

# 3-Benzazepin Türevi Bileşiklerin Enantiyomerleri, Metabolizması ve Yapı-Etki İlişkileri

Mutlu Dilsiz AYTEMİR\*, Dilek Demir EROL\*<sup>o</sup>

## 3-Benzazepin Türevi Bileşiklerin Enantiyomerleri, Metabolizması ve Yapı-Etki İlişkileri

**Özet :** Bu çalışma birçok 3-benzazepin türevi bileşiğin Dopamin (DA) reseptörleri ile etkileşimlerini kapsamaktadır. Tetrahydro-3-benzazepin halka sisteminin fenetilamin iskeletine benzerlik göstermesi ve bu iskelet sisteminin de hem doğada hem de birçok ilacın yaısında yaygın olarak bulunması nedeniyle medisinale kimyanın güncel konuları içinde yer almaktadır. Benzazepinler, izoquinolin ailesine ait bileşiklerdir. Bu tarihten itibaren ilaç endüstrisi 3-benzazepinlerin sentezleri ve biyolojik değerlendirilmeleri üzerine yönlendirilmiş çalışmalar yapmaya başlamış ve bazı türevlerin klinik değerlendirme sürecine aday bileşikler haline geldiği gözlemlenmiştir. Bu alandaki çalışmaların birçoğu periferde ve/veya santral sinir sisteminde bulunan DA reseptör sistemine az veya çok etkili bileşiklerin kimyası üzerine yoğunlaşmıştır. Bu derlemenin amacı, okuyucuya 3-benzazepin türevi bileşiklerin enantiyomerleri, metabolizma ve yapı-aktivite ilişkileri üzerinde 1968 yılından itibaren yapılan çalışmalarını topluca sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Benzazepin, enantiyomer, adenilat siklaz stimülasyonu, renal vazodilatör.

Geliş : 25.11.1996  
Düzeltili : 24.02.1998  
Kabul : 04.03.1998

## Enantiomers, Metabolism and Structure-Activity Relationships of 3-Benzazepine Derivatives

**Summary :** This study covers the interaction of many 3-benzazepine derivatives with Dopamine (DA) receptors. The tetrahydro-3-benzazepine ring system is of interest from a medicinal chemistry viewpoint since it incorporates the phenethylamine skeleton, which is so common in nature and in many drugs in a unique and moderately constrained way. The benzazepines share this feature with the isoquinoline family compounds. Relatively few 3-benzazepine alkaloids have been identified and prior to 1960 few investigations of the potential therapeutic utility of 3-benzazepine derivatives accessible by synthesis had been reported. Since that time, research directed to the synthesis and biological evaluation of the 3-benzazepines has been carried out in the laboratories of pharmaceutical industry. Several 3-benzazepines currently under study are likely candidates for clinical evaluation. Much of the research in this area has focused on the chemistry of compounds which interact more or less selectively with dopamine (DA) receptor systems in the periphery and/or the central nervous system. The purpose of this article is to review the literature since 1968 and to provide the reader with a current overview of the enantiomers, metabolism and structure-activity relationship of 3-benzazepine derivatives.

**Key words:** Benzazepine, enantiomer, adenylate cyclase stimulation, renal vasodilator

## GİRİŞ

İyi bir nöroleptik ajan olarak bilinen benzazepinlerin yaklaşık 40 yıldır terapötik etkileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Benzazepinon halkasının bradikardik aktiviteye sahip olduğu keşfedildikten sonra birçok yeni spesifik bradikardik ajanlar sentezlenmiştir<sup>1-3</sup>. Bu etki moleküler kon-

formasyon ile açıklanmıştır<sup>4</sup>. N-arilalkilbenzazepin-2-on türevi bileşiklerin ise bradikardik ajan ve kalsiyum antagonisti olarak daha az etkili olmakla birlikte negatif inotrop etki gösterdikleri saptanmıştır<sup>5</sup>. Ayrıca kalsiyum kanal blokörü benzazepinonların antihipertansif etkilerinin de olduğu bildirilmektedir<sup>6,7</sup>. Gaz Likit Kromatografisi (GLC) ile yapıları aydınlatılan benzazepin türevi bileşiklerin<sup>8</sup>

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Sıhhiye-ANKARA

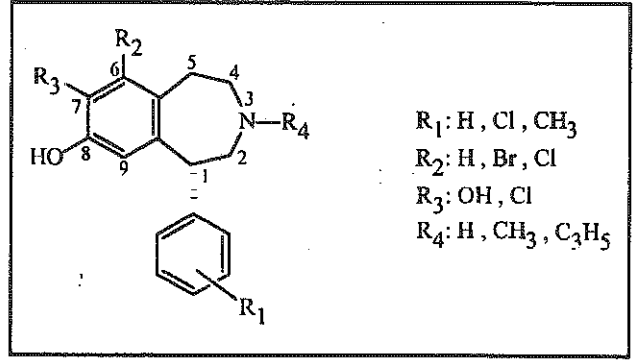
<sup>o</sup> Yazışma Adresi

şıcan ve insanda yapılan çalışmalarda antiaritmik<sup>9,10</sup> ve kan basıncını düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Ayrıca sinüs taşikardide ve akut miyokardiyal iskemide etkili oldukları saptanmıştır<sup>1,11</sup>. Sch 23390 (R-(+)-8-klor-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol)'nin antipsikotik etkisini şizofrenik hastalarda haloperidol gibi diskinetik reaksiyonları azaltarak oluşturduğu<sup>12</sup>, Sch-12679 (d-7,8-dimetoksi-3-benzazepin asit maleat) ise zayıf antipsikotik etkisinin yanında zayıf analjezik etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>.

Dopamin (DA) reseptörleri genellikle adenilat siklaz (AC) ile bağlantılı olarak çalışan D-1 ve D-2 olmak üzere iki grup altında toplanırlar<sup>14,15</sup>. Günümüzde yapılan in-situ hibridizasyon çalışmalarında DA reseptörlerinin iki taneden daha fazla olduğunu göstermiştir<sup>16</sup>. Bu yeni keşfedilen reseptörler, AC sitimüle etme kabiliyetlerine ve yapılarına göre sınıflandırılmış, D-1 benzeri olanlar D-5, D-2 benzeri olanlar ise D-2L, D-2S, D-3 ve D-4 reseptör ailesi olarak tanımlanmışlardır.

DA reseptörleri selektif etki için bazı özel şartlara gereksinim duyar. DA'nun kendisi, düşük konsantrasyonlarda DA reseptörleri için seçici özelliğe sahiptir. Yüksek konsantrasyonlarda ise  $\alpha$  ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerine affinitesi fazladır<sup>17</sup>. DA reseptörlerinin birbirinden farklı selektiviteye sahip olması, DA'nin direkt etkisinin de farklı gözlenmesi, dopaminerjik etkili ilaç moleküllerinin tasarımında gözardı edilemeyecek önemli bir nokta olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde, bu veriler ışığında tasarımı yapılan D-1 veya D-2 reseptörlerine agonist veya antagonist etkili kimyasal bileşiklerin sınıflandırılmasında 3-benzazepin grubu türevler dikkat çekmektedir. Nöroleptik etkileri bilinen bu bileşiklerdeki yapısal değişikliklere bağlı olarak D-1 ve D-2 agonist-antagonist etkiye sahiptirler. İlk selektif D-1 antagonisti Sch-23390'dur<sup>18-20</sup>. DA D-1 agonist ve D-2 antagonist etki gösteren bu grup üzerinde yapılan antiparkinson etki araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir<sup>21</sup>.

D-1 DA agonisti 3-benzazepin bileşiklerinin maymunlarda MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) ile oluşturulan parkinson benzeri tablonun yarattığı motor zararlarının sonuçlarını tersine çevirdiği bildirilmiş, bileşiklerin an-



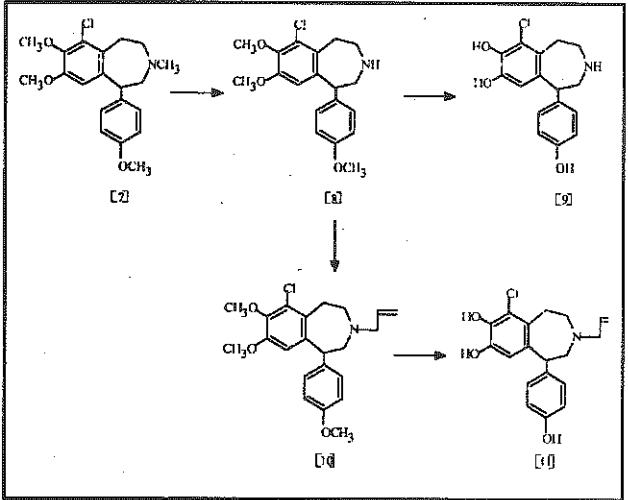
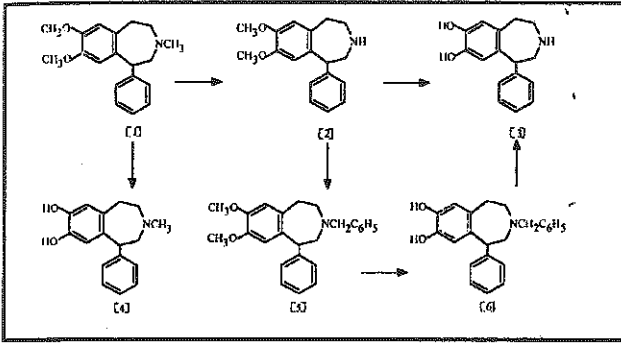
tıparkinson etkilerinin birbirinden farklı şiddette ortaya çıktığı gözlenmiştir<sup>22</sup>.

## 1. ENANTİYOMERLER

Belli başlı enantiyomerler, hem rasemik benzazepinlerin ayrıştırılmasıyla, hem de tek enantiyomerden başlanan sentezle elde edilebilmektedir. Dopaminerjik etkiye sahip 3-benzazepin yapısı içeren pek çok bileşikte bir asimetric merkez olduğu bildirilmektedir. Rasemik Sch-12679 [1] hem (+) hem de (-) dibenzoiltartarikasit tuzlarının rekristalizasyonu ile ayrıştırılmıştır<sup>23</sup>. 3-Benzazepin yapısı içeren bileşiklerin 1 nolu konumlarında asimetric merkez bulunmaktadır ve aktivitedeki önemi pek çok çalışmada vurgulanmıştır<sup>24,25</sup>.

Rasemik Sch-12679 [1] l-maleat çözeltisinin su içindeki rotasyonunun etanol veya metanol gibi polar bir solvan içindeki rotasyonuyla tamamen zıt olduğu gözlenmiştir. Bu, tüm benzazepin türevi bileşiklerde gözlenen ortak özelliktir ve dolayısıyla R ile S konversiyonunun kullanımı bu tür bileşikler için oldukça önemlidir. [1]'in absölu konfigürasyonu ( $[\alpha_D^{25}] = -12,3$ ; H<sub>2</sub>O), metiodid tuzunun tek kristal X ışın analizi sonucu, R enantiyomeri olduğu tayin edilmiştir. R-[1] ve S-[1]'ün BBr<sub>3</sub> ile muamelesiyle R-[4] ve S-[4] elde edilmiştir. R-[1] ve S-[1]'ün N-demetilasyonu ile R-[2] ve S-[2] elde edilmiştir. Sekonder amin yapısındaki [2]'nin enantiyomerlerinin, metasülfonik asit ve metiyonin ile muamelesiyle direkt olarak R-[3] ve S-[3] (SK& F-38393) elde edilmiştir. İlk alternatif yol; [2] enantiyomerinin konversiyonlarının, BBr<sub>3</sub> ile demetilasyon yoluyla, N-benzil enantiyomerlere [3] dönüşümünü kapsar. Sonra Pd/C üzerinden hidrojenezasyon yoluyla N-benzil grubu uzaklaştırılmış ve R-[3] ve S-[3]'ün enantiyomerik saflığı, herbirinin (-)- $\alpha$ -metoksi- $\alpha$ -triflorometilfenilasetamid tü-

revlerine dönüştürmesi ve HPLC ile analizi yapılarak saptanmıştır<sup>23</sup>.

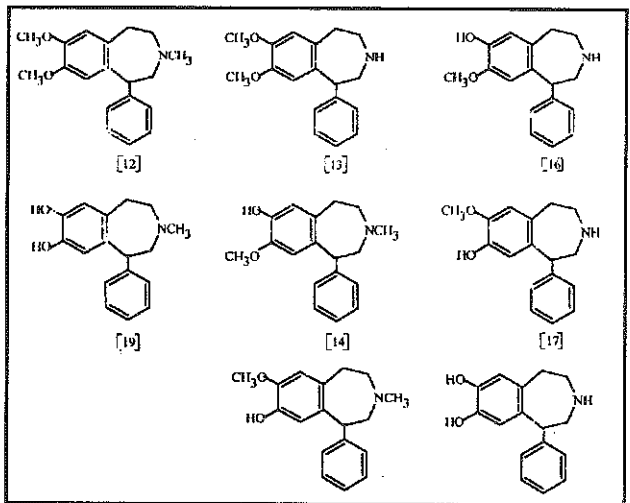


Asetik asit içerisinde [2] bromlandığında 6-Br türevi [2] meydana gelmiştir. Potasyum karbonat varlığında allil bromür ile muamelesi sonucunda 3-allil-6-Br türevi [2] oluşur. BBr<sub>3</sub> ile O-demetilasyon sağlanır. Oluşan 3-allil-6-Br-7,8-dihidroksi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinin R(+)-enantiomerinin IC<sub>50</sub>= 4,3 nM D-1 reseptör için yüksek agonist afinite gösterdiği bildirilmiştir. R(+)-enantiomeri S(-)-enantiomerinden 437 kat yüksek afinite ve 119 kat yüksek selektivite göstermiştir<sup>26</sup>. Benzer prosedürler, SK & F-82526 [9] ve SK & F-85174 [11]'ün enantiyomerlerini açıklamak içinde kullanılmıştır. S-[7] ve R-[7]'nin optik saflığı, NMR ile tri[3-(heptafloropropil-1-hidroksimetilen)-d-camphorato] europium III varlığında çalışılmıştır. [9] enantiyomerinin optik saflığı (-)- $\alpha$ -metoksitri-florometilfenilasetilklorür'den türetilen amid türevleri HPLC ile tayin edilmiştir. Allilbromür ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile sekonder aminin enantiyomerleri [8] muamele edildiğinde N-allil türevi [10]'nin enantiyomerlerini verir. Metiyonin metansülfonik asit metodu kullanılarak SK & F-85174 [11]'ün enantiyomerlerine çevrilir. BBr<sub>3</sub> metodu ile [10]'un enantiyomerlerinden eter ayrılması sonucu rasemizasyon oluşur. [<sup>3</sup>H]-Spiroperidol bağlanmasında R-[11] enantiyomeri, S-[11] enantiyomerinden yaklaşık 150 kez daha fazla etkindir. S izomeri 10  $\mu$ M da % 18 adenilat siklaz stimülasyonu gösterirken, R izomeri 8,76 nM da EC<sub>50</sub>'ye sahip olduğu saptanmıştır<sup>27</sup>.

## 2. 3-BENZAZEPİN BİLEŞİKLERİNİN BİYOTRANSFORMASYON YOLAKLARI

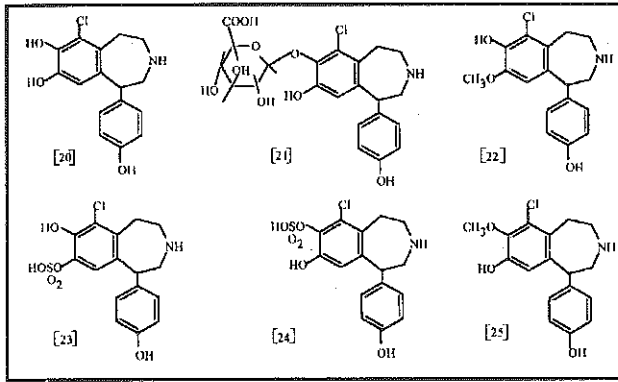
Bu çalışmada Sch-12679(d-7,8-dimetoksi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin maleat)

[12]'nin, insan plazmasındaki major metabolitlerinin ölçümü için uygulanan yöntem gaz likit kromatografisidir. İzole edilmiş metabolitlerinden heptaflorobütül esterlerinin ve/veya amid türevlerinin gaz kromatografisindeki ECD (elektron-capture dedektör) cevapları farklıdır. Eğer 1:1 oranında [14] ve [15] metabolitleri karıştırılırsa heptaflorobütül türevi metabolitlerinin piklerinin toplamı kadar yeni bir pik oluşmuştur. 8-desmetil [15], hayvanların davranışları üzerinde etkili olmalarına karşın 7-desmetil [14] metaboliti inaktiftir. Bu yöntemle, [12] 20 ng/ml N-desmetil bileşiği [13] 0,5 ng/ml ve kombine 7 ve 8 des-0-metil metabolitleri [14] ve [15] 0,4 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Hidroliz olmuş plazmadaki [14] ve [15] miktarı, hidroliz olmamış plazmadakine göre 3 kez daha fazla bulunmuştur. Bu metabolitler plazmada konjugasyona uğrarlar. 4 hafta muameleden sonra [12]'nin plazma konsantrasyonu, 61 den 875 ng/ml, [13]'in ki 34 den 535 ng/ml ve [14] [15] kombinasyonun ki ise 12 den 222



ng/ml ye değişmiştir . N-desmetil bileşigi [13] ile birlikte [16] , [17] ve [18] desmetilasyon ürünleri de saptanmıştır<sup>28</sup>.

[1- 14C] fenoldopam [20]'nin metabolizması için sıçan, köpek ve insanlarda yapılan çalışmada, sıçanlarda 25 mg/kg p.o. dozlamada radyoaktif işaretleli dozun % 35'i idrarla itrah edildiği , % 80'i 7-glukuronid [21] metaboliti olduğu bildirilmiştir. Sıçandaki diğer metabolitler, [23] ve [24] , az miktarda bulunmuştur. [22] ve [25] konjugatları serbest formdadırlar. Köpeklere verilen 20 mg/kg p.o. [1- 14C] [20] radyoaktif işaretleli dozun % 52'si idrarla atılır ve bunun % 50'den fazlası eşit miktardaki [23] ve [24] dür. İdrarın içerdiği diğer bileşikler ise [22] ile [25]'in sülfat esterleridir. İnsanda 100 mg'lık oral dozun % 75'i 24 saatte idrarla atılır ve % 75'i [21], [23] ve [24]'den oluşur<sup>29</sup>.



### 3. YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

SK & F-38393 bileşiginin santral sinir sisteminde DA agonist aktivitesi ve renal vazodilatör etkisinin DA reseptör aracılığı ile geliştiiğinin saptanmasından sonra benzazepin bileşikleri ve bu yapıyı içeren benzer bileşiklerin sentezleri ve farmakolojik değerlendirilmeleri gündeme gelmiştir. Anestezi altındaki köpeklerle yapılan farmakolojik etki çalışmalarında, kalp atış hızı artmaksızın kan basıncını düşürdükleri saptanmıştır. Hipotansif etkinin, bradikardi ile birlikte gelişmiş olması, D-2 reseptörleri ile etkileşmenin bir sonucu olduğunu göstermiştir ve bu etkiye sahip olan bileşiklerin araştırılmasına yol açmıştır. Potent antagonist etkiye sahip bu yapıya benzer yapıdaki diğer bileşikler D-1 reseptörlerine seçici antagonist etki gösterdikleri gibi hem D-1 hem de D-2 reseptörleri üzerinde antagonist etki göstermektedirler. Benzazepin ve türevlerinin yapı-etki ilişkilerinin ay-

dınlatılabilmesi için yapılan farmakolojik etki çalışmalarının sonuçları Tablo 1 'de gösterilmiştir.

#### a. Renal-Vazodilatör Aktivite:

3-Benzazepin türevi bileşiklerde yapılan renal vazodilatör aktivite çalışmalarının sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Kan basıncı, kalp atışı değerleri ve renal vasküler rezistansları hesaplanmıştır. Birçok benzazepin türevinin adenilat siklaz stimülasyonu yaptığı saptanmıştır. Aktif bulunan bileşikler üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılmış ve ED<sub>15</sub> değerleri, renal vasküler rezistans değerlerindeki , maksimum düşüşler saptanmıştır. Tablo 1'de hem EC50 değerleri hem de stimülasyonun azalma yüzdesi, kullanılan bileşiklerin konsantrasyonları ile birlikte verilmiştir.

Yapıda bulunan azot üzerinde süstitüent taşımayan bileşiklerin hem renal vazodilatör hem de adenilat siklaz stimülator etkileri vardır. Bununla birlikte, N-allyl-6-klor-benzazepin türevi bileşiklerde -NH grubu taşıyan bileşiklere benzer aktivite gösterir. N-metil bileşikleri renal vazodilatör aktiviteye sahip olmayıp genelde adenilat siklaz antagonist aktiviteye sahiptir<sup>30-33</sup>.

7,8-Dihidroksibenzazepinlerin dopaminerjik aktiviteleri üzerinde 1-fenil süstitüentlerinin etkileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Sadece SK & F-38393'ün, adenilat siklaz aktivitesi potanttır ve renal vasküler rezistansta azalmaya neden olur. 1 nolu konumda fenil halkası taşımayan bileşikler , adenilat siklaz stimülasyonunda SK & F-38393 'den 100 kez daha az etkilidir. Ayrıca bu bileşikler benzer renal vazodilatör etkiye sahiptirler<sup>32,34,35</sup>.

6 nolu konumda süstitüent etkisi yapı için önemlidir. Adenilat siklaz potansiyelin hem 4'-OH serilerinde hem de süstitüent içermeyen fenil serilerinde arttığı gözlenmiştir. 6-F, 6-Cl ve 6-Br sekonder amin analogları ile 1 nolu konumda fenil halkası taşıyan benzazepin analogları da adenilat siklaz stimülütör etkiye sahiptir. 6-nolu konumda süstitüent içermeyen benzazepin türevlerinde renal vazodilatör etki inhibisyonu gözlenmiştir. Adenilat siklaz aktivitesi , fenil süstitüentleri tarafından tolere edilir. Bu nedenle 4'-CH<sub>3</sub> , 3'- ve 4'-Cl ve 4'-OH türevlerinin adenilat siklaz aktiviteleri, SK & F-38393'e benzemektedir. Ancak, bunların

renal vazodilatör aktiviteleri daha azdır. 6 nolu konuma klor süstitüenti getirilmesi ve fenil halkasının 4'-OH süstitüsyonu sonucu oluşan fenoldopam (SK&F 82526) bileşiği (ED15 = 0,56 (g/kg) renal vasküler rezistansta maksimal azalmaya neden olur. 3'-OH süstitüenti taşıyan bileşiklerde ise bu artış gözlenmemiştir. Bununla birlikte fenoldopamın SK & F-38393'e göre adenilat siklaz etkiyi 4 kat artırırken renal vazodilatör potansiyeli yaklaşık 70 kat arttırdığı ve % 25 renal vazodilatör etkiyi yükselttiği saptanmıştır<sup>31,36-38</sup>.

Enantiyomerlerin fiziksel özelliklerinin birbirine benzememesi, farklı metabolik yollarla biyotransformasyonlara uğramaları ve reseptörle etkileşmelerinin farklı olması, farklı farmakolojik etki göstermelerine neden olmaktadır. Kararsız 1-fenilbenzazepinler rasemik bileşiklerdir. SK&F 83566 (3-metil-7-Br-8-hidroksi - 1 - fenil - 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin) ve SK&F 38393 'ün 7-Br türevinin D-1 reseptör afinitesi R-enantiyomeri için stereospesiftir. R-enantiyomeri S - enantiyomerinden daha aktiftir<sup>39,40</sup>.

Antagonist etki, benzazepin molekülünün 7 nolu konumdaki süstitüentlerin aktivite üzerinde ki etkilerine göre şu şekilde sıralanmıştır: Cl = Br » CH<sub>3</sub> > OH ≥ H<sup>40</sup>. 7 nolu konumun süstitüsyonu D-1 reseptörüne selektivite ve afinite artışına neden olur. 7-Br/Cl-3N-CH<sub>3</sub> fonksiyonel grupları taşıyan bileşikler 7-H/OH-3N-CH<sub>3</sub> taşıyan bileşiklerden 100 kat daha fazla D-1 reseptörüne afinite gösterir<sup>41</sup>.

7,8 nolu konumda bulunan hidroksiller moleküler modifikasyon çalışmalarında temel yapıyı oluştururlar. Agonist etki hidroksi gruplarının fenil halkası üzerinde diğer konumlarda bulunması, inaktif bileşikler oluşturmuştur. 7 nolu konumda ki OH; halojen, H, CH<sub>3</sub> süstitüentleri ile yer değiştirirse etki antagonist etkiye dönüşür<sup>42</sup>.

7 üyeli azepin halkasını, 8 üyeli azepin halkasına büyütmek SK & F-38393'e yapısal analogları verir. Ancak renal vazodilatörler veya D-1 agonistleri gibi aktif değildir. Benzazepin halkasının 9 nolu konumuna küçük grupların süstitüsyonu agonist aktiviteyi artırırken büyük gruplar antagonist etkiye neden olabilir. Benzazepin halkası yerine tiyopiridin gelmesi ile parsiyel D-1 agonist bileşikler sentezlenmiştir<sup>42,43</sup>.

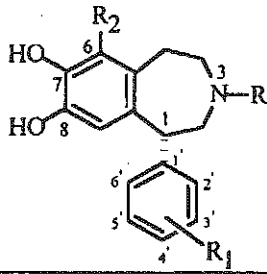
Benzazepin türevlerinde 1 nolu konumdaki fenil halkası sandalye konformasyonundadır. Bu DA benzeri aktivite için gereklidir. Fenil halkasının süstitüsyonu aktivite üzerinde değişken etkiye sahiptir. Etki sıralaması şöyledir: meta(para(orto dur. 1-Fenil grubunun aril, alkil ya da sikloalkil grupları ile yer değiştirmesi DA benzeri aktiviteyi ortadan kaldırır ya da azaltır<sup>44-47</sup>.

### Merkezi Sinir Sistemi Aktivitesi :

Benzazepin türevi bileşiklerin D-1 reseptörleri üzerindeki agonist ve antagonist etkileri, adenilat siklaz kullanılarak saptanmıştır. Substantia nigra unilaterale 6-hidroksidopamin lezyonlarında, birçok bileşiğin etkisi kontralateral rotasyonlarda ve santral sinir sistemindeki aktiviteden tayin edilmiştir. Bileşikler i.p. olarak, sıçan rotasyon testinde dozlendiği zaman aktif bileşiklerin zayıf veya inaktif olduğu gözlenmiştir. Çünkü bunlar kan beyin engelini geçemezler. Fenoldopam bu tür aktiviteye örnektir<sup>44</sup>. Adenilat siklaz aktivitesiyle sıçan rotasyonu test sonuçları arasındaki ilişki iyi değildir. Bunun birinci nedeni kan-beyin engelini etkisi, ikincisi D-1 agonistleri kadar D-1 antagonistlerinin de çok aktif olmasıdır. Örneğin, SK&F 83959'un N-metil türevi etkin bir adenilat siklaz inhibitörüdür<sup>33</sup>.

Sıçan rotasyon testlerinde potent bileşikler arasında 1-fenil-6-süstitüe-7,8-dihidroksi benzazepin de vardır. Tablo 1'deki potent birçok bileşik, DA-stimüle adenilat siklaza antagonist olan, N-metil benzazepinlerdir. Adenilat siklaz stimulanı olan birkaç N-allyl bileşikler vardır. 6-Ariltiyobenzazepinler D-1 ve D-2 reseptörleri arasında seçici değildir<sup>30</sup>. Adenilat siklaz stimülasyonu DA inhibisyonu oluşturur, [<sup>3</sup>H]-piflutixol ve [<sup>3</sup>H]-spiperone bağlanmaları inhibe olur (Tablo 2). Nöroleptik aktivitenin in vivo ölçümünde sıçanlarda oluşan inhibisyondan yararlanılır. Eğer D-1 veya D-2 antagonizmasını etkilerse bu etkiyi saptamak zordur. Hem selektif D-1 antagonist Sch-23990, hem de selektif D-2 antagonist spiroperidol, nöroleptik testlerde aktiftir. 6-Ariltiyobenzazepinlerde hem 6- hem de 9-süstitüenlere bağlı olarak antagonist etki gösterir<sup>31,37,41</sup>. Bu nedenle 9. konuma bir halojen eklenmesi potansiyeli artırır<sup>30</sup>.

7-Halo-8-hidroksi-1-fenil benzazepinler seçici potent D-1 antagonistlerdir. R-SK & F-83566 (7-brom-3 -

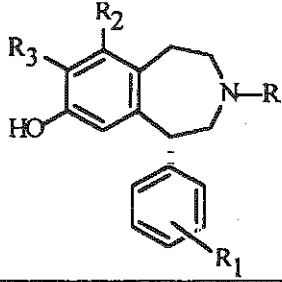
**TABLO 1:1-Aril-7,8-dihidroksibenzazepin Türevlerinin Renal Vazodilatör ve Santral Dopaminerjik Aktiviteleri**

NO	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Renal Vazodilatör ED <sub>15</sub> (µg/kg)	Santral Dopamin Aktivite	
					sıçan rotasyon testi RD <sub>500</sub> (mg/kg)	adenilat siklaz stimülasyon EC <sub>50</sub> (M)
SK&F-38393	H	H	H	31	0.7	8×10 <sup>-8</sup>
SK&F-75670	CH <sub>3</sub>	H	H	az aktif	0.1	6.3×10 <sup>-7</sup>
SK&F-77434	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	inaktif	280,10	44×10 <sup>-6</sup>
SK&F-82526	H	4'-OH	Cl	0.3	inaktif,10	1.8×10 <sup>-8</sup>
SK&F-81297	H	H	Cl	3.5	0.3	1×10 <sup>-8</sup>
SK&F-80723	H	H	Br	9	0.27	4×10 <sup>-9</sup>
SK&F-82958	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	inaktif	inaktif,2	-
SK&F-83565	CH <sub>3</sub>	3'-Cl	Cl	inaktif	0.03	22×10 <sup>-6</sup>
SK&F-83959	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	Cl	inaktif	0.041	15×10 <sup>-6</sup>
Ia	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	inaktif	0.1	46×10 <sup>-6</sup>
Ib	H	2'-CH <sub>3</sub>	H	inaktif	327,10	inaktif,10 <sup>-6</sup>
Ic	H	3'-CH <sub>3</sub>	H	az aktif	2.6	71×10 <sup>-6</sup>
Id	H	4'-CH <sub>3</sub>	H	az aktif	8.4	2.1×10 <sup>-7</sup>
Ie	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	4.5	0.03	85×10 <sup>-6</sup>
If	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	4'-OH	Cl	7.7	647,10	1.5×10 <sup>-8</sup>
Ig	H	H	F	9	0.3	4×10 <sup>-8</sup>
Ih	H	H	CH <sub>3</sub>	-	1.28	1×10 <sup>-9</sup>

metil - 8 - hidroksi - 1 - fenil - 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepin) ve Sch-23390 (7-klor-3-metil-8-hidroksi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzazepin)'nın tritium versiyonları in vitro olarak D-1 reseptörü tanımlayan ligandlardır<sup>39,41</sup>.

ğişiklikler aktivite üzerinde büyük rol oynamaktadır. Bu özelliklerinden dolayı günümüzde 3-benzazepin bileşikleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Maymunlarda yapılan antiparkinson aktivite ile ilgili çalışmaların sonuçları umut ve-

**TABLO 2: Dopamin Duyarlı Adenilat Siklaz İnhibisyonu (IC<sub>50</sub>)**



NO	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	
					[ <sup>3</sup> H]-piflutixol (D-1)	[ <sup>3</sup> H]-spiperone (D-2)
R:S-83566	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	1:300	1:4
R-83566	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	1.9±0.6	2700±770
S-83566	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	561	11400
SK&F-77174	H	H	H	H	1000±460	53000±9800
SK&F-38393	H	H	H	OH	2000±230	30000±9800
SK&F-83692	CH <sub>3</sub>	H	H	H	220±9	3400±840
SK&F-75670	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	2200±900	12000±2900
SK&F-85257	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	120±44	17000±1700
SCH 23390	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	1.0±0.3	1600±31

## SONUÇ

1960 yılından itibaren 3-benzazepin bileşikleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Benzazepinler iyi bir nöroleptik ajan olmalarının yanı sıra bradikardik, antihipertansif, antiaritmik, antipsikotik, analjezik ve antiparkinson etkileri de vardır. Ayrıca akut miyokard iskemisi ve sinüs taşikardisinin tedavisinde kullanılırlar. Rasemik bileşiklerdir. R-(+) enantiyomeri S-(-) enantiyome-rinden daha aktiftir. Sıçan ve köpeklerde biyotransformasyon yollarının farklı olması dikkat çekicidir. Yapısal de-

ricidir. Çalışmalar bu aktivite üzerinde yoğunlaşmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Kobinger, W., Lillie, C., Cardiovasküler characterization of UL-FS 49, 1,3,4,5-tetrahidro-7,8-dimethoxy-3-[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl] methylimino]propyl]-2H-3-benzazepin-2-on hydrochloride, a new "specific bradycardic agent", *Eur.J.Pharm.*, 104, 9-18, 1984.
- 2- Franke, H., Su. C.A.P.F., Schumacher, K., Seiberling, M., *Clinical Pharmacology of two specific bradycardic agents*, *Eur.Heart.J.*, 8 (supp L), 91-98, 1987.
- 3- Kobinger, W., Lillie, C., Specific bradycardic agents-a

- novel pharmacological class? *Eur.Heart.J.*, 8 (supp L), 7-15, 1987.
- 4- Reiffen, M., Eberlein, W., Müller, P., Psiorz, M., Noll, Klaus., Heider, J., Lillie, C., Kobinger, W., Luger, P., Specific bradycardic agents. 1. Chemistry, pharmacology and structure-activity relationships of substituted benzazepinones, a new class of compounds exerting antiischemic properties, *J.Med.Chem.*, 33, 1496-1504, 1990.
  - 5- Budriesi, R., Rampa, A., Bisi, A., Fabbri, G., Chiarini, A., Valenti, P., Synthesis and pharmacological characterization of some benzazepinone derivatives, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 45(I) 3, 234-239, 1995.
  - 6- Das, J., Floyd, D.M., Kimball, D.S., Duff, K.J., Lago, W., Krapcho, J., White, R.E., Ridgewell, R.E., Obermeier, M.T., Moreland, S., McMullen, D., Normandin, D., Hedberg, S.A., Schaeffer, T.R., Benzazepinone calcium channel blockers. 5. Effects on antihypertensive activity associated with N1 and aromatic substituents, *J.Med.Chem.*, 35, 2610-2617, 1992.
  - 7- Floyd, D., Kimball, Krapcho, J., Das, J., Turk, C.F., Moquin, R.V., D.S., Lago, W., Duff, K.J., Lee, V.G., White, R.E., Ridgewell, R.E., Moreland, S., McMullen, D., Brittain, R.J., Normandin, D., Hedberg, S.A., Cucinotta, G.G., Benzazepinone calcium channel blockers. 2. Structure-activity and drug metabolism studies leading to potent antihypertensive agents. Comparison with Benzothiazepinones, *J.Med.Chem.*, 35, 756-772, 1992.
  - 8- Luders, R., O'Brien, P., Tishler, F., GLC determination of new antiarrhythmic drug, *J.Pharm.Sci.*, 60, 4, 627-628, 1971.
  - 9- Shand, D.G., Cavanaugh, J.H., Oates, M.D., The fate of Su-13197, a new antiarrhythmic drug, in rat and man, *Clin. Pharm. Ther.*, 12, 5, 769-778, 1971.
  - 10- Dreifus, L.S., Lim, H.F., Rabbino, M.d., Watenabe, Y., Effect of Su 13197, a new antiarrhythmic agent, on atrial arrhythmias, *Am.J.Car.*, 21, 544-548, 1968.
  - 11- Bomhard, A., Reiffen, M., Heider, J., Psiorz, M., Lillie, C., Specific bradycardic agents. 2. Heteroaromatic Modifications in the side chain of specific bradycardic benzazepinones: Chemistry, pharmacology and structure-activity relationships, *J.Med.Chem.*, 34, 942-947, 1991.
  - 12- Iorio, L.C., Barnett, A., Leitz, F.H., Houser, V.P., Korduba, C.A., SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with Unique interactions on dopaminergic systems, *J.Pharm.Exp.Ther.*, 226, 2, 462-468, 1983.
  - 13- Park, S., Gershon, S., Floyd, A., A clinical trial of a benzazepine (SCH 12679) in acute schizophrenic patients, *Curr.Ther.Res.*, 14, 6, 298-302, 1972.
  - 14- Keababian, J.W., Calne, D.B., Multiple receptors for dopamine, *Nature*, 277, 93-96, 1979.
  - 15- Stoof, J.C., Keababian, J.W., Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum, *Nature*, 294, 366-368, 1981.
  - 16- Sibley, D.R., Monsma, F.J., Molecular biology of dopamine receptors, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 13, 61-69, 1992.
  - 17- Goldberg, L.I., Kohli, J.D., Peripheral pre and postsynaptic dopamine receptors. Are they different from dopamine receptors in the central nervous system?, *Commun. Psychopharmacol.*, 3, 447-456, 1979.
  - 18- Hyttel, J., SCH23390- the first selective dopamine D-1 antagonist, *Eur.J.Pharm.*, 91, 153-154, 1983.
  - 19- Itoh, Y., Beaulieu, M., Keababian, J.W., The chemical basis for the blockade of the D-1 dopamine receptor by SCH 23390, *Eur.J.Pharm.*, 100, 119-122, 1984.
  - 20- Weinstock, J., Wilson, J.W., Ladd, D.L., Bruch, C.K., Pfeiffer, F.R., Kuo, G.Y., Holden, K.G., Yim, N., Separation of potent central and renal Dopamine Agonist Activity in substituted 6-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1-phenyl-1H-3-benzazepines, *J.Med.Chem.*, 23, 9, 974-975, 1980.
  - 21- Nomoto, M., Jenner, P., Marsden, C.D., The dopamine D-2 agonist LX 141865, but not the D-1 agonist SKF 38393 reverses parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset, *Neuro Sci. Letts.*, 57, 37-41, 1985.
  - 22- Gnanalingham, K.K., Erol, D.D., Hunter, A.J., Smith, L.A., Jenner, P., Marsden, C.D., The differential antiparkinsonian effects of benzazepine D-1 dopamine agonists with varying efficacies in the MPTP-treated common marmoset, *Psychopharmacology*, 117, 275-286, 1995.
  - 23- Kaiser, C., Dandridge, P.A., Garvey, E., Hahn, R.A., Sarau, H.M., Setler, P.E., Bass, L.S., Clardy, J. Absolute stereochemistry and dopaminergic activity of enantiomers of 2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1-phenyl-1H-3-benzazepine, *J.Med.Chem.*, 25, 697-703, 1982.
  - 24- Dandridge, P.A., Kaiser, C., Brenner, M., Gaitanopoulos, D., Davis, L.D., Webb, R.L., Foley, J.J., Sarau, H.M., Synthesis, Resolution, absolute stereochemistry and enantioselectivity of 3',4'-dihydroxynomifensine, *J.Med.Chem.*, 27, 28-35, 1984.
  - 25- Murray, A.M., Waddington, J.L., The induction of grooming and vacuous chewing by a series of selective D-1 dopamine receptor agonists: two directions of D-1:D-2 interaction, *Eur.J.Pharm.*, 160, 377-384, 1989.
  - 26- Neumeyer, J.L., Kula, N.S., Baldessarini, R., Baidur, N., Stereoisomeric Probes for the D-1 dopamine receptor: Synthesis and characterization of R-(+) and S-(-) enantiomers of 3-allyl-7,8-dihydroxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-benzazepine and its 6-Bromo Analogue, *J.Med.Chem.*, 35, 1466-1471, 1992.
  - 27- Kaiser, C., Dandridge, P.A., Weinstock, J., Ackerman, D.M., Sarau, H.M., Setler, P.E., Webb, R.L., Horodniak, J.W., Matz, E.D. Stereoselectivity of some new dopamine receptor agonists, *Acta Pharm. Suec.*, 2, 132-150, 1983.
  - 28- Cooper, S.F., Elie, R., Albert, J.M., Gravel, G.B., Langlois, Y. Gas-liquid Chromatographic method for the measurement of plasma levels of d-7,8-dimethoxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine acid maleate (Sch-12679) and its major metabolites in aggressive mental retardates, *J. Chromatogr.*, 163, 47-56, 1979.
  - 29- Osborne, V.L., Randolph, W.C. Analysis of SK&F-85256 in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, *J Chromatogr.*, 255, 491-496, 1983.



- 30- Kaiser, C., Ali, F.E., Bondinell, W.E., Brenner, M., Holden, K.g., Ku Hye-Ja Oh, T.W., Ross, S.T., Yim, N.C.F., Zirkle, C.L., 6-(phenylthio)-substituted 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines, a novel class of dopamine receptor antagonists and neuroleptics, *J.Med.Chem.*, 23, 975-976, 1980.
- 31- Weinsack, J., Ladd, D.L., Wilson, J.W., Brush, C.K., Yim, C.F., Gallagher, G., McCharthy, M.E., Silvestri, J., Sarau, H.M., Flaim, K.E., Ackerman, D.M., Setler, P.E., Tobia, A.J., Hahn, R.A., Synthesis and renal vasodilator activity of some Dopamine agonist 1-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7,8-diols: Halojen and methyl analogues of fenoldopam, *J.Med.Chem.*, 29, 2315-2325, 1986.
- 32- Petterson, I., Liljefors, T., Bogese, K., Conformational analysis and structure-activity relationships of selective dopamine D-1 receptor agonists and antagonists of the benzazepine series, *J.Med.Chem.*, 33, 2197-2204, 1990.
- 33- Arnt, J., Hyttel, J., Sanchez, C., Partial and full dopamine D1 receptor agonists in mice and rats : relation between behavioural effects and stimulation of adenylate cyclase activity in vitro, *Eur. J. Sci.*, 213, 259-267, 1992.
- 34- Pendleton, R.G., Lucinda, S., Kaiser, C., Ridley, T.P., Studies on renal dopamine receptors with a new agonist, *Eur. J.Pharm.*, 51, 19-28, 1978.
- 35- Setler, P.E., Sarau, H.M., Zirkle, C.L., Saunders, H.L., The central effects of a novel dopamine agonist, *Eur. J.Pharm.*, 50, 419-430, 1978.
- 36- Hahn, R., Wardell, J.R., Sarau, H.M., Ridley, P.T., Characterization of the peripheral and central effects of SK&F 82526 , a novel dopamine receptor agonist, *J.Pharm.Exp.Ther.*, 223,305-313, 1982.
- 37- Murray, A.M., Waddington, J.L., The induction of grooming and vacuous chewing by a series of selective D-1 dopamine receptor agonists: two directions of D-1:D-2 interaction, *Eur.J.Pharm.*, 160, 377-384, 1989.
- 38- Weinstock, J., Gaitanopoulos, H.O., Pfeiffer, F.R., Karash, C.B., Venslavsky, J.W., Sarau, H.M., Flaim, K.E., Heible, J.P., Kaiser, C., *J.Med.Chem.*, 29, 1615-1627, 1986.
- 39- O'Boyle, K.M., Waddington, J.L., Identification of the enantiomers of SK&F 83566 as specific and stereoselective antagonists at the striatal D-1 dopamine receptor: comparisons with the D-2 enantioselectivity of 22-1319, *Eur.J.Pharm.*, 106, 219-220, 1985.
- 40- O'Boyle, K.M., Waddington, J.L., (3H)-(SCH 23390 binding to human putamen D1 dopamine receptors : stereochemical and structure-affinity relationship among 1-phenyl-1H-3-benzazepine derivatives as a guide to D-1 receptor topography, *J. Neurochem.*, 48, 1039-1042, 1987.
- 41- O'Boyle, K.M., Waddington, J.L., Structural determinants of selective affinity for brain D-1 dopamine receptors within a series of 1-phenyl-1H-3-benzazepine analogues of SK&F 38393 and SCH 23390, *Eur.J.Pharm.*, 115 , 291-295, 1985.
- 42- O'Boyle, K.M., Gaitanopoulos, D.E., Brenner, M., Waddington, J.L., Agonist and antagonist properties of benzazepine and thienopyridine derivatives at the D1 dopamine receptor, *Neuropharmacol.*, 28, 401-405, 1989.
- 43- Andersen, P.H., Nielsen, E.B., Kruger, J., Jansen, J.A., Hohlweg, R., Thienopyridine derivatives identified as the first selective, full efficacy, dopamine D1 receptor agonists, *Eur.J.Pharm.*, 137, 291-292, 1987.
- 44- Dandridge, P.A., Kaiser, C., Benner, M., Gaitanopoulos, D., Davis, L.D., Webb, R.L., Foley, J.J., Sarau, H.M., Synthesis , resolution, absolute stereochemistry and enantioselectivity of 3,4-dihydroxynomifensine, *J.Med.Chem.*, 27, 28-35, 1984.
- 45- Seiler, M.P., Floersheim, P., Markstein, R., Widmer, A., Structure-activity relationships in the trans-hexahydroindolo[4,3-ab]phenanthridine (benzergoline) series. 2. Resolution, absolute configuration and dopaminergic activity of the selective D1 Agonist CY 208-243 and its implication for an extended rotamer-based dopamine receptor model, *J.Med.Chem.*, 36, 977-984, 1993.
- 46- Petterson, I., Gundertofte, K., Palm, J., Liljefors .A study on the contribution of the 1-phenyl substituent to the molecular electrostatic potentials of some benzazepines in relation to selective dopamine D-1 receptor activity, *J.Med.Chem.*, 35,502-507, 1992.
- 47- Weinstock, J., Ku Hye-Ja Oh, T.W., DeBrosse C.W., Eggleston, D.S., Wise, Flaim, K.E., Gessner, G.W., Sawyer, J.L., M., Kaiser, C., Synthesis, conformation and dopaminergic activity of 5,6-ethano-bridged derivatives of selective dopaminergic 3-benzazepines, *J.Med.Chem.*, 30, 1303-1308, 1987.