

### 第三章 結論

為了探討 2,3,5,6,7,8,9-substituted 2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]-quinolin-4-ones 化合物之生理活性，著者合成出此一系列化合物，除經由光譜分析儀器之測定，建立各個化合物光譜分析資料外，同時也藉著這些光譜分析資料確認各個化合物結構之正確性；並將這些化合物提供各種抗過敏，抗發炎，抗血小板凝集及抗心律不整活性試驗。而根據目前之體外活性試驗結果，敘述如下：

#### 壹. 抗心律不整實驗的結果：

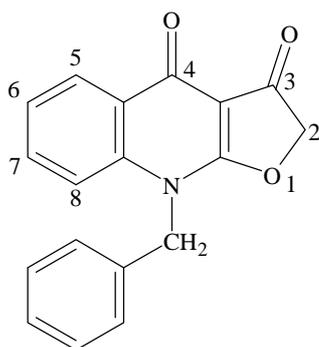
針對化合物 1-15, 21, 50, 68, 83, 99-101, 105, 107-109, 124, 154-163, 165-174 及 248-251 進行影響大白鼠心肌收縮力及心跳速率的實驗後發現，以

*N*-benzyl-7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**98**) ,  
*N*-*o*-florobenzyl- 7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**99**) ,  
*N*-*m*-florobenzyl-7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**100**) ,  
*N*-benzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**154**) ,  
*N*-*p*-florobenzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**157**) ,  
*N*-*m*-methyl benzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**159**) ,  
*N*-*p*-methylbenzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**160**) ,  
*N*-*p*-chlorobenzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**163**) ,  
等化合物具有增強心肌收縮力(positive inotropic effect)及減緩心跳速率(negative chronotropic effect)的作用。

若以強心作用觀點而言，以 *N*-benzyl-7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**98**) 在 RV 作用之 potency 最強。

*N*-Benzyl-6(or 7)-substituted 2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]-quinolin-3,4-diones 類化合物，經自發性心跳頻率及心肌收縮力試驗，測試結果發現 50、68、83、109、124、139、247、248 等衍生物對 HR 都不會有明顯之影響，而對心肌收縮力則有明顯的增加，其中以化合物 50、68、98 及 248 之活性最為明顯，而此四個化合物分別為 7 位 methyl, ethyl, bromo, ethoxy 取代。

根據以上結果我們可以歸納出：



- 6 或 7 位有鹵素單取代時效果增強；
- 7 位有 Br, CH<sub>3</sub>, Cl, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 比 6 位強；
- 8 位 Br 取代效果降低；
- 5,6,7,8 有鹵素 (Cl) 雙取代時比單取代效果降低；
- N 上 benzyl moiety 沒有官能基取代時效果較強；
- N 上 benzyl moiety 有甲基取代時效果降低；
- 目前為止，以苯環沒取代 7 位 ethoxy 取代即為 *N*-benzyl-7-ethoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (248) 效果最佳

以上之結果和先前本研究室所合成具發展潛力之化合物 *N*-benzyl-7-methoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione 之結構相當類似。但因本實驗之實驗數據尚不完整，故無法作統計上之比較。

## 貳. 血小板凝集之抑制活性

合成 *N*-substituted benzyl-7-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones (68-79) 類化合物並測試在不同濃度下 thrombin, AA (arachidonic acid), collagen, PAF (platelet-activating Factor) 引發血小板凝集之抑制程度。發現除化合物 73 促進血小板凝集外其餘化合物在 100 μg/ml 的濃度皆有些微之抑制活性。其中以 *p*-chlorobenzyl-7-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (76) 在 100 μg/ml 濃度下的抑制活性最佳。

## 參. 肥胖細胞脫顆粒反應之抑制活性

以 Compound 48/80 誘導的肥胖細胞去顆粒作用抑制試驗，測試化合物皆無明顯抑制活性呈現。

#### 肆. 嗜中性白血球脫顆粒反應之抑制試驗

##### 化合物

*N*-*o*-fluorobenzyl-7-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]-quinolin-3,4-dione (77) 及

*N*-*p*-methylbenzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-furo[2,3-*b*]-quinolin-3,4-dione (160) 對  $\beta$ -Glucuronidase 有抑制活性，其  $IC_{50}$  值分別為  $42.4 \pm 1.9 \mu\text{M}$  (TFP= $22.8 \pm 0.5 \mu\text{M}$ )， $23.4 \pm 3.0 \mu\text{M}$  (TFP= $13.1 \pm 0.2 \mu\text{M}$ )；化合物 *N*-*o*-fluorobenzyl-6-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (133) 對 lysozyme 有抑制活性，其  $IC_{50}$  值為  $20.5 \pm 2.2 \mu\text{M}$  (TFP= $24.4 \pm 0.5 \mu\text{M}$ )。

#### 伍. 嗜中性白血球超氧自由基形成之抑制活性

(一) fMLP 誘導的嗜中性白血球超氧自由基生成作用抑制試驗，化合物 *N*-*p*-methoxybenzyl-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]-quinolin-3,4-dione (144) 有抑制活性，其  $IC_{50}$  值為  $15.4 \pm 1.3 \mu\text{M}$ 。

(二) PMA 誘導的嗜中性白血球超氧自由基生成作用抑制試驗，發現測試化合物皆無明顯抑制活性呈現。

#### 陸. 一氧化氮蓄積之抑制活性

(一) 對於 LPS 刺激 RAW 264.7 細胞一氧化氮生成作用抑制試驗中，化合物 *N*-

*p*-chlorobenzyl-7-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]-quinolin-3,4-dione (76)，

*N*-*m*-methoxybenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (87) 及 *N*-

*p*-chlorobenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (94) 有抑制活性，其  $IC_{50}$  值分別為  $26.8 \pm 0.8 \mu\text{M}$ ， $28.3 \pm 1.3 \mu\text{M}$  及  $28.3 \pm 3.7 \mu\text{M}$ 。

(二) 對於 LPS 刺激 N9 細胞一氧化氮生成作用抑制試驗中，*N*-*o*-methylbenzyl-7-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (69) 呈現明顯抑制活性，其 IC<sub>50</sub> 值分別為 11.9 ± 0.7 μM。

### 柒. PGE<sub>2</sub> 形成之抑制活性

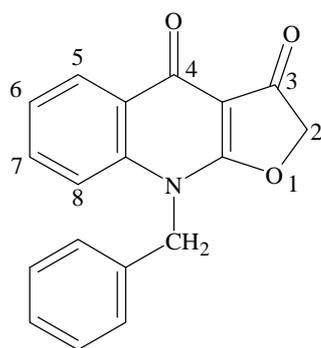
LPS 刺激 RAW 264.7 細胞生成 PGE<sub>2</sub> 作用抑制試驗，發現測試化合物皆無明顯抑制活性呈現。

### 捌. TNF-α 形成之抑制活性

(一) 對於 LPS 刺激 RAW 264.7 細胞 TNF-α 形成作用抑制試驗中，化合物 *N*-*p*-methoxybenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (88) 在濃度為 30 μM 時有抑制活性。

(二) 對於 LPS 刺激 N9 細胞 TNF-α 形成作用抑制試驗中，化合物 *N*-*p*-methylbenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (86)、*N*-*p*-methoxybenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (88)、*N*-*o*-chlorobenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (92)、*N*-*p*-chlorobenzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione 在濃度為 30 μM 時有些微抑制活性。

綜合分析以上 (參至捌) 抗過敏及抗發炎活性實驗結果，並探討其結構與活性間之關係發現：



6 位有 Br 取代，效果比 7 位強；

7 位有 Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 取代，效果比 6 位強；

8 位 Br 取代，效果降低；

N 上 benzyl moiety 以 *para*-取代時，效果較強；

N 上 benzyl moiety, *p*-NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -Cl, -F 中，以 *p*-NO<sub>2</sub> 效果較差

### 玖. 合成經過之討論

(1) 在 Table 3- Table 14 氫質譜之比較中，某些母核上之氫質譜數據並未列入，乃因未列入之數據易和 benzyl moiety 之訊號重疊，

而不易比較。在有比較的數據當中發現：不管苯環上取代基為何？其母核上氫質譜之化學位移並未有太大的改變。

- (2) 在合成化合物 1-26 過程中，合成中間體 i (or ii) 之溫度若高於 55°C，則產率降低。顏色也會由乳白色變為其它顏色。
- (3) Hydrazine 會接在 C-3 而非 C-4 之最大可能原因在於：C-4 會受旁邊苯環之影響，使得帶部分正電之情況沒有 C-3 強，故大部分之 hydrazine 接在 C-3 的位置。