

Avances en la síntesis de los sistemas 1-,2- y 3-benzazepinas y su aplicación en el diseño de nuevos compuestos con actividad farmacológica en el Sistema Nervioso Central

*María M. Ramírez**
Biagina Migliore de Ángel
Jorge E. Ángel Guío

RESUMEN

Este trabajo es una recopilación de los recientes desarrollos en la síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos, particularmente los sistemas 1-,2- y 3-benzazepinas y su aplicación en el diseño de nuevos compuestos con actividad farmacológica en el Sistema Nervioso Central. Inicialmente se describen los métodos clásicos y organometálicos que han sido desarrollados para la obtención de estos sistemas heterocíclicos y se muestra su empleo en la actualidad en la obtención de derivados de gran importancia desde el punto de vista Sintético y Químico Medicinal. Seguidamente se evidencia la acción de las Benzazepinas como agentes Dopaminérgicos en el Sistema Nervioso Central y su uso como fármacos de gran consumo farmacéutico. Finalmente se muestran los avances en el diseño y síntesis de un novel compues-

* Laboratorio de Síntesis Orgánica y Diseño de Fármacos. Departamento de Química. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia. jangel63@yahoo.com, mmrm1709@yahoo.com

to del tipo quinolínico, análogo a los sistemas Benzazepinas, para la obtención de un agente con posible actividad dopaminérgica central.

PALABRAS CLAVE: benzazepinas, sistema nervioso central, actividad dopaminérgica.

Advances in the Synthesis of 1-,2- and 3- Benzazepine Systems and their Application in Designing New Compounds with Pharmacological Activity in the Central Nervous System

ABSTRACT

This work is a compilation of recent developments in the synthesis of heterocyclic aromatic compounds, particularly 1-,2- and 3- benzazepine systems, and their application in designing new compounds with pharmacological activity in the Central Nervous System. Initially, classic and organometallic methods developed to obtain these heterocyclic systems are described, and their current use in obtaining derivatives of great importance from the viewpoint of synthetic and medicinal chemistry is demonstrated. Next, the action of benzazepines as dopaminergic agents in the central nervous system and their use as mass consumption pharmaceutical drugs are shown. Finally, advances in the design and synthesis of a novel compound of the quinoline type, an agent with a possible central dopaminergic activity analogous to benzazepine systems, are demonstrated.

KEYWORDS: benzazepines, central nervous system, dopaminergic activity

Introducción

Una de las áreas de gran importancia en la síntesis orgánica lo constituye la síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos, los cuales son sustancias orgánicas cíclicas que contienen en el anillo uno o más átomos

diferentes al carbono; como es el caso de las Benzazepinas, las cuales juegan un rol importante en la química heterocíclica, desde el punto de vista químico, biológico y biomedicinal.

Diversas investigaciones han revelado que particularmente las Benzazepinas y muchos de sus derivados presentan importantes propiedades fisiológicas, tales como, fuerte actividad como neurolépticos y neurotrópicos. Se encontraron algunos compuestos que presentan actividad como anti-VIH. Otros derivados tratan las enfermedades cardiovasculares, especialmente la hipertensión y glaucoma, se usan como agentes anti arrítmicos, como sustancias que actúan en el sistema nervioso central o se recomienda para el tratamiento de desórdenes estomacales (Kouznetsov *et al.*, 2001).

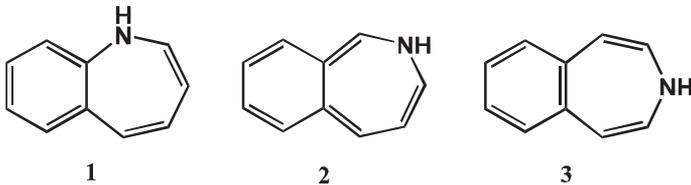
El desarrollo sintético de este tipo de sistemas de las Benzazepinas en sus diferentes isómeros se inició en 1960, con el descubrimiento de estos compuestos contenidos en metabolitos secundarios de alcaloides importantes, como por ejemplo, los alcaloides *Amarilidácea* y *Papaverácea*, lo que motivó al desarrollo de diferentes métodos de síntesis para la obtención de estos compuestos heterocíclicos y su aplicación en el tratamiento de enfermedades que afectan en un amplio rango a la humanidad, descubriendo de esta manera compuestos que pudieron ser patentados y hoy en día son ampliamente usados en el mercado farmacéutico. Esto ha conllevado a que en nuestros tiempos se sigan desarrollando nuevos métodos de síntesis que ofrezcan rutas más accesibles, materias primas de bajo costo, sean procesos rápidos, simples y en general más eficaces, para así avanzar en la creación de nuevos fármacos con potenciales propiedades biológicas que puedan curar o paliar las enfermedades que afectan enormemente a nuestra sociedad.

Desde el punto de vista del diseño de nuevos fármacos con actividad en el Sistema Nervioso Central, se ha visto que el uso de los sistemas 1-, 2- y 3-benzazepinas y compuestos análogos, está enfocado en la búsqueda de ligandos altamente selectivos que permitan caracterizar la farmacología de los cinco subtipos de receptores de la dopamina. Esto ha permitido mejorar el entendimiento de la etiología de los desordenes neurodegenerativos donde está involucrado el sistema Dopaminérgico, así como también, el desarrollo de mejores tratamientos medicinales.

En este trabajo son resumidos los métodos clásicos y organometálicos que han sido desarrollados para la obtención de estos sistemas heterocíclicos y se muestra su utilización en la actualidad en la obtención de derivados de gran importancia desde el punto de vista Sintético y Químico Medicinal. Evidenciándose, así mismo, la acción de las Benzazepinas como agentes Dopaminérgicos en el Sistema Nervioso Central y su uso como fármacos de gran consumo farmacéutico. Finalmente son mostrados los avances en el diseño y síntesis de un novel compuesto del tipo quinolínicco, análogo a los sistemas Benzazepinas, para la obtención de un agente con posible actividad dopaminérgica central.

1. Métodos de síntesis de las 1-,2-, y 3-benzazepinas

La fusión de un anillo de benceno al borde de los enlaces del tipo b, c y/o d del anillo de la azepina generan benzazepinas isoméricas, las cuales son: 1, 2, y 3, respectivamente (Kasperek, 1974).



1.1. Métodos tradicionales

Motivado a que las benzazepinas forman parte de los alcaloides *Amarilidácea* y *Papaverácea*, en 1960 se inició la búsqueda de las nuevas estrategias para la síntesis de las benzazepinas y sus derivados. A partir de aquí, se han venido desarrollando diferentes rutas sintéticas orientadas a la obtención de numerosos derivados de las benzazepinas con aplicaciones en la Química Medicinal principalmente.

El análisis de la estructura del anillo del sistema benzazepina en sus diferentes isómeros sugiere la existencia de dos rutas sintéticas generales: la primera consiste en la formación del enlace C-N por la formación del anillo intramolecular a partir del sustrato adecuado -benceno o-di-sustituido- y la segunda ruta consiste en un acoplamiento intramolecular C-C de los bencenos mono- y di-sustituidos.

1.1.1. Síntesis de las 1-,2-, y 3-Benzazepinas a través de los métodos de cierre de anillos con formación de un enlace C-N

Los métodos utilizados para el cierre de los anillos, en la síntesis de los derivados de las 1-,2-, y 3-benzazepinas que involucren la formación del enlace carbono-nitrógeno (figura 1), han empleado como materiales de partida sustratos tales como, los ácidos amino carboxílicos, los aminos haluros, los di-haluros, los di-nitrilos, los ácidos di-carboxílicos, y las di-amidas de los ácidos carboxílicos. Como se puede observar en la figura 1 la formación del enlace C-N ocurre a través de un proceso de anelación a partir del benceno o-di-sustituido.

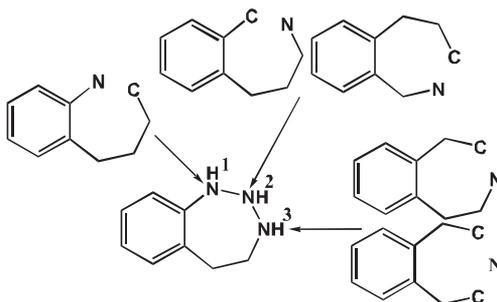
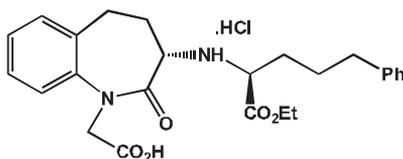


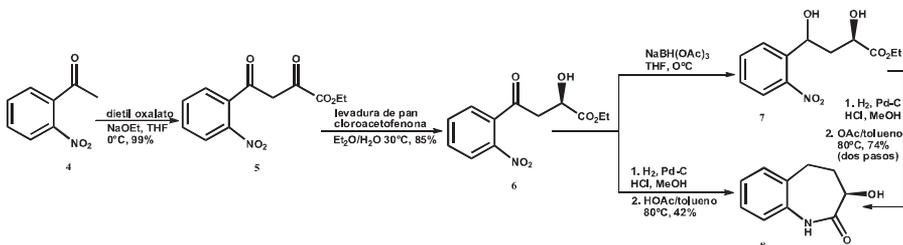
FIGURA 1. Cierres de anillo con formación del enlace C-N para la preparación de los sistemas 1-,2-, y 3-benzazepinas (Kasperek, 1974).

Las síntesis clásicas más utilizadas que involucren la formación del enlace C-N durante el proceso del cierre del anillo aplicadas en las 1, 2 y 3-Benzazepinas (Kasperek, 1974) siguen siendo empleadas en la actualidad para la obtención de derivados de gran importancia.

En los últimos años, se implementó la síntesis enantioselectiva para el desarrollo y producción del Benazepril HCl 9, considerado como un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).



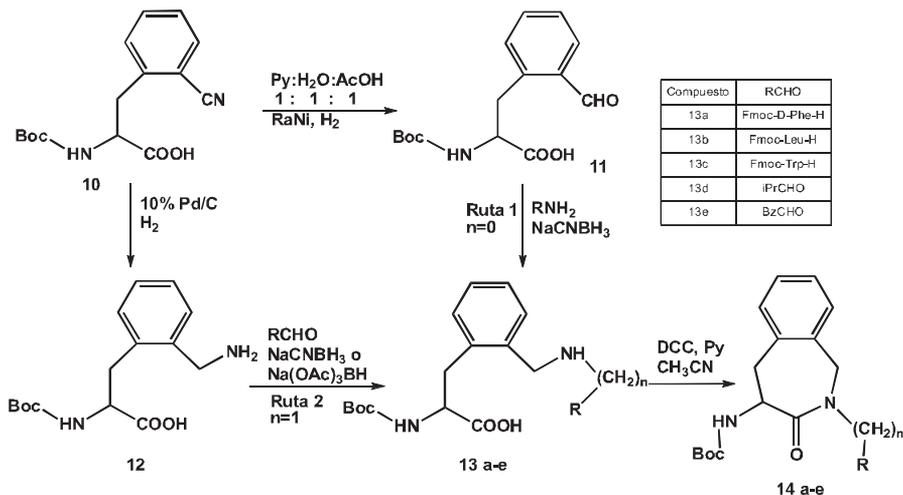
Parte de su síntesis se muestra en el esquema 1, en donde el compuesto 1H-benzazepin-2-ona **8**, es considerado como el intermediario clave en esta ruta sintética. Se procede a la síntesis del intermediario clave a través de dos vías. En ambas vías de esta ruta de reacción se da la posterior formación del anillo en medio ácido (Chang y Yang, 2003).



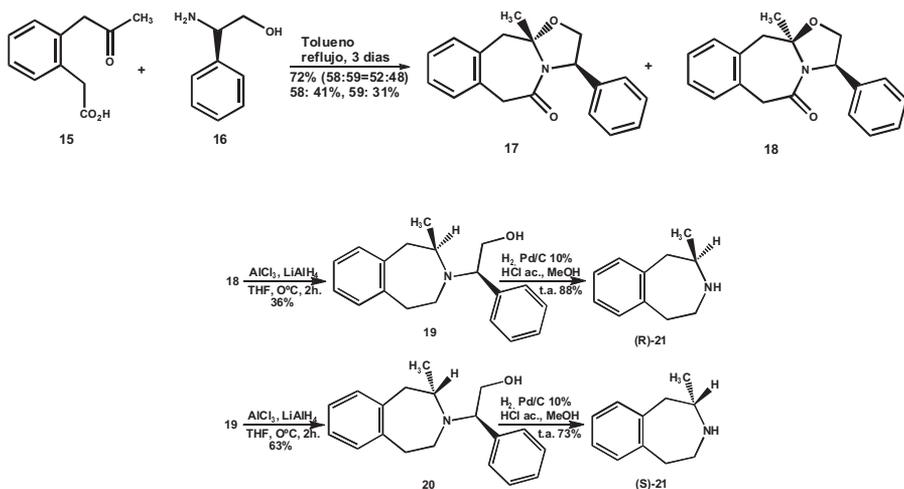
ESQUEMA 1. Síntesis de la 1H-benzazepin-2-ona. Intermediario clave en la síntesis del Benzapril HCl (Chang y Yang, 2003).

En la síntesis de las 4-amino-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepina-3-onas 2-sustituidas se consideró como intermediario clave el compuesto 13. Esta se inicia a partir del compuesto 10 a través de dos rutas sintéticas, como se muestra en el esquema.

El cierre intramolecular del anillo para la formación de la lactama de 7 miembros se logró empleando DCC y piridina en acetonitrilo (Rompae *et al.*, 2003).



Por su parte en la síntesis de las tetrahidro-3-benzazepinas con sustituyentes en diferentes posiciones del anillo azepina y enantioméricamente puras, se ha desarrollado un novedoso y eficiente método de síntesis asimétrica relativamente corto. Con fines químico medicinales en la búsqueda de un novedoso antagonista de los receptores del NMDA (Receptores del ácido glutámico, conocido neurotransmisor excitatorio sobre el Sistema Nervioso Central). Esta síntesis se inicia con la reacción entre el compuesto ceto ácido **15** con el (R)-fenilglicinol **16** para obtener las lactamas tricíclicas diastereoméricas **17** y **18** en un solo paso. Realizando posteriormente los pasos de síntesis necesarios para obtener los compuestos resueltos quiralmente ((R)-**21** y (S)-**21** con excelentes rendimientos (Husain *et al.*, 2008).



1.1.2. Síntesis de las 1-,2-, y 3-Benzazepinas a través de los métodos de cierre de anillo con formación de un enlace C-C

La formación del enlace carbono-carbono en la construcción de los anillos de siete-miembros se muestra en la figura 2. Los diferentes métodos tales como, las reacciones de: Friedel-Crafts, Dieckmann, α,α,α -hidroxi-cetonas, condensaciones aldólicas, Bischler-Napieralski, Vilsmeier, y del tipo Pictet-Spengler, involucran la formación de este nuevo enlace carbono-carbono para la síntesis de las benzazepinas.

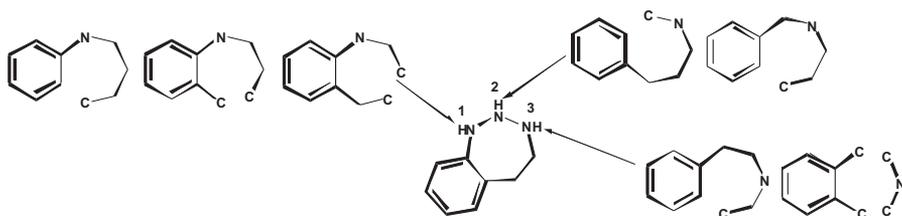
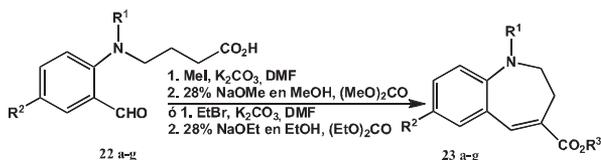


FIGURA 2. Cierres de anillo con formación del enlace C-C para la preparación de los sistemas 1-, 2-, y 3-benzazepinas (Kasperek, 1974).

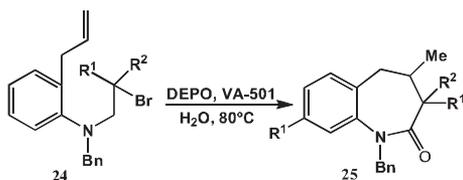
En la búsqueda de una nueva terapéutica orientada hacia la lucha del HIV-1 se ha desarrollado una nueva estrategia sintética para la construcción de la 1-benzazepina **23**.



Comp.	R ¹	R ²	R ³	Rend. (%)
23a	<i>n</i> -Bu	Br	Me	81
23b	<i>i</i> -Pr	Br	Et	74
23c	ciclohexil	Br	Et	44
23d	Alil	Br	Me	73
23e	2-MeO	Br	Et	93
23f	Me	H	Et	74
23g	Me	NO ₂	Et	72

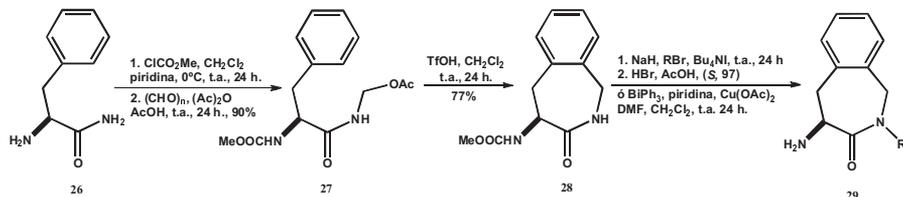
El paso clave de esta estrategia sintética es el empleo de una condensación intramolecular tipo Dieckman, para obtener las 1-benzazepinas **23a-g** en excelentes rendimientos (Ikemoto *et al.*, 2004).

Por otro lado para la construcción de las lactamas de siete miembros contenidas en las 1-benzazepinonas **25**, su formación se realiza a través de la producción de los radicales libres, al emplear como precursores o fuentes de radicales libres los compuestos del fósforo como el *N*-etilpiperidina hipofosfito (EPHF) y el óxido dietilfosfina (ODEF). La importancia de este método consiste en el empleo de compuestos fosforados en la formación de anillos de siete miembros, siendo esta una nueva alternativa para sustituir los reactivos neurotóxicos por ejemplo, el hidruro de tributilestaño (HTBE) (Lang *et al.*, 2005).

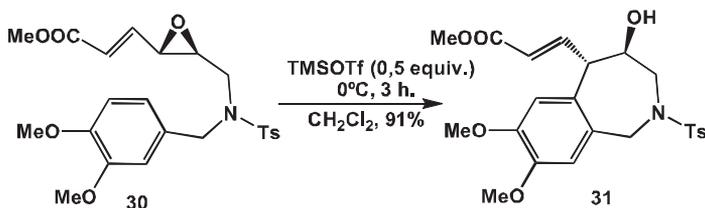


Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)
25a	Me	H	50-56
25b	Me	Me	39

Para la construcción del anillo de la azepina en la preparación de las 2-benzazepinonas, Diguarher *et al.* (2004) reportan una estrategia sintética. En esta síntesis la cetoxi metil amida **27**, es ciclada bajo catálisis ácida empleando el ácido trifluorometanosulfónico dando el compuesto **28**. Las posteriores reacciones de la N-alquilación y la desprotección del grupo carbamato produjeron las 4-amino-2-benzazepinonas **29** en excelentes rendimientos.

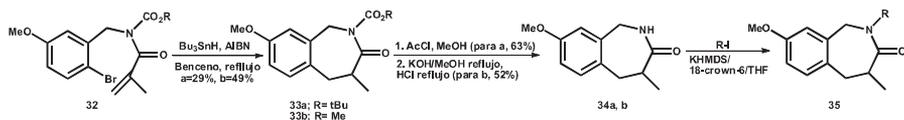


Los reportes de Nagumo *et al.* (2007) acerca de la reacción intramolecular del tipo Friedel-Crafts que permite la construcción de anillos de siete miembros no heterocíclicos al usar como sustratos los viniloxiranos unidos a un grupo éster en presencia de un ácido de Lewis como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, abren paso a su empleo para la síntesis de compuestos heterocíclicos como lo son las benzazepinas. Este nuevo método fue desarrollado para la construcción de la tetrahidro-2-benzazepina, partiendo del sustrato genérico, el viniloxirano **30** que por medio de una ciclización del tipo Friedel-Crafts intramolecular 7-*endo*, y empleando diferentes ácidos de Lewis, se logra obtener la tetrahidro-2-benzazepina **31**.



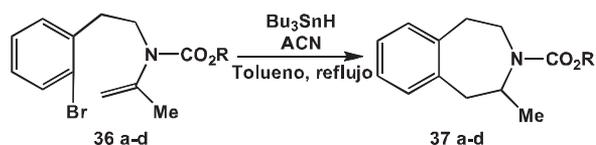
Para la síntesis de los derivados de las N-alquil-2-benzazepinas se procede con la ciclación selectiva del tipo 7-*endo* a través de una reacción vía radical libre con la generación de los radicales aril. En esta estrategia sintética se requiere la ciclación radical de N-boc-N-(2-bromo-5-metoxifenilmetil) metacrilamidas **32**, que se originó cuando se trató con el hidru-

ro de tributilestaño y el Azo bis (isobutironitrilo) (AIBN) para dar la 2-benzazepina *N*-protegida **33a, b**, en moderado rendimiento.



Seguidamente este intermediario clave fue sometido a sucesivos pasos de reacción para obtener las *N*-alquil-2-benzazepinas **35** en buenos rendimientos (Kamimura *et al.*, 2009).

En el estudio de la síntesis del sistema 3-benzazepina, también se ha desarrollado estrategias basadas en la ciclación de aril radicales.



Comp.	R	Rend. (%)
37a	H	72
37b	Me	56
37c	Et	79
37d	t-Bu	80

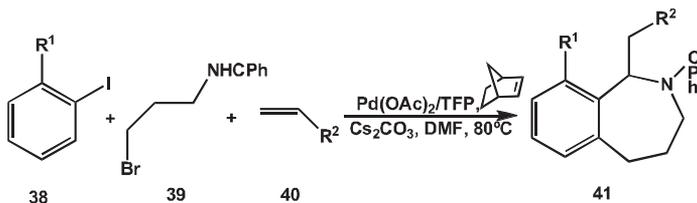
El iniciador hidruro de tributilestaño produce la formación de radicales libres promoviendo la ciclación de la enamida **36a-d**, observándose que la formación del producto de la ciclación 7-endo, la 3-benzazepina **37a-d**, estuvo favorecido sobre el proceso de ciclación 6-exo para la obtención de la isoquinolina, y muy bajo rendimiento del producto de la reducción fue obtenido. Asimismo por medio de este método se pueden construir anillos de siete miembros como las 2-benzazepinas, de forma selectiva y en buenos rendimientos (Taniguchi *et al.*, 2005).

1.2. Métodos organometálicos

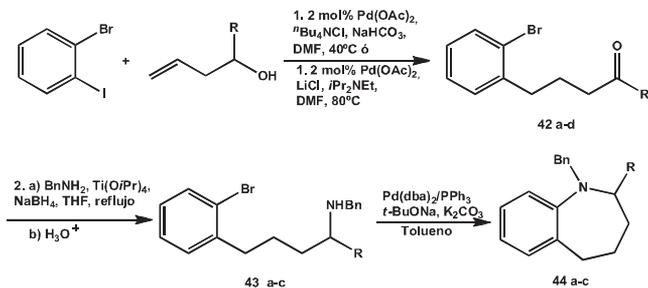
Las nuevas estrategias del químico orgánico están focalizadas hacia el diseño y desarrollo de nuevas tendencias y metodologías capaces de lograr las transformaciones químicas ya conocidas para que sean más simples, rápidas, económicas, biodegradables y en general que los procesos sean más eficaces. Es por ello que la síntesis orgánica confía cada día más en la química organometálica. Es bien conocido que la catálisis organometálica permite la formación del enlace carbono-carbono y del enlace carbono-heteroátomo. Estos son claves para la construcción de moléculas más

complejas. La utilización de los métodos organometálicos tales como: la reacción de Heck y sus modificaciones y la reacción de cierre de anillo por metátesis de olefinas (RCM), entre otras, en la construcción de los sistemas 1-, 2- y 3-benzazepinas, es de gran interés.

Ferraccioli *et al.* (2004) desarrollaron una nueva estrategia sintética para la síntesis de anticonvulsivantes derivados de las 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinas. Esta ruta sintética consiste en la combinación de una alquilación y alquenilación catalizada por paladio a través de la adición de aza-Michael. La síntesis consiste en una reacción de un solo paso con los tres compuestos como materiales de partida, para producir 1-sustituida tetrahidro-2-benzazepina ($R_1 = \text{Me, Et, iPr}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2t\text{-Bu, COMe}$) en rendimiento moderado (Ferraccioli *et al.*, 2002).



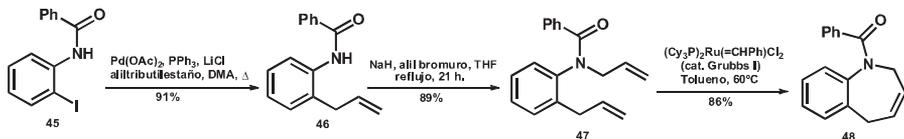
Qadir *et al.* (2003) describieron una ruta sintética por medio de la cual se puede obtener la 1-bencil-tetrahidro-1-benzazepinas y sus análogos con sustituyentes alquil y aril en la posición 2 del anillo alifático, que procede vía catalítica en presencia de paladio en dos de los tres pasos de la síntesis del anillo de siete-miembros. Para dar las 1-benzazepinas con buenos rendimientos.



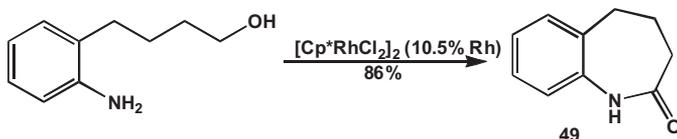
Comp.	R	Rend. (%)
44a	H	83
44b	Ph	60
44c	Me	67
44d	t-Bu	-

Qadir *et al.* (2005) empleando, en los pasos claves de formación de enlaces C-C, reacciones catalizadas por metales de transición como pala-

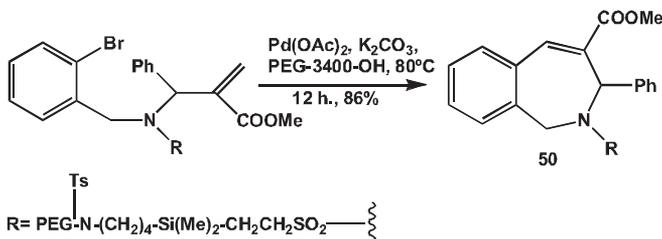
dio y rutenio dieron origen a la formación de derivados de 1-benzazepina. El cierre del anillo para obtener el derivado 1-benzazepina **48** en alto rendimiento, es a través de una anelación por metátesis de olefinas catalizada por rutenio empleando un catalizador Grubbs I.



Fujita *et al.* (2004) desarrollaron un nuevo sistema catalítico efectivo, basado en Rh (rodio) $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (Cp^* = pentametilciclopentadienil) para la lactamización de amino alcoholes. La reacción del *o*-aminofenilbutanol en la presencia de $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ y K_2CO_3 da origen a la formación de la tetrahidro-1-benzazepina en un 86% de rendimiento. Este representa uno de los nuevos métodos para la ciclación catalítica directa de estos sistemas.

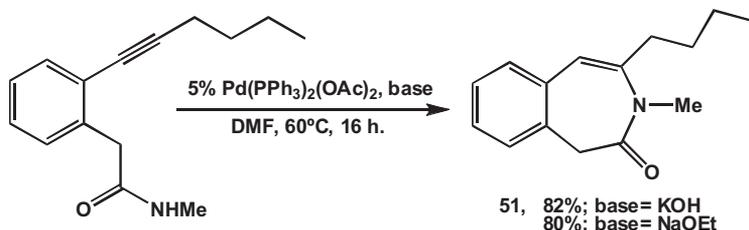


Ribiere *et al.* (2006) demostraron que la presencia de Polietilenglicol (PEG 3400) como soporte polimérico soluble para la síntesis eficiente de una serie de nuevas benzazepinas, ejerce una gran influencia en la selectividad de la reacción de Heck intramolecular.

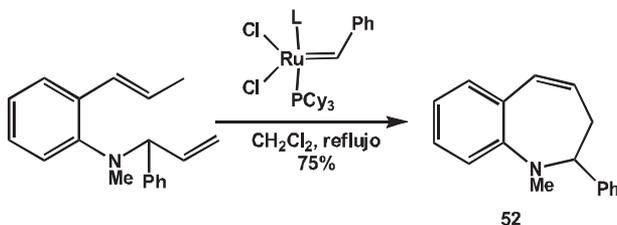


Esta reacción ocurre vía una reacción de Heck catalizada por paladio, a partir del amino éster alquilado para dar origen a la 2-benzazepina **50** con un 86% de rendimiento.

Yu *et al.* (2006) estudiaron la síntesis regioselectiva de 3-benzazepinonas a través de una hidroamidación intramolecular de acetilenos, catalizada por paladio. De esta manera se obtuvieron diferentes 3-benzazepin-2-onas con buenos rendimientos a partir de *o*-alquinil bencenoacetamidas.



Martínez-Estíbalz *et al.* (2007) describieron la síntesis de las 1-benzazepinas empleando la metátesis de olefinas (RCM) como paso clave, en presencia de los catalizadores Grubbs, para el cierre del anillo. Además se empleó como solvente el CH_2Cl_2 a 40°C por 48 horas. Los resultados obtenidos fueron óptimos y la benzazepina fue aislada con un 75% de rendimiento.



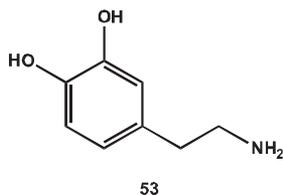
2. Aplicación de las benzazepinas en la química medicinal

2.1. Acción de las Benzazepinas como agentes Dopaminérgicos en el Sistema Nervioso Central

El sistema dopaminérgico juega un papel importante en la regulación neural del control motor, la cognición, la emoción y la función vascular (Schulze *et al.*, 2009). Además, la neurotransmisión mediada por la dopamina juega un papel significativo en varios desordenes psiquiátricos y neurológicos. Por esta razón existe un gran interés en dirigir las investigaciones

hacia el desarrollo de novedos compuestos que presenten actividad, bien sea, como antagonistas o agonistas, sobre los receptores de la dopamina (Cingolani *et al.*, 2001).

La dopamina **53** (DA), es un intermediario importante de la biosíntesis de las catecolaminas. Su función como neurotransmisor es de vital importancia en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Nogrody *et al.*, 1985), encontrándose en mayor proporción a nivel cerebral, en la sustancia negra, cuerpo estriado y núcleo del caudado, donde participa en una gran variedad de funciones que incluyen la actividad locomotora, la afectividad, la regulación neuroendócrina y la ingestión de agua y alimentos (Jackson *et al.*, 1994).



El papel que juegan los sistemas Dopaminérgicos en el SNC se ha convertido en tema de gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia y la dependencia a drogas como la anfetamina y la cocaína (Feldman *et al.*, 1997). De todas estas enfermedades, la más estudiada desde el punto de vista químico-medicinal, ha sido la enfermedad de Parkinson. Esta es producida por un incremento del dominio estriatal, originado por la degeneración del sistema dopaminérgico meso-estriatal, el cual se encarga de inhibir la actividad del cuerpo estriado (Fluckiger *et al.*, 1985).

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se pueden aplicar una serie de principios terapéuticos importantes, basados en el empleo de drogas que ayudan a restablecer el equilibrio. Las drogas principales influyen en la producción, acción, liberación y eliminación de la dopamina, mientras que otras bloquean la influencia de la Acetilcolina a nivel del cuerpo estriado, inhibiendo este antagonista fisiológico.

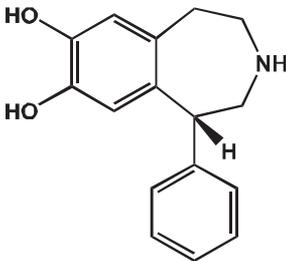
Sin embargo, estas terapias presentan efectos secundarios sobresalientes, en especial cuando se emplea la Levodopa o L-Dopa o algún ago-

nista dopaminérgico (Fluckiger *et al.*, 1985). Es por esto que un nuevo enfoque terapéutico es requerido para aliviar esta enfermedad.

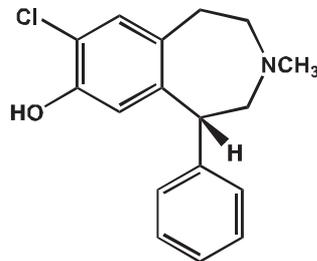
Con respecto a la hipótesis de la teoría dopaminérgica sobre la esquizofrenia, que relaciona ésta con un exceso de la actividad central neuronal dopaminérgica, se puede decir que la base fundamental de esta hipótesis consiste en que los efectos terapéuticos de la medicación antipsicótica se deben exclusivamente a la capacidad de estos medicamentos de bloquear los receptores dopaminérgicos centrales y reducir, por tanto, la transmisión dopaminérgica (Angel, 1997).

Los receptores dopaminérgicos han sido extensamente estudiados y gracias a los avances de la biología molecular y a los estudios farmacológicos, a partir del efecto de agonistas y antagonistas selectivos, se han identificado cinco subtipos, divididos farmacológicamente en dos clases. La familia de los receptores D_1 consiste en los receptores D_1 y D_5 , mientras que la familia de los D_2 incluye los subtipos D_2 , D_3 y D_4 (Haadsma-Svensson *et al.*, 2001; Collins *et al.*, 1998). La clasificación actual tiene su origen en la propuesta por Keabian y Calne (1979), (Zhou *et al.*, 1990; Andersen *et al.*, 1990; Del Torso *et al.*, 1989).

Uno de los aportes más sobresalientes e importantes en la búsqueda de drogas con un acción selectiva sobre el receptor D_1 de la DA, como agentes anti parkinsonianos, ha sido desarrollada y reportada con el sistema benzazepina, en particular el sistema 1-fenil-1H-3-benzazepina, siendo los dos primeros compuestos que mostraron tener una acción selectiva sobre el receptor D_1 (O'Boyle *et al.* 1989), el SKF 38393 (7,8-dihidoxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina) como un agonista parcial y el SCH 23390 (7-cloro-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-8-ol) como antagonista (Missale *et al.*, 1998).

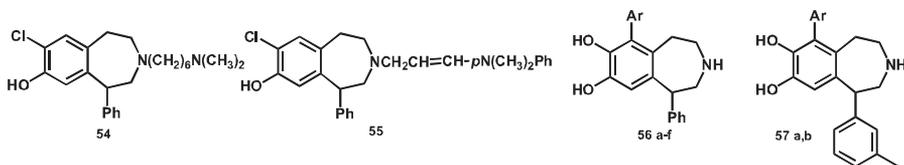


SKF 38393



SCH 23390

En la literatura se han reportado un gran número de 1-fenil-1H-3-benzazepina, análogos de estos fármacos selectivos. Estudios neuroquímicos y de la relación estructura química-actividad biológica de estos ligandos, sugiere que su actividad intrínseca puede depender de su estado conformacional o el sitio de unión con el que interactúan con el receptor. Existen marcadas diferencias en la forma de interactuar de estos ligandos, los cuales pueden conferir propiedades como agonistas, agonistas parciales o antagonistas.

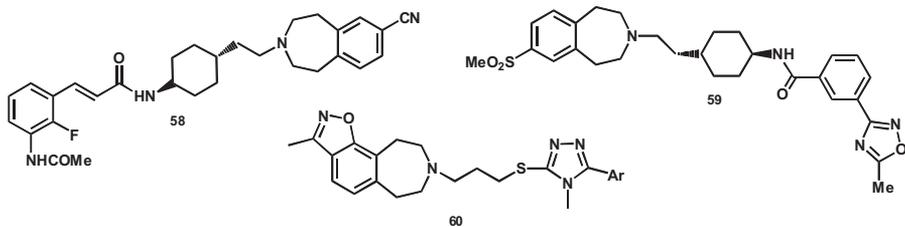


Algunos de los compuestos son (\pm)-7-cloro-8-hidroxi-3-[6-(*N,N*-dimetilamino)hexyl]-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina **54** (Kaiser y Jain, **1985**; Shah *et al.*, 1995), (\pm)-7-cloro-8-hidroxi-3-[4'-(*N,N*-dimetilamino)cinamil]-1-fenil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina **55** (Shah *et al.*, 1996) y una serie de 6-aryl-1-fenil-1H-3-benzazepina **56 a-f**, **57a,b** (Zhang *et al.*, 2008). Es importante señalar que todos estos compuestos o familias de compuestos mantienen la estructura base de los ligandos selectivos por excelencia para el receptor D_1 de la DA, siendo esta estructura base el farmacóforo dopaminérgico, necesario para impartir la actividad farmacológica deseada.

Por otro lado, los receptores D_3 se localizan abundantemente a nivel del sistema límbico y su bloqueo involucra una respuesta antipsicótica (Haadsma-Svensson *et al.*, 2001; Mach *et al.*, 2001), igualmente el bloqueo de los receptores D_2 a nivel del sistema límbico está asociado con una respuesta antipsicótica. Así, la acción selectiva de un nuevo compuesto en el sistema límbico sobre los receptores D_2/D_3 , como antagonista, daría lugar a potenciales terapias antipsicóticas efectivas para el tratamiento de enfermedades como la esquizofrenia y los procesos de refuerzo en el abuso de drogas.

Es por ello que en los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos que presentan actividad en el SNC como antagonistas selectivos del receptor D_3 de la DA, y muchos de estos fármacos presentan el núcleo

benzazepina como farmacóforo dopaminérgico, en particular el sistema tetrahydro-1H-3-benzazepina con sustituyentes en la posición 7 del anillo aromático como grupos CN o metil sulfoniloxi, así como también diferentes sustituyentes voluminosos sobre el grupo amino. Algunos de estos compuestos son una serie de derivados aril carboxamida 7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (Kanao *et al.*, 1982), donde el derivado 3-acetamido-2-fluorocinamida **58** (Austin *et al.*, 2000) presentó la más alta afinidad por el receptor D₃ y una selectividad por encima a la presentada por el receptor D₂. Otra familia de este tipo de compuestos, fueron diseñados y sintetizados en base a la actividad presentada por **58**. Esta es una serie de trans-3-(2-(4-((3-(3-(5-metil-1,2,3,4-oxadiazolil))-fenil) carboxamida) ciclohexil)etil)-7-metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina, donde el compuesto **59** (SB-414796) (Macdonald *et al.*, 2003) resultó ser un potente y selectivo antagonista del receptor D₃, con una alta biodisponibilidad oral y buena absorción en la barrera hematoencefálica (penetración al SNC) en la rata, además de mostrar un comportamiento característico de un eficaz antipsicótico atípico, al reducir preferencialmente la actividad de las células dopaminérgicas en el área ventral tegmental, comparada con la actividad ejercida a nivel de la sustancia negra (Macdonald *et al.*, 2003).



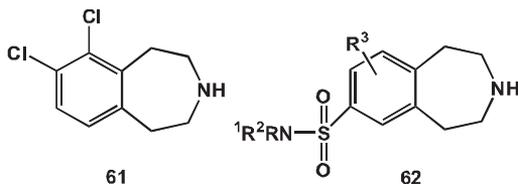
Con el propósito de incrementar la complejidad en los sistemas de benzazepinas, recientemente se realizó la síntesis y la evaluación farmacológica de una serie de noveles benzazepinas fusionadas similares a **60** ([g]-fusionadas y hetero-fusionadas), las cuales fueron diseñadas y sintetizadas con el fin de proporcionar una actividad antagonista selectiva sobre el receptor D₃ de la DA. De esta forma la sustitución de la benzazepina con estructuras más complejas, como los anillos tricíclicos obtenidos, presenta ventajas y no afecta la actividad en términos de la afinidad sobre el receptor D₃, ni la selectividad en comparación con el receptor D₂. Así como también presentaron buenas propiedades fármaco cinéticas y bue-

na absorción en la barrera hematoencefálica (penetración al SNC) en la rata. Estas investigaciones han contribuido de manera significativa en el estudio de la naturaleza del receptor D_3 , además de permitir la creación de nuevos antagonistas selectivos sobre este receptor (Micheli *et al.*, 2008).

Por otro lado se ha encontrado que la serotonina juega también un papel preponderante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica al ser inhibida a nivel central, el aumento de la serotonina inhibe la liberación de la dopamina a nivel de los ganglios basales mediante las conexiones axo axónicas a través de los receptores $5HT_{2A}$. Al antagonizar los receptores de la serotonina ($5HT_{2A}$) en este nivel se observa un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado y en la corteza prefrontal, lo que trae como consecuencia una disminución de los efectos extrapiramidales ocasionados por los antipsicóticos convencionales (Seeger *et al.*, 1995). También es conocido que la activación de los receptores $5HT_{1A}$ incrementa la liberación cortical de dopamina a nivel de la corteza prefrontal (Rollema *et al.*, 2000).

En los últimos años se han realizado esfuerzos significativos y se han obtenido grandes avances en la búsqueda de un potente y selectivo agonista del receptor $5-HT_{2C}$ de la serotonina, estas investigaciones han estado inclinadas hacia la síntesis de una serie de nuevos derivados del sistema benzazepina, particularmente derivados de las 3-benzazepinas. Una de estas series ha sido reportada por Shimada *et al.* (2008), donde una familia de nuevos derivados de las 3-benzazepinas fueron sintetizados y los estudios de relación estructura-actividad biológica fueron realizados. Es importante destacar que el receptor $5-HT_{2C}$ es de gran interés debido a su gran potencial en la terapia de enfermedades como la obesidad, desórdenes compulsivos obsesivos y la disfunción sexual.

En esta serie el compuesto 6,7-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina **61** mostro una buena afinidad y selectividad sobre el receptor $5-HT_{2C}$ como agonista, por encima de la presentada sobre $5-HT_{2A}$ y $5-HT_{2B}$.

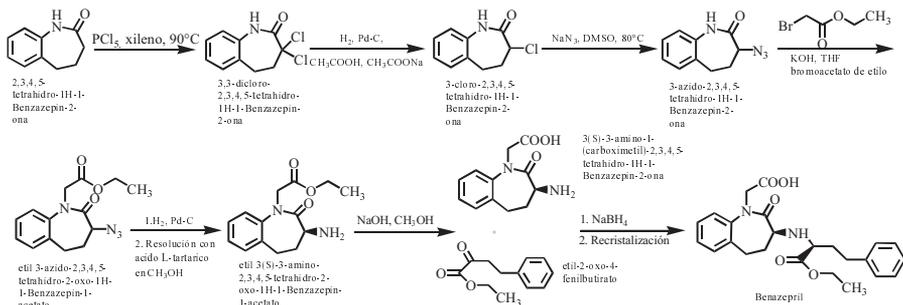


En años recientes Fish *et al.* (2009) reportan una novedosa serie de compuestos, los 7-sulfonamido-3-benzazepina **62** como potentes agonistas del receptor 5-HT_{2C}, donde la apropiada sustitución del grupo amino con el sustituyente sulfonamida promueve compuestos que resultaron ser potentes agonistas del 5-HT_{2C}, con mínima activación de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}.

2.2. Fármacos más usados de las benzazepinas (patentes)

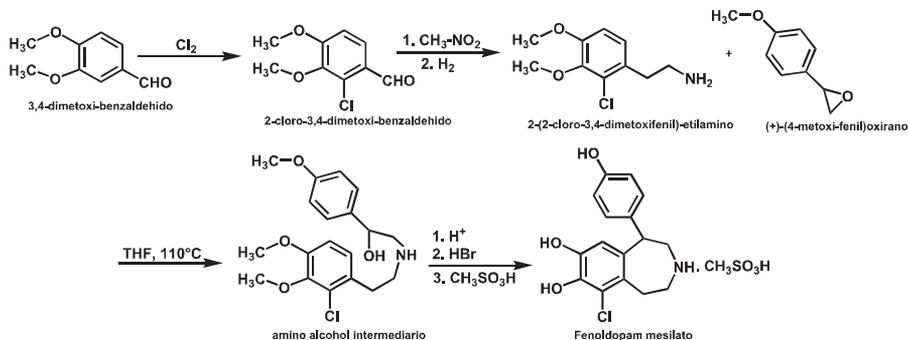
En el mercado existen dos fármacos que son derivados de los sistemas de las benzazepinas, y de gran importancia como hipertensivos principalmente, además de presentar otras actividades farmacológicas de amplio uso.

Uno de estos fármacos es el Benazepril (es un derivado del sistema 1-benzazepina). Este medicamento es administrado como antihipertensivo, en la insuficiencia cardiaca congestiva y la insuficiencia renal crónica, ya que es un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). En el esquema 2 se muestra la síntesis de este fármaco que ha sido patentada. Como se hizo referencia anteriormente en la síntesis tradicional del sistema 1-benzazepina, en los años recientes se ha reportado una novedosa estrategia de síntesis del Benazepril HCl, el cual fue obtenido en buen rendimiento y con alta pureza diastereomérica.



ESQUEMA 2. Ruta de síntesis patentada para la producción de Benazepril (Kleeman y Engel, 2001).

Otro fármaco de gran consumo a nivel farmacéutico es el Fenoldopam, esquema 3, comercializado como Corlopam. Este es un derivado de las 3-benzazepinas, una droga sintética que actúa como un agonista selectivo parcial débil sobre los receptores D_1 de la DA a nivel periférico. Su acción está mediada por la activación de los receptores D_1 a nivel periférico, causando una vasodilatación arterial lo que permite la disminución de la presión arterial.



ESQUEMA 3. Ruta de síntesis patentada para la producción de Fenoldopam (Kleeman y Engel, 2001).

2.3. Diseño y síntesis de un novel compuesto análogo a los sistemas benzazepinas con posible actividad dopaminérgica central

Tomando en consideración lo antes expuesto y al realizar una revisión exhaustiva en este tópico, se encontró que las cetonas tricíclicas del tipo quinolínicos, análogas a los sistemas Benzazepinas no han sido desarrolladas en el campo de la Química Medicinal, para la obtención de un compuesto con actividad en el sistema dopaminérgico.

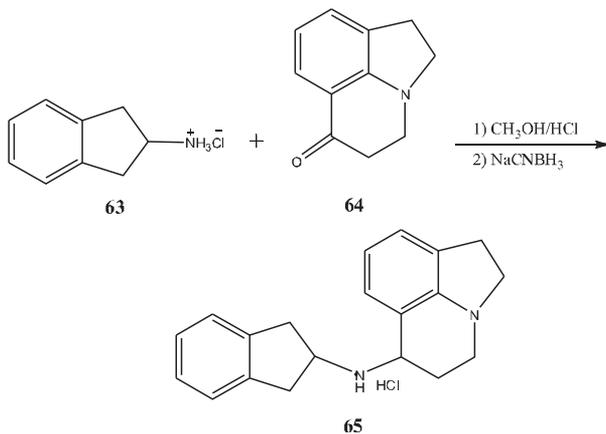
Basados en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad dopaminérgica central, se ha diseñado y sintetizado el derivado de la lolidina el clorhidrato de (6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina)) **65** (Ramírez y Angel, 2010), con el propósito de obtener un novel agente con actividad dopaminérgica central, capaz de aliviar algunas de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y las adicciones a las drogas.

Este compuesto fue sintetizado a través de las estrategias empleadas en la síntesis orgánica clásica y heterocíclica. Se escogió como intermedia-

rio clave, el compuesto 5-cetilololidina (6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-2H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina) **64**, y su síntesis se realizó siguiendo el procedimiento reportado por Rapoport y Pasky (1956), Angel (1993), Rapoport y Tretter (1957).

La ruta sintética para la obtención del producto final clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina) **65** se muestra en la Figura 3. Esta síntesis se llevó a cabo bajo las condiciones de la reacción de aminación reductiva, en presencia de la amina **63**, empleando NaBH_3CN en MeOH y produjo el compuesto final **65**. Para lograr obtener este producto, fue necesario considerar la resonancia que ocurre dentro de la molécula de la cetona **64**, entre las funciones amina y cetona, haciendo que la molécula se comporte débilmente básica y sea sólo extraída en soluciones acuosas ácidas. Es importante señalar que con este comportamiento es imposible generar las sales picrato o clorhídrica.

Basándonos en estas consideraciones, fue necesario emplear condiciones fuertemente ácidas, (HCl concentrado a un pH 2-3), con el fin de lograr la formación de la sal clorhídrica, para inactivar el par de electrones libre de la amina y así, evitar la formación de la especie no reactiva y desplazar el equilibrio hacia la forma reactiva de la cetona.



Conclusión

Los modelos de síntesis tradicionales han permitido desarrollar estrategias capaces de obtener un gran número de nuevos compuestos orgánicos.

cos aplicados en la química medicinal, en la química industrial y en la farmacología. En la actualidad esta búsqueda apunta hacia el desarrollo de nuevos métodos sintéticos eficientes, versátiles y económicos para lograr una mejor optimización en este campo de la ciencia y tecnología. Es por ello que la síntesis orgánica confía cada día más en la química organometálica, donde el uso de catalizadores metálicos permite la construcción de moléculas más complejas, haciendo posible la obtención de potenciales fármacos y el desarrollo de nuevas tecnologías.

Los avances en la síntesis de los sistemas 1-,2- y 3-Benzazepinas han permitido que estos compuestos y sus derivados, sean actualmente dianas farmacológicas en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, como sustancias que actúan en el sistema nervioso central, donde está involucrado el sistema Dopaminérgico. Así mismo los derivados de los sistemas 1- y 3-Benzazepinas son fármacos de gran consumo a nivel farmacéutico para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, tal como la hipertensión.

Motivados hacia la búsqueda de nuevos compuestos con actividad dopaminérgica central, se ha diseñado y sintetizado el derivado de la lilolidina el clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) **65**, como novel agente con posible actividad dopaminérgica central.

Agradecimientos

Estamos complacidos por el apoyo financiero a través de los proyectos: LUZ-ONCTI N^o -CO 0026-08 (Pescamarca), Condes-LUZ Grant N^o CC-0268-10 y el Financiamiento de Proyectos por la División de Investigación (FDI N^o 01-2011).

Referencias

- Andersen, P. H.; Gingrich, J. A.; Bates, M. D.; Dearry, A.; Falardeau, P.; Senogles, S. E. (1990). "Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/ D2 classification", *Trends Pharmacol Sci*, 11, 231-236.
- Angel G., J. E. (1993). "Síntesis de Aminotetralinas y Aminoindanos rígidos con posible Actividad Dopaminérgica", Tesis Doctoral, Universidad Central de Venezuela.

- Angel Guío, J. E. (1997). "Síntesis del Compuesto Bromhidrato del N-[(3,4-dihidroxi-fenil)-1-metil-etil]-4,5-dihidroxi-2-aminoindano con Posible Actividad Dopaminérgica", Trabajo de Ascenso categoría Asociado., Dpto. de Química-FEC. LUZ.
- Austin, N. E.; Avenell, K. Y.; Boyfield, I.; Branch, C. L.; Hadley, M. S.; Jeffrey, P.; Johnson, C. N.; Macdonald, G. J.; Nash, D. J.; Riley, G. J.; Smith, A. B.; Stemp, G.; Thewlis, K. M.; Vong, A. K. K.; Wood, M. (2000). "Novel 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepines with High Affinity and Selectivity for the Dopamine D₃ Receptor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2553-2555.
- Chang, C. Y.; Yang, T. K. (2003). "Asymmetric synthesis of ACE inhibitor-Benazepril HCl via a bioreductive reaction", *Tetrahedron: Asymm.*, 14, 2239-2245.
- Cingolani, G. M.; Stefano, A. D.; Napolitani, F.; Mosciatti, B.; Giorgioni, G.; Cinnone, N.; Brunetti, L.; Luisi, G.; Michelotto, B.; Orlando, G.; Costa, B.; Lucacchini, A.; Martini, C.; Claudi, F. (2001). "Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 5-Hydroxy- and 5,6-dihydroxy-1,2,3,7,12,12a-hexahydrobenzo[5,6]cyclohepta[1,2,3-ij] hevioural derivatives as dopamine receptor ligands", *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 1447-1458.
- Collins, I.; Rowley, M.; Davey, W. B.; Emms, F.; Marwood, R.; Patel, S.; Flecher, A.; Ragan, I. C.; Leeson, P. D.; Scott, A. L.; Broten, Th. (1998). "3-(1-Piperazinyl)-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazoles: high affinity ligands for the human dopamine D₄ receptor with improved selectivity over ion channels", *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 743-753.
- Del Torso, R.; Sommer, B.; Ewertt, M.; Herb, A.; Pritchett, D. B.; Bach, A. (1989). "The dopamine D₂ receptor: two molecular forms generated by alternative splicing", *EMBO J.*, 8, 4025-4034.
- Diguarher, T. L.; Ortuno, J. C.; Shanks, D.; Guilbaud, N.; Pierre, A.; Raimbaud, E.; Fauchère, J. L.; Hickman, J. A.; Tucker G. C.; Casara, P. J. (2004). "Synthesis of N,N'-disubstituted 3-aminobenzo[c] and [d]azepin-2-ones as potent and specific farnesyl transferase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 767-771
- Feldman, R. S.; Meyer, J. S.; Quenzer, L. F. (1997). "Principles of Neuropsychopharmacology", Sunderland, *Sinauer*, 277-344.
- Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Catellani M. (2004). "Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepines combining sequential palladium-catalysed ortho alkylation/vinylation with aza-Michael addition reactions", *Tetrahedron Lett.*, 45, 6903-6907.

- Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Catellani, M. (2002). "Palladium-Catalyzed Cyclization of *N-n*-Butyl, *N*-(*o*-Iodobenzyl)-3-butenamides: Six- versus Seven- and Eight-membered Ring Formation", *Synlett.*, 1860-1864.
- Fish, P. V.; Brown, A. D.; Evrard, E.; Roberts, L. R. (2009). "7-Sulfonamido-3-benzazepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists: Hit-to-lead optimization", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1871-1875.
- Fluckiger, E.; Muller, E. E.; Thorner, M. L. (1985). "Basic and Clinical Aspects of Neuroscience", Springer Sandoz Advanced Texts, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, Tokyo, 13.
- Fujita, K. I.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. (2004). "Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered Ring Lactams by Cp*Rh Complex-Catalyzed Oxidative N-Heterocyclization of Amino Alcohols", *Org. Lett.*, 6, 2785-2788.
- Haadsma-Svensson, S. R.; Cleek, K. A.; Dinh, D. M.; Duncan, J. N.; Hebert, C. L.; Huff, R. M.; Lajiness, M. E.; Nichols, N. F.; Smith, M. W.; Svensson, K. A.; Zaya, M. J.; Carlsson, A.; Lin Ch. H. (2001). "Dopamine D₃ Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-*N*-alkyl- and *N*-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans", *J. Med. Chem.*, 44, 4716-4732.
- Husain, S. M.; Fröhlich, R.; Wünsch, B. (2008). "A very short asymmetric synthesis of enantiomerically pure methyl substituted tetrahydro-3-benzazepines", *Tetrahedron: Asymm.*, 19, 1613-1616.
- Ikemoto, T.; Ito, T.; Nishiguchi, A.; Tomimatsu K. (2004). "Facile synthesis of 7-10 membered rings by intramolecular condensation using dialkylcarbonate as solvent", *Tetrahedron Lett.*, 45, 9335-9339.
- Jackson, D. M.; Westlind-Danielsson, A. (1994). "Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects", *Pharmacol. Ther.*, 64, 291-369.
- Kaiser, C.; Jain, T. (1985). "Dopamine Receptors: Functions, Subtypes and Emerging Concepts", *Med. Res. Rev.*, 5, 145-229.
- Kamimura, A.; So, M.; Kuratani, T.; Matsuura, K.; Inui, M. (2009). "An efficient preparation of *N*-alkyl-2-benzazepine derivatives and investigation of their biological activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 3193-3195.
- Kanao, M.; Hashizume, T.; Ichikawa, Y.; Irie, K.; Satoh, Y.; Isoda, S. (1982). "Spasmolytic Agents. I. Aminoalcohol Esters having a Phenethylamine-Like Moiety", *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 180-188.
- Kasperek, S. (1974). "1-, 2-, and 3-Benzazepines", *Adv. Heterocycl. Chem.*, 17, 45-98.

- Kebabian, J. W.; Calne, D. B. (1979). "Multiple receptors for dopamine", *Nature*, 277, 93-96.
- Kleeman, A.; Engel, J. (2001). *Pharmaceutical Substances, Synthesis, Patents, Applications*, 4th Edition, Thieme Stuttgart. New York, pp. 189, 844.
- Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C. (2001). "Synthesis and Applicability of Partially Reduced 2- Benzazepines", *Curr. Org. Chem.*, 5, 519-551.
- Lang, S.; Corr, M.; Muir N.; Khan, T. A.; Schönebeck, F.; Murphy, J. A.; Payne, A. H.; Williams, A. C. (2005). "First organophosphorus radical-mediated cyclisationsto afford medium-sized rings: eight-membered lactones and seven- and eight-membered lactams", *Tetrahedron Lett.*, 46, 4027-4030.
- Macdonald, G. J.; Branch, C. L.; Hadley, M. S.; Johnson, C. N.; Nash, D. J.; Smith, A. B.; Stemp, G.; Thewlis, K. M.; Vong, A. K. K.; Austin, N. E.; Jeffrey, P.; Winborn, K. Y.; Boyfield, I.; Hagan, J. J.; Middlemiss, D. N.; Reavill, C.; Riley, G. J.; Watson, J. M.; Wood, M.; Parker, S. G.; Ashby Jr., C. R. (2003). "Design and Synthesis of *trans*-3-(2-(4-((3-(3-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazolyl)) phenyl)carboxamido)cyclohexyl)ethyl)-7-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3 benzazepine (SB-414796): A Potent and Selective Dopamine D₃ Receptor Antagonist.", *J. Med. Chem.*, 46, 4952-4964.
- Mach, H.; Yunsheng, H.; Luedtke, R. R.; Freeman, R.; Wu, L. (2001). "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Naphthamides as Dopamine D₃ Receptor Ligands", *J. Med. Chem.*, 44, 1815-1826.
- Martínez-Estíbalez, U.; Sotomayor, N.; Lete, E. (2007). "Pd-catalyzed arylation/ring-closing metathesis approach to azabicycles", *Tetrahedron Letters.*, 48, 2919-2922.
- Micheli, F.; Bonanomi, G.; Braggio, S.; Capelli, A. M.; Damiani, F.; Fabio, R. D.; Donati, D.; Gentile, G.; Hamprecht, D.; Perini, O.; Petrone, M.; Tedesco, G.; Terreni, S.; Worby, A.; Heidbreder, C. (2008). "New fused benzazepine as selective D₃ receptor antagonists. Synthesis and biological evaluation. Part 2: [g]-Fused and hetero-fused systems", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 908-912
- Missale, C.; Russel, N. S.; Robinson, S. W.; Jaber, M.; Caron, M. G. (1998). "Dopamine receptors: from structure to function", *Physiol. Rev.*, 78, 189-225.
- Nagumo, S.; Mizukami, M.; Wada, K.; Miura, T.; Bando, H.; Kawahara, N.; Hashimoto, Y.; Miyashita, M.; Akita H. (2007). "Novel construction of hydro-2-benzazepines based on 7-endo selective Friedel-Crafts-type reaction of vinyloxiranes", *Tetrahedron Lett.*, 48, 8558-8561.
- Nogrady, T. (1985). "A Biochemical Approach", *Med. Chem.*, Concordia University Montreal. N. Y. Oxford. Oxford University Press, 161.

- O'Boyle, K. M.; Gaitanopoulos, D. E.; Brenner, M.; Waddington J. L. (1989). "Agonist and Antagonist Properties of Benzazepine and Thienopyridine Derivatives at the D₁ Dopamine Receptor", *Neuropharmacology*, 28, 401-405.
- Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; White, A. J. P.; Hii, K. K.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. (2005). "Conformation Analyses, Dynamic Behavior and Amide Bond Distortions of Medium-sized Heterocycles. 1. Partially and Fully Reduced 1-Benzazepines", *J. Org. Chem.*, 70, 1545-1551.
- Qadir, M.; Priestley, R. E.; Rising, T. W. D. F.; Gelbrich, T.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Sheldrake, P. W.; Whittall N., Hii, K. K. (2003). "Synthesis of 2-substituted 1-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines by palladium catalysis. Observation of a competitive α -hydride elimination pathway", *Tetrahedron Lett.*, 44, 3675-3678.
- Ramírez, M. M.; Angel G., J. E. (2010). "Síntesis de noveles compuestos: derivados de la quinolina y lilolidina con posible actividad dopaminérgica central y la evaluación farmacológica de los indoles fusionados", Trabajo de Investigación de la Becaria Académica., Dpto. de Química-FEC. LUZ.
- Rapoport, H.; Pasky, J. Z. (1956). "2,2a,3,4-Tetrahydro-1H-cyclopent[cd]indene", *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 3788-3792.
- Rapoport, H.; Tretter, J. (1957). "1-Ketolilolidine and some of its reactions", *Department of Chemistry, University of California, Berkeley*, 23, 248-251.
- Ribiere, P.; Declerck, V.; Nedellec, Y.; Yadav-Bhatnagar, N.; Martinez, J.; Lamaty, F. (2006). "Synthesis of novel poly(ethylene glycol) supported benzazepines: the crucial role of PEG on the selectivity of an intramolecular Heck reaction", *Tetrahedron*, 62, 10456-10466.
- Rollema, H. (2000). "5HT_{1a} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex", *Biological Psychiatry.*, 48, 229-237.
- Rompaey, K. V.; den Eynde, I. V.; Kimpeb, N. D.; Tourwe, D. (2003). "A versatile synthesis of 2-substituted 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepine-3-ones", *Tetrahedron*, 59, 4421-4432.
- Schulze, M.; Müller, F. K. U.; Mason, J. M.; Görls, H.; Lehmann, J.; Enzensperger, C. (2009). "Dibenzazecine scaffold rebuilding– Is the flexibility always essential for high dopamine receptor affinities?", *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6898-6907.
- Seeger, T. F.; Seymour, P. A.; Schmidt, A. W.; Zorn, S. H.; Schulz, D. W.; Lebel, L. A.; McLean, S.; Guanowsky, V.; Howard, H. R.; Lowe, J. A. (1995). "Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine

- and serotonin receptor antagonist activity", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275, 101-13.
- Shah, J. H.; Izenwasser, S.; Geter-Douglass, B.; Witkin, J. W.; Newman, A. H. (1995). "(+/-)-(Aminoalkyl)benzazepine Analogs: Novel Dopamine D1 Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, 38, 4284-4293.
- Shah, J. H.; Kline, R. H.; Geter-Douglass, B.; Izenwasser, S.; Witkin, J. M.; Newman, A. H. (1996). "(±)-3-[4-(N,N-Dimethylamino)cinnamyl]benzazepine Analogs: Novel Dopamine D1 Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, 39, 3423-3428.
- Shimada, I.; Maeno, K.; Kondoh, Y.; Kaku, H.; Sugawara, K.; Kimura, Y.; Hatanaka, K.; Naitou, Y.; Wanibuchi, F.; Sakamoto, S.; Tsukamoto, S. (2008). "Synthesis and structure-activity relationships of a series of benzazepine derivatives as 5-HT_{2C} receptor agonists", *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 3309-3320.
- Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. (2005). "7-endo Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides Leading to 3-Benzazepines: Concise Construction of a Cephalotaxine Skeleton", *J. Org. Chem.*, 70, 1922-1925.
- Yu, Y.; Stephenson, G. A.; Mitchell, D. (2006). "A regioselective synthesis of 3-benzazepinones via intramolecular hydroamidation of acetylenes", *Tetrahedron Lett.*, 47, 3811-3814.
- Zhang, J.; Chen, X.; Yu, L.; Zhen, X.; Zhang, A. (2008). Synthesis of 6-substituted 1-phenylbenzazepines and their dopamine D1 receptor activities", *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 9425-9431.
- Zhou, Q. Z.; Grandy, D. K.; Thambi, L.; Kushner, J. A.; Van Tol, H. H. M.; Cone, R. (1990). "Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors", *Nature*, 347, 76-80.