

• 未来药物 •

新型内皮素受体拮抗剂马西替坦

金玉洁, 肖桂芝, 王文倩, 解学星*, 陈常青
天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 内皮素受体拮抗剂与内皮素受体结合后, 可以抑制由内皮素引起的血管收缩, 同时还可减轻由内皮素活化造成的血管平滑肌的增殖和纤维化, 从而达到治疗与内皮素相关疾病的目的。马西替坦是由瑞士 Actelion 公司研发的新型内皮素受体拮抗剂, 具有组织靶向性, 对 ETA 受体、ETB 受体具有双重抑制作用, 可用于治疗肺动脉高压、肺纤维化等疾病, 在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景, 且安全性及耐受性均较好。

关键词: 马西替坦; 内皮素受体拮抗剂; 肺动脉高压; 肺纤维化

中图分类号: R91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0405-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.039

A new endothelin receptor antagonist macitentan

JIN Yu-jie, XIAO Gui-zhi, WANG Wen-qian, XIE Xue-xing, CHEN Chang-qing
Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Endothelin receptor antagonists combined with endothelin receptor could inhibit vasoconstriction induced by endothelin, and also could reduce the proliferation and fibrosis which are caused by the activation of endothelin. Macitentan is a new endothelin receptor antagonist developed by Switzerland Actelion Company, which has the organization target with dual inhibitory effects on ETA and ETB receptor. Macitentan could be used for the treatment of pulmonary arterial hypertension, pulmonary fibrosis, and other diseases, and it shows a good prospect in a series of clinical studies with good safety and tolerability.

Key words: macitentan; endothelin receptor antagonist; pulmonary arterial hypertension; pulmonary fibrosis

1 药物概况

中文名: 马西替坦

英文名: macitentan

别名: ACT-064992

化学名: *N*-[5-(4-溴苯基)-6-[2-[(5-溴-2-嘧啶基)氧]乙氧基]-4-嘧啶基]-*N'*-丙基磺酰胺

CAS: 441798-33-0

分子式: C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S

相对分子质量: 588.28

结构式: 见图 1

原研公司: 瑞士 Actelion 公司

药理分类: 内皮素受体拮抗剂

适应症: 心血管疾病如肺动脉高压 (PAH)、特发性肺纤维化 (IPF)

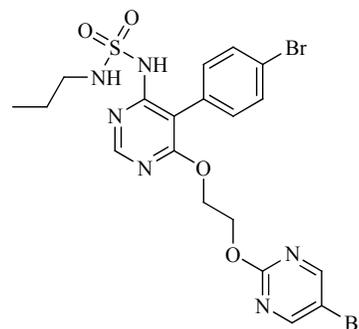


图 1 马西替坦的结构式

Fig. 1 Structure of macitentan

收稿日期: 2013-05-21

作者简介: 金玉洁 (1983—), 女, 医学临床专业。Tel: (022)23006823 E-mail: jinyj@tjipr.com

*通信作者 解学星 Tel: (022)23006823 E-mail: xiexx@tjipr.com

研发阶段：注册前

2 相关背景

研究表明，内皮素（endothelin, ET）系统是一个组织系统，包括内皮素-1（ET-1）及其 2 个受体（ETA、ETB 受体）；其中 ET-1 由血管内皮细胞分泌，是一个组织旁分泌、自分泌因子，而非循环激素，80% ET-1 分泌到血管壁与组织中，只有 20% 的 ET-1 释放到血液中^[1]。ET-1 与其受体结合后能够促进血管平滑肌的收缩，还可以通过组织机制诱导血管平滑肌细胞的增殖和纤维化，引起血管炎症，改变组织结构^[2]。研究发现 ET-1 与多种血管疾病的发生发展均有相关性，ET-1 的过表达可引起肺、肾纤维化以及慢性炎症^[3]、肺动脉高压、扩张型心肌病、心脏炎症，甚至可导致心脏衰竭^[4]。因此，ET 成为肺血管疾病有用的治疗靶点。

马西替坦是 Actelion 公司开发的 1 个小分子、高度有效的组织靶向内皮素受体拮抗剂，同时具有高度亲脂性，对 ETA、ETB 受体具有双重抑制作用，且具有组织靶向性，凭借这些优势，马西替坦成为治疗由于慢性组织 ET 系统活化所造成的心血管疾病的新型制剂。

3 合成路线^[5]

化合物 **1** 与磺酰胺钾盐 (**2**) 溶于 DMSO 中，室温下反应 24~28 h，得到中间体 2-氯嘧啶 (**3**)，向溶有中间体 **3** 的二甲氧基乙烷溶液中加入 3 倍量的 *t*-BuOK 和 40 倍量的乙二醇混合溶液，90~100 °C 反应 24~70 h 得到羟基取代的嘧啶衍生物 (**4**)，化合物 **4** 溶于 THF 中，加入氢化钠去质子化后与 2-氯-5-溴嘧啶加热反应得到目标化合物马西替坦(图 2)。一般情况下，目标化合物可以用甲醇重结晶进行纯化。

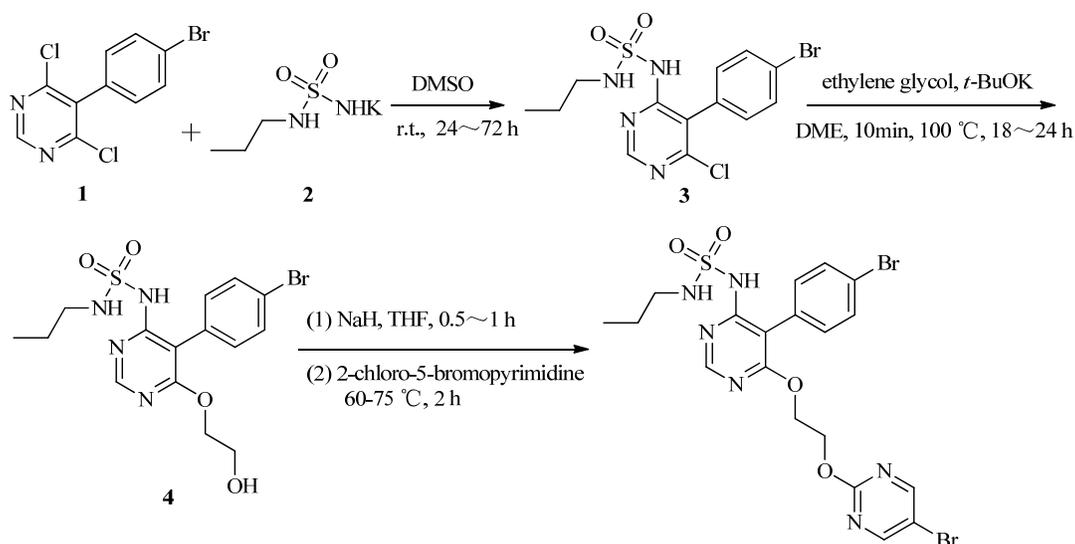


图 2 马西替坦的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of macitentan

4 药理作用^[6]

马西替坦的 pKa 值为 6.2，因此与其他内皮素受体拮抗剂相比，在 pH 7.4 的生理环境中更易以电离形式存在。马西替坦在体内主要代谢为活性产物 ACT-132577，两者均可抑制 ET-1 与细胞膜上过度表达的 ETA、ETB 受体特异性结合。马西替坦的半衰期为 2 h，而 ACT-132577 的半衰期则长达 2 d。

在中国仓鼠稳定过表达 ETA、ETB 受体的卵巢细胞微粒体中，对马西替坦及其主要代谢产物与 ET 受体的亲和力进行了研究，结果显示，马西替坦可以分别阻止 125I-ET-1 与 ETA、ETB 受体结合，其

平均 IC₅₀ 分别为 (0.5±0.2)、(391±182) nmol/L (n=17)；同时还可以减缓各种不同细胞中由 ET-1 诱导的钙动员，其抑制常数在纳米范围内。

Wistar 大鼠的在体实验表明，马西替坦可显著降低高血压模型大鼠的平均动脉压，并呈剂量相关性，而对心率无影响。在大鼠肺动脉高压模型中，马西替坦可明显抑制模型大鼠肺动脉压的升高，还可减轻其右心室的肥大，显著提高模型大鼠的生存率。若长期给予糖尿病大鼠马西替坦，可以降低模型大鼠的血压、减少尿蛋白含量，还可防止其终末器官的损伤。

5 临床研究

5.1 I 期临床

马西替坦在 76 名健康受试者参加的 I 期临床试验中表现出良好的耐受性和安全性。I 期临床研究包含对马西替坦单一剂量和多剂量累积的安全性评估。在双盲、安慰剂对照试验中, 6 名男性患者 *po* 马西替坦 0.2~600 mg, 另 6 名男性患者 *po* 马西替坦 1~30 mg, 1 次/d, 连用 10 d, 两组患者均顺利完成了试验。另有试验表明, 马西替坦不受食物影响。所有参与 I 期临床试验的患者均未出现心率、血压、心电图的改变, 头疼是最常见的不良反应。

5.2 II 期临床

在澳大利亚、加拿大、法国等 12 个国家由 178 名 IPF 患者参与的随机、双盲、安慰剂对照试验中对马西替坦的临床疗效、安全性以及耐受性进行了考察^[7]。参与该试验的患者接受安慰剂或马西替坦 10 mg/次, 1 次/d, 平均治疗时间大于 14 个月, 最长为 24.6 个月。结果显示, 两组患者肝酶升高水平差异没有显著性。接受马西替坦治疗的患者较安慰剂组患者更易发生体液潴留和血红蛋白降低等不良反应, 然而这些不良反应并未被认为是临床相关事件。

在 379 例原发性高血压患者中进行的 II 期临床试验中, 降低用药后 24 h 患者血压方面马西替坦明显优于安慰剂和依那普利, 同时它的耐受性良好, 不良反应发生率同安慰剂组患者。

5.3 III 期临床

在非洲、亚洲、太平洋、欧洲等地进行的 1 项随机、安慰剂对照的 III 期临床试验对马西替坦的耐受性和临床疗效进行了研究, 该试验包括 742 例 PAH 患者, 初级终点为患者的发病率和死亡率。结果显示, 治疗期间给予患者马西替坦 3、10 mg/d, 1 次/d, 较安慰剂组患者发病率、死亡率的风险分别降低 30%、45%, 且患者耐受性良好。研究还表明, 马西替坦可以降低由于 PAH 导致的患者住院率和死亡率, 与安慰剂相比, 3 mg 剂量组可将这种风险降低 33%, 10 mg 剂量可降低 50%。此外, 对于患者的生存质量进行评估, 与安慰剂组相比虽无差异, 但是马西替坦 10 mg 可将患者的全因死亡率降低 36%; 接受马西替坦 10 mg, 1 次/d 治疗的患者相关临床功能也有所改善, 以安慰剂校正的基线显示, 接受马西替坦治疗 6 个月, 可使患者 6 min 平均步行距离增加 23 m^[8]。

2012 年 12 月, Actelion 公司在加拿大、保加利

亚、意大利等多个国家进行了 1 项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 旨在研究马西替坦对于艾森门格综合征患者运动功能恢复的疗效。主要考察 6 min 步行距离的变化。该试验涉及 220 名患者, 年龄 12~70 岁, 具体试验结果还未公布^[9]。

此外, 一项双盲、平行作业、前瞻性、多中心、安慰剂对照的 III 期临床试验正在美国进行, 由 285 名与系统性硬化症有关的缺血性溃疡患者参与, 旨在评估马西替坦 3、10 mg, 1 次/d 的临床疗效、安全性及耐受性, 此项试验还在进行中, 未公布具体结果, 预计在 2014 年下半年完成^[10]。

6 安全性及药物相互作用

379 例轻度高血压患者中进行的 II 期临床试验表明, 马西替坦 (0.3、1、3、10 mg) 显示良好的耐受性, 4 个剂量组总体不良反应发生率与安慰剂组无统计学差异。5 例服用马西替坦的患者发生肝酶升高 (>3 倍正常上限), 这些均匀分布在 4 个剂量组的患者。其他不良反应还有贫血、血红蛋白病、头痛、鼻咽炎、水肿等。

有研究表明, 马西替坦可以增强紫杉醇在小鼠卵巢癌介导的细胞毒作用, 紫杉醇可以减轻小鼠卵巢癌的质量以及腹水体积, 联用马西替坦可降低肿瘤的发病率, 并能进一步增强紫杉醇的作用。单独给予马西替坦仅能降低肿瘤质量, 对于肿瘤发病率以及动物腹水体积则无影响。

7 结语

内皮素与其受体结合后能够促进血管平滑肌的收缩, 还可以通过组织机制诱导血管平滑肌细胞的增殖和纤维化, 引起血管炎症, 改变组织结构, 因此内皮素在众多心血管疾病的发生、发展过程中均发挥重要作用。鉴于此, 内皮素受体拮抗剂在这类疾病的治疗中将发挥不可替代的作用, 可防止和控制疾病的症状及体征, 改善患者的健康状况, 提高生活质量。

马西替坦是 Actelion 公司研发的新型内皮素受体拮抗剂, 具有组织靶向性, 对 ETA、ETB 受体具有双重抑制作用, 在一系列临床试验中显示出良好的耐受性和安全性, 因此, 马西替坦是一种很有临床意义的内皮素受体拮抗剂。

参考文献

- [1] Wagner O F, Christ G, Wojta J, *et al.* Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(23): 16066-16068.

- [2] Shi-Wen X, Denton C P, Dashwood M R, *et al.* Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1 [J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 116(3): 417-425.
- [3] Hocher B, Schwarz A, Fagan K A, *et al.* Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 23(1): 19-26.
- [4] Yang L L, Gros R, Kabir M G, *et al.* Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 255-261.
- [5] Bolli M H, Boss C, Binkert C, *et al.* The discovery of *N*-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-*N'*-propylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(17): 7849-7861.
- [6] Igiarz M, Binkert C, Morrison K, *et al.* Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(3): 736-745.
- [7] Actelion. (2011-08-29) [2013-05-17]. <http://www1.actelion.com/en/investors/media-releases/index.page?newsId=1541790>
- [8] Actelion. (2012-04-30) [2013-05-17]. <http://www1.actelion.com/en/investors/media-releases/index.page?newsId=1607160>
- [9] ClinicalTrials.gov. (2013-04-01) [2013-05-17]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01743001>
- [10] Actelion.(2012-07-19)[2013-05-17]. <http://www.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1627716>