



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Versuche zur Optimierung der enantioselektiven  
Synthese der SNAP-Säure – eine Vorstufe für das PET-  
Imaging des MCH-Rezeptors“

verfasst von

Alexandra Kitzler

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

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



## **Vorwort und Danksagung**

Die experimentellen Arbeiten im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von Oktober 2014 bis März 2015 durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlichst bedanken, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit begleitet und auch während des Studiums unterstützt haben.

Für die Ermöglichung der Diplomarbeit und für die freundliche und professionelle Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bei *ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer* bedanken. Darüberhinaus nahm er sich stets Zeit für meine Anliegen und trug durch seine Gelassenheit und Herzlichkeit zu einem familiären Arbeitsklima bei.

Besonderer Dank gebührt meinem Betreuer *Mag. Dr. Karem Shanab*, der mir während der praktischen Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand und für meine Fragen und Anliegen stets ein offenes Ohr hatte. Zusätzlich möchte ich mich für das freundliche Arbeitsklima und für die Hilfe beim Verfassen der Diplomarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei *Mag. Dr. Catharina Neudorfer* für ihre wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen bedanken, sowie allen Mitarbeitern des Departments für die gute Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich meinen *Eltern* für die Ermöglichung des zeitintensiven Studiums und für ihre unerlässliche und fürsorgliche Unterstützung danken.

Danke auch an meinen Bruder *Bernhard*, der mir vor allem während des Studiums durch sein ärztliches Fachwissen bei vielen Prüfungen geholfen hat.

Großer Dank gebührt auch meiner Schwester *Angelika* für ihre lebenswerte Stütze, insbesondere in den herausfordernden Situationen.

Meiner *Großmutter* möchte ich herzlich dafür danken, dass sie stets an mich geglaubt hat.

Des Weiteren möchte ich meiner Chefin *Mag. pharm Edith Huhold* und meinen *Arbeitskollegen* dafür danken, dass sie es mir ermöglicht haben, mein Studium neben der Arbeit abzuschließen.

Meinen liebsten Freundinnen *Tanja* und *Daniela* möchte ich für ihre aufrichtige Freundschaft, für ihr Verständnis und für ihre großzügige Hilfe danken.

Mein größter Dank von ganzem Herzen gilt meinem Freund *Johannes* für seine liebevolle Unterstützung, für seine stets positive Ausstrahlung, für seine Motivation und für seinen Rückhalt.

Alexandra Kitzler, Wien 2015

# Inhaltsverzeichnis

|         |                                                                                      |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Einleitung.....                                                                      | 11 |
| 1.1     | Übergewicht und Adipositas .....                                                     | 11 |
| 1.2     | Regelmechanismen der Nahrungsaufnahme .....                                          | 12 |
| 1.3     | MCH in Relation mit Adipositas .....                                                 | 14 |
| 1.4     | Melanin Concentrating Hormone (MCH).....                                             | 15 |
| 1.5     | Der MCH Rezeptor .....                                                               | 16 |
| 1.6     | Der MCH-1 Rezeptorantagonist SNAP-7941 .....                                         | 17 |
| 1.7     | Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....                                         | 19 |
| 1.7.1   | Definition .....                                                                     | 19 |
| 1.7.2   | Prinzip.....                                                                         | 20 |
| 1.8     | Anforderungen an die PET-Tracer .....                                                | 21 |
| 1.9     | Herstellung der Radionuklide mittels Zyklotron .....                                 | 22 |
| 1.9.1   | Radioaktive Markierung mit $^{11}\text{C}$ und $^{18}\text{F}$ .....                 | 23 |
| 1.9.1.1 | Einbau der $^{11}\text{C}$ -Radioisotope.....                                        | 23 |
| 1.9.1.2 | Einbau der $^{18}\text{F}$ -Radioisotope .....                                       | 26 |
| 2       | Eigene Untersuchungen .....                                                          | 29 |
| 2.1     | Zielsetzung.....                                                                     | 29 |
| 2.2     | Synthesen .....                                                                      | 32 |
| 2.2.1   | Synthese der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)<br>acetamid ( <b>5</b> ) ..... | 32 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2   | Synthese von Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat ( <b>9</b> ) .....                                                                                                    | 35 |
| 2.2.3   | Zusammenführung vom Grundkörper Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat mit der Seitenkette <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid zu Allyl-SNAP ( <b>10</b> ) ..... | 37 |
| 2.2.4   | Synthese von FE@SNAP ( <b>12</b> ).....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 39 |
| 2.2.5   | Synthese von <i>N</i> -{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid ( <b>15</b> ) .....                                                                                                                                                                                                             | 41 |
| 3       | Experimenteller Teil.....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 45 |
| 3.1     | Gerätedaten.....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 45 |
| 3.2     | Synthesen .....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 46 |
| 3.2.1   | Darstellung der Seitenkette <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid ( <b>5</b> ) .....                                                                                                                                                                                                                | 46 |
| 3.2.1.1 | Darstellung von <i>t</i> -Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester ( <b>1</b> ) .....                                                                                                                                                                                 | 46 |
| 3.2.1.2 | Darstellung von <i>t</i> -Butyl-4-(3-Aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester ( <b>2</b> ) .....                                                                                                                                                                                             | 47 |
| 3.2.1.3 | Darstellung von <i>t</i> -Butyl-4-(3-Acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester ( <b>3</b> ) .....                                                                                                                                                                                         | 48 |

|         |                                                                                                                                                                                                                    |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1.4 | Darstellung von <i>t</i> -Butyl-4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester <b>(4)</b> .....                                                                                                                 | 49 |
| 3.2.1.5 | Darstellung von <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid <b>(5)</b> .....                                                                                                                                      | 50 |
| 3.2.2   | Darstellung von Allyl-SNAP-7941 <b>(10)</b> .....                                                                                                                                                                  | 51 |
| 3.2.2.1 | Darstellung von Prop-2-en-1-yl 6-(brommethyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat <b>(7)</b> .....                                                                                | 51 |
| 3.2.2.2 | Darstellung von Prop-2-en-1-yl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat <b>(8)</b> .....                                                                             | 52 |
| 3.2.2.3 | Darstellung von Allyl-3-[(3-brompropyl)carbamoyl]-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat <b>(9)</b> .....                                                          | 53 |
| 3.2.2.4 | Darstellung von Prop-2-en-1-yl-(4 <i>S</i> )-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat <b>(10)</b> ..... | 54 |
| 3.2.3   | Darstellung von racFE@SNAP <b>(12)</b> .....                                                                                                                                                                       | 55 |
| 3.2.3.1 | Darstellung von 2-Fluorethyl-(4 <i>S</i> )-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat <b>(12)</b> .....   | 55 |
| 3.2.4   | Darstellung von <i>N</i> -{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid <b>(15)</b> .....                                                                                                                    | 56 |
| 3.2.4.1 | Darstellung von <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -(3-brompropyl)carbammat <b>(13)</b> .....                                                                                                                            | 56 |
| 3.2.4.2 | Darstellung von <i>tert</i> -Butyl- <i>N</i> -{3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbammat <b>(14)</b> .....                                                                                           | 57 |
| 3.2.4.3 | Darstellung von <i>N</i> -{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid <b>(15)</b> .....                                                                                                                    | 58 |

|     |                            |    |
|-----|----------------------------|----|
| 4   | Literaturverzeichnis ..... | 61 |
| 5   | Anhang.....                | 67 |
| 5.1 | Abkürzungsverzeichnis..... | 69 |
| 5.2 | Zusammenfassung .....      | 73 |
| 5.3 | English Summary .....      | 75 |
| 5.4 | Curriculum Vitae.....      | 77 |





# 1 Einleitung

## 1.1 Übergewicht und Adipositas

Obwohl Übergewicht und Adipositas zu den sogenannten „Wohlstandserkrankungen“ zählen, nimmt die Anzahl an erkrankten Menschen in Staaten mit schwachem und mittlerem Einkommen stark zu. Die häufigste Ursache liegt in der Kombination aus einem Überangebot an kalorienreichen Nahrungsmitteln, die hauptsächlich aus Fett und Zucker bestehen und einem zunehmenden Bewegungsmangel, basierend auf der Zunahme der Urbanisierung, Veränderung der Arbeitsweisen und Transportformen. Übergewicht und Adipositas stellen für die Bevölkerung ein ernstzunehmendes und ein weltweit schnell wachsendes Gesundheitsrisiko dar, so ist die Tatsache erschreckend, dass heutzutage mittlerweile mehr Menschen an den Folgen von Übergewicht und Adipositas sterben, als an Unterernährung.<sup>1, 2</sup>

Adipositas oder Fettsucht ist durch eine übermäßige Anreicherung von Fettgewebe im Körper charakterisiert und wird vor allem durch den Körpermassenindex (body mass index, BMI), einen Quotienten von Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), definiert.<sup>1</sup> Für die Diagnose legte die WHO geschlechtsunabhängig für Übergewicht einen BMI von  $\geq 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ , für Adipositas einen BMI von  $\geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$  fest.<sup>2</sup>

Neben dem BMI können auch weitere anthropometrische, wie Bauchumfang und Waist-Hip-Ratio, oder apparative Methoden, wie z.B. die bioelektrische Impedanzanalyse, herangezogen werden. Die genaue Analyse der Körperzusammensetzung durch apparative Methoden ist zwar genauer, allerdings führen die höheren Kosten und ein größerer Zeitaufwand zum hauptsächlichsten Einsatz des BMI in der klinischen Praxis.<sup>3</sup>

Übergewicht ist die Folge einer positiven Energiebilanz, welche sich durch das Verhältnis von Energiezufuhr und Energieverbrauch ergibt. Energie wird vor allem in Form von Triglyceriden im Fettgewebe gespeichert. Kommt es zu einer positiven Verschiebung des Energie-Gleichgewichts z.B. durch Aufnahme hochkalorischer Nahrung bzw. ein, durch Bewegungsarmut hervorgerufener, erniedrigter Verbrauch, über einen längeren Zeitraum, kommt es zu einem Wachstum der Energiespeicher und somit zu einer Vermehrung des Fettgewebes.<sup>1</sup>

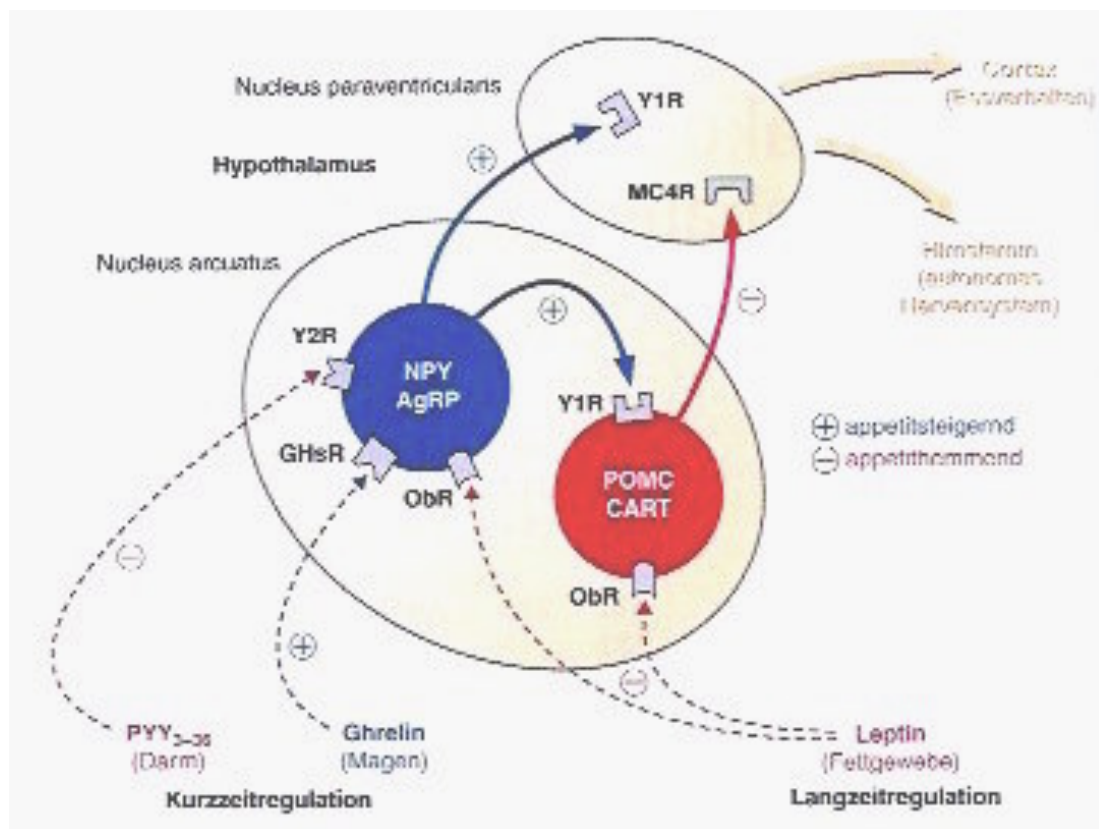
Aufgrund der vielen ernstzunehmenden Begleiterkrankungen, wie Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie und dem erhöhtem Risiko für Arthrosen und für bestimmte Krebsformen, rückt die Adipositas-Therapie immer mehr ins Zentrum der Forschung und Medizin.<sup>1</sup>

## **1.2 Regelmechanismen der Nahrungsaufnahme**

Sowohl die Kurz-, als auch die Langzeitregulation des Appetits werden über verschiedene Kernbereiche des Hypothalamus gesteuert. Die kurzzeitige Kontrolle ruft ein Sättigungsgefühl hervor und sorgt für die Beendigung der Mahlzeit, während die langfristige Kontrolle für eine langandauernde Sättigung verantwortlich ist und damit die Frequenz der Nahrungsaufnahme im Wesentlichen steuert.<sup>4</sup>

Das Peptidhormon Ghrelin wird vor jeder Nahrungszufuhr in der Magenwand im Rahmen der Kurzzeitregulation vermehrt freigesetzt. Im Hypothalamus bindet es an die Growth-Hormone-secretagogue-Rezeptoren (GHSR) und fördert die Aktivität der NPYergen Neuronen und der Agouti-Related-Peptide-Hormone (AGRP), die eine appetitssteigernde Wirkung entfalten. Mit der Nahrungsaufnahme sinkt wiederum die Bildung der orexigenen Mediatoren, stattdessen wird die Freisetzung der appetithemmenden, anorexigenen Mediatoren wie Cholezystokinin (CCK), Glucagon-like-Peptide (GLP-1 und GLP-2) und des Peptids YY<sub>3-36</sub> im Ileum, Colon und Rektum induziert, welche dem Körper ein Sättigungsgefühl signalisieren.<sup>1,4</sup>

Für die Langzeitregulation des Energiehaushaltes durch den Hypothalamus spielt die Größe des Fettdepots eine große Rolle.<sup>5</sup> Das Fettgewebe bildet proportional zu Zahl und Größe der Fettzellen das Protein Leptin, das durch Bindung an spezifische Leptinrezeptoren im Nucleus arcuatus, sowohl die POMC/CART-Neuronen stimuliert, als auch die NPY/AGRP-Neuronen hemmt. Durch diesen doppelten Effekt – Aktivierung eines anorexigenen und Blockierung eines orexigenen Systems – besitzt Leptin eine besonders starke appetithemmende Wirkung.<sup>1</sup>



**Abbildung 1:**<sup>1</sup> Hypothalamus: Kurz- und Langzeitregulation des Appetits

In den POMC/CART-Neuronen wird das aus der Vorstufe Proopiomelanocortin (POMC) hervorgehende  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) und der Cocaine/Amphetamine Related Transcript (CART) durch Leptin freigesetzt. Beide Mediatoren wirken appetithemmend. Die Nahrungsaufnahme wird durch die Aktivierung der Melanocortin-4 (MC4) – Rezeptoren durch  $\alpha$ -MSH im Hypothalamus vermindert und der Energieverbrauch durch Bindung an MC-3-Rezeptoren im

Zentralnervensystem erhöht. Dadurch wird eine negative Energiebilanz eingeleitet, die mit der Zeit zu einer Reduktion der Fettreserven führt. Schlussendlich wird die Leptinproduktion wieder eingestellt, wodurch sich der Regelkreis schließt. Weiters blockiert Leptin die Ausschüttung von Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptide der NPY/AGRP-Neuronen, wodurch deren appetitsteigernde Wirkung unterbrochen wird.<sup>1</sup>

In den letzten Jahren wurden weitere zahlreiche Faktoren identifiziert, bei denen es sich zu Teil um POMC nachgeschaltete Signalkaskaden zu handeln scheint. Neben den anorexigenen Mediatoren wie Brain Derived Neurotrophic Factor, Corticotroping-Releasing Factor, Glucagone Like Peptide1 und Serotonin, wurden die orexigenen Peptide Orexine und Melanin Concentrating Hormone (MCH) entschlüsselt.<sup>6</sup>

### **1.3 MCH in Relation mit Adipositas**

Qu et al<sup>7</sup> und Rossi et al<sup>8</sup> veranschaulichten die Beteiligung von MCH an der Appetitregulation, indem sie beobachteten, dass der Futterkonsum einer Ratte nach intraventrikulärer Verabreichung von MCH erheblich anstieg.

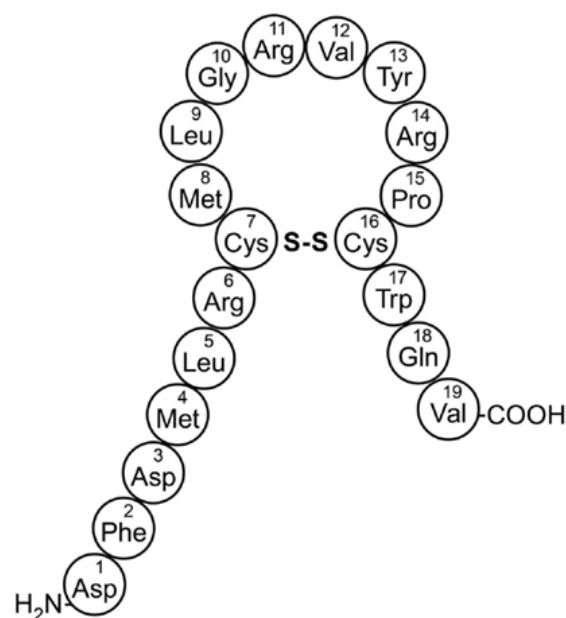
Die Arbeit von Shimada et al<sup>9</sup> veranschaulicht zusätzlich den Schlüsseffekt von MCH, in dem sie bei Mäusen das für MCH verantwortliche Gen entfernten und sowohl eine Gewichtsabnahme, als auch einen erhöhten Energieverbrauch beobachten konnten.

Für weitere Untersuchungen wurden transgene MCH-überexprimierende (MCH-OE) Mäuse gezüchtet, die MCH in doppelter Menge im lateralen Hypothalamus exprimierten. Im Gegensatz zu ihren genetisch unmodifizierten Artgenossen wiesen sie nach kürzester Zeit einen hyperphagischen, hyperglykämischen und hyperleptinämischen Zustand auf. Weiters konnte eine markante Insulinresistenz, charakterisiert durch einen signifikant erhöhten Plasmainsulinspiegel und eine reduzierte Antwort auf Insulingabe, beobachtet werden.<sup>10</sup>

Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und einer MCH-Überexprimierung liegt aufgrund dieser Erkenntnisse nahe und eröffnet durch Blockierung des MCH-1 Rezeptors einen neuen Therapieansatz im Kampf gegen die Fettleibigkeit.

## 1.4 Melanin Concentrating Hormone (MCH)

Melanin Concentrating Hormone (MCH) bzw. das Melanin-konzentrierende Hormon ist ein aus 19 Aminosäuren aufgebautes cyclisches Neuropeptid, mit einer intramolekularen Disulfidbrücke. Es entsteht proteolytisch aus dem 165 Aminosäuren umfassenden Vorläuferprotein Pre-ProMCH, aus dem ebenfalls das 19 Aminosäuren-lange NGE (Neuropeptide-glycine-glutamic-acid) und das 13 Aminosäuren-lange NEI (Neuropeptide-glutamic-acid-isoleucin) hervorgehen. Bemerkenswerter Weise stimmt dieses Peptid in seiner Aminosäuresequenz bei Mensch, Maus und Ratte vollkommen überein, was auf eine hohe evolutionäre Beständigkeit deutet.<sup>11</sup>



**Abbildung 2:** <sup>15</sup> humanes MCH

Erstmals wurde es 1983 von Kawauchi et al<sup>12</sup> als 17 Aminosäuren langes Hormon aus der Hypophyse von Knochenfischen isoliert. Bei diesen Fischen nimmt es die Rolle des Gegenspielers von  $\alpha$ -MSH ein und wirkt so der Melanin-verteilenden Wirkung von  $\alpha$ -MSH entgegen.<sup>13</sup> Es führt somit durch

Aggregation der Melanocyten zu einer Aufhellung der Haut und ist damit für die Hintergrundanpassung der Fische verantwortlich.<sup>14</sup>

MCH wird hauptsächlich im lateralen Hypothalamus und in der Zona incerta produziert und übernimmt, wie bereits erwähnt, beim Essverhalten, bei der Nahrungsaufnahme, der Gewichtskontrolle und im Energiehaushalt eine wichtige Schlüsselrolle. Weiters ist es bei vielen physiologischen Prozessen wie Emotionen, Erregung und dem Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt.<sup>15</sup>

## **1.5 Der MCH Rezeptor**

Der MCH-1 Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) der Rhodopsin-Familie<sup>16</sup> und wurde erst 1999 als physiologisches Target im dorsomedialen hypothalamischen Nucleus und im ventromedialen Hypothalamus für MCH erkannt.<sup>17,18</sup>

In früheren Studien konnte der MCH-1 Rezeptor bereits aus dem Gehirn von Mensch und Ratte isoliert und sein Aufbau entschlüsselt werden, allerdings blieb seine Funktion unentdeckt.<sup>19, 20</sup> Aufgrund seiner großen strukturellen Ähnlichkeit zu den Somatostatin-Rezeptoren wird er auch als Slc-1- (Somatostatin-Receptor like clone 1) oder als GPR24-Rezeptor bezeichnet.<sup>18</sup> Der humane MCH-1 Rezeptor besteht aus 353 Aminosäuren und ist in seiner Aminosäuresequenz erstaunlicherweise mit >96% mit der Sequenz von Ratte, Hund, Affe und Maus ident.<sup>20, 21</sup>

Die Arbeit von Saito et al<sup>18</sup> veranschaulicht, dass der MCH-1 Rezeptor ein hochspezifisches Target für MCH ist, da MCH von Melanocortinrezeptoren nicht erkannt und umgekehrt  $\alpha$ -MSH nicht vom MCH-1 Rezeptor angenommen wird. Daraus lässt sich ableiten, dass die entgegengesetzte Wirkung der beiden Peptide, ausgehend von der Aktivierung zwei unterschiedlicher Rezeptoren, aus der Konvergenz der Signalwege resultiert.<sup>18</sup>

Um die Auswirkung von MCH über den MCH-1 Rezeptor auf den Energiestoffwechsel und auf Fettleibigkeit noch gezielter untersuchen zu

können, züchteten zwei Arbeitsgruppen Marsh et al<sup>22</sup> und Chen et al<sup>23</sup> unabhängig voneinander MCH-1 Rezeptor knockout Mäuse (MCH1r<sup>-/-</sup>). Bemerkenswerter Weise waren die MCH1r<sup>-/-</sup> Mäuse unter normalen Futterbedingungen hyperphag, dennoch hatten sie ein normales Körpergewicht oder waren abgemagert. Im Gegensatz zu den Wildtype-Mäusen wiesen sie einen geringeren Körperfettanteil, sowie niedrigere Leptin- und Insulin-Plasmaspiegeln auf. Dies ließ sich auf einen veränderten Metabolismus und Hyperaktivität zurückführen. Zusätzlich führte eine chronische zentrale MCH-Infusion bei den nicht-modifizierten Artgenossen zu Hyperphagie und zu leichter Adipositas, während bei MCH1r<sup>-/-</sup> Mäusen kein Effekt zu beobachten war.<sup>22, 23</sup>

Kurze Zeit später wurde ein weiteres Target für MCH, der aus 340 Aminosäuren bestehende MCH-2 Rezeptor, im Menschen gefunden, jedoch konnte dieser nur in drei weiteren Spezies, wie Hund, Katze, Frettchen und Affe nachgewiesen werden.<sup>24</sup> Beide MCH-Rezeptoren stimmen nur zu 38% in ihrer Aminosäuresequenz überein, weswegen unterschiedliche Aufgaben nahe liegen.<sup>25, 26</sup>

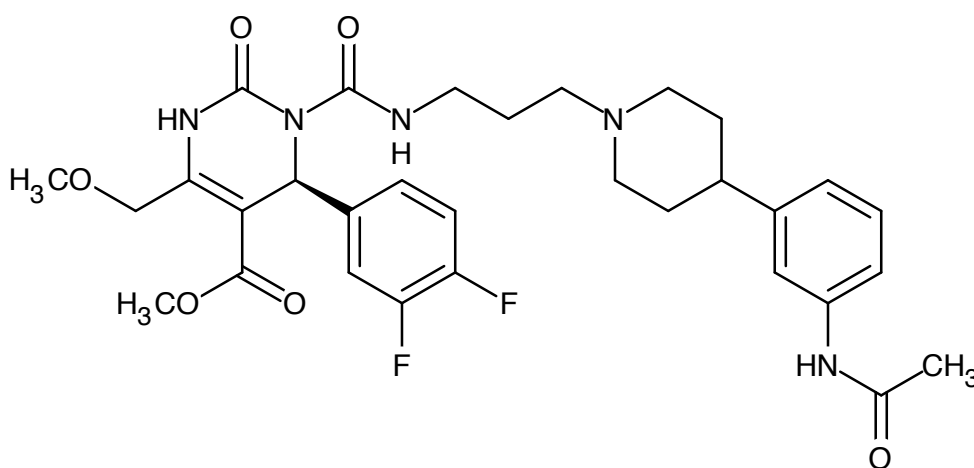
Die Tatsache, dass bei Ratten oder Mäusen keine Expression für den MCH-2 Rezeptor gefunden wurde, erschwert zusätzlich die Untersuchungen hinsichtlich der Funktionalität. Aus diesem Grund wurden transgene MCHR1R2 Mäuse gezüchtet, die im Gegensatz zu ihren nicht-modifizierten Artgenossen einen geringeren Appetit aufwiesen und somit weniger fraßen. Durch diese Beobachtung liegt die Vermutung nahe, dass MCH durch seine beiden Rezeptoren eine entgegengesetzliche Wirkung ausübt.<sup>27</sup>

## **1.6 Der MCH-1 Rezeptorantagonist SNAP-7941**

Die Arbeiten von Marsh et al<sup>22</sup> und Chen et al<sup>23</sup> zeigen im Besonderen, die Bedeutung und Beteiligung des MCH-1 Rezeptor an übermäßigem Nahrungsverzehr und der Entstehung von Fettsucht. Weitere Untersuchungen veranschaulichten, dass die intracerebrokale Verabreichung von MCH sowohl Hyperphagie, als auch eine

Gewichtszunahme induzierte. Aufgrund dieser Erkenntnisse rückte die Suche nach einem selektiven MCH-1 Rezeptorantagonist in den Mittelpunkt der Forschung.

Der patentierte, kompetitive MCH-1 Rezeptorantagonist SNAP-7941, entwickelt von der Firma Synaptic Pharmaceutical, besitzt eine effektive, anorektische Wirkung und weist eine 1000-fach höhere Affinität zum MCH-1 Rezeptor verglichen mit dem MCH-2 Rezeptor auf.<sup>28</sup>



**Abbildung 3:** SNAP-7941

Die Auswirkungen von SNAP-7941 auf den Energiehaushalt und Essverhalten wurde von Borowski et al<sup>28</sup> anhand diverser Tierversuche eruiert. Durch eine systemische Vorbehandlung mit dem selektiven MCH-1 Rezeptorantagonist wurde eine erhöhte Nahrungszufuhr bei Ratten, die MCH intracerebrokal verabreicht bekommen haben, unterdrückt werden. Weiters wurde beobachtet, dass der Verzehr von gesüßter Milch abhängig von der verabreichten Menge an SNAP-7941 vermindert wurde. Erstaunlicherweise konnte bei 3 mg/kg intraperitonealer Injektion eine Abnahme der Konsumation um 13 %, bei der zehnfachen Dosierung (30 mg/kg) bereits eine Abnahme um 59 % festgehalten werden. Durch die Behandlung mit SNAP-7941 konnte verglichen mit dem Appetitzügler D-Fenfluramin, ein fluoriertes Amphetamin-Derivat, eine konstante und höhere Gewichtsreduktion bei diät-induzierten fettleibigen Mäusen erreicht werden.

Eine mögliche Toxizität ausgehend von diesem Antagonisten und eine dadurch indizierte Nahrungsverweigerung und Gewichtsverlust konnte durch einen Nieren- und Leberfunktionstest, sowie einer Blutuntersuchung vernachlässigt werden.

Hinsichtlich des Einflusses von MCH auf das Essverhalten und auf den Stoffwechsel wird der in dieser Studie zu beobachtende Gewichtsverlust durch den Einfluss von SNAP-7941 auf die geringere Nahrungsaufnahme oder einer erhöhten Metabolismusrate oder beider Faktoren zugeschrieben.

Borowski et al<sup>28</sup> schreibt diesem MCH-1 Rezeptorantagonisten ebenso antidepressive und anxiolytische Wirkungen zu, doch die Arbeitsgruppe von Basso et al<sup>29</sup> kann durch ihre Arbeit und Tierversuche diese Hypothese nicht stützen.

## **1.7 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

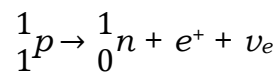
### **1.7.1 Definition**

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), einer nicht-invasiven, nuklearmedizinischen Methode, können physiologische und biochemische Vorgänge, unter anderem Stoffwechselverläufe, aber auch pathologische Zustände im Körper mit radioaktiv markierten Verbindungen, sogenannten PET-Tracern, veranschaulicht werden.<sup>30, 31</sup>

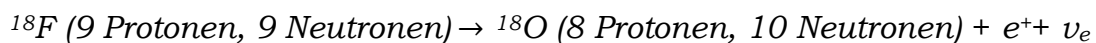
Das Fortschreiten der technischen Entwicklung und die erfolgreiche Etablierung zahlreicher PET-Tracer ermöglichen heutzutage ein breites Einsatzspektrum für das PET-Verfahren. So lassen sich mittlerweile viele Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Tumorerkrankungen oder Alzheimer mit Hilfe der PET-Technik präzise diagnostizieren.<sup>32</sup> Weiters können im Organismus metabolische Abläufe und Verteilungsprozesse untersucht, sowie nichtinvasive Rezeptorstudien von physiologischen Stoffen oder Pharmaka durchgeführt werden.<sup>33</sup>

### 1.7.2 Prinzip

Für die radioaktive Markierung der eingesetzten Moleküle werden kurzlebige Radionuklide (Positronenstrahler) verwendet. Als Radionuklide werden vor allem die Isotope  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 20,4 \text{ min}$ ),  $^{15}\text{O}$  ( $T_{1/2} = 2 \text{ min}$ ),  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 109,6 \text{ min}$ ) und gelegentlich auch  $^{13}\text{N}$  ( $T_{1/2} = 10 \text{ min}$ ) eingesetzt.<sup>34</sup> Nach Injektion der Tracer gehen sie aufgrund ihrer Instabilität in einen stabileren Energiezustand durch spontanen, radioaktiven  $\beta^+$ -Zerfall über. Dabei werden, durch die Umwandlung eines Protons ( $p$ ) in ein Neutron ( $n$ ) im Atomkern, sowohl ein Positron ( $e^+$ ), als auch ein Neutrino ( $\nu_e$ ) ausgesendet.<sup>32,35</sup>

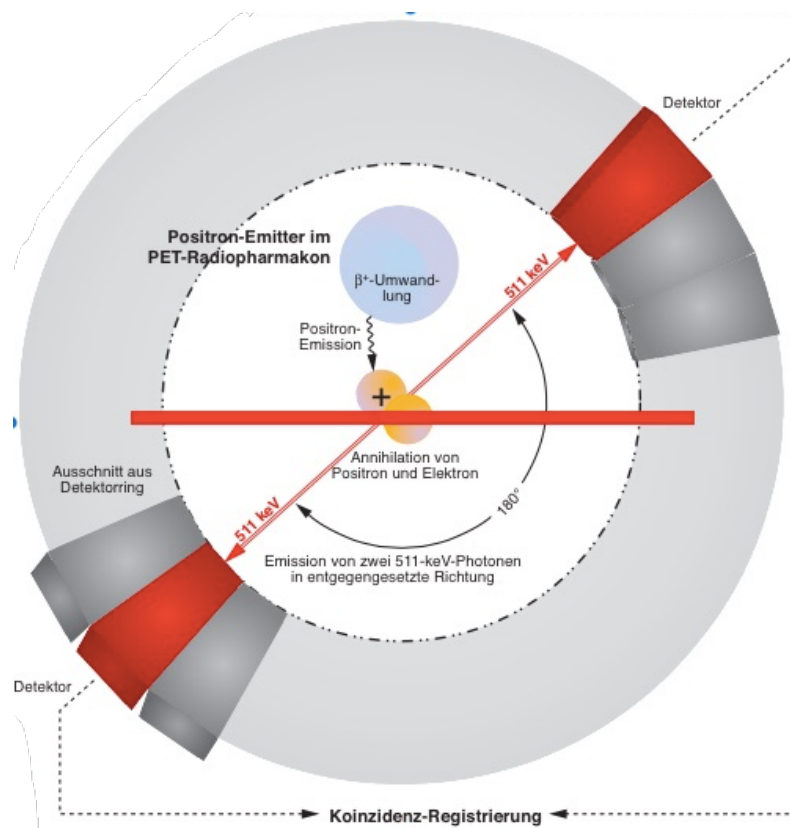


Während die Ordnungszahl sich um einen Faktor erniedrigt, bleibt die Zahl der Nukleonen im Atomkern konstant. Somit geht beim radioaktiven  $\beta^+$ -Zerfall des  $^{18}\text{F}$  das stabilere  $^{18}\text{O}$ -Isotop hervor:



Die gesamte freiwerdende Energie wird auf das Positron und das Neutrino übertragen, weshalb die Positronen eine kontinuierliche Energieverteilung bis zur maximalen Zerfallsenergie aufweisen. Als masseloses und neutralgeladenes Teilchen tritt das Neutrino in keinerlei Wechselwirkung ein.<sup>35</sup> Währenddessen wird das Positron durch Ionisations- und Anregungsprozesse im Gewebe aufgehalten bis es schlussendlich mit einem energetisch geeigneten Elektron ein Positronium bildet. Unter Emission von Photonenstrahlung geht das Positronium-Atom in seinen Grundstruktur über.<sup>36</sup> Die zwei hochenergetischen Photonen werden entgegengesetzt in einem Winkel von  $180^\circ$  emittiert und von zwei Strahlungsdetektoren, die ringförmig um den Organismus liegen, in zeitlicher Koinzidenz erfasst. Der örtliche Abstand zwischen dem radioaktiven Zerfall des Nuklids und dem des Positroniums begrenzt das theoretisch erreichbare räumliche

Auflösungsvermögen des PET-Verfahrens, in Abhängigkeit von der Energie des Positrons und der Dichte der abschirmenden Materie.<sup>32, 35</sup>



**Abbildung 4:<sup>37</sup> Schema der Koinzidenz-Erfassung der Photonenemission**

Die  $\gamma$ -Strahlen die in unterschiedlichen Zeitintervallen eintreffen werden durch Detektoren in elektrische Impulse umgewandelt und durch aufwendige Computerprogramme in Form von Schichtbildern zu einer dreidimensionalen Darstellung konstruiert.<sup>32</sup>

## 1.8 Anforderungen an die PET-Tracer

Für die Verwendung im PET-Verfahren müssen die Tracer einige Kriterien erfüllen. Zunächst darf die radioaktive Markierung das chemische Verhalten der Verbindung nicht beeinflussen. Dies wird durch die Verwendung von Radioisotopen der Elemente erreicht, die Bausteine organischer Verbindungen sind. Das Radionuklid muss eine ausreichende durchdringende Strahlung aussenden, damit die Radioaktivitätsverteilung der Tracer auch außerhalb des Organismus erfasst werden kann.<sup>36</sup>

Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeiten der Positronenstrahler, kommen sie in der Natur nicht vor und müssen vor Ort in einem Zyklotron (Teilchenbeschleuniger) unmittelbar vor der Verwendung hergestellt und darauffolgend an die zu markierende Verbindung gekoppelt werden.<sup>30</sup>

Ein toxikologisches Risiko durch die Radionuklide ist für Patienten unwahrscheinlich, da sehr wenige Moleküle der PET-Tracer notwendig sind, um kräftige PET-Signale zu erhalten. Die injizierten Mengen liegen im nano- bis picomolaren Bereich, weshalb einzig die Strahlenbelastung als potentiell Risiko gesehen werden muss.<sup>32, 36</sup>

## **1.9 Herstellung der Radionuklide mittels Zyklotron**

Für die Herstellung der Radionuklide spielt Zeit eine wesentliche Rolle, da die Lebensdauer der Nuklide nur sehr kurzfristig ist. Daher werden die Radioisotope vor Ort mit Hilfe Kernreaktoren oder Teilchen-Beschleuniger z.B. einem Zyklotron synthetisiert und erst im letzten Syntheseschritt in das Zielmolekül eingebaut.<sup>31, 34</sup>

Die gewünschten Radionuklide werden im Zyklotron durch den Beschuss mit geladenen Teilchen, die zuvor durch eine in der Mitte befindlichen Ionenquelle erzeugt wurden, gewonnen. Die schweren ionisierten Teilchen, wie z.B. Protonen, Deuteronen oder Ionen werden in einem Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt.<sup>38, 35</sup>

Die Hülle des Zyklotrons entspricht einem dosenförmigen Vakuumgefäß, in dem zwei halbkreisförmige Hohlelektroden, auch „DEE's“ genannt, in einem starken homogenen Dipolmagnetfeld angebracht sind. In der Mitte der zwei Elektroden befindet sich die Ionenquelle für die Erzeugung der zu beschleunigenden Teilchen. Durch Induktion einer hochfrequenten elektrischen Wechselspannung, bildet sich zwischen den beiden Elektroden ein hohes elektrisches Feld aus, durch das die Teilchen beschleunigt werden. Die Teilchen fliegen durch die „DEE's“ durch und kreisen solange mit konstanter Energie auf Bahnen, bis sie wiederum den Spalt zwischen den Elektroden passieren und durch einen elektrischen Impuls weiters

beschleunigt werden. Die Geschwindigkeit der Teilchen und somit auch ihr Bahnradius nehmen immer weiter zu, bis sie durch die Spannung einer „Auslenk-Elektrode oder durch ein abgeschirmtes Magnetfeld den Zyklotron verlassen. Im Anschluss kommt es zum Zusammenstoß mit dem Ausgangsmaterial dem verschiedene Kernreaktionen folgen bis schließlich die gewünschten Radionuklide entstehen.<sup>39</sup>

### **1.9.1 Radioaktive Markierung mit $^{11}\text{C}$ und $^{18}\text{F}$**

Für die radioaktive Markierung werden am häufigsten die Isotope der Elemente  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  und  $^{18}\text{F}$  verwendet. Nachdem organische Verbindungen vor allem aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff aufgebaut sind, eignen sich diese Radioisotope insbesondere zur Markierung von Biomolekülen und Pharmaka, da das physiologische und chemische Verhalten im Körper durch sie nicht gestört wird.<sup>35</sup>

In diesem Kapitel wird ausschließlich auf die Herstellung von  $^{11}\text{C}$  - und  $^{18}\text{F}$  - markierten PET-Tracern näher eingegangen, da sie im Wesentlichen relevant für die vorliegende Arbeit sind.

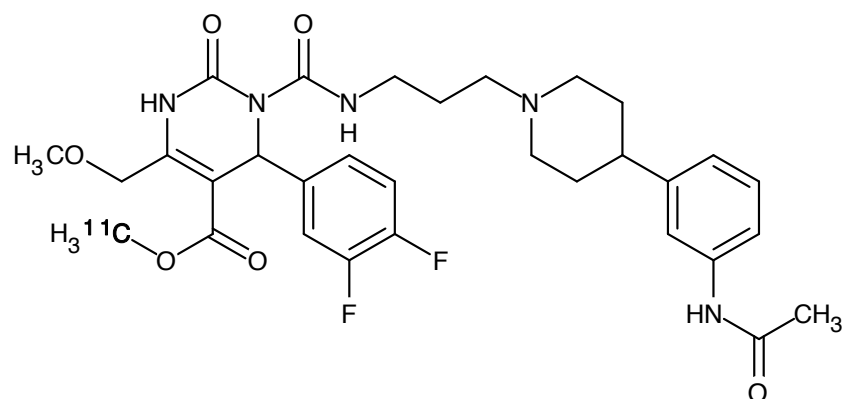
#### **1.9.1.1 Einbau der $^{11}\text{C}$ -Radioisotope**

Das  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoff-Isotop wird vorwiegend im Zyklotron durch Protonenbeschuss von  $^{14}\text{N}$  gewonnen, das den stabileren Zustand des  $^{11}\text{C}$ -Radioisotops unter Aussendung eines  $\alpha$ -Teilchens einnimmt. Sind geringfügige Mengen von Wasserstoff oder Sauerstoff im Target enthalten, so entstehen  $^{11}\text{CH}_4$  oder  $^{11}\text{CO}_2$ , die die beiden wichtigsten  $^{11}\text{C}$ -Bausteine für die anschließenden Synthesen darstellen. Die Halbwertszeit von  $^{11}\text{C}$  ist, wie bereits erwähnt, mit 20,4 min relativ kurz, was eine zusätzliche Herausforderung für die Synthese und Aufreinigung darstellt.<sup>40</sup>

Folgend werden einige Methoden zum Einbau von  $^{11}\text{C}$ -Radioisotopen angeführt:

#### 1.9.1.1.1 $[^{11}\text{C}]$ Methylierung

Der Einbau von  $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$ -Gruppen über  $^{11}\text{C}$ -Methylierung wird in der Praxis mittels Methylierungsreagenzien, wie  $[^{11}\text{C}]\text{Methyliodid}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{Methyltriflat}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{Ethyliodid}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{Propyliodid}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{Butyliodid}$  oder  $[^{11}\text{C}]\text{Benzyliodid}$  am häufigsten durchgeführt. Die Reaktion wird primär an Aminen, Alkoholen oder Thiolen durchgeführt und erfolgt durch nukleophile Substitution mit dem Methylierungsreagenz. Durch diese einfache und schnelle Methode werden markierte primäre oder sekundäre Amine, Ether oder Thioether erhalten.<sup>40</sup> Auf diese Art und Weise wird auch der PET-Tracer  $[^{11}\text{C}]\text{SNAP-7941}$  mit dem Methylierungsreagenz  $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$  ( $[^{11}\text{C}]\text{Methyltriflat}$ ) synthetisiert.<sup>41</sup>



**Abbildung 5:**<sup>41</sup>  $[^{11}\text{C}]\text{SNAP-7941}$

In den letzten Jahren werden auch übergangsmetallvermittelte Methylierungen mit Hilfe von Palladiumkatalysatoren über Stille- und Suzukikopplungen durchgeführt.

#### 1.9.1.1.2 $[^{11}\text{C}]\text{Cyanierungen}$

Für  $[^{11}\text{C}]\text{Cyanierungen}$  wird  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$  über Hydrierung von  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  zu  $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$  an metallischem Nickel und darauffolgender Behandlung mit  $\text{NH}_3$  an Platin hergestellt.  $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$  kann entweder direkt oder palladiumvermittelt für den Einbau von  $[^{11}\text{C}]\text{CN}$ -Gruppen eingesetzt werden. Die Nitrilgruppe ist Bestandteil vieler biologisch interessanter Moleküle und ist somit ein weiterer möglicher Ansatzpunkt für die radioaktive Markierung.

#### 1.9.1.1.3 $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierung

Viele biologisch aktive Verbindungen sind durch Carbonylierungsreaktionen zugänglich. Das für die  $[^{11}\text{C}]$ Carbonylierung nötige  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$ -Molekül lässt sich durch Reduktion von  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  an metallischem Zink oder Molybdän gewinnen. Die  $^{11}\text{C}$ -Carbonylierung basiert auf palladium- oder rhodiumvermittelten Synthesen.

#### 1.9.1.1.4 Reaktionen mit $[^{11}\text{C}]$ Kohlendioxid

$[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  kann vielfältig für verschiedene Synthesebausteine eingesetzt werden. Mit metallorganischen Grignard-Reagenzien kann es zu  $[^{11}\text{C}]$ Carboxymagnesiumhalogeniden und darauffolgend zu  $[^{11}\text{C}]$ Carbonsäuren umgesetzt werden. Mit  $[^{11}\text{C}]$ Kohlenstoff können auch die Reagenzien  $[^{11}\text{C}]$ Acetat und  $[^{11}\text{C}]$ Harnstoff gewonnen werden. Eine weitere Möglichkeit zur radioaktiven Markierung mit dem  $^{11}\text{C}$ -Isotop ist eine direkte Umsetzung mit  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ . Diese Möglichkeit wird auch für die Herstellung von [Carbamat $^{11}\text{C}$ ]SNAP-7941 (**16**) herangezogen. Die Seitenkette *N*-{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid, die für diese Synthese essentiell ist, wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit synthetisiert.

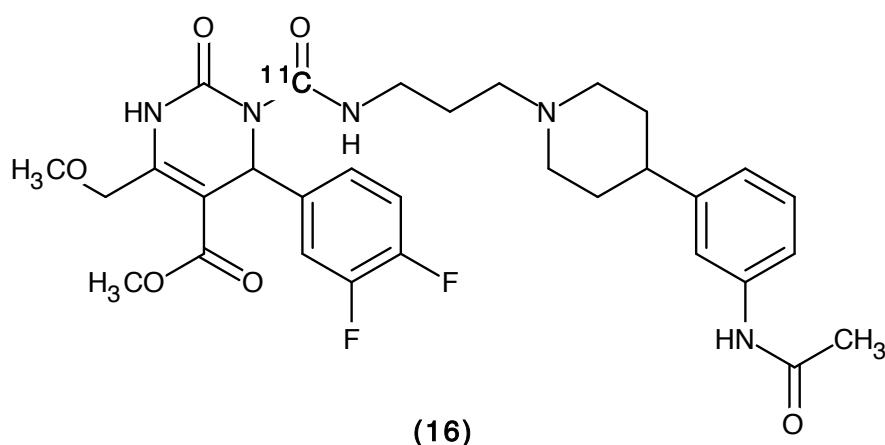


Abbildung 6: [Carbamat $^{11}\text{C}$ ]-SNAP

### 1.9.1.2 Einbau der $^{18}\text{F}$ -Radioisotope

Im Gegensatz zu  $^{11}\text{C}$  ist die Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$  mit 110 Minuten auch für mehrstufige Synthesen lang genug und wird daher immer öfters für PET-Tracer eingesetzt. Der erfolgreiche Einsatz dieses Radionuklids in der Praxis wird durch den wichtigsten PET-Tracer 2- $^{18}\text{F}$ Fluor-2-desoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) verdeutlicht, der nicht nur für die bildliche Darstellung und für Diagnosen verwendet wird, sondern auch für die gezielte Therapie von verschiedenen Krebsarten eingesetzt wird.<sup>40</sup>

Ein bemerkenswerter Vorteil von  $^{18}\text{F}$  ist, dass Hydroxyl- und Wasserstoffgruppen ohne starke Veränderung der Größe und Polarität der biologischen Verbindung, substituiert werden können.<sup>35</sup> Weiters kommt diesem Radionuklid nur ein geringer Einfluss auf Löslichkeit, Lipophilie und auf die biologische Bindung am Target zuteil.<sup>32</sup> Dennoch kann das Einbringen des  $^{18}\text{F}$ -Radionuklids zu Veränderungen der biologischen Eigenschaften des Moleküls führen, was einen direkten Vergleich mit der physiologischen Struktur schwierig macht.<sup>40</sup>

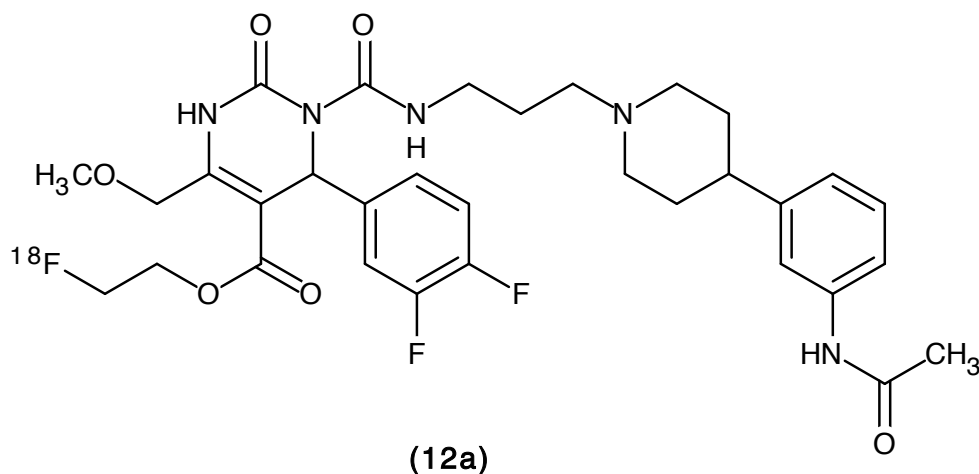
Der Einbau des  $^{18}\text{F}$ -Radionuklids kann entweder durch direkte oder indirekte Fluorierung erfolgen.<sup>40</sup>

#### 1.9.1.2.1 Direkte Fluorierung

Die direkte Fluorierung kann entweder durch nukleophile oder elektrophile Substitution erfolgen, wobei sich die häufiger angewendete nukleophile Reaktion durch eine höhere Selektivität auszeichnet.<sup>40</sup>

Die nukleophile Substitution erfolgt durch  $^{18}\text{F}$ Fluorid, das im Zyklotron über die Kernreaktion  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}) \rightarrow ^{18}\text{F}$  durch Protonenbeschuss von angereichertem  $^{18}\text{O}$ Wasser gewonnen wird. Durch Ionenaustauschchromatographie werden die so erzeugten  $^{18}\text{F}$ -Ionen isoliert und das mit  $^{18}\text{O}$ -Isotopen angereicherte Wasser wird zurückgewonnen.<sup>40,42</sup> Durch direkte aliphatische, nukleophile Substitution mit  $^{18}\text{F}$  werden heutzutage unter anderem die PET-Tracer  $^{18}\text{F}$ FDG, der Adenosin A<sub>3</sub>-

Rezeptor PET-Tracer  $[^{18}\text{F}]\text{FE@SUPPY}^{43}$  oder der MCH-1 Rezeptor PET-Tracer  $[^{18}\text{F}]\text{FE@SNAP}^{44}$  synthetisiert. Voraussetzung für diese Synthesen sind gute Abgangsgruppen wie Triflat in der Reaktion von  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  oder Tosylat in der Reaktion von  $[^{18}\text{F}]\text{FE@SUPPY}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{FE@SNAP}$  (**12a**).<sup>40,43,44</sup>



**Abbildung 7:  $[^{18}\text{F}]\text{FE@SNAP}$**

Die elektrophile Substitution erfolgt durch das gasförmige  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ , das über die Kernreaktion  $^{20}\text{Ne}(\text{d})^{18}\text{F}$  oder  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  erhalten wird.<sup>40</sup>

Eine direkte Radiofluorierung ist nicht nur am einfachsten für die Durchführung, sondern spart auch viel Zeit, wodurch eine höhere Ausbeute erreicht wird. Jedoch kann aus chemischen oder sterischen Gründen oft eine direkte Radiomarkierung mit  $^{18}\text{F}$  nicht erfolgen, weshalb mehrstufige Syntheseschritte erfolgen müssen. In diesem Fall werden zuerst mit  $^{18}\text{F}$ -markierte Synthesebausteine erzeugt, die darauffolgend im letzten Reaktionsschritt mit dem Biomolekül gekoppelt wird.<sup>32</sup>

#### 1.9.1.2.2 Indirekte Fluorierung

Viele biologisch aktive Moleküle sind zu instabil, um sie direkt mit  $^{18}\text{F}$  umzusetzen. Aus diesem Grund werden zuerst mit  $^{18}\text{F}$ -markierte Alkyl- oder Arylgruppen hergestellt, die anschließend mit den Zielmolekülen umgesetzt werden.<sup>40</sup>

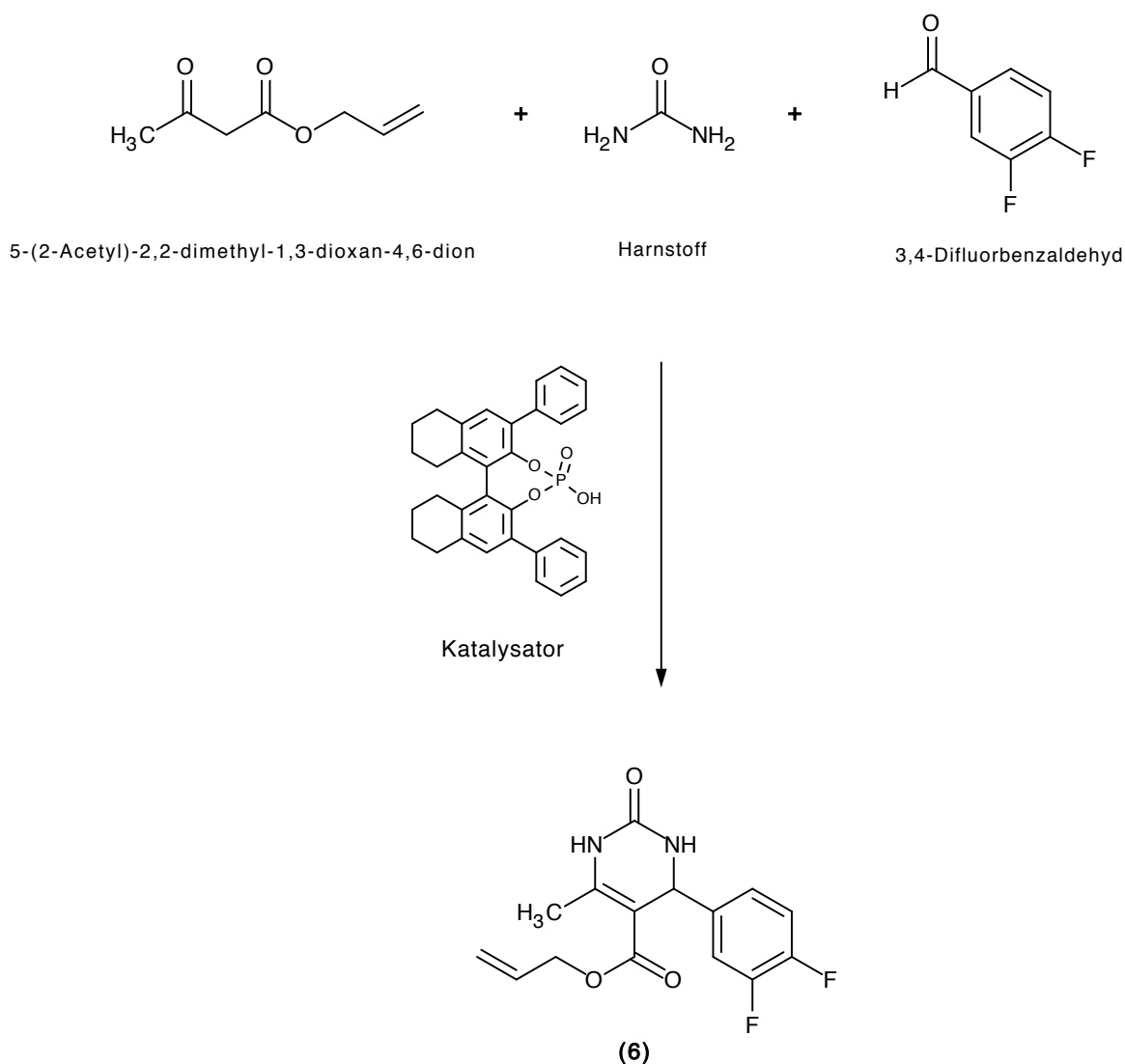
Der steigende Bedarf an neuen PET-Tracern erfordert die Entwicklung neuer Synthesewege und die Etablierung neuer Radiomarkierungsstrategien. Die Arbeit von Littich et al.<sup>42</sup> gibt einen guten Überblick über neue Fortschritte in der <sup>18</sup>F-Radiochemie.

In den folgenden Kapiteln werden die Synthesewege der SNAP-Säure (**11**), der Referenzsubstanz FE@SNAP (**12**) und der Seitenkette *N*-{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**), ein Baustein für eine weitere <sup>11</sup>C-Radiomarkierung, veranschaulicht.

## 2 Eigene Untersuchungen

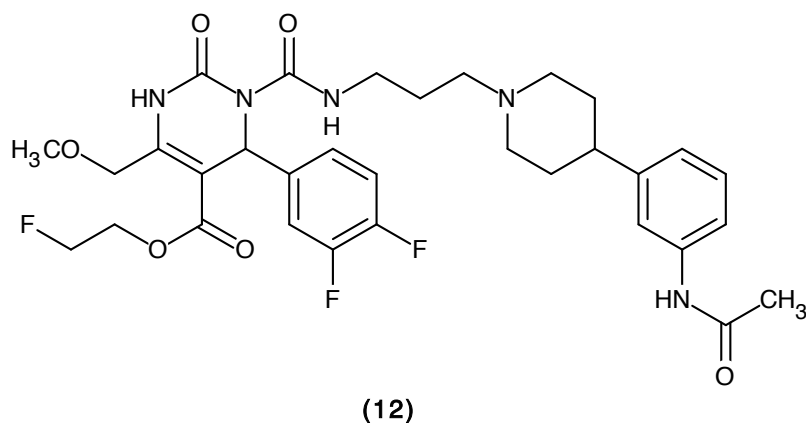
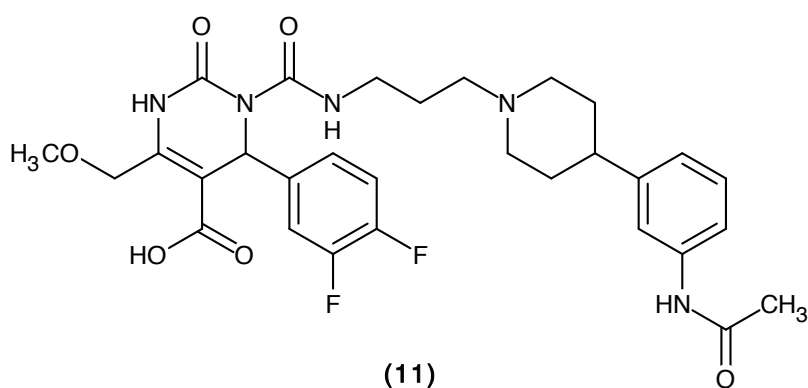
### 2.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung des enantioselektiven Syntheseweges von Goss J. et al<sup>45</sup> zur SNAP-Säure, ausgehend von (S)-Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-methylester (**6**), der mittels chiralen Katalysator (R)-4-Oxo-2,6-diphenyl-3,5-dioxa-4-5-phospha-cyclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaphtalen-4-ol, 5-(2-Acetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion, Harnstoff und 3,4-Difluorbenzaldehyd über die Biginelli-Reaktion<sup>46</sup> hergestellt worden ist.<sup>45</sup>

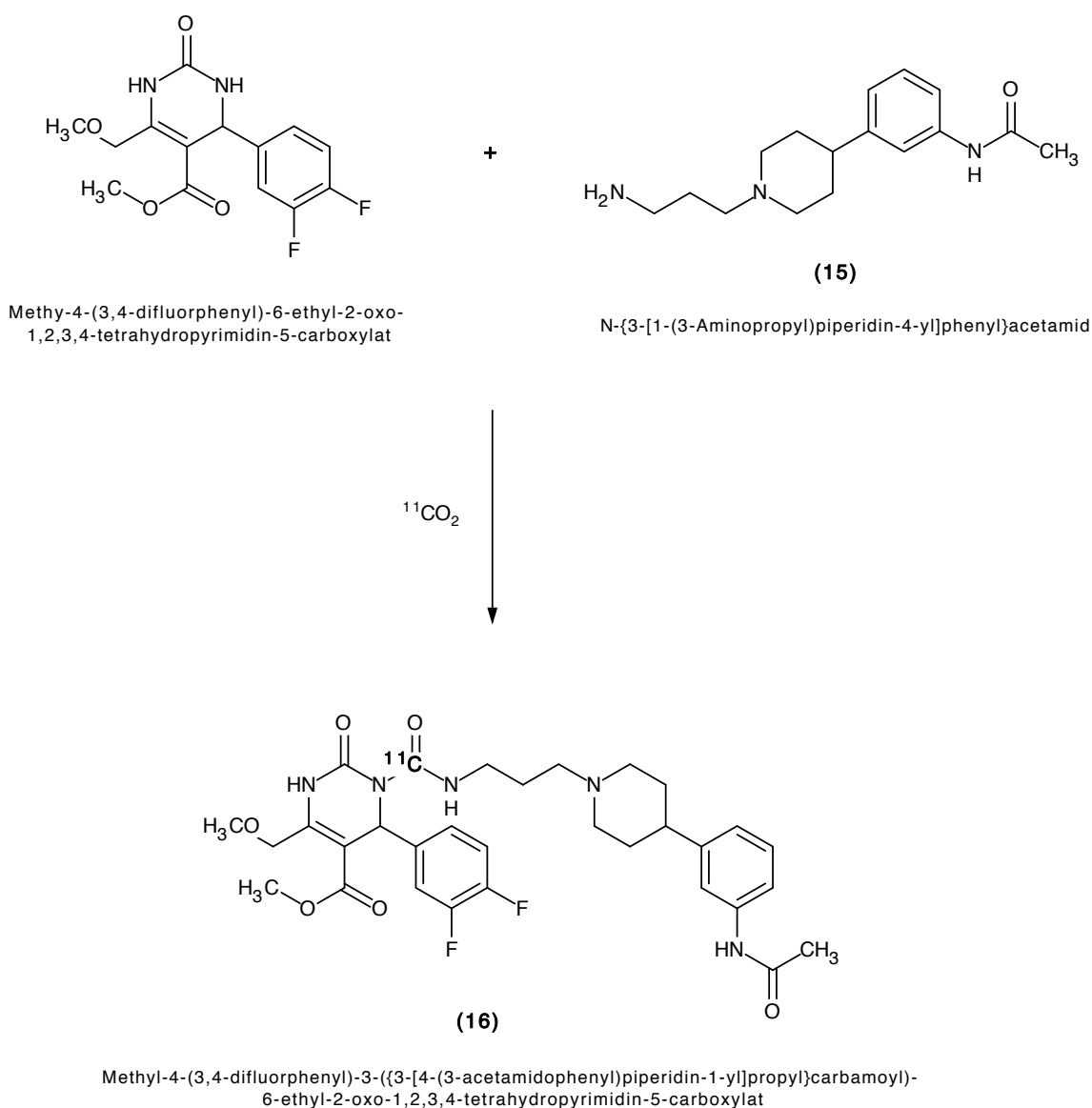


Die SNAP-Säure (**11**) stellt die Ausgangsverbindung zur radioaktiven Markierung zum PET-Tracer  $^{18}\text{F}$ Fluorethylester  $^{18}\text{F}[\text{FE@SNAP}]^{44}$  (**12a**) am Department für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wien dar.

Zusätzlich stand die Optimierung der Synthese und Reinigung von  $\text{racFE@SNAP}$  (**12**) in Anlehnung an die Arbeiten von Schirmer E.<sup>47</sup> und Schönberger J.<sup>48</sup> im Mittelpunkt der Arbeit. Die nicht-radioaktive Verbindung  $\text{racFE@SNAP}$  dient für die Kontrolle der Radiosynthese des geplanten fluorethylierten PET-Tracer  $^{18}\text{F}[\text{FE@SNAP}]$  am Departement für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wien als Referenzstruktur.

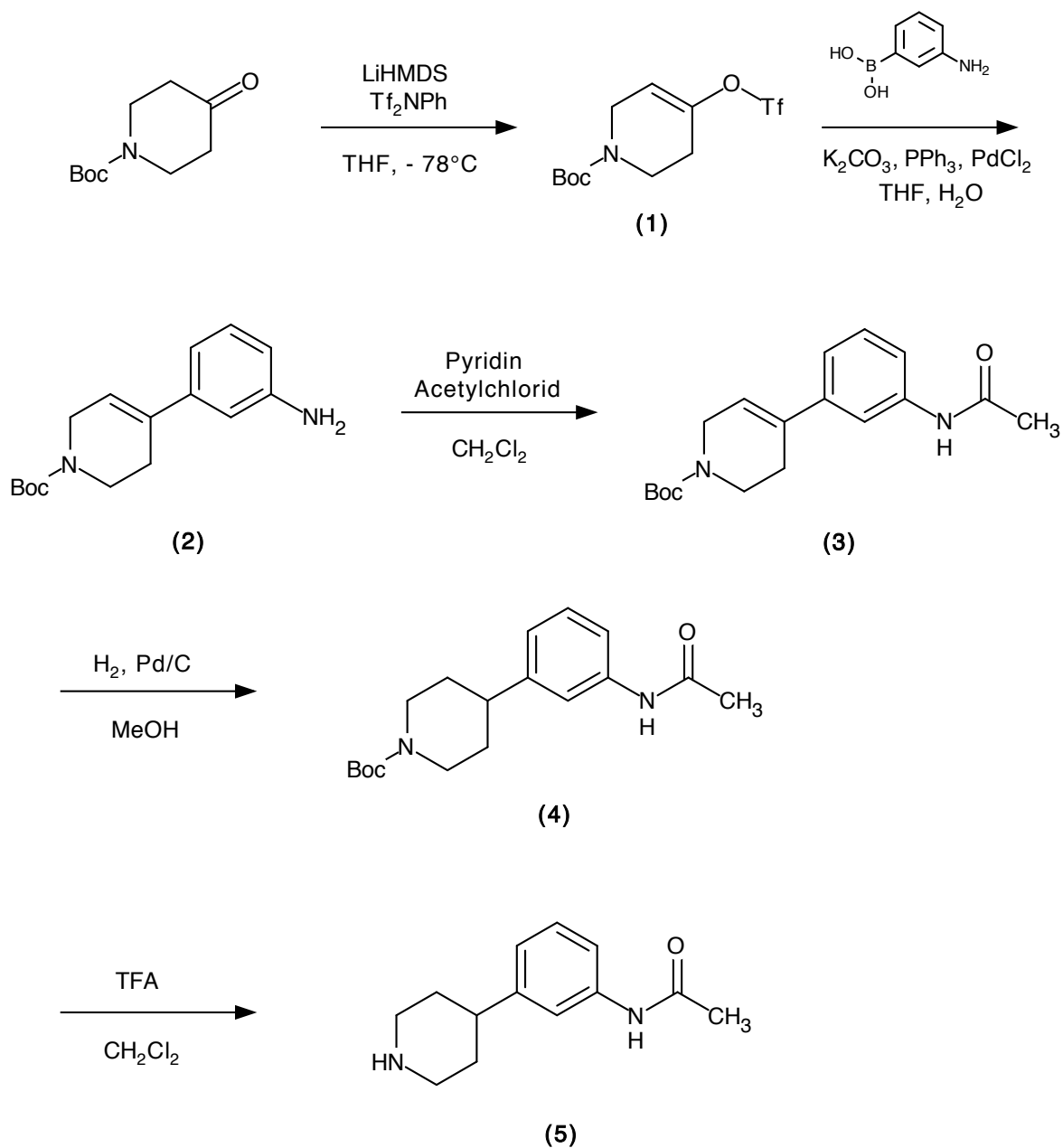


Ein weiterer Schwerpunkt der Diplomarbeit war die Herstellung der Seitenkette *N*-{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**) nach den Arbeiten von Li H. et al<sup>49</sup>, Goss J. et al<sup>45</sup> und Salon J. et al<sup>50</sup> für die Umsetzung mit dem Grundkörper Methyl-(4*S*)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat und radiomarkiertem <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> zum PET-Tracer [Carbamat<sup>11</sup>C]SNAP-7941 (**16**) am Department für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wiens.



## 2.2 Synthesen

### 2.2.1 Synthese der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (5)



Die Synthese der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid wurde nach Vorlage von Schönberger J.<sup>48</sup> durchgeführt.

Unter inerten Bedingungen wurde das 4-N-Boc-Piperidinon in Anwesenheit von der Base Lithiumhexamethyldisilazid bei  $-78^\circ\text{C}$  mit N-Phenylbis(trifluormethansulfonimid) zum Enoltriflat **(1)** umgesetzt. Dafür

wurde das 4-*N*-Boc-Piperdinon in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C gekühlt und eine einmolare Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid langsam zugetropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass durch die starke exotherme Reaktion der Temperaturanstieg minimal bleibt. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonimid) in wasserfreiem Tetrahydrofuran langsam zugegeben, für weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das entstandene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.<sup>47</sup>

Das gewünschte Amin (**2**) wurde durch die Kopplungsreaktion mit 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat unter Suzukibedingungen<sup>51</sup> gewonnen. Dafür wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Tetrahydrofuran verdünnt und mit 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat versetzt. Weiters wurde unter inerten Bedingungen Kaliumcarbonat, Triphenylphosphan und Palladiumchlorid als Katalysator zugesetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung in Ethylacetat aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Extraktionsmittel unter Vakuum entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie wurde Amin (**2**) als gelbes Harz erhalten.<sup>47</sup>

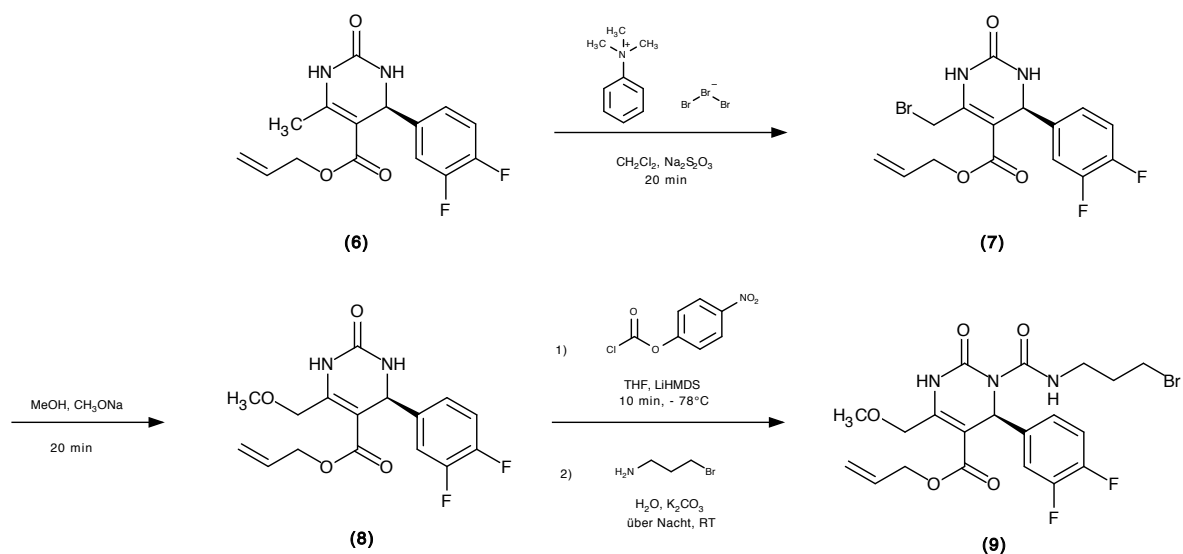
In der folgenden Synthese wurde **2** in Dichlormethan gelöst, mit Pyridin versetzt und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde Acetylchlorid langsam zugetropft, wobei Pyridinchlorid ausgefallen ist und nach 20 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung nach eineinhalb Stunden beendet. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen und jeweils zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Dabei wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Extraktionsmittel im Vakuum entfernt. Störende Nebenprodukte wurden mittels Säulenfiltration

entfernt und der als braunoranges Öl erhaltene *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester **(3)** wurde für die nächste Reaktion verwendet.<sup>47</sup>

Eine 60-stündige Hydrierung in Methanol bei Normaldruck und Raumtemperatur führte zu Acetamid **(4)**, das nach einer Filtration über Celite, säulenchromatographisch gereinigt wurde. Palladium auf Aktivkohle diente bei der Hydrierung als Katalysator.<sup>47</sup>

Für das gewünschte Endprodukt **(5)** war die Abspaltung der Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe erforderlich, die in einer 16-stündigen Reaktion bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure erreicht wurde.<sup>47</sup>

### 2.2.2 Synthese von Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (9)



Die Synthese wurde anhand der Vorlage von Goss J. et al<sup>45</sup> durchgeführt.

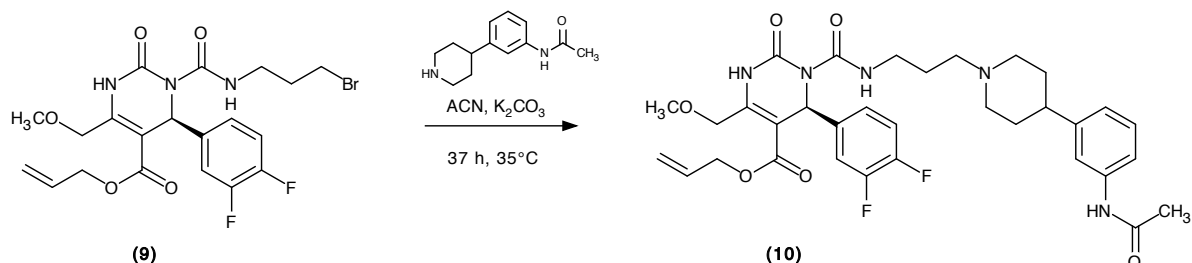
Die Bromierung von (S)-Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-methylester **(6)** erfolgte unter inerten Bedingungen mit Phenyltrimethylammoniumtribromid innerhalb von 20 min bei Raumtemperatur. Eine gesättigte Natriumthiosulfat – Lösung brachte die Reaktion zum Stillstand. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Extraktionsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte das erhaltene Bromid **(7)** für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt werden.<sup>45</sup>

Die darauffolgende Methoxylierung mit Natriummethanolat zum Prop-2-en-1-yl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat stellte sich leider als nicht immer unproblematisch heraus, obwohl die Reaktion keinen Schluss auf größere Komplikationen zulässt. Es wurde vermutet, dass Nebenprodukte der

vorherigen Reaktion, durch unzureichende Reinigung die normalerweise gut funktionierende Synthese störten. Daher wurde bei allen darauffolgenden Reaktionen auf eine gründliche Reinigung der Produkte geachtet. Für die Reaktion wurde **7** unter inerten Bedingungen in wasserfreiem Methanol gelöst und Natriummethanolat bei Raumtemperatur sehr langsam zugetropft. Nach 20 Minuten wurde die Reaktionslösung am Rotavapor eingedampft und nach säulenchromatographischer Reinigung wurde Prop-2-en-1-yl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (**8**) für die folgende zweistufige Synthese verwendet.<sup>45</sup>

Zu einer Lösung von **8** und 4-Nitrophenylchloroformiat in wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde bei – 78°C und unter inerten Bedingungen Lithiumhexamethyldisilazid sehr langsam zugetropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass ein Temperaturanstieg durch die stark exotherme Reaktion mit der Base verhindert wird. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet, auf 0°C erwärmt und dann 3-Brompropylamin hydrobromid als Reagens und Kaliumcarbonat zugegeben, auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Die gelbe Reaktionslösung wurde zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogenlösung gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und nach Entfernung des Extraktionsmittels unter vermindertem Druck mittels Säulenchromatographie gereinigt. Allyl-3-[(3-brompropyl)carbamoyl]-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (**9**) wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 92,36% erhalten.<sup>45</sup>

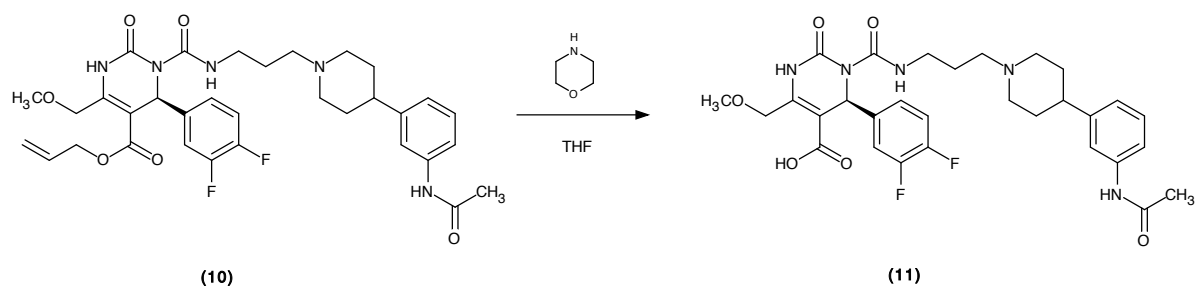
### 2.2.3 Zusammenführung vom Grundkörper Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat mit der Seitenkette N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid zu Allyl-SNAP (10)



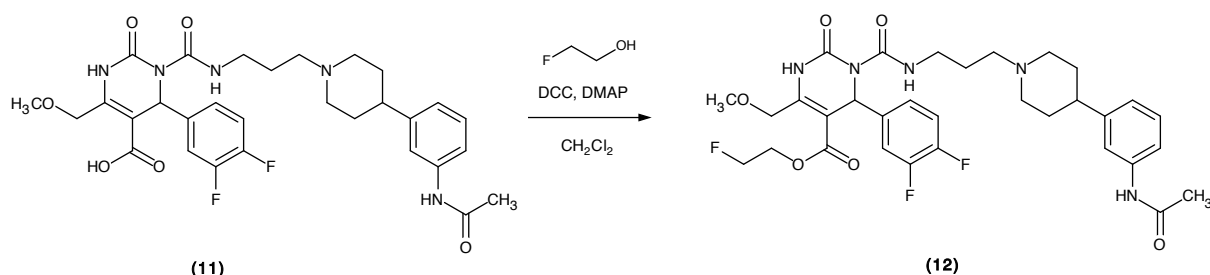
Das Zusammenhängen der Verbindungen **5** und **9** erfolgte durch nukleophile Substitution. Dafür wurden die Verbindungen unter inerten Bedingungen in Acetonitril gelöst, mit Kaliumcarbonat, zur Neutralisierung des entstehenden Bromwasserstoffs versetzt und bei 35°C 37 Stunden lang gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige braune Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Extraktionsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und die Zielverbindung Allyl-SNAP (**10**) als schwach gelbes Öl mit einer Ausbeute von 14,34% erhalten.<sup>45</sup>

Aufgrund der Tatsache, dass bei der vorherigen Synthese die Ausbeute so gering war, führte die letzte Synthese zur SNAP-Säure (**11**) mit einer eingesetzten Menge von 0,073 g nicht zum gewünschten Endprodukt. Dennoch konnte gezeigt werden, dass der Syntheseweg nach Schirmer E.<sup>47</sup> und Goss J. et al<sup>45</sup> durchaus reproduzierbar ist und durch Veränderung der Fließmitteln, für die für den Erfolg der Synthesen so wichtige Reinigung der

Zwischenstufen, eine bessere Trennung und so auch höhere Ausbeuten erzielt werden konnten.



### 2.2.4 Synthese von FE@SNAP (12)

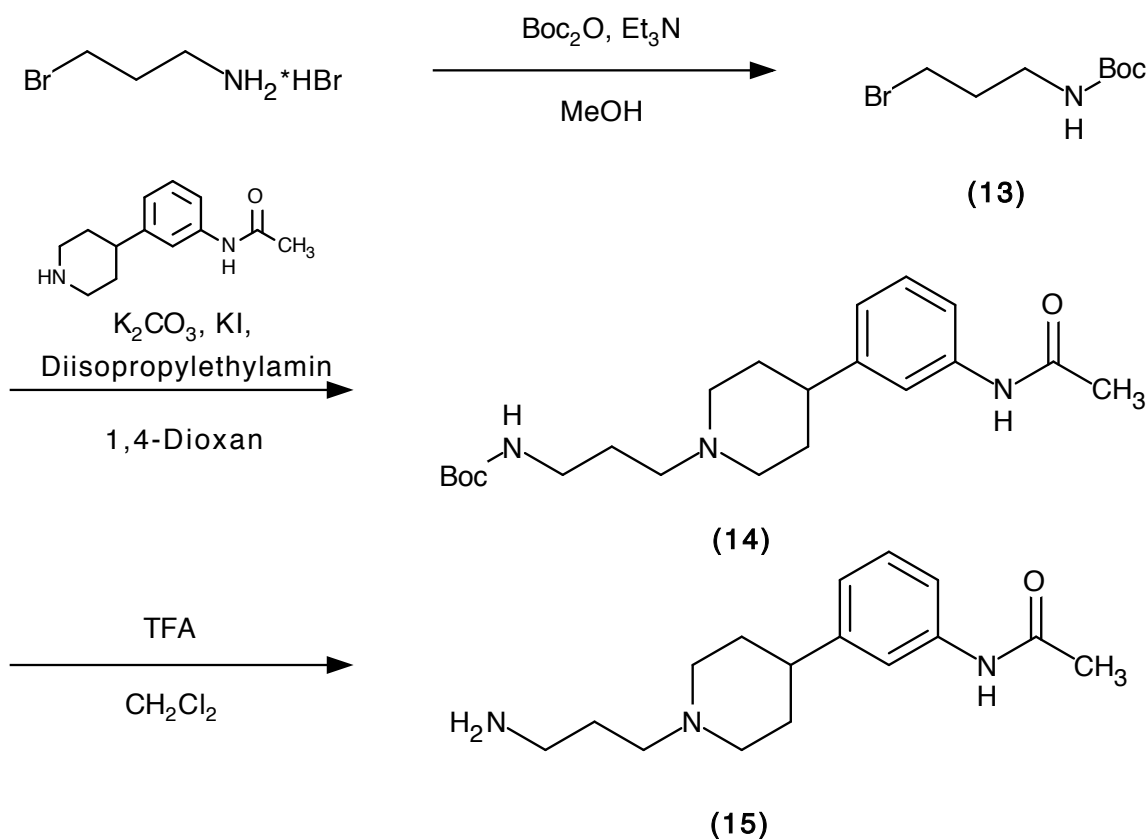


Die direkte Fluorethylierung der freien Säure **(11)** zu racFE@SNAP **(12)** als Referenzsubstanz für die geplante radiosynthetische Synthese des Tracers [ $^{18}\text{F}$ ]FE@SNAP **(12a)** wurde anhand der Arbeit von Schirmer E.<sup>47</sup> mittels Steglich-Veresterung<sup>52</sup> durchgeführt.

Hierbei wurde versucht mit dem Einsatz der doppelten äquimolaren Menge an Fluorethanol die schlechte Ausbeute von 4,4 % zu erhöhen. Anlass dafür war die Annahme einer schlechten Löslichkeit von Fluorethanol in Dichlormethan. Somit wurde die freie Säure unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur mit der doppelten äquimolaren Menge an Fluorethanol, sowie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Dimethylaminopyridin (DMAP) in 1,1-fachem Überschuss in wasserfreiem Dichlormethan versetzt und über Nacht gerührt. Die Bildung von Fluorethyl-SNAP basiert auf der Entstehung eines reaktiven O-Acylisoharnstoffderivats aus der SNAP-Säure und dem zugesetzten Dicyclohexylcarbodiimid. Fluorethanol kann nun an die aktivierte SNAP-Säure binden, wodurch der gewünschte Fluorethylester sowie der stabile Dicyclohexylharnstoff gebildet werden. Dimethylaminopyridin dient hier als Katalysator und beschleunigt die Reaktion, indem es mit dem O-Acylisoharnstoff eine Verbindung eingeht und ein reaktives Amid bildet, aufgrund seiner stärkeren Eigenschaft als Nukleophil. Die Reaktionslösung wurde am Rotavapor unter vermindertem Druck eingedampft und nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol 8:2) konnte racFE@SNAP mit einer Ausbeute von 15 % isoliert werden.<sup>47</sup>

Zwar ließ sich racFE@SNAP von den Verunreinigungen mit dem Fließmittelgemisch Dichlormethan/Methanol 8:2 gut abtrennen, jedoch konnte nach der NMR-Messung in Chloroform, mit einer weiteren Dünnschichtchromatographie, wiederum die Bildung eines Spots unbekannter Verbindung festgestellt werden. Dies ließ die Vermutung zu, dass das gebildete FE@SNAP aus unbekannten Gründen instabil war, da die Verunreinigung einen wesentlich höheren Rf-Wert aufwies und mit Sicherheit mittels Säulenchromatographie abgetrennt worden wäre.

### 2.2.5 Synthese von *N*-{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**)



Die Synthese wurde analog zu den Arbeiten von Li H.<sup>49</sup>, Goss J. et al<sup>45</sup> und Salon J. et al<sup>50</sup> durchgeführt.

3-Bromopropylamin Hydrobromid wurde unter inerten Bedingungen in wasserfreiem Methanol gelöst und anschließend mit wasserfreiem Triethylamin als Base versetzt. Danach wurde eine Lösung von *Di-tert*-Butyldicarbonat in wasserfreiem Methanol innerhalb von 30 Minuten langsam zugetropft und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der weißliche Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtig am Rotavapor vom Extraktionsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde *tert*-Butyl-*N*-(3-bromopropyl)carbamat (**13**) als farbloses Öl gewonnen.<sup>49</sup>

Für die Auswertung der Dünnschichtchromatographie wurden die Platten, nach der Entwicklung mit dem Fließmittel im DC-Trog, mit einem Anisaldehyd-Schwefelsäure-Reagens besprüht und 5 Minuten im Trockenschrank bei 100°C erhitzt. Nach dem Verfärben der Platten nach Violett war ein weißer Spot der gewünschten Verbindung erkennbar. Für das Anisaldehyd-Schwefelsäure-Sprühreagens wurden 0,5 ml Anisaldehyd mit 10 ml Eisessig, 85 ml Methanol und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure genau in dieser Reihenfolge gemischt.<sup>53</sup>

Unter inerten Bedingungen wurde *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (**5**) in 1,4-Dioxan gelöst und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat, Diisopropylethylamin als Base und einigen Kristallen Kaliumiodid als Katalysator versetzt. Kurz darauf wurde eine Lösung von *tert*-Butyl-*N*-(3-brompropyl)carbammat (**13**) in 1,4-Dioxan langsam zugetropft und unter Reflux zwei Tage lang erhitzt und gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Filtrerrückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 8:2) gereinigt und *tert*-Butyl-*N*-{3-[4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbammat (**14**) als gelbes Öl erhalten.<sup>50</sup>

Für die Abspaltung der Butoxycarbonyl-Schutzgruppe wurde eine Lösung von *tert*-Butyl-*N*-{3-[4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbammat (**14**) in wasserfreiem Dichlormethan unter inerten Bedingungen mit Trifluoressigsäure versetzt und für 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der vorgesehenen Zeit von 6 Stunden war noch immer Ausgangssubstanz auf der DC-Platte zu sehen, weshalb die Reaktionslösung noch länger gerührt wurde. Nach 8 Stunden Reaktionszeit war nur noch ein Spot mit niedrigerem *R<sub>f</sub>*-Wert zu sehen, weshalb davon ausgegangen werden konnte, dass eine vollständige Abspaltung der Butoxycarbonyl-Schutzgruppe stattgefunden hat. Daraufhin wurde eine 10-%ige Natronlauge-Lösung solange tropfenweise zugesetzt bis der pH-Wert über 9.0 anstieg. Anschließend wurde Dichlormethan hinzugefügt und das Gemisch über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde die Lösung filtriert und nach

Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde *N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**) ohne weitere Reinigung als gelbes Öl gewonnen.<sup>45</sup>



### **3 Experimenteller Teil**

#### **3.1 Gerätedaten**

##### **Spektren:**

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 27°C (200.13 MHz für  $^1\text{H}$ , 50.32 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) gemessen. Die Lösungsmittelsignale dienten als interner Standard, die Werte der chemischen Verschiebungen wurden auf TMS bezogen mit  $\delta = 7.26$  ppm ( $^1\text{H}$  in  $\text{CDCl}_3$ ) und mit  $\delta = 77.0$  ppm ( $^{13}\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ ) angegeben.

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

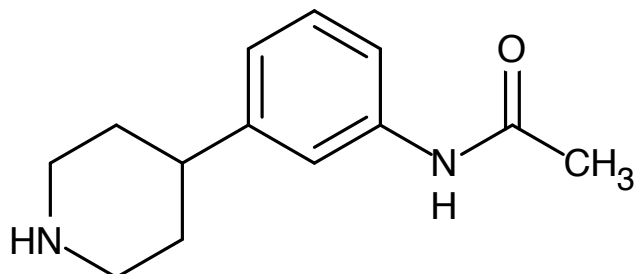
##### **Chromatographische Trennung:**

Für die Durchführung der Dünnschichtchromatographie wurden DC-Aluminiumfolien der Firma Merck (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0,2 mm; Kieselgel 60 RP-18 F<sub>254s</sub>) verwendet.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM) oder LiChroprep RP-18 Kieselgel (40-63  $\mu\text{m}$ ) benutzt.

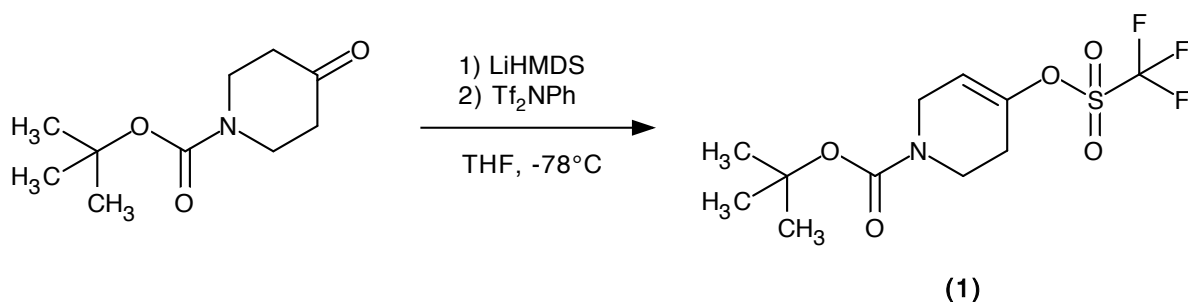
## 3.2 Synthesen

### 3.2.1 Darstellung der Seitenkette *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (5)



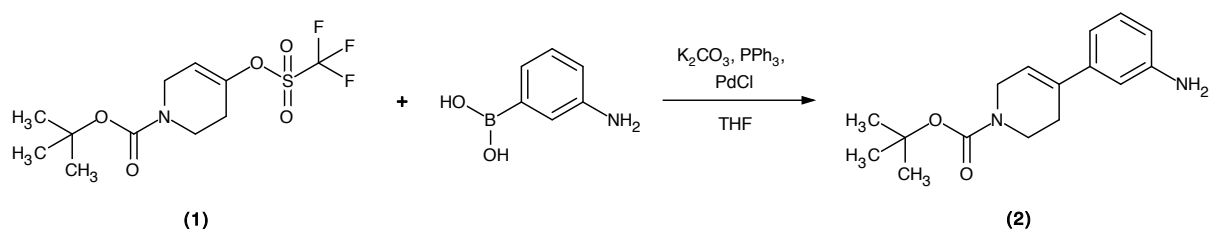
N-[3-(piperidin-4-yl)phenyl]acetamid

#### 3.2.1.1 Darstellung von *t*-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (1)



Zu einer Lösung von 4-*N*-Boc-Piperidinon (12.81 g, 64.30 mmol) in THF (100 ml) wird unter Inertgasatmosphäre LiHMDS (83.5 ml, 83.50 mmol, 1M in THF) bei -78°C langsam zugesetzt. Nach 30 min wird eine Lösung von Tf<sub>2</sub>NPh (25.25 g, 70.68 mmol) in THF (75 ml) langsam zugetropft und bei -78°C für weitere 15 min gerührt. Die Reaktionslösung **1** wird anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und ohne Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.<sup>47</sup>

### 3.2.1.2 Darstellung von *t*-Butyl-4-(3-Aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (**2**)

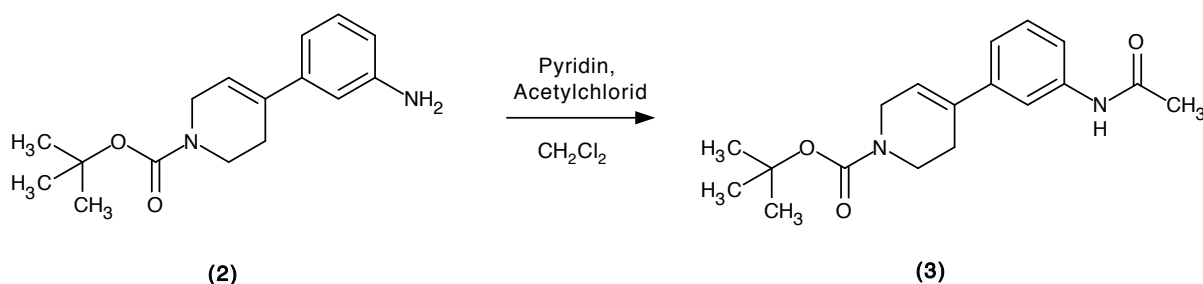


Die Reaktionslösung **1** wird mit  $H_2O$  (100 ml) und THF (250 ml) verdünnt,  $K_2CO_3$  (24.2 g, 175.09 mmol), 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat (10.85 g, 58.34 mmol), Triphenylphosphan (1.53 g, 5.83 mmol) und  $PdCl_2$  (0.51 g, 2.90 mmol) werden hinzugegeben und unter Inertgasatmosphäre zum Rückfluss über Nacht erhitzt. Die erkaltete rotbraune Suspension wird mit EtOAc versetzt und nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor eingedampft. Nach Reinigung mittels Drucksäulenchromatographie (EtOAc/PE 1:3) erhält man **2** als gelbes Harz.<sup>47</sup>

Ausbeute: 8.72 g (52 %) gelbes Harz

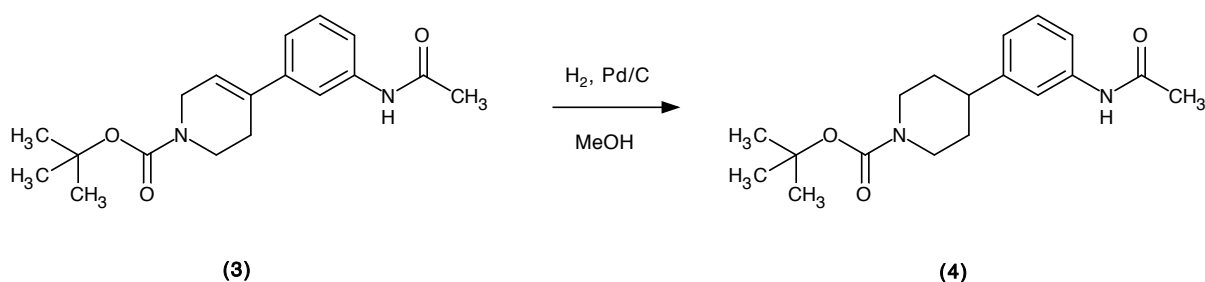
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>47</sup>

### 3.2.1.3 Darstellung von *t*-Butyl-4-(3-Acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (**3**)



Zu einer Lösung von Anilin **2** (8.72 g, 33.80 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (61 ml) wird Pyridin (13.89 ml, 13.61 g, 172.28 mmol) hinzugefügt und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wird Acetylchlorid (6.07 ml, 6.71 g, 85.48 mmol) langsam zugegeben und nach 20 min auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird die Reaktion nach 1 h 30 min beendet und das Reaktionsgemisch mit EtOAc versetzt. Anschließend wird jeweils zweimal mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die Phasen werden separiert, die wässrigen Phasen werden mit EtOAc ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen werden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor eingedampft und das nach Säulenfiltration (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1) erhaltene gelb-orange, ölige Produkt **3** wird ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese verwendet.<sup>47</sup>

### 3.2.1.4 Darstellung von *t*-Butyl-4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (**4**)

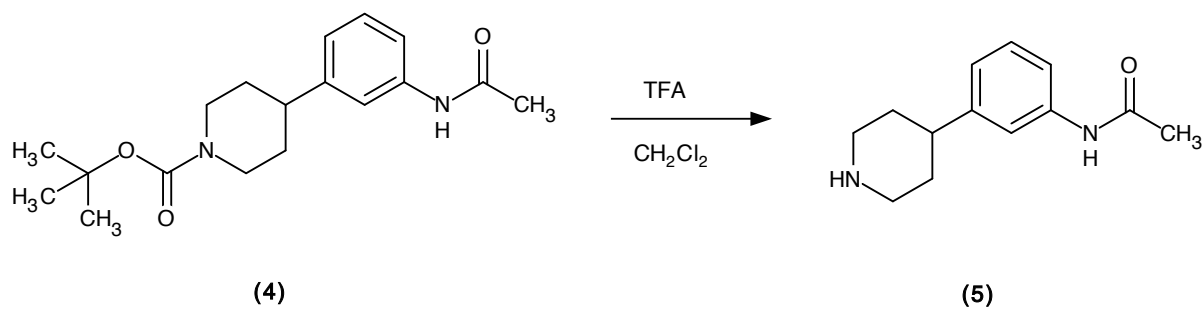


Zu einer Lösung des erhaltenen Produktes **3** in MeOH (110 ml) wird Pd/C (10 Gew. % Pd, 2.29 g, 2.15 mmol) rasch zugesetzt und während 60 h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite mittels Wasserstrahlpumpe filtriert, der Rückstand mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (EtOAc/PE 3:1) erhält man Acetamid **4**.<sup>47</sup>

Ausbeute: 4.31 g (42 %) farbloses/weißes Harz

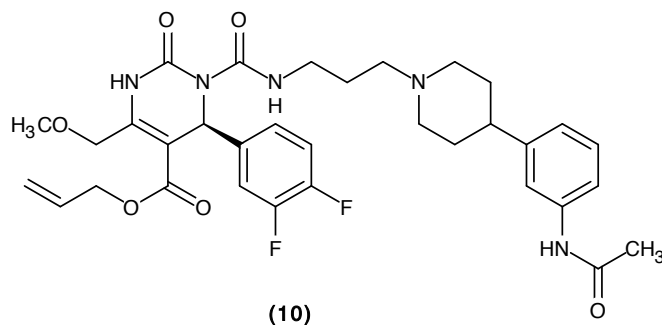
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>47</sup>

### 3.2.1.5 Darstellung von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (**5**)



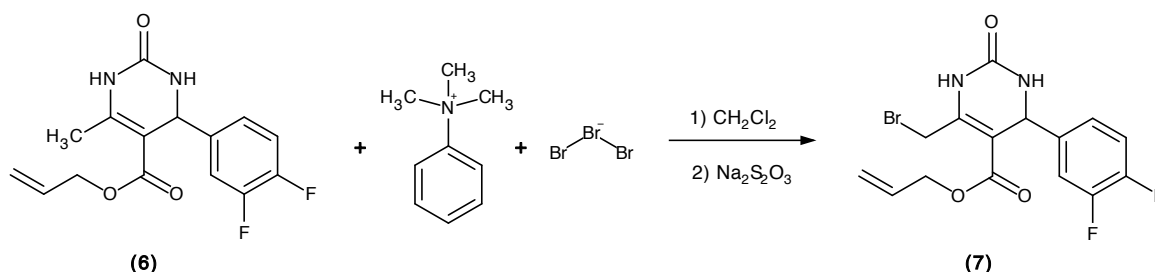
Das Boc-Amin **4** (2.05 g, 6.45 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (145 ml) gelöst, mit TFA (9.57 ml, 14.25 g, 124.96 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Lösung Toluol (60 ml) zugegeben und am Rotavapor vollständig eingedampft. Das erhaltene Produkt **5** wird ohne weiteren Reinigungsschritt in den Synthesen eingesetzt.<sup>47</sup>

### 3.2.2 Darstellung von Allyl-SNAP-7941 (10)



Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

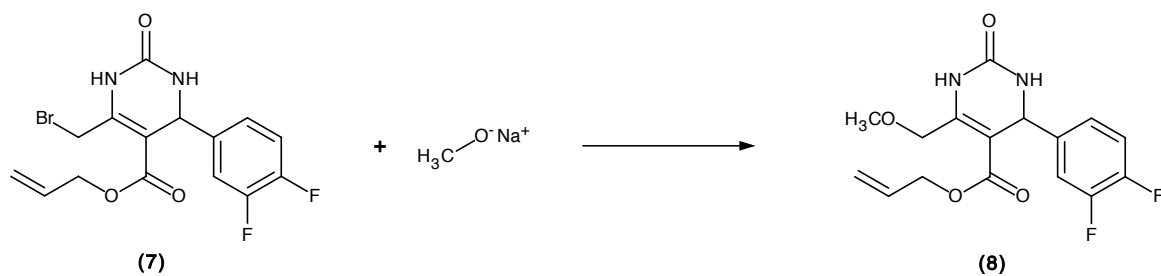
#### 3.2.2.1 Darstellung von Prop-2-en-1-yl 6-(bromomethyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (7)



Eine Lösung von (S)-Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-methylester **(6)** (2.67 g, 8.66 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (95 ml) wird mit Phenyltrimethylammoniumtribromid (3.91 g, 10.39 mmol) versetzt und 40 min bei Raumtemperatur unter Inertgas gerührt. Um die Reaktion zu beenden wird eine gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (95 ml) hinzugegeben. Die organische Phase wird separiert und die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/PE 2:1) gereinigt und man erhält die gewünschte Struktur **(7)**.<sup>45</sup>

Ausbeute: 2.92 g (94 %)

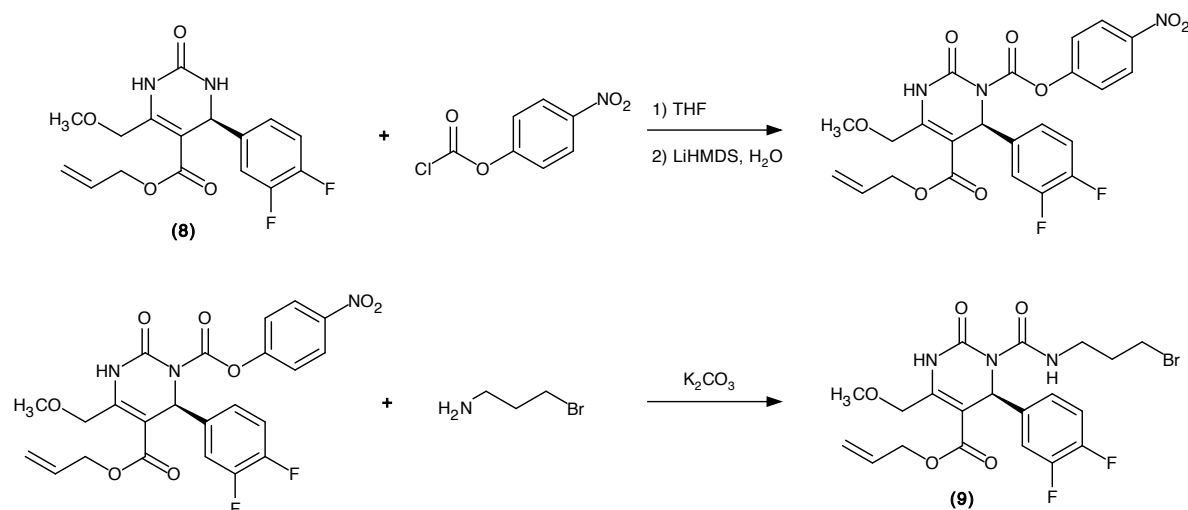
**3.2.2.2 Darstellung von Prop-2-en-1-yl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (8)**



Die erhaltene Struktur **(7)** (1.58 g, 4.09 mmol) wird in wasserfreiem MeOH (14 ml) gelöst und unter Inertgas nach langsamer Zugabe von Natriummethanolat (0.11 g, 2.04 mmol) 20 min lang gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotavapor eingedampft und man erhält nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 2:1) Prop-2-en-1-yl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat **(8)**.<sup>45</sup>

Ausbeute: 1.06 g (76 %)

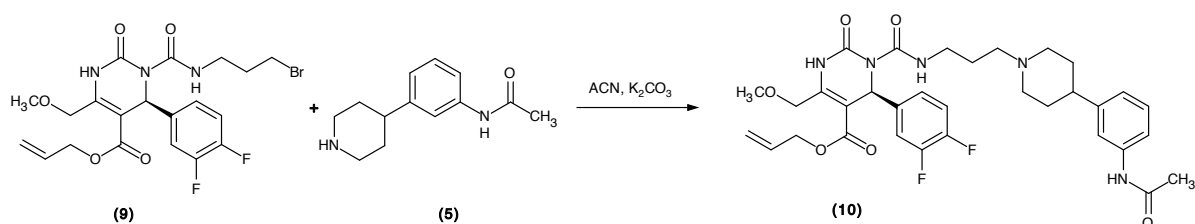
### 3.2.2.3 Darstellung von Allyl-3-[(3-brompropyl)carbamoyl]-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (**9**)



Verbindung **8** (0.26 g, 0.86 mmol) wird in THF (7 ml) gelöst und mit 4-Nitrophenylchloroformiat (0.61 g, 3.02 mmol) unter Inertgas versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und LiHMDS (2.18 ml, 2.18 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion wird nach 10 min durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (0.25 ml) beendet, auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.48 g, 3.45 mmol) und 3-Bromopropylamin hydrobromid (0.57 g, 2.59 mmol) versetzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion über Nacht lang gerührt. Das gelbgefärbte Reaktionsgemisch wird zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Extraktionsmittel wird am Rotavapor entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:2) gereinigt.<sup>45</sup>

Ausbeute: 0.40 g (92 %)

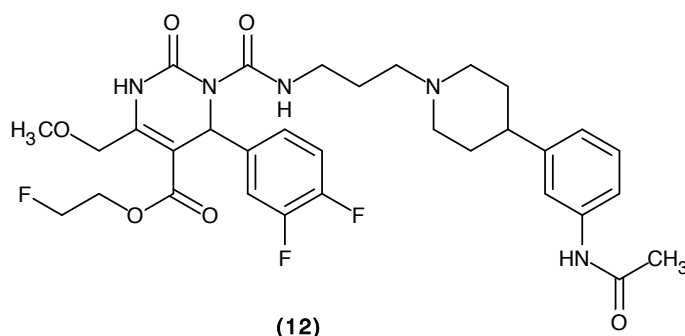
### 3.2.2.4 Darstellung von Prop-2-en-1-yl-(4S)-4-(3,4-difluorphenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (10)



Verbindung **9** (0.40 g, 0.80 mmol) und Verbindung **5** (0.27 g, 1.22 mmol) werden in wasserfreiem ACN (35 ml) gelöst und unter Inertgas in einen 50 ml Dreihalskolben gespritzt. Nach Zugabe von wasserfreiem  $K_2CO_3$  (1.22 g, 8.84 mmol) wird das Reaktionsgemisch bei 35°C für 40 h lang gerührt. Die gelbe Reaktionssuspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und die erhaltene Lösung eingedampft. Der braune, ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $NaSO_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Extraktionsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1) gereinigt und man erhält Allyl-SNAP (**10**).<sup>45</sup>

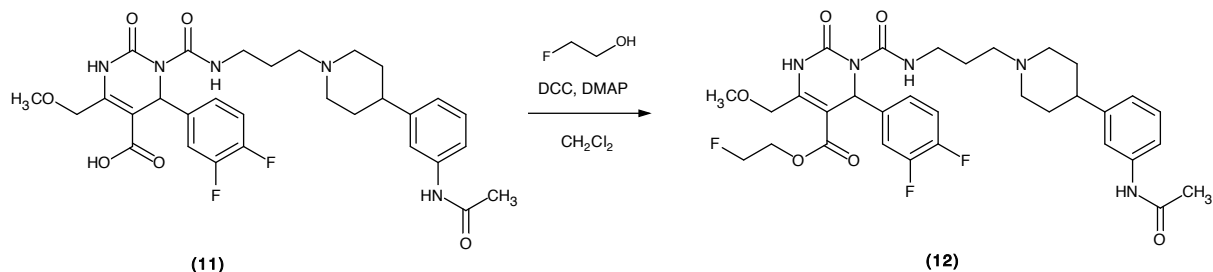
Ausbeute: 0.073 g (14 %)

### 3.2.3 Darstellung von racFE@SNAP (12)



2-Fluorethyl-(4S)-4-(3,4-difluorophenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

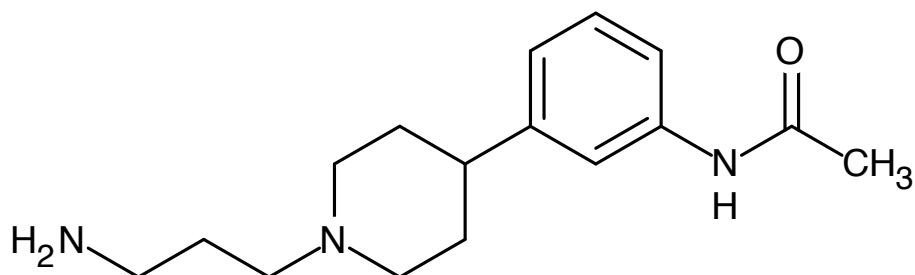
#### 3.2.3.1 Darstellung von 2-Fluorethyl-(4S)-4-(3,4-difluorophenyl)-3-({3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamoyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (12)



Eine Lösung der freien Säure **(11)** (0.20 g, 0.34 mmol) in wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) wird mit Fluorethanol (0.044 g, 0.68 mmol), DCC (0.076 g, 0.37 mmol) und DMAP (0.045 g, 0.37 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2) erhält man das Fluorethyl-SNAP **(12)**.<sup>47</sup>

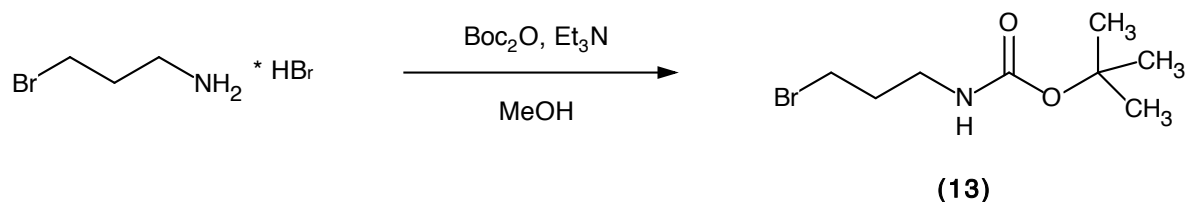
Ausbeute: 0.033 g (15 %)

### 3.2.4 Darstellung von *N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (15)



*N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid

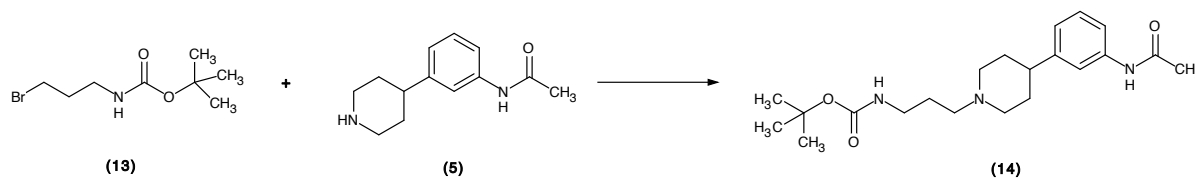
#### 3.2.4.1 Darstellung von *tert*-Butyl-*N*-(3-bromopropyl)carbammat (13)



3-Bromopropylamin hydrobromid (5.00 g, 22.84 mmol) wird in wasserfreiem MeOH (25 ml) gelöst und unter Inertgas mit wasserfreiem Triethylamin (3.85 g, 38.06 mmol) versetzt. Anschließend wird eine Lösung von (Boc)<sub>2</sub>O (7.81 g, 35.78 mmol) in wasserfreiem MeOH (25 ml) sehr langsam zugetropft und für 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, der erhaltene Rückstand wird in H<sub>2</sub>O (100 ml) aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und wiederum unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 8:1) gereinigt und man erhält ein farbloses Öl **(13)**.<sup>49</sup>

Ausbeute: 4.42 g (87 %)

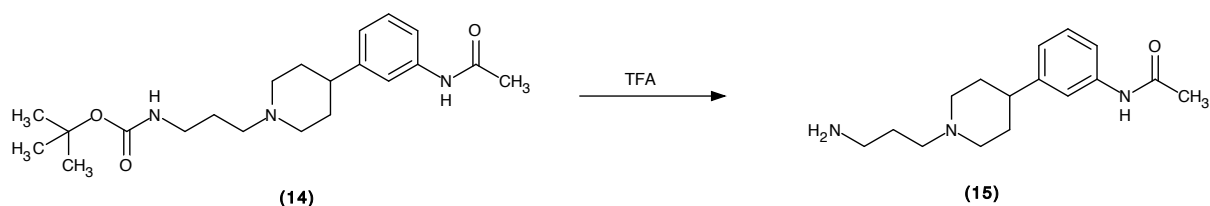
### 3.2.4.2 Darstellung von *tert*-Butyl-*N*-{3-[4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamat (**14**)



Eine Lösung von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (**5**) (1.00 g, 4.59 mmol) in 1,4-Dioxan (19 ml) wird mit wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.00 g, 14.47 mmol), Diisopropylethylamin (3 ml) und mit wenigen Kaliumiodid-Kristallen unter Inertgas versetzt. Anschließend wird eine Lösung von *tert*-Butyl-*N*-(3-bromopropyl)carbamat (**13**) (1.00 g, 4.51 mmol) in 1,4-Dioxan (19 ml) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Tage unter Reflux erhitzt. Die Reaktionslösung wird filtriert, der Filtrückstand mit EtOAc nachgewaschen und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene braune Öl wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8:2) gereinigt und man erhält *tert*-Butyl-*N*-{3-[4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamat (**14**) als gelbes Öl.<sup>50</sup>

Ausbeute: 0.40 g (24 %)

### 3.2.4.3 Darstellung von *N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**)



*tert*-Butyl-*N*-{3-[4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl]propyl}carbamat (**14**) (0.40 g, 1.07 mmol) wird in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) gelöst und unter Inertgasatmosphäre mit TFA (0.98 g, 8.55 mmol) versetzt und für 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine 10 %-ige NaOH - Lösung wird tropfenweise zugesetzt bis die Reaktionslösung einen pH-Wert von > 9.0 erreicht. Nach Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) wird die Reaktionsmischung über NaSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält *N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid (**15**) als gelbbraunes Öl.<sup>45</sup>





## 4 Literaturverzeichnis

1. Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, **2009**.
2. WHO obesity and overweight.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Jänner **2015**.
3. Rathmanner T., Meidlinger B., Baritsch C., Lawrence K., Dorner T., Kunze M. Erster Österreichischer Adipositasbericht 2006.  
[http://www.adipositas-austria.org/pdf/3031\\_AMZ\\_Adipositas\\_3108\\_final.pdf](http://www.adipositas-austria.org/pdf/3031_AMZ_Adipositas_3108_final.pdf). **2006**.
4. Podingbauer A., Ekmekcioglu C. „Regulation der Nahrungsaufnahme: Physiologische Mechanismen und klinische Relevanz.“ *Journal für Ernährungsmedizin*, **2005**: 22-29.
5. Klinke R., Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, **2001**.
6. Coll A., Farooqi I., O'Rahilly S. „The Hormonal Control of Food Intake.“ *Cell*, **2007**: 251-262.
7. Qu D., Ludwig D., Gammeltoft S., Piper M., Pelleymounter M., Cullen M., Mathes W., Przypek J., Kanarek R., Maratos-Flier M. „A role of melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour.“ *Nature*, **1996**: 243-247
8. Rossi M., Choi S., O'Shea D., Miyoshi T., Ghatei M., Bloom S. „Melanin-Concentrating Hormone Acutely Stimulates Feeding, But Chronic Administration Has No Effect on Body Weight.“ *Endocrinology*, **1997**: 351-355.
9. Shimada M., Tritos N., Lowell B., Flier J., Maratos-Flier E. „Mice lacking melanin- concentrating hormone are hypophagic and lean.“ *Nature*, **1998**: 670-674.
10. Ludwig D., Tritos N., Mastaitis J., Kulkarni R., Kokkotou E., Elmquist J., Lowell B., Flier J., Maratos-Flier E. „Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance .“ *The Journal of Clinical Investigation*, **2001**: 379-386.
11. Nahon J., Presse F., Breton C., Hervieu G., Schorpp M. „Structure and Regulation of the Melanin-Concentrating Hormone Gene.“ *Annals New York Academy of Sciences*, **1993**: 111-129

12. Kawauchi H., Kawazoe I., Tsubokawa M., Kishida M., Baker BI. „Characterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries.“ *Nature*, **1983**: 321-323.
13. Francke F., Funktionelle Untersuchungen an den MCH-Rezeptor 1 interagierenden Proteinen MIZIP und Neurochondrin. Hannover: Universität Hannover, **2005**.
14. Kawauchi H., Naito N., Ono M. „Chemistry of Melanin-Concentrating Hormone.“ *Annals New York Academy of Sciences*, **1993**: 64-77
15. MacNeil D. „The role of melanin-concentrating hormone and its receptors in energy homeostasis.“ *Frontiers in Endocrinology*, Nr. 49 **2013**: 1-14.
16. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C., Motoshima H., Fox B., Le Trong I., Teller D., Okada T., Stenkamp R., Yamamoto M., Miyano M. „Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor .“ *Science*, **2000**: 739-745.
17. Chambers J., Ames R., Bergsma D., Muir A., Fitzgerald L., Hervieu G., Dytko G., Foley J., Martin J., Liu W., Park J., Ellis C., Ganguly S., Konchar S., Cluderay J., Leslie R., Wilson S., Sarau H. „Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1 .“ *Nature*, **1999**: 261-265.
18. Saito Y., Nothacker H., Wang Z., Lin S., Leslie F., Civelli O. „Molecular characterization of the melanin-concentrating- hormone receptor .“ *Nature*, **1999**: 265-269.
19. Kolakowski L., Jung B., Nguyen T., Johnson M., Lynch K., Cheng R., Heng H., George S., O'Dowd B. „Characterization of a human gene related to genes encoding somatostatin receptors .“ *FEBS Letters*, **1996**: 253-258.
20. Lakaye B., Minet A., Zorzi W., Grisar T. „Cloning of the rat brain cDNA encoding for the SLC-1 G protein-coupled receptor reveals the presence of an intron in the gene .“ *Biochimica et Biophysica Acta*, **1998**: 216-220.
21. Saito Y., Nothacker H., Civelli O. „Melanin-concentrating Hormone Receptor: An Orphan Receptor Fits the Key .“ *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **2000**: 299-303.
22. Marsh D., Weingarth D., Novi D., Chen H., Trumbauer M., Chen A., Guan X., Jiang M., Feng Y., Camacho R., Shen Z., Frazier E., Yu H., Metzger J., Kuca S., Shearman L., Gopal-Truter S., MacNeil D., Strack A., MacIntyre D., Van der Ploeg L., Qian S. „Melanin-concentrating

- hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism .“ *PNAS*, **2002**: 3240-3245.
23. Chen Y., Hu C., Hsu C., Zhang Q., Bi C., Asnicar M., Hsiung H., Fox N., Sliker L., Yang D., Heiman M., Shi Y. „Targeted Disruption of the Melanin-Concentrating Hormone Receptor-1 Results in Hyperphagia and Resistance to Diet-Induced Obesity .“ *Endocrinology*, **2002**: 2469-2477.
  24. Tan C., Sano H., Iwaasa H., Pan J., Sailer A., Hreniuk D., Feighner S., Palyha O., Pong S., Figueroa D., Austin C., Jiang M., Yu H., Ito J., Ito M., Ito M., Guan X., MacNeil D., Kanatani A., Van der Ploeg L., Howard A. „ Melanin-Concentrating Hormone Receptor Subtypes 1 and 2: Species-Specific Gene Expression .“ *Genomics*, **2002**: 785-792.
  25. Sailer A., Sano H., Zeng Z., McDonald T., Pan J., Pong S., Feighner S., Tan C., Fukami T., Iwaasa H., Hreniuk D., Morin N., Sadowski S., Ito M., Ito M., Bansai A., Ky B., Figueroa D., Jiang Q., Austin C., MacNeil D., Ishihara A., Ihara M., Kanatani A., Van der Ploeg L. Howard A., Liu Q. „Identification and characterization of a second melanin-concentrating hormone receptor, MCH-2R .“ *PNAS*, **2001**: 7564-7569.
  26. An S., Cutler G., Jiagang Zhao J., Huang S., Tian H., Li W., Liang L., Rich M., Bakleh A., Du J., Chen J, Dai K. „Identification and characterization of a melanin-concentrating hormone receptor.“ *PNAS*, **2001**: 7576-7581
  27. Chee M., Pissios P., Prasad D., Maratos-Flier E. „Expression of Melanin-Concentrating Hormone Receptor 2 Protects Against Diet-Induced Obesity in Male Mice .“ *Endocrinology*, **2013**: 81-88.
  28. Borowski B., Durkin M., Ogozalek K., Marzabadi M., DeLeon J., Heurich R., Lichtblau H., Shaposhnik Z., Daniewska I., Blackburn T., Brancheck T., Gerald C., Vaysse P., Forray C. „Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist .“ *Nature*, **2002**: 825-830.
  29. Basso A., Bratcher N., Gallagher K., Cowart M., Zhao C., Sun M., Esbenshade T., Brune M., Fox G., Schmidt M., Collins C., Souers A., Iyengar R., Vasudevan A., Kym P., Hancock A., Rueter L. „Lack of efficacy of melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonists in models of depression and anxiety .“ *European Journal of Pharmacology*, **2006**: 115-120.
  30. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H., Ruth P., Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2008**.

31. Krukemeyer M. Strahlenmedizin: ein Leitfaden für den Praktiker. Osnabrück: Walter de Gruyter, **2004**.
32. Bauser M., Lehmann L. „Positronen-Emissions-Tomographie.“ *Chemie unserer Zeit*, **2012**: 80-99.
33. Schicha H., Schober O. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. Stuttgart: Schattauer Verlag, **2013**.
34. Qaim S., Coenen H. „Produktion pharmazeutisch relevanter Radionuklide.“ *Pharmazie unserer Zeit*, **2005**: 460-466.
35. Wienhard K., Wagner R., Heiss W. PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer-Verlag, **2013**.
36. Ostertag H. „Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo-Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahler.“ *Physikalische Blätter*, **1992**: 77-83.
37. Herzog H., Rösch F. „Chemie und Physik der Bildgebung: PET- und SPECT-Technik.“ *Pharmazie unserer Zeit*, **2005**: 468-473.
38. Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung. Springer Verlag, **2013**.
39. Krieger H. Strahlungsquellen für Technik und Medizin. Springer Verlag, **2015**.
40. Miller P., Long N., Vilar R., Gee A. „Synthese von  $^{11}\text{C}$ -,  $^{18}\text{F}$ -,  $^{15}\text{O}$ - und  $^{13}\text{N}$ -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie.“ *Angewandte Chemie*, **2008**: 9136-9172.
41. Philippe C., Schirmer E., Mitterhauser M., Shanab K., Lanzenberger R., Karanikas G., Spreitzer H., Viernstein H., Wadsak W. „Radiosynthesis of [ $^{11}\text{C}$ ]SNAP-7941—the first PET-tracer for the melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) .“ *Applied Radiation And Isotopes*, **2012**: 2287-2294.
42. Littich R., Scott P. „Neue Strategien für die  $^{18}\text{F}$ -Radiochemie .“ *Angewandte Chemie*, **2012**: 1132-1135.
43. Wadsak W., Mien L., Shanab K., Ettlinger D., Haeusler D., Sindelar K., Lanzenberger R., Spreitzer H., Viernstein H., Keppler B., Dudczak R., Kletter K., Mitterhauser M. „Preparation and first evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]FE@SUPPY: a new PET tracer for the adenosine A3 receptor.“ *Nuclear Medicine and Biology*, **2008**: 61-66.

44. Philippe C., Ungersboeck J., Schirmer E., Zdravkovic M., Nics L., Zeilinger M., Shanab K., Lanzenberger R., Karanikas G., Spreitzer H., Viernstein H., Mitteregger M., Wadsak W. „[18F]FE@SNAP—A new PET tracer for the melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1): Microfluidic and vessel-based approaches.“ *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**: 5936-5940.
45. Goss J., Schaus S. „Enantioselective Synthesis of SNAP-7941: Chiral Dihydropyrimidone Inhibitor of MCH1-R.“ *Journal of Organic Chemistry*, **2008**: 7651-7656
46. Ramon D., Yus M. „Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion.“ *Angewandte Chemie*, **2005**: 1628-1661.
47. Schirmer E., Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen neuer MCH-R1 PET-Tracer. Wlen: Universität Wien, **2011**.
48. Schönberger J., Studien zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositas therapie . Darmstadt: Technische Universität Darmstadt, **2006**.
49. Li H., Hao M., Wang L., Liang W., Chen K. „Preparation of mono boc-protected unsymmetrical diamines.“ *The New Journal for Organic Synthesis*, **2009**: 301-307.
50. Salon J. A., Laz T.M., Nagorny R., Wilson A.E., Craig D.A. DNA encoding a human melanin concentrating hormone receptor (MCH1) and uses thereof and preparation of 4- phenylpiperidine derivatives as human MCH1 receptor antagonists . USA Patent US 20040038855 A1. 26. Februar **2004**.
51. Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A. „The palladium- catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases.“ *Synthetic Communucations*, **1981**: 513-519.
52. Neises B., Steglich W. „4- Dialkylaminopyridines as acylation catalysts. 5. Simple method for the esterification of carboxylic acids.“ *Angewandte Chemie*, **1978**: 556-557.
53. Wagner H., Bladt S., Zgainski E. M. *Drogenanalyse: Dünnschichtchromatographische Analyse von Arzneidrogen*. München: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1983**.



## **5 Anhang**



## 5.1 Abkürzungsverzeichnis

|                                 |                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| $\alpha$ -MSH                   | $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon |
| ACN                             | Acetonitril                                 |
| AGRP                            | Agouti-related Peptide                      |
| BMI                             | Body mass index                             |
| Boc                             | tert-Butyloxycarbonyl                       |
| (Boc) <sub>2</sub> O            | Di-tert-butyldicarbonat                     |
| bzw.                            | beziehungsweise                             |
| °C                              | Grad Celsius                                |
| CART                            | Cocaine/Amphetamine Related Transcript      |
| CCK                             | Cholezystokinin                             |
| CDCl <sub>3</sub>               | deuteriertes Chloroform                     |
| CH <sub>4</sub>                 | Methan                                      |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | Dichlormethan                               |
| CH <sub>3</sub> OTf             | Methyltriflat                               |
| cm                              | Centimeter                                  |
| CN                              | Cyanid                                      |
| CO                              | Kohlenmonoxid                               |
| CO <sub>2</sub>                 | Kohlenstoffdioxid                           |
| $\delta$                        | Verschiebung                                |
| DC                              | Dünnschichtchromatographie                  |
| DCC                             | Dicyclohexylcarbodiimid                     |
| DMAP                            | 4-(Dimethylamino)pyridin                    |
| Et <sub>2</sub> O               | Diethylether                                |

|                                |                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| Et <sub>3</sub> N              | Triethylamin                           |
| EtOAc                          | Ethylacetat                            |
| et al                          | et alii                                |
| F                              | Fluor                                  |
| FDG                            | 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose             |
| g                              | Gramm                                  |
| GC                             | Gaschromatographie                     |
| Gew.-%                         | Gewichtsprozent                        |
| GHsR                           | Growth-Hormone-secretagogue-Rezeptoren |
| GLP                            | Glucagon-like-Peptide                  |
| GPCR                           | G-protein-coupled-receptor             |
| h                              | Stunde                                 |
| HCN                            | Cyanwasserstoff, Blausäure             |
| H <sub>2</sub> O               | Wasser                                 |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Kaliumcarbonat                         |
| kg                             | Kilogramm                              |
| KI                             | Kaliumiodid                            |
| LiHMDS                         | Lithiumhexamethyldisilazid             |
| M                              | Molar                                  |
| m <sup>2</sup>                 | Quadratmeter                           |
| MC-3                           | Melanocortin-3                         |
| MCH                            | Melanin-Concentrating-Hormone          |
| MeOH                           | Methanol                               |
| mg                             | Milligramm                             |
| MgSO <sub>4</sub>              | Magnesiumsulfat                        |
| MHz                            | Megahertz                              |

|                                 |                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| min                             | Minute                                      |
| ml                              | Milliliter                                  |
| mm                              | Millimeter                                  |
| mmol                            | Millimol                                    |
| μm                              | Mikrometer                                  |
| MS                              | Massenspektrometrie                         |
| NaHCO <sub>3</sub>              | Natriumhydrogencarbonat, Natron, Speisesoda |
| NaOH                            | Natriumhydroxid                             |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Natriumsulfat                               |
| NH <sub>3</sub>                 | Ammoniak                                    |
| NH <sub>4</sub> Cl              | Ammoniumchlorid                             |
| NPY                             | Neuropeptid Y                               |
| O                               | Sauerstoff                                  |
| Pd/C                            | Palladiumkatalysator mit Aktivkohle         |
| PdCl <sub>2</sub>               | Palladiumchlorid                            |
| PE                              | Petrolether, Ligroin                        |
| PET                             | Positronen-Emissions-Tomographie            |
| pH                              | potentia/pondus Hydrogenii                  |
| POMC                            | Proopiomelanocortin                         |
| PPh <sub>3</sub>                | Triphenylphosphan                           |
| ppm                             | parts per million                           |
| R <sub>f</sub>                  | Retentionsfaktor                            |
| RP                              | Reversed-Phase                              |
| RT                              | Raumtemperatur                              |
| Slc-1                           | Somatostatin-Receptor like clone 1          |
| T <sub>1/2</sub>                | Halbwertszeit                               |

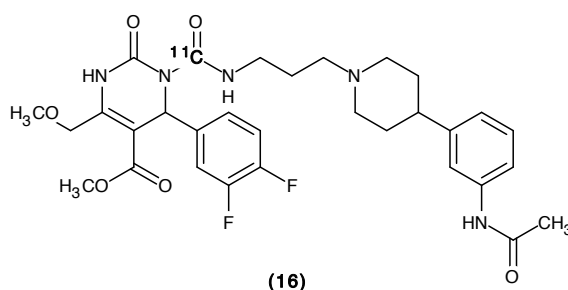
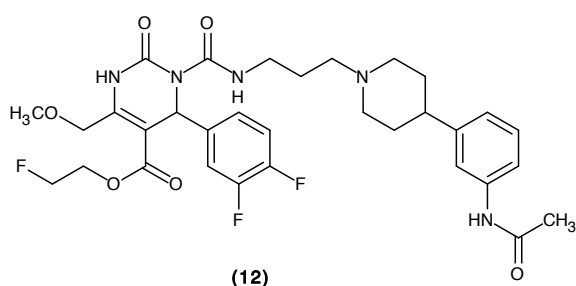
|                     |                                               |
|---------------------|-----------------------------------------------|
| Tf <sub>2</sub> NPh | <i>N</i> -Phenylbis(trifluormethansulfonimid) |
| TFA                 | Trifluoressigsäure                            |
| THF                 | Tetrahydrofuran                               |
| TMS                 | Trimethylsilan                                |
| WHO                 | World Health Organization                     |
| z.B.                | Zum Beispiel                                  |

## 5.2 Zusammenfassung

In den letzten Jahren konnten einige Studien die Beteiligung von MCH (Melanin Concentrating Hormone) am Energiehaushalt und seinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und somit auch der Gewichtskontrolle beweisen. Im Rahmen weiterer Untersuchungen konnte der MCH-1 Rezeptor als physiologisches Target für MCH identifiziert und entschlüsselt werden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse standen die Entwicklung und Etablierung eines spezifischen MCH-1 Rezeptorantagonisten im Vordergrund. Der kompetitive MCH-1 Rezeptorantagonist SNAP-7941 bewirkt, durch eine geringere Nahrungsaufnahme und einen erhöhten Metabolismus, eine größere Gewichtsabnahme.

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war die Optimierung der bereits etablierten, enantioselektiven Synthese der SNAP-Säure, die als Ausgangsverbindung für die Umsetzung zu PET-Tracern dient und der Synthese der Referenzstruktur racFE@SNAP (**12**) für die Kontrolle der Radiosynthese am Department für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wiens. Schlussendlich wurde im Rahmen der Arbeit die Seitenkette *N*-{3-[1-(3-Aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamid für die Umsetzung einer neuen radioaktiven Markierungsstrategie zum PET-Tracer [Carbamat<sup>11</sup>C]SNAP (**16**) synthetisiert.



Die Aufgabenstellungen konnten erfolgreich erfüllt werden, einzig die Umsetzung zur SNAP-Säure scheiterte an einer zu geringen Ausbeute.



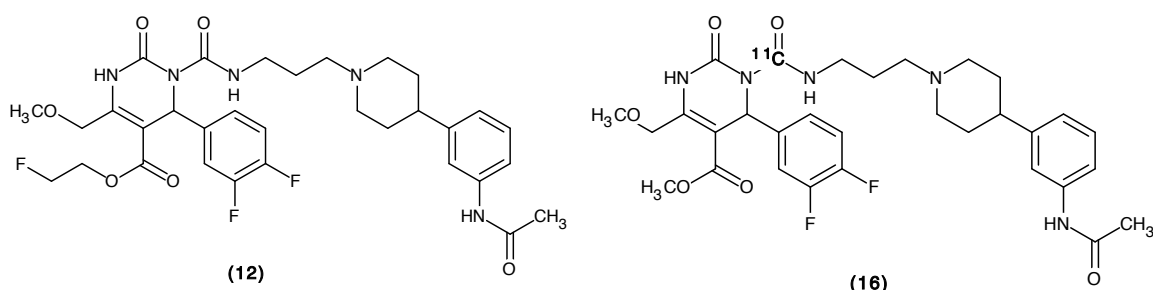
### 5.3 English Summary

Over the past years several studies have proved the involvement of MCH (Melanin Concentrating Hormone) in energy balance and its influence on the intake of food and the control of weight. Further studies identified and analyzed the MCH-1 receptor as a physiological target for MCH.

On the basis of these facts the development and establishment of a specific MCH-1 receptor antagonist had the first priority. The competitive MCH-1 receptor antagonist SNAP-7941 led to a high loss of body weight by reduced food intake and an increased metabolism.

The aim of this diploma thesis was the optimization of the established, enantioselective synthesis of the SNAP-acid, the precursor for the radioactive marking to PET-tracer and the optimization of the synthesis of racFE@SNAP **(12)**, the reference standard for the radio synthesis at the Department of Nuclear Medicine at the General Hospital of Vienna.

Finally the side chain *N*-{3-[1-(3-aminopropyl)piperidin-4-yl]phenyl}acetamide was synthesized for the implementation of a new strategy to afford the PET-tracer [Carbamat<sup>11</sup>C]SNAP **(16)**.



The tasks were performed successfully, although SNAP-acid was obtained in low yield.



## 5.4 Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

|                      |                                              |
|----------------------|----------------------------------------------|
| Name:                | Alexandra Kitzler                            |
| Geboren:             | 20. Mai 1989 in Wien                         |
| Wohnsitz:            | Wien                                         |
| Eltern:              | Sabina Kitzler<br>MR Dr.med. Gerhard Kitzler |
| Geschwister:         | Dr.med. Bernhard Kitzler<br>Angelika Kitzler |
| Familienstand:       | ledig                                        |
| Staatsangehörigkeit: | Österreich                                   |

### Ausbildung

|                   |                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 10.2007 – 05.2015 | Studium der Pharmazie an der Universität Wien                                  |
| 1999 – 2007       | Humanistisches Gymnasium<br>BG VIII/Piaristengymnasium<br>Abschluss mit Matura |
| 1995-1999         | Private Volksschule Josefinum                                                  |

### Berufserfahrung

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| Seit 06.2008      | Apotheke Aurora                                                |
| 01.2014 - 07.2014 | Generali Versicherung                                          |
| 09.2007           | Engelshof Apotheke                                             |
| 07.2006           | JVP Wien (Ferialpraktikum im Rahmen des<br>Kinderferienspiels) |
| 08.2005           | Gerling Versicherung                                           |

