

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Germany

# Synthese von Isochino[1,2-*a*][2]benzazepinen und biochemische Testung isomerer Homoberbine und verwandter Papaverin-Derivate auf Hemmung der Phosphodiesterasen

W. MEISE, O. ONUSSEIT und M. CLEMENS

Eine Synthese bisher nicht zugänglicher Isochino[1,2-*a*][2]benzazepine, ausgehend von benzoannellierten Siebenringlactonen oder von  $\epsilon$ -Hydroxyestern, wird vorgestellt; über die Konformation dieses Ringgerüsts wird berichtet. Bei der Testung der neuen und verschiedener strukturell ähnlicher Verbindungen auf Hemmung der Phosphodiesterasen konnte abgeleitet werden, daß die sterische Lage der beiden Benzolringe zueinander von entscheidendem Einfluß ist. Die Homoberbine zeigen auf Grund der starken Winkelung durchweg eine schwache, die Norpapaverine eine recht gute Hemmaktivität (z. B. **7** bei PDE III:  $IC_{50} = 1,7 \mu M$ ; **8** bei PDE I:  $IC_{50} = 1,5 \mu M$ ). Mit den 4,5-Dihydro-3-*H*-2-benzazepinen **13** ( $IC_{50} = 3 \mu M$ ) und **14** ( $IC_{50} = 2 \mu M$ ) wurde eine gewisse PDE IV-Spezifität erreicht.

## Synthesis of isoquino[1,2-*a*][2]benzazepines and biochemical testing of isomeric homoberbines and related papaverine-derivatives on the inhibition of phosphodiesterases

A synthesis of hitherto not accessible isoquino[1,2-*a*][2]benzazepines from benzoannellated seven-membered ring lactones or  $\epsilon$ -hydroxyesters is reported; their conformation is presented. The tests of these and various similar compounds of inhibition of phosphodiesterases showed that the sterical position of one to the other benzene-ring is important. The homoberbines possess, because of their great deflexion, a weak, the norpapaverines a rather good inhibition activity (e.g. **7**, PDE III:  $IC_{50} = 1.7 \mu M$ ; **8**, PDE I:  $IC_{50} = 1.5 \mu M$ ). For the 4,5-dihydro-3-*H*-2-benzazepines **13** ( $IC_{50} = 3 \mu M$ ) and **14** ( $IC_{50} = 2 \mu M$ ) a certain PDE IV-specificity is achieved.

### 1. Einleitung

Durch Umsetzung von Phenylalkylaminen mit Lactonen bzw. mit Hydroxyestern sind zahlreiche mehrgliedrige, heterocyclische Ringsysteme mit einkondensiertem Siebenring, sog. Isochinobenzazepine, zugänglich [1]; diese lassen sich formal vom Berbin-Grundgerüst ableiten (Schema 1).

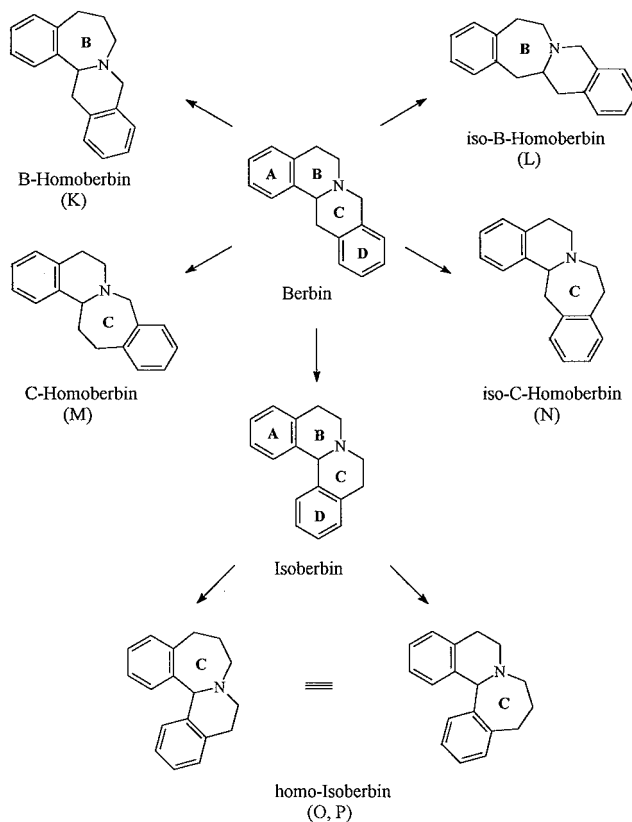
So stellte Zlotos Isochino[3,2-*a*][2]benzazepine (B-Homoberbine, **K**) aus Phenylpropylaminen und Isochroman-3-onen her [2], Arth und Clemens synthetisierten Isochino[2,1-*b*][2]benzazepine (C-Homoberbine, **M**) bzw. Isochino[1,2-*b*][3]benzazepine („iso-C-Homoberbine“, **N**) aus Phenylethylaminen mit Hilfe geeigneter Hydroxyester [3, 4]; auf ganz anderem Wege erhielt Zlotos Isochino[3,2-*b*][3]benzazepine („iso-B-Homoberbine“, **L**) [5].

Die in Schema 1 gezeigten Isochino[1,2-*a*][2]benzazepine („homo-Isoberberine“, **O**, **P**) lassen sich vom Dibenzo[*a,h*]chinolizin („Isoberberin“) ableiten; verschieden substituierte Substanzen dieses Ringsystems wurden zur Testung auf Phosphodiesterase-Hemmung in unserem Arbeitskreis bereits von Schlüter aus  $\delta$ -Lactonen und Phenylpropylaminen synthetisiert (Schema 2) [6, 7]. Die Cyclisierung der nach Aminolyse erhaltenen Hydroxyamide zu Siebenring-Iminiumsalzen gelingt jedoch selbst unter drastischen Bischler-Napieralski-Bedingungen nur, wenn die Anellierungsstelle durch geeignete Substituenten aktiviert ist; zusätzlich muß hierbei die Hydroxylfunktion zur Vermeidung der Bildung von Imidlactonen geschützt werden [8].

Die auf dem beschriebenen Wege nicht zugänglichen Isochino[1,2-*a*][2]benzazepine konnten wir auf im folgenden vorgestellte Weise synthetisieren [9].

Die genannten Verbindungen und andere verwandte Papaverin-Abkömmlinge wurden bezüglich ihrer Hemmwirkung auf Phosphodiesterasen (PDEn) untersucht.

### Schema 1

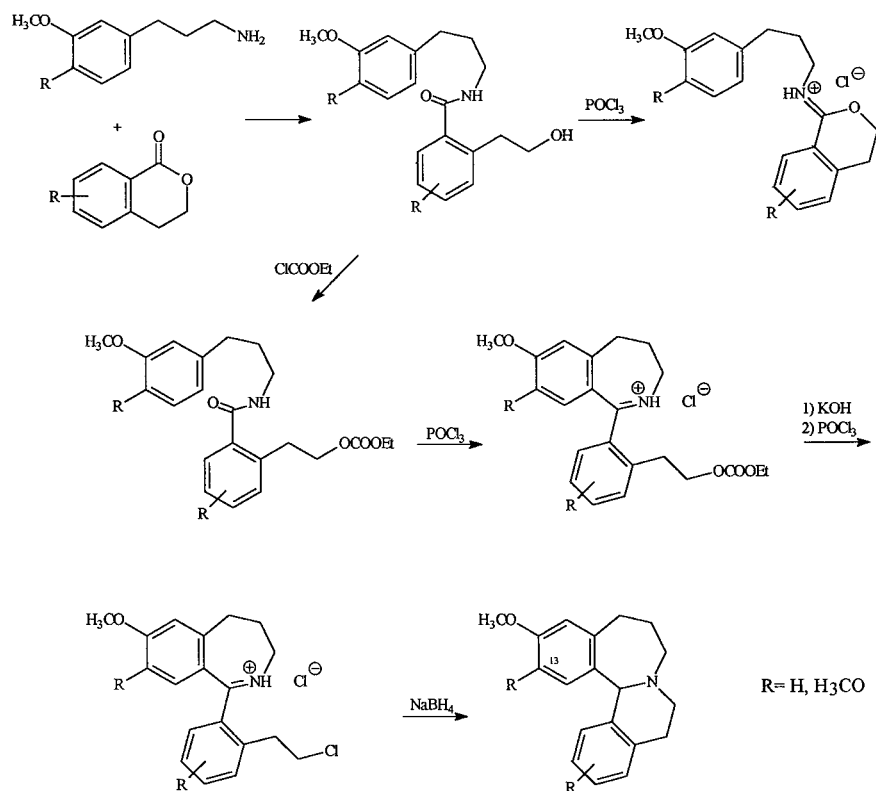


### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

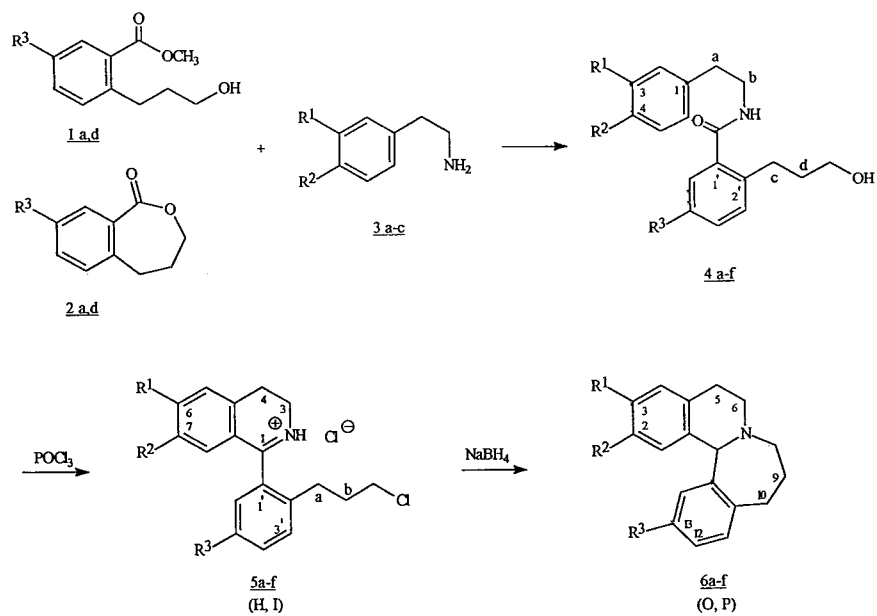
#### 2.1. Synthesen

Zur Synthese der im Ring D unsubstituierten bzw. ausschließlich in Position 13 methoxylierten Verbindungen **6a-f** (Schema 3) setzten wir zunächst die von uns bereits

Schema 2



Schema 3



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	H	H	H
b	OCH <sub>3</sub>	H	H
c	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
d	H	H	OCH <sub>3</sub>
e	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

publizierten Carbonylkomponenten **1a, d** oder **2a, d** [10] mit den Phenylethylaminen **3a–c** zu den Hxdroxyamiden **4a–f** um.

Hierbei verläuft die Aminolyse der  $\epsilon$ -Lactone **2** unter milderen Bedingungen und mit leichter abzutrennenden Nebenprodukten als die der Hydroxyester **1** oder auch der  $\delta$ -Lactone (Schema 2); dies gleicht die geringeren Ausbeuten bei der Synthese der Siebenringlactone aus. Im experimentellen Teil dieser Arbeit wird die jeweils geeignetere Amidsynthese beschrieben.

Durch Bischler-Napieralski-Ringschluß der Amide **4** mit Phosphoroxychlorid entstehen die Dihydroisochinoline **5a–f**, hierbei ist der Umweg über eine Schutzgruppe zur Vermeidung der Bildung von Imidlactonen nicht notwendig (vgl. [6, 7]).

Die Iminiumsalze werden schließlich mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert und durch Erhitzen zu den Zielverbindungen **6a–f** cyclisiert.

Die Tetracyclen können, bedingt durch die Möglichkeiten der Verknüpfung der Ringe B und C, in drei verschiedenen Konformationen vorliegen. Durch pyramidale Inversion am Stickstoff („Durchschwingen“) lassen sich *cis*- und *trans*-Konformation ineinander überführen; durch Ringinversion sind zwei verschiedene *cis*-Konformere möglich, bei denen das freie Elektronenpaar des Stickstoffs entweder axial (*cis* A) oder äquatorial zum Ring B (*cis* B) angeordnet ist:

Verschiedene NMR-spektroskopische Untersuchungen und die Analyse der Reaktionsprodukte milder Dehydrierung mittels Quecksilber(II)acetat belegen für die Isochino[1,2-*a*][2]benzazepine in Lösung das Vorliegen der *cis* A-Konformation [9, 11].

## 2.2. Biochemische Testung

### 2.2.1. Einführung

Bis jetzt sind sieben Isoenzyme der Phosphodiesterase, PDE I–VII [12], mit jeweils weiteren Subtypen bekannt. Da die Präsenz der einzelnen Isoenzyme in verschiedenen tierischen Organen unterschiedlich ist, sollte durch die spezifische Hemmung eines Isoenzym die Wirkung auf ein spezielles Zielorgan möglich sein [13]. Gemäß der verschiedenen Lokalisation der PDE-Isoenzyme ergeben sich folgende potentielle Einsatzgebiete für PDE-Hemmer: Herzinsuffizienz, Hypertonie, Asthma [14], Spasmen im Urogenitaltrakt, Allergien, Entzündungsprozesse, Thrombocytene aggregation sowie Lipolyse. Im Handel befinden sich die PDE III-Hemmstoffe Amrinon (Wincomam<sup>®</sup>), Enoximon (Perfan<sup>®</sup>) und Milrinon (Corotrop<sup>®</sup>) sowie der neuere PDE V-Inhibitor Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>).

### 2.2.2. Versuchsplanung und -durchführung

Um detailliertere Aussagen über Struktur-Hemmungs-Beziehungen machen zu können, sollen von uns dargestellte, den Isochino[1,2-*a*][2]benzazepinen nahestehende Verbindungen in die Betrachtung der Hemmwirkung auf die PDEn einbezogen werden. Hierzu wurde eine Auswahl jeweils chemisch ähnlicher Substanzen in die Gruppen A bis P aufgeteilt; die Bezeichnungen sind in Tabelle 1 angegeben, die Formeln ergeben sich aus den Schemata 1, 3 bzw. 5.

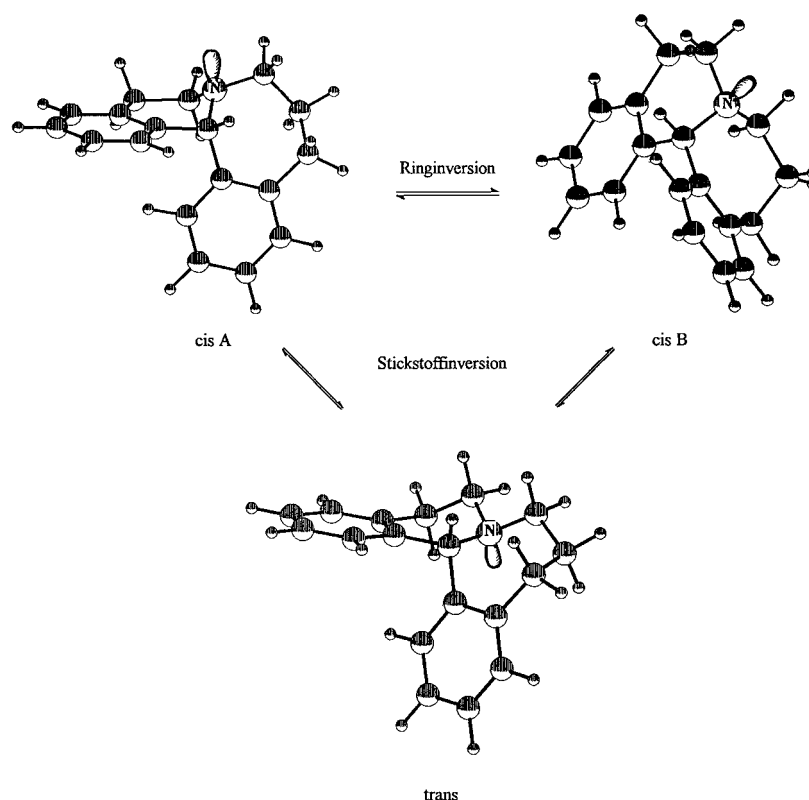
So wurde die Inhibition der PDEn durch aromatische und schrittweise hydrierte 1-substituierte Isochinoline (A, B, C) [15, 16] sowie Benzazepine (D [17]) verglichen. Wei-

**Tabelle 1: Kürzel und Bezeichnungen der getesteten Verbindungen\***

Gruppe	Substanz	Bezeichnung
A	Papaverin	6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-isochinolin
	<b>7</b>	6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-isochinolin
	<b>8</b>	6,7-Dimethoxy-1-phenylisochinolin
B	<b>9</b>	3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-isochinolin-hydrochlorid
	<b>10</b>	3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-phenylisochinolin-hydrochlorid
C	<b>11</b>	1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-isochinolin-hydrochlorid
	<b>12</b>	1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-phenylisochinolin
D	<b>13</b>	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-3 <i>H</i> -2-benzazepin-hydrochlorid
	<b>14</b>	4,5-Dihydro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-3 <i>H</i> -2-benzazepin-hydrochlorid
E	<b>15</b>	1-(2-Chlormethyl)benzyl-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-3 <i>H</i> -2-benzazepin-hydrochlorid
F	<b>16</b>	1-[2-(2-Chlormethylphenyl)ethyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid
G	<b>17</b>	1-[2-(2-Chlorethyl)benzyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid
H	<b>5c</b>	1-[2-(3-Chlorpropyl)phenyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid
	<b>5b</b>	1-[2-(3-Chlorpropyl)phenyl]-3,4-dihydro-6-methoxyisochinolin-hydrochlorid
	<b>5a</b>	1-[2-(3-Chlorpropyl)phenyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid
I	<b>5f</b>	1-[2-(2-Chlorpropyl)-5-methoxyphenyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid
	<b>5e</b>	1-[2-(3-Chlorpropyl)-5-methoxyphenyl]-3,4-dihydro-6-methoxyisochinolin-hydrochlorid
	<b>5d</b>	1-[2-(3-Chlorpropyl)-5-methoxyphenyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid
K	<b>18</b>	5,6,7,9,14,14a-Hexahydro-3,11,12-trimethoxyisochino[3,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
L	<b>19</b>	5,6,8,13,13a,14-Hexahydro-10,11-dimethoxyisochino[3,2- <i>b</i> ][3]benzazepin
M	<b>20</b>	5,6,8,13,14,14a-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[2,1- <i>b</i> ][2]benzazepin
N	<b>21</b>	5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[1,2- <i>b</i> ][3]benzazepin
O	<b>6c</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
	<b>6b</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-3-methoxyisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
	<b>6a</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydroisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
P	<b>6f</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-2,3,13-trimethoxyisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
	<b>6e</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-3,13-dimethoxyisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin
	<b>6d</b>	5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-13-methoxyisochino[1,2- <i>a</i> ][2]benzazepin

\* Grundstrukturen A–G s. Schema 5; H, I s. Schema 3; K–P s. Schema 1

Schema 4



ter untersuchten wir die Hemmwirkung exemplarisch an Hand einiger der von Zlotos (**E**, **K**) [2], (**L**) [5], Arth (**F**, **M**) [3], Clemens (**G**, **N**) [4] und Onusseit (**H**, **I**, **O**, **P**) [diese Arbeit] hergestellten Zwischenstufen und Endprodukte (Homoberbine).

Die synthetisierten Verbindungen wurden bei der Fa. E. Merck KGaA, Darmstadt, auf ihre Hemmwirkung gegenüber PDE I, PDE III und PDE IV aus Herzgewebe (Substrat cAMP) sowie PDE V aus Lungengewebe von Meerschweinchen (Substrat cGMP) getestet. Im ersten Screening wurden nur Einmal-Testungen (in Dreifachbestimmungen) durchgeführt. Eine Auswahl der Ergebnisse ist in Tabelle 2 zusammengefaßt (vgl. [15, 18]).

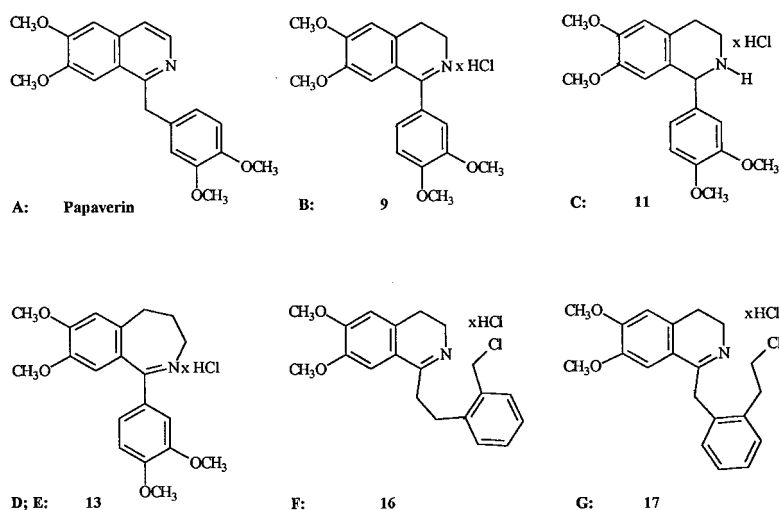
### 2.2.3. Diskussion der Ergebnisse

Die unterschiedlichen strukturellen Veränderungen des Papaverins werden in Abhängigkeit von ihrem Einfluß auf die Hemmwirkung der einzelnen PDE-Isoenzyme erörtert (vgl. Tabelle 3).

1. Zunächst wurde der Benzylrest des Papaverins durch einen Phenylsubstituenten ersetzt. Der Wegfall der Methylengruppe erweist sich bei PDE I und PDE IV als vorteilhaft (Gruppe **A**).

Bei dem Einfluß der Methoxygruppen muß zwischen der Stellung am Phenylrest bzw. am Isochinolingerüst unterschieden werden.

Schema 5



**Tabelle 2: Hemmwirkung der Testsubstanzen auf die Isoenzyme der PDE, angegeben in IC<sub>50</sub>-Werten bzw. % Hemmung**

Gruppe	Substanz	PDE I	PDE III	PDE IV	PDE V
A	Papaverin	15*	1,0*	5,0*	2,0*
	7	7,5*	1,7*	3,0*	3,0*
	8	1,5*	5,0*	3,0*	3,8*
B	9	35	76	72	70
	10	79	65	78	69
C	11	0	0	45	10
	12	20	0	18	14
D	13	50	50	71 <sup>a</sup>	45
		30*	30*	3*	35*
	14	68	50	80 <sup>a</sup>	39
		20*	30*	2*	40*
E	15	9 <sup>b</sup>	35 <sup>b</sup>	38 <sup>b</sup>	30 <sup>b</sup>
F	16	5 <sup>b</sup>	33 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	13 <sup>b</sup>
G	17	35 <sup>a</sup>	71 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>
H	5c	34 <sup>a</sup>	52 <sup>a</sup>	54 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>
	5b	15 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	26 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
	5a	5 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
I	5f	69	77	59	80
	5e	60	35	35	35
	5d	50	30	23	17
	18	31 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	45 <sup>b</sup>
L	19	19	21	6	9
M	20	1 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>
N	21	17 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	39 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>
O	6c	8 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>
	6b	14 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
	6a	7 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
P	6f	25	25	0	27
	6e	0	23	0	0
	6d	0	21	0	0

\*: IC<sub>50</sub>-Werte in µM

Konzentration: 30 µM, sofern nicht anders angegeben

<sup>a</sup> Konzentration: 10 µM

<sup>b</sup> Konzentration: 3 µM

2. Während sich die Substitution am Phenylrest (Gruppen A, B und C) bei PDE I deutlich negativ auswirkt, beobachtet man bei PDE III–V nur einen geringen Einfluß.

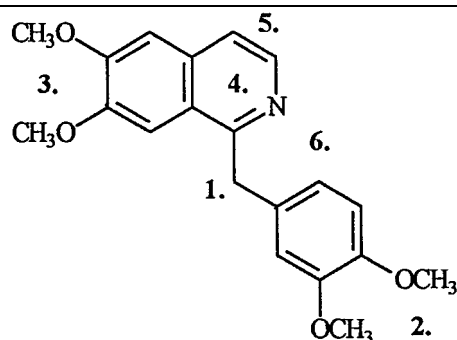
3. Durch Methoxy-Substituenten am Isochinolingerüst erzielt man bei allen getesteten PDE-Isoenzymen eine stärkere Hemmung. Die Dihydroisochinoline (Gruppen H und I) mit zwei Methoxy-Substituenten im Isochinolinteil wirken recht gut, während die Substanzen mit einer oder gar keiner Methoxygruppe weniger wirksam sind. So gehören die 6,7-Dimethoxy-Verbindungen 5c und 5f zu den besten Inhibitoren.

Wegen der schwachen Hemmwirkung ist im Falle der Tetracyclen (Gruppen O und P) bezüglich der Substitution mit Methoxygruppen keine Differenzierung möglich.

4. Eine Erweiterung des Heterocyclus vom 6- zum 7-Ring (Gruppen B → D) hat auf die Hemmwirkung gegenüber PDE I kaum einen Einfluß. Bei PDE III und PDE V beobachtet man einen Wirkungsabfall, während die Hemmung der PDE IV deutlich gesteigert wird. Bei den 4,5-Dihydro-3-H-2-benzazepinen 13 (IC<sub>50</sub> = 3 µM) und 14 (IC<sub>50</sub> = 2 µM) liegt somit eine gewisse PDE IV-Spezifizierung vor.

5. Die stärksten Hemmwirkungen werden bei den aromatischen Verbindungen wie z. B. bei 7 und 8 beobachtet. Hydrierung in 3,4-Stellung vermindert die Aktivität (A → B). Die Dihydrobenzazepine 13 und 14 und das Di-

**Tabelle 3: Struktur-Wirkungs-Beziehungen**



Papaverin

- 1-Phenyl statt 1-Benzyl  
+
- Phenyl ohne Methoxy  
+ bei PDE I – bei PDE III–V
- Isochinolin ohne Methoxy  
+
- Erweiterung des Ringes B  
+ bei PDE IV – bei PDE III, V
- Hydrierung des Ringes B  
– bei Dihydro – – bei Tetrahydro
- Hydrierung und Cyclisierung zu Ring C  
–

1.–6. Veränderungen ausgehend von Papaverin

+ = erhöhte Hemmwirkung

– = verminderte Hemmwirkung

hydroisochinolin 17 hemmen vor allem die PDE IV (71%, 80% bzw. 75% bei einer Konzentration von 10 µM), Substanz 17 auch die PDE III. Unter den Dihydroverbindungen besitzen 9, 10 und 5f neben PDE III und IV außerdem einen starken Einfluß auf die PDE V, 14 und 5f auf die PDE I.

Die vollständige Hydrierung des Heterocyclus (Gruppen A → C und B → C) führt zu einem weiteren deutlichen Wirkungsverlust.

6. Der Ringschluß zum Tetracyclus und die damit verbundene Hydrierung (Gruppen H → O und I → P; 16 → 20, 17 → 21) wirken sich außer im Falle 15 → 18 ebenfalls negativ aus. Wie die Isochino[1,2-a][2]benzazepine (O, P) sind auch die isomeren Isochino[3,2-b][3]-(L), -[2,1-b][2]-(M) und -[1,2-b][3]benzazepine (N) fast durchweg sehr schwache PDE-Inhibitoren.

Nach diesen Ergebnissen ist die räumliche Position des Phenylrestes relativ zum Isochinolin bzw. zum Benzazepin von entscheidender Bedeutung für die Stärke der Hemmaktivität. Optimal ist ein völlig ebener Aufbau des Moleküls wie in den Norpapaverinen 7 und 8 (vgl. Lit. [15]). Die Position, die der 1-Phenylrest hier zur Ebene des Benzolringes des Isochinolins einnimmt, wird durch die Hydrierungen (Gruppen B und C) und durch die Ringerweiterung (Gruppe D) verändert. Hydrierung vermindert die Hemmwirkung aller getesteten PDEn: Die 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline hemmen die PDEn kaum noch; bei ihnen sind die Ebenen der beiden aromatischen Ringe am stärksten abgewinkelt.

Auch der Ringschluß zu den Tetracyclen hat eine ungünstige Fixierung der aromatischen Ringe zur Folge, da es durch die Cyclisierung zu gewinkelten Verbindungen kommt, die den räumlichen Anforderungen des Enzyms nicht mehr entsprechen (vgl. Schema 4 und die in Lit. [2] bis [5] und [11] aufgeklärten Konformationen der anderen Homoberbine).

Tabelle 4: <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen 4a–f, 300 bzw. 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>

	4a	4b	4c	4d	4e	4f
<sup>1</sup> H						
2	7,12–7,35*	6,67–6,75*	6,74–6,81*	7,18–7,33*	6,72–6,90*	6,70–6,83*
3	7,12–7,35*	–	–	7,18–7,33*	–	–
4	7,12–7,35*	6,67–6,75*	–	7,18–7,33*	6,72–6,90*	–
5	7,12–7,35*	7,02–7,25*	6,74–6,81*	7,18–7,33*	6,72–6,90*	6,70–6,83
6	7,12–7,35*	6,67–6,75*	6,74–6,81*	7,18–7,33*	6,72–6,90*	6,70–6,83*
3'	7,12–7,35*	7,02–7,25*	7,12–7,22*	7,18–7,33*	7,14, d, 8,5	7,12, d, 8,5
4'	7,12–7,35*	7,02–7,25*	7,12–7,22*	6,85–6,88*	6,72–6,90*	6,86, dd, 8,5/2,6
5'	7,12–7,35*	7,02–7,25*	7,12–7,22*	–	–	–
6'	7,12–7,35*	7,02–7,25*	7,24–7,35*	6,71, d, 2,7	6,72–6,90*	6,70–6,83*
a	2,90, t, 7,0	2,78, t, 7,1	2,85, t, 7,0	2,89, t, 7,0	2,89, t, 6,8	2,84, t, 7,0
b	3,65, dt, 7,0/5,0	3,50, dt, 7,1/5,1	3,65, dt, 7,0/5,0	3,64, dt, 7,0/5,4	3,67, dt, 6,8/5,0	3,63, dt, 7,0/5,1
c	2,78, t, 6,8	2,68, t, 6,8	2,79, t, 6,6	2,69, t, 6,9	2,73, t, 6,6	2,70, t, 6,9
d	1,81–1,87, m	1,68–1,74, m	1,84–1,90, m	1,75–1,83, m	1,78–1,86, m	1,76–1,84, m
e	3,38–3,43, m	3,11–3,27, m	3,40–3,44, m	3,38–3,41, m	3,43	3,41
–NH	6,38, t b, 5,0	6,19, t b, 5,3	6,24, t b, 5,0	6,43, t, 5,4	6,20, t b, 5,0	6,24, t b, 5,1
–OH	4,17, t b, 6,0	4,13, s b	3,97, s b	4,06, s b	3,94, s b	4,06, s b
3-OCH <sub>3</sub>	–	3,65, s	3,84, s	–	3,78, s	3,82, s
4-OCH <sub>3</sub>	–	–	3,84, s	–	–	3,83, s
5'-OCH <sub>3</sub>	–	–	–	3,72, s	3,74, s	3,71, s
<sup>13</sup> C						
1	138,56	139,02	131,01	138,58	140,19	131,00
2	128,45	111,25	111,25	128,42	111,77	111,18
3	128,61	159,03	147,50	128,61	159,61	147,46
4	126,62	113,88	148,81	126,33	114,44	148,78
5	128,61	128,93	111,79	128,61	129,53	111,83
6	128,45	120,56	120,53	128,42	120,97	120,52
1'	136,34	135,98	136,26	137,12	137,12	137,10
2'	139,73	139,95	139,81	131,31	131,43	131,35
3'	126,36	126,48	126,56	131,00	131,13	131,09
4'	129,99	129,35	130,09	115,97	116,11	115,83
5'	129,91	129,31	130,01	157,10	157,20	157,14
6'	125,69	125,18	125,73	111,70	111,65	111,76
a	35,48	25,03	35,07	35,39	35,51	35,01
b	41,05	40,61	41,17	40,96	40,90	41,07
c	28,02	27,76	28,04	27,13	27,16	27,11
d	33,96	33,39	34,03	33,95	34,09	34,04
e	59,96	59,65	60,00	59,91	59,99	59,90
C=O	170,55	170,29	170,55	170,27	170,30	170,29
3-OCH <sub>3</sub>	–	54,59	55,81	–	55,13	55,78
4-OCH <sub>3</sub>	–	–	55,88	–	–	55,84
5'-OCH <sub>3</sub>	–	–	–	55,25	55,30	55,25

\* = komplexe Signalgruppe

Die zentralen und die peripheren strukturellen Veränderungen des Papaverins haben bisher nicht zu einem selektiv nur gegen PDE I, III, IV oder V gerichteten Inhibitor geführt. Allerdings zeigten sich einige deutliche Strukturabhängigkeiten einer spezifischen Hemmwirkung, die für weitere Arbeiten richtungweisend sein könnten.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Synthesen

##### 3.1.1. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Gallenkamp-Apparat. IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 298. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Varian XL 300. Die NMR-spektroskopischen Daten sind in den Tabellen 4–6 zusammengefaßt. Elementaranalysen: Perkin-Elmer DIA CHN RS, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn sowie Analytische Laboratorien Prof. Dr. H. Malissa und G. Reuter GmbH, Gummersbach. Die Ergebnisse entsprechen innerhalb der üblichen Grenzen den berechneten Werten.

##### 3.1.2. Hydroxyamide 4a–f

Methode A: Eine Mischung aus 20 mmol des Hydroxyesters **1a**, **d** und 30 mmol des entsprechend substituierten Phenylethylamins **3a**, **3b** bzw. **3c** wird 8 h in einem Ölbad von 120 °C erwärmt. Das abgekühlte Gemisch wird in 100 ml Chloroform gelöst und überschüssiges Amin durch zwei-

maliges Ausschütteln mit je 30 ml verdünnter Salzsäure entfernt. Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen i. Vak. liefert die rohen Hydroxyamide.

Methode B: Eine Mischung aus 20 mmol des Lactons **2a**, **d** und 30 mmol des entsprechend substituierten Phenylethylamins **3a**, **3b** bzw. **3c** wird nach Zusatz von 5 ml Toluol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Abkühlen im Kühlschrank, Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Toluol liefert die rohen Hydroxyamide.

##### 3.1.2.1. 2-(3-Hydroxypropyl)-N-(2-phenylethyl)-benzoesäureamid (4a)

Darstellung aus **1a** und **3a**, Methode A. Man erhält 6,38 g (90%) gelbliches Rohprodukt, das aus Toluol umkristallisiert wird: 3,36 g (47,5%) farblose Kriställchen, Schmp. 69–70 °C. IR (KBr): 3310 (s); 3060, 3020 (w); 2940, 2920, 2870 (m); 1630 (s); 1600 (m); 1530 (s) cm<sup>-1</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (283,4)

##### 3.1.2.2. 2-(3-Hydroxypropyl)-N-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-benzoesäureamid (4b)

Darstellung aus **1a** und **3b**, Methode A. Man erhält 6,37 g (81,4%) gelbes Öl, das für die weiteren Umsetzungen eingesetzt wird. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Fließmittel: Essigsäureethylester/Petroläther 9 + 1) oder Lösen des Rohproduktes in heißem Diisopropylether, Filtrieren und Eindampfen führen zu einem farblosen und dc reinen Produkt, das sich nicht zur Kristallisation bringen läßt. IR (Film): 3450–3250 (m, b); 2920 (m); 1630 (s); 1600, 1535 (m) cm<sup>-1</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (313,4)

Tabelle 5:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen **5a–f**, 300 bzw. 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ 

	5a	5b	5c	5d	5e	5f
$^1\text{H}$						
3	3,85–4,12, m	3,85–3,97, m	3,87–4,11, m	4,03–4,24, m	4,00–4,19, m	3,83–4,00, m
4	3,08–3,17, m	3,05–3,12, m	3,06–3,17, m	3,32–3,40, m	3,36–3,40, m	3,33–3,45, m
5	7,01–7,64*	6,87, d, 2,4	6,42, s	7,19–7,70*	6,80, d, 2,5	6,43, s
6	7,01–7,64*	–	–	7,19–7,70*	–	–
7	7,01–7,64*	6,69, dd, 8,8/2,4	–	7,19–7,70*	6,91–7,28*	–
8	7,01–7,64	6,97, d, 8,8	6,94, s	7,19–7,70*	6,91–7,28*	6,91, s
3'	7,01–7,64*	7,22–7,38*	7,32–7,36*	7,19–7,70*	6,91–7,28*	6,82–7,19*
4'	7,01–7,64*	7,22–7,38*	7,32–7,36*	7,05, dd, 8,7/2,6	6,91–7,28*	6,82–7,19*
5'	7,01–7,64*	7,22–7,38*	7,32–7,36*	–	–	–
6'	7,01–7,64*	7,39–7,43, m	7,46–7,52, m	6,94, d, 2,6	6,82, d, 2,6	6,82–7,19*
a	2,45–2,61, m	2,51–2,61, m	2,55–2,71, m	2,51–2,61, m	2,56–2,64, m	2,43–2,66, m
b	1,72–1,86, m	1,79–1,86, m	1,83–1,96, m	1,85–1,90, m	1,86–1,97, m	1,75–1,89, m
c	3,19–3,33, m	3,24–3,31, m	3,26–3,43, m	3,18–3,30, m	3,15–3,34, m	3,11–3,31, m
–R <sup>1</sup>	–	3,77, s	3,93, s	–	3,90, s	3,88, s
–R <sup>2</sup>	–	–	3,54, s	–	–	3,52, s
–R <sup>3</sup>	–	–	–	3,79, s	3,81, s	3,69, s
–NH <sup>+</sup>	15,1–15,2, s	14,2–14,4, s	14,5–14,6, s	15,3–15,4, s	14,5–14,7, s	14,1–14,3, s
$^{13}\text{C}$						
1	173,94	173,26	172,35	173,99	172,39	172,02
3	41,23	40,79	41,07	41,46	41,19	40,91
4	24,86	25,45	25,11	25,11	25,92	24,93
4a	128,65	129,07	129,28	129,58	130,04	129,81
5	128,43	113,78	113,49	131,42	113,95	113,42
6	126,32	166,38	156,51	128,64	166,57	156,47
7	127,94	114,02	148,31	128,25	114,24	148,19
8	129,13	131,82	111,08	132,39	131,43	111,00
8a	125,81	118,50	118,26	126,15	118,97	117,91
1'	137,32	139,10	134,01	137,66	140,92	133,92
2'	139,15	140,61	139,23	131,26	131,43	130,77
3'	136,89	134,89	132,20	137,06	135,32	132,12
4'	129,84	129,04	126,59	118,95	118,70	118,32
5'	131,97	126,27	129,24	157,65	157,73	157,37
6'	132,01	129,82	130,03	114,34	114,41	114,04
a	29,99	29,84	30,07	29,37	29,41	29,05
b	33,16	33,09	33,24	33,55	33,67	33,28
c	43,97	43,97	44,11	44,17	44,33	43,93
–R <sup>1</sup>	–	55,96	55,98	–	56,11	56,52
–R <sup>2</sup>	–	–	55,64	–	–	55,90
–R <sup>3</sup>	–	–	–	55,64	55,70	55,36

\* = komplexe Signalgruppe

3.1.2.3. 2-(3-Hydroxypropyl)-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-benzoesäureamid (**4c**)

Darstellung aus **1a** und **3c**, Methode A. Man erhält 8,14 g (95%) gelbes Rohprodukt, das aus Toluol umkristallisiert wird: 6,25 g (73%) farblose Kriställchen, Schmp. 84–85 °C. IR (KBr): 3400 (w); 3280 (s); 3060 (w); 2940 (m); 2830 (w); 1630 (s); 1600 (w); 1535, 1520 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (343,4)3.1.2.4. 2-(3-Hydroxypropyl)-5-methoxy-*N*-(2-phenylethyl)-benzoesäureamid (**4d**)

Darstellung aus **2d** und **3a**, Methode B. Man erhält 5,34 g (85%) gelbes, festes Rohprodukt, Schmp. 61–65 °C, das hinreichend sauber für die weitere Umsetzung ist. Zur Analyse wird aus Diisopropylether umkristallisiert: sehr feine, farblose Kriställchen vom Schmp. 79–80 °C. IR (KBr): 3280 (s); 2930, 2860 (m); 1630 (s); 1600, 1530 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (313,4)3.1.2.5. 2-(3-Hydroxypropyl)-5-methoxy-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-benzoesäureamid (**4e**)

Darstellung aus **2d** und **3b**, Methode B. Aufarbeitung nach Methode A. Nach Zugabe von Petrolether und Köhlen des zuerst öligen Rohproduktes erhält man 3,05 g (89%) gelblichen Feststoff, Schmp. 51–55 °C, der zur Analyse aus Diisopropylether umkristallisiert wird: feine, farblose Kristalle, Schmp. 70–72 °C. IR (KBr): 3420 (m); 3300 (s); 2940, 2860 (m); 1640 (s); 1600 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (343,4)3.1.2.6. 2-(3-Hydroxypropyl)-5-methoxy-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-benzoesäureamid (**4f**)

Darstellung aus **2d** und **3c**, Methode B. Man erhält 5,8 g (78%) gelbliches Rohprodukt, Schmp. 80–84 °C, das zur Analyse aus Toluol umkristallisiert wird: farblose Kriställchen, Schmp. 105–106 °C. IR (KBr): 3300 (s); 2930, 2880 (m); 1630 (s); 1600, 1510 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (373,5)

3.1.3. 3,4-Dihydroisochinolin-hydrochloride **5a–f**

Eine Lösung von 10 mmol des entsprechenden Hydroxyamids **4a–f** in 100 ml Acetonitril wird nach Zusatz der angegebenen Menge frisch destillierten Phosphoroxchlorids unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird noch dreimal mit je 50 ml Chloroform bei reduziertem Druck eingedampft, der Rückstand in 200 ml 2N Salzsäure aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt; die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Waschen der vereinigten Chloroformphasen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen i. Vak. liefert die rohen Dihydroisochinoline als Hydrochloride.

3.1.3.1. 1-[2-(3-Chlorpropyl)-phenyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (**5a**)

Reaktionsbedingungen: 50 ml Phosphoroxchlorid, 72 h Reaktionszeit. Man erhält 2,79 g (92,8%) gelblichen, festen Rückstand, der aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird: 2,23 g (70%) farblose Kristalle, Schmp. 171–72 °C (Z). IR (KBr): 2960 (w); 2700–2400 (m, b); 1930 (m); 1660 (s); 1600 (m); 1570 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}$  (320,3)

Tabelle 6: <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Daten der Verbindungen 6a–f, 300 bzw. 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>

	6a	6b	6c	6d	6e	6f
<sup>1</sup> H						
1	6,94–7,23*	6,74, s	6,40, s	7,06–7,27*	6,62–6,71*	6,01, s
2	6,94–7,23*	6,78, d, 7,5	–	7,06–7,27*	6,62–6,71*	–
3	6,94–7,23*	–	–	7,07–7,27*	–	–
4	6,94–7,23*	6,78, d, 7,5	6,67, s	7,06–7,27*	5,98, d, 2,6	6,65, s
5	2,76–3,03*	2,73–2,95*	2,69–3,00*	2,76–2,96*	2,74–2,92*	2,00–2,70*
6	2,64–2,72, m	2,63–2,68, m	2,58–2,67, m	2,64–2,70, m	2,59–2,67, m	2,59–2,65, m
	2,76–3,03	2,73–2,95*	2,69–3,00*	2,76–2,96*	2,74–2,92*	2,70–2,90*
8	3,01–3,10, m	3,02–3,06, m	2,99–3,07, m	3,02–3,11, m	3,00–3,08, m	2,98–3,06, m
	2,76–3,03*	2,73–2,95*	2,69–3,00*	2,76–2,96*	2,74–2,92*	2,70–2,90*
9	1,85–2,00, m	1,81–2,03, m	1,82–1,98, m	1,79–1,94, m	1,78–1,94, m	1,79–2,04*
10	3,32–3,37, m	3,29–3,33, m	3,29–3,31, m	3,20–3,29, m	3,18–3,28, m	3,19–3,29, m
	2,76–3,03	2,73–2,95*	2,69–3,00*	2,76–2,96*	2,74–2,92*	2,70–2,90*
11	6,94–7,23*	6,99–7,17*	7,08–7,16*	6,94, d, 8,8	7,07, d, 8,3	7,07, d, 8,1
12	6,94–7,23*	6,99–7,17*	7,08–7,16*	6,65, dd, 8,8/2,7	6,62–6,71*	6,65, dd, 8,1/2,4
13	6,94–7,23*	6,99–7,17*	7,00, ddd, 7,3, 6,9, 2,2	–	–	–
14	6,38, d, 7,3	6,41, d, 6,9	6,42, d, 8,9	5,95, d, 2,7	5,98, d, 2,6	6,00, d, 2,4
14b	5,35, s	5,29, s	5,24, s	5,27, s	5,22, s	5,19, s
2-OCH <sub>3</sub>	–	–	3,71, s	–	–	3,73, s
3-OCH <sub>3</sub>	–	3,83, s	3,88, s	–	3,81, s	3,88, s
13-OCH <sub>3</sub>	–	–	–	3,60, s	3,61, s	3,61, s
<sup>13</sup> C						
1	128,59	129,41	111,16	128,59	129,53	110,83
2	126,25	111,79	146,79	126,36	111,94	146,92
3	125,39	157,94	147,32	125,42	157,82	147,50
4	128,40	111,79	110,72	128,44	110,58	110,78
4a	141,62	141,62	141,33	135,98	137,16	133,74
5	29,33	29,68	28,94	29,48	29,78	29,10
6	48,03	47,96	47,94	48,27	48,12	48,18
8	58,13	58,06	57,80	58,51	59,46	58,12
9	25,81	25,88	25,65	26,41	26,37	26,16
10	33,75	33,66	33,38	33,10	32,96	32,72
10a	136,79	137,28	127,96	133,99	137,16	128,06
11	128,57	128,69	128,50	129,34	129,29	129,29
12	126,89	126,66	126,78	110,74	112,78	111,17
13	125,72	125,97	125,71	157,50	157,48	157,62
14	128,90	128,94	128,74	115,91	115,84	115,88
14a	135,96	129,79	127,96	136,60	128,76	128,06
14b	63,08	62,17	62,37	63,35	62,72	62,63
14c	135,96	129,12	128,32	135,98	133,86	128,11
2-OCH <sub>3</sub>	–	–	55,70	–	–	55,89
3-OCH <sub>3</sub>	–	55,28	55,63	–	55,17	55,80
13-OCH <sub>3</sub>	–	–	–	55,03	55,03	55,09

\* = komplexe Signalgruppe

3.1.3.2. 1-[2-(3-Chlorpropyl)-phenyl]-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid (**5b**)

Reaktionsbedingungen: 10 ml Phosphoroxchlorid, 6 h Reaktionszeit. Man erhält 2,21 g (63%) eines zähen, kristalldurchzogenen Rohproduktes, das aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird: 1,65 g (47%) fast farbloser Kristalle, Schmp. 165–166 °C (Z). IR (KBr): 3000–2550 (m, b); 1840 (w); 1640 (s); 1600 (s); 1550 (s) cm<sup>-1</sup>.  
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO (350,3)

3.1.3.3. 1-[2-(3-Chlorpropyl)-phenyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid (**5c**)

Reaktionsbedingungen: 10 ml Phosphoroxchlorid, 16 h Reaktionszeit. Man erhält 3,6 g (94,7%) gelben, schaumigen Rückstand, der aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird: 2,12 g (55,8%) farblose Kristallnadeln, die sich bei Luftzutritt gelb verfärben; Schmp. 168–69 °C (Z). IR (KBr): 2940 (w); 2800–2400 (m, b); 1880 (m); 1640 (s); 1600 (s); 1560 (s); 1520 (s) cm<sup>-1</sup>.  
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (380,3)

3.1.3.4. 1-[2-(3-Chlorpropyl-5-methoxy)-phenyl]-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid (**5d**)

Reaktionsbedingungen: 50 ml Phosphoroxchlorid, Reaktionszeit 72 h. 2,49 g (71%) schaumiger, gelber Rückstand, der aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird: 1,73 g (49%) gelbliche, kleine Kristalle, Schmp. 154–

156 °C (Z). IR (KBr): 2950 (w); 2700–2400 (m, b); 1900 (w, b); 1640, 1600, 1570 (m) cm<sup>-1</sup>.C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO (350,3)3.1.3.5. 1-[2-(3-Chlorpropyl-5-methoxy)-phenyl]-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid (**5e**)

Reaktionsbedingungen: 10 ml Phosphoroxchlorid, 6 h Reaktionszeit. Man erhält 3,38 g (88,9%) gelbes, hochviskoses Öl, das nach Lösen in 20 ml warmem Ethanol noch Zugabe von 100 ml Ether kristallisiert: 1,65 g (43%) fast farblose Kristalle vom Schmp. 184–185 °C (Z). IR (KBr): 2900 (w); 2700–2300 (m, b); 1900 (w, b); 1630, 1600, 1550 (m) cm<sup>-1</sup>.  
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (380,3)

3.1.3.6. 1-[2-(3-Chlorpropyl-5-methoxy)-phenyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinhydrochlorid (**5f**)

Reaktionsbedingungen: 20 ml Phosphoroxchlorid, 16 h Reaktionszeit. Man erhält 3,68 g (90%) gelben, schaumigen Rückstand, der aus Aceton umkristallisiert wird: 1,76 g (43%) feine, schwach gelbe Kristalle, Schmp. 132–135 °C (Z). IR (KBr): 3320 (m); 2930, 2840 (m); 2600–2400 (m, b); 1630 (s); 1600, 1510 (m) cm<sup>-1</sup>.  
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (410,3)

3.1.4. Hexahydroisochino[1,2-a][2]benzazepine **6a–f**

Eine Lösung von 4 mmol des entsprechenden 3,4-Dihydroisochinolinhydrochlorids **5a–f** in 100 ml Methanol wird unter Eiskühlung portionsweise



mit 2,0 g Natriumborhydrid versetzt. Man erhitzt 1 h unter Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und versetzt mit 100 ml Wasser. Extrahieren mit dreimal je 50 ml Chloroform, Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen i. Vak. liefert die rohen Basen **6**.

#### 3.1.4.1. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydroisochino[1,2-a][2]benzazepin (**6a**)

Man erhält 0,91 g (92%) eines gelblich-weißen Rohproduktes vom Schmp. 55–56 °C, das aus Isopropanol umkristallisiert wird: 0,64 g (64%) farblose Kristalle, Schmp. 62 °C. Die Substanz läßt sich auch durch Sublimation im Feinvakuum bei 50 °C zur Analyse reinigen. IR (KBr): 3025 (m); 2940 (s); 2900, 2820, 2800 (m); 2765 (w); 1600, 1590, 1485 (m); 760 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$  (249,4)

#### 3.1.4.2. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-3-methoxyisochino[1,2-a][2]benzazepin (**6b**)

Man erhält 1,04 g (93%) eines gelblichen Rohproduktes, das aus Isopropanol umkristallisiert wird: 0,45 g (44%) farblose Kristalle, Schmp. 66 °C. IR (KBr): 3020 (m); 2940, 2920, 2815 (m); 2765 (w); 1615 (s); 1505 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$  (279,4)

#### 3.1.4.3. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[1,2-a][2]-benzazepin (**6c**)

Man erhält 1,20 g (97% d. Th.) eines fast farblosen Öles, das sich nach Zugabe von Petrolether, Kühlen und Kratzen mit einem Glasstab zur Kristallisation bringen läßt. Umkristallisieren aus Isopropanol ergibt 0,90 g (73%) farblose Kristalle, Schmp. 122–123 °C. IR (KBr): 3000 (w); 2910 (w); 2860, 2820 (m); 1610 (m); 1520 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  (309,4)

#### 3.1.4.4. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-13-methoxyisochino[1,2-a][2]-benzazepin (**6d**)

Man erhält 0,94 g (83,9%) eines gelblichen Öles, das langsam durchkristallisiert. Absaugen und Umkristallisieren aus Isopropanol ergibt 0,57 g (61%) farblose Kristalle, Schmp. 89–90 °C. IR (KBr): 3000, 2920, 2830 (m); 1605, 1575, 1485 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$  (279,4)

#### 3.1.4.5. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-3,13-dimethoxyisochino[1,2-a][2]-benzazepin (**6e**)

Man erhält ein gelbes Öl, das nach Zugabe von Petrolether im Kühschrank kristallisiert: 1,08 g (87,4%) gelbliches Rohprodukt, das aus Isopropanol umkristallisiert wird: 0,74 g (68,5%) farblose Kristalle vom Schmp. 96–98 °C. IR (KBr): 2930, 2880, 2805 (s); 2750 (m); 1605 (s); 1520 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  (309,4)

#### 3.1.4.6. 5,6,8,9,10,14b-Hexahydro-2,3,13-trimethoxyisochino[1,2-a][2]-benzazepin (**6f**)

Man erhält 0,91 g (67%) gelbes, festes Rohprodukt, das aus Essigsäureethylester/Petrolether umkristallisiert wird: 0,76 g (56%) farblose Kristalle vom Schmp. 146–48 °C. IR (KBr): 2930, 2820 (m); 1610, 1580 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (339,4)

### 3.2. Biochemische Untersuchungen

#### 3.2.1. Isolierung der PDE-Isoenzyme

Das sorgfältig entblutete Herzventrikel- (PDE I und PDE III [19, 20]) bzw. Lungengewebe (PDE V [21, 22]) von Meerschweinchen wird in Anwesenheit von Protease-Inhibitoren homogenisiert und bei 9000  $\times$  g und 105 000  $\times$  g fraktioniert zentrifugiert. Der Überstand wird an DEAE-Cellulose säulenchromatographisch durch einen Natriumacetat-Gradienten in die

Isoenzyme PDE I, III und V getrennt. Die PDE IV wird durch Gewinnung von Myofibrillen aus Herzventrikel und Behandlung mit Rigorpuffer und Harnstoff isoliert [23].

#### 3.2.2. Bestimmung der Hemmwirkung [19, 20, 24, 25]

In Dreifachansätzen wird die hydrolytische Spaltung von  $^3\text{H}$ -cAMP (bei PDE I, III und IV) bzw.  $^3\text{H}$ -cGMP (bei PDE V) (jeweils 0,25  $\mu\text{M}$ ) durch das PDE-Isoenzym bei 37 °C (20 min Inkubationszeit) mit und ohne Zusatz des zu prüfenden Inhibitors untersucht. Das Reaktionsprodukt  $^3\text{H}$ -AMP bzw.  $^3\text{H}$ -GMP wird nach Reaktionsstop (90 °C, 45 s) durch enzymatische Spaltung mit Phosphatase aus Schlangengift zum  $^3\text{H}$ -Adenosin bzw.  $^3\text{H}$ -Guanosin und Säulenchromatographie am Anionenaustauscher abgetrennt und am Szintillationszähler bestimmt.

Wir danken Herrn Dr. M. Klockow, Fa. E. Merck KGaA, Darmstadt, Germany, für die in Tabelle 2 zusammengestellten Bestimmungsdaten.

### Literatur

- Meise, W.; Arth, Ch.; Clemens, M.; Onusseit, O.; Zlotos, D.: Oral communication, 2<sup>nd</sup> European Congress of Pharmaceutical Sciences, Berlin 1994; Eur. J. Pharm. Sci. **2**, 112 (1994)
- Meise, W.; Zlotos, D.; Jansen, M.; Zoche, N.: Liebig's Ann. Chem. **567** (1995)
- Meise, W.; Arth, Ch.; Zlotos, D.; Jansen, M.; Feldmann, C.: Liebig's Ann. Chem. **1135** (1994)
- Clemens, M.; Meise, W.; Himmel, K.; Jansen, M.: Liebig's Ann./Revueil **447** (1997)
- Zlotos, D. P.; Meise, W.: Heterocycles **45**, 2137 (1997)
- Meise, W.; Schlüter, G.: Liebig's Ann. Chem. **639** (1987)
- Meise, W.; Schlüter, G.: Liebig's Ann. Chem. **1099** (1988)
- Meise, W.; Schlüter, G.: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger) **322**, 581 (1989)
- Onusseit, O.: Diss. Univ. Bonn 1996
- Onusseit, O.; Meise, W.: Liebig's Ann. Chem. **1483** (1996)
- Schlüter, G.; Meise, W.: Liebig's Ann. Chem. **1** (1989)
- Beavo, J. A.; Conti, M.; Heaslip, R. J.: Mol. Pharmacol. **46**, 399 (1994)
- Nicholson, C. D.; Challiss, R. A. J.; Shahid, M.: Trends Pharmacol. Sci. **12**, 19 (1991)
- Bodem, S. H.: Pharm. Ztg. **142**, 1973 (1997)
- Meise, W.: Habilitationsschrift, Univ. Bonn 1981
- Mika, U.: Diss. Univ. Bonn 1986
- Schlüter, G.; Meise, W.: Liebig's Ann. Chem. **833** (1988)
- Meise, W.; Klockow, M.: Vortrag auf der Jahrestagung der DPhG in Berlin, 30. 09. 1977; Kurzreferat Dtsch. Apoth. Ztg. **117**, 1839 (1977); Pharm. Ztg. **122**, 1690 (1977)
- Honerjäger, P.; Klockow, M.; Schönsteiner, G.; Jonas, R.: J. Cardiovasc. Pharmacol. **13**, 673 (1989)
- Thompson, W. J.; Terasaki, W. L.; Epstein, P. M.; Strada, S. J.: Adv. Cycl. Nucleot. Res. **10**, 69 (1979)
- Gillespie, P. G.; Beavo, J. A.: Mol. Pharmacol. **36**, 773 (1989)
- Coquil, J.-F.: Biochimica Biophysica Acta **743**, 359 (1983)
- Klockow, M.; Jonas, R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **339**, R 53 (1989)
- Brooker, G.; Thomas, L. J. Jr.; Appleman, M. M.: Biochemistry **7**, 4177 (1968)
- Witte, P. V.; Matthaei, H.: Biochemische Methoden für neurobiologische Untersuchungen, p. 117, Springer Verlag, Heidelberg 1980

Eingegangen am 19. Oktober 1998  
Angenommen am 20. Februar 1999

Prof. Dr. W. Meise  
Pharmazeutisches Institut  
der Universität Bonn  
Kreuzbergweg 26  
D-53115 Bonn