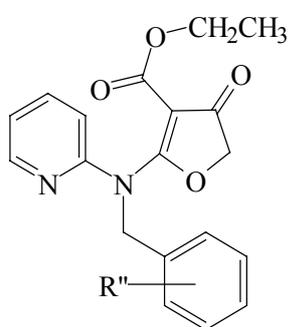


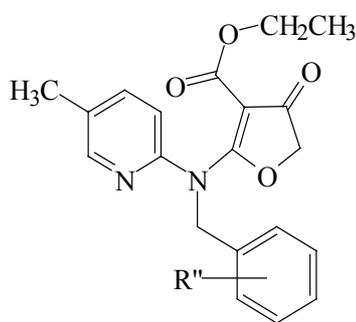
第二章 研究經過

第一節 化學合成部分

茲將 Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**K**) 及 Ethyl-2-[*N*-substituted benzyl-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**L**) 等衍生物之合成過程分下面幾個單元逐一討論。



(K)



(L)

1、(**K**) 系列化合物：代號 (2) ~ (13)。

2、(**L**) 系列化合物：代號 (15) ~ (27)。

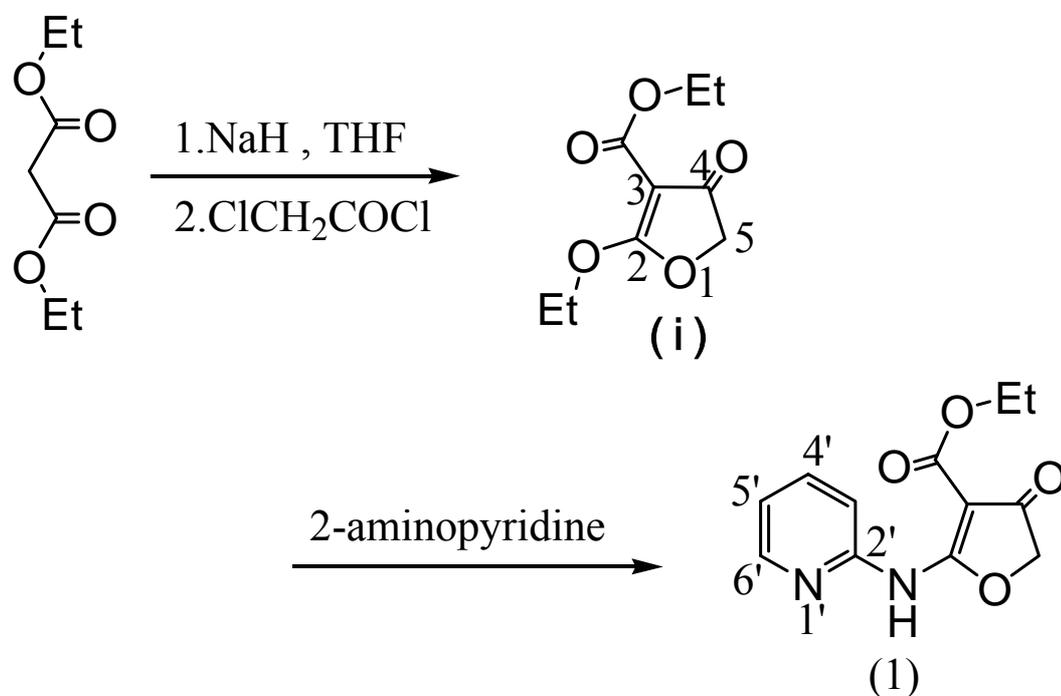
(註 1: R 分別代表了 *ortho* 位、*meta* 位、*para* 位之 F、Cl、OCH₃、CH₃ 等取代基。)

(註 2: (**K**) 系列化合物 R = *meta*-CH₃ 之取代基產率極低，故無法作相關數據的測試。)

(一)、Ethyl 2-pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (1) 之合成

以丙二酸二乙酯 (diethyl malonate) 為起始原料，加入懸浮在無水四氫呋喃 (tetrahydrofuran 簡稱 THF) 的氫化鈉 (sodium hydride, NaH) 與之反應，反應所得之 diethyl sodiomalonate 再與 chloroacetyl chloride 反應可得中間產物 Ethyl 2-ethoxy-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (i)，然後再與 2-aminopyridine 進行縮合反應即可得化合物 1。(如 Scheme 1 所示)

Scheme 1



化合物 1 的結構分析：

- 1、化合物 1 的熔點為 136~138°C。
- 2、其質譜 (MS) 之分子離子峰 (M^+) 為 248。(圖 1-1)
- 3、其 IR 光譜 3251.8 cm^{-1} 為 NH 的吸收峰；1709.1 cm^{-1} 及 1649.3 cm^{-1} 顯示 2 個羰基，分別為呋喃環上及乙基酯的羰基吸收峰。(圖 1-2)
- 4、UV 光譜則在 288.0 nm 處有最大吸收。(log ϵ = 4.70)

5、NMR 圖譜：

a、 ^1H -NMR 圖譜：(圖 1-3)

由其積分值顯示此化合物有 12 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.36 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 4.35 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，吡喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.71 (2H, *s*)； δ 7.08~8.39 (4H, *m*) 為 H-3', H-4', H-5' 與 H-6'；而 δ 10.60 為 NH 之訊號。

b、 ^{13}C -NMR 與 HMQC 圖譜：(圖 1-4、圖 1-5)

由碳譜顯示有 12 個碳原子訊號。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.23 與 δ 60.45 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響吡喃環上 C_5 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 75.40； δ 111.14、 δ 120.70、 δ 138.30、 δ 148.55 與分別為 $\text{C}_{3'}$ 、 $\text{C}_{5'}$ 、 $\text{C}_{4'}$ 與 $\text{C}_{6'}$ 之訊號；而其餘四級碳， δ 88.28 則被歸屬 C_3 之訊號；而 δ 148.72 則被歸屬於 C_2 之訊號；而 C_4 之訊號出現在最低磁場 δ 188.34，把 δ 164.58 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 177.29 歸為 C_2 之訊號。

6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-pyridylamino-4-oxo-

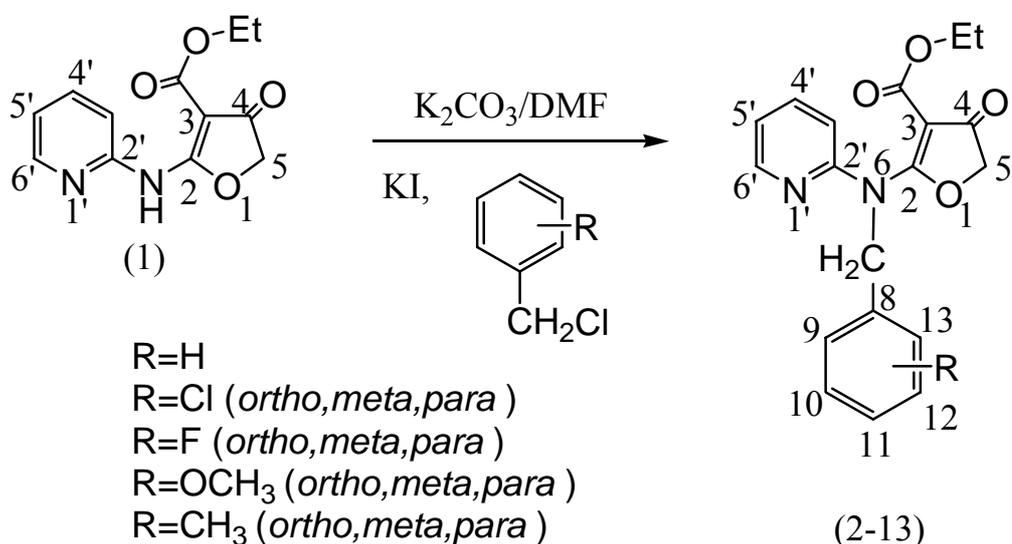
4,5-dihydrofuran-3- carboxylate (1) 為預期產物之結構無誤。

(二)、Ethyl 2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物 (2-13) 之合成

取化合物 **1** 懸著於 DMF 中，加入無水碳酸鉀，於 50°C 溫度使之溶解（呈透明狀），分別加入碘化鉀與各種不同取代的 benzyl chloride，所得各種粗產物以矽膠管柱層析（CHCl₃ / EtOAc）梯度沖提法沖提，然後再以 CHCl₃ / EtOH 作再結晶，而得化合物 **2-13**。

（如 Scheme 2 所示）

● Scheme 2



Compound	2	3	4	5	6	7
R=	H	<i>ortho</i> Cl	<i>meta</i> Cl	<i>para</i> Cl	<i>ortho</i> F	<i>meta</i> F
Compound	8	9	10	11	12	13
R=	<i>para</i> F	<i>ortho</i> OCH ₃	<i>meta</i> OCH ₃	<i>para</i> OCH ₃	<i>ortho</i> CH ₃	<i>para</i> CH ₃

化合物 **2** 的結構分析：

- 1、化合物 **2** 的熔點為 120~122°C。
- 2、其質譜（MS）之分子離子峰（M⁺）為 338。（圖 2-1）

3、IR 光譜分別於 1696.8 cm^{-1} 及 1671.3 cm^{-1} 顯示 2 個羰基的吸收峰。

(圖 2-2)

4、UV 光譜則在 348.0 nm 處有最大吸收。(log $\epsilon = 4.25$)

5、NMR 圖譜：

a、 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜：(圖 2-3)

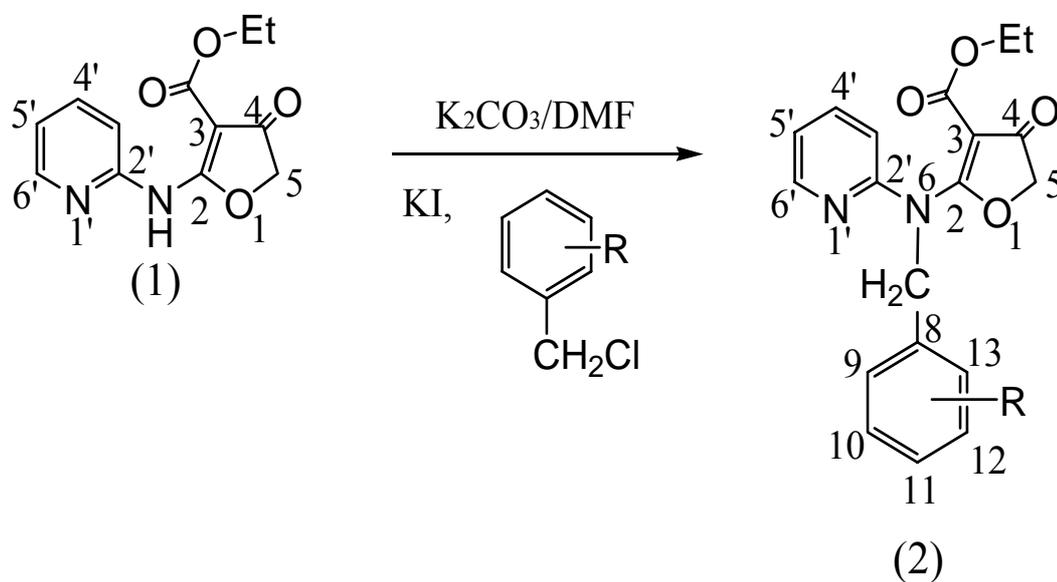
由其積分值顯示此化合物有 18 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.90 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 4.15 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，吡喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.45 (2H, *s*)； δ 5.59 (1H, *s*) 為 H-7 之訊號。 δ 6.71~6.78 (1H, *q*,) 為 H-3'；7.26~7.41 (6H, *m*,) H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, 與 H-5'；7.56~7.65 (1H, *m*,) 為 H-6'；7.76~7.80 (1H, *m*,) 為 H-4'。

b、 $^{13}\text{C-NMR}$ 與 HMQC 圖譜：(圖 2-4、圖 2-5)

由碳譜顯示有 17 個碳原子訊號，但由分子式得知應共有 19 個碳原子，故推測分別有 2 組各 2 個碳的訊號且有碳原子與其它碳原子重疊。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.35 與 δ 58.88 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響吡喃環上 C_5 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 73.11； δ 56.09 為 C_7 之訊號。 δ 113.64、 δ 121.08、 δ 138.51 與 δ 140.15 分別為 $\text{C}_{3'}$ 、 $\text{C}_{5'}$ 、 C_4 與 $\text{C}_{6'}$ 之訊號； δ 128.73 為 C_{11} 之訊號；由碳譜上得知 δ 128.73 與 δ 128.87 分別有較強的訊號意味著分別有 2 組各兩各碳因化學位移相同而重疊，於此從 HMQC 與氫譜可推得 δ 128.73 與 δ 128.87 分別為 C_9 、 C_{13} 與 C_{10} 、 C_{12} ；而其餘四級碳， δ 91.57 被歸屬為 C_3 之訊號； δ 134.27 被歸屬 C_8 之訊號； δ 155.77 則被歸屬 C_2 之訊號；而 C_4 之訊號出現在最低磁場 δ 193.05，把 δ 163.36 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 178.50 歸屬為 C_2 之訊號。

6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-(*N*-benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**2**) 為預期產物之結構無誤。其餘資料如 Table 3 所示。

Table 2 化合物 1 和 2 的氫波譜數據對照表：

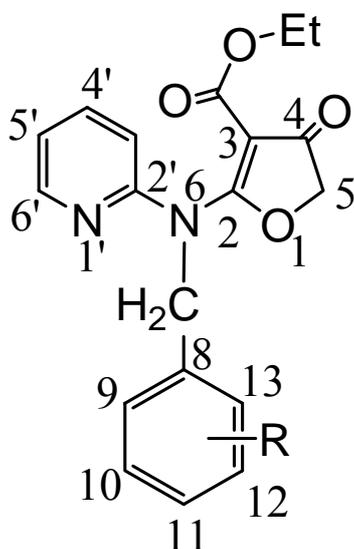


	1	2
CO-O-CH ₂ -CH ₃	1.36	1.09
CO-O-CH ₂ -CH ₃	4.35	4.15
H-5	4.71	4.45
H-7	none	5.59
NH	10.60	none

Table 2 可知：

原本在化合物 1 上之 NH 在化合物中已消失，且化合物 2 有苜基之由此知化合物 1 已在 N 上行苜基化而成化合物 2，如先前所預期。

Table 3 化合物 2~11 的氫波譜數據對照表：



(2-13)

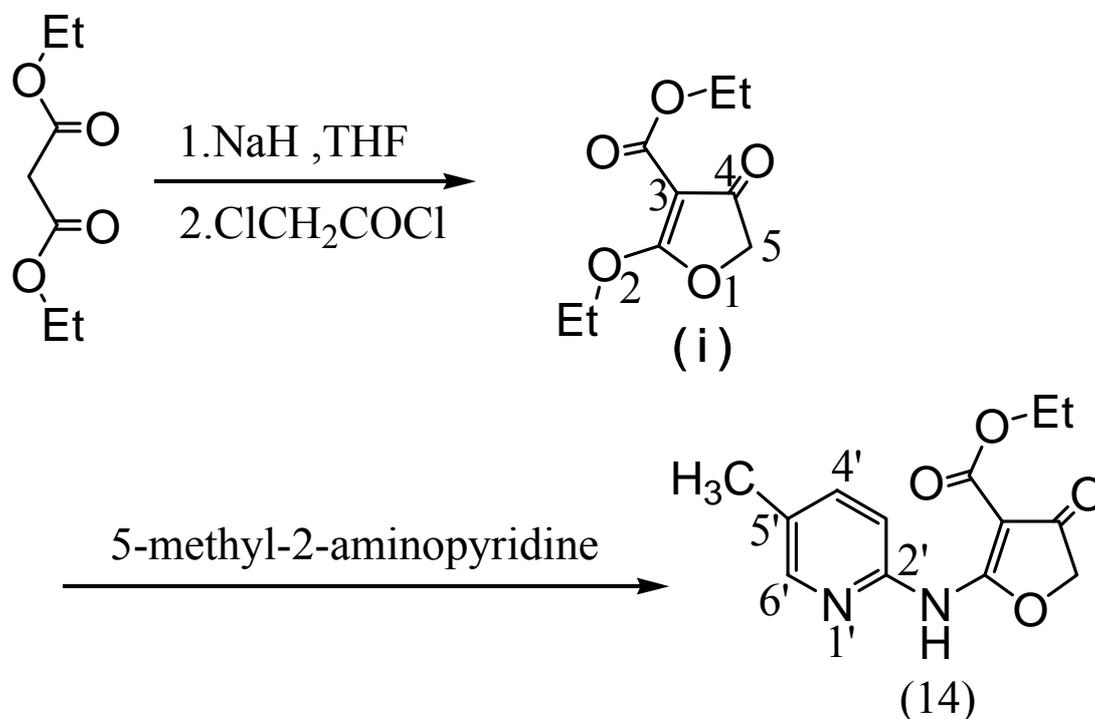
compound	R	CO-O-CH ₂ -CH ₃	CO-O-CH ₂ -CH ₃	H-5	H-7
2	H	1.09(<i>t</i>)	4.15(<i>q</i>)	4.45(<i>s</i>)	5.59(<i>s</i>)
3	<i>o</i> -Cl	1.22(<i>t</i>)	4.18(<i>q</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.71(<i>s</i>)
4	<i>m</i> -Cl	1.23(<i>t</i>)	4.20(<i>m</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.58(<i>s</i>)
5	<i>p</i> -Cl	1.25(<i>t</i>)	4.20(<i>m</i>)	4.51(<i>s</i>)	5.58(<i>s</i>)
6	<i>o</i> -F	1.27(<i>t</i>)	4.24(<i>q</i>)	4.51(<i>s</i>)	5.64(<i>s</i>)
7	<i>m</i> -F	1.23(<i>t</i>)	4.19(<i>q</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.59(<i>s</i>)
8	<i>p</i> -F	1.26(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.52(<i>s</i>)	5.57(<i>s</i>)
9	<i>o</i> -OCH ₃	1.26(<i>t</i>)	4.23(<i>q</i>)	4.49(<i>s</i>)	5.59(<i>s</i>)
10	<i>m</i> -OCH ₃	1.24(<i>t</i>)	4.20(<i>s</i>)	4.51(<i>s</i>)	5.57(<i>s</i>)
11	<i>p</i> -OCH ₃	1.24(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.55(<i>s</i>)
12	<i>o</i> -CH ₃	1.21(<i>t</i>)	4.18(<i>q</i>)	4.51(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)
13	<i>p</i> -CH ₃	1.22(<i>t</i>)	4.20(<i>q</i>)	4.49(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)

◎ 化合物所用之溶媒為 Chloroform-*d*₁。

(三)、Ethyl 2-(5'-methyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14) 之合成

以丙二酸二乙酯為起始原料，加入懸浮在無水四氫呋喃的氫化鈉與之反應，反應所得之 diethyl sodiomalonate 再與 chloroacetyl chloride 反應可得中間產物 Ethyl 2-ethoxy-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (i)，然後再與 5-methyl-2-aminopyridine 進行縮合反應即可得化合物 14。(如 Scheme 3 所示)

● Scheme 3



化合物 14 的結構分析：

- 1、化合物 14 的熔點為 138~139°C。
- 2、其質譜 (MS) 之分子離子峰 (M^+) 為 262。(圖 14-1)
- 3、其 IR 光譜分別於 3251.8 cm^{-1} 為 NH 的吸收; 1709.1 cm^{-1} 及 1649.3 cm^{-1} 顯示 2 個羰基，分別為乙基酯羰基及呋喃上的羰基吸收。(圖 14-2)
- 4、UV 光譜則在 275.4 nm 處有最大吸收。(log $\epsilon = 4.44$)

5、NMR 圖譜：

a、 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜：(圖 14-3)

由其積分值顯示此化合物有 14 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.36 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 4.35 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，呋喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.70 (2H, *s*)； δ 2.31 為 $\text{C}_5\text{-CH}_3$ 之訊號。 δ 7.43~7.51 (2H, *m*) 為 H-3' 與 H-4' 之訊號； δ 8.18~8.19 (1H, *t*) 為 H-6' 之訊號，；而 δ 10.53 為 NH 之訊號。

b、 $^{13}\text{C-NMR}$ 與 HMQC 圖譜：(圖 14-4、圖 14-5)

由碳譜顯示有 13 個碳原子訊號。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.24 與 δ 60.37 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響呋喃環上 C_5 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 75.35； δ 17.58 為 $\text{C}_5\text{-CH}_3$ 之訊號； δ 113.73、 δ 130.45、 δ 138.76 與 δ 148.70 分別為 $\text{C}_{3'}$ 、 $\text{C}_{5'}$ 、 $\text{C}_{4'}$ 與 $\text{C}_{6'}$ 之訊號；而其餘四級碳， δ 88.00 則被歸屬 C_3 之訊號；而 δ 146.25 則被歸屬於 $\text{C}_{2'}$ 之訊號；而 C_4 之訊號出現在最低磁場 δ 188.33，把 δ 164.59 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 177.04 歸屬為 C_2 之訊號。

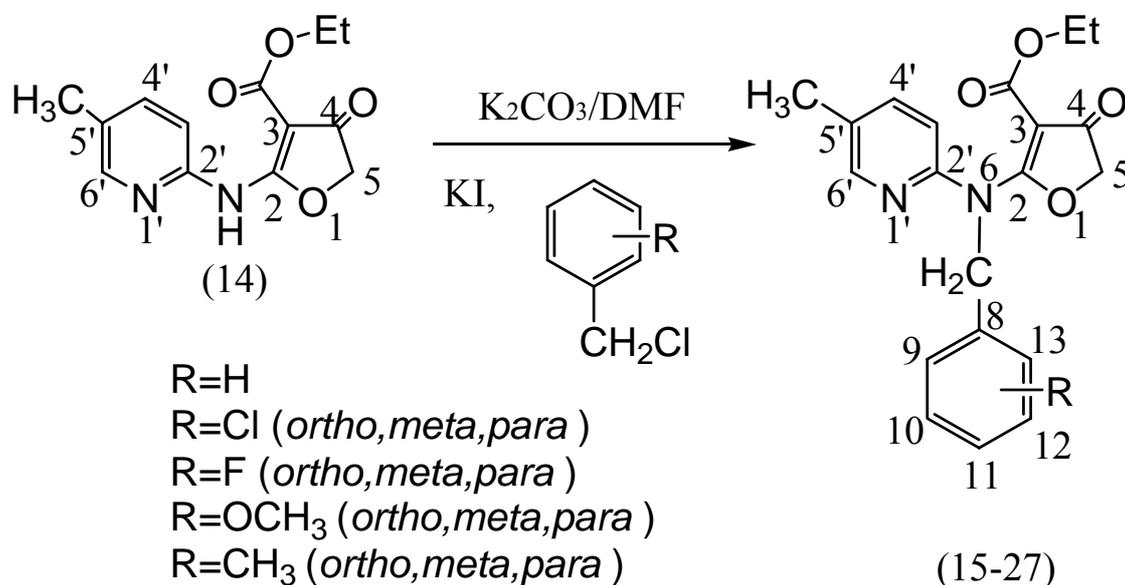
6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-(5'-methylpyridyl)amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (14) 為預期產物之結構無誤。

(四) Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(5'-methylpyridyl)] amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物 (15-27) 之合成

取化合物 **14** 懸著於 DMF 中，加入無水碳酸鉀，於 50°C 溫度使之溶解（呈透明狀），分別加入碘化鉀與各種不同取代的 benzyl chloride，所得各種初產物以矽膠管柱層析（CHCl₃ / EtOAc）梯度沖提法沖提，然後再以 CHCl₃ / EtOH 作再結晶，而得化合物 **15-27**。

（如 Scheme 4 所示）

● Scheme 4



化合物 **15** 的結構分析：

- 1、化合物 **15** 的熔點為 211~212°C。
- 2、其質譜（MS）之分子離子峰（M⁺）為 352。（圖 15-1）
- 3、其 IR 光譜分別於 1693.6 cm⁻¹ 及 1652.1 cm⁻¹ 顯示 2 個羰基的吸收。（圖 15-2）
- 4、UV 光譜則在 355.8 nm 處有最大吸收。（log ε = 4.45）
- 5、NMR 圖譜：
 - a、¹H-NMR 圖譜：（圖 15-3）

由其積分值顯示此化合物有 20 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.26（3H, *m*, *J*=7.0Hz）與 δ 4.21（2H, *s*, *J*=7.0Hz）分別歸

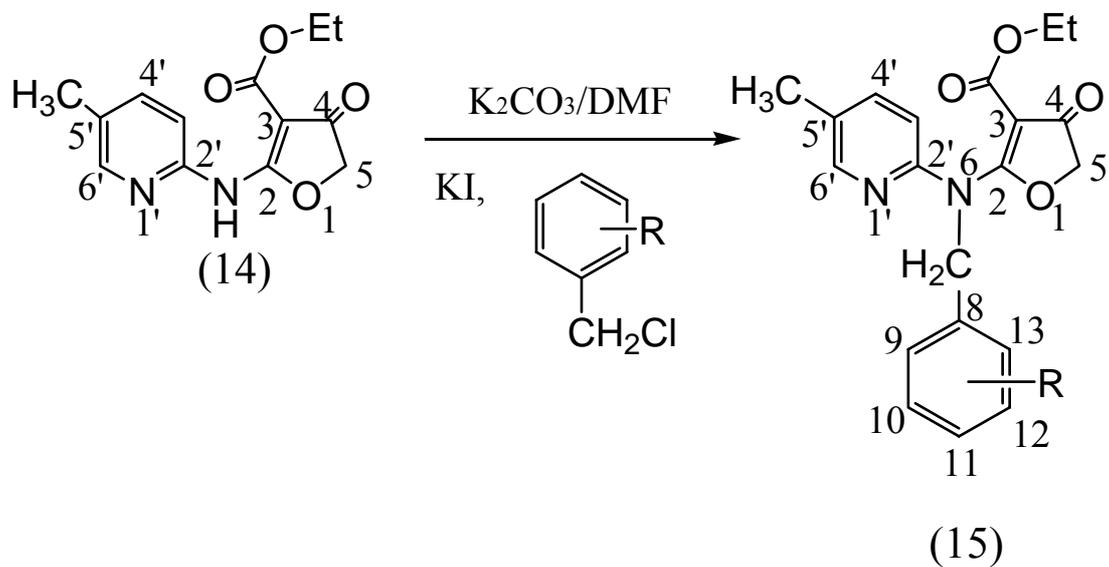
屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，吡喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.51 (2H, *s*)； δ 5.60 (2H, *m*) 為 H-7 之訊號。 δ 2.22 (3H, *s*) 為 C₅'-CH₃ 之訊號； δ 6.77 (1H, *s*) 為 H-3'； δ 7.33~7.40 (5H, *m*) 為 H-9, H-10, H-11, H-12, H-13； δ 7.46~7.51 (2H, *t*) 為 H-4', H-6'。

b、¹³C-NMR 與 HMQC 圖譜：(圖 15-4、圖 15-5)

由碳譜顯示有 18 個碳原子訊號，但由分子式得知應共有 20 個碳原子，故推測分別有 2 組各 2 個碳的訊號且有一碳原子與其它碳原子重疊。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.41 與 δ 58.96 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響吡喃環上 C₅ 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 73.08； δ 56.07 為 C₇ 之訊號。 δ 17.35 為 C₅'-CH₃ 之訊號； δ 120.99、 δ 123.90、 δ 136.30 與 δ 142.27 分別為 C₃'、C₅'、C₄'與 C₆'之訊號；由碳譜上得知 δ 128.66 與 δ 128.91 分別有較強的訊號意味著分別有 2 組各兩各碳因化學位移相同而重疊。於此從 HMQC 與氫譜可推得 δ 128.66 與 δ 128.91 分別為 C₉、C₁₃ 與 C₁₀、C₁₂；而其餘四級碳， δ 91.19 被歸屬為 C₃ 之訊號； δ 134.40 被歸屬 C₈ 之訊號； δ 154.54 則被歸屬 C₂'之訊號；而 C₄ 之訊號出現在最低磁場 δ 192.94，把 δ 163.57 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 178.14 歸屬為 C₂ 之訊號。

- 6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-[*N*-benzyl-*N*-(5'-methylpyridyl)]amino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (15) 為預期產物之結構無誤。其餘資料如 **Table 4** 所示。

Table 4 化合物 14 和 15 的氫波譜數據對照表：

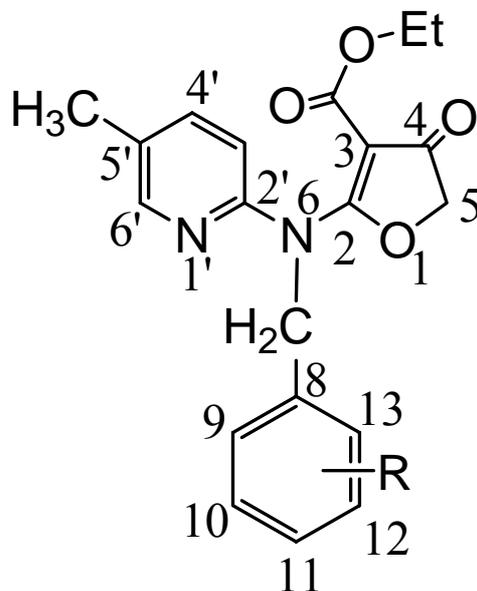


	14	15
CO-O-CH ₂ -CH ₃	1.36	1.26
CO-O-CH ₂ -CH ₃	4.35	4.21
H-5	4.70	4.51
H-7	none	5.60
NH	10.53	none

由 Table 4 可知：

原本在化合物 14 上之 NH 在化合物中已消失，且化合物 15 有苜基之氫由此知化合物 14 已在 N 上行苜基化而成化合物 15，如先前所預期。

Table 5 化合物 15~27 的氫波譜數據對照表：



(15-27)

compound	R	CO-O-CH ₂ -CH ₃	CO-O-CH ₂ -CH ₃	H-5	H-7
15	H	1.26(<i>t</i>)	4.21 (<i>q</i>)	4.51(<i>s</i>)	5.60(<i>s</i>)
16	<i>o</i> -Cl	1.25(<i>t</i>)	4.20(<i>q</i>)	4.49(<i>s</i>)	5.70(<i>s</i>)
17	<i>m</i> -Cl	1.26(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.52(<i>s</i>)	5.57(<i>s</i>)
18	<i>p</i> -Cl	1.26(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.52(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)
19	<i>o</i> -F	1.27(<i>t</i>)	4.23(<i>q</i>)	4.47(<i>s</i>)	5.63(<i>s</i>)
20	<i>m</i> -F	1.25(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.49(<i>s</i>)	5.59(<i>s</i>)
21	<i>p</i> -F	1.24(<i>t</i>)	4.20(<i>q</i>)	4.48(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)
22	<i>o</i> -OCH ₃	1.27(<i>t</i>)	4.24(<i>q</i>)	4.45(<i>s</i>)	5.59(<i>s</i>)
23	<i>m</i> -OCH ₃	1.25(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)
24	<i>p</i> -OCH ₃	1.23(<i>t</i>)	4.19(<i>q</i>)	4.48(<i>s</i>)	5.56(<i>s</i>)
25	<i>o</i> -CH ₃	1.25(<i>t</i>)	4.19(<i>q</i>)	4.50(<i>s</i>)	5.57(<i>s</i>)
26	<i>m</i> -CH ₃	1.25(<i>t</i>)	4.21(<i>q</i>)	4.49(<i>s</i>)	5.55(<i>s</i>)
27	<i>p</i> -CH ₃	1.24(<i>t</i>)	4.20(<i>q</i>)	4.48(<i>s</i>)	5.55(<i>s</i>)

© 化合物所用之溶媒為 Chloroform-*d*₁。

第二節 藥理活性試驗結果與討論

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率 (Heart Rate) 降低，而對正性肌性效應 (positive inotropic effect) 增加之藥物。

因此著者將所合成之茲將 Ethyl-2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 及其衍生物測試 heart rate 與 inotropic effect，其結果分述如下：

關於 Ethyl-2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物在心收縮力 (contraction force) 方面之藥理試驗結果如 **Table 6** 與 **Table 7** 所示，化合物 **5** 在 $10\ \mu\text{M}$ 即會使 R.A.、R.V.及 L.A.之收縮力增加，在 $30\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 200%，L.A.之收縮力增加 150%，甚至在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 267%，L.A.之收縮力增加 200%，R.V.之收縮力增加 167%。化合物 **9** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 228.5%，對 R.V.之收縮力增加 200%。化合物 **10** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 156%，L.A.之收縮力增加 150%。化合物 **11** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 250%，L.A.之收縮力增加 200%。化合物 **12** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 150%。化合物 **13** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 200%。化合物 **15** 在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 155.5%。化合物 **16** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 150%，甚至在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 350%。化合物 **17** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對 L.A.之收縮力增加 167%，在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 L.A.之收縮力增加 233%。化合物 **18** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對在 R.A.之收縮力增加 200%，在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 200%，L.A.之收縮力增加 167%。化合物 **19** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對在 R.A.之收縮力增加 200%，甚至在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 350%，L.A.之收縮力增加 150%。化合物 **20** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對在 R.A.之收縮力增加 150%，在 $100\ \mu\text{M}$ 時對 R.A.之收縮力增加 200%，L.A.之收縮力增加 200%。化合物 **22** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對在 R.A.之收縮力增加 150%。化合物 **23** 在 $30\ \mu\text{M}$ 時對在 R.A.之收縮力增加 150%，在 $100\ \mu\text{M}$ 時對

R.A.之收縮力增加 275 %，L.A.之收縮力增加 200 %。化合物 **24** 在 30 μ M 時對在 R.A.之收縮力增加 150 %，在 100 μ M 時對 R.A.之收縮力增加 250 %。在 100 μ M 時對 L.A.之收縮力增加 150 %。化合物 **26** 在 100 μ M 時對 R.A.之收縮力增加 150 %，R.V.之收縮力增加 140 %。化合物 **27** 在 100 μ M 時對 R.A.之收縮力增加 150 %。使這表示這些化合物在此濃度以下對鉀電流有抑制作用，若右心室 (R.V.) 作用小於左心房 (L.A.)，這些化合物也具有輕微之鈣電流抑制作用。

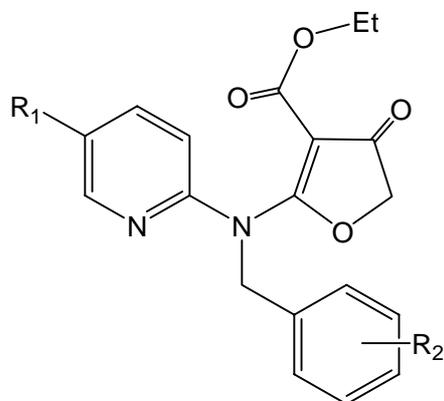
關於 Ethyl-2-(N-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物在 heart rate 方面之藥理試驗結果如 **Table 8** 與 **Table 9** 所示，化合物 **1,2,4,5,6,8,9,12,13,15,16,17,18,20,21,22,24,25,26, 27** 皆有減緩心律之作用，其中以化合物 **4** 在高濃度 100 μ M 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性達 79 %。化合物 **5** 在高濃度 100 μ M 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性達 71 %。化合物 **9** 在高濃度 100 μ M 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性達 76 %。化合物 **13** 在高濃度 100 μ M 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性達 67 %。化合物 **22** 在 50 μ M 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性達 50 %，但在 100 μ M 時使心臟停止。推測可能是右心房之 pacemaker S.A. node 興奮性電流受阻斷所致。

目前所列之化合物其強心機轉應相當類似，主要是以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，使的細胞內 Ca^{2+} 濃度增加而增強心肌收縮力。不過是否具有強心作用之判別應以 R.V. 及 L.A. 以固定頻率刺激組織為準，因在 R.A. 藥物若改變心率即會影響收縮力量，詳細機轉尚待進一步確認。

某些化合物在 L.A. 之 positive inotropic effect 大於 R.V.，其原因複雜，有一個可能是心房與心室細胞電生理學性質不同，心房之動作電位持續期 (action potential duration, APD) 較短，若藥物影響其再極化 (repolarization) (如抑制 K^+ channel)，即可明顯增加 APD 進而導致心收縮力增強。

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，判定也應屬於阻斷心肌之鉀離子通道(potassium channel)，進而使得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鬆弛活性作用有待進一步證實。

著者進一步將所合成之 Ethyl-2-(*N*-substituted benzyl)pyridylamino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物分別委託台大及國衛院測試其對乳癌細胞(MCF 7)、肺癌細胞(NCI-H460)、星細胞瘤(SF-268)與子宮頸細胞株(HeLa)等細胞株之細胞致毒活性。從目前部份藥理結果中發現如 **Table 10** 所示。化合物 **11** 在 20 $\mu\text{g/ml}$ 時對乳癌細胞的抑制活性有 21 %，對肺癌細胞的抑制活性有 31 %。化合物 **16** 在 50 $\mu\text{g/ml}$ 時對子宮頸細胞株的抑制活性有 40.6 %。化合物 **22** 在 20 $\mu\text{g/ml}$ 時對乳癌細胞的抑制活性有 34 %，對肺癌細胞的抑制活性有 76 %，對星細胞瘤的抑制活性有 51 %，對子宮頸細胞株的抑制活性有 23.1 %，其餘受測之化合物活性皆不強。

Table 6. Cardiac effect (contractile force) in rat heart preparation

(2-13,15-27)

Compound	R ₁	R ₂	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
2	H	H	10	100	67	91
			30	100	50	91
			100	133	33	109
3	H	<i>o</i> -Cl	10	Stop	17	100
			30	-----	Stop	100
			100	-----	-----	100
4	H	<i>m</i> -Cl	10	100	14	62.5
			30	100	14	Stop
			100	114	Stop	-----
5	H	<i>p</i> -Cl	10	133	117	133
			30	200	150	133
			100	267	200	167
6	H	<i>o</i> -F	10	91	100	100
			30	91	80	117
			100	136	70	133
7	H	<i>m</i> -F	10	100	100	100
			30	117	80	112.5
			100	133	80	125
8	H	<i>p</i> -F	10	100	75	100
			30	117	62.5	100
			100	133	62.5	140
9	H	<i>o</i> -OCH ₃	10	114	64	112.5
			30	128.5	45.5	137.5
			100	228.5	27	200
10	H	<i>m</i> -OCH ₃	10	111	100	100
			30	111	100	117
			100	156	150	133

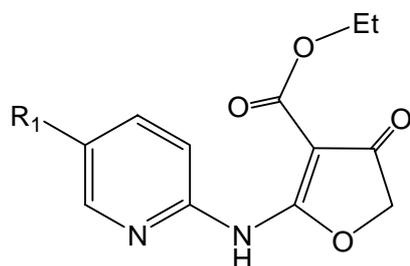
Table 6. continued

Compound	R ₁	R ₂	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
11	H	<i>p</i> -OCH ₃	10	133	120	100
			30	167	120	100
			100	250	200	133
12	H	<i>o</i> -CH ₃	10	100	100	80
			30	100	100	80
			100	150	33	80
13	H	<i>p</i> -CH ₃	10	100	88	125
			30	133	38	125
			100	200	38	125
15	CH ₃	H	10	100	100	57
			30	111	100	43
			100	155.5	87.5	29
16	CH ₃	<i>o</i> -Cl	10	100	100	88
			30	150	100	88
			100	350	117	100
17	CH ₃	<i>m</i> -Cl	10	100	133	100
			30	125	167	100
			100	200	233	80
18	CH ₃	<i>p</i> -Cl	10	100	100	125
			30	200	117	125
			100	200	167	125
19	CH ₃	<i>o</i> -F	10	150	100	114
			30	200	100	114
			100	350	150	129
20	CH ₃	<i>m</i> -F	10	100	80	100
			30	150	120	100
			100	200	200	100
21	CH ₃	<i>p</i> -F	10	100	100	80
			30	80	100	80
			100	120	75	75
22	CH ₃	<i>o</i> -OCH ₃	10	100	100	114
			30	150	100	114
			100	Stop	Stop	114
23	CH ₃	<i>m</i> -OCH ₃	10	125	100	100
			30	150	150	120
			100	275	200	120
24	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	10	125	100	100
			30	150	125	100
			100	250	175	125
25	CH ₃	<i>o</i> -CH ₃	10	75	125	100
			30	75	138	100
			100	100	150	100

Table 6. continued

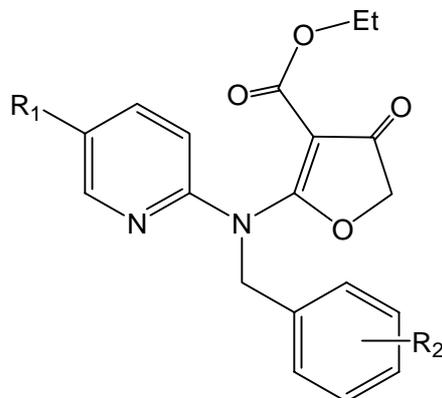
Compound	R ₁	R ₂	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
26	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	10	100	100	125
			30	125	100	125
			100	150	125	140
27	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	10	100	100	100
			30	100	114	100
			100	150	114	100

Table 7. Cardiac effect (contractile force) in rat heart preparation



(1,14)

Compound	R ₁	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
1	H	10	86	60	67
		30	71	20	67
		100	71	Stop	67
14	CH ₃	10	83	120	60
		30	83	120	40
		100	100	100	40

Table 8. Cardiac effect (Heart rate) in rat heart preparation

(2-13,15-27)

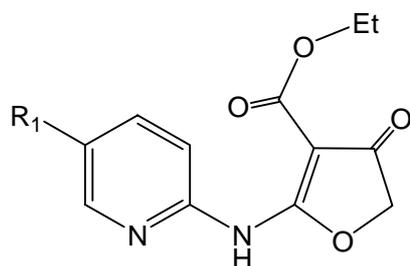
compound	R ₁	R ₂	Conc. (μ M)	R.A.	
				H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
2	H	H	0	165	XXX
			10	150	91
			30	150	91
			100	150	91
3	H	<i>o</i> -Cl	0	105	XXX
			10	Stop	----
			30	----	----
			100	----	----
4	H	<i>m</i> -Cl	0	210	XXX
			10	195	93
			30	180	86
			100	165	79
5	H	<i>p</i> -Cl	0	210	XXX
			10	195	93
			30	195	93
			100	150	71
6	H	<i>o</i> -F	0	255	XXX
			10	255	100
			30	240	94
			100	240	94
7	H	<i>m</i> -F	0	210	XXX
			10	210	100
			30	210	100
			100	210	100
8	H	<i>p</i> -F	0	210	XXX
			10	210	100
			30	195	93
			100	195	93

Table 8. continued

compound	R ₁	R ₂	Conc. (μ M)	R.A.	
				H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
9	H	<i>o</i> -OCH ₃	0	255	XXX
			10	225	88
			30	225	88
			100	195	76
10	H	<i>m</i> -OCH ₃	0	150	XXX
			10	150	100
			30	150	100
			100	150	100
11	H	<i>p</i> -OCH ₃	0	150	XXX
			10	150	100
			30	165	110
			100	150	100
12	H	<i>o</i> -CH ₃	0	150	XXX
			10	150	100
			30	135	90
			100	135	90
13	H	<i>p</i> -CH ₃	0	225	XXX
			10	210	93
			30	180	80
			100	150	67
15	CH ₃	H	0	240	XXX
			10	240	100
			30	240	100
			100	225	94
16	CH ₃	<i>o</i> -Cl	0	150	XXX
			10	150	100
			30	150	100
			100	135	90
17	CH ₃	<i>m</i> -Cl	0	210	XXX
			10	225	107
			30	210	100
			100	180	86
18	CH ₃	<i>p</i> -Cl	0	195	XXX
			10	195	100
			30	180	92
			100	165	85
19	CH ₃	<i>o</i> -F	0	120	XXX
			10	120	100
			30	120	100
			100	120	100
20	CH ₃	<i>m</i> -F	0	180	XXX
			10	180	100
			30	165	92
			100	150	83

Table 8. continued

compound	R ₁	R ₂	Conc. (μ M)	R.A.	
				H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
21	CH ₃	<i>p</i> -F	0	195	XXX
			10	195	100
			30	180	92
			100	180	92
22	CH ₃	<i>o</i> -OCH ₃	0	120	XXX
			10	120	100
			30	60	50
			100	Stop	Stop
23	CH ₃	<i>m</i> -OCH ₃	0	120	XXX
			10	120	100
			30	120	100
			100	120	100
24	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	0	120	XXX
			10	120	100
			30	105	88
			100	105	88
25	CH ₃	<i>o</i> -CH ₃	0	180	XXX
			10	180	100
			30	165	92
			100	150	83
26	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃	0	150	XXX
			10	150	100
			30	150	100
			100	135	90
27	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	0	150	XXX
			10	150	100
			30	135	90
			100	120	80

Table 9. Cardiac effect (Heart rate) in rat heart preparation

(1,14)

compound	R ₁	Conc. (μ M)	R.A.	
			H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
1	H	0	195	XXX
		10	180	92
		30	180	92
		100	180	92
14	CH ₃	0	255	XXX
		10	255	100
		30	255	100
		100	255	100

Table 10. Cytotoxic effect (已完成部分)

Compound	MCF 7		NCI-H460		SF-268		HeLa
	4 μ g/ml	20 μ g/ml	4 μ g/ml	20 μ g/ml	4 μ g/ml	20 μ g/ml	50 μ g/ml
5	8%	8%	-6%	11%	-2%	-5%	15.3%
10	5%	0%	-6%	6%	7%	-3%	11.9%
11	9%	21%	2%	31%	2%	3%	14.8%
12	7%	4%	0%	10%	-1%	-7%	8.6%
13	6%	0%	-2%	20%	-6%	-15%	4.3%
16	12%	5%	6%	20%	7%	5%	40.6%
17	7%	-3%	-7%	9%	-8%	-8%	5.6%
18	5%	-4%	-5%	9%	-4%	-8%	21.2%
20	4%	-7%	-4%	6%	-4%	-7%	16.9%
21	7%	1%	-5%	11%	3%	-6%	11.3%
22	11%	34%	9%	76%	-18%	51%	23.1%

(註：% 代表抑制細胞活性百分比；-代表細胞生長)