

• 未来药物 •

Selexipag

刘永贵, 赵丽嘉, 肖桂芝, 贺 星

(天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193)

1 药物概况

英文名: Selexipag

别名: NS-304, ACT-293987, MRE-269 prodrug

化学名: 2-[4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基]-N-(甲基磺酰基)乙酰胺

CAS: 475086-01-2

分子式: $C_{26}H_{32}N_4O_4S$

相对分子质量: 496.6

结构见图 1。

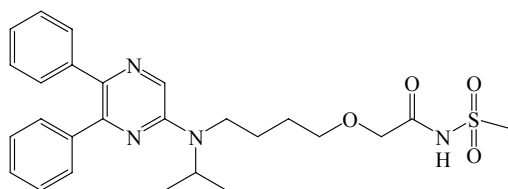


图 1 Selexipag 的结构

原研公司: 日本新药株式会社

特许公司: 瑞士 Actelion Pharmaceuticals 公司

药理分类: 前列环素 (PGI_2) 受体激动剂

适应症: 肺动脉高压症、慢性血栓性肺高压症、动脉粥样硬化

给药途径: 口服

目前研发阶段: 日本 II 期临床试验(慢性血栓性肺高压症), 日本 II 期临床试验筹备阶段和瑞士 III 期临床试验(肺动脉高压症), 临床前研究(动脉粥样硬化)。

2 相关背景

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是以肺小动脉的血管痉挛、内膜增生和重构为主要特征的一种疾病。肺小动脉的血管增生和重构导致肺血管阻力进行性增加, 最终引起右心功能衰竭, 直至死亡。PAH 已列常见心血管疾病第三位, 患病率仅次于高血压和冠心病, 已成为严重威胁人类身心健康的公共卫生保健问题, 于 2006 年被世界卫生组织列入世界重大慢性疾病监测范围。1992 年, 首个具有靶向治疗作用的药物依前列醇 (Epopro-

stenol) 问世, 挽救了许多危重的 PAH 患者, 目前仍是治疗重症 PAH 的首选用药。但依前列醇的价格昂贵, 需要中心静脉置管持续泵入给药, 最严重的不良反应通常发生在药物传输系统, 介入相关性败血症的发生率每名患者 0.1~0.6 次/年, 泵的失效或导管移位所致中断给药可引起致命性后果。

PGI_2 是生物体内由花生四烯酸经前列腺素 H_2 (prostaglandin H_2 , PGH_2) 产生的物质, 是重要的血管内皮舒张因子, 其通过刺激磷酸腺苷的生成引起肺血管平滑肌舒张并抑制平滑肌的生长, 同时有强大的抗血小板聚集作用^[1]。 PGI_2 有抑制血管平滑肌细胞和肺成纤维细胞合成胶原的作用^[2]。 PGI_2 缺乏可引起肺动脉高压。但是, PGI_2 生物半衰期非常短, 且目的作用与其他作用很难分开, 所以易产生不良反应。为此, 药物研发人员一直致力于开发不具有 PGI_2 骨架、对 PGI_2 受体具有良好亲和性、化学稳定性良好的长效、低不良反应的 PGI_2 受体激动剂。

Selexipag 是日本新药株式会社发现、合成的新型口服长效 PGI_2 受体激动剂, 其活性成分在血液中维持时间长, 具有强效性和选择性 PGI_2 受体激动作用。本品作为 PHA 治疗药物已获欧洲医药评价署 (EMA) 罕见病药物 (orphan drug) 认定。日本新药株式会社已在英国完成 Selexipag 的 I 期临床评估, 针对肺动脉高压症的 II 期临床项目也于 2007 年底在欧洲启动。2008 年 4 月, 瑞士 Actelion Pharmaceuticals 公司 (以下简称 Actelion 公司) 与日本新药株式会社签订特许协议, 接续后者在欧洲进行的本品 II a 期临床试验, 负责此药在日本以外的全球范围开发、推广及上市。2009 年 12 月, 开始了以肺动脉高压症为对象的 III 期临床试验。

3 药物合成^[3-4]

在氢气保护下, 4-氨基-1-丁醇 (I) 和二氧化铂在丙酮、乙醇溶剂中于室温反应得到 4-(异丙基氨基)-1-丁醇 (II), 中间体 II 和 2-氯-5,6-二苯基吡嗪 (III) 加热反应得到 4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基氨基)-1-丁醇 (IV)。化合物 IV 和

叔-丁基溴乙酸盐在混有氢氧化钾的水溶液和甲苯溶剂中反应,经后处理得到{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基}乙酸(V),最后化合物V与1,1'-二羰基咪唑(CDI)在氩气保护下以四氢呋喃(THF)为溶剂反应一段时间后,再加入甲基磺胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)继续反应,经后处理得到目标化合物2-{4-[(5,6-二苯基吡嗪-2-基)(异丙基)氨基]丁氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺(VI)。Selexipag的合成路线见图2。

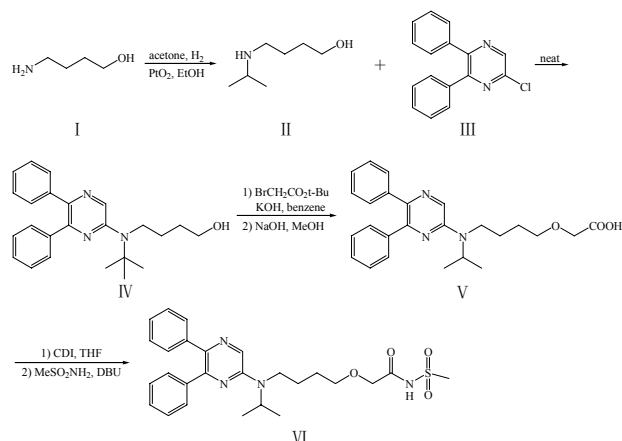


图2 Selexipag的合成

4 药理作用

Selexipag是由Keiichi等^[5]合成的一个新的二苯基吡嗪衍生物,其体内活性形式为MRE-269({4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid)。MRE-269对人PGI₂受体的抑制常量(K_i)为20 nmol/L,而对其他前列腺素类受体的K_i>2.6 μmol/L。给大鼠和犬分别ig Selexipag后,MRE-269血药浓度接近峰值时间在8 h以上,且Selexipag长时间增加大鼠股皮血流量(femoral skin blood flow, FSBF)而不影响血流动力学。这些研究表明,Selexipag在活体内起到长效PGI₂受体激动剂的作用,其持续的血管舒张作用并未因反复给药而减弱,表明其不太可能导致大鼠的PGI₂受体严重脱敏。一项以男性健康志愿者为对象的药动学研究表明,口服微小剂量(100 μg) Selexipag,在体内Selexipag被转化为MRE-269,且MRE-269的血液消除半衰期长达7.9 h,明显优于贝拉普罗(Beraprost)。MRE-269出色的药动学表现可以克服PGI₂化学性不稳定、生物半衰期非常短等所导致的诸多问题。在野百合碱诱发的肺动脉高压大鼠模型实验中,Selexipag改善了血管内部异常、肺动

脉壁肥厚、右心室肥大,提高了右心室收缩压,以及个体存活率。

MRE-269对PGI₂受体的选择性高于前列环素类似物贝拉普罗和伊洛前列素(Iloprost),二者都对EP₃受体具有高亲和力。贝拉普罗和伊洛前列素同时具有PGI₂受体和EP₃受体双重激动作用,对PGI₂受体的激动作用产生血管舒张,而对EP₃受体的激动作用产生血管收缩,对PGI₂受体的激动作用要强于对EP₃受体的。为了研究一些PGI₂激动剂在肺动脉血管舒张作用中的受体选择性,Keiichi等^[6]用大鼠模型对这些PGI₂激动剂进行应答反应评估。结果显示,MRE-269诱导肺动脉和肺小动脉血管舒张的效果相同,而贝拉普罗和伊洛前列素对肺小动脉的血管舒张效果弱于对肺大动脉的;EP₃激动剂硫前列酮诱导肺小动脉和肺大动脉血管收缩,EP₃拮抗剂减弱血管收缩;贝拉普罗呈现EP₃激动作用并诱导肺大动脉和肺小动脉血管收缩,而EP₃拮抗剂则抑制这种血管收缩,同时增强了贝拉普罗和伊洛前列素诱导肺小动脉血管舒张的作用。这些现象提示具有EP₃激动作用特性的贝拉普罗和伊洛前列素影响了其对肺小动脉血管的舒张。此外,内皮组织再生显著削弱贝拉普罗诱导的血管舒张,而对MRE-269和伊洛前列素的影响则不明显;而且,与未处理大鼠相比,贝拉普罗和伊洛前列素对野百合碱处理大鼠的肺大动脉血管舒张效果更差。

5 临床研究

日本新药株式会社已在英国完成Selexipag的I期临床评估,本品一次给药600 μg显现出良好的耐受性^[7]。2010年4月,日本新药株式会社与Actelion公司开始共同实施以慢性血栓性肺高压症患者为对象的II期临床试验,且以肺动脉高压症患者为对象的II期临床研究也在筹备中。

2008年,瑞士Actelion公司接手日本新药株式会社在欧洲进行的本品IIa期临床试验。在2010年5月14日—19日召开的美国胸科学会2010年度国际会议上,瑞士Actelion公司公布了一项对照、双盲II期临床试验结果,43例患者按3:1比例随机接受Selexipag或对照品治疗。结果显示,Selexipag组患者的肺循环血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)显著降低,具有统计学意义;而且患者6 min步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)的测试结果也令人满意。Selexipag

表现出良好的耐受性和安全性。对此,医学药理学博士 Simonneau 教授^[8]评价说,这些 II 期临床结果非常令人满意,为本品作为 PGI₂ 受体激动剂进入临床 III 期试验提供了理论依据。

2009 年 12 月,Actelion 公司以肺动脉高压症患者为对象,拟进行一项多中心、双盲、对照临床 III 期试验 NCT01106014 (AC-065A302),用临床恶化时间 (TTCW)、6MWD 和 Borg dyspnea index 等指标,研究、评估 Selexipag 的安全性和有效性,目前正在招募试验患者,预计该试验将于 2013 年 8 月完成^[9]。Actelion 公司还将针对 AC-065A302 双盲试验中肺动脉高压病人进行一项长期、开放标签的 III 期临床试验 NCT01112306 (AC-065A303),旨在评价 Selexipag 的安全性和耐受性,目前正在招募试验患者,预计该试验将于 2015 年 2 月完成^[10]。

6 小结

PGI₂ 受体激动剂是目前治疗 PHA 的主要药物,但现有的 PGI₂ 受体激动剂的半衰期较短,多次给药会导致血药浓度不稳,使其应用受到限制,而 Selexipag 的出现很可能改善 PHA 的治疗。Selexipag 是一个口服、长效的 PGI₂ 受体激动剂的前体药物,它在体内转换成活性形式 MRE-269,后者延长了其半衰期,对 PGI₂ 受体具有高选择性,且对肺大动脉和肺小动脉产生的舒张效果相近,不受血管内皮细胞更替再生的影响。目前正积极开展 Selexipag 的 III 期临床试验,其令人满意的 II 期临床试验结果提示它将是一个很有希望的治疗血管疾病,尤其是肺动脉高压和闭塞性动脉硬化的候选药物。Selexipag 为 PHA 治疗带来了新的希望。

参考文献

- [1] Hoshikawa Y, Voelkel N F, Gesell T L, *et al.* Prostacyclin receptor dependent modulation of pulmonary vascular remodeling [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (2): 314-318.
- [2] Tuder R M, Cool C D, Geraci M W, *et al.* Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe

pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159 (6): 1925-1932.

- [3] Tetsuo A, Taisuke H, Yukiteru S, *et al.* Structure-activity studies on diphenylpyrazine derivatives: A novel class of prostacyclin receptor agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15 (21): 6692-6704.
- [4] 浅木哲夫, 洪本泰介, 桑野敬市. 杂环衍生物及医药品: 中国, 02808977[P]. 2004-07-28.
- [5] Keiichi K, Asami H, Tetsuo A, *et al.* 2-{4-[(5, 6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322 (3): 1181-1188.
- [6] Keiichi K, Asami H, Kumiko N, *et al.* A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326 (3): 691-699.
- [7] Informa UK Ltd. Selexipag//Pharmaprojects V5 [DB/OL]. [2010-09-29]. <http://pharma.vicp.net/MenuFrame.aspx>.
- [8] Actelion Pharma. Actelion announces presentation of positive phase II results with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension at the American Thoracic Society 2010 International Conference [DB/OL]. (2010-05-17) [2010-09-16]. <http://www.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1416340>.
- [9] Actelion Pharma. NCT01106014//ACT-293987 in pulmonary arterial hypertension [DB/OL]. (2010-04-02) [2010-09-16]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106014>.
- [10] Actelion Pharma. NCT01112306//ACT-293987 in pulmonary arterial hypertension [DB/OL]. (2010-04-08) [2010-09-16]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01112306>.

(收稿日期 2010-09-30)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅