

## 胆固醇酯转移蛋白抑制剂 Anacetrapib

肖桂芝, 贺星, 田红, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

**摘要:** 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 低于正常水平是诱发心血管疾病的因素之一, 升高较低水平的 HDL-C 能够降低患心血管疾病的风险。一些代谢疾病, 如胰岛素耐受、高三酰甘油血症都会增强胆固醇酯转移蛋白的活性, 高活性的胆固醇酯转移蛋白可诱发动脉粥样硬化和增加患心血管疾病的风险。因此, 抑制胆固醇酯转移蛋白是治疗动脉粥样硬化症的新靶点。Anacetrapib 是一小分子噁唑烷酮类选择性胆固醇酯转移蛋白抑制剂, 能很好地作用于低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 和 HDL-C, 安全有效地调节冠状动脉心脏病患者以及冠状动脉心脏病高危患者的脂质水平。

**关键词:** Anacetrapib; 胆固醇酯转移蛋白抑制剂; 动脉粥样硬化; 高密度脂蛋白; 低密度脂蛋白

中图分类号: R972.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)-0153-04

## Cholesterol ester transfer protein inhibitor Anacetrapib

XIAO Gui-zhi, HE Xing, TIAN Hong, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Subnormal plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) constitute a major cardiovascular risk factor. Raising low HDL-C levels may therefore reduce the residual cardiovascular risk that frequently presents in dyslipidaemic subjects. The activity of Cholesteryl ester transfer protein (CETP) is elevated in the dyslipidaemias of metabolic disease involving insulin resistance, hypertriglyceridaemia, and leads premature atherosclerosis and high cardiovascular risk. CETP inhibition therefore is regarded as a potential target for elevation of HDL-C and reduction in atherosclerosis. Treatment with Anacetrapib that a CETP inhibitor had strong effects on low-density lipoprotein (LDL) and HDL-C, according to recent study. Further studies of Anacetrapib, specifically in long-term, large-scale outcome trials, will provide essential information on its safety and efficacy in reducing residual cardiovascular risk.

**Key words:** Anacetrapib; cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors; atherosclerosis; high-density lipoprotein (HDL); low-density lipoprotein (LDL)

### 1 药物概况

通用名: Anacetrapib

别名: MK 0859, MK-0859, MK0859

化学名: (4*S*,5*R*)-5-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3-[(4'-氟-2'-甲氧基-5'-丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)(1,1'-联苯)-2-基]-4-甲基-1,3-噁唑烷酮-2-

CAS 号: 875446-37-0

分子式: C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>F<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>

相对分子质量: 637.52

原研公司: 美国默克公司

药理分类: 胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂

适应症: 冠状动脉疾病 (CHD), 动脉粥样

硬化

目前状态: III期临床

结构见图 1。

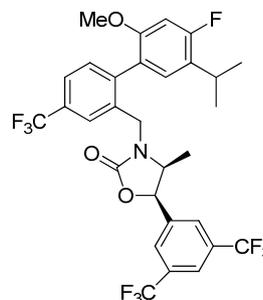


图 1 Anacetrapib 的结构

Fig. 1 Structure of Anacetrapib

收稿日期: 2011-03-17

作者简介: 肖桂芝 (1983—), 女, 主要从事心血管药物信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: xiaogz@tjpr.com

## 2 相关背景

心脑血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病。近年来,随着人们生活习惯和饮食结构的改变、工作节奏的加快,心脑血管疾病的发病率和病死率均呈明显的上升态势。动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病理基础,引起动脉粥样硬化和冠心病的因素很多,其中脂质代谢紊乱尤为突出并最早被人们所认识。调整血脂水平能减缓冠心病的进程,明显降低冠心病发病率。一系列大规模前瞻性临床试验研究证实,应用调脂药物降低血浆总胆固醇或低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C),可显著降低动脉粥样硬化与冠心病的发病率和病死率<sup>[1]</sup>。

调脂有多种方法,药物治疗是最重要的手段之一。调脂药物种类繁多,按化学结构可分为胆酸整合剂(消胆胺、降胆宁、地维烯胺等)、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类药物)、烟酸及其衍生物(阿西莫司)、贝特类(非诺贝特、吉非贝齐等)<sup>[2]</sup>。目前,降低 LDL 仍然是减少心血管疾病危害的主要治疗手段。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂能有效降低 LDL,但其存在心血管事件高风险的弊端,使患者难以接受。在对脂类代谢途径的研究中发现了调节异常血脂新机制——胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂。CETP 是一种血浆蛋白,能够促进各脂蛋白之间脂类的交换和转运,在完成和促进胆固醇逆转过程中充当着重要的角色。辉瑞制药公司最早研究开发的该类抑制剂 Torcetrapib,在临床试验评估其对动脉粥样硬化患者脂类的影响中,因增加心血管事件而导致过高死亡率,最终退出后续研发。

Anacetrapib 是由美国默克公司研发的口服有效的小分子噁唑烷酮类选择性 CETP 抑制剂,用于治疗动脉粥样硬化、冠心病等。鉴于本品与 Torcetrapib 具有相同的作用机制,研究者担心 Anacetrapib 也会存在 Torcetrapib 样的不良反应。为了探究 CETP 抑制剂作用靶点与不良反应的相关性,实验人员开展了一系列研究。结果表明, Torcetrapib 的不良反应与 CETP 抑制剂无关<sup>[3-4]</sup>。以健康志愿者和高血脂患者为对象的临床研究表明, Anacetrapib 能安全、有效地调节冠心病以及冠心病高危患者的脂质水平,且对不良反应患者耐受<sup>[5-6]</sup>。

## 3 药物合成<sup>[7]</sup>

### 3.1 氯取代联苯的制备

将取代苯乙酮(1)滴加到前处理过的含有 MeMgCl 的四氢呋喃(THF)溶液中,逐渐升温至 0 °C 反应,1 h 后加入盐酸溶液淬灭反应,温度控制在 15 °C 以下,溶液静置后滤过得粗品 2-(2-氟-4-甲氧苯基)-异丙醇(2)。以乙醇盐酸为溶剂,在 40 °C 下,化合物 2 经钨炭催化氢化还原,后处理得到取代苯甲醚(3),将化合物 3 的乙腈溶液加热至 35 °C 后加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)反应 2~4 h,之后反应液经后处理得到溴取代中间体(4)。在氮气保护下,将三异丙基硼酸酯加入到-70 °C 的中间体 4 的甲苯-四氢呋喃溶液中,温度控制在-55 °C 以下,反应 0.5 h 后向反应液中加入正丁基锂,逐渐升温至-35 °C 后加入盐酸淬灭反应,反应液经过稀释、洗涤、萃取等后处理得到苯硼酸衍生物(5)。在氮气保护下,以碳酸钾溶液-四氢呋喃为溶液,化合物 5 与苯基氯化物(6)经 Pd 催化剂催化发生偶联反应,得到联苯化合物(7)。以二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,化合物 7 与 SOCl<sub>2</sub> 反应得到氯取代的联苯化合物(8)。

### 3.2 苯基噁唑烷酮化合物的制备

以四氢呋喃为溶剂,苄氧羰基保护的 *L*-丙氨酸(9)在 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)、1-羟基苯并三唑-水合物(HOBT-H<sub>2</sub>O)、*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)的存在下与 Me(MeO)NH<sub>2</sub>Cl 反应后,依次向溶液中加入盐酸、异丙基醋酸盐(IPAC),经重结晶得到 weinreb 酰胺化合物(10)。氮气保护下,化合物 10 与二(三氟甲基)溴苯经 *i*-PrMgCl 催化反应得到苯甲酮中间体(11)。将含有 Al(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> 与化合物 11 的异丙醇-甲苯溶液加热至 50 °C,反应结束后经后处理得到苯基噁唑烷酮化合物(12)。

### 3.3 Anacetrapib 的合成

依次向化合物 12 的 DMF 溶液中加入六甲基二硅基氨基钠(NaHMDS, 8),反应结束后用庚烷重结晶得到 Anacetrapib。Anacetrapib 合成见图 2。

## 4 药理与药代研究

Anacetrapib 是由美国默克公司开发的 CETP 抑制剂,目前已进入 III 期临床研究。在一项有 47 名健康志愿者参加的 II 期临床试验中, Anacetrapib 分为 50 (6 人)、100 (6 人)、200 (11 人)、400 (6 人)、800 mg/d (6 人) 组,另 1 组 (12 人) 为安慰剂。药物与食物同服,连服 14 d。结果显示,本品以剂量相关方式提高高密度脂蛋白(HDL)水平、

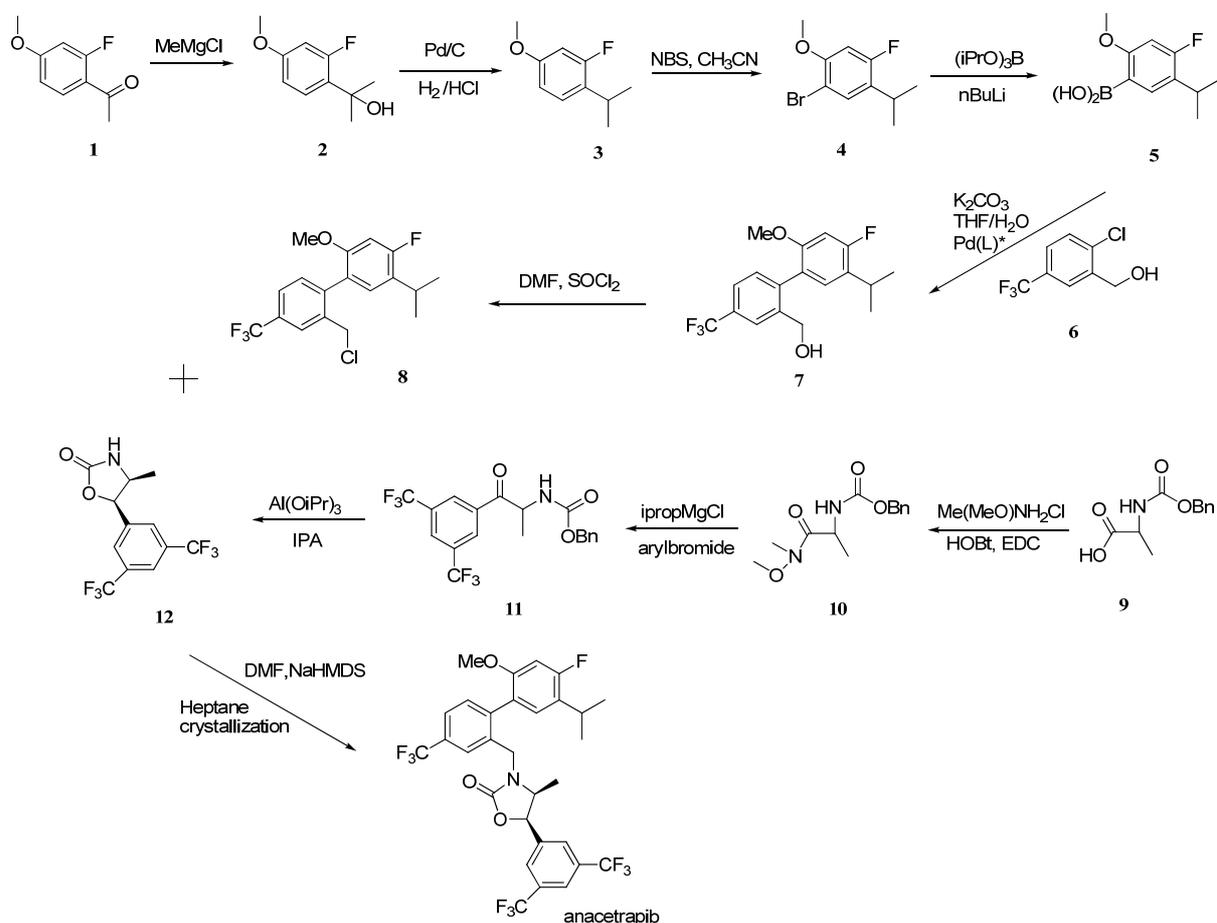


图2 Anacetrapib的合成

Fig. 2 Synthesis of Anacetrapib

降低LDL水平。安慰剂组的HDL只增加了3.05%，而Anacetrapib从低到高剂量组受试者的HDL分别增加了98.30%、84.19%、1118.01%、118.23%、96.93%；安慰剂组LDL水平提高了3.45%，而服用Anacetrapib 50、100、200、400、800 mg受试者的LDL水平分别降低36.02%、45.89%、55.67%、56.66%、45.28%<sup>[8]</sup>。

在一项临床试验中发现，受试者服用Anacetrapib后很快被吸收，血药浓度峰值出现在给药后4 h，在禁食和进食受试者体内半衰期分别为9~62 h、42~83 h<sup>[9]</sup>。无论老年人还是成年人、女性还是男性、肥胖者还是苗条者，体内Anacetrapib具有相似的药动学和药效学特征，并且耐受性好，不导致血压升高。

## 5 临床研究

一项为期18个月、国际多中心、双盲、安慰剂对照的随机III期临床试验，纳入1 623例冠心病

或冠心病高危患者。受试者每天 *po* Anacetrapib 100 mg<sup>+</sup>他汀类药物。24周后，受试者血液中LDL-C水平从810 mg/L降至450 mg/L (40%， $P<0.001$ )，安慰剂组从820 mg/L降至770 mg/L；HDL-C水平从400 mg/L升至1 010 mg/L (138%， $P<0.001$ )，安慰剂组从400 mg/L升至460 mg/L。在主要安全性指标上，治疗组和安慰剂组无显著差异。本品未出现像Torcetrapib样的血液化学和血压的不良反应<sup>[10]</sup>。

由于有Torcetrapib的前车之鉴，默克公司很早就意识到本品若要获得批准，就必须进行“outcomes trial”的临床研究，以证明本品不仅能调节胆固醇水平，还能减少心脏病事件和降低死亡率。新的临床研究计划已经完成，预计将纳入3万例心脏病高风险发作或有其他严重心脏问题的患者，需历时4年才能完成。

## 6 结语

与 Torcetrapib 相比, Anacetrapib 不会改变血压、电解质水平、血清醛固酮水平, 也不会增加心血管事件的发生<sup>[11]</sup>。

如果 Anacetrapib 的临床试验一切顺利, 结果令人满意, 默克公司可能使升高 HDL 的调血脂药重获新生。预计到 2015 年, 在取得该药治疗心脏病发作和心脏疾病的关键数据后, 才有可能获得美国食品药品监督管理局的批准。

#### 参考文献

- [1] 陈 汇. 他汀类药物抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 医药导报, 2007, 26(4): 331-334.
- [2] 鄢 琳, 曹立亚, 雷建军, 等. 9 种调血脂药物有效性及安全性评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1): 8-21.
- [3] Stroes E S, Nierman M C, Meulenberg J J, et al. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12): 2303-2304.
- [4] Stein E A, Roth E M, Rhyne J M, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(4): 480-488.
- [5] Bloomfield D, Carlson G L, Sapre A, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(2): 352.e2-360.e2.
- [6] Krishna R, Anderson M S, Bergman A J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies [J]. *Lancet*, 2007, 370(9603): 1907-1914.
- [7] Miller R A, Cote A S. Process for synthesizing a CETP inhibitor [P]. WO: 2007/005572, 2007-01-11.
- [8] Krishna R, Anderson M S, Jin B, et al. Effect of the potent cholesteryl ester transfer protein inhibitor, MK-0859, on lipoproteins in healthy subjects and in patients with dyslipidemia [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28 (Suppl): 18.
- [9] Krishna R, Garg A, Panebianco D, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(4): 535-545.
- [10] Cannon C P, Shah S, Dansky H M, et al. Safety of Anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2406-2415.
- [11] Barter P J, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2109-2122.

### 中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM)、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975年、1976年、1979年、1988—1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001—2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006—2008年(280元/年), 2009—2010年(400元/年)。《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002—2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

《现代药物与临床》合订本: 2009—2010年(100元/年)。《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008年(80元/年), 2006—2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本, 每册15.00元。《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006年合订本(全套2040元), 2007—2008年单行本, 每册定价30.00元, 全年订价210.00元(6期十年索引)。

#### 天津中草药杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道308号  
(邮编 300193)

电 话: 022-27474913 23006821

传 真: 022-23006821

网 址: www.tipress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账 号: 44114010010081504

户 名: 天津中草药杂志社