

• 未来药物 •

Tivozanib

杨骐鸣¹, 石 玉², 徐春秀³, 刘 日³, 邹美香², 卢汝梅¹, 李伟亮^{2*}

1. 广西中医学院, 广西 南宁 530001

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘 要: 肿瘤的增长与扩散依赖于新血管的生成或血管的新生。血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 能促进内皮细胞的增殖, 增强血管的渗透性, 是控制新生血管生成的重要调控因子之一。Tivozanib 是一种新型高选择抑制 VEGFR 的喹唑啉类化合物, 体内外实验表明本品具有显著的抗血管生成和抑制抗肿瘤生长的活性, 目前对肾细胞癌的治疗正在进行 III 期临床实验。

关键词: Tivozanib; 血管内皮生长因子受体; 抗肿瘤

中图分类号: R91 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)02-0129-04

Tivozanib

YANG Qi-ming¹, SHI Yu², XU Chun-xiu³, LIU Ri³, ZOU Mei-xiang², LU Ru-mei¹, LI Yi-liang²

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The sustained growth and dissemination of tumors are dependent on the process of new vessel formation or angiogenesis. Vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) which is one of important regulatory factors could promote the proliferation and survival of endothelial cells, increase the vascular permeability, and control the generation of new blood vessels. Tivozanib is a novel oral quinoline urea derivative that is a highly potent and selective VEGFR. The compound has demonstrated antiangiogenic and antitumor activities *in vitro* and *in vivo* and is an ongoing phase III registration trial in renal cell carcinoma.

Key words: Tivozanib; vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR); antitumor

1 药物概况

通用名: Tivozanib

别名: AV-951、KRN-951

化学名: *N*-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧)苯基]-*N'*-(5-甲基异噁唑-3-基)脲

CAS: 475108-18-0

分子式: C₂₂H₁₉ClN₄O₅

相对分子质量: 454.863

原研公司: AVEO pharmaceuticals, Inc.

结构见图 1。

适应症: 肾脏细胞癌和非小细胞肺癌

目前阶段: III 期临床

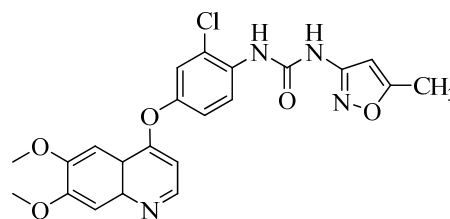


图 1 Tivozanib 的结构

Fig. 1 Structure of Tivozanib

2 相关背景

肿瘤的生长和转移与新生血管的形成密切相关, 在血管形成前期, 肿瘤的生长和转移主要依靠弥散功能, 但是当肿瘤的体积超过 2~3 mm³ 时就

收稿日期: 2012-02-10

作者简介: 杨骐鸣, 男, 药物化学专业硕士研究生, 研究方向: 靶向抗肿瘤药物的合成与开发。E-mail: yangqiming2006@126.com

*通讯作者 李伟亮, 男, 博士, 副研究员。Tel: (022)23006023 E-mail: liyl@tjipr.com

必须依赖新生血管的形成, 因此, 抑制肿瘤血管的形成将有可能使肿瘤细胞营养供给匮乏, 从而有效控制肿瘤的生长。血管形成 (angiogenesis) 受多种因子正负调控, 其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是作用最强的正性调控因子之一, 它通过与其特异性受体—血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 特异结合, 选择性刺激新生血管的形成。由于 VEGFR 高表达的细胞主要局限于增殖的血管内皮细胞, 因此, 选择性抑制肿瘤的 VEGFR 的活性, 相对于细胞毒性药物特异性及针对性更强^[1]。

目前研究证实 VEGF 家族包括 6 个成员, 分别为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生成因子 (PDF), VEGFR 家族已明确有 VEGFR-1/Flt-1、VEGFR-2/Flk-1/KDR 和 VEGFR-3/Flt-3 3 种, VEGFR-1 和 VEGFR-2 为细胞表面酪氨酸激酶受体, 主要位于肿瘤血管内皮细胞的表面^[2]。

Tivozanib 是一个新颖的口服喹啉类衍生物, 为特异性的 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 均具有良好的抑制活性。该化合物已经被证实具有良好的抗血管生成活性和抗肿瘤作用^[3], 本品治疗实体肿瘤方面的应用现已进入了 III 期临床实验。

3 药物合成^[4-6]

以 3,4-二甲氧基苯乙酮 (1) 为起始原料, 在浓硝酸及少量 NaNO_2 条件下, 通过硝化反应制备得到 2-硝基苯乙酮衍生物 (2); 乙酸和甲醇为反应溶剂, 钯/碳 (Pd/C) 催化氢化, 制得邻氨基苯乙酮衍生物 (3); 化合物 3 与甲酸乙酯在甲醇钠条件下, 经环合反应生成 6,7-二甲氧基喹啉-4-酮 (4); 化合物 4 经三氯氧磷 (POCl_3) 氯化制备氯代喹啉 (5); 在氢化钠或正丁醇钾碱性条件下, 化合物 5 和 4-氨基-3-氯苯 (6) 经氧烃化反应制得苯氧代喹啉加合物 (7); 化合物 7 与三光气在三乙胺条件下, 通过异氰酸活化, 随后与 3-氨基-5-甲基异噁唑 (8) 反应, 制备得目标化合物 Tivozanib。合成路线见图 2。

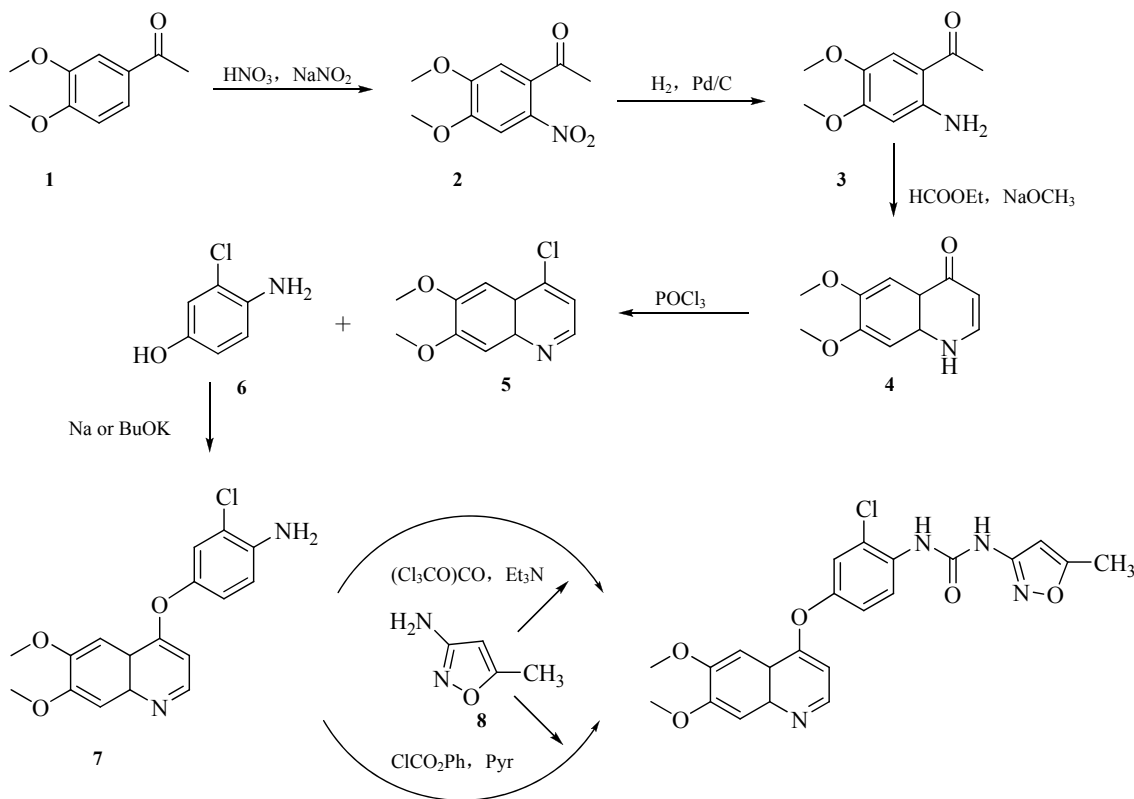


图 2 Tivozanib 的合成

Fig. 2 Synthesis of Tivozanib

4 药理作用

体外激酶选择性活性筛选试验表明, Tivozanib 对 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 等同类别酪氨酸激酶的磷酸化具有显著抑制作用, IC_{50} 值分别为 30、6.5、15 nmol/L, 同时对 EphB2、PDGFR- α 、PDGFR- β 、c-Kit 和 Tie2 等其他酪氨酸激酶的磷酸化也具有显著抑制作用, IC_{50} 值分别为 24、40、49、78、78 nmol/L; 体外细胞激酶选择性活性筛选试验显示, Tivozanib 显著抑制由 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、c-Kit 和 PDGFR- β 刺激的人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 的磷酸化, IC_{50} 值分别为 0.21、0.16、0.24、1.63、1.72 nmol/L, 对 FGFR-1、FLT3、EGFR、IGF-1 和 C-Met 磷酸化的抑制作用较弱^[7]。此外, 在 VEGFR 刺激的 HUVEC 迁移试验中, 1 nmol/L Tivozanib 能抑制约 40% 的 HUVEC 迁移, 大于 10 nmol/L 时, 完全抑制 HUVEC 迁移^[7]; 在细胞毒性实验中, Tivozanib 给药浓度低于 1 μ mol/L 时, 对多种癌细胞中均没有明显的细胞毒性, 表明它的主要作用是抑制血管生成, 而对其他细胞无明显毒性^[8-9]。

在体内荷瘤裸鼠及大鼠实验中, ig Tivozanib 0.2、1 mg/kg, 1 次/d, 连续给药 2 周, 结果显示, 本品对多种人异种移植的裸鼠肿瘤模型, 包括乳腺、结肠、肝脏、肺、卵巢、胰腺、前列腺、脑和肾脏的异种移植瘤均有很强抑制作用^[7-9]。在 Calu-6 荷瘤裸鼠动态增强磁共振成像 (DCE-MRI) 扫描结果表明, Tivozanib 给药剂量 0.2、1 mg/kg 时, 荷瘤裸鼠给药组对比空白组肿瘤微血管密度和血管通透性显著降低^[7], 肿瘤生长明显抑制, 肿瘤生长抑制率分别为 44.1%、99.2%。

在腹腔接种大鼠结肠癌细胞株 RCN-9 的大鼠模型中, Tivozanib ig 给药, 给药量分别为 1、3 mg/kg, 1 次/d, 连续给药 2 周, 实验结果显示, 相对于空白对照组, 给药组能明显减少肿瘤结节和肠系膜的血管新生, 并且抑制恶性腹积水, 显著地延长了大鼠的存活率^[10]。

在 Her2 高表达的乳腺癌模型中, Tivozanib 与 mTOR 抑制剂雷帕霉素联合用药, 在治疗 42 d 后, 抗肿瘤效果良好, 未出现肿瘤细胞增殖区域, 而雷帕霉素或 Tivozanib 单独给药治疗时, 则出现了肿瘤细胞增殖区域^[11]。

5 药动学研究

大鼠单剂量口服给药, 剂量分别为 0.04、0.20、

1.00、5.00 mg/kg, AUC 分别为 0.34、1.64、7.64、44.50 μ g·h/mL, C_{max} 分别为 21.6、108.0、484.0、2 823.0 ng/mL, 与剂量呈正比增长。同时, 表观分布容积 (V_d/F) 与药物消除半衰期 ($t_{1/2}$) 近似, 表明 Tivozanib 在 0.04~5.00 mg/kg 这个剂量范围内, 具有近似线性药动学特征^[7]。

6 临床研究

I 期临床研究^[12-13]: Tivozanib 用在治疗晚期实体肿瘤患者时, 能够减少肿瘤血流灌注, 特别是在治疗肾细胞癌时, 疗效显著。在对 20 位患者进行的安全性研究中, 口服剂量 1.5 mg, 1 次/d, 连续给药 28 d, 停药后 14 d 内未发现明显的不良反应, 仅有一些轻微的不良反应, 如高血压 (可药物控制), 声音嘶哑、厌食、恶心、腹泻和疲劳等。

II 期临床实验^[3,14]: 以 Tivozanib 单一疗法治疗肾细胞癌和非小细胞肺癌患者。肾细胞癌患者的治疗结果显示, Tivozanib 具有显著的肾细胞癌的抑制作用, 病情稳定的患者约 60.5%。II 期安全性研究的临床结果显示, Tivozanib 口服给药, 1.5 mg/d, 连续给药 3 周之后, 部分患者出现高血压 (42%) 和声音嘶哑 (16%) 等症状, 少数患者出现腹泻、疲劳、口腔炎和手足综合症, 极少数的患者出现中性粒细胞减少和谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) 提高的症状。

Tivozanib 在 I、II 期临床研究中, 可与紫杉醇联合使用, 治疗乳腺癌, 联合 FOLFOX6 (奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶) 使用治疗结肠和其他胃肠肿瘤, 联合雷帕霉素治疗肾细胞癌^[3], 无任何显著的不良反应, 目前, 该药物对肾细胞癌正在进行 III 期临床研究^[15]。

7 结语

分子靶向抗肿瘤药物具备高活性、高选择性、低毒性的特点, 已经成为目前治疗肿瘤的重要发展方向。Tivozanib 是作用于 VEGF 的新型分子靶向抗肿瘤药物, 对肾细胞癌作用明显, 现已进入 III 期临床研究, 具有良好的开发前景。

参考文献

- [1] 李恩孝, 施 幡, 吴胤瑛. 靶向抗 VEGFR 治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(2): 234-236.
- [2] 陈芳琳, 陈正堂. 以 VEGF 及 VEGFR 为靶点的抗肿瘤血管生成治疗研究进展 [J]. 生命的化学, 2002, 22(4): 363-365.

- [3] Campas C, Bolos J, Castaner R, *et al.* Tivozanib [J]. *Drugs Fut*, 2009, 34(10): 793-796.
- [4] Matsunaga N. *N*-[(6,7)-dimethoxy-4-quinolyl] phenyl]-*N*-(5-methyl-3-isoxazolyl) urea salt in crystalline form [P]. US: 2006052415, 2006-03-09.
- [5] Suzuki R. Structure-activity relationship and antitumor activities of azolyl quinoline-urea derivatives as novel orally active selective VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors [R]. Tsukuba: 23rd Med Chem Symp, 2004.
- [6] Kubo K, Sakai T, Hasegawa K, *et al.* Quinoline derivative having azolyl group and quinazoline derivative [P]. WO: 2002088110, 2002-11-07.
- [7] Kazuhide N, Eri T, Toru M, *et al.* KRN951, a highly potent Inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (18): 9134-9142.
- [8] Eri T, Kazuhide N, Kazumi T, *et al.* A novel orally active inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases KRN951: Anti-angiogenic and anti-tumor activity against human solid tumors [J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2004, 45: 2575.
- [9] Kazuhide N, Eri T, Kazumi T, *et al.* *In vitro* selectivity and potency of KRN951, a novel inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases [J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2004, 45: 2571.
- [10] Eri T, Kazuhide N, Toru M, *et al.* Anti-tumor activity and tumor vessel normalization by the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor KRN951 in a rat peritoneal disseminated tumor model [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99 (3): 623-630.
- [11] Robinson M, Lin J, Yang H, *et al.* Combination treatment of VEGFR inhibitor AV-951 and rapamycin reveals distinct mechanisms of each agent's anti-tumor activity [J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2008, 6 (12): 53.
- [12] Eskens F A, Planting A, Doorn L V, *et al.* An open-label phase I dose escalation study of KRN951, a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2 and 1 in a 4 week on, 2 week off schedule in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18s): 2034.
- [13] Isoe T. From drug discovery to the clinic; experiences with KRN951, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor [R]. Yokohama: 66th Annu Meet Jpn Cancer Assoc, 2007.
- [14] Bhargava P, Esteves B, Nosov D A, *et al.* Updated activity and safety results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) of AV-951, a potent and selective VEGFR1, 2, and 3 kinase inhibitor, in patients with renal cell carcinoma (RCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s): 5032.
- [15] Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M, *et al.* Activity of tivozanib (AV-951) in patients with renal cell carcinoma (RCC): Subgroup analysis from a phase II randomized discontinuation trial (RDT) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (15s): 4599.