

• 未来药物 •

Ulimorelin

贺 星¹, 张馨文², 刘永贵¹, 赵保琪³, 陈常青¹(1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193; 2. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193;
3. 天津天士力之骄药业有限公司生产制造部, 天津 300402)

1 药物概况

英文名: Ulimorelin

别 名: TZP-101

化学名: (2S)-N-[(2R)-2-[2-(3-氨基丙基)苯氧基]丙基]-2-环丙基甘氨酸-N-甲基-D-丙氨酸-4-氟-, (3→1)-D-苯基丙氨酸内酯

CAS: 842131-33-3

分子式: C₃₀H₃₉FN₄O₄

分子量: 538.67

结构见图 1。

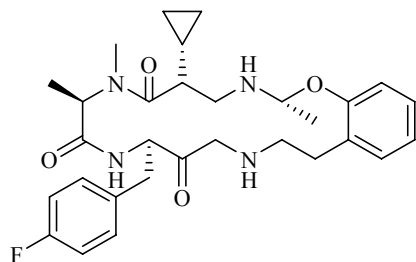


图 1 Ulimorelin 的结构

原研公司: 美国 Tranzyme 公司

药理分类: ghrelin 受体激动剂

适 应 症: 术后肠梗阻、糖尿病胃轻瘫

目前阶段: II 期临床

2 作用机制

本品为一个靶向生长激素促分泌素受体的 ghrelin 激动剂。Ghrelin 是一个由 28 个氨基酸组成的脑肠肽, 是在 1999 年由 Kojima 等^[1]发现的生长素促分泌素受体的内源性配体, 与其受体结合后可产生广泛的生物学效应, 具有促生长激素分泌作用的同时, 还有增强食欲、减少脂肪利用、增加体质量、维持能量正平衡的调节能量代谢的作用。另外, ghrelin 还控制胃动力, 促进胃酸分泌, 调节胰腺的内外分泌功能, 影响血糖水平。

研究表明, ghrelin 通过与细胞表面相应的受体 GHS-R 结合发挥生物学作用。GHS-R 属于 G 蛋白偶联受体, 是 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)家族中的一员, 主要的 G 蛋白是 Gq 蛋白, 主要的信号传递分子是磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、三磷酸肌醇 (inositobtriphosphate, IP₃) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。GHS-R 存在 GHS-R1 α 和 GHS-R1 β 两种亚型, 其中 GHS-R1 α 亚型由 366 个氨基酸组成, 含 7 个跨膜结构域 (transmembrane domains, TMD), 是受体功能的主要形式。Ghrelin 与 GHS-R1 α 结合后, 主要激活 PLC、IP₃ 和 PKC、有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 等信号通路而发挥相应的效应。GHS-R1 β 亚型由 289 个氨基酸组成, 含 5 个 TMD。研究表明, ghrelin 是与 1 α 型 GHS-R 结合而发挥其生物学作用的^[2]。

Ghrelin 由胃分泌后, 直接进入血液循环, 在下丘脑弓状核与 GHS-R1 α 结合后刺激 NPY/AgRP 神经元合成神经肽 Y (NPY) 和 agouti 基因相关蛋白 (AgRP), 从而发挥促进食欲、加强胃动力、增加体质量等生物学效应。NPY 和 AgRP 是两种重要的可以刺激食欲的肽类物质, 主要由下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 合成。NPY 与其受体 Y2 结合后可以发挥胃肠道动力作用, 与 Y1 和 Y5 受体结合后发挥促进食欲作用。AgRP 是由 132 个氨基酸组成的肽类物质, 同样有刺激食欲、减少能量消耗、促进动物胃肠道动力等作用^[3]。

3 药物合成^[4]

Ulimorelin 的合成路线见图 2, 具体步骤如下。

3.1 合成环丙基甘氨酸甲酯

H-Cpg-OH (I) 的无水 MeOH 悬浮液于 0℃ 在 45 min 内缓慢加入刚蒸馏 (从 PCl₅) 的乙酰氯,

作者简介 贺 星 (1978—), 男, 天津药物研究院医药信息高级主管, 主要从事内分泌药物信息研究。

Tel: 022-23006901, E-mail: hex@tjipr.com

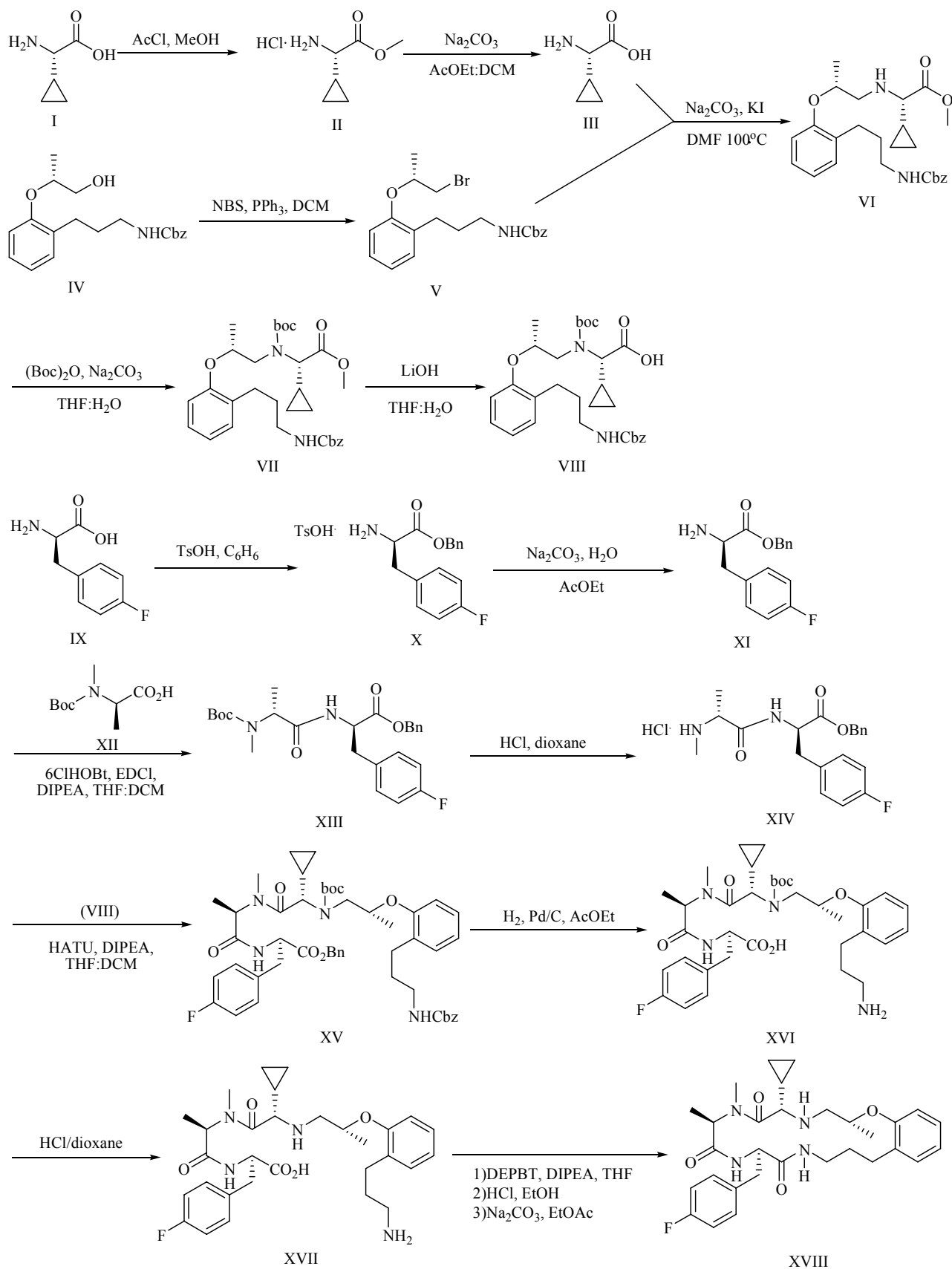


图2 Ulimorelin 的合成

将混合物温热至室温并搅拌 16~18 h, 然后将混合物真空浓缩, 与甲苯共沸, 并高真空干燥 16~18 h, 即得浅黄色固体 (II)。将化合物 II 溶解于 Na_2CO_3 水溶液中, 将碱性水相用 NaCl 饱和, 并用 $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1) 萃取, 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 滤过并于室温低真空浓缩, 经精制得到挥发性黄色油状物——环丙基甘氨酸甲酯 (III)。

3.2 合成系链溴化物

醇粗产物 (IV) 的无水 CH_2Cl_2 溶液加入 NBS 和 PPh_3 , 将圆底烧瓶用箔隔绝光线, 并将混合物室温搅拌 16~18 h。然后加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 并将水相用 CH_2Cl_2 萃取, 将合并的有机相用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 经精制得到淡黄色油状物——系链溴化物 (V)。

3.3 合成羧酸化合物

在干燥的圆底烧瓶中加入化合物 V 和已制备的化合物 III, 加入脱气的无水 DMF 、无水 Na_2CO_3 和 KI , 并将混合物于 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 在氮气条件下搅拌 16~18 h。然后将混合物冷却至室温, 加入水, 并将水相用 MTBE 萃取, 将合并的有机相用水和盐水相继洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 经精制得到橙色油状物 (VI)。仲胺 (VI) 的 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 溶液于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入 Na_2CO_3 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$, 将混合物温热至室温并搅拌 24 h。将 THF 真空蒸发, 并将残余水相用 MTBE 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤过并真空浓缩, 得到橙色油状物 (VII)。

化合物 VII 的 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 溶液于室温加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 将混合物室温搅拌 16~18 h, 然后用 $\text{pH}3.5$ 柠檬酸盐缓冲液酸化, 再将 THF 真空蒸发, 将残余物水相用 AcOEt 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 得到白色粘性固体——羧酸化合物 (VIII)。

3.4 合成二肽盐酸盐

向 $\text{H}-(\text{D})\text{Phe}(4\text{F})-\text{OH}$ (IX) 的甲苯悬浮液中加入对甲苯磺酸铵 ($p\text{-TSA}$) 和苯醇, 将混合物在迪安-斯达克装置中回流搅拌 14~16 h。然后将混合物冷却至室温并形成白色沉淀物, 将该沉淀物用 Et_2O 稀释, 滤过并用 Et_2O 研制。再将固体真空干燥, 得到白色固体 (X)。甲苯磺酸盐 (X) 溶解于 Na_2CO_3 水溶液中, 将所得碱性水溶液用 AcOEt 萃取, 并将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤

过并减压浓缩, 得到白色固体 (XI)。氨基酯 (XI) 的无水 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 溶液加入 $\text{Boc}-(\text{D})\text{NmeAla}-\text{OH}$ (XII)、 6-Cl-HOBt 和 DIPEA , 将混合物冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 并加入 EDCI 。然后将混合物 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 1 h, 温热至室温并搅拌 18 h, 将溶剂真空蒸发, 并将残余物溶解于 AcOEt 。再将有机相用 $\text{pH}3.5$ 柠檬酸盐水溶液缓冲剂、 H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水相继洗涤, 将有机相用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 得到黄色油状物 (XIII)。粗制二肽 (XIII) 溶解于二噁烷中, 然后加入 4 mol/L HCl 的二噁烷溶液, 并将混合物室温搅拌 1 h。将混合物减压浓缩, 并将所得残余物与 Et_2O 共沸, 然后真空干燥, 得到淡黄色固体粗品。再将其溶解于 95% EtOH 中, 加入 MTBE , 将混合物冷却至室温, 在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 放置 18 h 时, 滤过收集所得晶体, 并用 MTBE 洗涤, 真空干燥, 得到结晶状二肽盐酸盐 (XIV)。

3.5 合成 TZP-101

羧酸化合物 (VIII) 和二肽盐酸盐 (XIV) 的无水 $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) 溶液于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入 N,N -二异丙基乙胺 (DIPEA) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU), 将混合物温热至室温并搅拌 16~18 h。然后将混合物减压浓缩, 并将残余物溶解于 AcOEt 。再将有机相用 $\text{pH}3.5$ 柠檬酸水溶液缓冲剂 H_2O 、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水相继洗涤, 将有机相用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 经精制得到白色黏性固体 (XV)。在 10% Pd/C 的 AcOEt 悬浮液中加入烷基化三肽 (XV) 的 AcOEt 溶液, 向该溶液中通入氢气 16~18 h。然后将混合物通入氮气吹扫, 通过硅藻土垫滤过, 并用 AcOEt 洗涤, 将合并的滤液和洗涤液减压蒸发, 得到白色固体 (XVI)。向化合物 (XVI) 中加入 3.0 mol/L HCl 的二噁烷/ H_2O 溶液, 并将混合物室温搅拌 1.5 h。然后将溶剂真空蒸发, 再在真空中与甲苯共沸并真空干燥, 得到灰白色固体 (XVII)。向大环母体化合物 (XVII) 的无水 THF 溶液中加入 DIPEA 和 DEPBT , 将混合物室温搅拌 16~18 h (在反应结束时, 大量的 DIPEA 盐悬浮在溶液中, 蒸发前, 将这些盐滤过并用 THF 洗涤以防止在蒸发期间溶液过度沸腾)。然后将溶剂减压蒸发, 并将残余物溶解于 1 mol/L Na_2CO_3 水溶液和 AcOEt 中, 将分离的碱性水相用 AcOEt 萃取。再将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 滤过并减压浓缩, 经精制得到浅黄色固体粗品。在该固体粗品的

无水 EtOH 溶液中缓慢加入 1.25 mol/L HCl 的 EtOH 溶液, 将混合物搅拌 5 min, 冷却至 0 °C, 并维持冷的状态下滤过, 将白色沉淀物用冷的无水 EtOH 洗涤, 并真空干燥, 得到非结晶状白色固体。该固体溶解于 EtOH/H₂O (9:1) 的热混合物中, 将溶液冷却至室温, 然后在 -20 °C 中放置 16~18 h。将晶体滤过收集, 并用冷的无水 EtOH 洗涤, 得到结晶状白色固体。该结晶状白色固体溶解于 1 mol/L Na₂CO₃/AcOEt (1:1) 中搅拌至固体完全溶解为止。再将分离的碱性水相用 AcOEt 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 滤过并真空蒸发, 将油状残余物溶解于最小量的 AcOEt 中, 然后加入己烷至形成沉淀物。将混合物蒸发并真空干燥, 得到白色非晶形固体目标化合物 TZP-101 (XVIII)。

4 临床研究

TZP-101 是 Tranzyme 公司开发的生长激素释放多肽受体激动剂, 通过静脉滴注的方式来治疗术后肠梗阻 (POI) 和糖尿病性胃轻瘫。

两项 III 期临床研究于 2009 年开展, 共纳入 375 例 POI 患者; 针对胃轻瘫患者评价本品安全性和疗效的 III 期临床研究也在筹备中^[5]。

一项 II 期临床研究中, 纳入欧盟和美国的 76 例 1 型或 2 型糖尿病、胃轻瘫患者, 接受本品 20~600 µg/kg 静脉滴注 30 min、每日 1 次、连续 4 d。结果发现临床收益最大的剂量是 80 µg/kg。相对于安慰剂, 本品治疗组症状和总体症状评分显著改善。在 30 d 的随访观察中, 本品使患者症状持续改善。治疗组有 3% 的患者因胃轻瘫需要住院治疗, 而安慰剂组为 10%。研究发现, 本品所有剂量都是安全的并且具有良好的耐受性^[6]。

在一项随机、双盲、剂量变化的 II 期临床研究中, 在印度、立陶宛、罗马尼亚和美国的 267 例开腔腹部手术术后感染的患者接受本品 0~600 µg/kg 治疗, 静脉滴注 30 min。结果发现, 治疗组首次排便时间比安慰剂组早 23.3 h; 72 h 内胃肠复原率, 治疗组 65%, 优于安慰剂组的 25%。本品同时减少恶心和呕吐 (治疗组 0~4%、安慰剂组 16%~27%), 且未见安全性问题^[7]。

一项随机、双盲、交叉的 II a 期临床研究, 纳入 10 例长期患有 1 型或 2 型糖尿病和严重胃轻瘫的患者。使用本品可显著减少胃半排空时间和下次饥饿等待时间。在静脉滴注单剂本品后, 30% 的患者

餐后胃排空正常化^[8]。

在一项随机、双盲、安慰剂对照的平行研究中, 160 例健康志愿者在 5 d 接受剂量为 600 µg/kg 的本品静脉滴注。相对于莫西沙星, 本品对心率、PR 和 QRS 间期或心脏形态均没有影响^[9]。

5 小结

糖尿病自主神经病变约见于 50% 的糖尿病患者, 自主神经功能异常多累及消化道, 导致胃排空延迟, 称为糖尿病性胃轻瘫。糖尿病胃轻瘫是糖尿病的胃肠道并发症, 是由于胃轻度瘫痪导致胃蠕动减弱所致。患者食物滞留在胃内, 排至肠道的时间延长, 表现为餐后腹胀、早饱感、腹痛、腹胀、恶心、呕吐和体质量减轻。据统计, 1 型或 2 型糖尿病患者至少有 50% 以上伴有糖尿病胃轻瘫。

TZP-101 为一个靶向生长激素促分泌素受体的 ghrelin 激动剂。Ghrelin 是改善红霉素、胃动素等药物对术后肠梗阻患者的治疗效果不佳的最为有效的药物。同时在治疗糖尿病胃轻瘫中, 胃动素和红霉素可以通过直接作用于胃肌层而加快胃排空。而 ghrelin 则是通过中枢和外周神经促进胃肠动力。其胃肠运动影响及机制的研究给胃肠道动力相关性疾病的治疗开拓了新的研究方向, 提供了极具潜力的应用前景。研究认为 ghrelin 及其类似物将成为一类新的胃动力促进药。

参考文献

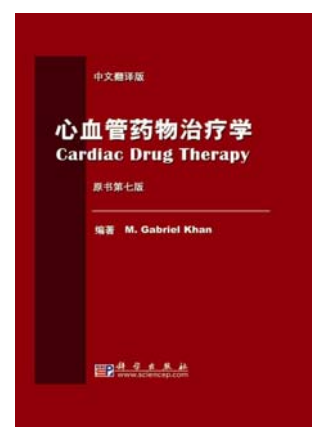
- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach [J]. *Nature*, 1999, 402: 656-660.
- [2] Howard A D, Feighner S D, Cully D F, *et al.* A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone secretion [J]. *Science*, 1996, 273 (5277): 974-977.
- [3] Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, *et al.* Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rat [J]. *Diabetes*, 2001, 50 (11): 2438-2442.
- [4] Hoveyda H R, Pterson M L, Fraser G L, *et al.* Macrocyclic modulators of the ghrelin receptor: US7476653 [P]. 2006-02-02.
- [5] Tranzyme Pharma. Tranzyme Pharma announces issuance of three new patents further strengthening company's advanced ghrelin agonist programs [OL]. Media Release: [2009-03-11]. [2009-03-11]. <http://www.tranzyme.com>.
- [6] Ejlskjaer N, Dimcevski G, Wo J, *et al.* Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with

- diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterol & Motil*, 2010-06-01.
- [7] Popescu I, Fleshner P R, Pezzullo J C, et al. The ghrelin agonist TZP-101 for management of postoperative ileus after partial colectomy: a randomized, dose-ranging, placebo-controlled clinical trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53 (2): 126-134.
- [8] Ejlskjær N, Vestergaard E T, Hellström P M, et al. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29 (11): 1179-1187.
- [9] Tranzyme Pharma announces successful thorough QT/QTc study of ghrelin agonist TZP-101 [OL]. [2008-06-24]. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/112515.php>.
- (收稿日期 2010-06-22)

科学出版社新书介绍 (2)

《心血管药物治疗学》(中文翻译版, 原书第 7 版)

由 M. Gabriel Khan 等多名国际知名专家编写、解放军总医院李小鹰教授翻译的《心血管药物治疗学》(第 7 版)已于 2010 年 4 月在科学出版社出版发行,本版对第 6 版进行了补充和更新,主要讲述了用于治疗心脏疾病和高血压的药物的相关药理学及其应用特点,其中,增加的 6 章介绍了用于治疗心脏疾病最新药物的进展,包括众多心脏病专家近期非常关注的 β 受体阻滞剂应用问题。本书对心脏疾病治疗给出了宝贵的临床经验,同时针对心脏某种疾病如何应用一种或多种药物给出了治疗建议。本书不仅提供了心血管药物治疗学的核心知识,还解答了某些心血管药物的疑难问题。本书提供了几乎所有已上市心血管药物的临床实际应用知识,包括药物的特性、剂量、副作用、潜在益处和缺点等,是国际心血管权威专家在用药经验的全面总结。本书内容简洁、重点突出(用项目圆点表示),有助于快速查阅临床相关知识。



《药物毒理学》

由广东药学院、中国药科大学、沈阳药科大学、国家食品药品监督管理局药品评价中心的专家联手编写的《药物毒理学》已在科学出版社出版发行,全书共五篇四十七章。第一篇总论,介绍药物毒理学的原理;第二篇阐述药物对肝脏、肾脏、血液系统、免疫系统、呼吸系统、神经系统、心血管系统、内分泌系统、皮肤等靶器官的毒性作用,并论述药物的致癌作用、生殖和发育毒性、遗传毒性、药物依赖和成瘾性等;第三篇阐述临床用药过程中,药物的毒性作用、毒理学机制、防治措施等,并做实例分析;第四篇介绍了全身用药、局部用药的毒性评价,药物致癌、致畸、致突变、成瘾性作用评价的基本原理与基本方法;第五篇阐述了药品主管部门防控药品风险政策措施,药品生产单位和使用单位在药品风险控制中的责任和义务。并对 2001 年以来国家药品不良反应监测中心发布的药品不良反应信息通报进行解读和分析。全书内容充实,资料丰富,不失为临床、教学和科研中有价值的一部参考书。可供临床药学工作者、医师、药师、新药研究工作者、药物不良反应研究和监测部门专业人员,以及医药专业的本科生、研究生、教师等参考。

