

• 未来药物 •

Perampanel

于 鹏¹, 王彦丽¹, 杨 昕²

1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

2. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

摘 要: α -氨基羟甲基噻唑丙酸 (AMPA) 受体广泛分布于具有兴奋性的神经突触中, 在中枢神经系统中起着重要作用, 神经退行性障碍、行动障碍、精神疾病、疼痛等许多疾病都涉及到 AMPA 受体。日本 Eisai 公司的在研新药 Perampanel (E2007) 作为首个具有高度选择性和非竞争性的 AMPA 型谷氨酸盐受体拮抗剂, 用于治疗难治性癫痫的部分发作。基于 3 个 III 期临床试验具有良好结果, 2011 年该公司已向美国和欧洲提交了该药物的营销许可申请。

关键词: Perampanel; AMPA 谷氨酸盐受体拮抗剂; 抗癫痫; 临床研究

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)04-0330-03

Perampanel

YU Peng¹, WANG Yan-li¹, YANG Xin²

1. Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Pharmaceutical Responsible Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: The AMPA receptor is widely present in almost all excitatory neuronal synapses. It is believed to play a role in a large number of central nervous system diseases with different underlying pathophysiology, including neurodegenerative disorders, movement disorders, pain and psychiatric disorders. Eisai that it will submit Marketing Authorization Applications in the United States and the European Union for the investigational compound Perampanel (E2007) based on the results of three Phase III pivotal studies. Perampanel is a first-in-class, highly selective non-competitive AMPA-type glutamate receptor antagonist, discovered and being developed by Eisai for adjunctive treatment of refractory partial seizures in patients with epilepsy.

Key words: Perampanel; AMPA glutamate receptor antagonists; antiepileptic; clinic study

1 药物概况

通用名: Perampanel

化学名: benzonitrile, 2-(1',6'-dihydro-6'-oxo-1'-phenyl(2,3'-bipyridin)-5'-yl)-

别名: E 2007; E-2007; E2007; ER-155055-90

CAS 号: 380917-97-5

分子式: C₂₃H₁₅N₃O

相对分子质量: 349.39

原研公司: 日本 Eisai 公司

药理分类: AMPA 谷氨酸受体拮抗剂

适应症: 癫痫、偏头痛、多发性硬化症、神经性疼痛

目前研发阶段: III 期临床 (癫痫); II 期临床 (偏头痛、多发性硬化症、神经性疼痛)

结构见图 1。

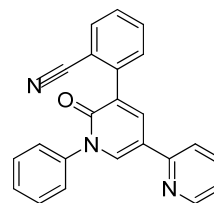


图 1 Perampanel 的结构

Fig.1 Structure of Perampanel

2 相关背景

癫痫是一种临床综合征, 其特征是大脑神经细胞反复发作的异常放电, 导致大脑功能失调。癫痫不是一个独立的疾病, 引起癫痫的原因多种多样, 其临床症状也千差万别, 但癫痫发作时脑部大量神经细胞的异常、过度、同步性放电, 且各种癫痫都是相同的。国内对癫痫的流行病学调查结果表明,

收稿日期: 2010-06-15

作者简介: 于 鹏 (1984—), 女, 主要从事抗精神神经药物的信息研究。Tel: (022)23006393 E-mail: yup@tjipr.com

我国癫痫的患病率为0.35%~0.48%，其中用药物不能控制的顽固性癫痫约占20%^[1-2]。癫痫给患者本人身心健康造成很大伤害，对患者家庭和社会也产生了一定的影响，因此癫痫的治疗引起了社会广泛关注。癫痫的治疗包括药物治疗、手术治疗、物理治疗和心理治疗等多种方法，其中药物治疗是目前最常用、最重要的手段。

谷氨酸受体是脊椎动物中枢神经系统中一类主要的兴奋性神经递质受体，可分为离子型和代谢型两大类。离子型谷氨酸受体是非特异性阳离子通道，包括N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)、AMPA和海人酸(KA)受体通道，它们在快速兴奋性突触传递中发挥着重要作用。由于NMDA和代谢型谷氨酸受体在长时程增强(LTP)、长时程抑制(LTD)和记忆等方面具有重要作用，以致对它们的研究也较深入。而近年来关于AMPA和KA受体的研究也取得了一定进展。

AMPA受体是化学门控性离子通道受体，其兴奋时离子通道开启仅允许 Na^+ 、 K^+ 单价阳离子进出，胞外 Na^+ 内流引起突触后膜去极化，诱发快速的兴奋性突触后电位(EPSP)，参与兴奋性突触传递。同时AMPA受体引起的膜去极化使位于NMDA受体通道内阻止递质与NMDA受体结合的 Mg^{2+} 移开，为激活NMDA受体创造了条件。这样当递质与NMDA受体结合后通道打开， Ca^{2+} 内流，细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，触发一系列生化反应，改变膜的性质，导致LTP的产生。苯巴比妥、硫喷妥、托吡酯和丙戊酸钠均有抑制AMPA受体的作用^[3]。实验显示，AMPA受体有活性是NMDA受体活化的前提条件，AMPA受体拮抗剂可增强 γ -氨基丁酸(GABA)激动剂和NMDA拮抗剂的抗癫痫发作的作用。

Perampanel是日本Eisai公司研发的一种具有高度选择性和非竞争性的口服AMPA型谷氨酸受体拮抗剂，用于治疗难治性癫痫的部分发作。III期临床试验数据显示：患者使用Perampanel治疗后，能安全、有效地减少癫痫发病频率和增强药物应答。最常见的不良反应为头晕、嗜睡和头痛，无其他重大不良反应发生，且耐受良好。

3 药物合成

3.1 5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成

将5-(2-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(1)、三苯基环硼氧烷、醋酸铜(无水)、水、吡啶、N,N-二甲

基甲酰胺的混合物置于氮气置换后的反应容器中，在内温28℃下搅拌1h。用氮气调整大气内的氧浓度为9%，以30 L/min的速度向反应容器中通入该大气，同时在39~40℃(内温)下搅拌反应混合物16h，得到反应混合物A1。将水、25%氨水加入到反应容器中，用冷水冷却至8.7℃后，经3min加入A1，在冷水冷却的条件下搅拌4h。用离心机滤取析出物，滤渣用水清洗。将析出物、水、25%氨水加入到反应容器中，用25℃温水保温搅拌1h。用离心机滤取析出物，滤渣用水清洗后，进行减压干燥(60℃、18h)，得到5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(2)。

3.2 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成

将化合物2、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、醋酸乙酯加入到反应容器中，在氮气流中、30℃(外温)下搅拌9h另20min。加入3%亚硫酸氢盐、甲苯，在55℃(外温)下搅拌30min。反应后，分离反应混合物中的水层，将有机层水洗4次，搅拌减压下蒸馏去除溶剂，然后加入1,2-二甲氧基乙烷，进行减压浓缩，得到3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(3)的粗产物。

3.3 Perampanel的合成

在氮气中，分别将化合物3的粗产物、2-(1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈(4)、醋酸钡、三苯基磷、碘化亚砷、1,2-二甲氧基乙烷、磷酸钾全部置于反应容器中，于70℃(外温)下搅拌30min，然后加热回流下搅拌4h，加入醋酸乙酯搅拌10min。滤过反应混合物，再用醋酸乙酯清洗残渣。将滤液全部转移至反应容器中，加入12.5%氨水，60℃(外温)下搅拌53min，反应液经过分离、萃取等后处理，在残留的有机层加入丙酮进行减压浓缩，经精制后得到Perampanel^[4]。合成路线见图2。

4 药理与药动学研究

在培养的大鼠皮质神经元中，Perampanel能抑制AMPA介导的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加，但仅在高浓度(30 $\mu\text{mol/L}$)时，对NMDA介导的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加产生微弱的抑制作用。 $[\text{H}^3]$ Perampanel与大鼠前脑膜结合，其(作用)不能被谷氨酸显著取代，但能被非竞争性AMPA受体阻断剂CP465022(K_i 为 (11.2 ± 0.8) nm)和GYKI52466(K_i 为 (12.4 ± 1.0) $\mu\text{mol/L}$)取代。本品对听源性、最大电休克(MES)、戊四唑(PTZ)诱发的小鼠癫痫发作显示保护效应， ED_{50} 分别为

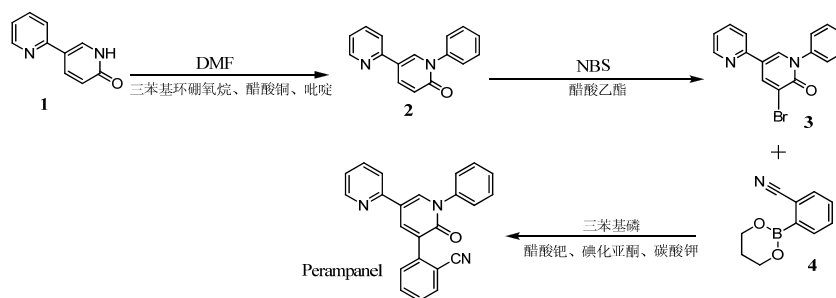


图2 Perampanel的合成

Fig. 2 Synthesis of Perampanel

0.47、1.60、0.94 mg/kg；单独用药或与其他抗癫痫药合用时，能抑制 6 Hz 电休克诱导的癫痫发作。在大鼠杏仁核电点燃癫痫模型试验中，Perampanel 可显著增加后放电阈值，与赋形剂组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)；在高于后放电阈电流 50% 时，可显著缩短癫痫的发作时间、后放电持续时间，降低癫痫发作的程度，与赋形剂组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$)。旋转试验显示，Perampanel 引起大鼠和小鼠剂量相关性运动损伤， TD_{50} 分别为 9.14、1.8 mg/kg。在听源性、MES、PTZ 诱发的小鼠癫痫发作实验中，Perampanel 的保护指数分别为 3.8、1.1、1.9（旋转试验中的 TD_{50} /癫痫发作试验中的 ED_{50} ）。在大鼠、犬、猴子模型实验中，Perampanel 的半衰期分别为 1.67、5.34、7.55 h。生物利用度分别为 46.1%、53.5%、74.5%^[5]。上述数据表明，Perampanel 是一种口服有效的、非竞争性的、选择性 AMPA 受体拮抗剂，是一个有效的广谱抗癫痫药。

5 临床研究

在一项为期 19 周、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验中，纳入 387 例曾服用 1~3 种抗癫痫药物的难治性癫痫患者。这些受试者在进行常规治疗的同时，服用 Perampanel（8 或 12 mg）或安慰剂，每日 1 次。在 28 d 的治疗期内，Perampanel 12、8 mg 治疗组的癫痫发作率比安慰剂组分别下降 14%、6%^[6]。在另一项 III 期临床试验中，706 例癫痫患者随机接受安慰剂或 Perampanel 3 种剂量（2、4、8 mg/d）中的一种的治疗。患者从 2 mg 剂量开始服用，随后维持该剂量或者以每周 2 mg 剂量增至 4 mg 或 8 mg。结果显示，与安慰剂组比较，治疗组癫痫发作的频率明显降低，反应率增加，特别是 4 mg 和 8 mg 剂量组更具统计学意义，剂量反应的线性趋势同样具有统计学意义，因而确定 4 mg/d 是

Perampanel 辅助治疗难治性癫痫部分发作的最低有效剂量^[7]。

Perampanel 耐受性良好，最常见的不良反应为头昏、嗜睡和头痛。

6 结语

Perampanel 作为一种具有高度选择性和非竞争性的 AMPA 型谷氨酸受体拮抗剂，通过与 AMPA 受体结合而阻断神经突触的兴奋，从而治疗难治性癫痫的部分发作。日本 Eisai 公司已于 2011 年第 2 季度向美国和欧洲提交了该药物的营销许可申请，如能顺利获批，对现有的抗癫痫药物将会是一个有益的补充。

参考文献

- [1] 朱 权, 袁贤瑞. 癫痫的流行病学与社会学分析和我国的研究现状及对策 [J]. 山西医科大学学报: 基础医学教育版, 2005, 7(2): 217.
- [2] 徐姜定. 难治性癫痫治疗进展 [J]. 浙江临床医学, 2006, 8(10): 1009.
- [3] Auberson Y P. Competitive AMPA antagonism: a novel mechanism for antiepileptic drugs [J]. *Drugs Future*, 2001, 26(5): 463-471.
- [4] Eisai R D. 1,2-二氢吡啶化合物结晶及其制备方法 [P]. 中国: 1942443A, 2007-04-04.
- [5] Takahisa H, Yutaka H. A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy [J]. *Epilepsia*, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x.
- [6] American Academy of Neurology. New Drug May Reduce Seizures in Epilepsy. Media Release.: 13 Apr 2011. Available from: URL: <http://www.aan.com>. (English).
- [7] Eisai. Eisai Announces Positive Phase III Trial Results for Perampanel in Epilepsy. Media Release: 24 Aug 2010. Available from: URL: <http://www.eisai.com>. (English). 809115802.