

第二節 藥理活性試驗結果

壹. 抗心律不整活性

如緒論所述現今被公認為最理想之抗心律不整藥物為能使心肌收縮力 (positive inotropic effect) 增加，同時對自發性心跳頻率 (heart rate, HR) 不會影響甚至稍為減弱之藥物。

因此著者將所合成的化合物，測試其 inotropic effect 及 heart rate，其結果分述如下：

關於 ethyl 2-(substituted anilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物對 heart rate 及 inotropic effect 如 Table 15 所示，除了化合物 3 之外，都不具明顯的活性；化合物 3 對右心房(RA)、左心房(LA)之收縮力減弱，但對右心室(RV)收縮力增強，表示此化合物可能對鈉電流及鉀電流作用較強，對鈣電流之抑制則比鈉電流之抑制少。⁴⁸

關於 *N*-benzyl-6(或7)-monosubstituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione 類化合物之活性如 Table 16 所示，幾乎所有的化合物對 HR 都有輕微的抑制作用。

RV 收縮力增加表示可能對鈣電流不會抑制；而對鉀電流有明顯的抑制作用⁴⁸。其中化合物 50 及 248 對 LA 收縮力的增加明顯的大於對 RV 的收縮力，此結果表示這兩個衍生物會抑制鉀電流。

另一方面，當第 6 位之 R₁ 為 alkyl、alkoxy 及 halogen 時都會使 RV、LA 之收縮力增加，表示對鉀電流有明顯的抑制作用，而且這些化合物對 RV 作用小於 LA，表示也具有輕微之鈣電流抑制作用。

化合物 83, 84 及 86-97 大都具有減緩心律及增強收縮力之作用。不過化合物 84, 86, 89 及 93 在高濃度 (100 μM) 時，會抑制右心房自發性節律 (即 SA node 節律點興奮受抑制)，表示這幾個化合物 toxicity 較強。

Table 17

關於 *N*-substituted benzyl-6 (or 7 or 8)-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione 類化合物之活性如 Table 18, Table 20 及 Table 21 所示，發現幾乎所有化合物皆稍具活性。

化合物 140-145 大都具有減緩心律及增強收縮力之作用。基本上在心房的作用較一致，不過在心室(RV) 化合物 140-142 之作用不強，反而有抑制收縮作用。 Table 19

化合物 175, 176 及 178 中以 175 在心房稍有作用，其餘皆無作用。 Table 22

化合物 190-193 作用皆不明顯。 Table 23

化合物 205-209 中以 209 具有明顯強心作用及些微降心律作用，其餘則完全無作用，其 SAR 效應十分明顯。 Table 24

目前所列之化合物其強心作用機轉應相當類似，主要是抑制心肌細胞膜之鉀離子通道，延長動作電位再極化時間而使 Ca^{2+} 內流之時間延長，中使得胞內 Ca^{2+} 濃度增加而增加心肌收縮力。不過是否具強心作用之判別應以 RV 及 LA 以固定頻率刺激之組織為準，因在右心房(RA)藥物若改變 heart rate 即會影響收縮力量。

某些化合物在 LA 之 positive inotropic effect 大於 RV, 其原因複雜，有一個可能是心房，心室細胞電生理學性質不同，心房之 action potential 較短(duration shorter),若藥物影響其 repolarization (如抑制 K^+ channel), 即可明顯增加 AP denation 進而導致 contractile force 增強。

這些化合物作用機轉，根據先前對相關 furoquinoline 類化合物所進行研究發現判定也應屬阻斷心肌之鉀離子管道(potassium channels), 進而延長動作電位期間會造成降低心跳頻率同時增強心收縮力的這一類藥物，至於是否具有抗心律不整及血管活性作用有待進一步證實。