薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (3) 249-255 (1985)

2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione 並びにその誘導体の抗炎症、
鎮痛及び解熱作用

山原 條二,* 沢田 徳之助, 藤村 一, 岡本 正夫
京都薬科大学

Anti-inflammatory, Analgesic Properties and Antipyretic
Action of 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-
1,3-dione and Its Derivatives

JOHJI YAMAHARA,* TOKUNOSUKE SAWADA, HAJIME FUJIMURA,
and MASAO OKAMOTO

Kyoto Pharmaceutical University, 5 Misasagi Nakauchi-cho,
Yamashina-ku, Kyoto, 607, Japan

(Received September 28, 1984)

The analgesic and sedative effects of tetrahydropalmatine, tetrahydroberberine and tetrahydroisoquinoline derivatives have been recognized. In order to discover new derivatives of tetrahydroisoquinoline with pharmacological properties similar to tetrahydropalmatine and with a simpler, easily synthesizable structure, several new derivatives of tetrahydroisoquinoline were synthesized. They were examined for their anti-inflammatory effect and analgesic effect in mice using Whittle's method and for their antipyretic effect in rats with endotoxin. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione was found to possess equally effective anti-inflammatory and analgesic properties as the reference drug, aminopyrine. It was found that this compound at 25 mg/kg, *p.o.* was as effective in its antipyretic action as aminopyrine at 100 mg/kg, *p.o.* Among other 13 new derivatives, 2-dimethylaminoethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione was also found to possess a similar degrees of anti-inflammatory and analgesic effect as aminopyrine.

Keywords—tetrahydroisoquinoline derivative; anti-inflammatory effect; analgesic effect; antipyretic effect; 2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione

Tetrahydroisoquinoline 誘導体である tetrahydropalmatine や tetrahydrocoptisine を含有する漢薬“延胡索”の薬理活性として鎮痛、鎮静、鎮座作用は種々報告されている。¹⁻⁵⁾ 著者らも黄連、黄柏に含有されている berberine を還元して得た tetrahydroberberine の中枢抑制作用⁶⁾ については報告している。そこで、tetrahydroisoquinoline 誘導体に関して tetrahydroberberine などよりも化学構造上、より簡単で合成可能な薬理活性を有する化合物を見出す目的で薬理活性未検討の種々の tetrahydroisoquinoline 誘導体 (Ia—n) を合成し、今回、抗炎症、鎮痛並びに解熱作用を指標に検討したのでその結果について報告する。

目的物 (Ia—n) のうち、2-amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione (In) は、Rosen ら⁷⁾ によって無水ホモフタル酸 (II) とヒドラジンとを酢酸中で 12 時間加熱することによって収率 40% で合成される。しかし、著者らは II とヒドラジンとを dimethylformamide (DMF) 中、130°C で 2 時間加熱することにより収率 71% で得ることが出来た。他の新規化合物 (Ia—n) は、ホモフタル酸類 (III)⁷⁻⁹⁾ または (III) を無水酢酸と処理して得られる無水ホモフタル酸類 (II)^{7,10)} に目的物 (I) に対応するジアミン類、ヒドラジン類あるいはパラアミノヒドロアトロパ酸をキシレンまたはトルエン中、ディーンスタークを付け数時間加熱するか、無溶媒中で熔融反応することにより容易に合成することが出来た (Chart 1)。

実験材料及び方法

Whittle 法及び解熱作用の検定法は既報⁶⁾に準じて検定した。すなわち Whittle 法は、1 群 10 匹の dd-K 系雄性マウス (体重 16—18 g) に被検薬物の 5% アラビアゴム末懸濁液とし経口投与後 60 分に Pontamine sky blue

Chart 1

TABLE I. Anti-inflammatory and Analgesic Properties of 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione, Its Derivatives and Aminopyrine

Compound and compounds' number	Analgesic effect inhibition (%)	Anti-inflammatory effect inhibition (%)
Control	0.0	0.0
Aminopyrine	44.9±3.4 ^{a)}	38.3±2.6 ^{a)}
Ia	44.7±2.0 ^{a)}	43.4±2.6 ^{a)}
Ib	20.2±3.1	8.4±1.1
Ic	58.3±2.0 ^{b)}	25.8±3.0
Id	0.0	51.0±1.4 ^{b)}
Ie	30.5±2.4	18.4±2.0
If	21.5±5.6	20.3±3.4
Ig	18.0±1.1	26.5±1.4
Ih	19.3±2.0	22.5±1.3
Ii	28.2±1.0	11.1±1.9
Ij	14.9±1.2	8.9±1.3
Ik	29.3±2.0	16.2±1.5
Il	25.6±3.0	7.4±1.0
Im	18.6±1.9	23.0±2.0
In	41.5±2.2 ^{b)}	56.1±2.1 ^{b)}

Significantly different from control at a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$. Aminopyrine was administrated *p.o.* (100 mg/kg). Ia—n was administrated *p.o.* (25 mg/kg).

(2% 生理食塩水, 0.1 ml/10 g, b.w.) を静脈内注射し, 同時に 1.0% 酢酸 (0.1 ml/10 g, b.w.) を腹腔内投与した. その 5 分後から 15 分間にわたりマウスにみられる writhing の回数を指標に鎮痛効果を判定した. また, 鎮痛効果判定終了後, 直ちに頸椎の脱臼により殺し開腹後腹部内壁を約 6 ml の蒸留水で洗い, 0.1 N NaOH 0.1 ml を加え正確に 10 ml としたのち 590 nm で吸光度を求め抗炎症効果を判定した.

解熱作用の検定には 1 群 10 匹の Wistar 系雄性ラット (体重 90—100 g) を用い, あらかじめ直腸体温を OMRON 320 型体温計で測定し, 約 36.5°C のもののみを選択し endotoxin (Difco, Lipopolysaccharide B) 150 mg/kg を皮下注射し, 5 時間後被検薬物を経口投与し, 以後 1 時間ごとに直腸体温を測定した. 尚, endotoxin

により約 1°C 発熱したラットを用いた。

統計処理

得られた結果は、平均値±標準誤差で表示し、有意差検定には、Student の t-検定を用いて検定した。

実験結果及び考察

Table I に示したように Ia 及び In は比較対照薬である aminopyrine とほぼ同等の抗炎症、鎮痛作用を示した。しかし、Ia 及び In のベンゼン環にメトキシ基を導入した化合物 (Ie, f) では活性の低下が認められた。一方、Ic は鎮痛作用が強く、Id は抗炎症作用のみ強い活性が認められたことは興味深い。尚、その他の化合物は、いずれも aminopyrine よりも弱いものであった。

Fig. 1 は endotoxin 発熱に対する作用の結果であるが特に有効であった In について示した。すなわち In 投与群 25 mg/kg, *p.o.* には、aminopyrine 100 mg/kg, *p.o.* とほぼ同等の解熱作用が認められた。

これらのことから既知化合物である In には aminopyrine よりも強い解熱作用と、aminopyrine とほぼ同等の抗炎症、鎮痛作用が認められた。他の化合物にも活性の期待されるものもみられ、目下さらに詳細に検討中である。

Fig. 1. Antipyretic Action of 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione and Aminopyrine on Endotoxine Treatment Rats

—○—: control, —△—: aminopyrine 100 mg/kg, —▽—: 2-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-1, 3-dione 25 mg/kg.

Each point represents a mean change in body temperature (Δt , °C) in 6—7 rats. Vertical lines show $\pm$ s.e. Significance of difference from control at a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$. Abscissa: time (h) after s.c. of endotoxin (150 mg/kg). Drugs were administrated *p.o.* at 5 h.

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置によって測定した未補正值である。赤外吸収 (IR) スペクトルは日立 215 型分光光度計を使用して測定した。¹H 核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルは Varian HA-100 (100 MHz) を用いて測定し、chemical shift は tetramethylsilane を内部標準とした δ 値 (ppm) で示した。

2-Substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione (Ia—d, g—m) a) キシレン 20 ml 中にホモフタル酸または無水ホモフタル酸 0.01 mol と (Ia, d, h, i) に対応するジアミン類 [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H}_2\text{NN}(\text{CH}_2)_2\text{O}$] またはヒドラジン類 [$\text{H}_2\text{NN}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H}_2\text{NNH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$] 0.011 mol を加え、ディーンスタークを付け 5 時間煮沸する。以後、析出する目的物 (Ia, h, i) を濾取するか、反応溶媒を減圧留去し、残留物をメタノールに溶解後、conc. HCl を加えて塩酸塩として単離する (Id)。

b) ホモフタル酸または無水ホモフタル酸 0.01 mol とジアミン類 [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H}_2\text{NN}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$, $\text{H}_2\text{NN}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$] または、*p*-aminohydroatropic acid 0.011 mol とを外温 160—200°C 付近で 10—30 分加熱熔融する。冷後、iso- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ から再結晶 (Ig, h, j) するか、メタノールに溶解後、conc. HCl を加えて塩酸塩として単離する (Ib, c, l, m) (Table II—IV)。

2-Dimethylamino-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione (Ie) ジオキサン 15 ml に 5-methoxy-homophthalic acid 1.5 g 及び *N,N*-dimethylhydrazine 0.52 g を加え、ディーンスタークを付けて 90 分加熱還流すると反応は終了する。反応後、水 60 ml 及びトルエン 30 ml を加えて有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると mp 144—147°C を示す結晶 (Ie) 0.6 g (35.89%) を得る。Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 61.52; H, 6.02; N, 11.96. Found: C, 61.66; H, 6.07; N, 11.91. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1720 (C=O), 1670 (C=O). ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.86 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 2H, C₄-H), 7.07—7.55 (m, 3H, aromatic H)。

2-Amino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione (If) トルエン 10 ml に 4,5-dimethoxy-homophthalic acid 1.0 g 及び hydrazine hydrate 0.29 g を加えディーンスタークを付け、窒素ガス気流中にて 1 時間加熱還流すると反応は終了する。冷後、水 20 ml を加え有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで

Compd. No.	R ₃	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)			IR ν_{max} (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
Ia	N(CH ₃) ₂	72	113—114	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	C	H	N	1730 1675 1600 1490	2.91 (s, 6H) 4.24 (s, 2H) 7.49—8.25 (m, 4H)
Ib	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl	75	229—234	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ ·HCl	58.08 (57.87)	6.32 (6.46)	10.41 (10.29)	2500 2450 1710 1675 1605	2.89 (s, 6H) 3.36 (br, 2H) 4.20 (s, 2H) 4.24 (t, 2H) 7.36—8.10 (m, 4H) 10.92 (br s, 1H)
Ic	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ ·HCl	86	220—226	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ ·HCl	57.91 (57.73)	6.11 (6.24)	9.00 (8.95)	2650 2525 2425 1725 1680 1605	3.38 (br s, 4H) 3.50 (t, 2H) 3.95 (br s, 4H) 4.20 (s, 2H) 4.26 (t, 2H) 7.36—8.10 (m, 4H) 11.52 (br s, 1H)
Id	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ ·HCl	95	204—208	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ ·HCl	59.40 (59.29)	6.71 (6.76)	9.90 (9.85)	2560 2510 2475 1710 1665 1608	1.92—2.16 (m, 2H) 2.76 (s, 6H) 3.02—3.22 (m, 2H) 4.00 (t, 2H) 4.24 (s, 2H) 7.52—8.25 (m, 4H) 11.16 (br s, 1H)

Compd. No.	R ₃	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (lk, l in DMSO-d ₆) (lm in CDCl ₃)
Ik		53	159—162	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	C 64.85 6.85 (64.78) (6.89)	1720 1680 1605	2.29 (s, 3H) 2.54 (t, 4H) 3.30 (t, 4H) 4.22 (s, 2H) 7.42—8.18 (m, 4H)
II		93	231—236	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·HCl	C 62.23 6.85 (62.20) (6.89)	2420 2360 1715 1670 1605	1.78 (br s, 6H) 2.94 (br s, 2H) 3.26 (br s, 2H) 3.54 (br s, 2H) 4.19 (s, 2H) 4.04 (t, 2H) 7.35—8.08 (m, 4H) 10.77 (br s, 1H)
Im		83	87—89	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·HCl	C 59.17 6.52 (59.11) (6.59)	1707 1660 1600	1.82 (m, 2H) 2.44 (m, 6H) 3.62 (t, 4H) 4.03 (s, 2H) 4.08 (t, 2H) 7.24—8.24 (m, 4H)

乾燥し溶媒を減圧留去すると mp 215—218°C を示す結晶 (If) 0.16 g (14.54%) を得る. *Anal.* Calcd $C_{11}H_{12}N_2O_4$: C, 55.93; H, 5.12; N, 11.86. Found: C, 56.01; H, 5.07; N, 11.94. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 1710 (C=O), 1650 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 2H, C₄-H), 5.44 (br s, 2H, NH₂), 6.97 (s, 1H, aromatic H), 7.43 (s, 1H, aromatic H).

2-Amino-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1,3-dione (In) DMF 100 ml に無水ホモフタル酸 40 g (0.25 mol) を加え, 攪拌下 98% $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 14.20 g (0.284 mol) を滴下する. 滴下は, 内温 130°C で 2 時間加熱後, 一夜冷蔵庫中で放冷し, 析出する結晶を濾取し, 少量の MeOH で洗浄すると mp 151—153°C を示す In の橙色結晶 31 g (71.36%) を得る. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3325, 3245 (NH₂), 1715 (C=O), 1655 (C=O), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.20 (s, 2H, C₄-H), 5.24 (br s, 2H, NH₂), 7.34—8.07 (m, 4H, aromatic H).

謝辞 本研究に御協力下さいました浜理薬品工業株式会社紫島研究所の諸氏に深謝いたします.

引用文献

- 1) B. Hsu, K. C. Kin, *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.*, **139**, 318 (1962).
- 2) 今関和泉, 北島芳子, 田口平八郎, 薬誌, **84**, 73 (1964).
- 3) 莊司行伸, 門河敏明, 増田義信, 河島勝良, 中村圭二, 日薬理, **65**, 196 (1969).
- 4) 萩庭丈寿, 原田正敏, 薬誌, **80**, 1231 (1960).
- 5) E. Werle, D. Palur, *Arzneim-Forsch.*, **3**, 210 (1953).
- 6) 山原條二, 日薬理, **72**, 909 (1976).
- 7) G. Rosen, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 9 (1969).
- 8) H. K. Desai, R. N. Usagaonkar, *J. Indian Chem. Soc.*, **40**, 239 (1963).
- 9) K. Nozana, S. Nakajima, K. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1112 (1980).
- 10) W. Dieckmann, *Ber.*, **47**, 1432 (1914).