

· 未来药物 ·

Acolbifene

贺 星¹, 田 红¹, 于 鹏¹, 陈常青¹, 赵保琪²

(1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193; 2. 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: acolbifene

别 名: EM-652; SCH-57068

化学名: 2H-1-benzopyran-7-ol, 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-(2S)-[4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl]-, hydrochloride

CAS: 252555-01-4

分子式: $C_{29}H_{32}ClNO_4$

分子量: 457.57

结构见图 1

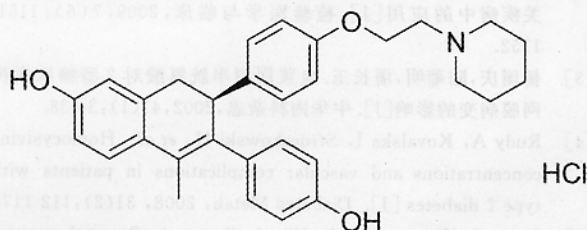


图 1 acolbifene 结构

原研公司: 加拿大 Endoceutics 公司

药理分类: 选择性雌激素受体调节剂 (SERM)

适应症: 乳腺癌

目前状态: III 期临床

2 相关背景

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一, 占女性全身各种恶性肿瘤发病率的 7%~10%, 居女性恶性肿瘤之首。全世界每年约有 120 万妇女患乳腺癌, 有 50 万妇女死于乳腺癌。据医学专家估计, 到 2010 年全球乳腺癌年新发病例数将达到 140 万。全球乳腺癌高发地区是北美和北欧, 中国不是乳腺癌的高发区, 但年均增长速度却高出高发国家 1%~2%, 以每年 3% 的速度递增。美国统计资料表明, 乳腺癌占整个癌症发病率的 15.3%, 仅次于前列腺癌, 位居第 2, 死亡率为 7.3%。在中国, 乳腺

癌占女性恶性肿瘤的 32%, 中国抗癌协会公布的数据显示乳腺癌发病率近年来一直呈上升趋势。在大城市, 乳腺癌已占妇女恶性肿瘤发病率之首, 而且发病呈现出年轻化趋势; 中国乳腺癌的死亡率也由此上升了 39.32%, 成为近年来城市中癌症死亡率上升最快的。据统计, 2000 年上海市每 10 万人中就有乳腺癌患者 56.2 人, 北京也高达 45 人。

从抗肿瘤药物市场上看, 主要分为内分泌治疗药物、化疗药物和靶向治疗药物 3 大类。在女性抗肿瘤临床药物市场中, 主要是针对乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌及子宫肌瘤等用药。主要品种有紫杉醇、多西他赛、他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、来曲唑、吉西他滨、卡培他滨、戈舍瑞林和亮丙瑞林等。有数据显示, 2007 年全球药品市场 500 种畅销药物中, 抗肿瘤药物 (尚未包括生物技术药物和肿瘤支持治疗药物) 为 268 亿美元, 比 2006 年增长了 23.57%。其中用于女性恶性肿瘤的 10 个主要药物的销售额为 115 亿美元, 占据了 43%, 较上一年同比增长 14.78%。2008 年, 这 10 个用于治疗女性恶性肿瘤的化学药物的销售额已达到了 127.23 亿美元, 同比增长了 10.19%^[1]。

3 药物合成^[2]

以放射标记的间苯二酚 (I) 为原料, 在 BF_3/Et_2O 的热甲苯溶液作用下, 与 2-(4-羟基) 醋酸 (II) 进行缩合, 得到二苯乙酮 (III), 该中间体在二氢吡喃和对甲苯磺酸 (TsOH) 的二氯甲烷溶液作用下得到双四氢吡喃醚衍生物 (IV)。中间体 IV 在哌啶热苯溶液中与 4-羟苯醛 (V) 进行环化得到二氢苯并吡喃衍生物 (VI), 该中间体与 1-(2-氯乙基) 哌啶 (VII) 在 Cs_2CO_3 热水溶液中再进行烷基化得到中间体 (VIII)。中间体 VIII 在金属锂的四氢呋喃 (THF) 溶液中使酮基发生甲基化得到叔醇衍生物 (IX), 然后

在 80 °C 的热醋酸中脱水得到外消旋混合物——甲基化苯并吡喃衍生物 (X)。最终,将衍生物 (X) 采用 (+)-CSA 光学拆分,重结晶,加 Na_2CO_3 催化得

到目标产物放射标记的苯并吡喃衍生物 (XI)。Acolbifene 的合成过程见图 2。

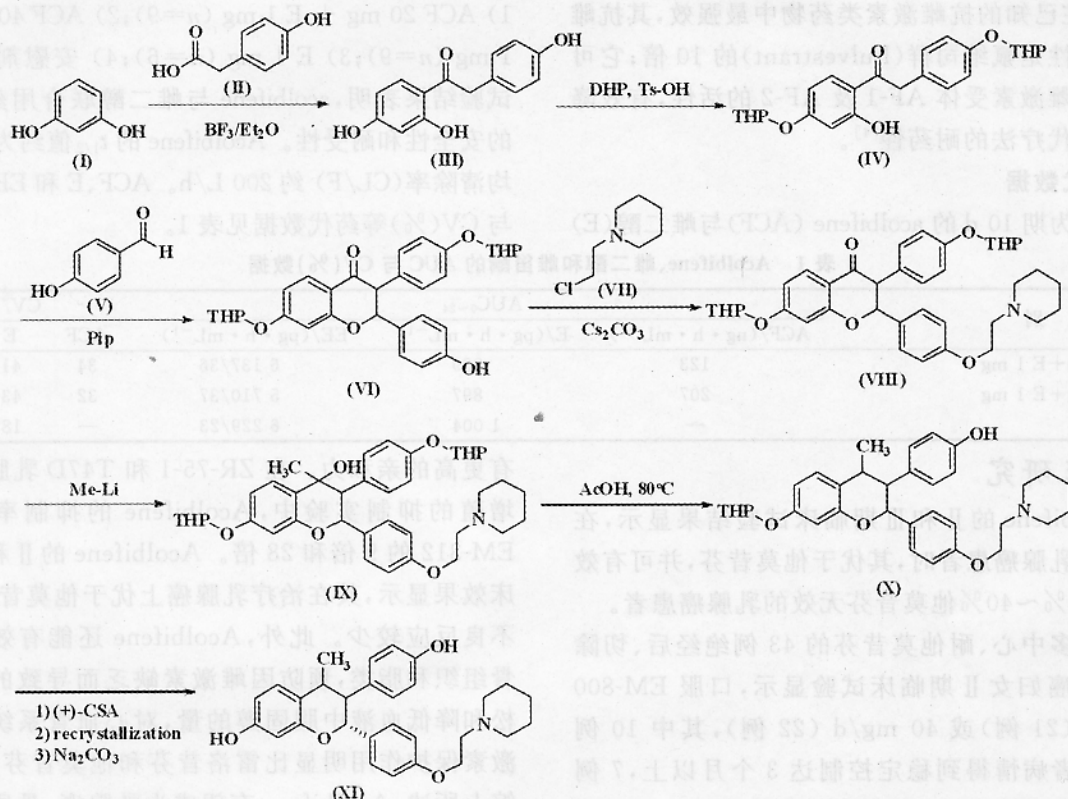


图 2 化合物 acolbifene 的合成

4 药理、药代研究

4.1 药理作用

选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM) 是一类结构多样的化合物,能在不同组织发挥雌激素激动或拮抗作用。其选择性作用机制与自身分子结构、雌激素受体、共调节蛋白以及非基因效应等多方面因素有关。近年来研究与开发出了多种非甾体类 SERM,其中包括三苯乙烯类、苯并噻吩类、吡啶类、萘类、苯并吡喃类、呋喃类、吡唑类、四环类等。SERM 是在某些组织中具有激动作用、而在另一些组织中具有拮抗作用的一类化合物,它们可避免或减少雌激素替代疗法所产生的不良反应。

在治疗乳腺癌方面,作为第一代 SERM 的他莫昔芬不仅能有效地治疗雌激素受体 (ER) 阳性的乳腺癌,而且还可作为乳腺癌化学预防用药,但由于 1980 年中期发现它具有致子宫内膜癌的可能缺陷,人们将焦点转移到了第二代 SERM——雷洛昔芬。雷洛昔芬能降低 50%~70% 绝经后妇女患乳腺癌

的可能,与他莫昔芬有相同化学预防乳腺癌效价。雷洛昔芬由于没有他莫昔芬会增加子宫内膜癌风险的副作用,而被评价为比他莫昔芬更好的治疗和预防乳腺癌的 SERM。Acolbifene (EM-652) 属于苯并吡喃类、第四代 SERM,在血管内皮细胞表现出典型的雌激素样作用,可以刺激一氧化氮 (NO) 合成,其加速 NO 的合成依赖于 MAPK 和 PI3K 通路的非基因活性。Acolbifene 具有显著的 ER 结合活性,其对 ZR-75-1 人乳腺癌细胞中雌二醇诱导的细胞增殖的 IC_{50} 为 0.11 nmol/L,还可诱导 S30 乳腺癌细胞株 DNA 损伤。

在另一项体外 ZR-75-1 乳腺癌异种移植切除卵巢鼠模型实验中,acolbifene 没有显示出肿瘤生长激动作用,而在抑制雌甾酮刺激肿瘤生长作用上要优于他莫昔芬、托瑞米芬、艾多昔芬、GW-5638 和雷洛昔芬,其肿瘤完全消退率达 65%^[3]。

EM-800 是由美国先灵葆雅公司研发的一种口服有效的、纯抗雌激素药物,属于苯并吡喃类化合物,目前处于 III 期临床阶段,用于治疗耐他莫昔芬的

晚期乳腺癌。EM-800 是 acolbifene 的前药,口服吸收后,转化为活性代谢物 acolbifene。对携有人乳腺和子宫肿瘤细胞的裸鼠进行的体内及体外实验显示,本品在已知的抗雌激素类药物中最强效,其抗雌激素的活性是氟维司群(Fulvestrant)的 10 倍;它可同时阻断雌激素受体 AF-1 及 AF-2 的活性,有效降低激素替代疗法的耐药性^[4]。

4.2 药代数据

一项为期 10 d 的 acolbifene (ACF)与雌二醇(E)

表 1 Acolbifene、雌二醇和雌甾酮的 AUC 与 CV(%)数据

组 别	AUC ₀₋₂₄			CV/%		
	ACF/(ng·h·mL ⁻¹)	E/(pg·h·mL ⁻¹)	EE/(pg·h·mL ⁻¹)	ACF	E	EE
ACF 20 mg+E 1 mg	123	939	6 137/36	34	41	36
ACF 40 mg+E 1 mg	207	897	5 710/37	32	43	37
E 1 mg	—	1 004	6 229/23	—	18	23

5 临床研究

Acolbifene 的Ⅱ和Ⅲ期临床试验结果显示,在治疗晚期乳腺癌患者时,其优于他莫昔芬,并可有效地治疗 30%~40%他莫昔芬无效的乳腺癌患者。

一项多中心、耐他莫昔芬的 43 例绝经后、切除卵巢乳腺癌妇女Ⅱ期临床试验显示,口服 EM-800 20 mg/d (21 例)或 40 mg/d (22 例),其中 10 例 (23%)患者病情得到稳定控制达 3 个月以上,7 例 (16%)患者病情得到稳定控制达 6 个月以上。结果显示,EM-800 具有良好的耐受性,并且没有显著的不良反应事件发生^[6]。

6 小结

目前乳腺癌已成为危害全球妇女健康的首要因素,并且随着社会压力和生活节奏的不断加大与加快,患病率呈逐年上升趋势。SERM 是一系列结构各异的化合物,能与 ER 结合,依据靶组织和激素的内环境不同,表现出雌激素激动剂和(或)雌激素拮抗剂的作用,可用于治疗绝经妇女与雌激素水平有关的一系列疾病。Acolbifene 属于第四代 SERM,其与纯抗雌激素药物 Fulvestrant 在边链与母环的连接位置上比较相似,但 Acolbifene 的抗雌激素边链与 ER α 的 Asp351 发生相互作用,ER 中突变的 D351Y 可以将 Acolbifene 转变成一种具有雌激素活性的复合物,而对 Fulvestrant 却无影响。Acolbifene 是纯 S 对映体,较其 R 对映体对雌激素受体

联合用药的三盲、平行Ⅰ期临床研究,用于评估 acolbifene、雌二醇和雌甾酮(EE) 稳态药代动力学参数^[5]。将 30 名健康受试者随机分为 4 组(每日给药 1 次): 1) ACF 20 mg + E 1 mg ($n=9$); 2) ACF 40 mg + E 1 mg ($n=9$); 3) E 1 mg ($n=6$); 4) 安慰剂($n=6$)。试验结果表明,acolbifene 与雌二醇联合用药有良好的安全性和耐受性。Acolbifene 的 $t_{1/2}$ 值约为 18 h,平均清除率(CL/F) 约 200 L/h。ACF、E 和 EE 的 AUC 与 CV(%)等药代数据见表 1。

有更高的亲和力。在 ZR-75-1 和 T47D 乳腺癌细胞增殖的抑制实验中,Acolbifene 的抑制率分别是 EM-312 的 9 倍和 28 倍。Acolbifene 的Ⅱ和Ⅲ期临床效果显示,其在治疗乳腺癌上优于他莫昔芬,而且不良反应较少。此外,Acolbifene 还能有效作用于骨组织和脂类,预防因雌激素缺乏而导致的骨质疏松和降低血液中胆固醇的量,对心血管系统的类雌激素保护作用明显比雷洛昔芬和他莫昔芬更有效。综上所述,Acolbifene 有望成为乳腺癌、骨质疏松及降血脂治疗药物中的一颗新星。

参考文献

- [1] 蔡德山. 妇科癌症十大克星[N]. 医药经济报, 2009-03-12 (8).
- [2] Sanceau J-Y, Labrie F, Gauthier S. Synthesis of ¹⁴C-labelled EM-800 (SCH 57050) and EM-652 · HCl (SCH 57068 · HCl, acolbifene), pure selective estrogen receptor modulators [J]. J Label Comp Radiopharm, 2004, 47(11): 741-752.
- [3] Labrie F, Champagne P, Labrie C, et al. Activity and safety of the antiestrogen EM-800, the orally active precursor of acolbifene, in tamoxifen-resistant breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 864-871.
- [4] Suprabhat R, Suprabhat S. The potent triarylethylene pharmacophore [J]. Drugs Fut, 2004, 29(2): 185-203.
- [5] Reyderman L, Statkevich P, Cutler D L, et al. Rising multiple dose pharmacokinetics of acolbifene in combination with estradiol [OL]. [2009-12-10]. http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2002/AAPS2002-002345.PDF.
- [6] Roy J, Couillard S, Gutman M, et al. A novel pure SEMR achieves complete regression of the majority of human breast cancer tumors in nude mice [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 81(3): 223-229.

(收稿日期 2009-12-15)