

## 新型多巴胺 D<sub>2</sub> 类受体部分激动剂 brexpiprazole

刘长鹰<sup>1</sup>, 于 鹏<sup>2</sup>, 李祎亮<sup>1</sup>

1. 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

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

**摘要:** 在多巴胺 D<sub>2</sub> 类受体中, D<sub>2</sub> 受体部分激动剂对中脑边缘通路可产生功能性拮抗作用, 能有效的改善精神分裂症因 D<sub>2</sub> 过度活动引起的阳性症状; 对中脑皮层通路可产生功能性激动作用, 可改善 D<sub>2</sub> 功能低下所引起的阴性症状、认知损害。brexpiprazole 是一种新型多靶点作用机制的用于精神障碍疾病的治疗药物, 除主要具备多巴胺 D<sub>2</sub> 受体部分激动作用之外, 还具备 D<sub>3</sub> 受体部分激动作用、5-HT<sub>1A</sub> 部分受体激动作用和 5-HT<sub>2A</sub> 部分受体拮抗作用, 是针对单胺类神经递质多靶点开发的同时具有抗精神分裂和抗抑郁作用的新药, 目前正在进行 III 期临床试验。

**关键词:** brexpiprazole; 多巴胺 D<sub>2</sub> 类受体部分激动剂; 精神分裂; 抑郁

**中图分类号:** R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)02 - 0196 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.022

## A novel dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonist: brexpiprazole

LIU Chang-ying<sup>1</sup>, YU Peng<sup>2</sup>, LI Yi-liang<sup>1</sup>

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

2. Drug Information Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Among the dopamine receptors, dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonist can cause the functional antagonism to mesolimbic pathway and effectively improve the positive symptom caused by overactive D<sub>2</sub> receptor in schizophrenia. While it can cause functional activation to mesocortical pathway and effectively improve the negative symptom and cognitive impairment caused by depressed D<sub>2</sub> receptor function in schizophrenia. Brexpiprazole is a medicine with novel multi-target effect mechanism for the treatment in mental disorders. Besides main dopamine D<sub>2</sub> receptor partial activation, brexpiprazole has dopamine D<sub>3</sub> receptor partial activation, 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial activation, and 5-HT<sub>2A</sub> receptor partial antagonism. It is a novel medicine with the anti-schizophrenia and anti-depression effect developed in aiming at multi-targets of monoamine neurotransmitter and now is undergoing phase III clinical trial.

**Key words:** brexpiprazole; dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonist; schizophrenia; depression

### 1 药物概况

通用名: brexpiprazole

别名: OPC-34712

化学名: 7-(4-(4-(苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)

丁氧基)-1*H*-喹啉-2-酮

CAS: 913611-97-9

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

相对分子质量: 433.57

原研公司: 日本大冢制药株式会社

结构见图 1

适应症: 精神分裂症、抑郁症

目前阶段: III 期临床

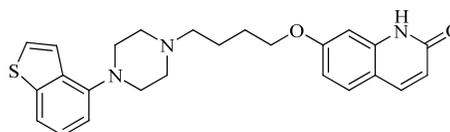


图 1 brexpiprazole 的结构

Fig. 1 Structure of brexpiprazole

收稿日期: 2014-02-11

作者简介: 刘长鹰 (1978—), 男, 湖南郴州市人, 博士, 工程师, 研究方向为药物化学。Tel: (022)23006870 E-mail: liucy@tjipr.com

## 2 相关背景

多巴胺 D<sub>2</sub> 类受体包括 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 和 D<sub>4</sub> 受体。1975 年, Randrup 首先提出, 多巴胺可能参与抑郁症的发病。后来 Maj 等通过一系列的实验证明, 几乎所有的长期抗抑郁治疗的患者都会增加多巴胺诱导的奖赏反应。Maj 等还发现, 使用激动剂而非抑制剂进行抗抑郁治疗后, 有可能增加了活性状态的 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 受体的密度。多巴胺受体反应敏感性下降的患者使用帕罗西汀抗抑郁治疗效果会更好<sup>[1]</sup>, 提示选择性五羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 可能是通过增加多巴胺受体敏感性而起作用的。

一般而言, 在临床用药剂量下, 典型抗精神分裂药物对 D<sub>2</sub> 受体的阻断为 65%, 当阻断比例过高时 (80%) 往往导致锥体外系反应 (EPS) 发生及阴性症状的恶化, 限制了其临床运用。非典型抗精神分裂药物除作用于 D<sub>2</sub> 受体外, 对 D<sub>3</sub> 受体、D<sub>4</sub> 受体及 5-HT<sub>2A</sub>、α<sub>1</sub> 肾上腺素等也存在亲和力, 尤其对 D<sub>3</sub> 受体亲和力较高, 如强效 D<sub>2</sub> 受体、D<sub>3</sub> 受体混合型拮抗剂磺胺必利<sup>[2-3]</sup>。部分研究者认为, 非典型抗精神分裂药物发挥抗精神分裂药效的同时避免出现 EPS 的药理基础主要在于其对中脑边缘 D<sub>3</sub> 受体的选择性阻断。除此之外, D<sub>3</sub> 受体基因第一外显子 ser9gly 的多态性与精神分裂发病率具有相关性, 也表明 D<sub>3</sub> 受体与精神分裂密切相关<sup>[4]</sup>。

精神分裂症阳性症状、阴性症状和神经认知功能缺陷与特异性受体的关系至今未明, 但现有的抗

精神病药都具有拮抗 D<sub>2</sub> 受体的作用。而基底节区的 D<sub>2</sub> 受体被阻断后会引发 EPS。典型抗精神病药的作用效价与引起 EPS 的效价同阻滞 D<sub>2</sub> 受体的作用呈正相关<sup>[5]</sup>。D<sub>3</sub> 受体克隆后的研究发现, 能阻断 D<sub>2</sub> 受体的抗精神病药物也能阻滞 D<sub>3</sub> 受体。D<sub>3</sub> 受体既是自身受体, 又是突触后受体。用非放射性原位杂交组织化学方法鉴定, 精神分裂症患者纹状体 D<sub>3</sub> 受体数目增加, 而抗精神病药物可使其数目减少<sup>[6]</sup>。精神病人接受不同用药疗程治疗, 死后尸检也表明, D<sub>3</sub> 受体密度没有明显改变, 而未服药治疗患者的腹侧纹状体内 D<sub>3</sub> 受体明显增加。因此, D<sub>3</sub> 受体成为抗精神病药的重要靶点。药物调节 D<sub>3</sub> 受体密度可能是抗精神病治疗的作用机制之一, 它与抗精神病药结合有助于阴性症状的缓解。

D<sub>4</sub> 受体与 D<sub>2</sub> 受体、D<sub>3</sub> 受体有相似的药理学特性, 脑内黑质纹状体通路中 D<sub>4</sub> R<sub>m</sub>RNA 水平较边缘系统低, 此特征有利于减少 D<sub>4</sub> 受体特异性药物的 EPS。

## 3 合成路线<sup>[7]</sup>

化合物 1 与 1-溴-4-氯丁烷在氢氧化钾作用下脱去溴化氢, 得到中间体 2; 化合物 3 在叔丁醇钠作用下, 以三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) 和 BINAP 为催化剂, 与哌嗪同样发生脱溴化氢的反应, 得到中间体 4, 然后与氯化氢甲醇溶液作用生成盐酸盐 5。最后, 中间体 2 与中间体 5 在碳酸钾和碘化钠作用下脱去氯化氢, 得到目标化合物 brexpiprazole, 见图 2。

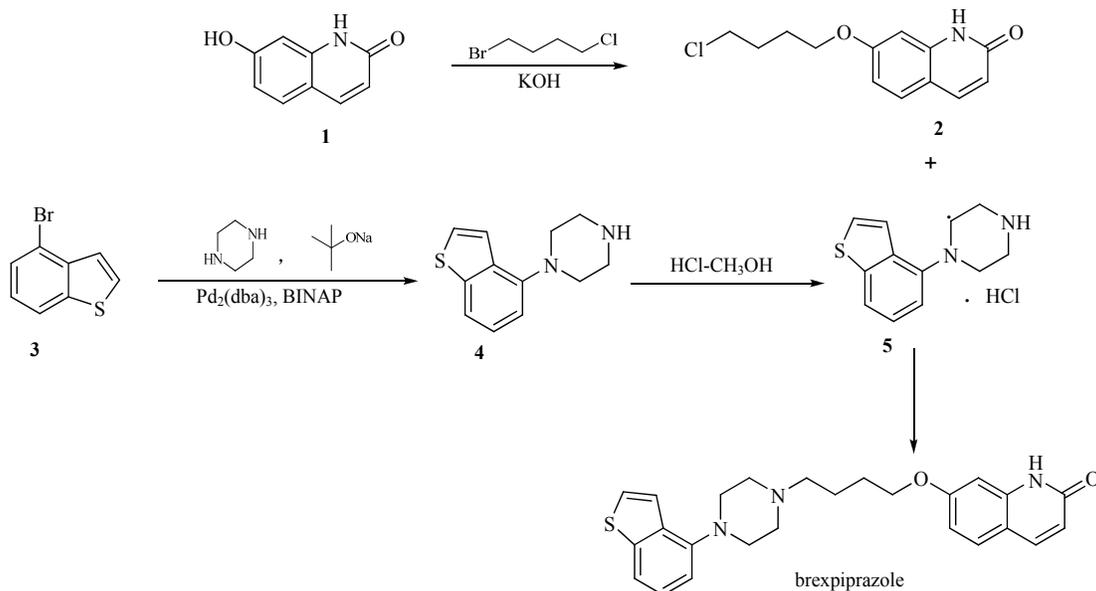


图 2 brexpiprazole 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of brexpiprazole

## 4 药理作用<sup>[8]</sup>

brexpiprazole 的受体结合亲和力和功能活性是采用体外人类受体技术（包括毛喉素诱导的腺苷 3',5'-环磷酸腺苷的积累）研究的。用来做 brexpiprazole 药效的体内评估的是大鼠模型。

与阿立哌唑相比，brexpiprazole 在与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体 (0.295 nm)、5-HT<sub>2A</sub> 受体 (0.473 nm) 和 5-HT<sub>1A</sub> 受体 (0.12 nm) 表现出更高的亲和力，而对 H<sub>1</sub>、M<sub>1</sub> 受体的亲和力相对较低。通过多巴胺观察到 brexpiprazole 部分 (40%) 抑制毛喉素诱导的环磷酸腺苷蓄积 (相对 EC<sub>50</sub>=4 nm)，显示了其比阿立哌唑稍低的 D<sub>2</sub> 内在活性。brexpiprazole 有力地增加了鸟苷-5-氧(3-硫代)三磷酸盐 ([<sup>35</sup>S]GTPγS) 与人 5-HT<sub>1A</sub> 受体的结合 (EC<sub>50</sub>=0.49 nm)，表明其对 5-HT<sub>1A</sub> 受体有部分激动作用。

在大鼠的行为药理学模型中，brexpiprazole 是一个强有力的阿朴吗啡诱导的快速移动、刻板行为以及条件性回避反应的抑制剂，表明其具有 D<sub>2</sub> 拮抗作用。brexpiprazole 与 5-HT<sub>2A</sub> 受体具有相对高的亲和力，表现出 brexpiprazole 剂量相关性地抑制 (+/-)-2,5-二甲氧基-4-碘安非他命引起的甩头反应，提示其作为 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂比阿立哌唑更为有效。与其他 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂相比，brexpiprazole 没有增加利血平预处理大鼠的血浆催乳素水平，从而表现出体内的 D<sub>2</sub> 受体部分激动作用。brexpiprazole 表现出了与阿立哌唑类似的较低的强直性昏厥倾向。

以上实验结果表明，brexpiprazole 具有独特的药理学靶向性，针对一系列广泛的精神障碍疾病的治疗均有效果，且安全性和耐受性良好。

此外，brexpiprazole 的各靶点产生的药理作用如下：多巴胺 D<sub>2</sub> 受体部分激动剂（改善阳性和阴性症状，认知功能障碍和抑郁症状）；5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂（改善阴性症状，认知功能障碍，抑郁症状，失眠）；肾上腺素 α<sub>1</sub> 受体拮抗剂（改善精神分裂症的阳性症状）；5-HT 摄取/再摄取的抑制作用（改善抑郁症状）；5-HT<sub>1A</sub> 受体部分激动剂（抗焦虑和抗抑郁活性）；5-HT<sub>7</sub> 受体拮抗剂（体温调节，昼夜节律，学习和记忆，睡眠）。

## 5 临床研究

### 5.1 I 期临床

brexpiprazole 的 I 期临床研究目的在于评估其 2~3 mg 多剂量口服给药作为老年人的抑郁症治疗辅助疗法的安全性和耐受性。在多中心、双盲、安

慰剂对照试验中，24 名 70~85 岁的老年重度抑郁症患者分为 3 组，第 1 组，14 d 逐步增量阶段，而后 2~3 mg/d，连用 28 d；第 2 组，14 d 逐步增量阶段，而后 3 mg/d，连用 14 d；第 3 组，21 d 逐步增量阶段，而后 3 mg/d，连用 14 d。brexpiprazole 在该项试验中表现出了良好的安全性和耐受性。

此外，一项平行组、双盲、安慰剂和阳性对照的 I 期临床试验在美国 218 名精神分裂症或情感障碍患者中进行，旨在评价 brexpiprazole 单独给药以及与莫西沙星联合给药对 QT/QTc 的影响。参与该试验的患者分为 4 组，分别单独接受安慰剂、brexpiprazole、莫西沙星与安慰剂以及莫西沙星与 brexpiprazole 合用，其中 brexpiprazole 分别为 4、12 mg/次，莫西沙星为 400 mg/次，1 次/d，平均治疗时间为 11 d。结果表明 brexpiprazole 无论是单用还是与莫西沙星联合应用，对患者 QT/QTc 的影响均较小。

### 5.2 II 期临床

在美国 1 036 名成年重度抑郁症患者当中进行了开放标签、多中心试验，旨在评价 1~3 mg brexpiprazole 的口服片剂用于抑郁症辅助治疗的安全性和有效性。在美国 773 名成年重度抑郁症患者中进行了随机、双盲、安慰剂对照、平行分配的多中心试验，与现有被批准的抗抑郁药相比，旨在评价 brexpiprazole 1~3 mg/d 的口服片剂用于抑郁症辅助治疗的安全性和有效性。在美国 635 名成年重度抑郁症患者当中进行了随机、双盲、安慰剂对照、平行分配的多中心试验，与已上市的抗抑郁药相比，旨在评价 1~4 mg/d，1 次/d，共 14 周的可变剂量的 brexpiprazole 口服片剂用于抑郁症辅助治疗的安全性和有效性。以上研究结果表明，作为对现有抗抑郁药治疗无应答的重度抑郁症患者的辅助治疗手段，brexpiprazole 是有效的。早在 (1.5±0.5) mg 剂量治疗开始后两周内，在抑郁量表上，患者就显著地表现出统计学意义上的减少<sup>[9]</sup>。(1.5±0.5) mg 的 brexpiprazole 可能是抑郁症辅助治疗的最小有效剂量。

在保加利亚、克罗地亚、印度等 12 个国家和地区的 244 名成年精神分裂症患者当中进行了开放标签、单组分配的试验，旨在评价每日 1~6 mg，1 次/d，共 52 周的 brexpiprazole 口服给药的安全性和耐受性。在保加利亚、克罗地亚、印度等 12 个国家和地区的 450 名成年急性精神分裂症复发入院患者当中进行了随机、双盲、安慰剂对照试验，旨在比

较每日一次的 0.25~6 mg brexpiprazole 片剂与每日一次的 10~20 mg 阿立哌唑片剂给药的安全性、耐受性和有效性<sup>[10]</sup>。结果表明, brexpiprazole 对患者症状改善较阿立哌唑更好。以上研究结果显示, 尽管具有较高的安慰剂反应率, 但最初的研究目标已经达到。brexpiprazole 的药效与阿立哌唑相当, 但在改善阴性症状和认知功能方面更有优越性。0.25 mg/d 的 brexpiprazole 是非有效剂量, 其有效剂量是 1~5 mg/d。

### 5.3 III期临床<sup>[11]</sup>

在美国的 1 340 名成年重度抑郁症患者当中进行了多中心、随机、双盲、安慰剂和活性比较对照(喹硫平)的试验, 为期 18 周, 旨在评价 0.5~3 mg 可变剂量的 brexpiprazole 开放标签抗抑郁辅助治疗的安全性和有效性。该项试验预计 2015 年完成。在加拿大、捷克、德国等 10 个国家的 1 209 名成年重度抑郁症患者中进行了长期的开放标签试验, 为期 52 周, 旨在评价 0.5~3 mg 可变剂量的 brexpiprazole 的口服片剂用于抑郁症辅助治疗的安全性和耐受性。该项试验预计 2016 年完成。在加拿大、斯洛伐克、波兰等 5 个国家的 826 名成年重度抑郁症患者中进行了随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评价 2 mg 固定剂量 brexpiprazole 口服片剂的安全性和有效性。该项试验已于 2013 年 6 月完成, 结果表明 brexpiprazole 的疗效和耐受性均较好。

在加拿大、德国、匈牙利等 7 个国家的 1 539 名成年重度抑郁症患者当中进行了随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评价 1、3 mg 固定剂量 brexpiprazole 口服片剂用于抑郁症辅助治疗的安全性和有效性。该项试验已于 2013 年 9 月完成, 结果表明 brexpiprazole 的疗效和耐受性良好。在美国 420 名成年精神分裂症患者当中进行了多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评价 1~4 mg/d 共 52 周的 brexpiprazole 片剂用于维持治疗的有效性、安全性和耐受性。该项试验预计 2016 年完成。在保加利亚、印度、日本等 5 个国家的 1 000 名成年精神分裂症患者中进行了长期的开放标签试验, 旨在评价 1~4 mg/d 共 52 周的 brexpiprazole 片剂用于维持治疗的耐受性。该项试验预计 2016 年完成。

此外还专门针对具有睡眠障碍和焦虑症状的抑郁症患者以及老年、学生和在职人员的抑郁症患者进行了灵活剂量的开放性探索试验, 旨在评价 brexpiprazole 对上述人群的效果。目前这些试验均

在进行当中。

### 6 安全性<sup>[12]</sup>

429 例重度抑郁症患者中进行的多中心、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验表明, 该试验总体完成率为 82%~87%。由于不良反应导致的治疗中止比例为 0.8%~3.2%, 而安慰剂组为 0.8%; 最常见的不良反应为上呼吸道感染、静坐不能、体质量增加、鼻咽炎等。

### 7 结语

目前已有证据显示, 多巴胺受体在中介抗精神药物的效应起主要作用<sup>[13]</sup>。包括 D<sub>2</sub> 受体在内的多巴胺受体部分激动剂可以改善精神分裂症阳性症状、阴性症状、焦虑抑郁、认知缺陷, 而很少引起像经典药物所致的 EPS、血清催乳素增高、体质量增加、代谢异常等不良反应, 其安全、耐受性良好<sup>[14]</sup>。

brexpiprazole 是大冢制药公司研发的首个多巴胺、部分 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂以及 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂化合物, 被认为是继该公司研发的畅销药物——阿立哌唑之后的又一重磅品种。brexpiprazole 在多个单胺系统具有广泛的活性, 对多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的部分激动剂活性下降, 且对特定 5-HT 受体(如 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>7</sub>)的亲和力提高, 具有更好的疗效和耐受性, 可减少患者静坐不能、不安和/或失眠等不良反应。brexpiprazole 目前在 III 期临床研究中用于精神分裂症的治疗, 以及重度抑郁症的辅助治疗。此外, 该化合物还针对注意力缺陷多动障碍(ADHD)在展开 II 期临床研究。因此, brexpiprazole 是一种很有临床意义的多靶点抗精神疾病药物, 具有良好的开发前景。

### 参考文献

- [1] 高霄飞, 王雪琦, 何成, 等. 抑郁症单胺类递质受体研究进展 [J]. 生理科学进展, 2002, 33(1): 17-20.
- [2] Bressan R A, Erlandsson K, Jones H M, et al. Is regionally selective D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An *in vivo* quantitative [<sup>123</sup>I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients [J]. *Am J Psychiatr*, 2003, 160(8): 1413-1420.
- [3] Strange P G. Antipsychotic drugs: Importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(1): 119-134.
- [4] Jonsson E G, Flyckt L, Burgert E, et al. Dopamine D<sub>3</sub> receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis [J]. *Psychiatr Genet*, 2003, 13(1):

- 1-12.
- [5] 赵爱玲, 赵靖平. 多巴胺和 5-羟色胺受体基因多态性与抗精神病药反应 [J]. 国外医学: 精神病学分册, 2002, 29(2): 101-104.
- [6] Joyce J N, Gurevich E V. D<sub>3</sub> receptor and the actions of neuroleptics in the ventral striatopallidal system of schizophrenics [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 887: 595-613.
- [7] 山下博司, 松原淳, 大岛邦生, 等. 用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩 [P]. 中国: 101155804A, 2008-04-02.
- [8] Kikuchi T, Maeda K, Sugino H, *et al.* Preclinical pharmacology of OPC-34712: a novel compound with dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonist activity [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(9): 95S.
- [9] Tatsuo H. First medium-term management plan for Fiscal 2011 to Fiscal 2013 [C]. Otsuka Holdings Co., Ltd., 2011.
- [10] Atsumasa Makise. Financial results presentation Q2FY 2011(six months ending September 30, 2011).
- [11] <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=brexiprazole>.
- [12] Data from Phase 2 trial demonstrated improvement in primary efficacy endpoint for patients receiving adjunctive OPC-34712 compared to placebo and support Phase 3 development [R]. Honolulu: the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2011.
- [13] 姜佐宁. 新型抗精神病药的研发进展 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(10): 804-805.
- [14] 吉中孚. 多巴胺受体部分激动剂的临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(2): 89-91.