

第一章 緒論

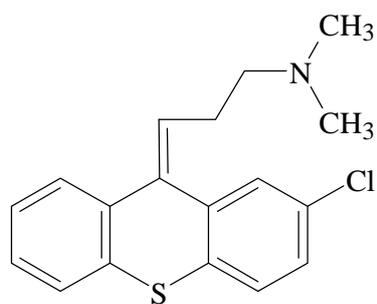
本論文旨在探討 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy) furan-2-carboxylate derivatives 之合成與其抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎等生理活性。

在此著者將最近關於 furo[2,3-*b*]chromone 類及其中間體化合物之研究概況，抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎相關之血小板、肥滿細胞、嗜中性白血球、小神經膠質細胞與巨噬細胞等生理功能，以及抗血小板藥物之分類、抗過敏喘息藥物之發展概況加以敘述，並說明研究動機與目的，以作為本論文之背景資料。

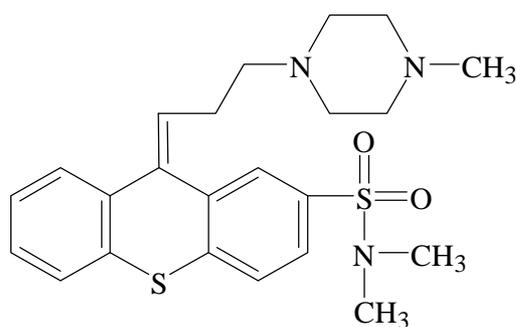
第一節 Furo[2,3-*b*]chromone 類及其中間體化合物之研究概況

壹、已知之 Furo[2,3-*b*]chromone 類及其中間體化合物

關於 benzochromone 及 thiochromone 類化合物已經有相當多的研究，如 benzochromone 類化合物具有抑制雌性激素合成 (estrogen synthetase) 的作用、thiochromone 類化合物具有抗寄生生物及抗癌的作用，而其中有些化合物如 chlorprothixene 及 thiothixene 具有抗精神病的作用。



chlorprothixene

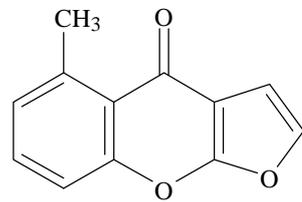


thiothixene

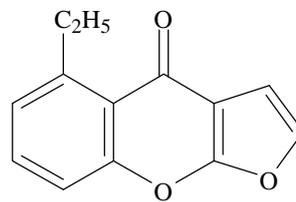
然而，對於 furo[2,3-*b*]chromone 之化學和生理活性的研究卻非常少見⁽¹⁾。直到 1977 年，Bohlmann 及 Zdero⁽¹⁾ 等才從自然界的菊科 (Compositae) 植物--*Bothriocline laxa* N.E. Brown 中分離出第一種屬於 furo[2,3-*b*]chromone 類化合物，即為 5-methylfuro[2,3-*b*]chromone 及 5-ethylfuro[2,3-*b*]chromone。

此外，關於上述化合物之合成路徑，亦被推定為經由 shikimic

acid pathway而來,即以6-alkylsalicylates (i-b, i-c)為起始原料,經C₆-C₃ precursors (ii),再與isopentenyl pyrophosphate (iii)⁽²⁾反應後並經一系列的還原、環化和氧化等步驟在生體中合成(如Scheme 1所示)。

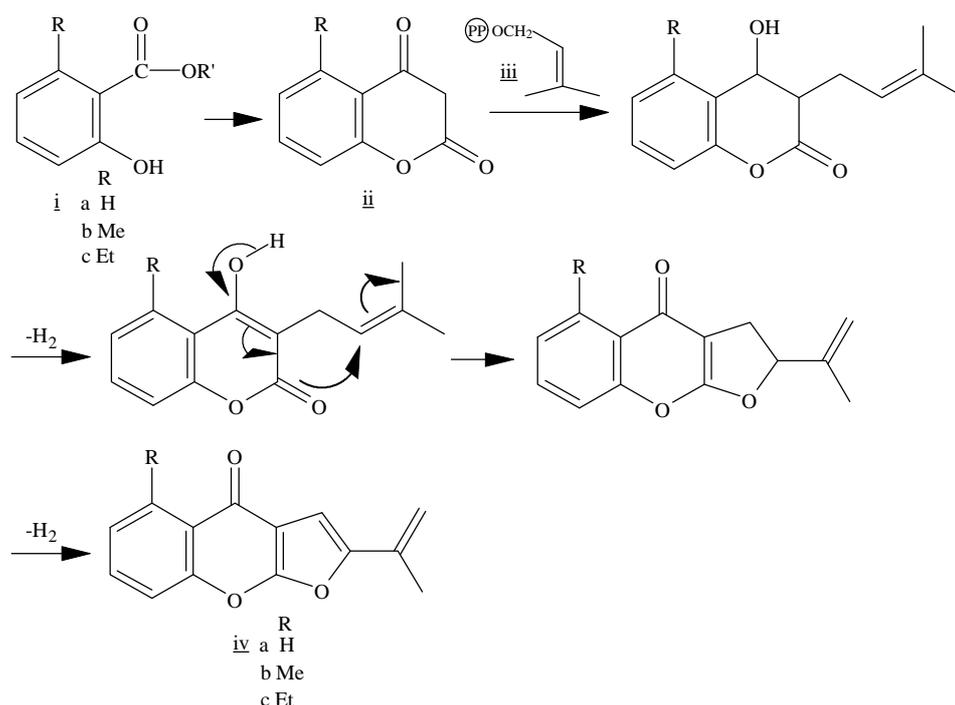


5-methylfuro[2,3-*b*]chromone

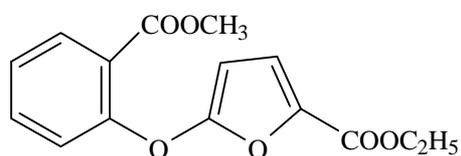


5-ethylfuro[2,3-*b*]chromone

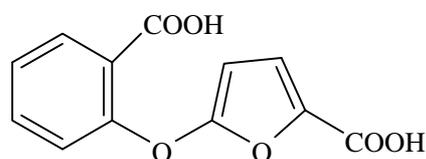
Scheme 1



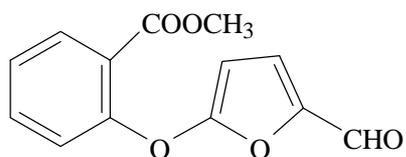
其他相關的文獻，到最近 Kuo 及 Wu^(3,4) 等才合成出 furo[2,3-*b*]-chromone 類及其中間體化合物，包括 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-phenoxy)furan-2-carboxylate、5-(2'-carboxylphenoxy)furan-2-carboxylic acid、5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural、5-(2'-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-furanacrylic acid、5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furanacrylic acid、ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate、furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid 及 furo[2,3-*b*]chromone-2-acrylic acid 等化合物。



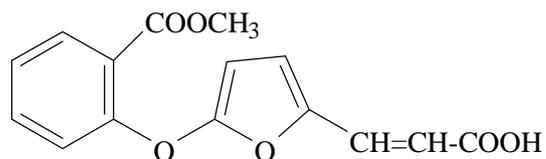
ethyl 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furan-2-carboxylate



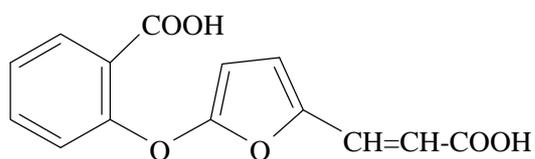
5-(2'-carboxylphenoxy)furan-2-carboxylic acid



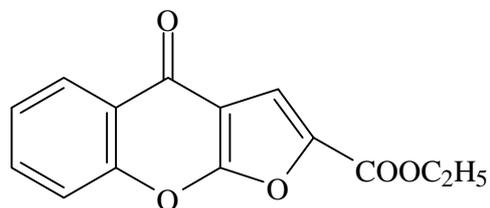
5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural



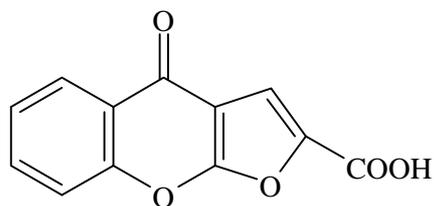
5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)-2-furanacrylic acid



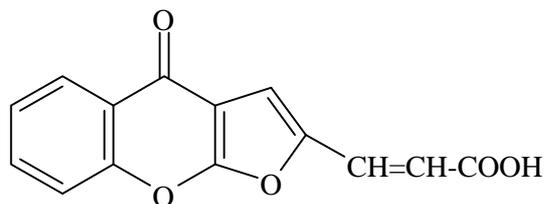
5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furanacrylic acid



ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate



furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid



furo[2,3-*b*]chromone-2-acrylic acid

隨後有關 furo[2,3-*b*]chromone 類及其中間體化合物之合成及生理活性的研究，一直仍未見諸於文獻，因此引起著者從事其合成研究之興趣，故可謂尚未開發的領域。

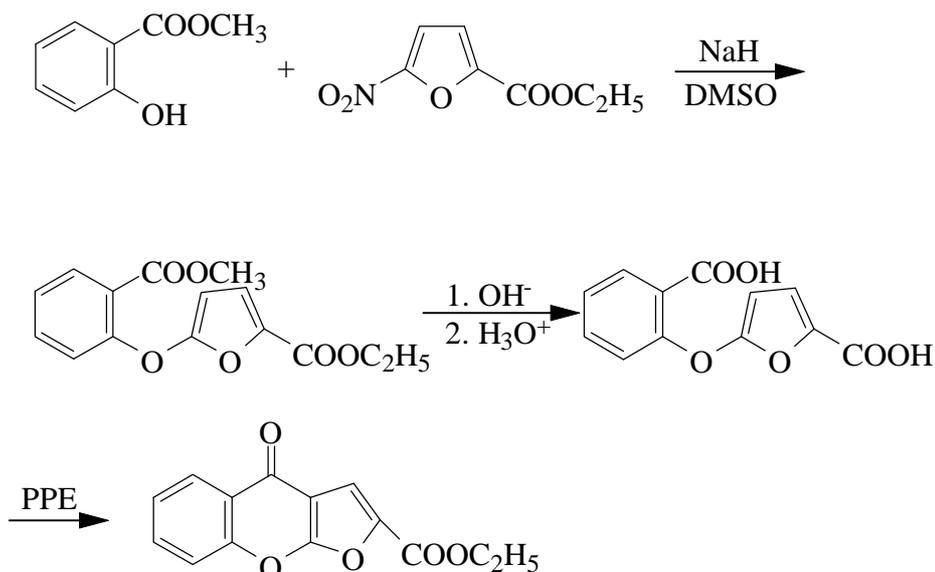
貳、Furo[2,3-*b*]chromone 類及其中間體化合物之合成方法

由於 5-methylfuro[2,3-*b*]chromone 及 5-ethylfuro[2,3-*b*]chromone 是新型植物成分，為了充分證實此新型植物成分的結構，本實驗室曾經試圖開發此兩種天然物的合成方法，原本預期先合成出 furo[2,3-*b*]chromone，接著再合成出此兩種天然物，結果卻得到化合物 ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate，以下介紹此化合物的合成方法：

將 methyl salicylate 溶於 DMSO 中，在室溫下用 NaH 處理，使 methyl salicylate 形成 phenoxide，接著與 ethyl 5-nitro-2-furoate 反應，經管柱層析法分離精製後，得到化合物 ethyl 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)-2-furoate。然後使用 20% NaOH 溶液進行水解反應，可得到

化合物 5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furoic acid。將化合物 5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furoic acid 溶於 toluene 中，在 100 °C 下用 polyphosphoric acid ethyl ester (PPE) 進行環化反應，反應後的生成物經管柱層析法分離精製，可得到產物 ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate^(3,4) (如 Scheme 2 所示)。

Scheme 2



因此著者應用上述合成方法，來合成 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives。

第二節 血小板 (platelet) 之生理及病理

血小板的活化及其產生凝集的作用是造成栓塞性心血管疾病的主要因素。當血管內皮細胞受損或血管受傷破裂時，血管會先收縮，此時受傷的組織會分泌出腺核二磷酸 (adenosine diphosphate; ADP)，而膠原 (collagen) 會接觸血小板內皮細胞下的組織，來活化血小板細胞膜上的接受器而引起血小板形態改變 (shape change) 附著於受傷處，同時引起血小板的凝集反應 (aggregation)、釋放反應 (secretion) 與胞內物質變化，如鈣離子變化、cAMP 濃度變化等生化反應⁽⁵⁾。另外，受傷的組織會釋出組織血栓形成素 (tissue thromboplastin)，進而活化凝血機制的外在途徑使得前凝血

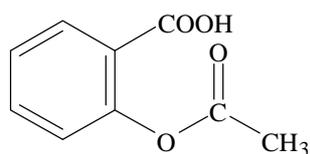
(prothrombin)轉換成凝血 (thrombin)，凝血 會使纖維蛋白原 (fibrinogen)轉換成纖維蛋白 (fibrin)，纖維蛋白存在於纖維網狀上，當 ADP 刺激血小板凝集後，纖維蛋白與凝集在受傷處的血小板結合，會產生凝血塊 (fibrin clot)，最後聚集成血栓 (thrombus)，達到止血的作用⁽⁶⁾。膠原與凝血 會誘發凝血塊的形成來幫助止血，也可以活化血小板釋放出 ADP、血清素 (serotonin)等物質來幫助血液凝集。

當血栓素 A_2 (thromboxane A_2 ; TXA_2)、膠原、凝血、腎上腺素 (epinephrine)、血清素、ADP 及血小板活化因子 (platelet-activating factor; PAF)等物質與血小板細胞膜上特定的接受體結合後，由 G protein (GTP-binding protein)傳遞訊息，接著活化磷脂 C (phospholipase C; PLC)，將磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidyl inositol-4,5-bisphosphate; PIP_2)水解，形成二酰甘油 (diacylglycerol; DG)及肌醇-1,4,5-三磷酸 (inositol-1,4,5-trisphosphate; IP_3)，其中 DG 會活化蛋白質激 C (protein kinase C; PKC)，導致血小板活化 (見圖一⁽⁷⁾)，而且 IP_3 會促使血小板的密集小管 (dense tube)及膜胞 (membrane vesicle)釋放出鈣離子 (Ca^{2+})，來活化磷脂 A_2 (phospholipase A_2 ; PLA_2)將磷脂體 (phospholipid)轉換成 PAF 及花生四烯酸 (arachidonic acid; AA)，其中 AA 再受到環氧 (cyclooxygenase)的作用轉換成前列腺素內生性過氧化物 (prostaglandin endoperoxides)如 PGG_2 、 PGH_2 ，最後經由血栓素合成 (thromboxane synthetase)的作用，轉換成 TXA_2 來促進血小板的凝集與釋放反應和血管平滑肌收縮的功能⁽⁸⁾ (見圖二⁽⁷⁾)。由於 PGH_2 會經由前列腺素 I_2 合成 (prostaglandin I_2 synthetase)的作用產生前列腺素 I_2 (prostaglandin I_2 ; PGI_2)，而且 PGI_2 會提昇血管內環腺核 單磷酸 (cyclic Adenosine monophosphate; cAMP)的濃度，而抑制了纖維蛋白原與血小板膜的結合，因此 TXA_2 是血小板凝集的促進劑， PGI_2 則是血小板凝集的抑制劑。此外，鈣離子會與鈣調節蛋白 (calmodulin)上的鈣結合位置結合，形成 Ca^{2+} -calmodulin 的複合體，促進血小板凝集。

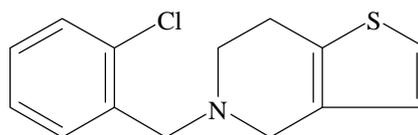
雖然血小板可形成血栓，達到止血的效用，但是血栓若無法分解，將會阻塞較小的血管造成栓塞，引發急性的血管併發症。由不適當的凝血或高血脂、糖尿病、腫瘤、動脈或靜脈血栓等因素，所造成血小板不正常的活化，是血栓栓塞疾病的主要原因，它可能引發動脈硬化、心肌梗塞、腦中風與腎血管等疾病⁽⁹⁾。

臨床上最常使用的抗血小板藥物 aspirin⁽¹⁰⁾，會不可逆性的抑制 cyclooxygenase 與這個酵素上的蘇胺酸 (threonine)的活化部位產生不可逆性的結合，而抑制了 TXA_2 的產生，然而由於 aspirin 對細胞作用的選擇性較差，因此也會抑制血管內皮細胞合成 PGI_2 ，此外雖然 aspirin 抑制 TXA_2 的產生需要較長的時間，但是所產生的藥效比較

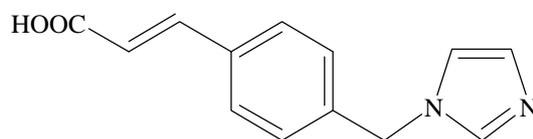
強。另一種抗血小板藥物 ticlopidine⁽¹¹⁾，會選擇性的抑制 ADP 引起血小板的活化，缺點是藥效緩慢及可能引起白血球缺乏。一些具有抗血小板活性的化合物，主要是抑制 TXA₂ synthetase，同時也是 TXA₂ 接受體的拮抗劑，如 oragrel (Xanbon, OKY-046)⁽¹²⁾已在日本核准上市。然而目前 aspirin 仍是臨床上少數安全的抗血小板藥物，因此開發更理想的新型抗血小板凝集藥物，是醫藥界亟待解決的課題。



aspirin

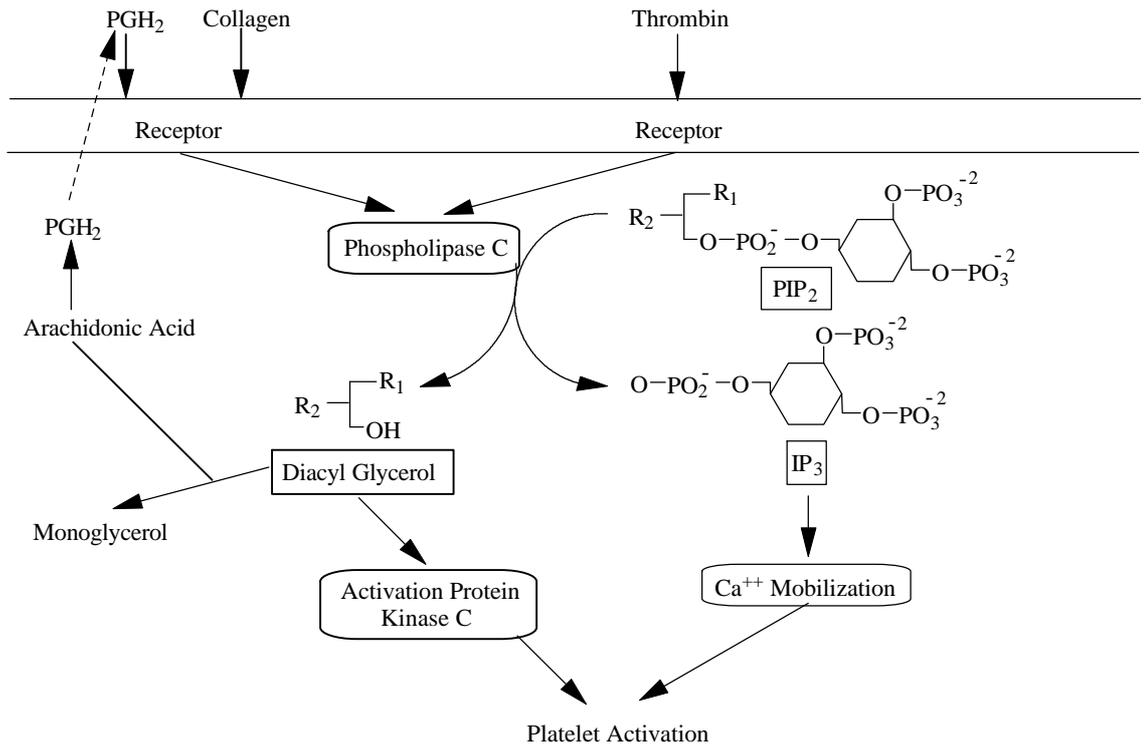


ticlopidine

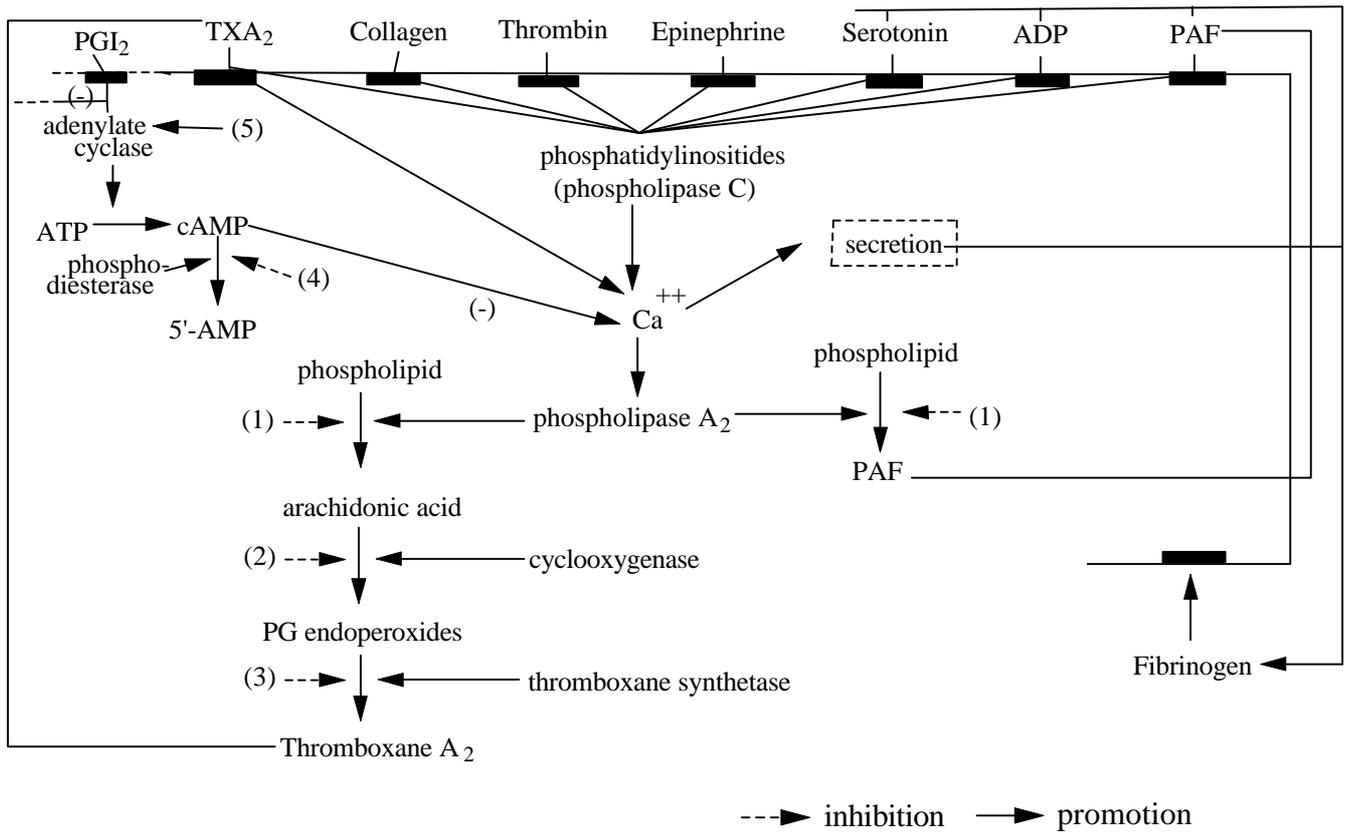


oragrel

本論文的藥理實驗即是應用上述原理，分別以 thrombin、AA、collagen、PAF 誘發血小板凝集，來測試化合物抑制血小板凝集百分比的程度。



圖一 血小板活化機轉 (1)



- | | |
|---|----------------------------------|
| (1) phospholipase A ₂ inhibitors | (4) phosphodiesterase inhibitors |
| (2) cyclooxygenase inhibitors | (5) adenylate cyclase stimulants |
| (3) thromboxane synthetase inhibitors | (6) miscellaneous |

圖二 血小板活化機轉 (2)

第三節 肥滿細胞 (mast cells)與嗜中性白血球 (neutrophils) 之生理

如圖三⁽⁷⁾所示，肥滿細胞存在於全身結締組織中，在人體的過敏性反應 (anaphylaxis)、炎症反應及免疫防禦機轉中扮演重要角色。當肥滿細胞受到外來的刺激活化後，胞中所含的脫顆粒 (degranulation) 現象時，會釋放出細胞中所含的多種發炎媒介物質 (inflammatory mediators)^(13,14)，如 vasoactive mediators (histamine, kininogenase, PAF) 及 spasmogens (histamine, PGD₂, LTC₄, LTD₄)，這些媒介物質會造成血管擴張及增加血管的通透性，或造成呼吸道阻礙及支氣管平滑肌不正常的收縮、黏膜水腫及分泌增加，進而造成過敏及氣喘^(15,16)。另外，肥滿細胞也會釋放出化學誘引劑 (chemoattractants)，如過敏性嗜伊紅性白血球化學趨化因子 (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis; ECF-A) 及嗜中性白血球化學趨化因子 (neutrophil chemotactic factor; NCF)，這些化學媒介物質活化嗜中性白血球後，會產生超氧自由基 (superoxide anion; O₂⁻)、羥基自由基 (hydroxy radical; OH[·]) 及過氧化氫 (hydrogen peroxide; H₂O₂) 等具有高反應性及細胞毒性的含氧化物 (oxygen species)⁽¹⁷⁾，而這些含氧化物在細胞損傷中扮演重要的角色，細胞損傷會造成老化 (aging)⁽¹⁸⁾ 及不同的疾病，如缺血性再灌流傷害 (ischemia-reperfusion injury)⁽¹⁹⁻²¹⁾、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)^(22,23) 及發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease)^(24,25)。當嗜中性白血球被活化時，也會釋放大量的分解微粒的酵素 (lysosomal enzymes)，這些酵素會讓組織的蛋白質進行分解⁽²⁶⁾，造成肺氣腫 (pulmonary emphysema)、類風濕性關節炎、動脈硬化 (arteriosclerosis) 及腎小球腎炎 (glomerulonephritis) 等疾病⁽²⁷⁻²⁹⁾。

綜合前述，藥物若能抑制肥滿細胞及嗜中性白血球的活化，將可減緩發炎的症狀，對過敏及發炎的預防與治療具有極大的助益。

本論文的藥理試驗是利用上述模式來篩選抗過敏及抗發炎藥物，以 compound 48/80 (condensation product of *N*-methyl-*p*-methoxyphenylethylamine with formaldehyde) 誘導肥滿細胞釋放出 -glucuronidase 及 histamine，來測試化合物的抑制百分比。同時測試化合物對於 fMLP (*N*-formyl-methionylleucylphenylalanine) 誘導嗜中性白血球釋放出 -glucuronidase 及 lysozyme，來測試化合物的抑制百分比。另外也測試化合物對於 fMLP 及 PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate diester) 誘導嗜中性白血球超氧自由基生成作用的抑制百分比，其中 fMLP 與 PMA 分別作用在細胞膜上的接受器及細胞內的 PKC (protein kinase C) 上。

第四節 小神經膠質細胞 (microglial cells)之生理

小神經膠質細胞是腦中的巨噬細胞 (macrophage), 它對周圍的細胞有益處也有害處, 而且與大部分的發炎、感染及中樞神經系統的退化性疾病有關^(30,31), 其中中樞神經系統疾病會造成多發性硬化症 (multiple sclerosis)⁽³²⁾、阿茲海默症 (Alzheimer's disease)⁽³³⁾、巴金森氏症 (Parkinson's disease)⁽³⁴⁾ 及愛滋病所引起的痴呆症 (AIDS dementia)⁽³⁵⁾。

在小神經膠質細胞中, 藉由誘導型一氧化氮合成 (inducible nitric oxidase synthetase; iNOS)可將 L-阿金胺基酸 (L-arginine)轉換成一氧化氮及瓜胺酸 (citrulline), 所生成之一氧化氮可導致延遲性的神經毒性, 或者可加強 *N*-甲基-*D*-天門冬酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid) 所引起的神經傷亡。當小神經膠質細胞被細菌性內毒素 (lipopolysaccharide; LPS)活化時, 就會釋放出一氧化氮 (nitric oxide; NO)及腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor; TNF)等物質^(36,37), 而這些物質在中樞神經系統中, 可能對於小神經膠質細胞與其他細胞之間的交互作用扮演著決定性的角色。小神經膠質細胞產生的一氧化氮及活性的氮氧化物 (nitrogen oxides), 在缺血性及神經退化性疾病中會造成神經元細胞的死亡⁽³⁸⁾, 而在多發性硬化症中也會造成寡樹突膠質細胞 (oligodendrocyte)的損傷⁽³⁹⁾。此外在神經元退化的病源中, 活性的含氮中間體 (nitrogen intermediates)及腫瘤壞死因子- (tumor necrosis factor- ; TNF-), 會造成老化及阿茲海默症⁽⁴⁰⁾。

綜合前述可知, 抑制小神經膠質細胞產生一氧化氮及腫瘤壞死因子- , 可當作治療各種中樞神經系統疾病的藥物。

第五節 巨噬細胞 (macrophages)之生理

巨噬細胞在非專一性寄主對抗病毒及微生物致病源 (microbial pathogens)中扮演著重要的角色，它也是專一性免疫反應中的重要調節者⁽⁴¹⁾。在專一性細胞的介質性與體液性反應中，巨噬細胞也會與免疫系統中的其他細胞產生交互作用，之後在細菌性內毒素 (LPS)的反應中，巨噬細胞受到活化就會產生腫瘤壞死因子 (TNF)、一氧化氮 (NO)及前列腺素 (prostaglandins ; PGs)等發炎物質⁽⁴²⁻⁴⁴⁾。

在巨噬細胞中，藉由誘導型一氧化氮合成 (inducible nitric oxidase synthetase ; iNOS)可將 L-阿金胺基酸 (L-arginine)轉換成一氧化氮及瓜胺酸 (citrulline)，一氧化氮能夠抑制細菌、病毒、真菌、原生動物和癌細胞的生長，是重要的病原菌毒殺者，同時調節前列腺素的合成；在癒傷過程中，適量的一氧化氮會促進傷口的癒合，然而，過量一氧化氮的產生與疾病的形成有密切關係，並且造成正常組織的傷害。研究指出，體內過量一氧化氮、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂ ; PGE₂)、自由基和腫瘤壞死因子- (tumor necrosis factor- ; TNF-)與敗血性休克 (septic shock)的形成有關，而過量一氧化氮與前列腺素 E₂ 的生成分別是經由誘導型一氧化氮合成 與第二型環氧 (cyclooxygenase-2 ; COX-2)所產生。在巨噬細胞誘導的細胞毒性 (macrophage-induced cytotoxicity)過程中，活性的氮氧化物扮演著重要的角色，然而大量的一氧化氮卻是敗血性休克的病理因素⁽⁴⁵⁾。在發炎的過程中，前列腺素 E₂ 會造成血管擴張及紅斑 (erythema)，它也會與其他的化學媒介物質產生協同作用，使得發炎的情形更嚴重⁽⁴⁶⁾。腫瘤壞死因子會引發致死性休克 (lethal shock)、組織損傷 (tissue injury)、急性發炎、慢性發炎及惡病質 (cachexia)等病理症狀^(43,47)。

巨噬細胞的第二型環氧 (COX-2)受內因性因子，如 cytokine (細胞素)或外因性因子，如 LPS 的活化誘發表現，因此專一性抑制 COX-2 之非固醇類消炎劑的研發為目前熱門之研究主題。

第六節 抗血小板藥物之分類

目前的抗血小板藥物依其作用機轉可分為以下幾類：

I、Cyclooxygenase Inhibitors

藉著抑制 cyclooxygenase 的作用而阻斷血小板中 thromboxane A₂ 的形成及血管上皮細胞中 prostacyclin 的形成，如 aspirin、indomethacin 等。

II、Phosphodiesterase Inhibitors

藉著抑制 phosphodiesterase 的作用而阻斷 cAMP 水解成 5'-AMP，使得 cAMP 的量增加，而產生抑制血小板凝集的作用，如 dipyridamole、ticlopidine 等。

III、Thromboxane Synthetase Inhibitors

藉著抑制 thromboxane synthetase 的作用而阻斷血小板中 thromboxane A₂ 的形成，如 imidazole 類化合物 (ozagrel、dazoxiben 等)。

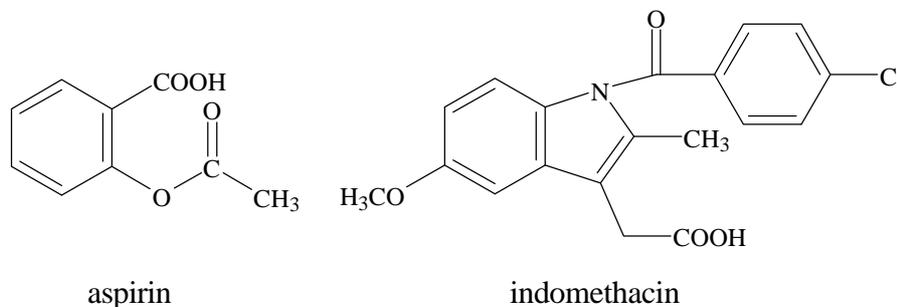
IV、Adenylate Cyclase Stimulants

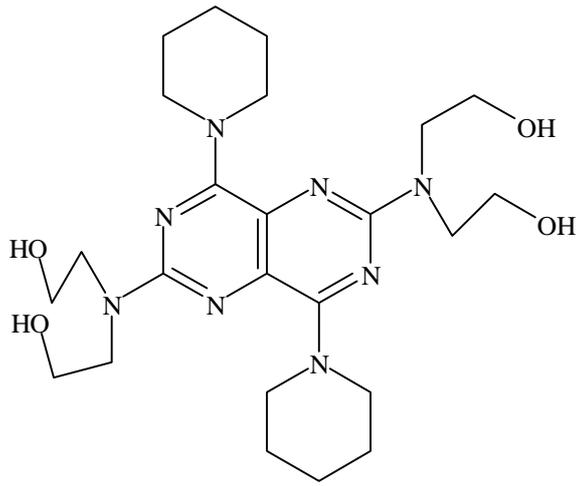
藉著結合到細胞膜上特異的接受器而活化與細胞膜連接的 G protein 去活化 adenylate cyclase，使得 cAMP 的量增加，而產生抑制血小板凝集的作用，如 prostaglandin 類化合物 (PGI₂、PGE₁ 等)。

V、Miscellaneous

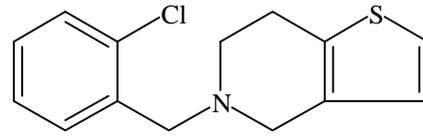
如 eicosapentaenoic acid (EPA) 是 PGE₃ 的前驅物，其主要來源是冷水魚和哺乳類。雖然 EPA 不是 cyclooxygenase 的良好受質，但是 EPA 會與 arachidonic acid 競爭 cyclooxygenase，而產生抑制血小板凝集的作用。

目前雖然有不少藥物具有抑制血小板凝集的作用，然而在臨床上治療及預防血栓時，仍然缺乏療效確實且副作用輕微的藥物，因此開發新型的抗血小板藥物是一件重要的工作。

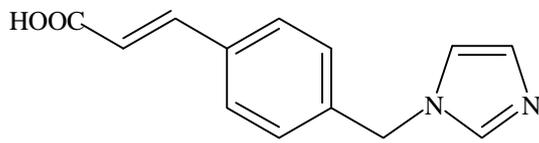




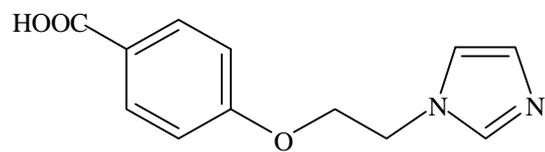
dipyridamole



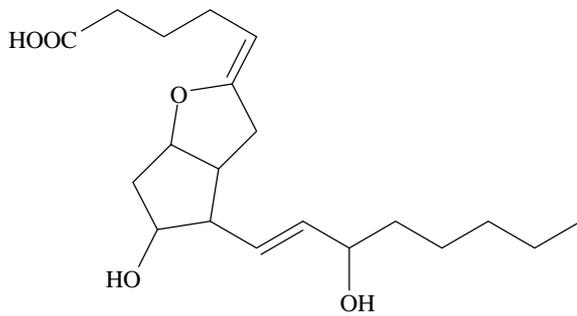
ticlopidine



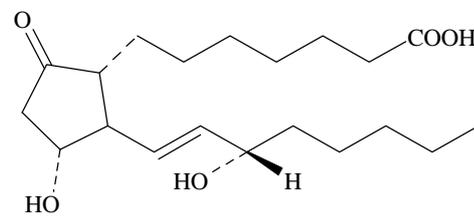
ozagrel



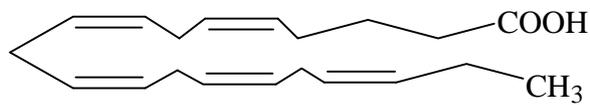
dazoxiben



PGI₂



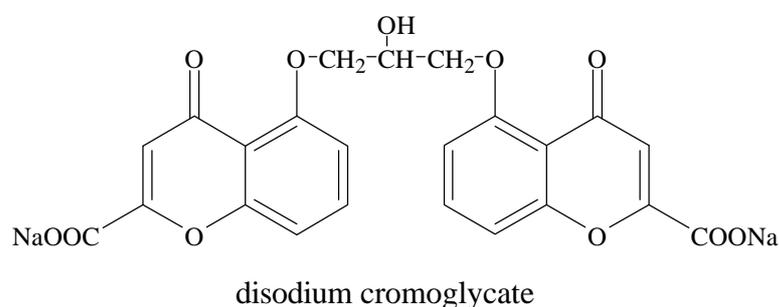
PGE₁



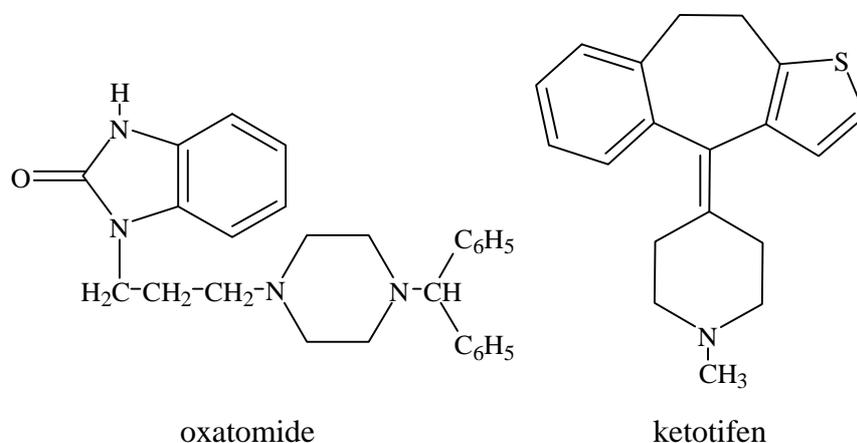
eicosapentaenoic acid

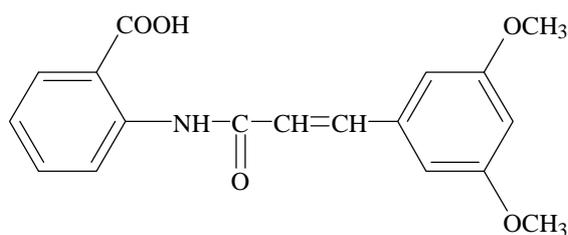
第七節 抗過敏性喘息藥物之發展概況

1970 年臨床上出現的新型抗過敏藥物--DSCG (Disodium Cromoglycate, Intal[®])⁽⁴⁸⁾，是一種預防性用藥，其藥理作用很少，對急性發作無效，卻對預防氣喘、過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)及過敏性結膜炎很有效。然而 DSCG 並非對所有類型的氣喘或過敏性疾病都有效，而且因為 DSCG 無法經由胃腸道吸收，所以是以乾粉狀態吸入的方式給藥，而吸入時會引起咳嗽、喘鳴、支氣管痙攣及咽喉不適等症狀，當急性發作時這些刺激物質會惡化支氣管的收縮作用，在臨床使用上有著極大的不便。



後來，由於 DSCG 被認為是防止免疫和非免疫性所誘發的肥滿細胞去顆粒作用的藥物，它能有效對抗黏膜肥滿細胞，且簡單的抗過敏活性試驗模式 被動皮膚過敏法 (Passive Cutaneous Anaphylaxis Method, PCA Method)也被建立⁽⁴⁹⁾，進而造成研究類似 DSCG 的有效口服抗過敏藥物的趨勢，因此許多抗過敏化合物被合成出來，經過藥理試驗的篩選結果，選出一些可供使用的化合物，如 oxatomide (Tinset[®])⁽⁵⁰⁾、ketotifen (Zaditen[®])⁽⁵¹⁾、tranilast (Rizabin[®])⁽⁵²⁾等。

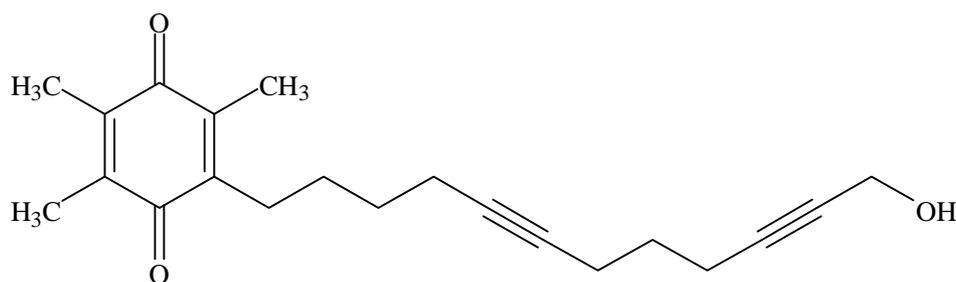




tranilast

上述藥物不僅具有如 DSCG 預防氣喘的作用，又因其結構上具有類似抗組織胺藥物的官能基，所以同時具有抗組織胺的作用。此外，它們對其他過敏性疾病如過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)、蕁麻疹 (urticaria)、過敏性休克 (anaphylactic shock) 等都有療效。

DSCG 的主要作用機轉在於穩定肥滿細胞的細胞膜並且防止肥滿細胞去顆粒化，而阻斷鈣離子進入細胞中，抑制化學媒介物質如組織胺 (histamine)、白三烯素 (leukotriene)、血清素 (serotonin)、前列腺素 (prostaglandin) 及緩激 (bradykinin) 等的釋放。組織胺在過敏發生前，就已經合成並貯存在細胞質的顆粒中，然而白三烯素是在過敏發生後才被合成釋放出來，早期認為如果類似 DSCG 的抗過敏藥物能同時具有抑制白三烯素之生合成及釋放的作用，就能達到更好的抗過敏活性，例如 1982 年，Yoshimoto 氏發現 quinone 類衍生物能競爭性抑制 5-lipoxygenase，阻斷白三烯素之生合成，因此具有不錯的抗過敏活性，如 AA-861⁽⁵³⁾。

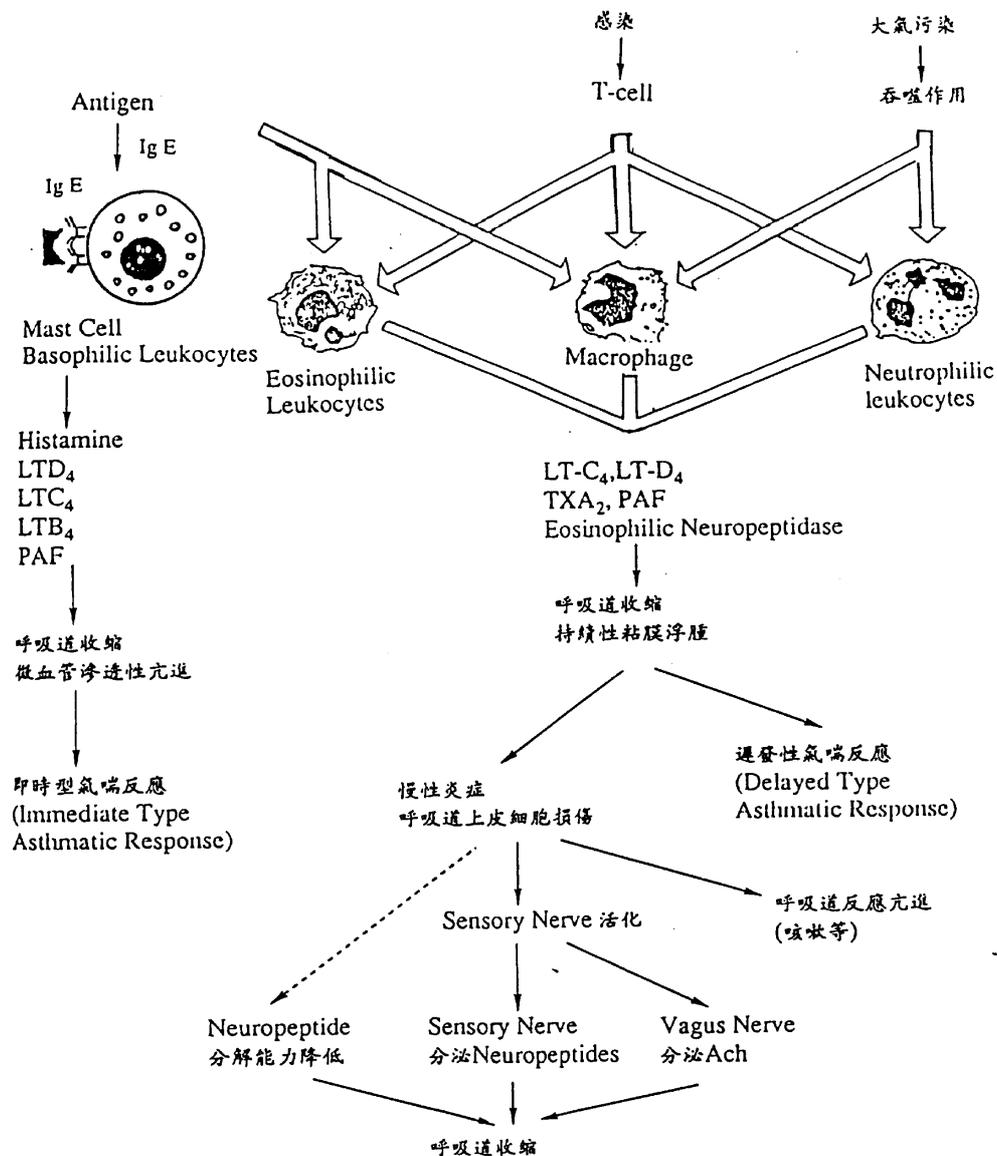


AA-861

此後，研究開發抗過敏藥物時，不僅要抑制氣管過敏，同時也要抑制氣管發炎，才能得到較好的療效。如圖四⁽⁵⁴⁾所示，在過敏性媒介物質與氣喘之關係中，首先由於抗原抗體反應使得肥滿細胞及嗜鹼性白血球 (basophilic leukocytes) 釋放出組織胺、白三烯素及血小板活化因子 (platelet-activating factor; PAF) 等化學媒介物質，引起呼吸道收縮及微血管滲透性亢進，而造成即時型氣喘反應。同時嗜伊紅性白血

球 (eosinophilic leukocytes)、巨噬細胞 (macrophage)及嗜中性白血球 (neutrophilic leukocytes)等聚集於發炎部位，造成白三烯素、血栓素 A₂ (TXA₂)、血小板活化因子及嗜伊紅神經性 酵素 (eosinophilic neuropeptidase)等化學媒介物質的釋放，引起呼吸道收縮及持續性黏膜浮腫，而造成遲發性氣喘反應。當上述反應反覆發生時，會導致氣管慢性炎症及呼吸道上皮細胞損傷，引起呼吸道反應亢進及呼吸道收縮而導致氣喘。

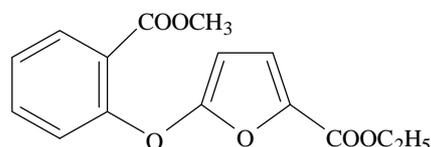
綜合前述可知，與過敏性喘息有關的化學媒介物質包括組織胺、白三烯素、血小板活化因子、血栓素 A₂ 及嗜伊紅神經性 酵素等，因此除了 DSCG 等能抑制肥大細胞釋放化學媒介物質外，這些化學媒介物質的拮抗劑，也是具有開發價值的新型抗過敏性喘息藥物。



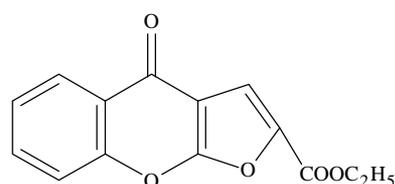
圖四 過敏性媒介物質與氣喘之關係

第八節 研究動機與目的

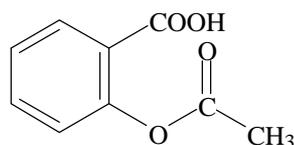
本研究室曾經合成出 ethyl 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furan-2-carboxylate 和 ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate，分別提供藥理活性篩選，結果發現這兩種化合物具有抗過敏及抗發炎活性的表現^(3,55)。而著者所研究的 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives，其分子構造與現今臨床上使用的抗血小板凝集藥物 aspirin^(10,56-59)、ticlopidine^(11,60)、dazoxiben^(61,62)、ozagrel^(12,63) 及 OKY-1581⁽⁶⁴⁾ 的分子構造類似，也與現今臨床上使用的抗發炎藥物 fenoprofen⁽⁶⁵⁾、nimesulide⁽⁶⁶⁾、flufenamic acid⁽⁶⁷⁾、mefenamic acid⁽⁶⁸⁾、meclofenamic acid⁽⁶⁹⁾ 及 niflumic acid⁽⁷⁰⁾ 的分子構造類似。



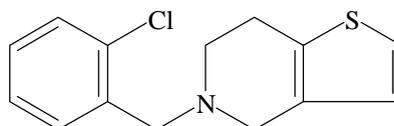
ethyl 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furan-2-carboxylate



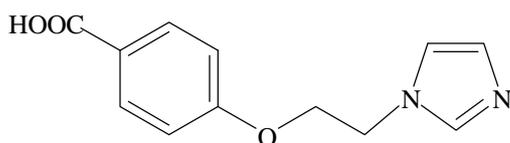
ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate



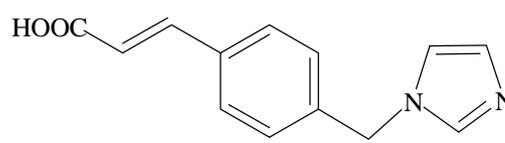
aspirin



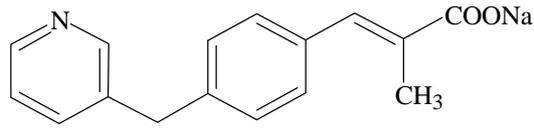
ticlopidine



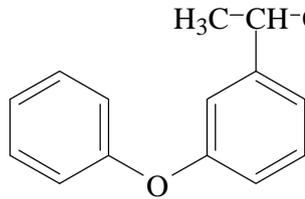
dazoxiben



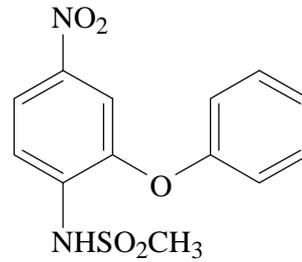
ozagrel



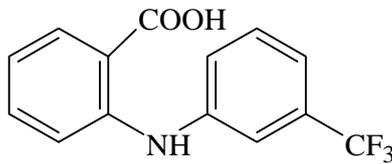
OKY-1581



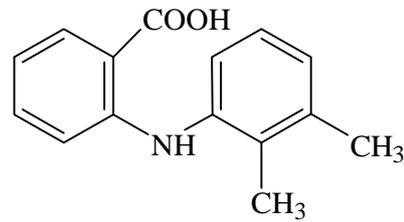
fenoprofen



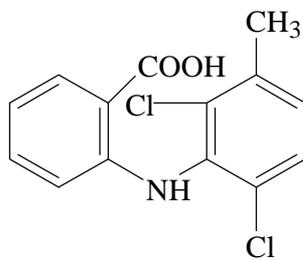
nimesulide



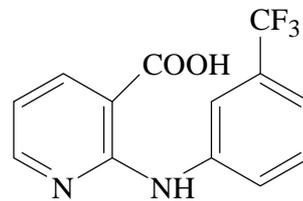
flufenamic acid



mefenamic acid

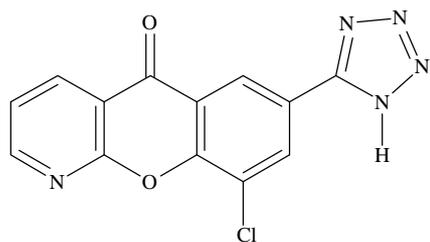


meclofenamic acid

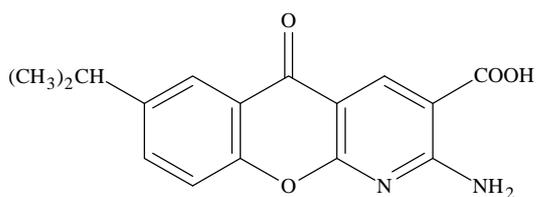


niflumic acid

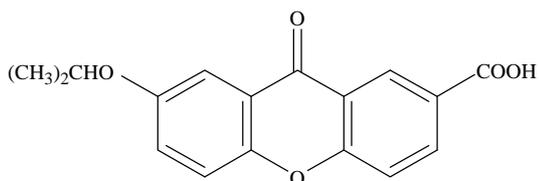
另外，許多與 furo[2,3-*b*]chromone 有生理等價性 (bioisosteric) 結構的化合物，例如：traxanox⁽⁷¹⁾、amlexanox⁽⁷²⁾、RS-7540⁽⁷³⁾、RU-31156⁽⁷⁴⁾、Y-9000⁽⁷⁵⁾等都具有明顯的抗過敏活性。



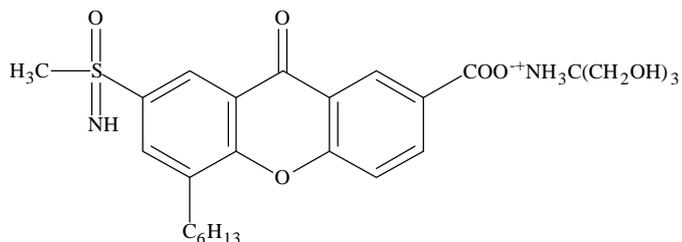
traxanox



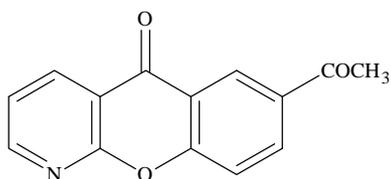
amlexanox



RS-7540



RU-31156



Y-9000

基於上述原因，加上目前很少人做此類衍生物，因此著者期望能藉由結構類似的已知藥物做為背景資料，有系統地合成出一系列的 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives，利用這些化合物來尋求生理活性強且毒性小的新型化合物，另一方面利用此新型化合物作為先導化合物 (lead compound)，開拓新的研究途徑。