•新药发现与研究实例简析•

新药创制是复杂的智力活动, 涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹, 而构建化学结构是最重要的环节, 因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等性质。本栏目以药物化学视角, 对有代表性的药物的成功构建, 加以剖析和解读。

胺碘酮是有50多年历史的老药, 迄今仍在临床用于治疗心律失常等心脏病。结构中含有少见的碘原子, 既提高了活性也引起诸多不良反应, 因而毁誉参半, 然而却延续至今仍在使用, 提示难以代替, 确实少有。胺碘酮的研制有许多看点: 天然产物的改造, 生理表型的活性评价, 上市后的一波三折和新适应症的发现等等, 用当今研制新药的理念审视, 实为另类。 (编者按)

DOI:10.16438/j.0513-4870.2018-0420

抗心律失常药胺碘酮的研制

郭宗儒

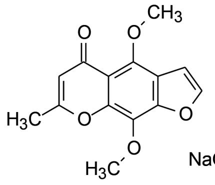
(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

1 引言

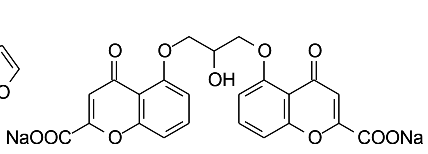
治疗心律失常的胺碘酮 (amiodarone) 是历史悠久的老药, 比利时Labaz药厂于1961年研发上市, 已有半个多世纪了。虽然存在明显不良反应, 至今却仍在临床应用, 说明具有难以替代的使用价值。从药物化学的视角看, 胺碘酮是含有两个碘原子有机化合物 (MW = 645.02), 鲜见于小分子药物中。胺碘酮又是源自天然产物的合成化合物。

2 先导化合物和结构剖裂

研制胺碘酮的线索来自于埃及的伞形科植物阿米芹 (*Ammivis naga*), 中东和北非民间用作强心的药用植物。阿米芹含有呋喃并色酮化合物凯林 (**1**, khellin), 是芳香平面型含有多功能基的分子。凯林作为天然先导物研发出两个新药, 抗心律失常药胺碘酮和抗过敏药色甘酸钠 (**2**, sodium chromoglicate, 另文叙述)。



1



2

1946年原苏联学者Gleb von Anrep基于阿米芹的民间应用, 在开罗研究该植物的次级代谢产物凯林, 发现其患病助手服用后可解除心绞痛的症状。

Schmutz等最早对凯林进行结构改造, 是将凯林母核的呋喃环去除, 合成了色酮类化合物, 得到了具有药理活性的化合物 (Schmutz J, Lauener H, Hirt R, et al. Chromon-Derivate: UV. -Absorptionsspektren; coronardilatatorische Wirkung. Helv Chim Acta, 1951, 34: 767-779)。继之Labaz药厂的Tondeur和Binon合成了香豆素为母核的化合物 (香豆素可视作色酮的区域异构体), 但没有得到有意义的结构, 随后转向剖裂凯林母核的吡喃酮环, 研究了苯并呋喃系列的化合物。

3 活性评价

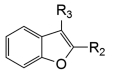
用两种离体器官评价化合物活性: 一是受试物对抗组胺引起豚鼠回肠收缩的解痉作用; 另一个是用改良的Langendorff方法评价受试物影响家兔心脏冠状动脉血流的变化, 作为扩张冠脉的活性指标, 以凯林的活性为1, 以相对活性值表达受试物的强度。

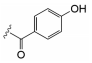
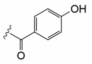
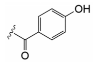
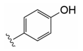
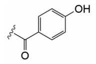
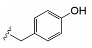
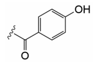
4 以苯并呋喃为母核的结构变换

4.1 苯并呋喃的2-和3-位的探索 对苯并呋喃的2-位和3-位的取代基作初步探索, 合成的代表性化合物列于表1, 绝大多数化合物对平滑肌都呈现解痉作用 (豚鼠回肠模型, 数据未示), 但只有少数可舒张冠状动脉 (家兔离体心脏的冠脉模型)。表1评价受试物的活性, 都是对家兔冠脉的作用, 与阳性对照物凯林 (活性为1) 作比较的相对活性强度。

表1列出的有限化合物是为了说明构效关系。2-位连接*p*-羟基苯甲酰基 (**3**和**4**)、苯基 (**6**) 活性略强于凯林, 而2-苄基 (**7**) 却收缩冠脉。但2-乙基取代 (化合物**5**) 活性显著增强。化合物**4**和**5**是位置异构体, 提示2-位烷基对活性的重要性。

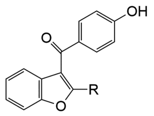
Table 1　Preliminary structure-activity relationships of typical compounds

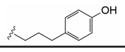


Compd.	R_2	R_3	Activity
1	Khellin		1
3		H	5
4		CH_2CH_3	3
5	CH_2CH_3		40
6			10
7			Constriction

4.2　2-位烷基的优化　将3-位固定为*p*-羟苯基, 变换2-位取代基, 合成的代表性化合物列于表2。分析构效关系如下: ① 2-位直链烷基取代以乙基 (**9**) 活性最强, 甲基、正丙基、正丁基和正戊基 (**8**、**10**、**12**、**14**) 活性都低于乙基, 正庚基 (**18**) 更翻转为收缩作用。② 烷基末端分支, 比相应的正烷基活性强。③ 苯丙基 (**19**) 与乙基活性相当, 显著强于2-苯基和苄基 (**6**和**7**), 可推测因链长使苯环“躲开”了位阻, 也可能是酚羟基的贡献。虽然2-异丙 (丁和戊) 基化合物活性强于乙基, 继续优化且固定为2-乙基。

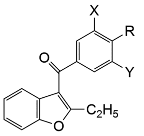
Table 2　Structure-activity relationships of 2-substituted compounds



Compd.	R	Activity
8	CH_3	6
9	CH_2CH_3	40
10	$CH_2CH_2CH_3$	15
11	$CH(CH_3)_2$	80
12	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	7
13	$CH_2CH(CH_3)_2$	50
14	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	20
15	$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	80
16	$CH_2C(CH_3)_3$	80
17	$CH_2CH_2C(CH_3)_3$	30
18	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	Vasoconstriction
19		40

4.3　3-位苯环的取代基变换　固定2-乙基, 变换3位的酚羟基或引入其他取代基, 代表性的化合物列于表3。分析构效关系为: ① 苯环的4′-羟基是必要的药效团, 用氨基 (**20**)、乙酸基 (**21**)、甲磺酰氨基 (**22**) 或氧乙酸基 (**23**) 替换羟基, 都使活性降低到低于凯林水平, 化合物**22**甚至收缩平滑肌作用, 所以4′-羟基是重要基团。② 保留4′-羟基, 在3′-和 (或) 5′-位引入溴或碘原子有利于活性, 尤其是3′,5′-二取代 (**27**和**28**) 的活性强于未取代的化合物**9**。但3′,5′-二氯 (**24**) 的活性并不能提高, 提示碘溴等重卤原子有利。这些碘代 (或溴代) 化合物与相应的非碘代物比较 (表2), 活性都显著提高 (Deltour G, Binon F, Henaux F, et al. Resherches dans la série des benzofurannes I. Bezofurannes possédant une activité coronarodiatatrice. Arch Int Parmacodyn, 1961, CXXXI: 84-106)。

Table 3　Structure-activity relationships of typical 3-substituted compounds



Compd.	R	X	Y	Activity
9	OH	H	H	40
20	NH_2	H	H	5
21	CH_2COOH	H	H	0
22	$NHSO_2CH_3$	H	H	Constriction
23	OCH_2COOH	H	H	4
24	OH	Cl	Cl	25
25	OH	Br	H	50
26	OH	Br	Br	60
27	OH	Br	I	100
28	OH	I	I	100

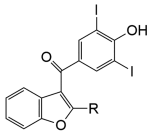
4.4　2-位烷基的再优化　3-(3′,5′-二碘代-4′-羟基) 苯甲酰是优化的片段, 加入碘原子后2-乙基是否是最佳配置, 需进一步探索, 合成了表4的化合物。2-位变换为不同链长及其异构化基团, 化合物**29**～**38**舒张冠脉血管平滑肌的活性没有规律性变化, 其中活性较高的是2-正丁基 (**32**)、2-新戊基 (**36**) 和2-新己基 (**37**)。2-位烷基端点分支 (异烷基) 活性强于同碳数的正烷基, 与无碘化合物的活性趋势相同。

4.5　其他的变换　将化合物**28**的*p*-羟苯甲酰基还原成*p*-羟苯甲醇基 (**39**), 或将苯并呋喃环换成吲哚 (**40**) 或萘环 (**41**) 都使活性降低或因溶解度低无法测定活性。在**28**的并苯的环上各个位置进行取代, 化合物活性未见提高 (结构与数据省略)。然而将**28**的酚羟基用二甲胺乙基醚化 (**42**), 仍然保持活性, 从而进一步探索变换3-位的*p*-位不同的碱基链对活性的影响。

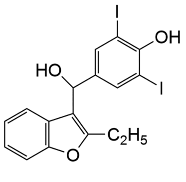
5　含有碱基化合物的优化

5.1　碱性侧链的优化　用不同的叔胺置换二甲胺基, 合成的化合物列于表5。结果表明二乙胺乙氧基 (**43**)

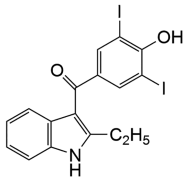
Table 4 Structure-activity relationships of typical 2-alkyl compounds



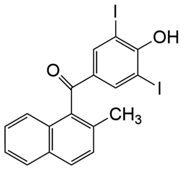
Compd.	R	Activity
28	CH_2CH_3	100
29	CH_3	45
30	$CH_2CH_2CH_3$	70
31	$CH(CH_3)_2$	100
32	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	300
33	$CH_2CH(CH_3)_2$	200
34	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	60
35	$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	70
36	$CH_2C(CH_3)_3$	350
37	$CH_2CH_2C(CH_3)_3$	400
38	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	250



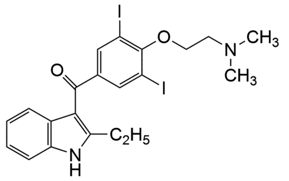
39



40



41

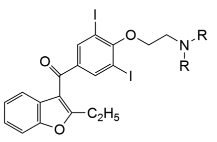


42

和*N*-四氢吡咯乙氧基的活性显著强于酚羟基化合物**28**。而相应于**42**～**46**的不含3′,5′-二碘取代的化合物活性只有10～50 (结构与数据省略), 与酚羟基化合物**28**相近, 提示3′,5′-二碘代对提高活性确实重要。

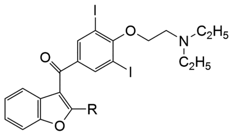
5.2 含有碱性侧链化合物的2-位烷基再优化 表5所列的化合物都是2-乙基取代物, 在含有碱性侧链的新系列中, 仍需探索2-位的最佳取代基, 为此, 以**43** (二乙胺基) 为基准物, 新一轮合成的2-烷基化合物列于表6。SAR提示, C1～C4烷基的活性都很强, 正戊基 (**51**) 的活性减弱, 而新戊基 (**52**) 和新己基 (**53**) 等末端支化的烷基化合物活性仍很强 (Deltour G, Binon F, Tondeur R, et al. Resherches dans la série des benzofurannes VI. Activité coronarodiatatrice de derives et aminoalcoxylés du benzoyl-3 benzofuranne. Arch Int Parmacodyn, 1962, CXXXIX: 247-254)。

Table 5 Structure-activity relationships of 4′-aminoethoxy compounds



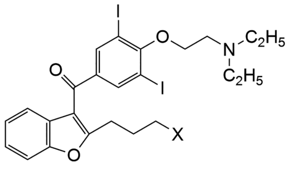
Compd.	R	Activity
42	CH_3	100
43	CH_2CH_3	250
44	$CH_2CH_2CH_3$	40
45	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	200
46	$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$	60

Table 6 Structure-activity relationships of 2-alkyl compounds with alkali chain



Compd.	R	Activity
43	CH_2CH_3	250
47	CH_3	400
48	$CH_2CH_2CH_3$	500
49	$CH(CH_3)_2$	800
50	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	400
51	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	30-40
52	$CH_2C(CH_3)_3$	800
53	$CH_2CH_2C(CH_3)_3$	500

5.3 候选物的确定和胺碘酮的上市 综合化合物的活性、安全性和物理化学性质 (分子尺寸、溶解性和分配性等), 选择了化合物**50**为进一步研发的候选化合物, 定名为胺碘酮 (amiodarone)。胺碘酮含有两个碘原子, 相对分子质量645.31, 口服生物利用度22%～50%, 半衰期很长 (58 d), 代谢途径主要从胆汁排泄经粪便排出。经III期临床研究于1962年批准上市, 当时的适应症治疗因心脏病引起的胸痛。胺碘酮分子中含有碘元素, 这在药物中是罕见的 (除甲状腺素及其类似物外), 临床应用呈现较多的不良反应, 例如引起肺纤维化和甲状腺的异常 (胺碘酮与甲状腺素的分子结构有相似处), 因为药效/安全性造成的高风险, 于1967年被停止使用。



Amiodarone

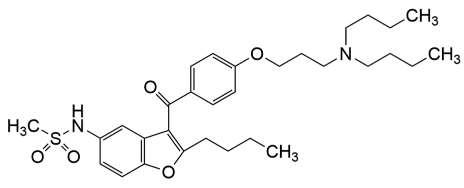
5.4 临床发现治疗心律失常 然而胺碘酮的命运一波三折, 事情并没有结束。牛津大学的Singh在从事博士论文研究中发现胺碘酮有抗心律失常的药理作用 (Singh BN, Vaughan WEM. The effect of amioda-

rone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. Br J Pharmacol, 1970, 39: 657-667), 为临床应用提供了基础性依据。循此, 阿根廷医生Rosenbaum率先用胺碘酮治疗室上性和心室心律失常患者, 呈现显著疗效, 从而欧洲普遍用于心律失常, 美国医生也于1970年代末开始应用胺碘酮治疗心律失常, 但FDA迟迟不予批准, 是由于最初报道肺部有严重的不良反应, 但迫于欧洲和患者的压力, FDA于1985年批准胺碘酮在美国应用, 治疗室性心动过速 (VT) 和心室纤颤 (VF) 以及各种心动过速、动脉纤颤、阵发性室上性心动过速等。

5.5　胺碘酮的作用机制　后续的研究表明, 胺碘酮的药理作用及其机制是对多种心肌细胞的钾通道 (Ikr、Iks、Ik1等) 有抑制作用, 显著延长动作电位时程 (APD) 和时间相关电位 (ERP)。还抑制钠和钙通道, 降低窦房结和浦氏纤维的传导性和自律性。并且还竞争性地阻断α和β受体, 扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量和减少心肌的耗氧量等。

半个世纪前Labaz公司研发的胺碘酮是用豚鼠离体心脏评价化合物活性, 临床实践却意外地呈现出对心肌细胞离子通道有广泛的抑制作用, 实为幸运的发明与发现, 即使有明显的不良反应, 至今仍是重要的心律失常治疗药, 毁誉交加地持续了数十年。

5.6　由胺碘酮演化出的药物　Sanofi-Aventis研发的抗心律失常药决奈达隆 (**54**, dronedarone) 于2009年上市, 治疗心房扑动和心房纤颤等心脏病, 调整心律到正常状态。决奈达隆的结构骨架和药效团分布与胺碘酮相同, 但去除了碘原子, 代之以二正丁基替换二乙基, 弥补去碘后疏水性的损失, 降低了不良反应。在苯并呋喃环的5-位引入甲磺酰氨基, 是为了提高分子的极性, 降低药物向脂肪组织的分布, 以减少神经毒的不良反应 (Dale KM, White CM. Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of artial fibrillation and artial flutter. Ann Pharmacother, 2007, 41: 599-605)。



Dronedarone

6　后记

以靶标为核心的小分子药物创制, 概念验证是成功的关键环节。半个世纪前的药物研发模式则多以生理或形态表型为模型, 模拟患者的病理状态评价活性, 作用靶标和机制的阐明大多滞后。胺碘酮的研发彰显了民间应用—天然产物结构改造—表型评价—构效关系—临床应用—机制研究—发现新适应症的路径, 并由这个“老药”演化出新的有效药物。成功的药物都有各自的合理性和不可复制性, 在研发理念的指引下, 条条道路通罗马。