

· 未来药物 ·

盐酸替卡格雷

徐 颂, 于 鹏, 赵丽嘉, 刘永贵, 陈常青

(天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193)

Ticagrelor hydrochloride

XU Song, YU Peng, ZHAO Li-jia, LIU Yong-gui, CHEN Chang-qing

(Drug Information Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

1 药物概况

通用名: 盐酸替卡格雷 (ticagrelor hydrochloride)^[1]

化学名: (1S, 2S, 3R, 5S)-3-{7-[(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙氨基]-5-(巯丙基)-3H-[1, 2, 3]三唑[4, 5-d]嘧啶-3-基}-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1, 2-二醇盐酸盐

分子式: $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S \cdot HCl$

相对分子质量: 559.07

代号: AR-C126532、AR-C126532XX、AZD-6140、AZD6140

CAS 登记号: 377093-13-5

结构见图 1。

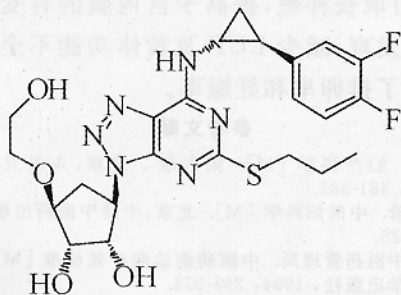


图 1 替卡格雷的结构

适应症: 急性冠脉综合征(抗血栓)^[2-3]

目前阶段: III期临床

研发单位: AstraZeneca

2 相关背景

血栓形成, 即局部血液凝块形成, 是导致心肌梗死和中风等动脉疾病以及静脉血栓栓塞性疾病(包括深部静脉血栓形成和肺栓塞)发生和患者死亡的主要原因。随着人类平均寿命的延长, 生活环境和膳食习惯的变化, 心脑血管病的发病和死亡率正逐年增高。中国是脑卒中高发国家, 每年由高血

压引致的脑血栓(主要是缺血性中风)患者多达 120 万人, 存活者中有 75% 的患者因病致残, 其中 40% 以上为重度致残, 严重地影响了生存质量。

据世界卫生组织(WHO)2007 年统计结果, 全球每年平均有 1 700 万人被心脑血管病夺走生命, 占世界总死亡人数的 30%。血栓性疾病是一种血管内腔狭窄与闭塞引发的常见心脑血管病, 通常表现为心肌梗死、脑卒中以及周围血管病变。血栓发病率高, 危害更甚。资料统计, 因血栓栓塞性疾病导致的死亡已占到全球总死亡人数的 51%, 远远超过肿瘤、传染病、呼吸系统疾病等造成的死亡。中国每年以血栓栓塞为主要表现的脑卒中和心肌梗死所导致的死亡人数为 260 万, 平均每 12 s 就死亡 1 人。目前, 临床上用于抗血栓的药物主要有抗凝血药、抗血小板药和溶栓药。

2005 年, 世界抗血栓药物市场已超过 133 亿美元, 按目前的增长幅度及部分原研药专利期满后的销售测算, 到 2011 年, 这一市场规模有望超过 180 亿美元。抗凝血药通过直接或间接影响凝血酶活性而起到抗凝血作用, 常用的抗血小板药有: 环氧化酶抑制剂、ADP(P2Y₁₂)受体拮抗剂、GP II b/III a 受体拮抗剂等。

3 药物合成^[4]

以 3, 4-二氟苯甲醛为原料, 与丙二酸反应得到 3-(3, 4-二氟苯)-2-丙烯酸, 经氯化, 与 L-薄荷醇反应后, 再环化、氯化、叠氮化后得到 (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯)环丙基氨。此化合物与由 6-氨基-2, 2-二甲基-4-氢-环戊烯[1, 3]二氧杂环戊烯-4-醇为原料经 4, 6-二羟基-2-(正丙基硫代)嘧啶成环后得到的三唑并嘧啶化合物反应后脱丙叉基保护, 得到目标化合物。替卡格雷的合成见图 2。

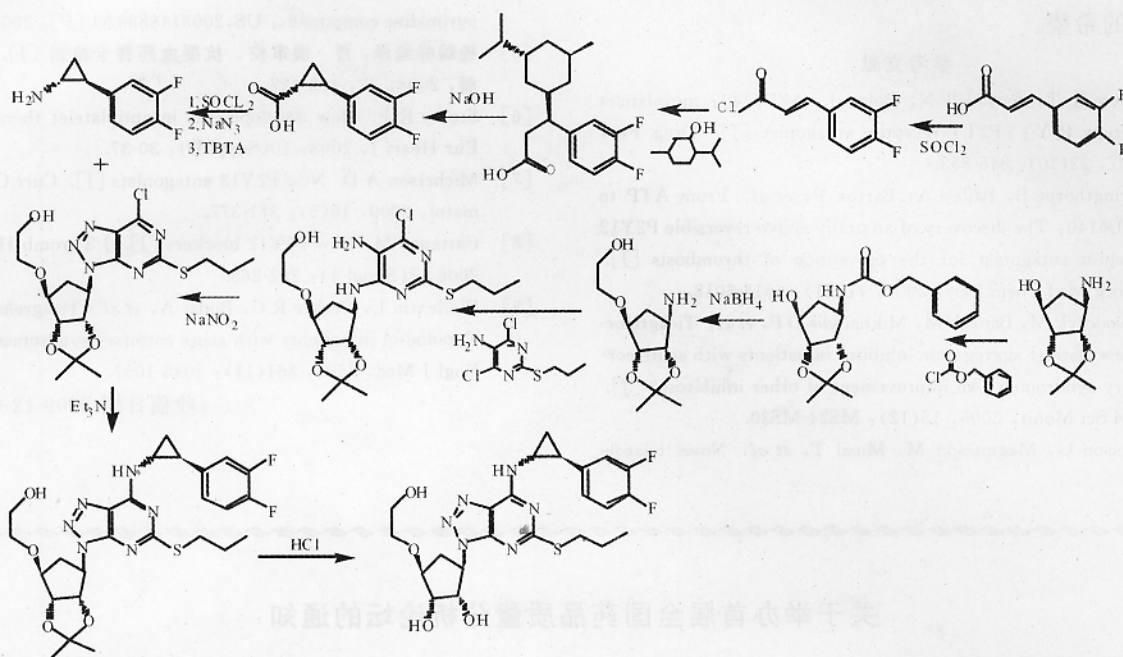


图2 替卡格雷的合成

4 药理作用

替卡格雷能可逆性地作用于血管平滑肌细胞上的嘌呤2受体(purinoreceptor 2, P2)亚型 P2Y₁₂, 不需要代谢激活, 对二磷酸腺苷(ADP)引起的血小板聚集有明显的抑制作用, 且口服使用后起效迅速, 能有效改善急性冠心病患者的症状。因为替卡格雷的抗血小板作用是可逆的, 所以对于那些需在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用^[5]。

全球第二大畅销药氯吡格雷为不可逆的噻吩并吡啶 ADP P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 非竞争选择性地与血小板膜表面 ADP 受体结合, 使与 ADP 受体相耦联的血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露, 使纤维蛋白原无法与该受体结合, 从而抑制血小板相互聚集。而替卡格雷更有效且更能完全作用于血小板受体, 在降低急性冠状动脉综合征患者的中风和心脏病风险方面优于氯吡格雷^[6-8]。

在一项有 18 624 名急性冠脉综合征患者参与的多中心双盲随机试验中, 科研人员对替卡格雷与氯吡格雷做了比较。结果在 12 个月中, 服用替卡格雷的患者死于心肌梗死、中风等心血管疾病的患者的风险要小于氯吡格雷, 也没有增加出血风险^[9]。

有关分析报告预计, 到 2017 年, 替卡格雷的全球年销售额将有可能达 15 亿美元^[5]。

5 中国专利情况

5.1 化合物专利

公告号: CN1128801, 公告日: 2003-11-26

专利题目: 新的三唑并(4,5-D)嘧啶化合物

专利摘要: 本发明提供新的三唑并(4,5-D)嘧啶化合物, 它们作为药物的用途, 含有它们的组合物和制备方法。

5.2 晶形专利

公告号: CN1432018, 公告日: 2003-07-23

专利题目: 三唑并[4,5-D]嘧啶化合物的新晶形和非晶形

专利摘要: 本发明提供化合物的新的形态, 具体地说涉及晶形和非晶形, 更具体地说涉及 4 种晶形和 1 种非晶形。本发明进一步涉及制备所述形态的方法、含有晶形和(或)非晶形的所述化合物的药用组合物以及所述形态的治疗用途。

5.3 制备专利

公告号: CN1680340, 公告日: 2005-10-12

专利题目: 新的三唑并嘧啶化合物

公告号: CN101143864, 公告日: 2008-03-19

专利题目: 三唑并嘧啶化合物

6 小结

随着中国人口的老年化, 研发新型抗血栓药物, 改善以往传统药物的有效性研究迫在眉睫, 替卡格雷是化学结构为环戊三唑磷嘧啶的第一个口服、作用可逆的 ADP 受体拮抗剂, 可直接作用于 P2Y₁₂ 受体, 无需代谢激活, 目前处于 III 期临床研究阶段, 有望超过氯吡格雷, 成为新型抗血栓药, 为血栓患者

带来新的希望。

参考文献

- [1] Owen R T, Serradell N, Bolos J. AZD6140: antiplatelet therapy P₂Y₁₂ (P2T) receptor antagonist [J]. Drug Fut, 2007, 32(10): 845-853.
- [2] Springthorpe B, Bailey A, Barton P, *et al.* From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the prevention of thrombosis [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(21): 6013-6018.
- [3] Kowalczyk M, Banach M, Mikhailidis D P, *et al.* Ticagrelor-a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(12): MS24-MS30.
- [4] Larsson U, Magnusson M, Musil T, *et al.* Novel triazole pyrimidine compounds: US,2003148888A1 [P]. 2003-08-07.
- [5] 杨臻峰编译, 晋 展审校. 抗凝血药替卡格雷 [J]. 药学进展, 2008, 32: 426-427.
- [6] Storey R F. New developments in antiplatelet therapy [J]. Eur Heart J, 2008, 10(Suppl D): 30-37.
- [7] Michelson A D. New P2Y₁₂ antagonists [J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(5): 371-377.
- [8] Cattaneo M. New P2Y₁₂ blockers [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(Suppl 1): 262-265.
- [9] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.

(收稿日期 2009-12-04)

关于举办首届全国药品质量分析论坛的通知

为了不断提高药品质量,交流药物分析技术及方法,促进药品生产工艺改进,保障公众用药安全有效。中国药学会《药物分析杂志》编辑部定于2010年3月11日~12日在河南省郑州市召开“首届全国药品质量分析论坛”。欢迎广大从事药品检验、药物分析、药品生产质量控制及相关领域人员参会交流和投稿。现将论坛有关事宜通知如下。

一、论坛主题

药品质量分析研究。

二、论坛形式

论坛将邀请专家做药品质量分析专题报告。本次会议为参会者提供充分的交流平台,与会者可参与大会报告、分会交流、壁报展览。

三、征文内容与要求

未在国内外公开发表的专项成果、研究论文、专题报告、综述评论等,内容包括:1. 化学药物、抗生素药品质量分析及研究;2. 中药、天然药物及制剂质量分析及研究;3. 生物技术药品、生化药品质量分析研究;4. 药用辅料与药品质量分析研究;5. 药物有关物质与药品质量分析研究;6. 其他有关药品质量控制研究;7. 本次论坛重点品种见附件1。

投稿请登陆《药物分析杂志》主页 www.ywfxzz.cn,点击“在线投稿”,按提示要求上传稿件。投稿方向请选择“论坛”。投稿时请留联系人电子邮箱等信息,并注意与征文投稿联系人确认。

四、时间地点及注册要求

1. 会议报到时间:2010年3月10日;
2. 会议地点:河南省郑州市嵩山饭店(暂定);
3. 会议代表注册费1200元/人;交通、食宿费自理;
5. 参会代表务必于2010年2月25日前将参会回执(附件3)传真至论坛会务组。传真:010-67012819;E-mail: ywfx@nicbbp.org.cn.

五、征文投稿联系人

中国药品生物制品检定所《药物分析杂志》编辑部 刘小帅 于宝珠

电话:010-67095201,010-67095775;传真:010-67012819;E-mail: ywfx@nicbbp.org.cn

详细内容请访问中国药品生物制品检定所网站:<http://www.nicbbp.org.cn>

中国药学会《药物分析杂志》编辑部
2010年1月12日