

氏名（本籍） いけ ざわ かつ お
池 澤 一 郎

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 168 号

学位授与年月日 昭和53年 3月 8日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 Trimethoxybenzyl – tetrahydroisoquinoline
誘導体の気管支拡張ならびに血管拡張
作用に関する薬理学的研究

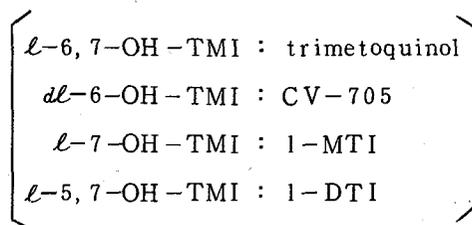
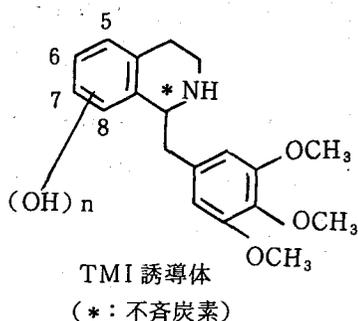
（主 査）

論文審査委員 教授 小 澤 光 教授 亀 谷 哲 治

教授 鶴 藤 丞

論文内容要旨

Tetrahydroisoquinoline 誘導体である trimetoquinol は強い気管支拡張および血管拡張作用を有するアドレナリン β 作動薬であるが, tetrahydroisoquinoline 誘導体の気管支拡張作用の発現に, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 核, 6, 7 位の free の水酸基および 1 位の arylmethyl 基が必須であり, 1 位の置換基が 3, 4, 5-trimethoxybenzyl 基の時にその活性が最も高くなると報告されている。しかし, 1 位に 3, 4, 5-trimethoxybenzyl 基を有する 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline, すなわち, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl) isoquinoline (TMI) 誘導体の気管支拡張作用に対する isoquinoline の A 環の水酸基の寄与に関しては, 殆んど明らかにされていない。本研究は, TMI の 5~8 位に水酸基を 1~3 個有する化合物について, 気管支拡張および血管拡張作用を調べ, さらに, これらのうち特徴がみられた化合物につき, 薬理作用を詳細に検討したものである。



1. dl -1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl) isoquinoline (TMI) 誘導体の血管拡張作用並びに気管支拡張作用に関する構造活性相関

1) 血管拡張作用

TMI 誘導体の血管拡張作用および cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE) 阻害作用をイヌの総頸動脈を用いて, isoproterenol (Iso) および papaverine (Pap) と比較検討した。動脈内投与による総頸動脈血流量増加作用の強さは, Iso > 6, 7-OH 体 > 5, 7-OH 体 > 5, 6, 7-OH 体 > 6, 7, 8-OH 体 > 7-OH 体 > 5-OH 体 > 6-OH 体 > 5, 6-OH 体 \geq TMI > 8-OH 体 > Pap > 6, 8-OH 体 > 7, 8-OH 体 > 5, 8-OH 体の順であった。これらの化合物のうち, 7 位に水酸基を有する化合物の血流量増加作用は, 7, 8-OH 体を除いて, すべて, アドレナリン β 遮断薬である propranolol (Prop) によってほぼ消失した。一方, 8 位に水酸基を有する化合物の血流量増加作用は, 6, 7, 8-OH 体を除いて, いずれも Prop で抑制され難かった。他方, イヌの総頸動脈血管における PDE 活性に対して, TMI 誘導体は, 10^{-3} M で 30% 以上の抑制作用

を示したが、trihydroxy 体を除き、血管拡張作用の強い化合物程、PDE 阻害作用が弱かった。以上の結果から、TMI 誘導体の血管拡張作用は主として β -アドレナリン作用に基づくものであり、PDE 阻害作用は殆んど関与していないと考えられる。また、TMI 誘導体の β 作用の発現に、7位の水酸基が重要で、6位または5位の水酸基は、この作用を増強するように働き、8位の水酸基は、7位の水酸基による β 作用を減弱する方向に働くものと思われる。

2) 気管支拡張作用

TMI 誘導体の気管支拡張作用ならびに β_2 -アドレナリン受容体に対する選択性(心拍数に対する相対的活性を指標)を麻酔ネコを用いて Iso と比較検討した。静脈内投与(静注)による6,7-OH体, 5,7-OH体, 5,6,7-OH体, 6,7,8-OH体および7-OH体の気管支拡張作用は、それぞれ、Isoの $\frac{1}{2.6}$, $\frac{1}{4.0}$, $\frac{1}{7.7}$, $\frac{1}{23}$ および $\frac{1}{36}$ であったが、他のTMI 誘導体の効力は、いずれも Isoの $\frac{1}{1000}$ 以下であった。また、活性の強かった上記5化合物は、いずれも Prop で気管支拡張および心拍数増加作用は抑制され、Isoと較べて心拍数増加作用よりも気管支拡張作用が強く、特に7-OH体は気管支に選択性が高かった。一方、十二指腸内投与による気管支拡張作用の効力は、5,7-OH体 $>$ 6,7-OH体 $>$ 7-OH体 $>$ 5,6,7-OH体 $>$ 6,7,8-OH体 \geq Isoの順であった。また、TMI 誘導体は両投与方法において、いずれも Isoより作用持続が長く、特に5,7-OH体の作用持続が最も長かった。以上のように、静注では、6,7-OH体が、また、十二指腸内投与では5,7-OH体が最も強い気管支拡張作用を示し、作用持続は両投与方法のいずれでも5,7-OH体が最も長かった。一方、 β_2 選択性は7-OH体が最も高かった。

2. dl-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)-6-isoquinolinol hydrochloride (CV-705) の薬理作用 - 血管拡張作用を中心として -

TMI 誘導体のうち、 β 作用が弱く、かつ比較的強い血管拡張作用を示した化合物であるCV-705の麻酔犬における生体各部位の血管拡張作用を電磁流量計を用いて調べた。静注による血流量増加作用は、椎骨、総頸ならびに内頸動脈で最も強く、次いで、大腿動脈、大動脈および冠血管の順で、上腸間膜動脈、門脈および腎動脈での作用は極めて弱かった。一方、血圧、心拍数に対する作用は軽度であった。CV-705(30 μ g/kg, i. v.)による血管拡張作用の強さと血流分布は、Pap(300 μ g/kg, i. v.)によるものと極めてよく類似していたが、作用持続はPapよりも長かった。また、CV-705は、十二指腸内投与によっても椎骨および総頸動脈血流量を増加させた。一方、CV-705の総頸動脈血管拡張作用は、atropineおよびtriprolidineの前投与によっても影響されなかったが、Propにより、部分的に抑制された。また、CV-705は頭部血管拡張作用を示す用量において、顕著な他の薬理活性を示さなかった。以上のことから、 β 作用薬であるAQ-110(trimetoquinolのラセミ体)の7位の水酸基を欠いた化合物であるCV-705は、AQ-110と異なり、 β 作用が著しく減弱し、いわゆるPap様作用が相対的に強くなっ

た頭部血管拡張作用を有する化合物であるといえる。

3. *l*-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)-7-isoquinolinol hydrochloride (*l*-MTI) の気管支拡張作用

TMI 誘導体のうち、最も β_2 選択性が高かった *dl*-MTI の活性体である *l*-MTI の気管支および心拍数に対する作用をネコ、イヌ、モルモットおよびサルを用い、静注で Iso と比較検討した。Pentobarbital (PB) 麻酔のネコおよびイヌで、*l*-MTI は Iso の約 $\frac{1}{20}$ の、また、モルモットおよびサルで $\frac{1}{100}$ 以下の気管支拡張作用を示した。しかし、PB 麻酔時と異なり、urethan 麻酔のモルモットにおいて、*l*-MTI は気管支拡張作用を示さなかった。また、迷走神経切断、副腎摘出あるいは reserpine 処理後大量の norepinephrine を投与した urethan 麻酔のモルモットでも同様に気管支拡張作用は認められなかった。しかしながら、reserpine 処理、脳脊髄穿刺あるいは hexamethonium を投与した urethan 麻酔のモルモットでは、明らかな気管支拡張作用が認められた。なお、Iso は、いずれの条件下でも気管支拡張作用を示した。*l*-MTI はそれ自身 PB 麻酔のモルモットにおいて気管支拡張作用を示すが、Iso の気管支拡張作用を抑制する傾向を示した。また、種々な条件のモルモットにおいて、対照時の心拍数が高い時に心拍数を減少させ、低い時に増加させる性質を有していた。以上の結果から、*l*-MTI の気管支拡張作用には種差が認められ、partial agonist としての性質を有していること、また、モルモットにおいて、*l*-MTI の気管支に対する効果は、McCulloch ら (1967) が提唱している sympathetic bronchodilator reflex または sympathetic tone あるいは両者の緊張度に応じて変化することが示唆された。

4. *l*-1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)-5, 7-isoquinoline-diol hydrochloride (*l*-DTI) の気管支ならびに心臓血管系に対する作用

ネコの静脈内および十二指腸内投与で持続的で、かつ強い気管支拡張作用を示した DTI の活性体である *l*-DTI のイヌおよびネコにおける気管支ならびに心臓血管系に対する作用を Iso と比較検討した。静注による *l*-DTI の気管支拡張作用の効力は、イヌおよびネコにおいて、Iso の $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{3}$ であった。しかし、作用持続は Iso よりも長かった。また、ネコの十二指腸内投与において、*l*-DTI は $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ で持続的な気管支拡張作用を示した。一方、*l*-DTI ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.) による麻酔犬の心収縮力、心拍数、LV dp/dt および心仕事量の増加作用は Iso の $\frac{1}{5} \sim \frac{1}{7}$ で、気管支に対する作用より弱かった。しかし、降圧作用および動注による大腿動脈血管拡張作用は、気管支に対する作用とは \times 同程度の活性を示した。なお、気管支ならびに心臓血管系に対する *l*-DTI の作用は、Prop で抑制された。以上の結果は、*l*-DTI が持続的な β_2 -stimulant であることを示唆している。

総 括

1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)isoquinoline (TMI) の5~8位に水酸基を1~3個有する化合物について、気管支拡張および血管拡張作用を検討し、次の結論を得た。

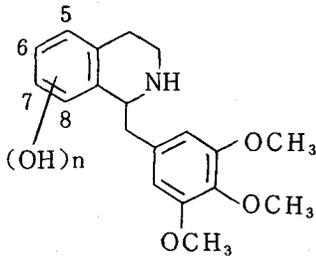
1) β 作用による強い気管支および血管拡張作用を示す化合物が認められた。2) β 作用の発現に7位の水酸基が重要で、6位あるいは5位の水酸基は β 作用を増強し、8位の水酸基は減弱するものと思われる。3) 血管拡張作用にPDE阻害作用は殆んど関与せず、主に β 作用が寄与しているものと思われる。4) TMIの6, 7位および5, 7位の水酸基は、phenylethanolamine誘導体の4, 3位および5, 3位の水酸基に、それぞれ対応するものと考えられる。5) β 作用が弱く、かつ比較的強い血管拡張作用を示した6-OH体であるCV-705の生体各部位の血流量に対する作用は、 β 作動薬であるIsoとは異なり、Papに類似していたが、Papより効力が強く、その作用は殆んどPDE阻害作用を介さないことが示唆された。6) 試験した化合物のうちで、 β_2 選択性が最も高かった l -7-OH体である l -MTIは、気管支拡張作用に種差が認められた。これはisoquinoline骨核に由来するものでなく、 l -MTIのpartial agonistとしての性質によるものと考えられる。また、モルモットでの l -MTIの気管支に対する作用は、sympathetic bronchodilator reflexまたはsympathetic toneあるいは両者の緊張度に応じて変化することが示唆された。7) l -5, 7-OH体である l -DTIは、静注ではIsoの $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ の気管支拡張作用を示したが、十二指腸内投与ではIsoよりはるかに強く、かつ持続が長かった。また、 l -DTIは心臓作用より気管支および血管拡張作用が強い β_2 -stimulantであることが示唆された。

以上のごとく本研究では、1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)isoquinoline (TMI) 誘導体のisoquinolineのA環における水酸基の位置と気管支および血管拡張作用に関する構造活性相関を明らかにし、同時に、気管支拡張および血管拡張作用に関して特徴ある化合物、すなわち、経口投与で効力が強く、かつ持続的な気管支拡張作用を有する化合物(l -5, 7-OH体)ならびにPapより強い頭部血管拡張作用を有する化合物(dl -6-OH体)を見い出した。

審査結果の要旨

本研究は気管支拡張作用を有する trimetoquinol のOH基の位置をかえた新しい誘導体について薬理作用を検討したものである。

その内容は次の4編よりなっている。



(-) - 6,7-OH-TMI Trimetoquinol

(-) - 5,7-OH-TMI

(±) - 6-OH-TMI

(-) - 7-OH-TMI

(±) - 5,6,7-OH-TMI

(±) - 6,7,8-OH-TMI

TMI : 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

1. TMI 誘導体の血管拡張並びに気管支拡張作用に関する構造活性相関

イヌの動脈内注射による血流増加作用は isoproterenol > 6,7-OH > 5,7-OH > 5,6,7-OH > 6,7,8-OH > 7-OH > 5-OH > 6-OH > 5,6-OH > TMI > 8-OH > Papaverine > 6,8-OH > 7,8-OH > 5,8-OH 体の順であった。

TMI 誘導体の β -作用の発現には7位のOH基が重要であることが認められた。

また気管支拡張作用では5,7-OH体が持続が長く、6,7-OH体がこれについており、isoproterenol よりも持続的であった。 β_2 -選択性は7位のOHが必須と推測される。

2. TMI 誘導体の血管拡張作用

TMI 誘導体の中で6-OH体は β_2 -選択性が弱く、papaverine作用が強いと考えられる。本化合物は他の薬理作用を示さない量において頭部血管拡張作用を有することを確認した。

3. (-)-7-OH-TMI の気管支拡張作用

7-OH体はイヌで最も β_2 -選択性が高いので、モルモットやサルをもちいて、この点を確認し、さらにその作用機構を解析した。7-OH体の気管支拡張作用は種差があり、また partial agonist としての作用を有することを確認した。

4. 5,7-OH体の薬理作用

イヌの心臓作用をしらべたところ、気管支作用よりはるかに弱く、また血管作用も弱い。この点から持続的な β_2 -stimulant であることが認められた。

以上の如く、本研究はTMI 誘導体の isoquinoline のA環にOH基を入れ、 β_2 -作用と血管自体に対する作用に関する構造活性相関を明らかにしたものである。

有意義な研究で学位論文に値するものと認める。