurden vertrieben, Monographien erstellt, der Aufgabenbereich radiopharma-

zeitisch tätiger Apotheker definiert und vermehrt Fortbildungen im Bereich Herstellung und Umgang mit radioaktiven und isotonenmarkierten Arzneimitteln angeboten – und führte sogar 1978 zur Anerkennung der *Nuclear Pharmacy* als erste Spezialisierungsrichtung der Pharmazie in den USA.

In Europa fand die Nuklearpharmazie ihren Platz auf den Universitäten in Form von Aufbaustudiengängen mit radiopharmazeutischem Schwerpunkt. [31]

1.5.4 Radionuklide

Im Allgemeinen unterscheiden sich Radionuklide in ihrer Halbwertszeit (diese kann von Bruchteilen einer Sekunde bis zu Milliarden von Jahren reichen), in ihrer Zerfallsart (α -, β -, γ -Strahlung) und ihrer Zerfallsenergie. [37, 38]

Sie entstehen durch natürliche Vorgänge oder können durch technische Anwendungen künstlich hergestellt werden. [38]

1.5.4.1 Natürliche Radionuklide

Die Radionuklide Uran-238 (^{238}U) und Thorium-232 (^{232}Th) sind aufgrund ihrer langen Halbwertszeit seit Entstehung der Erde existent und außerdem Ausgangsnuklide von Zerfallsreihen, die viele weitere natürliche Radionuklide erzeugen. Diesen sogenannten geogenen Radionukliden stehen natürliche kosmogene Radionuklide gegenüber, die durch Weltraumstrahlung in der Atmosphäre gebildet werden, wie zum Beispiel Kohlenstoff-14 (^{14}C). [38]

1.5.4.2 Künstliche Radionuklide

Radionuklide, die unter anderem in der Medizin Anwendung finden, werden über gezielte Kernreaktionen in Kernreaktoren oder an Zyklotronen gewonnen und kommen aufgrund ihrer meist geringen Halbwertszeit in der Natur nicht in merklichen Mengen vor. [37, 39]

Im Reaktor hergestellte Nuklide sind im Allgemeinen neutronenreich, emittieren β -Strahlung bei ihrem Zerfall und sind deshalb besonders für endogene Therapien geeignet.

Zyklotronradionuklide hingegen sind meistens neutronenarm und zerfallen hauptsächlich durch β^+ -Emission oder Elektroneneinfang. Diese kurzlebigen Positronenstrahler dienen anschließend der Herstellung von PET-Tracern, welche in der Positronen-Emissions-Tomographie im Rahmen von diagnostischen Untersuchungen und Arzneimittelforschungen verwendet werden. [39]

1.5.4.3 Herstellung im Zyklotron

Das Zyklotron ist ein Gerät, mit dem sich Teilchen wie Protonen (^1H) und Deuteronen (^2H) auf hohe Geschwindigkeiten beschleunigen lassen. Anschließend werden diese energiereichen Teilchen auf Atomkerne geschossen, wodurch Kernreaktionen ausgelöst werden. [40]

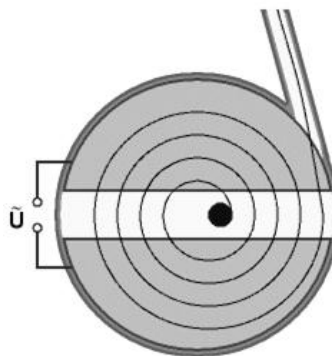


Abb. 8 [41] Schematischer Aufbau eines Zyklotrons

Geladene Teilchen treten in der Mitte des Teilchenbeschleunigers (siehe Abb. 8) mit niedriger Geschwindigkeit aus der Ionenquelle und bewegen sich in einem Magnetfeld entlang der eingezeichneten Kreisbahnen. Jedes Mal wenn sie die Lücke zwischen den metallischen Halbschalen (aufgrund ihrer Gestalt auch „Dees“ genannt) überwinden, werden sie durch eine zwischen den „Dees“ herrschende Potentialdifferenz beschleunigt. Im Inneren der Halbschalen werden die

Teilchen hingegen nicht von dem elektrischen Feld beeinflusst – ihr Hohlraum ist feldfrei. So nimmt die Geschwindigkeit der Teilchen bei jedem Durchlaufen des Spaltes zu und der Bahnradius wird allmählich größer, bis die Teilchen schließlich aus dem Magnetfeld austreten, das Targetmaterial beschossen wird und dadurch die Kernreaktion und Entstehung radioaktiver Isotope erfolgt. [32, 40]

1.5.5 Radiopharmaka

Radiopharmaka können sowohl aus einfachen ionischen Formen (z.B.: Na^{131}I) als auch aus komplexen organischen Verbindungen, die mit einem radioaktiven Isotop markiert sind, bestehen und werden aufgrund ihrer Strahlung zur Therapie oder Diagnostik eingesetzt. [42, 43]

1.5.5.1 Radiotherapeutika

Für das Erlangen einer bei der Radiotherapie erwünschten, möglichst hohen Strahlenexposition im Zielgewebe, sind neben der richtigen Auswahl des Radionuklids auch die geeigneten pharmakokinetischen Eigenschaften des Radiotherapeutikums ausschlaggebend.

In der Tumorthherapie sind α - und β -Emitter mit einer Halbwertszeit von mehreren Stunden bis zu zehn Tagen besonders geeignet. Die selektive Anreicherung des Radiopharmakons erfolgt durch spezifische Interaktion mit Rezeptoren oder Antigenen, die von Krebszellen (über)exprimiert werden oder durch dessen Teilnahme am Stoffwechsel des Tumorgewebes.

Um einer frühzeitigen Zersetzung des Radiopharmakons vorzubeugen, erfolgt die radioaktive Markierung meist kurz vor Gebrauch vor Ort. Die dabei angewendete Chemie muss aus Strahlenschutzgründen einfach und mit der Halbwertszeit des Markierungsisotops kompatibel sein.

^{131}I -Natriumiodid ist das am häufigsten verwendete Radiotherapeutikum und eignet sich unter anderem zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen und

Morbus Basedow. Die Therapie basiert auf der hochselektiven Aufnahme von freiem Iodid aus dem Blut in die Schilddrüse. [43]

1.5.5.2 Radiodiagnostika

Die inzwischen routinemäßige Anwendung bildgebender nicht-invasiver Verfahren in der medizinischen Diagnostik beruht unter anderem auf der Verfügbarkeit stoffwechselspezifischer Radiodiagnostika. [44]

Bei diesen handelt es sich um Moleküle des körpereigenen Stoffwechsels oder exogene Medikamente, die beispielsweise mit den Positronen-Emittern ^{11}C oder ^{18}F für die PET bzw. ^{123}I oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ für die SPECT (Single Photon Emission Computer Tomographie) markiert werden, wobei darauf geachtet wird, dass die biologischen Eigenschaften des Moleküls nicht verändert werden und die Markierungsposition metabolisch stabil ist. [44, 45]

Nach systemischer Verabreichung dieser Radiopharmaka, die in der Diagnostik auch als Radiotracer bezeichnet werden, ist eine bildhafte Darstellung ihrer regionalen und zeitlichen Verteilung im Körper durch Messung der Radioaktivität mittels PET oder SPECT möglich. Ihre unterschiedlich hohe selektive Anreicherung, welche somit „sichtbar“ gemacht wird, kann auf lokal veränderten physiologischen Prozessen wie einem veränderten Energieverbrauch und einem veränderten Blutfluss oder auf der selektiven Bindung an biochemische Targets wie Rezeptoren, Transporter und Enzymen beruhen. [44, 46]

Dies ermöglicht einen Einblick in das lebende biochemische System und führt zum Verständnis normaler und gestörter physiologischer und biochemischer Vorgänge. [44]

1.5.5.3 PET-Tracer

Das derzeit am häufigsten eingesetzte PET-Radiopharmakon ist 2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxy-D-glucose (2-[¹⁸F]-FDG) und wird als Tracer zur Messung des lokalen Glucose-Metabolismus verwendet. [47]

2-[¹⁸F]-FDG gelangt als Glucose-Analogon mittels Glucose-Transportern in die Zelle und durchläuft anschließend den ersten Schritt der Glykolyse, indem sie von der Hexokinase zum 2-[¹⁸F]-FDG-6-Phosphat umgesetzt wird.

Eine Weiterreaktion wird durch den ¹⁸F-Substituenten jedoch blockiert, so dass intrazellulär die Radioaktivität akkumuliert. [48]

Anfangs wurde 2-[¹⁸F]-FDG zur Diagnostik von pathologischen Veränderungen des Gehirn oder Herzens eingesetzt, inzwischen hat sich der Schwerpunkt der Untersuchungen in den Bereich der Onkologie verschoben. [36]

Tumore, deren Zellen oft eine Überexpression des GLUT-1 (Glucosetransporter-1) und einen erhöhten Glucose-Stoffwechsel aufweisen, lassen sich mittels PET schon im Frühstadium diagnostizieren und lokalisieren, darüber hinaus ist eine Kontrolle des Therapieverlaufs möglich. [48]

Bei Untersuchungen am Herzen liefert die Akkumulierung von 2-[¹⁸F]-FDG in den Herzmuskelzellen proportional zur Glucoseutilisation wichtige Informationen über die erhaltene Myokardvitalität. [49]

Auch in der Neurologie wird 2-[¹⁸F]-FDG für Messungen der zerebralen Glucoseumsatzrate eingesetzt und findet dadurch unter anderem Anwendung in der Diagnostik von Epilepsie (Lokalisation epileptogener Zonen) und Alzheimer. [44]

Die Strahlenexposition bei PET-Untersuchungen mittels 2-[¹⁸F]-FDG ist vergleichbar mit der einer Röntgenuntersuchung oder eines Transatlantikfluges, das Risiko für Krebs und Erbgutschäden ist im Allgemeinen niedrig. Dem Patienten wird nach der Untersuchung allerdings empfohlen ausreichend zu trinken, um die Strahlenexposition der Blase zu vermindern. [50]

Abgesehen von der vielfältigen medizinischen Anwendung der 2-[^{18}F]-FDG, hat ^{18}F , obwohl es im lebenden Organismus kein Element von großer Bedeutung ist, geeignete nukleare Eigenschaften für die Anwendung als PET-Nuklid.

Es zerfällt fast ausschließlich unter Positronenemission (niedrige β^+ -Energie) und seine Halbwertszeit von 109,7 min stellt ein ideales Zeitfenster für PET-Untersuchungen dar. [51]

Die ebenfalls häufig im Rahmen der PET angewendeten Radionuklide ^{11}C ($t_{1/2}$ 20,4 min), ^{13}N und ^{15}O haben den Vorteil, dass ihre stabilen Isotope in endogenen Molekülen, Arzneistoffen und Lebensmitteln weit verbreitet sind. Dadurch sind die mit ihnen markierten Moleküle in Bezug auf das biochemische Verhalten ununterscheidbar von ihren nicht markierten Pendants, was die unge störte Abbildung ihres metabolischen Verhaltens ermöglicht. [52]

1.5.5.4 PET-Tracer in der präklinischen Forschung

Neben Radiopharmaka, mit denen ein therapeutisches oder diagnostisches Ziel am Menschen verfolgt wird, bietet sich mittels PET auch die Möglichkeit, radioaktiv markierte Wirkstoffe, die sich in der Entwicklung befinden, in ADME-Studien (Absorption Distribution Metabolismus Exkretion-Studien) zu untersuchen.

Für spezielle pharmakokinetische Fragestellungen werden die Entwicklungskandidaten mit ^{11}C oder ^{18}F markiert und beispielsweise ihre cerebrale Verteilung mittels PET dargestellt. [45]

Im Rahmen von Rezeptor-Bindungsstudien gilt es, Informationen über die Verteilung und Funktion von noch unerforschten Rezeptoren zu gewinnen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sind die Herstellung geeigneter Precursoren und deren radioaktive Markierung unabdingbar. Neben einer hochaffinen, selektiven und idealerweise subtyp-spezifischen Bindung am Rezeptor sollte der Radioligand in keine im Zielgewebe störenden Metaboliten umgewandelt werden. [44, 53]

1.5.6 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.5.6.1 Allgemeines

Die Positronen-Emissions-Tomographie (altgr. tome „Schnitt“, graphein „schreiben“) ist ein leistungsstarkes, nicht-invasives technisches Verfahren, das in vivo biochemische und physiologische Prozesse auf molekularer Ebene in Form von Schnittbildern darzustellen vermag.

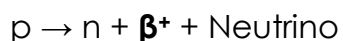
Nach der Injektion eines PET-Tracers ist es mittels PET möglich, die außerhalb des Körpers registrierten Projektionsdaten in die unbekannte Aktivitätsverteilung des PET-Tracers im Körperinneren umzurechnen und diese dreidimensional darzustellen. [52, 54]

Seit der Entwicklung des ersten industriereifen PET-Scanners vor mehr als 30 Jahren tragen sowohl die technischen Weiterentwicklungen der PET-Systeme mit einer laufend besseren räumlichen Auflösung und Bildqualität als auch die steten Fortschritte im Designen neuer PET-Radiotracer, den Schlüsselementen der PET, zur Erfolgsgeschichte dieser funktionellen Bildgebung bei. [46, 52]

Neben der Anwendung als Diagnosegerät in der Onkologie, Neurologie und Kardiologie liefert die PET auf einzigartige Weise quantitative Informationen über molekulare Wirkmechanismen von neuen und bereits bekannten Arzneistoffen. [52]

1.5.6.2 Prinzip der PET

Die für die Herstellung von PET-Tracern verwendeten Radionuklide sind, wie bereits in Abschnitt 1.5.5.2 erwähnt, neutronenarm und zerfallen nach Einbringung und Verteilung des Tracers im lebenden Körper unter Positronenemission (β^+ -Zerfall):



Während das Neutrino entweicht, wird das Positron durch Wechselwirkung mit der umgebenden Materie (z.B. Gewebe des Patienten) abgebremst und kollidiert mit einem Elektron aus der unmittelbaren Umgebung, mit dem es für einen Bruchteil einer Sekunde ein Positronium (Elektron-Positron-System) bildet. Danach kommt es zur Annihilation (lat. annihilio „das Zunichtemachen“) bei der sich die Massen des Positrons und Elektrons in zwei Gammaquanten mit der Energie von je 511 keV umwandeln, welche in genau entgegengesetzter Richtung (180° Winkel) auseinanderstrahlen. [36]

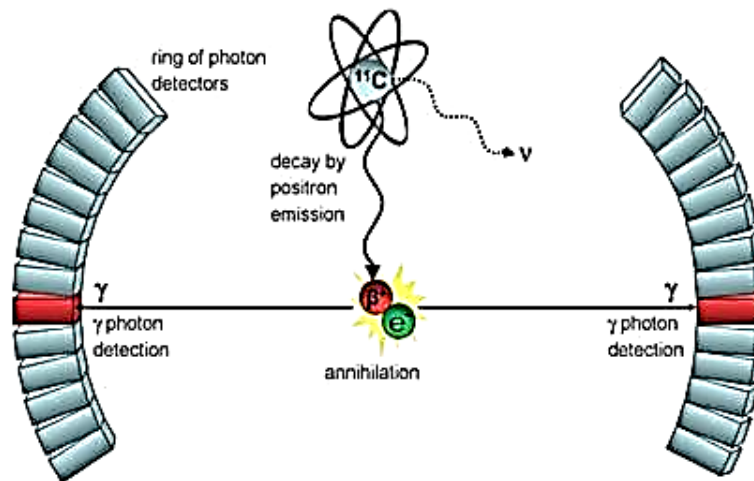


Abb. 9 [55] Schematische Darstellung des PET-Prinzips: β^+ -Zerfall und Annihilation

Die beiden emittierten Vernichtungsstrahlen werden anschließend innerhalb eines kleinen Zeitfensters von zwei gegenüberliegenden Detektoren gemessen. Durch diese Koinzidenzmessung und der Koppelung an leistungsfähige Rechnersysteme lässt sich der Ort der Annihilation auf einen Punkt auf der Verbindungsline (Line of response) festlegen. Aus den gesammelten Informationen werden schließlich Schnittbilder rekonstruiert. [12, 56]

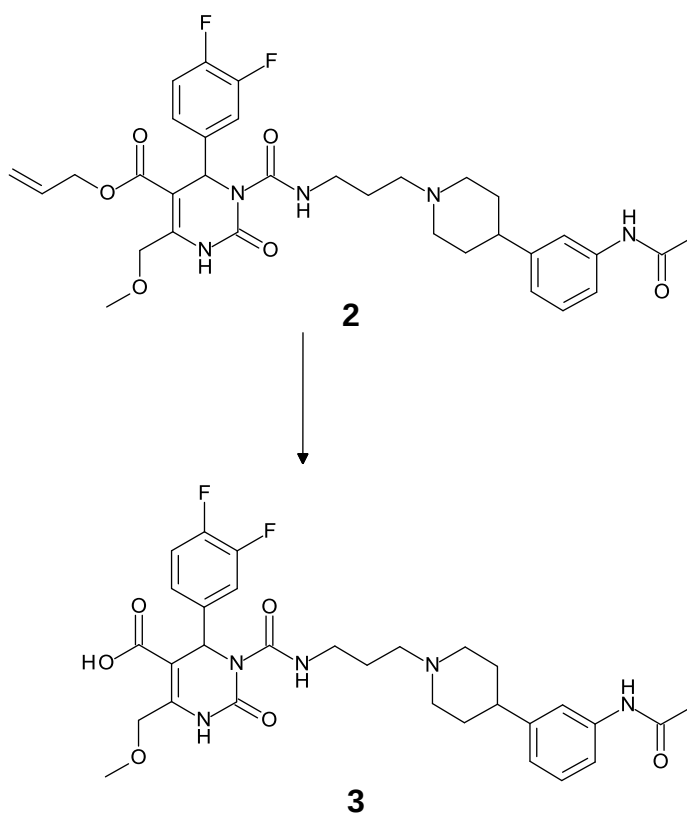
2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war die Herstellung eines chiralen MCH-Antagonisten für PET-diagnostische Zwecke.

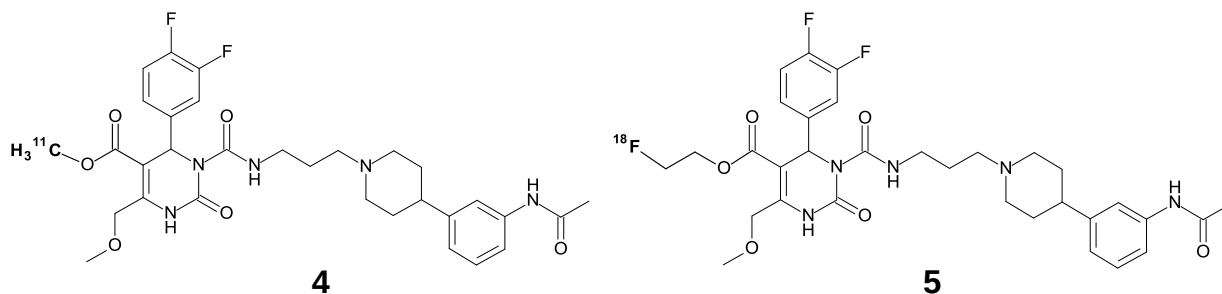
Dafür wurde in Anlehnung an die von Schirmer [57] und Schönberger [58] beschriebene Synthese des MCH-Rezeptor 1-Antagonisten und Methylesters racSNAP-7941 (**1**), ein ihm verwandtes Derivat, der Allylester (Allyl-SNAP, **2**) synthetisiert.

Ausgehend von dieser Verbindung galt es, einen geeigneten Syntheseweg zur freien Säure (SNAP-Acid, **3**) zu finden.



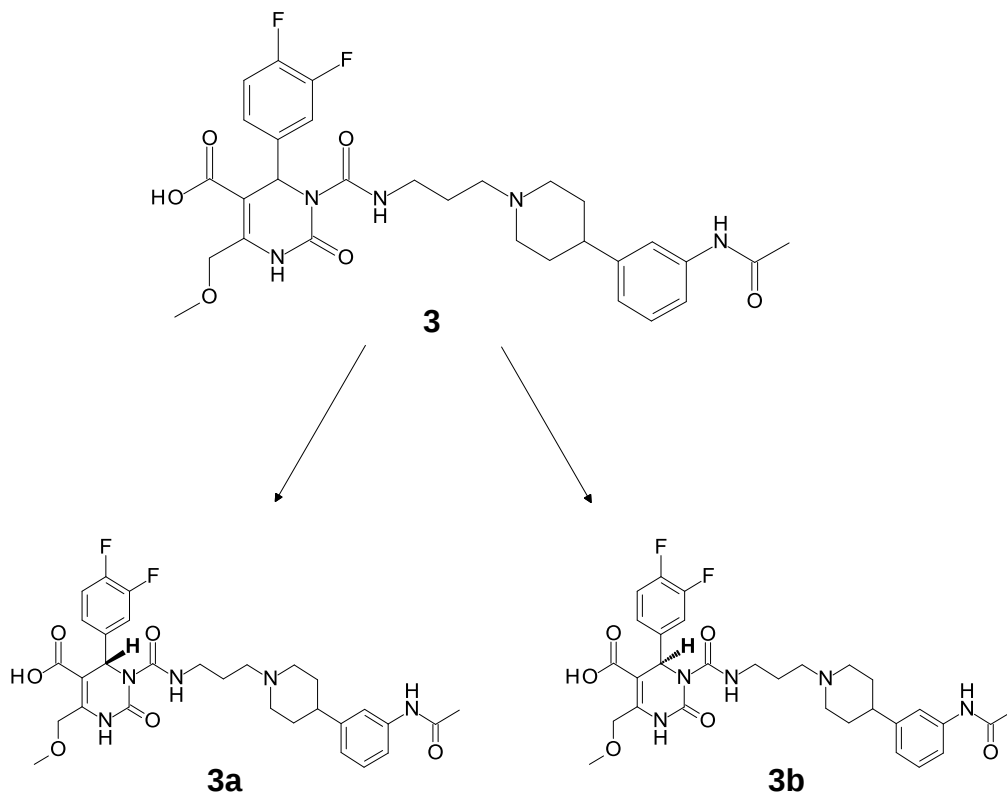
Die SNAP-Säure (**3**) dient im Anschluss an diese Arbeit als Ausgangssubstanz für radioaktive Markierung und somit Herstellung der PET-Tracer ^{11}C -Methylester

[^{11}C]SNAP (**4**) und ^{18}F -Fluorethylester [^{18}F]FE@SNAP (**5**) am Department für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wien.



PET-diagnostische Untersuchungen an der Ratte sollen weitere wissenschaftliche Informationen über den noch recht unerforschten MCH-Rezeptor 1 und die pharmakologische Wirkung seines Antagonisten liefern.

Schwerpunkt dieser Arbeit waren zudem Versuche zur dünnschichtchromatographischen Enantiomertrennung der als Racemat vorliegenden SNAP-Säure (**3** zu **3a**, respektive **3b**).



Die chirale SNAP-Säure besteht aus zwei Enantiomeren, die ein Verhalten zueinander wie Bild und Spiegelbild aufweisen und nicht zur Deckung gebracht werden können.

Die Bedeutung einer stereoselektiven Arzneistoffsynthese liegt darin, dass Enantiomere mit ebenfalls chiral gebauten Rezeptormolekülen unterschiedlich wechselwirken, was in verschiedenartigen physiologischen bzw. pharmakologischen Wirkungen resultiert.

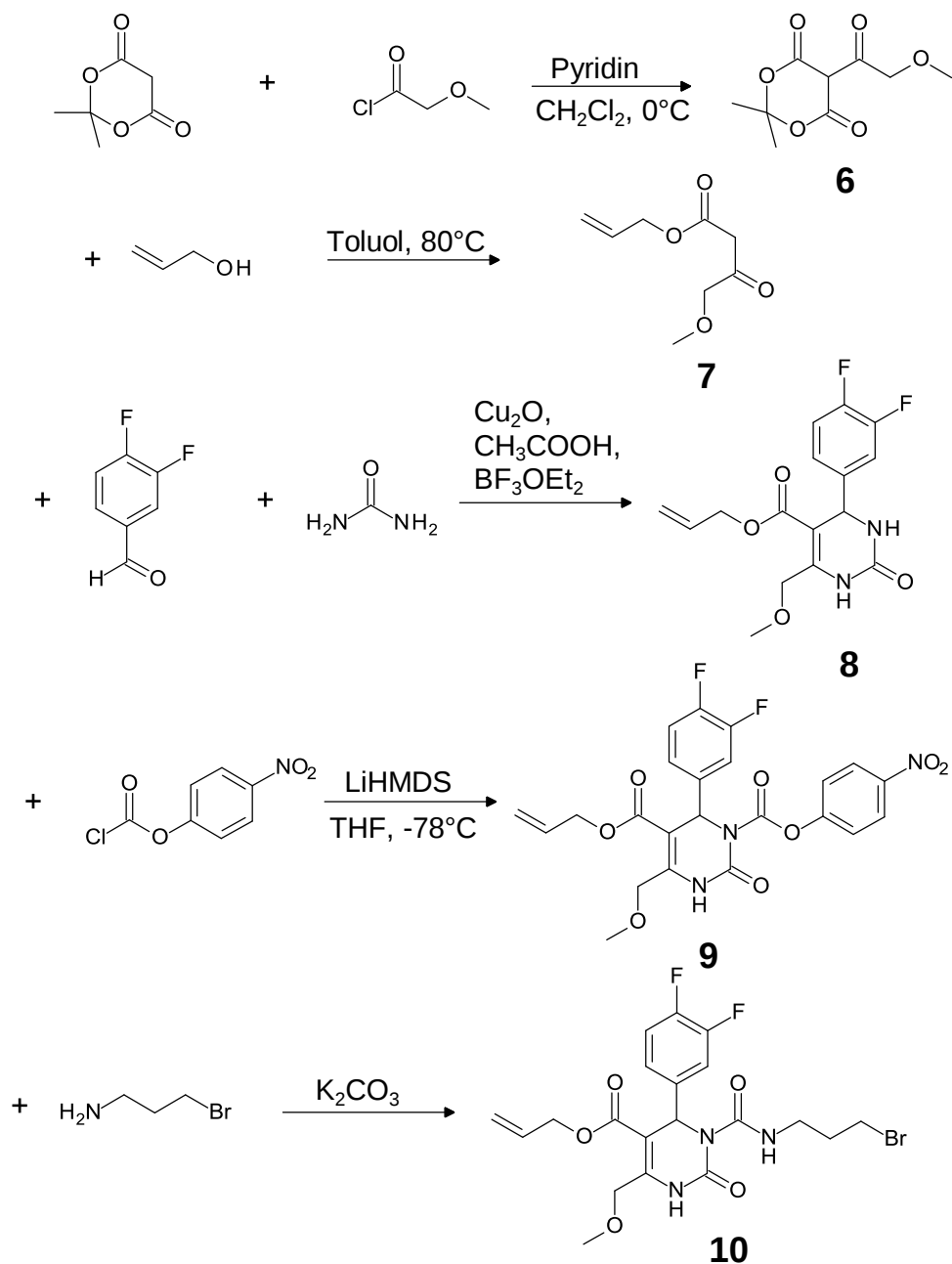
Bei chiralen Arzneimitteln ist oft nur eines der beiden Enantiomere pharmakologisch wirksam (Eutomer), das andere bestenfalls inaktiv, manchmal sogar toxisch (Distomer).

So weist beispielsweise im bekannten Fall Contergan (Thalidomid) nur ein Enantiomer die gewünschte sedierende Wirkung auf, das andere ist hingegen für die schwerwiegenden teratogenen Nebenwirkungen verantwortlich. Eine Verabreichung des Eutomers ist hier jedoch trotzdem obsolet, da eine Racemisierung in vivo nicht ausgeschlossen werden kann.

Bis heute werden nur wenige optisch aktive Pharmaka als reine Enantiomere gehandelt. [59, 60]

2.2 Synthesen

2.2.1 Synthese des Grundkörpers Allyl-3-(3-brompropyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (10)



Schema 1

Zu Beginn der Synthese des Grundkörpers wurde in Anlehnung an Shanab *et al* [61] und Schirmer [57] Meldrumsäure unter inerten Bedingungen in Dichlormethan gelöst und anschließend Methoxyacetylchlorid zugegeben. Die vorliegende Lösung wurde auf ca -30°C abgekühlt und Pyridin langsam zuge-
tropft, somit konnte ein Ansteigen der Temperatur über 0°C während dieser
exothermen Reaktion mit Sicherheit verhindert werden. Die Probe wurde eine
Stunde bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend für eine
weitere Stunde gerührt. Um die Reaktionsmischung aufzureinigen, wurde sie mit
1N Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt, die wässrigen Phasen wiederum mit
Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über
Natriumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Das Lösungsmittel wurde ab-
rotiert und das erhaltene Rohprodukt ohne zusätzliche Aufreinigung weiter um-
gesetzt. [57]

Das Rohprodukt (**6**) wurde in Toluol gelöst, Allylalkohol zugegeben und die Reak-
tionsmischung für 24 Stunden auf 80°C unter Rückfluss erhitzt. In der Folge wurde
das Lösungsmittel unter Vakuum am Rotavapor entfernt und eine ölige Substanz
erhalten. [57]

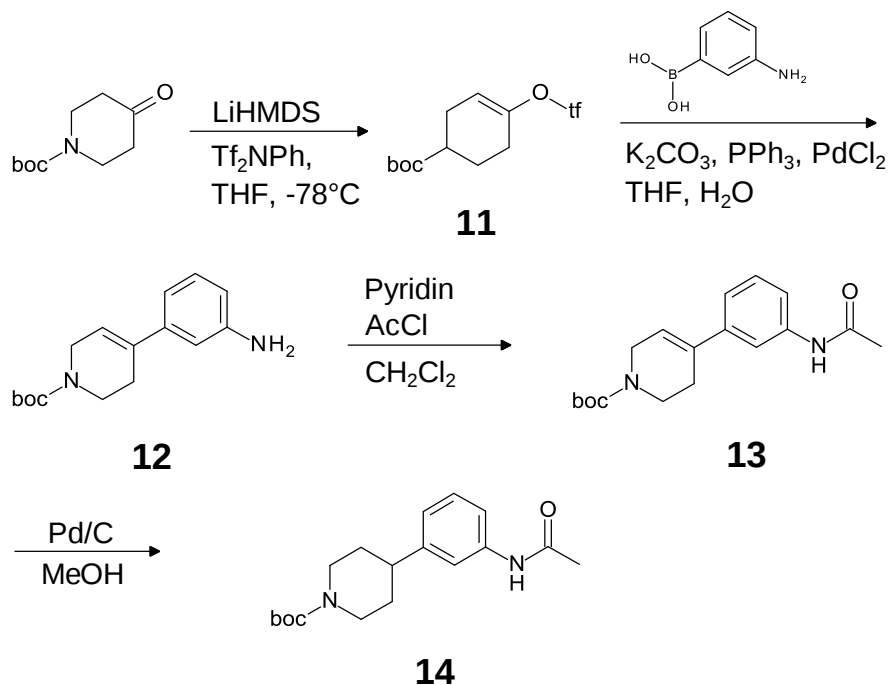
Die folgenden Syntheseschritte wurden analog zu Schirmer [57] nach der Me-
thode von Schönberger [58] durchgeführt. Der entstandene Allylester (**7**) wurde
mit Difluorbenzaldehyd und Harnstoff unter inerten Bedingungen in
Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise Kupferoxid, Essigsäure und
Bortrifluoriddiethyldietherat der vorliegenden Reaktionslösung zugefügt. Die
Probe wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Suspension auf
Raumtemperatur abgekühlt war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesät-
tigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Anschließend wurde über
Celite filtriert und der Filterrückstand mit Dichlormethan gewaschen. Nachdem
die Phasen getrennt wurden, wurde die blaue wässrige Phase noch dreimal mit
Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten grünen organischen Phasen wurden

über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie, als Fließmittel wurde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 eingesetzt. [57]

Das vorliegende Pyrimidinon (**8**) wurde mit 4-Nitrophenylchloroformiat in Tetrahydrofuran gelöst und anschließend bei -78°C eine einmolare Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Die Reaktion wurde nach 10 Minuten durch Zugabe von Wasser beendet und auf 0°C erwärmt. [57]

Abschließend wurde dem gelösten Intermediat (**9**) Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid zugefügt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Um aufzureinigen wurde die gelbe Suspension zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und danach filtriert. Die nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbliebene dunkelgelbe, zähflüssige Substanz wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Es wurde mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 als Fließmittel gearbeitet und somit die auf der DC-Platte deutlich erkennbare gelbe Verunreinigung abgetrennt. Der als Propylbromid vorliegende Grundkörper (**10**) wurde als schwach gelber bis farbloser Schaum erhalten. [57] (**Schema 1**)

2.2.2 Synthese der geschützten Seitenkette t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (14)



Schema 2

Einer unter inerten Bedingungen bereiteten Lösung von 4-N-Boc-Piperidinon in Tetrahydrofuran wurde aufgrund der stark exothermen Reaktion bei einer Temperatur von -78°C eine einmolare Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wurde bei derselben Temperatur eine Lösung von Phenyltrifluormethansulfimid in Tetrahydrofuran dem Reaktionsgemisch langsam zugefügt. Es wurde für weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das rosafarbene Rohprodukt wurde ohne zusätzliche Aufreinigung weiter umgesetzt. [58]

Die Reaktionslösung von **11** wurde mit Wasser und Tetrahydrofuran verdünnt, anschließend mit Kaliumcarbonat, 3-Aminophenylboronsäure Hemisulfat, Triphenylphosphin und Palladiumchlorid versetzt, entgast und unter Inertgas über

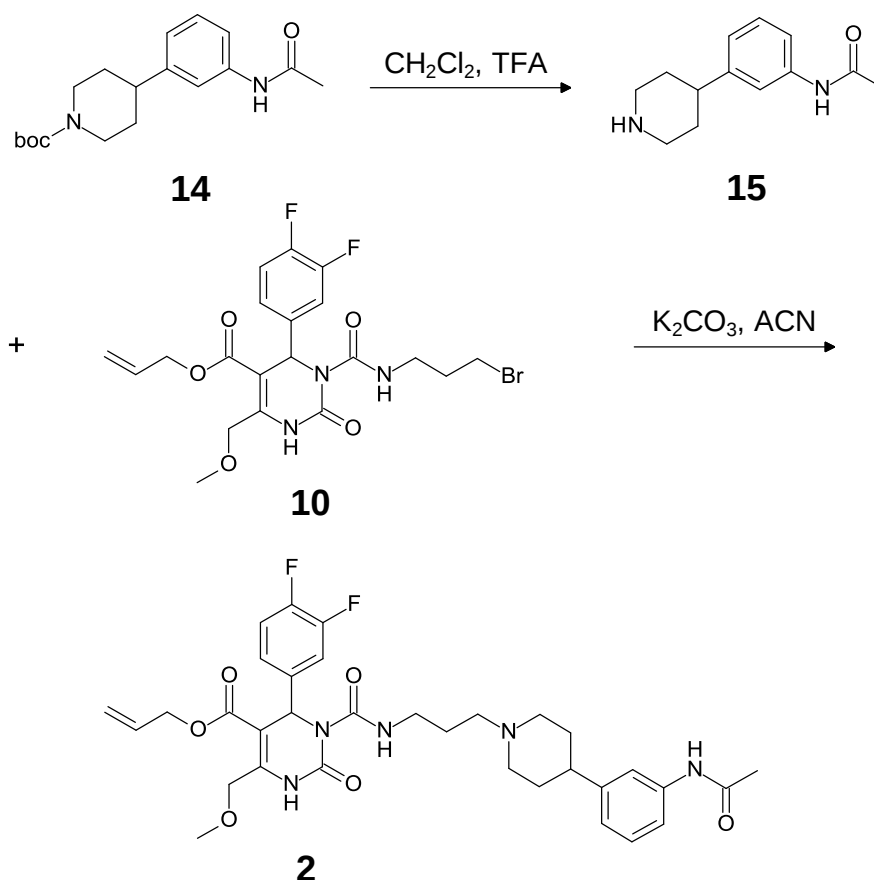
Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten der vorliegenden dunkelbraunen Suspension wurde diese in Ethylacetat aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt (da Tetrahydrofuran als Phasenvermittler gilt, wäre das Abrotieren von diesem vor der Extrahierung mit Ethylacetat eventuell von Vorteil gewesen). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie mit dem Fließmittelgemisch EtAc/PE 1:1 wurde Anilin als gelbes Harz gewonnen. [58]

Das Anilin (**12**) wurde in Dichlormethan gelöst, mit Pyridin versetzt und danach im Eisbad auf 0°C gekühlt. Dem Reaktionsgemisch wurde langsam Acetylchlorid zugefügt und nach 20 Minuten wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Stunde 30 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die Reaktionslösung wurde in Ethylacetat aufgenommen und diese je zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen.

Durch die Ethylacetat/Dichlormethan-Mischung in der organischen Phase entstanden beim Ausschütteln mit den wässrigen Lösungen 3 Phasen im Scheidetrichter. Ethylacetat verhielt sich leichter, Dichlormethan schwerer als die wässrige Phase. Durch Zugabe von mehr Dichlormethan konnte schließlich eine totale Phasenumkehr erreicht und die nun zur Gänze unter der wässrigen Phase befindliche organische Phase erfolgreich abgetrennt werden. Die wässrigen Phasen wurden wiederum mit Ethylacetat extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Die dunkelgelbe, zähflüssige Substanz wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und aufgrund von dünnschichtchromatographischen Versuchen das Fließmittelgemisch EtAc/PE 3:1 gewählt. [58]

Das erhaltene Öl (**13**) wurde in Methanol gelöst, mit Palladium/Aktivkohle-Katalysator versetzt und für 60 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Suspension über Celite filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Es wurde somit das Acetamid (**14**) erhalten. [58] (**Schema 2**)

2.2.3 Die Fusion der Verbindungen 10 und 15 zum Allyl-SNAP Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)- propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6- (methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5- carbonsäureester (2)

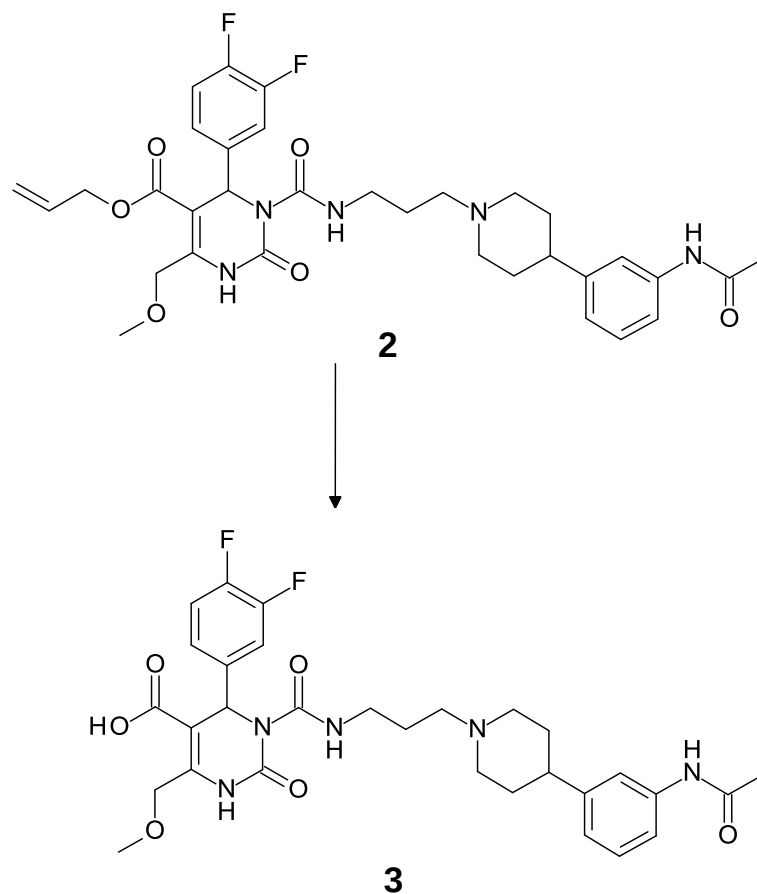


Schema 3

Vor der Vereinigung von Grundkörper und Seitenkette nach Schirmer [57] durch nukleophile Substitution musste die Abspaltung der Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe von Verbindung **14** erfolgen. Dazu wurde nach Schönberger [58] das Boc-Amin (**14**) in Dichlormethan gelöst, mit Trifluoressigsäure versetzt und die Reaktionsmischung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit als Schlepper verwendetem Toluol versetzt und das Lösungsmittel zur Gänze im Vakuum entfernt. [58]

Die erhaltene Substanz (**15**) wurde in Acetonitril aufgenommen, der Grundkörper als Bromid (**10**) vorliegend zugegeben und die Lösung mit Kaliumcarbonat, zur Neutralisierung des entstehenden Bromwasserstoffs, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 37 Stunden bei 35°C unter inerten Arbeitsbedingungen gerührt. Die orange Suspension wurde über Celite filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der gewonnene ölige Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden wiederum mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Abschließend wurde eine Reinigung über Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) vorgenommen und die Zielverbindung Allyl-SNAP (**2**) als schwach gelber Schaum erhalten. [57] (**Schema 3**)

2.2.4 Versuche zur Darstellung von SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (3) aus Allyl-SNAP (2)



Schema 4

2.2.4.1 Methode 1 mit Azo-bis-(isobutyronitril)

Als Vorbild galt die Anleitung von Perchyonok *et al* [62], welche eine radikale Deallylierung an verschiedensten Carboxylestern durch Azo-bis-(isobutyronitril) in Wasser oder Benzol beschreibt.

Allyl-SNAP (**2**) wurde in Benzol gelöst und mit Azo-bis-(isobutyronitril) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei einer Temperatur von 65-70°C für

19 Stunden gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert, durch die nur eine sehr minimale Säurebildung festgestellt werden konnte. Aufgrund des geringen Reaktionserfolges wurde die Temperatur auf 100°C erhöht und für weitere 16 Stunden gerührt. Trotzdem konnte nur ein Bruchteil des Allyl-SNAPs in die SNAP-Säure (**3**) umgewandelt werden.

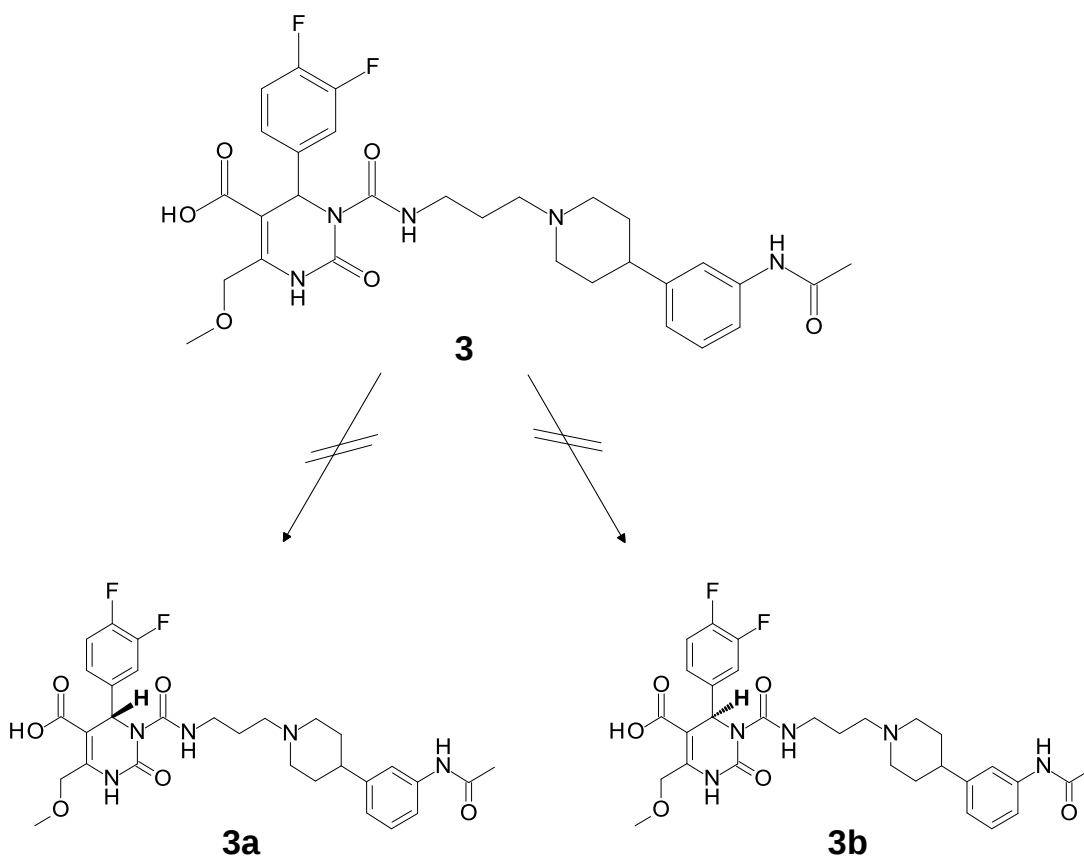
2.2.4.2 Methode 2 mit Morpholin

In Anlehnung an Kocienski [63] wurde eine Lösung von Allyl-SNAP (**2**) in Tetrahydrofuran bereitet, der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Morpholin hinzugefügt. Nachdem 17 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt wurde, ließ eine dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsverlaufs auf eine erfolgte SNAP-Säurebildung hoffen.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt konnte mittels reversed phase-Kieselgelsäule gereinigt werden, verwendetes Fließmittel war MeOH/H₂O 4:1. Mittels NMR-Spektroskopie konnte schließlich mit Sicherheit die gelungene Umwandlung des Allyl-SNAPs zur freien Säure (**3**) festgestellt werden.

(Schema 4)

2.2.5 Versuche zur dünnschichtchromatographischen Racemattrennung der SNAP-Säure (3)



Schema 5

Die Versuche das Racemat SNAP-Säure (**3**) auf einer DC-Platte mit chiraler Festphase in seine beiden Enantiomere aufzutrennen wurden in Anlehnung an Günther [59] durchgeführt. Verwendet wurden die in der Literatur beschriebenen DC-Fertigplatten (CHIRALPLATE®), bei denen das chirale Wechselwirkungsprinzip (Dreipunktregel) dem Trennmechanismus zugrunde liegt: Die gewünschte Auftrennung der Antipoden erfolgt ohne Derivatisierung mittels Ligandenaustausch an einem hydrophoben Kieselgel als Schichtmaterial, das mit einem chiralen Selektor (Prolinderivat) belegt ist. Die Antipoden bilden mit dem Metallion (z.B. Cu^{2+}) und dem chiralen Adsorbens diastereomere Assoziate,

deren unterschiedliche Stabilität eine chromatographische Trennung ermöglichen sollte.

Es wurde eine einprozentige Lösung der SNAP-Säure (**3**) in Methanol hergestellt und diese auf die Startlinie mehrerer DC-Platten (CHIRALPLATE®, Format 2x10cm) aufgetragen. Anschließend wurde, um eine Racemattrennung der SNAP-Säure zu erzielen, jede DC-Platte mit einem anderen Fließmittelgemisch entwickelt. Verwendete Laufmittel waren MeOH/H₂O/ACN 5+5+20, MeOH/H₂O/ACN 5+5+3, MeOH/H₂O 5+5, MeOH, ACN/MeOH 9+1, ACN/H₂O 5+5, ACN/H₂O 2+1, ACN/H₂O 1+2. Während die meisten der angeführten Fließmittel-Zusammensetzungen eindeutig keine Racemattrennung bewirkten, ließ das mit dem binären Lösungsmittelgemisch ACN/H₂O 5+5 entwickelte Dünnschichtchromatogramm auf eine gelungene Trennung der Antipoden hoffen, wobei aber auch noch ein dritter Spot mit einem niedrigem R_f-Wert erkennbar war. Es wurden weitere Entwicklungen mit ACN/H₂O durchgeführt bei denen das Lösungsmittel-Verhältnis auf 1+2 und 2+1 verändert wurde. Auch hier wurden zwei deutlich untereinander liegende Spots, welche auf eine Trennung der L- und D-Konfiguration der SNAP-Säure hinwiesen, sichtbar. Negativ auffallend war jedoch bei verwendetem ACN/H₂O 1+2 der relativ große Unterschied der beiden R_f-Werte der möglichen Antipoden.

Um mit Sicherheit nachweisen zu können, dass eine Enantiomerentrennung stattfand, wurden die drei sichtbaren Spots auf präparativem Weg genauer untersucht. Dafür wurden nochmals auf die Startlinien mehrerer DC-Platten (CHIRALPLATE®, Format 2x10cm) größere Mengen der SNAP-Säure aufgetragen und diese mit dem Fließmittel ACN/H₂O 5+5 entwickelt. Die beiden, eventuell durch gelungene Racemattrennung entstandenen Spots mit höheren R_f-Werten und der dritte Spot mit niedrigem R_f-Wert wurden getrennt voneinander von den DC-Platten mitsamt dem Trägermaterial mechanisch abgetragen. Anschließend wurden die drei Substanzproben jeweils mit dem Lösungsmittel MeOH/ H₂O 4:1 von der stationären Phase eluiert, über Celite filtriert und die erhaltenen Lösungen unter Vakuum eingedampft. Eine massenspektrometrische Analyse

der drei auf dem Dünnschichtchromatogramm sichtbaren Substanzspots zeigte, dass es sich hierbei leider nicht um eine erfolgte Racemattrennung handelte und nur der Spot mit dem niedrigen R_f-Wert auf dem Dünnschichtchromatogramm die Säure darstellte. Der Versuch, einen chiralen MCH-Rezeptor-Antagonisten via chromatographischer Racematspaltung herzustellen scheiterte zwar mit diesem speziellen Träger, es sollte aber durchaus möglich sein, mit Hilfe anderer chiraler Adsorbentien die gewünschte Trennung zu realisieren. [59]

(Schema 5)

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Gerätedaten

Spektren:

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 27°C (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C), einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer bei 28°C (299.95 MHz für ^1H , 75.43 für ^{13}C) oder einem Bruker Avance 500 Spektrometer bei 20°C (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C , 470.59 MHz für ^{19}F) durchgeführt.

IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer FT-IR Spektrophotometer (Modell Spectrum 1000) aufgenommen.

Massenspektrometrische Analysen wurden mit einem GC/MS-kombinierten GC-MS-Q95050A GC-17A Gerät der Marke SHIMADZU aufgenommen.

Die Aufnahme hochauflösender Massenspektren erfolgte auf einem Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV) und einem Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μA , ACN/MeOH).

Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium der Universität Wien durch.

Chromatographische Trennungen:

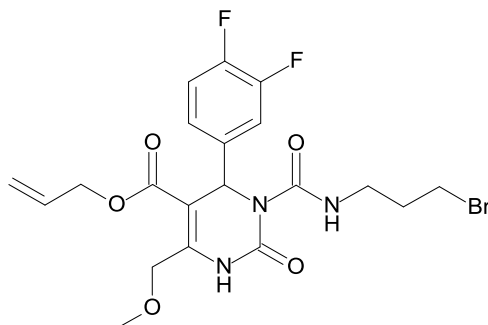
Für die Dünnschichtchromatographie wurden von der Firma Merck DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄, Nr. 1.05554.0001, Schichtdicke 0.2 mm; Kieselgel 60 RP-18 F_{254S}, Nr. 1.05559.0001, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet.

Für die Säulenchromatographie wurde von derselben Firma Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM, Nr. 1.07734) oder LiChroprep RP-18 Kieselgel (40-63 μm) eingesetzt.

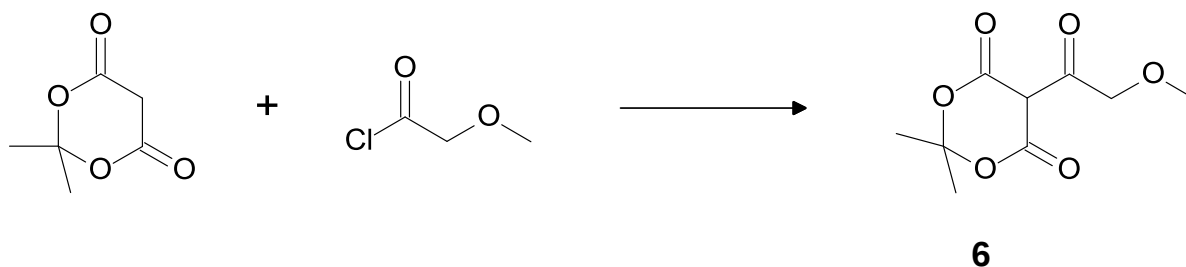
Für die Versuche der Racemattrennung wurden von Macherey-Nagel CHIRALPLATE®-Fertigplatten (2.5mm x 10cm x 20cm) verwendet.

3.2 Synthesen

3.2.1 Synthese des Grundkörpers Allyl-3-(3-brompropyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (10)

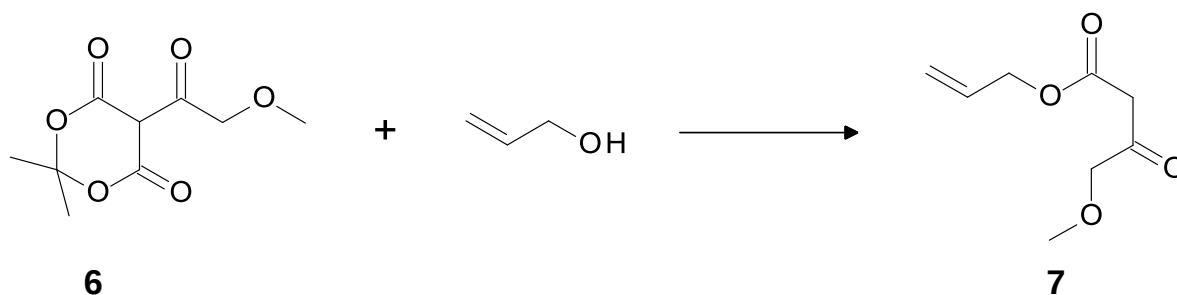


3.2.1.1 Synthese von 5-(2-methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**6**)



Unter inerten Bedingungen wird eine Lösung von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (30 g, 208,15 mmol) und Methoxyacetylchlorid (24,85 g, 228,97 mmol) in CH_2Cl_2 (416,4 ml) bereitet und bei -20°C Pyridin (33,6 ml, 416,31 mmol) langsam zugetropft. Bei 0°C wird eine Stunde lang gerührt, die Temperatur wieder auf Raumtemperatur gebracht und für eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1N HCl und mit H_2O gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Trocknen erhält man 27,73 g braunes Harz (**6**), das ohne zusätzliche Reinigung im nächsten Schritt ungesetzt wird. [61]

3.2.1.2 Synthese von Allyl-4-methoxy-3-oxo-butansäureester (**7**)



Der Rückstand von **6** (27,73 g, 128,27 mmol) der vorherigen Reaktion und Allylalkohol (22,23 g, 382,75 mmol) werden in Toluol (410 ml) gelöst, unter inerten Bedingungen auf 80°C erhitzt und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und das Produkt (**7**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten.

Ausbeute: 16,46 g (45,9 %) gelbes Öl

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. [57]

Spektroskopische Daten:

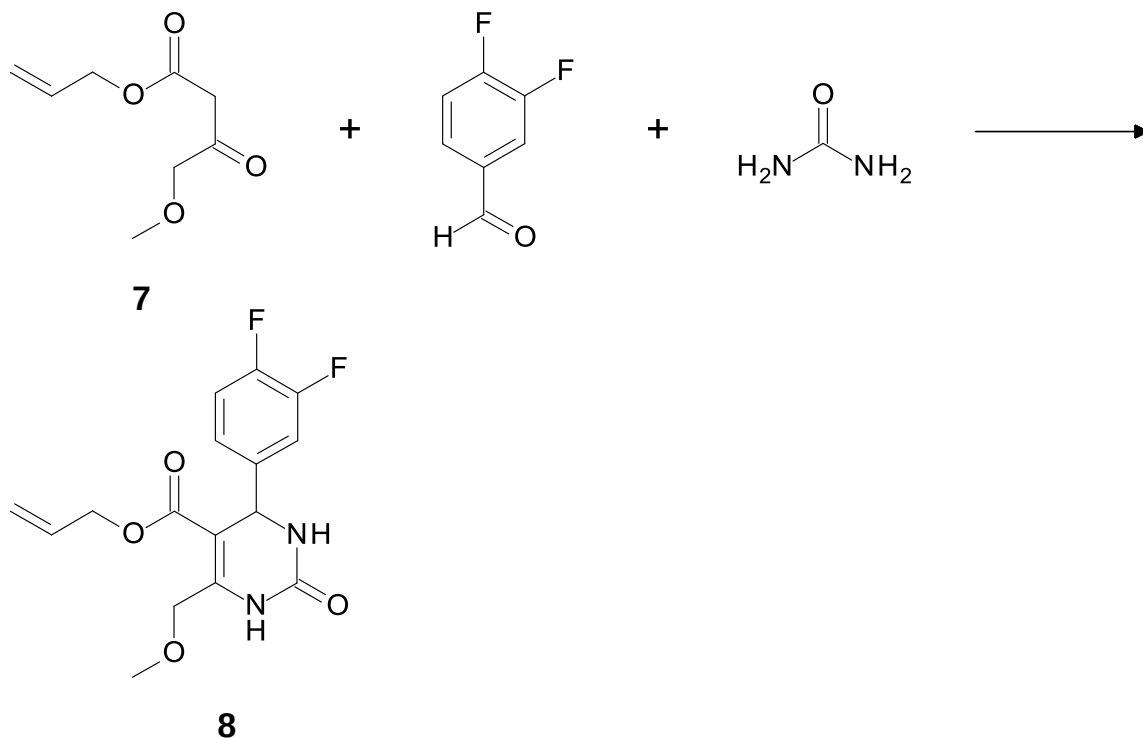
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 2H, 2-CH_2), 4.05 (s, 2H, 4-OCH_2), 4.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, Allyl-OCH_2), 5.20-5.35 (m, 2H, Allyl-CH_2), 5.79-5.98 (m, 1H, Allyl-CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 45.6 (2-CH_2), 59.3 (OCH_3), 65.9 (Allyl-OCH_2), 77.3 (4-OCH_2), 118.7 (Allyl-CH_2), 131.4 (Allyl-CH), 166.6 (1-COO), 201.4 (3-CO)

MS: m/z (%) 173 (1), 172 (1), 115 (47), 84 (6), 69 (14), 55 (11), 45 (100), 43 (8), 42 (7), 41 (24)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$: 172.0736. Gefunden: 172.0735.

3.2.1.3 Synthese von Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (**8**)



Der erhaltene Allylester **7** (16,46 g, 95,60 mmol) wird mit 3,4-Difluorbenzaldehyd (14,02 g, 98,66 mmol) und Harnstoff (8,63 g, 143,69 mmol) unter inerten Bedingungen in THF (81,88 ml) gelöst und portionsweise mit Cu₂O (1,38 g, 9,64 mmol) versetzt. Anschließend werden CH₃COOH (578 µl) und Bortrifluoriddiethyletherat (15,13 ml, 17,31 g, 108,71 mmol) hinzuge tropft und 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktion durch Gießen auf eine Mischung aus Eis (133 g) und NaHCO₃ (27 g) beendet. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Filtrückstand mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Die vorliegenden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) erhält man racemisches Pyrimidinon (**8**).

Ausbeute: 29,59 g (91,5 %) gelbes Öl

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. [57]

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.44 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.48-4.56 (m, 2H, Allyl-OCH₂), 4.64 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz, 6-OCH₂), 5.17 (m, 2H, Allyl-CH₂), 5.34 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz, 3-CH), 5.79 (m, 1H, Allyl-CH), 6.77 (s, 1H, 2 α -NH), 7.02 (m, 1H, 15-CH), 7.06 (m, 1H, 14-CH), 7.11 (m, 1H, 11-CH), 7.66 (s, 1H, 1-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 54.5 (53-CH), 59.1 (7-OCH₃), 68.5 (6-OCH₂), 98.2 (4-C), 115.7 (d, $J = 17.6$ Hz, 11-CH), 117.4 (d, $J = 17.4$ Hz, 14-CH), 118.4 (Allyl-CH₂), 122.5 (15-CH), 131.8 (Allyl-CH), 140.4 (t, $J = 4.1$ Hz, 10-C), 147.8 (5-C), 149.9 (12-CF), 150.3 (13-CF), 152.2 (2-CO), 164.3 (8-COO)

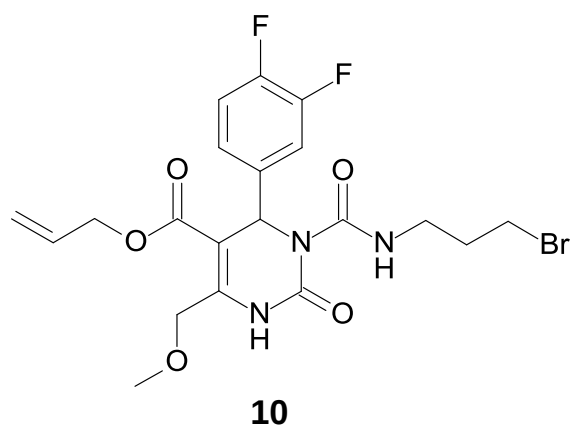
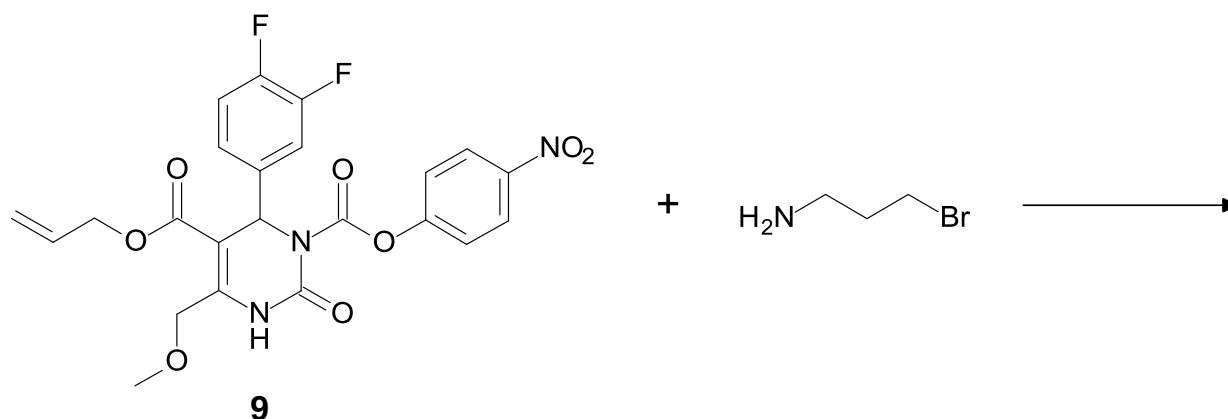
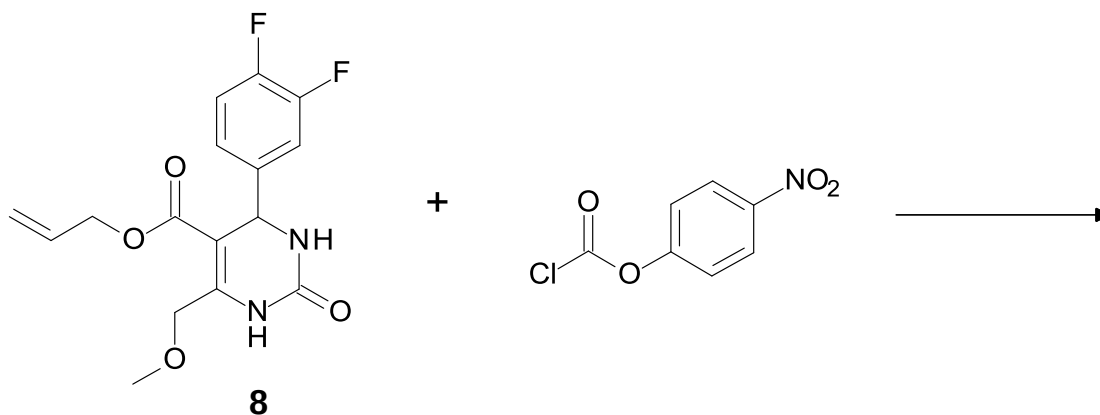
$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.7 (m, 12-CF), -138.5 (m, 13-CF)

MS: m/z (%) 338 (11), 297 (47), 265 (53), 261 (34), 253 (32), 225 (100), 194 (28), 184 (51), 169 (35), 167 (33), 151 (32), 140 (27), 45 (33), 41 (98)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 339.1156. Gefunden: 339.1150.

Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels $^{13}\text{C-NMR}$ nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

3.2.1.4 Synthese von Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (**10**)



Es wird eine Lösung von **8** (29,59 g, 87,46 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (61,76 g, 306,39 mmol) in THF (1095 ml) bereitet, bei -78°C

langsam LiHMDS (244,8 ml, 244,62 mmol, 1 M in THF) zugetropft und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (27,6 ml) nach 10 min beendet. Nach dem Erwärmen auf 0°C wird K₂CO₃ (48,32 g, 349,64 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (57,42 g, 262,26 mmol) hinzugefügt und unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und nach der Phasentrennung die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie mit dem Fießmittel CH₂Cl₂/MeOH 40:1 wird der Grundkörper (**10**) als Propylbromid vorliegend erhalten.

Ausbeute: 38,46 g (87,5 %) Grundkörper

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. [57]

Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels ¹³C-NMR nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

Spektroskopische Daten:

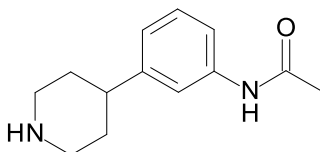
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.20-1.30 (m, 2H, 20-CH₂Br), 2.02-2.15 (m, 2H, 19-CH₂), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 18-CH₂), 3.46 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.59-4.62 (m, 2H, Allyl-OCH₂), 4.67 (s, 2H, 6-CH₂), 5.17-5.26 (m, 2H, Allyl-CH₂), 5.74-5.94 (m, 1H, Allyl-CH), 6.66 (s, 1H, 3-CH), 7.02-7.21 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.88 (s, 1H, 1-NH), 9.08 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 30.2 (20-CH₂), 31.9 (19-CH₂), 39.3 (18-CH₂), 53.4 (3-CH), 59.1 (7-CH₃), 65.6 (Allyl-OCH₂), 68.0 (6-CH₂), 101.4 (4-C), 115.9/116.2 (11-CH), 117.3/117.6 (14-CH), 118.8 (Allyl-CH₂), 122.8/122.88/122.93/123.0 (15-CH), 131.3 (Allyl-CH), 141.0 (10-C), 146.3 (5-C), 152.4 (2-CO), 153.8 (16-CO), 163.8 (8-COO)

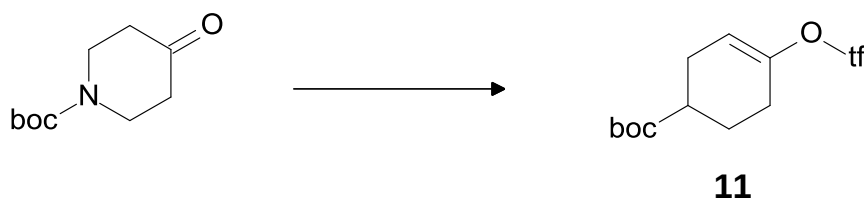
MS: *m/z* (%) 502 (1), 463 (12), 420 (5), 337 (23), 279 (13), 261 (14), 168 (22), 142 (16), 56 (15), 45 (15), 43 (15), 41 (100)

HRMS: *m/z* berechnet für C₂₀H₂₂F₂N₃O₅BrNa [M + Na]⁺: 524.0609. Gefunden: 524.0611.

3.2.2 Synthese der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)-phenyl)acetamid (**15**)

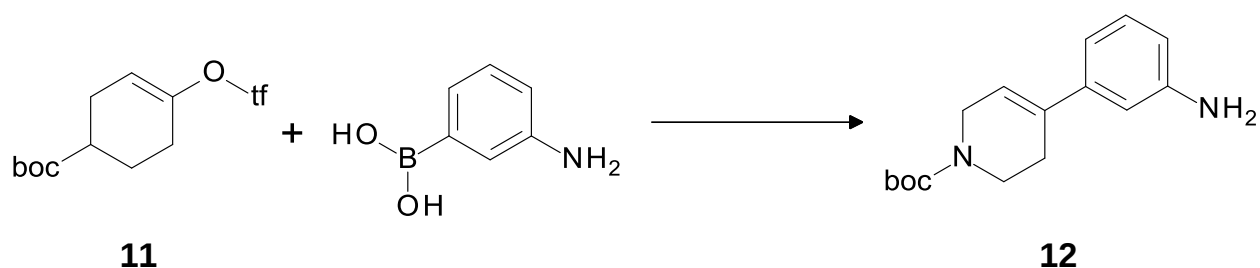


3.2.2.1 Synthese von *t*-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyrimidin-1 (2H)-carbonsäureester (**11**)



Es wird unter inerten Bedingungen eine Lösung von 4-*N*-Boc-Piperidinon (25,40 g, 127,48 mmol) in THF (198,4 ml) bereitet und bei -78°C langsam mit LiHMDS (165,4 ml, 165,42 mmol, 1 M in THF) versetzt. Nach 30 min wird eine Lösung von Tf₂NPh (50,11 g, 140,31 mmol) in THF (148,8 ml) zugetropft und für weitere 15 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung (**11**) wird ohne Aufzureinigen im nächsten Schritt eingesetzt. [58]

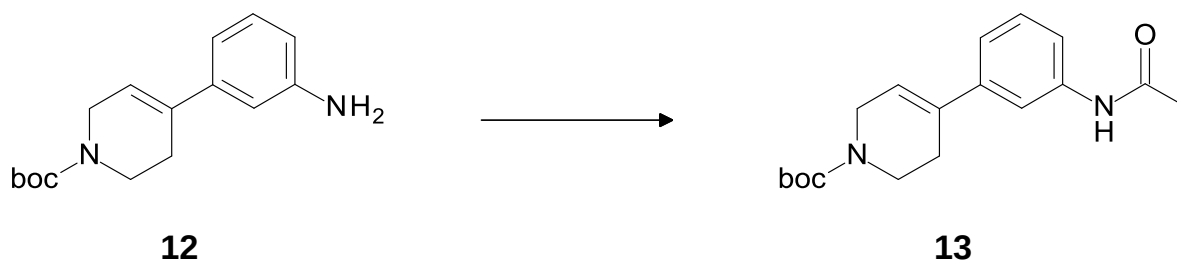
3.2.2.2 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyrimidin-1 (2H)-carbonsäureester (**12**)



Das Reaktionsgemisch (**11**) wird mit H₂O (198,4 ml) und THF (496,1 ml) verdünnt und K₂CO₃ (48,00 g, 347,32 mmol), 3-Aminophenylboronsäure Hemisulfat (21,53 g, 115,78 mmol), PPh₃ (3,04 g, 11,59 mmol) und PdCl₂ (1,02 g, 5,75 mmol) hinzugefügt. Anschließend wird über Nacht unter Inertgas zum Rückfluss erhitzt. Die erkaltete rot-braune Suspension wird in EtAc aufgenommen und nach erfolgter Phasentrennung die wässrige Phase zweimal mit EtAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mittels Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Nach der Aufreinigung durch Säulenchromatographie (EtAc/PE 1:1) wird **12** als gelbes Harz erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [58]

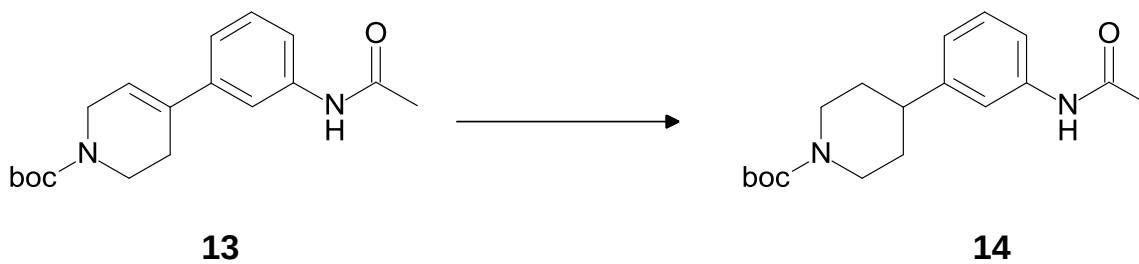
3.2.2.3 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1 (2H)-carbonsäureester (**13**)



Anilin **12** (36,07 g, 131,46 mmol) wird in CH₂Cl₂ (252,3 ml) gelöst, mit Pyridin (57,4 ml, 711,13 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird Acetylchlorid (25,2 ml, 353,12 mmol) hinzugefügt, für weitere 20 min bei 0°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird nach 1 h 30 min durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet und das Gemisch in EtAc aufgenommen. Es wird je zweimal mit gesättigter NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung gewaschen und nach der Phasentrennung die wässrigen Phasen mit EtAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Nach einer Säulenchromatographie mit Kieselgel und

der Fließmittelmischung EtAc/PE 3:1 wird ein gelbes, öliges Produkt (**13**) erhalten und dieses ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt. [58]

3.2.2.4 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (**14**)

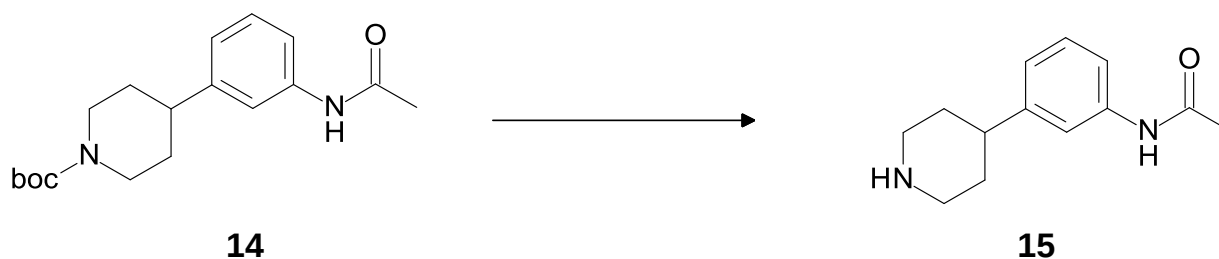


Das erhaltene Produkt (**13**) wird in MeOH (441,6 ml) gelöst, mit Pd/C (10 Gew.% Pd) (9,46 g, 8,90 mmol) versetzt und während 60 h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. In Folge wird die Suspension über Celite filtriert und der Rückstand mit MeOH nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und das Produkt Acetamid (**14**) erhalten.

Ausbeute: 27,93 g (66,72 %) farbloses Harz

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [58]

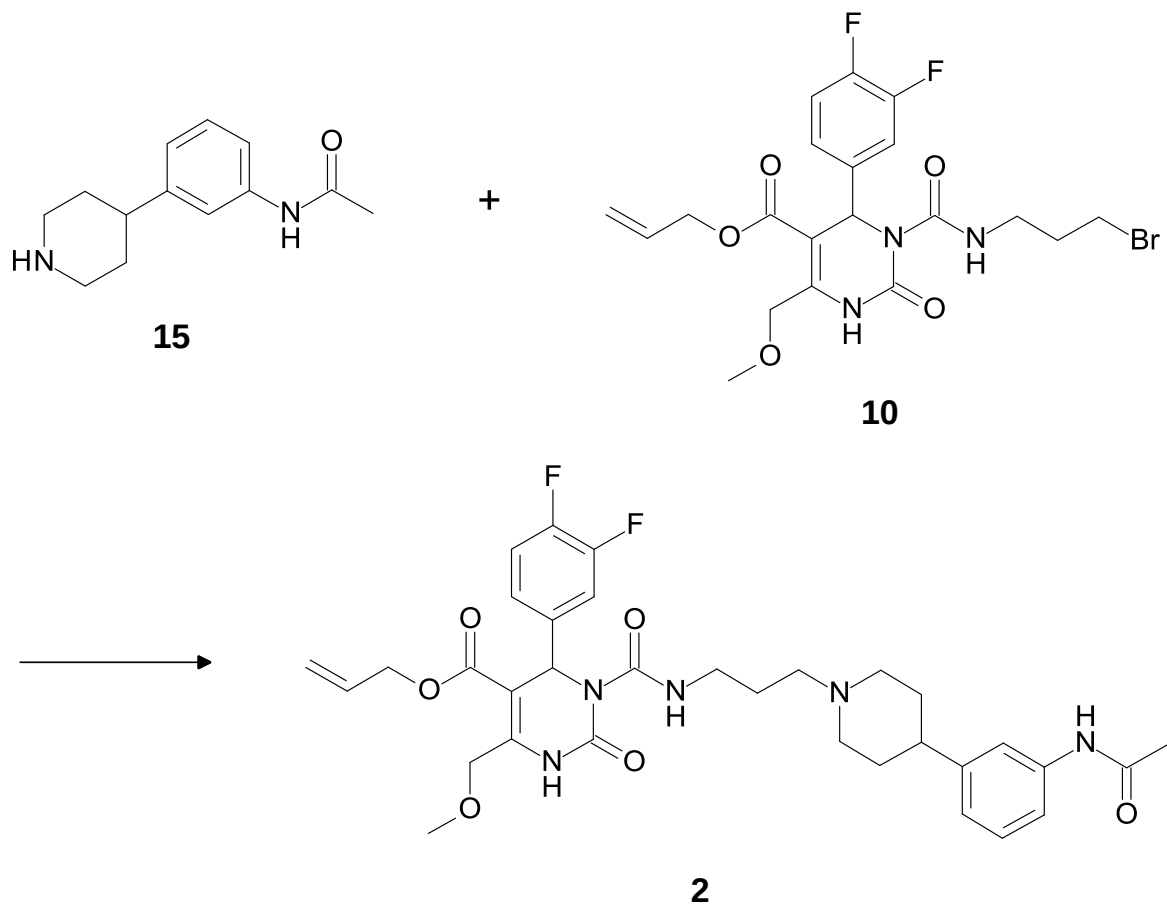
3.2.2.5 Synthese von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (**15**)



Eine Lösung von Boc-Amin **14** (13,97 g, 43,87 mmol) in CH₂Cl₂ (969,8 ml) wird bereit, mit TFA (65,2 ml, 846,34 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Anschließend wird dem Reaktionsgemisch Toluol (387,9 ml) hinzugefügt und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. [58]

Der Rückstand (**14**) wird direkt ohne weitere Aufreinigung in der Synthese von Allyl-SNAP (**2**) eingesetzt. [57]

3.2.3 Verbindung des Grundkörpers (10) mit der Seitenkette (15) zu Allyl-SNAP Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (2)



Die entschützte Seitenkette (**15**) wird in ACN (1551,7 ml) aufgenommen, mit dem Grundkörper (20,91 g, 41,63 mmol) (**10**) und K₂CO₃ (60,56 g, 438,21 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre bei 35°C für 37 h gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrückstand mit reichlich EtAc gewaschen und das Filtrat am Rotavapor eingedampft. Anschließend wird der Rückstand in EtAc aufgenommen und zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Wiederum werden die wässrigen Phasen mit EtAc extrahiert und die vereinigten

organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abrotiert. Schließlich wird eine Säulenchromatographie mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1 durchgeführt und Allyl-SNAP (**2**) als schwach gelber Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,69 g (17,61 %) Allyl-SNAP

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. [57]

Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels ^{13}C -NMR nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.73-1.83 (m, 4H, 22,22'-(CH₂)₂), 1.74 (m, 2H, 19-CH₂), 1.99 und 2.99 (m, 4H, 21,21'-(CH₂)₂), 2.16 (s, 3H, 32-CH₃), 2.40 (t, 2H, J = 7.0 Hz, 20-CH₂), 2.44 (m, 1H, 23-CH), 3.32 und 3.40 (m, 2H, 18-CH₂), 3.43 (s, 3H, 7-CH₃), 4.54-4.64 (m, 2H, Allyl-CH₂), 4.67 (s, 2H, 6-CH₂), 5.20-5.21 (m, 2H, Allyl-CH₂), 5.85 (m, 1H, Allyl-CH), 6.69 (s, 1H, 3-CH), 6.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 29-CH), 7.05 (m, 1H, 14-CH), 7.10 (m, 1H, 15-CH), 7.19 (m, 1H, 11-CH), 7.20 (m, 1H, 28-CH), 7.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 27-CH), 7.47 (s, 1H, 25-CH), 7.58 (s, 1H, 30-NH), 8.00 (s, 1H, 1-NH), 8.99 (t, 1H, J = 5.4 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 24.5 (32-CH₃), 26.4 (19-CH₂), 33.0 (22,22'-(CH₂)₂), 39.7 (18-CH₂), 42.7 (23-CH), 53.0 (3-CH), 54.33, 54.37 (21,21'-(CH₂)₂), 56.7 (20-CH₂), 59.0 (7-CH₃), 65.2 (Allyl-CH₂), 68.0 (6-CH₂), 101.6 (4-C), 116.2 (11-CH), 117.2 (14-CH), 117.5 (27-CH), 118.3 (25-CH), 118.6 (Allyl-CH₂), 122.8 (29-CH), 123.1 (15-CH), 128.8 (28-CH), 131.6 (Allyl-CH), 137.7 (10-C), 138.0 (26-C), 146.5 (5-C), 147.4 (24-C), 149.9 (12- oder 13-CF), 150.1 (12- oder 13-CF), 152.2 (2-CO), 153.1 (16-CO), 163.8 (8-COO), 168.5 (31-CON)

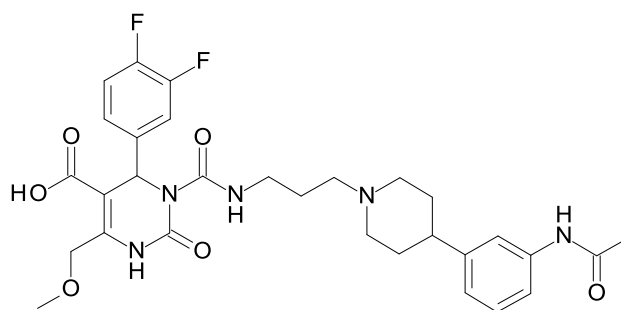
¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -136.9 (m, 12- oder 13-CF), -138.5 (m, 12- oder 13-CF)

MS: m/z (%) 641 (7), 640 (19), 628 (8), 346 (2), 345 (13), 324 (3), 303 (19), 302 (100)

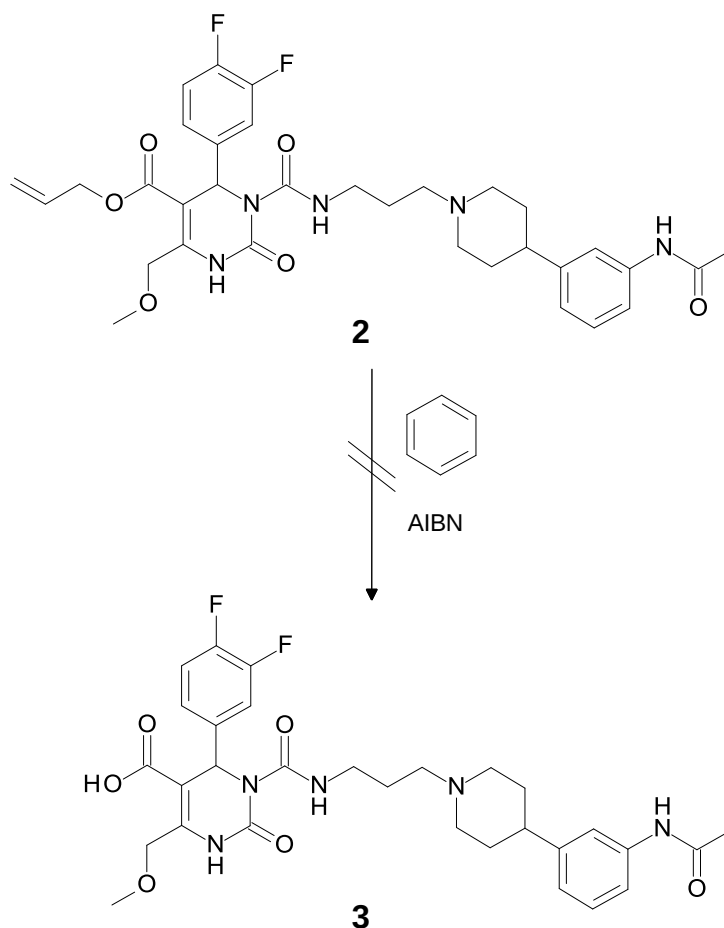
HRMS: m/z berechnet für C₃₃H₄₀F₂N₅O₆ [M + H]⁺: 640.2947. Gefunden: 640.2956.

IR: (ν) (cm⁻¹) 3311, 3147, 3087, 2937, 2809, 2771, 1718, 1674, 1647, 1610, 1593, 1541, 1517, 1490, 1468, 1437, 1393, 1371, 1306, 1280, 1211, 1115, 1077, 766

3.2.4 Synthese der SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure (3)

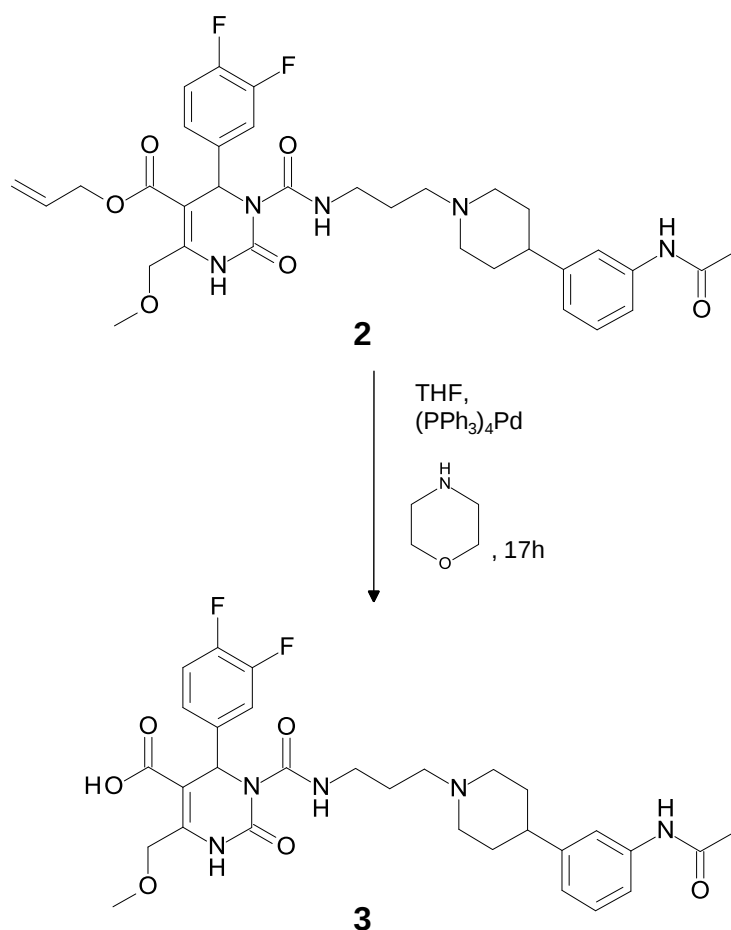


3.2.4.1 mittels AIBN



Zu einer Lösung von Allyl-SNAP (**2**) (100 mg, 0,16 mmol) in Benzol (5 ml) wird AIBN (10 Gew.% = 10 mg, 0,06 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 19 h bei 65-70°C gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC kontrolliert. Trotz anschließender Temperaturerhöhung auf 100°C kann nur eine minimale Säurebildung festgestellt werden.

3.2.4.2 mittels Morpholin



Eine Lösung von Allyl-SNAP **2** (2,84 g, 4,44 mmol) in THF (34 ml) wird unter inerten Arbeitsbedingungen mit $(PPh_3)_4Pd$ (616 mg, 0,54 mmol) versetzt und Morpholin (4,63 g, 53,15 mmol) zugetropft. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird THF im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels RP-Kieselgelsäule gereinigt,

verwendetes Fließmittel ist MeOH/H₂O 4:1. Nach der Aufreinigung wird die SNAP-Säure (**3**) als amorphe gelbliche Substanz erhalten.

Ausbeute: 835 mg (31,36 %) SNAP-Säure

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. [57]

Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm) 1.52-1.66 (m, 6H, 19-CH₂, 22,22'-(CH₂)₂), 1.89-2.01 (m, 5H, 21,21'-CH₂, 32-CH₃), 2.36 (m, 3H, 20-CH₂, 23-CH), 2.98-2.99 (m, 2H, 21,21'-CH₂), 3.22 (m, 5H, 7-OCH₃, 18-CH₂), 4.59 (dd, 2H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 84.0 Hz, 6-CH₂), 6.61 (s, 1H, 3-CH), 6.87 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, 29-CH), 7.03-7.48 (m, 7H, 11-CH, 14-CH, 15-CH, 25-CH, 27-CH, 28-CH, 30-NH), 7.77-7.83 (m, 1H, 1-NH), 8.96 (m, 1H, 17-NH), 9.89 (s, 1H, 8-COOH)

¹³C-NMR (50 MHz, *d*₆-DMSO): δ (ppm) 24.0 (32-CH₃), 25.8 (19-CH₂), 32.4 (22,22'-(CH₂)₂), 38.9 (18-CH₂), 41.7 (23-CH), 52.5 (3-CH), 53.5 (21,21'-(CH₂)₂), 55.6 (20-CH₂), 57.7 (7-OCH₃), 66.3 (6-OCH₂), 115.0/115.3 (11-CH), 116.9/117.2 (14-CH), 117.4 (27-CH), 117.7 (25-CH), 121.5 (29-CH), 122.6/122.8/122.8 (15-CH), 128.6 (28-CH), 139.1 (10-C), 139.4 (26-C), 146.1 (5-C), 146.6 (24-C), 152.9 (2-CO), 153.2 (16-CO), 168.1 (31-CON), 168.2 (8-COOH)

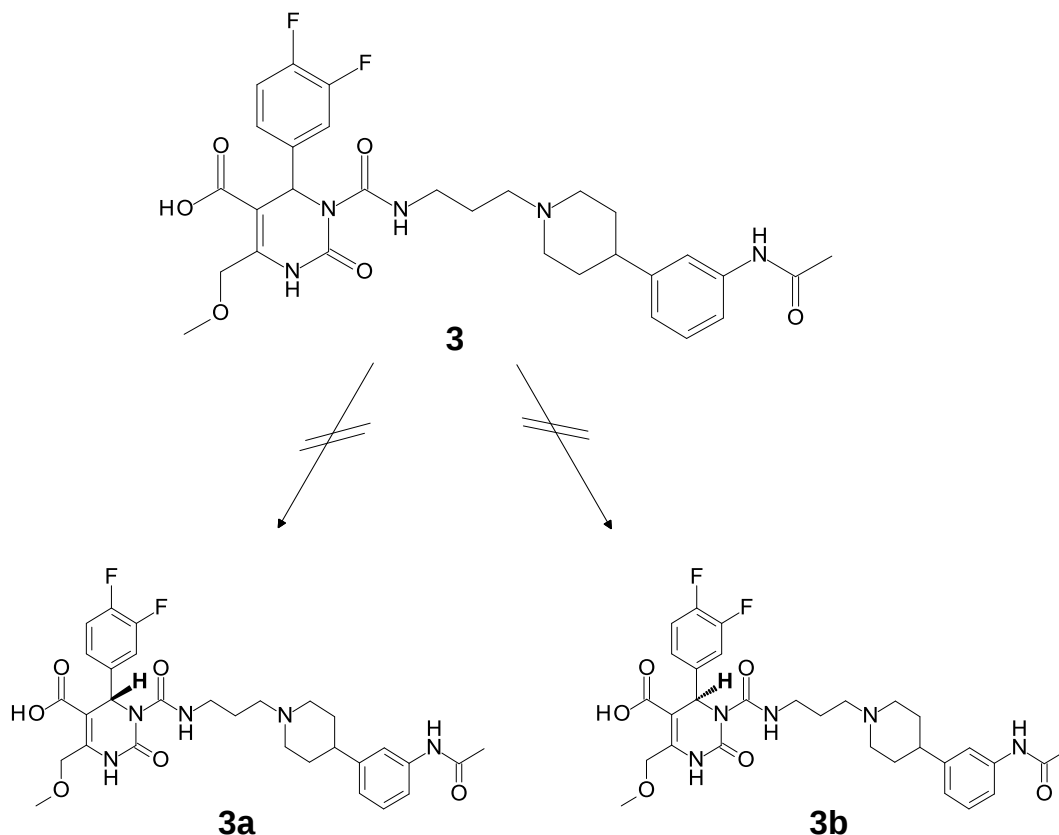
Der quartäre Kohlenstoff an Position 4 ist aufgrund der Auflösung des Messgerätes nicht sichtbar.

MS: *m/z* (%) 601 (4), 600 (15), 579 (7), 345 (11), 324 (8), 303 (18), 302 (100), 301 (26), 279 (5)

HRMS: *m/z* berechnet für: C₃₀H₃₄F₂N₅O₆ [*M* - H]⁻: 598.2477. Gefunden: 598.2462

IR: (ν) (cm⁻¹) 3416, 3256, 2961, 2925, 2853, 1711, 1685, 1651, 1610, 1556, 1514, 1489, 1424, 1375, 1261, 1223, 1096, 1021, 874, 799, 703

3.2.5 Dünnschichtchromatographische Enantiomerentrennung der SNAP-Säure (3)



SNAP-Säure **3** (5 mg, 0.0083 mmol) wird in MeOH (0,5 ml) gelöst und die Lösung mit einer Mikropipette zu gleichen Teilen auf die Startlinien von 5 DC-Platten (CHIRALPLATE®, Format 2x10cm) aufgetragen. Für die Entwicklung der DC-Platten wird das Fließmittel ACN/H₂O 1:1 verwendet. Anschließend werden die drei sichtbaren Spots ($R_{f1}=0,159$, $R_{f2}=0,523$, $R_{f3}=0,682$) getrennt voneinander mitsamt des Trägermaterials von den Platten abgetragen, jeweils mit dem Lösungsmittelgemisch MeOH/H₂O 4:1 über Nacht am Schüttler von der stationären Phase eluiert und dann über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und die drei erhaltenen Substanzen mittels Massenspektrometrie untersucht. Diese zeigt, dass die dünnschichtchromatographische Enantiomerentrennung der SNAP-Säure mittels Ligandenaustausch unter

Verwendung von CHIRALPLATE® leider kein positives Ergebnis bringt, da nur der Spot mit dem Rf-Wert=0,159 die Säure darstellt.

4 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kawauchi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M.; Baker, B.I. *Nature*, **1983**, 305, 321-323
2. Kawauchi, H.; Naito, N.; Ono, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 64-77
3. Nahon, J.-L.; Presse, F.; Breton, C.; Hervieu, G.; Schorpp, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 111-129
4. Saito Y.; Nothacker, H.-P.; Civelli O. *TEM*, **2000**, 11 (8), 299-302
5. Presse, F.; Nahon, J. L.; Fischer, W. H.; Vale, W. *Mol. Endocrinol.*, **1990**, 4, 632-637
6. <http://patentimages.storage.googleapis.com/EP2098242A1/imgb0021.png>
7. Bittencourt, J. C.; Frigo, L.; Rissmann, R. A.; Casatti, C. A.; Nahon, J.-L.; Bauer, J. A. *Brain Research*, **1998**, 804, 140-143
8. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Starke, K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena, **2004**
9. Elias, C. F.; Sita, L. V.; Zambon, B. K.; Oliveira, E. R.; Vasconcelos, L. A. P.; Bittencourt, J. C. *J. Chem. Neuroanat.*, **2008**, 35, 188-201
10. Kokkotou, E. G.; Tritos, N. A.; Masaitis J. W.; Slieker, L.; Maratos-Flier E. *Endojournals*, **2000**, 142(2), 680 -686
11. Ludwig, D. S.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Kulkarni, R.; Kokkotou, E.; Elmquist, J.; Lowell, B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *J. Clin. Invest.*, **2001**, 107(3), 379 ff.
12. *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter Berlin, **2002**
13. Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph. U. *Pathologie*, 3. Auflage, Urban&Fischer Verlag München Jena, **2004**
14. Branca, F.; Nikogosian, H.; Lobstein, T. *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der europäischen Region der WHO*, **2007**

15. Schäffler, A. *Gesundheit Heute, Krankheit-Diagnose-Therapie*, **2007**, Knauer Ratgeber Verlag München
16. Silbernagel, S.; Lang, F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*, 2. Auflage., Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, **2005**
17. James, W. P. T.; Jackson-Leach, R.; Mhurchu, C. N.; Kalamara, E.; Shayeghi, M.; Rigby, N. J.; Nishida, C.; Rodgers, A. *WHO Publikation*, **2013**, 1
18. Bayol, S. A.; Simbi, B. H.; Bertrand, J. A.; Stickland, N. C., *J. Physiol.*, **2008**, 3219-3230
19. Tan, C. P.; Sano, H.; Iwaasa, H.; Pan, J.; Sailer, A. W.; Hreniuk, D. L.; Feighner, S. D.; Palyha, O. C.; Pong, S.-S.; Figueroa, D. J.; Austin, C. P.; Jiang, M. M.; Yu, H.; Ito, J.; Ito, M.; Ito, M.; Guan, X. M.; MacNeil, D. J.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Howard, A. D. *Genomics*, **2002**, 79(6)
20. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtbau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vaysse P. J.; Forray, C. *Nature Medicine*, **2002**, 8(8)
21. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. *Science*, **2000**, 289, 739-745
22. Müller-Esterl, W. *Biochemie Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 1. Auflage, Spektrum akademischer Verlag München, **2004**
23. <http://www.uni-leipzig.de/~biophys/cms/index.php?id=231>
24. Saito, Y.; Nothacker H.-P.; Wang, Z.; Lin, S. H. S.; Leslie, F.; Civelli, O. *Nature*, **1999**, 400, 265-269
25. 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. *Nature*, **1999**, 400, 261-265

26. Sailer, A.W.; Sano H.; Zeng, 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.; Ito, M.; Bansal, A.; Ky, B.; Figueroa, D. J.; Jiang, Q.; Austin, C. P.; MacNeil, D. J.; Ishihara, A.; Ihara, M.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Howard, A. D.; Liu, Q. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2001**, 98, 7564-7569
27. Chen, Y.; Hu, C.; Hsu, C. K.; Zhang, Q.; Bi, C.; Asnicar, M.; Hsiung, H. M.; Fox, N.; Slieker, L. J.; Yang, D. D.; Heiman, M. L.; Shi, Y. *Endocrinology*, **2002**, 143, 2469-2477
28. Marsh, D. J.; Weingarth, D. T.; Novi, D. E.; Chen, H. Y.; Trumbauer, M. E.; Chen, A. S.; Guan, X. M.; Jiang, M. M.; Feng, Y.; Camacho, R. E.; Shen, Z.; Frazier, E. G.; Yu, H.; Metzger, J. M.; Kuca, S. J.; Shearman, L. P.; Gopal-Truter, S.; MacNeil, D. J.; Strack, A. M.; MacIntyre, D. E.; Van der Ploeg, L. H. T.; Qian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 3240-3245
29. Kanuma, K.; Omodera, K.; Nishiguchi, M.; Funakoshi, T.; Chaki, S.; Nagase, Y.; Iida, I.; Yamaguchi, J.-I.; Semple, G.; Tran, T.-A.; Sekiguchi, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3307-3319
30. Basso, A. M.; Bratcher, N. A.; Gallagher, K. B.; Cowart, M. D.; Zhao, C.; Sun, M.; Esbenshade, T. A.; Brune, M. E.; Fox, G. B.; Schmidt, M.; Collins, C. A.; Souers, A. L.; Iyengar, R.; Vasudevan, A.; Kym, P. R.; Hancock, A. A.; Rueter, L. E. *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, 540, 115-120
31. Staiger, C. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 454ff.
32. Krieger-Hauwede, M.; Lippert, K.; Pahlkötter, U.; Scholz, D. *Physik Douglas C. Giancoli*, 3. Auflage, Pearson Studium, **2006**
33. Daniel, H. *Physik 4 Atome - Festkörper - Kerne - Teilchen*, Walter de Gruyter Berlin, **1999**
34. <http://lp.uni-goettingen.de/get/text/4955>
35. <http://www.idn.unibremen.de/chemiedidaktik/material/Teilchen/teilchen/Atombau/radioaktivitaet.htm>

36. Ruhlmann, J.; Oehr, P.; Biersack, H.-J. *PET in der Onkologie Grundlagen und klinische Anwendung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1998**
37. <http://de.wikipedia.org/wiki/Radionuklid>
38. http://www.lanuv.nrw.de/radioaktivitaet/natur_kunst.htm
39. Qaim, S. M.; Coenen, H. H. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 460ff.
40. Tipler, P. A.; Mosca, G. *Physik für Wissenschaftler und Ingenieure*, 6. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg NewYork, **2009**
41. <http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/289463>
42. Bauer, K. H.; Frömming, K.-H.; Führer, C. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, 8. Auflage, Wissenschaftlicher Verlag mbH Stuttgart, **2006**
43. Schmaljohann, J.; Biersack, H.-J.; Guhlke, S. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 498ff.
44. Rösch, F.; Gründer, G.; Schreckenberger, M.; Dannhardt, G. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 474ff.
45. Pleiss, U. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 514ff.
46. Herzog, H.; Rösch, F. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 468ff.
47. Hamacher, K.; Blessing, G.; Nebeling, B. *Int. J. of Radiation Applications and Instrumentations*, **1990**, 41, 49-55
48. Machulla, H.-J. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 490ff.
49. Gündisch, D. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 484ff.
50. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Menzel, S.; Ruth, P. *Mutschler Arzneimittel-Wirkungen*, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **2012**
51. Mikolajczak, R.; Staniszevska, J.; Mikolajewski, S.; Rurarz, E. *Nukleonika*, **2002**, 47(1), 13-18
52. Wüst, F.R. *Trends in Organic Chemistry*, **2003**, 10, 61-70
53. Haeusler, D.; Mitterhauser, M.; Mien, L.-K.; Shanab, K.; Lanzenberger, R. R.; Schirmer, E.; Ungersboeck, J.; Nics, L.; Spreitzer, H.; Viernstein, H.; Dudczak, R.; Kletter, K.; Wadsak, W. *Radiochim. Acta*, **2009**, 97, 753-758

54. *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen*, Georg Thieme Verlag
Stuttgart New York, **2008**
55. <http://www.triumf.ca/chemistry/radiochemistry-for-pet-imaging>
56. qgp.uni-muenster.de/~jowessel/pages/teaching/ss03/seminar/pet.ppt
57. Schirmer, E. *Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen neuer MCH-R₁ PET-Tracer*. Dissertation, Universität Wien, Wien, **2011**
58. Schönberger, J. *Studie zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für medikamentöse Adipositas therapie*. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2006**
59. Günther, K. *Dünnschicht-chromatographische Enantiomerentrennung mittels Ligandenaustausch*, GIT Suppl. 3, GIT Verlag GMBH Darmstadt, **1986**, 6-12
60. Schurig, V. *Bedeutung der Chiralität und Enantiomerentrennung Methoden der Chiralitätserkennung*, Institut für organische Chemie, Universität Tübingen
61. Shanab, K.; Wadsak, W.; Mien, L.-K.; Mitterhauser, M.; Holzer, W.; Polster, V.; Viernstein, H.; Spreitzer, H. *Synthesis of in vivo metabolites of the new adenosine A₃ Receptor PET-Radiotracer [¹⁸F]FE@Supply*, *Heterocycles*, **2008**, 75(29), 345
62. Perchyonok, V. T.; Ryan, S. J.; Langford, S. J.; Hearn, M. T.; Tuck, K. L. *Facile and Selective Deallylations of Esters under 'Aqueous' Free-Radical Conditions*, 8. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2008**, 1233-1235
63. Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2005**, 417 ff.

5 ANHANG

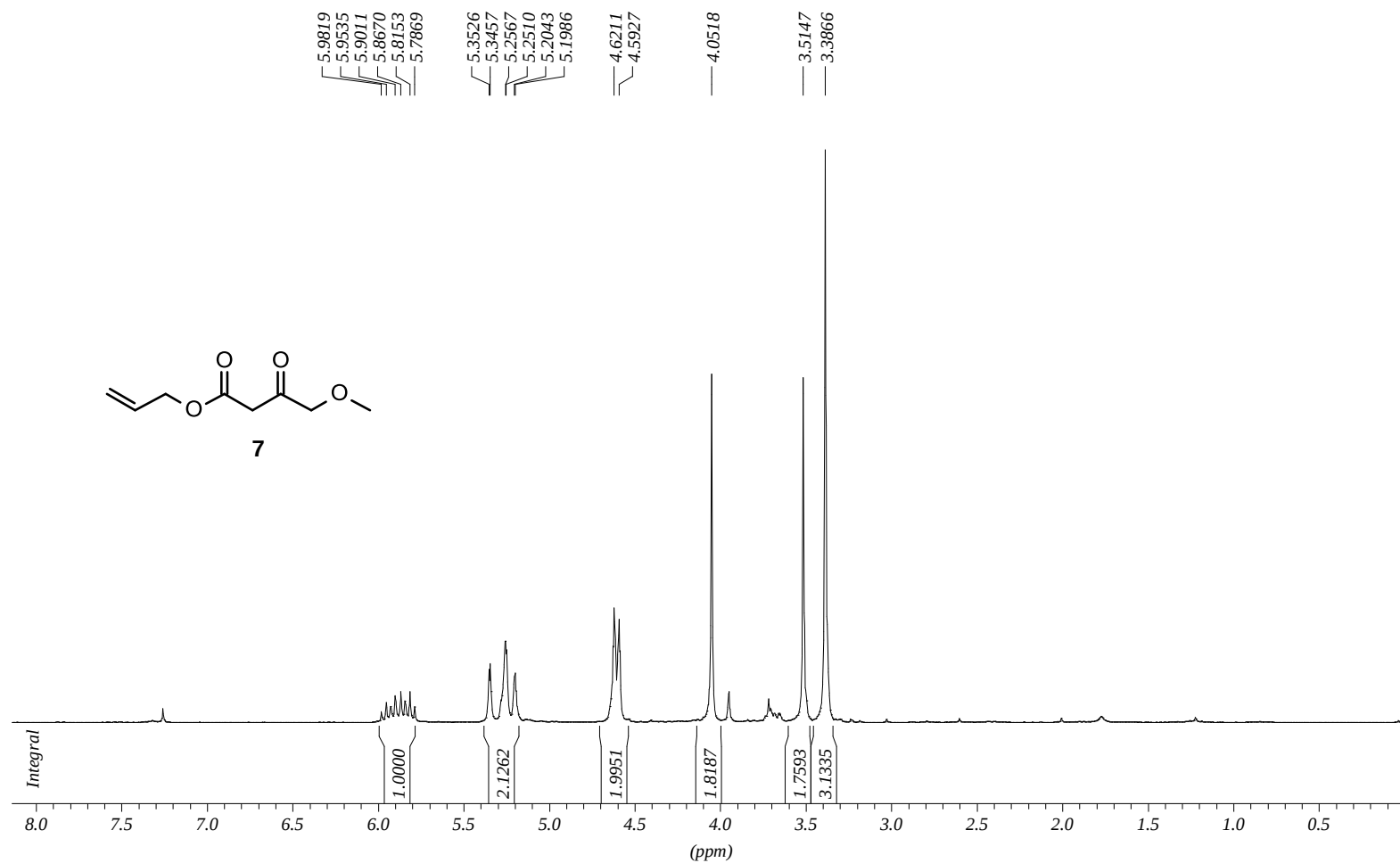
5.1 Abkürzungsverzeichnis

α -MSH	α -Melanozyten stimulierendes Hormon
ACN	Acetonitril
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADME-Studie	Absorption Distribution Metabolismus Exkretion-Studie
AgRP	Agouti-Related Protein
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
ARC	Nucleus arcuatus
BMI	Body-Mass-Index, Körpermasseindex
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CART	Cocain/Amphetamine Related Transkript
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CH ₃ COOH	Essigsäure
CRF	Corticotropin Releasing Factor
Cu ₂ O	Cu(I)oxid
d ₆ -DMSO	deutერიertes Dimethylsulfoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>et al</i>	<i>et alii, et aliae</i>
Et ₂ O	Diethylether
EtAc	Ethylacetat
2-[¹⁸ F]-FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2-deoxy-D-glucose
GC	Gaschromatographie
Gew. %	Gewichtsprozent
GLUT-1	Glucosetransporter-1
GPCR, GPR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
H ₂ O	Wasser
HCl	Salzsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IP ₃	Inositoltriphosphat
IR	Infrarot
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
keV	Kiloelektronenvolt

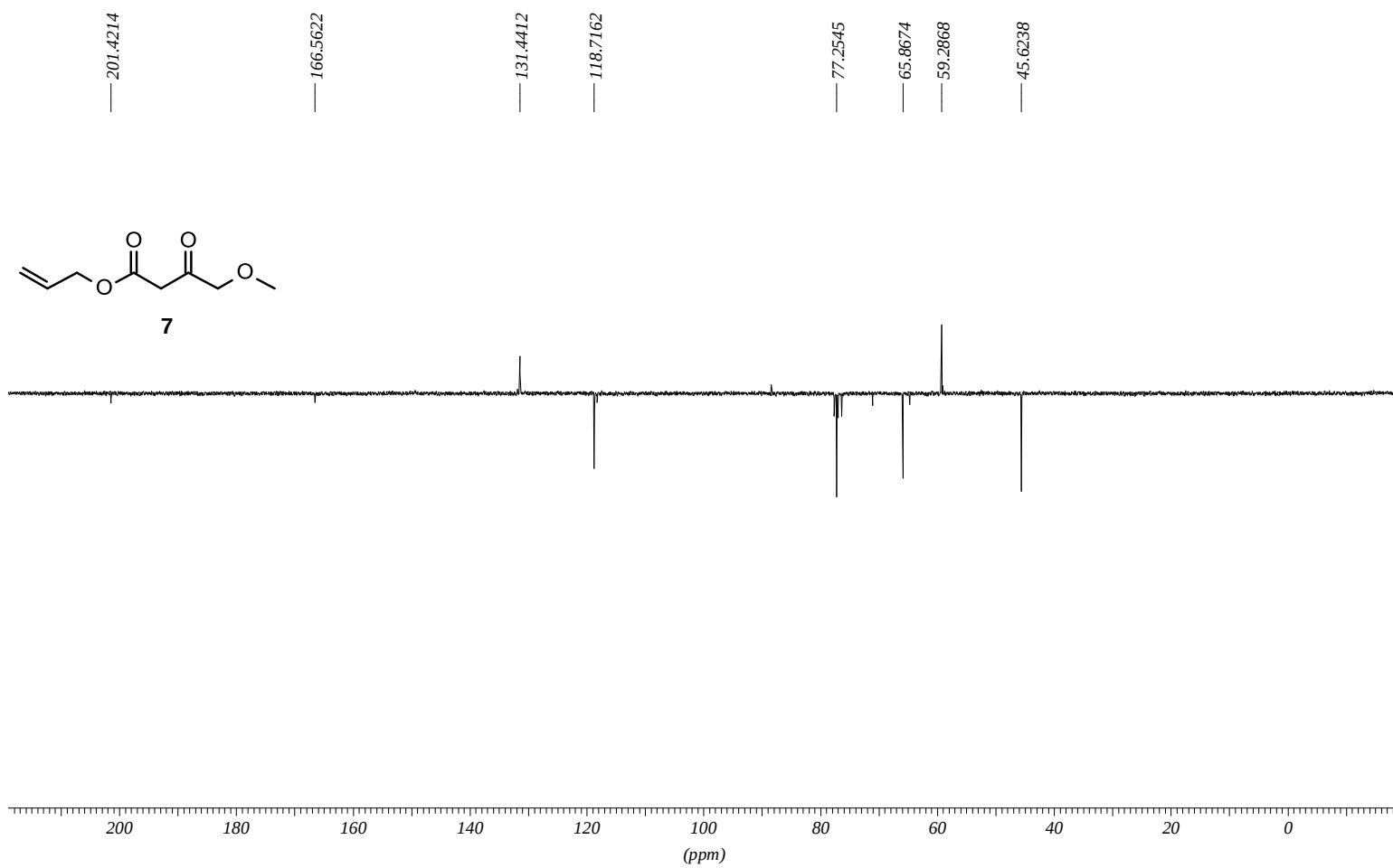
LHA	lateral hypothalamic area, laterale Hypothalamus
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
μA	Mikroampere
MC4-Rezeptoren	Melanocortin 4-Rezeptoren
MCH	Melanin-Concentrating Hormone
MCH-R	Melanin-Concentrating Hormone-Rezeptor
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
Na^{131}I	^{131}I Natriumiodid
Na_2SO_4	Natriumsulfat
NaHCO_3	Natriumhydrogencarbonat
NH_4Cl	Ammoniumchlorid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NPY	Neuropeptid Y
Pd/C	Palladiumkatalysator mit Aktivkohle
PdCl_2	Palladiumchlorid
PE	Petrolether
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POMC	Proopiomelanocortin
PPh_3	Triphenylphosphin
$(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
ppm	parts per million
PVN	Nucleus paraventricularis
PYY	Peptid YY
Rf-Wert	Retentionsfaktor
SLC-1	Somatostatin-like Rezeptor-1
s-MCH	Salmon-MCH, Lachs-MCH
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomographie
t-	tertiär
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Tf_2NPh	N-Phenylbis(trifluormethansulfonimid), Triflimid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

5.2 Spektren

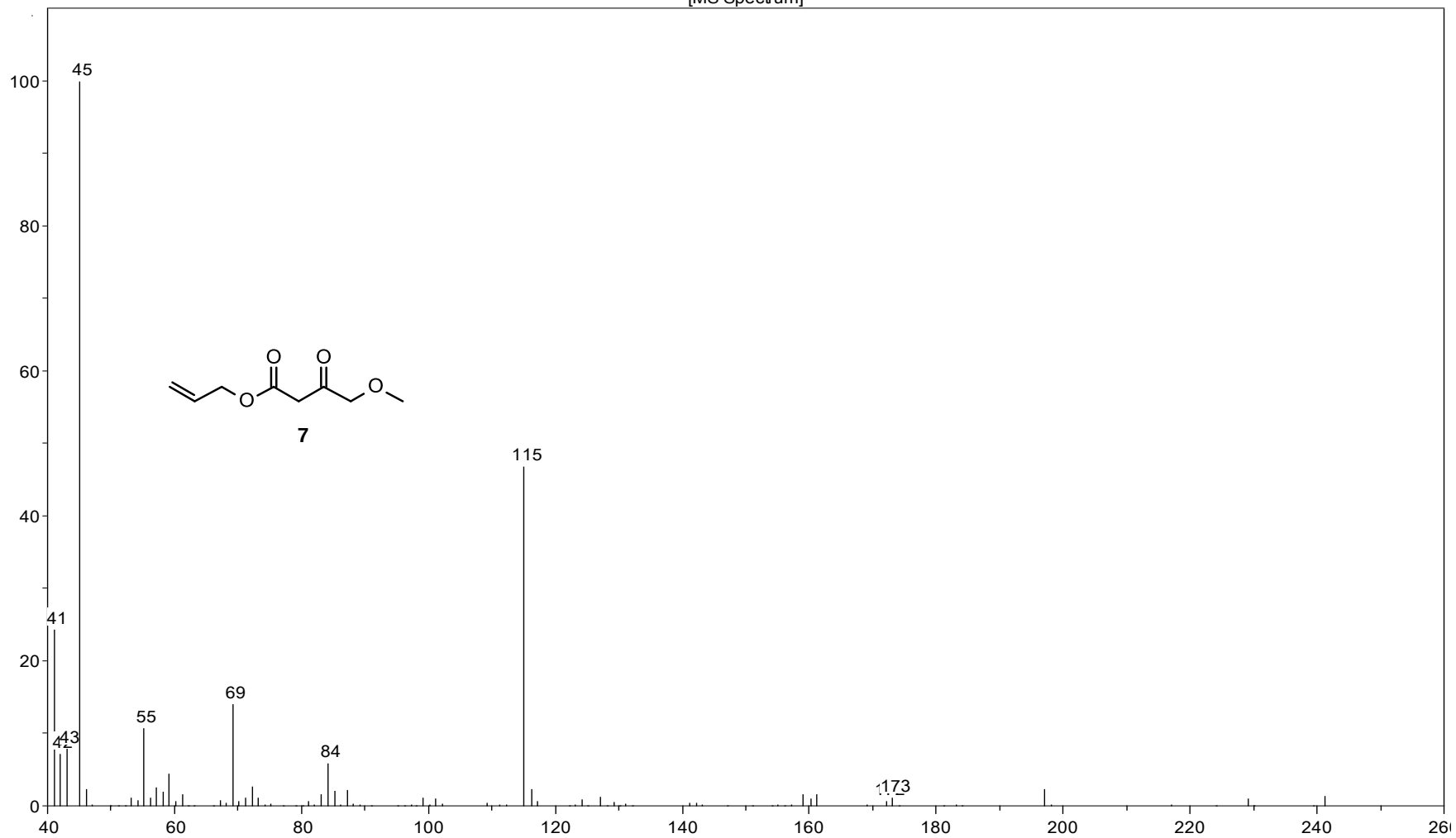
2.8.07, es-ams, Allylmethoxyacetoacetat nach Saeule, ca 50 mg, CDCl₃PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 12



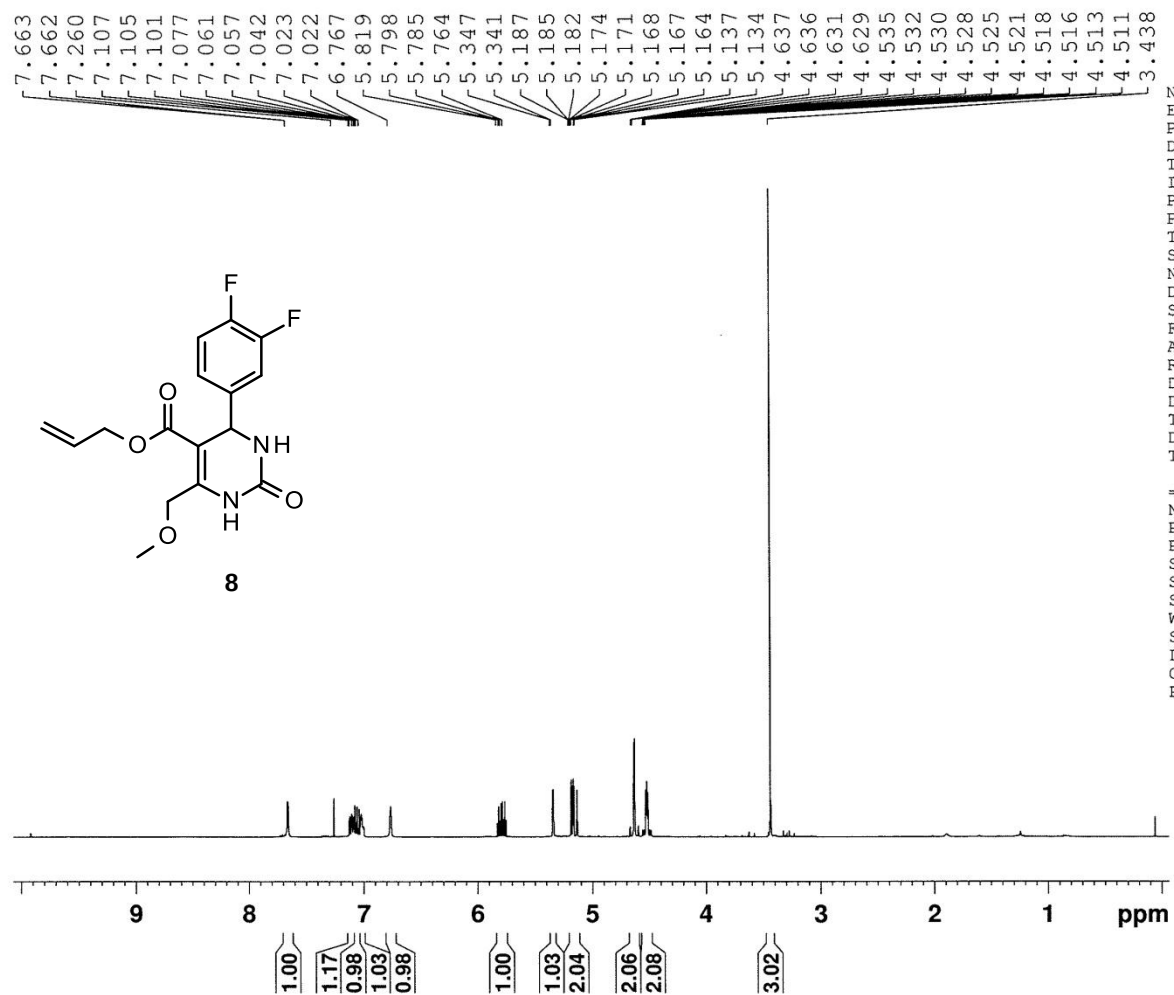
2.8.07, es-ams, Allylmethoxyacetoacetat nach Saeule, ca 50 mg, CDCl₃CDCl₃APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 12



[MS Spectrum]



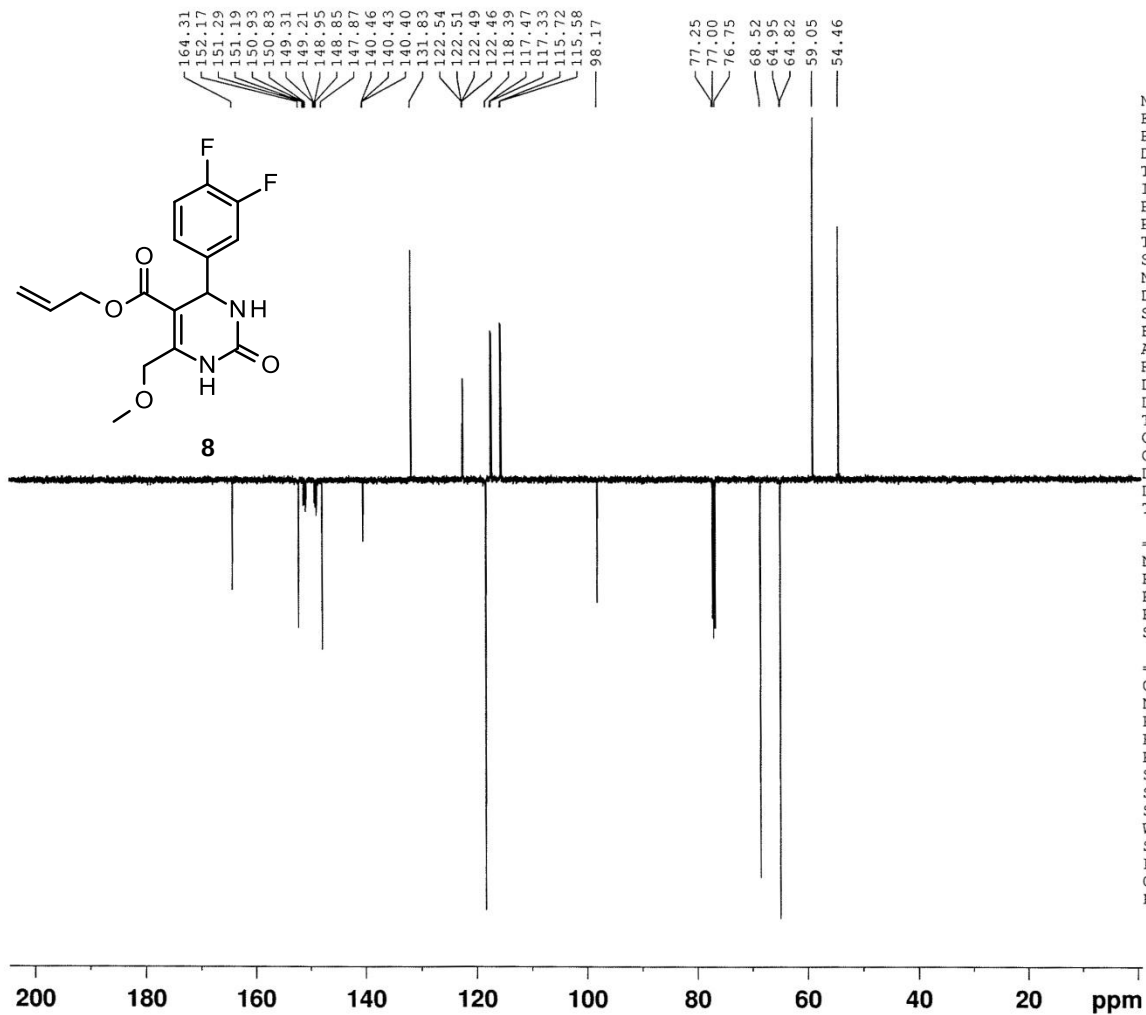
es agk7/ CDC13 / 1H



NAME es_agk7
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20110306
Time 15.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 89926
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8992.806 Hz
FIDRES 0.100002 Hz
AQ 4.9999914 sec
RG 90.5
DW 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.3 K
D1 4.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1337510 MHz
SI 65536
SF 500.1300132 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

es agk7/ CDC13 / APT



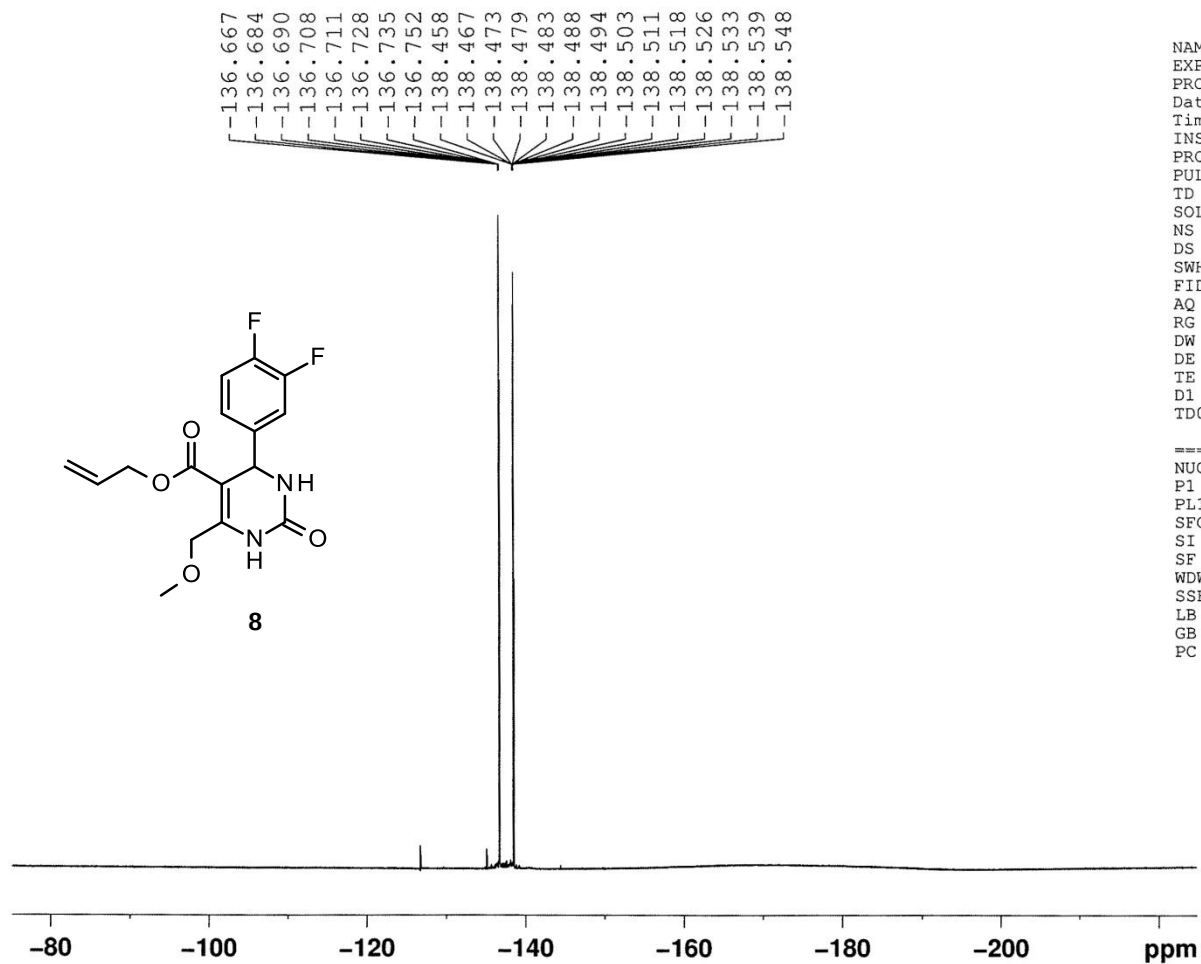
```

NAME          es_agk7
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20110306
Time          16.07
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       jmod
TD            111106
SOLVENT       CDC13
NS            415
DS            4
SWH           25839.793 Hz
FIDRES        0.232569 Hz
AQ            2.1499705 sec
RG            16384
DW            19.350 usec
DE            12.00 usec
TE            294.8 K
CNST2         145.0000000
CNST11        1.0000000
D1            2.00000000 sec
D20           0.00689655 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.50 usec
P2            19.00 usec
PL1           3.80 dB
SFO1          125.7706163 MHz

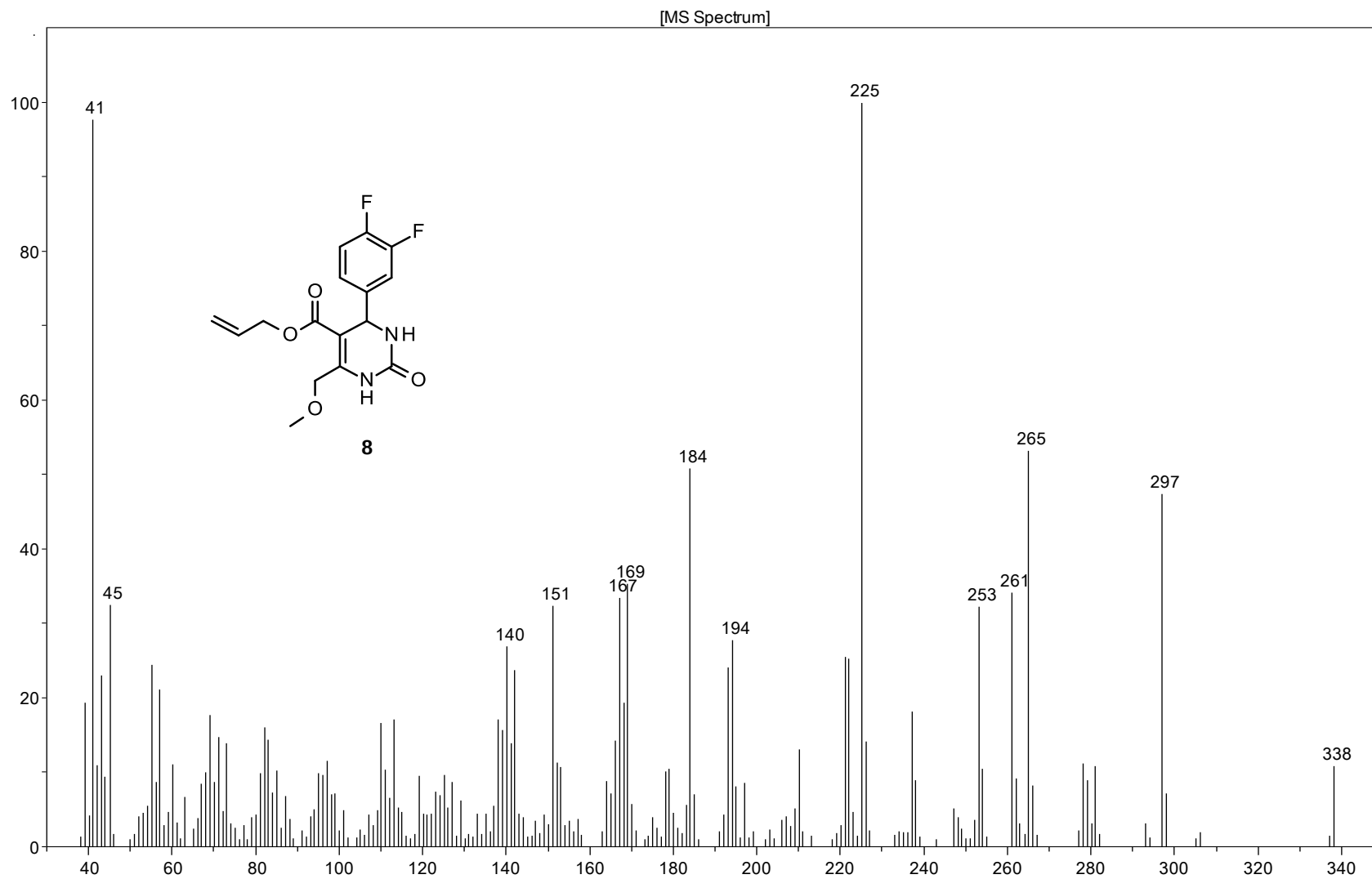
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         90.00 usec
PL2           0.30 dB
PL12          16.78 dB
SFO2          500.1320005 MHz
SI            32768
SF            125.7577965 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```

es agk7/ CDCl3 / 19F

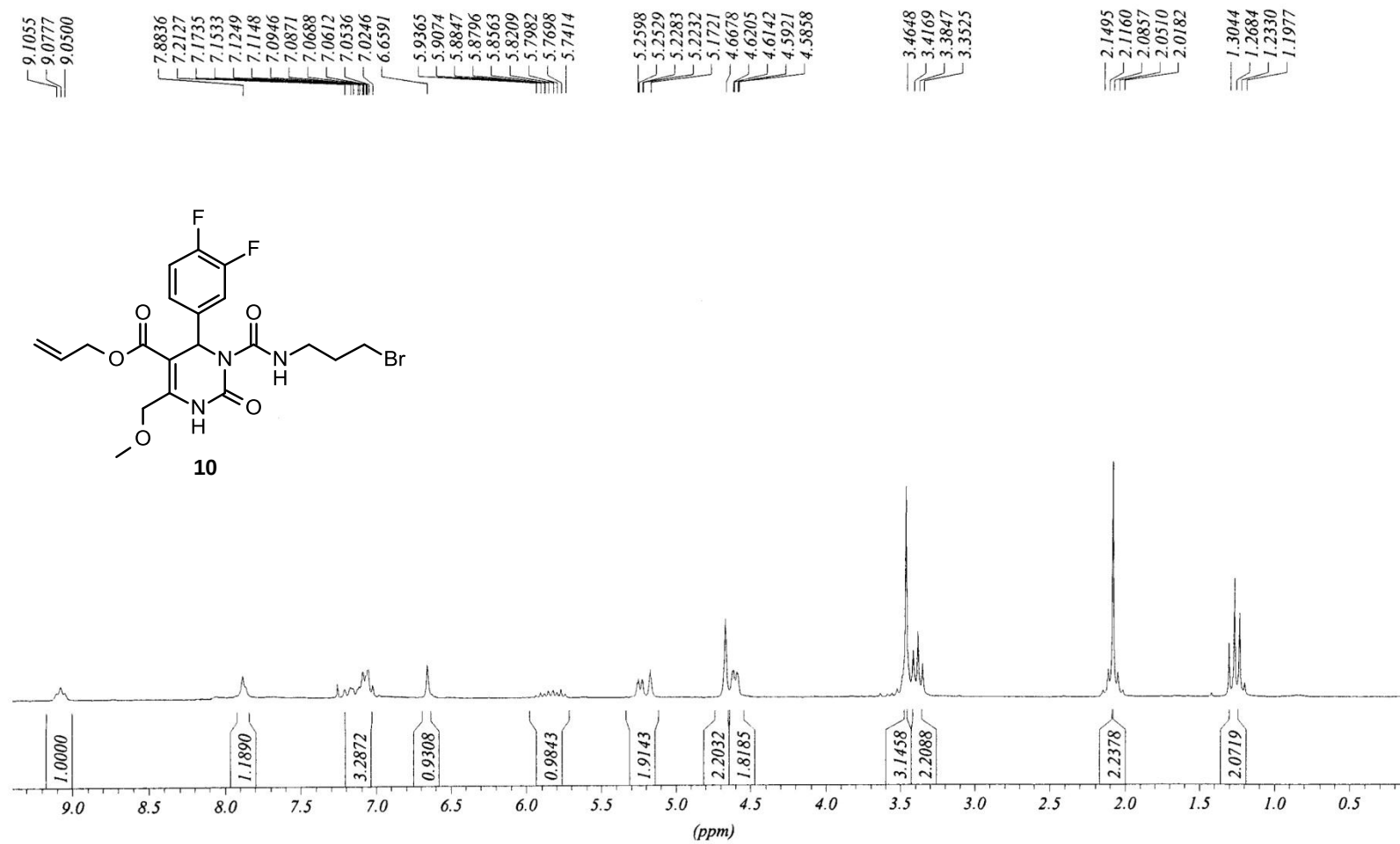


NAME es_agk7
EXPNO 8
PROCNO 1
Date_ 20110306
Time 15.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgflqn
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 70422.539 Hz
FIDRES 1.074563 Hz
AQ 0.4653627 sec
RG 512
DW 7.100 usec
DE 6.00 usec
TE 293.2 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

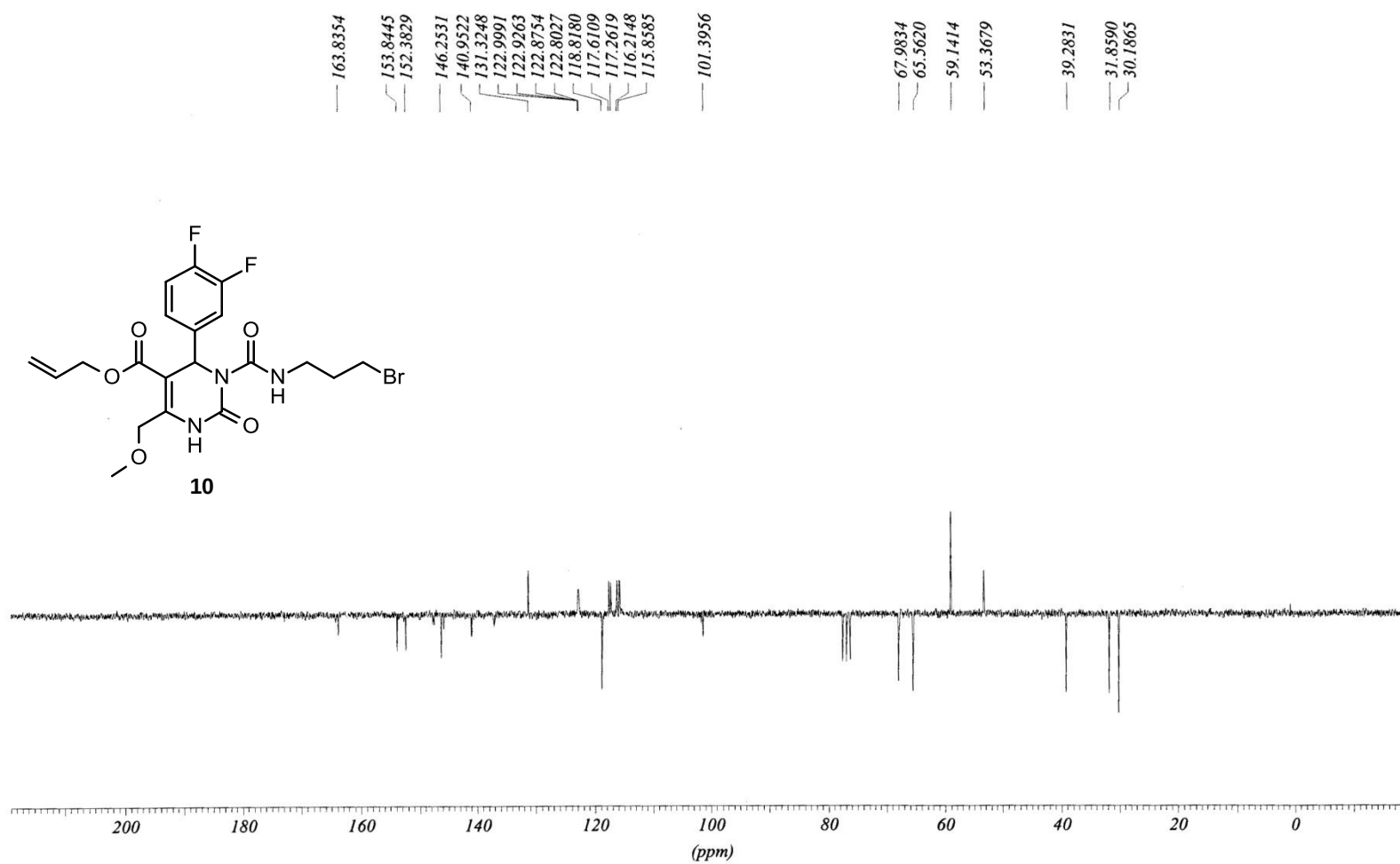
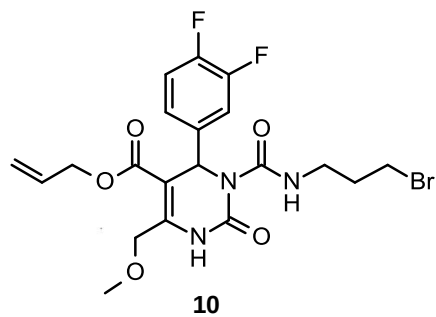
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 19F
P1 12.50 usec
PL1 -3.00 dB
SF01 470.5217731 MHz
SI 65536
SF 470.5923620 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00



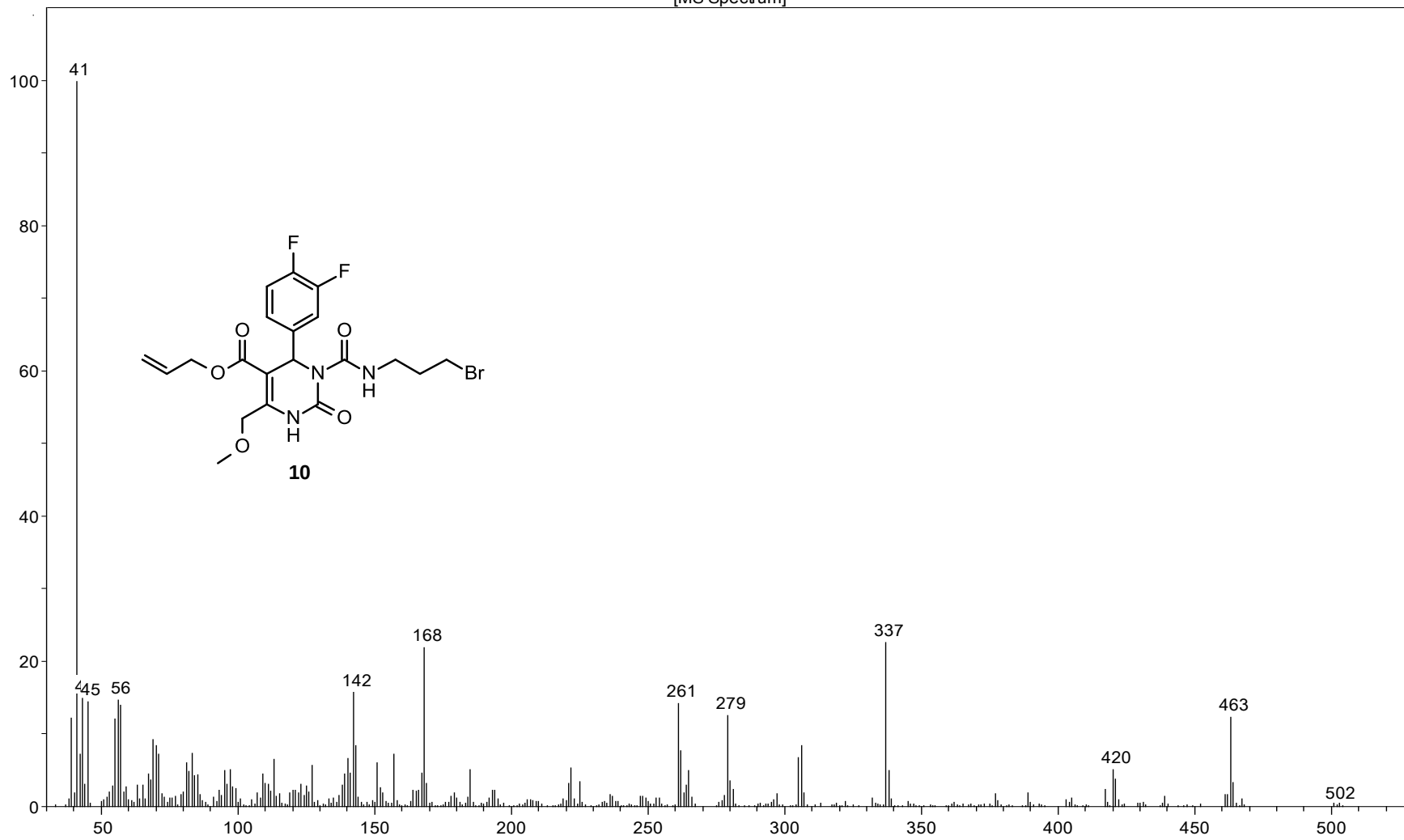
1.4.08, es-agkp7, exkl weissem NS, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 16 □



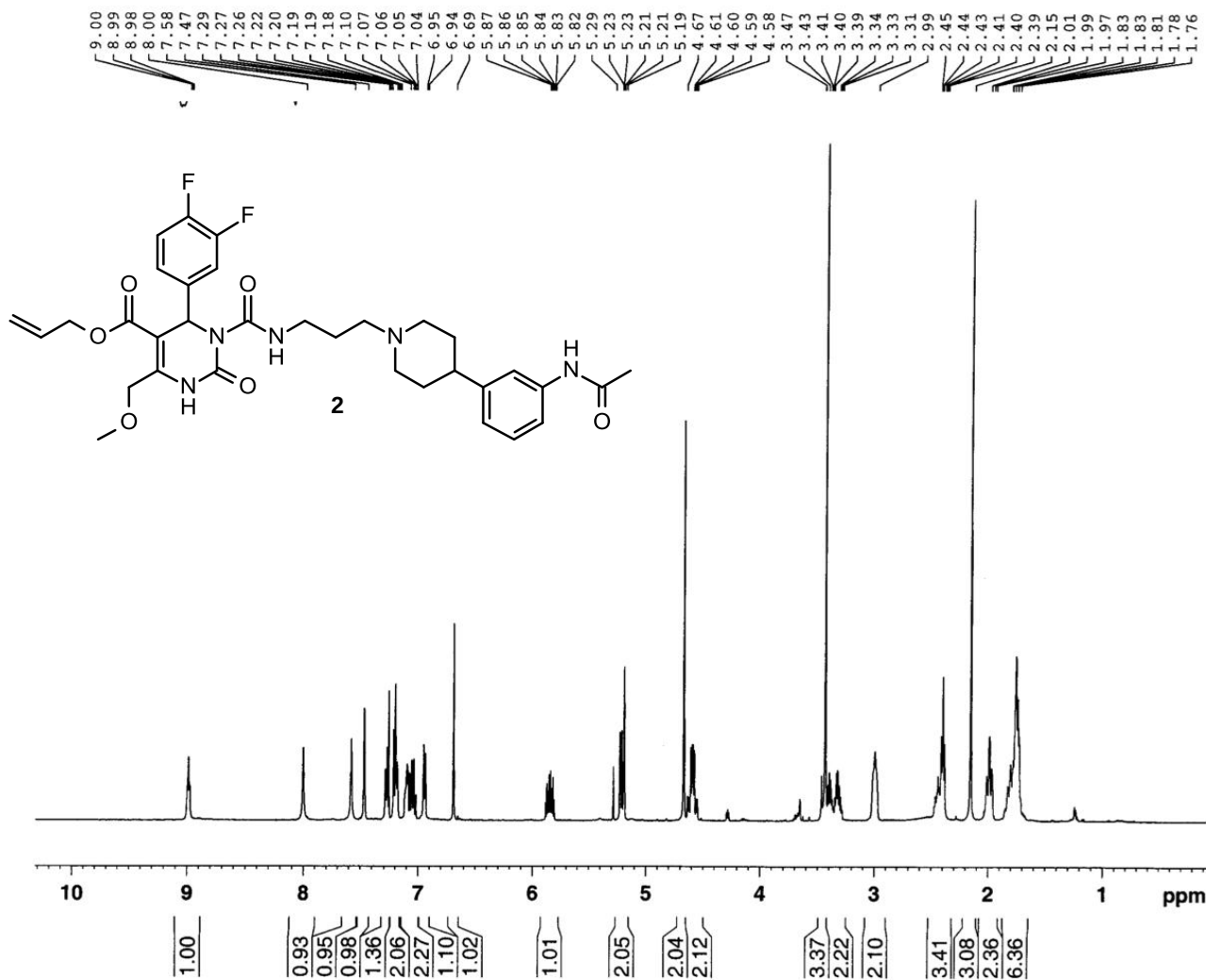
1.4.08, es-agkp7, exkl weissem NS, CDCI3 $\square$ C13APT CDCI3 opt/xwinnmr schirmer 16 $\square$



[MS Spectrum]



Evi1/CDC13 (MG 639)



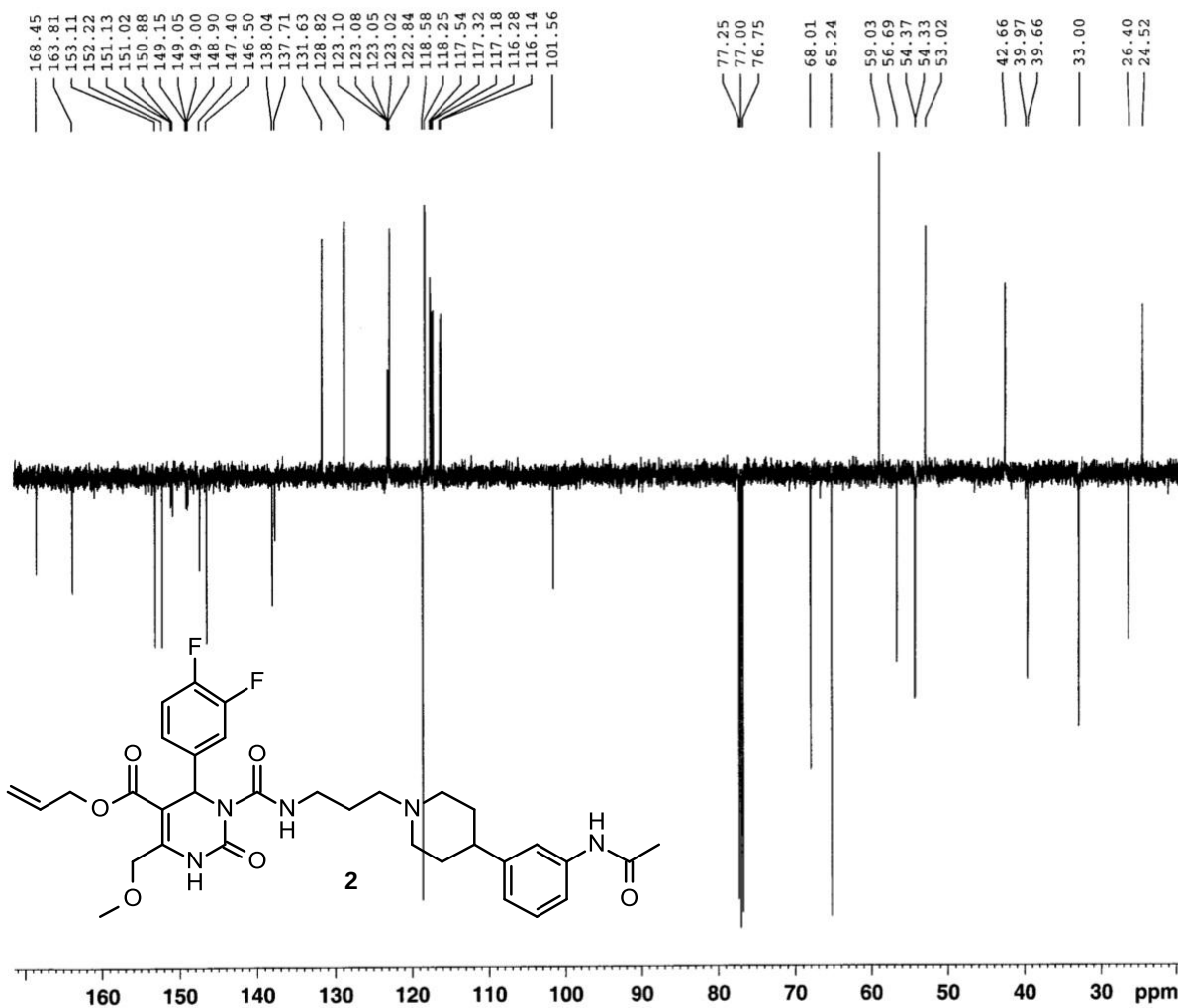
Current Data Parameters
NAME Evi1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090408
Time 18.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0895586 sec
RG 80.6
DW 62.400 usec
DE 6.00 usec
TE 293.0 K
D1 5.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 500.1300134 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Evil1/APT



Current Data Parameters
NAME Evil1
EXPNO 2
PROCNO 1

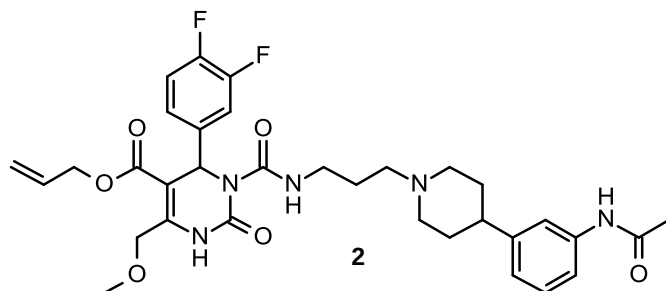
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090408
Time 18.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG jmod
TD 105816
SOLVENT CDCl3
NS 186
DS 4
SWH 26455.027 Hz
FIDRES 0.250010 Hz
AQ 1.9999913 sec
RG 16384
DW 18.900 usec
DE 6.00 usec
TE 293.9 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
d20 0.00689655 sec
DELTA 0.00001210 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
p2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SF01 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.30 dB
PL12 16.78 dB
SF02 500.1325006 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 125.7577983 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Evi1/CDC13/19F



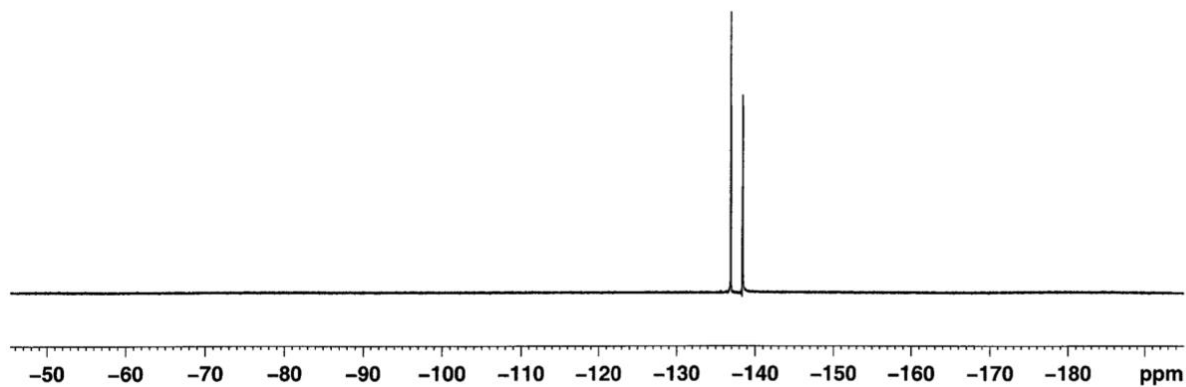
-136.85
-136.87
-136.87
-136.89
-136.91
-136.92
-136.93
-138.36
-138.37
-138.39
-138.40
-138.41
-138.42
-138.43
-138.44
-138.45

Current Data Parameters
NAME Evi1
EXPNO 8
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090409
Time 11.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgfglqn
TD 281682
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 70422.539 Hz
FIDRES 0.250007 Hz
AQ 1.9999993 sec
RG 574.7
DW 7.100 usec
DE 6.00 usec
TE 293.2 K
D1 5.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 19F
P1 12.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.5358175 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.5923620 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

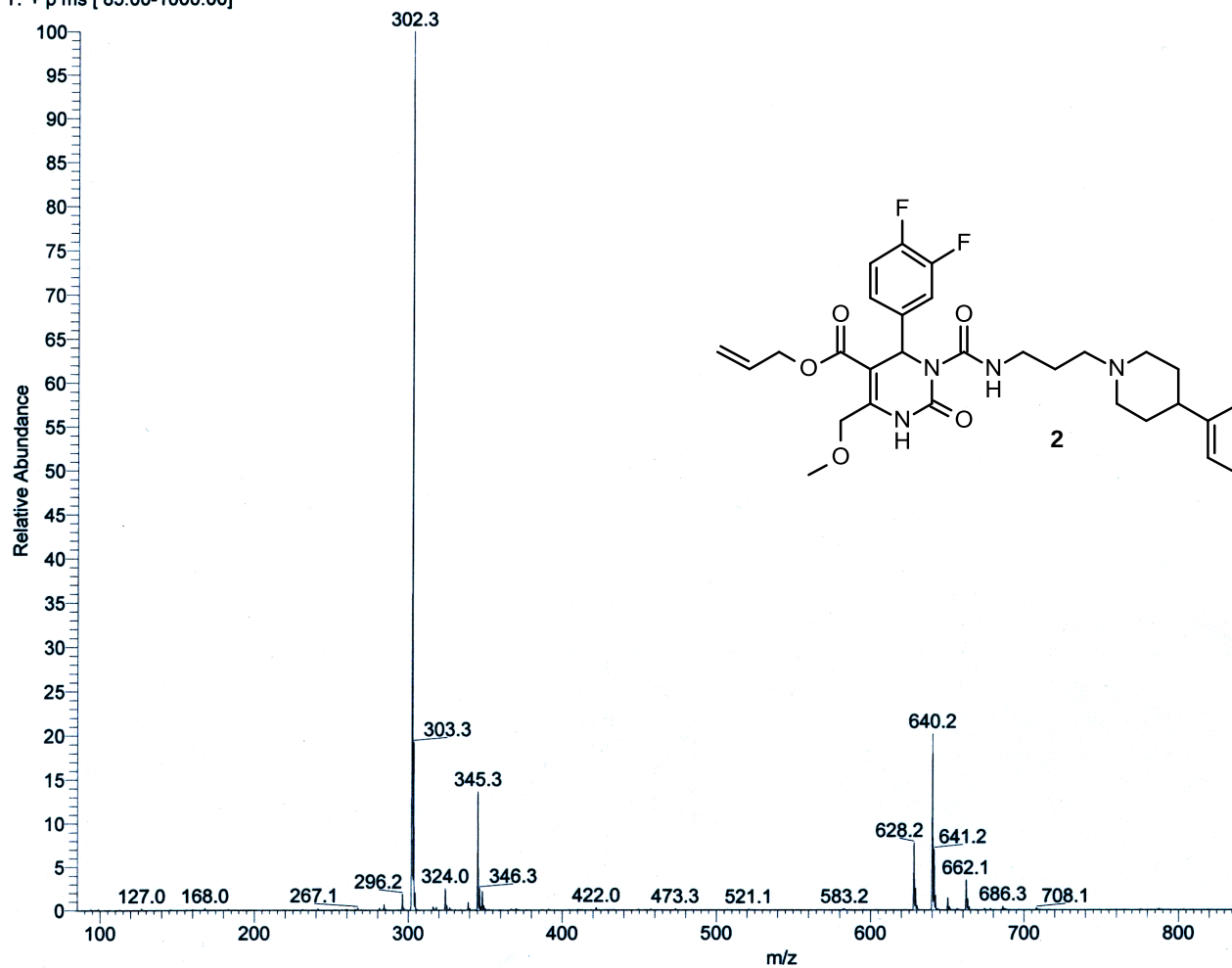


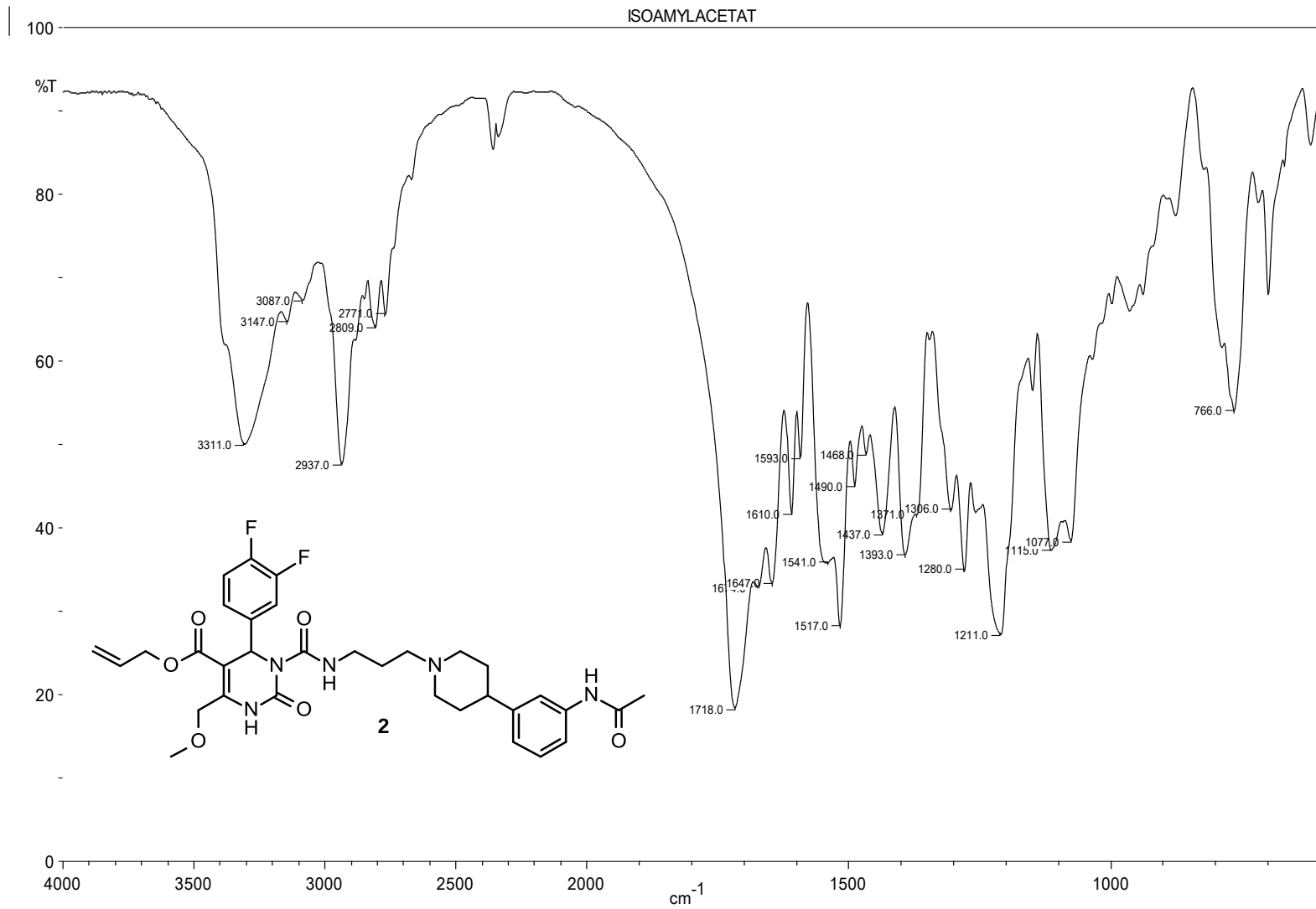
C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2
C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2 positive Mode

06/02/2008 06:38:46 PM

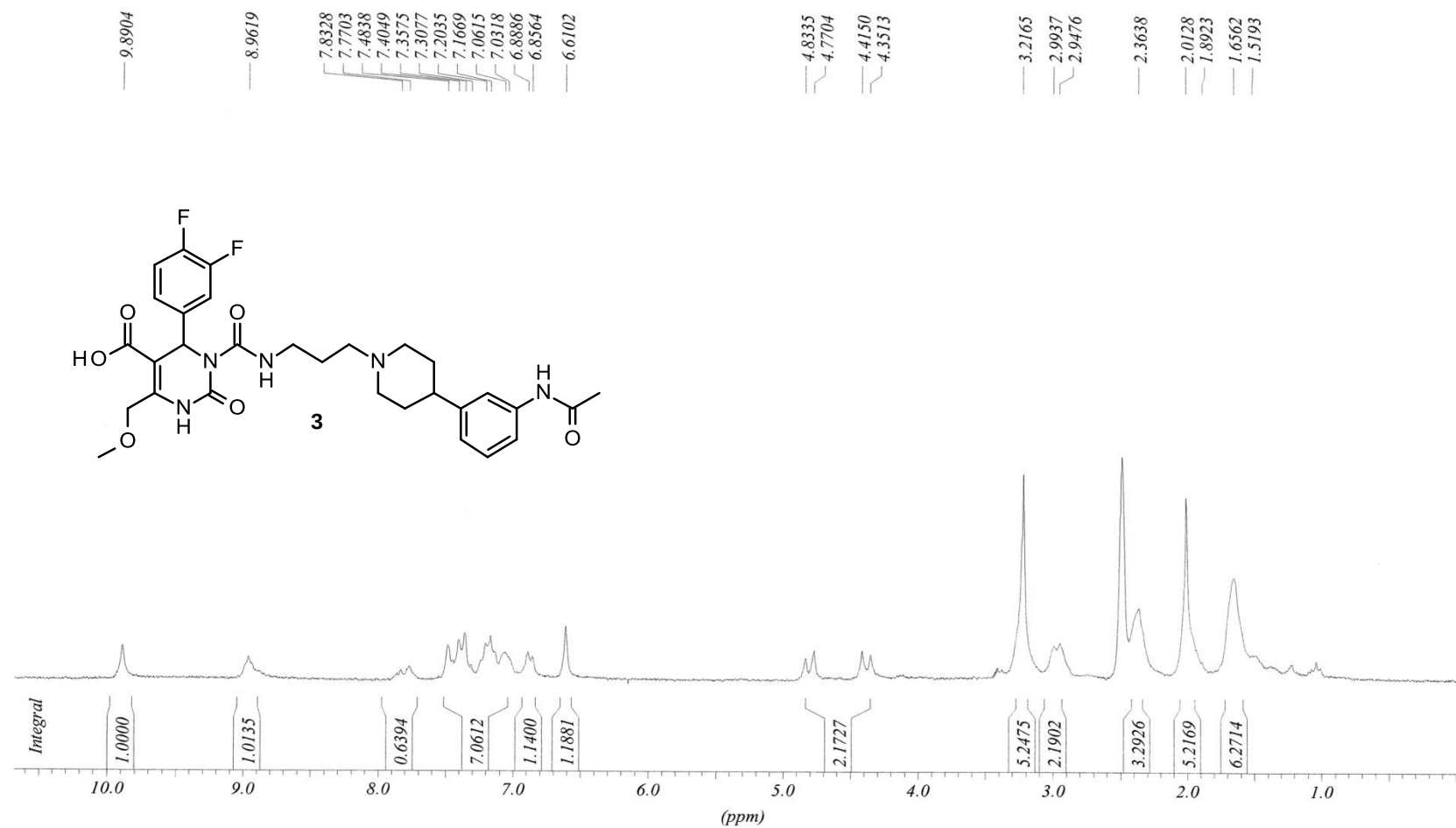
C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2.RAW

EVI_Allyl_2 #1-16 RT: 0.00-0.24 AV: 16 NL: 2.68E7
T: +p ms [85.00-1000.00]

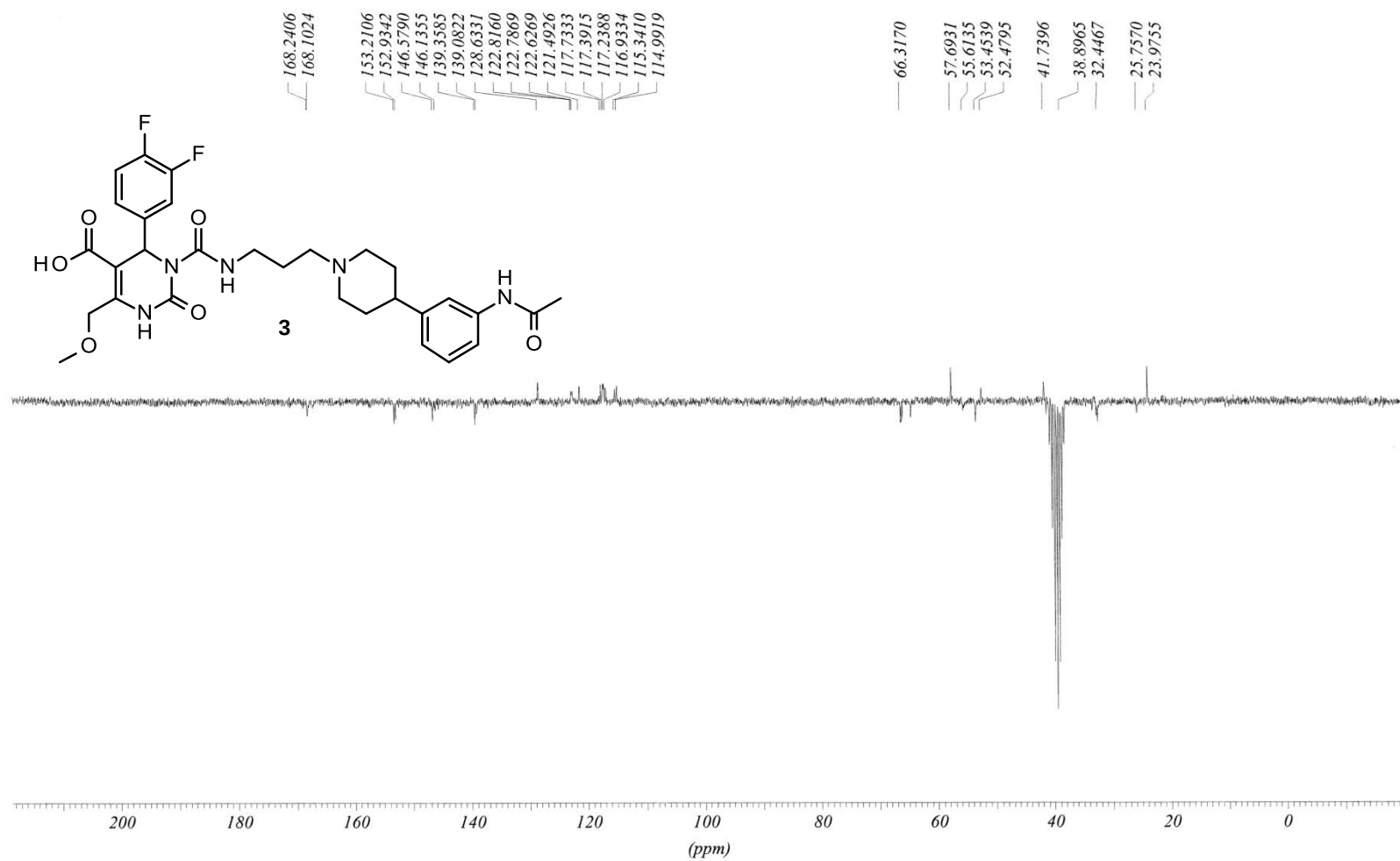




17.12.10, vw-sre, 12 mg, DMSO- d_6 PROTON 1H C-APT



1.3.11, es-sre5, 30 mg, DMSO- d_6 /C13APT DMSO opt/xwinnmr schirmer 56

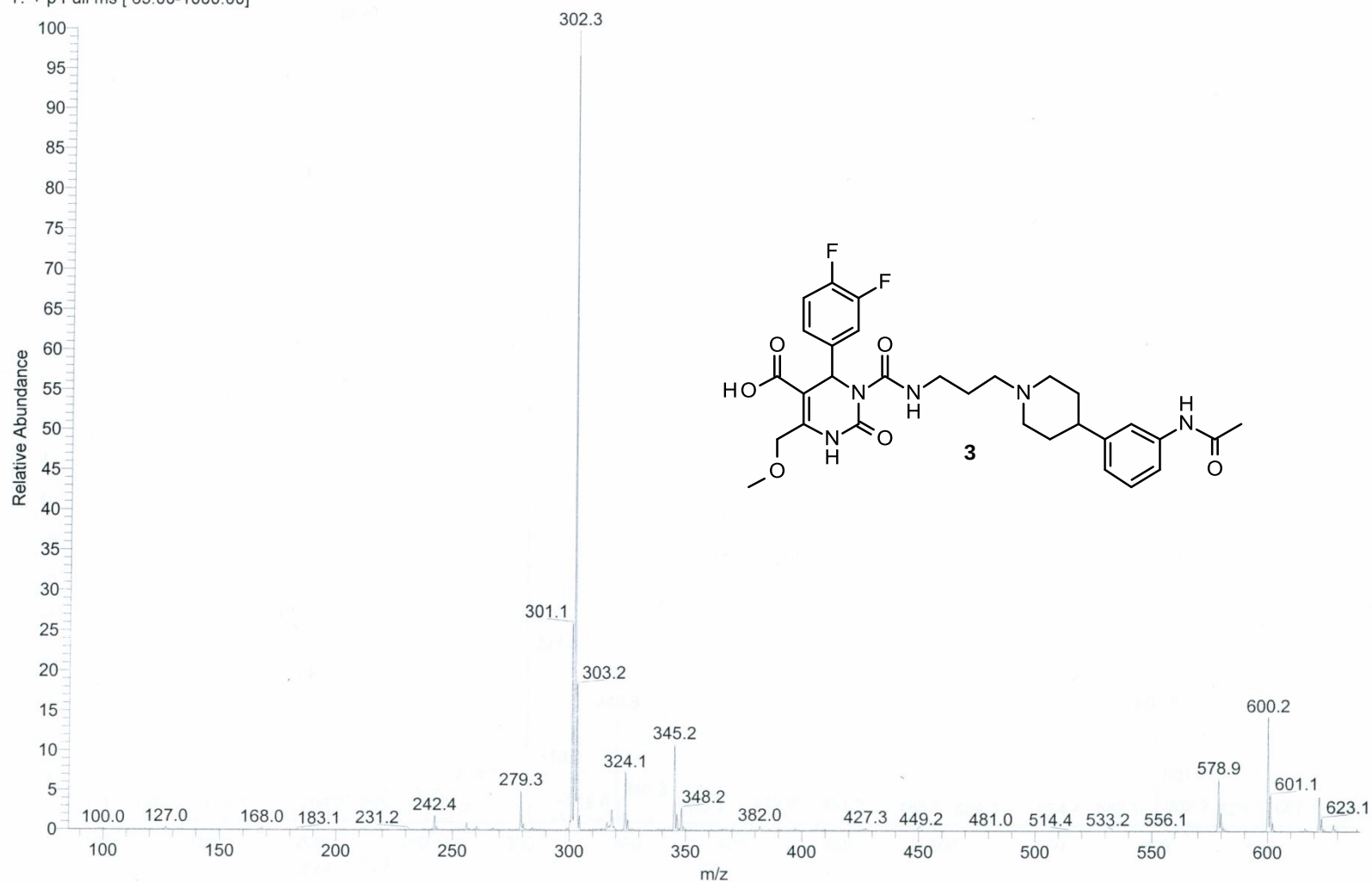


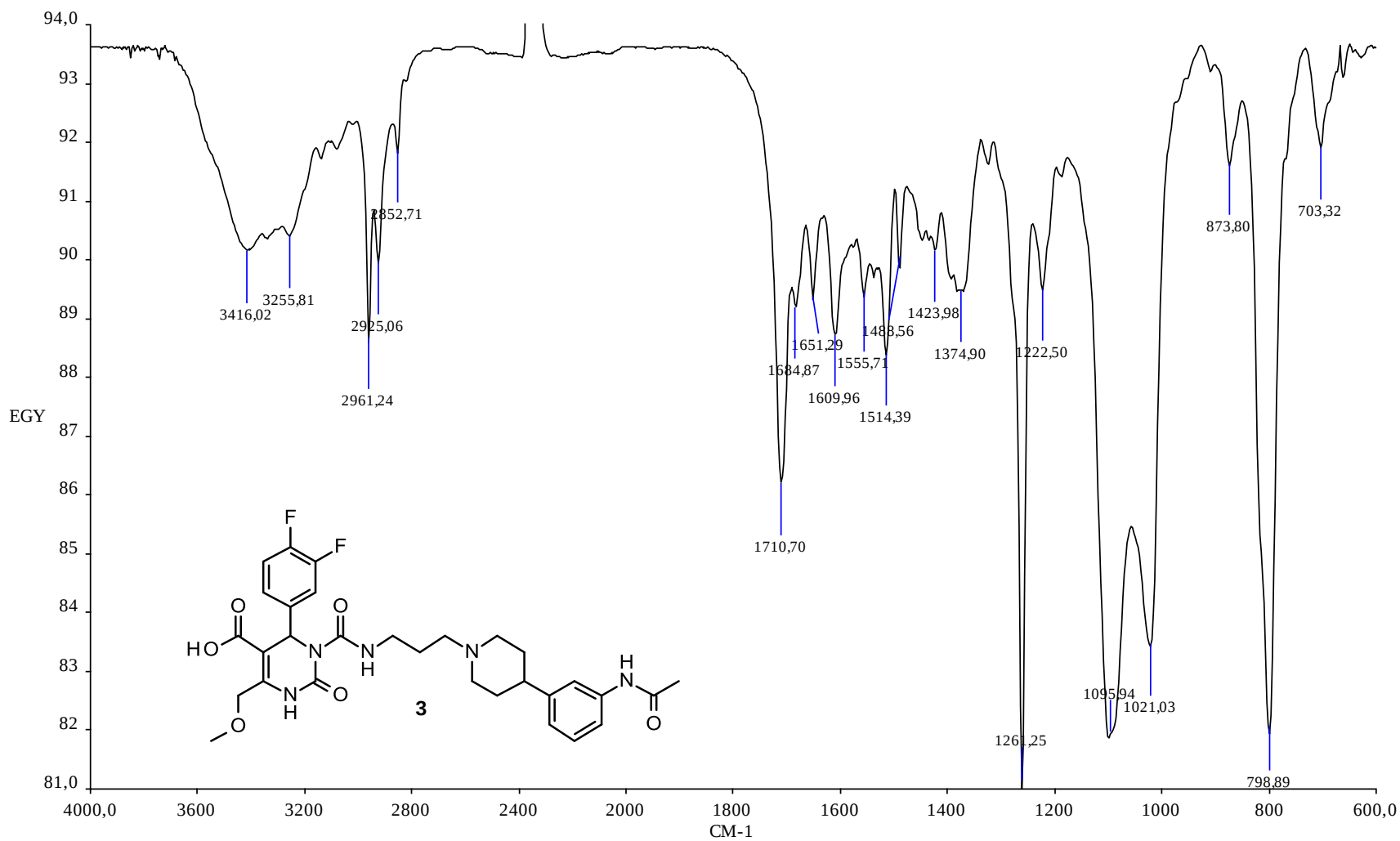
C:\Kratzel\SEPP080529_S
C:\Kratzel\SEPP080529_Saeure

05/29/2008 08:12:09 PM

C:\Kratzel\SEPP080529_S

SEPP080529_S #23-58 RT: 0.36-0.92 AV: 36 NL: 5.05E7
T: + p Full ms [85.00-1000.00]





5.4 Zusammenfassung

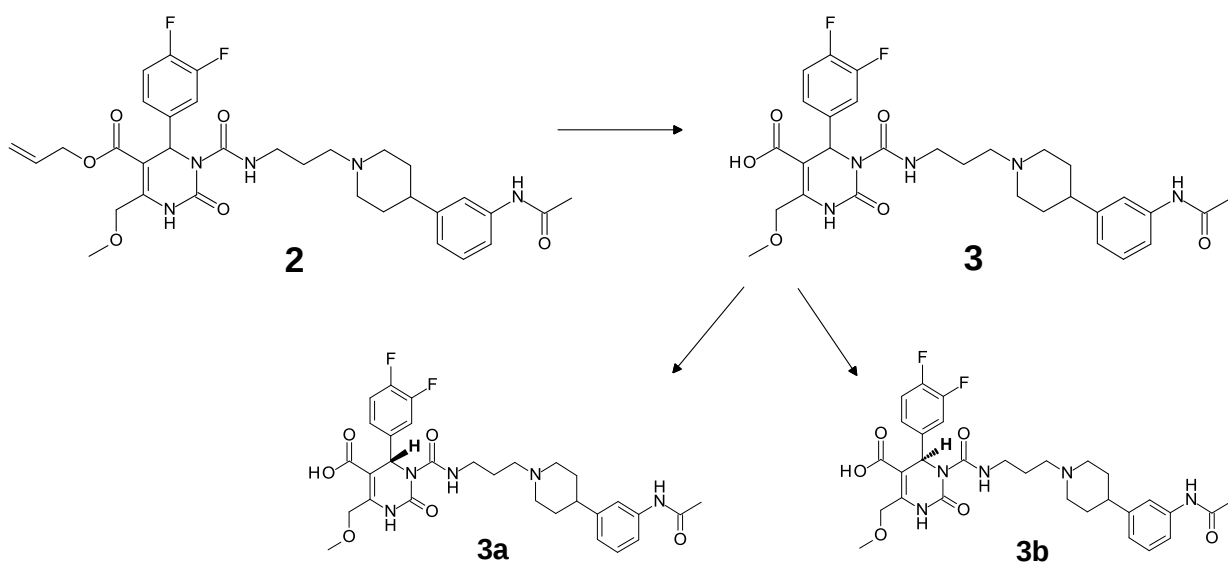
Studien der letzten Jahre zeigten vermehrt die bedeutende Rolle des MCH (Melanin-Concentrating Hormone) als orexigenes Neuropeptid in der Regulation der Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase.

Der hochpotente MCH-Rezeptor 1-Antagonist racSNAP-7941 führt im Tierversuch zu einer Appetithemmung und in Folge zu verminderter Gewichtszunahme, außerdem wird eine antidepressive und anxiolytische Wirkung vermutet.

Diese Ergebnisse steigern das Interesse an dem bis dato noch relativ unerforschten MCH 1-Rezeptor als Target für die Pharmakotherapie gegen Adipositas.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Herstellung eines chiralen MCH-Antagonisten (**3a**, **3b**) für PET-diagnostische Zwecke.

Dafür wurde ein dem racSNAP-7941 verwandtes Derivat, Allyl-SNAP (**2**) synthetisiert. Davon ausgehend galt es einen Syntheseweg zur freien Säure (**3**) zu finden, welche anschließend am AKH Wien als Precursor für die Herstellung von Radiotracern eingesetzt wird. Biodistributionsstudien an der Ratte mittels PET sollen weitere Informationen über den MCH-Rezeptor 1 und seine Liganden liefern.



Während die Umsetzung des Allyl-SNAP zur freien SNAP-Säure erfolgreich durchgeführt werden konnte, blieben Versuche zur Racemattrennung der SNAP-Säure mittels enantioselektiver DC leider erfolglos.

5.5 English Summary

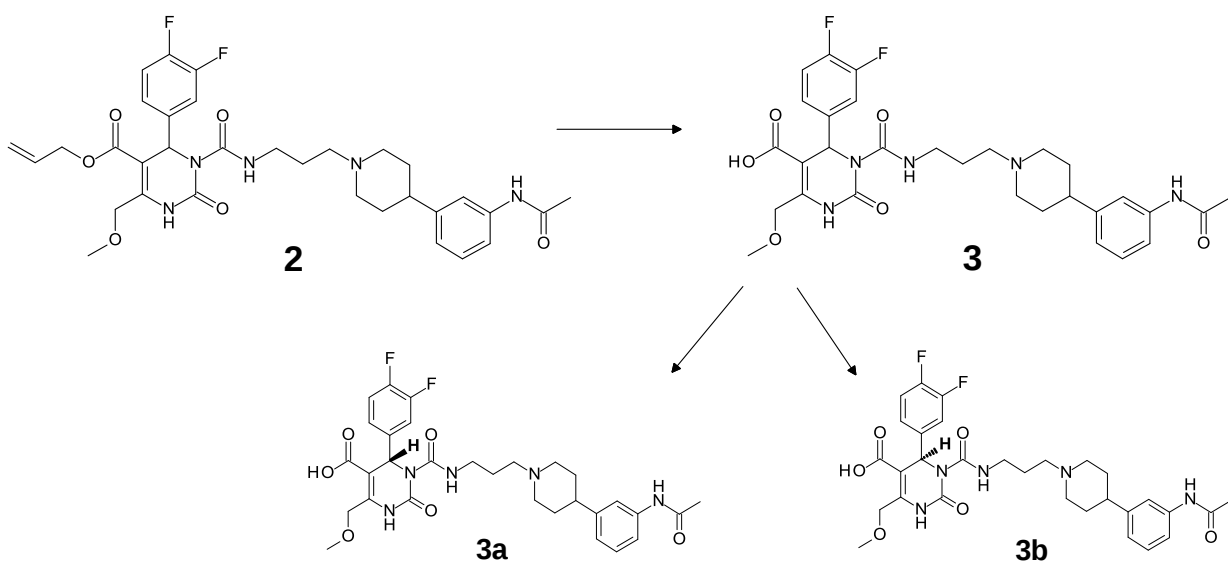
Recent studies demonstrated the important role of the orexigenic neuropeptide MCH (melanin-concentrating hormone) in the regulation of food intake and energy homeostasis.

The highly potent MCH 1-receptor antagonist racSNAP-7941 inhibits food intake, reduces weight gain in animal studies and is also suspected to have antidepressant and anxiolytic effects.

These results increased the interest in the currently relatively unexplored MCH 1-receptor as a target for anti-obesity pharmacotherapy.

The aim of this diploma thesis was the preparation of a chiral MCH-receptor antagonist (**3a**, **3b**) for PET-diagnostic purposes.

Therefore a derivate of racSNAP-7941, Allyl-SNAP (**2**) has been synthesized. Then it had to be established to SNAP-Acid (**3**), which will be a precursor for the radiosynthesis of PET-Tracers. Biodistribution studies should provide more detailed information on the MCH 1-receptor and its ligands.



It was possible to react the Allyl-SNAP to SNAP-Acid, but unfortunately the separation of the racemic SNAP-Acid into its enantiomers could not be achieved.

5.6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Verena Wieder
Geburtsdatum, -ort	30.08.1984, Feldkirch/Vorarlberg
Eltern	Mag. pharm. Brigitte Wieder Dr. jur. Erich Wieder
Geschwister	Dr. med. Ulrich Wieder, geb. 17.11.1977 Dr. med. Elisabeth Wieder, geb. 24.06.1980
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	Österreich

Ausbildung

10/02 – 05/13	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
09/94 – 06/02	Bundesgymnasium Feldkirch, altsprachlicher Zweig
09/90 – 06/94	Volksschule Feldkirch - Gisingen

Berufserfahrung

03/11 – 02/13	Studienassistentin am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese
seit 2002	regelmäßige Kinderbetreuung bei zwei Familien in Wien
2002-2011	diverse Promotiontätigkeiten (Agentur Neutor, u.a. Barista an der Jacobs Kaffeebar)

Fremdsprachen

Englisch
Französisch