

SYNTHESE VON DEHYDROARIPIPRAZOL

M. Piel¹, C. Burchardt¹, Ch. Hiemke², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

² Psychiatrische Klinik der Universität Mainz

Einführung: Zur Behandlung schizophrener Störungen werden heute Antipsychotika erfolgreich eingesetzt. Die Therapie beruht auf der Blockade der postsynaptischen D₂-Dopaminrezeptoren. Ein kürzlich eingeführtes Antipsychotikum ist das Aripiprazol (1), welches wegen seiner gemischt antagonistisch und agonoistischen Eigenschaften zu den Antipsychotika der dritten Generation gezählt wird. Neben seinem guten Nebenwirkungsprofil scheint es insbesondere zur Behandlung der Negativsymptome der Schizophrenie gut geeignet zu sein, welche sich im Allgemeinen nur schwer therapieren lassen.

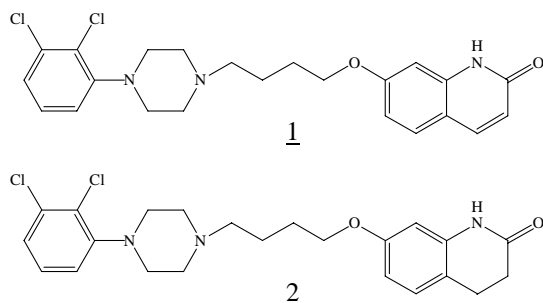


Abb.1: Aripiprazol (1) und Dehydroaripiprazol (2)

Motivation: Der Hauptmetabolit des Aripiprazols ist das sogenannte Dehydroaripiprazol (2). Während dieser Metabolit *in vitro* antidopaminerge Eigenschaften besitzt, sind seine biologischen Wirkungen noch nicht näher untersucht worden. Hierbei sind insbesondere therapeutische Eigenschaften der Verbindung, als auch seine Anreicherungsmuster im Gehirn von besonderem Interesse.

Um diese Fragestellungen eingehend untersuchen zu können, ist es notwendig, Dehydroaripiprazol in quantitativen Mengen zu synthetisieren, um Verhaltens-effekte in Tierversuchen und die Besetzung der dopaminergen Rezeptoren durch das Dehydroaripiprazol mittels der PET bestimmen zu können. Für die Durchführung der PET-Untersuchungen soll hierbei der hochaffine und selektive D₂-Ligand [¹⁸F]Fallypride eingesetzt werden.

Experimentelles: Aus m-Anisidin und trans-Zimtsäurechlorid wurden unter Eiskühlung und mit Kaliumcarbonat als Base zum 3-Methoxyzimtanilid (3) umgesetzt, das anschließend in guten Ausbeuten mit Aluminiumtrichlorid zum 7-Hydroxy-2(1H)-chinolinon (4) cyclisiert wurde¹.

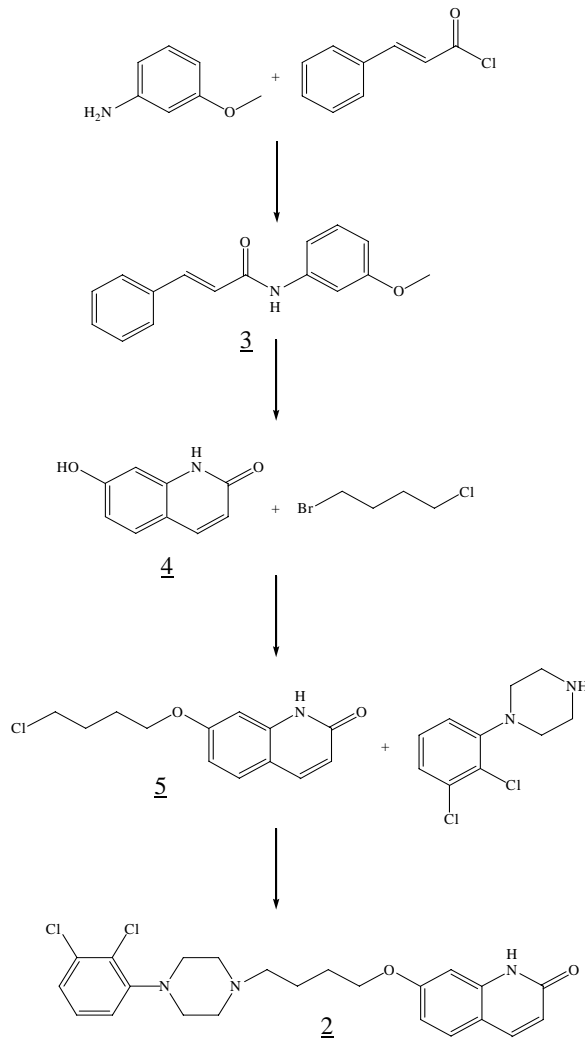


Abb.2: Syntheschema von Dehydroaripiprazol

Die Synthese des 7-(3-Chlorpropoxy)-chinolin-2-on (5) erfolgte durch eine Alkylierung von 2 mit 1-Brom-4-chlorbutan in Isopropanol. Die Synthese von Dehydroaripiprazol (2) erfolgte nach einem *in-situ*-Finkelsteinaustausch in einer weiteren nukleophilen Substitution mit 1-(2,3-Dichlorphenyl)-piperazin². Die Ausbeute bei der Herstellung von Dehydroaripiprazol betrug vier Prozent über vier Stufen. Da die letzten beiden Stufen mittels Analogvorschriften aus der Literaturvorschrift durchgeführt wurden, bieten diese noch ein gewisses Optimierungspotential.

Literatur:

[1] Fujioka et al., J.Med.Chem. 35, 1992, 3607

[2] Banno et al., Chem. Pharm. Bull. 36 (11), 1988, 4377