

2-(氮-取代苄基)吡啶胺基-4-酮基-4,5-二氫呋喃-3-羧酸乙酯及相關化合物之合成與其生理活性

中國醫藥大學藥物化學研究所

藍子修

中文摘要

著者合成了一系列 2-(氮-取代苄基)吡啶胺基-4-酮基-4,5-二氫呋喃-3-羧酸乙酯化合物，且經各種圖譜資料予以確認之後，將所有合成經結構判定正確之化合物分別測試其抗心律不整與抗癌活性。

在心律測試方面，化合物 Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**22**) 在 30 μ M 活性最強，但在 100 μ M 會抑制右心房自發性節律；化合物 Ethyl 2-(*N*-*m*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**4**)，Ethyl 2-(*N*-*p*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**5**)，Ethyl 2-(*N*-*o*-methoxybenzyl)pyridyl amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**9**)，Ethyl 2-(*N*-*p*-methyl benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**13**) 呈現較佳之抑制活性，且不會抑制右心房自發性節律。

而在強心測試方面，其中化合物 Ethyl 2-(*N*-*p*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**5**)，Ethyl 2-(*N*-*o*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**9**)，Ethyl 2-(*N*-*m*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**10**)，Ethyl 2-(*N*-*p*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**11**)，Ethyl 2-[*N*-benzyl-*N*-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**15**)，Ethyl 2-[*N*-*o*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**)，Ethyl 2-[*N*-*m*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**17**)，Ethyl 2-[*N*-*p*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**18**)，Ethyl 2-[*N*-*o*-

fluorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**19**) , Ethyl 2-[*N-m*-fluorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**20**) , Ethyl 2-[*N-m*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**23**) , Ethyl 2-[*N-p*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**24**) , Ethyl 2-[*N-m*-methylbenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**26**) 在強心方面有較好之藥理活性。

對乳癌細胞 (MCF 7)、肺癌細胞 (NCI-H460)、星細胞瘤 (SF-268) 與子宮頸細胞株 (HeLa) 的生長抑制活性：

實驗後發現 Ethyl 2-(*N-p*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**11**) 對乳癌細胞 (MCF 7)、肺癌細胞 (NCI-H460) 有較好抑制活性。 Ethyl 2-[*N-o*-chlorobenzyl-(5'-methypyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) 對子宮頸細胞株 (HeLa) 有較好抑制活性。 Ethyl 2-[*N-o*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**22**) 對乳癌細胞 (MCF 7)、肺癌細胞 (NCI-H460)、星細胞瘤 (SF-268) 與子宮頸細胞株 (HeLa) 均有較好抑制活性，而其他化合物並無明顯抑制活性。

總結，本系列化合物(5)和(9)皆具有增加心收縮力與減慢心跳頻律作用；而化合物(4)和(13)具有減慢心跳頻律作用；化合物(10)、(11)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(23)、(24)和(26)具有增加心收縮力作用；而化合物(11)、(16)和(22)具有細胞毒性作用。

SUMMARY

Synthesis and Biological Activity of Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5- dihydrofuran-3-carboxylate and Related Compounds

by

Tzu-Shiu Lan

Graduate Institute of Pharmaceutical Chemistry
China Medical University

A series of Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate and related compounds has been synthesized and assigned by their spectra data. All of these synthetic compounds were evaluated for anti-arrhythmias activity and anticancer effect.

Among the investigations of the inhibitory effect on the heart rate, Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**22**) was found to exhibit the most significant activities at 30 μ M while pacemaker S.A. node was inhibited at concentrations up to 100 μ M. Ethyl 2-(*N*-*m*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**4**), Ethyl 2-(*N*-*p*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**5**), Ethyl 2-(*N*-*o*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**9**), Ethyl 2-(*N*-*p*-methylbenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**13**) exhibited better activities and no inhibitory effect on the pacemaker S.A. node.

Among the results of the contractivity, Ethyl 2-(*N*-*p*-chlorobenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**5**), Ethyl 2-(*N*-*o*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**9**), Ethyl 2-(*N*-*m*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**10**), Ethyl 2-(*N*-*p*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**11**), Ethyl 2-[*N*-benzyl-*N*-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**15**), Ethyl

2-[*N*-*o*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) , Ethyl 2-[*N*-*m*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**17**) , Ethyl 2-[*N*-*p*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**18**) , Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**19**) , Ethyl 2-[*N*-*m*-fluorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**20**) , Ethyl 2-[*N*-*m*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**23**) , Ethyl 2-[*N*-*p*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**24**) , Ethyl 2-[*N*-*m*-methylbenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**26**) exhibited better activities.

In the growth inhibition effect of MCF 7 、 NCI-H460 、 SF-268 and HeLa :

Ethyl 2-(*N*-*p*-methoxybenzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate(**11**) was found to possess better inhibitory activity against MCF 7 and NCI-H460 cells. Ethyl 2-[*N*-*o*-chlorobenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) exhibited better inhibitory activity against HeLa cells. Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate(**22**) showed inhibitory activity of MCF 7 、 NCI-H460 、 SF-268 and HeLa cells , and no obvious activity was found in other compounds.

In conclusion , compound (**5**) and (**9**) increased contractility and lowered heart rates ; compound (**4**) and (**13**) reduced heart rates while (**10**) 、 (**11**) 、 (**15**) 、 (**16**) 、 (**17**) 、 (**18**) 、 (**19**) 、 (**20**) 、 (**23**) 、 (**24**) and (**26**) increased contractility ; compound (**11**) 、 (**16**) and (**22**) possessed cytotoxicity.

論文正文

第一章 緒言

本實驗室已合成一系列以 Furoquinoline 為標的之類緣化合物，而著者合成了其開環衍生物 Ethyl 2-(*N*-benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate and related compounds 生理活性評估則以抗心律不整、抗血管收縮與抗癌為主。在此首先將 furoquinolones 類化合物及未環化化合物之研究概況及其生理活性加以敘述。

第一節 Furoquinolones 類化合物之研究概況

一、自然界中已知之 Furoquinolones 類植物成分

線型呋喃喹啉類 (linear furoquinolines) 生物鹼常見於自然界芸香科 (*Rutaceae*) 植物中，此類生物鹼有顯著之生理活性，例如：skimmianine (茵芋鹼) 有抗菌、鎮靜、降溫及抗利尿作用，pteleatinium chloride 具有抗菌作用，hapliphllidine、dubinidine、perfoline 具有鎮靜安神之作用，foliosidine 具有抗心律不整作用活性，dictamnine (白蘚鹼) 具有強烈平滑肌收縮，子宮收縮作用^[1]，抗菌作用^[2]及抑制鈣離子通道而造成血管擴張^[3]，confusameline 及 *o*-methylconfusameline 則有抗血小板凝集活性^[4]，skimmianine 和 kokusaginine 有選擇性抑制 5-HT₂ 活性^[5] 等等。但此類生物鹼未被廣泛應用於臨床上，主要可能是因為溶解度太低之故。

然而結構與之相近之呋喃喹啉酮 (furoquinolones) 生物鹼則較少見於文獻。根據文獻報告此類生物鹼在自然界較為罕見，自 1968 年 F.N.Lahey 等由 *Acronychia* 分離出 acrophylline 及 acrophyllidine^[6] 以來，迄今已知此類生物鹼 (如 **Table 1** 所示) 大多存在於 *Acronychia* 屬、*Dictamnus* 屬、*Ptelea* 屬、*Glycosmis* 屬和 *Ruta* 屬植物中^[6-9]。

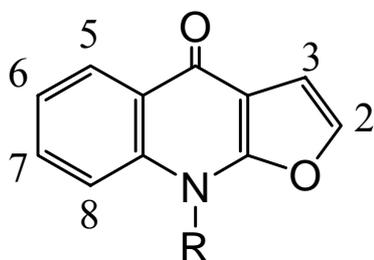
根據文獻記載芸香科植物白蘚 (*Dictamnus dasycarpus*. Turcz.) 之根皮含有多種成分如 limonoids, limonin, fraxinellone (梣皮酮), isofraxinellone^[10], 6 β -hydroxyfraxinellone, calodendrolide, obacunon (白蘚酮) 等內酯環 (lactones) 類及一些 furoquinoline alkaloids, 例如：dictamnine (白蘚鹼), haplopine^[2]。此外，亦曾由 *Dictamnus albus*

得到 skimmianine (茵芋鹼), γ -fagarine (崖椒鹼), maculosidine 及 isomaculosidine^[8]。

其中 acrophyllidine 具有強烈之抗心律不整活性其抑制缺血/再灌注-誘導多型性之心室心律不整(ischemia/reperfusion-induced polymorphic ventricular tachyarrhythmias)之 EC_{50} 為 $4.4 \mu M$ ^[11]; acrophylline 具有抗過敏活性, 其活性略低於 diphenhydramine^[12]。鑒於本實驗室已合成一系列 furoquinoline 類緣化合物, 例如: *N*-substituted benzyl-6(or7)-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones^[13] 與 2,3,5,6,7,8,9-substituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-ones^[14]; *N*-substituted benzyl-6(or7)-chloro-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones^[15]; *N*-substituted benzyl-6(7or8)-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones^[16]; *N*-substitutedbenzyl-6,7(or5,7)-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones^[17]等均屬閉環之 furoquinoline 結構。但此融合環結構的溶解度不高, 影響藥理測試, 同時 Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl- (2'-fluoro(or methoxy))]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate^[18]具有抗心律不整生理活性, 因此著者乃從事中間產物非融合環衍生物之合成, 並探討其生理活性, 以期能發展出更佳之藥物。

Table 1 some furoquinolones have been isolated from plants

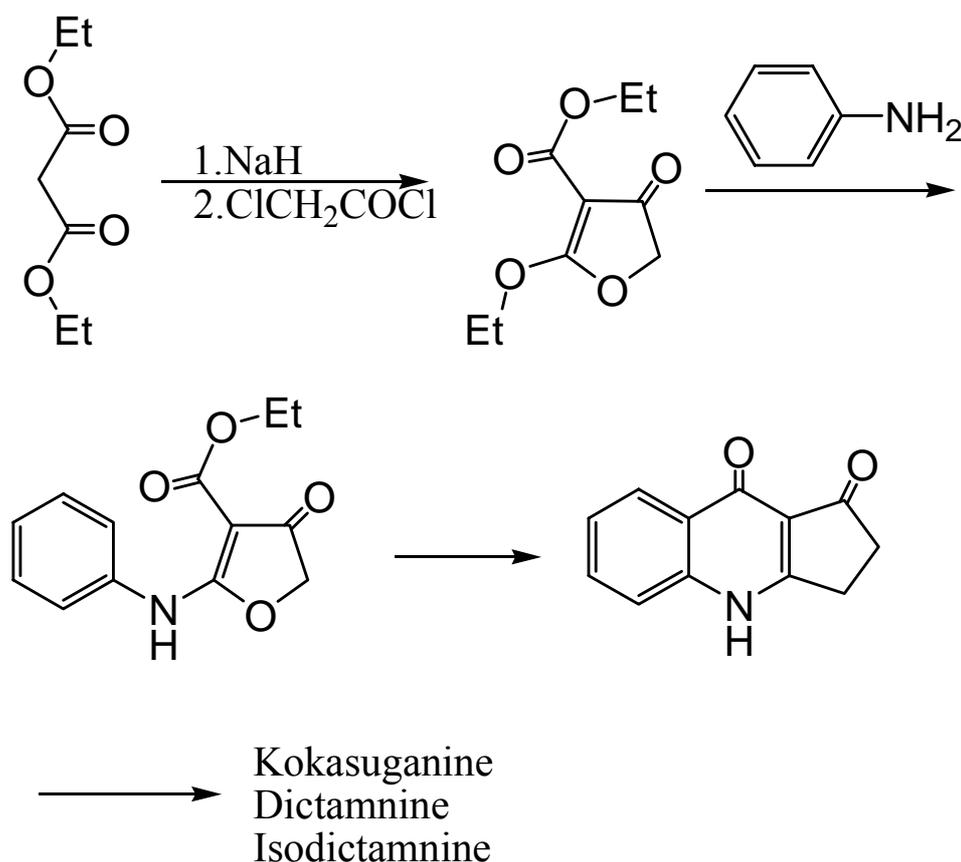
Alkaloids	Botanical source (genus)	Structures
-----------	-----------------------------	------------



		5	6	7	8	R
1. Acrophylline	<i>Acronychia</i> ^[6]	-	-	-OMe	-	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
2. Acrophyllidine	<i>Acronychia</i> ^[6]	-	-	-OMe	-	-(CH ₂) ₂ C(OH)Me ₂
3. Glycarpine	<i>Glycosmis</i> ^[7]	-OMe	-	-OMe	-	-CH ₃
4. Isomaculosidine	<i>Dictamnus</i> ^[7] , <i>Ptelea</i>	-	-OMe	-	-OMe	-CH ₃
5. Isotafine	<i>Ruta</i> ^[9]	-	-	-	-OMe	-CH ₂ CH ₃
6. 8-Methoxytaifine	<i>Ruta</i> ^[9]	-	-	-OMe	-OMe	-CH ₂ CH ₃
7. Taifine	<i>Ruta</i> ^[9]	-	-	-OMe	-	-CH ₂ CH ₃

二、Furoquinolones 類化合物之合成方法

有關 Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 的合成，著者參考與其結構相近的線型呋喃喹啉酮，而一般線型呋喃喹啉酮類 (linear furoquinolones) 合成法之文獻有 Ramachandran^[1]法；Tüppy-Böhm^[1]法；Lemieux-Von Rudloff^[1]法；Govindachari^[1,19]法；Narasimhan^[1,20-23]法；Huffman^[1, 24, 25]法；Gründon^[1, 26, 27]法；Kuwayama^[1, 28]法及其它等方法。本實驗參照上述文獻後，以合成簡易及方便為考量，擬定採用 Tüppy-Böhm^[1]法，並稍加修飾做為合成 Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 之方法。



第二節 心肌細胞的電氣生理概述

依照 Hoffman 等人所述將心室肌肉細胞的動作電位 (transmembrane action potential) 分為 phase 4, phase 0, phase 1, phase 2, phase 3 等分期：

phase 4：細胞內外的 Na^+ , K^+ , 及 Ca^{2+} 處於平衡狀態而將電位維持在 -90mv (millivolt)。

phase 0： Na^+ 通道快速打開，使得 Na^+ 快速內流產生去極化 (depolarization)，然後通道隨即關閉，在此期間 Ca^{2+} 通道打開， Ca^{2+} 因濃度梯度的關係而開始內流。

phase 1：因一部分 K^+ 外流使得細胞內電位下降。

phase 2： Ca^{2+} 大量內流，而 K^+ 持續外流維持一個動態平衡，即維持在高原期，而 Ca^{2+} 在此期間造成心肌收縮。

phase 3： Ca^{2+} 通道關閉， K^+ 大量外流使得動作電位再次下降至靜止膜電位。最後再由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump 將細胞內 Na^+ 及細胞外 K^+ 交換以備下次細胞的再極化。而細胞內 Ca^{2+} 會藉由 Ca^{2+} -pump 將 Ca^{2+} 帶出細胞外。如 Fig 1 所示。

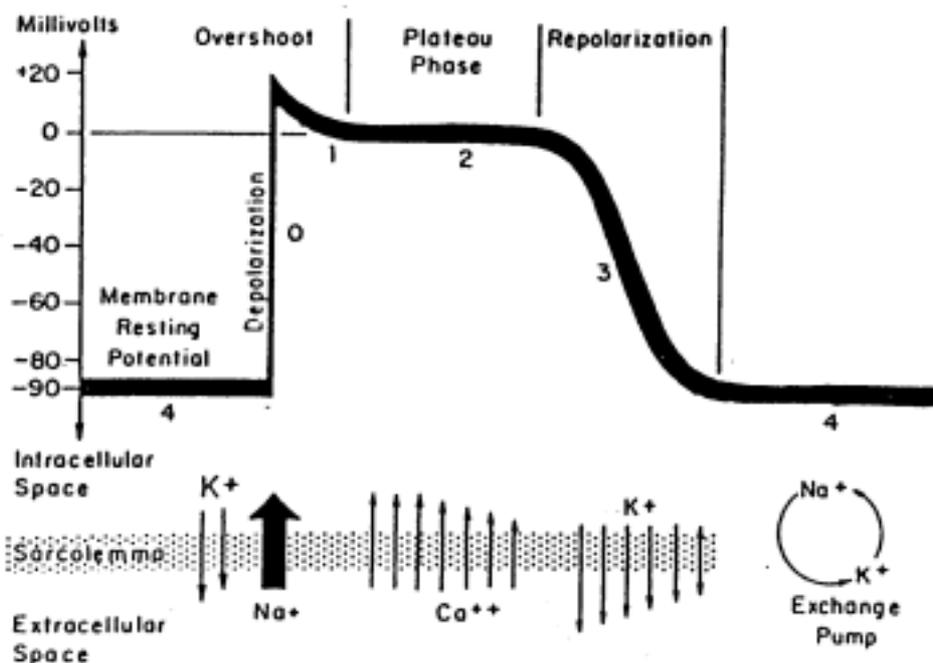


Fig 1. Time course of events of a single contraction.
(transmembrane action potential)

第三節 心律不整疾病之概述

心臟血管疾病的發生率一直在隨時代進步及人口老化而增加，現已高居國人十大死因的前五名，而心律不整在心臟疾病中並不罕見。所謂心律不整，顧名思義就是心臟節律不正常。心律不整的症狀包括心悸、胸悶、氣促、頭暈、胸痛，嚴重時甚至有全身無力、倦怠、心臟衰竭、呼吸困難、低血壓、昏厥及意識改變等。異常心律 (cardiac dysrhythmias) 包括偶發性期外興奮 (sporadic ectopic excitation)、快速異常心律 (tachydysrhythmias)、和緩慢異常心律 (bradydysrhythmias) 三類。異常心律的臨床重要性，自令病人感到心悸、胸前不舒服，至產生血行動態異常，和猝死，有不同程度的嚴重性。過去十年間，對異常心律的瞭解，有深入的研究，由於心臟電生理學的進步，闡明多種電離子管道和電流，對引發心律不整機制，可以瞭解到遺傳基因和分子生物學的境界，而且治療模式和藥品的種類，也有可觀的發展和增加。

異常心律不整的病因和機制

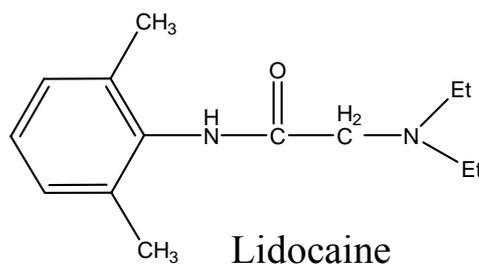
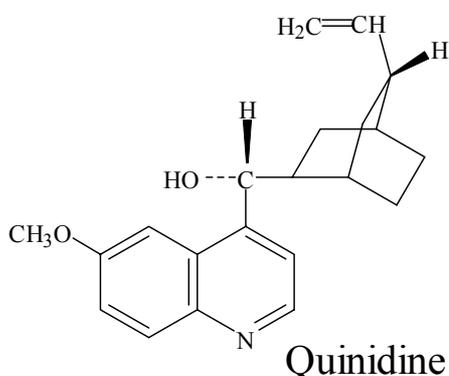
異常心律可以在健康人出現，也可能是先天性遺傳基因異常或是構造異常的表現，嚴重心臟病的警訊，或是藥物治療的不良反應。異常心律的發作機制，可歸為兩大類，即電流衝動 (impulse) 的形成和/或傳導異常。心臟的去極化 (depolarization)，分別由流入細胞內的鈉離子 (I_{Na}) 和鈣離子 (I_{Ca}) 主導快速和緩慢電流所擔當。再極化 (repolarization)，由內流緩慢電流的停止和由鉀離子流出細胞外所造成，再極化初期有一時性向外電流 (I_{to}) 的作用，此電流在細胞膜發生去極化時即已被啟動，再極化後期由延遲啟動向外整流鉀電流 (outward delayed rectifier K^+ currents, I_k) 擔當，此群電流由兩股電流所構成，其中較快啟動的 I_{KR} 在細胞膜發生去極化時即已被啟動，引發第三相再極化 (phase III repolarization)，由 human ether-a-go-go-related gene (HERG) 基因產物帶動，另一股緩慢消失活性的鉀電流 I_{KS} ，由 $kvLQT1$ 基因在 $minK$ 基因的配合下表現，此股電流在心律快速時，活性增加而縮短再極化。

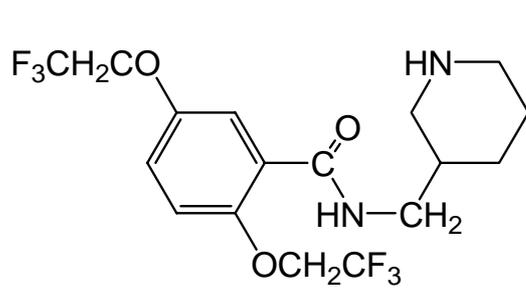
第四節 抗心律不整藥物之概述

心血管系統疾病為國人常見之死亡原因。其中又以高血壓，心律不整及心臟衰竭為主。嚴重之心臟衰竭的病人，其實發生死亡原因大多是由於心室之纖維撲動所引起的，很少是單純由於心室功能喪失所致^[29-32]。因此預防及治療心臟衰竭的藥物除了必須具有強心作用外尚須具抗心律不整的作用。目前心臟衰竭的治療法包括使用血管張素轉換酶(ACE)抑制劑、血管擴張劑、利尿劑、強心劑及 β -受體阻斷劑，若有心律不整則給予抗心律不整作用藥。

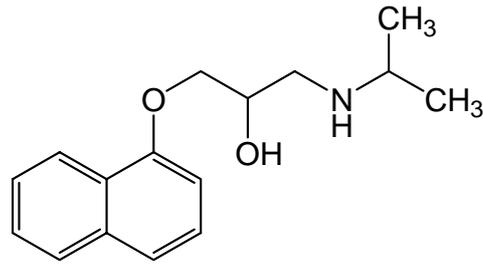
而心律不整的療法中，藥物治療佔了相當重要的一環。現今之抗心律不整的藥物，依據其電生理的效應，大致可分成下列四大類：

(I) 鈉管道阻斷劑 (sodium channel blockers)，如 quinidine、lidocaine、flecainide 等能抑制心肌鈉離子之快速內流，因此延長有效不反應期及減少第四期之去極化。(II) 乙型腎上腺素接受體阻斷劑 (β -adrenergic receptor blockers)，如 propranolol 等，能減少心臟受到交感傳導物質兒茶酚胺(catecholamine)之刺激，抑制第四期之去極化。(III) 鉀管道阻斷劑 (potassium channel blockers)，抑制鉀管道，延長動作電位期(action potential duration)導致細胞內鈣離子濃度增加，產生正性肌性效應 (positive inotropic effect)，例如 OPC-8212^[33, 34]、thaliporphine^[35]、RP- 62719^[36]等近年來被開發出來之藥物。(IV) 鈣管道阻斷劑(calcium channel blocker)，如 verapamil 等，能選擇性的阻斷慢速鈣離子孔道。

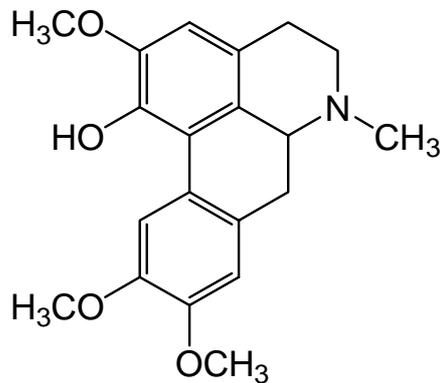




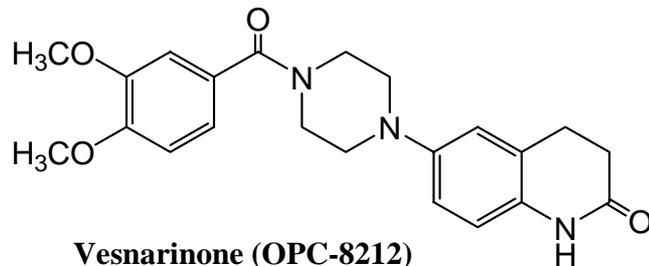
Flecainide



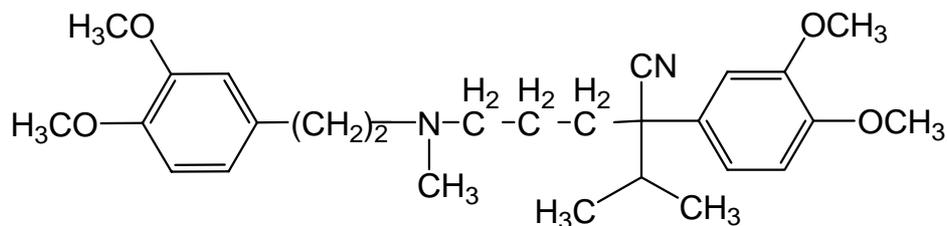
Propranolol



Thaliporphine



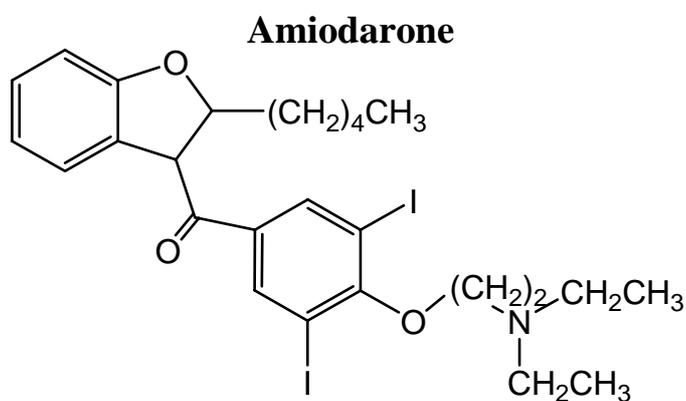
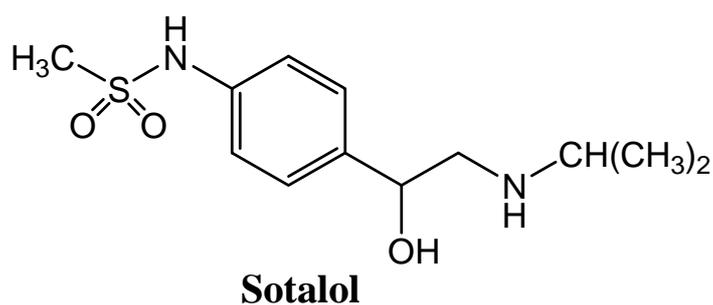
Vesnarinone (OPC-8212)



Verapamil

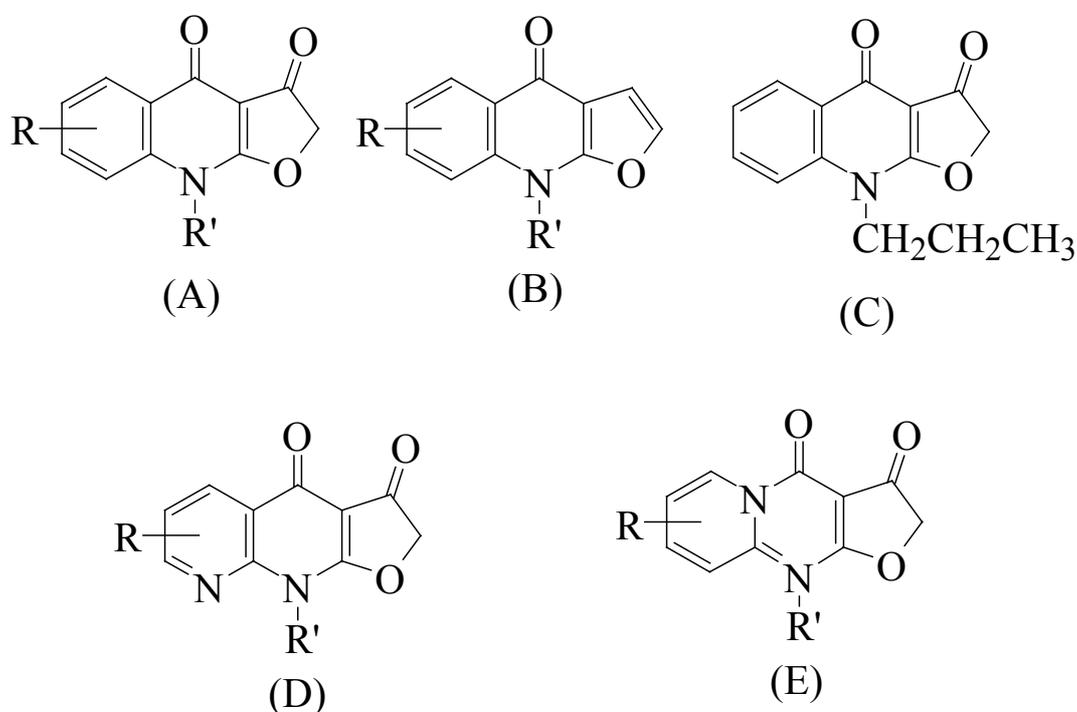
然而臨床研究發現許多 class I, II, IV 抗心律不整藥物常常會產生負性肌性效應 (negative inotropic effect) 之副作用，因此限制了心衰竭病患之使用^[37-66]。由於臨床試驗研究發現許多 class I 藥物反而會增加病人死亡率，近來研究的方向已集中在發展可延長動作電位期間同時具 positive inotropic effect 的 class III 藥物，適用心衰竭之心律不整病患，為理想目標的藥物。鉀離子通道抑制劑(class III 藥物)的特性為藉延長動作電位期間進而延長鈣離子流入細胞時間，可避免或減低

藥物抑制心肌功能之副作用。然而研究發現純 class III 藥物如 *d*-sotalol 卻有導致心律不整的不良副作用 [67]，而限制其使用。Class III 藥物 amiodarone 具有多重作用機轉，臨床研究發現其可改善心臟射出比率與心衰竭病患之存活率。然而 amiodarone 仍有許多嚴重副作用而限制其臨床使用 [68, 69]。有鑑於此，未來仍有必要持續發展高效能低副作用之新藥。



第五節 研究動機與目的

關於 Substituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (A) 之相關文獻，最初是在 Furo[2,3-*b*]quinolin-4-one 類(B)生物鹼全合成報告中，以中間體之形式出現。其生理活性之相關報告直到 1984 郭等^[70-80]才開始合成出一系列 *N*-烷基衍生物，並測其抗過敏、抗發炎活性，結果發現 *N*-propyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (C)具有抗過敏活性；隨後又合成一系列 A 化合物之生物等價性化合物(Bioisosteres)：*N*-alkylfuro[2,3-*b*][1,8]naphthyridine-3,4(2*H*,9*H*)-dione (D)及 4*H*-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3,4-dione (E)。



自然界熟知的呋喃喹啉酮類生物鹼廣泛幾乎存在於芸香科植物中。這些生物鹼大都具有有趣的藥理活性。Acrophylline 及 Acrophyllidine 為兩個由植物 *Acronychia halophylla* 分離出的呋喃喹啉酮類生物鹼具有抗過敏活性^[78, 79]。

近年來，在本實驗室合成的呋喃喹啉酮類生物鹼之研究中發現其具有抗過敏活性^[81, 82]，並且 Acrophyllidine 及其衍生物 **HA-7** 顯示能轉換游離老鼠心臟冠狀動脈的網紮缺血/再灌注-誘導之心室心律不整^[12, 83]。**HA-7** {*N*-benzyl-7-methoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]

quinolin-3,4-dione (**F**)}對瞬間外流鉀電流具有抑制活性，使得動作電位週期延長，心收縮力增強，但對心跳頻率幾乎不會影響，係屬於第三類鉀管道阻斷劑，也可以說是最適用於心衰竭之心律不整病人的預防與治療。

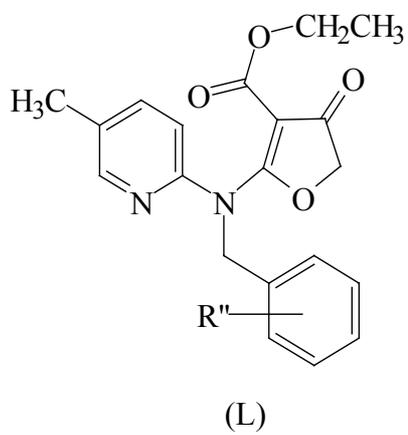
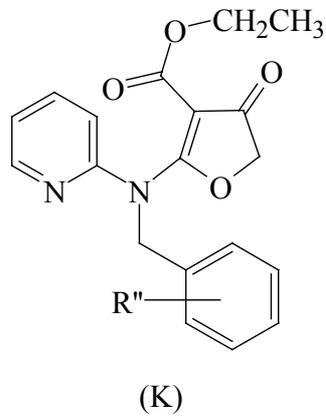
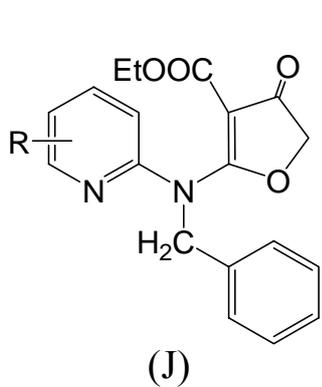
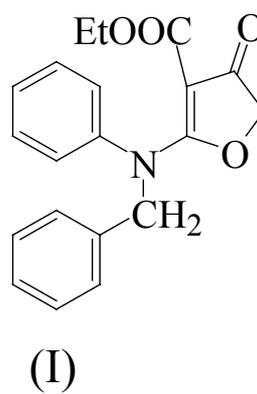
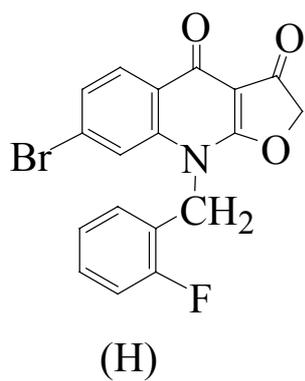
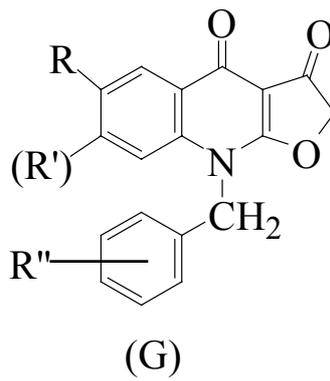
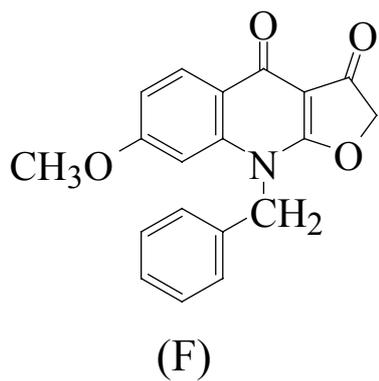
陸續本研究室又發現 *N*-benzyl-6(or7)-monosubstituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**G**)類化合物^[13-18]，幾乎對 HR 都有輕微的抑制作用。

當第 7 位有 alkyl、alkoxy 及 halogen 等官能基置換時，對右心室 (R.V.) 收縮力都會增加。而其中以第 7 位為 ethyl(or ethoxy)取代的化合物 (例如：*N*-benzyl-7-ethoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione) 對左心房 (L.A.) 收縮力的增加明顯大於對 R.V. 的收縮力。此結果顯示這兩個衍生物不僅會抑制鉀電流而且對鈣電流的抑制也相當明顯。

另外，經由本實驗室初步研究發現，benzyl furoquinoline 類之化合物 CIJ-3-2F {*N*-*o*-fluorobenzyl-7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**H**)}，在離體大白鼠心臟可對抗冠狀動脈結紮缺血/再灌流所誘發之心律不整，而此作用與其以多重作用機轉改變心肌組織之電生理學性質有關。

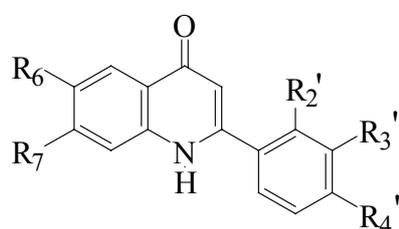
本實驗室在多年合成研究發現，Substituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione(**A**)的中間產物 Ethyl 2-(substituted anilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate(**I**)比起本實驗室所要合成的各種以 Furoquinoline 為標的之化合物都有較好之溶解度，而且發現 Ethyl 2-(3'-chloroanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 等單氯取代化合物有生理作用。本論文之目的在於探討若將先前本實驗室合成 Benzyl furoquinoline 類改成開環結構是否仍具有藥理活性，並希望藉此找出理想心血管疾病治療用藥。

因此，著者乃從事有關 Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate and related compounds 之合成及心血管活性的研究。分別以(**J**)為先導物，及在 *N*-benzyl group 導入 F、Cl、OCH₃、CH₃ 等取代基合成一系列 Ethyl 2-(*N*-benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**K**)及 Ethyl 2-[*N*-benzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**L**) 衍生物。

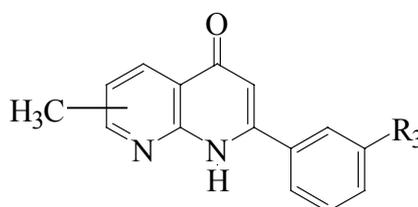


而後測試這些衍生物之心收縮力、自發性心跳頻率與鬆弛血管活性並探討其結構與活性關係，以期能從中尋覓出比化合物(E)及(F)更理想且具潛力的化合物。

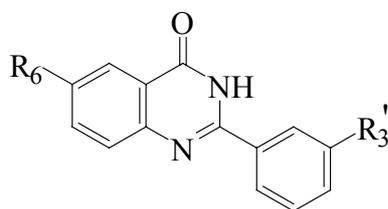
此外，在 1993 年由本校郭盛助教授研究室以天然界存在之 azaflavone 為基本骨架設計並合成一系列 2-phenyl-4-quinolone 類衍生物，並與北卡李國雄教授及 E. Hamel 等合作測試 cytotoxicity 及 inhibition of tubulin polymerization (ITP)，且進一步委託美國 NCI 以 patterns of differential cytotoxicity toward human tumor cell lines 方式確認此類衍生物具有類似 colchicine 之作用機轉，但因其 ITP 與 ICB (inhibition of colchicines binding)並未呈現對應關係，故推測其 tubulin binding 之情形與 colchicine 不全然相同。之後在陸續合成的類緣化合物中諸如 multiple substituted 2-phenylquinoline-4-ones (2-PQ)(M)、2-phenylnaphthyridin-4-ones (2-PN)(N)、2-phenylquinazolin-4-ones (2-PZ)(O)及 tetrahydro-2-phenylquinoline-4-ones (2-PQ-H₂)(P)等，除了建立起此類化合物之化學結構與抗微管活性的關係之外，也發現其中有不少化合物在 *in vitro* 試驗中呈現相當強的細胞致毒活性。因此上述化合物能作為一新型之 antimitotic agent，極為值得進一步研究。



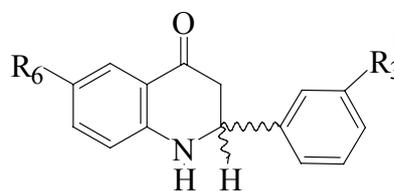
(2-PQ)(M)



(2PN)(N)



(2PZ)(O)



(2-PQ-H₂)(P)

於目前接續的研究計劃中，在設計標的化合物時也將 Ethyl 2-(N-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate and related compounds 衍生物列為其中，並測試其 cytotoxicity 及 antimitotic activity。