

• 未来药物 •

Riociguat

蔡亲福

广州旭芳医药开发有限公司, 广东 广州 510176

摘要: 肺高压是一种进行性、致死性疾病, 其特征是肺动脉压升高, 导致血管重构、右心肥大和心衰。研究表明, 肺高压与内源性血管扩张剂 NO 的产生受损有关。Riociguat 是首个新一类可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 激动剂, 它直接刺激 sGC, 增强其对低水平 NO 的敏感度。目前应用本品对肺动脉高压 (PAH) 患者进行 III 期临床、对慢性血栓栓塞性肺高压 (CTEPH) 患者进行 II 期临床研究, 表明疗效好, 易耐受, 不良反应轻微。

关键词: Riociguat; 鸟苷酸环化酶激动剂; 临床研究; 肺动脉高压; 慢性血栓栓塞性肺高压

中图分类号: R972.9 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)02-0149-04

Riociguat

CAI Qin-fu

Guangzhou Sunny Pharma Co. Ltd., Guangzhou 510176, China

Abstract: Pulmonary hypertension is a debilitating and fatal disease, which is characterized by elevated pulmonary arterial pressure causing vascular remodeling, right heart hypertrophy and heart failure, and is associated with impaired production of the endogenous vasodilator nitric oxide (NO). Riociguat is the first-in-class drug of soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators which stimulates directly the sGC and increases its sensitivity to low NO levels. Recently, a phase III trial in pulmonary arterial hypertension (PAH) cases and phase II trials in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are underway. The drug shows good efficacy and is well tolerated with slight adverse reactions.

Key words: Riociguat; guanylate cyclase stimulators; clinic study; pulmonary arterial hypertension (PAH); chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

1 药物概况

通用名: Riociguat

化学名: methyl-*N*-[4,6-diamino-2-[1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl]-*N*-methyl-carbaminate

别名: BAY 63-2521

CAS: 625115-55-1

分子式: $C_{20}H_{19}FN_8O_2$

相对分子质量: 422.424

原研公司: 德国 Bayer 公司

药理分类: 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂

适应症: 慢性血栓栓塞性肺高压 (CTEPH) 和肺动脉高压 (PAH)

目前研发阶段: III 期临床 (肺动脉高压); II

期临床 (慢性血栓栓塞性肺高压)

结构见图 1。

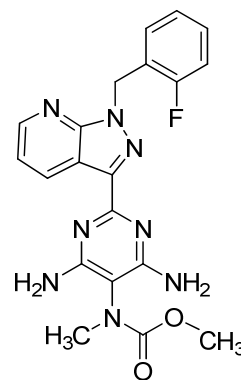


图 1 Riociguat 的结构

Fig. 1 Chemical structure of Riociguat

收稿日期: 2010-12-22

作者简介: 蔡亲福 (1943—), 男, 副译审, 1978—1995 年在广州医药工业研究所工作, 1995 年至今在广州市旭芳医药开发有限公司从事外国药品研究、进口药品的外文资料翻译与申报资料编写、相关药品上市后的文献支持等工作。E-mail: caiqinfu@163.com

2 相关背景

PAH 是肺高压的一种类型。肺高压以肺血管阻力增大、肺动脉压升高, 导致血管重构、右心负荷增大甚至心脏衰竭为特征, 可由多种心、肺或肺血管疾病引起。WHO 把肺高压分为 5 类: PAH、CTEPH、伴发左心室病的肺高压、伴发肺病和(或)低氧血症的肺高压(包括伴发慢性阻塞性肺病的肺高压、伴发间质性肺病的肺高压), 以及上述类型之外的混杂型肺高压。

PAH 是一种进行性疾病, 病因复杂, 预后极差。2003 年, 在世界肺动脉高压会议上对肺高压的定义是: 平均肺动脉压(MPAP)在静息时 ≥ 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 在运动时为 30 mmHg 即为肺高压。特发性 PAH 虽不多见, 但是人们越来越认识到它与其他某些疾病, 如艾滋病、硬皮病和镰状细胞病相关。PAH 是由于一系列信息传导因子异常而引起, 可导致肺血管收缩, 并发血管重构、丛状病变和在位血栓形成, 血管收缩内皮素的表达增强, 血管扩张物(如前列环素和 NO)的产生减少。在健康者体内, 内皮细胞衍生的 NO 作用于平滑肌细胞, 通过激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC), 致第二信使环鸟苷单磷酸 cGMP 的产生增加, 从而使血管扩张^[1]。PAH 确诊后如未经治疗, 患者平均存活期为 2.8 年。目前治疗该病方法有限, 患者的生存率较低。已上市的 PAH 治疗剂——磷酸二酯酶抑制剂(如西地那非), 抑制 cGMP 的降解, 从而使 cGMP 水平升高。但是, 这类药物在通路开始依赖 NO 的输入, 而当 NO 处于低水平时其疗效可能有限, 这对于 PAH 治疗的影响是至关重要的。人们发现, PAH 患者肺内的内皮型 NO 合酶的表达比健康者低。一项小规模临床研究提示, 很大一部分 PAH 患者不能得益于西地那非治疗, 确诊后应用这些治疗剂, 患者的平均存活期仅为 5~6 年^[2]。

CTEPH 是严重肺高压的主要病因, 以肺动脉腔内血栓形成和纤维性闭塞为特征, 后果是肺部血管阻力增大, 从而导致肺高压和右心衰。CTEPH 确诊后的患者的存活期平均为 6.8 年, 生存期随动脉压的升高而缩短。最近发现, 脾切除、脑积水治疗性脑室分流、永久性静脉内中心埋线、炎症性肠道病和骨髓炎等, 均与 CTEPH 的发生有关^[3]。目前被批准上市的治疗剂只是针对 PAH。

3 药物合成^[2]

在乙醇回流中, 用水合肼处理 2-氟苄基溴化物

(1), 得 2-氟苄基肼(2); 化合物 2 在三氟乙酸(TFA)中, 通过二噁烷回流与氰基丙酮酸乙酯钠盐(3)[在 NaOEt 的介导下, 用乙腈与二乙基草酸盐(4)反应得到]进行环合, 得 5-氨基吡啶衍生物(5); 化合物 5 在 TFA 中, 通过二噁烷回流与 3-二甲氨基基丙烯醛(6)缩合, 得吡啶并[3,4-b]吡啶衍生物(7); 化合物 7 与甲醇氨发生酰胺化, 得酰胺(8); 化合物 8 在四氢呋喃(THF)溶液中, 与吡啶和三氟醋酐反应得到腈(9), 用 NaOMe 的甲醇液对化合物 9 进行甲醇分解, 得到甲基亚胺酸酯(10); 化合物 10 未经分离, 在冰醋酸存在下与甲醇回流, 经 NH₄Cl 氨基化, 得羧基咪(11); 化合物 11 在二甲基甲酰胺(DMF)溶液中, 通过 NaOMe 与苯偶氮基丙二腈(12)于 110 °C 偶联, 得二胺(13); 化合物 13 在 H₂O-DMF 溶液中, 通过阮来镍于 62 °C 与 H₂ 发生还原反应, 得三胺(14); 化合物 14 与氯甲酸甲酯(15)的吡啶溶液发生酰化反应, 得氨基甲酸酯(16); 化合物 16 在氢化钠和碘甲烷的 DMF 溶液中, 或在六甲基二硅基胺基锂(LiHMDS)的 THF 溶液中, 发生 N-甲基化反应, 得目标化合物 Riociguat。Riociguat 的合成见图 2。

4 药理与药动学研究

4.1 药理研究

肺高压与内源性血管扩张剂 NO 的产生受损有关。NO 调节 sGC 的活性, 从而松弛血管壁肌, 降低肺动脉压, 减轻心脏负担。Riociguat 的作用靶点即为内源性血管扩张剂 NO 受体——sGC。Riociguat 通过双重作用模式刺激内源性 sGC: 一是增强 sGC 对于 NO 的敏感度, 二是当 NO 缺少或水平低时则直接刺激 sGC。后者可避免像有机硝酸盐和 NO 的其他供体的缺点, 如与其他生物分子的非特异性相互作用^[1]。在体外试验中, Riociguat 浓度为 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 时, 刺激 sGC 的活性, 使其活性增至 73 倍, 并呈浓度相关; 本品与 NO 供体二乙胺有协同作用, 使 sGC 活性增至 112 倍。本品能够降低 PH 动物模型肺动脉压, 部分逆转心肌肥厚和血管重塑^[3]。

4.2 药动学研究

一项 I 期临床研究显示, Riociguat 吸收迅速, 单剂量 1 mg 时的 t_{max} 、 C_{max} 和 $t_{1/2}$ 的平均值分别为 0.75 h、59.4 $\mu\text{g/L}$ 、9.95 h, 1.5 mg 时的分别为 0.50 h、119.4 $\mu\text{g/L}$ 、11.65 h。平均消除半衰期为 5~10 h^[1,4]。本品血药浓度的个体差异大, 表明在临床使用中需对个体进行剂量调整。

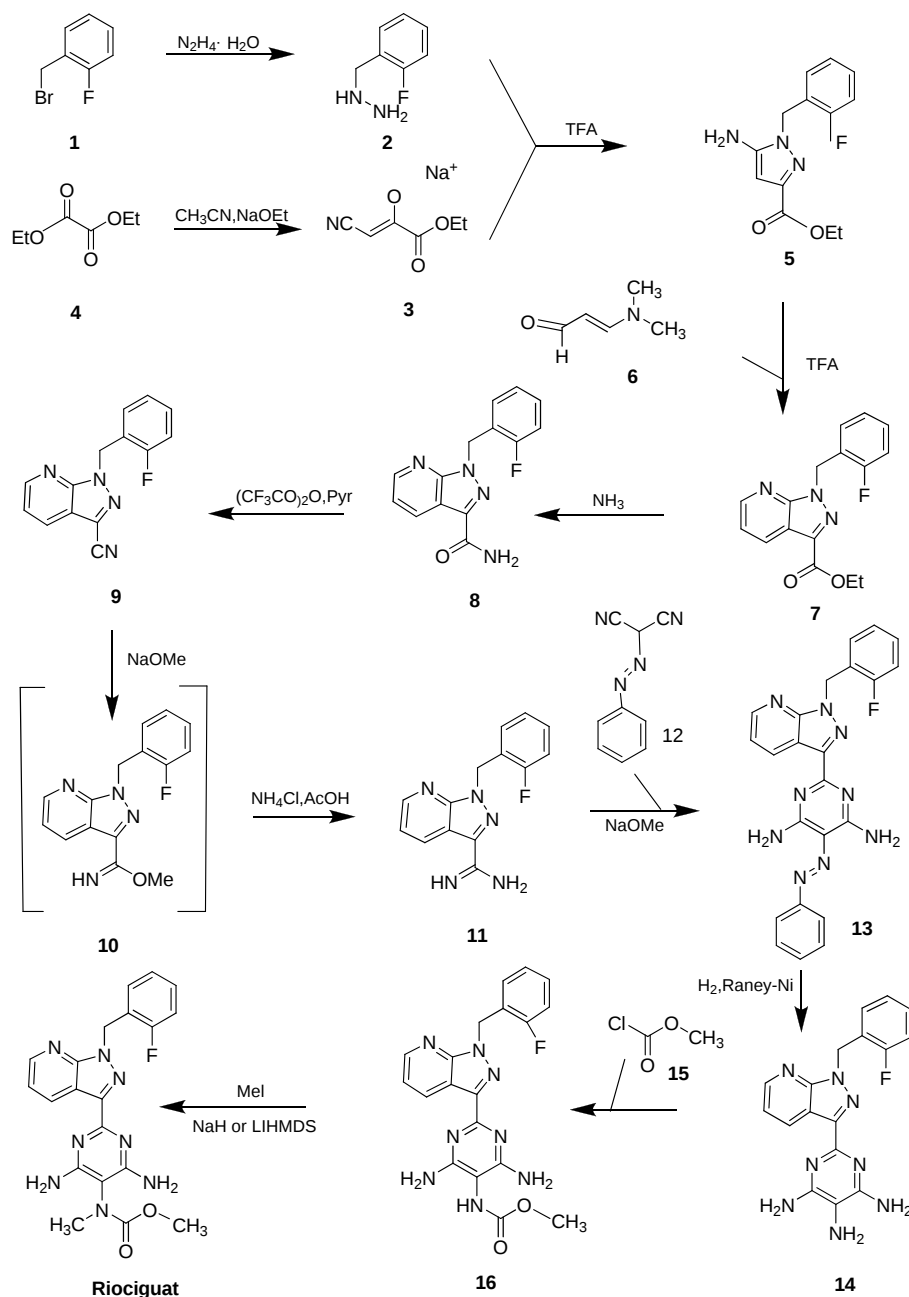


图2 Riociguat的合成

Fig. 2 Synthesis of Riociguat

5 临床研究

Riociguat 是有效治疗 PAH 和 CTEPH 的口服制剂。在一项公开标签、非对照性 II 期临床试验中, 纳入 75 例成年患者 (42 例 CTEPH 患者和 33 例 PAH 患者, 病情属 WHO 功能 II 或 III 级), 以评价 Riociguat 的安全性、耐受性及其对患者血液动力学、行走的运动能力和功能分类的影响^[1]。Riociguat 每日口服 3 次, 疗程 12 周, 每隔 2 周递增剂量 (从每日 3 次、每次 1.0 mg 递增至每日 3 次、每次 2.5

mg)。结果显示, 患者的肺血管阻力从基线值的 709 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ 下降到 215 $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$; CTEPH 患者和 PAH 患者的步行距离分别在 390、337 m 基础上增加了 55、57 m; 心输出量从基线值的 (4.3 ± 1.4) L/min 增加到 (5.6 ± 1.8) L/min。本品 1、2.5 mg 使患者平均动脉压、肺血管阻力、收缩压 (SPB) 和系统性血管阻力 (SVR) 明显下降的程度相似, 只是在 2.5 mg 剂量组观察到患者心率明显增加。本品对 PAH 或 cTEPH 患者的疗效相似, 增加心脏指数的

作用明显,均优于 NO (由于给药技术问题,长期使用 NO 受到限制,而中断或停止 NO 的吸入,会发生致命性肺高压反弹)。本品的血药浓度,与平均动脉压、SBP、肺血管阻力和 SVR 的下降明显相关^[5]。本品 1.0、2.5 mg 虽引起强烈的血管扩张作用,但均未损害气体交换或换气-灌注的匹配^[1]。

75 例中完成 II 期临床研究的 68 例(CTEPH 病人 41 例、PAH 病人 27 例),被纳入多中心、公开标签、无对照的 II 期扩大研究^[6]。结果显示,12 周内患者 6 min 步行距离改善的疗效持续 15 个月,且本品耐受性好。此外,这项试验对其他类型 PAH (如伴间质性肺病的肺高压)的研究正在进行中,首批研究结果将在 2011 年公布^[7]。III 期多中心临床研究包括大规模的随机、双盲、安慰剂对照的关键试验,即 CHEST (慢性血栓性肺高压 sGC 激动剂试验)-1 和 PATENT (肺动脉高压 sGC 激动剂试验)-1,以及公开标签的扩大试验(CHEST-2 和 PATENT -2)。CHEST-1 试验评价不宜手术的 CTEPH 患者或手术后复发或持续性肺高压患者口服 Riociguat 的疗效和安全性。完成 CHEST-1 试验的患者将进入 CHEST-2,这是一项长期、多中心国际研究,旨在观察本品对 CTEPH 患者疗效的持久性和长期安全性。

6 安全性^[1]

在一项对 PAH、CTEPH 和间质性肺部相关性肺高压患者的急性血液动力学研究中,当本品剂量递增至 5 mg 时,一例患者发生无症状低血压,因此以后试验用量未超过 2.5 mg;而剂量 $\leq$ 2.5 mg 时,肺高压患者不良反应发生率与安慰剂组相比无显著差异。在另一项为期 12 周的多中心、公开标签、非对照 II 期研究中,42 例(56%) PHA 患者服用本品后出现消化不良、头痛和低血压等不良反应。在与吸入 NO 对照的临床试验中,Riociguat 不良反应轻微,在 Riociguat 剂量递增阶段(0.5 mg $\rightarrow$ 2

mg),与药物可能有关的不良反应有脸部潮红;在单剂量用药时,与药物可能有关的不良反应有头晕和鼻充血。因此,使用本品是安全的。

7 结语

CTEPH 和 PAH,特别是与高血压相关的老年性 PAH,发病率呈升高趋势,引起药物研究者和临床医师的密切关注。Riociguat 直接作用于内源性血管扩张剂 NO,疗效比同类药好,且不良反应轻微,是 CTEPH 和 PAH 治疗中值得注意的新药。

参考文献

- [1] Grimminger F, Weimann G, Frey R. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension [J]. *Eur. Respir J*, 2009, DOI: 10.1183/09031936.00039808.
- [2] Mulligan C. Riociguat [J] *Drugs Future*, 2009, 34(6): 468-475.
- [3] Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2153-2158.
- [4] Frey R, Mück W, Unger S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase activator cinaciguat (BAY 58-2667) in healthy male volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(12): 1400-1410.
- [5] Ghofrani H A, Hoeper M M, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study [J] *Eur Respir J*, 2010, DOI: 10.1183/09031936.00182909.
- [6] Bayer Health Care. Background Riociguat http://www.investor.bayer.de/user_upload/3249/. Retrieved 15 December 2009.
- [7] 武强,郭豫涛,惠海鹏,等.老年人肺动脉高压 59 例临床分析 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(20): 1864-1865.