

未来药物

达卢生坦

谭初兵¹, 沈丹²

(1. 天津药物研究院 药物创新研究中心, 天津 300193; 2. 武警总医院 药剂科, 北京 100039)

1 药物概况

通用名: 达卢生坦 (darusentan)

化学名: 2-[(4,6-二甲氧基嘧啶)-2-氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸

代号: LU-135252; HMR-4005

CAS 登记号: 171714-84-4

结构见图 1。

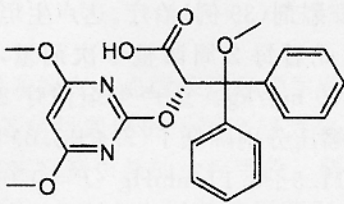


图 1 达卢生坦的结构

适应症: 顽固性高血压

目前阶段: III 期临床

研发单位: Gilead Science

2 相关背景

高血压是威胁人类健康的主要疾病之一,也是多种心脑血管疾病的高危因素。在众高血压患者中,至少有 20%~30% 病例在现有的药物治疗方案治疗下难以达到降压目标而表现为顽固性高血压^[1]。顽固性高血压是指经改善生活方式并接受包括利尿剂在内的 3 种或 3 种以上、足够剂量的不同类型的降压药物治疗 3 个月以上,血压仍不能稳定、持久地降至目标水平(140/90 mmHg)以下者^[1]。顽固性高血压通常表现为收缩压持续增高,其危险因素包括年龄、基线血压较高、肥胖、摄盐过多、慢性肾病、糖尿病、左心室肥厚等。高血压发病率的居高不下和治疗需求的日益增加使得能有效治疗顽固性高血压的新型降压药物的研发具有十分重要的意义。

内皮素-1(ET-1)是具有强力血管收缩效应的内源性活性肽,主要通过作用于 G 蛋白偶联的内皮素受体(ETR),启动下游多种信号通路而发挥作

用。已知哺乳动物中有 A 和 B 两种亚型的 ETR (ETR_A 和 ETR_B),其中 ETR_A 主要分布于血管平滑肌细胞,介导血管张力的调节和平滑肌细胞增殖等多种效应,在血管张力与血压调节中起重要作用^[2]。研究显示内皮素系统在高血压、心衰、肺动脉高压、脑血管疾病、血管重构、肿瘤等多种疾病病理生理过程中起重要作用^[2],因而以其为靶点的药物开发备受关注。

早期应用重组的人 ETR_A 对巴斯夫公司(BASF)化学库中的化合物进行高通量筛选时,得到有亲和力的先导物 LU110896 和 LU110897,对这两个化合物进行结构改造与修饰后得到包括达卢生坦在内的一系列选择性 ETR_A 拮抗剂^[3]。其中达卢生坦(LU-135252)因对 ETR_A 选择性高、口服有效且有效作用时间长而被选择进行进一步开发。

3 药物合成

以二苯甲酮为原料,在甲醇钠的作用下,与氯乙酸甲酯进行 Darzens 缩合,形成 3,3-二苯基-2,3-氧丙酸甲酯,该中间体在三氟化硼乙醚催化下醇解,生成 2-羟基-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯,后者与 2-甲磺酰-4,6-二甲氧基嘧啶缩合,经水解得到目标产物的混旋体^[3-4],再经手性分离得到光学纯的目标化合物。达卢生坦的合成见图 2。

4 药理效应

达卢生坦是高亲和力 [$K_i = (0.0178 \pm 0.055) \text{ nmol/L}$]、高选择性 (ETR_A/ETR_B 选择性为 1 159 倍) 的 ETR_A 拮抗剂^[5-6],能有效抑制 ET-1 引起的兔主动脉条收缩。给动物 ig 达卢生坦能有效降低正常大鼠和狗的血压,也能抑制 ET-1 引起的清醒大鼠的平均动脉压升高^[7]。达卢生坦 60 mg/(kg·d) ig 给药,共 8 周,能抑制高钠饮食所导致的盐敏感 Dahl 大鼠血压升高,改善阻力血管的内皮功能失调和血管重构,改善血管反应性。每天 ig 达卢生坦 50 mg/kg 1 次,共 4 周,能显著降低醋酸脱氧皮质酮模

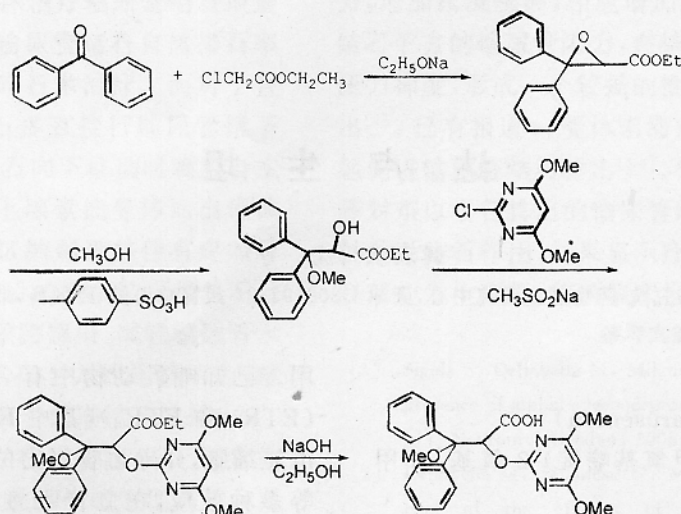


图2 达卢生坦的合成

型大鼠血压,改善胸主动脉肥大,改善动脉血管弹性,但对自发性高血压和一肾一夹高血压大鼠的血压无明显影响^[7]。达卢生坦在这些模型中的作用差别可能与各模型中ETR的表达不同有关。

大鼠左冠状动脉结扎后24 h开始ig达卢生坦60 mg/(kg·d),共4周,可有效降低右心室收缩压和肺动脉ET-1水平,但对心肌梗死面积、左室舒张末期压、左室肥厚、全身血压、心脏ET-1水平等无明显影响;而在冠状动脉结扎7 d后开始ig达卢生坦30 mg/(kg·d),共10周,则能降低全身血压和心率,限制心肌肥大的进展,改善心脏功能^[7]。达卢生坦能显著缩小缺血-再灌注小猪的心肌梗死面积,还可减少猪心肌缺血所导致的室颤和死亡^[7]。

此外,达卢生坦可有效改善野百合碱所诱导的肺动脉高压,改善因缺血、器官移植、肾大部切除、糖尿病、重度高血压等多种因素导致的急慢性肾脏功能障碍与肾衰竭^[7]。

5 临床研究

健康成年男性单次量口服达卢生坦5~150 mg后,迅速吸收入血,1 h左右达峰值。在10~100 mg/d范围内,血浆药物浓度呈剂量相关性升高,半衰期长达16~18 h^[5]。达卢生坦主要在肝脏代谢后由胆汁排泄,其1-羟基代谢产物具有生物活性,但其对达卢生坦体内效应的影响尚不清楚^[6]。

在一项前瞻性的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验(DAR-201)中,115名接受利尿剂与至少其他两种抗高血压药物治疗2周后的顽固性高血压患者(有慢性肾脏疾病或糖尿病者收缩压>130 mmHg,

其余患者收缩压>140 mmHg),随机接受达卢生坦(76例)或安慰剂(39例)治疗。达卢生坦起始剂量为10 mg/kg,此后每2周调整1次剂量,分别为50、100、150、300 mg/kg。达卢生坦治疗8周和10周后,患者收缩压分别降低了(7.4±3.0) mmHg($P=0.048$)和(11.5±3.1) mmHg($P=0.015$);治疗10周后的动态血压均值较治疗前降低了(9.2±2.2) mmHg。10周后达卢生坦治疗组和安慰剂组达到目标血压值的患者比例分别为51%、3%^[8]。

在另一项随机、双盲、安慰剂对照的平行分组临床试验(HEAT-HTN)中,392名高血压患者随机接受安慰剂或不同剂量(10、30、100 mg)的达卢生坦,每天1次,共治疗6周。主要评价终点是静息舒张压的变化。结果表明,达卢生坦10、30、100 mg治疗组患者血压分别降低6.0/3.7、7.3/4.9、11.3/8.3 mmHg,达到血压控制目标的比例分别为37.2%、38.8%、55.8%^[5-6]。该试验证实了ETR拮抗剂在高血压治疗中的可行性,也为进一步的有效性和安全性评价试验提供了参考。

评价达卢生坦治疗顽固性高血压的有效性和安全性的大规模Ⅲ期临床试验(DAR-311和DAR-312)正在进行中^[6]。这两项为期14周的试验计划分别纳入352、770名顽固性高血压患者(有慢性肾脏疾病或糖尿病者收缩压>130 mmHg,其余患者收缩压>140 mmHg),其中有770名患者参加的DAR-312试验将采用胍福新(guanfacine)作为阳性对照药。这两项试验的主要评价终点为治疗14周后收缩压和舒张压的变化,试验完成后将进行延伸试

验(DAR-311E 或 DAR-312E),以进一步考察达卢生坦长期给药(至少6个月,平均大于12月)的有效性和安全性。

6 安全性^[5-6,8]

迄今为止的研究表明,达卢生坦每日剂量在300 mg 以内有较好耐受性,87%的患者能按计划完成试验。主要不良反应有外周水肿(17%)、头痛(11%)、鼻窦炎(8%)、头晕(7%)、鼻咽炎(7%)、上呼吸道感染(5%)和胃肠炎(5%)。在高血压治疗的临床试验(HEAT-HTN 和 DAR-201)中,接受达卢生坦治疗的部分病例出现血红蛋白和红细胞压积减少,这一变化从治疗2~4周开始出现,此后趋于稳定,撤药后可恢复。达卢生坦导致贫血的确切机制尚不完全清楚,但与骨髓抑制、出血和溶血无关,而可能与其导致体液滞留致使血液稀释有关。不同于已有的 ETR 拮抗剂波生坦的是,达卢生坦对肝功能的影响很小。

7 小结

内皮素系统在心血管疾病病理生理过程中起重要作用,对其信号通路的干预有望为包括高血压在内的心血管疾病提供新的治疗手段。研究表明选择性 ETR_A 拮抗剂达卢生坦单独用药即可显著降低Ⅱ级高血压患者的血压,与其他降压药物联用亦能有效降低顽固性高血压患者的血压,增加达到目标控制血压患者的比例。达卢生坦有望成为不同于以往机制的一类新降压药物,为治疗乏药的顽固性高血压患者提供新的希望。

文 摘

牡荆果实中两个新的木脂素葡萄糖苷 [英]/Yamasaki T...//J Nat Med. -2008,62(1). -47~51

在对马鞭草科植物和天然抗氧化剂的研究过程中,检测了牡荆 *Vitex cannabifolia* Sieb et Zucc. 果实甲醇提取物,从中分得两个新的苯基二氢萘类木脂素葡萄糖苷 vitecannaside A(1)和 B(2),同时还得到6个已知的木脂素衍生物(3~8),4个已知环烯醚萜苷(9~12),3个已知黄酮类化合物(13~15)和一个已知苯基丁酮葡萄糖苷(16)。根据光谱数据和化学特征确定了它们的结构。检测了部分化合物对自由基 DPPH 的清除效果。

参考文献

- [1] Calhoun D A, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J]. Hypertension, 2008, 51(6): 1403-1419.
- [2] Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists[J]. Pharmacol Ther, 2006, 110(3):386-414.
- [3] Riechers H, Albrecht H P, Amberg W B, et al. Discovery and optimization of a novel class of orally active nonpeptidic endothelin-A receptor antagonists[J]. J Med Chem, 1996, 39(11):2123-2128.
- [4] 郭峰,陈益奇,吉民,等.选择性内皮素受体阻滞剂 darusentan 的合成[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2):172-173.
- [5] Epstein B J. Efficacy and safety of darusentan: a novel endothelin receptor antagonist [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(7):1060-1069.
- [6] Weiss R, Graybill C A, Linseman J, et al. Inhibition of endothelin-1 with darusentan: a novel antihypertensive approach for the treatment of resistant hypertension[J]. Therapy, 2008, 5(6): 739-750
- [7] Rohmeiss P, Birck R, Braun C, et al. Pharmacology of the Endothelin A Receptor Antagonist: LU 135252 [J]. Cardiovascular Drug Reviews, 1998, 16(4): 391-412.
- [8] Black H R, Bakris G L, Weber M A, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9(10):760-769.

(收稿日期 2008-10-15)

牡荆果实用甲醇在室温下提取,减压除去溶剂,所得提取物用正己烷脱脂,不溶于正己烷的部位多次用色谱技术分离,得到化合物1~16。化合物1为无定形粉末, $[\alpha]_D^{25} - 90.6^\circ(c, 0.8, MeOH)$, 分子式为 $C_{26}H_{30}O_{11}$, 结构为 (*rel*-3*R*, 4*S*)-6-羟基-4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-羟甲基-5-甲氧基-3,4-二氢-2-萘醛 3 α -*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷, 是 vitedoin (3) 的单葡萄糖苷。化合物2亦为无定形粉末, $[\alpha]_D^{25} - 139.1^\circ(c, 0.5, MeOH)$, 分子式同化合物1, 是化合物1的类似物, 结构为 (*rel*-3*R*, 4*S*)-6-羟基-4-(4-羟基-3-甲氧苯基)-3-羟甲基-7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘醛 3 α -*O*- β -*D*-