

新型磷脂酰肌醇-3 激酶 δ 抑制剂 idelalisib

崔艳丽, 田 红, 金玉洁, 解学星*, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, 吉利德正在开发的血癌新药 idelalisib 是首个选择性口服 PI3K 抑制剂, 与 α 、 β 、 γ 亚基相比, 其可高度选择性地作用于 δ 亚基。idelalisib 可阻滞 PI3K δ -Akt 信号通路并促进细胞凋亡, 从而有效治疗难治性惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)。研究表明 idelalisib 能够显著增加 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL) 和慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 细胞系的凋亡, 同时没有显著增加正常 T 细胞的凋亡。在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景, 且安全性及耐受性均较好。

关键词: idelalisib; 磷脂酰肌醇-3 激酶 δ 抑制剂; 难治性惰性非霍奇金淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病

中图分类号: R91

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2014)05 - 0552 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.024

A novel phosphatidylinositol-3-kinase δ inhibitor idelalisib

CUI Yan-li, TIAN Hong, JIN Yu-jie, XIE Xue-xing, CHEN Chang-qing

Drug Informatics Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) is an intracellular phosphatidyl inositol kinase, and the leukaemia drug idelalisib which is developed by Gilead is the first oral PI3K selective inhibitor. Compared with α , β , and γ subunits, it plays a highly selective role in the δ subunit. idelalisib can block PI3K δ - Akt signaling pathways and promote cell death. Therefore idelalisib can cure indolent non-hodgkin lymphoma (iNHL) effectively. Studies have shown that idelalisib can significantly increase the cell apoptosis of B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL), and it has no significant increase in the normal T cell apoptosis. And it shows a good prospect in a series of clinical studies with good safety and tolerability.

Key words: idelalisib; phosphatidylinositol-3-kinase δ inhibitor; indolent non-hodgkin lymphoma; chronic lymphocytic leukemia

1 药物概况

通用名: idelalisib

别名: CAL 101、CAL-101、CAL101、GS 1101、

GS-1101、GS1101

化学名: 5-氟-3-苯基-2-((1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)丙基)-3H-喹唑啉-4-酮

CAS: 870281-82-6

分子式: $C_{22}H_{18}FN_7O$

相对分子质量: 415.42

结构见图 1

原研公司: 吉利德科学公司

药理分类: 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 抑制剂

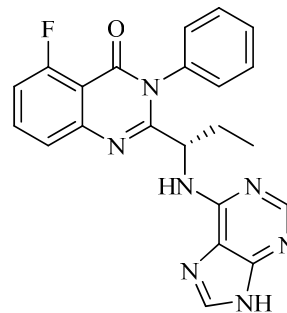


图 1 idelalisib 的结构

Fig. 1 Structure of idelalisib

收稿日期: 2014-03-07

作者简介: 崔艳丽 (1988—), 女, 药物化学专业。Tel: (022)23006823 E-mail: cuiyl@tjipr.com

*通信作者 解学星 Tel: (022)23006823 E-mail: xiexx@tjipr.com

适应症：难治性惰性非霍奇金淋巴瘤（iNHL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）

目前阶段：注册前

给药途径：口服

2 相关背景

研究发现，PI3K/Akt 信号转导通路是体内重要的细胞生存通路之一，在国外被视为癌细胞存活的首要通路。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，处于该信号转导的枢纽部位，Akt2 是 Akt 的亚型之一，更多地参与了人类肿瘤的发生和发展。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，与病毒癌基因表达蛋白 v-Src 和细胞原癌基因表达蛋白 c-Src 等癌基因的产物相关，且 PI3K 本身具有丝氨酸/苏氨酸（Ser/Thr）激酶的活性，也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。PI3K 可分为 3 类，其结构与功能各异。其中研究最广泛的为 I 类 PI3K，此类 PI3K 为异源二聚体，由一个调节亚基和一个催化亚基组成^[1]。调节亚基含有 SH2 和 SH3 结构域，与含有相应结合位点的靶蛋白相作用，该亚基通常称为 p85。催化亚基有 4 种，即 p110 α 、 β 、 γ 、 δ ，而 δ 仅限于白细胞，其余则广泛分布于各种细胞中。PI3K 被存在于细胞膜的受体酪氨酸激酶（RTK）激活后，催化磷脂酰肌醇二磷酸 PIP2 磷酸化为磷脂酰肌醇三磷酸 PIP3。与 PI3K 的功能相反，作为抑癌基因的一类脂磷酸酶 PTEN 催化 PIP3 去磷酸化为 PIP2。PIP3 通过激活 Akt 等促进癌细胞的生长、增殖和血管生成等。流行病学研究发现很多癌症患者中 pIK3 CA（表达 p110 α 的基因）变异或扩增以及 PTEN 功能丧失，因而 PI3K 被认为在癌症发生中起重要作用，而以 PI3K 为靶标的抗癌药物的研发也便成为近年来分子靶向抗癌药物研究领域的热点。

PI3K 的激活可以在细胞膜处产生磷脂第二信使，进一步激活多种胞内酶，后者是细胞增殖、存活和细胞活性的调节因素。在 B 淋巴细胞中，PI3K δ 在正常 B 细胞发育和功能、B 细胞受体以及多种细胞因子、趋化因子、整合素信号转导中起重要的调节作用，活化丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 及 mTOR，并对细胞代谢、迁移、生存、增殖及分化产生调控作用^[2]。B 细胞癌症细胞中 PI3K δ 信号通路经常呈过活化状态，这使得 PI3K δ 抑制剂有望成为一种 iNHL 的有效治疗药物。同时 B 细胞受体信号通路在 CLL 的病理学过程中起到重要作用，其最关键的亚型与 CLL 恶性表型相关^[3-4]。

吉利德正在开发的血癌新药 idelalisib 是首个选择性口服 PI3K δ 抑制剂，与 α 、 β 、 γ 亚基相比，其高度选择性地作用于 δ 亚基。在淋巴样细胞系和患者原始样本中，idelalisib 可阻滞 PI3K δ -Akt 信号通路并促进细胞编程性死亡，从而有效治疗 iNHL。研究表明 idelalisib 能够显著增加 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B-ALL）和 CLL 细胞系的凋亡，同时没有显著增加正常 T 细胞的凋亡。2013 年 9 月 11 日，吉利德向 FDA 提交了 idelalisib 的新药申请（NDA），寻求批准用于 iNHL 的治疗，2013 年 12 月 6 日，吉利德又向 FDA 提交了 idelalisib 的新药申请（NDA），寻求批准用于 CLL 的治疗。治疗 CLL，idelalisib 近期还获得了 FDA 突破性疗法认定资格。

3 合成路线^[5]

向 2-氟-6-硝基-N-苯甲酸(1)与 DMF 的 CH₂Cl₂ 溶液中逐滴滴加草酰氯的 CH₂Cl₂ 溶液，室温反应 2 h，想上述反应液中加入苯胺和 NaHCO₃，5~10 °C 下反应 10 min 得到化合物 2。化合物 2 和 DMF 在 SOCl₂ 中回流搅拌 3 h，反应混合物浓缩后得棕色粗品，将其溶解在 CH₂Cl₂ 溶液中，与 N-Boc-L-2-aminobutyric acid 室温下反应 3 h，得到化合物 3。向溶有化合物 3 的 HOAc 溶液中分 3 次加入 Zn，室温下反应 2 h 得到化合物 4。化合物 4 溶于 CH₂Cl₂ 中，加入 TFA 搅拌 1 h，然后加入 K₂CO₃ 调 pH 值大于 10，后处理得化合物 5，将化合物 5、6-bromopurine 和 DIEA 加入 *t*-BuOH 中，80~100 °C 下反应 24 h，柱色谱分离得到目标化合物 idelalisib。合成路线见图 2。

4 药理作用

4.1 药效学研究

idelalisib 对 p110 α 、 β 、 γ 作用效果不大，其是一种选择性 p110 δ 抑制剂，IC₅₀ 为 2.5 nmol/L。其作用于原代嗜碱细胞特定阻断 p110 δ 调节的 CD63 表达，EC₅₀ 为 8 nmol/L。与急性髓性白血病（AML）和骨髓增生性肿瘤（MPN）细胞相比，idelalisib 作用于 B 细胞 B-ALL 和 CLL 细胞时显示更强的活性。idelalisib 作用于 SU-DHL-5、KARPAS-422 和 CCRF-SB 细胞，降低 pAktS473、pAktT308 和下游靶点 S6，EC₅₀ 为 0.1~1.0 μ mol/L^[6]。idelalisib 作用于 CLL 细胞，诱导选择性细胞毒性，不是通过突变状态或间期细胞遗传学，主要通过 caspase 依赖机制。与正常 B 细胞相比，idelalisib 作用于 CLL 细胞优先产生细胞毒性，作用于其他造血细胞不会

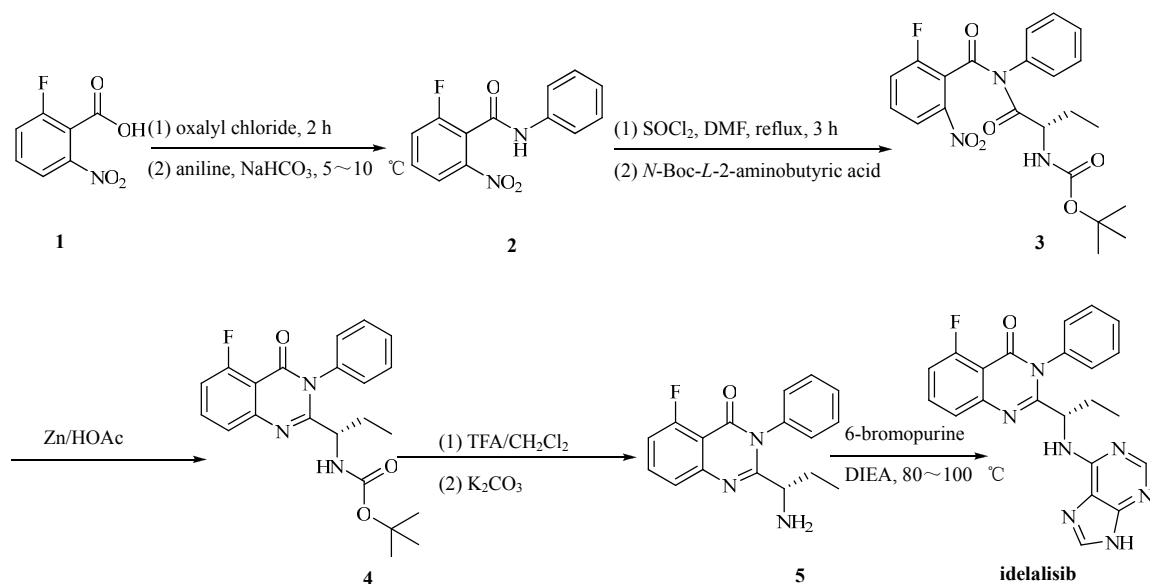


图 2 Idelalisib 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of idelalisib

产生毒性。idelalisib 作用于 T 细胞和天然杀伤细胞缺乏直接的细胞毒性潜能。idelalisib 抑制炎症细胞因子的产生，如 IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ ，且激活诱导的细胞因子，如 CD40L。idelalisib 也抗 CD40L 调节的 CLL 细胞存活^[7-8]。idelalisib 作用于 L1236 和 L591 细胞，诱导细胞在 G1 期积累，在 S 期下降，说明 idelalisib 可以作为治疗霍杰金淋巴瘤 (HL) 的一种新策略^[9]。

4.2 药动学研究

当剂量在 50~200 mg 增加时，血浆中 idelalisib 的量也随着增加，当剂量增加到 350 mg 时，不再随之增加。在 200~350 mg 剂量时，一周期内平均药物浓度的波峰和波谷分别为 5、1.0 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。

动物实验中发现犬 ig idelalisib 后，88% 的剂量存在于粪便中，主要代谢产物为 idelalisib 的氧化产物 GS-563117。为进一步测定 idelalisib 的质量平衡或恢复、代谢物轮廓、药动学，Jin 等^[11]给予健康受试男性服用单一剂量 idelalisib 150 mg，其中 idelalisib 用 ^{14}C 标记。收集最多 21 d 的血液、尿液和粪便，或满足下列条件： $\geq 90\%$ 的给药剂量在粪便和尿液中排泄， $< 1\%$ 的剂量存在于连续的间隔采样中，以及在连续样品中含量 ≤ 2 倍背景或尿液/粪便样品中等离子体放射性停止。idelalisib 和代谢产物 GS-563117 的浓度利用 LC/MS/MS 测定，并且通过 LSC 测量评估总放射性。在选定的时间点测定尿液、粪便和血浆样品中代谢物谱图。并在整个研究

过程进行安全性评估。 ^{14}C 放射率的平均回收率为 92% (RSD 1.7%)，其中 78% (RSD 3.9%) 在粪便中，14% (RSD 2.9%) 在尿液中。粪便和尿液中 GS-563117 是主要代谢产物（前者占总放射量的 44%，后者占 49%）。在服药 2 h 后观察到血浆放射率峰值，在服药 24 h 内，体内循环放射率包括 idelalisib 本身 (38%) 和其通过醛氧化酶形成的代谢产物 GS-563117 (62%)。在全血 - 血浆中 ^{14}C 放射率浓度比值为 0.5，这表明相对于其他血细胞组分，idelalisib 及其代谢产物主要分布在血浆中，其他低水平代谢产物包括在粪便和尿液中检测到的羟基化和葡萄糖醛酸化产物。

idelalisib 主要通过粪便消除，氧化成 GS563117 是其主要代谢途径。在血浆中仅观察到 idelalisib 和 GS563117，并且可在粪便和尿液中检测到主要代谢产物 GS563117。

5 临床研究

5.1 I 期临床

I 期数据显示药物 idelalisib 在以往已接受多次治疗的 54 例 CLL 患者（女 9 例，男 45 例，年龄 37~82 岁，80% 伴有显著淋巴结肿大，70% 为难治性疾病，既往治疗的中位数为 5 次）中，该药可使半数患者（2 例完全应答，28 例部分应答）的肿瘤出现快速且持久的缩小，并使疾病进程平均延缓 17 个月，客观应答率为 56%；15 例中性粒细胞减少患者中所有患者的血细胞减少复常；25 例贫血

患者中 17 例 (68%) 的血细胞减少复常; 20 例脾肿大患者中有 14 例 (70%) 消退; 34 例血小板减少患者中 27 例 (79%) 的血细胞减少复常。患者口服 idelalisib 治疗, 50~350 mg/次, 1~2 次/d, 平均治疗时间为 9 个月。常见的不良反应包括疲乏、腹泻、发热、肺炎、天门冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 比值升高, 未观察到剂量限制性毒性。

I 期实验结果表明复发或难治性恶性肿瘤患者在口服 idelalisib 50~350 mg, 2 次/d, 28 d 后 25 例患者有应答响应。iNHL、套细胞淋巴瘤、CLL 患者的响应率分别为 65% (11/17)、75% (6/8)、30% (8/27), 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者没有响应^[12]。

5.2 II 期临床

II 期临床中, idelalisib 联合利妥昔单抗用药方案对 64 例老年 CLL 初治患者平均治疗 14 个月, 完全缓解率和总缓解率分别为 19%、97%, 93% 的患者预估无进展生存期为 24 个月, 无复发报告。3 例 TP53 基因突变与 6 例 17p 染色体丢失的患者均得到了缓解, 包括 3 例完全缓解, 该特殊情况的患者通常预后较差。上述研究中, 三度腹泻和/或结肠炎的发生率为 33%, ≥3 级肺炎的发生率为 17%, ≥3 级转氨酶升高的发生率为 23%。

在 125 名难治性 iNHL 患者中, 服用 idelalisib 单一制剂得到了 53.6% 的总有效率, 疾病缓解期平均为 11.9 个月, 所有患者的无进展生存期平均值为 11.4 个月, 同时 89% 患者的淋巴结缩小。并且评价了 idelalisib 在既往利妥昔单抗和含烷化剂化疗方案治疗的 iNHL 患者中的疗效和安全性, 结果表明, idelalisib 单药疗法取得了 57% 的总体响应率, 其中, 6% 的患者实现了完全响应, 50% 实现部分响应, 1% 取得轻微响应。研究中, 平均响应持续时间达 12.5 个月, 距离响应的平均时长为 1.9 个月。平均无进展生存期为 11.0 个月, 平均总生存期为 20.3 个月, 90% 的患者经历了淋巴结的缩小^[13]。

5.3 III 期临床

为了考察 idelalisib 和利妥昔单抗联合应用治疗 iNHL 的有效性和耐受性, 进行了一项 III 期临床试验 (NCT01732913), 本次试验招募了 375 名美国、澳大利亚和欧洲的患者。一项随机、双盲的 III 期试验结果显示, 在 24 周内联合 idelalisib 和利妥昔单抗 (93%) 治疗无进展生存率比的患者比单一应用利妥昔单抗 (46%) 更具有显著性, 总反应率分别

为 81%、13%, 另外观察由于并发症而不能接受细胞毒治疗的 220 例 CLL 患者, 试验结果显示在危险因素分层的所有亚组中, idelalisib 组均显著延长了预估无进展生存期, idelalisib 组患者总生存显著改善, 并且具有显著更高的淋巴结反应率 (93%、4%)^[14]。统计学上证明了 idelalisib 联合利妥昔单抗能够显著改善无进展生存期、客观缓解期、总生存期的安全性, 包括大量预处理的复发白血病患者和具有不利的遗传特征的患者。

2013 年 10 月 10 日吉利德宣布血癌新药 idelalisib 在 CLL 临床试验中显示疗效明显优于利妥昔单抗而提前终止 delalisib 的一项关键性 III 期研究, 该项研究在既往已接受治疗但不适合化疗的 CLL 患者中开展^[15]。分析结果表明, 与利妥昔单抗单药治疗相比, idelalisib+利妥昔单抗联合疗法对研究的主要终点疾病无进展生存期具有显著的积极影响, 表现出了高度统计学显著功效。

6 安全性

在一单组、公开标签、II 期研究中, 入组了 125 例对利妥昔单抗和烷化剂药物无缓解的惰性非霍奇金淋巴瘤患者, 或接受上述治疗后 6 个月内出现复发的患者, 89% 患者疾病阶段为 III 或 IV, 30% 患者有乳酸脱氢酶升高, 26% 的患者具有大肿块。受试者均接受 idelalisib 治疗, 剂量为 150 mg, 2 次/d, 直到疾病进展或受试者退出试验。患者缓解率为 57%, 其中 6% 达到完全缓解的标准。研究者发现, 最常见的 3 级或以上不良事件包括嗜中性粒细胞减少症、氨基转换酶水平上升、腹泻和肺炎。在所有患者中 1 或 2 级 ALT/AST 升高继续治疗后水平恢复到正常范围。结果表明 idelalisib 治疗经既往治疗的 iNHL 表现出抗肿瘤活性及可接受的安全性^[16]。

一项多中心、随机双盲、安慰剂对照、III 期研究评估了 idelalisib 联合利妥昔单抗对比利妥昔单抗加安慰剂治疗 CLL 的有效性和安全性^[17]。到目前为止, 腹泻和皮疹似乎是主要的问题。在这项研究中, 服用 idelalisib 的患者中, 有 40% 的人产生一种严重的不良反应, 如发热、肺炎。但是对照组中有 35% 的患者也是如此。这很大程度上归因于利妥昔单抗或癌症本身。

7 结语

idelalisib 是吉利德研发的 PI3Kδ 抑制剂, 由于临床研究数据非常好, 提前中止 III 期临床研究申请上市。在针对 CLL 的 II 期临床研究中, 64 例 CLL

患者总应答率为 97%，93% 的患者无进展生存期在 24 个月以上。在针对 iNHL 的 II 期临床研究中，125 例 iNHL 患者总应答率为 53.6%，中位持续应答时间为 11.9 个月，中位无进展生存期为 11.4 个月。idelalisib 可以延长难以治愈的白血病患者和淋巴瘤患者的寿命，而无需传统的化疗。这种药物能够靶向白血细胞（被称为 B 细胞）中的一种特异性酶，对于患有复发性血癌的人来说，它能够显著延长患者的无进展生存期。在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景，且安全性及耐受性均较好。

参考文献

- [1] Abubaker J, Bavi P, Al-Harbi S, *et al.* Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers [J]. *Oncogene*, 2008, 27(25): 3539-3545.
- [2] Freeman-Cook K D, Autry C, Borzillo G, *et al.* Design of selective, ATP-competitive inhibitors of Akt [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(12): 4615-4622.
- [3] 徐卫, 朱华渊, 吴雨洁, 等. 慢性淋巴细胞白血病的诊断、预后与治疗 [J]. *血液病学*, 2010, 90-111.
- [4] 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt 信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展 [J]. *癌症*, 2008, 27(3): 331-336.
- [5] Kesicki E A, Zhichkin P. Method of preparing 3-phenyl-2-[9H-purin-6-ylamino)-methyl]-3H-quinazolin-4-one and substituted and related compounds [P]. US: WO2005113554, 2005-12-01.
- [6] Lannutti B J, Meadows S A, Herman S E, *et al.* CAL-101, a p110 delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability [J]. *Blood*, 2011, 117(2), 591-594.
- [7] Herman S E, Gordon A L, Wagner A J, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase- δ inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals [J]. *Blood*, 2010, 116(12), 2078-2088.
- [8] Kashishian A, Lin T S, Jones J A, *et al.* CAL-101, a selective inhibitor of the p110-delta isoform of phosphatidylinositol 3-kinase, effectively induces apoptosis in primary chronic lymphocytic leukemia cells providing a novel therapeutic strategy for the treatment of this disease [C]. San Francisco: 50th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology, 2008.
- [9] Meadows S A, Vega F, Kashishian A, *et al.* PI3K δ inhibitor, GS-1101 (CAL-101), attenuates pathway signaling, induces apoptosis, and overcomes signals from the microenvironment in cellular models of Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(8): 1897-1900.
- [10] Flinn I W, Byrd J C, Furman R R, *et al.* Evidence of clinical activity in a phase I study of CAL-101, an oral P110 delta isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies [C]. New York: 51st Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology, 2009.
- [11] Jin F, Robeson M, Zhou H F, *et al.* Pharmacokinetics, metabolism and excretion of idelalisib [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 5572.
- [12] Jennifer B, John B, Richard F, *et al.* Clinical activity in a phase 1 study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110delta, in patients with B-cell malignancies [J]. *Hematol J*, 2010, 95: 466.
- [13] Gilead Announces Interim Phase 2 Data for Idelalisib Showing Response in Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma [OL]. [2014-05-07]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/6/gilead-announces-interim-phase-2-data-for-idelalisib-showing-response-in-refractory-indolent-nonhodgkins-lymphoma#sthash.NWBR658u.dpuf>.
- [14] Furman R R, Sharman J P, Coutre S E, *et al.* A phase 3, randomized, double-Blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) [OL]. [2014-05-07]. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper66044.html>.
- [15] Gilead to Stop Phase 3 Study 116 of Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia Early Because of Positive Risk-Benefit [OL]. [2014-05-07]. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/10/gilead-to-stop-phase-3-study-116-of-idelalisib-in-chronic-lymphocytic-leukemia-early-because-of-positive-riskbenefit#sthash.PdKnHVBe.dpuf>.
- [16] Gopal A K, Kahl B S, de Vos S, *et al.* PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1008-1018.
- [17] Furman R R, Sharman J P, Coutre S E, *et al.* idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 997-1007.