

Synthese, Stereochemie und Antiulkusaktivität von 4-Phenyltetrahydroisochinolin

Nedjalka Ivanova^{a)}, Tschavdar Ivanov^{b)}, Diana Mondeshka^{c)*}, Nikolina Berova^{d)}, Ivanka Angelova^{c)}, Rositzka Rakovska^{d)}, Stefan Bojadjiev^{d)}, Chonka Tancheva^{c)} und Donka Tascheva^{d)}

^{a)}Basis zur Entwicklung am Chemisch-pharmazeutischen Kombinat, ul.Iliensko Chaussée 16, 1220 Sofia

^{b)}Chemisch-pharmazeutisches Forschungsinstitut, Boul.Kliment Ochridski 3, 1156 Sofia

^{c)}Chemisch-technologische Hochschule, Boul.Kliment Ochridski 8, 1156 Sofia

^{d)}Institut für Organische Chemie mit Zentrum für Phytochemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, 1040 Sofia

Eingegangen am 14. November 1988

Es wurden die racemischen und optisch aktiven 4'- und 8-substituierten 4-Phenyltetrahydroisochinoline 2-5 synthetisiert und deren Effekt auf den Wasser-Immersion-Streßulkus bei Ratten untersucht. Alle Verbindungen inhibieren die durch Streß verursachten Geschwüre, wobei der Effekt bei 4 und seinem rechtsdrehenden Isomer ($R^1=Cl$, $R^2=NHCOOC_2H_5$) besonders deutlich ausgeprägt ist. Die Antiulkusaktivität von 4 ist 30 bis 50 mal höher als die der zum Vergleich herangezogenen Histamin- H_2 -Antagonisten Cimetidin und Ranitidin. Mittels chemischer Korrelation wurde die absolute Konfiguration der optisch aktiven Verbindungen 2, 3 und 4 bestimmt. Die Antiulkusaktivität bei 4 ist durch Enantioselektivität charakterisiert: S-(+)-4 ist dreimal aktiver als R-(-)-4.

Synthesis, Stereochemistry, and Antiulcer Activity of 4-Phenyltetrahydroisochinolin

The racemic and optically active 4'- and 8-substituted tetrahydroisochinolin-2-ylamines 2-5 have been synthesized and their effect on the water-immersion stress ulcer in rats has been studied. All compounds prevent the formation of stress ulcer, the strongest effect being exhibited by compound 4 and its dextrarotatory isomer ($R^1=Cl$, $R^2=NHCOOC_2H_5$). The antiulcer activity of 4 is 30 to 50 times higher than that of the H_2 receptor antagonists Cimetidin and Ranitidin used for comparison. The absolute configuration of the optically active compounds 2, 3 and 4 has been determined by means of chemical correlation. The antiulcer activity of 4 is characterized by enantioselectivity, S-(+)-4 is three times as active than R-(-)-4.

Es wird allgemein angenommen, daß die Magensäure von wesentlicher pathologischer Bedeutung ist, obwohl die genaue Ethologie des Magengeschwürs noch ungeklärt ist. Degeneration und Nekrose der durch Magensäuresekretion hervorgerufenen Magen-Darm-Mukosa führen zur Bildung peptischer Ulzera.

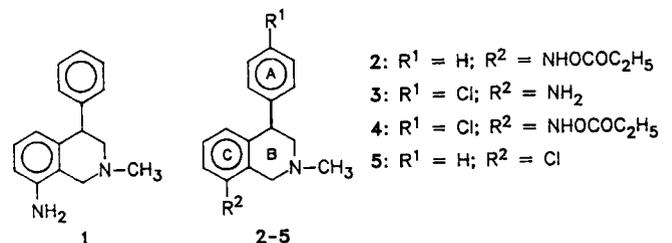
Die Magensäuresekretion wird von den Histamin H_2 -Rezeptoren stimuliert. Antagonisten der H_2 -Rezeptoren, z.B. Cimetidin und Ranitidin inhibieren die Magensäuresekretion bei Menschen und Tieren und werden zur Behandlung von Magengeschwüren peptischen Ursprungs angewendet. Gleichzeitig aber führen sie zu unerwünschten Nebeneffekten und sind bei der Prophylaxe und Behandlung von Streß-Ulkus schwach wirksam.

In den letzten Jahren wird der Rolle des Zentralnervensystems große Aufmerksamkeit in der Pathogenese peptischer Geschwüre gewidmet. Nach Feldman et al.¹⁾ geht der emotionelle Streß oft der Entwicklung des peptischen Ulkus voraus. Anhaltender psychologischer oder physiologischer Streß führt zur Bildung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren oder zu sog. Streß-Ulzera²⁾, die Hämorrhagie, Perforation und Tod bei 50% der Patienten hervorrufen³⁾.

In letzter Zeit herrscht die Meinung vor, daß peptischer Ulkus eine psychosomatische Krankheit ist. Nach Guldahl⁴⁾ äußern über 80% der Kranken mit peptischem Ulkus Symptome einer Scheindepension.

Vielzählige Untersuchungen mit Antidepressiva, Tranquillantien u.a. ergaben Antiulkuseffekte verschiedenen Grades. Die Antidepressiva Imipramin, Desmethylimipramin und Doxepin beeinflussen z.B. Streß-Ulkus und inhibieren das saure Magensekret^{5,6,7)}, dagegen weisen Amitriptylin und Tandamin nur Antiulkusaktivität auf⁸⁾.

Das Antidepressivum Alival (1) mit einer von den tricyclischen Antidepressiva unterschiedlichen Struktur wirkt nur gegen durch Streß verursachte Effekte und hat keine antisekretorischen Eigenschaften⁹⁾.



Schema 1

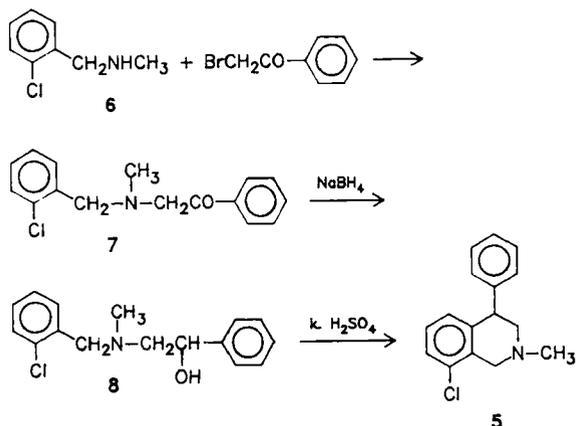
Wir stellten fest, daß Alival und sein rechtsdrehendes Isomer einen synergistischen Effekt mit den Histamin H_2 -Antagonisten Cimetidin und Ranitidin im Wasser-Immersionstreßulkus bei Ratten hervorrufen¹⁰⁾. Dieser Effekt führt zu einer wesentlichen Erhöhung der Antiulkusaktivität der H_2 -Antagonisten im Vergleich zu deren alleiniger Anwendung.

Daher erweiterten wir unsere Untersuchungen über den Antiulkuseffekt auf neue Vertreter der 4-Aryltetrahydroisochinoline. In der vorliegenden Arbeit wird der inhibierende Effekt der 4-Phenyl- und 8-substituierten Tetrahydroisochinoline 2-5 auf die Bildung von Streß-Ulkus besprochen.

Nach Zara-Kaszian et al.¹¹⁾ weisen die racem. Alkoxy-carbonylamino-tetrahydroisochinoline 2 und 4 sowie das 8-Aminoderivat 3 hohe antidepressive Aktivität auf und sind starke Inhibitoren des Dopamin- und Noradrenalin-Uptakes. Sie sind daher für unsere Untersuchungen von Interesse. Zur Untersuchung des Einflusses stereochemischer Faktoren auf die Antiulkusaktivität stellen wir die bisher nicht beschriebenen Antipoden der Verbindungen 2, 3 und 4 her.

Um den Einfluß des Chlorsubstituenten an C-8 festzustellen, synthetisierten wir das bisher unbekannte Analogon **5**.

Die racem. Verbindungen **2**, **3** und **4** wurden nach Lit.¹¹⁾ dargestellt.



Schema 2

Racem. **5** wurde folgendermaßen synthetisiert:

a) Alkylierung von N-Methyl-2-chlorbenzylamin (**6**) mit Phenacylbromid liefert N-Methyl-N-(2-chlorbenzyl)-aminoacetophenon (**7**);

b) Reduktion von **7** mit NaBH₄ zum Aminoalkohol **8** und

c) Cyclodehydratisierung von **8** unter der Einwirkung von konz. H₂SO₄ (Schema 2).

Nach fraktionierter Umkristallisierung der diastereomeren Salze aus Isopropanol, gewonnen aus (±)-**3** und (2R,3R)-(-)-0,0-Di-p-toluyllweinsäure wurde die entspr. linksdrehende Base (-)-**3**, [α]_D²⁰ = -84,4° (Chloroform) freigesetzt. Die optische Reinheit beträgt ca. 65%, da bei der Dehalogenierung von (-)-**3** mittels Hydrazinhydrat und Pd/C nach¹³⁾ (-)-R-Alival (**1**) als Base mit der genannten optischen Reinheit dargestellt wurde¹⁴⁾. Diese Umwandlung verläuft ohne Konfigurationsänderung an C-4. Somit wurde bewiesen, daß das von uns isolierte (-)-**3** homochiral mit (-)-**1** und demzufolge ebenfalls R-konfiguriert ist. Mit Hilfe der enantiomeren Di-toluyllweinsäure wurde auch die rechtsdrehende Base (+)-**3** isoliert.

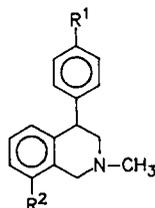


Tabelle 1: Effekt der 4-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **2-5** auf Wasser-Immersion-Streßgeschwüren bei Ratten

Verbindung	R ¹	R ²	Dosis mg/kg	Tieranzahl	Ulkusindex	Unterdrückungs, % des Ulkusindex'
Kontrolle	-	-	-	22	55.1 ± 15.8 ^{xx}	-
(±)- 2	H	NHCO ₂ Et	1	9	36.3 ± 15.8 ρ < 0.01	30.6
(+)- 2	H	NHCO ₂ Et	1	10	28.6 ± 17.1 ρ < 0.01	48.1
(-)- 2	H	NHCO ₂ Et	1	10	35.1 ± 14.2 ρ < 0.001	35.3
(±)- 3	Cl	NH ₂	1	6	9.7 ± 7.5 ρ < 0.001	82.5
(±)- 4	Cl	NHCO ₂ Et	1	12	3.7 ± 4.1 ρ < 0.001	93.1
(+)- 4	Cl	NHCO ₂ Et	1	12	7.0 ± 7.8 ρ < 0.01	87.3
(-)- 4	Cl	NHCO ₂ Et	1	10	40.9 ± 18.0 ρ < 0.01	25.8
(±)- 5	H	Cl	1	10	34.9 ± 13.8 ρ < 0.001	36.7
Alival (Nomifensin)	-	-	1	10	10.7 ± 9.7 ρ < 0.001	80.6
Cimetidin	-	-	50	16	4.8 ± 2.2 ρ < 0.01	85.8
Ranitidin	-	-	30	10	17.0 ± 6.6 ρ < 0.001	62.8

x: alle Verbindungen wurden p.o. angewendet mit Ausnahme von Cimetidin, angewendet i.p.

xx: Die Werte sind als durchschnittliche Standardabweichung ± angegeben

Durch Behandlung der optisch aktiven Verbindungen **1** und **3** mit Ethylchloroformiat in siedendem Benzol nach¹¹⁾ wurden zum ersten Mal die optisch aktiven Verbindungen (-)-**2**, (+)-**2**, (-)-**4** und (+)-**4** dargestellt. Da auch bei dieser Reaktion die Chiralität an C-4 unverändert bleibt, erwiesen sich die linksdrehenden Isomeren von **2** und **4** als homochiral mit (R)-(-)-**1** und (R)-(-)-**3**.

Die Darstellung der optisch aktiven Formen von **1** wurde unlängst von Schmidt und Mitarb.¹⁵⁾ sowie von einigen von uns¹⁴⁾ beschrieben.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Mikroskop.- IR-Spektren (in Paraffin): Perkin-Elmer 180.- Optische Drehung: Polarimeter Perkin-Elmer 241.

2-Methyl-4-phenyl-8-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1**)

Die (R)-(-)-**1** Base mit $[\alpha]_{546} = -83.37^\circ$ (CHCl₃) und $[\alpha]_{D}^{20} = -68.38^\circ$ (MeOH) sowie (S)-(+)-**1** Base mit $[\alpha]_{546} = +83.28^\circ$ (CHCl₃) und $[\alpha]_{D}^{20} = +70.75$ (MeOH) wurden nach¹⁴⁾ dargestellt.

(±)-2-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (saures Maleat) (**3**) wurde nach¹¹⁾ mit Schmp. 199-201°C, Lit. 212°C, dargestellt.

(-)-2-Methyl-4-(4'-chlorphenyl)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((-)-**3**)

2 g racemisches **3** und 3.13 g (-)-0,0-Di-p-toluyweinsäure werden in 1 L Isopropanol gelöst. Nach 24 h kristallisieren bei 4-5°C 0.09 g 3-Di-(p-toluy)-L-(-)-tartrat, Schmp. 189-190°C und $[\alpha]_{D}^{20} = -53.43^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃). Nach einer 2. Umkristallisation aus 240 ml Isopropanol werden 0.51 g Tartrat, Schmp. 193-194°C und $[\alpha]_{D}^{20} = -110.24$ (c = 0.17, MeOH) erhalten. Mit wäßriger Ammoniaklösung und darauffolgender Extraktion mit CHCl₃ entsteht die ölige Base (-)-**3**, $[\alpha]_{D}^{20} = -88.35^\circ$ (c = 0.21, CHCl₃).

Die Mutterlauge wird bis auf 750 ml konzentriert, wobei weitere 1.12 g Tartrat (-)-**3** ausfallen, die aus 450 ml Isopropanol umkristallisiert werden. Nach Stehenlassen über Nacht werden die Kristalle abfiltriert. Ausb. 0.65 g (-)-**3** Tartrat, Schmp. 193-194°C und $[\alpha]_{D}^{20} = -113^\circ$ (c = 0.2, MeOH); nach dem oben beschriebenen Verfahren wird die Base (-)-**3**, $[\alpha]_{D}^{20} = -87.36^\circ$ (c = 0.18, CHCl₃) dargestellt. Gesamtausb. Tartrat von (-)-**3**: 1.16 g (23%).

(+)-2-Methyl-4-(4'-chlorphenyl)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((+)-**3**)

Die Isopropanol-Mutterlauge nach Abtrennung von (-)-**3** Tartrat wird zu einem Minimum konzentriert, wobei 0.75 g verunreinigtes Tartrat (-)-**3**, Schmp. 186-188°C, ausfallen. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand von 2.33 g in Wasser gelöst, mit wäßrigem Ammoniak alkalisiert, mit CHCl₃ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft: 0.39 g rohe ölige Base (+)-**3**, die in Isopropanol gelöst und mit einem Äquiv. (+)-0,0-Di-p-toluyweinsäure behandelt wird. Das gebildete (+)-**3** Tartrat wird aus 120 ml Isopropanol umkristallisiert: 0.66 g, Schmp. 190-192°C, $[\alpha]_{D}^{20} = +120.8^\circ$ (c = 0.21, MeOH). Die ölige Base (+)-**3** wird analog zu (-)-**3** dargestellt: $[\alpha]_{D}^{20} = +78.85^\circ$ (c = 0.21, CHCl₃).

N-(2-Chlorbenzyl)-N-methyl-aminoacetophenon (**7**)

15.84 g (0.102 mol) **6** in 320 ml Ethanol werden mit 20.26 g (0.102 mol) Phenacylbromid und 8.55 g (0.102 mol) NaHCO₃ 8 h unter Rühren gekocht. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgezogen, der Rückstand in CHCl₃ gelöst, die Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄

getrocknet und i.Vak. eingedampft: 26.3 g rohe Base **7**, die mit Ether-HCl in das Hydrochlorid umgewandelt wird. Schmp. 134-138°C. Ausb. 95%. - C₁₆H₁₆ClNO-HCl (310.2) Ber. C 61.9 H 5.52 N 4.5 Gef. C 61.5 H 5.29 N 4.7.- IR (CHCl₃): 1660 cm⁻¹ (CO).

N-(2-Chlorbenzyl)-1-phenyl-2-methylaminoethanol (**8**)

Zur Lösung von 26.3 g (0.096 mol) 7-HCl in 530 ml MeOH werden portionsweise unter Kühlung im Eisbad 14.54 g (0.38 mol) NaBH₄ zugefügt, dann wird 6 h gekocht, bis auf Raumtemp. gekühlt, mit 10 proz. HCl angesäuert, mit der doppelten Wassermenge verdünnt, mit Ammoniak alkalisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft. Ausb. 25.6 g rohes **8**, das mit Maleinsäure in das saure Maleat umgewandelt wird. Nach Behandlung mit wäßrigem Ammoniak wird die reine Base **8** isoliert. Schmp. 102-104°C.- C₁₆H₁₈ClNO (275.8) Ber. C 61.3 H 5.66 N 3.6 Cl 9.1 Gef. C 61.4 H 5.97 N 3.7 Cl 9.6.- IR (CHCl₃): 3660 cm⁻¹ (OH).

2-Methyl-4-phenyl-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin als saures Maleat (**5**)

Eine Lösung von 25.6 g (0.093 mol) **8** in 260 ml trockenem CH₂Cl₂ wird unter Rühren tropfenweise während 1 h bei 0°C zu 223.8 g (2.14 mol) konz. H₂SO₄ gegeben. Gerührt wird noch 1 h bei 0°C, dann wird auf 600-700 g Eis gegossen. Nach Alkalisierung mit Ammoniak wird das Öl mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die org. Phase i.Vak. abdestilliert: 23.4 g rohe ölige Base **5**, die in ihr saures Maleat umgewandelt wird. Dazu löst man die Base in 150 ml siedendem Aceton, fügt 10.5 g (0.091 mol) Maleinsäure in 50 ml Aceton zu und fällt mit 50 ml Hexan. Das saure Maleat bildet sich bei 4-5°C, Ausb. 12.49 g (37%), Schmp. 147-149°C.- C₂₀H₂₀ClNO₄ (373.8) Ber. C 64.3 H 5.39 N 3.8 Gef. C 64.2 H 5.74 N 3.57.- MS: (M+)⁺ bei m/z 258.

(+)-2-Methyl-4-phenyl-8-ethoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, saures Maleat ((+)-**2**)

2.00 g (0.0086 mol) (+)-**1** Base werden in 18 ml wasserfreiem Benzol mit 1.25 g (0.0116 mol) Ethylchloroformiat in 12 ml Benzol 3 h gekocht. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abgedampft, der Rückstand in 1.8 ml Wasser gelöst, mit 30 proz. NaOH alkalisiert und mit 3 x 20 ml CHCl₃ extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft: 5.4 g rohe Base (+)-**2**, $[\alpha]_{D}^{20} = +54.25^\circ$ (c = 0.56, MeOH). Diese Menge wird in 6 ml heißem Aceton gelöst. Die Lösung wird mit 0.95 g (0.008 mol) Maleinsäure in 3 ml Aceton versetzt, Aceton (40 ml) zugegeben und mit Hexan gefällt: 3.47 g saures Maleat von (+)-**2**. Schmp. 167-169°C. Ausb. 99%, $[\alpha]_{D}^{20} = +52.20^\circ$ (c = 0.59, MeOH), freie Base $[\alpha]_{D}^{20} = +79.62^\circ$ (c = 0.52, MeOH).

(R)-(-)-2-Methyl-4-phenyl-8-ethoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, saures Maleat ((-)-**2**)

Darstellung und Isolierung wie bei (+)-**2** beschrieben. Schmp. 165-167°C. Ausb. 36%, $[\alpha]_{D}^{20} = -50.80^\circ$ (c = 0.53, MeOH), freie Base $[\alpha]_{D}^{20} = -74.39^\circ$ (c = 0.54, MeOH).

(S)-(+)-2-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-8-ethoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, saures Maleat ((S)-(+)-**4**)

Darstellung und Isolierung nach dem bei (+)-**2** beschriebenen Verfahren aus (+)-**3** Base. Schmp. 145-147°C, $[\alpha]_{D}^{20} = +41.50^\circ$ (c = 0.53, MeOH).

(R)-(-)-2-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-8-ethoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, saures Maleat ((R)-(-)-**4**)

Darstellung und Isolierung vergl. (S)-(+)-**4** aus (-)-**3** Base. Schmp. 145-147°C, $[\alpha]_{D}^{20} = -40.32^\circ$ (c = 0.53, MeOH).

Dehalogenierung von (-)-2-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-8-amino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (-)-3 zu (-)-1

0.12 g (0.44 mol) (-)-3 werden in 27 ml absol. Ethanol mit 5.32 ml 98 proz. Hydrazinhydrat und 92 mg 10 proz. Pd/C 4 h gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert und mit trockenem Ethanol gewaschen, die vereinigten Alkohollösungen werden i.Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in CHCl_3 gelöst, mit Wasser mehrmals gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert: 0.07 g öliges Rückstand. Das MS zeigt ein Gemisch aus (-)-3 und (-)-1. Zwecks vollständiger Dehalogenierung wird zusätzlich mit 60 mg 10 proz. Pd/C und 3.4 ml Hydrazinhydrat in 17 ml absol. Alkohol 2 h gekocht: 0.04 g (-)-1. Mittels präp. DC (Alufolien Kieselgel 60 F_{254} , CH_2Cl_2 :MeOH 20:1) und dreifacher Entwicklung wird (-)-1 rein dargestellt. Ausb. 0.016 g, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.44^\circ$ ($c = 0.84$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.99^\circ$ ($c = 0.42$, MeOH), $R_f = 0.55$, optische Reinheit 67%, Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.38^\circ$ ($c = 0.42$, MeOH)¹⁴.

Pharmakologie; Material und Methoden

Der Antiulkuseffekt der synthetisierten Verbindungen wurde im Wasser-Immersion-Streß nach der von uns modifizierten Methode von Takagi et al.¹⁶⁾ untersucht. Die Versuchstiere waren 280 weiße männliche Ratten der Gattung "Vistar", 150-200 g. Man ließ die Tiere 18 h vor dem Versuch unter freier Wasserzufuhr hungern. Die Verbindungen wurden oral in Dosen von 1 mg/kg verabreicht. 1/2 h darauf wurden die Tiere auf dem Rücken im Abstand voneinander gebunden und in Wasser bis zum Processus Xyphoides bei 17°C anstatt bei 23°C getaucht. Die niedrigere Wassertemp. führt zu verstärkten Destruktionsänderungen im Magen, ihr Kupieren durch die angewendeten Verbindungen spricht für einen sicheren Antiulkuseffekt. Nach 5 h wurden die Ratten getötet, die Mägen entnommen und die destruktiven Veränderungen makroskopisch mit einer Lupe und mikroskopisch (histologisch) untersucht.

Die Ergebnisse wurden durch Berechnung des Ulkuseindex⁷ ermittelt. Er stellt die Gesamtsumme aus der Länge der einzelnen Läsionen in mm, geteilt durch die Anzahl der Tiere in einer Gruppe dar. Die Werte werden als durchschnittliche \pm Standardabweichung dargestellt. Der statistische Wert wurde nach dem t-Test von Student-Fisher bestimmt.

Als Vergleichspräparate nahmen wir das strukturell unseren Verbindungen nahestehende Antidepressivum Alival (1) und andererseits die H_2 -Antagonisten Cimetidin und Ranitidin.

Ergebnisse

Der Wasser-Immersion-Streß verursacht im Drüsenbereich des Magens eine Anzahl von Läsionen. Histologisch werden sie als Erosionen von Muracami¹⁷⁾ bewertet, viele Autoren betrachten sie jedoch als experimentelle Geschwüre^{18,19)}. In unseren Versuchen stellten wir lineare Geschwüre mit einer Länge von 1-10 mm fest.

Die pathologischen Befunde in den Rattenmägen der Kontrollgruppe zeigten Blutungen und Nekrosen der Mukosamembran und Abblätterung. Die Desintegration stellt eine Degeneration der Drüsenzellen dar, die Basalmembranen sind ohne Zellen, und im submukosischen Bindegewebe liegen Schwellungen und Hyperämie vor.

Die Effekte der synthetisierten Verbindungen im Streß-Ulkus-Modell sind in Tab. 1 wiedergegeben: alle 4-Phenyl-tetrahydroisochinoline 2-5 haben einen inhibierenden Effekt auf Streß-Ulzera bei Ratten, der bei 4 und seinem rechtsdrehenden Isomer besonders stark ausgeprägt ist. Eine ähnliche Aktivität weist auch 3 auf. (-)-4 zeigt schwache Antiulkus-

aktivität, was für eine hohe Enantioselektivität bei der Unterdrückung des Ulkus spricht.

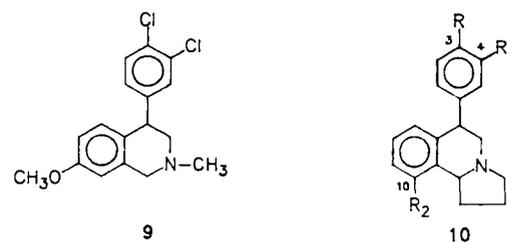
Laut Tab. 1 beträgt der Unterdrückungsprozentsatz des Ulkuseindex⁷ bei 4 93% bei 1 mg/kg. Unter denselben Bedingungen beträgt er bei den Histamin- H_2 Antagonisten Cimetidin und Ranitidin 86% und 63% in Dosen von 50 mg/kg bzw. 30 mg/kg. Daraus folgt, daß der Antiulkuseffekt von 4 30-50 mal höher im Vergleich zu den erwähnten Präparaten liegt. 4 besitzt ebenfalls eine höhere Aktivität als das von der Struktur naheliegende Antidepressivum Alival (1).

Der Austausch von Cl gegen H an C-4 führt zu starker Reduktion des Antiulkuseffektes. Racem. 2 und seine Enantiomere wirken viel schwächer. Eine derartige Verminderung des Effektes beobachteten wir auch beim Austausch von NH_2 gegen Cl an C-8.

Diskussion der Ergebnisse

Die chlosubstituierten Derivate 3 und 4 zeigen einen höheren Antiulkuseffekt im Vergleich zum nichtsubstituierten Derivat 2. Diese Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit den biochemischen Angaben von Kaszian¹⁰⁾ für Dopamin (DA)- und Noradrenalin (NA)-uptake-inhibierende Aktivität dieser Verbindungen. Die Angaben zeigen, daß 3 und 4 starke DA-Uptake-Inhibitoren im Stritium und NA-Uptake-Inhibitoren in den Synaptosomen des Hypothalamus⁷ im Vergleich zu 2 sind. 2 ist ein zehnfach schwächerer Inhibitor. Diese Korrelation zwischen den biochemischen und unseren pharmakologischen Ergebnissen veranlaßt uns anzunehmen, daß unsere Verbindungen ihre Antiulkusaktivität dadurch ausüben, daß die durch Streß hervorgerufenen Veränderungen im Katecholaminmetabolismus im Bereich des Hypothalamus normalisiert werden. Eine ähnliche Hypothese wurde von Bickell⁹⁾ zur Erklärung des Antiulkuseffektes von Alival (1) geäußert und durch die Ergebnisse von Yano et al.²⁰⁾ gestützt: Ihrer Ansicht nach veranlaßt der Immobilisations- oder Wasser-Immersion-Streß eine Erhöhung der Magenmotilität, die durch Erhöhung der Frequenz und Amplitude der Kontraktionen sowie des Magentonus⁷ charakterisiert ist und zur Bildung von Magengeschwüren führt.

Die Rolle des Chlosubstituenten an C-4⁷ für die Antiulkusaktivität wurde bei den biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen mit anderen in der Struktur ähnlichen Verbindungen festgestellt, so z.B. beim Antidepressivum Diclophazin 9²¹⁾ und bei Pyrolo[2,10]isochinolin 10, bei denen die aktivsten Derivate diejenigen mit Substituenten in Position 4 oder 3,4 sind²²⁾.



Schema 3

Eine Erklärung für die Unterdrückung der Aktivität beim Einführen des Chloratoms an C-8 haben wir nicht, da die DA- und NA-uptake-inhibierende Aktivität des 8-Chloranalogon **5** nicht bestimmt wurde. Man könnte vermuten, daß diese Tatsache mit dem biochemischen Verhalten von **5** zusammenhängt, da die Verminderung der DA- und NA-uptake-inhibierende-Aktivität auch bei ähnlichen chlosubstituierten Pyrroloisochinolininen **10** an C-10 bestätigt wurde.

Aus dem Unterschied in der Antiulkusaktivität der Enantiomere (-)-**4** und (+)-**4** folgt, daß die S Konfiguration für den Antiulkuseffekt verantwortlich ist. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben für den DA- und NA-uptake-inhibierenden Effekt der Alival-Enantiomeren überein, wo die wirksamere Konfiguration ebenfalls S ist¹¹⁾.

Der höhere Effekt des racem. **4** im Vergleich zum (+)-**4** könnte darauf zurückgeführt werden, daß bei den angewandten Dosen (1 mg/kg) mit beiden Verbindungen fast der maximale Inhibierungseffekt erreicht wird, bei dem der tatsächliche Unterschied nicht ermittelt werden kann. Wir hoffen in weiteren Untersuchungen eine Erklärung finden zu können.

Aufgrund unserer Ergebnisse erweiterten wir die pharmakologischen Untersuchungen auf verschiedene Modellgeschwüre mit der aktivsten Substanz **4** (bezeichnet als AN₅). Die Resultate aus diesen Untersuchungen werden demnächst veröffentlicht werden.

Literatur

- 1 M.Feldman und R.Laurence, *Gastroenterology*, Moskwa 1985.
- 2 M.J.Miller, "Pathophysiology-Principles of Disease", Ohio, Philadelphia, 1983.
- 3 M.A.Melvin, 1st Symposium of New Drugs, Sofia (Bulgaria) 1, 67 (1972).
- 4 M.Guldahl, *Scand.J.Gastroent.* 12 (Suppl. 43), 27 (1977).
- 5 J.P.Mc Cafferty, J.M.Roesler, J.P.Hielie und R.G.Pendleton, *Pharmacologist* 23, 30 (1981).
- 6 M.Leitold und R.Engelhorn, *Therapiewoche* 27, 1532 (1977); *C.A.* 87, 33 570k (1977).
- 7 M.Leitold, W.Fleissig und A.Merck, *Arzneim.Forsch.* 34, 468 (1984).
- 8 W.Lippmann und K.Seethaler, *Life Sci.* 20, 1393 (1977); *C.A.* 87, 78 389z (1977).
- 9 M.Bickell, *Arzneim.Forsch.* 30, 69 (1980).
- 10 DSO "Pharmahim" (Erf. Ivanova N.S., Tsch.B.Ivanov, M.D.Drjanska, O.B.Zabunova, L.D.Dalleva, M.P.Nikolova und N.D.Berova), Europäische Patentanmeldung 016 1501 A1 (1985); *C.A.* 104, p 161 992f (1986).
- 11 E.Zara-Kaczian, L.Gyorgy, G.Deak, A.Seregi und M.Doda, *J.Med.Chem.* 29, 1189 (1986).
- 12 R.Kunstmann, H.Gerhards, H.Kruse, M.Leven, E.Paulus, U.Schacht, K.Schmitt und P.Witte, *J.Med.Chem.* 30, 798 (1987).
- 13 A.Collet und S.Jacques, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1972, 3875.
- 14 N.D.Berova, R.S.Rakovska, C.B.Ivanov und D.M.Mondeshka, *Compt.rend.Acad.bulg.Sci.* 37, 164 (1984); *C.A.* 103, 141 · 804x (1985).
- 15 Erf. K.Schmitt, H.Kruse, U.Schacht und R.Kunstmann, Europäische Patentanmeldung 01 20438 A1 (1984); *C.A.* 102, 62 095t (1985).
- 16 K.Takagi und K.Watanabe, *Chem.Pharm.Bull.* 12, 465 (1964).
- 17 T.Muracami und T.Suzuki, "Pathology in all of Gastroduodenal Ulcer", Ed. by K.Kiri, Vol.1, 79, Tokyo 1971.
- 18 S.F.File und J.B.Pearce, *Br.J.Pharmacol.* 74, 593 (1981).
- 19 M.Murakami, K.Oketani, H.Fujisaki, T.Wakabayashi, T.Ongo und S.Okabe, *Japan J.Pharmacol.* 32, 299 (1982); *C.A.* 96, 193 204d (1982).
- 20 S.Yano, M.Akahane und M.Harada, *Japan J.Pharmacol.* 27, 635 (1977); *C.A.* 88, 19 788b (1978).
- 21 K.Hillier, *Drugs Future* 4, 510 (1979).
- 22 B.E.Marjanoff, D.F.Mc Comsey, J.F.Gardocki, R.P.Shank, M.J.Co-stanzo, S.O.Schneider und P.E.Salter, *J.Med.Chem.* 30, 1433 (1987).

[Ph664]