

Ringerweiterung, Hydroxylierung und Methoxylierung

—

Neues zu Struktur-Wirkungsbeziehungen an Dopamin

Rezeptor Liganden vom

Dibenz- und Benzindoloazecin Typ

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)**

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Christoph Enzensperger, Dipl.-Ing. (FH)

geboren am 19. Januar 1974
in München

Gutachter:

1. Prof. Dr. Jochen Lehmann, Jena
2. Prof. Dr. Gerhard Scriba, Jena
3. Prof. Dr. Sigurd Elz, Regensburg

Tag der Doktorprüfung:.....10. Juli 2007
Tag der öffentlichen Verteidigung:.....24. Juli 2007

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen Mai 2002 bis Mai 2007 am Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller Universität Jena durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor. Dr. Jochen Lehmann, der sich unermüdlich dafür einsetzte, dass ich die Promotion als Fachhochschulabsolvent überhaupt beginnen konnte.

Seine freundliche, entgegenkommende und diskussionsbereite Art schufen die Grundlage für effektives und kreatives Arbeiten.

Für das offene und angenehme Arbeitsklima danke ich meinen Kollegen Dr. Patrick Mohr, Dr. Michael Decker, Dr. Thomas Wittig, Yvonne Schott, Franziska Müller, Kathrin Lange, Jörg Konter, Andreas König und Dr. Andreas Seeling. Frau Maria Schulze danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Allen technischen Mitarbeitern des Hauses möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft danken. Frau Listing und Frau Fischer standen mir bei technischen Fragen, aber auch zur Synthese von Nachsubstanz immer hilfsbereit zur Seite. Frau Bärbel Schmalwasser, Frau Petra Wiecha und Frau Heidi Traber danke ich für die Durchführung der Radioligandbindungsstudien und des Calcium Assays. Herr Dr. Günther war bei ausgefallene NMR-spektroskopische Problemstellungen immer eine große Hilfe.

Ich danke Herrn Dr. Josef Scheiber, Herrn Professor Dr. Heinz Pertz (FU Berlin) und Herrn Professor Dr. Hans Rommelspacher (Charité Berlin) für zahlreiche fruchtbare Diskussionen. Ergebnisse dieser Kooperationen werden in zukünftigen Publikationen präsentiert.

Mein größter Dank gebührt aber meiner Familie, die mich ganz selbstverständlich auf all meinen Stationen begleitet hat, und mir dabei immer viel Freude bereitet hat. Meiner lieben Frau möchte ich ganz besonders dafür danken, dass sie mir so geduldig beim Korrekturlesen und beim Layout der Arbeit zur Seite stand und mir half, den Blick aufs Wesentliche nicht aus den Augen zu verlieren.

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung: Einführung in das Arbeitsgebiet</u>	1
1.1. Neuronale Steuerungsmechanismen: Dopamin und G-Protein gekoppelte Rezeptoren	3
1.2. Dopaminerge Nervenbahnen	7
1.3. <i>In vivo</i> Versuche mit Dopamin D₁/D₅ Antagonisten	8
1.4. Neurophysiologische Effekte	11
1.4.1. Konstitutive Aktivität des D ₅ Rezeptors	11
1.4.2. Interaktion von D ₁ Rezeptoren mit NMDA Rezeptoren	12
1.4.3. Einfluss von D ₁ /D ₅ Rezeptoren auf die synaptische Plastizität	12
1.4.4. Interaktion von D ₅ Rezeptoren mit dem GABA _A Rezeptor	12
1.4.5. Einfluss des D ₅ Rezeptors auf die Acetylcholin Freisetzung	13
1.4.6. Interaktion zwischen Dopamin- und Opiat Rezeptoren	13
1.5. Strukturen bekannter selektiver D₁/D₅ Antagonisten	14
1.5.1. 1-Phenyl-benzazepine	14
1.5.2. Rigidisierte 1-Phenyl-benzazepine	16
1.5.3. Derivate des Clozapins	16
1.5.4. Tetrahydroisochinoline	17
1.5.5. Rigidisierte Tetrahydroisochinoline	18
1.5.6. Azecine	19
<u>2. Zielstellung</u>	24

3. Manuskripte

- Publikation 1:** Wenn Nebenwirkungen zur Hauptwirkung werden:
Neuroleptika und Antidepressiva als Hypnotika
Christoph Enzensperger und Jochen Lehmann
Pharmazie in unserer Zeit, **2007**, 36 (3), 196 – 200 **30a-f**
- Publikation 2:** Dopamine/serotonin receptor ligands, part 6:
Dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene and dibenz[*d,g*]-2-azacycloundecene:
Synthesis of two new heterocyclic ring systems as potential
ligands for dopamine receptor subtypes
Thomas Wittig, Christoph Enzensperger, Jochen Lehmann
Heterocycles **2003**, 60 (4), 887 – 898 **32a-l**
- Publikation 3:** Dopamine/serotonin receptor ligands, part 12:
SAR studies on hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines lead to
4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecin-3-ol,
the first picomolar D₅-selective dopamine-receptor antagonist
Patrick Mohr, Michael Decker, Christoph Enzensperger, Jochen Lehmann
Journal of Medicinal Chemistry, **2006**, 49 (6), 2110 – 2116 **34a-x**
- Publikation 4:** Dopamine/serotonin receptor ligands, part 15:
Oxygenation of the benz-indolo-azecine LE 300 leads to
novel subnanomolar dopamine D₁/D₅ antagonists
Christoph Enzensperger, Susann Kilian, Marit Ackermann,
Anne Koch, Kristin Kelch, Jochen Lehmann
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2007**, 17, 1399 – 1402 **36a-d**
- Publikation 5:** Dopamine/serotonin receptor ligands, part 13:
Homologization of a benzindoloazecine-type dopamine receptor
antagonist modulates the affinities for dopamine D₁-D₅ receptors
Christoph Enzensperger and Jochen Lehmann
Journal of Medicinal Chemistry, **2006**, 49 (21), 6408 – 6411 **38a-h**
- Publikation 6:** Dopamine/serotonin receptor ligands, part 16:
Expanding dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-membered homologues
– SAR studies with regard to their interaction with dopamine D₁-D₅ receptors
Christoph Enzensperger, Franziska K.U. Müller, Bärbel Schmalwasser,
Petra Wiecha, Heidi Traber, Jochen Lehmann
Journal of Medicinal Chemistry, **2007**, *angenommen* **40a-z**

4. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse

4.1. Struktur-Wirkungsbeziehungen von Azecinen am Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptor	42
4.2. Bindungsmechanismus für Azecine und homologe Verbindungen an Dopamin Rezeptoren	43
4.3. Versuch zur Synthese eines Methylendioxy-dibenzazecins	45
4.4. Versuche zur Ringöffnung von Mianserin	48
4.5. Versuche zur Synthese von Dibenzazecinen mit 'verrücktem' Stickstoffatom	50
4.6. Ringerweiterung von Chinolizinen durch Stevens-Umlagerung	53
4.7. Syntheseversuch zur Herstellung von 3-Methoxy-7-(2-fluoroethyl)-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[d,g]azecin zur Entwicklung eines ¹⁸F-PET Liganden	55
4.8. Versuche zur Synthese eines Spiro-β-carbolins	57
4.9. Synthese von neuen β-Carbolin-Derivaten als potenzielle endogene Auslöser neurodegenerativer Erkrankungen	58

5. Gesamtdiskussion

5.1. Relevante Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen Azecinen und Dopaminrezeptoren	60
5.1.1. Ringerweiterung an Dibenzo-Derivaten	63
5.1.2. Ringerweiterte Benzindolo-Derivate	65
5.1.3. Einfluss von Substituenten auf die Affinität und Selektivität	66
5.1.4. Synthese von <i>NH</i> -Verbindungen und neue Variante zur Ringöffnung	70
5.1.5. Ringspaltung von Mianserin	72
5.2. Tabelle mit <i>K_r</i>-Werten relevanter Azecine und aller neuer Zielverbindungen	73

6. Zusammenfassung **76**

7. Conclusion **77**

8. Literaturverzeichnis **78**

9. Anhang **88**

Curriculum vitae
Publikationsverzeichnis
Selbstständigkeitserklärung

1. Einführung in das Arbeitsgebiet

Der Neurotransmitter Dopamin nimmt im zentralen Nervensystem eine Schlüsselrolle ein. Er reguliert das psychische Befinden, zielgerichtete Handlungs- und Bewegungsabläufe und ist zudem an der Durchblutung beteiligt. Stoffe, die in den Dopaminstoffwechsel eingreifen, machen dies deutlich:

Dopamin Wiederaufnahmehemmer wie Cocain oder Amphetamin sind starke und suchterzeugende Stimulanzien.

Dopamin Rezeptor Agonisten, wie Lisurid, Ropinirol und Apomorphin werden in der Behandlung von Morbus Parkinson, dem Restless legs Syndrom oder bei erektiler Dysfunktion erfolgreich eingesetzt.

Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine wie Haloperidol oder Fluspirilen sind Dopamin Antagonisten und werden seit Jahrzehnten zur zentralen Dämpfung in der Behandlung von Psychosen verwendet.

All diese Stoffe haben aber auch unerwünschte Nebenwirkungen. Das liegt daran, dass man den Dopaminhaushalt bisher nur sehr lückenhaft versteht, bzw. keine Substanzen zur Verfügung stehen, die ausschließlich in den gewünschten Bereichen wirken. Dies macht die Synthese neuartiger Liganden an Dopamin Rezeptoren, wie auch die Untersuchung ihrer Rezeptorprofile unabdingbar. Die vorliegende Arbeit will hierzu einen Beitrag leisten. Die Entwicklung und Charakterisierung solcher Verbindungen ist aus folgenden Gründen für die gesamte ZNS-Forschung von immanenter Bedeutung:

- Selektive Liganden an Dopamin D_1 - D_5 Rezeptoren ermöglichen die funktionale Erforschung des jeweiligen Rezeptorsubtyps. Zudem geben selektive Liganden als Tools für neurophysiologische Experimente Aufschluss über mögliche Interaktionen des Liganden mit unterschiedlichen Proteinen. Dies zielt darauf ab, die komplexen Steuerungsmechanismen von G-Protein gekoppelten Rezeptoren besser zu verstehen.
- Mit PET-Nukliden markierte, selektive Liganden können dem Menschen gefahrlos verabreicht werden. In einem PET Scanner wird dann die Verteilung der jeweiligen Verbindungen in bestimmten Gehirnarealen sichtbar gemacht. Dies ermöglicht die Ortung der jeweiligen Rezeptoren im Gehirn.

- Die Rezeptoraffinitäten verschiedener Liganden einer Verbindungsklasse dienen als Datensatz für QSAR Studien. Mit Hilfe eines Homologiemodells können dann Strukturvorschläge zum Design von neuen Liganden gemacht werden. Weiterhin geben Untersuchungen der Protein-Ligand Interaktionen Hinweise auf die molekularen Wirkmechanismen am Rezeptor.
- Manche Liganden könnten aufgrund ihres spezifischen Rezeptorprofils therapeutische Relevanz bekommen, wenn dadurch bestimmte Nebenwirkungen vermeidbar wären und die gewünschten Effekte gezielt verstärkt werden könnten. Ein Beispiel, bei dem sogar die Nebenwirkungen bewusst als Hauptwirkungen genutzt werden, sind die mit Psychosen oftmals einhergehenden Schlafstörungen, die mit bestimmten Neuroleptika wirkungsvoll behandelt werden (siehe dazu **Publikation 1**¹).
- Ein weiterer therapeutischer Einsatzbereich, nämlich als atypische Neuroleptika, eröffnet sich für Dopamin D₁/D₅ Antagonisten mit zusätzlicher Affinität zu Serotonin Rezeptoren. Ein Vergleich mit bereits verwendeten atypischen Neuroleptika lässt vermuten, dass sich ein D₁ Antagonismus bei einem geringeren Maß an Nebenwirkungen, günstig auf eine Schizophrenie mit überwiegender Minussymptomatik auswirken würde (siehe dazu Kapitel 1.1.3.).² Solche Verbindungen könnten sich auch zur Behandlung von Zwangserkrankungen, Suchterkrankungen und posttraumatischen Belastungsstörungen eignen.³

Die Verwendung unspezifischer oder D₂ selektiver Dopamin Antagonisten als Neuroleptika ist bekannt. Um sich aber eine Vorstellung davon machen zu können, welche Effekte D₁/D₅ Antagonisten am Menschen haben könnten und welche Einsatzbereiche in Frage kommen, soll im Folgenden ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu D₁/D₅ Antagonisten gegeben werden.

Die folgende Einleitung beleuchtet zunächst in Kapitel 1.1. die Mechanismen, Funktion und Bedeutung von Dopamin und seinen Rezeptoren. Kapitel 1.2. geht auf die Verteilung der Rezeptor Subtypen in den dopaminergen Nervenbahnen ein. In Kapitel 1.3. werden die Ergebnisse aus bisher durchgeführten *in vivo* Studien mit derartigen Stoffen eingeordnet. Schließlich behandelt Kapitel 1.4. einige spezielle neurophysiologische Eigenschaften der D₁ und D₅ Rezeptoren und präsentiert die chemischen Grundstrukturen von bisher beschriebenen D₁/D₅ Antagonisten. Neben relevanten Formelschemata liefert hier Tabelle 1 mit den dazugehörigen K_i-Werten einen Überblick über deren Affinitäten.

1.1. Neuronale Steuerungsmechanismen:

Dopamin und G-Protein gekoppelte Rezeptoren

Alle bekannten Rezeptoren für Dopamin gehören zur Familie der metabotropen Guaninnucleotid- oder GTP-bindendes Protein (G-Protein) gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Die GPCR sind im Gegensatz zu ligandgesteuerten Ionenkanälen wie GABA_A- oder Glutamat Rezeptoren, weniger an der direkten Reizübertragung beteiligt, sondern stellen vielmehr ein Glied in einer komplexen Steuerungseinheit dar. Diese beeinflusst die Signalübertragung indirekt über unterschiedlichste Mechanismen.

Ein Agonist stabilisiert die aktive Konformation des Rezeptors, in der er mit einem G-Protein koppeln und es spalten kann (siehe Abb.1). Ein aktives, heterotrimeres G-Protein besteht aus einer G- α Untereinheit, an die ein Molekül GDP gebunden ist und einer G- $\beta\gamma$ Untereinheit. Bindet nun ein G-Protein an den entsprechenden aktivierten Rezeptor, so wird ein, an die G α Untereinheit gebundenes GDP durch ein GTP ausgetauscht, wodurch das G-Protein eine so drastische Konformationsänderung erfährt, dass das G-Protein in seine G- α und G- $\beta\gamma$ Untereinheit gespalten wird. Die GTP-ase Aktivität der G- α Untereinheit hydrolysiert GTP in GDP so dass die G- α Untereinheit wieder an eine G- $\beta\gamma$ Untereinheit binden kann.⁴

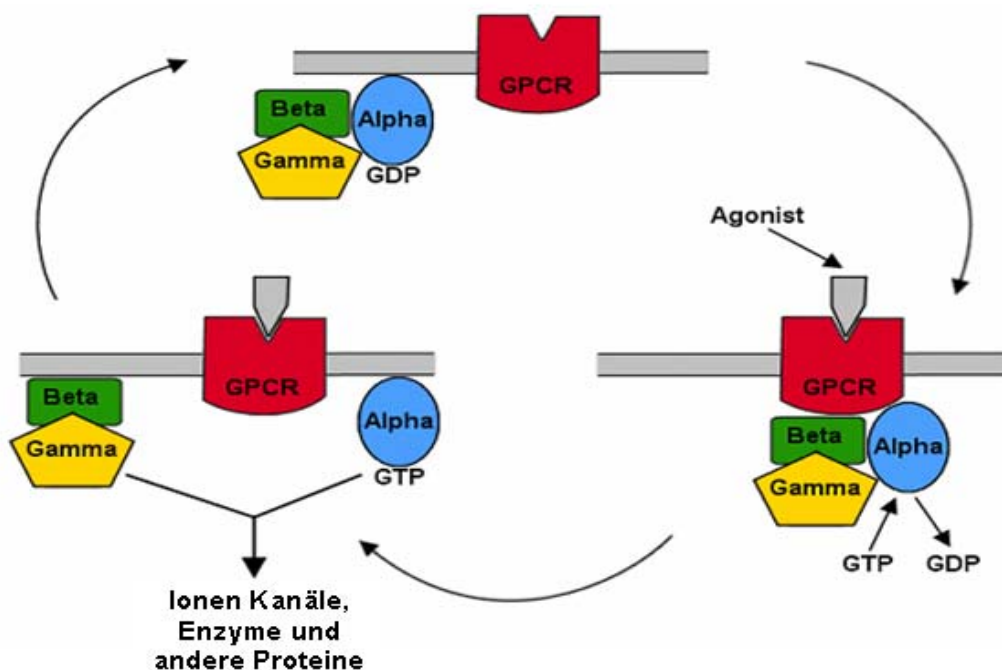


Abb.1: Kreislauf von GPCRs und ihren G-Proteinen mit den jeweiligen Untereinheiten

Dieser Steuerungskreislauf beeinflusst die Proteinbiosynthese, die Aktivierung oder Inaktivierung anderer Rezeptoren, Ionenkanäle und diverse Enzyme und Kinasen, die ihrerseits die Biosynthese der Transmitter, die Rezeptordichte und die Rezeptoraktivität steuern.⁵

Man kennt eine Vielzahl von verschiedenen α -, β - und γ - Untereinheiten, die ihrerseits unterschiedlichste Ereignisse in der Zelle zulassen oder verhindern. Allerdings können verschiedene Liganden die Affinität einer bestimmten G- α Untereinheit zum Rezeptor unterschiedlich stark beeinflussen. Das bedeutet, dass zwei Agonisten mit gleicher Affinität zu einem Rezeptorsubtyp trotzdem verschiedene Signaltransduktionskaskaden ansteuern können. Man spricht hier von „agonist directed trafficking“.⁶ Zudem kann der agonistisch stimulierte GPCR selbst durch sog. **GPCR-Kinasen** (GRK) reversibel phosphoryliert werden, wodurch die Affinität des Transmitters zum Rezeptor verringert wird (siehe Abb. 2).

Diese Phosphorylierung ermöglicht auf der intrazellulären Seite die Kopplung mit Arrestinen, wodurch die Bindung an ein G-Protein erschwert wird und es Clathrinen ermöglicht, den gesamten Rezeptor zu internalisieren und somit für die Signaltransduktionskaskade unzugänglich zu machen. Der Rezeptor kann nun im Zellinneren entweder durch proteolytische Enzyme abgebaut, oder wieder an die Zelloberfläche transportiert werden.⁷

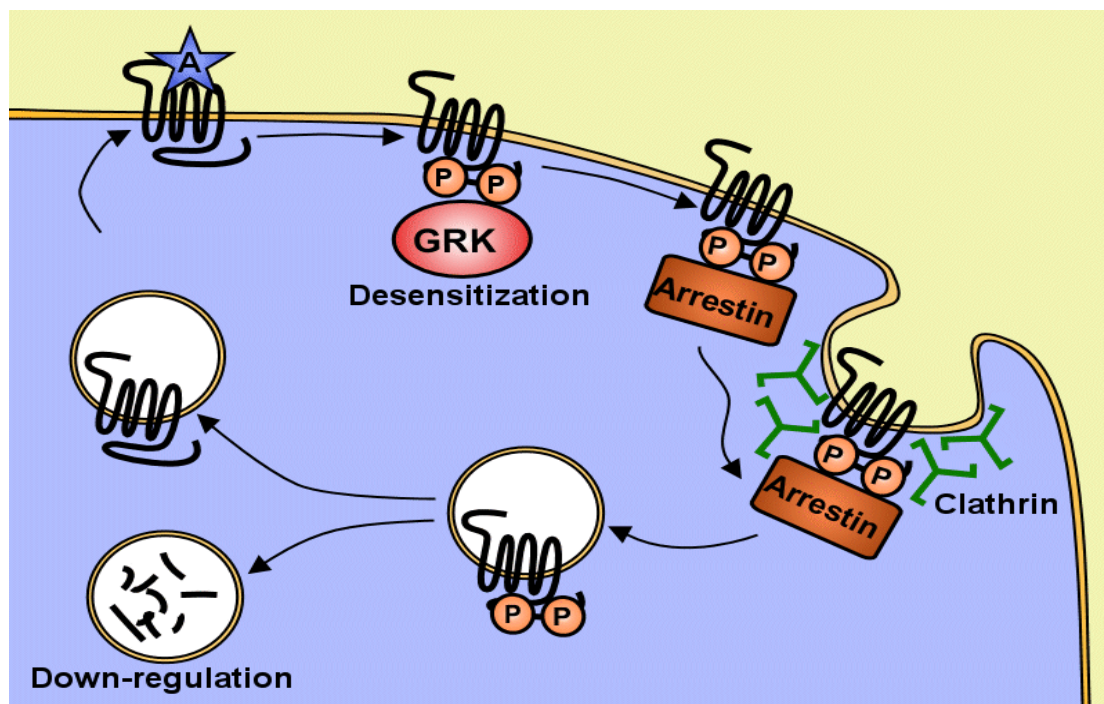


Abb. 2: Downregulation eines GPCR. Arrestin-Clathrin Kreislauf⁸

Die räumliche Struktur von Dopamin Rezeptoren, wie auch von allen anderen GPCRs ist mit Ausnahme des heptahelikalen Rhodopsins nicht bekannt. Da man aber die Aminosäuresequenzen der einzelnen Rezeptoren kennt, werden mit Hilfe von Homologiemodellen Rückschlüsse auf deren Struktur gezogen.⁹

Die Dopamin Rezeptoren werden funktionell in die D_1 und die D_2 Familie unterteilt: Zur D_1 Familie gehören die Rezeptoren, die im aktiven Zustand, z.B. agonistisch stimuliert, in der Zelle zu einem Anstieg an cyclischem Adenosin-monophosphat (cAMP) führen. Die prominentesten Vertreter aus dieser Familie sind der D_1 bzw. D_{1a} und der D_5 bzw. D_{1b} Rezeptor. Bei Krallenfröschen, Hühnern und bei manchen Fliegenarten wurden noch weitere Rezeptoren aus der D_1 Familie gefunden.¹⁰ Der Anstieg des cAMP resultiert daraus, dass die sogenannten $G\text{-}\alpha_s / G\text{-}\alpha_{olf}$ Untereinheiten, zu denen die Rezeptoren der D_1 Familie koppeln, das Enzym Adenylatcyclase stimulieren. Das cAMP seinerseits aktiviert die **Proteinkinase A** (PKA), die etliche Ionenkanäle und Rezeptoren beeinflusst (siehe Abb. 3), aber auch indirekt über Proteine wie **Dopamine and cAMP regulated phosphoprotein, 32 kDa** (DARPP-32) oder **cAMP response element binding protein** (CREB) an der Signaltransduktion und der Genexpression beteiligt ist.⁵ Bei den Rezeptoren der D_1 Familie ist die $G\text{-}\alpha$ Untereinheit und somit die PKA entscheidend für die Signaltransduktionskaskade.

Die D_2 Familie ist dadurch charakterisiert, dass sie den cAMP-Spiegel in der Zelle absenkt. Zu der D_2 -Familie rechnet man den D_2 , D_3 und D_4 Rezeptor, von denen weitere Unterarten existieren. Die D_2 Familie koppelt zu den $G\text{-}\alpha_i / G\text{-}\alpha_o$ Untereinheiten von G-Proteinen und hemmt entweder die Adenylatcyclase oder steuert andere Effektorsysteme an. Bei den D_2 Rezeptoren wirkt sich hauptsächlich die $G\text{-}\beta\gamma$ Untereinheit des G-Proteins hemmend auf Calciumkanäle und GABA Rezeptoren aus. Natriumkanäle, sowie NMDA und AMPA Rezeptoren werden auch beeinflusst, wobei dafür nicht die $G\text{-}\beta\gamma$ Untereinheit alleine verantwortlich gemacht wird (siehe Abb. 3).

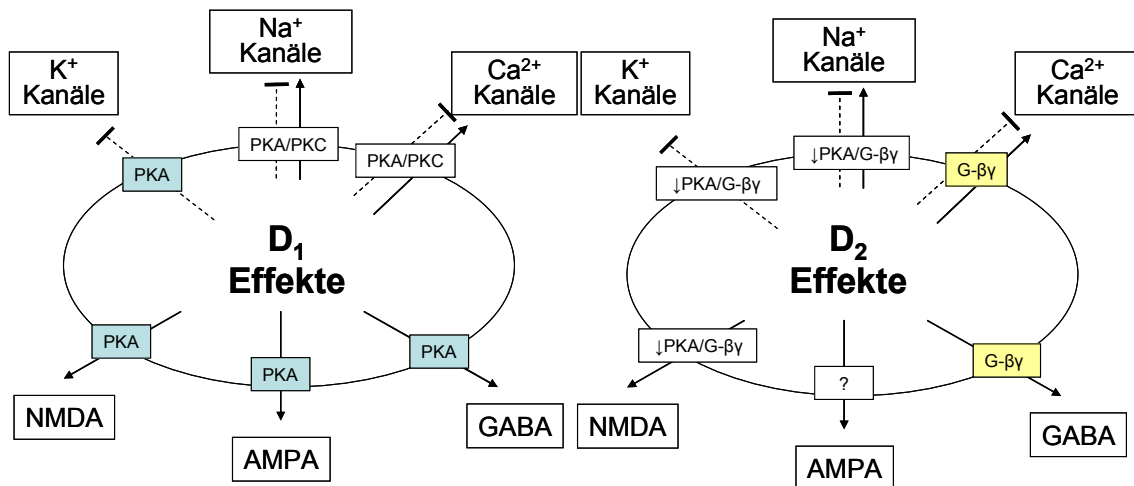


Abb. 3: Unterschiedliche Einflüsse der Rezeptoren der D₁ und D₂ Familie auf Ionenkanäle⁵

Die einzelnen Rezeptor Subtypen können in noch weitere Splicevarianten unterteilt werden.¹¹ Als Autorezeptor fungiert vor allem die kurze Splicevariante des D₂ Rezeptors D_{2s} (*short*), während die längere Variante D_{2L} (*long*) vorwiegend an der Postsynapse lokalisiert ist.^{12;13} Die Blockade der präsynaptischen Autorezeptoren ist dafür verantwortlich, dass im synaptischen Spalt die Dopamin Konzentration nach Gabe von Antagonisten bzw. Neuroleptika zunächst ansteigt.^{14;15}

Zusammenfassend lässt sich mit den Worten von *Grace* sagen, dass die zentrale Wirkung des Dopamins mit Kategorien wie 'hemmend' oder 'erregend' nicht genügend erfasst wird. Vielmehr regelt das Dopamin die Weiterleitung und Verschaltung neuronaler Inputs und moduliert neuronale Elemente. Dadurch wird die Verarbeitung von äußeren Reizen und die Reaktion des Körpers darauf so gesteuert, dass daraus eine möglichst effektive Handlungsstrategie resultiert.¹⁶

Die einzelnen Dopamin Rezeptor Subtypen sind, wie in Abb. 4 dargestellt, in unterschiedlichen Hirnarealen lokalisiert, wo sie je nach Beschaffenheit der Signaltransduktionskaskade für unterschiedliche Effekte verantwortlich sind.¹¹

1.2. Dopaminerge Nervenbahnen

Im zentrale Nervensystem von Säugern gibt es acht dopaminerge Nervenbahnen, von denen die folgenden vier die größte Bedeutung haben: ^{17;18}

- Das mesokortikale System nennt man die Nervenbahn, die das **ventrale tegmentale Areal (VTA)** mit dem Kortex, insbesondere mit den Frontallappen verbindet. Das System scheint essentiell für normale kognitive Funktionen zu sein und ist an der Motivation und an emotionalen Reaktionen beteiligt.
- Das mesolimbische System verbindet das VTA mit dem **Nucleus accumbens septi (NAc)** im limbischen System. Dort ist es für angenehme Gefühle und Lust verantwortlich und wird mit Gefühlen wie Belohnung oder Verlangen assoziiert.
- Das nigrostriatale System enthält 70% des Dopamins im ganzen Gehirn. Es projiziert von der Substantia nigra zum Corpus striatum und reguliert die Extrapyramidalmotorik. Der Untergang dopaminerge Neurone im nigrostriatalen System ist ein Hauptmerkmal bei Morbus Parkinson.
- Das tuberoinfundibuläre System stellt die Projektion zwischen dem Hypothalamus und der Hypophyse dar. Von dort aus wird die Prolaktinfreisetzung gesteuert. Eine Blockade der dort ansässigen D₂ Rezeptoren führt zu einem erhöhten Prolaktinspiegel, was zu Galaktorrhoe und Gynaekomastie führen kann.

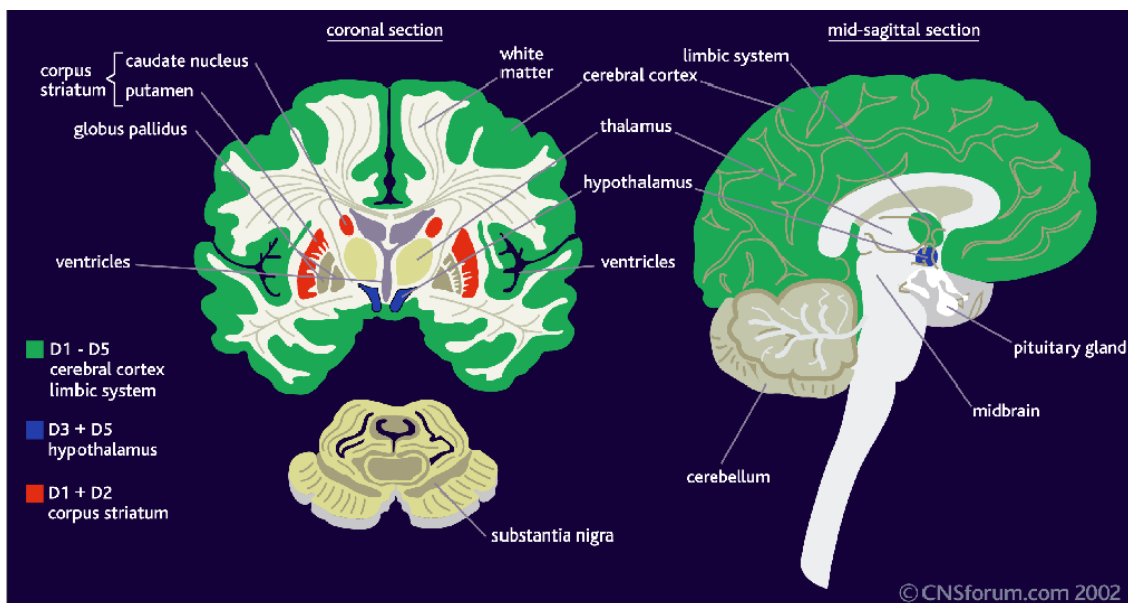


Abb. 4: Verteilung der Dopamin Rezeptoren in den jeweiligen Hirnarealen ¹⁸

Im peripheren Nervensystem spielen die D_1 Rezeptoren eine große Rolle bei der Nierendurchblutung und der Blutdruckregulation, weshalb Dopamin selbst zur Behandlung von Schockzuständen, also als Antihypotonikum eingesetzt wird. Der Dopamin D_1/D_5 Agonist Fenoldopam wird in den USA von der Firma Abbott vertrieben und unter dem Handelsnamen Corloпам[®] als blutdrucksenkendes Mittel eingesetzt, das auch bei akutem Nierenversagen hilfreich sein soll.¹⁹⁻²¹ Dabei handelt es sich um ein 1-Phenyl-benzazepin Derivat, das aufgrund von drei phenolischen OH-Gruppen ein sehr hydrophiles, und somit nicht Blut-Hirn-Schranken gängiges Arzneimittel ist. Daher wird, abgesehen von gelegentlichem Schwindel nicht von zentralen Nebenwirkungen berichtet.²²

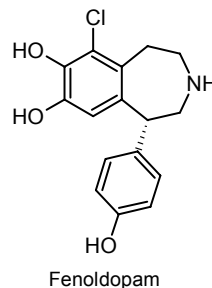


Abb. 5: Formel des Blutdruck senkenden Arzneistoffs Fenoldopam (Corloпам[®])

An D_5 *knock out* Mäusen wurde festgestellt, dass ihr Blutdruck auffällig erhöht und der Sympathikustonus gesteigert war.²³ Das deckt sich mit der Tatsache, dass sich der oben erwähnte D_1/D_5 Agonist Fenoldopam zur Behandlung von Bluthochdruck eignet. Im Mittelpunkt dieser Dissertation stand die Synthese von D_1/D_5 Antagonisten, weshalb im Folgenden bisherige Forschungsergebnisse und mögliche Einsatzgebiete für diese Verbindungsklasse dargestellt werden.

1.3. *In vivo* Versuche mit Dopamin D_1/D_5 Antagonisten

Die *in vivo* Versuche von *Di Chiara* und *Inoue* basieren darauf, dass es möglich ist, Ratten darauf zu konditionieren, einen gezielt hervorgerufenen psychischen Zustand mit einer bestimmten Käfigumgebung zu assoziieren. Bereits seit Mitte der 80er Jahre untersuchte die Arbeitsgruppe von *Di Chiara* die Wirkungsweise von D_1/D_5 Antagonisten anhand dieses Phänomens.²⁴⁻²⁶ Die Konditionierung der Tiere erfolgte hier nach folgendem Schema: In einem, mit bestimmten Stimuli ausgestatteten Käfig wurden Ratten wiederholt suchterzeugende, euphorisierende Substanzen verabreicht. In einen Zwei-Kompartimente Käfig gesetzte Tiere wählten, so konditioniert, stets die

Käfighälfte, die sie mit dem angenehmen Gefühl der Drogenwirkung in Verbindung brachten. Man spricht hier von einer sog. **conditioned place preference (CPP)**. Nun stellte man fest, dass die Versuchstiere nach vorheriger Gabe eines D_1/D_5 Antagonisten kein Bedürfnis mehr verspüren, die Käfighälfte mit den Drogen assoziierten Stimuli aufzusuchen. Die Schlussfolgerung aus den Versuchen ist, dass die D_1/D_5 Antagonisten am Tier eine gewisse Lust- oder Motivationslosigkeit hervorrufen.²⁴⁻²⁶

In den Versuchsreihen von *Inoue et al.* wurde die Wirkung von D_1/D_5 Antagonisten auf eine konditionierte Platzaversion **conditioned place aversion (CPA)** hin untersucht. Man setzte Ratten in einen Käfig mit bestimmtem Aussehen, in dem sie an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen Elektroschocks bekamen. Selbst ohne Elektroschocks verfielen die so konditionierten Tiere in eine Starre, sobald sie in diesen Käfig gesetzt wurden. Nachdem den Tieren vorher ein D_1/D_5 Antagonist verabreicht wurde, schienen sie relativ gleichgültig, wenn sie in den Käfig kamen und verfielen nicht in die sonst übliche Starre.²⁷⁻²⁹

So bestätigen beide Studien unabhängig voneinander, dass D_1/D_5 Antagonisten das konditionierte Verhalten von Ratten beeinflussen.

Ferner wurde von *Hoffman* und *Benninger* festgestellt, dass D_1/D_5 Antagonisten an Ratten eine durch Cocain induzierte Steigerung der Aktivität (locomotor activity) unterdrücken.³⁰ Dies gibt bis heute Hoffnung, dass sich die Verbindungen zur Behandlung von Cocainismus oder allgemein bei Suchterkrankungen einsetzen lassen.^{31;32} An dieser Stelle ist es wichtig, sich darüber im Klaren zu werden, was genau durch die Gabe eines Dopamin Antagonisten bei Cocain Abhängigkeit bezweckt werden soll. Da Cocain als Hemmstoff des **Dopamin Transporters (DAT)** wirkt, führt es auch im mesolimbischen System zu einem erhöhten Angebot an Dopamin im synaptischen Spalt, was zu der stimulierenden Wirkung und der Sucht führt. Dass ein Dopamin Antagonist diesen Effekt nivellieren kann, scheint einleuchtend.

So testeten *Barrett et al.* Dopamin Agonisten und Antagonisten, um bei Ratten das Bedürfnis nach Cocain (craving) zu verringern. In diesem self administration Modell bekamen Ratten intravenös einen Katheter verlegt, über den sie sich selbst, durch Drücken eines Hebels Cocain verabreichen konnten. Doch die Studie zeigte, dass die Dopamin Agonisten die Cocain Aufnahme verringerten, während die Antagonisten sie sogar erhöhten.³³ Dieses Ergebnis ließ sich durch *in vivo* Versuche mit Ecopipam (siehe Abb. 7, S. 16) am Menschen bestätigen: Der Dopamin D_1/D_5 Antagonist wurde

an freiwilligen Cocainabhängigen getestet und zeigte keine suchtmindernden Effekte. Im Gegenteil: Die Versuchspersonen hatten teilweise nach vorheriger Gabe von Ecopipam sogar ein stärkeres Bedürfnis nach der Droge, oder erlebten die Drogenwirkung intensiver als sonst.³⁴⁻³⁶ Dies bewies, dass sich Ecopipam nicht eignet, einer Cocainabhängigkeit entgegenzuwirken. Neben diesen Misserfolgen berichten andere Studien auch von positiven Effekten.^{32;37;38}

Ein eindeutig positives Ergebnis erzielte man mit D₁/D₅ Antagonisten bei der Behandlung von alkoholabhängigen Mäusen³⁹ und übergewichtigen, esssüchtigen Menschen.⁴⁰

Ein Patent für Ecopipam mit dazugehörigen Derivaten wurde im Jahr 2005 unter anderem zur Behandlung von Essstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Zwangserkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems im allgemeinen angemeldet.⁴¹

Diese unterschiedlichen Befunde scheinen sich auf den ersten Blick schwer vereinbaren zu lassen, zeigen aber beim näheren Hinsehen eine gewisse Logik:

In allen Fällen sind die Patienten, wie auch die Versuchstiere durch die Gabe von D₁/D₅ Antagonisten in der Lage, gewisse Angewohnheiten oder habituierte Verhaltensweisen zu ändern. Dieser Effekt, gewisse Gewohnheiten leichter durchbrechen zu können, ist für Ecopipam bewiesen.

Ob und wie sich diese Verbindung in der Drogentherapie einsetzen lässt, müsste erst noch untersucht werden. Wohingegen der Einsatz zur Behandlung von Esssucht bereits eindeutige Erfolge erzielte,⁴⁰ allerdings wegen Nebenwirkungen eingestellt wurde.⁴²

Die D₁/D₅ Antagonisten Ecopipam und NNC 01-0112 (siehe Abb. 6 und 7: S. 15f) wurden auch an psychotischen, schizophrenen Menschen getestet, zeigten aber unterschiedliche Ergebnisse: Während Ecopipam keine Besserung bei einer akuten Psychose brachte,^{43;44} wurde für NNC 01-0112 eine gewisse Verbesserung der Positiv- aber auch der Negativsymptomatik beobachtet.⁴⁵ In einer anderen Studie mit Ecopipam wurde ebenfalls von einer Verbesserung der Negativsymptomatik berichtet.⁴⁶ Als Nebenwirkungen wurde bei einigen Patienten über Agitiertheit, Akathisie und Übelkeit berichtet.⁴³ Extra-pyramidal motorische Nebenwirkungen und ein erhöhter Prolaktinspiegel wurden nicht beobachtet.⁴⁷ Zur Behandlung von Schizophrenie, besonders der Negativsymptome, wurden im Jahr 2006 Benzazecinderivate (siehe Abb. 13, S. 20) patentiert.⁴⁸ An dieser Stelle sei darauf hingewiesen,

dass das atypische Neuroleptikum Clozapin derzeit eines der wenigen Medikamente ist, das sich auch zur Verbesserung der Negativsymptomatik eignet. Da Clozapin zusätzlich zum D₂ Antagonismus hohe Affinitäten zum D₁ Rezeptor hat, wird gerade dieser Effekt für die Verbesserung der Negativsymptomatik verantwortlich gemacht.^{2;45}

Weitere D₁/D₅ Antagonisten wurden von *Harazac* patentiert, um psychische Erkrankungen zu behandeln, die mit einem übersteigerten Erinnerungsvermögen zu tun haben. In dem Patent werden auch Zwangserkrankungen, Posttraumatische Belastungsstörungen, Tourette Syndrom, Angst- und Persönlichkeitsstörungen, Depressionen und Schizophrenie als mögliche Anwendungsgebiete aufgeführt.⁴⁹

Die Anwendung von D₁/D₅ Antagonisten bei übersteigertem Erinnerungsvermögen lassen sich durch den Einfluss des Dopamins auf die synaptische Plastizität erklären: Während eine Stimulation der D₁ und D₅ Rezeptoren die synaptische Plastizität im Striatum steigert, und damit die Lernfähigkeit erhöht,^{50;51} verhindern D₁/D₅ Antagonisten an Ratten eine Langzeit Potenzierung (LTP).⁵¹ (Siehe dazu auch Kapitel 1.1.4.3., S.12)

Im frontalen Kortex von Alzheimer Patienten ist die Expression von D₅ Rezeptoren stark erhöht, während die D₁, D₃ und D₄ Rezeptoren stark, und die D₂ Rezeptoren etwas verringert sind.⁵² Welche Konsequenzen aus einem solchen Befund für eine mögliche Therapie zu ziehen sind, ist jedoch bis dato unklar.

1.4. Neurophysiologische Effekte

Über die genauen Funktionen des D₁ und D₅ Rezeptors ist sehr wenig bekannt. Im Folgenden werden kurz einige Forschungsergebnisse zur Neurophysiologie und zu subtypspezifischen Unterschieden aufgeführt.

1.4.1. Konstitutive Aktivität des D₅ Rezeptors

Es gibt Untersuchungen, die zeigten, dass der D₅ Rezeptor, im Gegensatz zum D₁ Rezeptor eine gewisse konstitutive Aktivität besitzt.^{53;54} Das bedeutet, dass er auch ohne einen Agonisten in der Lage ist, an G-Proteine zu binden und einen cAMP Anstieg in der Zelle zu bewirken. Ein Antagonist würde diesen Effekt nicht beeinflussen, während ein inverser Agonist den basalen cAMP Spiegel senken würde. So erwiesen sich in den Untersuchungen von *Tiberi et al.* die als Antagonisten bekannten Verbindungen Butaclamol und Flupenthixol als inverse Agonisten.⁵⁴ Untersuchungen zu inversem Agonismus an anderen Dopamin Rezeptorsubtypen werden in der Arbeitsgruppe von *Strange* durchgeführt.⁵⁵⁻⁵⁹

1.4.2. Interaktion von D₁ Rezeptoren mit NMDA Rezeptoren

Die Dopamin Rezeptoren der D₁ Familie stimulieren, über die **Proteinkinase A** (PKA) vermittelt, GABA, NMDA und AMPA Rezeptoren (siehe Abb. 3, S. 6). Die PKA beeinflusst ihrerseits etliche wichtige Regulatorproteine wie CREB oder DARPP-32.⁵ In neueren Untersuchungen fand man, dass in Neuronen des Striatums der D₁ Rezeptor mit NMDA Rezeptoren einen oligomeren Komplex bildet. Der D₁ Rezeptor kann in diesem Komplex nach anhaltender agonistischer Stimulation nicht, wie in Abb. 2 dargestellt, internalisiert werden. In diesem Protein Oligomer ist die normale Signaltransduktionskaskade außer Kraft gesetzt.⁶⁰ Zudem wurde festgestellt, dass in kultivierten, cotransfizierten Neuronen des Hippocampus eine Aktivierung der NMDA-Rezeptoren zu einem zahlenmäßigen Anstieg der D₁ Rezeptoren und einem D₁ vermittelten cAMP Anstieg führt.⁶¹

1.4.3. Einfluss von D₁/D₅ Rezeptoren auf die synaptische Plastizität

Die langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung (**long term potentiation** oder LTP), wie auch das Entkoppeln von schwachen synaptischen Verknüpfungen (**long term depression** oder LTD) sind als Grundlage für das Lernen anerkannt.^{62;63} Die Stimulation von D₁/D₅ Rezeptoren verringert die Schwelle zur Ausbildung einer LTP, beziehungsweise der LTD und erhöht somit die synaptische Plastizität im Hippocampus, die entscheidend dazu beiträgt, dass Ereignisse im Langzeitgedächtnis gespeichert werden.^{50;51}

Die LTP und LTD spielen zudem eine bedeutende Rolle im Suchtgedächtnis.⁶⁴ Eine D₁ Rezeptor vermittelte Expression des Transkriptionsfaktors CREB wird außerdem für die synaptische Plastizität und damit auch für die Ausbildung einer Abhängigkeit verantwortlich gemacht.^{65;66}

1.4.4. Interaktion von D₅ Rezeptoren mit dem GABA_A Rezeptor

Dopamin Rezeptoren modulieren über second messenger die Funktion des Liganden gesteuerten Ionen Kanals GABA_A. *Liu et al.* fanden zudem, dass der D₅ Rezeptor mit der γ_2 -Untereinheit des GABA_A Rezeptors direkt auf Proteinebene gekoppelt sein kann.⁶⁷ Diese Interaktion ermöglicht, dass beide Rezeptoren nach agonistischer Stimulation nur eines Rezeptors ins Zellinnere internalisiert werden und somit inaktiviert sind.⁶⁸

Eder et al. berichteten unabhängig davon in einer Studie mit 20 gesunden Probanden, denen der selektive D₁/D₅ Antagonist NNC 01-0687 (siehe Abb. 6, S. 15) in Dosen zwischen 5 und 15 mg verabreicht wurde, dass sowohl der REM Schlaf, als auch der Non-REM Schlaf zunimmt. Am stärksten war der Effekt in der ersten Non-REM Periode zu beobachten. Das EEG Profil zeigt große Ähnlichkeit zu einem EEG nach der Gabe von GABA_A-Modulatoren. Zur Erklärung wird auch eine Interaktion der beiden Rezeptoren in Betracht gezogen.⁶⁹ In dieser Studie wird zwar davon berichtet, dass der Effekt auf den D₁ Antagonismus zurückzuführen sei, da die Verbindung aber den D₅ Rezeptor in gleichem Maße beeinflusst, kann diesbezüglich keine eindeutige Äußerung gemacht werden.

1.4.5. Einfluss des D₅ Rezeptors auf die Acetylcholin Freisetzung

Die Arbeitsgruppe von *Quirion* fand, dass der D₅ Rezeptor einen direkten Einfluss auf die Acetylcholin-Freisetzung im Hippocampus und damit auch auf kognitive Fähigkeiten hat.⁷⁰

Versuche mit transgenen Mäusen, denen der D₅ Rezeptor fehlt, bestätigten ihre Befunde, dass das Fehlen des D₅ Rezeptors im Hippocampus zu einer chronisch verminderten cholinergen Transmission führt.⁷¹ Zudem fand die Arbeitsgruppe mittels quantitativer Rezeptor Autoradiografie, dass bei den D₅ *knock out* Mäusen im Hippocampus die Zahl der muscarinischen M₁ Rezeptoren signifikant anstieg, während die Zahl der M₂ Rezeptoren unbeeinflusst blieb.⁷¹

Das deckt sich mit den Befunden von *Pisanu et al.*, die eine verringerte, durch Δ9-THC (Tetrahydrocannabinol) induzierte Acetylcholin Freisetzung im präfrontalen Cortex und im Hippocampus feststellten, wenn den Ratten zuvor ein D₁/D₅ Antagonist verabreicht worden war.⁷²

Berlanga et al. fanden D₅ Rezeptoren an cholinergen Neuronen des Striatums und anderen wichtigen Hirnarealen. Sie waren am Soma, den Axonen wie den Dendriten gleichermaßen verteilt.⁷³

Für die hippocampale Acetylcholin Freisetzung werden aber auch die D₂ Rezeptoren und andere Effekte verantwortlich gemacht.⁷⁴

1.4.6. Interaktion zwischen Dopamin- und Opiat Rezeptoren

Suzuki et al. fanden, dass die belohnenden Effekte von δ₁-Opioid Rezeptor Agonisten bei Mäusen durch die Gabe von D₁/D₅ Antagonisten verringert wurden.⁷⁵ Später

berichteten *Unterwald et al.* davon, dass eine agonistische Stimulierung der D₁ Rezeptoren die Kopplung der Opiat Rezeptoren mit ihren G-Proteinen, und damit ihre Signaltransduktionskaskade verändert.⁷⁶

Ambrose et al. berichteten zuerst von einer Colokalisation von Dopamin D₂ mit μ -Opioid Rezeptoren⁷⁷ und fanden später, dass im dorsolateralen Striatum von Ratten Dopamin D₁ Rezeptoren mit δ -Opioid Rezeptoren colokalisiert sind.⁷⁸

1.5. Strukturen bekannter selektiver D₁/D₅ Antagonisten

1.5.1. 1-Phenyl-benzazepine

Der erste D₁/D₅ selektive Antagonist war das SCH 23390 (Formel siehe Abb. 6, S.15), das 1983 bei der Firma Schering entdeckt wurde.^{79;80} Ausgehend von dieser Verbindung wurden etliche weitere Derivate aus der Klasse der 1-Phenyl-benzazepine synthetisiert. Die Antagonisten tragen meist eine Chlor-Hydroxy-Substitution am Benzenring, des Benzazepin Grundgerüsts. Die Benzazepin Derivate sind chirale Verbindungen, bei denen das Eutomer *R*-konfiguriert ist. (Formeln siehe Abb. 6, S. 15) *Neumeyer et al.* beobachteten eine weitere Affinitätssteigerung, nachdem sie am 1-Phenyl-Substituenten an verschiedenen Stellen Methylgruppen anbrachten. Die Verbindungen MCL-203, MCL-204, MCL-207, MCL-209 und MCL-210 zeigten als Racemate am D₁ Rezeptor Affinitäten zwischen 0,11 (MCL-204) und 0,6 nM (MCL-209). Am D₅ Rezeptor zeigte MCL-209 mit 0,88 nM die höchste Affinität⁸¹ (vgl. Tabelle 1). Leider wurde die Funktionalität der Verbindungen nicht getestet, so dass es sich hierbei um Agonisten oder Antagonisten handeln könnte.

Shah et al. synthetisierten Derivate des SCH 23390 mit einem Dimethylaminohexyl-Rest am Stickstoff oder einem *para*-Dimethylamino-cinnamoyl-Rest.⁸² Trotz der räumlich anspruchsvollen Substituenten betrug die Affinitäten der Racemate am D₁ Rezeptor zwischen 50 und 60 nM. Das deutet darauf hin, dass in der Bindungstasche des Rezeptors noch Platz ist.

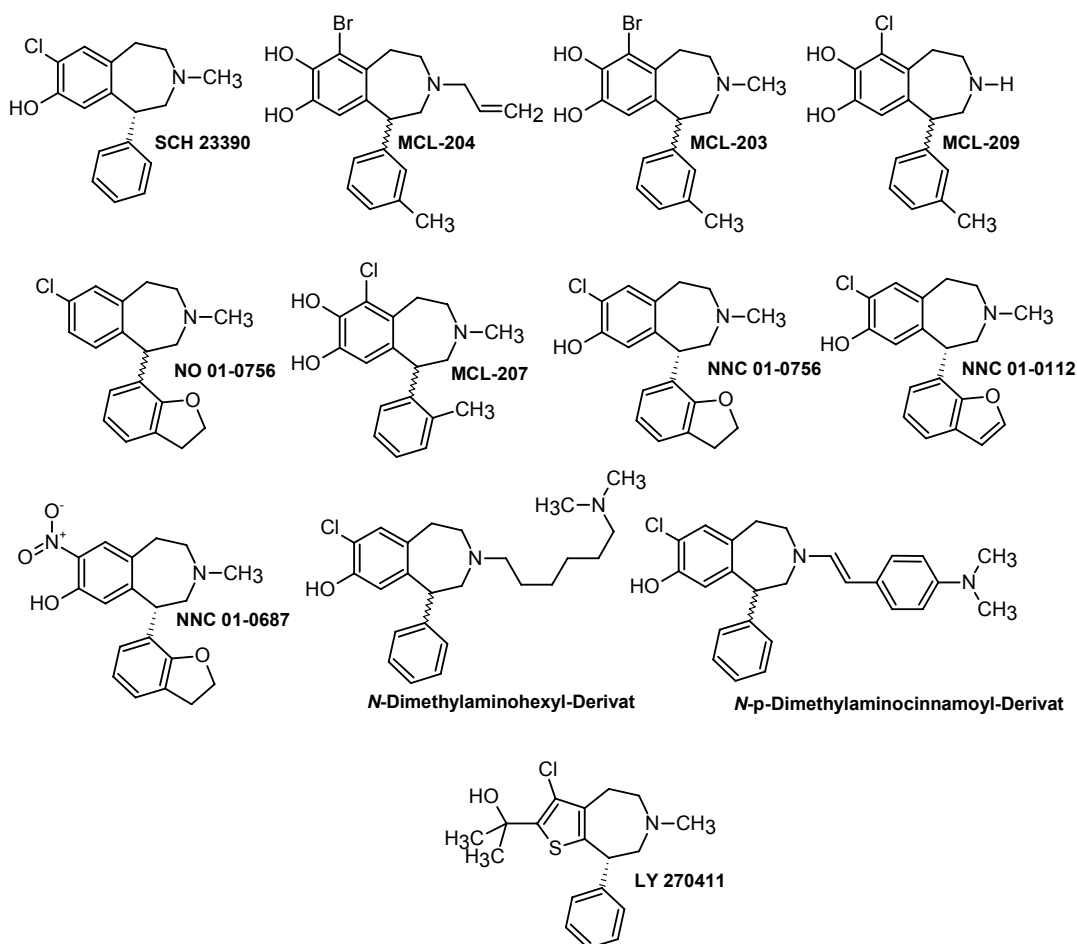


Abb. 6: Formeln einiger 1-Phenyl-benzazepine

In den 90er Jahren wurden von Novo-Nordisk hochaffine Benzofuran-Derivate entdeckt.⁸³ Die Verbindungen NNC 01-0112, NNC 01-0687 und NNC 01-0756 sind die prominentesten Verbindungen dieser Substanzklasse. Es wurden sogar einige ¹¹C-PET Liganden^{84;85} synthetisiert. Das Eutomer ist bei den Benzofuran-Derivaten S-konfiguriert, obwohl sie dieselbe Position im Raum einnehmen. Der Grund liegt im Prioritätenwechsel der Substituenten bei der Benennung nach *Cahn-Ingold-Prelog*. Intensive Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden von *Sugamori et al.* durchgeführt.⁸⁶ In die Klasse der Benzofuran-Derivate gehört auch der D₁/D₅ selektive Antagonist NO 01-0756.^{87;88}

Strenggenommen gehört die Verbindung LY 270411 nicht in die Klasse der 1-Phenyl-benzazepine, sondern ist ein Thienoazepin. Auffälliger an der Struktur ist weniger der Ersatz von Benzen durch Thiophen als vielmehr der Ersatz der phenolischen OH-Gruppe durch eine alkoholische OH-Gruppe.

1.5.2. Rigidisierte 1-Phenyl-benzazepine

Der prominenteste Vertreter dieser Klasse ist das Ecopipam oder SCH 39166 (Abb. 7). Es trägt die gleichen Substituenten wie SCH 23390, der Phenylrest ist aber mit dem Azepinring verknüpft. Seine freie Drehbarkeit ist somit nicht mehr gegeben. *Burnett et al.* patentierten 2005 über 700 derartige Derivate mit unterschiedlichsten Substitutionsmustern als D₁/D₅ Antagonisten zur Behandlung von Esssucht und Erkrankungen des ZNS.³

Um die metabolische Stabilität und die Bioverfügbarkeit der phenolischen Verbindungen zu verbessern, synthetisierten *Wu et al.* eine Serie von nicht phenolischen Bioisosteren. Dazu stellten sie Triazol-, Indolon-, Benzimidazol- und Benzothiazolon-Derivate her.⁸⁹

Die aufgeführten Verbindungen zeigten Affinitäten zwischen 2 und 7 nM an D₁ und D₅ Rezeptoren (siehe Tabelle 1, S. 22 f). Den Strukturen in Abb.7 kann man entnehmen, dass die *N*-Methylgruppe für den Antagonismus anscheinend nicht notwendig ist.

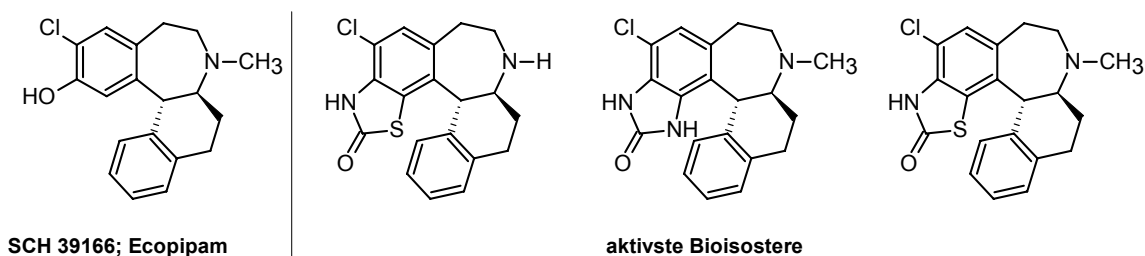


Abb. 7: Formeln einiger rigidisierter 1-Phenyl-benzazepine

1.5.3. Derivate des Clozapins

Clozapin zeigt mit 132 nM bereits eine deutliche Affinität zu D₁ Rezeptoren. Die Arbeitsgruppe von *Lachowicz* bei Schering⁹⁰ fand kürzlich, dass Hydrazid Derivate des Clozapins (siehe Abb. 8) eine noch viel höhere Affinität (1,6 nM) und Selektivität zu D₁ Rezeptoren haben als Clozapin selbst (vgl. Tabelle1).

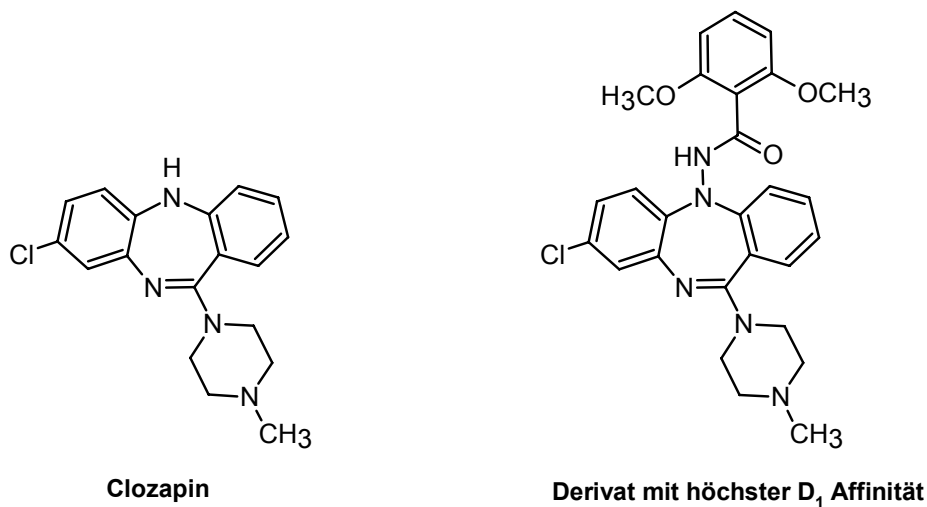


Abb. 8: Clozapin und Hydrazid-Derivat mit höchster D₁ Affinität

1.5.4. Tetrahydroisochinoline

Daly *et al.* berichteten von dem 1-Benzyl-tetrahydroisochinolin Derivat A-69024 (siehe Abb. 9) als D₁/D₅ selektiven Antagonisten.^{87;88} Strukturell besteht große Ähnlichkeit zu der Verbindung BW 737C,⁹¹ bei deren Design wieder die bekannte Chlor-Hydroxy-Substitution aufgegriffen wurde.

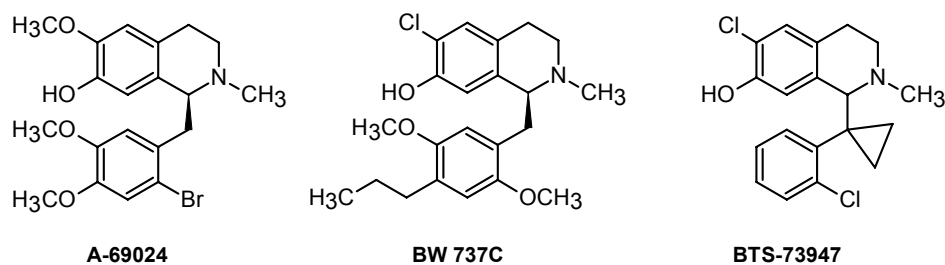


Abb. 9: Einige 1-Benzyl-tetrahydroisochinoline mit Antagonismus zu D₁/D₅ Rezeptoren

Andersartige 1-Benzyl-tetrahydroisochinoline patentierten Kozlik *et al.*⁹². Bei allen Verbindungen ist hier die benzyliche CH₂-Gruppe mit einem kleinen Carbocycclus, wie Cyclopropan oder Cyclobutan verbunden, was die Verbindung weniger beweglich macht. Der bekannteste Vertreter dieser Klasse ist das BTS-73947. Bindungsdaten sind zu diesen Verbindungen weder in der Literatur, noch in der PDSP (Psychoactive Drug Screening Program des NIMH) Datenbank verfügbar.

Bei der Synthese von Azecinen und Azacycloundecenen fallen als Nebenprodukte *N*-Phenylethyl-tetrahydroisochinoline und -benzazepine an (siehe Abb. 10). Trotz der strukturellen Ähnlichkeit erwiesen sie sich jedoch am Dopamin Rezeptor als inaktiv.

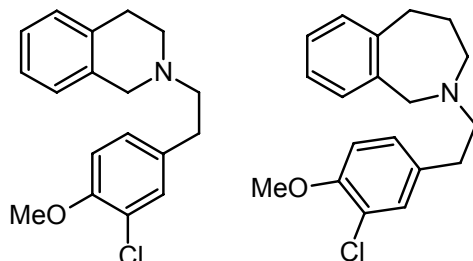


Abb. 10: Inaktive *N*-Phenethyl-isochinoline und Isochinobenzazepine

1.5.5. Rigidisierte Tetrahydroisochinoline

Aus einer chinesischen Pflanze der Gattung *Stephania* wurde ein Berberin Derivat isoliert, das ein erstaunliches Rezeptorprofil an Dopamin Rezeptoren zeigte. Das *l*-Stepholidin (siehe Abb. 11) erwies sich am D₁ Rezeptor als Agonist und am D₂ Rezeptor als Antagonist mit hohen Affinitäten (D₁: 13 nM; D₂: 82 nM). Erste klinische Studien deuten darauf hin, dass die Verbindung sowohl die Positiv- als auch die Negativsymptome bei Schizophrenie lindern kann, ohne dabei extra-pyramidale Nebenwirkungen auszulösen.^{93;94} Strukturell hat es große Ähnlichkeit mit den Dibenzochinolizin-Derivaten, die aber keine Affinität zu Dopamin Rezeptoren zeigen.

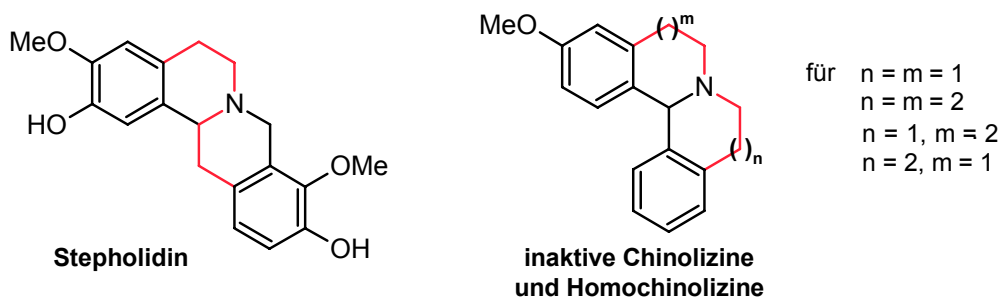


Abb. 11: Hochaffines Stepholidin und inaktive Derivate des Dibenzo[*a,h*]-chinolizins ($m = n = 1$)

Beide Verbindungsklassen zeichnen sich durch eine zweifache Tetrahydroisochinolin Struktur aus. Die jeweiligen Ethyl-Brücken sind zur Veranschaulichung rot gekennzeichnet. Die Dibenzo[*a,h*]-chinolizin-Derivate sind starre Moleküle, bei denen die beiden Aromaten sehr eng und zueinander verdreht stehen. Ihr Abstand zum alicyclischen Stickstoffatom ist durch die doppelte Benzylamin-Struktur festgelegt und, verglichen mit Stepholidin, gering. Durch die Spaltung der zentralen C,N-Bindung von

Chinolizinen können die beiden aromatischen Systeme, wie auch der Stickstoff zueinander eine entspanntere Konformation einnehmen. Diese Ringöffnung führt zu einer neuen Verbindungsklasse mit hoher Affinität zu Dopamin und Serotonin Rezeptoren, den Azecinen.

1.5.6. Azecine

Die Gruppe der Azecine stellt eine relativ neue Klasse von Verbindungen dar, die hohe Affinität zu Dopamin D₁/D₅ und Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptoren zeigen.^{48;95-97}

Der Prototyp für Azecine ist das, in unserem Arbeitskreis synthetisierte **LE 300**⁹⁶. Im LE 300 werden die unsubstituierten Grundstrukturen der beiden Neurotransmitter Serotonin und Dopamin in einem zehngliedrigen Ringgerüst vereinigt.

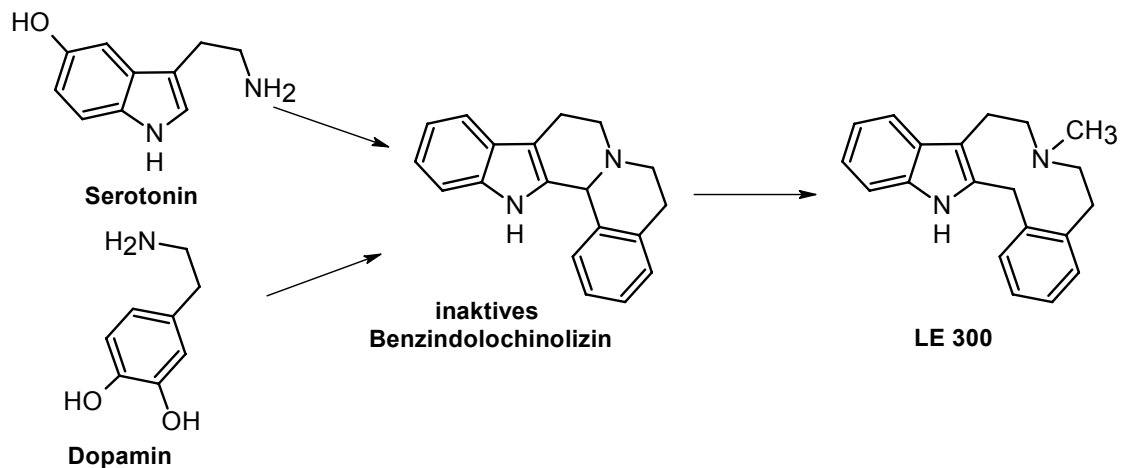


Abb.12: Dopamin und Serotonin als Struktureinheiten des LE 300

Ein sehr rigides Chinolizin Derivat (siehe Abb. 11 und 12), das selbst keine Affinität zu Dopamin Rezeptoren besitzt, erweist sich hier als synthetische Vorstufe für diesen mittelgroßen Heterocyclus. Erst durch das Aufbrechen des starren Chinolizin Grundkörpers erhält die Verbindungen so viel mehr Flexibilität, dass eine Wechselwirkung mit Dopamin- oder Serotonin Rezeptoren möglich wird.

Zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehungen von Azecinen wurden viele Strukturvariationen des LE 300 durchgeführt.⁹⁵

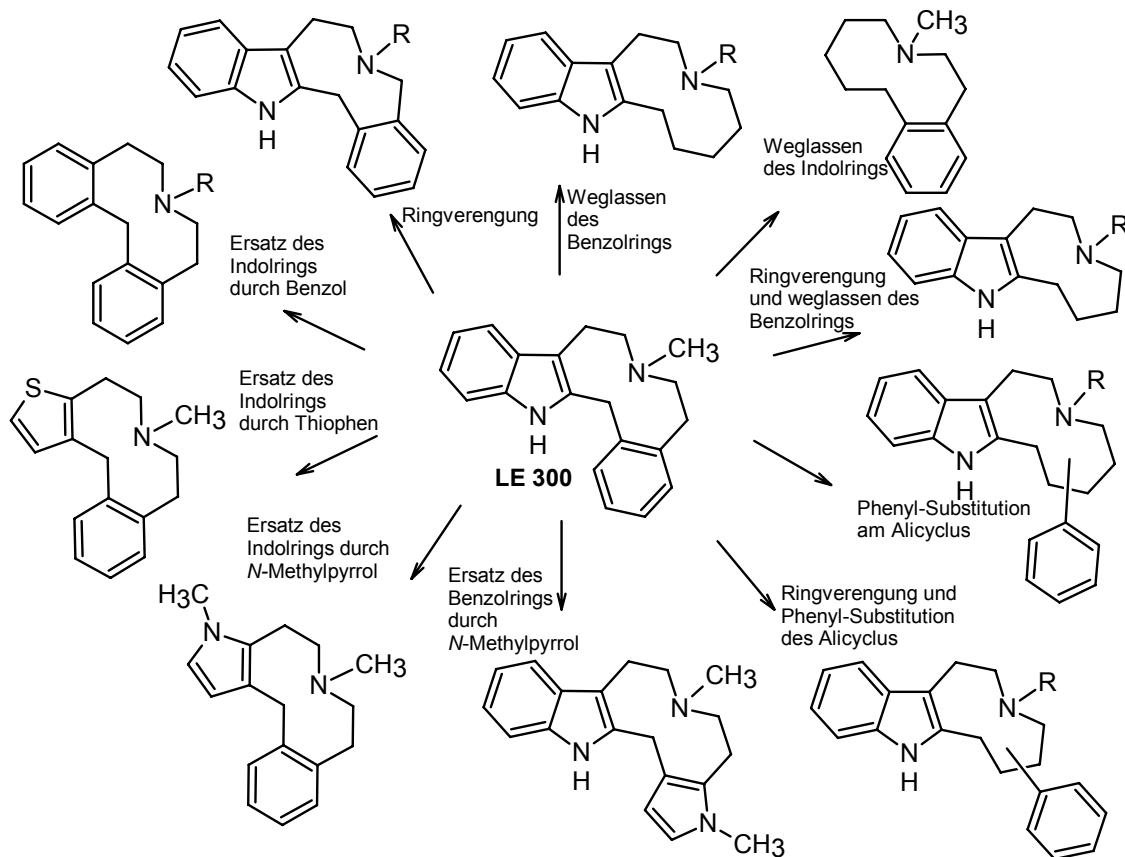


Abb. 13: Strukturvariationen an Azecinen

Ein Austausch des Indols durch andere Aromaten ergab ebenfalls affine Verbindungen, während das Weglassen eines der beiden ankondensierten Aromaten zum Affinitätsverlust führte.⁹⁵ Der Austausch von Indol gegen substituiertes Benzen führte unter den Azecinen, neben dem Benzindoloazecin LE 300, zu einer weiteren Verbindungsklasse, den Dibenzazecinen, die zur Behandlung von Schizophrenie patentiert wurden.⁴⁸

Aus den, in Abb. 13 dargestellten Struktur-Wirkungsbeziehungen der LE 300 Abkömmlinge ergaben sich für die Bindung zu Dopamin Rezeptoren folgende wichtige Strukturelemente:

- Zwei kondensierte aromatische Systeme müssen durch eine Methylengruppe voneinander getrennt sein.
- Substituenten am basischen Stickstoff, die größer als eine Methylgruppe sind, verringern die Affinität.
- Eine Ringverengung zum Neuring führt zum Affinitätsverlust.

- Hydroxylierte Dibenzazecine haben höhere Affinitäten am Dopamin D₁ Rezeptor, als ihre methoxylierten Verwandten.⁹⁵

Um diese Struktur-Wirkungsbeziehungen weiter zu erforschen, sollten im Rahmen dieser Arbeit die Azecine genauer untersucht werden. Vor allem wurde der Einfluss einer Ringerweiterung des zentralen heterocyclischen Ringgerüsts und der Effekt von Hydroxy- und Methoxy-Substituenten auf die Affinität der Verbindungsklasse näher untersucht.

Bereits Mitte der 70er Jahre wurden einige Dibenz[*c,g*]-azecine als analgetische und sedierende Verbindungen patentiert (siehe Abb. 14).⁹⁹ Als Synthesestufe dienten für diese Verbindungen Abkömmlinge des Berberins. Ob sich die sedierende und analgetische Wirkung auf einen Antagonismus an Dopamin Rezeptoren zurückführen lässt, wird aus dem Patent nicht klar, ist aber aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit den Dibenz[*d,g*]-azecinen nicht auszuschließen.

Von der Firma Akzo Nobel wurden Verbindungen patentiert, (siehe Abb. 14),⁹⁸ deren einziger struktureller Unterschied zu den [*d,g*]-Azecinen darin besteht, dass sich zwischen den beiden aromatischen Benzoleinheiten ein Heteroatom, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff befindet.

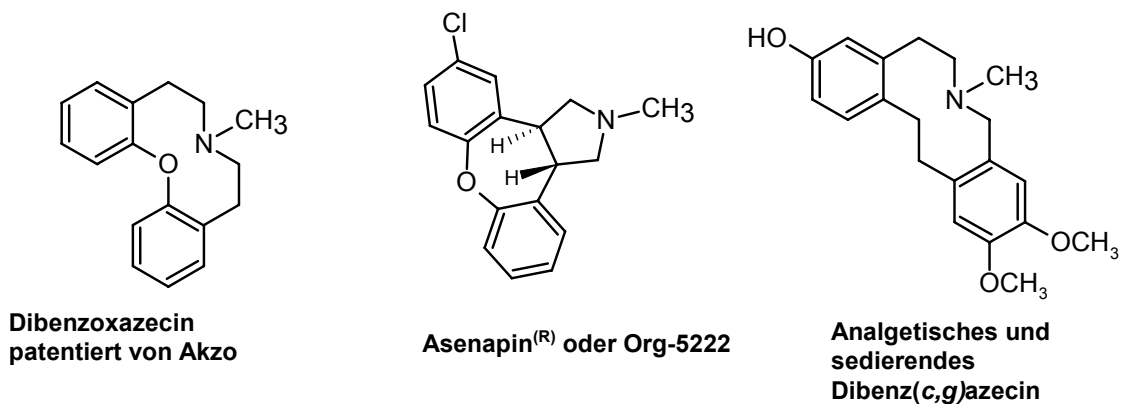
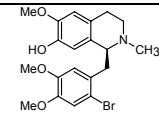
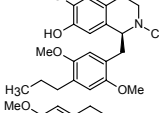
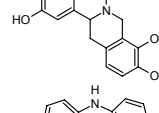
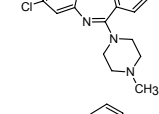
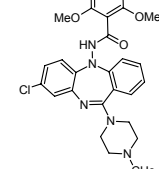


Abb. 14: Azecinähnliche, patentierte Verbindungen

Man erkennt die Ähnlichkeit zwischen dem Dibenzoazecin und dem wesentlich starreren Asenapin[®], das ebenfalls von Akzo als atypisches Antipsychotikum entwickelt wurde und sich in klinischen Phase III befindet (Stand: Dezember 2006). Zu keiner der Verbindungen sind jedoch Rezeptoraffinitäten verfügbar, sodass ein Vergleich mit den, von *Lehmann et al.* synthetisierten Azecin Derivaten nicht möglich ist.

Chiffre	Verbindung	K_i [nM] (Radioligandbindungsexperimente) ^a			
		D ₁	D ₂	D ₅	5-HT
LE 300 ⁹⁵		1,9	44,7	7,5	5-HT _{2a} 0,16
LE 404 ⁹⁵		0,39	17,5	1,5	5-HT _{2a} 0,64
LE-PM 436 ¹¹²		0,83	4,0	0,057	5-HT _{2a} 0,89
SCH 23390 ⁸⁹		1,4	1000	2,8	9,2 ^b
MCL 204 ⁸¹		0,11	84	12	5-HT _{2a} 598
MCL-209 ⁸¹		0,6	>5000	0,88	5-HT _{2a} 1202
MCL-207 ⁸¹		0,46	226	2,32	5-HT _{2a} 70,6
NNC 01-0756 ⁸³		0,17	942	n.b.	4,5 ^b
NNC 01-0112 ⁸³		0,18	898	n.b.	18 ^b
NNC 01-0687 ⁸³		5,8	>10000	n.b.	355 ^b
LY 270411 ⁹¹		8,5	959	n.b.	n.b.
SCH 39166 Ecopipam ⁸⁹		1,2	2,0	980	80 ^b
Rigidisiertes Derivat ⁸⁹		6,5	1,7	661	2950 ^b

Chiffre	Verbindung	D ₁	D ₂	D ₅	5-HT
A 69024 ⁸⁸		12,6	1290	n.b.	5-HT _{1C} 17800
BW 737C ⁹¹		5,8	58	n.b.	n.b.
Stepholidin ⁹³		13 (Agonist)	82	n.b.	n.b.
Clozapin ⁹⁰		132	208	255	5-HT _{2a} 5,3
Hydrazid des Clozapin ⁹⁰		1,6	340	n.b.	n.b.

a) Rezeptoren unterschiedlicher Herkunft
b) Subtyp nicht näher definiert

Tabelle 1: K_i -Werte verschiedener D₁/D₅ Antagonisten in nM (siehe Kap. 1.5).

2. Zielstellung

Um in der neuartigen Klasse der Benzindolo- und der Dibenzazecine weitere Erkenntnisse zur Beziehung zwischen Struktur und Wirkung zu erhalten, sollten in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

- 1) Welchen Einfluss hat eine **Erweiterung des zentralen heterocyclischen Rings von Dibenzazecinen** auf ihre Affinität und Selektivität an den jeweiligen Dopamin Rezeptor Subtypen?

Da sich in früheren Untersuchungen ein Neunring im heterocyclischen Grundgerüst als nicht affin erwies, ein Zehnring hingegen hohe Affinitäten zu Dopamin Rezeptoren zeigte, nahm man an, dass mit zunehmender Ringgröße auch die Affinität zunehmen würde. Dazu sollten zunächst Dibenzo-Derivate mit erweitertem Ringgerüst synthetisiert und getestet werden. Aufgrund der Asymmetrie eines entsprechenden substituierten Elfringes sollten beide möglichen Isomere synthetisiert und untersucht werden (siehe Abb. 15). Zusätzlich sollte versucht werden, den zentralen Ring zu einem Zwölfring zu vergrößern.

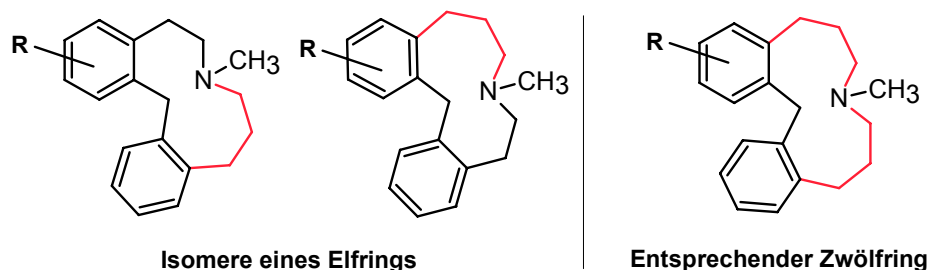


Abb. 15: Unterschiedliche Isomere eines Elfrings und Struktur eines analogen Zwölfrings

- 2) Lassen sich analoge, **ringerweiterte Benzindolo-Derivate** synthetisieren, die sich direkt von der Leitstruktur LE 300 ableiten? Welche Struktur-Wirkungsbeziehungen ergeben sich aus den ringerweiterten Verbindungen verglichen mit LE 300?

Wie bei den Dibenzo-Derivaten, existieren bei den elfgliedrigen Benzindolo-Derivaten auch zwei unterschiedliche Isomere, deren Affinität zu Dopamin Rezeptoren unterschiedlich groß sein können. Es sollten beide, in Abb. 16 dargestellten Elfringe synthetisiert und getestet werden (siehe Abb. 16).

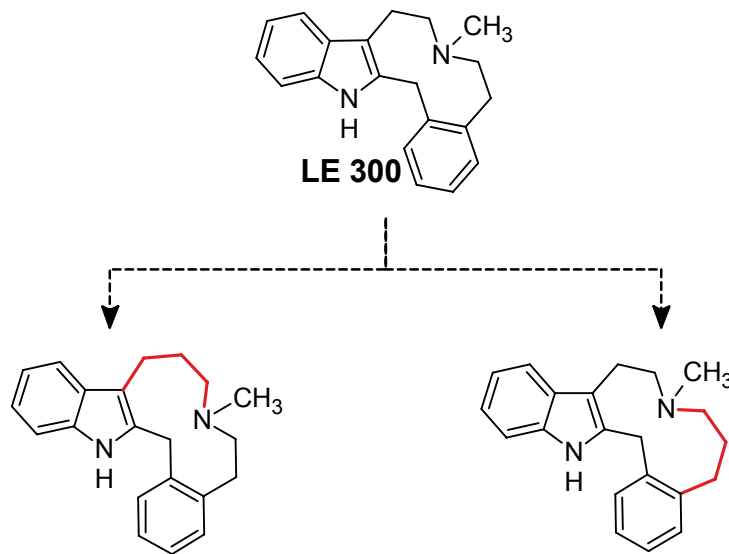


Abb. 16: Ringerweiterte Derivate des LE 300; Zwei mögliche Isomere eines Elfrings

- 3) Welchen Einfluss haben **unterschiedliche Substituenten** am aromatischen System der Azecine und ihren ringerweiterten Homologen?

Dabei sollte wie in Abb. 17 dargestellt, der Einfluss von Hydroxy-, Methoxy-, Dihydroxy-, Chlor-Methoxy- und Methylendioxy-Substitution, sowohl an Dibenzo- als auch an Benzindolo-Derivaten untersucht werden.

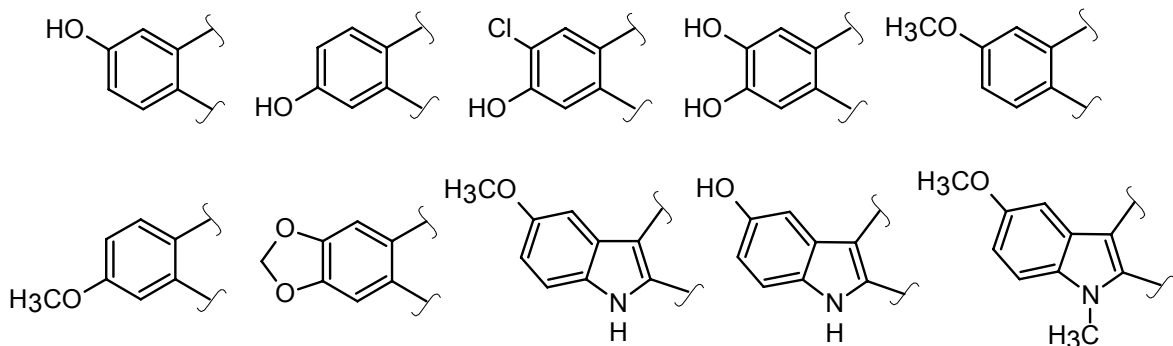


Abb. 17: Variationen der Substituenten am aromatischen System

- 4) Weitere Zielstellungen:

Es ist wünschenswert, eine effiziente und **einfache Synthesemethode für NH-Verbindungen** zu entwickeln, da sie sowohl einen wichtigen Beitrag zur

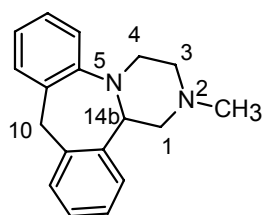
Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen leisten, als auch essentiell für die Synthese eines PET Liganden sind.

Aus den Struktur-Wirkungsbeziehungen an Dibenzazecinen zeigte sich, dass für eine hohe Affinität am Dopamin Rezeptor der Rest am Gerüststickstoff möglichst klein sein sollte. Höchste Affinitäten wurden mit einer *N*-CH₃ Gruppe erreicht. Das legte die Vermutung nahe, dass ein noch kleinerer Rest, nämlich ein H-atom, die Affinitäten weiter steigern könnte.

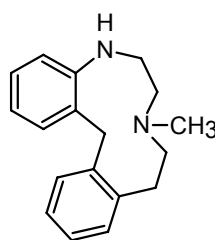
Zudem kann am Stickstoffatom von *NH*-Verbindungen ein breites Band an neuen Substituenten eingeführt werden um neue Verbindungen zu erhalten. Ein Beispiel dafür ist die Synthese eines PET Liganden, mit dessen Hilfe die Lokalisation der Rezeptoren im menschlichen Gehirn bestimmt werden kann. Es gelang bereits früher, in analytischen, aber nicht für ein Screening ausreichende Mengen, ein Azecin Derivat mit einer freien *NH*-Gruppe im Alicyclus zu synthetisieren.¹⁰⁰

Um die Affinität von *NH*-Verbindungen mit den Affinitäten *N*-alkylierter Derivate vergleichen und einen PET Liganden synthetisieren zu können, ist eine einfache und effiziente Synthesemethode von besonderer Bedeutung.

Außerdem sollte versucht werden, ob sich die zentrale C,N-Bindung des tetracyclischen Antidepressivums **Mianserin** spalten lässt, um einen entsprechenden Elfring zu erhalten.



Mianserin



ringgeöffnetes Mianserin

Abb. 18: Geschlossenes und 'offenes' Mianserin

Eine derartige Verbindung hätte eine ähnliche Struktur wie ein ringerweitertes Azecin Derivat (vgl. mittlere Formel Abb. 15). Es trägt noch ein zweites Stickstoffatom im Alicyclus und wäre voraussichtlich für die Bindung an Dopamin Rezeptoren geeignet. Es könnte mit wenig Aufwand aus einer käuflichen Vorstufe synthetisiert werden.

3. Manuskripte

Publikation 1

Wenn Nebenwirkungen zur Hauptwirkung werden: Neuroleptika und Antidepressiva als Hypnotika

Christoph Enzensperger und Jochen Lehmann

Pharmazie in unserer Zeit, 2007, 36 (3), 196 - 200

Für diesen Übersichtsartikel (invited review) wurde recherchiert, inwieweit es vertretbar ist, Neuroleptika oder Antidepressiva in der Schlaftherapie einzusetzen.

Eigenanteil:

Recherche und Verfassen des Übersichtsartikels

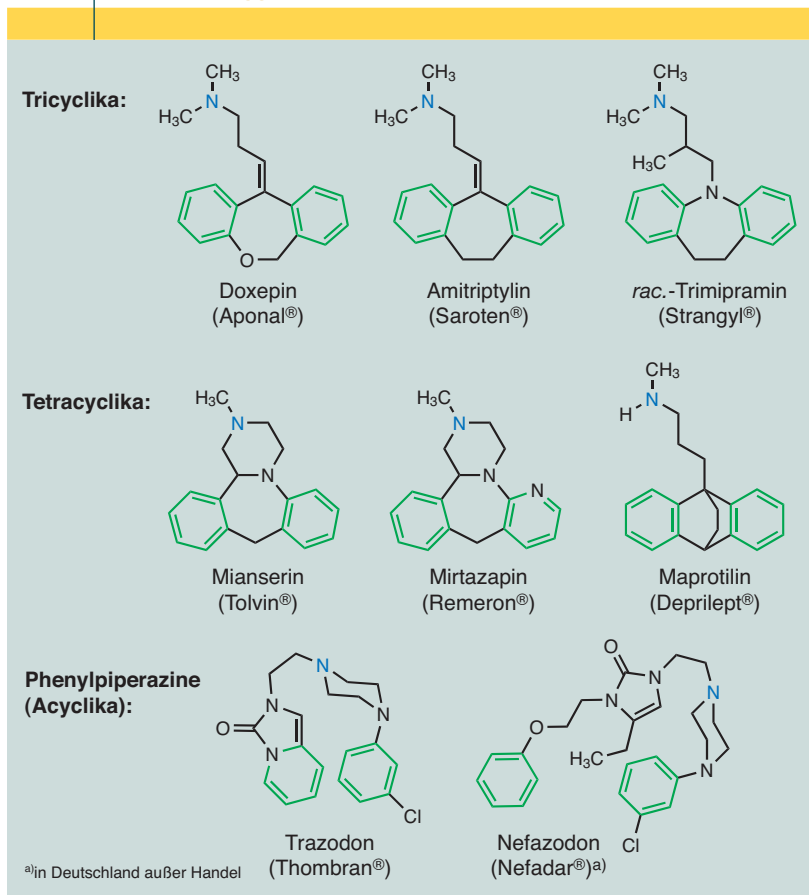
Wenn Nebenwirkungen zur Hauptwirkung werden

Neuroleptika und Antidepressiva als Hypnotika

CHRISTOPH ENZENSERGER | JOCHEN LEHMANN

Häufiger noch als Ruhestörungen führen psychische und neurotische Verstimmungen, Depressionen und Psychosen zu Schlafstörungen. Fest steht auch, dass Müdigkeit und Schläfrigkeit Nebenwirkungen bei der Therapie mit Antidepressiva oder Neuroleptika sind. So erscheint es sinnvoll, Insomnien mit Antipsychotika zu behandeln, zumal die Behandelten – anders als bei der Therapie mit Benzodiazepinen – in der Regel weder Toleranz noch Abhängigkeit entwickeln. Allerdings müssen die gravierenden Nebenwirkungen bedacht werden.

ABB. 1 STRUKTUREN DER IN DER SCHLAFTHERAPIE EINGESETZTEN ANTIDEPRESSIVA



Antidepressiva

Antidepressiva eignen sich insbesondere zur Behandlung chronischer Insomnien, deren Ursache in einer depressiven Grundsymptomatik liegt. Sinnvoll sind sie auch bei Ein- und Durchschlafstörungen von Patienten, bei denen hinsichtlich der Einnahme von Benzodiazepinen ein Suchtproblem abzusehen ist. Antidepressiva verursachen in der Regel keine Entzugssymptomatik und erleichtern auch das Absetzen von Benzodiazepinen [1]. Weiterhin sind Antidepressiva bei Tumorpatienten mit Schlaflosigkeit, Schmerzen und Appetitmangel Mittel der Wahl [2].

Substanzen und Substanzklassen

Alle eingesetzten Antidepressiva sind amphiphil. Der lipophile Bereich wird generell durch zwei aromatische Ringe gebildet (in Abb. 1 grün dargestellt), die über einen ebenfalls lipophilen Spacer mit einem hydrophilen protonierbaren Stickstoff (blau) verbunden sind. Die Unterschiede liegen in der strukturellen Verbrückung dieser beiden gegensätzlichen Elemente. Während bei den älteren Wirkstoffen die beiden Benzolringe durch die Einbindung in einen Tricyclus in definierter Winkelung und einer Spreizung durch den zentralen Siebenring zueinander fixiert, die basischen Seitenketten dagegen weitgehend konformativ beweglich sind, wurde bei den nachfolgenden Tetracyclen, außer beim Maprotilin, auch die Seitenkette rigidisiert. Bei den noch neueren Derivaten Trazodon und Nefazodon stand sicher der recht vielseitige *N*-Phenylpiperazin-Pharmakophor Pate. Diese Strukturen zeigen, dass auch eine weitgehende konformative Beweglichkeit der beiden Aromaten toleriert wird.

Wirkung

Die sedierenden und schlafanstoßenden Eigenschaften der tri- und tetracyclischen Antidepressiva werden vor allem auf ihre antagonistische Affinität zu den Histamin-H₁-Rezeptoren zurückgeführt (Tab. 1). Man erinnere sich an die entsprechenden Nebenwirkungen ZNS-gängiger Antihistaminika wie Doxylamin oder Diphenhydramin. Lediglich Trazodon stellt hier eine Ausnahme dar (Tab. 1). Relevant beim Trazodon, aber auch bei den anderen Antidepressiva, ist sicher der Antagonismus am 5-HT₂-Rezeptor [3]. Wegen der fehlenden Affinität zu den Benzodiazepin-Rezeptoren fehlt auch die muskelrelaxierende Kom-

ponente, die bei älteren Patienten unter dem Einfluss von herkömmlichen Benzodiazepinen häufig zu schweren Stürzen führt. Auch die Atmung wird deswegen weniger beeinträchtigt [1].

Im Gegensatz zum antidepressiven Effekt, der meistens erst nach Wochen eintritt, ist der sedierende und schlafanstoßende Effekt bereits mit der ersten Einnahme voll ausgeprägt. In der Regel werden Antidepressiva sehr viel langsamer resorbiert als Benzodiazepine bzw. Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten. Daher sollte die Einnahme hier etwa zwei Stunden vor dem Schlafengehen erfolgen. Da die Eliminationshalbwertszeiten der Antidepressiva zwischen 10 und 24 Stunden liegen, muss mit einer ausgeprägten Sedierung und Verminderung des Reaktionsvermögens auch am nächsten Morgen gerechnet werden. Schon aus diesem Grund dosiert man die Wirkstoffe niedriger als bei einer Therapie von Depressionen (Tab. 1). Die Dosierungen bei einem Einsatz als Schlafmittel sollten grundsätzlich so gering wie möglich sein, und individuell durch Herauf- und nicht Herunterdosieren für jeden Patienten ermittelt werden [4].

Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Bei den tricyclischen Antidepressiva sind dies vor allem die anticholinergen Eigenschaften wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Verwirrheitszustände. Kardiovaskulär werden Blutdrucksenkung, Reizleitungsstörungen und Tachycardien beobachtet. Das Infarktisiko ist unter tricyclischen Antidepressiva verdoppelt [3]. Ferner können Leberfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, Libido- und Potenzverlust, aber auch Priapismus auftreten [3]. Wie die meisten Schlafmittel reduzieren auch Antidepressiva den REM-Schlaf, was einen so genannten „REM Rebound“ zur Folge haben kann. Eine Studie hat gezeigt, dass Trimipramin hierin eine Ausnahme darstellt und keinen Einfluss auf die REM-Schlafphasen hat [5]. Beim Absetzen nach langer Behandlungsdauer werden vermehrter Speichelfluss, Schwitzen und Agitiertheit beobachtet, was auf ein dann eintretendes Überschießen der cholinergen Aktivität zurückgeführt werden kann [4].

Zu beachten ist auch die im Vergleich zu den Benzodiazepinen hohe Toxizität der Antidepressiva. Versehentliches oder beabsichtigtes Überdosieren kann tödliche Folgen haben. Es gibt Berichte über erfolgreiche Suizidversuche mit Antidepressiva. Bei tricyclischen Antidepressiva werden Dosen über 1 g als vitalbedrohlich angesehen, was angesichts der maximalen Tagesdosis von 300 mg deren geringe therapeutische Breite deutlich macht. Im Vergleich dazu werden für Diazepam erst Dosierungen ab 100 bis 500 mg/kg Körpergewicht, also Mengen von 5 bis 50 g als lebensbedrohlich eingestuft [6].

Während der Behandlung mit Mianserin besteht die Gefahr von Blutbildveränderungen. Regelmäßige Kontrollen sind dringend angeraten. Nefazodon (Nefadar®) wurde 2003 wegen seiner Lebertoxizität in Deutschland vom Markt genommen.

Bewertung

Plus:

- Bei suchtfährdeten Patienten und zum Ersatz von Benzodiazepinen sind Antidepressiva vorteilhaft, da das Abhängigkeitspotenzial gering ist.
- Bei chronischen Schlafstörungen, denen eine depressive Erkrankung zugrunde liegt, sind sie das Mittel der Wahl.
- Bei älteren und dementen Patienten sind Schlafstörungen häufig durch maskierte Depression begründet. Hier führen Antidepressiva zu Schlaf und verbessertem Allgemeinzustand. Muskelrelaxierende Eigenschaften, die im Alter Komplikationen bereiten würden, fehlen.
- Neuere Studien belegen die Wirksamkeit der Stoffe Doxepin [7] und Trimipramin [8] auch in der Behandlung primärer Insomnien, also wenn bei einer chronischen Insomnie eine organische bzw. psychische Erkrankung als Ursache ausgeschlossen werden kann.

TAB. 1 AFFINITÄTEN VON ANTIDEPRESSIVA AN VERSCHIEDENEN REZEPTOREN UND IHRE DOSIERUNG*

Antidepressivum	Klasse	5-HTT	NAT	M ₁	H ₁	5-HT ₂	D ₂	α ₁	α ₂	t _{1/2} [h]	Dosis als Antidepressivum [mg/d]	Dosis als Schlafmittel [mg]
Amitriptylin	TC	++	++	+++	+++	++	0	+++	0	10-28	~ 200	10-50
Doxepin	TC	+	++	++	+++	++	0	+++	0	15-20	~ 200	10-50
Maprotilin	Tet	0	++	++	+++	+	0	+	0	20-58	~ 150	b)
Mianserin ^{a)}	Tet	0	++	0	+++	++	0	++	++	b)	~ 100	b)
Mirtazapin	Tet	0	0	0	+++	++	0	+	++	20-40	~ 45	7,5-30
Trazodon	PhP	+	0	0	0	++	0	++	+	3-9	~ 300	25-100
Trimipramin	TC	0	0	++	+++	+	+	+++	0	23-24	~ 400	25-100

* Daten aus [3, 9, 10]

^{a)} Gefahr von Granulocytopenien. ^{b)} keine exakten Angaben.

Abkürzungen: 5-HTT: Serotonintransporter; NAT: Noradrenalintransporter; M₁: Muscarinrezeptorsubtyp; H₁: Histaminrezeptorsubtyp; 5-HT₂: Serotoninrezeptorsubtyp; DA: Dopaminrezeptor; α₁, α₂: Adrenorezeptorsubtypen; t_{1/2}: *In-vivo*-Halbwertszeit; TC: Tricyclisches Antidepressivum; Tet: Tetracyclisches Antidepressivum; PhP: Phenylpiperazin.

Affinitäten zu den Rezeptoren: 0: K_i > 10000 nM; +: K_i ~ 10000-1000 nM; ++: K_i ~ 1000-100 nM; +++: K_i < 100 nM.

Minus:

- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können den Einsatz bei älteren Patienten problematisch machen. Bei Patienten mit Arrhythmien und anderen kardiovaskulären Erkrankungen ist sorgfältige Abwägung und Überwachung erforderlich.
- Die lange Wirkdauer und der – im Gegensatz zu den Benzodiazepinen – verzögerte Wirkeintritt müssen berücksichtigt werden.
- Bei Patienten mit Suizidneigung ist die Toxizität der Substanzen im Sinne einer bewussten Überdosierung eine Gefahrenquelle.

Neuroleptika

Viele Neuroleptika wirken sedierend und damit auch schlaf-fördernd. Interessanterweise sind aber Sedierung und die klinisch beobachtete neuroleptische Potenz gegenläufig. Das bedeutet, dass bei hochpotenten Neuroleptika, wie Haloperidol oder Fluspirilen Müdigkeit und Schlaf eher selten, bei den nieder- und mittelpotenten Neuroleptika hingegen häufiger und ausgeprägter auftreten.

Substanzen und Substanzklassen

Eingesetzt werden in erster Linie die in Abbildung 2 dargestellten Neuroleptika vom *Phenothiazin-Typ*: Promazin (Protactyl®), Levomepromazin (Neurocil®), Prothipendyl (Dominal®), Thioridazin (Melleril®), Promethazin (Atosil®), das *Thioxanthen* Chlorprothixen (Truxal®), die *Butyrophenone* Pipamperon (Dipiperon®) und Melperon (Eunerpan®) sowie die *atypischen Neuroleptika* Risperidon (Risperdal®), Quetiapin (Seroquel®) und Olanzapin (Zyprexa®).

Bei den im Gegensatz zu den Antidepressiva eher planaren tricyclischen Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ erkennt man die strukturelle Ähnlichkeit zu einem der ersten

H₁-Blocker, dem Promethazin (Atosil®). Die zentral dämpfenden Eigenschaften dieses Antihistaminikums wurden durch den Ersatz der Isopropylamin- durch eine *n*-Propylamin-Seitenkette (Promazin) verstärkt, und die resultierenden Verbindungen zeigten bessere antipsychotische Eigenschaften. Die nach den Phenothiazinen und Thioxanthen eingeführten Butyrophenone zeigen, dass bei den Neuroleptika auf einen der beiden Aromaten verzichtet werden kann. Risperidon enthält wie die meisten Neuroleptika ebenfalls zwei weitgehend ebene Ringsysteme (Abb. 2, grün), ähnelt in seiner Benzoxazol-3-piperidin-Teilstruktur aber auch der bioaktiven S-förmigen Konformation der Butyrophenone.

Wirkung

Generell wird die Sedierung durch nieder- und mittelpotente Neuroleptika wie bei den Antidepressiva in erster Linie dem Histamin-H₁-Antagonismus zugeschrieben. Die Butyrophenone Melperon und Pipamperon haben hier allerdings keine Affinität, sedieren aber dennoch, was auf einen Antagonismus zu Serotonin-Rezeptoren, besonders zu 5-HT_{2a} zurückgeführt wird (Tab. 2) [3].

Der für Neuroleptika typische Antagonismus an Dopamin-Rezeptoren dürfte sich günstig bei Einschlafstörungen in Folge von quälenden Gedanken, Ängsten und Wahnvorstellungen auswirken.

Nach oraler Gabe werden Neuroleptika fast vollständig resorbiert und reichern sich im Gewebe an. Ihre Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 15 und 35 Stunden, weshalb auch am folgenden Tag mit einem verminderten Reaktionsvermögen und einer gewissen Schläfrigkeit gerechnet werden kann. Die Bioverfügbarkeit ist oft weniger als 50 %. Ausgeschieden wird ein kleinerer Teil unverändert über die Niere und der größere – verstoffwechselt – über die Leber [4].

TAB. 2 | AFFINITÄTEN VON NEUROLEPTIKA AN VERSCHIEDENEN REZEPTOREN UND IHRE DOSIERUNG*

Antipsychotikum	Klasse	D ₁	D ₂	D ₃	5-HT ₂	M ₁	α ₁	H ₁	t _{1/2} [h]	Dosis als Antipsychotikum [mg]	Dosis als Hypnotikum [mg]
Promazin ^a	TC	0	+	+	+	++	+++	+++		25-600	^f)
Prothipendyl	TC	^f)	+	^f)	^f)	+	++	++		~ 500	20-80
Levomepromazin	TC	0	+	+	+	++	++	++	24	25-600	25-75
Thioridazin ^b	TC	+	++	+	++	+++	++	+	~16	10-200	25-75
Promethazin ^c	TC	+	++	^f)	++	^f)	+	+++	10-12	–	10-50
Chlorprothixen	TC	++	++	+	++	+	+	++	8-12	15-800	15-100
Pipamperon	BP	0	+	+	++	0	+	+	3	~ 360	20-80
Melperon ^d	BP	0	+	+	+++	0	+	+	4-6	~ 600	25-100
Olanzapin ^d	Atyp.	++	+++	+	+++	+++	+	+++	30-60	2,5-20	^f)
Quetiapin	Atyp.	+	++	+	++	0	+	+	~7	25-800	12,5-25 (Ger)
Risperidon	Atyp.	+	++	+	+++	0	+	++	3 ^e	0,25-16	0,25-1 (Ger)

* Daten aus [3, 9, 10]

^a) entbehrlich. ^b) hohes kardiotox./haematolog. Risiko. ^c) Nicht antipsychotisch. ^d) D₄ Antagonist. ^e) die t_{1/2} des aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon ist 24h. ^f) keine exakten Angaben.

Abkürzungen: TC: Tricyclisch Neuroleptikum; BP: Butyrophenon; Atyp.: Atypisches Neuroleptikum; Ger.: Dosis in der Geriatrie.

Affinitäten zu den Rezeptoren: 0: K_i > 10000 nM; +: K_i ~ 10000-1000 nM; ++: K_i ~ 1000-100 nM; +++: K_i < 100 nM.

Obwohl die erwähnten atypischen Neuroleptika eine hohe neuroleptische Potenz besitzen, werden sie in deutlich reduzierter Dosierung in der Behandlung von Insomnien bei älteren Patienten mit Erfolg eingesetzt [9]. Quetiapin und Risperidon haben gegenüber Olanzapin den Vorteil, dass sie keine cholinergen und extra-pyramidal motorischen Nebenwirkungen besitzen [3].

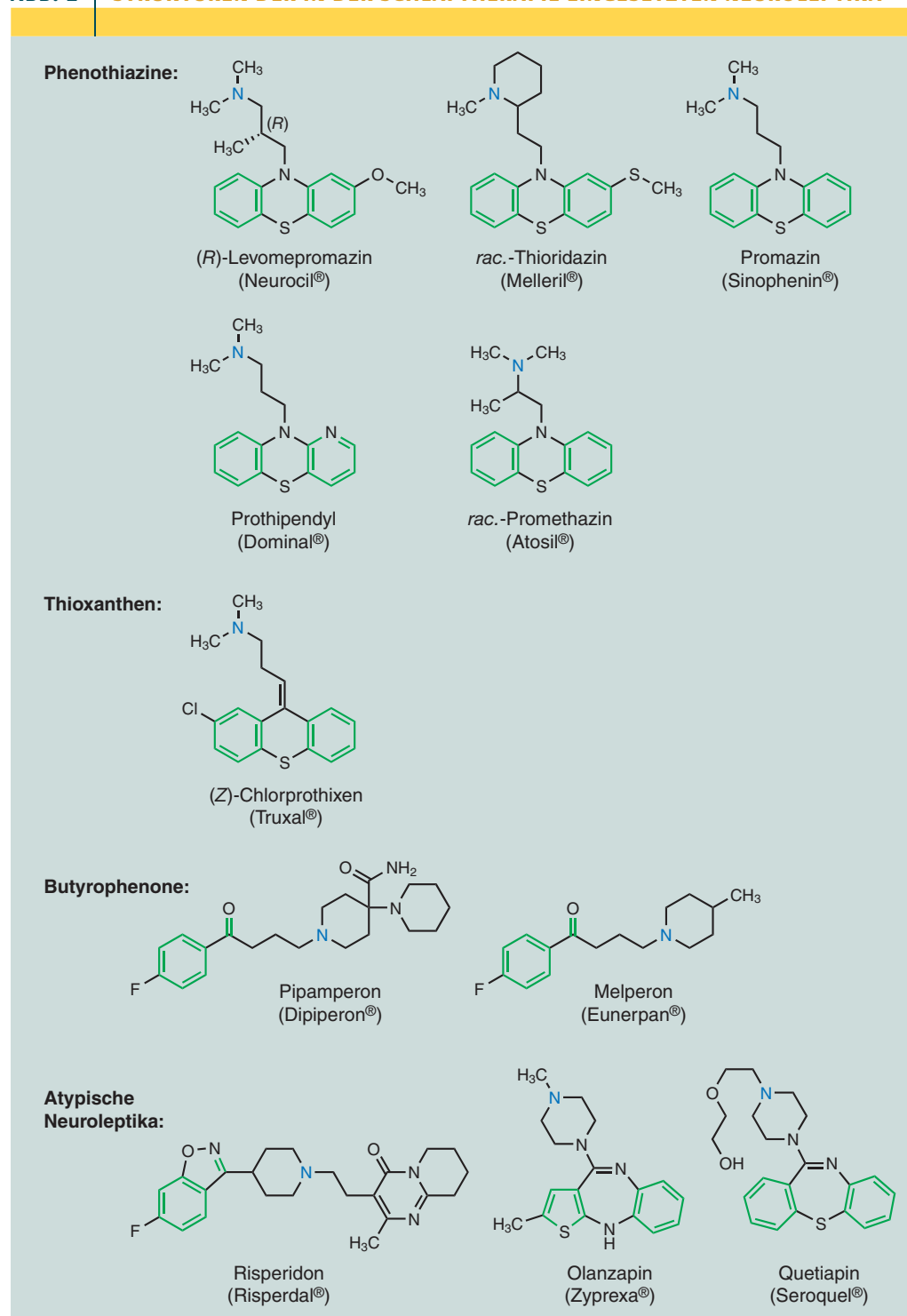
Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen

Anticholinerge Nebenwirkungen – siehe Daten für den M_1 -Rezeptor in Tabelle 2 – wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Akkomodationsstörungen und Schwierigkeiten beim Wasserlassen findet man auch bei den meisten Neuroleptika. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind eher seltener als bei der Behandlung mit Antidepressiva, hämatologische Nebenwirkungen hingegen häufiger. Eine regelmäßige Blutbildkontrolle ist für alle tricyclischen Neuroleptika angeraten, dies gilt besonders für Thioridazin [3]. Zudem kann Thioridazin, aber auch die atypischen Neuroleptika, eine deutliche Gewichtszunahme verursachen.

Eine weitere Nebenwirkung ist das extra-pyramidal motorische Syndrom (EPMS), das auf den Dopamin- D_2 -Antagonismus zurückgeführt wird. Vorteilhafterweise zeigen die meisten, zur Insomniebehandlung herangezogenen Neuroleptika aber eine hohe Affinität zu den Histamin- H_1 -Rezeptoren und eine vergleichsweise geringe zu den D_2 -Rezeptoren (Tab. 2). Trotzdem können Dyskinesien nicht ausgeschlossen werden.

Vor allem bei älteren Patienten besteht bei der Therapie mit Neuroleptika ein gewisses kardiotoxisches Risiko der QT-Zeit-Verlängerung. Thioridazin (Melleril®) erwies sich diesbezüglich als besonders problematisch, weshalb es in vielen Ländern, nicht aber in Deutschland, vom Markt genommen wurde. Butyrophenonen fehlen die anticholinergen Nebenwirkungen. Die atypischen Neuroleptika werden als besonders vorteilhaft angesehen, wenn bei älteren, dementen Menschen nächtliche Erregungs- und Verwirrheitszustände den Schlaf vermindern. Zur Verbesserung der Schlafqualität reichen dabei Dosierungen weit

ABB. 2 | STRUKTUREN DER IN DER SCHLAFTHERAPIE EINGESETZTEN NEUROLEPTIKA



unter denen, die zur antipsychotischen Therapie benutzt werden [9] (Tab. 2).

Bewertung

Plus:

- Bei psychiatrischen Grunderkrankungen mit Trug- und Wahnvorstellungen, quälenden Gedanken und Ängsten

sind die vorgestellten Neuroleptika effektive Hypnotika. Sie können alleine gegeben werden oder begleitend zu einem antipsychotisch hochpotenten Neuroleptikum.

- Bei dementen, verwirrten, psychomotorisch erregten und agitierten Patienten haben sich – trotz eines Mangels an entsprechenden Studien – Neuroleptika offensichtlich durchgesetzt [9].
- Da bei der Therapie von Schlafstörungen mit Neuroleptika weder ein Abhängigkeitspotenzial noch der Wunsch nach Dosissteigerung beobachtet wird, sind sie in unter diesem Aspekt den Benzodiazepinen vorzuziehen.

Minus:

- Anticholinerge Nebenwirkungen bei den älteren tricyclischen Neuroleptika.
- Extra-pyramidal motorische Nebenwirkungen, die vor allem den Einsatz bei jungen, sonst psychisch gesunden Menschen kritisch machen.
- Dyskinesien, die **irreversibel** sein können, treten vor allem bei älteren Patienten/Patientinnen auf.
- Mögliche Blutbildveränderung und Kardiotoxizität bei Thioridazin.

Zusammenfassung

Mit verschiedenen Antidepressiva und Neuroleptika kann eine nachhaltige Sedierung und damit ein erleichtertes Ein- und Durchschlafen erreicht werden. Der Einsatz dieser hochwirksamen Verbindungen ist gerechtfertigt bei der Behandlung von Schlafstörungen im Zusammenhang mit einer Depression, bei Unruhe- und Erregungszuständen als Begleiterscheinungen anderer psychischer Grunderkrankungen, ferner bei Verwirrtheit und Demenz (Geriatric), aber auch bei chronischen Schmerzpatienten. Sucht- und Abhängigkeitspotenziale, aber auch die therapeutische Breite sind eher gering. Doxepin und Trimipramin können auch zur Behandlung primärer, also chronischer, weder organisch noch psychisch ausgelösten Schlafstörungen eingesetzt werden. Bei psychisch Gesunden, die aufgrund besonderer und vorübergehender Lebensumstände an Schlaflosigkeit leiden, sind andere Therapeutika vorzuziehen.

Zitierte Literatur

- [1] Müller, T.H.: Welche Schlafmittel gibt es? <http://www.schlafgestoert.de/site-64.html#top>.
- [2] Dahlbender, R.W.: Schlafstörungen bei Krebspatienten. www.tumorzentrum-ulm.de/leitlinien/supportion/supportivkapitel/tzsupkapitel23.html.
- [3] Benkert, O., Hippus, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. 5. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1992).
- [4] Lüpke, N.-P.: Pharmakologische Aspekte der Hypnotika. BDA Manual Schlaf. www.ifap.de/bda-manuale/schlaf/therapie/aspekte.html.
- [5] Mayers, A.G., Baldwin, D.S.: Antidepressants and their effect on sleep. *Hum. Psychopharmacol.* 20 (2005), 533-559.
- [6] Interne Datenbank des Giftinformationszentrums Erfurt.
- [7] Hajak, G., Rodenbeck, A., Voderholzer, U., Riemann, D., Cohrs, S., Hohagen, F., Berger, M., Ruther, E.: Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J. Clin. Psychiatry* 62 (2001), 453-463.
- [8] Riemann, D., Voderholzer, U., Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hajak, G., Ruther, E., Wiegand, M.H., Laakmann, G., Baghai, T., Fischer, W., Hoffmann, M., Hohagen, F., Mayer, G., Berger, M.: Trimipramine in primary insomnia: results of a polysomnographic double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 35 (2002), 165-174.
- [9] Wiegand, M.H.: Drug treatment in elderly. *Internist (Berl)* 44 (2003), 1187-1192.
- [10] K_i-Werte aus PDSP (Psychoactive Drug Screening Program), Datenbank des NIMH <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>.

Die Autoren:



Christoph Enzensperger (geb. 1974); 1996 Zivildienst im BKH Kaufbeuren, Forensische Station; 1997-1999 Studium Diplom-Chemie an der Universität Regensburg; 1999-2002 Studium Pharmazeutische Chemie Dipl.-Ing. (FH) an der Naturwissenschaftlich-Technischen Akademie Isny; Diplomarbeit in Bonn; seit 03. 2002 Dissertation am Lehrstuhl für Pharmazeut./Med. Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena bei Prof. Dr. Jochen Lehmann.



Prof. Dr. Jochen Lehmann (geb. 1944); Studium der Chemie, Promotion zum Dr. rer. nat. und Studium der Pharmazie in Bonn; 1980 Habilitation in Bonn; 1983-1984 Professur C2 in Bonn; Professur C2 in Hamburg; 1990-2002 Professur C3 (1999-2000 C4) in Bonn; 1998-2002 Vorsitzender der Regionalgruppe Rheinland der DPhG; ab 2002 Professor C4 und Direktor des Instituts für Pharmazie der Universität Jena (bis 2005); ab 2005 Dekan der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der FSU Jena.

Anschrift:

Prof. Dr. Jochen Lehmann
Institut für Pharmazie
Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie
Philosophenweg 14
07743 Jena
j.lehmann@uni-jena.de

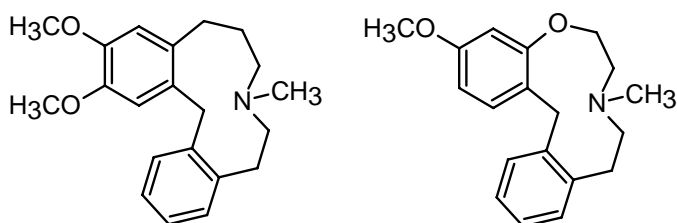
Publikation 2

Dopamine/serotonin receptor ligands, part 6: Dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene and dibenz[*d,g*]-2- azacycloundecene: Synthesis of two new heterocyclic ring systems as potential ligands for dopamine receptor subtypes

Thomas Wittig, Christoph Enzensperger, Jochen Lehmann

Heterocycles **2003**, 60 (4), 887 -898

In dieser chemisch orientierten Arbeit werden Dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecen und Dibenz[*d,g*]-2-azacycloundecen, als die zwei ersten elfgliedrigen Azecin-Homologe veröffentlicht. Die Arbeit zeigt erstmals, dass derartige mittelgroße Heterocyclen, die ein neues Ringsystem darstellen, synthetisch zugänglich sind. Die strukturellen Merkmale wurden NMR-spektroskopisch untersucht und diskutiert.



Eigenanteil:

Die Synthese und Charakterisierung des sauerstofffreien, Dibenz[*d,g*]-2-azacycloundecen. Mitverfassen des Manuskripts (Exp. Teil und Daten).

DOPAMINE/SEROTONIN RECEPTOR LIGANDS VI.¹ DIBENZ[*g,j*]-1-OXA-4-AZACYCLOUNDECENE AND DIBENZ[*d,g*]-2-AZACYCLOUNDECENE: SYNTHESIS OF TWO NEW HETEROCYCLIC RING SYSTEMS AS POTENTIAL LIGANDS FOR DOPAMINE RECEPTOR SUBTYPES

*Thomas W. Wittig, Christoph Enzensperger, and Jochen Lehmann**

Institute of Pharmacy, Friedrich-Schiller-University of Jena,
Philosophenweg 14, 07743 Jena, Germany; email: j.lehmann@uni-jena.de

Abstract- 2-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[2-phenoxyethyl]benzamides and 2-(2-hydroxyethyl)-*N*-[2-phenylpropyl]benzamides have been prepared from 2-phenoxyethyl- or 2-phenylpropylamines and isochroman-1-one. Applying Bischler-Napieralski reaction, a tetracyclic isoquinolino[2,1-*d*][1,4]benzoxazepine and a isoquinolino[1,2-*a*][2]benzazepine could be obtained. The titled compounds representing novel 11 membered heterocycles could be prepared by subsequent ring cleavage under Birch conditions after quaternisation with methyl iodide. They are considered to be ligands for dopamine receptors. NMR spectral data indicate different conformations for the two azacycloundecene derivatives.

Heterocyclic compounds containing constrained indolyl- and phenylalkylamin-structures, like the benz[*d*]indolo[2,3-*g*]azecine (**LE 300**),² have shown to be potent and selective Dopamine D₁/D₅-receptor subtype antagonists.^{1,3} In further studies, the 3-hydroxydibenz[*d,g*]azecine (**LE 404**) was found to be an even more potent ligand at the human cloned D₁/D₅-receptor subtypes.⁴ Hence we focused our interests on the dibenzo derivatives and synthesized the dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene (**1a**) and the dibenz[*d,g*]-2-azacycloundecene (**1b**) in order to investigate the tolerance of the receptor for the expansion of the 10-membered condensed azecines to 11-membered ring systems and for the different electronical situation in the heterocyclus created by incorporation of an oxygen atom. Meise and coworkers have reported the synthesis

of various homo-isoberberine homologues *via* a Bischler-Napieralski reaction to test them on the inhibition of phosphodiesterases.⁵ Based on their synthetic route to isoquinolino[2,1-*d*][4]benzazepines, we prepared the 12,13-dimethoxyhexahydroisoquinolino[1,2-*a*]-[2]benzazepine (**12b**) as described by Meise⁵ and the 3-methoxytetrahydro-9*H*-isoquinolino [2,1-*d*][1,4]-benzoxazepine (**12a**), following a modified synthetic approach. Ringexpansion should be conducted by cleaving the central C-N bond of **12a,b**.

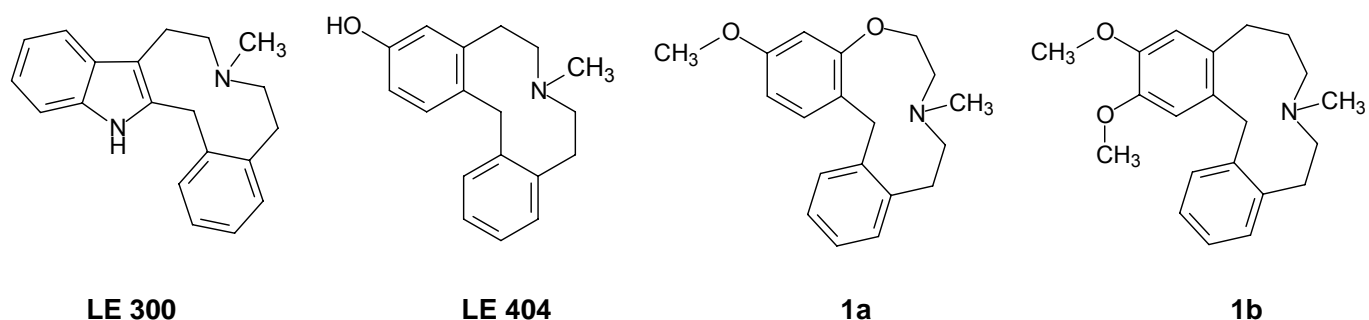


Figure 1: Condensed azecines and new 11-membered analogues with antidopaminergic potential

The benzamides (**7a,b**) were obtained from isochroman-1-one and the appropriate primary amines (**6a,b**) (**Figure 3**). While the 3-phenylpropylamine (**6b**) could be obtained directly by reduction of the corresponding acrylonitrile, the 3-phenoxyethylamine (**6a**) had to be prepared in a two step procedure (**Figure 2**):⁶ Nucleophilic ring cleavage of the 2-methyloxazole (**4**) by the phenol (**3**) at 5-position yielded the *N*-[2-phenoxyethyl]acetamide (**5**). Subsequent hydrolysis with diluted phosphoric acid and extraction with toluene gave the primary amine (**6a**), sufficiently pure for further reactions.

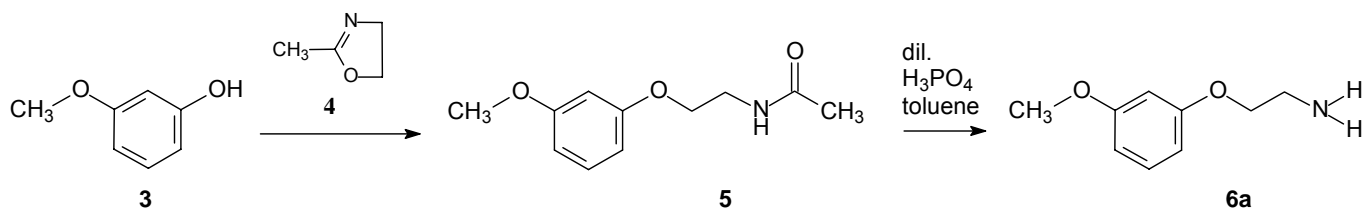


Figure 2: Synthesis of 2-(3-methoxyphenoxy)ethylamine

According to Meise,⁵ the yields of the 5-phenylbenz[1,4]oxazepinium- and the 5-phenyl-5*H*-[2]benzazepinium salts (**9a,b**) obtained by Bischler-Napieralski reactions were much higher, when we protected the alcohol group of the benzamides (**7a,b**) as a carbonate function (**8a,b**) and worked in non protic solvents like acetonitrile or nitromethane. The tetracyclic isoquino[2,1-*d*][1,4]benz-oxazepine (**12a**) and isoquinolino[1,2-*a*][2]benzazepine (**12b**) were obtained in high

yields after deprotection and conversion of the resulting alcohol into a chloride moiety (**11a**) by reduction and a second cyclisation step. The synthetic route from the benzamide (**7a,b**) to the tetracyclic compounds (**12a,b**) could be performed advantageously without purification of any of the intermediates. In order to characterize the novel intermediates (**8a, 9a, 10a** and **11a**), synthesis of **12a** from **7a** was additionally performed including purification of all of these intermediates.

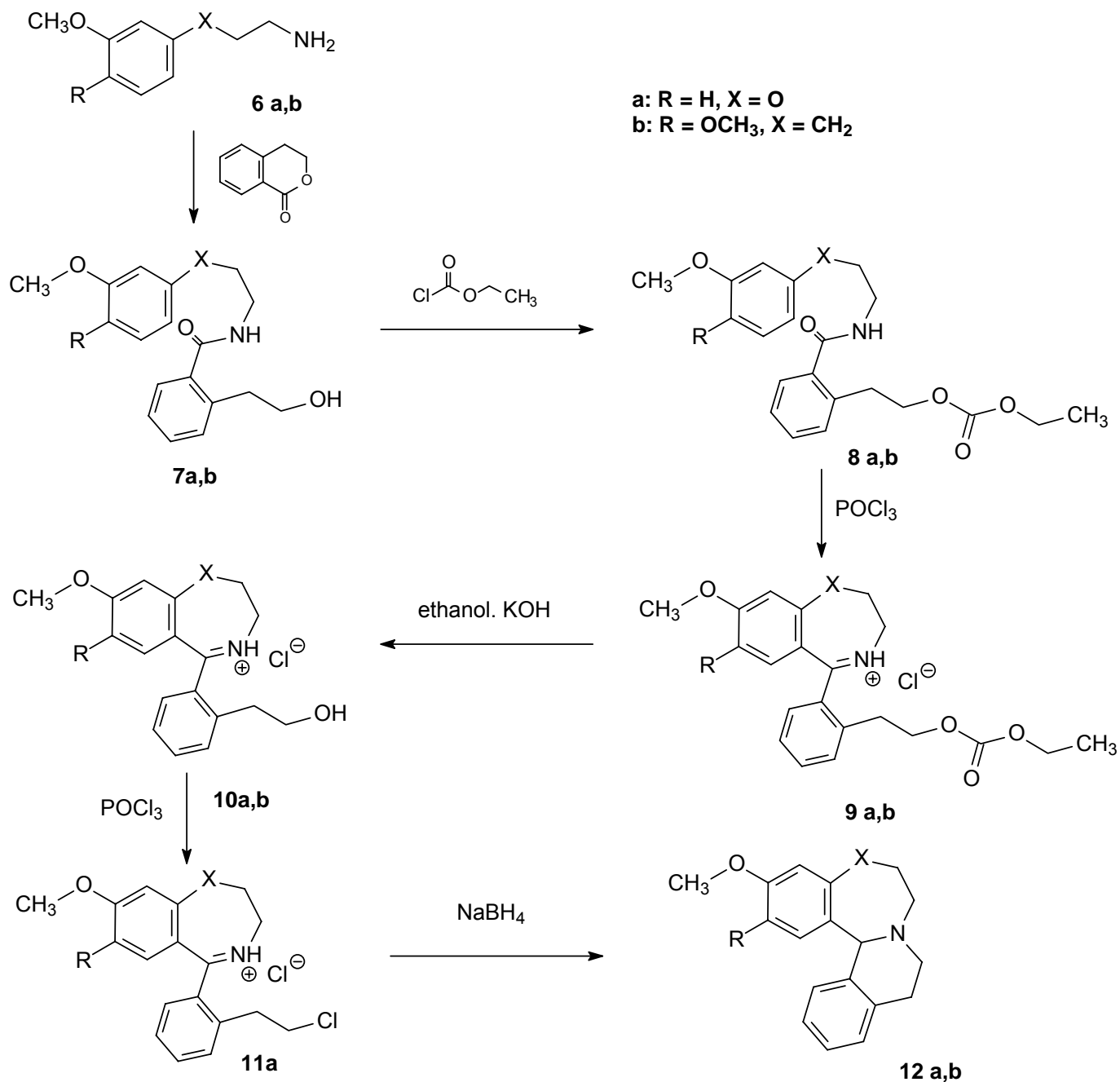


Figure 3: Synthesis of isoquinolino[2,1-d][1,4]benzoxazepine and isoquinolino[1,2a][2]benzazepine

Subsequent quaternisation with methyl iodide in toluene gave the isoquinolino[2,1-*d*][1,4]benzoxazepinium- and isoquinolino[1,2-*a*][2]benzazepinium iodides (**13a,b**) as precursors for the conclusive cleavage to the less constrained tricyclic ring systems (**1a, b**). This was performed under Birch conditions, using metallic sodium in liquid ammonia. The reaction time under birch conditions seems to be crucial for the yield and the chemoselectivity of the cleavage. 6 to 8 minutes were found to be suitable in order to cleave the central C,N-bond, but not to attack the aromatic rings.

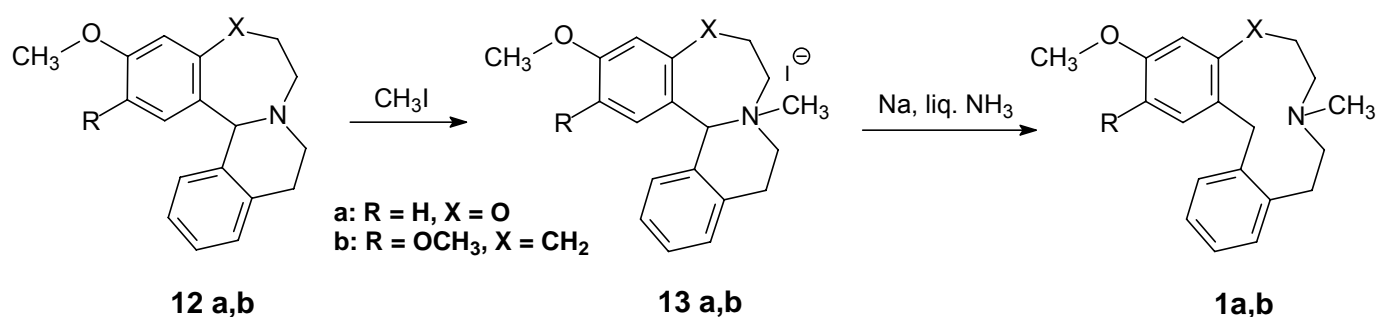


Figure 4: Quaternisation of **12 a,b** and ring cleavage to the titled compounds (**1 a,b**)

STRUCTURAL ASPECTS

Concerning ¹H-NMR spectral data of compound (**1b**), the methylene protons next to the nitrogen in the “upper” part of the ring (at C-8) show a remarkable high field shift ($\delta = 2.11$ ppm), compared to the corresponding methylene group (at C-7) of the oxa analogue (2 signals at 3.06 and 3.12 ppm). They even show a lower ppm value than the N-methyl protons ($\delta = 2.15$ ppm). These data indicate different conformations of the two heterocycles. Obviously the methylene group at C-8 in compound (**1b**) is located fairly above the aromatic rings - even more than the exocyclic methyl group - suggesting a cage-like conformation. According to this kind of conformation, both moieties are subjected to a decreased field under the influence of the magnetic field. This is not the case with N-CH₃ and the N-methylenes in compound (**1a**), indicating a more stretched conformation for this heterocycle.

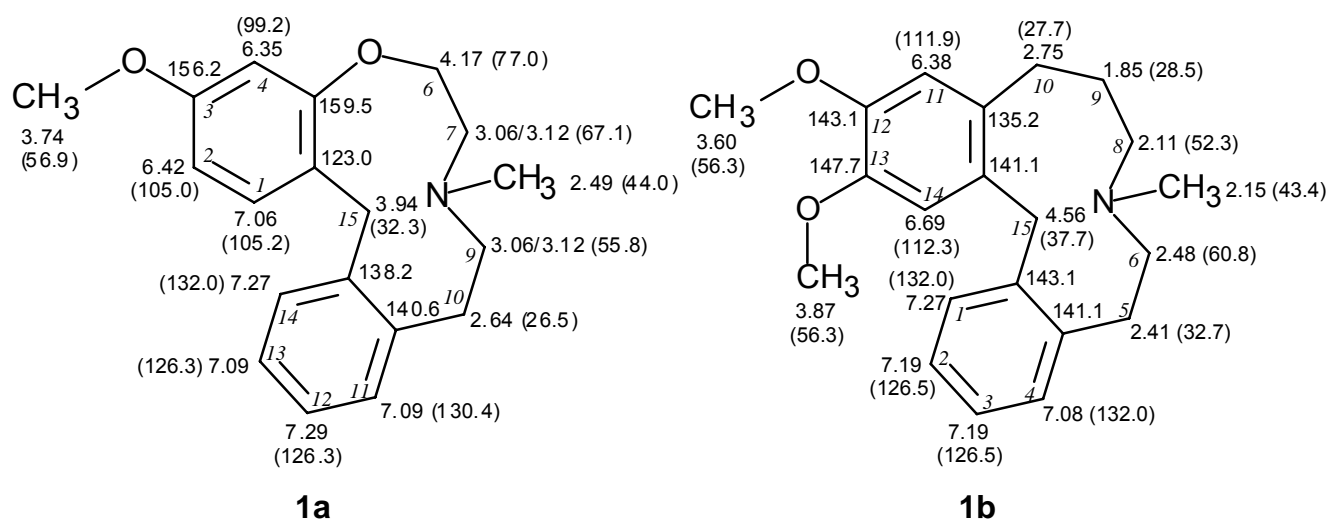


Figure 5: ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectral data in ppm for compounds (**1a**) and (**1b**).

EXPERIMENTAL

Melting points are uncorrected and were measured in open capillary tubes, using a Gallenkamp melting point apparatus. ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectral data were obtained from a Bruker DRX-500 (500 MHz) and a Bruker AC 200 spectrometer (200 MHz). Elemental analyses were performed on a Hereus Vario EL apparatus. TLC was performed on silica gel F254 plates (Merck). MS data were determined by GC/MS, using a Hewlett Packard GCD-Plus (G1800C) apparatus (HP-5MS column; J&W Scientific).

N-[2-(3-Methoxyphenoxy)ethyl]acetamide (**5**)

49.6 g (0.4 mol) of 3-methoxyphenol and 34 g (0.4 mol) of 2-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole were heated at 180°C for 16 h. The resulting mixture was cooled to rt, dissolved in CHCl_3 (200 mL) and washed with 2N HCl (3x30 mL), 20% NaOH (3x30 mL) and water (15 mL). The organic layer was dried (MgSO_4) and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by distillation under reduced pressure to give the the pure acetamide (**5**) as a yellow oil. (43.5 g, 52%); bp (0.1 mbar) $179\text{--}184^\circ\text{C}$; ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.93 (s, 3H, CO- CH_3), 3.56 (q, $J = 6\text{ Hz}$, 2H, NH- CH_2), 3.71 (s, 3H, O- CH_3), 3.94 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 2H, O- CH_2), 6.04 (br s, 1H, NH), 6.37 – 6.40 (m, 3H, H-arom.), 7.10 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, H-arom.); Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3 \times 1/8\text{ H}_2\text{O}$: C, 62.4; H, 7.21; N, 6.62. Found: C, 62.6; H, 7.40; N, 6.59.

2-(3-Methoxyphenoxy)ethylamine (6a)

41.6 g (0.2 mol) of **5** was added to a mixture of 60 g of orthophosphoric acid (85%) and 20 g of water and refluxed for 16 h. The resulting mixture was cooled in ice, made alkaline (pH 9 - 10) with 20% NaOH and extracted with toluene (3x 30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to give the crude product, which was purified by distillation under reduced pressure (105-108°C, 0.1 mbar) and following dropwise addition of 10 mL of HCl-saturated ether solution to give the hydrochloride as a white precipitate, which was recrystallized from methanol. (21.7 g, 65%); mp 135°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.01 (t, *J* = 5 Hz, 2H, CH₂-NH₂), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 3.91 (t, *J* = 5 Hz, 2H, O-CH₂), 6.40 – 6.45 (m, 3H, H-arom.), 7.10 (t, *J* = 8 Hz, H-arom.); Anal. Calcd for C₉H₁₃NO₂ x HCl: C, 53.1; H, 6.93; N, 6.88. Found: C, 53.1; H, 6.96; N, 6.72.

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propylamine (6b)

21.7 g (111 mmol) of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylonitrile were dissolved in 300 mL of EtOH and 25 mL of conc. HCl. The resulting mixture was hydrogenated in a Parr-apparatus with 1.5 g of a palladium-carbon mixture (10% palladium) under stirring at rt and a hydrogen pressure of 5 bar for 72 h. After removal of the catalyst, the solution was concentrated to a 70 mL volume under reduced pressure. The acidic solution was washed twice with ether and made alkaline (pH 9-10) with 20% NaOH. The aqueous phase was extracted with CHCl₃ (3x30 mL) and the combined organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to yield the crude product as a yellow oil, which was purified by distillation under reduced pressure to give a colorless oil. (11.9 g, 53%). bp (1.5 mbar) : 110-113°C, lit.,⁷ (0.06 mbar) : 86 - 90 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1.25 (br s, 2H, NH₂), 1.71 (quint, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.55 (t, *J* = 8Hz, 2H, CH₂-NH₂), 2.65 (t, *J* = 7Hz, 2H, Ph-CH₂), 3.80 and 3.82 (2x s, 2x 3H, O-CH₃), 6.6-6.8 (m, 3H, H-2, H-5, H-6).

Isochroman-1-one was prepared by oxidation of isochromane with potassium permanganate⁸ in a recently modified synthetic approach described by Klinkhammer.⁹

2-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[2-(3-methoxyphenoxy)ethyl]- and 2-(2-hydroxyethyl)- *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]benzamide (7a,b) – general procedure

120 mmol of the primary amine (**6a,b**), 105 mmol of isochroman-1-one and 1 g of NH₄Cl were heated at 120°C for 8 h. The reaction mixture was cooled to rt, dissolved in CHCl₃ (150 mL) and

washed twice with 2N HCl (2 x 30 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was heated in 50 mL of a 20% NaOH solution at 70°C on a water bath for 30 min under vigorous stirring. After cooling to rt, the solution was extracted with CHCl₃ (3x30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed to give the crude product, which was recrystallized from ethyl acetate/ether (60:40) to yield a white solid.

2-(2-Hydroxyethyl)-N-[2-(3-methoxyphenoxy)ethyl]benzamide (7a) (8.3 g, 22%); white crystals; mp 87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.89 (t, *J* = 6 Hz, 2H, Ph-CH₂), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 3.75 – 3.85 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 4.07 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂-OH), 6.4 – 6.5 (m, 3H, H-arom.), 6.83 (br s, 1H, NH), 7.1 – 7.2 (m, 3H, H-arom.), 7.3 – 7.35 (m, 2H, H-arom) ; Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₄: C, 68.6; H, 6.66; N, 4.44. Found: C, 68.5; H, 6.78; N, 4.44.

N-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]-2-(2-hydroxyethyl)benzamide (7b) (11.3 g, 29%); beige powder; mp 85°C, lit.,¹⁰ 85 - 86°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.8-2.0 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.94 (t, *J* = 6Hz, 2H, Ph-CH₂-CH₂-OH), 3.44 (dt, *J* = 7 and 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂-CH₂), 3.7 - 3.95 (m with 2 sharp singlets at 3.85 and 3.87, 8H, 2x O-CH₃ and PhCH₂-CH₂OH), 4.20 (br s, 1H, OH), 6.50 (br s, 1H, NH), 6.6-6.9 (m, 3H, H-arom.), 7.2-7.5 (m, 4H, H-arom.).

Ethyl 2-[2-({[2-(3-methoxyphenoxy)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]- and 2-[2-({[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)phenyl]ethylcarbonate (8a,b) – general procedure

26 mmol of ethyl chlorocarbonate were dissolved in 25 mL of CHCl₃ and added dropwise over half an hour to a solution of 26 mmol of **7a** or **b** dissolved in a mixture of 25 mL of CHCl₃ and 40 mL of pyridine. The mixture was stirred for another half an hour at rt and the solvents and the pyridine were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 50 mL of CHCl₃, washed with 2N HCl and 20% NaOH (2x 20mL each), and dried over MgSO₄. After removal of the solvent the product remained as a dark yellow oil in a sufficient purity as proved by TLC (*R_f*: 0,73; CHCl₃/MeOH 95:5).

Ethyl 2-[2-({[2-(3-methoxyphenoxy)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]ethylcarbonate (8a)

(9.6 g, 95%); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.16 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.08 (t, *J* = 7 Hz, 2H, Ph-CH₂), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 3.77 (dt, *J* = 5 Hz and 5 Hz, 2H, N-CH₂), 4.03 (q, *J* = 7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 4.08 (t, *J* = 5 Hz, 2H, PhO-CH₂), 4.30 (t, *J* = 7 Hz, 2H, COOCH₂), 6.35 – 6.45

(m, 4H, H-arom.), 7.11 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-arom.), 7.2 – 7.35 (m, 3H, H-arom.); Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}NO_6 \times \frac{1}{2} H_2O$: C, 63.6; H, 6.81; N, 3.53. Found: C, 63.2; H, 6.50; N, 3.83.

2-[2-({[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]amino}carbonyl)phenyl]ethyl ethylcarbonate (**8b**)

(8.6 g, 83%); mp: 75°C lit.,¹⁰ 75°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.21 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3 - CH_2OCOO), 1.92 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ph- $CH_2CH_2CH_2$), 3.13 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, Ph- CH_2CH_2O), 3.46 (dt, $J = 7$ and 7 Hz, 2H, Ph CH_2CH_2 - CH_2), 3.84 and 3.86 (2s, 6H, 2x O- CH_3), 4.09 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_3 - CH_2OCOO), 4.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_3 - CH_2OCOO), 6.0 (br s, 1H, NH), 6.6 - 6.9 (m, 3H, arom.), 7.1-7.4 (m, 4H, arom.).

2-Ethyl-[2-(8-methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine-5-yl)phenyl]ethylcarbonate hydrochloride (**9a**)

A solution of 7.7 g (20 mmol) of **8a** in 80 mL of acetonitrile and 8 mL (87 mmol) of phosphoric trichloride (each freshly distilled) was refluxed for 6 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in 20 mL of 2N HCl. This mixture was washed with ethyl acetate (2x 20 mL) and the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (5x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed. The crude product remained as a pale yellow foam, that was recrystallized from EtOH/ether (30:70) to give white crystals, (3.8 g, 47%); mp 156 – 158°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $COOCH_2$ - CH_3), 2.97 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ph- CH_2), 3.88 (s, 3H, O- CH_3), 4.06 (q, $J = 7$ Hz, 2H, COO - CH_2CH_3), 4.15 – 4.35 (m, 4H, N- CH_2 and CH_2 - OCO), 4.70 – 4.75 (m, 2H, PhO- CH_2), 6.54 (dd, $J = 2.5$ and 5.5 Hz, 1H, H-arom.), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-arom.), 7.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-arom.), 7.35 – 7.45 (m, 3H, H-arom.), 7.53 – 7.57 (m, 1H, H-arom.) ; Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}NO_5Cl \times \frac{1}{4} H_2O$: C, 61.4; H, 6.09; N, 3.41. Found: C, 61.4; H, 6.03; N, 3.46.

2-[2-(8-Methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepin-5-yl)phenyl]ethanol hydrochloride (**10a**)

3.2 g (8 mmol) of **9a** were dissolved in 80 mL of a 20% (m/v) ethanolic KOH-solution (EtOH/ H_2O 70:30). The solution was stirred at rt for 12 h, concentrated at 40°C on a water bath to half of its volume and adjusted to a pH-value of 3 - 4 with 2N HCl. The mixture was washed with ethyl acetate (2x 20 mL) and the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (5x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed. The product remained as a white foam-like solid, which showed a sufficient purity. (1.9 g, 69%); mp 188-189°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.65 (t, $J = 5$ Hz, 2H, Ph- CH_2), 3.85 (t, $J = 5$ Hz, 2H, CH_2 -OH), 3.89 (s, 3H, O- CH_3), 4.2 - 4.35 (m, 2H, NH- CH_2), 4.7 – 4.8 (m, 2H, PhO- CH_2), 6.55 (dd, $J = 3$ and 6 Hz, 1H, H-7'), 6.66 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-9'), 7.02 (d,

$J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 7.35 – 7.4 (m, 2H, H-3 and H-4), 7.57 (dd, $J = 7$ and 7 Hz, 1H, H-5) ; Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}NO_3Cl$: C, 60.6; H, 6.31; N, 3.93. Found: C, 60.5; H, 6.28; N, 4.00.

5-[2-(2-Chloroethyl)phenyl]-8-methoxy-2,3-dihydro-1,4-benzoxazepine hydrochlorid (**11a**)

1.7 g (5 mmol) of **10a** in 10 mL (109 mmol) of phosphoric trichloride were heated to 60°C for 15 min. After cooling to rt, 50 mL of petroleum ether (boiling range 40-60°C) was added and the mixture was stirred vigorously. After decanting the petroleum ether, this procedure was repeated another five times with 20 mL of petroleum ether each time. The residue was dissolved in 15 mL of 2N HCl and the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (5x 10 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed to yield a pale yellow solid in a sufficient purity as proved by TLC (R_f : 0,56; $CHCl_3/MeOH$ 95:5). (1.4 g, 80%); mp 138-139°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.95 - 3.2 (m, 2H, Ph- CH_2), 3.70 (mc, 2H, CH_2 -Cl), 3.84 (s, 3H, O- CH_3), 4.25 – 4.35 (m, 2H, NH- CH_2), 4.65 – 4.75 (m, 2H, PhO- CH_2), 6.57 (dd, $J = 2.5$ and 7 Hz, 1H, H-7), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6), 7.33 (dd, $J = 1.5$ and 7 Hz, 1H, H-3'), 7.40 (ddd, $J = 1.5$, 7 and 7 Hz, 1H, H-5'), 7.43 (dd, $J = 1.5$ and 7 Hz, H-6'), 7.58 (ddd, $J = 1.5$, 7 and 7 Hz, 1H, H-4'); Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}NO_2Cl_2 \times \frac{3}{4} CHCl_3$: C, 50.9; H, 4.47; N, 3.17. Found: C, 50.9; H, 4.61; N, 3.21.

12,13-Dimethoxy-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquinolino[1,2-a][2]benzazepine (**12b**)

2.8 g (6.7 mmol) of **8b** were dissolved in 65 mL of acetonitrile and 5 mL (54 mmol) of phosphoric trichloride. The mixture was refluxed for 6 h and subsequently stirred overnight. After removal of the solvent, the residue was dissolved in 170 mL of 2N HCl and washed with ethyl acetate (2x35 mL). The aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (5x35 mL), and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting oil (**9b**) was stirred for 12 h in 65 mL of a 20% (m/v) ethanolic KOH-solution (EtOH/ H_2O 70:30), concentrated to half of its volume at 40°C on a water bath and adjusted to a pH-value of 3 - 4 with 2N HCl. The mixture was washed with ethyl acetate (2x 35 mL) and the aqueous phase was extracted with $CHCl_3$ (5x 20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed to yield an amber oil (**10b**), which was directly dissolved in 10 mL (109 mmol) of phosphoric trichloride. The mixture was heated to 60°C for 15 min. After cooling to rt, 50 mL of petroleum ether (boiling range 40-60°C) was added and the mixture was stirred vigorously. After decanting the petroleum ether, this procedure was repeated another five times with 20 mL of petroleum ether each time. The remaining yellow oil (**11b**) was dissolved in 85 mL

of MeOH and 1 g (26 mmol) of sodium borohydride was added under stirring and ice cooling over half an hour. The mixture was stirred for another half an hour at rt and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was resuspended in 10 mL of water and extracted with ether (3x15 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed to give an ivory colored oil (1.37 g, 66%); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.65 – 1.95 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.60-3.35 (m, superposed, 8H, aliphatic H-5, H-6, H-8, H-10), 3.50 (s, 3H, 12-O-CH₃), 3.85 (s, 3H, 13-O-CH₃), 5.12 (s, 1H, Ph-CH-Ph), 5.90 (s, 1H, H-11), 6.69 (s, 1H, H-14), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-4), 7.05 - 7.2 (m, 3H, H-1, H-2, H-3), Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₂ x H₂O : C, 73.4; H, 7.70; N, 4.28. Found: C, 73.0; H, 7.23; N, 4.19, lit.,¹⁰ (Hydrogen-perchlorate): Calcd for C₂₀H₂₃NO₂ x HClO₄ : C, 58.6; H, 5.90; N, 3.42. Found: C, 58.4; H, 5.85; N, 3.33.

3-Methoxy-8-methyl-6,7,10,14b-tetrahydro-9H-isoquinolino[2,1-d][1,4]benzoxazepiniumiodide
(13a)

1.4 g (4 mmol) of **11a** were dissolved in 30 mL of MeOH and 1 g (26 mmol) of sodium borohydride was added under stirring and ice cooling over half an hour. The mixture was stirred for another half an hour at rt and concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was resuspended in 10 mL of water and extracted with ether (3x15 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed to yield a yellow oil (**12a**), which was subsequently dissolved in 10 mL of dry toluene. A solution of 1.4 g (10 mmol) of methyl iodide in 5 mL of dry toluene was added dropwise and the mixture was refluxed at 90°C. After *ca.* 15 min, a white solid began to precipitate and after refluxing for another 2 h and cooling to rt, the mixture was filtrated and the solid was washed with 50 mL of acetone and dried *in vacuo* without further purification (1.2 g, 70%); mp 230°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.44 – 2.55 (m, 2H, Ph-CH₂), 3.29 (s, 3H, N-CH₃), 3.25 – 3.45 (m, 3H, N-CH₂CH₂O and N-CH₂), 3.6 – 3.7 (m, 1H, NCH₂-CH₂O), 3.77 (s, 3H, O-CH₃), 3.75 – 3.95 (m, 1H, N-CH₂CH₂O), 4.34 (mc, 1H, NCH₂CH₂O), 6.18 (s, 1H, Ph-CH-Ph), 6.3 – 6.85 (m, 3H, H-arom.), 7.1 – 7.4 (m, 4H, H-arom.) Anal. Calcd for C₁₉H₂₂NO₂I : C, 53.9; H, 5.20; N, 3.31. Found: C, 53.7; H, 5.26; N, 3.26.

12,13-Dimethoxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquinolino[1,2a][2]benzazepineiumiodide
(13b)

0.36 g of **12b** (1.2 mmol) were dissolved in 25 mL of dry toluene. A solution of 1.42 g (10 mmol) of methyl iodide in 5 mL of dry toluene was added dropwise and the mixture was refluxed at

90°C. After stirring and refluxing overnight, a white solid began to precipitate and the mixture was filtrated and the precipitate was recrystallized from MeOH/ethyl acetate (1/1) to form pale yellow cubic crystalls. (1.6 g, 80%); mp 243-245°C; Anal. Calcd for C₂₁H₂₆NO₂: C, 55.85; H, 5.81; N, 3.10. Found: C, 55.84; H, 5.81; N, 3.09.

3-Methoxy-8-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydrodibenzo[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene (1a) and 12,13-Dimethoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5*H*-dibenzo[*d,g*]-2-azacycloundecene (1b) - general procedure

A mixture of 0.25 mmol of **13 a** or **b** and 50 mL of liquid ammonia (**13a**) under addition of 0.15 mL of EtOH), were stirred at -40°C and small parts of sodium metal were added portionwise until the mixture carried a deep blue color. After exactly 7 min, the reaction was terminated by adding dropwise a saturated solution of NH₄Cl until the blue color had been completely disappeared. The mixture was stirred at rt under nitrogen, until all ammonia was evaporated. 30 mL of water was added and the emulsion was extracted with ether (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed to yield the crude product as a pale yellow solid, which was purified by column chromatography (SiO₂⁶⁰, CHCl₃/MeOH = 95:5) and recrystallisation from EtOH.

3-Methoxy-8-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydrodibenzo[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene (1a)

white powder,(60 mg, 78%); mp 82-83°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.49 (s, 3H, N-CH₃), 2.64 (t, *J* = 8 Hz, Ph-CH₂), 3.06 and 3.12 (2x mc, 4H, 2x NCH₂), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 3.9 – 4.0 (m, 2H, Ph-CH₂-Ph), 4.15 – 4.2 (m, 2H, PhO-CH₂), 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4), 6.42 (dd, *J* = 3 and 5 Hz, 1H, H-2), 7.0 – 7.15 (m, 3H, H-1, H-11 and H-13), 7.29 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-12), 7.38 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-14); ¹³C-NMR (CDCl₃): 26.5 (Ph-CH₂), 32.3 (Ph-CH₂-Ph), 44.0 (N-CH₃), 55.8 (PhCH₂-CH₂N), 56.9 (O-CH₃), 67.1 PhOCH₂-CH₂N), 77.0 (PhO-CH₂), 99.2 (C-4), 105.0 (C-2), 123.0 (C-15a), 126.3 (C-12 and C-13), 130.4 (C-11 and C-14), 138.2 (C-14a), 140.6 (C-10a), 156.2 (C-3), 159.5 (C-4a); Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₂: C, 76.7; H, 7.74; N, 4.71. Found: C,76.3; H, 7.91; N, 4.66; MS: *m/z* (rel. int.) 297 (M⁺, 58), 239 (32), 209 (31), 178 (17), 160 (45), 146 (37), 115 (29), 70 (100), 58 (47).

12,13-Dimethoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5*H*-dibenzo[*d,g*]-2-azacycloundecene (1b)

white crystalls, (36 mg, 50%); mp 77-78°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.65 – 1.95 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.05 – 2.15 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 2.15 (s, 3H, N-CH₃), 2.4 – 2.45 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N), 2.5 – 2.55 (m, 2H, PhCH₂-CH₂-N), 2.75 – 2.8 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 3.60 (s, 3H, 12-O-CH₃), 3.87 (s, 3H, 13-O-CH₃), 4.56 (br s, 2H, Ph-CH₂-Ph), 6.38 (s, 1H, H-11), 6.69 (s,

¹H, H-14), 7.08 (dd, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.19 (m, 2H, H-2 and H-3), 7.27 (dd, *J* = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, H-1); ¹³C-NMR (CDCl₃): 27.7 (Ph-CH₂CH₂CH₂), 28.5 (CH₂-CH₂CH₂), 32.7 (Ph-CH₂CH₂N), 37.7 (Ph-CH₂-Ph), 43.4 (N-CH₃), 52.3 (PhCH₂CH₂-CH₂N), 56.3 (2x O-CH₃), 60.8 (PhCH₂-CH₂N), 111.9 (C-11), 112.3 (C-14), 126.5 (C-2 and C-3), 132.0 (C-1 and C-4), 133.2 (C-10a), 141.1 (C-14a and C-4a), 143.1 (C-15a), 147.7 (C-12 and C-13); Anal. Calcd for C₂₁H₂₇NO₂: C, 77.5; H, 8.36; N, 4.30. Found: C, 77.2; H, 8.35; N, 4.28; MS: *m/z* (rel. int.) 325 (M⁺, 28), 239 (15), 178 (15), 160 (19), 146 (13), 115 (13), 70 (53), 58 (100).

REFERENCES

1. M. U. Kassack, B. Höfgen, M. Decker, N. Eckstein, and J. Lehmann, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2002, **366**, 543.
2. J. Lehmann, M. Nieger, and T. Witt, *Heterocycles*, 1995, **41**, 119.
3. T. Witt, S. Hock, and J. Lehmann, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2079.
4. P. Mohr, P.M. Schweikert, T.W. Wittig, M. Decker, S. Elz, and J. Lehmann, *Drugs Fut*, 2002, **27**(Suppl. A), 316.
5. W. Meise, O. Onusseit, and M. Clemens, *Pharmazie*, 1999, **54**, 658.
6. W-Y.Su and G. P. Speranza, *US Patent* (Texaco Chem. Co.), 1994, **No. 5276192**, CA 120:163666.
7. H. Leditschke, G. Vogel, and C. Ther, *German Patent* (Farbwerke Hoechst AG), 1967, **No.1238920**, CA 68:78141.
8. J. H. Markgraf and B.Y. Choi, *Syn Comm.*, 1999, **29**, 2405.
9. W. Klinkhammer, private communication.
10. W. Meise and G. Schlüter, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 639.

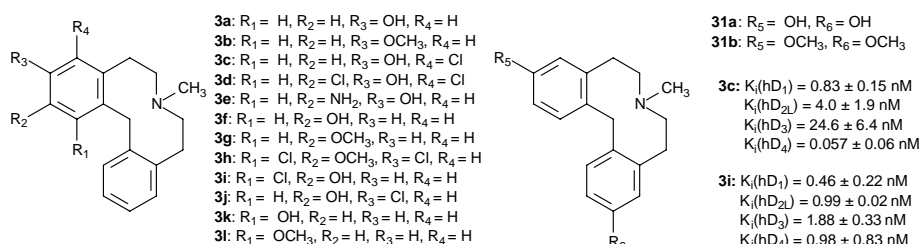
Publikation 3

Dopamine/serotonin receptor ligands, part 12: SAR studies on hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines lead to 4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecin-3-ol, the first picomolar D₅-selective dopamine-receptor antagonist

Patrick Mohr, Michael Decker, Christoph Enzensperger, Jochen Lehmann

Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49 (6), 2110 - 2116

In dieser Arbeit wurden neuartige Dibenz[*d,g*]azecin Derivate veröffentlicht. Es wurden symmetrisch substituierte Dibenz[*d,g*]azecine, aber auch halogenierte Derivate hergestellt und wichtige Struktur-Wirkungsbeziehungen erkannt. Es gelang durch Chlorierung, 4-Chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecin-3-ol, eine am D₅ Rezeptor picomolar affine Verbindung darzustellen. Diese Verbindung zeigt zudem erstmals eine Rezeptorselektivität zum D₅ Rezeptor gegenüber dem D₁ Rezeptor Subtyp.



Eigenanteil:

Synthesversuche zur Chlorierung und Vorversuche zur Ringöffnung von chlorierten Verbindungen.

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 12¹: SAR Studies on Hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines Lead to 4-Chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecin-3-ol, the First Picomolar D₅-Selective Dopamine-Receptor Antagonist

Patrick Mohr, Michael Decker, Christoph Enzensperger, and Jochen Lehmann*

Institut für Pharmazie, Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Philosophenweg 14, D-07743 Jena, Germany

Received December 12, 2005

Hydroxylated, methoxylated, and/or chlorinated 7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecines were generally synthesized out of substituted 2-phenylethylamines and isochromanones by Bischler–Napieralski cyclization of the resulting benzamides to dibenzoquinolizines and the quaternization and cleavage of the central C–N bond under Birch conditions. Chlorination of 2-phenylethylamines was useful for the site direction of cyclization, but chlorine atoms were removed under Birch conditions so that chlorination had to be repeated to get the respective chlorinated dibenz[*d,g*]azecines. The target compounds were tested for their affinity at the different human-cloned dopamine-receptor subtypes (D₁ family, D₂ family). Generally, hydroxylation and chlorination of the dibenz-azecines increased affinities significantly. 1-Chloro-2-hydroxy-hexahydro-dibenz[*d,g*]azecine was a subnanomolar antagonist at both subtype families. 4-Chloro-3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydro-dibenz[*d,g*]azecine was identified as the most potent and selective dopamine D₅ receptor ligand described to date with $K_i(\text{D}_1) = 0.83$, $K_i(\text{D}_{2L}) = 4.0$, $K_i(\text{D}_3) = 24.6$, $K_i(\text{D}_4) = 5.2$ nM, and $K_i(\text{D}_5) = 57$ pM (radioligand binding experiments), respectively.

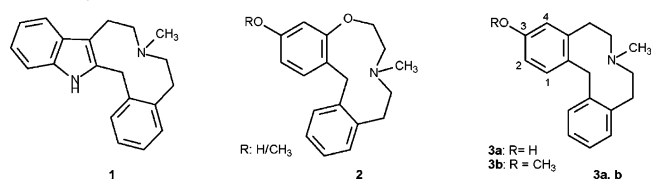
Introduction

Dopamine-receptor-mediated neurotransmission plays a key role in psychiatric, motoric, and endocrinological disorders, especially because of the application of antagonists as antipsychotics. Because of a lack of highly selective D₁- and D₅-receptor ligands, knowledge about the physiological impact of activation or antagonism of these single receptors, especially the D₅ receptor, is strictly limited or nonexistent.² The D₅ receptor is of special interest, because it is, in contrast to the D₁ receptor, directly coupled to the GABA_A receptor, enabling inhibitory functional interactions.³ It might also be of therapeutic relevance concerning cocaine addiction because of the fact that it was shown in D₅ knockout mice that the D₅ receptor seems to be involved in the locomotor-stimulant effects of cocaine, whereas there is only little involvement in the discriminative-stimulus effects of cocaine.⁴ Our lead structure LE300 (7-methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]-benzazecine (**1**); Chart 1, Table 1) represents a potent D₁-family-selective ligand, which was shown to antagonize the discriminative-stimulus effects of cocaine and to attenuate locomotor activity without showing cocaine-like effects.^{5,6} We have intensively performed SAR studies within this novel class of dopamine receptor ligands, including variations in ring size,^{1,7} the insertion of an additional oxygen atom into the alicyclus (**2**),⁸ and changing one of the aromatic moieties (indole replaced by benzene, thiophene, and 1-methyl-1*H*-pyrrole, respectively) and its location with respect to each other at the central alicyclic ring.¹

Hexahydro-dibenzo[*d,g*]azecines (**3**) turned out to be highly potent at the D₁-subtype family, especially the 3-hydroxy- and 3-methoxy-compounds.¹ In the present study, different positions of the hydroxy/methoxy groups should be evaluated with respect to their affinities and selectivity profiles. Apart from changing the position of the hydroxy/methoxy group at one of the benzene

rings, the introduction of a second hydroxy/methoxy group at the second benzene ring should also be performed to improve affinities and/or selectivities thereby gaining additional information about the structural properties of future dopamine receptor antagonists to be designed. The dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecenes (**2**) in which one benzene is substituted by one +M and –I substituent (actually two such substituents when taking into account the phenol ether group of the 11-membered ring) showed for the first time some selectivity toward D₅ within the D₁-subtype family.⁸ Therefore, the introduction of a chlorine atom as an additional +M and –I substituent into the substituted benzene ring of dibenz[*d,g*]azecines (**3**) seemed to be promising. Also the nonsubtype-selective D₁/D₅ antagonist SCH 23390 ((5*R*)-8-chloro-3-methyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ol) bears a chlorine substituent and a hydroxy group at the condensed benzene ring.⁹ Conclusively, the optimal position of chlorine in the hydroxylated/methoxylated hexahydro-dibenz[*d,g*]azecine template should be evaluated.

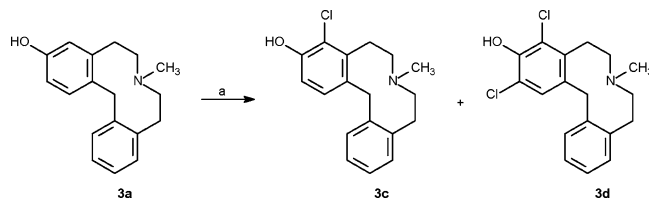
Chart 1. Lead Structures LE300 (**1**), Dibenz[*g,j*][1,4]oxazacycloundecenes (**2**), and 3-Hydroxy/Methoxy-dibenz[*d,g*]azecines (**3**)



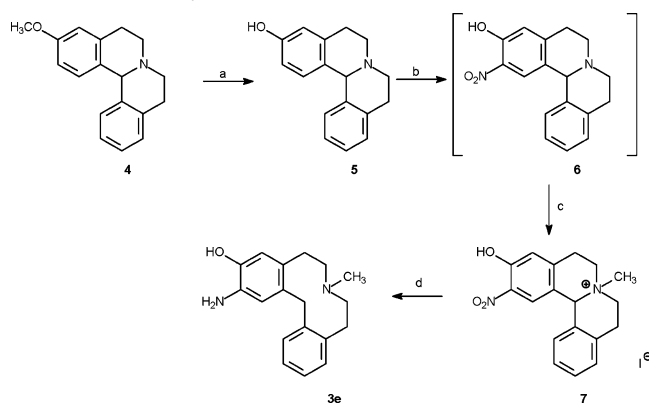
Chemistry

3-Hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine¹ (**3a**) served as the starting material for the introduction of additional chlorine atoms into the hydroxy-substituted benzene ring by a reaction of **3a** with sulfonyl dichloride in glacial acetic acid yielding the 4-chloro- and the 2,4-dichloro-substituted compounds (**3c** and **3d**).¹⁰ No compound with chlorination exclusively in position 2 could be detected. This means that

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: j.lehmann@uni-jena.de. Tel: +49 3641/949800. Fax: +49 3641/949802.

Scheme 1. Synthesis of 4-Chloro- (**3c**) and 2,4-Dichloro-3-hydroxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3d**)^a

^a a: SO₂Cl₂, glacial acetic acid.

Scheme 2. Synthesis of 2-Amino-3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**3e**)^a

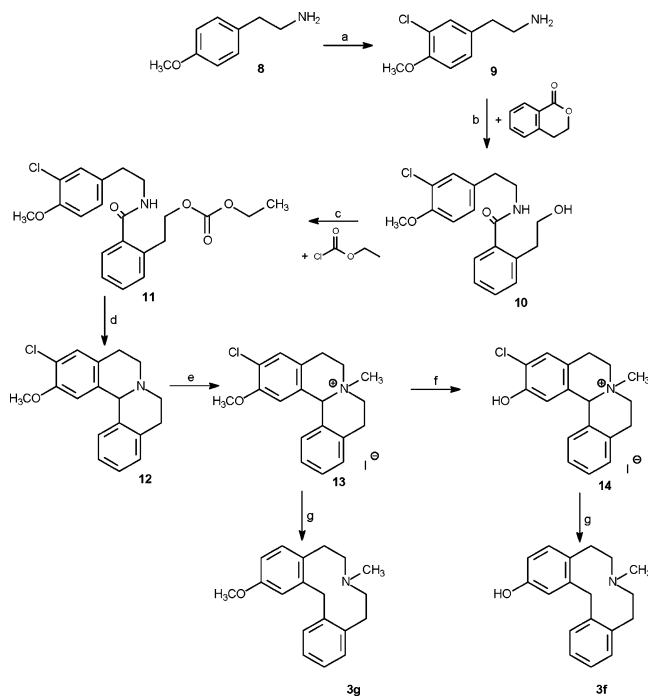
^a a: 47% HBr; b: concentrated HNO₃, glacial acetic acid; c: CH₃I; and d: Na⁺, liq. NH₃.

substitution in this position only takes place after the chlorination of position 4 (Scheme 1).

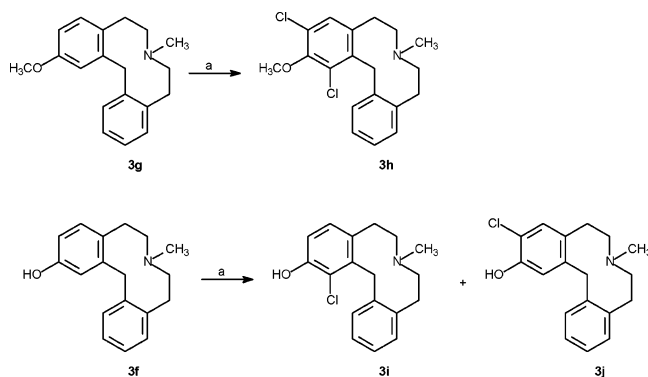
We also introduced an amino-group into position 2, yielding compound **3e**, which opens the possibility to further modifications. The 3-methoxy-dibenz[*a,h*]quinolizine (**4**) was prepared from isochromanone and 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine by the Bischler–Napieralski reaction followed by reduction with sodium borohydride.¹¹ The ether bond was cleaved with hydrogen bromide followed by nitration.^{1,11,12} Resulting crude product **6** was methylated, and the central C–N bond cleaved under Birch conditions. Under these conditions, the nitro group was also reduced to yield **3e** (Scheme 2).

The synthesis of 3-chloro-2-hydroxy- and 3-chloro-2-methoxy-dibenz[*d,g*]azecines turned out to be difficult because of the need to activate the right positions by appropriate substituents to successfully perform the Bischler–Napieralski cyclization and to regulate the sensitivity of the chloro substituents toward the reductive media. 2-(4-Methoxyphenyl)ethylamine (**8**) was chlorinated and reacted with isochromanone to a benzamide (Scheme 3).^{1,10} The free hydroxy group was protected with ethyl chloridocarbonate to prevent lactamization under Bischler–Napieralski conditions.⁸ The reaction of protected compound **11** with phosphoryl chloride produced a dihydroisoquinoline, which was deprotected by KOH, and subsequent ring closure yielded respective quinolizine (**12**) after the reduction by sodium borohydride.^{1,8} The ether bond could be cleaved after N-methylation to yield phenol **14**, but under ring-opening conditions the chlorine atoms were removed. Therefore, the initial chlorination step could theoretically be skipped to synthesize the 2-hydroxy/2-methoxy compounds (**3f** and **g**), although it was found to facilitate ring-closure in the Bischler–Napieralski reaction (Scheme 3).

To avoid dechlorination, different C–N cleaving conditions were applied, including PtO₂/H₂, Pd/H₂, thiophenol/NaOH, and NaH/DMSO, but none of them was successful.

Scheme 3. Synthesis of 2-Hydroxy- (**3f**) and 2-Methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**3g**)^a

^a a: SO₂Cl₂, glacial acetic acid; b: 5 h, 120 °C; c: pyridine, 1h, at room temperature; d: (1) POCl₃, (2) KOH, (3) POCl₃, and (4) NaBH₄; e: CH₃I; f: 47% HBr; and g: Na⁺, liq. NH₃.

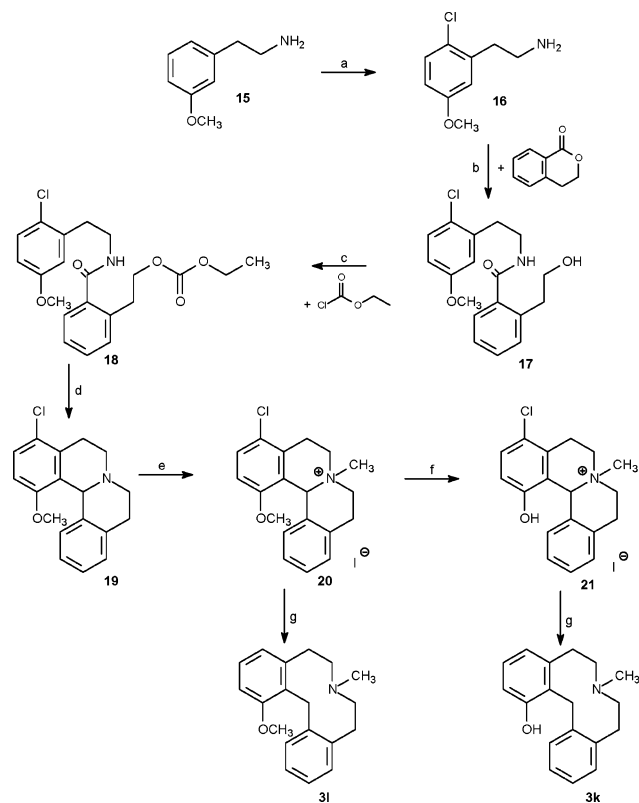
Scheme 4. Synthesis of 1,3-Dichloro-2-methoxy- (**3h**), 1-Chloro-2-hydroxy- (**3i**), and 3-Chloro-2-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**3j**)^a

^a a: SO₂Cl₂, glacial acetic acid.

The chlorination of 2-methoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3g**) yielded the 1,3-dichloro compound **3h**, whereas careful chlorination of 2-hydroxydibenz[*d,g*]azecine (**3f**) yielded the 1-chloro (**3i**) and 3-chloro compounds (**3j**), although in poor yields (**3i**: 8%, **3j**: 3.4%; Scheme 4).¹⁰

For the synthesis of 1-hydroxy- and 1-methoxy-dibenz[*d,g*]azecines (**3k** and **l**), 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine (**15**) was chlorinated in the first step (Scheme 5).¹⁰ In contrast to the chlorination of 1-(3-methoxyphenyl)methylamine, which yields the ortho product,¹⁰ we only found chlorination in the position para to the methoxy group. The reaction with isochromanone, protection of the hydroxy-group (to prevent lactamization), cyclization, reduction, methylation, and C–N cleavage yields 1-methoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3l**). Ether cleavage prior to C–N cleavage yields the corresponding 1-hydroxy compound (**3k**) (Scheme 5). Again, the chlorine atom was removed under Birch conditions. Nevertheless, the chlorine atom is essential for site

Scheme 5. Synthesis of 1-Hydroxy- (**3k**) and 1-Methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**3l**)^a



^a a: SO₂Cl₂, glacial acetic acid; b: 5 h, 120 °C; c: pyridine, 1h, at room temperature; d: (1) POCl₃, (2) KOH, (3) POCl₃, and (4) NaBH₄; e: CH₃I; f: 47% HBr; and g: Na⁺, liq. NH₃.

direction because in an unsubstituted compound, the para position of the ring-opened compound is more activated than the ortho position, and cyclization would probably occur at this position yielding 3-methoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3b**) (Chart 2).

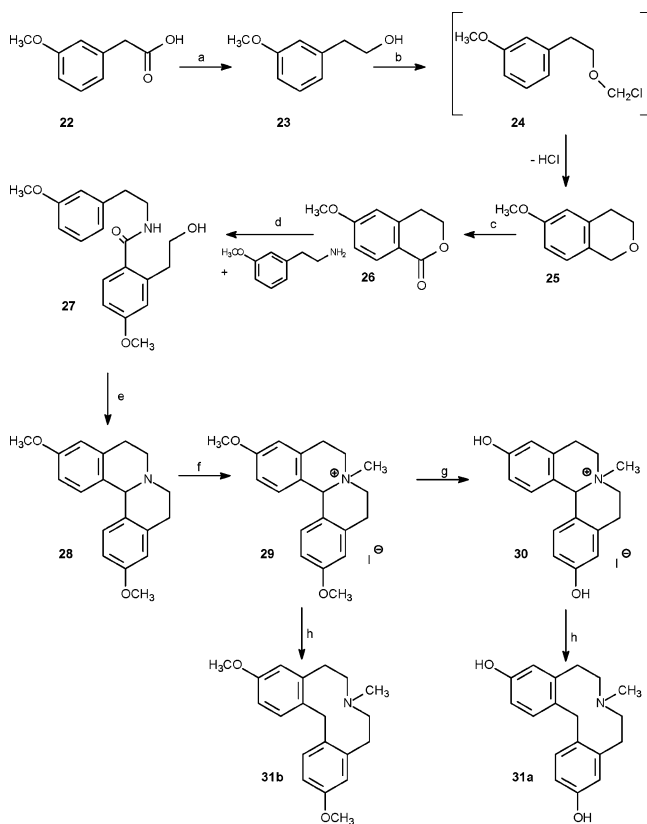
To estimate the influence of an additional hydroxy and methoxy group at the second benzene ring, 3,11-dihydroxy-dibenz[*d,g*]azecine (**31a**) and 3,11-dimethoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**31b**) were prepared. The synthesis of the compounds was performed analogous to that for the dibenz[*d,g*]azecines described before (Schemes 3 and 5), starting from 6-methoxyisochromanone (**26**) and 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine. Compound **26** was prepared from (3-methoxyphenyl)acetic acid (**22**) by reduction with LiAlH₄,¹³ followed by a reaction of resulting alcohol **23** with formaldehyde/HCl(g)¹⁴ and finally, the oxidation of resulting 6-methoxyisochroman (**25**) with potassium permanganate in the presence of a phase transfer catalyst.^{15, 16}

Biology/SAR

Compounds **3c–l** and **31a** and **b** were screened for their binding affinities to human-cloned dopamine-receptor subtypes by in vitro radioligand-binding studies following the protocol previously described.^{1, 7}

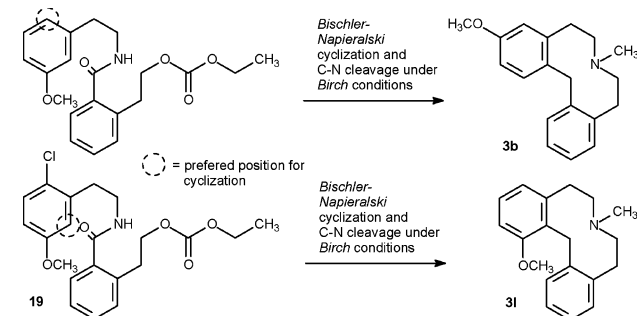
D₁, D_{2L}, D₃, and D₅ receptors were stably expressed in HEK 293 or CHO cells. [³H]SCH 23390 and [³H]spiperone were used as radioligands for experiments at the D₁- and D₂-receptor family, respectively. Incubations at 27 °C were terminated after 90 min by rapid filtration with a Perkin-Elmer Mach III harvester. Two to three independent experiments each were carried out in triplicate. K_i values (in nM) were calculated from IC₅₀ values applying the equation of Cheng and Prusoff¹⁷ (Table 1).

Scheme 6. Synthesis of 3,11-Dihydroxy- (**31a**) and 3,11-Dimethoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**31b**)^a



^a a: LiAlH₄; b: (1) (CH₂O)_n and (2) HCl(g); c: KMnO₄; d: 2h, 140 °C; e: (1) POCl₃ and (2) NaBH₄; f: CH₃I; g: 47% HBr; and h: Na⁺, liq. NH₃.

Chart 2. Site Direction of the Chloro Substitution during Bischler–Napieralski Cyclization to Avoid Cyclization in the para Position (to yield **3b**) Instead of the ortho Position (to yield **3l**)



In addition, the compounds were tested in an intracellular Ca²⁺ assay developed in our group, which has been described in detail in recent literature.^{1,18} HEK293 cells, stably expressing the respective hD receptor, were loaded with a fluorescent dye (Oregon Green), and after preincubation with rising concentrations of the test compound, an agonist (SKF 38393) was injected, and the fluorescence was measured with a NO-VOSTAR microplate reader. In this assay, the ability of the test compound to suppress agonist-induced Ca²⁺ influx with rising concentrations is an indication of antagonistic or inverse agonistic behavior at the hD receptor subtype. From the inhibition curve, a K_i value can be defined, which is similar to that obtained by radioligand-binding studies (Table 1).¹⁸

Like dibenz[*d,g*]azecines **3a** and **3b**, all of the novel dibenz[*d,g*]azecines **3c–l** synthesized showed antagonistic properties in the calcium assay (data not shown).^{1,18}

Table 1. K_1 Values of Dibenz[*d,g*]azecines **3a–1** and **31a** and **b** at Dopamine-Receptor Subtypes Measured by Radioligand-Binding Studies (Affinities) and an Intracellular Calcium Assay (Inhibitory Activities)^{7,18}

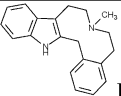
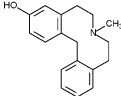
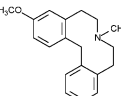
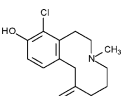
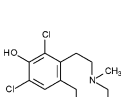
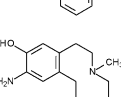
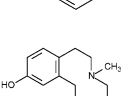
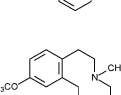
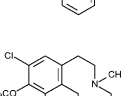
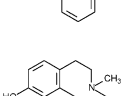
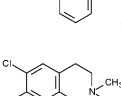
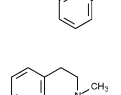
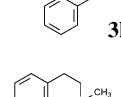
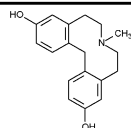
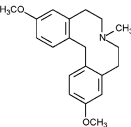
Compound	K_1 [nM] (Radioligand binding studies / calcium assay)			
	D_1	D_{2L}	D_3	D_5
 LE300 (1)	1.9 ± 0.5 ^a / 60.4 ± 20.4 ^a	44.7 ± 15.8 ^a / 19.0 ± 11.7 ^a	n. d. n. d.	7.5 ± 0.3 ^a / 12.7 ± 9.0 ^a
 3a	0.39 ± 0.22 ^b / 1.35 ± 0.25 ^b	17.5 ± 1.5 ^b / 33.5 ± 17.0 ^b	47.5 ± 24 / n. d.	1.5 ± 0.5 ^b / 1.69 ± 1.9 ^b
 3b	28.5 ± 9.7 ^b / 24.1 ± 3.9 ^b	13.0 ± 9.0 ^b / 0.55 ± 0.23 ^b	75.7 ± 7.3 / n. d.	n. d. / 7.2 ± 3.8 ^b
 3c	0.83 ± 0.15 / 0.46 ± 0.36	4.0 ± 1.9 / 6.1 ± 4.8	24.6 ± 6.4 / n. d.	0.057 ± 0.06 / 0.053 ± 0.02
 3d	3.2 ± 0.6 / 3.8 ± 1.4	88 ± 21 / 37.5 ± 12	n. d. / n. d.	n. d. / 1.2 ± 0.7
 3e	9.3 ± 3.3 / 20.9 ± 9.5	37.3 ± 10.8 / 26.1 ± 1.0	n. d. / n. d.	226.5 ± 75.5 / 39.5 ± 11.2
 3f	8.9 ± 0.8 / 76.5 ± 16.5	36.9 ± 27.8 / 2.6 ± 0.6	296 ± 60 / n. d.	42.3 ± 22.4 / 37.5 ± 22.5
 3g	82 ± 30 / 567 ± 70	62 ± 5 / 21.1 ± 2.5	150.5 ± 57.5 / n. d.	n. d. / 1050 ± 309
 3h	25.3 ± 55 / 34 ± 27	210 ± 133 / 2.5 ± 0.8	415 ± 138 / n. d.	n. d. / 59 ± 47
 3i	0.46 ± 0.22 / 6.8 ± 4.9	0.99 ± 0.02 / 0.13 ± 0.06	1.88 ± 0.33 / n. d.	0.98 ± 0.83 / 1.6 ± 0.7
 3j	3.1 ± 1.7 / 10.8 ± 9.2	2.0 ± 0.5 / 4.8 ± 2.5	27.7 ± 12.2 / n. d.	4.9 ± 2.4 / 3.1 ± 0.7
 3k	8.7 ± 2.0 / 64.1 ± 19.5	84 ± 3 / 7.9 ± 0.3	215 ± 94 / n. d.	n. d. / 10.4 ± 4.0
 31	7.6 ± 1.5 / 37.6 ± 1.2	164 ± 12 / 39.9 ± 38	1833 ± 292 / n. d.	n. d. / 54.6 ± 33.5

Table 1. (Continued)

Compound	K_i [nM] (Radioligand binding studies / calcium assay)			
	D_1	D_{2L}	D_3	D_5
 31a	2.0 ± 1.2 / 3.3 ± 0.1	58.7 ± 11.7 / 19.0 ± 10.5	342 ± 99 / n. d.	1.68 ± 0.6 / 0.54 ± 0.36
 31b	9.4 ± 1.0 / 26.9 ± 11.4	6.5 ± 0.2 / 0.62 ± 0.34	101.5 ± 4.5 / n. d.	12.6 ± 9.8 / 11.5 ± 7.5

^a See ref 18. ^b See ref 1. ^c K_i (D_4) = 18.7 ± 20.0 nM (radioligand-binding studies).

Comparing 3,11-dihydroxy- (**31a**) and 3,11-dimethoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**31b**) with their monosubstituted analogues **3a** and **3b**, respectively, we found that the selectivities for hydroxy compounds **3a** and **31a** stay the same, but with a 5-fold lower affinity at both subtype families for the dihydroxy compound. For the 3,11-dimethoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**31b**), the affinities are slightly higher than the ones for **3b** in the binding studies. In the calcium assay, the affinities do not differ at all. Subsequently, we have focused on the substitution pattern of only one benzene ring.

Concerning the influence of the position of the hydroxy and methoxy groups, the 3-hydroxy/methoxy compounds (**3a** and **b**) are the most active ones. There is a slight decrease for the 2-substituted compounds (**3f** and **g**) and almost no change in affinity from position 2 to position 1 (**3k** and **l**), which has almost the same binding profile as the unsubstituted dibenz[*d,g*]azecine.¹ Therefore in position 1, these substituents do not seem to interact with the receptor. Generally, there is only a minor influence of the position of the hydroxy/methoxy group on compound activity. Methoxylated compounds (**3b** and **g**) have a roughly 10-fold lower affinity at the D_1 receptor than the respective hydroxy compounds (**3a** and **f**).¹

2-Amino-3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine (**3e**) is also a nanomolar ligand at both subtype families but does not show any significant improvement either in affinity or selectivity compared to the other substitution patterns described in this work. This corresponds to the finding that 2,3-dihydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine, although structurally very similar to the endogenous ligand dopamine, is far less active than 3-hydroxy compound **3a**.¹

The most interesting compounds, both in terms of selectivity and affinity, are the chlorinated hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecines (**3c**, **d**, and **h–j**). Concerning 2-hydroxy-dibenz[*d,g*]azecine **3f**, its 3-chloro-substituted derivative **3j** loses its selectivity to the D_1 family but increases in affinity at all of the dopamine-receptor subtypes tested, being a nanomolar antagonist at all subtypes. The 1-chloro compound **3i** (LE-PM 452) is also not selective but represents a subnanomolar ligand at the D_1 and D_2 families. Being such a potent ligand at all subtypes is remarkable, especially because this compound also shows high nanomolar affinity to the D_3 receptor. Compound **3i** is by far the most potent D_3 antagonist in the range of our compounds because of the chlorination in position 1. Interestingly, the binding profile of 2-methoxylated-dibenz[*d,g*]azecine (**3g**) is not significantly different from that of 1,3-dichloro-2-methoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3h**). These com-

pounds represent one of the rare cases in which the radioligand results and those from the calcium assay differ: in the calcium assay both compounds are D_2 selective (**3g** is more pronounced), whereas **3h** shows a 10-fold D_1 selectivity in the radioligand-binding studies (correlating to a less pronounced selectivity toward D_2 in the binding studies). These findings cannot be easily explained, but might be due to the fact that the radioligand studies measure affinities in equilibrium, whereas an equilibrium might not be reached before measurements are taken in the calcium assay.^{1,18} Therefore, kinetic effects might become relevant.

Similar to 1,3-dichloro-2-methoxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3h**), 2,4-dichloro-3-hydroxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3d**) also shows slightly lower affinities than those of unchlorinated compounds **3a** and **3b**, respectively. Compound **3h** shows 10-fold D_1 selectivity in contrast to **3b**. But 4-chloro-3-hydroxy-dibenz[*d,g*]azecine (**3c**) (LE-PM 436) is a subnanomolar ligand toward the D_1 receptor (>30-fold selectivity $D_1 > D_2$) with an even higher affinity toward D_5 , showing a $K_i(D_5)$ of 57 pM and therefore representing the most potent D_5 antagonist to our knowledge. Its 10–15-fold fold selectivity $D_5 > D_1$ is almost in the range of the 3-methoxylated dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene (**2**) previously described, but in contrast to **2**, the D_5 selectivity goes together with an outstanding picomolar affinity.⁸

Conclusions

All of the dibenz[*d,g*]azecines **3c–i** synthesized were found to be nanomolar ligands at the dopamine receptors with more or less pronounced selectivity toward the D_1 family. The lowest affinity at D_1 shows 2-methoxy compound **3g** ($K_i(D_1)$ = 82 nM). The substitution pattern strongly influences the affinities and selectivities. Compound **3i** is a subnanomolar ligand at all of the dopamine receptors tested (D_1 , D_{2L} , D_3 , D_5) but lacks in selectivity. Compound **3c** shows subnanomolar affinities only at the D_1 family and an almost 15-fold selectivity toward the D_5 subtype within the D_1 family, being the most potent ligand at the dopamine D_5 receptor described to date with $K_i(D_5)$ = 57 pM.

Experimental Section

General. Melting points were uncorrected and were measured in open capillary tubes using a Gallenkamp melting-point apparatus. ¹H NMR and ¹³C NMR spectral data were obtained from Bruker Avance 250 and Avance 400 spectrometers (250 MHz, 400 MHz, respectively). Elemental analyses were performed on a Vario EL III apparatus (Firma elementar Analysensysteme GmbH, Germany).

TLC was performed on silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck). For some separations (see respective procedures) a chromatotron, model 8924 by Harrison Research (Palo Alto, CA), was applied using 2 mm silica gel 60 PF₂₅₄. MS data were determined by GC/MS, using a Hewlett-Packard GCD-Plus (G1800C) apparatus (HP-5MS column; J&W Scientific). IR data were obtained from a Magna-IR FT-IR spectrometer, system 550 by Nicolet (WI).

Detailed/specified descriptions for the preparation of target compounds/respective intermediates and their physical/spectral data (NMR, MS, IR) are reported in the Supporting Information.

General Procedure 1: Synthesis of Dibenzo[*d,g*]azecines (3). A solution of the given amounts of dibenzo[*a,h*]quinazolinium iodide (13, 14, 20, 21, 29, and 30) in 50 mL of liquid ammonia was stirred at -40°C under a nitrogen atmosphere. Small parts of sodium metal ($\sim 4\text{ mm}^3$) were added portionwise until the mixture showed a deep-blue color. After 15 min, the reaction was terminated by adding dropwise a saturated aqueous solution of NH_4Cl until the blue color completely disappeared. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen until the ammonia had completely evaporated. Then, 50 mL of 2N HCl was added, and the emulsion was extracted with ether ($3 \times 20\text{ mL}$). The combined organic layers were discarded, the pH adjusted to 7, and the aqueous phase extracted with methylene chloride ($3 \times 15\text{ mL}$) and dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to yield the crude product, which was purified as described in the Supporting Information for the individual compounds.

General Procedure 2: Synthesis of Dibenzo[*a,h*]quinazolinium Iodides (13, 20, and 29). The given amounts of dibenzo[*a,h*]quinolizine (12, 19, and 28) were dissolved in 30 mL of dried acetone and then excess methyl iodide was added, and the mixture was stirred under nitrogen at 65°C for 18 h. After cooling, the white solid was filtered off, washed with acetone, and dried in vacuo.

General Procedure 3: Synthesis of Dibenzo[*a,h*]quinolizines from *O*-Protected Benzamides (12 and 19). A solution of 10 mmol of the respective benzamides (11 and 18) in 80 mL of acetonitrile and 8 mL (87 mmol) of phosphoric trichloride (each freshly distilled) was heated at 95°C for 18 h. After cooling, the solvent was removed under reduced pressure, and the dark residue was dissolved in 50 mL of 2N HCl. This mixture was washed with chloroform ($5 \times 20\text{ mL}$), and after drying over MgSO_4 , the solvent of the combined organic layers was removed in vacuo. To the residual oil, 60 mL of a 20% KOH solution in aqueous ethanol (70% EtOH, 30% H_2O) was added and the mixture stirred for 16 h at r.t.

After removal of the solvent in vacuo, the solution was acidified with concentrated HCl and extracted with chloroform ($6 \times 20\text{ mL}$), and after drying over MgSO_4 , the solvent of the combined organic layers was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 15 mL of phosphoric trichloride and heated for 15 min under stirring at 60°C . After cooling, 50 mL of petrol ether (60/40) was added, and the mixture was intensively extracted three times so that a dark oil could separate. Finally, the dark residue was dissolved in 50 mL of methanol, to which 3 g (78 mmol) of sodium borohydride was added under stirring and cooling over ice for 30 min. The mixture was stirred for another 30 min at r.t. and concentrated to dryness in vacuo. The residue was resuspended in 50 mL of water and extracted with diethyl ether ($3 \times 40\text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to yield the crude product, which was purified as described in the Supporting Information.

General Procedure 4: Protection of the Hydroxy Groups of 2-(2-Hydroxyethyl)-*N*-(2-phenylethyl)benzamides (11 and 18). To a solution of 2.4 mmol of the respective 2-(2-hydroxyethyl)-*N*-(2-phenylethyl)benzamides (10 and 17) in 45 mL of pyridine/chloroform (2/1) were added under stirring 2 g (18.9 mmol) of ethyl chloroformate (ethyl chloridocarbonate) in 15 mL of chloroform over 30 min. The stirring was continued for 1 h at room temperature, after which the solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in 60 mL of methylene chloride. The solution was washed twice with 2N HCl, once each with 2N NaOH and

water. After drying over MgSO_4 , the solvent was removed in vacuo, and the residual oil triturated with a few milliliters of diethyl ether. After cooling, a white solid (18: beige solid) formed and was filtered off, washed with ether, and dried in vacuo.

General Procedure 5: Ether Cleavage of Methoxy-dibenzo[*a,h*]quinazolinium Iodides (14, 21, and 30). A solution of 1.2 mmol of the respective methoxy-dibenzo[*a,h*]quinazolinium iodides (13, 20, and 29) in 40 mL of 47% hydrogen bromide was refluxed under stirring for 5 h. After cooling, the solvent was removed in vacuo, the residue dissolved in 50 mL of methanol, a small amount of charcoal was added, and the mixture was heated under reflux for 1 h. The hot suspension was filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification of the crude product is described in the Supporting Information.

General Procedure 6: Preparation of 2-(2-Hydroxyethyl)-*N*-(2-phenylethyl)benzamides (10, 17, and 27). A mixture of 27 mmol of the respective 2-phenylethylamine (e.g., 9 and 16) and 27 mmol of the respective isochromanone was stirred at 120°C for 5 h. After cooling, the resulting oil was dissolved in 50 mL of chloroform and this solution extracted with 2N HCl ($2 \times 30\text{ mL}$). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent removed in vacuo. The residual oil was heated with 50 mL of 20% aqueous NaOH at 70°C for 30 min. After cooling, the solution was extracted with chloroform ($3 \times 40\text{ mL}$), the organic layers dried over MgSO_4 , the solvent evaporated, and the crude product purified as described in the Supporting Information.

General Procedure 7: Chlorination of 2-Phenylethylamines (2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethylamine (9) Hydrochloride and 2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)ethylamine (16) Hydrochloride). To a solution of 10 g (66.1 mmol) of 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (8) or 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine (15) in 130 mL of glacial acetic acid, 13.4 g (99.2 mmol) of sulfonyl chloride was added under stirring and cooling over ice so that the temperature did not exceed 25°C . A solid formed but dissolved again later. After 3 h, 200 mL of diethyl ether was added, and the stirring was continued for 1 h. The precipitate formed was filtered off and was recrystallized from MeOH/diethyl ether.

Pharmacology. Experimental details of both the radioligand-binding studies⁷ and the calcium assay^{1,18} have been described in detail in recent publications.

Acknowledgment. M.D. gratefully acknowledges the financial support by the Fonds der Chemischen Industrie (FCI). We thank Bärbel Schmalwasser, Petra Wiecha, and Heidi Traber for skillful technical assistance.

Supporting Information Available: Synthetic procedures and spectral characterization for compounds 3–31. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>

References

- Höfgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 10: SAR studies on azecine-type dopamine receptor ligands by functional screening at human cloned D_1 , D_{2L} , and D_5 receptors with a microplate reader based calcium assay lead to a novel potent D_1/D_5 selective antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760–769.
- Kebabian, J.; Tarazi, F.; Kula, N.; Baldessarini, R. Compounds selective for dopamine receptor subtypes. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 333–340.
- Liu, F.; Wan, Q.; Pristupa, Z. B.; Yu, X.-M.; Wang, Y. T.; Niznik, H. B. Direct protein–protein coupling enables cross-talk between dopamine D_5 and γ -aminobutyric acid A receptors. *Nature* **2000**, *403*, 274–280.
- Elliot, E. E.; Sibley, D. R.; Katz, J. L. Locomotor and discriminative-stimulus effects of cocaine in dopamine D_5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology* **2003**, *169*, 161–168.
- Decker, M.; Schleifer, K.-J.; Nieger, M.; Lehmann J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 8: The dopamine receptor antagonist LE300 – modelled and X-ray structure plus further pharmacological characterization, including serotonin receptor binding, biogenic amine transporter testing and in vivo testings. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 481–489.

- (6) Decker, M.; Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 11: LE300: New results on its ability to antagonize the discriminative stimulus effects of cocaine. *Pharmazie* **2006**, *6*, 248–250.
- (7) Decker, M.; Lehmann, J. Dopamine receptor ligands. 7: Novel 3-substituted 5-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azepino-[4, 5- b]indoles as ligands for the dopamine receptors. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 466–476.
- (8) Wittig, T.; Decker, M.; Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 9. Oxygen-containing mid-sized heterocyclic ring-systems and nonrigidized analogues. A step toward dopamine D₅ receptor selectivity. *J. Med. Chem.* **2005**, *47*, 4155–4158.
- (9) Seeman, P.; Van Tol, H. H. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 264–270.
- (10) Yu, G.; Mason, H. J.; Wu, X.; Endo, M.; Douglas, J.; Marcor, J. E. A mild and efficient method for aromatic chlorination of electron-rich arylalkylamines. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3247–3249.
- (11) Meise, W.; Mueller, H. L. Neue Synthese von Dibenzo[*a,h*]chinolizinen. (New synthesis of dibenz[*a,n*]quinolizines.) *Synthesis* **1976**, *11*, 719–721.
- (12) Redon, S.; Li, Y.; Reinaud, O. Unprecedented Selective *Ips*-Nitration of Calixarenes Monitored by the *O*-Substituents. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- (13) Hunter, J. H.; Hogg, J. A.. Synthetic sterols. III. Isomers of 1-ethyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthrene-2-carboxylic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1922–1925.
- (14) Unterhalt, B.; Jöstingmeier, R. Neue substituierte Isochromane. (New substituted isochromans.) *Pharmazie* **1996**, *51*, 641–644
- (15) Markgraf, J. H.; Choi, B. Y. Oxidation of benzyl ethers via phase transfer catalysis. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2405–2411.
- (16) Meciariova, M.; Toma, S.; Herbibanová, A. Ultrasound assisted heterogeneous permanganate oxidations. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8561–8566.
- (17) Cheng, Y.; Prusoff, W. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
- (18) Kassack, M.; Höfgen, B.; Decker, M.; Lehmann, J. Pharmacological characterization of the benz[*d*]indolo[2, 3-*g*]azecine LE 300, a novel and selective nanomolar dopamine receptor antagonist. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, *366*, 543–550.

JM051237E

Supporting Information

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 12¹: SAR Studies on Hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines Lead to 4-Chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecin-3-ol, the First Picomolar D₅-selective Dopamine Receptor Antagonist

Patrick Mohr, Michael Decker, Christoph Enzensperger, and Jochen Lehmann*

- Detailed/Specified Descriptions for the Preparation of Target Compounds and Intermediates
- Physical and Spectral Data (NMR, MS, IR) of Compounds

Synthesis of 4-chloro- (3c) and 2,4-dichloro-3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3d) hydrochlorides.

To a solution of 0.2 g (0.75 mmol) of 3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (**3a**) in 4 mL of glacial acetic acid were added 0.15 g (1.12 mmol) of sulfuryl chloride, and the mixture was stirred at r. t. After 2.5 h pH was adjusted to 9 with NaOH and extracted with methylene chloride (5 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, the solvent was removed in vacuo, and the residue dissolved in EtOH and the reaction products separated by preparative TLC with EtOH as eluent. The TLC silica at R_f = 0.4 (**3c**) and R_f = 0.72 (**3d**) were removed from the TLC plate, extracted with methylene chloride, the solvent removed in vacuo, and etheric HCl was added to an ether solution of extracted compounds. The white solids formed were filtered off and dried in vacuo.

3c. Yield 29 mg (12 %) of white crystals. Mp: 282 °C. MS: m/z (rel. int.): 301 (M⁺, 51.1), 286 (14.8), 266 (23), 243 (54), 229 (54), 208 (52), 196 (72), 178 (37), 165 (60), 146 (99), 132 (20), 115 (46), 91 (28), 71 (100), 58 (97). ¹H-NMR (MeOD) 2.94 (s, 3H, NCH₃), 3.11-3.28 (m, 2H, Ph-CH₂), 3.38-3.8 (m, 6H, Ph-CH₂CH₂), 4.15 (s, 2H, Ph-CH₂-Ph), 6.9 – 6.96 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, arom. H₂), 7.2–7.34 (m, 4H, arom. H₁, H₁₀₋₁₂), 7.47 – 7.55 (dd, 1H, *J* = 5.7, 2.7 Hz, arom. H₁₃) ppm. ¹³C-NMR + DEPT (DMSO-*d*₆) 23.87 (PhCH₂, C5), 26.98 (Ph-CH₂, C9), 35.54 (Ph-CH₂-Ph), 42.79 (N-CH₃), 52.95 (PhCH₂-CH₂), 53.12 (PhCH₂-CH₂), 115.23 (C2), 120.22 (C4), 126.89 (C12), 127.2 (C11), 129.25 (C1), 130.51 (C13), 130.6 (C14a), 131.15 (C10), 136.02 (C4a), 136.28 (C9a), 139.38

(C13a), 151.92 (C3) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3151, 2945, 2624, 1606, 1484, 1434, 1304. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO} \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

3d. Yield 110 mg (40 %) of a white solid. Mp: 217 °C. MS: m/z (rel. int.): 335 (M-H^+ , 45), 320 (13), 300 (31), 276 (35), 263 (22), 242 (36), 230 (58), 222 (20), 208 (23), 199 (12), 189 (19), 178 (30), 165 (32), 146 (95), 132 (20), 115 (35), 58 (92). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{COOD} / \text{DMSO-}d_6$) 2.81-2.91 (s, 3H, NCH_3), 2.91-3.04 (m, 2H, Ph-CH_2), 3.2-3.65 (m, 6H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 4.03-4.22 (d, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 7.1-7.3 (m, 3H, H10-12), 7.3-7.35 (s, 1H, arom. H1), 7.44-7.53 (dd, 1H, arom. H13) ppm. $^{13}\text{C-NMR} + \text{DEPT}$ ($\text{CF}_3\text{COOD} / \text{DMSO-}d_6$) 23.36 (PhCH_2), 26.26 (Ph-CH_2), 34.51 ($\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 42.6 (N-CH_3), 52.49 ($\text{PhCH}_2\text{-CH}_2$), 52.82 ($\text{PhCH}_2\text{-CH}_2$), 119.88 (C2), 122.31 (C4), 126.34 (C1), 126.61 (C11), 128.6 (C4a), 129.89 (C12), 130.41 (C13), 131.32 (C10), 134.14 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 134.88 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 138.03 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 146.99 (C3) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2945, 1570, 1517, 1466, 1312. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO} \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

3-Methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (4).

This compound was prepared from isochromanone and 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine analogously to the quinazolines (**12**, **19**, **28**) described in the main article (general procedure 3).⁷

4. Yield 5.5 g (44 %) of a beige solid. Mp: 88 °C (lit.⁷: 74-75 °C). MS: m/z (rel. int.): 264 (M-H^+ , 100), 250 (4), 236 (10), 220 (6), 206 (4), 178 (4), 165 (3), 134 (4), 105 (5). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.82-2.95 (m, 4H, Ph-CH_2), 3.07-3.22 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (s, 1H, Ph-CH-Ph), 6.64-6.67 (d, 1H, arom. H4), 6.67-6.72 (dd, 1H, arom. H2), 7.07-7.19 (m, 5H, arom. H1, H10-13) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3434, 2932, 2856, 1660-1620, 1496, 1238.

5,8,9,13b-Tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinolin-3-ol (5)

A solution of 8 g (30.2 mmol) of 3-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (**4**) in 150 mL of 47 % hydrogen bromide was heated under nitrogen for 4 h at 120 °C. After cooling, the amount of solvent was strongly reduced in vacuo, the residue triturated with small amounts (!) of 2 % NaOH, and extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL). The aqueous phase was adjusted to pH = 9 and extracted with methylene chloride/*i*-propanol (3/1; 5 x 40 mL). The solvents were removed in vacuo and the residue was recrystallized from a small amount of *i*-propanol to yield a white powder.

5. Yield 2.4 g (31 %). Mp: 219-222 °C. MS: m/z (rel. int.): 250 (M-H⁺, 100), 235 (3), 222 (14), 206 (2), 194 (2), 178 (2), 165 (4), 146 (5), 130 (4), 115 (5), 105 (5). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 2.6-2.88 (m, 4H, Ph-CH₂), 2.88-3.17 (m, 4H, Ph-CH₂CH₂), 4.9 (s, 1H, Ph-CH-Ph), 6.51-6.6 (dd, 1H, *J* = 8.1, 2.5 Hz, arom. H2), 6.54 (s, 1H, arom. H4), 6.9-6.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, arom. H1), 7.07-7.21 (m, 4H, arom. H1, H10-13), 9.19 (s, 1H, OH) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 2907, 2598, 1612, 1446, 1255, 807, 740, 675.

3-Hydroxy-7-methyl-2-nitro-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-*a*]isoquinolinium iodide (7)

To a solution of 0.5 g (2 mmol) of 5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-*a*]isoquinolin-3-ol (**5**) in 50 mL of methylene chloride were added under stirring and ice cooling a mixture of 8 mL of concentrated nitric acid and 8 mL of glacial acetic acid. Stirring was continued for additional 2 h, after which the solution was adjusted to pH = 7 with 10% sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5 x 40 mL), the organic layers dried over MgSO₄, and the solvent removed in vacuo. After addition of of ethyl acetate a greenish-black solid (**6**) formed, which could not be further purified.

This solid was dissolved in 50 mL of dried acetone, 6mL of methyl iodide were added, and the mixture was heated and stirred under nitrogen to 50 °C for 24 h. After cooling a greenish solid formed, which was filtered off, washed with acetone and dried in vacuo to yield a green solid.

7. Yield 230 mg (70 %). Mp: 235 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 3.2 (s, 3H, NCH₃), 3.2-3.33 (m, 4H, Ph-CH₂), 3.72-3.98 (m, 4H, Ph-CH₂CH₂), 5.93 (s, 1H, Ph-CH-Ph), 7.1 (s, 1H, arom. H4), 7.19-7.27 (dd, 1H, arom. H10), 7.35-7.5 (m, 3H, arom. H11-13), 7.66 (s, 1H, arom. H1) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3447, 3254, 2881, 1632, 1574, 1522, 1335.

2-Amino-3-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3e)

Compound **3e** was prepared as described in general procedure 1. As starting material 0.14 g (0.32 mmol) of 3-hydroxy-7-methyl-2-nitro-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinolinium iodide (**7**) were used.

4. Yield 70 mg (60 %) of a violet solid. Mp: 145 °C. MS: *m/z* (rel. int.): 282 (M^+ , 100), 267 (12), 253 (3), 239 (17), 224 (68), 210 (56), 194 (21), 177 (61), 165 (36), 146 (62), 135 (28), 115 (19), 71 (24), 58 (70). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.81 (s, 3H, NCH_3), 2.44-2.59 (m, 2H, Ph-CH_2), 2.59-2.78 (m, 6H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 4.1 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 4.1-4.6 (bs, 2H, NH_2 , OH), 6.33 (s, 1 H, arom. H4), 6.54 (s, 1H, arom. H4), 6.9-6.99 (mc, 1H, $J = 6.4, 2.7$ Hz, , arom. H10), 6.99-7.1 (mc, 1H, $J = 6.3, 2.7$ Hz, arom. H11, H12), 7.15-7.24 (mc, 1H, $J = 6.4, 2.7$ Hz, , arom. H13) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 32.9 (PhCH_2), 33.24 (Ph-CH_2), 37.24 ($\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 46.42 (N-CH_3), 59.28 ($\text{PhCH}_2\text{-CH}_2$), 117.32 (C1), 118.85 (C4), 126.17 (C12), 126.24 (C11), 130.58 (C13), 130.68 (C10), 131.77 (Cquart.), 132.21 (C2), 132.53 (Cquart.), 140.45 (Cquart.), 141.07 (Cquart.), 143.28 (C3) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3382, 2945, 2778, 1619, 1522, 1445, 1290, 755. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \times 1/3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethylamine (**9**) / 2-(2-chloro-5-methoxyphenyl)ethylamine (**16**) hydrochlorides

The compounds were prepared as described in general procedure 7.

9. Yield 5.8 g (40 %) of a white powder. Mp: 249 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 185 (M^+ , 5), 168 (2), 156 (100), 141 (9), 134 (2), 121 (9), 112 (5), 105 (8), 89 (7), 77 (31), 51 (12). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , free base) 1.25-2.6 (bs, 2H, NH_2), 2.62-2.72 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.88-2.98 (td, 2H, $J = 6.7$ Hz, CH_2NH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.82-6.91 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, arom. H5), 7.02-7.09 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz, arom. H6), 7.19-7.23 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, arom. H2) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 2983, 1603, 1507, 1293, 1068, 809.

16. Yield 2.4 g (20 %) of a white powder. Mp: 147 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 184 ($M\text{-H}^+$, 1), 168 (1), 156 (30), 149 (100), 141 (6), 134 (7), 125 (9), 112 (5), 105 (4), 89 (13), 77 (23), 51 (12). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) 2.93-3.05 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.8-6.92 (dd, 1H, $J = 8.7, 3.0$ Hz, arom. H4), 6.94-7.02 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, arom. H6), 7.28-7.38 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, arom. H3), 8.0-8.6 (s, 3H, NH_3^+) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 2984, 2077, 1580, 1483, 1277, 1167.

***N*-[2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)benzamide (10)**

The compound was prepared according to general procedure 6, but in a modified manner: As starting materials 12 g (64.6 mmol) of 2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethylamine (**9**) and 10.5 g (70.8 mmol) of isochromanone were used. After cooling the oily residue was triturated with a small amount of chloroform and the solution was column chromatographed with CHCl₃ as eluent. After changing the eluent to CHCl₃/EtOH (95/5) compound **10** was isolated, which was recrystallized from EtOAc.

10. Yield 7.5 g (35 %) of white crystals. Mp: 104-112 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) 2.8-2.95 (mc, 4H, *J* = 6.8 Hz, 2 x PhCH₂), 3.6-3.74 (mc, 2H, *J* = 6.8 Hz, NHCH₂), 3.81-3.92 (mc, 2H, *J* = 6.8 Hz, HOCH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.5-6.66 (t, 1H, *NH*), 6.83-6.93 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, arom. H⁵), 7.06-7.15 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.3 Hz, arom. H⁶), 7.17-7.45 (m, 5H, arom.) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3498, 3245-3080, 2868, 1624, 1503, 1258, 1071.

***N*-[2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)benzamide (17)**

The compound was prepared according to general procedure 6. 2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)ethylamine (**16**) was used as starting material.

17. Yield 1.7 g (19 %) of a clear brown oil. ¹H-NMR (CDCl₃) 2.83-2.94 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, PhCH₂), 2.96-3.08 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, PhCH₂), 3.13-3.2 (s, 1H, OH), 3.6-3.76 (s, mc, 5H, OCH₃, PhCH₂CH₂NH), 3.79-3.89 (m, 3H, HOCH₂, *NH*), 6.68-6.75 (dd, 1H, *J* = 8.7, 3.0 Hz, arom. H⁴), 6.79-6.83 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, arom. H⁶), 7.14-7.4 (m, 5H, *J* = 8.7 Hz, arom.) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3490, 3200-3000, 2850, 1614, 1503.

2-(2-Hydroxyethyl)-4-methoxy-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzamide (27)

The compound was prepared according to general procedure 6. A mixture of 3.6 g (24 mmol) of 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine and 2.1 g (12 mmol) of 6-methoxyisochromanone (**27**) were heated together with 0.3 g of NH₄Cl. The resulting residue was triturated with diethyl ether/EtOAc to yield **27**.

27. Yield 1.7 g (43 %) of white crystals. Mp: 83 °C. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) 2.84-3.0 (t, 4H, *J* = 6.0 Hz, 2 x PhCH₂), 3.62-3.75 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz, PhCH₂CH₂NH), 3.75-3.83 (s, s, 2H, 2 x OCH₃),

3.83-3.95 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz, PhCH₂CH₂OH), 4.1-4.49 (bs, 1H, OH), 6.27-6.41 (bt, 1H, NH), 6.66-6.9 (m, 5H, arom.), 7.16-7.32 (m, 2H, arom.) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 2855, 1606, 1574, 1265, 1161, 774, 696.

2-[2-([2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]amino)carbonyl]phenyl]ethyl ethyl carbonate (11)

Compound **11** was prepared according to general procedure 4 using 6 mmol of *N*-[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)benzamide (**10**) as starting material.

11. Yield 2.0 g (82 %) of a light beige powder. Mp. 77 °C. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 1.2-1.34 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 2.83-2.96 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, PhCH₂CH₂NH), 3.05-3.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, PhCH₂CH₂O), 3.63-3.77 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, PhCH₂CH₂NH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.09-4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.32-4.42 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, PhCH₂CH₂O), 6.01-6.2 (t, 1H, NH), 6.88-6.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, arom.), 7.1-7.19 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2$ Hz, arom.), 7.22-7.43 (m, 5H, arom) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3472, 1741, 1650, 1264.

2-[2-([2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)ethyl]amino)carbonyl]phenyl]ethyl ethyl carbonate (18)

Compound **18** was prepared according to general procedure 4 using *N*-[2-(2-chloro-5-methoxyphenyl)ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)benzamide (**17**) as starting material.

18. Yield 450 mg (46 %) of a white powder. Mp. 87 °C. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 1.19-1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 3.02-3.2 (dt, 4H, $J = 7.0, 6.6$ Hz, PhCH₂), 3.67-3.8 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, PhCH₂CH₂NH), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 4.07-4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 4.33-4.43 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, PhCH₂CH₂O), 6.07-6.25 (bt, 1H, NH), 6.72-6.8 (dd, 1H, $J = 8.7, 3.0$ Hz, arom. H^{4'}), 6.85-6.9 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, arom. H^{6'}), 7.21-7.32 (m, 3H, arom), 7.32-7.43 (m, 2H, arom.) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3450, 3305, 2971, 1750, 1632, 1541.

3-Chloro-2-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (12)

Compound **12** was prepared according to general procedure 3 using 2-[2-({[2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]ethyl ethyl carbonate (**11**) as starting material.

The crude product was recrystallized from diethyl ether/EtOH.

12. Yield 390 mg (13 %) of a white solid. Mp. 129 °C. MS: m/z (rel. int.): 298 (M-H⁺, 100), 284 (3), 270 (6), 264 (2), 168 (2), 105 (3), 57 (2). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 2.7-2.98 (m, 4H, PhCH₂), 3.02-3.29 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (s, 1H, PhCHPh), 6.78 (s, 1H, arom. H1), 7.1-7.23 (m, 5H, arom.) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 2928, 2845, 1596, 1493, 1315, 1253, 1061, 753.

4-Chloro-1-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (19)

Compound **19** was prepared according to general procedure 3 using 2-[2-({[2-(2-chloro-5-methoxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]ethyl ethyl carbonate (**18**) as starting material with a couple of modifications in the first reaction step: A solution of 450 mg (1.1 mmol) of **18** were dissolved in 15 mL of phosphoric trichloride and this solution was heated at 120 °C for 7h. After cooling the residue was treated with 100 mL of petrol ether (60/40), intensively washed, and the resulting dark oil washed again with petrol ether (2 x 20 mL). The oil was dissolved in 50 mL of water and extracted with diethyl ether (2 x 30 mL). The organic layers were discarded and the aqueous phase extracted with methylene chloride (5 x 30 mL), the combined organic layers dried over MgSO₄, and the organic solvent removed in vacuo. The residue was treated with ethanolic KOH solution, POCl₃ and sodium borohydride as described in detail in general procedure 3. The resulting crude product was recrystallized from diethyl ether.

19. Yield 100 mg (30 %) of a white solid. Mp. 162 °C. MS: m/z (rel. int.): 298 (M-H⁺, 100), 282 (13), 264 (23), 232 (2), 220 (2), 208 (7), 195 (12), 179 (7), 168 (7), 115 (9), 105 (17), 89 (5). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 2.7-3.04 (m, 5H, PhCH₂CH₂), 3.05-3.24 (m, 1H, PhCH₂CH₂), 3.28-3.4 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 7.3 Hz, PhCH₂CH₂), (ddd, 1H, *J* = 13.7, 7.3 Hz, PhCH₂CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.43 (s, 1H, PhCHPh), 6.7-6.78 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, arom.), 6.78-6.85 (s, 1H, *J* = 8.8 Hz, arom. H2), 7.01-7.21 (m, 3H, arom.), 7.27-7.35 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, arom. H3) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 2920, 1590, 1466, 1440, 1260, 1081.

3,11-Dimethoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (28)

A solution of 1.0 g (3.0 mmol) of 2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzamide (**27**) was dissolved in 20 mL of phosphoric trichloride and stirred under reflux for 5h at 120°C. After cooling 50 mL of petrol ether (60/40) were added and the mixture was shaken intensively. The heavy black oil washed again with petrol ether (6 x 20 mL). The washed black residue was dissolved in 60 mL of methanol and 3 g sodium borohydride were added under stirring and ice cooling in small amounts. The mixture was heated under reflux for 30 min and afterwards the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in 50 mL of water, extracted with chloroform (3 x 30 mL), the organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent removed in vacuo.

28. Yield 600 mg (66 %) of a beige solid. Mp. 104 °C. MS: *m/z* (rel. int.): 294 (M-H⁺, 100), 280 (5), 266 (8), 250 (6), 236 (5), 208 (2), 191 (1), 178 (2), 160 (4), 147 (4), 134 (4), 91(3), 77 (2). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 2.8-2.94 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz, PhCH₂), 3.06-3.26 (m, 4H, *J* = 6.2 Hz PhCH₂CH₂), 3.77 (s, 6H, 2 x OCH₃), 4.98 (s, 1H, PhCHPh), 6.62-6.74 (d, dd, 4H, *J* = 8.2, 2.7 Hz, arom. H2, H4, H10, H12), 7.04-7.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, arom. H1, H13) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3421, 2907, 2830, 1612, 1496, 1251, 1161, 1129.

2-Methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3g) hydrochloride

3-Chloro-2-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6H-isoquino[1,2-a]isoquinoline (480 mg, 1.6 mmol, **12**) was methylated as described under general procedure 2 and 200 mg (0.46 mmol) of the resulting product (**13**) were treated as described under general procedure 1. The resulting crude oil was column chromatographed using EtOH as eluent and an etheric solution of the purified product was treated with etheric HCl to yield the hydrochloride of **3g**, which was recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3g. Yield 32 mg (22 %) of a white solid. Mp: 249 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 281 (M⁺, 52), 266 (18), 253 (4), 238 (9), 223 (84), 209 (81), 193 (23), 176 (59), 165 (53), 146 (80), 133 (16), 115 (38), 91 (24), 58 (100). ¹H-NMR (CDCl₃) 2.18 (s, 3H, NCH₃), 2.47-2.66 (m, 8H, Ph-CH₂CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (s, 2H, Ph-CH₂-Ph), 6.55-6.65 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.9 Hz, arom. H3), 6.72-6.78 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, arom. H1), 6.84-6.92 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, arom. H4), 6.93-7.1 (m, 3H, arom.

H10-12), 7.14-7.24 (m, 1H, arom. H13) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 2920, 2855, 1660-1630, 1470. Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$) C, H, N.

2-Hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3f) hydrochloride

3-Chloro-2-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinoline (480 mg, 1.6 mmol, **12**) was methylated as described under general procedure 2 and 400 mg (0.9 mmol) of the resulting product (**13**) were treated as described under general procedure 2 for cleavage of the ether bond. The resulting crude product (without heating with charcoal) was suspended in acetone, filtered off, and washed with acetone to yield a white solid (280 mg, 81 %), which was then treated as described under general procedure 1. An etheric solution of the resulting crude oil with treated with with etheric HCl and the precipitate formed was filtered off and recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3g. Yield 120 mg (54 %) of a white solid. Mp: 265 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 267 (M^+ , 33), 252 (11), 238 (3), 221 (8), 209 (72), 195 (80), 178 (21), 162 (47), 146 (60), 133 (16), 91 (26), 58 (100). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) 2.71-2.83 (s, 3H, NCH_3), 3.00-3.35 (m, 8H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 3.93-4.14 (d, 2H, $J = 22$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 6.56-6.67 (dd, 1H, arom. H3), 6.75-6.83 (d, 1H, arom. H1), 6.93-7.04 (d, 1H, arom. H4), 7.13-7.3 (m, 3H, arom. H10-12), 7.38-7.49 (dd, 1H, arom. H13), 9.2-9.5 (bs, 1H, OH), 10.6-10.9 (bs, 1H, NH^+) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3134, 2942, 2626 1610, 1445, 1233, 760. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO} \times 1/3 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

4-Chloro-1-methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3l) hydrochloride

4-Chloro-1-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinoline (400 mg, 1.3 mmol, **19**) was methylated as described under general procedure 2 and 200 mg (0.23 mmol) of the resulting product (**20**) were treated as described under general procedure 1. The resulting crude oil was column chromatographed using EtOH as eluent and an etheric solution of the purified product was treated with etheric HCl to yield the hydrochloride of **3l**, which was recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3l. Yield 15 mg (10 %) of a white solid. Mp: 244 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 281 (M^+ , 56), 266 (16), 250 (11), 238 (6), 223 (64), 209 (61), 193 (31), 176 (100), 160 (48), 146 (82), 133 (11), 115 (33), 91 (22), 58 (69). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOD) 2.83-2.93 (s, 3H, NCH_3), 3.1-3.4 (m, 4H, Ph-CH_2), 3.42-3.7 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 3.81-3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.15-4.25 (dd, 2H, $J = 14.5$ Hz,

Ph-CH₂-Ph), 6.79-6.87 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.1 Hz, arom. H2), 6.88-6.96 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.1 Hz, arom. H4), 7.1-7.27 (m, 4H, *J* = 8.0, 7.7 Hz, arom. H3, H10-12), 7.54-7.65 (m, 1H, arom. H13) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3430, 2637, 1645, 1464, 1264. Anal. (C₁₉H₂₃NO x 4/3 H₂O) C, N; H: calcd, 7.44; found, 7.86.

1-Hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3k) hydrochloride

4-Chloro-1-methoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinoline (480 mg, 1.6 mmol, **19**) was methylated as described under general procedure 2 and 260 mg (0.59 mmol) of the resulting white solid (**20**) was treated as described under general procedure 2 for cleavage of the ether bond. The resulting crude product (without heating with charcoal) was suspended in acetone, filtered off, and washed with diethyl ether to yield 180 mg (82 %) of a white solid (**21**). This compound (150 mg, 0.35 mmol) was then treated as described under general procedure 1. The resulting crude product was treated with etheric HCl and the precipitate formed was filtered off and recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3k. Yield 68 mg (64 %) of a white solid. Mp: 267 °C. MS: *m/z* (rel. int., free base): 267 (M⁺, 78), 252 (24), 221 (13), 209 (96), 195 (99), 178 (33), 162 (95), 146 (93), 133 (24), 115 (39), 91 (32), 58 (100). ¹H-NMR (200 MHz, MeOD) 2.88 (s, 3H, NCH₃), 3.05-3.9 (m, 8H, Ph-CH₂CH₂), 4.05-4.35 (dd, 2H, *J* = 14.8 Hz, Ph-CH₂-Ph), 6.64-6.73 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.3 Hz, arom. H2), 6.74-6.83 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.3 Hz, arom. H4), 6.96-7.08 (t, 1H, *J* = 8.0, 7.5 Hz, arom. H3), 7.09-7.24 (m, 3H, arom. H10-12), 7.7-7.82 (m, 1H, arom. H13) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3498, 3112, 2585, 1587, 1471, 1283. Anal. (C₁₉H₂₃NO x 4/3 H₂O) C, N; H: calcd, 7.44; found, 7.86. Anal. (C₁₈H₂₂ClNO x 1/3 H₂O) C, H, N.

3,11-Dimethoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (31b) hydrochloride

3,11-Dimethoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinoline (1.0 g, 3.4 mmol, **28**) was methylated as described under general procedure 2 and 170 mg (0.38 mmol) of the resulting product (**30**) were treated as described under general procedure 1. The resulting crude oil was column chromatographed using EtOH as eluent and an etheric solution of the purified product was treated with etheric HCl to yield the hydrochloride of **31**, which was recrystallized from EtOH/diethyl ether.

31b. Yield 18 mg (14 %) of white crystals. Mp: 198 °C. MS: m/z (rel. int., free base): 311 (M^+ , 25), 296 (5), 268 (4), 253 (24), 239 (18), 223 (9), 209 (6), 190 (19), 176 (100), 165 (10), 147 (10), 134 (43), 115 (7), 103 (5), 91 (9), 58 (32). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, MeOD) 2.89 (s, 3H, NCH_3), 3.15-3.32 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 3.48-3.61 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 3.76 (s, 6H, 2 x OCH_3), 4.03 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 6.75-6.85 (d, dd, 4H, $J = 8.3, 2.8$ Hz, arom. H2, H4, H10, H12), 7.32-7.41 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, arom. H1, H13) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3447, 2958, 2611, 1619, 1503, 1464, 1258, 1045. Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$) H, N; C: calcd, 70.3; found, 69.05 (GC/MS showed > 98 % purity).

3,11-Hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (31a)

3,11-Dimethoxy-5,8,9,13b-tetrahydro-6*H*-isoquino[1,2-*a*]isoquinoline (1.0 g, 3.4 mmol, **28**) was methylated as described under general procedure 2 and 610 mg (1.4 mmol) of the resulting product (**29**) was treated as described under general procedure 2 for cleavage of the ether bond. The resulting product was recrystallized from MeOH/diethyl ether to yield 300 mg (59%) of a beige solid (**30**). This compound (100 mg, 0.28 mmol) was then treated as described under general procedure 1. The resulting crude product was washed with a small amount of diethyl ether and dried in vacuo.

31a. Yield 30 mg (38 %) of a white powder. Mp: 225 °C. MS: m/z (rel. int., free base): 283 (M^+ , 39), 268 (6), 254 (1), 239 (6), 225 (46), 211 (37), 195 (5), 176 (20), 162 (100), 149 (10), 133 (15), 120 (16), 91 (11), 77 (9), 58 (36). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, MeOD) 2.46-2.53 (s, 3H, NCH_3), 2.9-3.04 (m, 8H, $\text{Ph-CH}_2\text{CH}_2$), 4.17-4.3 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$), 4.68-4.89 (s, 2H, 2 x OH), 6.69-6.75 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz, arom. H4, H10), 6.75-6.83 (dd, 2H, $J = 8.2, 2.7$ Hz, arom. H2, H12), 7.26-7.35 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, arom. H1, H13) ppm. IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2915, 2740, 1615, 1578, 1455, 1250. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) C, H, N.

1,3-Dichloro-2-methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3h)

To a solution of 30 mg (0.106 mmol) of 2-methoxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (**3g**) hydrochloride in 1 mL of glacial acetic acid were added dropwise under stirring 21.5 mg (0.16 mmol) of sulfuryl chloride. The mixture was stirred at r. t. for 2.5 h, alkalized with 2 N NaOH and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The residual oil was purified by preparative TLC (silica 60) using EtOH as eluent. The respective parts of the TLC silica were removed, extracted with methylene chloride, the silica filtered off and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in ether and etheric HCl was added. The precipitate was filtered off and recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3h. Yield 7.3 mg (20 %) of a white solid. Mp: >300 °C. MS: m/z (rel. int., free base): 349 (M⁺, 7), 334 (4), 314 (4), 290 (6), 271 (9), 256 (13), 244 (17), 199 (12), 178 (16), 146 (55), 115 (22), 105 (9), 71 (87), 58 (100). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 2.28 (s, 3H, NCH₃), 2.4-2.48 (mc, 2H, Ph-CH₂CH₂), 2.55-2.75 (mc, 6H, Ph-CH₂CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (s, 2H, PhCH₂Ph), 6.9-7.13 (m, 5H, arom.) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃) 33.53 (PhCH₂), 33.75 (Ph-CH₂), 33.46 (PhCH₂Ph), 45.75 (N-CH₃), 59.0 (PhCH₂-CH₂), 59.69 (PhCH₂-CH₂), 60.5 (OCH₃), 126.15 (arom., C_{quart.}), 126.44 (arom.), 126.56 (arom.), 130.43 (arom.), 130.5 (arom.), 130.59 (arom.), 130.99 (arom., C_{quart.}), 138.7 (arom., C_{quart.}), 139.32 (arom., C_{quart.}), 139.47 (arom., C_{quart.}), 140.78 (arom., C_{quart.}), 150.71 (arom. C2) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 1645, 1471, 1277. Anal. (C₁₉H₂₂Cl₃NO) C, H, N.

1-Chloro-2-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3i) / 3-Chloro-2-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (3j)

To a solution of 220 mg (0.72 mmol) of 2-hydroxy-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecine (**3f**) hydrochloride in 9 mL of glacial acetic acid was added dropwise over a period of 2 h a solution of 0.1 g (0.74 mmol) of sulfuryl chloride in 1 mL of glacial acetic acid under stirring and cooling (*ca.* 15 °C). After completion of addition the solution was stirred at r. t. for additional 30 min. Afterwards to solution was alkalized with 2 N NaOH to pH = 9 and extracted with diethyl ether (4 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ether and etheric HCl was added. The precipitate was filtered off and recrystallized from acetone/diethyl ether, from which slowly a white solid precipitated (**3i**).

For isolation of **3j** the solid residue was purified chromatographically using a chromatotron[®] and ethanol as eluent. R_f (**3i**) = 0.22, R_f (**3j**) = 0.37 (EtOH). After removal of EtOH under reduced pressure, the residue was dissolved in a small amount of ether and etheric HCl was added. The precipitate was filtered off and recrystallized from EtOH/diethyl ether.

3i. Yield 20 mg (8 %) of a white solid. Mp: 263 °C. MS: m/z (rel. int., free base): 301 (M^+ , 45), 286 (14), 266 (19), 243 (32), 229 (38), 223 (48), 208 (50), 194 (47), 178 (33), 165 (53), 146 (88), 115 (31), 103 (10), 71 (76), 58 (100). ¹H-NMR (250 MHz, MeOD) 2.92 (s, 3H, NCH₃), 3.01-3.27 (t, 4H, Ph-CH₂), 3.38-3.75 (m, 4H, Ph-CH₂CH₂), 4.43 (s, 2H, PhCH₂Ph), 6.81-6.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz, arom. H3), 6.98-7.05 (d, 1H, J = 8.4 Hz, arom. H4), 7.16-7.25 (m, 3H, arom. H10-12), 7.44-7.52 (m, 1H, arom. H13) ppm. ¹³C-NMR (MeOD) 27.77 (PhCH₂), 28.63 (Ph-CH₂), 34.4 (PhCH₂Ph), 44.74 (N-CH₃), 56.18 (PhCH₂-CH₂), 57.08 (PhCH₂-CH₂), 116.06 (C3), 123.35 (C1), 128.42 (arom.), 128.55 (arom.), 129.72 (arom.), 130.59 (arom.), 131.63 (arom.), 132.79 (arom.), 137.47 (arom.), 139.13 (arom.), 139.34 (arom.), 154.31 (arom. C2) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 3148, 2968, 2608, 1494, 1295, 831, 777. Anal. (C₁₈H₂₁Cl₂NO) C, H, N.

3j. Yield 9 mg (3.4 %) of a white solid. Mp: 236 °C. MS: m/z (rel. int., free base): 301 (M^+ , 38), 286 (12), 266 (4), 243 (46), 229 (47), 223 (14), 208 (59), 196 (54), 178 (26), 165 (41), 146 (81), 115 (32), 103 (11), 71 (55), 58 (100). ¹H-NMR (250 MHz, MeOD) 2.88 (s, 3H, NCH₃), 3.0-3.25 (m, 2H, Ph-CH₂), 3.25-3.42 (m, 2H, Ph-CH₂), 3.46-3.63 (m, 4H, Ph-CH₂CH₂), 4.04-4.14 (d, 2H, PhCH₂Ph), 7.02 (s, 1H, arom. H1), 7.2 (s, 1H, arom. H4), 7.21-7.31 (m, 3H, arom. H10-12), 7.44-7.52 (m, 1H, arom. H13) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 2958, 2662, 1632, 1471, 1412, 1283. Anal. (C₁₈H₂₁Cl₂NO) C, H, N.

2-(3-Methoxyphenyl)ethanol (**23**)¹³

A solution of 50 g (0.3 mol) of (3-methoxyphenyl)acetic acid (**22**) in 200 mL of dried THF was added dropwise to a suspension of 11.4 g (0.3 mol) of lithium aluminum hydride in 200 mL of dried THF and stirred at r. t. for 24 h. After alkalization with 600 mL of 2N NaOH the suspension was filtered over silica and the organic layer separated. The aqueous phase was extracted with chloroform (5 x 50 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and the solvents removed under reduced pressure. The resulting oil proved to be pure by both TLC and GC/MS.

23. Yield 36.1 g (79 %, lit.¹³: 90%). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 1.51-1.59 (s, 1H, OH), 2.79-2.91 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, Ph-CH₂), 3.8-3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.82-3.91 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, Ph-CH₂CH₂), 6.74-6.87 (m, 3H, arom. H2, H4, H6), 7.19-7.3 (m, 1H, arom. H5) ppm.

6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-isochromene (6-methoxyisochroman, 25)¹⁴

A mixture of 15.6 g (102 mmol) of 2-(3-methoxyphenyl)ethanol (**23**) and 3.0 g (102 mmol) of paraformaldehyd was treated with gaseous HCl at -10°C until a clear oil (**24**) was formed. This oil was dissolved in 300 mL of 20% sodium hydroxide solution and the flask washed with a sodium hydroxide solution in acetone. The solutions were combined and heated under reflux for 1h. After cooling the solution was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL), the organic layers combined, dried over MgSO₄, and the solvent removed under reduced pressure to yield 5 g (30 %) of a yellow oil, which was used without further purification.

25. Yield 30 % (lit.¹⁴: 45%). MS: m/z (rel. int.): 163 (M-H⁺, 100), 148 (2), 134 (28), 121 (6), 103 (12), 91 (21), 77 (13), 65 (10), 51 (7).

6-Methoxy-3,4-dihydro-1H-isochromen-1-one (6-methoxyisochromanone, 26)

To a solution of 8.9 g (54.3 mmol) of 6-methoxyisochroman (**25**) and 3.65 g (16.3 mmol) of triethylbenzylammonium chloride (TEBA) in 120 mL of methylene chloride 25.2 g (158.7 mmol) of potassium permanganate were added. The reaction mixture was refluxed in an ultrasound assisted water bath for 19 h. After cooling 20 % sodium sulfite solution was added until decolourization occurred. The solution was filtered and the residue was washed with methylene chloride (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with each 30 mL 2 N NaOH and 30 mL 2N H₂SO₄. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was recrystallized from diethyl ether.

26. Yield 6.5 g (67 %). Mp: 57 °C (lit.^a: 60-62 °C). MS: m/z (rel. int.): 178 (M⁺, 72), 161 (0.1), 148 (100), 135 (2), 120 (29), 105 (6), 91 (15), 77 (12), 63 (7), 51 (10). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.93-3.03 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, PhCH₂CH₂O), 3.8-3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.43-4.52 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, PhCH₂CH₂O), 6.65-6.72 (s, 1H, arom. H5), 6.82-6.9 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.6 Hz, arom. H7), 7.97-8.05 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, arom. H8) ppm. IR (KBr, cm⁻¹): 3460, 1632, 1400, 1271.

Additional reference

^a: Larock, R. C.; Fellows, C. A. Synthesis of Aromatic Carbonyl Compounds via Thallation-Carbonylation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1900-1907

Numbered references can be found in the reference list of the main article.

Appendix (Purity)

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 12¹: SAR Studies on Hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines Lead to 4-Chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecin-3-ol, the First Picomolar D₅-selective Dopamine Receptor Antagonist

Patrick Mohr, Michael Decker, Christoph Enzensperger, and Jochen Lehmann*

Compound		C	H	N
3c hydrochloride	found	62.30	6.42	3.70
	calc. for C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ NO x ½ H ₂ O	62.25	6.39	4.03
3d	found	62.40	5.69	3.83
	calc. for C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO x ½ H ₂ O	62.62	5.84	4.06
3e	found	75.34	8.31	9.59
	calc. for C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O x 1/3 H ₂ O	75.36	7.91	9.76
3f hydrochloride	found	70.31	7.44	4.33
	calc. for C ₁₈ H ₂₂ ClNO x 1/3 H ₂ O	70.32	7.34	4.56
3g hydrochloride	found	71.65	7.50	4.62
	calc. for C ₁₉ H ₂₄ ClNO	71.80	7.61	4.41
3h hydrochloride	found	65.35	5.91	4.36
	calc. for C ₁₉ H ₂₂ Cl ₃ NO	65.15	6.04	4.00
3i hydrochloride	found	63.61	6.25	3.97
	calc. for C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ NO	63.91	6.26	4.14
3j hydrochloride	found	63.72	6.20	4.05
	calc. for C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ NO	63.91	6.26	4.14
3k hydrochloride	found	69.87	7.47	4.31
	calc. for C ₁₈ H ₂₂ ClNO x 1/3 H ₂ O	69.78	7.37	4.52

Compound		C	H	N
3l hydrochloride	found	66.51	7.44	3.96
	calc. for $C_{19}H_{24}ClNO \times$ $4/3 H_2O$	66.75	7.86	4.10
32a	found	76.01	7.45	4.85
	calc. for $C_{18}H_{21}NO_2$	76.30	7.47	4.94
32b hydrochloride	found	70.30	7.82	4.18
	calc. for $C_{20}H_{26}ClNO_2$	69.05	7.53	4.03

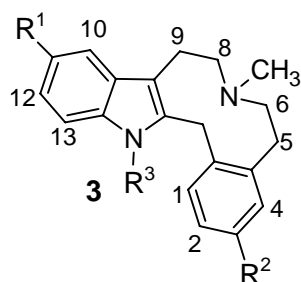
Publikation 4

Dopamine/serotonin receptor ligands, part 15: Oxygenation of the benzindoloazecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D₁/D₅ antagonists

Christoph Enzensperger, Susann Kilian, Marit Ackermann, Anne Koch, Kristin
Kelch, Jochen Lehmann

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2007**, 17, 1399 - 1402

In dieser Arbeit wird der Einfluss einer Hydroxy- und Methoxygruppe auf die Leitstruktur LE 300 untersucht. Die Gruppen wurden entweder am Indol oder am Benzen eingeführt. Die Substitution am Indol führte in beiden Fällen zu einer Affinitätssteigerung, während eine analoge Substitution am Benzen im Vergleich zur unsubstituierten Leitverbindung keine Affinitätssteigerung bewirkt. Zusätzlich wurde erstmals ein Benzindoloazecin am indolischen Stickstoff methyliert, was zu einer ungewöhnlichen Verschiebung der Selektivitäten führte.



a: R¹=OCH₃, R²=H, R³=H

b: R¹=OH, R²=H, R³=H

c: R¹=H, R²=OCH₃, R³=H

d: R¹=H, R²=OH, R³=H

e: R¹=OCH₃, R²=H, R³=CH₃

Eigenanteil:

Synthese der am Indol substituierten Verbindungen und Betreuung der übrigen Synthesen im Rahmen von Wahlpflichtfach-Arbeiten am Institut. Erstellung des Manuskripts.

Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 15: Oxygenation of the benz-indolo-azecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D₁/D₅ antagonists[☆]

Christoph Enzensperger, Susann Kilian, Marit Ackermann, Anne Koch, Kristin Kelch and Jochen Lehmann*

Institut für Pharmazie, Lehrstuhl für Pharmazeutisch/Medizinische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Philosophenweg 14, D-07743 Jena, Germany

Received 21 September 2006; revised 28 November 2006; accepted 30 November 2006
Available online 3 December 2006

Abstract—Relying on the high affinities of the benz-indolo-azecine LE 300 (**1**) and the hydroxylated dibenz-azecine LE 404 (**2b**) for the D₁/D₅ receptor subtypes, we synthesized methoxylated, hydroxylated and an indole-N methylated derivatives of **1** (Fig. 1). Hydroxylation of azecine derivatives is beneficial with regard to the affinities and selectivities for all the dopamine receptor subtypes. The ‘serotonin-derived’ 3-oxygenated target compounds but not the 11-oxygenated analogues were superior to the unsubstituted LE 300. 11-Methoxy-7,14-dimethyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecine (**3e**) was found to be the most potent antagonist at D₂/D₃/D₄ and D₅ receptor subtypes (K_i for D₅ = 0.23 nmol) of all known benz-indolo-azecines. © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Locomotion, emotion, cognition and endocrinal secretion are linked with dopaminergic transmission. Most of the dopamine receptor antagonists used as antipsychotics inhibit the D₂-family (D₂, D₃ and D₄), ‘azecine-styled’ dopamine antagonists like **1** (LE 300)^{5,2-4} or its dibenzo-analogues⁴ **2** showed selectivity primarily for the D₁ family (D₁ and D₅) (Fig. 1).

Previous investigations of this novel class of antidopaminergic drugs revealed that replacing the indole moiety in the lead **1** with benzene is tolerated without a loss in affinity for most of the dopamine receptor subtypes.³ (compare **1** and **2c** in Table 1). But the affinities of **2c** were increased by substituents in the aromatic system (compare **2c–b** in Table 1). The phenolic **2b** showed a 73-fold higher affinity for the D₁ receptor compared to the MeO-congener **2a**, and its affinity for D₅ was also higher (Table 1). On the other hand, the affinity for D₂ was slightly higher for the MeO-compound **2a** than for **2b** (Table 1).

Keywords: Dopamine receptor ligands; Azecines; LE 300; Oxygenation; N-methylation.

[☆] See Ref. 1.

* Corresponding author. Tel.: +49 3641 949803; fax: +49 3641 949802; e-mail: j.lehmann@uni-jena.de

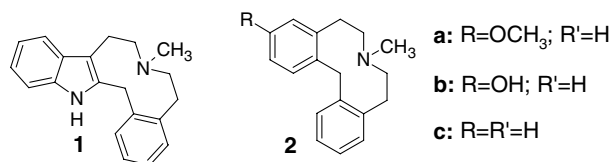
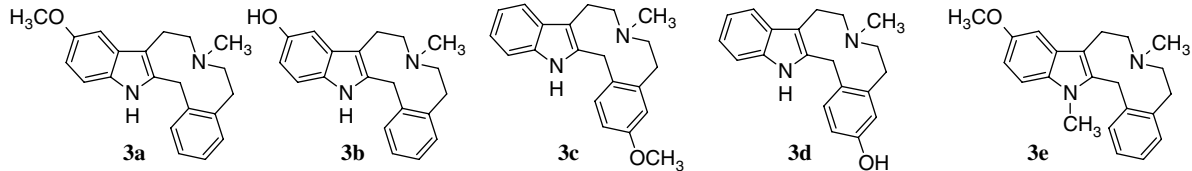


Figure 1. The lead compounds LE 300 (**1**) and dibenzazecines **2a–d**.

The lead compound **1** of all azecine-type dopamine receptor ligands has not been substituted up to now in the aromatic rings or in the indole nitrogen. To investigate if the effects of methoxylation and hydroxylation of azecine derivatives with regard to the affinities and selectivities for all of the dopamine receptor subtypes are beneficial, we attached MeO-/HO-groups to the benz-indolo-azecine scaffold of **1** at the indole moiety (**3a** and **b**) and at the benzene part (**3c** and **d**), respectively (Fig. 2). Furthermore, we methylated the indole-N of **3a**, which yielded **3e**. Finally, we characterized the interaction of these target compounds with the human-cloned D₁–D₅ receptor subtypes by radioligand-binding experiments and by a functional calcium assay.

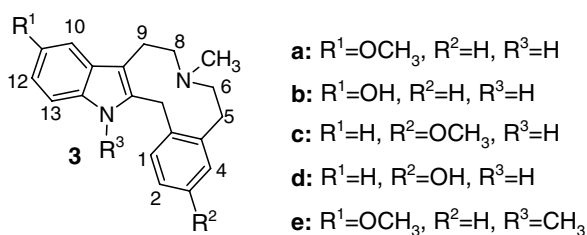
To synthesize the 11-methoxy-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecine **3a**, the corresponding indolo-benzazecine-11-ol **3b** and the 7,14-dimethyl derivative **3e**, a

Table 1. Affinities (K_i , nM) for dopamine receptor D₁–D₅ subtypes determined by radioligand-binding experiments


Compound	K_i (nM)				
	HEK D ₁	CHO D _{2L}	CHO D ₃	CHO D _{4.4}	HEK D ₅
1 (LE-300) ⁷	1.9 ± 0.9	44.5 ± 15.8	40.3 ± 14.4 ^a	109 ± 39	7.5 ± 0.3
2a	28.5 ± 9.7	13 ± 9	75.7 ± 7.3 ^b	43.4 ± 13.2 ^b	38.3 ± 24 ^a
2b ³	0.39 ± 0.22	17.5 ± 2.1	47 ± 24	11.3 ± 1	1.5 ± 0.2
2c ³	4.5 ± 2.1	56.5 ± 9.0	52.5 ± 6.4	134 ± 15	11.2 ± 1.8
3a	0.82 ± 0.056 ^b	11.9 ± 5.6 ^a	475 ± 48.5 ^b	266 ± 22 ^b	3.6 ± 0.6 ^a
3b	0.56 ± 0.06 ^b	38.4 ± 14 ^a	944 ± 171 ^b	398 ± 288 ^a	0.39 ± 0.16 ^a
3c	19.0 ± 2.3 ^b	22.8 ± 11.1 ^a	1135 ± 237 ^b	92.6 ± 5.3 ^a	31.5 ± 14.7 ^b
3d	3.7 ± 1.1 ^b	74.7 ± 34 ^a	2070 ± 776 ^b	1359 ± 926 ^a	5.4 ± 3.6 ^a
3e	2.00 ± 1.6 ^a	1.70 ± 0.6 ^a	3.78 ± 2.4 ^a	21.55 ± 3.5 ^b	0.23 ± 0.06 ^a

^a K_i values are means of three experiments, performed in triplicate ± SEM.

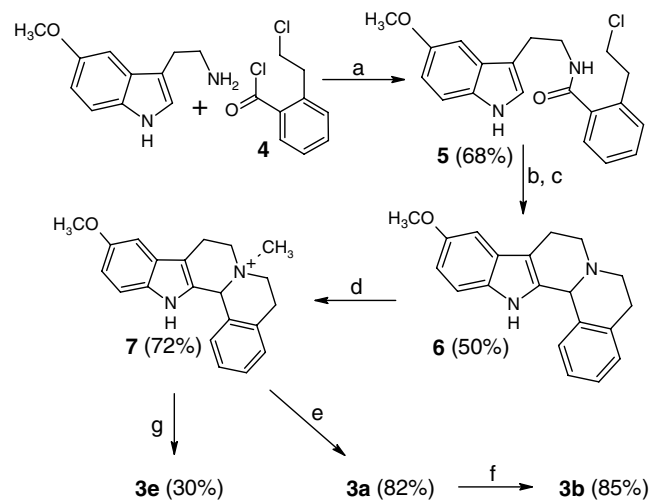
^b K_i values are means of two experiments, performed in triplicate ± SEM.

**Figure 2.** Novel derivatives of LE 300 (**1**) with numbering of the ring system.

mixture of equimolar amounts of 5-methoxy-tryptamine and chloroethylbenzoylchloride⁶ (**4**) was reacted together with 3 mol of triethylamine in dichloromethane. The resulting benzamide derivative **5** was cyclized with POCl₃ in acetonitrile. NaBH₄ reduction of the intermediate in methanol yielded the pentacyclic benzindolo-quinolizine **6**. After quaternization with methyl iodide in acetone, the resulting compound **7** was cleaved using elemental sodium in liquid ammonia to yield **3a**.¹¹ The phenolic analogue **3b**¹² was obtained from **3a** by ether cleavage with BBr₃ in dichloromethane.

Interestingly, the dimethylated benz-indolo-acezine **3e** could be obtained in a one-pot reaction out of **7** just by adding 1.5 mol of methyl iodide to the solution of **7** in liquid ammonia after adding the sodium which is needed to cleave the central C–N bond. Purification was performed by preparing the hydrochloride salt of **3e**¹⁵ and recrystallization from isopropanole (Scheme 1).

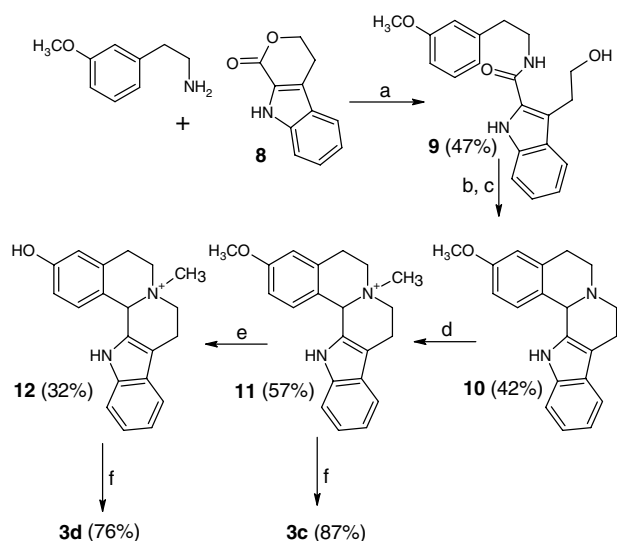
3-Methoxyphenethylamine and the indololactone **8**⁷ were used for synthesizing the 3-methoxy-7-methyl-hexahydro-indolo[3,2-*f*][3]-benzazecine **3c** and the corresponding indolo[3,2-*f*][3]-benzazecin-3-ol **3d**. Applying the cyclization/reduction sequence with POCl₃ in acetonitrile and NaBH₄ in methanol to the hydroxyethylbenzamide **9** yielded the corresponding quinolizine

**Scheme 1.** Synthesis of benz-indolo-azecines **3a** and **3b**. Reagents and conditions: (a) 5-methoxy-tryptamine, 3 mol NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C–rt; (b) POCl₃/acetonitrile 1:20, 5 h, 30 °C, under nitrogen; (c) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h, reflux; (d) methyl iodide, acetone; (e) Na, liq NH₃; (f) BBr₃, CH₂Cl₂, 5 h, reflux; (g) Na, liq NH₃, methyl iodide.

derivative **10**. Quaternization with methyl iodide and the subsequent ring cleavage of the quaternary salt **11** resulted in **3c**.¹³ The O-demethylation was conducted with HBr in acetic acid and produced the phenolic quaternary salt **12**. The target compound **3d**¹⁴ was obtained by ring cleavage (Scheme 2).

All of the target compounds were screened for their binding affinities for human-cloned D₁, D_{2L}, D₃, D_{4.4} and D₅ receptors, stably expressed in HEK 293 or CHO cells, by radioligand-binding experiments. The protocol has been described.^{8,16}

Additionally, the functionality of the target compounds was investigated for the D₁, D₂ and D₅ receptors using a



Scheme 2. Synthesis of benz-indolo-azecines **3c** and **3d**. Reagents and conditions: (a) 1.3 mol 3-methoxyphenethylamine, toluene, 24 h, reflux; (b) POCl₃/acetonitrile 1:1, 24 h, reflux, under nitrogen; (c) NaBH₄, MeOH, 0°, 1 h, reflux; (d) methyl iodide, acetonitrile; (e) HBr/HOAc, 3 h, reflux; (f) Na, liq NH₃.

calcium fluorescence assay which has been developed and established in our group.⁹

None of the reported compounds increased the intracellular calcium concentration of any type of cell. This excludes agonistic activity. Instead, the compounds suppressed the calcium signal which was induced by standard dopamine agonists (D₁/D₅ receptors: SKF 38393, D₂: quinpirol) in a concentration-dependent manner and produced sigmoidal curves which characterize the inhibition of the respective agonists' action (data not shown). These findings confirmed that the compounds are either antagonists or inverse agonists in both of the dopamine receptor families. Affinity data (Table 1) were generated from radioligand-binding experiments.

SAR with regard to the influence of the HO-/MeO-substitution of the benz-indolo-azecines on the affinity for the D₁ receptor are similar to those found for the dibenzo-azecines: Of all of the new indolic compounds **3a–d**, the phenolic derivatives **3b, d** are superior to their methoxy analogues **3a, c** in binding to the D₁ receptor. The same was found for the D₅ receptor. In the affinity for the D₂ receptor, we observed a marginally higher affinity for the methoxy-substituted **2a** in the dibenzo-azecines **2a, b** (Table 1). This tendency could be seen in former investigations,⁴ is observed for several unpublished compounds and was affirmed for the new benz-indolo-azecines: in both series of compounds—the ones with an oxygenated indole moiety (**3a** and **b**) and also the ones with the, respectively, substituted benzene moiety (**3c** and **d**)—the methoxy-derivatives **3a, c** exhibited a 3-fold higher affinity for the D₂ receptor compared to their phenolic congeners **3b** and **d** (Table 1).

In addition to these general relations, it is noteworthy that the structural area where oxygenation takes place

is quite relevant. The compounds **3c** and **d**, which may be considered a combination of **1** and **2a, b** rather than **3a, b**, exhibited lower affinities than their indole-substituted counterparts **3a, b** and **e**. Compounds **3c** and **d** do maintain the oxygenated benzene ring of **2a** and **b**, consequently the introduction of the indole for the unsubstituted benzene ring is disfavoured. Perhaps the indole—rather than the benzene-moiety is involved in receptor binding, and hydroxylation or—to a lesser extent—methoxylation at the indole, yielding 'serotonin-derived' structures, facilitates the receptor binding, whereas these additional substituents in the benzene part do not enhance or lower the protein binding significantly. The substituents on benzene ring effect steric or electronic interaction, that causes a decrease in affinity. The selectivity profile is characterized by a preference for the D₁/D₅ family and for **3e** there is a remarkable 9-fold D₅ selectivity over the D₁ receptor.

Selecting one of the more attractive 11-oxygenated derivatives (**3a**), we methylated the indole nitrogen, and the resulting compound **3e** showed an increase in all of the affinities compared to the desmethyl derivative **3a** with the exception of that for D₁. The affinity for the D₁ receptor decreased by a factor of 2.4, whereas the affinity for D₅ increased by factor 15 yielding a 9-fold D₅-selectivity. Furthermore, a surprising increase was observed for D₂ and D₃: the affinity rose from 12 to 1.7 nM and from 474 to 3.8 nM, respectively. For D₄ the affinity improved more than 10-fold. Thus, compound **3e**, showing the same high affinity for the D₁ and D₂ receptors, a very high affinity for D₅ and considerable affinities for D₃ and D₄, features a receptor profile which is quite unusual for the azecine-like dopamine receptor antagonists and different from those being investigated so far by our group.

Since the affinity of **3e** is not reduced in comparison to **3a**, it can be excluded that the indole NH of the benz-indolo-azecines interacts in the same way as the OH in **2b**. The influence on the affinity profile caused by the indole *N*-methyl group must rather be a steric than an electronic effect.

In general the SAR regarding the interaction of the HO- and the MeO-compounds with the D₁ receptor are similar for the dibenzo- and the benzindolo-derivatives. But the significant loss in affinity that occurs in the unsubstituted dibenzazecine **2c** by introducing a MeO-substituent (**2a**) was not found for the benz-indolo-azecine. Here the compound with a MeO-substitution at the indole moiety (**3a**) shows higher affinity than the unsubstituted **1**.

In conclusion: to investigate the influence of methoxylation, hydroxylation and indole-*N*-methylation, we synthesized five appropriate derivatives of the dopamine antagonist LE 300, measured the affinities for all human-cloned dopamine receptors and characterized them as antagonists or inverse agonists in a fluorescence calcium assay. These structural modifications partially improved affinities and changed selectivities. 'Serotonin-derived' compounds were superior to their

‘tryptamine-derived’ isomers. The one-pot reaction for both the indole-N-methylation and the ring expansion procedure under Birch conditions represents a novel synthetic strategy that might be useful for the preparation of further N-alkylated indolo-azecines. It might also be used for alkylating phenolic groups simultaneously.

Acknowledgements

We thank Bärbel Schmalwasser, Petra Wiecha and Heidi Traber for skillful technical assistance in performing the pharmacological assays.

References and notes

- Hamacher, A.; Weigt, M.; Wiese, M.; Hoefgen, B.; Lehmann, J.; Kassack, M. U. *BMC Pharmacol.* **2006**, *6*, 11.
- Enzensperger, C.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6408.
- Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760.
- Mohr, P.; Decker, M.; Enzensperger, C.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2110.
- Decker, M.; Schleifer, K.; Nieger, M.; Lehmann, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 481.
- Odasso, G.; Winters, G.; Schiatti, P.; Selva, D.; Nathansohn, G. *Farmaco* **1977**, *32*, 159.
- Witt, T.; Hock, F. J.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2079.
- Decker, M.; Lehmann, J. *Arch. Pharm. Life Sci.* **2003**, *336*, 466.
- Kassack, M. U.; Hoefgen, B.; Lehmann, J.; Eckstein, N.; Quillan, J. M.; Sadee, W. *J. Biomol. Screen.* **2002**, *7*, 233.
- Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099.
- 11-Methoxy-7-methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecine (**3a**): white foam, mp 160 °C. ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃): δ 2.6 (s, 3H, N-CH₃) 2.9–2.6 (m, 8H, H-5, 6, 8, 9), 3.8 (s, 3H, -OCH₃), 4.4 (s, 2H, H-15), 6.8 (dd, 1H, *J* = 2.5, 8.7 Hz, H-12), 6.95 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-10), 7.2 (m, 4H, H-2,3,4,13), 7.3 (m_c, 1H, H-1), 7.7 (s, 1H, -NH) ppm. GC/MS: *M* = 320 (79%), *M* = 275, 276 (32%), *M* = 262 (27%), *M* = 248 (32%), *M* = 173 (16%), *M* = 160 (53%), *M* = 58 (100%). Anal. (C₂₁H₂₄N₂O): C, N, H.
- 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecin-11-ol (**3b**): from isopropanol grey powder, mp 175–180 °C. ¹H NMR (250 MHz; methanol *d*₄): δ 2.2 (s, 3H, N-CH₃) 2.9–2.6 (m, 8H, H-5, 6, 8, 9), 4.2 (s, 2H, H-15), 6.65 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.6 Hz, H-12), 6.8 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-10), 7.1 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-13), 7.25 (m, 4H, H-2,3,4), 7.3 (m_c, 1H, H-1). ppm. GC/MS: *M* = 306 (85%), *M* = 262, 261 (37%), *M* = 234 (50%), *M* = 207 (30%), *M* = 160 (29%), *M* = 146 (29%), *M* = 58 (100%). Anal. (C₂₀H₂₂N₂O): C, N, H.
- 3-Methoxy-7-methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecine (**3c**): white powder, mp 252 °C (HCl salt). ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃): (free base) δ 2.6 (s, 3H, N-CH₃) 2.5 (m_c, 2H, H-5 or H-9), 2.6 (m_c, 4H, H-6 or H-8 and 5 or 9), 2.7 (m_c, 2H, H-6 or H-8), 2.8 (s, 3H, -OCH₃), 4.2 (s, 2H, H-15), 6.5 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-4), 6.6 (dd, 1H, *J* = 2.9; 8.4 Hz, H-2), 7.0 (m_c, 2H, H-11 and H-12), 7.1 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-10), 7.2 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, H-13), 7.3 (m_c, 1H, H-1), 7.6 (s, 1H, -NH) ppm. GC/MS: *M* = 320 (100%); *M* = 275 (35%); *M* = 262 (31%) *M* = 248 (35%); *M* = 217 (25%); *M* = 190 (28%); *M* = 143 (26%). Anal. (C₂₁H₂₅N₂OCl): C, N, H.
- 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecin-3-ol (**3d**): off-white powder, mp 135 °C. ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃): δ 2.3 (s, 3H, N-CH₃), 2.5 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-5 or H-9), 2.6 (dd, 2H, *J* = 5.2 Hz, H-5 or H-9), 2.7 (m_c, 2H, H-6 or H-8), 2.8 (m_c, 2H, H-6 or H-8), 4.2 (s, 2H, H-15), 6.5 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-4), 6.6 (dd, 1H, *J* = 2.9; 8.2 Hz, H-2), 7.0 (m_c, 2H, H-11 and H-12), 7.05 (m_c, 1H, H-10 or H-13), 7.1 (m_c, 1H, H-10 or H-13), 7.3 (m_c, 1H, H-1), 7.7 (s, 1H, -NH) ppm. GC/MS: *M* = 306 (100%); *M* = 261 (45%); *M* = 248 (41%); *M* = 234 (60%); *M* = 176 (48%); *M* = 143 (53%). Anal. (C₂₀H₂₂N₂O): C, N, H.
- 11-Methoxy-7,14-dimethyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecine hydrochloride (**3e**): off-white solid, mp 226–242 °C (slow decomposition). ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H, N-CH₃), 2.53–2.46 (m, 4H, H-6 and H-8), 2.8–2.73 (m, 4H, H-5 and H-9), 3.51 (s, 3H, indole-N-CH₃), 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 4.4 (s, 2H, H-15), 6.85–6.8 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.4 Hz, H-12), 6.93–6.94 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-10), 7.02–7.33 (m, 5H, H-1, H-4), 7.1 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-13) ppm. GC/MS: *M* = 334 (100%); *M* = 290 (18%); *M* = 276 (57%); *M* = 262 (82%); *M* = 229 (80%); *M* = 187 (34%); *M* = 174 (65%); *M* = 160 (34%). Anal. (C₂₂H₂₇N₂OCl): C, N, H.
- [³H]SCH 23390 and [³H]spiperone were used as radioligands at the D₁-like and D₂-like receptor family, respectively. Incubation at 27 °C was terminated after 90 min by rapid filtration with a Perkin-Elmer Mach III harvester. At least two independent experiments were carried out, each in triplicate. *K_i* values were calculated from IC₅₀ values, applying the equation of Cheng and Prusoff,¹⁰ and are given in nanomolar units (Table 1).

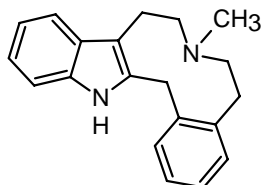
Publikation 5

Dopamine/serotonin receptor ligands, part 13: Homologization of a benzindoloazecine-type dopamine receptor antagonist modulates the affinities for dopamine D₁- D₅ receptors

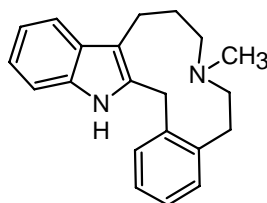
Christoph Enzensperger and Jochen Lehmann

Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49 (21), 6408 - 6411

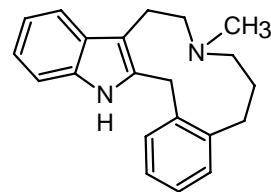
In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Ringerweiterung vom Zehn- zum Elfring anhand der Benzindoloazecine untersucht. Dabei wurde erstmals festgestellt, dass das Isomer, bei dem die Ringerweiterung benachbart zum Benzen durchgeführt wurde, dem anderen Isomer bezüglich der Affinität überlegen ist.



K_i at D₁/D₅ = 1,9/7,5nM



K_i at D₁/D₅ = 164/92nM



K_i at D₁/D₅ = 2,2/0,6 nM

Eigenanteil:

Synthese und Charakterisierung aller Verbindungen, sowie Aufstellen der Struktur-Wirkungsbeziehungen. Erstellen des Manuskripts.

Brief Articles

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 13¹: Homologization of a Benzindoloazecine-Type Dopamine Receptor Antagonist Modulates the Affinities for Dopamine D₁–D₅ Receptors

Christoph Enzensperger and Jochen Lehmann*

Institut für Pharmazie, Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Philosophenweg 14, D-07743 Jena, Germany

Received February 23, 2006

Enlarging the 10-membered ring of 7-methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5H-indolo[3,2-f][3]benzazecine (**1**, LE 300) yielded two homologue antagonists. Their affinities and inhibitory activities at D₁–D₅ receptors were measured by radioligand binding experiments and a functional Ca²⁺ assay. Compared to **1**, phenylpropyl homologue **3** was superior in selectivity and affinity for the D₅ subtype ($K_i = 0.6$ nM), whereas the affinity of the indolylpropyl homologue **2** for all subtypes decreased. Compounds **2**, **3**, **10**, **11**, **17**, and **18** are derivatives of novel heterocyclic ring systems.

Dopaminergic transmission plays a key role in locomotion, emotion, cognition, and endocrinal secretion. “Azecine-type” dopamine receptor antagonists such as **1** (LE 300)^{2–6} and its dibenzo-analogues^{1,6} were found to show nanomolar, subnanomolar, and even picomolar⁶ affinities predominantly for the D₁ and D₅ subtypes. The unique pharmacological profiles and the novelty of these mid-sized heterocycles as potential antidopaminergic drugs prompted us to conduct further SAR studies in which we expanded the central ring from 10 to 11.

Using the antidopaminergic compound **1** as the lead, we enlarged the size of the central heterocycle but maintained its basic features; two arylalkylamine moieties are made moderately rigid by being incorporated into a midsize heterocycle, with the two aromatic systems separated by a methylene group (Figure 1). As a result of the asymmetry of the resulting azacycloundecenes, the two possible isomers **2** and **3** had to be considered as target compounds.

Replacement of tryptamine in compound **1** with homo-tryptamine **5** leads to **2**. The synthesis was conducted similarly to that of **1**⁵ by using **5** instead of tryptamine as the starting material. Compound **5** was synthesized from the chloride of 3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid by treating the compound with concentrated aqueous ammonia⁷ and reducing the resulting amide **4** by adding lithium aluminum hydride⁸ (Scheme 1). The second starting material **6** was prepared by an ultrasound-assisted oxidation⁹ of isochromane with potassium permanganate. Improving previous protocols, we activated **6** by converting it with PCl₅ into the corresponding ω -chloro acid chloride **7**.¹⁰ The reaction of **5** and **7** yielded a mixture of chloroethylbenzamide **8** and lactam **9**. Because both compounds are expected to be cyclized with POCl₃, the mixture was subjected to ring closure and reduction of the cyclic iminium salt using NaBH₄ without prior separation, and the pentacyclic homoquinolizine derivative **10** was obtained (Scheme 1). Compound **10** was conclusively quaternized with methyl iodide and “opened” by treatment with sodium in liquid ammonia to yield the target molecule **2**.

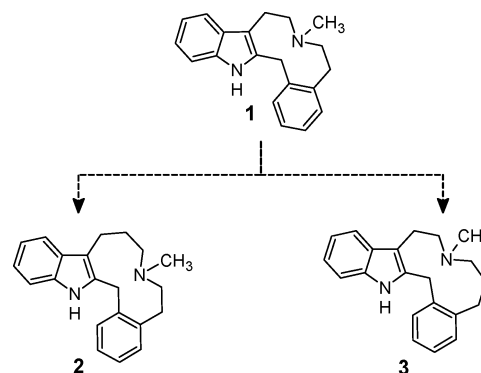


Figure 1. Lead compound **1** and its homologues **2** and **3**.

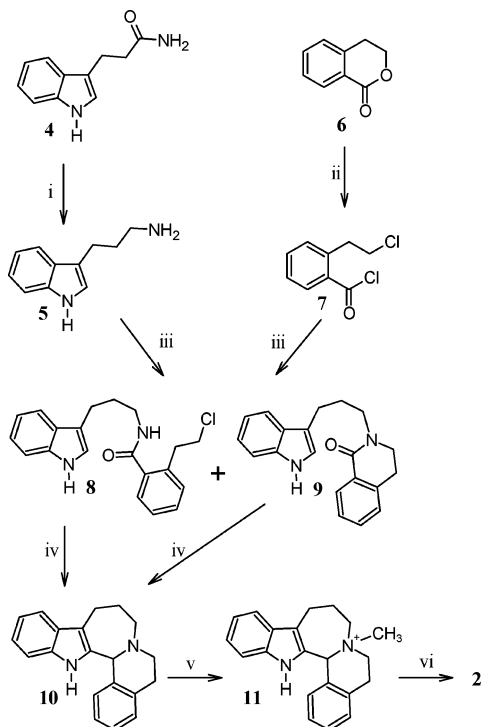
Lactone **15** served as the 3-carbon source for the preparation of homologue **3**. Ketone **12** was brominated to give the irritant and lacrimatory α -bromo ketone, which was directly treated with pyridine.¹¹ The resulting pyridinium salt **13** was heated with an aqueous solution of NaOH and subsequently neutralized to yield **14**. Vacuum pyrolysis of this betaine produced the desired lactone **15** (Scheme 2).¹²

Bischler Napieralski ring closure of compound **16**, obtained from lactone **15** and tryptamine, and subsequent reduction of the cyclic iminium salt by NaBH₄ yielded the pentacyclic precursor compound **17**. Methyl iodide in acetonitrile gave the quaternary salt **18**, which was cleaved to the target compound **3** by treatment with sodium in liquid ammonia (Scheme 2).

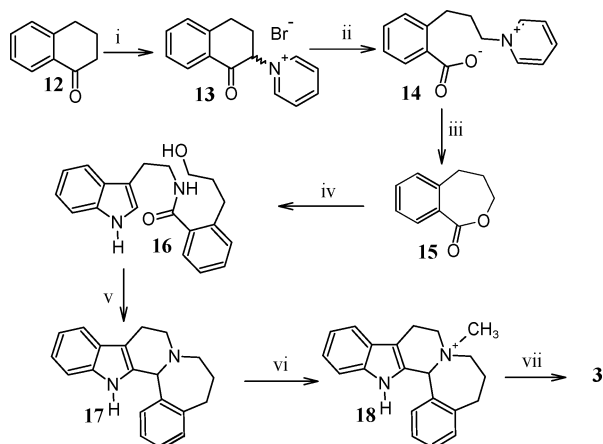
Both homologues **2** and **3** of **1** as well as their pentacyclic precursor molecules **10** and **17** were screened for their binding affinities for all human-cloned dopamine receptor subtypes by radioligand binding studies, following the protocol previously described,¹³ but in a 96-well format. Additionally, their inhibitory activity was determined in a calcium fluorescence assay developed and established in our group.¹⁴ Solubility problems did not occur. D₁, D_{2L}, D₃, D_{4,4}, and D₅ receptors were stably expressed in HEK 293 or CHO cells.

[³H]SCH 23390 and [³H]spiperone were used as radioligands at the D₁-like and D₂-like receptor family, respectively. Incubations at 27 °C were terminated after 90 min by rapid filtration

* To whom correspondence should be addressed. Phone: +49 3641 949800. Fax: +49 3641 949802. E-mail: j.lehmann@uni-jena.de.

Scheme 1^a Synthesis of 7-Methyl-5,6,7,8,9,10,15,16-octahydro-indolo[3,2-g][3]benzazacycloundecine (**2**)

^a Reagents and conditions: (i) LiAlH₄, dry THF, ice cooling, then reflux, 3 h; (ii) PCl₅, distillation; (iii) NEt₃, CH₂Cl₂, rt, 24 h; (iv) (1) POCl₃, MeCN, reflux, 72 h; (2) NaBH₄, ice cooling, MeOH, 1 h; (v) MeI, MeCN, rt, 5 days; (vi) Na⁰, liq NH₃, -40 °C, 10 min.

Scheme 2^a Synthesis of **3**

^a Reagents and conditions: (i) (1) Br₂, Et₂O, -20 °C - rt, 3 h; (2) pyridine, rt, 2 weeks; (ii) (1) 2 N NaOH, reflux, 30 min; (2) HCl adj to pH 7; (iii) pyrolysis at 14 mbar; (iv) tryptamine, toluene, reflux, 24 h; (v) (1) POCl₃, MeCN, reflux 4 h; (2) NaBH₄, ice cooling, MeOH, 1 h; (vi) MeCN, MeI, 40 °C, 2 h; (vii) Na⁰, liq NH₃, -40 °C, 10 min.

with a Perkin-Elmer Mach III harvester. At least two independent experiments were carried out, each in triplicate. *K*_i values were calculated from IC₅₀ values by applying the equation of Cheng and Prusoff¹⁵ and are given in nanomolar units (Table 1).

The 11-membered homologues **2** and **3** differ significantly with regard to their affinities for the dopamine receptor subtypes. Compared to the lead compound **1**, the compound with the ring enlargement next to the indole moiety (**2**) showed a decrease in affinities for all of the receptor subtypes, most predominantly for D₁ by a factor of 80, for D₃ by a factor of 20, for D₅ by a

factor of 12, and for the D₂ receptor with only a 3-fold drop in affinity. (Table 1). Maintaining the tryptamine template and elongating phenylethyl to phenylpropyl (**3**) showed to be much more favorable. Apart from the D₃ subtype, **3** either showed the same affinity as or higher affinity than the lead compound **1**. Surprisingly, the affinity of the phenylpropyl homologue **3** for D₅ increased from *K*_i = 7.5 nM (lead compound **1**) to *K*_i = 0.61, displaying a 3.5-fold selectivity with regard to D₁.

Compounds **2** and **3**, as well as the precursor compounds **10** and **17**, include identical structural elements. In preliminary screening experiments, no affinities (radioligand displacement) or inhibitory activities (functional Ca²⁺ assay), were found (*K*_i > 10 μM) for **10** and **17**, which confirms the hypothesis that only a very moderate rigidization, resulting from the incorporation of two arylalkylamine moieties into a mid-sized heterocycle, leads to high-affinity ligands. The functional calcium assay showed that compounds **1**, **2**, **3**, **10**, and **17** did not increase the intramolecular calcium concentration, which proves the absence of any agonistic activity. Concentration-dependent suppression of the calcium signal, induced by a standard agonist (SKF 38393 for D₁ and D₅ and quinpirole for the D₂ receptor) produced a sigmoidal curve that describes the inhibitory activity of the compounds.¹⁴ Compounds **1**, **2**, and **3** are either inverse agonists or antagonists; compounds **10** and **17** are inactive.

The *K*_i values obtained from the calcium assay (Table 2) generally seem to be somewhat higher than those obtained from the radioligand displacement experiments. Only for the D₂ subtype were the *K*_i values derived from the functional calcium assay found to be significantly lower, indicating a higher inhibitory activity at this binding site than to be expected from the affinity measured by the radioligand experiment. Surprisingly, compounds **1** and **3** at D₁ are equal in affinity, whereas **3** is 20-fold more potent than **1** in the calcium data. It has to be pointed out that radio ligand binding is performed in a 90 min equilibrium, whereas the calcium signal induced by addition of the agonist is generated within seconds. No further explanation for discrepancies between both assays can be given at present.

The results demonstrate that the biological activities of the 11-membered homologues are sensitive to the area of ring expansion. Replacing the 2-indolyethyl with a 3-indolylpropyl moiety generally decreases the affinities (D₁, D₃, D₅) by 1–2 orders of magnitude, whereas replacing the 2-phenylethyl part with 2-phenylpropyl enhances the affinities for all receptors, with the exception of D₃, but most remarkably for D₅, where compound **3** was shown to be a novel nanomolar to subnanomolar fairly selective ligand for the dopamine D₁/D₅ receptor family. Furthermore, compound **3** exhibits some selectivity toward D₅ in the radioligand binding studies, but not in the functional assay. These findings suggest that the optimal distance of the indole moiety to the nitrogen is measured by a two-carbon chain, which has to be confirmed in future investigations.

Experimental Section

2-(3-Hydroxypropyl)-N-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]benzamide (16**):** Under an inert atmosphere and protected from light, (20 mmol) **15** and (30 mmol) tryptamine in 6 mL of toluene were refluxed for 24 h. The solvent was removed and the residue partitioned between CH₂Cl₂ and 2 N HCl. The organic layer was dried (MgSO₄) and decolorized with charcoal. Evaporation yielded **16**. (42%).

Condensation of Amine 5 with Acid Chloride 7: A solution of 25 mmol **7** in 50 mL CH₂Cl₂ is slowly added to a stirred solution of 25 mmol **5** and 75 mmol NEt₃ in 300 mL CH₂Cl₂ under nitrogen and protected from light. The solution is stirred overnight, concentrated to about 150 mL under reduced pressure, and washed

Table 1. Affinities (K_i , nM) for Dopamine Receptor D₁–D₅ Subtypes Determined by Radioligand Binding Experiments

compd	K_i (nM)				
	HEK D ₁	CHO D _{2L}	CHO D ₃	CHO D _{4.4}	HEK D ₅
1 (LE-300)	1.9 ± 0.9 ^a	44.5 ± 15.8 ^a	25.9 ^b	108 ± 39 ^a	7.5 ± 0.3 ^a
2 (LE-CE-580)	163.5 ^b	143 ± 127 ^a	521 ± 239 ^a	184 ^b	92 ^b
3 (LE-CE-560)	2.2 ^b	14.5 ^b	277.5 ^b	98.4 ^b	0.61 ^b
10	NA ^c	NA ^c	NA ^c	NA ^c	NA ^c
17	NA ^c	NA ^c	NA ^c	NA ^c	NA ^c

^a K_i values are the means of three experiments, performed in triplicate ± SEM. ^b K_i values are the means of two experiments, performed in triplicate. ^c NA = no activity. Less than 70% radioligand displacement of a 10⁻⁵ M solution.

Table 2. Inhibitor Activities (K_i , nM) at Dopamine Receptor D₁, D₂, and D₅ Subtypes Generated by a Functional Calcium Assay

compd	K_i (nM)		
	HEK D ₁	HEK D _{2L}	HEK D ₅
1	60.4 ± 20.4 ^a	19.0 ± 11.7 ^a	12.7 ± 6.35 ^a
2	304 ^b	38 ^b	71.6 ^b
3	2.8 ± 2.4 ^a	1.5 ^b	2.8 ^b
10	NA ^c	NA ^c	NA ^c
17	NA ^c	NA ^c	NA ^c

^a K_i values are the means of three experiments, each including six values ± SEM. ^b K_i values are the means of two experiments, each including six values. ^c NA = no activity.

with 2 N HCl (3 × 50 mL) and 2 N NaOH (1×). The organic layer is separated, dried over MgSO₄, and evaporated to dryness. TLC from CHCl₃/MeOH 9:1 showed no starting materials but two new spots of **8** and **9**.

General Method for the Cyclization/Reduction Steps to **10 and **17**:** Under an inert atmosphere and protected from light, the benzamide **16** or the mixture of **8** and **9**, respectively, is refluxed in POCl₃/MeCN 1:13 v/v for 4 h (**17**) and 20:1 for 72 h (**10**). The solvents are removed under reduced pressure. The residue is purified by repeatedly leaching out the impurities and remaining POCl₃ first with boiling petroleum ether (40–60), next with diethyl ether, and last with toluene. The washings are discarded, and to the residue dissolved in methanol, NaBH₄ is added slowly. After refluxing for several hours, the solvent is evaporated to dryness, portioned between water and CHCl₃, and extracted several times with CHCl₃. After drying (MgSO₄) and evaporating, the bases are isolated as their hydrochloric salts (diethyl ether and ethereal HCl).

General Method for the Quaternization of the Tertiary Amines: A 10-fold molar excess of methyl iodide is added to a stirred solution of **10** or **17**, respectively, in acetonitrile or acetone. The mixture is stirred at room temperature for several days. Precipitated solids are removed by filtration and dried under vacuum. The yield is about 90%.

Ring Opening: General Procedure: A 100-mL three-neck flask equipped with a balloon as an overflow tank was cooled in a liquid nitrogen bath. Ammonia was condensed into this flask until it was 2/3 filled. The cooling bath was removed and the ammonia was allowed to liquefy and stir. To this solution, 300 mg (0.7 mmol) **11** or 120 mg (0.28 mmol) **18**, respectively, was added without any solvent. Pieces of sodium with the dimension of about a rice grain were added to this stirred reaction mixture until the developing blue color was maintained for 10–15 min. The blue color was quenched by the addition of a drop of satd NH₄Cl. The ammonia was evaporated under a stream of nitrogen and the residue was treated with 5 mL of water and 15 mL of diethyl ether and stirred until two clear phases formed. The ethereal phase was separated, dried over MgSO₄, and evaporated to dryness under reduced pressure to yield **2** as white foam and **3** as a colorless oil,

respectively, which were converted into their HCl salt from diethyl ether with ethereal HCl. Yields: 82% for **3** and 93% for **2**, respectively.

Acknowledgment. We thank Bärbel Schmalwasser, Petra Wiecha, and Heidi Traber for skillful technical assistance performing the pharmacological assays.

Supporting Information Available: Synthetic procedures and spectral characterization for compounds **2**–**18**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- Mohr, P.; Decker, M.; Enzensperger, C.; Lehmann, J. Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 12: SAR Studies on Hexahydrodibenz[*d,g*]azecines Lead to 4-Chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecine-3-ol, the First Picomolar D₅-selective Dopamine Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2110–2116.
- Decker, M.; Lehmann, J. Dopamine Receptor Ligands. 11: LE-300—New Results on Its Ability to Antagonize the Discriminative Effect of Cocaine. *Pharmazie* **2006**, in press.
- Decker, M.; Schleifer, K.-J.; Nieger, M.; Lehmann, J. Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 8: The Dopamine Receptor Antagonist LE 300—Modelled and X-ray Structure Plus Further Pharmacological Characterization, Including Serotonin Receptor Binding, Biogenic Amine Transporter Testing and in Vivo Testings. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 481–489.
- Kassack, M. U.; Höfgen, B.; Decker, M.; Eckstein, N.; Lehmann, J. Functional Characterization and Structure of LE300, a Benz[*d*]indolo[2,3-*g*]azecine, Reveals a Novel and Selective Nanomolar Human D₁-Like Receptor Antagonist. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, *366*, 543–550.
- Witt, T.; Hock, F. J.; Lehmann, J. 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5H-benz[*d*]indolo[2,3-*g*]azecine, a New Heterocyclic System and a New Lead Compound for Dopamine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2079–2081.
- Höfgen, B.; Decker, M.; Mohr P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R. Kassack, M. U.; Lehmann, J. Dopamin/Serotonin Receptor Ligands. 10: SAR Studies on Azecine-Type Dopamine Receptor Ligands by Functional Screening at Human Cloned D₁, D_{2L}, and D₅ Receptors with a Microplate Reader Based Calcium Assay Lead to a Novel Potent D₁/D₅ Selective Antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760–769.
- Crosby, D. G.; Byond, J. B.; Johnson, H. E.; Indole-3-alkanamides; *J. Org. Chem.* **1960**, *25* 1826–1827.
- Majima, R.; Hoshino, T. Synthet. Vers. in d. Indol-Gruppe (Synthetic Experiments in the Field of Indoles). *Berichte* **1925**, *58*, 2043–2046.
- Markgraf, J. H.; Choi, B. Y. Oxidation of Benzyl Ethers via Phase Transfer Catalysis. *Synth. Commun.* **1999**, *29* (14), 2405–2411
- Odasso, G.; Winters, G. Idrazidi Ciclici (Cyclic hydrazides). *Farmaco* **1977**, *32*, 159–172.
- Krollpfeiffer, F.; Müller, A. Über Phenacylpyridinium-verbindingen (About Phenacylpyridinium Compounds). *Berichte* **1935**, *68*, 1169–1177.
- Davies, S. G.; Whitam, G. H. Indane-3a,4-oxide: Formation by Isomerisation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1479–1481.
- Decker, M.; Lehmann, J. Dopamine Receptor Ligands. 7: Novel 3-Substituted 5-Phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azepino-[4,5-*b*]indoles

- as Ligands for the Dopamine Receptors. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2003**, 336, 466–476.
- (14) Kassack, M. U.; Höfgen, B.; Lehmann, J.; Eckstein, N.; Quillan, J. M.; Sadee, W. Functional Screening of G Protein-Coupled Receptors by Measuring Intracellular Calcium with a Fluorescence Microplate Reader. *J. Biomol. Screening* **2002**, 8, 233–246.
- (15) Cheng, Y.; Prusoff, W. Relationship between the Inhibition. Konstant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 Per Cent Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099–3108.

JM060213K

Supporting Information

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands. 13¹: Homologization of a Benzindoloazecine-Type Dopamine Receptor Antagonists Modulates the Affinities for Dopamine D₁-D₅ Receptors

Christoph Enzensperger and Jochen Lehmann

The supporting Information contains experimental procedures and analytical data (NMR, GC/MS, IR).

Experimental procedures:

General methods: Melting points are uncorrected and were measured in open capillary tubes, using a Gallenkamp melting point apparatus. ¹H and ¹³C-NMR spectral data were obtained from a Bruker Avance 250 spectrometer (250 MHz) and Avance 400 spectrometer (400 MHz), respectively. Elemental analysis were performed on a Hereaus Vario EL apparatus. TLC was performed on silica gel F254 plates (Merck). MS data were determined by GC/MS, using a Hewlett Packard GCD-Plus (G1800C) apparatus (HP-5MS column; J&W Scientific).

3-(1*H*-indol-3-yl)propanamide (4): Mp.: 123°C, 133°C (Lit⁷); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): •: 2.5 – 2.7 (t, *J* = 6, 2H); 2.8 – 3.1 (t, *J* = 6, 2H); 6.3–6.6 (s, br, 2H); 6.8 – 7.2 (m, 3H); 7.25 – 7.42 (d, *J* = 5, 1H); 7.6 (d, *J* = 5, 1H); 10.0 (s, br, 1H).

3-(1*H*-indol-3-yl)propylamine (5): Mp.: 58°C, 60–64°C (Lit⁸); ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): •: 1.6 – 1.8 (qin, *J* = 6, 2H); 1.8 – 2.4 (s, br, 2H); 2.5 – 2.8 (m, *J* = 6, 4H); 6.8–7.2 (m 3H); 7.3 (d, *J* = 7.5, 1H); 7.5 (d, *J* = 7.5, 1H); 10.8 (s, br, 1H).

3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one (6): Modified procedure of Lit⁹: To a stirred solution of 15 g (114 mmol) 3,4-dihydro-1*H*-isochromene (isochromane) and 7.6 g (34 mmol) of TEBA (triethylbenzylammonium chloride) in 200 mL CH₂Cl₂ there was added 53 g (333mmol) of finely grounded potassium permanganate. The reaction mixture was refluxed 24 h in an usual ultrasonic bath. After cooling the mixture was filtered and the filtercake washed with several portions of CH₂Cl₂. The pooled organic extracts were washed with 20% sodium sulfite solution until all purple color disappeared. The solution was filtered again, the organic phase separated, the aqueous phase acidified with H₂SO₄ and extracted three times with CH₂Cl₂. The pooled organic layers were dried over MgSO₄, evaporated to dryness and distilled under reduced pressure at 96°C (1.2 mbar) to yield 11.8 g of 3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-one as a colorless oil that solidified upon storage in a refrigerator, when sufficiently pure. Yield: 11.8 g (70%); Bp.: 96°C (1.2² mbar), 96°C (1.9² mbar) (Lit⁹); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): •: 2.9 – 3.1 (t, *J* = 7.5, 2H); 4.4 – 4.5 (t, *J* = 7.5, 2H); 7.15 – 7.22 (d, *J* = 7.5, 1H); 7.28 – 7.38 (t, *J* = 7.7, 1H); 7.42–7.51 (t, *J* = 7.5, 1H); 7.97 – 8.06 (d, *J* = 7.7, 1H). The absence of a singlett at 4.7 ppm indicates the absence of the starting material.

2-(2-chloroethyl)benzoyl chloride (7): Bp.: 130 – 137°C at ~ 20 mbar (water jet pump), 104 – 108°C at 0.8torr (Lit¹⁰); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): •: 3.35 – 3.42 (t, *J* = 6.9, 2H); 3.72 – 3.82 (t, *J* = 6.9, 2H); 7.38 – 7.44 (ddd, *J* = 7.6, 0.95, 0.33, 1H); 7.44 – 7.53 (dt, *J* = 7.6, 1.4, 1H) 7.59 – 7.68, (dt, *J* = 7.6, 1.4, 1H) 8.28 – 8.32 (dd, *J* = 7.9, 1.2, 1H).

1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)pyridinium bromide (13): Simplified procedure according Lit¹¹: A solution of 22.9 mL (171 mmol) of tetralone (**12**) in 350 mL diethylether was cooled in a NaCl/ice bath to about –10°C. Under stirring 8.9 mL (175 mmol) elemental bromine were slowly added. After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to come to room temperature and stir for additional 3 h. From the clear and slightly yellowish solution the ether was stripped off to leave a very skin irritant reddish brown oil which was dissolved in 100 mL pyridine without prior purification. After 48 h the brownish crystals were filtered off. Recrystallisation from methanol / diethylether provided after drying 42 g of a crème-colored product with a mp. 148°C. Yield: 42g (78%) ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): •: 2.68 – 2.80 (m, 1H); 2.95 – 3.05 (m, 1H); 3.2 – 3.5 (mc, 2H); 6.4 (dd, *J* = 13.7, 4.4, 1H); 7.42 – 7.58 (m, 2H); 7.72 (dt, *J* = 7.3, 1.3, 1H); 7.95 – 8.00 (dt, *J* = 7.3, 1.3, 1H); 8.3 (dt, *J* = 6.9, 1.3, 2H); 8.75 – 8.82 (dt, *J* = 6.9, 1.3, 1H); 9.18 – 9.21 (dd, *J* = 6.9, 1.3, 2H).

2-(3-pyridinium-1-ylpropyl)benzoate (14): Modified procedure according Lit.¹²: A stirred solution of 37 g (122 mmol) of 1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)pyridinium bromide (**13**) in 350 mL 2N NaOH was heated to reflux for 1 h. During this time the precipitated orange crystals formed a brown solution. After the pH was adjusted to 7 with HCl, the water was distilled off under reduced pressure as far as possible. Further drying was accomplished in a wide beaker in a vacuum oven containing P₂O₅. The tarry residue was taken up with ethanol and the precipitated NaCl was filtered off and washed with ethanol. Evaporation yielded a black glass of the betaine in sufficient purity for the following step. An

analytical sample could be recrystallized from diethylether / ethanol producing beige crystals. Yield: 18 g (60.5%) ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): • 2.23 – 2.32 (quin, *J* = 7.5, 2H); 2.88 – 2.94 (t, *J* = 7.5, 2H); 4.66 – 4.72 (t, *J* = 7.5, 2H); 7.08 – 7.21 (m, 3H); 7.54 – 7.57 (d, *J* = 7.5, 1H); 8.07 – 8.13 (t, *J* = 7.5, 2H); 8.54 – 8.60 (t, *J* = 7.5, 1H); 9.17 – 9.19 (d, *J* = 7.5, 2H).

4,5-dihydro-2-benzoxepin-1(3H)-one (15): According Lit.¹²: In a short distillation apparatus with water-cooling and ice cooling of the collecting flask, 24 g (0.1 mol) of the glassy betaine (**14**) together with some boiling stones were placed and about 14 mbar vacuum were applied. Distillation was conducted carefully with an open flame burner until the distillate became very tan. The distillate was dissolved in diethylether and extracted with 2N HCl until the pyridine, together with the tan color, largely disappeared. When the organic layer was still dark, it was successfully decolorized by boiling with charcoal in diethylether. After drying over MgSO₄ the ether was stripped off. The residue either crystallized spontaneously or could be recrystallized from petroleum ether (40-60) to yield large colorless crystals. Yield: 8.1 g (50%); mp.: 53°C, 53 – 55°C reported; ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): 2.02 – 2.15 (quin *J* = 8, 2 H); 2.82 – 2.89 t, (*J* = 9.0, 2H); 4.1 (t, *J* = 7.8, 2H); 7.16 – 7.20 (d, *J* = 9.1, 1 H); 7.28 – 7.36 (dt, *J* = 9.3, 1.8, 1H); 7.40 – 7.48 (dt, *J* = 7.9, 1.9, 1H); 7.65 – 7.69 (dd, *J* = 9.3, 1.8, 1H).

2-(3-hydroxypropyl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]benzamide (16): A solution of 3.24 g (20 mmol) **15** and 4.80 g (30 mmol) tryptamine in 6 mL toluene were refluxed under nitrogen in an aluminum foil wrapped flask for 24 h. After removal of the volatiles the residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed several times with 2N HCl. The organic layer was dried over MgSO₄ and decolorized by boiling with charcoal. After evaporation of the solvent, and storage in the refrigerator 2.73 g of **16** formed as brick-red crystals. Yield: 2.73 g (42 %); m.p.: 86 – 88°C; IR (KBr): 3347, 3287, 3224, 3081, 2929, 2879, 1609, 1551, 741; ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): • 1.85 - 1.95 (quin *J* = 6.4, 5.5, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.81 – 2.86 (t, *J*=6.4, 2H, ar-CH₂-); 3.09 – 3.14 (t, *J* = 6.6, 2H, indole-CH₂-); 3.46 – 3.51 (t *J* = 5.5, 2H -CH₂-OH); 3.78 – 3.86 (q, *J* = 6.6, 2H -CH₂-NH); 6.05 – 6.19 (t, br, 1H, NH); 7.1 – 7.4 (m, 8H arom.); 7.63 – 7.67 (dd, *J* = 7.75, 0.45, 1H, indolic H4); 8.4 (s, br, 1H, indole NH); Anal. (C₂₀H₂₂N₂O₂) C,H,N.

6,7,9,10,15,15b-hexahydro-5H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a][2]benzazepine (17): Under nitrogen and in an aluminum foil wrapped flask there were 11 mL of POCl₃ added to a stirred solution of 2.6 g (8.5 mmol) **16** in 150 mL acetonitrile. The mixture was refluxed for 4h and was allowed to return to room temperature over night. All volatiles were removed under reduced pressure as good as possible. To remove the remaining POCl₃, the residue was vigorously stirred with petroleum ether (40-60), which dissolved POCl₃, but not the product, was then discarded. This washing was repeated until most of the POCl₃ had disappeared. The oil was further purified by boiling in diethylether and decanting off the ether. The same procedure was conducted with toluene instead of diethylether. After this washing procedure, the residue was dissolved in 200 mL MeOH. Under cooling 2 g of NaBH₄ were added in small portions. After the addition was completed, the mixture was refluxed for 3 h. The suspension was evaporated to dryness, taken up with water and extracted several times with CHCl₃. The crude **17** was obtained after drying (MgSO₄) and evaporating the CHCl₃ layer. Further purification was conducted by forming a HCl salt from diethylether with ethereal HCl and recrystallizing the residue from ethanol/diethylether. After storage in the refrigerator 370 mg of big beige crystals formed and were filtered off. From the mother liquor additional 158 mg of product **17** could be obtained. The freebase could be obtained as a white foam by dissolving the HCl-salt in boiling water, adding 2N NaOH, extraction with CHCl₃, drying the organic layer over MgSO₄ and evaporation under reduced pressure. Yield: 528 mg (19%) mp: 265-280°C (hydrochloric salt) and 157 - 160°C (free base); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): • 1.3 – 2.3 (mc, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.6 – 2.9 (mc, 7H, aliph.); 3.1 – 3.3 (mc, 1H); 5.2 (s, 1H, methin H), 6.48 (d, *J* = 7.4, arom. H1); 6.94 – 7.03 (mc, 1H, arom.); 7.04 – 7.13 (mc, 4H, arom.); 7.15 – 1.20 (mc, 1H, arom.); 7.46 – 7.52 (mc, 1H, arom.); IR (KBr): base: 3438, 3216, 2893, 2551, 1626, 1460, 739; GC/MS base: 99.9 % purity, m/z= 288 (100%); 287 (100%); 259 (18%); 244 (14%); 230 (23%); 217 (21%); 197 (42%); 144 C₁₀H₁₀N⁺ (24%) 130 C₉H₈N⁺ (27%); 115 (26%); Anal. (C₂₀H₂₀N₂ x ½ H₂O) H,N; C: calcd.: 80.77, found: 80.20.

5,8,9,10,15,15b-hexahydro-6H-indolo[2',3':3,4]azepino[2,1-a]isoquinoline (10): To a stirred solution of 4.3 g (25 mmol) **5** and 10.3 mL (75 mmol) NEt₃ in 300 mL CH₂Cl₂, there was slowly added under nitrogen in an aluminum foil wrapped flask a solution of 5.0 g (25 mmol) **7** in 50 mL CH₂Cl₂ dropwise. After the addition was complete, the solution was stirred overnight, it was concentrated to about 150 mL under reduced pressure, washed 2N HCl (3x 50ml) and once with 2N NaOH. The organic layer was separated, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. TLC from CHCl₃/MeOH 9:1 showed no starting materials, but two new spots of **8** and **9**. This mixture was dissolved in 15 mL acetonitrile and 300 mL POCl₃ and refluxed under nitrogen in an aluminum foil wrapped flask for 72 h. After this time all volatiles were evaporated under reduced pressure as far as possible. Remaining POCl₃ was several times leached out with petroleum ether (40-60). Other impurities could be successfully removed by repeated boiling with diethylether and toluene, and discarding the solvent, as described for the synthesis of **17**. The dark and oily residue was dissolved in 300 mL methanol and under stirring and cooling there was added 12 g NaBH₄ in small portions. After the addition was complete, the mixture was refluxed for 1 h, evaporated to dryness, dissolved in water and extracted with CHCl₃. The pooled organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to yield 80% GC pure **10** as a tan oil. This oil was dissolved in 5 mL isopropanol and 5 mL diethylether and treated with ethereal HCl. The precipitated hydrochloric salt of **10** was dissolved in methanol and refluxed with charcoal. Filtration and evaporation yielded 1.1 g **10** as an off white powder of the hydrochloric salt. For the extraction of the free base, the hydrochloric salt was dissolved in boiling water, treating with 2N NaOH and extraction with CH₂Cl₂. Drying over MgSO₄ and evaporation to dryness gave **10** as an amber powder. Yield: 1.1 g (13%) 75 - 78°C for the free base; ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): • 1.60 – 1.93 (mc, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.6 – 3.1 (mc, 7H, aliph.); 3.4 – 3.5 (mc, 1H); 5.39 (s, 1H, methin H), 6.95 – 7.25 (mc, 7H, arom.); 7.42 – 7.49 (mc, 1H, arom.); IR

(KBr): base 3438, 3211, 2551, 1460, 739; GC/MS base: 98.7 % purity, m/z= 288 (100%); 287 (72%); 259 (36%); 245 (27%); 230 (26%); 217 (27%); 158 (24%) 145 (53%); 130 C₉H₈N⁺ (55%); 115 (27%); Anal. (C₂₀H₂₀N₂ x ½ H₂O) C,H,N.

7-methyl-5,8,9,10,15,15b-hexahydro-6H-indolo[2',3':3,4]azepino[2,1-a]isoquinolin-7-ium iodide (11): To a stirred solution of 467 mg (1.62 mmol) of the free base **10** in 5 mL of acetonitrile there was added 0.5 mL of methyl iodide. After three days, the formed solid was removed by filtration to yield 650 mg **11** of amber crystals. Yield: 650 mg (93%) mp.: 264 - 275 °C; IR (KBr): 3439, 3202, 1707, 1448, 754; ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): • 1.94 - 2.03 (mc, 1H, aliphatic); 2.20 - 2.41 (mc, 2H, aliphatic); 3.02 - 3.09 (mc, 1H, aliphatic); 3.15 (s, 3H, N-CH₃); 3.30 - 3.49 (mc, 2H, aliphatic); 3.73 - 4.11 (mc, 4H, aliphatic); 6.1 (s, 1H, methin H); 6.41 - 6.45 (d, 1H, *J* = 7.8, benzene H1); 7.04 - 7.10 (dt, *J* = 7.0, 1.1, 1H, indolic); 7.15 - 7.23 (m, 2H, aromatic); 7.39 - 7.47 (m, 3H, aromatic); 7.56 - 7.59 (d, 1H, *J* = 7.8, benzene H1), 11.15 (s, br, 1H, indole NH); Anal. (C₂₁H₂₃IN₂) C,H,N.

8-methyl-6,7,9,10,15,15b-hexahydro-5H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a][2]benzazepin-8-ium iodide (18): To a stirred solution of 88 mg (0.3 mmol) of the free base **17** in 15 mL toluene 0.5 mL methyl iodide were added. After three days, the formed solid was removed by filtration to yield 123 mg **18** as a white powder. Yield: 123g mg (90%) mp.: 270-273 °C; IR (KBr): 3442, 3148, 1451, 751; ¹H NMR: 400 MHz (DMSO d₆): • 1.94 - 2.50 (mc, 1H, aliphatic); 2.60 - 2.75 (mc, 2H, aliphatic); 2.96 - 3.27 (mc, 3H, aliphatic); 3.29 (s, 3H, N-CH₃); 3.45 - 4.17 (mc, 4H, aliphatic); 6.16 (s, 1H, methin H); 6.51 - 6.56 (d, *J* = 7.6, 1H, benzene H1); 7.11 - 7.54 (m, 6H, aromatic); 7.61 - 7.64 (d, *J* = 7.9, 1H, benzene H1); 11.09 (s, 1H, indole NH); Anal. (C₂₁H₂₃IN₂) C,H,N.

Ring opening: General procedure: A 100 mL 3 neck flask equipped with a balloon as over-pressure tank was cooled in a liq. nitrogen bath. Ammonia was condensed into this flask, until it was 2/3 filled. The cooling was removed and the ammonia was allowed to fluidise and stirred. To this solution 300 mg (0.7 mmol) **11** or 120 mg (0.28) **18**, respectively, were added without any solvent. To this stirred reaction mixture there were added pieces of sodium with the dimension of about a rice grain until the developing blue colour maintained for 10 - 15 minutes. The blue color was quenched by the addition of a drop of sat. NH₄Cl. The ammonia was evaporated under a stream of nitrogen, the residue treated with 5 mL water and 15 mL diethylether and stirred until two clear phases formed. The ethereal phase was separated, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness under reduced pressure to yield 198 mg (0.65 mmol) **2** as white foam and 70 mg (0.23 mmol) **3** as an colorless oil, respectively, which was converted into its HCl salt from diethylether with ethereal HCl. Yield: 82% for **3** and 93% for **2** respectively.

Analytical data for 7-methyl-5,6,7,8,9,10,15,16-octahydroindolo[3,2-g][3]benzazacycloundecine (2): mp.: 265 - 272 °C (HCl salt); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): • 1.92 - 1.99 (quin, *J* = 6.3, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.07 - 2.11 (t, *J* = 5.9, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-N); 2.17 (s, 3H, N-CH₃); 2.40 - 2.47 (mc, 4H, ar-CH₂-CH₂-N); 2.87 - 2.92 (t, *J* = 6.3, -CH₂-CH₂-CH₂-N); 4.54, (s, 2H, indole-CH₂-benzene); 7.05 - 7.13 (m, 3H, arom); 7.16 - 7.30 (m, 3H, arom); 7.35 - 7.40 (m, 1H, arom); 7.53 - 7.60, m, 2H, arom); ¹³C NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): • 7 aliphatic Cs at: 20.38, 25.18, 32.30, 32.33, 42.34, 52.75, 60.05 and 14 aromatic Cs at: 110.38, 110.73, 118.37, 118.83, 120.80, 126.38, 126.99, 128.54, 131.36, 131.61, 134.40, 135.66, 137.32, 142.98; IR (KBr): (HCl-salt): 3416, 3211, 2948, 1461, 754; GC-MS: over 98% purity; m/z 304 (38%); 232 (19%); 218 (25%); 217 (22%); 199 (13%); 160 (12%); 130 C₉H₈N⁺ (14%); 115 (10%); 70 (16%); 58 (100%); Anal. (C₂₁H₂₅ClN₂ x Et₂O): C; H: calcd.: 7.59, found: 8.07; N: calcd.: 7.24, found: 7.73.

Analytical data for 8-methyl-5,6,7,8,9,10,15,16-octahydroindolo[3,2-g][4]benzazacycloundecine (3): mp: 122 °C (base); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): • 1.48 - 1.58 (quin, *J* = 6.6, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.01 - 2.05 (t, *J* = 5.7, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-N); 2.14 (s, 3H, N-CH₃); 2.49 - 2.53 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-N); 2.54 - 2.63 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-N); 2.67 - 2.78 (t, *J* = 6.6, -CH₂-CH₂-CH₂-N); 4.25, (s, 2H, indole-CH₂-benzene); 6.95 - 7.18 (m, 7H, arom); 7.33 - 7.39 (m, 1H, arom); 7.53 - 7.60, s, br, 1H, indole NH); ¹³C NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): 7 aliphatic Cs at • 23.55, 28.58, 29.24, 30.38, 44.38, 54.77, 59.34 and 14 aromatic Cs at 110.34, 112.08, 117.98, 119.00, 120.95, 126.09, 126.82, 129.21, 130.27, 134.95, 135.17, 137.66, 141.51; IR (KBr): 3385, 3047, 2983, 2955, 2914, 2777, 1463, 728; GC-MS: m/z 304 (60%); 261 (15%) 246 (14%) 232 (29%), 230 (23%), 218 (100%), 217 (37%), 173 (38%), 144 (14%), 130 C₉H₈N⁺ (33%), 115 (19%), 70 (22%), 58 (47%); Anal. (C₂₁H₂₄N₂): C,H,N.

Appendix (Purity)

Compound		C	H	N
2 *	found	71.42	7.59	7.73
	calc. for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ x HCl x Et ₂ O	71.39	8.07	7.24
3	found	82.92	7.79	8.92
	calc. for C ₂₁ H ₂₄ N ₂	82.85	7.95	9.20
10	found	80.39	7.13	9.29

	calc. for $C_{20}H_{20}N_2 \times \frac{1}{2} H_2O$	80.77	7.12	9.29
11	found	58.45	5.44	6.44
	calc. for $C_{21}H_{23}IN_2$	58.61	5.39	6.51
16	found	74.19	7.01	8.29
	calc. for $C_{20}H_{22}N_2O_2$	74.51	6.88	8.69
17*	found	80.20	7.51	9.01
	calc. for $C_{20}H_{20}N_2 \times \frac{1}{2} H_2O$	80.77	7.12	9.29
18	found	58.47	5.63	6.25
	calc. for $C_{21}H_{23}IN_2$	58.61	5.39	6.51

*The compounds showed no impurities in the NMR. The GC/MS analysis indicated over 98% purity

Publikation 6

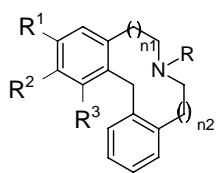
Dopamine/serotonin receptor ligands, part 16: Expanding dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-membered homologues - SAR studies with regard to their interaction with dopamine D₁-D₅ receptors

Christoph Enzensperger, Franziska K.U. Müller, Bärbel Schmalwasser,
Petra Wiecha, Heidi Traber, Jochen Lehmann

Journal of Medicinal Chemistry, 2007, *angenommen*

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Ringerweiterung vom Zehn- zum Elf- und Zwölfring anhand der Dibenzazecine untersucht. Die in Publikation 5 gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen konnten bezüglich der Ringerweiterung zum Elfring bestätigt werden. Die Synthese eines entsprechenden Zwölfringes wurde ebenfalls erfolgreich durchgeführt.

Es wurde eine effiziente Methode entwickelt, um *N*-Desalkyl Derivate sowohl direkt aus der Chinolizin Vorstufe herzustellen, als auch indirekt aus der bereits ringgeöffneten Verbindung. *NH*-Verbindungen sind unentbehrlich für die Synthese von PET Liganden.



R = R₂ = R₃ = H, R₁ = OH, n₁ = 2, n₂ = 1; R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OCH₃, n₁ = 2, n₂ = 1;
R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OH, n₁ = 2, n₂ = 1; R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OCH₃, n₁ = 1, n₂ = 2;
R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OH, n₁ = 1, n₂ = 2; R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OCH₃, n₁ = 2, n₂ = 2;
R = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₁ = OH, n₁ = 2, n₂ = 2; R = CH₃, R₁ = R₃ = H, R₂ = OCH₃, n₁ = 1, n₂ = 2;
R = CH₃, R₁ = R₃ = H, R₂ = OH, n₁ = 1, n₂ = 2; R = CH₃, R₁ = R₃ = Cl, R₂ = OH, n₁ = 1, n₂ = 2.

Ki values from 3.2 to 137 for D₁, 4.6 to 95 for D₅, 11 to 1396 for D₂,
100 to > 10000 for D₃ and 15 to 3751 for D₄.

Eigenanteil:

Synthese und Charakterisierung aller Verbindungen, sowie Aufstellen der Struktur-Wirkungsbeziehungen. Verfassen des Manuskripts.

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands, Part 16¹:
Expanding Dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-
membered Homologues - Interaction with Dopamine
D₁-D₅ Receptors

*Christoph Enzensperger†, Franziska K. U. Müller†, Bärbel Schmalwasser†, Petra Wiecha†,
Heidi Traber† and Jochen Lehmann**

† Institut für Pharmazie, Lehrstuhl für Pharmazeutische/Medizinische Chemie, Friedrich-Schiller-
Universität Jena;

*Prof. Dr. Jochen Lehmann

Philosophenweg 14

D-07743 Jena

tel.: +49 3641/949803

fax: +49 3641/949802

e-mail: j.lehmann@uni-jena.de

**RECEIVED DATE (to be automatically inserted after your manuscript is accepted if required
according to the journal that you are submitting your paper to)**

Abstract. Oxygenated 7-Methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecines are potent dopamine receptor antagonists, preferentially at D₁/D₅. We synthesized the hydroxylated, methoxylated, and chlorinated 11-membered and 12-membered homologues of these 10-membered heterocycles. Their affinities for the *h*D₁-*h*D₅ receptors (radioligand binding) and functionalities (calcium assay) were measured. Enlarging the dibenz-azecines to the corresponding dibenz-azacycloundecenes and dibenz-azacyclododecenes generally maintains the high antagonistic affinity for D₁/D₅ but also leads to a compound with a clozapine-like binding profile due to additional affinity for D₄.

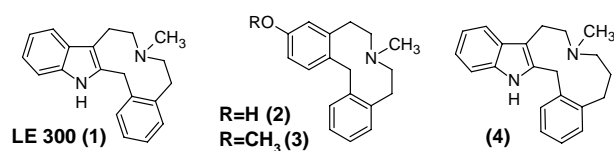
KEYWORDS: Dopamine receptor, D₁-family, antagonists, azecines, azacycloundecenes, azacyclododecenes, SAR, receptor selectivity, clozapine, ecopipam

Introduction

Dopamine-receptor-mediated neurotransmission plays a key role in psychiatric, motor, and endocrinologic disorders, and antagonists at the dopamine receptors are widely used as antipsychotics. Due to a lack of highly subtype selective D₁ and D₅ receptor ligands, knowledge on physiological impacts of agonism or antagonism at these receptors is very limited. Discoveries such as the functional interaction between the D₁ and the NMDA receptors² and the direct coupling of the D₅ receptor with the GABA_a-R γ -subunit³ further increase the interest in selective D₁ and D₅ ligands as pharmacological tools or as potential therapeutic agents. Antagonists at the D₁ receptor family such as ecopipam have been suggested for the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD), obesity, metabolic disorders, eating disorders such as hyperphagia, and diabetes.^{4;5} These compounds have also been suggested to be useful in treating alcohol⁶ or cocaine⁷⁻⁹ addiction.

With regard to the azecine-type dopamine receptor ligands, we have performed SAR studies which included variation of the aromatic parts (benzene replaced by indole, thiophene and 1-methyl-1*H*-pyrrole, respectively), contraction of the central heterocycle from 10 to 9,¹⁰ or insertion of an oxygen atom.¹¹ Expansion of the central *N*-heterocycle has been successfully conducted for the benzindoloazecine ring system (**1** \rightarrow **4**)¹² but not for any dibenzazecine derivatives such as **2** and **3** (Chart 1).

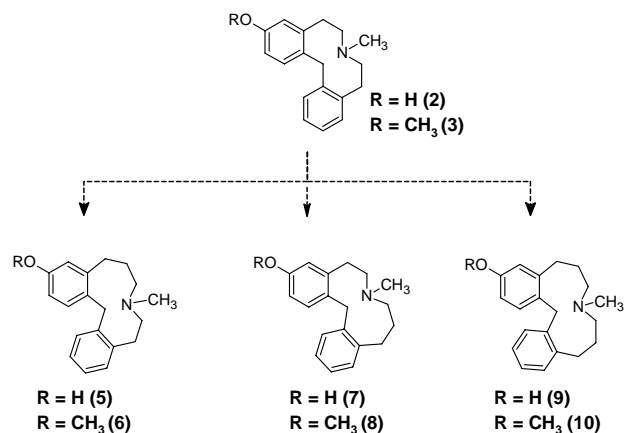
Chart 1. Lead structures LE 300 (**1**) and 3-hydroxy/methoxy-dibenz[*d,g*]azecines **2,3**; 11-membered homologue **4** with improved affinity over **1**.



In the present study we performed the homologization of the hydroxylated and methoxylated hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines **2** and **3**, and the resulting 11- and 12-membered heterocycles were

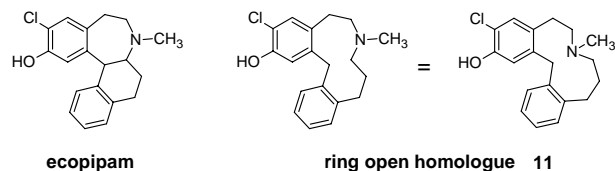
investigated with respect to their affinities and selectivity profiles for the D₁-D₅ receptors. Retaining the aromatic substitution pattern unchanged should allow us to exclusively identify the influence of the ring expansion on affinity and selectivity. We prepared the 12-membered target compounds **9,10** and both of the possible isomers **5,6** and **7,8** of the asymmetric 11-membered ring.

Chart 2. Homologization of dibenzazecines **2,3** to corresponding dibenz-azacycloundecenes (**5-8**) and dibenz-azacyclododecenes (**9,10**).



We also wanted to synthesize and screen an open-ring, more flexible derivative of ecopipam (SCH 39166, Chart 3). Ecopipam represents a rigidified benzazepine-type D₁/D₅ antagonist which may be useful for treating obesity and had reached a phase 3 clinical study.⁵ Furthermore, studies with humans have been performed to investigate its effects on reducing alcohol or cocaine dependency.⁷⁻⁹

Chart 3. Open-ring derivative of ecopipam

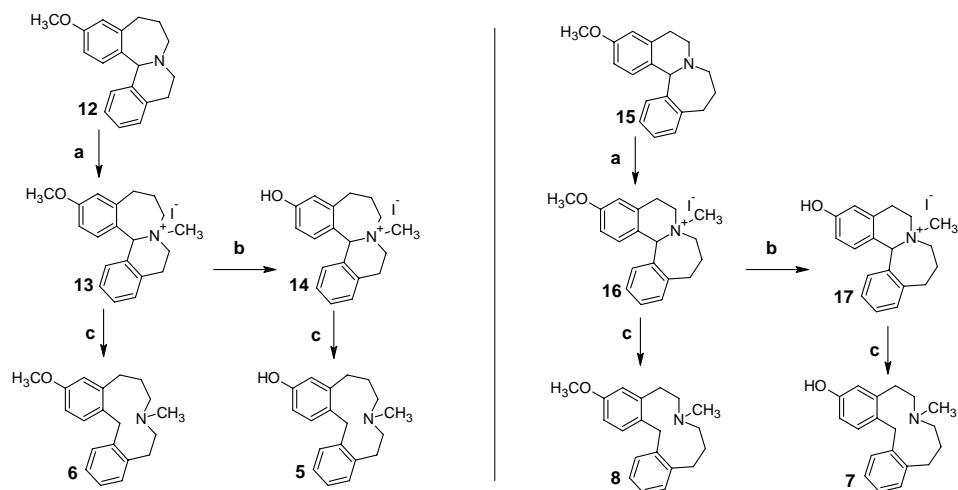


Finally we aimed for the nor-compound **25**, which is not only important with regard to SAR but also obligatory for developing an optional ^{11}C -methylated PET ligand. And we elaborated a new route for the preparation of *N*-desalkyl derivatives in this class of compounds by applying ethyl chloridocarbonate (see Scheme 1).¹³

Chemistry

In order to obtain the 11-membered dibenz-azacycloundecens **5-8**, we first synthesized the appropriate tetracyclic precursor molecules **12** and **15** following a route which has been described.^{14;15} We used 3-methoxy-phenylpropylamine and isochromanone to prepare **12**¹⁴ and 3-methoxy-phenethylamine and the benzoxepinone-derivative **19** to get **15**.¹⁵ **19** was synthesized from tetralone by applying a 5-step route described by *Krollpfeiffer* and *Müller*.¹⁶ The *homo*-quinolizine derivatives **12** and **15** were converted to their quaternary salts **13** and **16** with methyl iodide in acetonitrile. Cleavage of the methoxy-ether was accomplished with hydrobromic acid in glacial acetic acid. *Birch* conditions were used for the ring-opening procedure (Scheme 1).

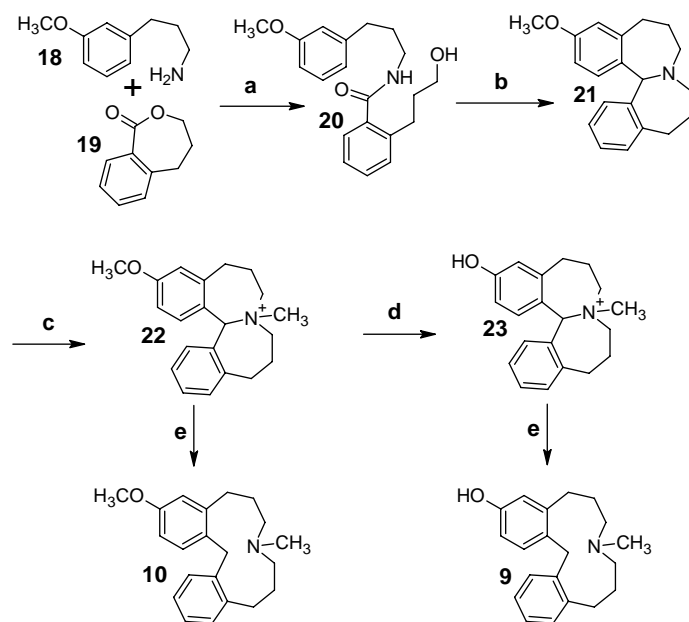
Scheme 1: Synthesis of the azacycloundecenes **5-8**^a



^a(a) methyl iodide, MeCN; (b) HBr, glacial acetic acid; (c) Na/NH₃^{liq}.

The corresponding 12-membered congener was prepared analogously starting from the two 3-carbon synthons **18** and **19** (Scheme 2). The resulting hydroxypropylbenzamide derivative **20** was successfully converted to the benzazepino-benzazepine **21** by applying a *Bischler-Napieralski*-cyclization/ NaBH_4 -reduction sequence that has been performed as well for the synthesis of **15**.¹⁵ Methylation and ether cleavage of the resulting quaternary salt **22** produced the respective phenolic compound **23**. Ring cleavage of **22** and **23** gave the azacycloundecene derivatives **9**, **10**.

Scheme 2: Synthesis of the azacyclododecenes **9** and **10**^a

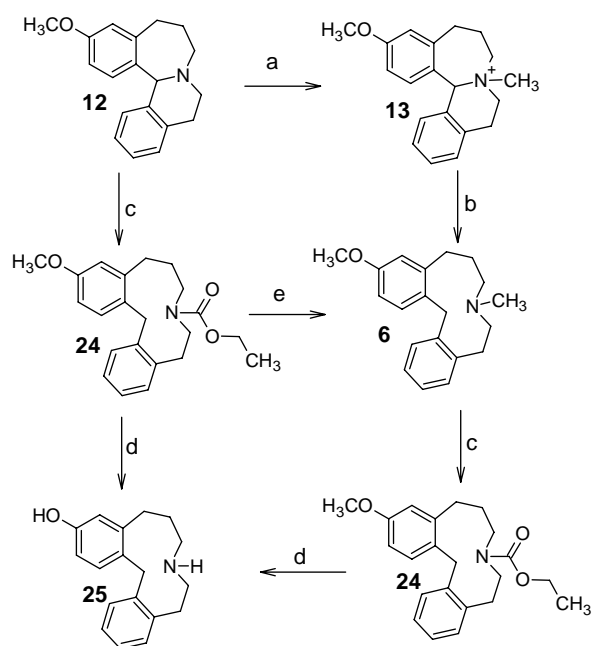


^a (a) toluene, reflux; (b) 1. $\text{POCl}_3/\text{MeCN}$, reflux; 2. $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$; (c) methyl iodide, MeCN ; (d) HBr , glacial acetic acid; (e) $\text{Na}/\text{NH}_3^{\text{liq}}$;

Chlorinated target compounds including the 11-membered “opened” ecopipam (Chart 3) could not be synthesized as described in Scheme 1 because the chlorine atom was completely removed under *Birch* conditions. So we looked for other ring cleavage procedures. Furthermore, we were interested in having a non-methylated derivative such as compound **25** for a pharmacological screening. Treatment with

ethyl chloridocarbonate/ NaCNBH_3 ¹⁷ was proved to be a milder method for cleaving the central *CN* bond compared to sodium in liquid ammonia, and **12** was transferred easily to the urethane derivative **24**. Simultaneous cleavage of the ether moiety and hydrolysis of the urethane **24** was accomplished with BBr_3 as formerly described by *Tanaka et al.*¹³ to yield in the phenolic *nor*-compound **25**. As outlined in Scheme 3, this route also represents a further approach to *N*-methylated azacyclo-undecenes by LAH-reduction of the urethane, allowing us to prepare compound **6** from **13** as well as from **24**. Furthermore, Scheme 3 shows that *nor*-compounds can be synthesized either from quinolizine-like derivatives (e.g. **12**) or from “opened” azecine-like compounds by demethylation (e.g. **6**).

Scheme 3: Different approaches for ring cleavage and synthesizing *nor*-compounds ^a



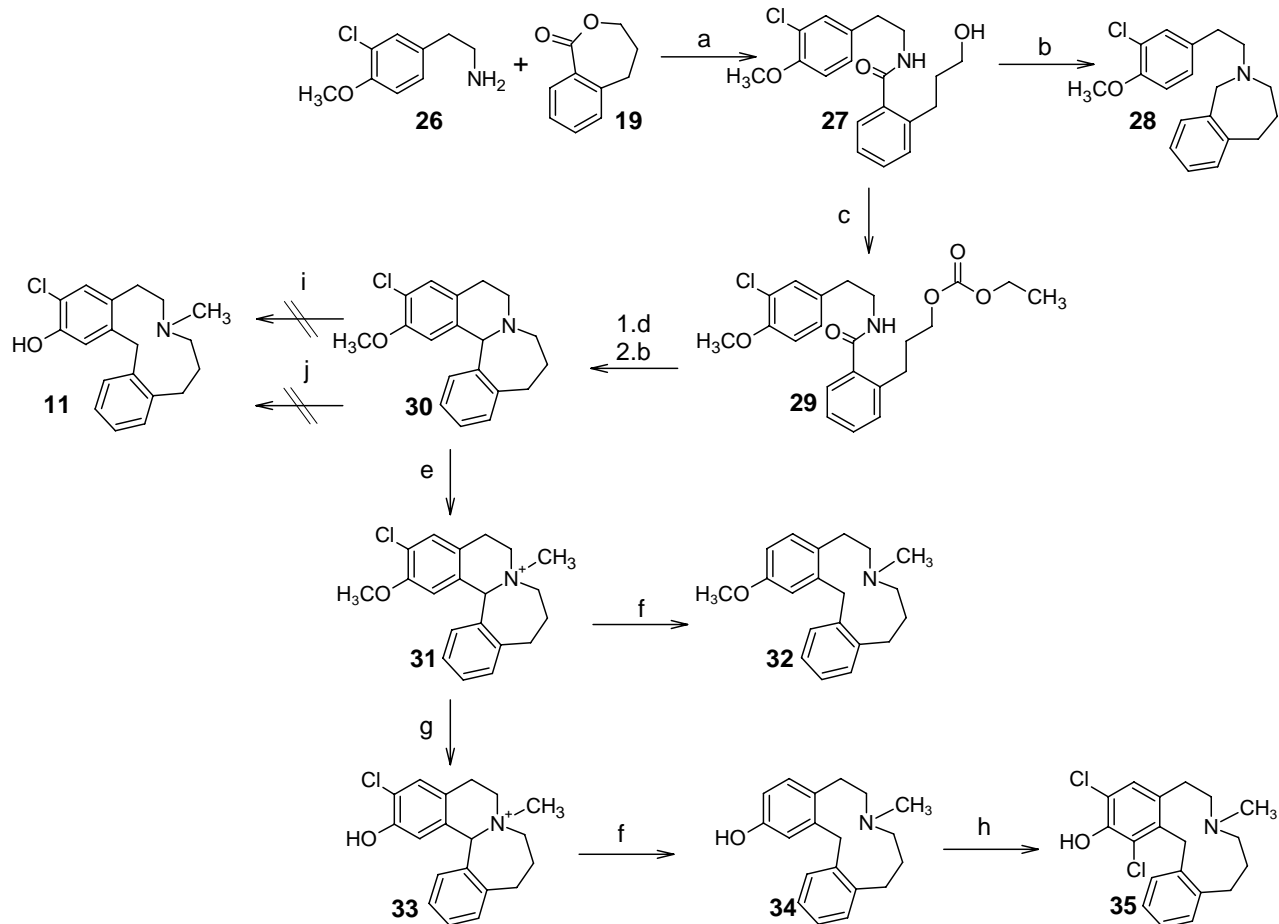
^a (a) methyl iodide MeCN; (b) $\text{Na}/\text{NH}_3^{\text{liq}}$ (c) ethyl chloridocarbonate THF, NaCNBH_3 -78°C – r.t.; (d) BBr_3 CHCl_3 ; (e) THF, LAH

The synthesis of the “opened” ecopipam turned out to be quite challenging due to the sensitivity of chloro substituents towards reductive agents and the fact that the activation of the aromatic ring was reduced with regard to the *Bischler-Napieralski* cyclization. 2-(4-Methoxyphenyl)-ethylamine was

chlorinated to **26**¹⁸ and reacted with the benzoxepinone **19** to yield the benzamide **27** (Scheme 4). Applying the usual treatment with POCl₃/NaBH₄ unfortunately resulted in the benzazepine derivative **28**, probably *via* a cyclic chloroiminium salt. So we protected the hydroxy group¹⁴ and performed a first cyclization of **29** towards the substituted benzene with POCl₃ yielding a dihydroisoquinoline derivative, which was deprotected by KOH. The hydroxy group of this intermediate was chlorinated with POCl₃, and a subsequent reduction of the dihydroisoquinolinium derivative with NaBH₄ gave way to the second ring closure yielding in the *homo*-quinolizine derivative **30** (“one pot” procedure), intermediates are not shown in Scheme 4). Reaction with methyl iodide produced the quaternary salt **31**, which yielded the deschloro-compound **32** after *Birch* reduction. The phenolic quaternary salt **33** was obtained from **23** by treatment with HBr/HOAc. Ring cleavage under *Birch* conditions gave as expected the dechlorinated phenolic azacycloundecene derivative **34**.

To avoid dechlorination, other conditions for cleaving the *C,N*-bond in compound **30** were selectively investigated, including *C,N*-hydrogenolysis with PtO₂/H₂ or treatment with ethyl chloridocarbonate/NaCNBH₃, but unfortunately none of them turned out to be successful. In contrast to compound **12** (Scheme 3), unreacted starting material was recovered after all of these experiments. This may indicate that the aromatic substituents significantly influence the ability of the quinolozines and *homo*-quinolizines to undergo ring cleavage. Accordingly, we had to reintroduce the chlorine after ring cleavage. We treated **34** with SOCl₂ in glacial acetic acid at low temperatures and detected 4 different compounds by GC/MS: Unreacted starting material, very low amounts of two monochlorinated compounds and one compound bearing two chlorine atoms. Recrystallization, column chromatography and preparative TLC, respectively, failed to separate and isolate the two monochlorinated compounds. Only starting material **34** and the dichlorinated target compound **35** could be isolated.

Scheme 4: Efforts to synthesize the open-ring derivative of ecopipam **11**^a



^a (a) toluene, reflux; (b) ethyl chloridocarbonate, toluene/pyridine; (c) POCl₃/MeCN, reflux; (d) 1. KOH EtOH/H₂O; 2. POCl₃; (e) methyl iodide, MeCN; (f) Na/NH₃^{liq}; (g) HBr, glacial acetic acid; (h) SOCl₂, glacial acetic acid; (i) 1. ethyl chloridocarbonate THF, NaCNBH₃ -78°C – r.t.; 2. THF, LAH. (j) PtO₂/H₂.

Pharmacology

Compounds were screened for their affinities for the human cloned receptor subtypes D₁, D_{2L}, D₃, D_{4.4}, and D₅ in radioligand displacement experiments. *K_i* values are given in nanomolar units (Table 1).

For a detailed description, see the Supporting Information. Additionally, the compounds were tested in an intracellular Ca^{2+} assay with regard to their functionality for the D_1 , D_{2L} , and D_5 receptors. HEK293 cells, stably expressing the respective *hD* receptor were loaded with a fluorescent dye (Oregon Green[®]) and after pre-incubation with rising concentrations of a test compound, an agonist (SKF 38393) was injected and fluorescence was measured with a NOVOSTAR[®] microplate reader. Suppressing the agonist-induced Ca^{2+} influx with the test compound indicates antagonistic or inverse agonistic properties at the receptor. For a detailed description see the Supporting Information.

Results and Discussion

We synthesized **10** dibenz-azacycloundecenes or dibenz-azacyclododecenes. The benzazepino[1,2-*a*][2]benzazepine **21** and the dibenzo[*e,h*]azacyclododecenes **9** and **10** are derivatives of novel heterocyclic ring systems. We have recently published the synthesis of the dibenz-azacycloundecene derivative **36**.¹¹ Furthermore, the 11- and 12-membered heterocycles can be considered ring-enlarged homologues of the previously described highly potent dibenzazecine-type dopamine receptor antagonists.^{10,18} Using radioligand displacement experiments, we screened these target compounds and some of the intermediates for their affinity for all human cloned dopamine receptors and determined their functionality using a fluorescent calcium assay (see Supporting Information). All of the active compounds in Table 1 proved to be antagonists or inverse agonists, preferentially for the D_1/D_5 family. The K_i values of the novel monooxygenated *N*-methylated target compounds range from 3.2 to 137 for D_1 , 4.6 to 95 for D_5 , 11 to 1396 for D_2 , 100 to > 10000 for D_3 and 15 to 3751 for D_4 .

The more constrained tetracyclic *homo*-quinolizine derivatives **12**, **15**, **21**, and **30** did not display any significant affinity for any of the dopamine receptor subtypes, whereas for all of the 11- and 12-membered “open” target compounds, which include phenylethyl- and phenylpropylamine-moieties in a very moderately constrained way, reasonable to high affinities were found. Interestingly, the affinities of the two possible types of the 11-membered derivatives for the dopamine receptors significantly

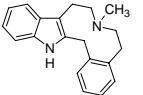
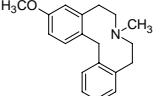
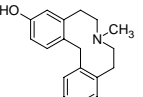
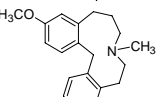
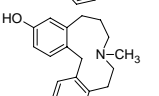
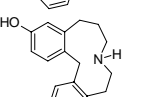
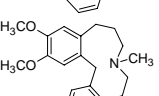
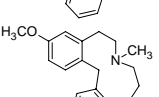
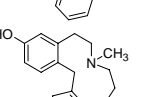
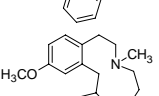
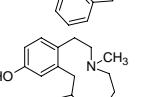
different. Compounds with the extended ring next to the substituted aromatic moiety (**5**, **6**) exhibit lower affinities than their isomers with the two carbon chains attached to the substituted aromatic moiety (**7**, **8**). This finding is completely in line with our previous investigation of the respective 11-membered benz-indoloazecine derivatives.¹²

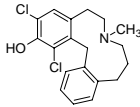
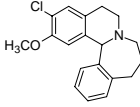
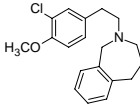
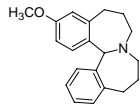
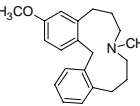
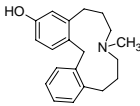
The hydroxylated dibenz-azacycloundecenes **5**, **7** and **34** exhibit higher affinities for the D₁ receptor than do their methoxylated analogues **6**, **8**, and **32**. Affinities of **7** and **34** are twice as high as those of **8** and **32** and the phenolic **5** is nearly 6-times more potent than the methoxy derivative **6**. Basically, these results resemble the affinity profiles we have found for the 10-membered counterparts, but there the OH-compound **2** is even 70 times more active than the MeO-compound **3**.¹⁸ Interestingly, the affinity of the *N*-methyl derivative **6** for all receptor subtypes decreases dramatically when the *N*-methyl is replaced by NH (**25**). The functional assay showed that **25** maintained the antagonistic activity and did not switch into an agonist, as do some benzazepine-styled ligands with a free NH (e.g. SKF38393). With regard to the compounds' affinity for dopamine receptors, that of the 11-membered compound with two MeO-substituents **36** is low and that of the benzazepine **28** is nonexistent. Expanding the size of the central *N*-heterocycle from 11 to 12 proved to be more or less unfavorable and to some extent rather confusing. The affinities of **9**, **10** for D₁ and D₅ are comparatively low and, in contrast to the affinities of all of the 11-membered compounds (see Table) and the previously investigated 10-membered compounds, the affinities of the methoxy- derivative (**10**) are higher than those of phenolic **9** (Table).

The chlorination of **34**, yielding **35**, did not improve the affinity for the D₁ and D₅ receptor but revealed a new subtype selectivity profile. Surprisingly, the affinities for D₂ and D₄ (11 / 15 nM) are higher than for D₁ and D₅ (124 / 89 nM). We found **35** to be the first “dibenzazecine-style” dopamine receptor antagonist without selectivity towards the D₁ receptor family. The additional high affinity for the D₄ receptor subtype characterizes **35** as a compound with a binding profile which resembles the profile of the well-established atypical antipsychotic clozapine (Table).

The radioligand binding data of the ring enlarged compounds were used among other data to investigate the molecular mechanism of the interaction of antagonistic compounds with the dopamine D₁ receptor. For this purpose, the novel xMaP-4D-QSAR technique was applied. A companion paper on this is in preparation (Josef Scheiber, Christoph Enzensperger, Jochen Lehmann and Knut Baumann).

Table. Affinities (K_i values) for dopamine receptor subtypes measured by radioligand binding studies

Compounds	K_i [nM] (Radioligand binding studies)					
	D ₁	D _{2L}	D ₃	D _{4,4}	D ₅	
	1	1.9 ± 0.5^a	44.7 ± 15.8^a	40.35^a	74.9 ± 50^a	7.5 ± 0.3^a
	2	28.5 ± 9.7^a	13.0 ± 9.0^a	75.7 ± 7.3^a	43.4^a	54 ± 20
	3	0.39 ± 0.22^a	17.5 ± 1.5^a	47.5 ± 24^a	11.3 ± 1^a	1.5 ± 0.5
	6	29.4 ± 6.3	25 ± 0.8	3136 ± 625	1103 ± 521	55 ± 16
	5	13.9 ± 2	518 ± 269	6122 ± 269	2258 ± 2253	17 ± 6
	25	291 ± 135	857 ± 98	6896 ± 549	4256 ± 562	314 ± 284
	36	579 ± 39	1028 ± 461	14830 ± 670	5048 ± 2807	510 ± 102
	8	18.5 ± 5	87 ± 9	507 ± 355	271 ± 73	4.6 ± 1.4
	7	3.2 ± 1.7	74 ± 71	100.0 ± 29	60.15 ± 29	9.8 ± 5.4
	32	137 ± 45	1396 ± 875	23903 ± 7268	2763 ± 455	75 ± 70
	34	70 ± 21	63 ± 40	776 ± 153	3751 ± 2227	69 ± 19

	35	124 ± 25	11 ± 4	522 ± 81	15 ± 13	89 ± 54
Clozapine^b		266	184	269	24	255
	30	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
	28	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
	21	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
	10	23.5 ± 12	172 ± 5	1349 ± 281	2869 ± 199	53 ± 29
	9	83 ± 45	382 ± 7	3964 ± 1193	422 ± 228	95 ± 59

^a Values from reference¹⁰ ^b Values from the PDSP database¹⁹

Experimental section:

Most of the protocols for the preparation of the target compounds and intermediates together with their physical and spectral data (NMR, GC/MS) are given in the Supporting Information.

Ring Opening - General Procedure: A 100-mL three-neck flask equipped with a balloon as an overflow tank was cooled in a liquid nitrogen bath. Ammonia was condensed into this flask until it was ³/₄ filled. The cooling bath was removed and the ammonia was allowed to liquefy. The quaternary salts (e.g. **13**, **14**, **16**, **17**, **22**, **23**, **31**, **33**) were added. Rice-grain-sized pieces of sodium were added to the stirred mixture until the developing blue color remained for 10-15 min. The mixture was quenched by adding 1-2 drops of saturated aqueous NH₄Cl. The ammonia was evaporated under nitrogen and 5 mL of water and then 15 mL of diethyl ether were added to the residue. The mixture was stirred until two phases formed. The aqueous phase was extracted with ether (3 x 15 mL). For the phenolic compounds

the pH was adjusted to pH 8. The ethereal phase was dried over MgSO₄ and evaporated to yield the open-ring compounds, usually with sufficient purity. If necessary, the product was purified as described in the Supporting Information.

Synthesis of the Quaternary Salts (e.g. 13, 14, 16, 17, 22, 23, 31, 33) - General Procedure: A 10-fold molar excess of methyl iodide was added to a stirred solution of the respective *homo*-quinolizine in acetonitrile. Under nitrogen, the mixture was stirred for 48h at ~40°C. The precipitated solids were isolated by filtration and dried *in vacuo* (yield ~ 90%).

Synthesis of *Homo*-quinolizines - General Procedure Exemplified for Compound 30: According to reference¹⁴ a solution of 4.4 g (10,4 mmol) of the protected benzamide **29** in 150 mL of a 2:1 mixture of acetonitrile and POCl₃ was refluxed for 4 days under nitrogen. The solvents were removed *in vacuo*, the residue portioned between 170 mL of 2 N HCl and 30 mL of ethyl acetate, and the aqueous layer washed with 20 mL of ethyl acetate. The dihydroisoquinolinium salt was extracted as an ion pair from the acidic aqueous layer with chloroform (5 x 40 mL). After the pooled chloroform layers evaporated, the residue (2.44 g) was stirred in 70 mL of a 20 % KOH solution in aqueous ethanol (70% EtOH, 30 % H₂O) at r.t. for 12 h. The solvents were concentrated *in vacuo* to about 10 mL, maintaining the temperature below 40°C. 160 mL of 2N HCl were added to this residue and extracted with chloroform (5 x 30 mL). After drying (Na₂SO₄) and evaporating, the remaining oil was dissolved in 17 mL of POCl₃ and stirred for 15 min. at 60°C. The mixture was cooled to r.t. and 100 mL of petroleum ether (40–60) were added under vigorous stirring. The oil was allowed to deposit, and the upper layer, containing POCl₃ and petroleum ether, was decanted and discarded. This procedure was repeated until no more POCl₃ was detected by smell. 3 g of NaBH₄ were added under cooling to the residue, dissolved in 85 mL of methanol. After the reaction subsided, the solution was refluxed for 1 h, evaporated to dryness, and redissolved with 150 mL of water. Extraction with diethyl ether (5 x 40 mL), drying (Na₂SO₄) and evaporating yielded 1.3 g of the crude **30** as free base. The HCl salt was obtained by

dissolving the base in 10 mL of diethyl ether and adding ethereal HCl. The precipitated HCl salt was recrystallized from isopropanol. The total yield of **30** (based on **29**) was 1.2 g (39%).

Protection of the Hydroxy Group - General Procedure Exemplified for 2-(3-Hydroxypropyl)-N-(2-phenylethyl)-benzamide (27 → 29) : According to reference¹⁴ a solution of 30 mmol ethyl chloridocarbonate in 20 mL chloroform was added over 30 min to a stirred solution of 5.2 g (15 mmol) **27** in a mixture of 20 mL chloroform and 40 mL pyridine. The solution was stirred for 30 min and the solvents removed *in vacuo*. The residue was dissolved in 100 mL chloroform and washed with 2N HCl (2x 30 mL) and 2N NaOH (2x 30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The resulting yellow oil crystallized overnight in the refrigerator. The solid was removed by filtration and recrystallized twice from diethyl ether to obtain 5.3 g of **29** (84%).

Ether Cleavage of Methoxylated Quaternary Salts (13, 16, 22, 31) - General Procedure: The quaternary salt of the respective methoxy compound was dissolved in a mixture of 20 mL of glacial acetic acid and 20 mL aqueous HBr (48%) and refluxed under nitrogen for 5h. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was crystallized from methanol/diethyl ether.

Preparation of 2-(2-Hydroxyalkyl)-N-(2-phenylalkyl)benzamides (20, 27) - General Procedure: A solution of 40 mmol of the respective phenylalkylamine and 40 mmol of the lactone in 40 mL of toluene was refluxed for 24 h. The mixture was washed with 2N HCl (5 x 30 mL) and the organic layer evaporated to dryness. 50 mL of 20% NaOH were added to the residue and stirred vigorously at 70°C. 100 mL of chloroform were added to the residue, after which the organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), and evaporated to dryness. Some diethyl ether was added to the resulting oil; storage in the refrigerator induced crystallization. The crystals were removed by filtration, washed with small amounts of diethyl ether, and dried.

Chlorination of Azacycloundecene 27: A solution of 0.56 g (2 mmol) of **26** in 4 mL glacial acetic acid was stirred and cooled carefully to prevent glacial acetic acid from solidifying. A solution of 200 μ L (2.5 mmol) of sulfonyl chloride in 200 μ L glacial acetic acid was added slowly and dropwise. The mixture was allowed to return to r.t. overnight. 10 mL of diethyl ether were added and the precipitated hydrochloride salts were dissolved in methanol. GC/MS of the free bases showed 4 peaks: starting material, two monochlorinated compounds and a double chlorinated compound. The double chlorinated compound could be separated by column chromatography, but no monochlorinated compound could be separated by column chromatography, preparative TLC or recrystallization.

Ring Cleavage (12 \rightarrow 24) or Demethylation (6 \rightarrow 24) with Ethyl chloridocarbonate and NaCNBH₃ - General Procedure: A solution of 3.5 mmol of the respective quinolizine derivative/or *N*-methylazacycloundecene in 75 mL dry THF was cooled under nitrogen to -75°C in a methanol/dry ice bath. With a syringe 20 mmol of (1.9 mL) ethyl chloridocarbonate were added through a septum in several small portions. The mixture was stirred for 4h and the temperature was allowed to come up to -40°C . The mixture was cooled again to -75°C and 12.3 mmol (770 mg) of NaCNBH₃ in 6 mL of dry THF were added dropwise during a period of 10 min. The reaction mixture was stirred in the ice bath overnight and allowed to return to r.t. overnight again. 175 mL of 2N NaOH were added to the resulting emulsion and stirred for 10 min. The THF layer was separated and evaporated *in vacuo*, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 50 mL) and added to the evaporated THF layer. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated. The oily residue contained the crude carbamate, which was used for either LAH reduction or hydrolysis with BBr₃. The yield for the ring opening was ~ quantitatively, and for the demethylation.

Simultaneous Ether Cleavage and Carbamate Hydrolysis with BBr₃ - General Procedure Exemplified for Compound 25: According to the reference¹³, a solution of 1 mmol of the respective methoxylated carbamate in 10 mL of dry toluene and then 5 mmol (473 μ L) of boron tribromide were added under nitrogen by injecting it through a septum. The mixture was refluxed for 2.5 h, allowed to

return to r.t., and quenched with 30 mL of ice water. The aqueous layer was washed two times with toluene (unreacted carbamate could then be recovered from the toluene). The pH of the water phase was adjusted to 8-9 with ammonia and extracted with chloroform (5 x 30 mL). The pooled extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated. The oily residue was dissolved in 5 mL of ether and the hydrochloride salt was formed by adding ethereal HCl. Recrystallization was performed from ether and isopropanol.

LAH Reduction of the Phenolic Carbamate 24 to 6: A suspension of 20 mmol (150 mg) LAH in 20 mL of dry THF was stirred and cooled to 0°C. Under nitrogen solution of 1.47 mmol (520 mg) **24** in 8 mL of THF was added in small portions by injecting it through a septum. The mixture was refluxed for 4 h and stirred overnight. The excess of LAH was decomposed by the dropwise addition of 5 mL of 50% aqueous THF. The solids were removed by filtration and THF was evaporated from the liquid. The aqueous residue was portioned between 20 mL diethyl ether and 20 mL 2N HCl. The phases were separated and the aqueous layer washed with ether (2 x 20 mL). The water phase was adjusted to pH 8-9 and again extracted with dichloromethane (3 x 50 mL) to yield a white foam of **6** after drying (Na₂SO₄) and evaporation. Yield: 316 mg 73%.

Pharmacology. Experimental details of the radioligand binding studies and the calcium assay are described in the Supporting Information.

Acknowledgement. Appreciation is expressed to Josef Scheiber for fruitful discussion.

Supporting Information Available. Synthetic procedures and spectral data for intermediates and target compounds. Detailed screening methods and cell cultivation (Ca-assay and radioligand displacement experiments). This material is available free of charge *via* the internet at <http://pubs.acs.org>

Reference List

1. Enzensperger, C.; Kilian, S.; Ackermann, M.; Koch, A.; Kelch, K.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 15: Oxygenation of the benz-indolo-azecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D(1)/D(5) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2007**, *17*, 1399-1402.
2. Pei, L.; Lee, F. J.; Moszczynska, A.; Vukusic, B.; and Liu, F. Regulation of dopamine D1 receptor function by physical interaction with the NMDA receptors. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 1149-1158.
3. Liu, F.; Wan, Q.; Pristupa, Z. B.; Yu, X. M.; Wang, Y. T.; and Niznik, H. B. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors. *Nature* **2000**, *403*, 274-280.
4. Burnett, D. A. Preparation of benzazepines and benzonaphthazepines as selective dopamine D1/D5 receptor antagonists for the treatment of metabolic and CNS disorders. Schering Corporation, USA. 2004-850530[2005075325], 170. 2004. US. 20-5-2004.
5. Wu, W. L. and Burnett, D. A. Preparation of benzazepine derivatives as selective D1/D5 receptor antagonists for the treatment of obesity and CNS disorders. Schering Corporation, USA. 2003-US26878[2004020442], 54. 2004. WO. 27-8-2003.
6. Price, K. L. and Middaugh, L. D. The dopamine D1 antagonist reduces ethanol reward for C57BL/6 mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **2004**, *28*, 1666-1675.
7. Romach, M. K.; Glue, P.; Kampman, K.; Kaplan, H. L.; Somer, G. R.; Poole, S.; Clarke, L.; Coffin, V.; Cornish, J.; O'Brien, C. P.; and Sellers, E. M. Attenuation of the euphoric effects of cocaine by the dopamine D1/D5 antagonist ecopipam (SCH 39166). *Arch. Gen. Psychiatry* **1999**, *56*, 1101-1106.
8. Decker, M. and Lehmann, J. LE300 - New results on its ability to antagonize the discriminative stimulus effects of cocaine - Dopamine/serotonin receptor antagonists, part XI. *Pharmazie* **2006**, *61*, 248-250.
9. Elliot, E. E.; Sibley, D. R.; and Katz, J. L. Locomotor and discriminative-stimulus effects of cocaine in dopamine D5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* **2003**, *169*, 161-168.
10. Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A.; El Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 10: SAR Studies on azecine-type dopamine receptor ligands by functional screening at human cloned D1, D2L, and D5 receptors with a microplate reader based calcium assay lead to a novel potent D1/D5 selective antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769.
11. Wittig, T. W.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands VI. Dibenz[g,j]-1-oxa-4-azacycloundecene and dibenz[d,g]-2-azacycloundecene: Synthesis of two

new heterocyclic ring systems as potential ligands for dopamine receptor subtypes. *Heterocycles* **2003**, *60*, 887-898.

12. Enzensperger, C. and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 13: Homologization of a benzindoloazecine-type dopamine receptor antagonist modulates the affinities for dopamine D(1)-D(5) receptors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6408-6411.
13. Tanaka, T., Hayasaka, T., Saito, K., and Narita, S. Synthesis of 5,6,7,8,9,14-Hexahydrodibenz[d,g]azecine Derivatives. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1977**, *98(5)*, 649-652.
14. Schlueter, G. and Meise, W. Isoquino[1,2-a][2]benzazepines. II. Preparation of 1-phenyl[2]benzazepines derivatives by Bischler-Napieralski reaction. *LiebigsAnn.Chem.* **1988**, *9*, 833-837.
15. Meise, W.; Onusseit, O.; and Clemens, M. Synthesis of isoquino[1,2-alpha][2]benzazepines and biochemical testing of isomeric homoberbines and related papaverine-derivatives on the inhibition of phosphodiesterases. *Pharmazie* **1999**, *54*, 658-666.
16. Krollpfeiffer, F and Mueller, A. Phenacylpyridinium compounds. *Ber.* **1935**, *68B*, 1169-1177.
17. Calverley, M. J. Chloroformate Ester-Induced Reductive 1,2-Bond Cleavage of 1,2,3,4-Tetrahydro-Beta-Carboline Derivatives - Stereochemistry and Application in Sequence with An Oxidative Bond Regeneration Reaction to the Synthesis of Indole Alkaloids. *J. of Chem. Res.-Synop.* **1983**, 1848-1890.
18. Mohr, P.; Decker, M.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 12(1): SAR studies on hexahydro-dibenz[d,g]azecines lead to 4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[d,g]azecin-3-ol, the first picomolar D5-selective dopamine-receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2110-2116.
19. NIMH. Psychoactive Drug Screening Program (PDSP), 2006. <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>

Supporting Information

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands, Part 16¹: Expanding Dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-membered Homologues - Interaction with Dopamine D₁-D₅ Receptors

Christoph Enzensperger, Franziska K. U. Müller, Bärbel Schmalwasser, Petra Wiecha, Heidi Traber and Jochen Lehmann*

The supporting Information contains detailed experimental procedures for the pharmacological investigations (radioligand binding studies and functional Ca-assay), the synthesis and analytical data (NMR, GC/MS) of the substances. Purity of the substances is in the "Purity Appendix".

Experimental procedures:

General methods: Melting points are uncorrected and were measured in open capillary tubes, using a Gallenkamp melting point apparatus. ¹H and ¹³C-NMR spectral data were obtained from a Bruker Advance 250 spectrometer (250 MHz) and Advance 400 spectrometer (400 MHz), respectively. Elemental analysis were performed on a Hereaus Vario EL apparatus. TLC was performed on silica gel F254 plates (Merck). MS data were determined by GC/MS, using a Hewlett Packard GCD-Plus (G1800C) apparatus (HP-5MS column; J&W Scientific).

7-Methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[*d,g*]azacycloundecene-12-ol (5): Evaporation of the solvent yielded a white foam with >99% GC/MS purity. Yield: 76%. Mp.: 119 - 121°C, ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.9 - 2.1 (mc, 2H, 9); 2.1 - 2.2 (mc, 2H, 8); 2.34 (s, 3H, N-Me); 2.58 (mc, 2H, 5); 2.66 (mc, 2H, 6); 2.7 (t, *J* = 6.2, 2H, 10); 4.41 (s, br, 1H, 15); 6.58 - 6.63 (dd, *J* = 2.5, 8.3, 1H, 13); 6.75 - 6.77 (d, *J* = 2.5, 1H, 11); 6.82 - 6.85 (d, *J* = 8.5, 1H, 14); 6.95 - 7.3 (m, 4H, 1,2,3,4). GC/MS m/z: 281 (30%); 207 (35%); 195 (22%); 176 (15%); 165 (11%); 146 (10%); 133 (13%) 115 (12%); 84 (18%); 70 (36%); 58 (47%); 44 (100%), 32 (95%). Anal. (C₁₉H₂₃NO) C,H, N: calcd, 4.98; found, 4.47.

12-Methoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[*d,g*]azacycloundecene (6): Recrystallization from methanol/diethyl ether Mp.: 78 - 79°C, ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.7 - 1.8 (quin, *J* = 6.4, 2H, 9); 1.9 - 2.0 (t, *J* = 6.4, 2H, 8); 2.1 (s, 3H, N-Me); 2.3 (mc, 2H, 5); 2.4 (mc, 2H, 6); 2.7 (t, *J* = 6.4, 2H, 10); 3.7 (s, 3H, O-Me); 4.5 (s, br, 1H, 15); 6.49 - 6.54 (dd, *J* = 2.7, 8.4, 1H, 13); 6.67 - 6.68 (d, *J* = 2.7, 1H, 11); 6.70 - 6.74 (d, *J* = 8.4, 1H, 14); 6.92 - 7.2 (m, 4H, 1,2,3,4). HCl salt: Mp.: 198°C, ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃) 2.2 - 2.6 (mc, 2H); 2.7 (d, *J* = 5, N-Me); 2.8 - 3.4 (mc, 8H); 3.73 (s, 3H, O-Me); 3.86 - 4.17 (mc, *J* = 15, 2H, 15); 6.65 - 6.72 (m, 2H, 11,13); 7.03 d, *J* = 8, 1H, 14) 7.1-7.4 (m, 4H, 1,2,3,4). GC/MS m/z: 295 (32%); 209 (30%); 190 (23%); 178 (20%); 165 (20%); 160 (16%); 146 (11%); 133 (10%) 115 (19%); 84 (20%); 70 (43%); 58 (59%). Anal. (C₂₀H₂₅NO) C,H,N.

7-Methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[*d,g*]azacycloundecene-3-ol x HCl (7): extracted with ether at pH 9, aqueous phase saturated with K-Na-tartrate. White foam. Yield: 68% Mp.: 137 - 138°C, ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.7 - 1.9 (quin, *J* = 6, 2H, 9); 2.0 - 2.09 (t, *J* = 6, 2H, 8); 2.09 (s, 3H, N-Me); 2.25 - 2.28 (mc, 2H, 5); 2.41 - 2.45 (mc, 2H, 6); 2.7 (t, *J* = 6, 2H, 10); 4.44 (s, br, 1H, 15); 6.43 - 6.50 (d, *J* = 2.8, 1H, 4) 6.54 - 6.6 (dd, *J* = 2.8, 8, 1H, 2); 6.95 - 7.3 (m, 4H, 11, 12, 13, 14). GC/MS m/z: 281 (70%); 235 (10%); 221 (15%); 209 (25%); 195 (52%); 176 (21%); 160 (33%) 152 (17%); 130 (31%); 115 (30%); 91 (12%); 84 (32%); 70 (84%); 58 (100%). Anal. (C₁₉H₂₃NO) C,H,N.

3-Methoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[*d,g*]azacycloundecene x HCl (8): Mp.: 143 - 148°C, ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 2.2 - 2.6 (mc, 2H, 9); 2.2 - 2.6 (mc, 2H); 2.7 (d, *J* = 5, N-Me); 2.8 - 3.4 (mc, 8H); 3.76 (s, 3H, O-Me); 3.86 - 4.17 (mc, *J* = 15, 2H, 15); 6.66 - 6.70 (d, *J* = 2.7, 1H, 4); 6.78 - 6.85 (dd, *J* = 2.7, 8.3, 1H, 2) 7.1-7.2 (m, 4H, 11, 12, 13, 14) 7.28 - 7.33 (d, *J* = 8.3, 1H, 1). GC/MS m/z: 295 (87%); 209 (60%); 190 (30%); 178 (38%); 165 (42%); 160 (40%); 146 (19%); 130 (50%); 115 (40%); 84 (35%); 70 (95%); 58 (100%). Anal. (C₂₀H₂₅NO x HCl x H₂O) C,H,N.

8-Methyl-5,6,7,8,9,10,11,16-octahydrodibenzo[*e,h*]azacyclododecene-3-ol x HCl (9): After evaporation of the ether, the residual free base solidified slowly. It was converted into the HCl salt with diethyl ether and ethereal HCl to yield a white powder with Mp.: 215°C. Yield: 54% ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): δ 1.48 - 1.51 (mc, 4H, 6, 10); 2.03 - 2.07 (mc, 4H, 7, 9); 2.17 (s, 3H, N-CH₃); 2.65 - 2.75 (mc, 4H, 5, 11); 4.06, (s, 2H, 16); 6.47 - 6.52 (dd, *J* = 2.6, 8.2, 1H, 2); 6.61 (d, *J* = 2.6, 1H, 4); 6.86 - 6.90 (d, *J* = 8.2, 1H, 1); 7.01 - 7.14 (m, 4H, 12, 13, 14, 15). GC-MS: (base) m/z: 295 (89%); 235 (47%); 223 (10%); 209 (14%); 195 (40%); 147 (14%); 130 (55%); 115 (23%); 91 (20%); 70 (100%). Anal. (C₂₀H₂₅NO x HCl x 1.5 H₂O): C,H,N.

3-Methoxy-8-methyl-5,6,7,8,9,10,11,16-octahydrodibenzo[*e,h*]azacyclododecene x HCl (10) After removal of the solvent, the resulting oil was dissolved in 3 mL of isopropanol and 5 drops of concentrated. HCl acid. Ether was added until the turbidity maintained. The resulting fine crystalline product was washed with additional ether and dried. Mp.: 182°C. Yield: 67% ¹H NMR: 250 MHz (MeOH d₄): δ 1.85 - 2.00 (mc, 4H, 10, 6); 2.6 - 2.8 (mc, 2H, aliphatic); 2.69 (s, 3H, N-CH₃); 3.02 - 3.25 (mc, 6H, aliphatic); 3.63 - 3.69 (d, *J* = 15, 1H, 16); 3.76, (s, 3H, O-Me); 4.33 - 4.40 (d, *J* = 15, 1H, 16); 6.73 - 6.78 (dd, *J* = 3, 7, 1H, 2); 6.8 (d, *J* = 3, 1H, 4); 7.13 - 7.17 (d, *J* = 7, 1H, 1); 7.17 - 7.30 (m, 4H, 12, 13, 14, 15). GC-MS: (base) m/z: 309 (88%); 249 (43%); 237 (12%); 223 (16%); 209 (42%); 190 (13%); 178 (41%); 165 (25%); 147 (17%); 130 (55%); 115 (28%); 70 (100%). Anal. (C₂₁H₂₇NO x HCl x 1.25 H₂O): C,H,N.

12-Methoxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-*a*][2]benzazepinium iodide (13) Evaporation of the solvent yielded a yellow foam that did not crystallize. Yield: 82% Mp.: 145 – 148°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.8 – 2.9 (mc, 4H, aliphatic); 3.0 – 3.5 (mc, 6H, aliphatic, with singlets at 3.37 and 3.50 for the N-Me); 3.7 – 4.2 (mc, 5H, aliphatic, with singlets at 3.75 and 3.81 for the O-Me); 4.3 – 4.8 (mc 1H, aliphatic); 6.0 – 7.8 (mc, 8H, aromatic and methin H).

12-Hydroxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-*a*][2]benzazepinium bromide (14) Evaporation of the solvent yielded a yellow foam that crystallized from isopropanol/ethylacetate. Yield: 70% Mp.: 276°C. ¹H NMR: 250 MHz (DMSO *d*₆): δ 1.8 – 2.8 (mc, 3H, aliphatic); 3.0 – 3.3 (mc, 4H, aliphatic, with singlets at 3.05 and 3.16 for the N-Me); 3.45 – 4.3 (mc, 6H, aliphatic); 6.0 – 7.5 (mc, 8H, aromatic and methin H); 9.86 – 9.93 (d, *J* = 15, 1H, OH).

3-Methoxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-*a*][2]benzazepinium iodide (16): Yellow powder: Yield: 86% Mp.: 252°C. ¹H NMR: 250 MHz (DMSO *d*₆): δ 1.9 – 2.8 (mc, 4H, aliphatic); 2.9 – 3.3 (mc, 5H, aliphatic, with singlets at 3.02 and 3.18 for the N-Me); 3.3 – 4.2 (mc, 7H, aliphatic, with singlets at 3.73 and 3.79 for the O-Me); 6.0 – 7.5 (mc, 8H, aromatic and methin H).

3-Hydroxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-*a*][2]benzazepinium bromide (17): White, grainy powder from toluene/acetone. Yield: 79%. Mp.: 230 – 235°C. ¹H NMR: 250 MHz (DMSO *d*₆): δ 1.9 – 2.8 (mc, 3H, aliphatic); 2.9 – 3.45 (mc, 4H, aliphatic, with singlets at 3.00 and 3.17 for the N-Me); 3.45 – 4.3 (mc, 6H, aliphatic); 5.9 – 7.5 (mc, 8H, aromatic and methin H); 9.7 (s, 1H, OH).

2-(3-Hydroxypropyl)-*N*-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]benzamide (20): A solution of 43 mmol of benzoxepinone (7.11g) and 43 mmol of 3-methoxy-phenylpropylamine (7.1g) in 10 mL of toluene was refluxed for 30h under nitrogen. The mixture was diluted with additional 20 mL of toluene and extracted with 2.5 N H₂SO₄ to remove the amine. Removal of the solvent resulted in a tan oil which was decolorized by boiling with activated charcoal in methanol. After filtration and evaporation of the solvent yielded a yellow oil that crystallized after addition of ether and scratching with a glass rod. Yield: 48% Mp.: 69 – 70°C. ¹H NMR: 200 MHz (CDCl₃): δ 1.63 – 2.02 (m, *J* = 7.5, 4H, –CH₂–CH₂–CH₂–); 2.66 – 2.73 (t, *J* = 7.5, 2H, ar–CH₂–CH₂–CH₂–); 2.82 – 2.89 (t, *J* = 6.7, 2H, ar–CH₂–CH₂–CH₂–); 3.79 (s, 3H, O-Me); 6.00 (s, 1H, NH or OH); 6.71 – 6.81 (mc, 3H, aromatic); 7.15 – 7.33 (mc, 5H, aromatic). GC/MS *m/z*: 327 (35%); 296 (15%); 206 (15%); 193 (46%); 174 (50%); 162 (77%); 148 (72%); 131 (100%); 117 (82%); 103 (26%); 91 (65%); 77 (32%); 65 (14%).

3-Methoxy-6,7,9,10,11,15b-hexahydro-5*H*-[2]benzazepino[1,2-*a*][2]benzazepine x HCl (21): A solution of 10 mmol **20** was refluxed under nitrogen in a mixture of 65 mL acetonitrile and 7 mL of phosphorylchloride for 24h. After removal of the solvents, the residual POCl₃ was repeatedly leached out with petroleum ether(40-60°C). The residue was dissolved in 200 mL of methanol and within 30 min 2.5 g of NaBH₄ was added at rt. After the addition, the solution was refluxed for 1h, the solvents removed under vacuum, taken up with 100 mL of water and extracted with diethyl ether. The organic layer was decolorized by boiling with activated charcoal in methanol. After filtration and evaporation, the clear oil was dissolved in 5 mL of isopropanol and 7 drops of concentrated. HCl acid. Overnight large white crystals formed. The total yield was 13%. Mp.: 214°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.6 – 2.0 (mc, 4H, –CH₂–CH₂–CH₂–); 2.6 – 3.3 (mc, 8H, aliphatic); 3.79 (s, 3H, O-Me); 5.5 (s, 1H, methin C-H); 6.69 – 7.0 (mc, 3H, aromatic); 7.10 – 7.26 (m, 4H, aromatic). HCl salt Mp.: 214°C ¹H NMR: proofed by cosy and dept: 250 MHz (MeOH *d*₄): δ 1.8 – 1.9 (mc, 3H, 6, 10); 2.2 – 2.4 (m, 1H, 6); 2.6 – 2.9 (mc, 1H, 11); 3.0 – 3.2 (dd, *J* = 5, 13, 1H, 5); 3.3 – 3.45 (d, *J* = 13, 1H, 5); 3.47 – 3.52 (t, *J* = 6 2H, 9); 3.58 – 3.69 (mc, 2H, 7); 3.77 (s, 3H, O-Me); 5.9 (s, 1H, 15b); 6.48 (d, *J* = 8.6 1H, 1); 6.62 – 6.69 (dd, *J* = 3, 8.6, 1H, 2); 6.94 (d, *J* = 2.7, 1H, 4); 7.4 – 7.55 (m, 4H, 12, 13, 14, 15). GC/MS *m/z*: 293 (45%); 292 (40%); 264 (11%); 202 (100%); 189 (25%); 172 (23%); 159 (17%) 147 (9%); 131 (5%); 115 (10%); 91 (8%). Anal. (C₂₀H₂₃NO x HCl x 2.25 H₂O) C, N, H: calcd, 7.76; found, 6.93.

3-Methoxy-8-methyl-6,7,9,10,11,15b-hexahydro-5*H*-[2]benzazepino[1,2-*a*][2]benzazepinium iodide (22) The tan oil did not crystallize. Decolorized by boiling with activated charcoal in chloroform. Removal of the solvent yielded a white foam with Mp.: 138°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.9 – 2.3 (mc, 4H, aliphatic); 2.7 – 3.1 (mc, 2H, aliphatic); 3.24 and 3.27 (two s, 3H, N-Me); 3.4 – 4.2 (mc, 9H, aliphatic, with singlets at 3.78 and 3.83 for the O-Me); 6.6 – 7.8 (mc, 8H, aromatic and methin H 15b).

3-Hydroxy-8-methyl-6,7,9,10,11,15b-hexahydro-5*H*-[2]benzazepino[1,2-*a*][2]benzazepinium bromide (23) The resulting oil did not crystallize. Recrystallization from acetone / ethanol yielded after decolorization with activated charcoal in white crystals with Mp.: >300°C. ¹H NMR: 250 MHz (MeOH *d*₄): δ 1.9 – 2.4 (mc, 4H, aliphatic); 2.5 – 2.7 (mc, 1H, aliphatic); 2.8 – 3.1 (mc, 5H, two s, 3H, N-Me at 2.97 and 3.0); 3.2 – 3.3 (mc, 2H, aliphatic); 3.6 – 4.1 (mc, 3H, aliphatic); 6.14 (s, 1H, methin H 15b); 6.45 – 7.0 (mc, 3H, 1, 2, 4); 7.15 – 7.5 (mc, 4H, 12, 13, 14, 15).

Ethyl 12-methoxy-5,6,8,9,10,15-hexahydro-7*H*-dibenzo[*d,g*]azacycloundecine-7-carboxylate (24): Oily compound that solidified to a glass after several days in the refrigerator. Yield: 102%* Mp.: 93.5°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.1 – 1.6 (mc, 5H, 9, a); 2.70 (t, *J* = 7.6, 2H, 5); 3.1 – 3.3 (mc, 4H, 6,8); 3.5 (mc, 2H,10); 3.78 (s, 3H, O-Me); 3.97 (s, 2H, 15); 4.13 – 4.22 (quart, *J* = 7, 2H, b); 6.70 – 6.77 (mc, 2H, 11, 13); 7.0 – 7.3 (mc, 5H, 1, 2, 3, 4, 14). GC/MS *m/z*: 353 (30%); 324 (17%); 280 (5%); 248 (13%); 220 (39%); 209 (38%); 178 (15%); 165 (15%) 147 (10%); 135 (5%); 116 (16%); 104 (100%); 91 (10%). *After this reaction the calculated yield is often more than 100% probably due to boron containing impurities that are neither detectable by GC-MS, TLC or NMR.

6,7,8,9,10,15-Hexahydro-5*H*-dibenzo[*d,g*]azacycloundecine-12-ol x HCl (25): The HCl salt was extracted as an ionpair with dichloromethane. White powder. Mp.: 227°C (starting decomp.) - 257°C. ¹H NMR: 250 MHz (MeOH *d*₄): δ 1.75 – 1.95 (mc, 2H, 9); 2.6 – 2.75 (mc, 4H, 8, 10); 2.77 – 2.82 (t, *J* = 6, 2H, 5); 2.91 – 2.97 (t, *J* = 6, 2H, 6); 3.4 (s, br, 1H, OH, exchangeable after D₂O addition); 4.07 (s, 2H, 15); 6.48 – 6.52 (dd, *J* = 2.5, 8.3, 1H, 13); 6.58 (d, *J* = 2.5, 1H, 11); 6.94 (d, *J* = 8.3, 1H, 14); 7.0 – 7.2 (mc, 4H, 1, 2, 3, 4). GC/MS (base) *m/z*: 267 (42%); 235 (16%); 221 (13%); 209 (20%); 195 (37%); 178 (15%); 162 (100%); 146 (30%) 132 (27%); 115 (22%); 104 (27%); 91 (15%); 56 (60). Anal. (C₁₈H₂₁NO x HCl x 1/3 CH₂Cl₂) C,H,N;

***N*-[2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]-2-(3-hydroxypropyl)benzamide (27)**: Recrystallization from toluene, washed with diethyl ether. Yield: 57% Mp.: 91.5 – 92.5°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.86 – 1.96 (mc, 2H, –CH₂–CH₂–

CH₂-); 2.80 – 2.90 (mc, 4H, 2x ar-CH₂-CH₂); 3.48 (t, *J* = 5.2, 2H, -CH₂-OH); 3.64 – 3.72 (q, *J* = 6, 2H, -CH₂-NH); 3.90, (s, 3H, O-Me); 5.38 (t br, 1H, NH); 6.90 (d, *J* = 8.3, 1H, 4); 7.11 – 7.17 (dd, *J* = 2.2, 8.3; 1H, 6); 7.2 – 7.45 (m, 5H, 3', 4', 5', 6', 2).

2-[2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (28): A solution of 10 mmol CM67HA was refluxed under nitrogen in a mixture of 100 mL acetonitrile and 50 mL of phosphorylchloride for 80h. After removal of the solvents, the residual POCl₃ was repeatedly leached out with petroleum ether (40-60°C). The residue was dissolved in 100 mL of methanol and within 30 min 2 g of NaBH₄ was added at rt. After the addition, the solution was refluxed for 1h, the solvents removed under vacuum, taken up with 100 mL of water and extracted with diethyl ether. After filtration and evaporation, the yellow oil was purified by column chromatography with CHCl₃/MeOH 9:1 as eluent. Mp.:127°C; The HCl salt was prepared from ether with ethereal HCl. Mp was 200°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): δ 1.73 – 1.82 (mc, 2H, -CH₂-CH₂-); 2.56 – 2.62 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-N); 2.75 – 2.81 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-N); 2.92 – 2.96 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 3.21 – 3.25 (mc, 2H, ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 3.79 (s, 3H, O-Me); 4.03 (s, 2H, ar-CH₂-ar); 6.82 – 6.85 (d, *J* = 8.3, 1H, 5'); 7.00 – 7.04 (dd, *J* = 2.1, 8.3, 1H, 6'); 7.16 – 7.21 (mc, 5H, 2', 6, 7, 8, 9). structure proofed by cosy spectroscopy. GC-MS: (base) m/z: 315 (<1%); 160 (100%); 117 (50%); 105 (17%); 91 (9%); 77 (9%); 42 (10%). Anal. (C₁₉H₂₁ClNO x HCl): C,H,N.

3-[2-([2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl]amino)carbonyl]phenyl]propyl ethyl carbonate (29) To a stirred solution of 5.2 g (15 mmol) **27** in a mixture of 20 mL chloroform and 40 mL pyridine there was added in 30 min a solution of 30 mmol ethylchloroformate in 20 mL chloroform. After the addition, the solution was stirred for additional 30 min and the solvents removed under vacuum. The residue was dissolved in 100 mL chloroform and washed with 2N HCl (2x 30 mL) and 2N NaOH (2x 30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The resulting yellow oil crystallized overnight in the refrigerator. The solids were removed by filtration, recrystallized twice from diethyl ether to obtain 5.3 g of . 84% yield. Mp.:84°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): δ 1.20 – 1.32 (t, *J* = 7.1; 3H, -O-CH₂-CH₃); 1.93 – 2.0 (mc, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.80 – 2.90 (mc, 4H, 2x ar-CH₂-CH₂); 3.6 – 3.7(q, *J* = 6, 2H, -CH₂-NH); 3.90, (s, 3H, O-Me); 4.09 – 4.21 (mc, 4H, 2x -CH₂-O-C=O); 5.38 (t br, 1H, NH); 6.87 (d, *J* = 8.3, 1H, 4); 7.18 – 7.21 (dd, *J* = 2.1, 8.3; 1H, 6); 7.2 – 7.32 (m, 5H, 3', 4', 5', 6', 2).

3-Chloro-2-methoxy-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-a][2]benzazepine (30): A solution of 4.4 g (10.4 mmol) of the protected benzamide **29** in 150 mL of a 2/1 mixture of acetonitrile and POCl₃ was refluxed for 4 days under nitrogen. The solvents were removed under a hard vacuum, and the remaining residue portioned between 170 mL of 2 N HCl and 30 mL of ethylacetate, and the aqueous layer washed again with additional 20 mL of ethylacetate. The desired dihydroisoquinolinium salt was extracted as an ion pair from the acidic aqueous layer with CHCl₃ (5 x 40 mL). After evaporation of the pooled CHCl₃ layers, the residue (2.44 g) was stirred in 70 mL of 20 % KOH solution in aqueous ethanol (70% EtOH, 30 % H₂O) at r. t. for 12 h. The solvents were concentrated to about 10 mL *in vacuo*, maintaining the temperature below 40°C. To this residue 160 mL of 2N HCl were added and extracted with CHCl₃ (5 x 30 mL). After drying (Na₂SO₄)and evaporating to dryness, the remaining oil was dissolved in 17 mL of POCl₃ and stirred for 15 min. at 60°C. The mixture was cooled to r. t. and 100 mL of petroleum ether (40 – 60) were added with vigorous stirring. The oil was allowed to sit, and the upper layer, containing POCl₃ and petroleum ether was decanted off and discarded. This procedure was repeated, until no more POCl₃ was detectable by smell. To the remaining residue, dissolved in 85 mL of methanol there was added portionwise with cooling 3 g of NaBH₄. After the reaction has subsided, the solution was refluxed for 1 h, evaporated to dryness and taken up with 150 mL of water. Extraction with diethyl ether (5 x 40 mL), drying (Na₂SO₄) and evaporating yielded 1.3 g of the crude **30** as free base. The HCl salt was obtained by dissolving the base in 10 mL of diethyl ether and the addition of ethereal HCl. The precipitated HCl salt was recrystallized from isopropanol. The total yield from **29** to **30** was 39%. Mp.: 202°C (HCl salt); ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): 1.9 – 2.2 (mc, 2H, 9); 2.6 – 3.0 (mc, 5H, aliphatic); 3.0 – 3.2 (mc, 1H, aliphatic); 3.25 – 3.40 (mc, 1H, aliphatic); 3.50 – 3.92 (mc, 4H, aliphatic + O-Me); 6.1 – 6.9 (mc, 3H, aromatic and methin H); 7.2 – 7.5 (mc, 4H, aromatic). GC-MS: (base) m/z: 313 (32%); 312 (46%); 284 (10%); 224 (32%); 222 (100%); 168 (17%); 115 (19%); 102 (10%); 91 (24%). Anal. (C₁₅H₂₀ClNO x HCl x ½ H₂O) C,H,N.

3-Chloro-2-methoxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-a][2]benzazepinium iodide (31) White powder, Yield: 72%. Mp.: 292°C. ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): δ 1.9 – 2.1 (mc, 2H, 9); 2.60 – 2.65 (mc, 2H, aliphatic); 2.9 – 3.0 (mc, 2H, aliphatic); 3.19 (s, 3H, N-Me); 3.4 – 3.55 (mc, 4H, aliphatic); 3.71 (s, 3H, O-Me); 5.7 – 7.6 (mc, 7H, aromatic and methin H 14b).

2-Methoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[d,g]azacycloundecene (32): After evaporation of the solvent, the oily residue solidified. Mp.: 72 – 75°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): δ 1.93 – 1.98 (quin, *J* = 6, 2H, 9); 2.13 – 2.17 (t, *J* = 6 2H, 8); 2.24 (s, 3H, N-Me); 2.38 – 2.41 (mc, 2H, 5); 2.54 – 2.58 (mc, 2H, 6), 2.86 – 2.91 (t, *J* = 6, 2H, 10); 3.88 (s, 3H, O-Me); 4.73 (s br, 2H, 15); 6.75 – 6.79 (dd, *J* = 2.7, 8.2, 1H, 3); 6.89 (d, *J* = 2.7, 1H, 1); 6.96 – 7.3 (mc with d at 7.05, *J* = 8.2, 5H, 4, 11, 12, 13, 14). GC/MS m/z: 295 (21%); 223 (17%) ; 209 (22%); 190 (9%); 178 (19%); 165 (24%); 160 (15%); 115 (20%); 84 (20%); 70 (68%); 58 (83%) ; 44 (100%). Anal. (C₂₀H₂₅NO) C,H,N.

3-Chloro-2-hydroxy-7-methyl-5,6,8,9,10,14b-hexahydroisoquino[1,2-a][2]benzazepinium iodide (33): Yellow, hygroscopic powder, recrystallized from acetone/diethyl ether Mp.: 277°C. ¹H NMR: 250 MHz (DMSO d₆): δ 1.9 – 2.1 (mc, 2H, 9); 2.50 – 2.58 (mc, 2H, aliphatic); 3.10 (s, 3H, N-Me); 3.3 – 3.58 (mc, 4H, aliphatic); 3.8 – 4.3 (mc, 2H, aliphatic); 5.9 – 7.52 (mc, 7H, aromatic and methin H 14b).

7-Methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[d,g]azacycloundecene-2-ol (34): Extracted at pH 9 with diethyl ether, evaporation yielded a white foam. Yield: 93%. Mp.: 70 – 72°C. ¹H NMR: 250 MHz (CDCl₃): (base): δ 1.92 (mc, 2H, 9); 2.08 – 2.21 (mc, 5H, N-Me, 8); 2.37 (mc, 2H, 5); 2.51 (mc, 2H, 6) ; 2.80 – 2.85 (t, *J* = 6.5, 2H, 10) ; 4.54 (s br, 2H, 15); 6.62 – 6.66 (dd, *J* = 2.6, 8.0, 1H, 3); 6.71 (d, *J* = 2.6, 1H, 1); 6.89 – 6.92 (d, *J* = 8.0, 1H, 4); 6.93 – 7.21 (m, 4H, 11, 12, 13, 14). GC-MS: (base) m/z: 281 (43%); 238 (9%); 221 (8%); 209 (29%); 195 (46%); 178 (17%); 165 (24%) ; 160 (28%) ; 152 (11%); 129 (19%); 115 (25%); 91 (19%) ; 84 (33%); 70 (100%). Anal. (C₁₉H₂₃NO) C,H,N.

1,3-Dichloro-2-methoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15-hexahydro-5H-dibenzo[d,g]azacycloundecene x HCl (35): The mixture of HCl salts was repeatedly recrystallized from boiling methanol, yielding in pure **35** with mp.:291 – 294°C (HCl salt). The mp. of the base was 68-69.5°C. ¹H NMR: 250 MHz (MeOH d₄): (base): δ 1.88 – 2.00 (mc, 2H, 9); 2.08 – 2.20 (mc,

5H, N-Me, 8); 2.34 (mc, 2H, 5); 2.48 (mc, 2H, 6); 2.79 – 2.87 (mc, 2H, 10); 5.1 (s br, 2H, 15); 6.63 – 6.66 (d, $J = 7.6$, 1H, 11 or 14); 6.95 – 7.01 (dt, $J = 1.5$, 7.4, 1H, 12 or 13); 6.99 (s, 1H, 4); 7.08 – 7.14 (t, $J = 7.4$, 1H, 12 or 13); 7.20 – 7.23 (d, $J = 7.4$, 1H, 11 or 14). GC-MS: (base) m/z : 349 (19%); 314 (5%); 263 (6%); 235 (47%); 242 (9%); 228 (12%); 207 (9%); 195 (40%); 178 (14%); 160 (25%); 139 (10%); 130 (17%); 115 (18%); 84 (65%); 70 (100%). Anal. base ($C_{19}H_{21}Cl_2NO$): C, H, N.

Experimental Procedures for the Pharmacological Investigations:

Dopamine Receptor Ligand Activity:

i) Cell culture and receptor density

Human D_1 , D_{2L} , D_3 , $D_{4.4}$ and D_5 receptors were stably expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells or human embryonic kidney cells (HEK293). D_1 , D_{2L} , D_3 , and D_5 are expressed in HEK cells and D_{2L} , D_3 , and $D_{4.4}$ receptors are expressed in CHO cells, respectively. The density of receptors, measured with [3H]-SCH 23390 was 6087 fmol/mg protein for D_5 receptor expressed in HEK293 cells. For D_1 it was 3139 fmol/mg protein. The densities of receptors measured with [3H]-spiperone, were 186.53 fmol/mg protein for the D_2 receptor expressed in HEK cells, 6043 fmol/mg for the D_4 receptor and 14474 fmol/mg for D_3 receptor, both expressed in CHO cells. Cells were grown at 37°C under a humidified atmosphere of 5% CO_2 : 95% air in HAM/F12-medium (Sigma-Aldrich) for CHO cells and Dulbecco's modified Eagles Medium Nutrient mixture F-12 Ham for HEK293 cells, each supplemented with 10% fetal bovine serum, 1 mM *L*-glutamine and 0.2 μ g/mL of G 418 (all by Sigma-Aldrich).

ii) Preparation of Whole-Cell-Suspension²

Human D_2 , D_3 , D_4 and D_5 receptor cell lines were grown on T 175 culture dishes (Greiner bio-one, Frickenhausen) to 85% confluency, the medium was removed and the cells were incubated with 3 mL trypsin-EDTA-solution (Sigma-Aldrich) to remove the cells from the culture dish. After incubation, cells were suspended in 3-6 mL added medium in order to stop the effect of trypsin-EDTA-solution. The resulting suspension was centrifuged (1800-2400 rot/min, 4°C, 4 min.), the pellet resuspended in 10 mL PBS (ice-cooled, calcium- and magnesium-free), pelleted, and this procedure was repeated. The resulting pellet was then resuspended in 12 mL of buffer (5 mM magnesium chloride, 50 mM TRIS-HCl, pH=7.4) and the resulting suspension was directly used for the radioligand binding assay.

iii) Radioligand Binding Assay

The binding studies were performed following the protocol previously described but in 96- well format.² The assays with the whole-cell-suspension were carried out in triplicate in a volume of 550 μ L (final concentration): TRIS-Mg²⁺-buffer (345 μ L), [3H]-ligand (50 μ L), whole-cell-suspension (100 μ L) and appropriate drugs (55 μ L). Non-specific binding was determined using fluphenazine (100 μ M) in D_5 test and haloperidol (10 μ M) in D_2 , D_3 and D_4 tests. The incubation was initiated by addition of the radioligand. It was carried out in 96 deep well plates (Greiner bio-one, Frickenhausen) using a Thermocycler (Thermocycler comfort, Eppendorf, Wessling) at 27°C. The incubation was terminated after 90 min by rapid filtration with a PerkinElmer Mach III HarvesterTM using a PerkinElmer Filtermat A, previously treated with a 0.25% polyethyleneimine-solution (Sigma-Aldrich) and washed once with water. The filtermat was dried for 3 min with 400 watt using a microwave (MW 21, Clatronic, Kempen). The dry filtermat was placed in a filter plate (Omni filter plates, PerkinElmer Life Sciences) and each field of the filtermat moistened with 50 μ L Microscint 20TM scintillation cocktail. The radioactivity retained on the filters was counted using a Top Count NXTTM microplate scintillation counter (Packard, Ct., USA). For determining the K_i values at least two independent experiments each in triplicate were performed.

The competition binding data were analyzed with GraphPad PrismTM software using nonlinear least squares fit. For calculating the mean, standard deviation and standard error of the mean the software Microsoft ExcelTM was used. K_i values were calculated from IC_{50} values applying the equation of Cheng and Prusoff.³

Functional assay measuring intracellular Ca^{2+} with a fluorescence microplate reader^{4,5}

i) Cell Culture

Human D_{2L} and D_5 receptors were stably expressed in human embryonic kidney cells (HEK293) and cultured as mentioned above.

ii) Preparation of Whole-Cell-Suspension

Human D_2 and D_5 receptor cell lines were grown on T 175 culture dishes (Greiner bio-one, Frickenhausen) to 85-90% confluence. The medium was removed and cells rinsed twice with 6 mL Krebs-HEPES buffer (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.2 mM KH_2PO_4 , 4.2 mM $NaHCO_3$, 11.7 mM D-Glucose, 1.3 mM $CaCl_2$, 10 mM HEPES, pH 7.4) each time. After two washes, cells were loaded with 3 μ L of a 0.5 M Oregon Green 488 BAPTA-1/AM-solution (Molecular Probes, Eugene, OR) (in DMSO) in 6 mL of the same buffer containing 3 μ L of a 20% Pluronic F-127-solution (Sigma Aldrich) (in DMSO) for 45 min at 37°C. After 35 min incubation, the culture dish was rapped slightly in order to remove all cells from the dish for further incubation. Then 5 mL of Krebs-HEPES buffer were added and cells were suspended. The resulting suspension was separated in 10 vials (1.5 mL) and centrifuged (10 000 rot/min, 10 sec), the pellets were resuspended in 1 mL Krebs-HEPES buffer twice per five pellets and centrifuged again. The pellets were resuspended in

16 mL (for screening of antagonistic activity) or 18 mL (for screening of agonistic activity) Krebs-HEPES buffer. And plated into 96-well plates (OptiPlate HTRF-96, Packard, Meriden, CT; Cellstar, Tissue Culture Plate, 96W, Greiner bio-one, Frickenhausen) Microplates were kept at 37°C under a saturated humidity atmosphere including 5% CO₂ for 30 min.

iii) Calcium Assay⁵

Screening for agonistic and antagonistic activity was performed using a NOVOstar microplate reader (BMG LabTechnologies) with a pipettor system. Agonistic activity was tested after 30 min incubation of the plated cell suspension by injecting 20 µL buffer alone, standard agonist, or test compounds, respectively, dissolved in buffer sequentially into separate wells. Screening of compounds for antagonist activity or dose response curves in presence of an antagonist were performed by preincubating the cells with 20 µL of the solutions of compounds (final concentrations: 100 µM, 50 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,1 nM) at 37°C 30 min prior to injection of 20µL standard agonist. Final concentration of test compounds for screening of agonist or antagonist activity was 10 µM, respectively. Quinpirole was used as standard agonist for hD₂ receptors and SKF 38393 for hD₅ receptors (final concentration: 1 µM).

Fluorescence intensity was measured at 520 nm (bandwidth 25nm) for 30 s at 0.4 s intervals. Excitation wavelength was 485 nm (bandwidth 20 nm). *IC*₅₀ values were obtained by determination of the maximum fluorescence intensity of each data set and non-linear regression with sigmoidal dose-response equation using a four parameter logistic equation on GraphPadPrism™ 3.0. *K*_i values were then calculated to account for different agonist concentrations and *EC*₅₀ values applying the modified *Cheng-Prusoff* equation:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{EC_{50}}}$$

L: concentration of standard agonist (M); *EC*₅₀: effective concentration 50% of the standard agonists (M); *IC*₅₀: inhibitory concentration 50% of test compounds at the given experimental conditions, i.e., standard agonist concentration.

Appendix (Purity)

Dopamine/Serotonin Receptor Ligands, Part 16¹: Expanding Dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-membered Homologues - Interaction with Dopamine D₁-D₅ Receptors

*Christoph Enzensperger, Franziska K. U. Müller, Bärbel Schmalwasser, Petra Wiecha, Heidi Traber and Jochen Lehmann**

Compound		C	H	N
(5)	found	80.92	8.50	4.47
	calc. for C ₁₉ H ₂₃ NO	81.10	8.24	4.98
(6)	found	81.47	8.86	4.37
	calc. for C ₂₀ H ₂₅ NO	81.31	8.53	4.74
(7)	found	81.19	8.30	4.80
	calc. for C ₁₉ H ₂₃ NO	81.10	8.24	4.98
(8)	found	68.78	8.07	3.73
	calc. for C ₂₀ H ₂₅ NO x HCl x H ₂ O	68.65	8.07	4.00
(9)	found	66.79	7.93	3.75
	calc. for C ₂₀ H ₂₅ NO x HCl x 1.5 H ₂ O	66.93	8.14	3.90
(10)	found	68.55	8.33	3.64
	calc. for C ₂₁ H ₂₇ NO x HCl x 1.25 H ₂ O	68.46	8.34	3.80
(21)	found	64.99	6.93	3.63
	calc. for C ₂₀ H ₂₀ N ₂ 2.25 H ₂ O	64.85	7.76	3.78
(25)	found	66.18	6.89	4.06
	calc. for C ₁₈ H ₂₁ NO x HCl x 1/3 CH ₂ Cl ₂	66.30	6.88	4.2
(28)	found	64.95	6.70	3.93
	calc. for C ₁₉ H ₂₂ ClNO x HCl	64.78	6.58	3.98
(30)	found	63.21	6.22	3.67
	calc. for C ₁₉ H ₂₀ ClNO x HCl x ½ H ₂ O	63.52	6.17	3.90
(32)	found	80.93	8.46	4.75
	calc. for C ₂₀ H ₂₅ NO	81.31	8.53	4.74

(34)	found	80.62	8.42	4.83
	calc. for C ₁₉ H ₂₃ NO	81.10	8.24	4.98
(35)	found	64.75	6.43	4.07
	calc. for C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO	65.15	6.04	4.00

Reference List

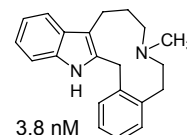
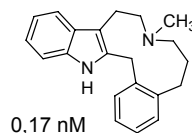
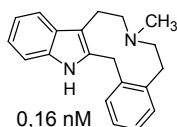
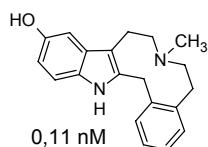
1. Enzensperger, C.; Kilian, S.; Ackermann, M.; Koch, A.; Kelch, K.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 15: Oxygenation of the benz-indolo-azecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D(1)/D(5) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2007**, *17*, 1399-1402.
2. Decker, M. and Lehmann, J. Dopamine receptor ligands. Part VII [1]: novel 3-substituted 5-phenyl-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-azepino-[4, 5-b]indoles as ligands for the dopamine receptors. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2003**, *336*, 466-476.
3. Cheng, Y. and Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K₁) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108.
4. Kassack, M. U.; Hofgen, B.; Lehmann, J.; Eckstein, N.; Quillan, J. M.; and Sadee, W. Functional screening of G protein-coupled receptors by measuring intracellular calcium with a fluorescence microplate reader. *J. Biomol. Screen.* **2002**, *7*, 233-246.
5. Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A.; El Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 10: SAR Studies on azecine-type dopamine receptor ligands by functional screening at human cloned D1, D2L, and D5 receptors with a microplate reader based calcium assay lead to a novel potent D1/D5 selective antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769.

4. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse

4.1. Struktur-Wirkungsbeziehungen von Azecinen am Serotonin 5-HT_{2A} Rezeptor

Der 5-HT_{2A} Rezeptor spielt bei der antipsychotischen Therapie eine entscheidende Rolle, da sich gerade atypische Neuroleptika durch ihren ausgeprägten Antagonismus am 5-HT_{2A} Rezeptor auszeichnen. In der Arbeitsgruppe von *Pertz* (Pharmazeutische Biologie, Freie Universität Berlin) wurden ausgewählte Azecin-Derivate an Coronararterien von Schweinen auf ihren Antagonismus am 5-HT_{2A} Rezeptor hin untersucht. Die aus den Messungen erhaltenen pK_B -Werte wurden negativ dekadisch logarithmiert und so in eine EC_{50} -Wert ähnliche Größe umgerechnet, damit größenordnungsmäßig ein Vergleich mit den K_I -Werten an den Dopamin Rezeptoren möglich ist.

Benzindolo-Derivate:



Dibenzo-Derivate:

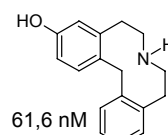
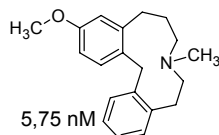
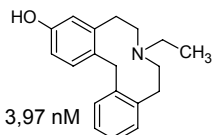
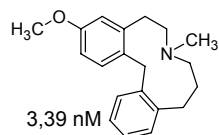
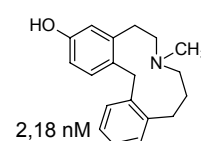
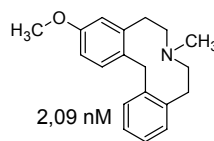
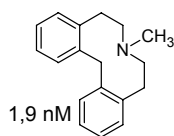
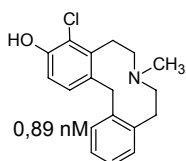
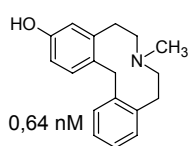


Abb. 19: Azecin-Derivate und ihre EC_{50} -Werte am 5-HT_{2A} Rezeptor (Coronararterie des Schweins) Obere Reihe: Benzindolo-Verbindungen, Reihen 2 und 3: Dibenzoazecin-Derivate. Die Verbindungen sind in absteigender Affinität dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Messungen sind beeindruckend, da die Struktur-Wirkungsbeziehungen bezüglich der Ringerweiterung und der Substituenten identisch zu denen sind, die für den D₁ Rezeptor gefunden wurden:

- Die höchste Affinität haben die hydroxylierten Derivate, sowohl in der Benzindolo-Serie, als auch bei den Dibenzo-Verbindungen.
- Unter den elfgliedrigen Verbindungen sind diejenigen, bei denen die Ringerweiterung formal am „unteren“ Aromaten stattgefunden hat, den anderen Isomeren hinsichtlich ihrer Affinität überlegen.
- In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen führen am alicyclischen Stickstoff von Azecinen, Substituenten, die größer als eine Methylgruppe sind, zu einer Abnahme in der Affinität (vgl. in Abb. 19: *N*-Methyl mit *N*-Ethyl). *NH*-Verbindungen haben die geringste Affinität.

Zu diesen Ergebnissen ist ein Manuskript in Vorbereitung.

4.2. Bindungsmechanismus für Azecine und homologe Verbindungen an Dopamin Rezeptoren

In Kooperation mit *Scheiber* (Novartis Institutes for BioMedical Research CPC, Lead Finding Platform, Lead Discovery Informatics, Cambridge, USA) wurde aus den Bindungsdaten der Azecine, der ringerweiterten Homologe und ähnlichen Strukturen ein ligandbasiertes Homologiemodell für den D₁ Rezeptor erstellt (siehe Abb. 20).

Für das Modelling wurde die xMaP 4D-QSAR Technik verwendet, die von Josef Scheiber entwickelt und demnächst veröffentlicht wird.

Unter 4-dimensionalem Modelling versteht man, dass nicht nur mit einer möglichst stabilen Konformation des Moleküls gerechnet wird, sondern alle Konformationen überlagert werden, die bei Raumtemperatur möglich sind. Das führt dazu, dass das Molekül nicht mehr als „stick and ball“ Modell erkennbar ist, sondern zu einer Oberfläche wird (siehe Abb. 20).

Die Proteinstruktur des Dopamin D₁-Rezeptors wurde ausgehend von der räumlichen Struktur des Rhodopsins berechnet. Die Helices des 7-transmembranären G-Protein gekoppelten Rezeptors sind hier rot dargestellt.

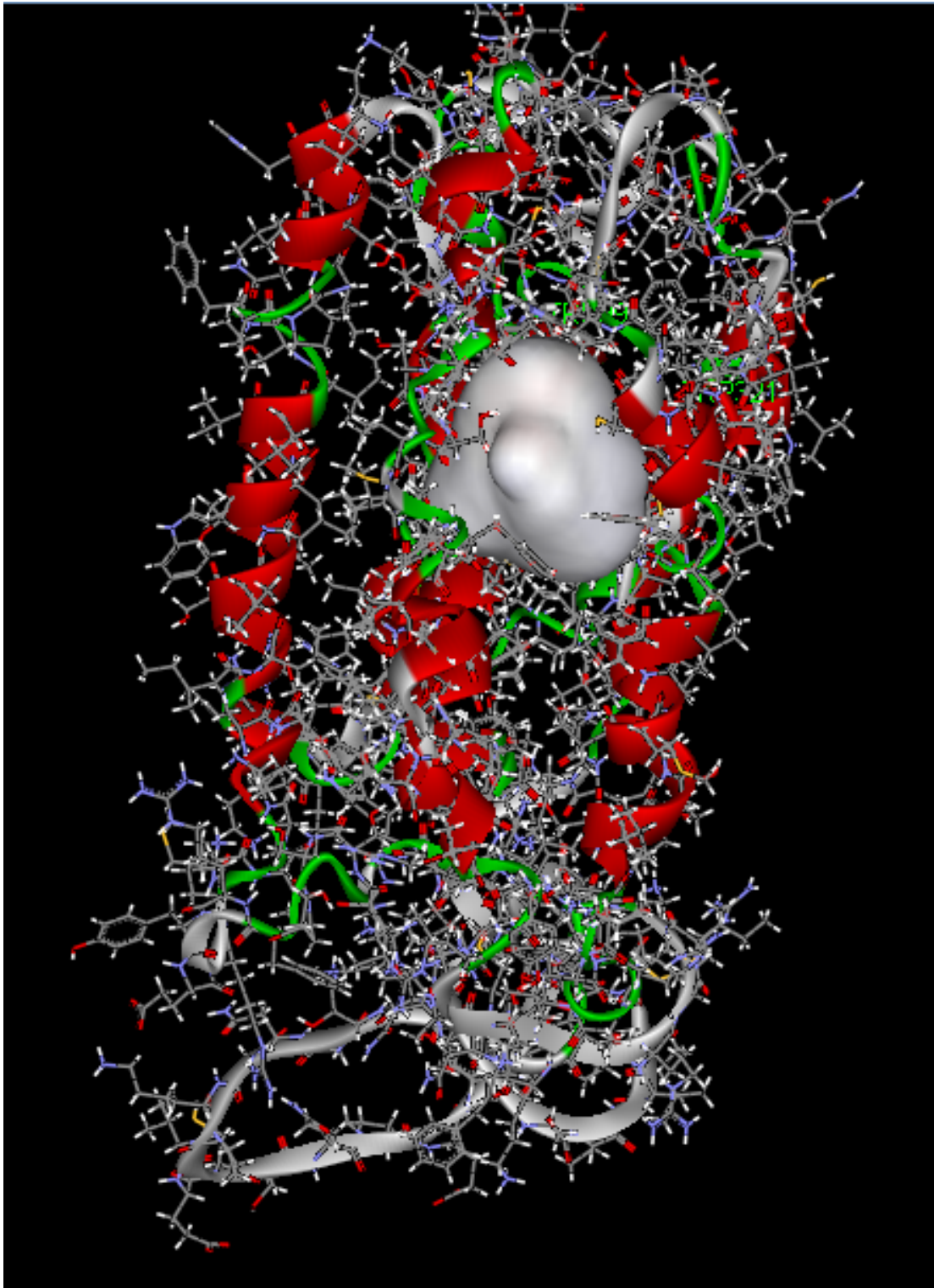


Abb. 20: Resultat aus einer Docking-Studie mit LE 404 und dem D₁ Rezeptor; Die Zellmembran liegt etwa in der Bildmitte.

Die Ergebnisse aus diesen Studien erlauben erstmals eine Hypothese für die antagonistische Wirkung am Rezeptor auf molekularer Ebene.

Die entscheidenden Schritte sind in Abb. 21 dargestellt:

- Eingang der Verbindung durch π - π Wechselwirkung zwischen einem Aromaten des Liganden mit dem Indol eines Tryptophans an Helix 6, das dadurch umklappt, was die
- Ausbildung einer Salzbrücke mit einem Aspartat der Helix 3 ermöglicht.
- Die Fixierung des Moleküls durch zusätzliche Wechselwirkung mit dem Indol eines weiteren Tryptophans aus Helix 3 führt so zur Blockade des Rezeptors.

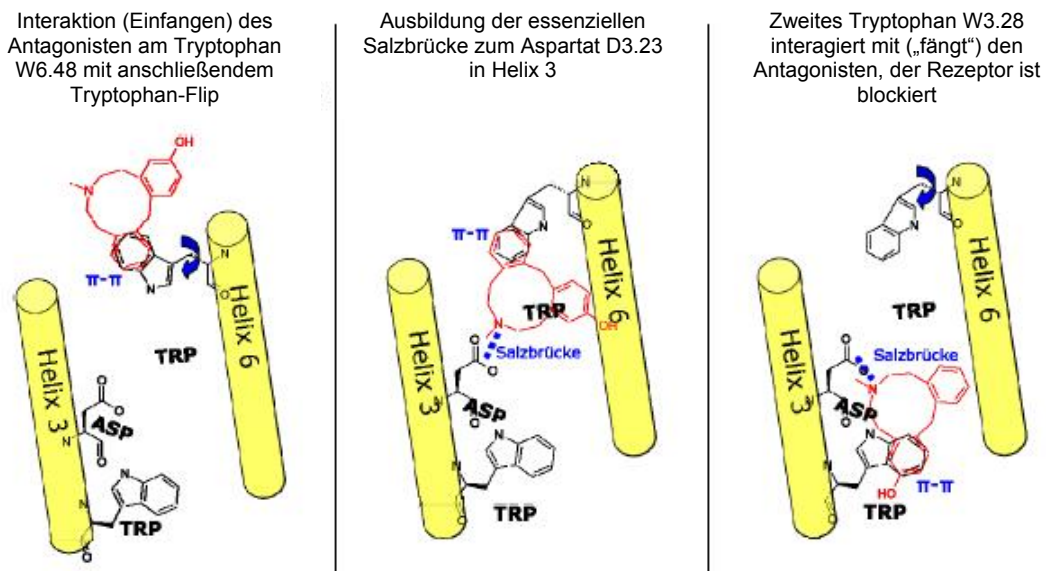


Abb. 21: Hypothese für den molekularen Wirkmechanismus von Dopamin Antagonisten des Azecin Typs hier anhand von LE 404

Ein Companion Paper zu diesem Thema ist in Vorbereitung.

4.3. Versuch zur Synthese eines Methylenedioxy-dibenzazecins Unerwartete Spaltung der Methylenedioxygruppe mit Na/NH₃

Es wurde versucht, eine Methylenedioxy-Verbindung eines Dibenzazecins zu synthetisieren (siehe Abb. 22). Dazu wurden 55,5 mmol Methylenedioxy-phenethylamin mit 48,5 mmol Isochromanon 24 h in Toluol refluxiert und so zum entsprechenden Hydroxyethylbenzamid umgesetzt (Ausbeute: 27%). Cyclisierung mit POCl₃ und

darauffolgende Reduktion mit NaBH_4 führte zum entsprechenden pentacyclischen Chinolizinderivat. Mit Methyljodid ließ sich das tertiäre Amin in ein quartäres Salz überführen. Vom Hydroxyamid zum quartären Salz betrug die Ausbeute 14%.

Die Spaltung der zentralen C,N-Bindung unter *Birch* Bedingungen führte allerdings zu einem unerwarteten Ergebnis: Der Methylendioxy-Ring spaltete sich in zwei phenolische Verbindungen auf.

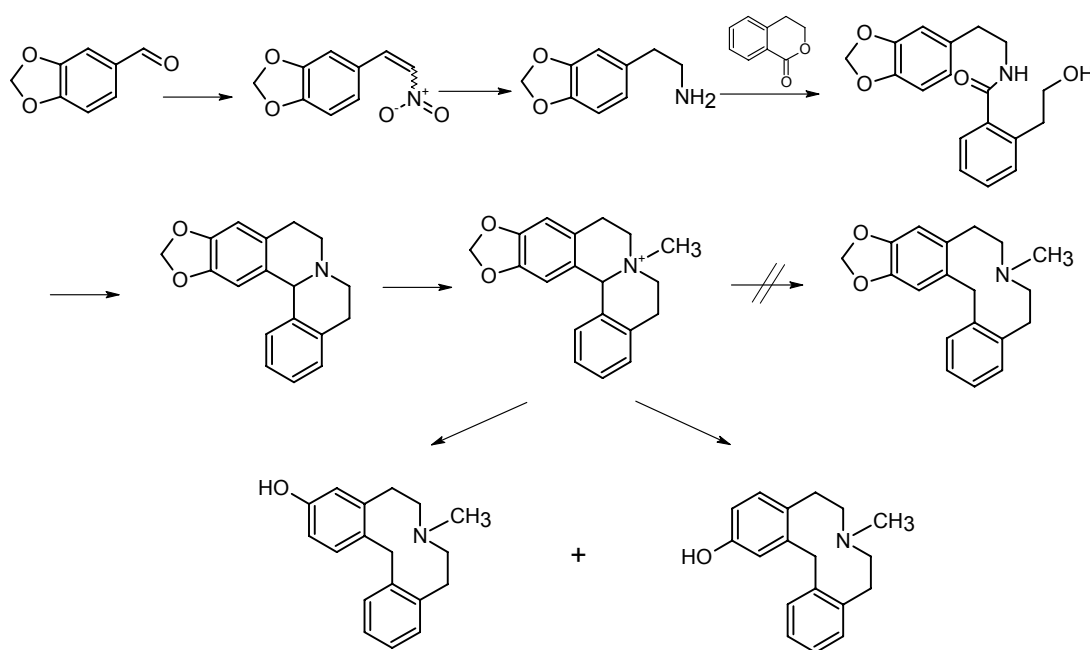


Abb. 22: Syntheschema zur Synthese eines Methylendioxy-azecins und unerwartete Spaltung des Methylendioxy Rings.

Das resultierende farblose Öl wurde in GC/MS untersucht und als eine 1:1 Mischung zweier phenolischer Azecine identifiziert. Die beiden Azecine waren beides, bereits in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte Verbindungen.^{95,112} Durch Spiken der Probe mit den authentischen Referenzsubstanzen gelang eine zweifelsfreie Zuordnung.

Um das Ergebnis mit einer anderen Verbindung zu reproduzieren, wurde Piperonal (Methylendioxybenzaldehyd) einer Reduktion mit Na in flüssigem Ammoniak unterzogen. Die GC/MS Untersuchung nach Extraktion einer neutralisierten Probe zeigte 3 Peaks: Ausgangsmaterial und die beiden entsprechenden Phenole im Verhältnis 1:1, die sowohl mit Hilfe der Spektrenbibliothek als auch durch Spiken mit Referenzsubstanz identifiziert werden konnten (siehe Abb. 23).

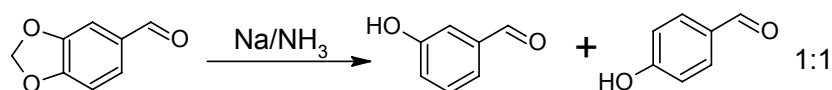


Abb. 23: Reproduktion des Versuchs mit Piperonal

Diese Reaktion ist bisher nur in einem Patent von 1976 für Berberine beschrieben.⁹⁹ Ein Mechanismus wird für diese außergewöhnliche Reaktion nicht vorgeschlagen. Vermutlich beginnt sie aber mit einer Deprotonierung zwischen den beiden Sauerstoff Atomen und nimmt mit einer Formiat Eliminierung zu einem Formiat-Ester ihren weiteren Lauf.

Um diese Hypothese zu stützen, wurde aus Brenzcatechin und Aceton mit Toluolsulfonsäure als Katalysator ein 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan synthetisiert, das zwischen den beiden Sauerstoff Atomen nicht deprotoniert werden kann und somit kein Carbanion ausbildet.

Diese Verbindung wurde auf dieselbe Weise gespalten, wie in den vorausgegangenen Versuchen mit Piperonal. Während des Spaltvorgangs konnte ein deutlich langsames Verschwinden der Blaufärbung, und damit verbunden, auch ein langsames Fortschreiten der Reaktion, beobachtet werden. Eine GC/MS Untersuchung ergab, wie in Abb. 24 gezeigt, das unveränderte Brenzcatechinketal als Hauptpeak, Brenzkatechin selbst, wie auch Phenol. Letztere aber nur zu etwa 5%.

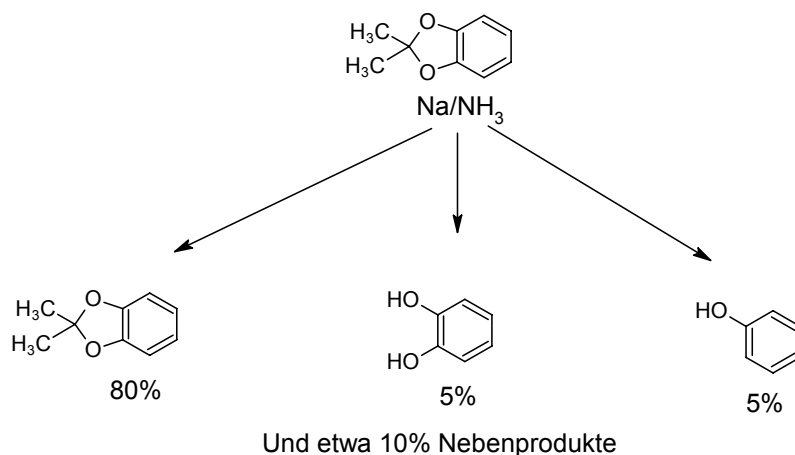


Abb. 24: Stabilität eines 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolans gegenüber *Birch* Bedingungen

Dieser Versuch beweist, dass als erster Schritt für die Spaltung des Methylendioxy-Ringes ein Carbanion zwischen den beiden Sauerstoffatomen gebildet werden muss. Genauere Untersuchungen zur Aufklärung des exakten Mechanismus wurden nicht angestellt.

Ein Methylenedioxy-dibenzazecin könnte wahrscheinlich über den, in **Publikation 6** beschriebenen Weg, synthetisiert werden: Die Ringöffnung mit einem Chlorameisenester und Natriumcyanoborhydrid stellt im Gegensatz zu Natrium in flüssigem Ammoniak eine viel mildere Variante dar. Das resultierende Carbamat könnte dann mit LAH zur entsprechenden *N*-Methyl-Verbindung reduziert werden.

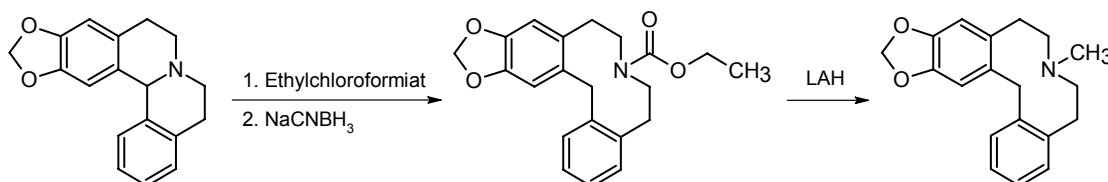


Abb. 25: Alternative Syntheseroute für die Synthese des Methylenedioxy-azecins

4.4. Versuche zur Ringöffnung von Mianserin

Mianserin ist ein tetracyclisches Antidepressivum, bei dem eine C,N-Bindung zwei der Ringe miteinander verknüpft (siehe Abb. 26). Wenn diese C,N-Bindung chemisch gespalten würde, entstünde ein elfgliedriger Heterocyclus, der ein Diazacycloundecen Grundgerüst enthält und als Ligand an Dopamin Rezeptoren von großem Interesse wäre.

Um die Ringöffnung in analoger Weise zu den Azecinen durchzuführen, müsste der Stickstoff neben dem Aromaten an Position 5 quartärnisiert werden (siehe Abb. 26).

Mianserin bildet mit Methyljodid in Aceton schnell ein quartäres Salz, das im ^{13}C -dept Spektrum im Aliphatenbereich 3 Signale für aliphatische CH- oder CH_3 -Gruppen zeigt (56,7 ppm, 55,87 ppm und 47,41 ppm) und 4 Signale für CH_2 -Gruppen: (37,7 ppm; 45,05; 61,21 und 66,93 ppm.)

Dieser Befund deutet darauf hin, dass das Molekül nur einmal methyliert ist. Die größere Nucleophilie des aliphatisch-aminischen Stickstoffs in Position 2 gegenüber dem anilinischen Stickstoff in Position 5 lässt vermuten, dass es sich um das 2,2-Dimethyl-Mianserin handelt. Der Schmelzpunkt beträgt 308°C .

Die Quartärnisierung beider Stickstoffe mit Hilfe eines stärkeren Alkylierungsmittels wäre nicht wünschenswert, da das Produkt auch nach der Ringöffnung ein quartäres Salz wäre und als solches die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden könnte. Um mit Hilfe eines starken Methylierungsmittels selektiv am *N*5 zu methylieren, müsste der reaktivere *N*2 mit einer Benzylgruppe geschützt werden. Da sich eine Benzylgruppe

unter *Birch*-Bedingungen abspalten lässt, würde dann die Entschützung simultan zur Ringöffnung stattfinden. Die so geschützte Verbindung könnte nun am anilinischen *N5* mit einem drastischeren Methylierungsmittel wie Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (TMOTFB) zu einer bisquartären Verbindung umgesetzt werden. Eine *Birch*-Spaltung dieser Verbindung würde wahrscheinlich direkt zu einem gewünschten Diazacycloundecen-Derivat führen.

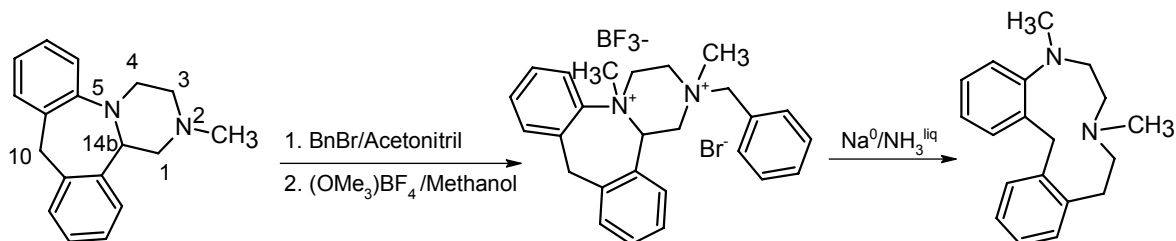


Abb. 26: Synthesestrategie zur Ringöffnung von Mianserin

Diese Strategie verfolgend wurde zunächst die Benzylierung mit äquimolaren Mengen an Benzylbromid in Acetonitril durchgeführt. Im $^1\text{H-NMR}$ war die benzyliche Methylengruppe bei 3,07 ppm zu erkennen. Die 5 benzylichen Aromaten zeichneten sich als Multipllett zwischen 7,5 und 7,8 ppm von den übrigen aromatischen Protonen ab. Der Schmelzpunkt betrug 189 – 192°C. Um eine weitere Umsetzung mit TMOTFB zu gewährleisten, wurde das *N2*-Benzyl-Mianseriniumbromid in Chloroform gelöst, und in mehreren Versuchen mit einem 2-3 fachen molaren Überschuss an TMOTFB umgesetzt. Das zunächst noch ungelöste TMOTFB löste sich langsam beim Refluxieren auf. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoff 4h lang refluxiert und über Nacht weitergerührt. Es kristallisierte eine weiße Verbindung aus, die sich in ihren Lösungseigenschaften und ihrem Schmelzpunkt vom Edukt unterschied, aber ein identisches NMR Spektrum aufwies. Der Schmelzpunkt betrug 276 – 278°C. Vermutlich handelte es sich um *N2*-Benzyl-Mianseriniumtetrafluoroborat, das sich durch den großen Überschuss an Reagenz gebildet hatte.

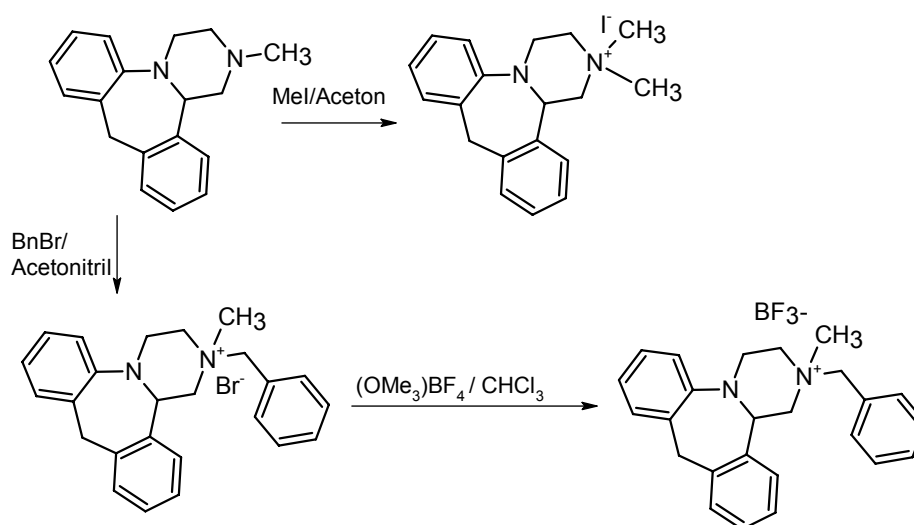


Abb. 27: Quartärnisierungsversuche zu einem bisquartären Mianserin

Da auch der Versuch einer Hydrogenolyse von Mianserin in Eisessig mit PtO_2 nach drei Tagen bei 3,5 bar Wasserstoffdruck zu keiner Umsetzung führte, wurde die Ringöffnung von Mianserin nicht mehr weiter verfolgt.

4.5. Versuche zur Synthese von Dibenzazecinen mit 'verrücktem' Stickstoffatom

Ausgehend von dem hochpotenten Dopamin D_1/D_5 Agonisten Dihydroxidid wurde versucht, ein ähnliches, ringoffenes Analogon zu synthetisieren. Die Verbindung wäre wieder ein Dibenzazecin, bei dem aber das Stickstoffatom um eine Stelle im Ringgerüst weitergerückt ist. Die Chiralität des Dihydroxidids, wie auch seine eingeschränkte Beweglichkeit wären damit aufgehoben.

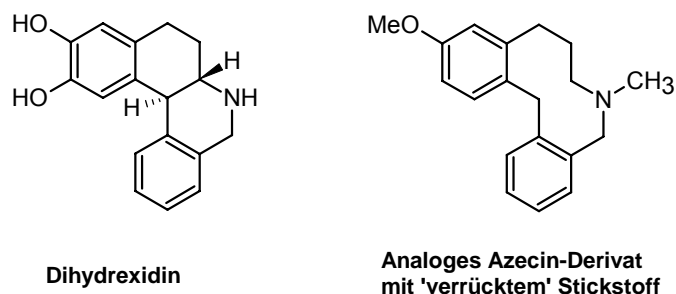


Abb. 28: Struktureller Vergleich zwischen Dihydroxidid und einem ringoffenen Azecin Analogon

Zur Synthese eines entsprechenden, bisher unbeschriebenen Ringgerüsts wurde 3-Methoxy-phenylpropylamin in Anlehnung an die Vorschrift von *Heaney et al.*¹⁰¹ mit Methyl-2-formylbenzoat (ABCR GmbH und Co. KG – Karlsruhe) zunächst zur Schiff'schen Base umgesetzt (siehe Abb. 29). GC/MS: 311 (1%), 296 (6%), 177 (100%), 145 (62%), 132 (25%), 121 (20%), 91 (16%). Mit Natriummethanolat gelang die Umlagerung zum Methoxy-isoindolon-Derivat. ¹H NMR: (CDCl₃) 1,90 – 1,99, m, 2H, (9); 2,57 – 2,63, t, *J* = 8,6 Hz, 2H, (10); 2,79, s, 3H, (1-OMe); 3,18 – 3,29, m, 1H, (8); 3,70 s, 3H, (12-O-Me); 3,73 – 3,82, m, 1H, (8); 5,78, s, 1H, (1); 6,62 – 6,73, m, 3H, (11, 13, 15); 7,07 – 7,11, t, *J* = 7,8 Hz, 1H, (14); 7,44 – 7,48 m, 3H, (3, 4, 5); 7,73 – 7,77, m, 1H, (2). GC/MS: 311 (38%), 297 (18%), 296 (88%), 188 (10%), 147 (100%), 133 (21%), 121 (32%), 91 (32%).

Das Methoxy-isoindolon-Derivat wurde mit TiCl₄ in einer Acyliminium Cyclisierung zum entsprechenden amidischen Tetracyclus umgesetzt. ¹H NMR: (CDCl₃) 1,95 – 2,25 m, 2H, (6); 2,7 – 2,8, mc, 2H, (5); 3,32 – 3,40, m, 1H, (7); 3,80, s, 3H, (O-Me); 4,34 – 4,39, m, 1H, (7); 5,71, s, 1H, (13b); 6,70, s, 1H, (4); 6,73 – 6,76 d, *J* = 7,5 Hz, 1H, (2); 7,17 – 7,20, d, , *J* = 7,5 Hz, 1H, (1); 7,46 – 7,58, m, 3H, (10, 11, 12); 7,90 – 7,92, d, *J* = 7,5 Hz, 1H, (13). GC/MS: 279 (100%), 278 (87%), 264 (4%), 250 (53%), 220 (30%), 178 (11%), 165 (10%), 147 (14%), 130 (11%), 102 (6%).

In der Literatur ist beschrieben,¹⁰² dass sich das Amid einer analogen Benzindolo-Verbindung nicht mit LAH reduzieren lässt. Dies lässt vermuten, dass LAH für diese Reaktion ebenfalls ungeeignet ist. Daher wurde eine Reduktion mit der Lewissäure Aluminiumhydrid (aus LAH und konz. H₂SO₄ oder AlCl₃) versucht. Im GC/MS wurde deutlich, dass die Reduktion auf diese Weise erfolgreich durchgeführt werden konnte, (m/z = 265 (34%), 264 (100%), 264 (12%), 148 (20%), 236 (10%), 220 (7%), 191 (5%), 165 (5%), 144 (15%), 131 (15%)). Die Ausbeuten waren jedoch gering, so dass eine weitere Umsetzung bisher nicht möglich war. Bei den aufgeführten Verbindungen handelt es sich um neue, bisher nicht beschriebene Substanzen.

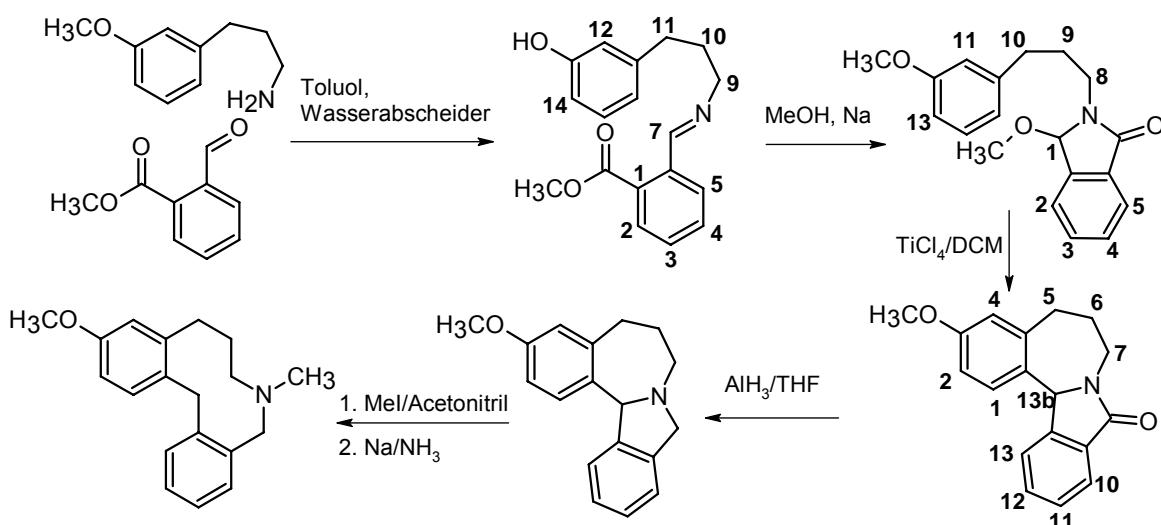


Abb. 29: Schema zur Synthese einer Chinolizin-ähnlichen Verbindung als Vorstufe für ein Azecin mit „verrücktem“ Stickstoffatom.

Die Ergebnisse der Synthesen deuten darauf hin, dass es möglich ist, über den beschriebenen Weg neue Azecine zu synthetisieren. Bei der Verbindungsklasse handelt es sich um Dibenz[*c,f*]azecine, die ein bisher unbeschriebenes heterocyclisches Ringsystem darstellen.

Für die Synthese eines Azonin-Derivats⁹⁵ wurde bereits früher in unserem Arbeitskreis eine analoge Verbindung nach einer Vorschrift von *Wawzonek* und *Meynard*¹⁰² synthetisiert. Dabei gelang es, eine Lactam-Vorstufe aus Tryptamin und 2-Carboxybenzaldehyd in einem Schritt herzustellen. Eine analoge Umsetzung von 3-Methoxy-phenylpropylamin mit 2-Carboxybenzaldehyd gelang nicht, da die Bildung eines Siebenrings, wie er mit 3-Methoxyphenylpropylamin entstehen würde, gegenüber der Ausbildung eines Sechsrings, der bei diesem Beispiel entsteht, erwartungsgemäß erschwert ist.

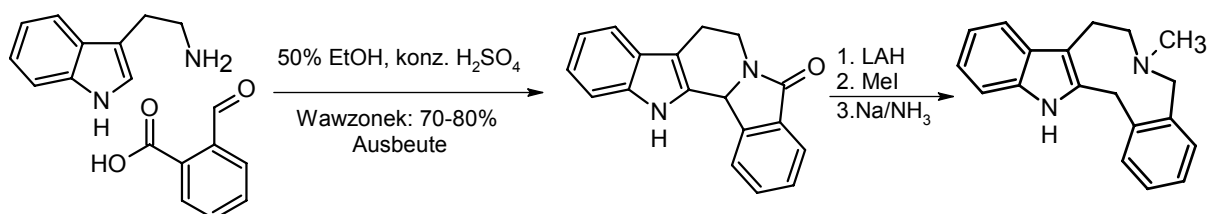


Abb. 30: Syntheschema für eine analoge Reaktion in einem Schritt

4.6. Ringerweiterung von Chinolizinen durch Stevens-Umlagerung

Die Arbeiten von *Liu et al.* demonstrierten auf eindrucksvolle Art, welche vielfältige Verbindungen durch Ringerweiterung mittels *Stevens-Umlagerung* synthetisiert werden können (siehe Abb. 31).¹⁰³

In analoger Weise wurde versucht, ein unsubstituiertes Dibenzo[*a,h*]chinolizin umzulagern. Um bei der Umlagerung ein einheitliches Produkt, und keine Mischung aus Isomeren zu erhalten, ist es sinnvoll, dafür ein unsubstituiertes und dadurch symmetrisches Molekül zu verwenden.

Die Vorgehensweise für die Umlagerung ist immer dieselbe: Zunächst wird das tertiäre Amin mit Bromoacetonitril quartärnisiert. Das Quartäre Salz wird dann in THF mit Natriumhydrid umgesetzt. Bei der Umlagerung inseriert die Methylengruppe des Cyanomethylen-Restes in das Ringgerüst, wobei die Nitril-Funktion dann in Nachbarschaft zum Stickstoff steht. Die Nitril-Funktion wird nach der Reaktion mit Natriumborhydrid entfernt.

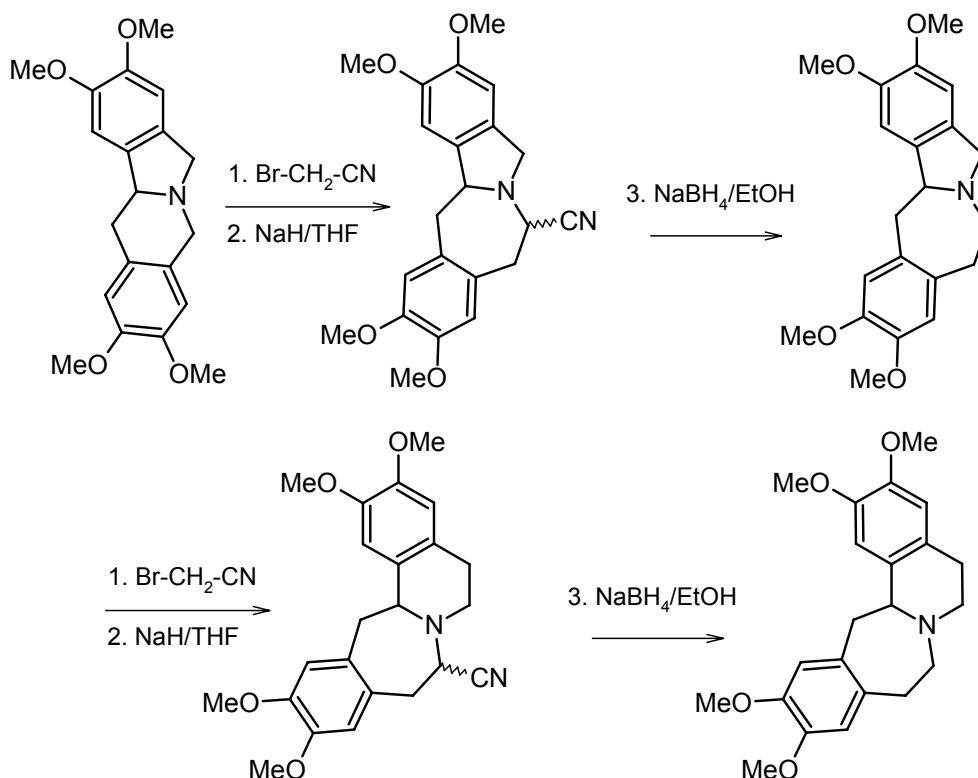


Abb. 31: Syntheschema der von *Liu et al.* durchgeführten Ringerweiterung

Für ein Dibenzochinolizin-Derivat könnte man in analoger Weise erwarten, dass eine Ringerweiterung zum Siebenring erfolgt. Theoretisch wäre es denkbar, dass die Nitril-Funktion entweder zum sekundären Kohlenstoffatom oder am tertiären Kohlenstoffatom zwischen die Aromaten wandert (siehe Abb. 32). Eine Umsetzung von unsubstituiertem Dibenzo[*a,h*]chinolizin mit Bromoacetonitril in Acetonitril führte in guten Ausbeuten zum entsprechenden quartären Salz. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO *d*6): 3,28 ppm, t, $J=6,5$ Hz, 4H; 4,0 ppm, m, 4H; 5,1 ppm, s, 2H ($-\text{CH}_2\text{-CN}$), 6,25 ppm, s, 1H (Methin); 7,14, d, $J=7,5$ Hz, 2H; 7,41, m, 6H.

Unerwarteterweise fand aber bei der Umsetzung in THF mit NaH keine Ringerweiterung statt, sondern eine Wanderung der Cyanomethylengruppe zwischen die Aromaten. GC/MS: $m/z = 273$ (<1%); 257 (<1%); 247 (<1%) 234 (100%) (Cyanomethylen-Abspaltung); 232 (20%); 217 (9%); 108 (6%).

Im $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) fehlt das Methin Proton bei 6,25 ppm. Stattdessen taucht bei 3,31 ppm ein Singulett mit Integration 2 auf, das von der Cyanomethylengruppe stammt. Die chemische Verschiebung stimmt gut mit dem kalkulierten Wert von 3,29 ppm überein (ACD/HNMR Predictor). Der Rest des Spektrums deutet auch auf eine symmetrische Verbindung hin. Ein überlagertes Triplett bei 2,9 ppm, einer Kopplungskonstante von 6,4 Hz und Integration von 4 Protonen entspricht zwei Methylengruppen des Ringsystems. Die beiden anderen Methylengruppen des Ringgerüsts liegen bei 3,66 und 3,17 ppm, spalten sich in Quintetts mit $J = 6,9$ Hz auf und sind zueinander symmetrisch. Die isolierte Verbindung zeigte einen Schmelzpunkt von 165-168°C und bestand aus schwarzen, graphitartig glänzenden Blättchen.

Die schwarze Färbung lässt sich mit der chemischen Struktur nicht erklären und stammt wohl von einer Verunreinigung, die weder im NMR noch im GC/MS sichtbar ist. Die ^{13}C Daten sind: 26,36 (5 und 9); 31,29 (CH_2CN); 61,97 (13b); 116,99 (CN); 125,88; 126,20; 127,32; 127,67; 129,58; 129,97; 134,79; 137,01.

Der Versuch, das quartäre Salz wie gewohnt unter *Birch*-Bedingungen zu spalten, führte wie erwartet zur Ringöffnung, aber auch gleichzeitig zu einer Cyanidabspaltung. Das daraus resultierende *N*-Methyl-azecin ist eine bereits bekannte Verbindung.

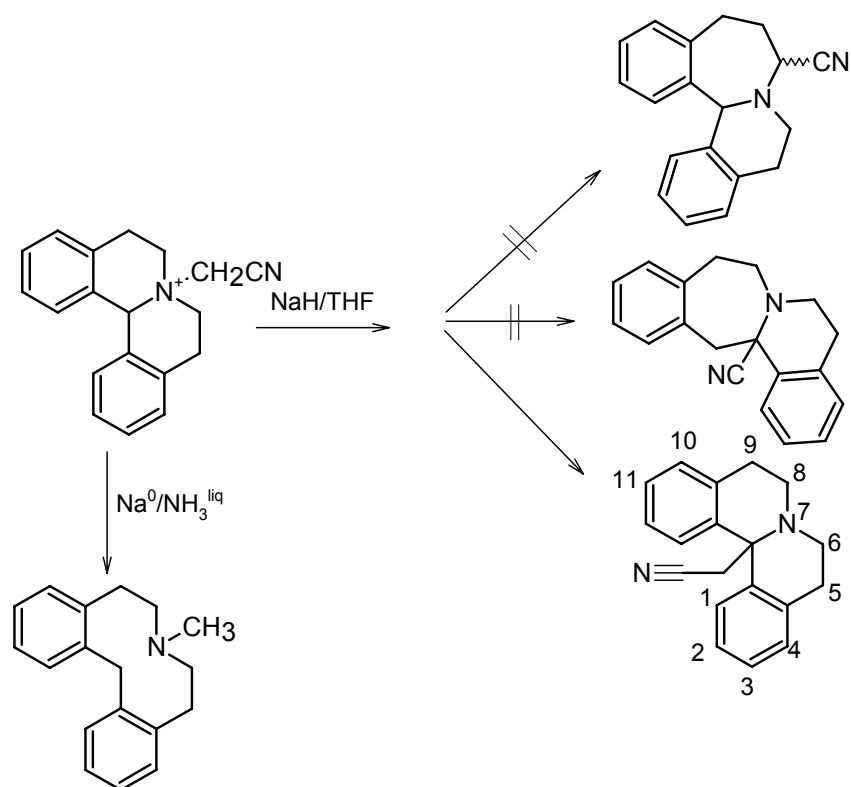


Abb. 32: Versuchte Stevens Umlagerung und Ringerweiterung an einem Dibenzazecin

4.7. Syntheseversuch zur Herstellung von 3-Methoxy-7-(2-fluoroethyl)-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecin zur Entwicklung eines ^{18}F -PET Liganden

Für die Synthese eines PET Liganden benötigt man ein primäres oder sekundäres Amin, das sich mit einem radioaktiv markierten Alkylhalogenid umsetzen lässt. Anhand eines Azecin-Derivates ist so eine Umsetzung auf Abb. 33 dargestellt. Die Verwendung eines ^{11}C markierten Alkylhalogenids, wie ^{11}C -Methyliodid stellt wegen der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C Radionuklids von etwa 20 min. ein Nachteil an dieser Methode dar, da in dieser Zeit Synthese, Aufreinigung, Quantifikation, Applikation und Aufnahme des PET Scans ablaufen müssen.

Ein anderes, etwas langlebigeres PET Nuklid mit einer Halbwertszeit von 110 min. ist ^{18}F . Meist wird zur Synthese eines entsprechenden Liganden in analoger Weise wie oben beschrieben, eine *NH*-Verbindung mit ^{18}F -Fluoroethylbromid umgesetzt.

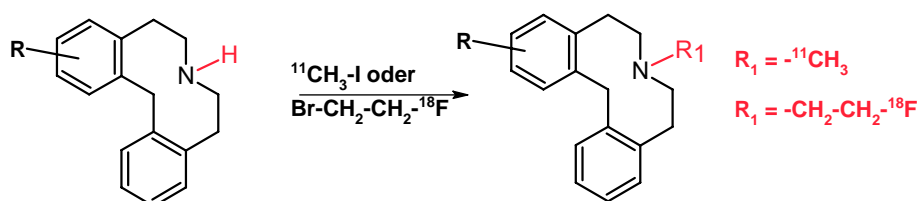


Abb. 33: Überführung einer *NH*-Verbindung in entsprechende PET Liganden.

Die Synthese und das Affinitätsprofil der entsprechenden Verbindung muss im Vorfeld, an der „kalten“ Verbindung abgeklärt werden. Daher wurde hier versucht, 3-Methoxy-7-(2-fluoroethyl)-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecin zu synthetisieren. Für die Synthese wurde nicht, wie später bei der Synthese des PET Liganden, von einer *NH*-Verbindung, sondern von der Chinolizin Vorstufe ausgegangen, da die Synthese und Aufreinigung der Zielverbindung über diesen Weg einfacher erschien (siehe Abb. 34). In Acetonitril als Lösungsmittel und 3-tägigem Erhitzen auf 60°C, konnte aus einer Chinolizin Vorstufe ein quartäres Salz in guter Ausbeute isoliert werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ zeigen sich die Signale der beiden CH_2 -Gruppen 5 und 9 in Nachbarschaft zu den Aromaten als Multiplett zwischen 3,1 und 3,3 ppm. Die beiden anderen, dem geladenen Stickstoff benachbarten CH_2 -Gruppen 6 und 8 ergeben ebenfalls ein Multiplett, befinden sich allerdings tiefer im Feld zwischen 4,31 und 4,41 ppm. Bei 3,76 ppm erscheint das Singulett der Methoxygruppe. Die $-\text{CH}_2\text{-F}$ Protonen spalten zu einem Dublett von Triplets auf mit $J = 4\text{ Hz}$ und $J_{\text{H-F}} = 47\text{ Hz}$. Das Methin Proton 13b erscheint als Singulett bei 6,2 ppm. Die aromatischen Protonen sind zwischen 6,7 und 7,3 ppm zu finden.

Die *Birch*-Spaltung des quartären Salzes lieferte aber nicht, wie sonst üblich, ein einheitliches Produkt. Im GC/MS zeigten sich 3 Peaks von Verbindungen, die sich mit Hilfe ihres Fragmentierungsmusters teilweise identifizieren ließen (siehe Abb. 34). Neben dem gewünschten Produkt mit dem Fragmentierungsmuster 313 (40%), 280 (29%), 223 (61%), 207 (61%), 208 (100%), 178 (68%), 165 (32%), 90 (55%), 76 (43%), konnte in gleichem Verhältnis ein Peak mit der Masse und derselben Fragmentierung wie die Chinolizin Vorstufe als solche identifiziert werden. Bei dem dritten Peak, eine Substanz, die nur zu 10% entstand, könnte es sich hinsichtlich der Masse und Fragmentierung um eine demethylierte und ringoffene Verbindung handeln. Eine säulenchromatografische Trennung und sichere Charakterisierung konnte bis jetzt noch nicht durchgeführt werden.

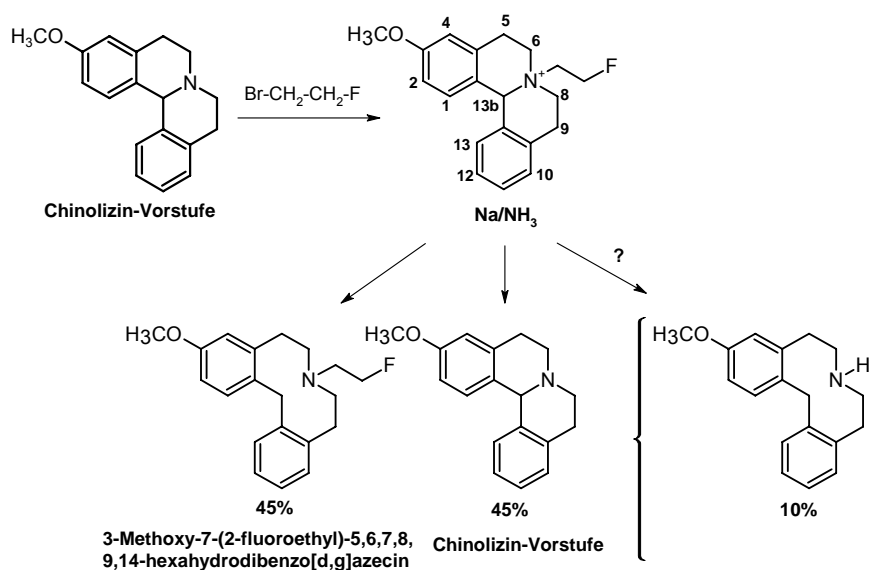


Abb. 34: Strukturen der Verbindungen, die vermutlich bei der Spaltung entstehen. (Hinweise aus GC/MS Fragmentierungen)

4.8. Versuche zur Synthese eines Spiro-β-carbolins

Reaktionen zwischen Tryptamin und Ketonen zu 1,1-disubstituierten β-Carbolinen sind häufig beschrieben. Der Ringschluss zu einer entsprechenden Spiro-Verbindung erfolgt in der Regel säurekatalysiert mit unterschiedlichen Lösungsmitteln in einer *Pictet-Spengler*-Reaktion. Die Spiro-Verbindung aus Tryptamin und β-Tetralon ist bekannt und wurde zusammen mit anderen Derivaten im Jahre 1999 als 5-HT_{2B} Antagonist patentiert.¹⁰⁴ Die Synthese erfolgte aus äquimolaren Mengen Tryptaminhydrochlorid und β-Tetralon, die in Ethanol refluxiert wurden.

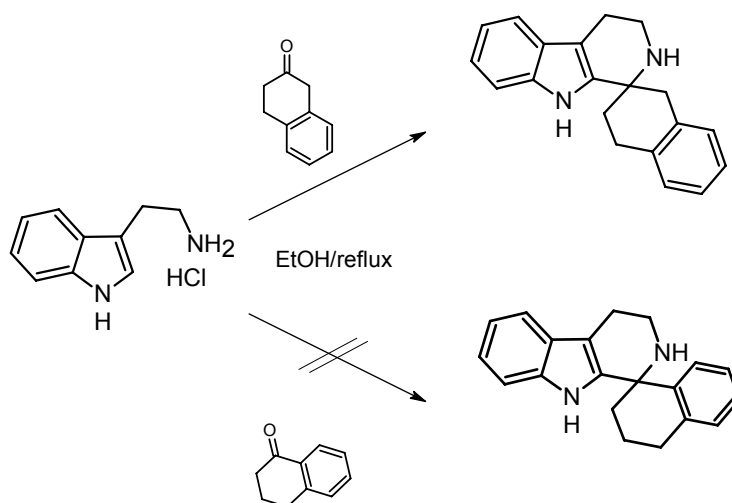


Abb. 35: Spiro-β-Carbolin aus Tryptamin und unterschiedlichen Tetralonen

Würde man statt β -Tetralon das α -Tetralon verwenden, so erhielte man eine Verbindung mit großer Ähnlichkeit zu Azecin- oder Chinolizin-Derivaten (siehe Abb. 35). Die beiden aromatischen Systeme wären ebenfalls nur durch ein C-Atom voneinander getrennt, was für die meisten Dopamin Antagonisten ein Kriterium für hohe Affinität darstellt.

Es gelang leider nicht, diese Synthese mit α -Tetralon zu reproduzieren. Selbst nach 3 tägigem Refluxieren zeigte sich weder auf der DC, noch im GC/MS nach alkalischer Aufarbeitung etwas anderes als die Edukte.

4.9. Synthese von neuen β -Carbolin-Derivaten als potenzielle endogene Auslöser neurodegenerativer Erkrankungen

β -Carbolin Derivate sind dafür bekannt, dass sie im menschlichen Körper aus Tryptophan entstehen können. In dopaminergen Neuronen können sie zum Zelltod führen und damit Auslöser für neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson sein.¹⁰⁵ Die Biosynthese beginnt mit der Reaktion von Tryptamin oder Tryptophan mit einem C1-Gruppen Überträger wie dem **S-Adenosyl-methionin** (SAM) (siehe Abb. 36). Das resultierende Tetrahydro- β -carbolin kann durch das Enzym **Monoaminoxidase** (MAO) in ein völlig aromatisches System übergeführt werden. Methylierung an N9 führt zum 9-Methyl- β -carbolin, das durch den **Dopamin Transporter** (DAT) in dopaminerge Nervenzellen geschleust werden kann, wo es durch das Enzym Phenylethanolamin N-methyltransferase an Position 2 zum 2,9-Dimethyl- β -carbolin metabolisiert wird und als quartäres Salz die Zelle nicht mehr verlassen kann.¹⁰⁶ Das 2,9-Dimethyl- β -carbolinium, wie auch das 2-Methyl- β -carbolinium (siehe Abb. 36) sind dafür bekannt, dass sie in den Mitochondrien die Atmungskette unterbrechen und somit für die Zelle die Energieversorgung unterbinden, was unweigerlich den Zelltod zur Folge hat.¹⁰⁷

Auf der Suche nach weiteren Derivaten, die möglicherweise im Körper entstehen können, schien es naheliegend, eine Verbindung zu synthetisieren, die hinsichtlich ihrer Ladungsverhältnisse zu den bekannten Neurotoxinen 2,9-Dimethyl- β -carbolinium und 2-Methyl- β -carbolinium eine gewisse Verwandtschaft aufweisen. Die Idee, eine analoge Verbindung zu synthetisieren, die nicht aromatisiert werden kann, führte zu 2,2-Dimethyltetrahydro- β -carbolinium Verbindungen (siehe Abb. 36). All diese Verbindungen könnten endogene Produkte des Tryptophan Stoffwechsels sein.

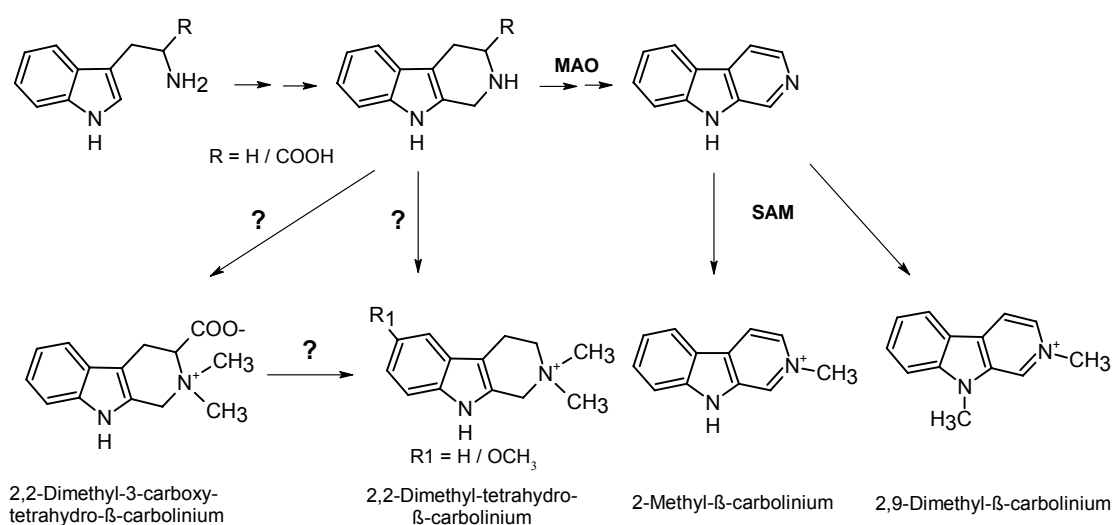


Abb. 36: Biosynthese von neurotoxischen β -Carbolin Derivaten

Das 2,2-Dimethyl-3-carboxy-tetrahydro- β -carbolinium stellt ein entsprechendes rigidisiertes und quartäres Tryptophan Derivat dar, das theoretisch im Körper durch Decarboxylierung in das 2,2-Dimethyl-tetrahydro- β -carbolinium übergeführt werden könnte.

Die drei Derivate, das 6-Methoxy-2,2-dimethyltetrahydro- β -carbolinium, 2,2-Dimethyltetrahydro- β -carbolinium und 2,2-Dimethyl-3-carboxy-tetrahydro- β -carbolinium wurden synthetisiert und in der Arbeitsgruppe von *Rommelspacher*, (Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie; Charité Campus Benjamin Franklin Berlin) untersucht. Die Toxizität der Substanzen wurde an HEK-Zellen, die den Dopamintransporter (HEK_{hDAT}) exprimieren, bestimmt und mit der Cytotoxizität auf HEK-Wildtyp Zellen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass es sich bei den beiden 2,2-dimethylierten Verbindungen ohne Carboxygruppe, 6-Methoxy-2,2-dimethyltetrahydro- β -carbolinium und 2,2-Dimethyltetrahydro- β -carbolinium, um höchst toxische β -Carbolin Derivate an HEK_{hDAT} Zellen handelt. Ihre Toxizität übersteigt sogar die der beiden bekannten endogenen Neurotoxine 2,9-Dimethyl- β -carbolinium und 2-Methyl- β -carbolinium.

Das Tryptophan Derivat 2,2-Dimethyl-3-carboxy-tetrahydro- β -carbolinium wird nicht vom DAT in die Zelle aufgenommen und scheint auch an den HEK-Wildtyp Zellen keine Cytotoxizität zu besitzen. Eine Publikation mit diesen Ergebnissen und einer detaillierte Beschreibung der Synthese ist im Journal *Biochemical Pharmacology* eingereicht.

5. Gesamtdiskussion

5.1. Relevante Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen Azecinen und Dopamin Rezeptoren

Unter den zweifach aromatisch annelierten Azecinen (nachfolgend nur noch Azecine genannt), befinden sich Verbindungen, die hohe Affinitäten zu Dopamin und Serotonin Rezeptoren zeigen.^{48;95-97}

Zwei hochaffine Leitverbindungen wurden schon in vorangegangenen Untersuchungen aufgegriffen und variiert: Das 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5*H*-indolo[3,2-*f*][3]benzazecin LE 300 (1) und das 7-Methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenzo[*d,g*]azecin-3-ol LE 404 (2).

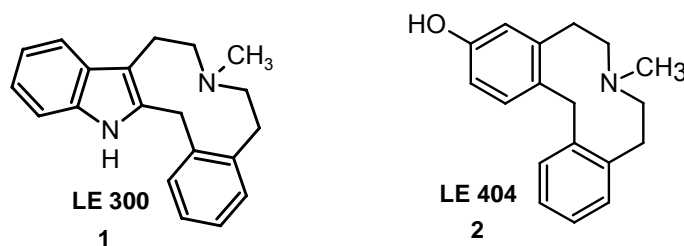


Abb. 37: Die beiden Leitstrukturen, das LE 300 und das LE 404

In früheren Arbeiten^{48;95-97;108} wurden bereits folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen gefunden:

- Die aromatischen Ringe müssen durch eine Methylengruppe voneinander getrennt sein.
- Substituenten am basischen Stickstoff, die größer als eine Methylgruppe sind verringern die Affinität.
- Eine Ringverengung zum Neunring führt zum Affinitätsverlust.
- Grundsätzlich führt eine Hydroxylierung am Aromaten, mehr als eine Methoxylierung zu einer Affinitäts- und Selektivitätssteigerung

Diese bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen sollten im Rahmen dieser Arbeit durch die Synthese und pharmakologische Evaluierung weiterer neuer Verbindungen bestätigt und ergänzt werden.

Das erste strukturelle Merkmal, das allen affinen Azecin-Derivaten gemeinsam ist, ist der Abstand der beiden aromatischen Systeme von einer -CH₂-Gruppe. Dieses Strukturmerkmal wurde für alle, in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen beibehalten.

Auf breiter Basis wurde gezeigt, dass die Substituenten am cycloaliphatischen Stickstoff mit zunehmender Größe, die Bindungsaffinität der Derivate an den Dopamin Rezeptoren verringern (vgl. Kap. 1.5.6 der Einführung, S.19ff). Die höchste Affinität haben die *N*-methylierten Derivate⁹⁵. Wenn man davon ausgeht, dass die Größe der Substituenten am Stickstoff ein negatives Affinitätskriterium darstellt, dann sollte ein Rest, der kleiner als eine Methylgruppe ist, auch zu einer höheren Affinität führen. Daher wurden in der Arbeit Verbindungen synthetisiert, die am Stickstoff den kleinstmöglichen Rest – ein Wasserstoffatom – tragen. Solche *NH*-Verbindungen sind zudem essentiell für die Synthese von PET Liganden, da sie am sekundären Stickstoff mit radioaktiv markierten Resten realkyliert werden können. (**Publikation 6**)

Dass analoge Azonin Derivate, die einen Neunring statt des zentralen Zehnrings besitzen, keine Affinität an Dopamin Rezeptoren haben und die entsprechenden zehngliedrigen Verbindungen hohe Affinitäten zeigen, lässt vermuten, dass mit zunehmender Ringgröße auch die Bindungsaffinität zunehmen wird. Daher wurde es zum Kernpunkt dieser Arbeit, Abkömmlinge mit elf- oder gar zwölfgliedrigem zentralen Ring zu synthetisieren und zu charakterisieren (**Publikationen 2, 5, 6**).

Um zu überprüfen, inwieweit sich der Einfluss von Methoxy- und Hydroxygruppen am Aromaten auf elf- und zwölfgliedrige Derivate übertragen lässt, wurden bei den ringerweiterten Derivaten diese Substituenten systematisch variiert. So konnte deren Einfluss unabhängig von der Ringgröße festgestellt werden. Eine Halogenierung am Aromaten eines elfgliedrigen Derivates wurde ebenfalls durchgeführt. (**Publikationen 2, 3, 6**)

Unter den Azecinen wurde der Einfluss von Hydroxy- und Methoxygruppen bisher nur an Dibenzo-Derivaten untersucht. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit derartige Substituenten auch an Benzindoloazecinen, also formal am LE 300 eingeführt. (**Publikation 4**)

Alle Variationen an den Leitstrukturen LE 300 und LE 404 sind in Abb. 38 mit den dazugehörigen Publikationen aufgeführt. Die durchgeführten strukturellen Modifikationen sind in rot dargestellt.

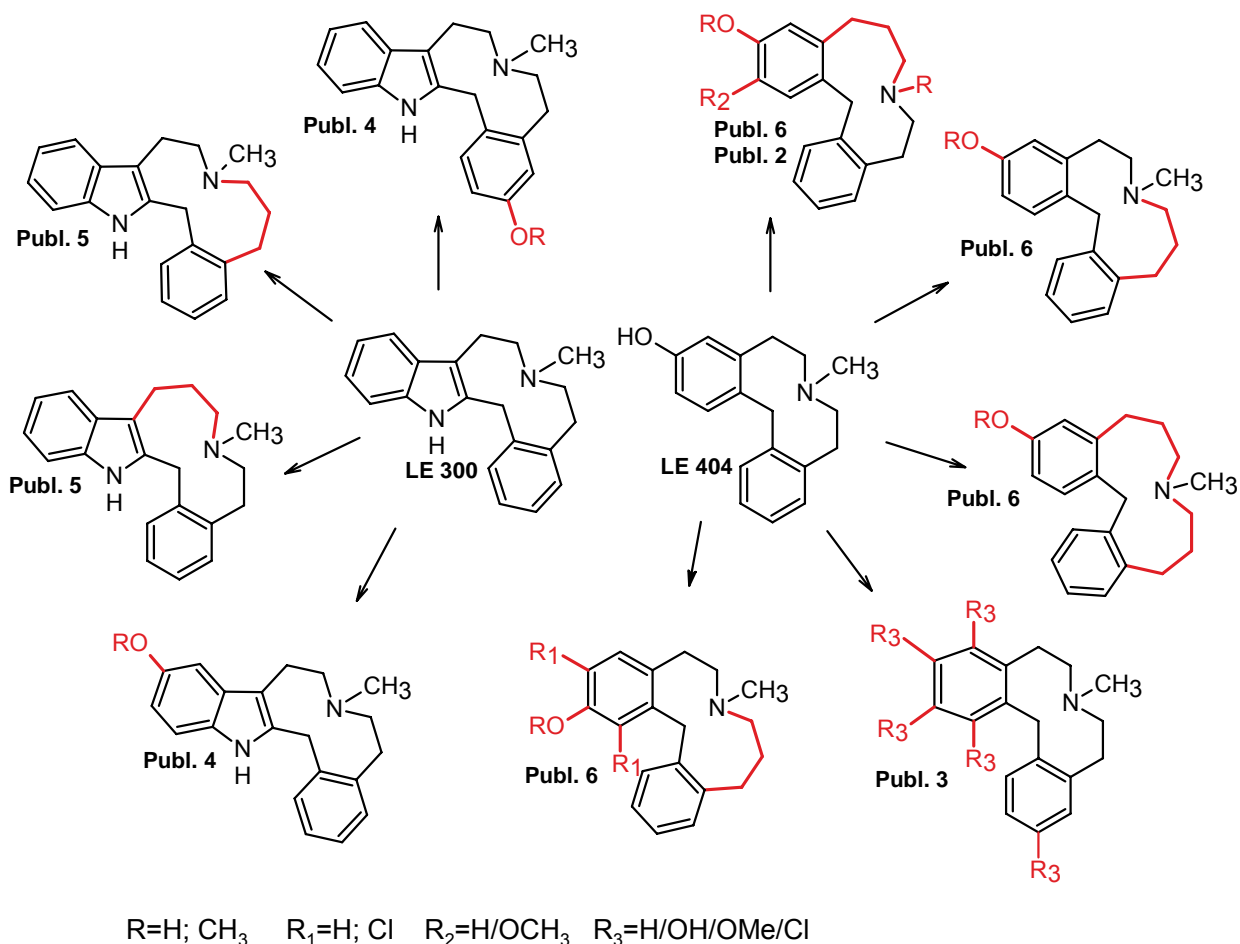


Abb. 38: Durchgeführte Strukturvariationen und dazugehörige Publikationen

Zur detaillierten Charakterisierung der einzelnen Variationen und zu einer Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse siehe die folgenden Kapitel.

Die Affinitäten der Verbindungen wurden durch Radioligandbindungsstudien zu allen humanen geklonten Dopamin Rezeptor Subtypen (D_1 - D_5) ermittelt. Ob es sich bei den Verbindungen um Antagonisten oder Agonisten handelte, wurde an D_1 , D_2 und D_5 Rezeptoren mit Hilfe eines funktionellen Calcium Assays bestimmt. Detaillierte Beschreibungen zu den Durchführungen der Messungen befinden sich im Anhang der **Publikation 6**.

Keine der Verbindungen erwies sich als Agonist. Folglich handelt es sich bei allen Verbindungen entweder um Antagonisten oder um inverse Agonisten.

Die Affinitäten aus den Radioligandbindungsexperimenten sind für alle synthetisierten Zielverbindungen in Tabelle 2 (siehe S. 73ff) zusammengefasst.

5.1.1. Ringerweiterung an Dibenzo-Derivaten

In **Publikation 2**¹⁰⁸ wurde erstmals die Synthese einer elfgliedrigen, den Dibenzazecinen homologen Verbindung (**3**), wie auch die, eines entsprechenden Oxa-Analogons (**4**) beschrieben. Bei beiden Verbindungen handelt es sich um neuartige, heterocyclische Ringsysteme.

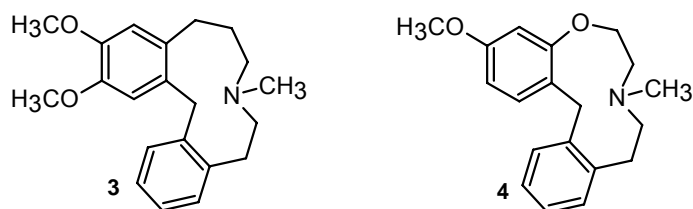


Abb. 39: Elfgliedrige Homologe – Derivate neuartiger heterocyclischer Ringsysteme

Diese Publikation legte damit den Grundstein für die Erforschung weiterer derartiger Verbindungen mit vergrößertem Ringgerüst.

So behandelt **Publikation 6**¹⁰⁹ noch die Synthese und Pharmakologie weiterer elfgliedriger Dibenzazecin-Derivate mit unterschiedlichem Substitutionsmuster.

Aufgrund der Asymmetrie der substituierten Elfringe sind hier zwei isomere Ringsysteme möglich. In **Publikation 6** ist beschrieben, wie beide Strukturen zugänglich werden: Bei einem Isomer findet die Ringerweiterung formal am oberen, substituierten Teil des Moleküls statt, (**8, 9**) während beim anderen Isomer der untere Teil des Heterocyclus um eine Methylengruppe erweitert wird (**6, 7**). In Abb. 40 ist dies farbig gekennzeichnet.

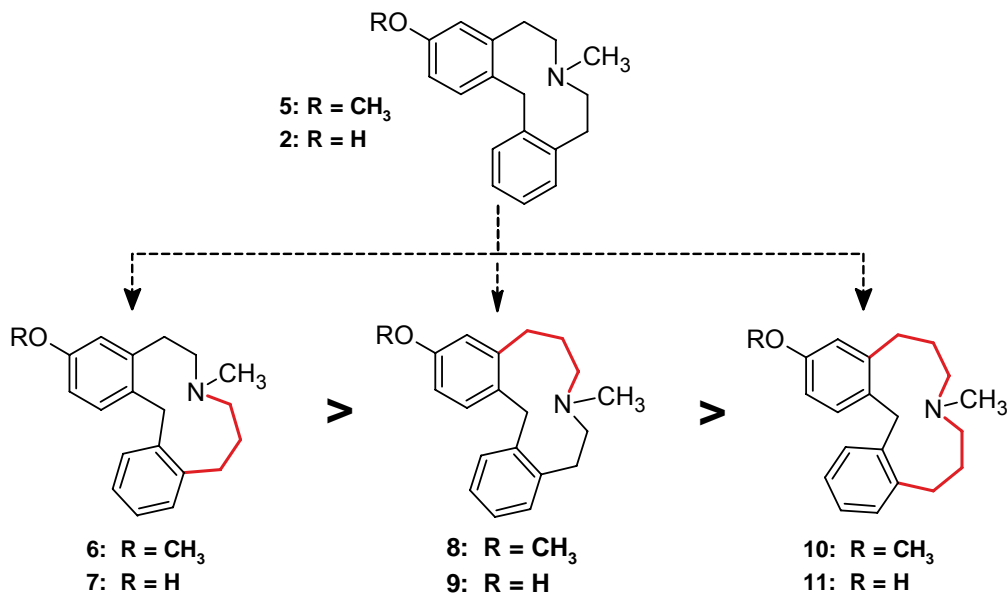


Abb. 40: Elfgliedrige und zwölfgliedrige homologe Dibenzo- Verbindungen in abnehmender Affinität am D₁ Rezeptor

Zudem gelang es, die entsprechenden Zwölfringe **10**, **11** zu synthetisieren und auf ihre Bindungsaffinität hin zu testen. Identische Substitutionsmuster am Aromaten (Hydroxy- und Methoxy-) erlauben einen direkten Rückschluss auf die Einflüsse, sowohl der Ringerweiterung, als auch der Substituenten.

Aus den Ergebnissen der Radioligandbindungsstudien lässt sich folgern, dass bei den Dibenzazecinen eine Ringerweiterung toleriert wird, aber keine weitere Affinitätssteigerung mit sich bringt. Die Affinitäten der beiden unterschiedlichen elfgliedrigen Isomere unterscheiden sich stark. So zeigen die Verbindungen **6** und **7** deutlich höhere Affinitäten als **8** und **9**. Die Erweiterung zum Zwölfring (**10**, **11**) führt zu einer deutlichen Abschwächung der Affinitäten an allen Dopamin Rezeptor Subtypen (siehe Abb. 40). Auch die zwölfgliedrigen Verbindungen, wie auch ihre noch ringgeschlossene tetracyclische Homochinolizin Vorstufe **12** (siehe Tabelle 2, S. 73ff), stellen Derivate neuer heterocyclischer Ringsysteme dar. Das Homochinolizin **12** hat, wie bereits bei anderen Chinolizin Derivaten festgestellt keine Affinität zu Dopamin Rezeptoren (siehe Abb. 11 und 12, S. 18f; Abb. 42, S.67 und Tabelle 2).

5.1.2. Ringerweiterte Benzindolo-Derivate

Um zu prüfen, welche Folgen eine Ringerweiterung auf analoge Benzindolo-Verbindungen hat, wurden wie in **Publikation 5**¹¹⁰ beschrieben, ebenfalls beide möglichen Elfringe (**13** und **14**) synthetisiert und pharmakologisch charakterisiert.

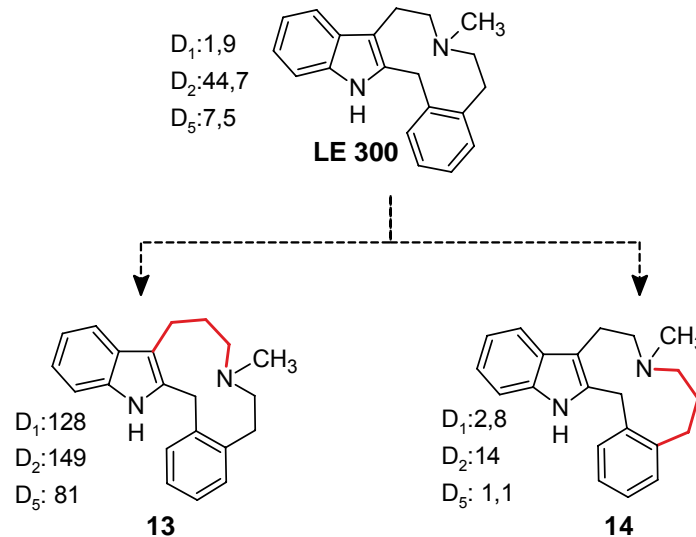


Abb. 41: Ringerweiterung ausgehend vom Benzindoloazecin LE 300

Die Ergebnisse aus den Radioligandbindungsstudien zeigten ein ähnliches Bild wie bei den eben beschriebenen Dibenzol-Verbindungen: Auch hier ist die Verbindung, mit Ringerweiterung in Nachbarschaft zum Benzen (**14**), dem anderen Isomer (**13**) in den Affinitäten überlegen. Während jedoch die Affinität zum D_1 Rezeptor im Vergleich zur zehngliedrigen Leitstruktur LE 300 unbeeinflusst bleibt (beide etwa 2 nM), ist die Affinität zum D_5 Rezeptor sogar um den Faktor 7 gesteigert.

Die synthetischen Vorstufen zu den elfgliedrigen Verbindungen sind die beiden Homobenzindolo-chinolizin Derivate **15** und **16** (siehe Abb. 42). Beide stellen bisher unbekannte heterocyclische Ringsysteme dar und haben keine Affinität zu Dopamin Rezeptoren (siehe Tabelle 2, S. 73ff).

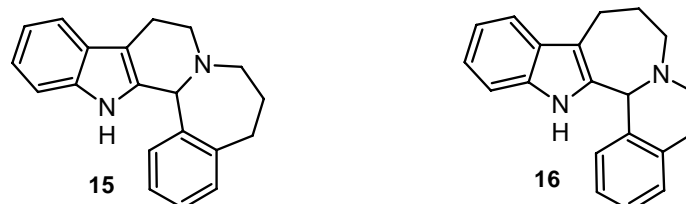


Abb. 42: Inaktive Homo-benzindolo-chinolizin Derivate

5.1.3. Einfluss von Substituenten auf die Affinität und Selektivität

Die Affinität der elfgliedrigen Verbindung mit zwei Methoxygruppen (**3**, siehe Abb. 39, S. 63) ist relativ gering, was aber sicher nicht eine Folge der Ringerweiterung ist, da die ganz analoge zehngliedrige Verbindung mit zwei Methoxygruppen am Aromaten (**17** siehe Tabelle 2, S. 73ff) ebenfalls nur verhältnismäßig geringe Affinitäten zeigt.⁹⁵ Nachfolgend ist der Einfluss der verschiedenen Oxygenierungen auf die grundsätzlichen Affinitäten an den Dopamin Rezeptoren schematisch wiedergegeben:

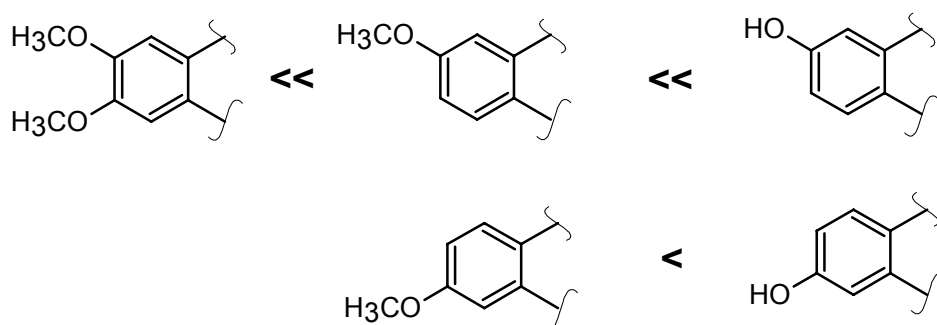


Abb.43: Einfluss von Methoxy- und Hydroxygruppen auf die Affinität von zehn- und elfgliedrigen Derivaten

Bei den Dibenzazecinen, also den zehngliedrigen Verbindungen stellte sich heraus, dass nur eine Methoxygruppe, in 3-Position zur Alkylamin Seitenkette (**5** siehe Tabelle 2, S. 73ff), zu weitaus höheren Affinitäten führt, als zwei Methoxygruppen (**17** siehe Tabelle 2, S. 73ff). Eine 3-Hydroxylierung führt bei den Zehnrings zum **LE 404 (2)**, dem Dibenzazecin mit höchster Affinität am D₁ Rezeptor ($K_i = 0,39$ nM). Das entspricht einer über 70-fach größeren Affinität verglichen mit der analogen Methoxy-Verbindung **5**⁹⁵ (vgl. Abb. 43 und Tabelle 2). Um die Tragfähigkeit dieser Struktur-Wirkungsbeziehung zu prüfen, wurden die entsprechenden Elf- und Zwölfringe mit Hydroxy- und Methoxy-Substituenten an „derselben Stelle“ des Benzenrings synthetisiert.

Bei allen elfgliedrigen Verbindungen konnte in Analogie zu den Zehnrings festgestellt werden, dass die hydroxylierten Verbindungen (**7**, **9**, **30**), den methoxylierten Verbindungen (**6**, **8**, **29**) hinsichtlich ihrer Affinität zum D₁-Rezeptor ebenfalls überlegen sind (siehe Abb. 43 und Tabelle 2).

Die Zwölfringe stellen bezüglich dieser Struktur-Wirkungsbeziehungen eine Ausnahme dar. Hier ist die Methoxy-Verbindung **10** affiner als die entsprechende Hydroxy-Verbindung **11**.

Der Versuch, aus der Dimethoxy- Verbindung **3**, eine entsprechende *ortho*-Dihydroxy-Verbindung zu synthetisieren und damit ebenfalls eine Affinitätssteigerung zu erzielen,

scheiterte an der Synthese. Die *ortho*-phenolische Base war wasserlöslich und konnte bei pH 8 selbst mit einer Mischung von Dichlormethan und Isopropanol nicht extrahiert werden. Die intensive Braunfärbung der Wasserphase während der Extraktionsversuche deutet auf eine, fast zu erwartende, rasche oxidative Zersetzung hin.

Leider gelang es auch nicht, ein Methylendioxy-dibenzazecin herzustellen, das die beiden Sauerstoffatome einer Dimethoxy-Verbindung in einem Fünfring eingebunden hat, und dadurch rigider und sterisch weniger anspruchsvoll ist. Die verfolgte Synthesestrategie, wie auch die aufgetretenen Schwierigkeiten sind in Kap 4.3: „Bisher unveröffentlichte Ergebnisse“ (siehe S. 45ff) beschrieben.

Bisher wurde der Einfluss von Hydroxy- und Methoxy- Substituenten nur an Dibenzo-Derivaten untersucht. Um den Einfluss dieser beiden Substituenten auf Benzindoloazecine zu untersuchen, wurden die entsprechenden, in **Publikation 4**,¹¹¹ beschriebenen Verbindungen synthetisiert (siehe Abb. 44). Bei den Benzindoloazecinen wurde die HO- oder MeO-Gruppe entweder am Indolring, also an Position 11 (**18**, **19**, **22**), oder am Benzenring in Position 3 (**20**, **21**) eingeführt. Alle an Position 11-substituierten Derivate zeigen eine höhere Affinität zu Dopamin Rezeptoren als die Leitstruktur LE 300. Ein Unterschied zwischen Hydroxy- und Methoxy-Substitution ist hier nicht zu erkennen. Bei den Verbindungen, die die Substituenten an der Bezeninheit tragen ist wieder, in Analogie zu den Dibenzo-Derivaten, die Hydroxy-Verbindung **21** der entsprechenden Methoxy-Verbindung **20** vor allem hinsichtlich der D₁-Affinität überlegen (siehe Tabelle 2).

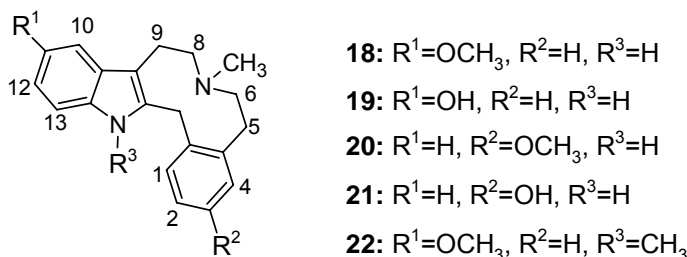


Abb. 44: Substituierte Benzindoloazecine

Die zusätzliche Methylierung am Indol-Stickstoff gelingt in einer neuen Ein-Stufen-Reaktion: Während der Ringöffnungsreaktion werden unter *Birch*-Bedingungen 1,5 mol Methyljodid zugegeben. Die daraus resultierende Verbindung **22** hat von allen

Benzindoloazecinen am D_5 -Rezeptor mit 0,23 nM die höchste Affinität. Zudem, hat die Verbindung keine Selektivität mehr zur D_1 - gegenüber der D_2 Familie (siehe Tabelle 2, S. 73ff). Dies ist ein, für Azecine völlig neues, untypisches Affinitätsprofil (K_i D_1 - D_5 = 2,0; 1,7; 3,8; 21,5; 0,23 nM), das in ähnlicher Form nur bei der, in **Publikation 6** beschriebenen chlorierten Verbindung (**25**) beobachtet wurde (siehe Abb. 45).

Da die meisten, als Dopaminrezeptorliganden relevanten siebengliedrigen Benzazepin-Derivate (siehe Kapitel 1.5.1. der Einführung, S. 14ff) eine Chlor-Hydroxy-Substitution am Aromaten tragen, sollte dieses Substitutionsmuster auch auf Azecin-Derivate übertragen werden.

Daher zielten die, in **Publikation 6** beschriebenen Anstrengungen darauf ab, z.B. ringoffene Derivate des rigidisierten Benzazepins Ecopipam zu synthetisieren.

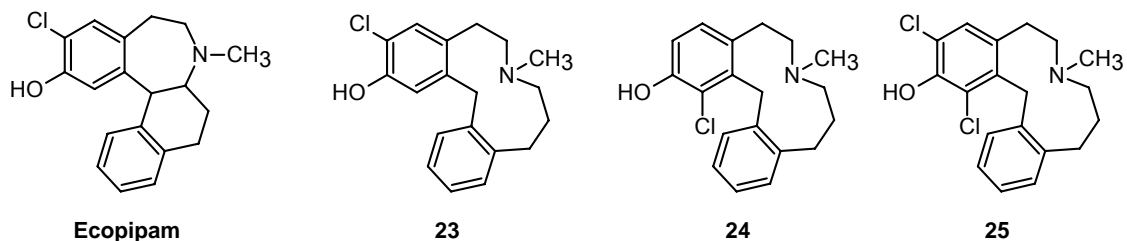


Abb. 45: Ecopipam und ringoffene Derivate

Dazu wurde zunächst das Homochinolizin Derivat **26** (siehe Abb. 46) das selbst an Dopamin Rezeptoren keine Affinität hat, über 12 Syntheseschritte aufgebaut. Die einzelnen Syntheseschritte sind in **Publikation 6** beschrieben.

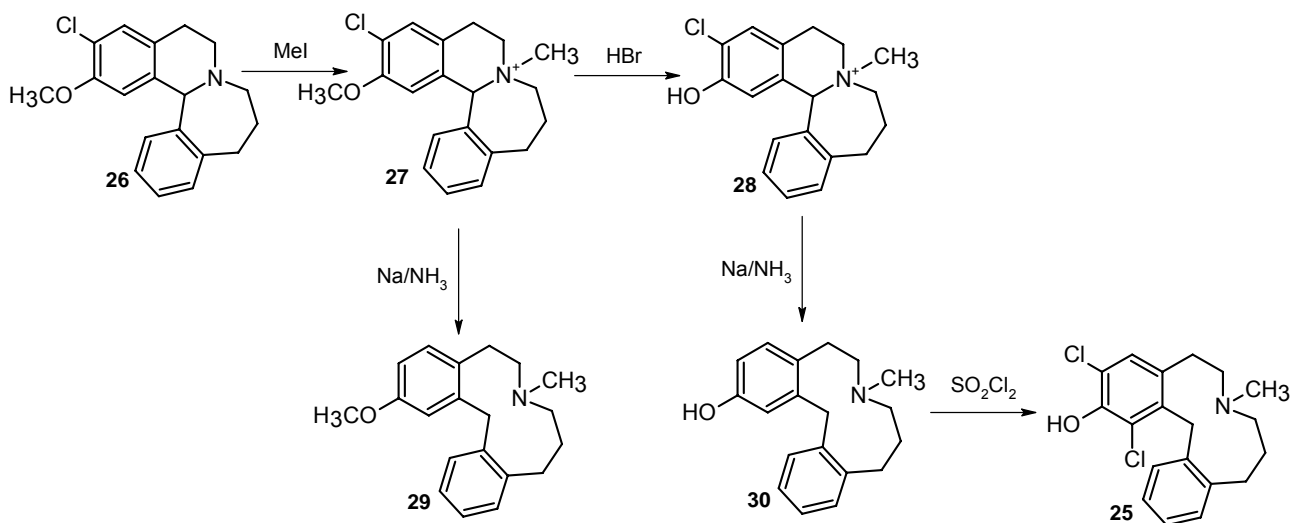


Abb. 46: Synthesestrategie mit erneuter Chlorierung

Das Isochinobenzazepin **31** (Formel siehe in Tabelle 2) entstand bei der Synthese von **26** als Nebenprodukt, es zeigt am Dopamin Rezeptor keine Affinität (siehe Tabelle 2). Die Reaktion von **26** mit Methyljodid lieferte das quartäre Salz **27**, dessen Methoxygruppe sich mit HBr zu **28** spalten ließ. Die Ringöffnungsreaktion unter *Birch*-Bedingungen lieferte die chlorfreien Verbindungen **29** und **30** (siehe Abb. 46 und Tabelle 2). Wegen dieser reduktiven Deshalogenierung während der Ringöffnung, musste eine erneute Chlorierung nach der Ringspaltung erfolgen. Bei der Chlorierung entstanden die drei chlorierten Verbindungen **23**, **24** und **25**. Bei der Aufarbeitung gelang es nicht, die beiden Verbindungen **23** und **24** zu trennen. Das zweifach chlorierte **25** konnte hingegen isoliert werden und weist ein, für Azecin-Derivate untypisches Rezeptorprofil auf. Die ausgeprägte Selektivität zur D₁ Familie, die für Azecine charakteristisch ist, ging verloren, sodass erstmals ein Azecin-Derivat mit zehnfach höheren Affinitäten zum D₂, als zum D₁ Rezeptor und zusätzlich einer hohen Affinität zum D₄ Rezeptor erhalten wurde (K_i D₁-D₅ = 124, 11, 522, 15, 89 nM). Ein derartiges Rezeptorprofil hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem, des Clozapins, das sich als atypisches Neuroleptikum bewährt hat (siehe Tabelle 2, S. 73ff). In **Publikation 3**¹¹² konnte für Dibenzazecine bestätigt werden, dass die Einführung eines Halogenatoms am Aromaten, je nach Substitutionsstelle zu einer drastischen Veränderung des Rezeptorprofils führt. Ungewöhnlicherweise führte aber bei diesen Azecinen nicht das, von den Benzazepin-Derivaten bekannte 2-Hydroxy-3-Chlor-Substitutionsmuster zur potentesten Verbindung, vielmehr war es die Chlorierung von LE 404, die zu einem 3-Hydroxy-4-Chlor-Derivat mit bemerkenswerten Affinitäten führte, nämlich dem LE-PM 436 (**32**) (siehe Abb. 47 und Tabelle 2). Mit LE-PM 436 (**32**) gelang es erstmals, eine Verbindung mit picomolarer Affinität zum D₅ Rezeptor (K_i = 0,057 nM) zu synthetisieren, die gegenüber dem D₁ Rezeptor (K_i = 0,8 nM) eine Selektivität um den Faktor 100 aufweist. Diese Selektivität macht das LE-PM 436 zu einem attraktiven Kandidaten für PET Studien, um dadurch die D₅ Rezeptoren im Gehirn sichtbar zu machen (vgl. nächstes Kapitel).

In **Publikation 3** wurde zudem gezeigt, dass symmetrische Verbindungen, die an beiden aromatischen Systemen dieselben Substituenten tragen, in ihrer Affinität schlechter sind als ihre monosubstituierten Verwandten.

So hat das zweifachhydroxylierte „Bis-LE 404“ (**33**) (D₁: 2,0 nM; D₅: 1,7 nM) zwar noch sehr hohe, aber keine höheren Affinitäten an den D₁ und D₅ Rezeptoren, im Vergleich

zum LE 404 (D_1 : 0,39 nM; D_5 : 1,5 nM). Am D_1 Rezeptor ist die Abschwächung deutlicher erkennbar, als am D_5 Rezeptor.

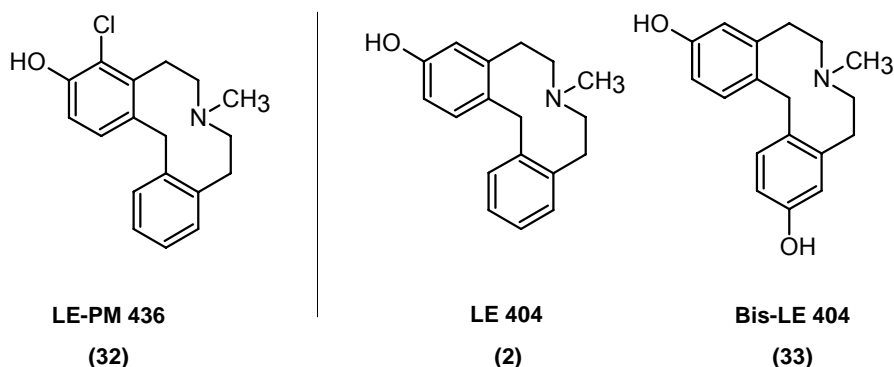


Abb. 47: Am D_5 -Rezeptor picomolar affine Verbindung LE-PM 436 und Vergleich zwischen LE 404 und „Bis-LE 404“

5.1.4. Synthese von *NH*-Verbindungen und neue Variante zur Ringöffnung

Schon früher erkannte Struktur-Wirkungsbeziehungen deuteten darauf hin, dass für eine hohe Affinität am Dopamin Rezeptor der Alkylrest am alicyclischen Stickstoff möglichst klein sein sollte. Die höchsten Affinitäten wurden bisher immer bei den *N*-Methyl-Derivaten erreicht. Das legte die Vermutung nahe, dass ein noch kleinerer Rest, nämlich ein Wasserstoffatom die Affinitäten noch weiter steigern könnte. Es gelang, wie in **Publikation 6** gezeigt, eine Methode zu entwickeln, mit der eine entsprechende *NH*-Verbindung synthetisiert werden kann.

Doch ließ sich die vermutete Affinitätssteigerung im Radioligandbindungsexperiment nicht bestätigen. Im Gegenteil: Verglichen mit den *N*-Methyl-Verbindungen ist die Affinität der *NH*-Verbindungen um den Faktor 25 - 250 verringert (siehe Tabelle 2, S. 73ff). Diese Beziehung zeigte sich für die *NH*-Verbindung des hochaffinen LE 404 (**34**), dessen ringerweiterten Homologes (**38**) und für die, des LE-PM 436 (**39**) (siehe Tabelle 2). Im funktionellen Ca Assay erwiesen sie sich ebenfalls nur als schwache Antagonisten.

Aus einer *NH*-Verbindung kann mit ^{11}C -Methyliodid ein PET-Ligand hergestellt werden. Die daraus resultierende ^{11}C markierte *N*-Methyl-Verbindung zeigt identische pharmakologischen Eigenschaften, wie die unmarkierte Verbindung. Durch die Markierung ist es möglich, mit Hilfe eines PET Scanners, die Anreicherung des Liganden in bestimmten Hirnarealen zu verfolgen und dadurch die Lokalisation der interagierenden Rezeptoren zu bestimmen.

In Anlehnung an die Arbeiten von *Calverley*^{113;114} und *Tanaka et al.*¹¹⁵ gelang es mit einem Chlorameisenester und Natriumcyanoborhydrid, die zentrale C,N-Bindung von Chinolizin-Derivaten (**35**) zu spalten und das daraus resultierende Urethan (**37**) entweder mit Bortribromid zu einer *NH*-Verbindung (**38**) zu hydrolysieren, oder mit LAH in eine *N*-methylierte Verbindung (**8**) zu überführen.

Die Methode eignet sich auch, um eine bereits ringgeöffnete Verbindung zu demethylieren. Dabei entsteht ebenfalls das Urethan (**37**), das im Anschluss analog mit Bortribromid zu einer *NH*-Verbindung (**38**) hydrolysiert werden kann.

Dabei wird gleichzeitig die Methoxygruppe in eine Hydroxygruppe übergeführt. Um dies zu vermeiden, muss entweder nach einer sanfteren Verseifungsvariante gesucht werden, oder ein anderer Chlorameisenester verwendet werden, der sich wieder leichter abspalten lässt. Das 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl-Urethan lässt sich beispielsweise mit Zink in Essigsäure wieder spalten.

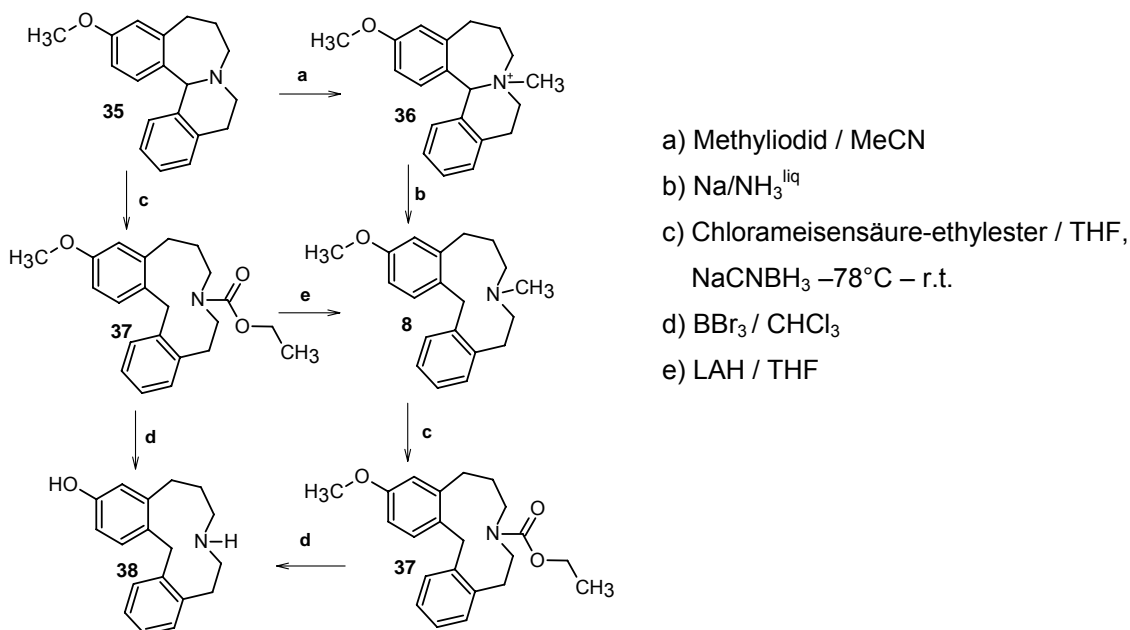


Abb. 48: Verschiedene Synthetische Varianten zur Ringöffnung und Synthese von *NH*-Verbindungen

Durch Demethylierung konnte auf diese Weise erfolgreich die entsprechende *NH*-Verbindung des in **Publikation 2** beschriebenen, picomolar affinen und D₅ selektiven Antagonisten LE PM 436 hergestellt werden (siehe Abb. 49). Aus dieser Verbindung soll in der Arbeitsgruppe von *Coenen* (Institut für Nuklearchemie, Jülich) ein ¹¹C PET Ligand synthetisiert und angewendet werden. Da die ¹¹C PET Liganden eine enorm kurze Halbwertszeit von 20 min. besitzen, müssen Synthese, Aufreinigung und

Quantifikation direkt am Ort der Applikation vorgenommen werden. Derzeit werden dort noch geeignete chromatographische Methoden entwickelt um eine Aufreinigung der markierten Verbindung vor der Applikation zu bewerkstelligen.

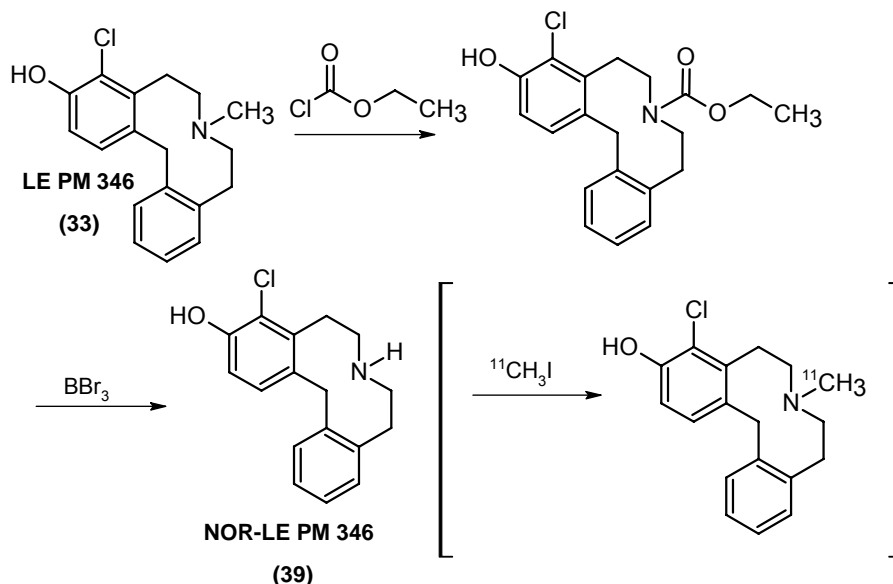


Abb. 49: Synthese von NOR-LE PM 436

Die demethylierte Verbindung NOR-LE PM 436 (**39**) besitzt trotz der fehlenden *N*-Methylgruppe ungewöhnlich hohe Affinitäten zu den Dopamin Rezeptoren (K_i D₁-D₅ = 11,8 ± 2,6; 261 ± 20; 626 ± 117; 703 ± 135; 17 ± 11 nM). Eine D₅ Selektivität ist aber beim NOR-LE PM 436 nicht mehr zu beobachten.

Als langlebigeres Radionuklid kann ¹⁸F dienen. Eine entsprechende 'kalte' Verbindung wurde bereits, wie im Teil 4: „Bisher unveröffentlichte Ergebnisse“, (S. 55ff) beschrieben, synthetisiert, konnte aber bisher noch nicht rein isoliert werden.

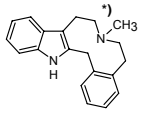
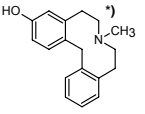
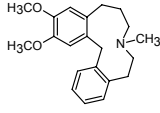
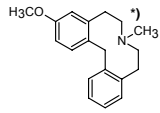
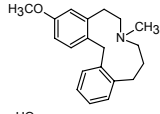
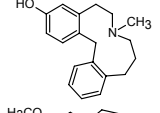
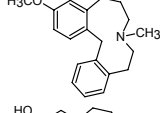
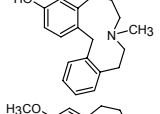
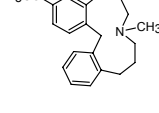
5.1.5. Ringspaltung von Mianserin

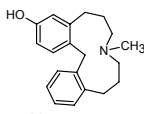
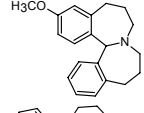
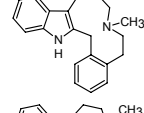
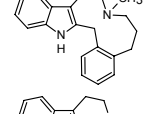
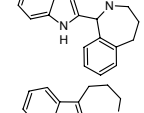
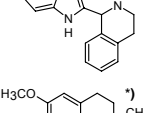
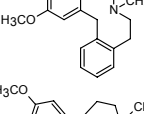
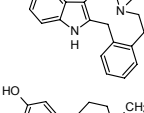
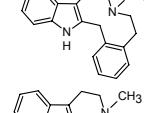
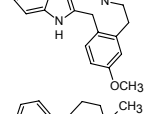
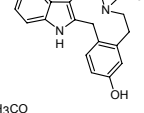
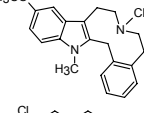
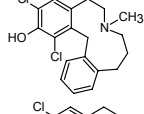
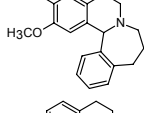
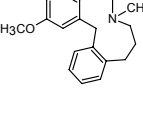
Da man Mianserin als tetracyclisches Antidepressivum käuflich erwerben kann, und es ähnlich wie die Vorstufen von Azecin Derivaten eine zentrale C,N-Bindung besitzt, die zwei alicyclische Ringe miteinander verknüpft, wurde versucht, in analoger Weise zu den Azecin Derivaten eine Ringöffnung zu bewirken. Dadurch wäre es möglich, auf einfache Art eine neue, den Azecinen ähnliche Verbindung herzustellen, die voraussichtlich Affinität zu Dopamin Rezeptoren hätte.

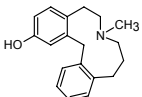
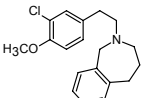
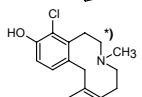
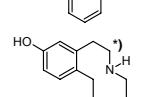
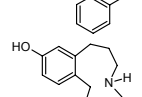
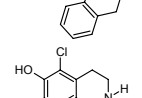
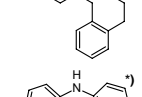
Jedoch gelang die Ringöffnung weder in einer Quartärnisierungs-Ringöffnungssequenz, wie sie bei den Azecinen angewendet wird, noch durch Hydrogenolyse. Eine detaillierte Beschreibung der durchgeführten Versuche ist im Kapitel 4.4: „Bisher unveröffentlichte Ergebnisse“ (S. 48ff) beschrieben.

5.2. Tabelle mit K_i Werten relevanter Azecine und aller neuer Zielverbindungen

Die mit einem *) versehenen Verbindungen wurden nicht im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert, dienen aber zum Erkennen von Struktur-Wirkungsbeziehungen.

Chiffre	Verbindungen	K_i [nM] (Radioligandbindungsstudien)				
		D ₁	D _{2L}	D ₃	D _{4,4}	D ₅
LE 300 (1)		$1,9 \pm 0,5^a$	$44,7 \pm 15,8^a$	$40,35^a$	$74,9 \pm 50^a$	$7,5 \pm 0,3^a$
LE 404 (2)		$0,39 \pm 0,22^a$	$17,5 \pm 1,5^a$	$47,5 \pm 24^a$	$11,3 \pm 1^a$	$1,5 \pm 0,5$
3		579 ± 39	1028 ± 461	14830 ± 670	5048 ± 2807	510 ± 102
5		29 ± 10^a	13 ± 9^a	76 ± 7^a	43^a	54 ± 20
6		19 ± 5	87 ± 9	507 ± 355	271 ± 73	$4,6 \pm 1,4$
7		$3,2 \pm 1,7$	74 ± 71	$100,0 \pm 29$	$60,2 \pm 29$	$9,8 \pm 5,4$
8		30 ± 6	$25 \pm 0,8$	3136 ± 625	1103 ± 521	55 ± 16
9		14 ± 2	518 ± 269	6122 ± 269	2258 ± 2253	17 ± 6
10		$23,5 \pm 12$	172 ± 5	1349 ± 281	2869 ± 199	53 ± 29

11		83 ± 45	382 ± 7	3964 ± 1193	422 ± 228	95 ± 59
12		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
13		128 ± 48	149 ± 129	521 ± 220	456 ± 181	$80,8 \pm 10,6$
14		$2,8 \pm 1,5$	$14,5 \pm 4,2$	$202 \pm 75,5$	143 ± 36	$1,14 \pm 0,5$
15		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
16		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
17		509 ± 51^a	$> 5000^a$	2514 ± 101^a	n.b.	2610 ± 120^a
18		$0,82 \pm 0,056$	$11,9 \pm 5,6$	475 ± 48	266 ± 22	$3,6 \pm 0,6$
19		$0,56 \pm 0,06$	$38,4 \pm 14$	944 ± 171	398 ± 288	$0,39 \pm 0,16$
20		$19,0 \pm 2,3$	$22,8 \pm 11,1$	1135 ± 237	$92,6 \pm 5,3$	$31,5 \pm 14,7$
21		$3,7 \pm 1,1$	$74,7 \pm 34$	2070 ± 776	1359 ± 926	$5,4 \pm 3,6$
22		$2,00 \pm 1,66$	$1,7 \pm 0,6$	$3,78 \pm 2,4$	$21,55 \pm 3,5$	$0,23 \pm 0,06$
25		124 ± 25	11 ± 4	522 ± 81	15 ± 13	89 ± 54
26		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
29		137 ± 45	1396 ± 875	> 10000	2763 ± 455	75 ± 70

30		70 ± 21	63 ± 40	776 ± 153	3751 ± 2227	69 ± 19
31		> 10000	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
LE-PM 436 (32)		$0,38 \pm 0,15$	$4,0 \pm 1,9$	$24,6 \pm 6,4$	n.b.	$0,057 \pm 0,06$
34		68 ± 33^c	$388 \pm 19,5^c$	3270^c	25325^c	n.b.
38		291 ± 135	857 ± 98	6896 ± 549	4256 ± 562	314 ± 284
39		$11,8 \pm 2,6$	261 ± 20	626 ± 117	703 ± 135	17 ± 11
Clozapin^b		266	184	269	24	255

^{a)} entnommen aus Referenz;⁹⁵

^{b)} entnommen aus PDSP Datenbank;¹¹⁶

^{c)} entnommen aus Dissertation Mohr (Jena, 2005)¹⁰⁰

*) nicht im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert

n.b.: nicht bestimmt

Tabelle 2: Aktuellste Affinitäten (K_i Werte) für alle humanen, geklonten Dopamin Rezeptor Subtypen. Stellenweise Abweichungen zu den publizierten Daten kommen wegen zusätzlichen Messwerten zustande.

6. Zusammenfassung

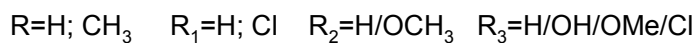
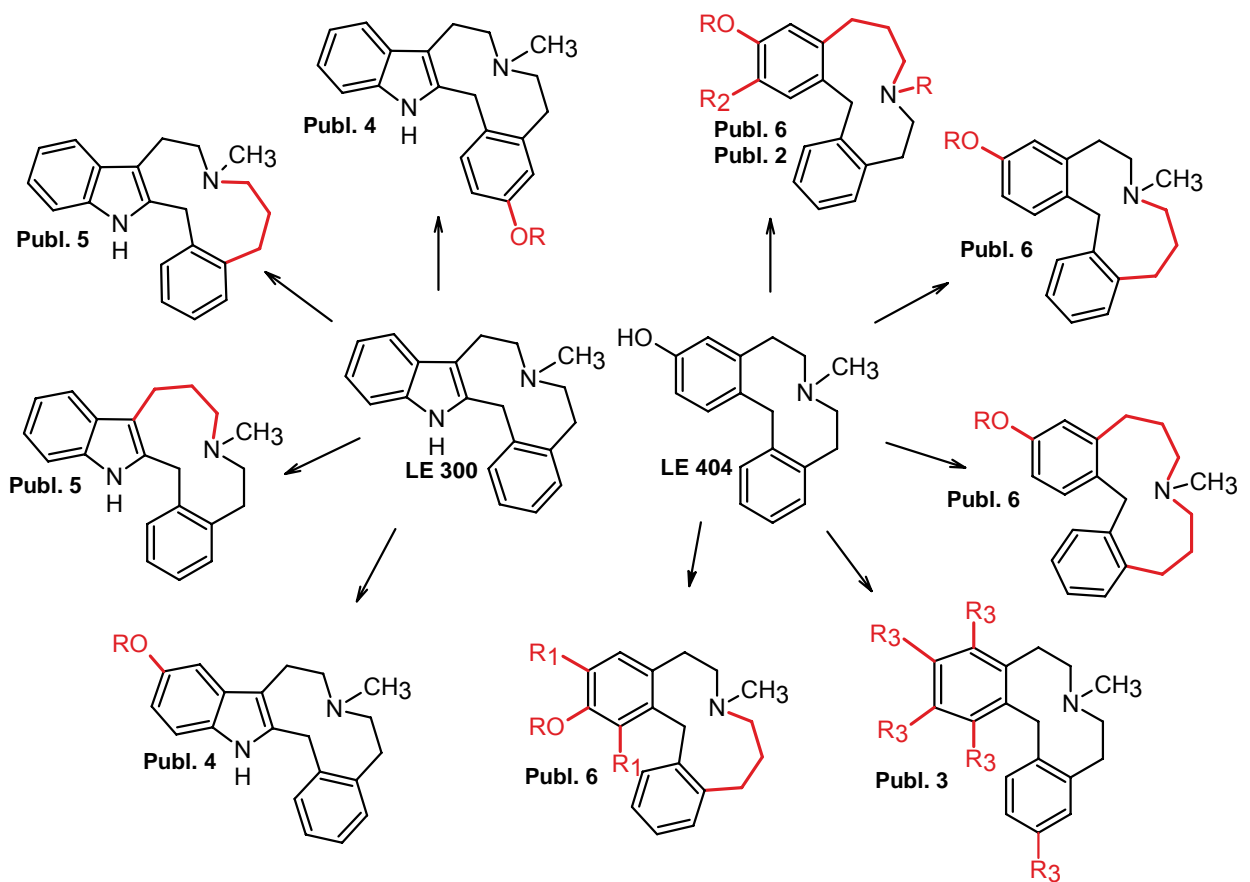
Die Klasse der Azecine stellt eine neuartige Gruppe von Dopamin Rezeptor Antagonisten dar, deren Affinitätsprofil durch eine Selektivität zur D_1 Familie gekennzeichnet ist. Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, durch strukturelle Modifikationen zweier Leitverbindungen - LE 300 und LE 404 -, die Kenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen in dieser Stoffklasse zu erweitern und möglicherweise Affinitäts- und Selektivitätssteigerungen zu erzielen. Untersucht wurden der Einfluss einer Erweiterung des zentralen Zehnrings zum Elf- und Zwölfring auf die biologische Aktivität, wie auch die affinitätsmodulierenden Eigenschaften unterschiedlicher Substituenten an den aromatischen Ringen der Dibenzo- und Benzindoloderivate. Dazu wurden in bis zu 16-stufigen Synthesen 24 neue Zielverbindungen hergestellt, 6 davon sind Derivate bisher nicht beschriebener heterocyclischer Ringgerüste. Die Affinitäten der Substanzen wurden durch Radioligandbindungsstudien an allen humanen, geklonten Dopamin Rezeptoren (D_1 - D_5) gemessen, ihre Funktionalität an einer hinreichenden Auswahl von Rezeptoren (D_1 , D_2 und D_5) mit Hilfe eines Calcium Assays bestimmt. Die neuen Verbindungen sind Antagonisten oder inverse Agonisten an den Dopamin Rezeptoren und die Affinitäten (K_i -Werte) der meisten liegen zum Teil im nanomolaren bis subnanomolaren Bereich.

Als wesentliche Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden erkannt:

- Bei elfgliedrigen Homologen des Benzindoloazecins LE 300 hängt die Affinität von der Position der Ringerweiterung ab. Das Isomer mit der Indolylpropylamin-Seitenkette bindet, verglichen mit der Leitstruktur LE 300 an allen Dopamin Rezeptoren schlechter, während das Phenylpropylamin-Isomer sogar höhere Affinitäten als die Leitstruktur LE 300 selbst aufweist.
- Bei den Dibenzo-Verbindungen wird eine Ringerweiterung zum Elfring toleriert, führt aber weder zu einer Affinitätssteigerung, noch zu einer signifikanten Selektivitätsänderung. Bei Zwölfringen nimmt die Affinität drastisch ab.
- Hydroxylierungen an der Benzeneinheit von zeh- und elfgliedrigen Verbindungen führen grundsätzlich zu höheren Affinitäten an D_1 und D_5 Rezeptoren, als entsprechende Methoxylierungen.
- Sowohl die Indol-*N*-Methylierung eines Benzindoloazecins, wie auch eine zweifache Chlorierung eines Dibenzo-azacycloundecens führen zu signifikanten

Verschiebungen der Affinitätsprofile, wobei die Selektivität zur D₁ Familie verloren geht. Das dichlorierte Dibenz-azacycloundecen zeichnet sich dabei auch durch eine zusätzliche hohe Affinität zum D₄ Rezeptor (15 nM) aus, was zu einem clozapinähnlichen Affinitätsprofil führt.

Die in dieser Arbeit durchgeführten strukturellen Modifikationen sind nachfolgend schematisch wiedergegeben.



Im Rahmen der synthetischen Arbeiten wurde auch eine alternative Ringöffnungsmethode für den entscheidenden Schritt von kleineren zu mittelgroßen Ringssystemen gefunden. Weiterhin wurden demethylierte *NH*-Verbindungen synthetisiert, die mit ¹¹C-Methyliodid zu PET-Liganden remethyliert werden können, durch die erstmals eine selektive Visualisierung des humanen D₅ Rezeptors möglich gemacht werden soll.

7. Conclusion

The azecines represent a novel class of potential anti-dopaminergic drugs with preferential binding to the D₁ and D₅ receptor subtypes. The main objective of this thesis was to investigate the influence of an expansion of the central ten-membered ring to eleven- and twelve-membered homologues and the impact of substituents at the aromatic moieties on the affinity and selectivity, respectively. 24 target compounds have been prepared in multi-step syntheses, 6 of them are derivatives of novel heterocyclic ring systems. All of the target compounds and some intermediates were screened for their affinity for all human cloned dopamine receptors (D₁-D₅) by radioligand binding studies. Their functionalities were determined in a Ca-assay for the D₁, D₂ and D₅ receptors. Most of the compounds were shown to be antagonists or inverse agonists with nanomolar to subnanomolar affinities for the dopamine receptors. The investigations of SAR revealed:

- For the eleven-membered benzindolo-derivatives, the isomer with the indolyethylamine moiety shows even higher affinities for all receptor subtypes than the lead LE 300 does. Much lower affinities were found for the indolylpropylamine isomer.
- Expanding the dibenzazecine derivatives to the eleven-membered homologues is tolerated but does not lead to higher affinities or a change in the selectivity profile. Further expansion to a twelve-membered ring yields in a significant drop in affinity for all receptor subtypes.
- Hydroxylation of the benzene part in the ten- and eleven-membered derivatives basically leads to compounds of higher affinities for the D₁ and D₂ receptors than corresponding methoxylations do.
- Chlorination of an eleven-membered dibenzo-derivative or indole-*N*-methylation of a benzindoloazecine gives rise to a complete shift in the affinity profile towards higher D₂ affinity and accordingly a loss of selectivity to the D₁ family. Furthermore, for the chlorinated compound we found in addition to the expected affinities for D₁ and D₂ high affinity for the D₄ subtype, which leads to a clozapin-like binding profile.

Conclusively a novel method for opening the central ring, which is a crucial step for the synthesis of the midsize heterocyclic compounds was found. This ring-opening method revealed a simple route to *nor*-compounds, which are essential for the preparation of PET ligands may give the chance to visualize selectively the D₅ receptors in the human brain.

8. Literaturverzeichnis

1. Enzensperger, C. and Lehmann, J. Neuroleptika und Antidepressiva als Hypnotika. Wenn Nebenwirkungen zur Hauptwirkung werden. *Pharm Unserer Zeit, Weinheim Ger.* **2007**, 36, 196-200.
2. Chou, Y. H.; Halldin, C.; and Farde, L. Clozapine binds preferentially to cortical D1-like dopamine receptors in the primate brain: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)* **2006**, 185, 29-35.
3. Burnett, D. A.; Greenlee, W. J.; McKirtrick, B.; Su, J.; Zhu, Z.; Sasikumar T. K.; Mazzola, R.; Qiang, L.; Ye, Y. Selective D1/D5 receptor antagonists for the treatment of obesity and CNS disorders. Schering Corp. (US), **2005**, [US2005075325].
4. Nestler, E.J. and Duman, R.S. G-Proteins. In *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress*. Bloom, F. E. and Kupfer, D. J. Eds.; Raven Press: New York, **1994**, pp 695-704.
5. Neve, K. A.; Seamans, J. K.; and Trantham-Davidson, H. Dopamine receptor signaling. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* **2004**, 24, 165-205.
6. Urban, J. D.; Clarke, W. P.; von Zastrow, M.; Nichols, D. E.; Kobilka, B.; Weinstein, H.; Javitch, J. A.; Roth, B. L.; Christopoulos, A.; Sexton, P. M.; Miller, K. J.; Spedding, M.; and Mailman, R. B. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 320, 1-13.
7. Ferguson, S. S. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol. Rev.* **2001**, 53, 1-24.
8. www.bluelight.ru/vb/showthread.php?postid=3532414#post3532414. Homeostasis in neuronal signalling. **2006**.
9. Jacoby, E., Bouhelal, R., Gerspacher, M., and Seuwen, K. The 7TM G-Protein-Coupled Receptor Target Family. *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 760-782.
10. Strange, P. Dopamine Receptors. *Tocris Reviews* **2000**. 15.
11. Seeman, P. Dopamine Receptors: Clinical Correlates. *The American College of Neuropsychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. **2000**, <http://www.acnp.org/g4/GN40100027/Default.htm>
12. Lindgren, N.; Usiello, A.; Goiny, M.; Haycock, J.; Erbs, E.; Greengard, P.; Hokfelt, T.; Borrelli, E.; and Fisone, G. Distinct roles of dopamine D2L and D2S receptor isoforms in the regulation of protein phosphorylation at presynaptic and postsynaptic sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2003**, 100, 4305-4309.

13. Jomphe, C.; Tiberi, M.; and Trudeau, L. E. Expression of D2 receptor isoforms in cultured neurons reveals equipotent autoreceptor function. *Neuropharmacology* **2006**, *50*, 595-605.
14. Hernandez, L. and Hoebel, B. G. Haloperidol given chronically decreases basal dopamine in the prefrontal cortex more than the striatum or nucleus accumbens as simultaneously measured by microdialysis. *Brain Res. Bull.* **1989**, *22*, 763-769.
15. Kuroki, T.; Meltzer, H. Y.; and Ichikawa, J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *288*, 774-781.
16. Grace, A. Dopamine. In *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: **2002**; pp 119-132.
17. Oberdisse, E.; Hackenthal, E.; and Kuschinsky, K. *Pharmakologie und Toxikologie*; Springer Verlag, Berlin: **1999**; pp 131-141.
18. The Lundbeck Institute. CNS forum. **2007**, <http://www.cnsforum.com/>
19. Mathur, V. S.; Swan, S. K.; Lambrecht, L. J.; Anjum, S.; Fellmann, J.; McGuire, D.; Epstein, M.; and Luther, R. R. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med.* **1999**, *27*, 1832-1837.
20. Post, J. B. and Frishman, W. H. Fenoldopam: a new dopamine agonist for the treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J. Clin. Pharmacol.* **1998**, *38*, 2-13.
21. Bakris, G. L.; Lass, N. A.; and Glock, D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney International* **1999**, *56*, 206-210.
22. Abbott Laboratories. Corlopan. [8550]. **2000**. Ref. 58-6320-R2-Rev.
23. Hollon, T. R.; Bek, M. J.; Lachowicz, J. E.; Ariano, M. A.; Mezey, E.; Ramachandran, R.; Wersinger, S. R.; Soares-da-Silva, P.; Liu, Z. F.; Grinberg, A.; Drago, J.; Young, W. S., III; Westphal, H.; Jose, P. A.; and Sibley, D. R. Mice lacking D5 dopamine receptors have increased sympathetic tone and are hypertensive. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 10801-10810.
24. Leone, P. and Di Chiara, G. Blockade of D-1 receptors by SCH 23390 antagonizes morphine- and amphetamine-induced place preference conditioning. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *135*, 251-254.
25. Acquas, E.; Carboni, E.; Leone, P.; and Di Chiara, G. SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade? *Psychopharmacology (Berl)* **1989**, *99*, 151-155.

26. Acquas, E. and Di Chiara, G. D1 receptor blockade stereospecifically impairs the acquisition of drug-conditioned place preference and place aversion. *Behav. Pharmacol.* **1994**, *5*, 555-569.
27. Inoue, T.; Izumi, T.; Maki, Y.; Muraki, I.; and Koyama, T. Effect of the dopamine D(1/5) antagonist SCH 23390 on the acquisition of conditioned fear. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2000**, *66*, 573-578.
28. Inoue, T.; Izumi, T.; Li, X. B.; Kitaichi, Y.; Nakagawa, S.; and Koyama, T. Effect of a dopamine D1/5 receptor antagonist on haloperidol-induced inhibition of the acquisition of conditioned fear. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *519*, 253-258.
29. Inoue, T.; Tsuchiya, K.; and Koyama, T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1996**, *55*, 195-201.
30. Hoffman, D. C. and Beninger, R. J. The D1 dopamine receptor antagonist, SCH 23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *22*, 341-342.
31. Woolverton, W. L. Effects of a D1 and a D2 dopamine antagonist on the self-administration of cocaine and pibedil by rhesus monkeys. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1986**, *24*, 531-535.
32. Ciccocioppo, R.; Sanna, P. P.; and Weiss, F. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2001**, *98*, 1976-1981.
33. Barrett, A. C.; Miller, J. R.; Dohrmann, J. M.; and Caine, S. B. Effects of dopamine indirect agonists and selective D1-like and D2-like agonists and antagonists on cocaine self-administration and food maintained responding in rats. *Neuropharmacology* **2004**, *47 Suppl 1*, 256-273.
34. Haney, M.; Ward, A. S.; Foltin, R. W.; and Fischman, M. W. Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans. *Psychopharmacology (Berl)* **2001**, *155*, 330-337.
35. Bergman, J.; Kamien, J. B.; and Spealman, R. D. Antagonism of cocaine self-administration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behav. Pharmacol.* **1990**, *1*, 355-363.
36. Nann-Vernotica, E.; Donny, E. C.; Bigelow, G. E.; and Walsh, S. L. Repeated administration of the D1/5 antagonist ecopipam fails to attenuate the subjective effects of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* **2001**, *155*, 338-347.
37. Decker, M. and Lehmann, J. LE300 - New results on its ability to antagonize the discriminative stimulus effects of cocaine - Dopamine/serotonin receptor antagonists, part XI. *Pharmazie* **2006**, *61*, 248-250.
38. Romach, M. K.; Glue, P.; Kampman, K.; Kaplan, H. L.; Somer, G. R.; Poole, S.; Clarke, L.; Coffin, V.; Cornish, J.; O'Brien, C. P.; and Sellers, E. M. Attenuation

- of the euphoric effects of cocaine by the dopamine D1/D5 antagonist ecopipam (SCH 39166). *Arch. Gen. Psychiatry* **1999**, *56*, 1101-1106.
39. Price, K. L. and Middaugh, L. D. The dopamine D1 antagonist reduces ethanol reward for C57BL/6 mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **2004**, *28*, 1666-1675.
40. Martin, C.; Greenway, F.; White, M.; and Ortego, L. The effect of ecopipam on food cravings and binge eating pathology during a six-month weight loss trial. *Obesity Research* **2003**, *11*, A96-A97.
41. Wu, W. L.; Burnett, D. A.; Greenlee, W. J.; Sasikumar, T. Preparation of benzazepine derivatives as selective D1/D5 receptor antagonists for the treatment of obesity and CNS disorders. **2004**, Schering Corporation, USA. [WO2004020442]
42. <http://www2.hu-berlin.de/forschung/fdb/english/PJ/PJ1999986639.html>. **2007**.
43. Karlsson, P.; Smith, L.; Farde, L.; Harnryd, C.; Sedvall, G.; and Wiesel, F. A. Lack of apparent antipsychotic effect of the D1-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**, *121*, 309-316.
44. de Beaurepaire, R.; Labelle, A.; Naber, D.; Jones, B. D.; and Barnes, T. R. An open trial of the D1 antagonist SCH 39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**, *121*, 323-327.
45. Trimble, K. M.; Bell, R.; and King, D. J. Effects of the selective dopamine D(1) antagonists NNC 01-0112 and SCH 39166 on latent inhibition in the rat. *Physiol Behav.* **2002**, *77*, 115-123.
46. Den Boer, J. A.; van Megen, H. J.; Fleischhacker, W. W.; Louwerens, J. W.; Slaap, B. R.; Westenberg, H. G.; Burrows, G. D.; and Srivastava, O. N. Differential effects of the D1-DA receptor antagonist SCH39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**, *121*, 317-322.
47. Karle, J.; Clemmesen, L.; Hansen, L.; Andersen, M.; Andersen, J.; Fensbo, C.; Sloth-Nielsen, M.; Skrumsager, B. K.; Lublin, H.; and Gerlach, J. NNC 01-0687, a selective dopamine D1 receptor antagonist, in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**, *121*, 328-329.
48. Lehmann, J., Mohr, P., Schweikert, P. M., Decker, M., and Hoefgen, B. 7-Methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[d,g]azecines as high-affinity dopamine antagonists for the treatment of the schizophrenia and procedure for their production. Friedr. Schiller Universität Jena, **2006**, [DE102005025625].
49. Haracz J. Antimnemonic therapy for hypermemory syndromes. **2004**, [US2004087576]
50. Centonze, D.; Grande, C.; Saulle, E.; Martin, A. B.; Gubellini, P.; Pavon, N.; Pisani, A.; Bernardi, G.; Moratalla, R.; and Calabresi, P. Distinct roles of D1 and

- D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 8506-8512.
51. Lemon, N. and Manahan-Vaughan, D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 7723-7729.
 52. Kumar, U. and Patel, S. C. Immunohistochemical localization of dopamine receptor subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's disease brain. *Brain Res.* **2007**, *1131*, 187-196.
 53. Demchyshyn, L. L.; McConkey, F.; and Niznik, H. B. Dopamine D5 receptor agonist high affinity and constitutive activity profile conferred by carboxyl-terminal tail sequence. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 23446-23455.
 54. Tiberi, M. and Caron, M. G. High agonist-independent activity is a distinguishing feature of the dopamine D1B receptor subtype. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 27925-27931.
 55. Hall, D. A. and Strange, P. G. Evidence that antipsychotic drugs are inverse agonists at D2 dopamine receptors. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *121*, 731-736.
 56. Hall, D. A. and Strange, P. G. Neuroleptic drugs behave as inverse agonists at the short isoform of the human D-2 dopamine receptor heterologously expressed in CHO cells. *Brit. J. Pharmacol.* **1996**, *119*, 268.
 57. Strange, P. G. Agonism and inverse agonism at dopamine D2-like receptors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol Suppl* **1999**, *26*, S3-S9.
 58. Strange, P. G. Mechanisms of inverse agonism at G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 89-95.
 59. Strange, P. Inverse agonism at dopamine receptors. *European Neuropsychopharmacology* **2003**, *13*, S159-S160.
 60. Fiorentini, C.; Gardoni, F.; Spano, P.; Di Luca, M.; and Missale, C. Regulation of dopamine D1 receptor trafficking and desensitization by oligomerization with glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 20196-20202.
 61. Pei, L.; Lee, F. J.; Moszczynska, A.; Vukusic, B.; and Liu, F. Regulation of dopamine D1 receptor function by physical interaction with the NMDA receptors. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 1149-1158.
 62. Whitlock, J. R.; Heynen, A. J.; Shuler, M. G.; and Bear, M. F. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* **2006**, *313*, 1093-1097.
 63. Pastalkova, E.; Serrano, P.; Pinkhasova, D.; Wallace, E.; Fenton, A. A.; and Sacktor, T. C. Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science* **2006**, *313*, 1141-1144.

64. Di Chiara, G. and Bassareo, V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 69-76.
65. Berke, J. D. and Hyman, S. E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* **2000**, *25*, 515-532.
66. Hyman, S. E. and Malenka, R. C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, *2*, 695-703.
67. Liu, F.; Wan, Q.; Pristupa, Z. B.; Yu, X. M.; Wang, Y. T.; and Niznik, H. B. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors. *Nature* **2000**, *403*, 274-280.
68. Man, H., Liu, F., Ju, W., Yu, X., Niznik, H. B., and Wang, Y. T. Physical and functional crosstalk between dopamine D5 and GABAA receptors. *Biochem. Soc. Trans.* **2004**, *32(4)[23a]*, abstract S078.
69. Eder, D. N.; Zdravkovic, M.; and Wildschiodtz, G. Selective alterations of the first NREM sleep cycle in humans by a dopamine D1 receptor antagonist (NNC-687). *J. Psychiatr. Res.* **2003**, *37*, 305-312.
70. Hersi, A. I.; Kitaichi, K.; Srivastava, L. K.; Gaudreau, P.; and Quirion, R. Dopamine D-5 receptor modulates hippocampal acetylcholine release. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **2000**, *76*, 336-340.
71. Laplante, F.; Sibley, D. R.; and Quirion, R. Reduction in acetylcholine release in the hippocampus of dopamine D5 receptor-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* **2004**, *29*, 1620-1627.
72. Pisanu, A.; Acquas, E.; Fenu, S.; and Di Chiara, G. Modulation of Delta(9)-THC-induced increase of cortical and hippocampal acetylcholine release by micro opioid and D(1) dopamine receptors. *Neuropharmacology* **2006**, *50*, 661-670.
73. Berlanga, M. L.; Simpson, T. K.; and Alcantara, A. A. Dopamine D5 receptor localization on cholinergic neurons of the rat forebrain and diencephalon: a potential neuroanatomical substrate involved in mediating dopaminergic influences on acetylcholine release. *J. Comp Neurol.* **2005**, *492*, 34-49.
74. Del Arco, A.; Mora, F.; Mohammed, A. H.; and Fuxe, K. Stimulation of D2 receptors in the prefrontal cortex reduces PCP-induced hyperactivity, acetylcholine release and dopamine metabolism in the nucleus accumbens. *J. Neural Transm.* **2007**, *114*, 185-193.
75. Suzuki, T.; Tsuji, M.; Mori, T.; Misawa, M.; and Nagase, H. The effects of dopamine D1 and D2 receptor antagonists on the rewarding effects of delta 1 and delta 2 opioid receptor agonists in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **1996**, *124*, 211-218.
76. Unterwald, E. M. and Cuntapay, M. Dopamine-opioid interactions in the rat striatum: a modulatory role for dopamine D1 receptors in delta opioid receptor-mediated signal transduction. *Neuropharmacology* **2000**, *39*, 372-381.

77. Ambrose, L. M.; Unterwald, E. M.; and Van Bockstaele, E. J. Ultrastructural evidence for co-localization of dopamine D2 and micro-opioid receptors in the rat dorsolateral striatum. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* **2004**, *279*, 583-591.
78. Ambrose, L. M.; Gallagher, S. M.; Unterwald, E. M.; and Van Bockstaele, E. J. Dopamine-D1 and delta-opioid receptors co-exist in rat striatal neurons. *Neurosci. Lett* **2006**, *399*, 191-196.
79. Cross, A. J.; Mashal, R. D.; Johnson, J. A.; and Owen, F. Preferential inhibition of ligand binding to calf striatal dopamine D1 receptors by SCH 23390. *Neuropharmacology* **1983**, *22*, 1327-1329.
80. Iorio, L. C.; Barnett, A.; Leitz, F. H.; Houser, V. P.; and Korduba, C. A. SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, *226*, 462-468.
81. Neumeyer, J. L.; Kula, N. S.; Bergman, J.; and Baldessarini, R. J. Receptor affinities of dopamine D1 receptor-selective novel phenylbenzazepines. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *474*, 137-140.
82. Shah, J. H.; Kline, R. H.; Geter-Douglass, B.; Izenwasser, S.; Witkin, J. M.; and Newman, A. H. (+/-)-3-[4'-(N,N-dimethylamino)cinnamyl]benzazepine analogs: novel dopamine D1 receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3423-3428.
83. Andersen, P. H.; Gronvald, F. C.; Hohlweg, R.; Hansen, L. B.; Guddal, E.; Braestrup, C.; and Nielsen, E. B. NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective and highly potent dopamine D1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *219*, 45-52.
84. Karlsson, P.; Farde, L.; Halldin, C.; Swahn, C. G.; Sedvall, G.; Foged, C.; Hansen, K. T.; and Skrumager, B. PET examination of [¹¹C]NNC 687 and [¹¹C]NNC 756 as new radioligands for the D1-dopamine receptor. *Psychopharmacology (Berl)* **1993**, *113*, 149-156.
85. Halldin, C.; Foged, C.; Farde, L.; Karlsson, P.; Hansen, K.; Gronvald, F.; Swahn, C. G.; Hall, H.; and Sedvall, G. [¹¹C]NNC 687 and [¹¹C]NNC 756, dopamine D-1 receptor ligands. Preparation, autoradiography and PET investigation in monkey. *Nucl. Med. Biol.* **1993**, *20*, 945-953.
86. Sugamori, K. S.; Hamadanizadeh, S. A.; Scheideler, M. A.; Hohlweg, R.; Vernier, P.; and Niznik, H. B. Functional differentiation of multiple dopamine D1-like receptors by NNC 01-0012. *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 1685-1693.
87. Daly, S. A. and Waddington, J. L. New classes of selective D-1 dopamine receptor antagonist provide further evidence for two directions of D-1:D-2 interaction. *Neurochem. Int.* **1992**, *20 Suppl*, 135S-139S.
88. Daly, S. A. and Waddington, J. L. Two directions of dopamine D1/D2 receptor interaction in studies of behavioural regulation: a finding generic to four new, selective dopamine D1 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *213*, 251-258.

89. Wu, W. L.; Burnett, D. A.; Spring, R.; Greenlee, W. J.; Smith, M.; Favreau, L.; Fawzi, A.; Zhang, H.; and Lachowicz, J. E. Dopamine D1/D5 receptor antagonists with improved pharmacokinetics: design, synthesis, and biological evaluation of phenol bioisosteric analogues of benzazepine D1/D5 antagonists. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 680-693.
90. Sasikumar, T. K.; Burnett, D. A.; Zhang, H.; Smith-Torhan, A.; Fawzi, A.; and Lachowicz, J. E. Hydrazides of clozapine: a new class of D1 dopamine receptor subtype selective antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2006**, *16*, 4543-4547.
91. Deveney, A. M. and Waddington, J. L. Evidence for dopamine 'D1-like' receptor subtypes in the behavioural effects of two new selective antagonists, LY 270411 and BW 737C. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *317*, 175-181.
92. Kozlik, A.; Sargent, B. J. Substituted Tetrahydroisoquinolines and their use as therapeutic agents. **1993**, Boots Co Plc. [WO9313073]
93. Jin, G. Z.; Zhu, Z. T.; and Fu, Y. (-)-Stepholidine: a potential novel antipsychotic drug with dual D1 receptor agonist and D2 receptor antagonist actions. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 4-7.
94. Ellenbroek, B. A.; Zhang, X. X.; and Jin, G. Z. Effects of (-)-stepholidine in animal models for schizophrenia. *Acta Pharmacol. Sin.* **2006**, *27*, 1111-1118.
95. Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A.; El Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 10: SAR Studies on azecine-type dopamine receptor ligands by functional screening at human cloned D1, D2L, and D5 receptors with a microplate reader based calcium assay lead to a novel potent D1/D5 selective antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769.
96. Witt, T.; Hock, F. J.; and Lehmann, J. 7-Methyl-6,7,8,9,14,15-hexahydro-5H-benz[d]indolo[2,3-g]azecine: a new heterocyclic system and a new lead compound for dopamine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2079-2081.
97. Kassack, M. U.; Hofgen, B.; Decker, M.; Eckstein, N.; and Lehmann, J. Pharmacological characterization of the benz[d]indolo[2,3-g]azecine LE300, a novel type of a nanomolar dopamine receptor antagonist. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2002**, *366*, 543-550.
98. Wieringa J. H. Tricyclic compounds. **1984**, Akzo [DE3166645D]
99. Yoshiro, S., Katsumi, H., Shin, M., and Yoshinori, H. Dibenzazecines. **1976**, Shionogi & Co., Ltd. Osaka JA. [US3932384]
100. Mohr, P. Neue Dibenz[d,g]azecine als hochaffine Liganden an humanen Dopamin Rezeptoren. **2005**, Dissertation, Jena.
101. Heaney, H. and Shuhaibar, K. F. New Routes to Acyliminium Ion Precursors and A Synthesis of the Nuevamine Skeleton. *Synlett* **1995**, 47-48.

102. Wawzonek, S. and Maynard, M. M. 1,2,5,6-Tetrahydro-12H-Pyrrolo[1',2'-1,2]Azepino[3,4-B]Indoles and 5H,7H,14H-8,9-Dihydroisindolo[2',1'-1,2]Azepino[3,4-B]Indoles. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3618-3622.
103. Liu Y., X. and Liang, X. T. Study on the ring enlargement reaction: Synthesis of 7,8,13,13a-tetrahydroisindolo[1,2-b][3]benzazepine and 5,6,8,9,14,14a-hexahydroisoquino[1,2-b][3]benzazepine. *Chin.Chem.Lett.* **2001**, *12*[1], 7-10.
104. Audia, J. D. and Nelson, D. L. Tetrahydrobetacarboline compounds. **1999**, Lilly Co Eli, [US5886004]
105. Hamann, J.; Rommelspacher, H.; Storch, A.; Reichmann, H.; and Gille, G. Neurotoxic mechanisms of 2,9-dimethyl-beta-carbolinium ion in primary dopaminergic culture. *J. Neurochem.* **2006**, *98*, 1185-1199.
106. Matsubara, K. Occurrence of neurotoxic beta-carbolinium cations in mammalian central nervous system. *Biogenic Amines* **1996**, *12*, 161-169.
107. Bonnet, R.; Pavlovic, S.; Lehmann, J.; and Rommelspacher, H. The strong inhibition of triosephosphate isomerase by the natural beta-carbolines may explain their neurotoxic actions. *Neuroscience* **2004**, *127*, 443-453.
108. Wittig, T. W.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands VI. Dibenz[g,j]-1-oxa-4-azacycloundecene and dibenz[d,g]-2-azacycloundecene: Synthesis of two new heterocyclic ring systems as potential ligands for dopamine receptor subtypes. *Heterocycles* **2003**, *60*, 887-898.
109. Enzensperger, C., Müller, F. K. U., Schmalwasser, B., Wiecha, P., Traber, H., and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands 16: Expanding dibenz[d,g]azecines to 11- and 12-membered homologues - SAR studies with regard to their interaction with dopamine D(1)-D(5) receptors. *J. Med. Chem.* **2007**, submitted.
110. Enzensperger, C. and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 13: Homologization of a benzindoloazecine-type dopamine receptor antagonist modulates the affinities for dopamine D(1)-D(5) receptors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6408-6411.
111. Enzensperger, C.; Kilian, S.; Ackermann, M.; Koch, A.; Kelch, K.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part 15: Oxygenation of the benz-indolo-azecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D(1)/D(5) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2007**, *17*, 1399-1402.
112. Mohr, P.; Decker, M.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 12(1): SAR studies on hexahydro-dibenz[d,g]azecines lead to 4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[d,g]azecin-3-ol, the first picomolar D5-selective dopamine-receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2110-2116.
113. Calverley, M. J. Chloroformate Ester-Induced Reductive 1,2-Bond Cleavage of Some 1,2,3,4-Tetrahydro-Beta-Carboline Derivatives. *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1981**, 1209-1210.

114. Calverley, M. J. Chloroformate Ester-Induced Reductive 1,2-Bond Cleavage of 1,2,3,4-Tetrahydro-Beta-Carboline Derivatives - Stereochemistry and Application in Sequence with An Oxidative Bond Regeneration Reaction to the Synthesis of Indole Alkaloids. *J. Chem. Res.-S* **1983**, 1848-1890.
115. Tanaka, T., Hayasaka, T., Saito, K., and Narita, S. Synthesis of 5,6,7,8,9,14-Hexahydrodibenz[d,g]azecine Derivatives. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1977**, 98[5], 649-652.
116. NIMH. Psychoactive Drug Screening Program (PDSP). **2006**, <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>

Curriculum vitae

Christoph Enzensperger

Geburtsdatum, -ort	19. 01. 1974, München
Adresse	Kronfeldstrasse 14, 07745 Jena
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Schulbildung	
1986 – 1996	Internat des humanistisch-neusprachliches Benediktinergymnasium Ettal
1996	Abitur
Zivildienst	
1996 – 1997	Zivildienst am Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Forensische Station: Vertiefung und Systematisierung psychopharmakologischer Kenntnisse
Studium	
10/1997 – 07/1999	Studium der Chemie an der Universität Regensburg
09/1999 – 03/2002	Studium der Pharmazeutischen Chemie Dipl.-Ing. (FH) an der Naturwissenschaftlich-Technischen Akademie Prof. Dr. Grübler gGmbH Isny
03/2002	Staatlich anerkannte Fachhochschule in Isny/Allgäu Abschluss: Dipl.-Ing. (FH)
Promotion	
Seit 05/2002	Promotion am Institut für Pharmazie Lehrstuhl für Pharmazeut./Med. Chemie an der Friedrich-Schiller- Universität Jena bei Prof. Dr. Jochen Lehmann. <i>Ringerweiterung, Hydroxylierung und Methoxylierung: Neues zu Struktur-Wirkungsbeziehungen an Dopamin Rezeptor Liganden vom Dibenz- und Benzindoloazecin Typ</i>
Sonstige Tätigkeiten	
09/1999 – 02/2000	Praktikum bei DSM Fine Chemicals Regensburg <i>Verbesserung der Synthese von L,-L-Homocystin, Synthese von möglichen Syntheseverunreinigungen als Referenzsubstanzen, Synthese von L-Homocystein</i>
08/2001 – 02/2002	Wissenschaftliche Hilfskraft und Diplomarbeit am Institut für Pharmazie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn bei Prof. Dr. Jochen Lehmann <i>Synthese von 12,13-Dimethoxy-7-methyl-6,7,8,9,10,15- hexahydro-5H dibenzo[d,g] azacycloundecen als potentieller Dopamin-Rezeptor-Ligand und Untersuchungen zu Synthesebausteinen zur Darstellung neuartiger Azecine</i>
Seit 05/2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Publikationsverzeichnis

Manuskripte

Dopamine/serotonin receptor ligands. part 6:

Dibenz[*g,j*]-1-oxa-4-azacycloundecene and dibenz[*d,g*]-2-azacycloundecene: Synthesis of two new heterocyclic ring systems as potential ligands for dopamine receptor subtypes.

Wittig, T. W.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J.
Heterocycles **2003**, *60*, 887-898

Dopamine/serotonin receptor ligands. part 12:

SAR studies on hexahydro-dibenz[*d,g*]azecines lead to 4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[*d,g*]azecin-3-ol, the first picomolar D₅-selective dopamine-receptor antagonist.

Mohr, P.; Decker, M.; Enzensperger, C.; and Lehmann, J.
J. Med. Chem. **2006**, *49*, 2110-2116

Dopamine/serotonin receptor ligands. part 13:

Homologization of a benzindoloazecine-type dopamine receptor antagonist modulates the affinities for dopamine D₁-D₅ receptors.

Enzensperger, C. and Lehmann, J.
J. Med. Chem. **2006**, *49*, 6408-6411

Neuroleptika und Antidepressiva als Hypnotika.

Wenn Nebenwirkungen zur Hauptwirkung werden.

Enzensperger, C. and Lehmann, J.
Pharm Unserer Zeit, Weinheim Ger. **2007**, *36*, 196-200

Dopamine/serotonin receptor ligands. part 15:

Oxygenation of the benzindolo-azecine LE 300 leads to novel subnanomolar dopamine D₁/D₅ antagonists.

Enzensperger, C.; Kilian, S.; Ackermann, M.; Koch, A.; Kelch, K.; and Lehmann, J.
Bioorg. Med. Chem. Lett **2007**, *17*, 1399-1402

Dopamine/serotonin receptor ligands. part 16:

Expanding dibenz[*d,g*]azecines to 11- and 12-membered homologues - SAR studies with regard to their interaction with dopamine D₁-D₅ receptors

Enzensperger, C.; Müller, F.K.U. Schmalwasser, B.; Wiecha, P.; Traber, H.;
Lehmann, J.
J. Med. Chem. **2007**, *angenommen*

Cytotoxicity of β -carbolines in dopamine transporter expressing cells:

Structure-activity relationships

Wernicke, C.; Schott, Y.; Enzensperger, C.; Schulze, G.; Lehmann, J.;
Rommelspacher, H.
Biochem. Pharmacol. **2007**, *eingereicht*

Poster

Dibenz-aza-cycloundecenes as eleven membered homologues of the dibenz-azecines as potential ligands at dopamine receptor subtypes.

Enzensperger C. and Lehmann J.

Krakau, **2003**

Methoxylierung, Hydroxylierung und Ringgröße beeinflussen die Affinität neuartiger Dopamin Rezeptorliganden

Enzensperger, C.; Wittig, T. W.; Mohr, P.; Traber, H. und Lehmann, J.

Würzburg, **2003**

Dibenz[d,g]azecines and Dibenz-homo-azecines in a new light: further synthetic approaches and the perspective of a Dopamine D₅ receptor selectivity

Mohr, P.; Enzensperger, C.; Wittig T.W. and Lehmann, J.

Erlangen, **2004**

Monohydroxylation enhances the affinity of benz[d]indolo[2,3-g]- and dibenz[d,g]azecine-type dopamine receptor antagonists

Enzensperger, C.; Mohr, P.; Traber, H., Wiecha, P.; Schmalwasser, B., Lehmann, J.

Regensburg, **2004**

Novel Dibenzazecines and Homoazecines as highly potent antidopaminergic ligands.

Mohr, P.; Enzensperger, C. und Lehmann, J.

Nizza, **2005**

The alignment-free 4D-QSAR xMaP technique:

A valuable tool in designing novel dopamine-receptor antagonists ?

Enzensperger, C.; Scheiber, J.; Baumann, K. and Lehmann, J.

Heroldsberg, **2006**

β-Carboline als potentielle Arzneistoffe oder endogene Toxine bei neurodegenerativen Erkrankungen

Schott, Y.; Enzensperger, C.; Wernicke, C.; Rommelspacher, H.; Decker, M.;

Lehmann, J.;

Heroldsberg, **2006**

Vorträge:

β -Carbolines as toxins and potential drugs in neurodegenerative diseases –
Synthesis, structure and inhibition of cholinesterases
Enzensperger, C.; Schott, Y. and Lehmann, J.
Leipzig, **2005**

Dibenzazecine und Homo-azecine: Entwicklung des hochaffinen D₅-Rezeptorliganden
LE-PM 436
Enzensperger, C.; Mohr, P. und Lehmann, J.
Mainz, **2005**

11-gliedrige N-Heterocyclen als potente Liganden an Dopaminrezeptoren
Enzensperger, C. und Lehmann, J.
Leipzig, **2005**

Ringgröße und Methylierung beeinflussen die Affinität und das Selektivitätsprofil von
Dopamin Antagonisten vom Azecin Typ
Enzensperger, C. und Lehmann, J.
Heroldsberg, **2006**

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät bekannt ist.

Die vorliegende Arbeit habe ich selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt.

Ich habe weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen, noch unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen im Zusammenhang mit dem Inhalt meiner Dissertation an Dritte erbracht.

Die vorliegende Dissertation habe ich ausschließlich an der Friedrich-Schiller-Universität als Prüfungsarbeit eingereicht.

Jena, im Juni 2007