

## Higenamine 유도체들의 혈소판응집 억제작용

윤혜숙·백승환·이종란

서울대학교 생약연구소

(Received October 20, 1986)

### Platelet Anti-aggregating Activities of Higenamine Analogs

Hye Sook Yun-Choi, Seung Whan Paik and Jong Ran Lee

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea

**Abstract**—Various structural analogs of higenamine, 1-(4'-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline, were synthesized and their inhibitory activities against platelet aggregation induced by either arachidonic acid, ADP or collagen. Among the twenty-five compounds tested, inhibitory activity is favored by the 3,4-dihydroisoquinoline system with the methyl bridge between the two aromatic rings replaced by either ethyl or ethenyl group. N-Methyl quaternization decreased the inhibitory activities.

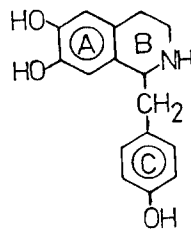
Higenamine (21), dl-1-(4'-hydroxybenzyl)-6, 7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 은 *Aconite* sp.,<sup>1,2)</sup> *Nelumbo nucifera*<sup>3)</sup>, *Annona squamosa*<sup>4)</sup> 등에 함유되어 있는 알칼로이드성분으로서  $\beta$ -adrenoreceptor agonist로서 작용함으로써 심근수축력 증가작용, 심박동수 증가작용, 심박출량 증가작용, 혈압강하 작용등을 나타냄이 보고 되었으며 위와 같은 작용들은 pindolol, 프로프라놀롤 또는 atenolol 등의  $\beta_1$  또는  $\beta_2$  차단제에 의하여 억제되므로 히게나민은  $\beta_1$  또는  $\beta_2$  수용체 모두에 영향을 미치는 비선택적  $\beta$  수용체 작용물질일 것으로 추정되었다<sup>2,5-10)</sup>.

히게나민은 또한 adenylyl cyclase 활성도를 증가시키며<sup>11)</sup> plasma cyclic AMP를 증가시키는 보고되었으<sup>12)</sup> 강력한 혈소판 응집억제 작용물질인 trimethoquinol, 파파베린<sup>13,14)</sup> 등과 같이 1-substituted isoquinoline 핵을 갖는 전등 구조적으로 매우 유사한 점으로 볼 때 혈소판 응집억제 작용을 가질 것으로 기대되었으<sup>15)</sup>며 예비실험결과 파파베린이나 trimethoquinol 보다는 미약하나 억제작용을 갖고 있음이 확인되었다<sup>15)</sup>.

이에 히게나민 유도체들의 구조변화와 혈소

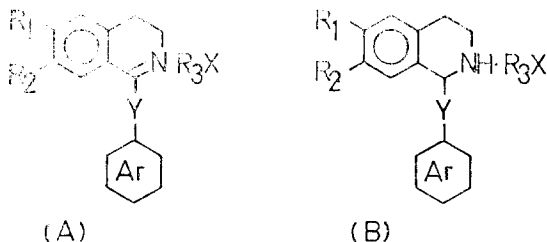
판응집 억제 작용간의 상호작용 관계를 규명하고자 여러가지 유도체들을 합성하였으며 이들의 arachidonic acid (AA), adenosine 5'-diphosphate (ADP) 또는 콜라겐에 의하여 유도되는 혈소판응집에 대한 억제작용을 검색하였다.

히게나민 유도체들의 합성은 이미 보고된 히게나민의 합성방법에<sup>16)</sup> 준하여 합성하였다. 즉 scheme에서 보는 바와 같이  $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine을 적합한 acid chloride(I)와 반응시켜 N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)amide(II)를 얻었으며 II를 phosphorous oxychloride로 dehydration시켜 1위치에 치환기를 갖는 3,4-dihydroisoquinoline (III)들을 합성하였다. 3,4-dihydroisoquinoline들은 sodium borohydride에 의하여 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV)으



Scheme 1—Higenamine(21).

Table I—Platelet anti-aggregating activities of higenamine analogs.



Comp. no	Series	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> X	Y	Ar	Minimum inhibitory conc. (M)		
							Aggregating agent		
							AA <sup>a</sup>	ADP <sup>b</sup>	collagen <sup>c</sup>
1	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	P-methoxyphenyl	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
2	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	phenyl	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
3	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	1-naphthyl	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
4	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	2-naphthyl	1 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
5	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	3, 4, 5-trimethoxyphenyl	5 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
6	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	3, 4-ethylenedioxyphenyl	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-4</sup>
7	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	p-chlorophenyl	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
8	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	p-methoxyphenyl	1 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
9	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH=CH	p-methoxyphenyl	5 × 10 <sup>-5</sup>	1 × 10 <sup>-4</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
10	A	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> I	CH <sub>2</sub>	p-methoxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
11	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	p-methoxyphenyl	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
12	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	phenyl	5 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
13	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	1-naphthyl	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
14	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	2-naphthyl	5 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
15	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	3, 4, 5-trimethoxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
16	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	3, 4-ethylenedioxyphenyl	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
17	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub>	p-chlorophenyl	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
18	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	p-methoxyphenyl	5 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
19	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HCl	CH=CH	p-methoxyphenyl	1 × 10 <sup>-4</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	5 × 10 <sup>-4</sup>
20	B	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> I	CH <sub>2</sub>	p-methoxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
21*	B	OH	OH	H I	CH <sub>2</sub>	p-hydroxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	2.5 × 10 <sup>-4</sup>
22	B	OH	OH	H I	CH <sub>2</sub>	phenyl	5 × 10 <sup>-4</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
23	B	OH	OH	H I	CH <sub>2</sub>	3, 4-ethylenedioxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
24	B	OH	OH	H I	CH <sub>2</sub>	p-chlorophenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>
25**	B	OH	OH	H I	CH <sub>2</sub>	3, 4-dihydroxyphenyl	>1 × 10 <sup>-3</sup>	>1 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-3</sup>

\* higenamine, \*\* tetrahydropapaveroline, a: 6.5 × 10<sup>-5</sup>g/ml of arachidonic acid, b: 7.5 × 10<sup>-7</sup>g/ml of adenosine-5'-diphosphate, c: 6 × 10<sup>-6</sup>g/ml of collagen.

로 환원시켰으며 hydriodic acid를 써서 O-demethylation시켜 6, 7 위치에 dihydroxy functional group을 갖는 화합물 V들을 얻었다. 또한 III이나 IV의 amino nitrogen은 methyl iodide에 의하여

쉽게 메틸화시킬 수 있었다.

총 25종의 3, 4-dihydroisoquinoline 유도체 및 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 유도체들을 modified smear method에 의하여 혈소판 응집 억제

Table II—Various data for compounds.

Comp No.	m.p. °C recry. solv.	IR, $\nu_{\max}^{\text{KB}} \text{cm}^{-1}$	NMR(in either a; $\text{CDCl}_3$ , b; $\text{DMSO}-d_6$ , or c; $\text{D}_2\text{O}$ )
2a	115-116 EtOH	1632 CONH	<sup>a</sup> 7.36-7.08(5H, m), 6.73(1H, d, J=7.9Hz), 6.59(1H, s), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 5.35(1H, b, NH), 3.85(3H, s, $\text{OCH}_3$ ), 3.81(3H, s, $\text{OCH}_3$ ), 3.52(2H, s, $\text{COCH}_2$ ), 3.44(2H, q, J=6.8Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.67(2H, t, J=6.8Hz, $\text{CH}_2$ )
3a	120-124 EtOH	1640 CONH	<sup>a</sup> 7.94-7.24(7H, m), 6.56(1H, S), 6.46(2H, S), 5.28(1H, b, NH), 3.98(2H, S, $\text{COCH}_2$ ), 3.81(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.73(3H, S, $\text{OCH}_3$ ) 3.37(2H, q, J=6.7Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.52(2H, t, J=6.7Hz, $\text{CH}_2$ )
4a	120-124 EtOH	1638 CONH	<sup>a</sup> 7.85-7.23(7H, m), 6.55(1H, S), 6.41(2H, S), 5.35(1H, b, NH), 3.75(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.73(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.69(2H, S, $\text{COCH}_2$ ), 3.43(2H, q, J=6.7Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.63(2H, t, J=6.7Hz, $\text{CH}_2$ ).
5a	96-99 EtOH-Et <sub>2</sub> O	1640 CONH	<sup>a</sup> 6.78-6.37(5H, m), 5.45(1H, b, NH), 3.84(9H, S, $3 \times \text{OCH}_3$ ), 3.80(6H, S, $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.46(2H, S, $\text{COCH}_2$ ), 3.45(2H, q, J=6.7Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.69(2H, t, J=6.7Hz, $\text{CH}_2$ )
6a	141-145 EtOH	1638 CONH	<sup>a</sup> 6.73-6.49(6H, m), 5.25(1H, b, NH), 4.18(4H, S, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.77(3H, S, $\text{OCH}_3$ ) 3.41(2H, S, $\text{COCH}_2$ ), 3.40(t, q, J=6.7Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.62(2H, t, J=6.7Hz, $\text{CH}_2$ )
7a	123-126 EtOH	1640 CONH	<sup>a</sup> 7.20(2H, d, J=8Hz), 7.03(2H, d, J=8Hz), 6.65(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=3Hz), 6.42(1H, dd, J=8Hz, J=3Hz), 5.18(1H, b, NH), 3.79(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.77(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.40(2H, S, $\text{COCH}_2$ ), 3.38(2H, q, J=6.5Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.62(2H, t, J=6.5Hz)
8a	115-118 EtOH	1640 CONH	<sup>a</sup> 7.25-7.22(4H, m), 6.78(1H, d, J=7.8Hz), 6.66(1H, S), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 5.3(1H, b, NH), 3.85(9H, S, $3 \times \text{OCH}_3$ ), 3.46(2H, q, J=6.6Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.95(2H, t, J=7.4Hz, $\text{CH}_2$ ), 2.68(2H, t, J=6.6Hz, $\text{CH}_2$ ), 2.41(2H, t, J=7.4Hz, $\text{CH}_2$ )
9a	159-161 EtOH-Et <sub>2</sub> O	1650 CONH	<sup>a</sup> 7.70-7.20(4H, m), 6.97-6.65(3H, m), 6.27(1H, S), 6.08(1H, S), 5.5(1H, b, NH), 3.86(6H, S $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.82(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.63(2H, q, J=6.6Hz, $\text{NHCH}_2$ ), 2.82(2H, t, J=6.6Hz)
2	141-143 EtOH-Et <sub>2</sub> O	1642 C=N	<sup>b</sup> 7.54(1H, S), 7.5-7.2(5H, m), 7.11(1H, S), 4.64(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 3.87(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.77(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.44(2H, q, J=7.2Hz, $\text{NCH}_2$ ), 3.0(2H, t, J=7.2Hz, $\text{CH}_2$ )
3	173-175 EtOAc-Et <sub>2</sub> O	1650 C=N	<sup>b</sup> 8.36-7.35(8H, m), 7.13(1H, S), 5.14(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 3.87(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.96-3.6(2H, m, $\text{NCH}_2$ ), 3.54(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.05(2H, t, J=7.7Hz, $\text{CH}_2$ )
4	159-162 EtOAc-Bz	1650 C=N	<sup>c</sup> 7.99-7.44(8H, m), 7.10(1H, S), 4.80(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 3.85(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.77(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.85-3.7(2H, m, $\text{NCH}_2$ ), 3.02(2H, t, J=7.8Hz, $\text{CH}_2$ )
5	138-141 EtOAc	1650 C=N	<sup>b</sup> 7.62(1H, S), 7.12(1H, S), 6.84(2H, S), 4.50(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 3.88(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.82(3H, S, $\text{OCH}_3$ ) 3.74(6H, S, $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.62(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.94-3.65(2H, m, $\text{NCH}_2$ ), 3.01(2H, t, J=7.9Hz, $\text{CH}_2$ )
6	160-163 iPrOH	1650 C=N	<sup>c</sup> 7.45(2H, S), 7.08(1H, S), 6.92(2H, S), 4.42(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 4.29(4H, S, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.98(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.89(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.98-3.82(2H, m, $\text{NCH}_2$ ), 3.12(2H, t, J=7.9Hz, $\text{CH}_2$ )
7	157-165 iPrOH	1650 C=N	<sup>b</sup> 7.56(1H, S), 7.10(1H, S), 6.99(1H, S), 6.90-6.70(3H, m), 4.48(2H, S, $\phi\text{-CH}_2$ ), 3.89(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.80(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 2.99(2H, t, J=7.5Hz, $\text{CH}_2$ )
8	149-151(dec) EtOH-Et <sub>2</sub> O	1650 C=N	<sup>b</sup> 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(1H, S), 6.81(1H, S), 6.78(2H, d, J=8.6Hz), 4.0(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.86(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.75(3H, S, $\text{OCH}_3$ ), 3.97-3.46(4H, m), 3.19-2.82(4H, m)

Comp No.	m.p. °C recry. solv.	IR $\nu_{\max}^{\text{KB}} \text{cm}^{-1}$	NMR(im either a: CDCl <sub>3</sub> , b: DMSO-d <sub>6</sub> , or c: D <sub>2</sub> O)
9	162-164 Me <sub>2</sub> CO-Et <sub>2</sub> O	1630 C=N	<sup>b</sup> 7.95(2H, d, J=4.0Hz), 7.81(1H, S), 7.60(2H, S), 7.18(2H, d, J=4.0Hz), 7.04(1H, S), 3.94(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.90(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.86(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 4.0-3.65(2H, m), 3.06(2H, t, J=7.5Hz)
10	121-123 <i>i</i> PrOH	1660 C=N	<sup>b</sup> 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(1H, S), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(1H, S), 4.26(2H, t, J=7.6Hz), 3.96(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.93(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.56(3H, S), 3.53(2H, S), 3.63-3.15(2H, m)
12	176-178(dec) EtOH		<sup>b</sup> 9.37(1H, b, NH), 7.34(5H, S), 6.78(1H, S), 6.39(1H, S), 4.70-4.45(1H, m, N-CH), 3.73(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.49(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.40-2.80(6H, m)
13	188-191 Bz-Me <sub>2</sub> CO		<sup>b</sup> 9.5(1H, b, NH), 8.30-7.33(7H, m), 6.81(1H, S), 5.94(1H, S), 4.85-4.50(1H, m, NCH), 3.72(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.25(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.81-2.85(6H, m)
14	173-175 EtOH-Et <sub>2</sub> O		<sup>b</sup> 9.54(1H, b, NH), 8.0-7.4(7H, m), 6.79(1H, S), 6.52(1H, S), 4.9-4.6(1H, m, NCH), 3.73(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.41(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.5-2.75(6H, m)
15	140-145 EtOH-Et <sub>2</sub> O		<sup>b</sup> 9.26(1H, b, NH), 6.80(1H, S), 6.71(2H, S), 6.65(1H, S), 4.75-4.50(1H, m, NCH), 3.76(6H, S, 2×OCH <sub>3</sub> ), 3.74(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.65(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.62(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.50-2.80(6H, m)
16	138-142 EtOH		<sup>c</sup> 6.89(1H, S), 6.80-6.65(3H, m), 6.47(1H, S), 4.85-4.6(1H, m, NCH), 4.30(4H, S, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.84(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.67(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.61-2.75(6H, m)
17	110-115 EtOH		<sup>c</sup> 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.24(2H, d, J=8Hz), 6.92(1H, S), 6.49(1H, S), 4.9-4.7(1H, m, NCH), 3.85(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.67(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.6-2.95(6H, m)
18	194-196 <i>i</i> PrOH		<sup>b</sup> 9.5(1H, b, NH), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 6.78(2H, S), 4.5-4.2(1H, m, NCH), 3.72(9H, S, 3×OCH <sub>3</sub> ), 3.5-3.15(2H, m), 3.05-2.6(4H, m), 2.35-2.0(2H, m)
19	194-196 EtOH-Et <sub>2</sub> O		<sup>b</sup> 9.73(1H, b, NH), 7.43(2H, d, J=8.5Hz), 6.93(2H, d, J=8.5Hz), 6.83-6.1(4H, m), 5.09(1H, d, J=7.8Hz), 3.76(6H, S, 2×OCH <sub>3</sub> ), 3.31(3H, S, OCH <sub>3</sub> ), 3.4-3.2(2H, m), 3.05-2.8(2H, m)
20	123-126 <i>i</i> PrOH		<sup>b</sup> 7.19-6.80(6H, m), 4.62(1H, m, N-CH), 3.73(9H, S, 3×OCH <sub>3</sub> ), 3.25(3H, d, J=7.8Hz), 3.4-2.75(6H, m)
22	229-232 EtOH		<sup>b</sup> 9.06(1H, S, OH), 8.80(1H, S, OH), 7.34(5H, S), 6.57(1H, S), 6.49(1H, S), 4.75-4.50(1H, m), 3.50-2.20(6H, m)
23	127-130 EtOH-Et <sub>2</sub> O		<sup>b</sup> 9.05(1H, S, OH), 8.83(1H, S, OH), 6.86-6.75(3H, m), 6.58(1H, S), 6.56(1H, S), 4.65-4.4(1H, m, NCH), 4.23(4H, S, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 3.9-2.65(6H, m)
24	122-125 EtOH-Et <sub>2</sub> O		<sup>b</sup> 8.9-8.2(2H, b, OH), 7.32(4H, S), 6.48(1H, S), 6.42(1H, S), 4.70-4.35(1H, m, NCH), 3.70-2.65(6H, m)

\* 2a-9a; amides which were condensed to 2-9 respectively.

\*\* Elemental analytical data for molecular formula; %found(% calculated), 10 for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>I; C, 52.75 (52.98); H, 5.26(5.35); N, 3.13(3.09), 13 for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Cl·1/2 H<sub>2</sub>O; C, 70.18(69.71); H, 6.74 (6.66); N, 3.82(3.70); 14 for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Cl; C, 71.52(71.41); H, 6.73(6.55); N, 3.81(3.97). 15 for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>Cl, 5/4 H<sub>2</sub>O; C, 58.28 (58.31); H, 7.01(7.12); N, 3.30(3.24); 18 for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Cl; C, 66.55(65.99); H, 7.23(7.22); N, 4.39(3.85); 19 for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Cl·H<sub>2</sub>O; C, 63.61(63.21); H, 6.51 (6.91); N, 3.97(3.69); 20 for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>I·H<sub>2</sub>O; C, 50.35 (50.74); H, 6.13(5.97); N, 2.80(2.96); 22 for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>I·1/2 H<sub>2</sub>O; C, 48.91(48.98); H, 4.69(4.89); N, 3.91(3.57); 23 for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>I·1/4 H<sub>2</sub>O; C, 48.14(48.49); H, 4.87(4.64); N, 3.17(3.14); 24 for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>ClI; C, 46.06(46.00); H, 4.21(4.11); N, 3.46(3.35)

작용을 검색하였으며 AA, ADP 또는 콜라겐에 의하여 유도되는 혈소판 응집에 대하여 이들 유도체들이 억제작용을 나타내는 최소농도를 Table I에 정리하였다.

히게나민 (21)은 구조적으로 isoquinoline의 A환, B환, C환 및 B와 C환을 연결하는 aliphatic chain으로 크게 나눌 수 있다. 히게나민은  $2\sim 3 \times 10^{-3}M$ 에서 AA 또는 ADP에 의하여 유도되는 혈소판 응집에 대하여 억제작용을 나타내며 콜라겐에 의한 혈소판 응집에 대하여 좀더 강한 억제작용을 갖는 것으로 보인다( $2.5 \times 10^{-4}M$ ). 히게나민의 구조중 A, B환 및 B와 C환을 연결하는 다리인  $CH_2$ 를 고정시키고 C환만을 수산기가 없는 페닐, p-chlorophenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl로 치환하거나(22~24), 수산기를 하나 더 추가한 3,4-dihydroxyphenyl로 치환하여도 (25), AA 또는 ADP에 의하여 유도되는 혈소판 응집에 대한 억제작용이 별로 변하지 않았다. 단지 수산기가 없는 페닐 또는 chlorophenyl 유도체의 경우 각각 AA 또는 ADP에 의한 응집억제 작용이 약간 상승하였다. 그러나 콜라겐에 의하여 유도되는 혈소판 응집에 대한 억제작용은 22~25 모두에서 오히려 감소하였다.

히게나민의 A환의 2개의 수산기를 모두 메틸화시키고 C환을 p-methoxyphenyl, 페닐, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl 또는 p-chlorophenyl 등으로 변화를 주었을 때 (11~17), 입체적으로 bulky한 그룹인 3,4,5-trimethoxyphenyl기를 도입한 15를 제외한 11~14 및 16, 17 모두에서 AA 또는 ADP에 의하여 유도되는 혈소판 응집에 대한 억제작용이 증가하였다. 그러나 22~25에서와 마찬가지로 콜라겐에 의한 응집억제 작용은 11~17 모두에서 히게나민보다 감소하였다. 11을 N-메틸화시켰을 때는(20) 응집억제 작용은 감소하였으나 A환, B환 및 C환을 11과 같이 고정하고 B환과 C환을 연결하는 다리 Y를  $CH_2$  보다 탄소 1개가 긴  $CH_2CH_2$  또는  $CH=CH$ 로 치환한 18 및 19의 경우 AA에 의한 응집억제 작용이 11보다 현저히 증가하였

으며 콜라겐에 의한 응집에 대하여서도 11보다 강한 억제작용을 보이거나 히게나민 (21) 보다는 약하였다.

다음으로 B환에 2중결합 한개를 추가한 3,4-dihydroisoquinoline 유도체들은 (1~10) 검색한 모든 유도체들에서 해당하는 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 유도체 보다(1 vs 11, 2 vs 12, 3 vs 13, 4 vs 14, 5 vs 15, 6 vs 16, 7 vs 17, 8 vs 18, 9 vs 19) AA, ADP 및 콜라겐에 의하여 유도되는 혈소판 응집 모두에 대하여 강력한 억제작용을 나타내었으며 11~19에서와 같이 C환에 입체적으로 부피가 큰 3,4,5-trimethoxyphenyl기를 도입한 5는 다른 3,4-dihydroisoquinoline 유도체들 보다 AA 및 ADP에 의한 응집억제 작용이 낮았다. 1을 N-methylation 시켰을 때 (10), 20에서와 같이 응집억제 작용이 감소하였으며 A환, B환 및 C환을 1과 같이 고정하고 B환 및 C환을 연결하는 Y를  $CH_2CH_2$  또는  $CH=CH$ 로 치환한 8 및 9의 경우 또한 18 및 19에서와 유사하게 AA 및 ADP에 의한 응집억제 작용이 1보다 현저히 증가하였다. 또한 8 보다는 9가 AA, ADP 및 콜라겐에 의한 응집 모두에 약간 강한 억제작용을 나타내었다.

위의 결과들을 종합하면 히게나민 유도체들은 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 유도체들인 B계열보다 B환에 중결합을 추가한 3,4-dihydroisoquinoline 유도체들인 A계열이 혈소판 응집 억제 작용을 나타내기에 적합한 구조일 것으로 추정되며 B환과 C환은 한개의 탄소 즉  $CH_2$  보다는 연장된  $CH_2CH_2$  또는  $CH=CH$ 로서 연결되어 있을 때 좀더 억제작용을 갖기에 적합한 구조인 것으로 사료되었으며, N-메틸화시켜 quaternization 시킬 때 억제작용을 저하하였으며 작용을 나타내기에 적합하지 않은 구조인 것으로 사료되었다.

## 실험 방법

실험 재료 및 기기—합성에 사용한 3,4-dimethoxyphenylamine, 여러가지 substituted organic

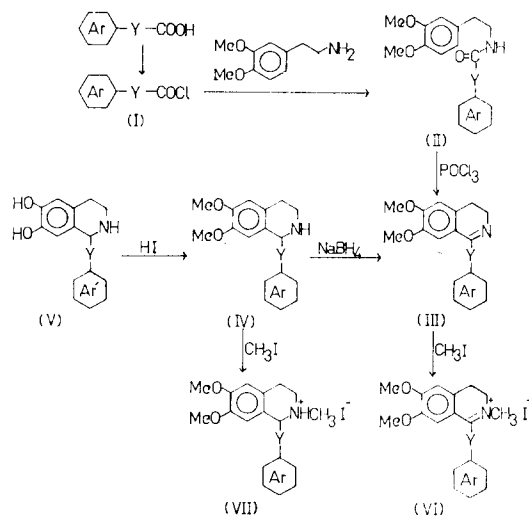
acid들과 tetrahydropapaveroline hydrobromide (25)는 미국 Aldrich 사로부터, AA(arachidonic acid sodium salt), ADP(adenosine 5'-diphosphate dicyclohexylammonium salt) 및 collagen(type III, acid soluble from calf skin)은 미국 Sigma 사로부터 구입하여 사용하였으며 higenamine (21), comp 1 및 11은 기존방법에<sup>16)</sup> 의하여 합성하여 사용하였다. NMR은 Varian FT-80A, IR은 Perkin-Elmer 283, centrifuge는 Sorvall RT-6000, 현미경은 Olympus BH-2를 사용하였으며, rat는 180-250g의 Sprague-Dawley 계 웅성 rat를 사용하였다.

#### N-(3', 4'-Dimethoxyphenylethyl)-amides

(II)의 합성—해당하는 유기산 (0.05몰)으로부터 Sims등의 방법<sup>18)</sup>에 의하여 acid chloride를 합성하였으며 반응후 용매와 thionyl chloride를 증류하고 얻은 조 acid chloride (I)들은 IR  $\nu_{\max}^{\text{neat}}$  1795~1805 $\text{cm}^{-1}$  (unsaturated acid chloride의 경우는 1,750 $\text{cm}^{-1}$ )로서 acid chloride 피이크를 확인한 후 직접 아민과 반응시켜 amide (II)를 얻었다. 즉 0.1 mole의  $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl) ethylamine을 벤젠 40ml에 녹이고 여기에 위의 acid chloride (I)을 벤젠 30ml에 녹인 용액을 적하한 다음 3~5시간 증류시켰다. 반응액을 냉각한 후 여과하여 침전물을 얻고 이를  $\text{CHCl}_3$ 에 녹인후 d-HCl로 씻어주고 용매를 증류하여 조 amide(II)를 얻어 재 결정하였다.

1-Substituted-6, 7-dimethoxy-3, 4-dihydroisoquinoline (III) hydrochloride의 합성—위에서 합성한 amide (II) 0.015 몰, 0.013몰의 phosphorous oxychloride와 50ml 톨루엔 혼합물을 2~3시간 증류시킨 후 용매를 증류제거하고 재 결정하여 III을 염산염으로서 얻었다.

1-Substituted-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (III) hydrochloride의 합성—위의 3,4-dihydroisoquinoline (III) hydrochloride 0.01몰을 에탄올 30ml에 녹이고 냉각시키면서 sodium borohydride (0.8g)의 에탄올 용액 30ml를 서서히 가하여 반응시키고 상부에 의하여 처리한후  $\text{CHCl}_3$ 로 추출하였다. C-HCl 수방울을 가하고 용매를 증류한 후 재결정하여



Scheme 2.

Ar: substituted phenyl or naphthyl

Ar': demethylated Ar

X:  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  or  $\text{CH}_2\text{CH}_2$

IV를 염산염으로서 얻었다.

1-Substituted-6, 7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (V) hydriodide의 합성—위의 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (IV) hydrochloride 0.01 몰을 15ml의 47% hydriodic acid와 2~5시간 증류시킨 후 반응액을 냉각시킬때 얻어지는 침전을 재결정하여 V를 염산염으로서 얻었다.

1-(4'-Methoxybenzyl)-6, 7-dimethoxy-N-methyl-3, 4-dihydroisoquinoline iodide (VI, comp. 10)의 합성—1-(4'-hydroxybenzyl)-6, 7-dimethoxy-3, 4-dihydroisoquinoline (1) 1.5g의 에탄올 (10ml) 용액에 methyl iodide 10ml를 가하고 3시간 증류시킨 후 용매를 제거하고 얻은 반응물질을 *i*PrOH로 재결정하였다.

1-(4'-Methoxybenzyl)-6, 7-dimethoxy-N-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline iodide (VII, comp. 20)의 합성—1-(4'-Methoxybenzyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (11) 1.5g의 에탄올 (10ml) 용액에 methyl iodide 10ml를 가하고 3시간 증류시킨 후 용매를 제거하고 얻어진 반응물을 *i*PrOH로 재결정

하였다.

혈소판 응집 억제작용의 검색<sup>17)</sup>—검색시료는 생리식염수에 녹여 최종농도가  $1 \times 10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$ ,  $2.5 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ , 및  $5 \times 10^{-5}$  M이 되도록 조제하였으며, AA, ADP 및 콜라겐은 최종농도가 각각  $6.5 \times 10^{-5}$ g/ml,  $7.5 \times 10^{-7}$ g/ml 및  $6 \times 10^{-6}$ g/ml가 되도록 생리식염수에 녹여 사용하였다.

원위를 콜로이드로폼으로 마취시키고 심장으로 부터 혈액을 채취하여 trisodium citrate (0.22%)와  $200 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 상정액 platelet rich plasma (PRP)를 얻었다. PRP 0.16ml에 검색시료 0.02ml를 가하여 혼합하고  $37^\circ C$ 에서 2분간 배양한 후 응집유도 물질용액 0.02ml를 넣고 10초간 흔들어 혼합한 후 응집유도 물질이 AA 또는 ADP인 경우는 4분, 콜라겐인 경우는 6분간 배양한 다음 슬라이드글라스에 smear하여 건조시켰다. 건조된 glass smear는 Wright-Giemsa 염색한 후 물로 씻고 오븐에서 말려 oil immersion objective lens를 사용하여 현미경하에서 ( $1000 \times$ ) 관찰하여 혈소판의 응집도를 다음의 기준에 의하여 판정하였다. (++)는 PRP에 혈소판 응집유도 물질을 넣었을 때와 같은 정도의 응집이 일어난 상태, (+)는 혈소판 응집이 상당히 일어났으나 PRP에 응집유도물질을 첨가했을 때 보다는 못 미치는 상태, ( $\pm$ )는 약간의 혈소판 응집이 일어난 상태, (-) PRP에 생리식염수만을 넣고 응집유도 물질을 넣지 않았을 때와 같이 응집이 일어나지 상태를 말한다. 검색실험은 적어도 3회 이상 반복실험하여 판정하였으며 ( $\pm$ )의 응집유도를 일으키는 최저시료 농도를 구하였다.

#### 감사의 말씀

합성시료들의 원소분석을 하여 주신 동아제약 중앙연구소에 감사드립니다.

#### 문헌

- 1) Kosuge, T. and Yokota, M.: Studies on cardiac principle of Aconite root. *Chem. Pharm. Bull.* **24**, 176 (1976).
- 2) Kosuge, T. Yokota, M. and Nagasawa, M.: *Stud. Vol. 30, No. 5, 1986*

ies on cardiac principle in Aconite roots. I. Isolation and structure determination of higenamine. *Yakugaku Zasshi*, **98**, 1370 (1978).

- 3) Koshiyama, H. Ohkuma, H. Kaqagudhi, H. Hsü, H.Y. and Chen, Y.P.: Isolation of 1-(p-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (demethylcoclaurine), an active alkaloid from *Nelumbo nucifera*. *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 2564 (1970).
- 4) Leboeuf, M. and Cave, A.: Isolement de l'higenamine a partir de l'*Annona squamosa*; Interet des résines adsorbantes macromoléculaires en chimie végétale extractive. *J. Nat. Prod.* **44**, 53(1981).
- 5) Huang, N.h. Zhou, Y.p Liu, Q.h. Fan, L.l. and Tseng, K.y.: Comparison of cardiovascular effects of Aconite root and higenamine in dogs. *Acta Pharmacol. Sinica*, **1**, 34 (1980).
- 6) Han, H.-w. Wang, J.-z. and Sun, F.-l.: Effect of dl-demethylcoclaurine on cultured rat heart cells. *Acta Pharmacol. Sinica*, **2**, 111 (1981).
- 7) Chen, Z. Lin, L. Zhou, T. Li, Q. and Wang, H.: Effect of Asarum heterotropoides on the left ventricular function of dogs, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **16**, 721 (1981).
- 8) Chang, K.C.: The effect of higenamine upon the interval-strength relationship in isolated rabbit heart. *Kor. J. Pharmacol.* **19**, 9 (1983).
- 9) Park, C.W. Chang, K.C. and Lim, J.K.: Effects of higenamine on isolated heart adrenoceptor of rabbit. *Arch. Int. Pharmacody. Therap.* **267**, 279 (1984).
- 10) Kim, N.S. Hong, C.Y. Pak, C.W. and Lim, J.K.: An experimental study on the adrenergic effect of higenamine in rabbit cardiocascular system. *Kor. Cir. J.* **16**, 1 (1986).
- 11) Feng, Y.-p. Jia, H.-j. Zhang, L.-y. and Zeng, G.-y.: Effects of dl-demethylcoclaurine on  $\beta$ -adrenergic receptors and adenylate cyclase in turkey erythrocyte membrane. *Acta Pharm. Sinica*, **17**, 641 (1982).
- 12) Feng, Y.-p. Zhang, Y. Zhan, H.-s. and Zeng, G.-y.: Effects of dl-demethylcoclaurine on plasma cyclic AMP in mice. *Acta Pharmacol. Sinica*, **2**, 114 (1981).

- 13) Shatacher, G. Crowley, H.J. and Dalton, C.: Inhibition of platelet aggregation by papaverine-like drugs: Evidence for a novel mechanism of action. *Biochem. Pharmacol.* **25**, 1045 (1976).
- 14) Dalton, C. Crowley, H.J. and Czyzewsai, L.B.: Trimethoquinol-different pharmacological properties of optical isomers. *Biochem. Pharmacol.* **25**, 2209 (1976).
- 15) Yun-Choi, H.S. Bae, D.C. Kim, S.O. Chang, K.C. Park, C.U. and Lim, J.K.: Platelet antiaggregating and cardiotonic activities of higenamine analogs. Presented at the 32nd annual convention of the Pharmaceutical Society of Korea, A-8, Oct. 29, (1983).
- 16) Chang, K.C. Yun-Choi, H.S. Lim, J.-K. and Park, C.-W.: Synthesis of higenamine, A cardiotonic principle of Aconite Root. *Arch. Pharm. Res.* **7**, 133 (1984).
- 17) Yun-Choi, H.S. Kim, S.O. Kim, J.H. and Lee, J.R.: Modified smear method for screening potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. *J. Nat. Prod.* **48**, 363 (1985).
- 18) Sims, J.J. Selman, L.H. and Cadogem, M.: 6-Methoxy- $\beta$ -tetralone. *Org. Syn.* **51**, 101 (1971).