维纳卡兰的合成研究进展

叶海伟^{*a} 陈云华^a 周丽萍^a 俞传明^b^a 台州职业技术学院生物与化工学院 台州 318000)^b 浙江工业大学药学院 绿色制药技术与装备教育部重点实验室 杭州 310014)

摘要 传统的抗心律失常药物疗效较好,但具有致心律失常、器官毒性等副作用。新上市的维纳卡兰是一种新型抗心律失常药物,为选择性心房钠/钾离子通道阻滞剂,研究表明在新近发作的心房颤动急性转复方面的疗效优于胺碘酮,且临床应用前景较好,对其合成路线进行综述。

关键词 维纳卡兰;合成;研究进展

Progresses in Synthesis of Vernakalant

Ye, Haiwei^{*a} Chen, Yunhua^a Zhou, Liping^a Yu, Chuanming^b^a Department of Biological and Chemical, Taizhou Vocational & Technical College, Taizhou 318000)^b Key Laboratory of Pharmaceutical Engineering of Ministry of Education, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract The traditional antiarrhythmic drug is very efficient, but with arrhythmogenic, organ toxicity and other side effects. Vernakalant is a new antiarrhythmic drug of mixed voltage- and frequency-dependent Na⁺ and atria-preferred K⁺ channel blockers. Recent clinical studies show that vernakalant under development for the acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm is better than amiodarone, so it can be expected to have a good prospect for clinical application. In this review, representative synthetic routes employing chemical or biological resolution and catalytic asymmetric reactions are briefly summarized.

Keywords vernakalant; synthesis; progress

心房颤动(简称房颤, atrial fibrillation, AF)是临床上常见的心律失常之一,发病率随年龄增长而增加,目前市场上的抗心律失常药物主要按 Vaughan Williams 分类法^[1],分别为:钠通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、钾通道阻滞剂和钙通道阻滞剂,但多数药物存在致心律失常、器官毒性等副作用,导致临床应用受到限制^[2,3]。

1 维纳卡兰简介

维纳卡兰(Vernakalant, **1**)化学名为(R)-1-[(1R,2R)-2-(3,4-二甲氧苯基乙氧基)环己基]吡咯烷-3-醇,代号为RSD1235,商品名为 Kynapid/Brinavess,是加拿大 Cardiome 公司和美国 Astellas 公司合作开发的一种新型抗心律失常药物,为选择性心房钠/钾离子通道(Kv1.5)双重阻滞剂^[4~6],被欧盟 EMEA 批准用于新近发生房颤

(非外科手术患者发作时间 ≤ 7 d,手术后患者发作时间 ≤ 3 d)的成年患者的复律治疗^[7]。该药是市场上第一个靶点为心房选择性的房颤治疗药物,通过延长心房不应期,阻滞速率依赖性的离子通道,延长心房传导,而对心室复极没有显著影响。因而室性心律失常的副作用低^[8~12]。2010年9月,维纳卡兰的静脉注射剂已获准在欧盟、冰岛和挪威等地上市,因半衰期短(3~5 h)^[7],长效速释制剂还处于临床研究阶段。本品具有良好的抗心律失常作用及安全性,因而合成研究成为人们追逐的热点。

2 维纳卡兰的合成研究

从维纳卡兰的化学结构上分析,维纳卡兰含有 3-羟基吡咯环、环己烷环及 3,4-二甲氧基苯乙氧基侧链,具

* E-mail: yehw@tzvtc.com

Received March 18, 2014; revised April 10, 2014; published online May 5, 2014.

Project supported by the Program of Marine Biological Resources Exploitation and Utilization of Science and Technology Innovation Team of Taizhou (No. MBR2014004), and the Innovation Research Foundation of Graduate School of Zhejiang Province (No. YK2011030).

台州市海洋生物资源开发与利用科技创新团队资助(No. MBR2014004)、浙江省研究生创新科研(No. YK2011030)资助项目。

有 3 个手性中心, 由于自然界中存在大量的手性源化合物, 具有很高的光学纯度, 若用作起始原料, 则可较好地解决手性光学纯度问题或者能诱导新形成的手性中心. 因而, 吡咯环上羟基的手性可由手性源(*R*)-3-羟基吡咯烷引入, 其合成的难点是环己烷上二个手性碳的光学纯度, 按手性中心构建方法的不同, 可以归纳分为: 化学拆分法、生物拆分法和不对称催化法. 本文结合笔者对维纳卡兰关键中间体 *RRR*-**2** 的研究进行维纳卡兰合成路线的综述.

Scheme 1

2.1 化学拆分法

1853 年, 路易·巴斯德引入化学拆分法, 以辛可尼丁[(+)-cinchotoxine]为拆分剂, 成功将外消旋酒石酸拆分成一对对映异构体, 经过数年的发展, 经典的化学拆分法是目前合成手性药物的一条有效途径^[13]. 2004 年, Cardiome 公司研发小组^[14]首次报道了以(*R*)-3-羟基吡咯烷(**3**)为起始原料, 经手性液相分离等 8 步反应合成了维纳卡兰的路线. 首先对(*R*)-3-羟基吡咯烷(**3**)进行选择性保护和脱保护得(*R*)-3-苄氧基吡咯烷(**4**); 再以水为溶剂, 与环氧环己烷(**5**)发生反式加成开环反应, 得到近似 1:1 的混旋体 2-[(*R*)-3-(苄氧基)吡咯烷基]环己醇(**2**); **2** 的羟基经活化试剂甲磺酰氯活化后, 接着以 DME 为溶剂, 与 3,4-二甲氧基苯乙醇(**6**)的钠盐形式在回流下进行对接, 反应 68 h 后得醚化产物 **7**, 最后经手性制备液相的分离, 继而苄基经钯碳催化加氢脱除, 得目标产物维纳卡兰 **1** 和异构体 **1'**, 维纳卡兰的光学纯度为 98.5%, 总收率为 15% (Scheme 2). 通过手性制备液相分离在工艺的最后一步解决了产品的手性问题, 而异构体 **1'** 不能有效的回收利用, 该工艺路线成本较高.

2006 年, Cardiome 公司研发小组^[15]对手性液相分离制备维纳卡兰的路线进行了优化, 仍以(*R*)-3-羟基吡咯烷为起始原料 **3**, 经上述 4 步反应得到混旋体 **2** 后, 再以异丙醇为溶剂, 经拆分剂 *L*-(−)-二(对甲基苯甲酰基)-酒石酸(**8**)的化学拆分得关键中间体 *RRR*-**2**, 接着在四氟硼酸的催化下, 与 3,4-二甲氧基苯乙醇(**6**)经三氯乙腈活化的中间体 **9** 对接, 得手性的醚化产物 **7**, 最后苄基经钯碳催化加氢脱除, 得目标产物维纳卡兰 **1**, 总收率为 14% (Scheme 3). 此路线对中间体 **2** 实现了拆分, 使价格较高的 3,4-二甲氧基苯乙醇(**6**)得到了充分利用, 且拆

Scheme 2

分较制备液相分离操作简便, 经过学者们的优化后^[15,16], 该路线目前较为成熟.

Scheme 3

改进后的路线在合成混旋体 **2** 时, 仍用到氢化钠、

三氟乙酸等试剂, 反应条件较苛刻, 且 **2** 经化学拆分后, 得到的 *RRR*-**2** 可进一步反应合成目标产物, 而异构体 *SSR*-**2'** 被废弃, 从而增加了拆分子液后处理的难度. 目前, 对于维纳卡兰中间体拆分子液中异构体 *SSR*-**2'** 回收套用的文献报道甚少, 仅 Machiya 等^[16]报道了 *SSR*-**2'** 经甲磺酰氯活化后, 再经 10% 的碳酸氢钠水溶液于 65 °C 水解反应 3 d, 得到消旋化的 **2**, 此路线反应时间较长, 不适合放大生产. 且由于消旋体经拆分法得到手性产物的理论收率仅为 50%, 因此, 对异构体 *SSR*-**2'** 进行回收套用意义较大.

笔者在综合文献^[8,12,14,15]的基础上, 在合成 *RRR*-**2** 时, 上苄基采用廉价的氢氧化钠替代氢化钠, 脱 Boc 保护用浓盐酸替代三氟乙酸, 收率从文献报道^[15]的 21% 提高至 39%. 同时, 摸索出回收异构体 *SSR*-**2'** 的新工艺路线, 以乙腈为溶剂, 二氯三苯基膦与 *SSR*-**2** 的羟基发生取代反应, 生成活性中间体 **11**, 再经过分子内的 S_N2 反应得到吡丙啶离子化合物 (**Az**), 最后通过水解反应得到外消旋化的 **2**, 二步反应总时间为 6 h, 总收率为 75%, *de* 值为 0.5%^[17]. 该反应对异构体 *SSR*-**2'** 进行消旋化处理, 得到的混旋体 **2** 再经化学拆分, 可再次得到光学纯的 *RRR*-**2**, 从而实现了异构体 *SSR*-**2'** 的回收利用 (Scheme 4). 外消旋处理为“一锅法”反应, 操作简便, 同时试剂二氯三苯基膦以三苯基氧膦形式回收利用, 降低了路线成本.

Scheme 4

2006 年, Cardiome 研发人员^[15]还报道一条以环氧环

己烷(**5**)为起始原料的拆分路线, 首先环氧环己烷和氨水发生开环反应, 得消旋的反式加成产物 *rac*-**12**, 再利用 *L*-酒石酸拆分得手性产物 *RR*-**12**, *RR*-**12** 的氨基经 Cbz 保护后, 与 **9** 在路易斯酸三氟化硼乙醚溶液催化下对接得醚化产物 *RR*-**14**, 接着在酸性体系中脱除 Cbz 得 *RR*-**15**. 继而与手性源 **16** 或 **17** 环合构建吡咯烷酮衍生物 **18** 或 **19**, 最后羰基经 Red-Al 还原, 得目标产物维纳卡兰 **1** (Scheme 5). 此路线采用廉价的原料环氧环己烷和氨水, 得到反式加成产物 *rac*-**12** 后立即进行拆分, 对后面的反应试剂都作了最大化的利用, 但拆分产物 *RR*-**12** 无紫外吸收官能团, 拆分后的光学纯度较难跟踪检测. 因而, Schiffrs 等^[18]采用苄胺来替代氨水, 与环氧环己烷反应后, 得到苄基保护的 *rac*-**12**, 再经过 (*S*)-扁桃酸拆分, 成功的避免了上述的问题, 得到光学纯的苄基保护 *rac*-**12** 后, 再经后续反应, 即可得到维纳卡兰.

Scheme 5

另外, 笔者^[19]在综合以上几条路线的基础上, 设计一条合成维纳卡兰关键中间体 *RRR*-**2** 的新路线, 首先以环氧环己烷为起始原料, 经过氨解和 Cbz 保护得到 *rac*-**13**, 再经不同的硅烷基(TBDMS, TES, TBDPS)保护

羟基和氨基脱 Cbz 保护顺利得到 *rac*-**20**, 以考察不同的硅烷基对产物收率及光学纯度的影响. 另外以 (*R*)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(**21**)为原料, 经苄基保护后, 与 *rac*-**20** 发生亲核取代反应得到混旋体 **23**, **23** 的酯基经碱水解后, 在 DCC 缩合剂的作用下, 发生分子内缩合反应得到酰胺衍生物 **24**, 由于 (–)-**24** (*R,R,R*) 与 (+)-**24'** (*S,S,R*) 是非对映异构体, 且吡咯烷酮和硅烷基均存在较大位阻, 导致两者的 *R_f* 差别较大, 继而利用普通的柱层析, 即可分离出产物 (–)-**24** (*R,R,R*), 最后经过酸体系水解解除硅烷基和四氢铝锂还原羰基, 即得目标产物 *RRR*-**2**, 总收率为 12% (Scheme 6), 从而丰富了维纳卡兰的工艺合成路线.

Scheme 6

2.2 生物拆分法

生物拆分法是利用酶、微生物菌体或动植物的组织及细胞, 与外消旋体手性化合物作用, 得到单一的对映体或衍生物, 其实质是酶催化的动力学拆分, 与化学法相比, 生物拆分具有反应条件温和, 高度的立体专一性, 副产物少, 不会造成环境污染等优点^[20], 在光学纯化合物及手性药物的制备方面显示出巨大的开发潜力及广阔的应用前景^[21,22].

2004 年, Beatch 等^[14]报道了以氯苯(**25**)为原料, 恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)的细胞为酶源, 经微生物酶法催化, 能选择地生成手性化合物 **26**, 接着在铈/氧化铝的催化氢化下得到 **27**, 再经 Bu_2SnO 试剂的活化, 首先选择性地生成热力学稳定的环状二烷氧基氧化锡中间体, 接着与 TsCl 反应可选择性地保护 3 位上的羟基得化合物 **28**, 然后经钯碳催化加氢脱氯得 (1*R*, 2*S*)-2-环己二醇衍生物 **29**. 继而在高氯酸镁的催化下, 与 **9** 对接得醚类化合物 **30**, 最后 (*R*)-3-羟基吡咯烷(**3**)进攻易离去基团 OTs, 构型翻转后得目标产物维纳卡兰 **1** (Scheme 7). 此路线利用酶的作用来控制手性纯度, 避免异构体的色谱分离. 化合物 **27** 经 Bu_2SnO 催化, TsCl 能选择性保护 3 位上的羟基, 解决了羟基保护中异构体的分离问题, 从而得到较高化学纯和立体选择性的维纳卡兰. 但该方法用到金属 Rh 和 Bu_2SnO 等试剂, 较易引起重金属残留等问题.

Scheme 7

Beatch 等^[14]还介绍了利用脂肪酶催化来合成维纳卡兰的路线: 以邻二醇环己烷(**31**)为原料, 利用 Bu_2SnO 试剂的特点, 与 TsCl 反应生成一对消旋体 **29** 和 **29'**, 然后乙酸丙酯(**32**)介导脂肪酶下, 使异构体 **29'** 乙酰化后容易从体系中分离开来, 从而得到手性产物 **29**, 继而按上述的类似方法即可得维纳卡兰 **1** (Scheme 8).

2012 年, 默克研发小组^[23]还报道了采用多肽转氨酶 (SEQ ID NO:18) 的生物拆分技术制备维纳卡兰的路线, 首先 2-氯环己酮(**34**)和 3,4-二甲氧基苯乙醇(**6**)发生成醚反应得化合物 **35**, 经多肽转氨酶 (SEQ ID NO:18) 的生物催化, 羰基转变成手性氨基, 再与马来酸成盐, 得手性化合物 **37**, 继而与 (*R*)-乙酰氨基苹果酸酐(**38**)反应, 构建得手性酰胺环衍生物 **39**, 最后经硼氢化钠路易斯酸体系还原双羰基得目标产物维纳卡兰 **1**, 总收率为 47% (Scheme 9). 该路线利用多肽转氨酶来解决药物的手性问题, 反应条件温和, 收率较高, 且所用试剂廉价

Scheme 8

易得, 因而此条路线具备潜在的商业价值。

2.3 不对称催化法

虽然利用拆分法实现了维纳卡兰的多条合成路线, 但不对称催化因其能高效地实现手性的增殖而倍受合成化学家的青睐^[24]。因此合成工作者运用有机小分子催化或有机硼试剂催化等方法来实现维纳卡兰的合成。

L-脯氨酸是天然的有机小分子催化剂, 是合成各类杂环化合物的绿色催化剂^[25]。Plouvier 等^[15]给出了采用 *L*-脯氨酸的不对称催化机制来制备维纳卡兰的设计路

线: 以环己酮(**40**)和亚硝基苯(**41**)为原料, 在 20 mol% 的 *L*-脯氨酸催化下得手性加成产物 **42**, 然后在水硫酸铜作用下水解生成 (*R*)-邻羟基环己酮(**43**), 接着与 **9** 对接形成醚化物 *R*-**35** 后, 酮经不对称的手性还原及羟基活化得化合物 **30**, 最后 (*R*)-3-羟基吡咯烷(**3**)反式进攻 **30**, 制得目标产物维纳卡兰 **1** (Scheme 10), 此路线采用天然的 *L*-脯氨酸为手性催化试剂, 成本低廉, 但化合物 **35** 的羰基仍需不对称还原, 且中间要经过构型翻转, 产物维纳卡兰的光学纯度有待考究。

这篇专利^[15]还介绍了以环氧环己烷(**5**)为原料, 在铬(salen)手性配体的作用下, 与 TMSN₃ 反应得手性加成物 **45**, 再在樟脑磺酸体系下脱除 TMS, 裸露出羟基后, 再与活性中间体 **9** 缩合, 继而 N₃ 基团经钯碳加氢还原成氨基, 得产物 **15**, 再经后续的反应得维纳卡兰 **1** (Scheme 11), 此路线中铬(salen)配体价格昂贵, 不易回收, 该条路线较适合小试研究。

另外, Plouvier 等^[15]还报道了以环氧环己烷(**5**)或环己酮(**40**)为起始原料的设计路线, 通过手性硼试剂的催化作用, 合成关键中间体 *RRR*-**2**, 再通过侧链对接和脱苄基保护得维纳卡兰 **1** (Scheme 12)。该路线使用化学计量的有机硼试剂, 回收困难, 且不利于后处理操作, 该路线多次发生手性构型的翻转, 手性纯度的控制较难, 路线实际是否可行值得进一步研究。

Scheme 9

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

3 结语与展望

全球著名的制药和医疗保健行业的咨询调研公司 Decision Resources 研究报告^[26]称房颤药物市场未来 10 年将增长近 8 倍, 几种处于研究开发阶段的抗心律失常药物如维纳卡兰等, 是抗心律失常药物市场上极具潜力的品种, 预计 2020 年将会成为“重磅炸弹”级产品。因而, 维纳卡兰的合成研究是近些年有机合成化学家们追

逐的热点课题, 合成路线虽已有数条, 但大多具有一定的局限性, 真正可实现工业化生产的路线仍很少。因此, 寻求一条更加简便、高效、实用的维纳卡兰合成途径, 需要有机合成化学家和药物学家不懈的努力。

References

- [1] Zhao, Z. G.; Shi, W. Z.; Wang, X. R. *Clin. Med. J.* **2007**, 5(3), 5 (in Chinese). (赵志刚, 史卫忠, 王孝蓉, 临床药物治疗杂志, **2007**, 5(3), 5.)
- [2] Zimetbaum, P. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356, 935.
- [3] Huang, D. J. *Chin. Circ. J.* **2009**, 24(3), 164 (in Chinese). (黄德嘉, 中国循环杂志, **2009**, 24(3), 164.)
- [4] Fedida, D.; Orth, P. M. R.; Chen, J. Y. C.; Lin, S. P.; Plouvier, B.; Jung, G.; Ezrin, A. M.; Beatch, G. N. *J. Cardiovasc. Electr.* **2005**, 16, 1227.
- [5] Roy, D.; Rowe, B. H.; Stiell, I. G.; Coutu, B.; Ip, J. H.; Phaneuf, D.; Lee, J.; Vidaillet, H.; Dickinson, G.; Grant, S.; Ezrin, A. M.; Beatch, G. N. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, 44(12), 2355.
- [6] Beatch, G. N.; Lin, S. P.; Hesketh, J. C.; Johnson, B. D.; Ezrin, A. M.; Fedida, D. *Circulation* **2003**, 108(Suppl. IV), 85.
- [7] Dobrev, D.; Hamad, B.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 915.
- [8] Gray, D. L. *Modern Drug Synthesis*, Eds.: Li, J. J.; Johnson, D. S., Wiley, Canada, **2010**, p. 159.
- [9] Roy, D.; Pratt, C. M.; Torp-Pedersen, C.; George Wyse, D.; Toft, E.; Juul-Moller, S.; Nielsen, T.; Lind Rasmussen, S.; Stiell, I. G.; Coutu, B.; Ip, J. H.; Pritchett, E. L. C.; John Camm, A. *Circulation* **2008**, 117, 151.
- [10] Kowey, P. R.; Dorian, P.; Brent Mitchell, L.; Pratt, C. M.; Roy, D.; Schwartz, P. J.; Sadowski, J.; Sobczyk, D.; Bochenek, A.; Toft, E. *Circ.: Arrhythmia Electrophysiol.* **2009**, 2, 652.
- [11] Marinelli, A.; Ciccarelli, I.; Capucci, A. *Clin. Invest.* **2011**, 1(4), 579.
- [12] Revill, P.; Serradell, N.; Bolós, J.; Rosa, E. *Drugs Future* **2007**, 32, 234.
- [13] Joseph, G. *Chirality* **2008**, 20, 5.
- [14] Beatch, G. N.; Choi, L. S. L.; Jung, G.; Liu, Y. Z.; Plouvier, B.; Wall, R.; Zhu, J.; Zolotoy, A.; Barrett, A. G. M. *WO 2004099137*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 141, 424107].
- [15] Plouvier, B. M. C.; Chou, D. T.; Jung, G.; Choi, L. S. L.; Sheng, T.; Barrett, A. G. M.; Passafaro, M. S.; Kurz, M.; Moeckil, D.; Ullmann, P.; Hedinger, A. *WO 2006088525*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 271413].
- [16] Machiya, K.; Ike, K.; Watanabe, M.; Yoshino, T.; Okamoto, T.; Morinaga, Y. *WO 2006075778*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 169358].
- [17] (a) Yu, C. M.; Ye, H. W.; Zhong, W. H.; Su, W. K.; He, R. B.; Wang, Y. M. *CN 102702060*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 605837].
(b) Ye, H. W.; Yu, C. M.; Zhong, W. H.; Su, W. K. *J. Chem. Eng. Chin. Univ.* **2014**, 28, 606 (in Chinese). (叶海伟, 俞传明, 钟为慧, 苏为科, 高校化学工程学报, **2014**, 28, 606.)
- [18] Schiffrers, I.; Bolm, C. *Org. Synth.* **2008**, 85, 106.
- [19] (a) Ye, H. W.; Yu, C. M.; Zhong, W. H. *Synthesis* **2012**, 44, 51.
(b) Yu, C. M.; Ye, H. W.; Shi, X. J.; Zhong, W. H.; Su, W. K.; He, R. B.; Wang, Y. M. *CN 102603591*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 261678].
- [20] Wang, S. Z.; Wu, J. P.; Xu, G.; Yang, L. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1584 (in Chinese).

- (王世珍, 吴坚平, 徐刚, 杨立荣, 有机化学, **2008**, 28, 1584.)
- [21] Li, X.-L.; Zong, M.-H.; Wu, H.; Wu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 368 (in Chinese).
(李晓凤, 宗敏华, 吴晖, 吴虹, 有机化学, **2007**, 27, 368.)
- [22] Ghanem, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1721.
- [23] Limanto, J.; Beutner, G. L.; Yin, J. J.; Klapars, A.; Ashley, E. R.; Strotman, H. R.; Truppo, M. D.; Chung, C. K. Hughes, G.; Liu, Z. J. Grau, B.; Janey, J. *WO 2012/024100*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 156, 310834].
- [24] Lin, G. Q.; Chen, Y. Q.; Li, Y. M.; Chen, X. Z. *Asymmetric Synthesis: Asymmetric Reactions and Application*, Science Press, Beijing, **2007** (in Chinese).
(林国强, 陈耀全, 李月明, 陈新滋, 手性合成: 不对称反应及其应用, 科学出版社, 北京, **2007**.)
- [25] Wang, H. Y.; Li, L. L.; Lin, W.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1616 (in Chinese).
(汪辉员, 李丽丽, 林伟, 黄志斌, 史达清, 有机化学, **2013**, 33, 1616.)
- [26] Sun, J. H. *China Pharm. News* 2011-10-27 (A07) (in Chinese).
(孙金花, 中国医药报, 2011-10-27 (A07).)

(Li, L.)