

# 4'-甲基-7-{2-羟基-3-[β-(丙酰胺基)乙胺基]丙氧基}黄酮盐酸盐(SIPI-644)的抗心律失常作用

陈解春、闫 旻、潘成新 (上海医药工业研究院药理研究室 上海 200040)

**提要** 在5种实验性心律失常模型上观察了SIPI-644的抗心律失常作用, 并和同类化合物SIPI-549及Ami进行了对比。SIPI-644 iv能显著对抗Aco, Oua, BaCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>和氯仿-Epi诱发的室性心律失常, SIPI-644不能对抗Iso的正性频率作用, 但能减慢麻醉犬HR, 可延长Q-T间期, 对血流动力学没有明显影响。

**关键词** 4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基-丙氧基)-黄酮盐酸盐(SIPI-549); 4'-甲基-7-{2-羟基-3-[β-(丙酰胺基)乙胺基]丙氧基}黄酮盐酸盐(SIPI-644); 抗心律失常药; 心律失常; 血流动力学

天然黄酮类化合物虽为数很多, 但尚未见到有4'-甲基黄酮类化合物的报道<sup>(1-3)</sup>。本院合成药研究室合成的甲基黄酮醇胺盐酸盐(4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基-丙氧基)-黄酮盐酸盐, SIPI-549)具有抗心律失常作用<sup>(4,5)</sup>。最近又设计并合成了一系列7-位取代的4'-甲基黄酮类衍生物。经药理筛选, 发现甲基黄酮醇胺酰胺盐酸盐(4'-甲基-7-{2-羟基-3-[β-(丙酰胺基)乙胺基]丙氧基}黄酮盐酸盐, SIPI-644)比SIPI-549具有更强的抗心律失常作用。本文在5种实验性心律失常模型上用等毒剂量比较了SIPI-644, SIPI-549和胺碘达隆盐酸盐

(amiodarone, Ami)的抗心律失常作用, 并初步观察了SIPI-644对抗硫酸异丙肾上腺素(isoprenaline, Iso)的正性频率作用和对麻醉犬血流动力学的影响。

## 材 料

**药品** SIPI-644由本院合成药研究室提供, 为白色粉末, 分子式为C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl, M<sub>r</sub> 461, mp 202-4°C。SIPI-549亦为白色粉末, 分子式为C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Cl, M<sub>r</sub> 404, mp 245-6°C。Ami为上海大众制药厂生产的粉末; 普萘洛尔(propranolol, Pro)为北京第二制药厂生产的粉末; 均溶于注射用水。Iso和盐酸肾上腺素(epinephrine, Epi)均为上海第十制药厂生产的注射剂。乌头碱(aconitine, Aco)和哇巴因(ouabain, Oua)均系西德E. Merck公司出品的粉剂, Aco和Oua均用生理盐水(NS)配成0.001%的溶液备用。

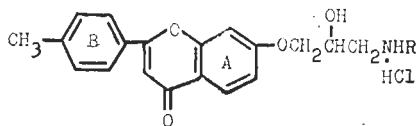
**动物** Swiss小鼠, Sprague-Dawley大鼠, 豚鼠, 兔和杂种犬均系我室动物房提供。

## 方法和结果

**急性毒性试验** 小鼠100只, 体重19±SD 1g, ♂, 随机分组, 每组10只。尾iv, 观察3d, 按Finney机率单位法求得SIPI-644和SIPI-549的LD<sub>50</sub>(95%置信限)分别为144(135-154)和92(85-99) mg/kg。

### 抗心律失常作用研究

1. 对大鼠iv Aco诱发心律失常<sup>(6)</sup>的预防作用 大鼠57只, 体重189±14g, ♀♂兼用, 乌拉坦1.2g/kg ip麻醉。记录II导ECG, 用示波器监视, 分为7组。股iv给药。NS组iv等容量NS, 3min后, 另侧股静脉恒速iv 0.001% Aco溶液3μg/min, 记录诱发室早



R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) flavone hydrochloride (SIPI-549)

R = -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

4'-methyl-7-{[2-hydroxy-3-(β-propinamidoethyl)amino]propoxy} flavone hydrochloride (SIPI-644)

1987年2月2日收稿 1987年6月5日接受  
 本文曾在1986年11月中国药理学会第三届心血管药理学学术会议(西安)上宣读

Tab 1. Effects of iv SIPI-549, SIPI-644 and amiodarone on ventricular arrhythmias.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs saline; † $p > 0.05$ , †† $p < 0.05$ , ††† $p < 0.01$  vs SIPI-549; ‡ $p > 0.05$ , ‡‡ $p < 0.05$ , ‡‡‡ $p < 0.01$  vs amiodarone.

Drugs	Dose (mg/kg)	n	Dose of aconitine and ouabain ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) to produce			
			Premature beats	Short tachycardia	Tachycardia	Fibrillation
Aconitine-induced ventricular arrhythmias in rats						
Saline	4 ml/kg	9	46 ± 7	61 ± 8	96 ± 21	180 ± 47
SIPI-549	9.0	8	51 ± 4*	65 ± 4*	104 ± 21*	188 ± 44*
SIPI-644	9.0	8	56 ± 5†††	80 ± 12†††	128 ± 22††	207 ± 41†
-----						
Saline	4 ml/kg	8	52 ± 8	59 ± 8	66 ± 8	87 ± 10
SIPI-549	9.2	8	58 ± 6*	66 ± 5*	71 ± 5*	99 ± 20*
SIPI-644	14.6	8	76 ± 9†††‡‡‡	85 ± 8†††‡‡‡	91 ± 11†††‡	117 ± 17†††‡
Amiodarone	16.0	8	62 ± 10†	74 ± 6††	85 ± 9†††	98 ± 17†
-----						
Ouabain-induced ventricular arrhythmias in guinea pigs						
Saline	4 ml/kg	8	88 ± 8	94 ± 10	100 ± 11	114 ± 19
SIPI-549	9.0	8	97 ± 15*	104 ± 15*	111 ± 15*	133 ± 29*
SIPI-644	10.5	8	103 ± 16†	112 ± 16†	116 ± 17†	154 ± 29†
-----						
Saline	4 ml/kg	8	101 ± 21	113 ± 19	121 ± 18	149 ± 30
SIPI-644	14.6	8	138 ± 19‡‡‡	161 ± 35‡‡‡	168 ± 35‡‡	210 ± 42‡‡‡
Amiodarone	16.0	8	165 ± 37***	181 ± 34***	194 ± 29***	253 ± 29***

(VP), 短阵室速(SVT), 室速(VT)和室颤(VF)所需阈剂量。SIPI-644 分别采用 0.0625 LD<sub>50</sub> 和 0.1LD<sub>50</sub> 剂量, SIPI-549 和 Ami 均采用 0.1 LD<sub>50</sub> 剂量。结果表明, SIPI-644 能非常显著提高 Aco 诱发大鼠的各种室性心律失常的阈剂量, 作用强度依次为 SIPI-644 > Ami > SIPI-549 (表 1)。

2. 对豚鼠 iv Oua 诱发心律失常<sup>(6)</sup>的预防作用 豚鼠 48 只, 体重 328 ± 39 g, ♀♂兼用, 麻醉同前, 颈外 iv 给药。结果表明, SIPI-644 和 Ami 均能显著提高 Oua 诱发豚鼠 VP, SVT, VT 和 VF 的阈剂量, 以 VF 指标分析, Ami 的作用稍强于 SIPI-644, 而 SIPI-549 作用较弱 (表 1)。

3. 对大鼠 iv BaCl<sub>2</sub> 诱发心律失常<sup>(7)</sup>的治疗作用 大鼠 59 只, 体重 205 ± 22 g, ♀♂兼用。10%水合氯醛 0.3 g/kg ip 麻醉, 记录正常

II 导 ECG 后, iv 0.3% BaCl<sub>2</sub> 3 mg/kg, (10 s 内注完), 待出现心律失常并持续 30 s 后, 从另一侧股 iv 给药, 在 ECG 示波器监视下, 一俟心律失常消失并翻转为窦性心律, 即刻记录 ECG 和窦性心律的维持时间, 维持时间超过 10 min 者按 10 min 计。结果表明, NS 组 10/10 只大鼠全部发生多源性的室性心律失常并且维持 9.4 ± 1.1 min, 而窦性心律的维持时间为 0 min; SIPI-644 组 iv 9.7 mg/kg 能使 14/15 只大鼠的心律失常即刻翻转为窦性心律, 并维持 3.8 ± 4.5 min ( $p < 0.05$ ); SIPI-549 组 iv 9.2 mg/kg, 可使 6/7 只大鼠即刻翻转并维持 2.6 ± 3.5 min ( $p < 0.05$ ); 而 Ami 组 iv 10.7 mg/kg, 使 7/7 只大鼠即刻翻转并维持 10 min 以上 ( $p < 0.01$ )。提示 Ami 的抗心律失常作用的维持时间要比 SIPI-644 和 SIPI-549 长。

4. 对大鼠 iv CaCl<sub>2</sub> 诱发室颤和死亡率<sup>(8)</sup>

的影响 大鼠28只,体重  $196 \pm 21$  g, ♀♂不拘,水合氯醛麻醉同前,记录 II 导 ECG,股 iv 给药,3 min 后,另侧 iv  $\text{CaCl}_2$  120 mg/kg, (15s 注完),观察对大鼠 VF 发生率和死亡率的影响。结果表明,NS 组 8 只大鼠均发生 VF 继之死亡,而 SIPI-644 组 iv 14.6 mg/kg 使 5/10 只大鼠发生 VF ( $p < 0.05$ ) 和 6/10 死亡 ( $p < 0.05$ ); Ami 组 iv 16 mg/kg 使 6/10 只大鼠发生 VF ( $p < 0.05$ ) 和 6/10 只大鼠死亡 ( $p < 0.05$ )。SIPI-644 的作用强度同 Ami 相似。

5. 对兔氯仿-Epi 诱发心律失常<sup>(8)</sup>的影响 兔29只,体重  $2.3 \pm 0.3$  kg, ♂,清醒仰位固定,待平静后记录正常 II 导 ECG,对照组 iv NS 2 ml/kg,给药组 iv 后,使其吸入氯仿至角膜反射刚消失,相当于麻醉第三期一级末,立即快速 iv 0.01% Epi 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,比较各实验组对 Epi 诱发家兔心律失常的持续时间。结果表明,NS 组给予氯仿-Epi 很快出现心律失常,均为 VT,心律失常维持时间为  $191 \pm 65$  s; SIPI-644 组 iv 14.6 mg/kg,可使心律失常程度明显减轻,均为 VP,持续时间显著缩短为  $81 \pm 52$  s ( $p < 0.01$ ); Ami 组 iv 16 mg/kg 为  $47 \pm 57$  s ( $p < 0.01$ ), SIPI-644 与 Ami 相比较没有显著性差异 ( $p > 0.05$ ); Pro iv 1 mg/kg 除 1/6 只家兔有 2 次一过性 VP 外,其他 5/6 只家兔均

没有出现心律失常,其作用强度明显强于 Ami 和 SIPI-644 ( $p < 0.01$ )。

对 Iso 诱发大鼠正性频率作用<sup>(9)</sup>的影响 大鼠 14 只,体重  $206 \pm 27$  g, ♀♂不拘,乌拉坦麻醉,用 Siemens Mingograf 82 型八道生理记录仪记录 II 导 ECG,纸速 100 mm/s,测得正常大鼠心率 (HR) 为  $389 \pm 66$  bpm, iv Iso 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,30 s 后再记录 II 导 ECG,HR 增至  $471 \pm 47$  bpm ( $p < 0.01$ ),15 min 后,将 14 只大鼠按体重均匀分为 2 组,分别 iv SIPI-644 14.6 mg/kg 和 Pro 1 mg/kg,3 min 后,再 iv Iso 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。结果表明,SIPI-644 组 iv Iso 仍可使 HR 由  $410 \pm 69$  增至  $483 \pm 56$  bpm ( $p < 0.01$ ); 而 Pro 组 iv Iso 后,使 HR 由  $403 \pm 36$  减至  $384 \pm 35$  bpm ( $p > 0.05$ ),SIPI-644 组同 Pro 组相比差异非常显著 ( $p < 0.01$ )。提示 SIPI-644 可能没有  $\beta$  受体阻滞作用。

对麻醉犬血流动力学的影响 杂种犬 12 只,按体重均匀分成 3 组,体重  $15.7 \pm 2.4$  kg, ♂。戊巴比妥钠 35 mg/kg ip 麻醉,肝素化。用一根导管经左侧颈总动脉插入左心室,另一根导管插入右侧股动脉连接在 Siemens Mingograf 82 型八道生理记录仪上同步记录 SAP, DAP, MAP, LVP, LVEDP,  $dP/dt_{\max}$ ,  $t-dP/dt_{\max}$  和

Tab 2. Changes of cardiac hemodynamics after SIPI-549, SIPI-644 and amiodarone in dogs.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs before medication.

Parameters	Saline (n=12)	SIPI-549 (n=4)		SIPI-644 (n=4)		Amiodarone (n=4)	
	2 ml/kg	4.6	9.2 mg/kg	7.3	14.6 mg/kg	8.0	16.0 mg/kg
HR(bpm)	$0.1 \pm 2.9$	$-17 \pm 31$	$-22 \pm 34$	$-15 \pm 4^{***}$	$-20 \pm 5^{***}$	$-49 \pm 10^{***}$	$-61 \pm 11^{***}$
SAP(kPa)	$0.0 \pm 0.6$	0	$0.5 \pm 0.6$	$0.3 \pm 0.9$	$0.3 \pm 0.9$	$-1.2 \pm 2.2$	$-3 \pm 4$
DAP(kPa)	$-0.1 \pm 0.4$	$0.3 \pm 0.9$	$0.7 \pm 1.0$	$0.5 \pm 0.6$	$1.0 \pm 1.2$	$-2.8 \pm 1.5^{**}$	$-3.8 \pm 2.6$
MAP(kPa)	$-0.1 \pm 0.5$	$0.2 \pm 0.6$	$0.5 \pm 0.8$	$1.0 \pm 0.4$	$1.0 \pm 0.7$	$-2.2 \pm 2.2$	$-3.3 \pm 2.7$
LVP(kPa)	$0.1 \pm 0.4$	$0.3 \pm 0.7$	$0.3 \pm 0.7$	$-0.2 \pm 2.2$	$-0.5 \pm 2.1$	$-3 \pm 4$	$-4 \pm 5$
LVEDP(kPa)	0	0	$0.07 \pm 0.13$	$-0.2 \pm 0.3$	$-0.2 \pm 0.5$	$1.4 \pm 1.0$	$2.4 \pm 1.2^{**}$
$dP/dt_{\max}$ (kPa/s)	$-2 \pm 9$	$-25 \pm 86$	$-10 \pm 95$	$-50 \pm 35$	$-70 \pm 50$	$-153 \pm 69^{**}$	$-193 \pm 87^{***}$
$t-dP/dt_{\max}$ (ms)	$-0.4 \pm 2.6$	$1.3 \pm 2.5$	$5 \pm 7$	$-1.2 \pm 2.5$	$-1.2 \pm 2.5$	$1 \pm 5$	$1 \pm 5$
$(dP/dt)/P(s^{-1})$	$0.6 \pm 3.9$	$1 \pm 11$	$1 \pm 14$	$-4 \pm 4$	$-5 \pm 7$	$-19 \pm 10^{**}$	$-25 \pm 8^{***}$
P-R(ms)	0	$10 \pm 10$	$11 \pm 10$	$8 \pm 6$	$9 \pm 6$	$18 \pm 5^{***}$	$25 \pm 11^{**}$
QRS(ms)	0	$1.3 \pm 2.5$	$1.3 \pm 2.5$	$2.5 \pm 2.9$	$3.8 \pm 2.5$	$5 \pm 10$	$5 \pm 10$
Q-T(ms)	0	$12 \pm 12$	$18 \pm 16$	$14 \pm 5^{**}$	$18 \pm 7^{**}$	$16 \pm 8^{**}$	$30 \pm 14^{**}$

(dP/dt)/p 以及 ECG 指标 HR, QRS, P-R 和 Q-T 间期。12 只犬先 iv NS 2 ml/kg 为对照, 观察 30 min 后, iv SIPI-644, SIPI-549 和 Ami 的 0.05 LD<sub>50</sub> 和 0.1 LD<sub>50</sub> 剂量, 将给药前的实验数据同 iv 给药后 5 min 的实验数据按配对资料输入 Apple II 型计算机进行 t 检验。实验结果表明, SIPI-644 对麻醉犬血压, 左心室舒张末压和心肌收缩力等指标均没有明显影响, 能明显减慢 HR (p < 0.01), 延长 Q-T 间期 (p < 0.05)。SIPI-549 对血压和心肌收缩力等指标亦没有明显影响, 但略减慢 HR 和延长 Q-T 间期, Ami 可显著降低血压和抑制心肌收缩力 (p < 0.05), 且非常显著地减慢 HR (p < 0.01), 显著延长 P-R 和 Q-T 间期 (p < 0.05, 表 2)。

## 讨 论

SIPI-644 是一结构新颖的 4'-甲基黄酮类化合物。实验结果表明, SIPI-644 具有显著对抗 Aco, Oua, BaCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub> 及氯仿-Epi 诱发的各种室性心律失常, 尤其可非常显著地对抗 Aco 和 Oua 性心律失常。在 Aco 性模型上, SIPI-644 作用明显强于 SIPI-549 并强于 Ami。在其他心律失常模型上, SIPI-644 的作用强度同 Ami 相近, 但比 SIPI-549 强。提示 SIPI-644 的抗心律失常作用可能是通过某种方式直接或间接地影响心肌细胞膜的离子通道, 阻滞心肌细胞 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 或/和 Ca<sup>2+</sup> 的转运, 所以产生明显的抗心律失常作用。氯仿-Epi 诱发的室性心律失常主要是 β 受体激动所致<sup>(9)</sup>, SIPI-644 虽有一定的拮抗作用, 但其作用远不如 β 受体阻滞剂 Pro 强。另外, SIPI-644 不能对抗 Iso 诱发大鼠的正性频率作用, 而 Pro 能完全对抗, SIPI-644 还可减慢麻醉犬的 HR, 延长 Q-T 间期, 对 P-R 和 QRS 间期亦没有明显影响, 这提示 SIPI-644 的抗心律失常作用和减慢 HR 的作用, 并非通过 β 受体阻滞而发挥作用。减慢 HR 可能是降低了心肌自律性或/和延长不应期的结果。实验证实了 Ami 能明显对抗 Aco, Oua, BaCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub> 及氯仿-Epi 诱发的实

验性心律失常, 实验结果同文献报道<sup>(10,11)</sup>一致。用 Ami 0.05 LD<sub>50</sub> 和 0.1 LD<sub>50</sub> 剂量 iv, 可非常显著地减慢 HR, 降低 MAP 和 LVP, 增加 LVEDP, 显著抑制心肌收缩力, 延长 P-R 和 Q-T 间期, 实验结果亦同文献报道<sup>(12)</sup>一致, 这说明 Ami 在高剂量时, 对血流动力学亦有一定的不良影响。而 SIPI-644 在等毒剂量下对 MAP, LVP, LVEDP 和心肌收缩力等指标均没有明显影响, 提示 SIPI-644 对血流动力学影响很小, 似乎优于 Ami。总之, SIPI-644 具有抗心律失常作用强, 无明显心血管系统毒性, 且毒性低, 水溶性好等优点, 值得进一步研究。

**致谢** 本院药理研究室周江华同志帮助进行计算机程序编制和数据处理。

## 参 考 文 献

- 1 杨家梅. 3' 或 4' 甲基取代的黄酮类化合物的合成. 药学学报 1980; 15 : 684
- 2 Gábor M. Advances in the pharmacology of benzopyrone derivatives and related compounds. In: Farkas L, Gábor M, Kállay F, Wagner H, eds. *Flavonoids and bioflavonoids*. Amsterdam: Elsevier, 1982: 363-401. (*Studies in organic chemistry*; vol 11)
- 3 中国医学科学院药物研究所植化室. 我国三十年来中草药研究概况. 药学学报 1979; 14 : 746
- 4 韩八斤, 周尔凤, 万宝松, 汤允昭. 甲基黄酮醇胺盐酸盐的抗心律失常作用. 中国药理学报 1987; 8 : 328
- 5 李相端, 陈解春, 闵 旸, 冯 怡. 4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基丙氧基) 黄酮酸盐的抗实验性心律失常作用. 医药工业 1987; 18 : 307
- 6 傅绍萱, 李蕴山. 西米替丁的抗心律失常作用. 中国药理学报 1983 : 4 : 106
- 7 赵德化, 杨晓敏, 盛宝恒. 右旋盐酸异紫堇定的抗心律失常作用. 同上 1986; 7 : 131
- 8 赵德化, 杨晓敏, 李再邠, 盛宝恒. 盐酸青藤碱的抗心律失常作用. 药学学报 1985; 20 : 856
- 9 Baum T, Rowles G, Shropshire AT. Antiarrhythmic action of two new beta adrenergic blocking agents, Kō 1313 and Kō 1366. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176 : 350
- 10 Zipes DP, Troup PJ. New antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1979; 41 : 1005
- 11 Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an

antiarrhythmic agent. *Ibid* 1976; 38 : 934  
12 Keef DLD, Kates RE, Harrison DC. New

antiarrhythmic drugs: their place in therapy.  
*Drugs* 1981; 22 : 363

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Mar; 9 (2) : 132-136

## Anti-arrhythmic action of 4'-methyl-7-{[2-hydroxy-3-( $\beta$ -propinamidoethyl)amino]propoxy}flavone hydrochloride (SIPI-644)

CHEN Jie-Chun, MIN Yang, PAN Xian-Xin

(Department of Pharmacology, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040)

**ABSTRACT** SIPI-644 is a new derivative of 4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) flavone hydrochloride (SIPI-549). Both were synthesized in our Institute. The acute iv LD<sub>50</sub> of SIPI-644 and SIPI-549 in mice were 144 (135-154) and 92 (85-99) mg/kg, respectively. SIPI-644 at iv doses of 9 and 14.6 mg/kg increased the threshold dose of aconitine necessary to induce ventricular premature beats (VP), short ventricular tachycardia (SVT), ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF). The anti-arrhythmia effects of SIPI-644 were stronger than that of SIPI-549 and amiodarone. In anesthetized guinea pigs, SIPI-644 at the doses of 10.5 and 14.6 mg/kg iv and amiodarone 16 mg/kg iv increased the dose of ouabain necessary to induce VP, SVT, VT and VF, while SIPI-549 9 mg/kg iv did not show marked effect. In the arrhythmia induced by BaCl<sub>2</sub> 3 mg/kg iv in rats, 14 out of 15 rats of SIPI-644 group recov-

ered to sinus rhythm but none in control group (10 rats). SIPI-644 possessed stronger anti-arrhythmic effects than SIPI-549, but weaker than amiodarone. SIPI-644 significantly reduced the incidence of ventricular fibrillation and mortality induced by iv BaCl<sub>2</sub> 120 mg/kg in anesthetized rats. In anesthetized dogs, the 0.05 and 0.1 LD<sub>50</sub> of SIPI-644 had no influence on SAP, DAP, MAP, LVP, LVEDP, dP/dt<sub>max</sub>, t-dP/dt<sub>max</sub> and (dP/dt)/P, reduced the HR and prolonged Q-T interval; at the dose of 14.6 mg/kg iv did not antagonize the positive chronotropic action of isoprenaline.

**KEY WORDS** 4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) flavone hydrochloride (SIPI-549); 4'-methyl-7-{[2-hydroxy-3-( $\beta$ -propinamidoethyl)amino]propoxy}flavone hydrochloride (SIPI-644); amiodarone; anti-arrhythmia agents; arrhythmia; hemodynamics