

Racemische und optisch aktive 2-Chlorethylcarbamoyl-Derivate des 7,8-Dimethoxy-1-phenyl-1*H*-3-benzazepins: Neue Strukturtypen von DA, NE und 5-HT Uptake Inhibitoren

Diana Mondeshka^{a)}, Ivanka Angelova^{a)}, Chavdar B. Ivanov^{b)} und Nedjalka S. Ivanova^{c)}

^{a)} Chemisch-Technologische Hochschule, Boul.Kl.Ochridski 8, 1156 Sofia, Bulgarien

^{b)} Chemisch-pharmazeutisches Forschungsinstitut, Boul.Kl.Ochridski 3, 1156 Sofia, Bulgarien

^{c)} Basis zur Entwicklung am Chemisch-pharmazeutischen Kombinat, ul.Iliensko Chaussée 16, 1220 Sofia, Bulgarien

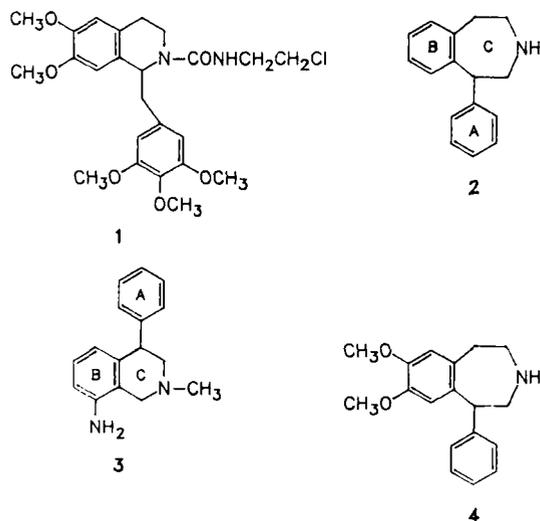
Eingegangen am 25. August 1989

Synthetisiert wurden racemische und optisch aktive 2-Chlorethylcarbamoyl-derivate des 7,8-Dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepins **6** und **8**. Die Enantiomeren des Ausgangsbenzazepins **5** wurden mittels Behandlung von (\pm)-**5** nacheinander mit (-)- und (+)-Dibenzoylweinsäuren erhalten. Die biochemischen Untersuchungen zeigen, daß die Verbindungen **6** starke Inhibitoren des DA und NE-Uptake sind, dagegen **8** einen ausgeprägten Inhibitoreffekt gegenüber 5-HT aufweist. Enantioselektivität wird bei dem inhibierenden Effekt beobachtet. 1-S-**6** ist gegenüber 1-R-**6** ein 26 mal stärkerer DA- und ein 40 mal stärkerer NE-Uptake Inhibitor, dagegen ist 1-R-**6** doppelt so aktiv wie 1-S-**6** bei der Hemmung des 5-HT Uptake. (\pm)-**6** zeigt einen mäßigen Antiulkuseffekt bei durch Streß verursachten Magengeschwüren.

Racemic and Optically Active 2-Chloroethylcarbamoyl Derivatives of 7,8-Dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine: a New Structural Type of DA, NE, and 5-HT Uptake Inhibitors

The racemic and optically active 2-chloroethylcarbamoyl derivatives of 7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepines **6** and **8** were synthesized. The enantiomers of the benzazepine **5** were obtained by consecutive treatment of (\pm)-**5** with (-) and (+)-dibenzoyl-tartaric acids. Compounds **6** are strong DA and NE uptake inhibitors while **8** exhibits inhibition towards 5-HT. The inhibitory effect of **6** is characterized by clearly expressed enantioselectivity. So 1-S-**6** is a 26, resp. a 40 times stronger inhibitor of DA and NE uptake than 1-S-**6**. (\pm)-**6** shows moderate antiulcer activity on water-immersion stress ulcer.

In einer vorangehenden Arbeit zeigten einige von uns, daß die Einführung einer 2-Chlorethylcarbamoylgruppe im Molekül des bekannten β -adrenergen Stimulans "Trimethoquinol" zur Bildung des N-2-Chlorethylcarbamoyl-Derivats **1** führt, das einen neuen Typ von β -adrenergen Blockern darstellt¹⁾.



Die Umwandlung eines β -Agonisten in einen β -Antagonisten ist durch chemische Modifikation bedingt und veranlaßt uns, den Einfluß der 2-Chlorethylcarbamoylgruppe auf andere Rezeptor-Wechselwirkungen zu erforschen. Als

einen solchen Typ wählten wir die Hemmung des Dopamin (DA), Norepinefrin (NE) und Serotonin (5-HT) Uptake in den präsynaptischen Nervenendungen.

Als Basismolekül wählten wir 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin (**2**). Das Molekül kann als ein siebengliedriges Analogon des 4-Phenyl-tetrahydroisochinolins betrachtet werden.

Zu dieser Gruppe gehört auch der bekannte NE-Uptake Inhibitor Nominensin **3**²⁾. Eine wesentliche Strukturähnlichkeit zwischen obigen heterocyclischen Systemen besteht darin, daß in beiden der Benzolring A vom heterocyclischen N durch zwei C-Atome getrennt ist. Eine weitere Begründung, das Benzazepinsystem als Ausgangsmolekül zu wählen, ist von der Tatsache bedingt, daß einer der Vertreter - 1-R-(+)-7,8-Dimethoxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin (**4**) (SCH 12679) ein mäßig starker Inhibitor des 5-HT-Uptake ist³⁾.

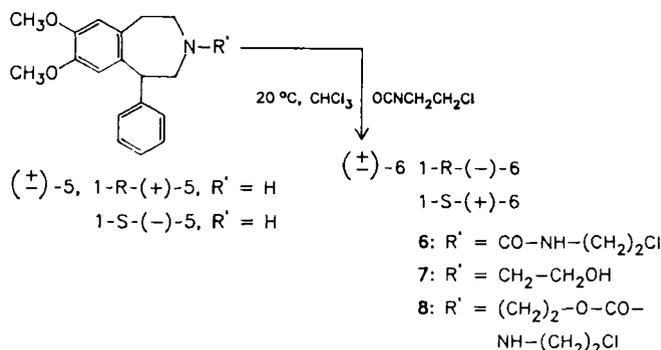


Tabelle 1. Effekt der 7,8-Dimethoxy-1-phenyl-1*H*-3-benzazepine **5**, **6** und **8** auf DA-, NE- und 5-HT-Uptake

Verbindung	DA	NE K_i nm ⁺	5-HT
(±)- 5	21.3	16.4	4.1
(±)- 6	3.4	0.9	541.2
(S)-(+)- 6	0.6	0.3	204.4
(R)-(-)- 6	15.6	12.0	126.3
(±)- 8	33.4	20.1	45.7
Nomifensin ⁺⁺	79.0	3.8	874.0

⁺ : K_i - Inhibierungskonstante in nm

⁺⁺ : Angaben von Maryanoff⁷⁾

Tabelle 2. Effekt von (±)-**6** auf durch Wasser-Immersionstreß verursachte Magengeschwüre bei Ratten

Dosis mg/kg	Anzahl der Tiere	Ulkusindex	Hemmungsprozentatz des Ulkusindex
Kontrolle	23	68.3 ± 23.3	-
0.05	12	58.4 ± 26.0 $\rho < 0.1$	15.1
0.075	12	40.4 ± 10.2 $\rho < 0.001$	41.2
0.100	12	39.9 ± 12.6 $\rho < 0.001$	41.8
0.500	12	58.3 ± 26.0 $\rho < 0.1$	15.1
1.00	12	55.3 ± 18.3 $\rho < 0.1$	19.4
3.00	12	60.3 ± 16.8 $\rho < 0.1$	12.2

Unsere Vermutung, daß die Einführung der 2-Chlorethylcarbamoylgruppe den DA, NE und 5-HT-Uptake stark hemmt, wurde durch biochemische Untersuchungen bestätigt. Das racemische Carbamid **6** und sein rechtsdrehendes Isomer hemmen den DA und NE-Uptake stark, dagegen ist das Urethan **8** ein mäßig starker 5-HT Inhibitor.

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Ergebnisse der synthetischen, biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen der neuen Uptake-Inhibitoren **6** und **8**.

Chemie

Das racemische Ausgangsbenzazepin **5** wurde nach Lit.⁴⁾ hergestellt. Die Enantiomeren von **5** wurden bereits von Kaiser et al. mittels N-Demethylierung der optisch aktiven Isomeren von **4** durch Bromcyan erhalten⁵⁾.

Im Laufe unserer Untersuchungen fanden wir eine für präparative Zwecke leichtere Methode zur Darstellung von (+)-**5** und (-)-**5**, bei der racemisches **5** mittels (-)- oder (+)-Dibenzoylweinsäure getrennt wurde. Bei der Behandlung von (±)-**5** mit (-)-0,0'-Dibenzoyl-L-Weinsäure wurde mittels fraktionierter Kristallisation aus Ethanol das Dibenzoyltartrat von (+)-**5** dargestellt. Die maximale optische Reinheit des (+)-**5** erzielten wir durch zwei Umkristallisierungen aus Methanol, bei denen nur geringe Veränderungen im Schmp. und der optischen Drehung beobachtet werden. Aus dem so gereinigten Salz wurde mit wäßrigem NH₃ die Base (+)-**5**

hergestellt, die als saures Maleat isoliert wurde. Aus den Mutterlaugen der ersten Umkristallisierung nach der Neutralisation mit wäßrigem NH₃ erhielten wir die optisch unreine Base (-)-**5**, die ebenfalls mit (+)-0,0'-Dibenzoyl-D-Weinsäure behandelt wurde. Aus dem nach Umkristallisation aus Methanol erhaltenen Salz wurde auf analoge Weise die optisch reine Base (-)-**5** als saures Maleat hergestellt.

Die Werte der spezifischen Drehung der von uns bereiteten (+)-**5** und (-)-**5** und deren saure Maleate nähern sich denen von Kaiser⁵⁾ beschriebenen.

Nach Lit.⁵⁾ wurde die absol. Konfiguration von (+)-**5** mittels Röntgenstrukturanalyse als 1-R festgestellt, dementsprechend ist (-)-**5** das 1-S-Enantiomere.

Durch Umsetzen des racemischen **5** und seiner optisch aktiven Isomeren mit 2-Chlorethylisocyanat wurden die Carbamoylderivate (±)-**6**, R(-)-**6** und S-(+)-**6** hergestellt (Schema 2). Die Strukturen wurden mittels IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren bestätigt.

Die Konfiguration der optisch aktiven (+)-**6** und (-)-**6** ist dieselbe wie die der optisch aktiven Ausgangsbenzazepine (+)-**5** und (-)-**5**.

Bei Alkylierung des racemischen **5** mit 2-Bromethanol wurde das β-Hydroxyethylderivat **7** gemäß den in Lit.⁶⁾ beschriebenen Bedingungen erhalten. In Lit.⁶⁾ wird **7** als Öl ohne weitere Beschreibung der physikalischen Eigenschaften erwähnt. Wir stellten das Oxalat her und bewiesen die Struktur durch das ¹H-NMR-Spektrum. Bei Behandlung von **7** (freie Base) mit 2-Chlorethylisocyanat wurde das Urethan **8** erhalten und die Struktur mittels Spektren und Elementaranalyse bewiesen (Schema 2).

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Mikroskop.- IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer 180.- Optische Drehung: Polarimeter Perkin-Elmer 214.- ¹H-NMR-Spektren. JEOL, Modell JNM-PS-100 (100 MHz) oder Bruker WM-250 FT (250 MHz).

(R)-(+)-7,8-Dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin ((+)-**5**)

6.8 g (0.024 mol) racem. **5** und 8.8 g (0.024 mol) (-)-0,0'-Dibenzoyl-L-Weinsäure werden in 214 ml Ethanol gelöst. Nach 24 h bei 0°C kristallisieren **4** g (52%) 5-Dibenzoyl-L-(-)-tartrat, Schmp. 131-133°C, $([\alpha]_D^{20} = -64.42^\circ$ (c=1, MeOH). Nach doppelter Umkristallisierung aus MeOH entstehen **3** g (39%) Tartrat, Schmp. 132-134°C, $([\alpha]_D^{20} = -67.30^\circ$ (c=1, MeOH), das, in Wasser suspendiert, mit wäßrigem NH₃ alkalisiert und mehrmals mit CHCl₃ extrahiert wird. Der Chloroformauszug wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vac. eingedampft. Die ölige Base (+)-**5**, $([\alpha]_D^{20} = +14.8^\circ$ (c=1, MeOH) wird mit einer äquimolaren Menge von Maleinsäure in siedendem Aceton in das saure Maleat umgewandelt, das nach 12 h unter Kühlung auskristallisiert, Schmp. 121-123°C, $([\alpha]_D^{20} = +2.70^\circ$ (c=1, MeOH), Lit. $([\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ$ (c=1, MeOH)⁵⁾.

(S)-(-)-7,8-Dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin ((-)-**5**)

Die Ethanolmutterlauge von (+)-**5**-Tartrat wird i.Vac. eingeengt bis zur Trockne, der Rückstand in 250 ml Wasser suspendiert, alkalisiert mit wäßrigem NH₃ und mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.Vac. abgedampft. Die rohe ölige Base (-)-**5** wird in 25 ml Ethanol gelöst und mit 2.9

g (0.0077 mol) (+)-0,0'-Dibenzoyl-D-Weinsäure in 25 ml Ethanol behandelt. Nach Stehenlassen über Nacht unter Kühlung kristallisiert (-)-5-Tartrat aus, das zweimal aus MeOH umkristallisiert wird. Schmp. 129-131°C, $([\alpha]_D^{20} = +67.33^\circ$ (c=1, MeOH). Die Base (-)-5 wird analog dargestellt: $([\alpha]_D^{20} = -15.6^\circ$ (c=1, MeOH), (-)-5 saures Maleat, Schmp. 123-125°C, $([\alpha]_D^{20} = -2.60^\circ$ (c=1, MeOH), Lit. $([\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ (c=1, MeOH)⁵).

3-(2-Chlorethylcarbamoyl)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin ((±)-6)

1.95 g (0.007 mol) (±)-5 werden in 20 ml trockenem CHCl₃ gelöst und tropfenweise mit 0.72 g (0.007 mol) 2-Chlorethylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemp. während 24 h gerührt, danach das Lösungsmittel verdampft. Zum viskosen Öl werden 10 ml Ethylacetat gegeben, wobei das Öl langsam erstarrt. Nach Umkristallisieren des Rohproduktes aus n-Propanol werden 1.5 g (51%) (±)-6 erhalten. Schmp. 163-164°C.-C₂₁H₂₅ClN₂O₃ (388.8) Ber. C 64.9 H 6.48 N 7.2 Cl 9.1 Gef. C 64.6 H 6.70 N 7.1 Cl 9.2.- Mol.Masse 388 (ms).- IR: 1695 (CO) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.50-4.20 (m, 8H, 2,4- und 5-CH₂, N-CH₂), 3.65 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.40-4.80 (m, 3H, 1-CH und CH₂Cl), 6.52 (s, 1H, 9-H), 6.76 (s, 1H, 6-H), 7.25 (m, 5H, C₆H₅), 10.8 (m, 1H, NH).- MS (70 eV): m/z = 390/388 (4/12%, M⁺ für ³⁷Cl/³⁵Cl), 353 (100), 351 (33), 296 (19), 99 (28).

(R)-(-)-3-(2-Chlorethylcarbamoyl)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin ((-)-6)

Darstellung und Isolierung wie für (±)-6 beschrieben. Schmp. 158-160°C (n-Propanol), $([\alpha]_D^{20} = -64.56^\circ$ (c=1, MeOH).

(S)-(+)-3-(2-Chlorethylcarbamoyl)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin ((+)-6)

Darstellung und Isolierung wie für (±)-6 beschrieben. Schmp. 160-161°C, $([\alpha]_D^{20} = +65.68^\circ$ (c=1, MeOH).

7,8-Dimethoxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (7)

6.7 g (0.024 mol) (±)-5 werden in 114 ml Aceton gelöst. Der Lösung werden 2.98 g (0.036 mol) 2-Bromethanol und 4.94 g (0.036 mol) K₂CO₃ hinzugegeben. Das Gemisch wird 7 h zum Sieden erhitzt, danach werden die KBr-Kristalle abfiltriert, und das Filtrat wird i.Vac. eingedampft, wobei 5.8 g (75%) 7 erhalten werden - chromatographisch reines Öl.- MS (70 eV): m/z = 327 (4%, M⁺), 297 (26), 296 (100).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.44-2.82 (m, 6H, 4,5-(CH₂)₂, N-CH₂), 2.92-3.40 (m, 2H, 2-CH₂), 3.25 (br. s, 1H, OH), 3.45 (m, 2H, OCH₂), 3.47 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.68 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.16 (dd, 1H, 1-H), 6.18 (s, 1H, 9-H), 6.45 (s, 1H, 6-H), 7.16 (m, 5H, C₆H₅). Base 7 wird mittels Auflösen in 10 ml Aceton und Zugabe von 1.57 g Oxalsäure in 10 ml Aceton in 7-Oxalat umgewandelt. Nach 20 minütigem Sieden und Stehenlassen über Nacht unter Kühlung kristallisiert das 7-Oxalat, Schmp. 114-117°C.- C₂₂H₂₇NO₇ (417.4) Ber. C 63.3 H 6.50 N 3.3 Gef. C 63.5 H 6.70 N 3.2.- ¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.80-3.90 (m, 10H, 2,4-, 5-CH₂, N-CH₂, CH₂O), 3.44 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.80 (dd, 1H, 1-H), 6.08 (s, 1H, 9-H), 6.77 (s, 1H, 6-H), 7.30 (m, 5H, C₆H₅), 8.45 (br. s, 3H, OH + 2xCOOH).

2-(Chlorethylcarbamoyloxyethyl)-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (8)

Zur Lösung von 3.8 g (0.018 mol) 7-Base in 40 ml CHCl₃ werden tropfenweise während 30 min 1.2 g (0.018 mol) 2-Chlorethylisocyanat gegeben, das Gemisch wird 4 h bei 45-50°C gerührt und bei Raumtemp. 24 h stehengelassen. Die Lösung wird i.Vac. eingedampft, der ölige Rückstand erstarrt nach Zugabe von Ether.- IR (Film): 1683 (CO) cm⁻¹.- MS (70 eV): m/z = 432 (4%, M⁺), 310 (12), 309 (35), 297 (19), 296 (100).- ¹H-NMR

(CDCl₃ + DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.45-3.08 (m, 6H, 4,5-(CH₂)₂, N-CH₂), 3.10-3.22 (m, 2H, 2-CH₂), 3.44-3.60 (m, 4H, NHCH₂, OCH₂), 3.62 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.20 (m, 2H, CH₂Cl), 4.32 (dd, 1H, 1-H), 5.20 (br. s, 1H, NH), 6.30 (s, 1H, 9-H), 6.74 (s, 1H, 6-H), 7.35 (m, 5H, C₆H₅). Die Base 8 wird mit der äquimolaren Menge Oxalsäure in Aceton in 8-Oxalat umgewandelt. Ausbeute 2.8 g (54%). Schmp. 197-199°C.-C₂₉H₃₁ClN₂O₇ (554.5) Ber. C 62.8 H 8.93 N 5.1 Cl 6.4 Gef. C 62.4 H 8.45 N 5.1 Cl 6.5.

Pharmakologie, Material und Methode

Untersucht wurde der inhibierende Effekt der Verbindungen gegenüber Uptake von DA, NE und 5-HT durch Synaptosomen, die aus dem Cortex, dem Hypothalamus und Corpus striatum der Ratte nach Lit.⁷ isoliert wurden. Der Antiulkuseffekt von (±)-6 wurde durch ein experimentelles Modell, den Streß-Ulkus durch Wasserimmersion von Ratten nach Lit.⁸ untersucht.

Uptake von DA, NE und 5-HT

Für jedes Experiment nahmen wir männliche Wistar-Ratten, die decapitiert wurden. Das Gehirn wurde isoliert und Hypothalamus, Corpus striatum und die übrigen spezifischen Gehirnteile getrennt, gewogen und in 10 ml 0.32 M Saccharose homogenisiert. Die an Synaptosomen angereicherte Fraktion R₂ wird von jeder Hirnfraktion nach Gray et al.⁹ erhalten und einmal mit derselben Lösung gewaschen. Jede R₂ Fraktion wurde während 20 min bei 11 000 g zentrifugiert und in 20-50 Volumenteilen des Puffers bei pH 7.4 und 37°C resuspendiert. Der Puffer besteht aus 134 mM NaCl, 4.1 mM KCl, 1.1 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgCl₂, 5.5 mM Glukose, 23.6 mM TRIS-Base, 1.3 mM CaCl₂, 0.03 mM EDTA-Na, 0.1 mM Ascorbinsäure und 0.01 mM Nialamid.

Die Reaktion erfolgt in Reagensgläsern. Das Volumen des Inkubationsgemisches beträgt 0.1 ml. Zu jeder Probe wurden je 0.7 ml des Puffers, 0.1 ml der untersuchten Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen (oder 0.1 ml des Puffers + Tween 80 für die Blind- und Kontrollproben), 0.1 ml der Synaptosomensuspension der Hirnrinde (5-HT), Hypothalamus (NE) und Corpus striatum (DA) hinzugefügt. Jeder Versuch besteht aus einer Blind- (die Inkubation erfolgt im Eisbad), einer Kontroll- (ohne Inhibitoren des Uptake) und einer Versuchsprobe mit den untersuchten Verbindungen. Nach Inkubation während 10 min bei 37°C beginnt die Reaktion durch Zufügen von 0.1 ml angesäuertes NaCl-Lösung (0.15 M NaCl und 0.01 N HCl), die 100-300 nM (-)-(³H)-NE, 200-250 nM (³H)-5-HT und 50-300 nM (³H)-DA enthält. Die Proben wurden 6 min für 5-HT, 10 min für NE und 3 min für DA bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wurde mit 4 ml eiskalter Lösung von 0.9% NaCl unterbrochen. Das Synaptosomenmaterial wird von dem inkubierten Gemisch auf einen Milliporefilter (0.45 μ) getrennt und einmal mit 4 ml eiskalter 0.9% NaCl-Lösung gewaschen. Jeder Filter kommt in ein Scintillationsgefäß mit Standardscintillationslösung. Die Radioaktivität wird am Flüssig-Scintillationszähler gemessen.

Durch Wasser-Immersionstreß verursachte Geschwüre

Die Versuche wurden mit 280 weißen männlichen Wistar-Ratten, 150-200 g, durchgeführt. Die untersuchten Verbindungen wurden oral verabreicht. Nach 30 min fixiert man die Tiere isoliert voneinander auf dem Rücken an eine Unterlage und bringt sie in Wasser von 17°C (anstatt 23°C, wie es in Lit.⁸ beschrieben ist). Die Temperaturverminderung führt zu stärkeren destruktiven Veränderungen im Magen, die durch die untersuchten Verbindungen kupiert werden, was für einen sicheren Antiulkuseffekt spricht. Die Ratten werden 5 h danach getötet, die Mägen entnommen und die destruktiven Veränderungen makroskopisch unter der Lupe und mikroskopisch bewertet.

Die Ergebnisse werden anhand des Ulkusedindex errechnet, der die Summe von der gesamten Länge der einzelnen Läsionen in mm, geteilt durch die Anzahl der Tiere in einer Gruppe darstellt. Die Werte werden als arithmeti-

ches Mittel mit Standardabweichung angegeben. Die statistische Signifikanz wird nach dem von Student-Fisher-Test bestimmt.

Pharmakologische Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse aus dem Uptake inhibierenden Effekt der Benzazepine **5**, **6** und **8**, in Tab. 1 dargestellt, zeigen, daß das 2-Chlorethylcarbamoylederivat (\pm)-**6** ein starker DA- und NE-Uptake Inhibitor ist, der **6**, bzw. 18 mal das nicht-substituierte Benzazepin (\pm)-**5** übertrifft. Im Hinblick auf 5-HT-Uptake aber ist **6** ein viel schwächerer Inhibitor, dessen Effekt 100 mal niedriger als der von **5** ist. Beim Vergleich der Uptake inhibierenden Aktivität beider optisch aktiver Isomeren von **6** wird ersichtlich, daß (S)-(+)-**6** den DA-Uptake 26 mal und den NE-Uptake 40 mal stärker als (R)-(-)-**6** hemmt. Das umgekehrte Ergebnis wird beim 5-HT-Uptake beobachtet, wo (R)-(-)-**6** zweifach aktiver als (S)-(+)-**6** ist.

Das racemische Urethan **8** ist mehrfach schwächer wirksam im Vergleich zum racemischen **6** in Bezug auf DA- und NE-Uptake, und sein Effekt ist mit dem von (\pm)-**5** vergleichbar. Im Gegensatz dazu ist **8** fast 10 mal aktiver als **6** in Bezug auf 5-HT-Uptake.

Beim Vergleich des biochemischen Verhaltens des Antidepressivum Nomifensin mit jenem von **6** und seinem rechtsdrehenden Isomeren wird ersichtlich, daß diese Verbindung 23 bzw. 131 mal aktiver als Nomifensin in Bezug auf DA-Uptake ist. Ein kleinerer Unterschied wird bei NE-Uptake beobachtet, wo die Aktivität **6** bzw. 10 mal höher ist, wogegen beim 5-HT-Uptake kein wesentlicher Unterschied besteht.

Wie zu ersehen ist, führt die unmittelbar mit dem heterocyclischen N verbundene 2-Chlorethylcarbamoylegruppe zu mehrmaliger Erhöhung der DA- und NE-Uptake inhibierenden Aktivität im Gegensatz zur 5-HT-Uptake Inhibierung, bei der die Aktivität im Vergleich zu **5** stark vermindert ist. Andererseits verursacht eine vom Benzazepin-N um 2 C Atome entfernte 2-Chlorethylcarbamoylegruppe eine schwache Verminderung der DA- und NE-Uptake inhibierende Aktivität gegenüber dem nichtsubstituierten **5**. Die Verminderung der 5-HT-Inhibierung ist im Vergleich zu **6** schwächer ausgeprägt.

Der große Unterschied im DA- und NE-Uptake inhibierenden Effekt zwischen **6** und **8** veranlaßt zu der Vermutung, daß die Position der 2-Chlorethylcarbamoylegruppe von wesentlicher Bedeutung für die Verknüpfung beider Verbindungen mit den aktiven Zentren des Uptake ist. Andererseits kann angenommen werden, daß der hohe Inhibierungseffekt von **6** und (+)-**6** auf die nicht reversible Alkylierung der aktiven Zentren des Uptake, ähnlich der irreversiblen Alkylierung der β -adrenergen Rezeptoren der 2-Chlorethylaminoderivate Dibenamin oder Phenoxybenzamin zurückzuführen ist¹⁰.

Der beobachtete große Unterschied im DA- und NE-Uptake inhibierenden Effekt beider Enantiomere (+)-**6** und (-)-**6** zeigt, daß der Uptake-inhibierende Prozeß von großer Enantioselektivität ist, wobei die S-Konfiguration bevorzugt und für die Aktivität des racemischen **6** verantwortlich ist.

Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Angaben für den DA- und NE-Uptake inhibierenden Effekt der Enantiomeren von Nomifensin, bei dem das aktive Enantiomer ebenfalls S Konfiguration hat¹¹. Obwohl (S)-(+)-Nomifensin biologisch aktiver bei drei biochemischen Prüfungen ist, beeinflusst in unserem Fall die S-Konfiguration nur den DA- und NE-Uptake inhibierenden Effekt, wohingegen die R-Konfiguration für die 5-HT Inhibierung bevorzugt ist. Dies veranlaßt uns zur Vermutung, daß die sterischen Erfordernisse der aktiven Zentren der drei Uptake-Typen für die Isochinolin- und Benzazepinstrukturen verschieden sind, obwohl beide dieselben Diphenylmethanfragmente besitzen.

Der hohe Uptake-inhibierende Effekt von **6** gibt Anlaß, den Einfluß auf Streß-Geschwüre zu untersuchen, da bekannt ist, daß der Antiulkuseffekt des Antidepressivum Nomifensin eng mit seiner Uptake-inhibierenden Aktivität verbunden ist¹². Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen (Tab. 2) zeigen, daß **6** in verhältnismäßig niedrigen Dosen einen Antiulkuseffekt besitzt. Bei einer Dosis von 0.05 mg/kg beträgt die Verminderung des Ulkuseffektes 15%, während der maximale Wert von 42% bei 0.1 mg/kg erreicht wird. Bei einer Dosiserhöhung vermindert sich aber der inhibierende Effekt stark. In diesem Untersuchungsstadium können wir keine Erklärung für diese Anomalie geben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen und entsprechend den Angaben von Bickel¹² ist der Antiulkuseffekt des Nomifensins dosisabhängig. Der maximale Prozentsatz der Ulkusindexverminderung ist bei 3 mg/kg ähnlich dem von **6**. Der hohe DA- und NE-Uptake-inhibierende Effekt von **6** gestattet die Annahme, daß seine Wirkung durch eine Normalisierung der streßbedingten Veränderungen des Catecholamin-Metabolismus im Bereich des Hypothalamus hervorgerufen wird.

Danach ist **6** ein spezifischer DA- und NE-Uptake-Inhibitor und der bisher erste bekannte, der eine 2-Chlorethylcarbamoylegruppe enthält.

Die Untersuchungen wurden vom Komitee für Wissenschaft finanziell unterstützt, wofür die Autoren danken.

Literatur

- 1 Ch. Ivanov, J. Panova, N. Berova, D. Mondeshka, M. Markov, R. Rakovska, S. Pavlova, R. Ovcharov und P. Uzunov, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. 21, 45 (1986).
- 2 U. Schacht und M. Leven, Eur.J.Pharmacol. 98, 275 (1984).
- 3 B. Koe, J.Pharmacol.Exp.Ther. 199, 649 (1976).
- 4 Farbwerke Smith-Klein (Erf. C. Kaiser, H. Heights, N. Pendleton, R. Grubb), DT 26 29 887 (A-1), 2. Juli 1976; C.A. 86, 189 747p (1977).
- 5 C. Kaiser, P. Dandridge, E. Garvey, R. Hahn, H. Sarau, P. Setler, L. Bass und J. Clardy, J.Med.Chem. 25, 697 (1982).
- 6 Ciba Corp. (Erf. R. Mull, F. Park und G. de Stevens), U.S. 3 609 108, 22. Dez. 1967; C.A. 75, 140 722k (1967).
- 7 B. Maryanoff, D. Mc Comsey, J. Gardock, R. Shank, M. Costanzo, S. Nortey, C. Schneider und P. Setler, J.Med.Chem. 30, 1433 (1987).
- 8 K. Takagi, Y. Kasuya und K. Watanabe, Chem.Pharm.Bull. 12, 465 (1964).
- 9 E. Gray und V. Whittaker, J.Anatomy 96, 79 (1962).
- 10 R. Furchoott, J.Pharmacol.Exp.Ther. 111, 265 (1967).
- 11 R. Kunstmann, H. Gerhards, H. Kruse, M. Leven, E. Paulus, U. Schacht, K. Schmitt und P. Witte, J.Med.Chem. 30, 798 (1987).
- 12 M. Bickel, Arzneim.Forsch. 30, 69 (1980). [Ph729]