

• 未来药物 •

直接 Xa 因子抑制剂贝曲沙班

王 兵^{1,2}, 刘 颖², 刘登科², 王平保^{2*}

1. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

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

摘 要: 心脑血管疾病已成为全球致病和致死率最高的疾病之一, 血栓形成是心脑血管疾病的主要诱因。传统的抗凝药物以肝素和华法林为主, 但存在出血、血小板减少的明显不良反应。Xa 因子处于内源性凝血和外源性凝血通路的中心位置, 并且每分子的 Xa 因子可活化产生约 1 000 分子的凝血酶, Xa 因子抑制剂的出现为抗凝药物的发展提供了新的方向。贝曲沙班是一种口服的直接 Xa 因子抑制剂, 也是目前唯一经肾脏排泄最少的药物, 在一系列研究中显示出良好的治疗前景。主要从贝曲沙班的药物概况、相关背景、合成路线、作用机制、临床研究等方面进行介绍。

关键词: 贝曲沙班; 抗凝药物; Xa 因子抑制剂

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)02-0217-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.024

Direct factor Xa inhibitor betrixaban

WANG Bing^{1,2}, LIU Ying², LIU Deng-ke², WANG Ping-bao²

1. School of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

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

Abstract: Cardiovascular and cerebrovascular diseases have become one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Thrombosis is a major cause. Conventional antithrombotic therapy comprises heparin, warfarin, and so on. All these agents have a potential bleeding risk and a significant adverse reaction of thrombocytopenia. Factor Xa, presented at the juncture of the intrinsic and the extrinsic pathways, plays a pivotal role in the blood coagulation cascade, and per molecule produces thrombin approximately 1000 molecules. Factor Xa inhibitors provide a new direction for the development of anticoagulant drugs. Betrixaban is an oral direct factor Xa inhibitor, and has the lowest renal excretion. In a series of researches, betrixaban shows a good prospect. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action and clinical trials researches of betrixaban are reviewed in this paper.

Key words: betrixaban; anticoagulant drugs; factor Xa inhibitor

1 药物概况

通用名: 贝曲沙班 (betrixaban)

别名: PRT054021

化学名: *N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-[[4-[(二甲氨基)亚氨基甲基]苯甲酰基]氨基]-5-甲氧基-苯甲酰胺

英文名: *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(*N,N*-dimethyl-carbamimidoylbenzamido)-5-methoxybenzamide)

CAS: 330942-05-7

分子式: $C_{23}H_{22}ClN_5O_3$

相对分子质量: 451.90

结构见图 1

研究和开发公司: 默克与 Potola 公司

药理分类: 直接 Xa 因子抑制剂

适应症: 主要用于预防和治疗深部静脉血栓 (DVT)

收稿日期: 2015-01-14

基金项目: 国家科技重大专项资助项目 (2013ZX09102104)

作者简介: 王 兵 (1989—), 男, 硕士研究生, 主要从事药物合成研究。Tel: (022)23006951 E-mail: wangbing2310@sina.com

*通信作者 王平保, 博士, 研究员, 硕士生导师。E-mail: wangpb@tjpr.com

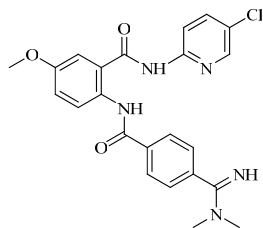


图1 贝曲沙班的结构

Fig. 1 Structure of betrixaban

和矫形外科手术后的肺部栓塞(PE),也有相关报道指出对于预防房颤(AF)导致的脑卒中有重大作用,因此还可以作为心肌梗死和脑卒中的二级预防用药^[1]。

目前阶段: III期临床研究(脑卒中及血栓栓塞治疗药物)

给药途径: 口服

2 相关背景

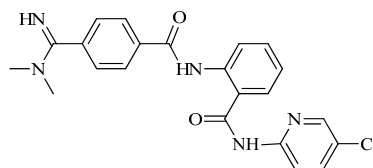
血栓性疾病是一种常见的心脑血管疾病,在临床上常表现为心肌梗死、不稳定心绞痛、缺血性脑梗死及肺栓塞等。它可以累及全身各个器官及系统,其发病率、致残率和病死率都很高^[2]。近年来,每年大约有0.3%的人发生不同形式的血栓性疾病,严重威胁着人类的健康。目前,我国大约每年有30万人死于心脑血管疾病,存活的患者中75%致残,并且40%以上重残^[3]。因此有效地预防和治疗血栓性疾病是现代医学的重点和难点。

目前,临床上治疗血栓性疾病的药物主要有抗血小板药物、溶血栓药和抗凝血药物3大类。其中抗凝血药物是一类干扰凝血因子,主要分为肝素类、维生素K拮抗剂、直接凝血酶抑制剂和Xa因子抑制剂^[3]。传统的抗凝药物一直以来以肝素、低分子肝素、华法林(维生素K拮抗剂)为主,其临床价值已经得到许多大型临床试验的证实而广泛应用于临床实践^[4-5]。但是由于出血、血小板减少等明显的不良反应,这些抗凝剂的使用受到限制,并且需要对患者进行血液监测。因此,临床需要新的更加安全有效的口服抗凝药物。

通过研究凝血过程发现,在凝血酶原转化为凝血酶的过程中,Xa因子处于连接内源性和外源性激活途径共同通路的中心位置,故Xa因子抑制剂既能阻断内源性凝血亦能抑制外源性凝血的发生,并且每分子的Xa因子可活化产生约1 000分子的凝血酶,因此,抑制Xa因子比直接抑制凝血酶具有更强的抗凝作用^[6]。目前,国际上有几类新型抗凝剂成为新的药物研发热点,Xa因子抑制剂处于领先位

置,可分为间接Xa因子抑制剂和直接Xa因子抑制剂^[7-8]。由于间接Xa因子需要与抗凝血酶III结合,才能产生拮抗Xa因子的活性,而对Xa因子无直接抑制作用,长期应用可能会导致骨质疏松以及潜在的肝素介导的血小板减少的风险,因此大部分仅处于研究阶段^[9]。而直接Xa因子可直接拮抗游离和结合的Xa因子,不需要抗凝血酶III的参与,使用更加方便。现在已经上市的Xa因子抑制剂有利伐沙班、阿哌沙班、依多沙班等^[10]。但是由于利伐沙班和阿哌沙班的代谢主要通过肾脏和肝脏两条途径,并且大部分是通过肾脏排泄,因此肾功能不全的患者要慎用。阿哌沙班约有70%经肝脏排泄,不适用于肝脏受损或胆红素升高的患者^[11]。

研究发现 *N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-[4-(*N,N*-二甲胺基)-苯甲酰氨基]苯甲酰胺具有很强的抗凝活性及很好的口服生物利用度,IC₅₀值为3 nmol/L, *K_i*值为1.4 nmol/L^[12],其结构见图2。以其为基础合成一系列的衍生物,通过对化合物的HERG基因、Xa因子活性以及药动学和药效学研究,发现化合物PRT054021具有最好的抗凝效果,作为候选药物,后命名为贝曲沙班。贝曲沙班是一种具有高选择性的口服小分子的直接Xa因子抑制剂,简便有效,并且代谢后主要由胆汁排泄,有文献报道,一位健康志愿者服用¹⁴C标记的贝曲沙班,通过质量平衡和代谢过程研究发现,仅有约15%的标记物通过肾脏或肝脏排泄,大部分(85.3%)通过胆汁排泄^[13],是目前唯一肾脏排泄最少的药物,可用于严重肾功能损害的患者。其在一系列的研究中显示出良好的治疗前景,目前正处于III期临床研究阶段。

图2 *N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-[4-(*N,N*-二甲胺基)苯甲酰氨基]苯甲酰胺的结构Fig. 2 Structure of *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[4-(*N,N*-dimethylcarbamimidoyl)benzamido]benzamide

3 合成路线

贝曲沙班的合成方法主要有两种。第一种是将5-甲氧基-2-硝基苯甲酸和2-氨基-5-氯吡啶溶于乙腈和吡啶混合溶液,在三氯氧磷存在下,室温下反应约1 h,后处理得到化合物1;化合物1在二氯甲

烷中, Pt/C 和 H_2 作用下催化还原为化合物 **2**; 化合物 **2** 与 4-氰基苯甲酰氯以四氢呋喃 (THF) 为溶媒, 吡啶作为缚酸剂, 通过酰氯偶合生成化合物 **3**; 化合物 **3** 在 THF 中与二甲基酰胺锂在 $-3\sim 10\text{ }^\circ\text{C}$ 下通过偶合反应 1 h 合成目标化合物贝曲沙班^[14]。合成路线见图 3。

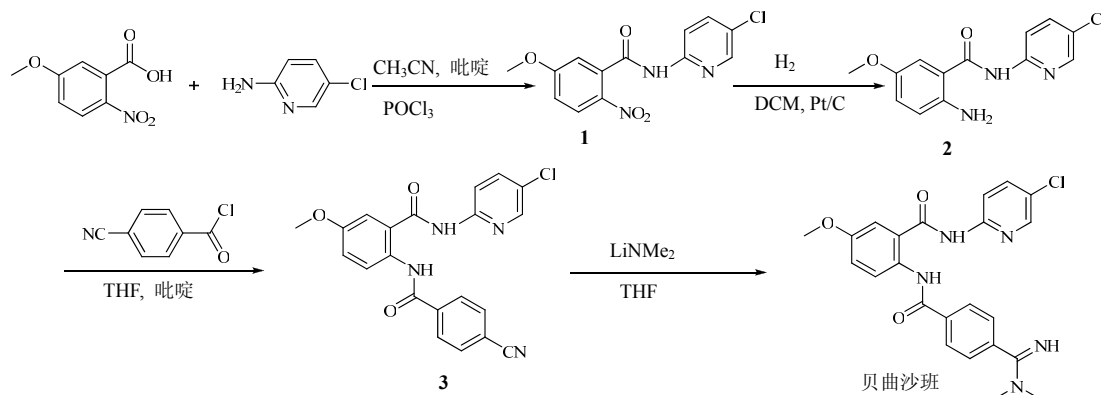


图 3 贝曲沙班的合成路线

Fig. 3 Synthesis route of betrixaban

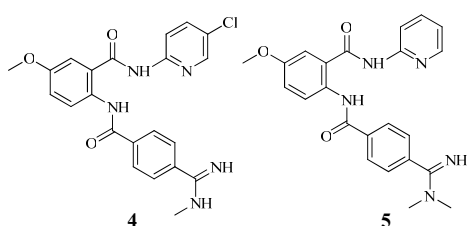


图 4 化合物 4 和 5 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 4 and 5

该路线由于在最后一步与二甲基酰胺锂合成的过程中, 可能会生成两种杂质 **4** 和 **5**, 其结构见图 4, 而这两种杂质的结构与贝曲沙班相似, 因此难以从最终产物中除去, 这种副产物的生成影响了贝曲沙班的质量分数和收率, 尤其是在千克规模的大规模制备时。

化合物 **2** 制备前的步骤, 第二种制备方法与第一种方法完全相同, 只是化合物 **2** 生成后, 先将 4-氰基苯甲酰氯与二甲基酰胺锂加入 THF 中, $-3\sim 10\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 1 h 合成了含有脒基的化合物 **6**, 然后化合物 **2** 与 **6** 在 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 和盐酸中, 在 $-10\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 2 h, 后处理得到贝曲沙班^[15]。这样就避免了上述副产物的生成。化合物 **2** 之后的 betrixaban 的合成路线见图 5。

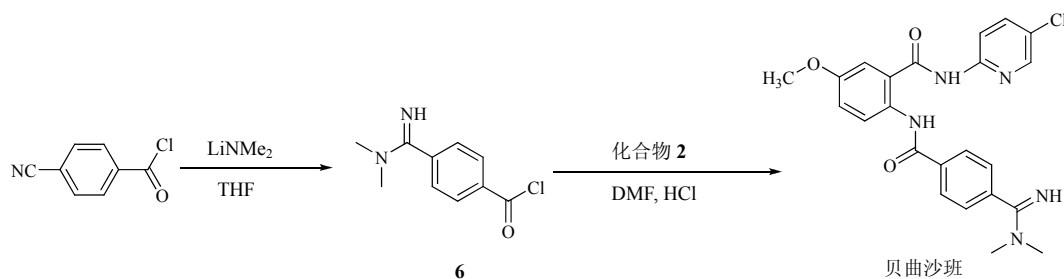


图 5 化合物 2 之后的贝曲沙班的合成路线

Fig. 5 Synthesis route 2 of betrixaban after compound 2

4 作用机制和药理学

4.1 作用机制

人体内的凝血过程分为内源性和外源性凝血^[6, 16]。内源性凝血途径是参与凝血的因子来源于血液, 此过程中 I Xa 因子与 VIIIa 因子结合成复合物, 进一步激活 X 因子生成 Xa 因子; 外源性凝血途径是血液外的组织因子 (TF) 与 VIIIa 因子结合, 在磷脂

和钙离子存在下迅速激活 X 因子生成 Xa 因子。Xa 因子与 V 因子通过钙离子连接在磷脂表面形成凝血酶原复合物, 并使凝血酶原转化为凝血酶, 继而促使血栓形成。由此可见, Xa 因子处于内源性和外源性凝血的关键位置, 是更好的作用靶点。

Xa 因子是一种维生素 K 依赖的糖基化丝氨酸蛋白酶, 分子结构包括 4 部分^[12, 17]: S1、S2、S3、

S4。其中 S1 是 Xa 因子的特异性结合口袋，也是决定底物特异性的主要因素之一；S4 是 Xa 因子的芳香性口袋，是发挥作用的结合位点，Xa 因子抑制剂在结合位点上所采用的是 L 型构象。

贝曲沙班中的 4-(N,N-二甲脒基)-苯甲酰胺基可与 Xa 因子的 S4 口袋完美结合，可以有效地抑制 Xa 因子的活性，2-氨基-5-氯吡啶是好的 S1 位点结合基团，小的疏水性基团甲氧基可以提高抑制剂与 Xa 因子的结合亲和力。通过与 Xa 因子的特异性结合，阻止了凝血酶原向凝血酶的转化，继而阻碍纤维蛋白的形成，最后有效地抑制了血栓的形成和扩大。

4.2 药理学

为研究贝曲沙班的抗凝效果，分别在家兔、大鼠和狒狒中进行动物模型试验^[18]。家兔模型中，在兔腹上腔静脉注射贝曲沙班 3 mg/kg，对照组注射依诺肝素 1.6 mg/kg，结果显示两组起到近似的抗凝效果，分别为 76%、96%。将颈动脉损伤的大鼠模型（颈动脉还保持通畅）平均分为 3 组，每天分别注射贝曲沙班 19.1 mg/kg、依诺肝素 7.6 mg/kg 和氯吡格雷 3 mg/kg，3 组的抗凝效果分别为 90%、70%、80%。在狒狒的动脉和静脉血栓形成模型中，分别注射贝曲沙班 0.05~0.49 mg/kg，结果发现抗凝效果为 30%~90%，可以得知贝曲沙班的抗凝作用与剂量相关。

5 临床研究

5.1 I 期临床

I 期临床主要是对贝曲沙班的药效及药动学进行研究^[12, 18]。药效学研究发现，人体血浆中贝曲沙班的量达到 5~25 ng/mL 就会产生抗血栓作用，其半衰期约为 20 h，口服生物利用度达到 40% 左右。80 mg 贝曲沙班的口服生物利用度为 34%，蛋白结合率为 60%，当食用高脂肪、高热量早餐后，药峰浓度 (C_{max}) 和药时曲线下面积 (AUC) 与空腹状态相比减少了约 50%。贝曲沙班不抑制或诱导 CYP 酶，因此经历了最少的 CYP450 途径的新陈代谢，从而降低了药物相互作用的风险。药动学研究发现，贝曲沙班在大鼠、狗、猴的动物试验中，表现出良好的口服生物利用度 (24%~59%)，健康受试者服用单剂量的贝曲沙班 80 mg，平均在口服后 3~4 h 血药浓度达到峰值，在所有的临床研究中都显示出良好的耐受性。

5.2 II 期临床

在 II 期临床研究中，作为全膝关节置换术患者

的静脉血栓栓塞症 (VTE) 预防治疗药物，贝曲沙班与依诺肝素进行了比较^[19]。在预期实验中，将 215 名全膝关节置换术的患者以 2:2:1 的比例随机分组，分别口服给予贝曲沙班 15、40 mg，皮下注射依诺肝素 30 mg，均为 2 次/d，共给药 10~14 d。主要有效性的测量终点为 VTE 的发病率，以及安全治疗后 48 h 内发生严重的或临床显著的非严重出血。研究结果表明，VTE 的发病率分别为 20%、15%、10%，严重出血的比率分别为 0、0、2.3%，非严重出血的比率分别为 0、2.4%、4.5%。从数据中可以看出，贝曲沙班有效地抑制了 VTE 的发病率，术后静脉血栓的量也大大减少，抗 Xa 因子水平和剂量、浓度呈相关性关系。由此可以看出，贝曲沙班具有相当或更小的出血风险，是安全有效的口服抗凝剂。

在另一组 II 期临床研究中^[20]，将 508 例非瓣膜性心房颤动患者随机分为 3 个双盲剂量 40、60、80 mg/d 贝曲沙班治疗组和非盲的华法林对照组，其中 87% 的患者接受过维生素 K 拮抗剂。平均随访时间为 147 d，主要终点事件是专业或临床专业的非大出血。结果发现，4 组出现终点事件的患者分别为 1、5、5、7 例，从结果中可以看出，40 mg/d 贝曲沙班效果最好，而 60、80 mg/d 贝曲沙班与华法林组基本持平，说明贝曲沙班在预防出血方面效果明显，并且与剂量有很大关系。同时与华法林相比，在 60、80 mg/d 贝曲沙班组中腹泻出现率比较高，在 40 mg/d 贝曲沙班组中基本没有腹泻出现。由此说明贝曲沙班服用剂量较大时可能会出现恶心、呕吐、腹泻等消化道的不良反应。

5.3 III 期临床

正在进行的 III 期临床研究名为 APEX^[18, 21]，这是一项双盲、对照、国际多中心的临床试验，主要是为了判定贝曲沙班在预防急性 VTE 的持续时间延长至 35 d 后的安全性和有效性。实验以行动不便的患者或被诊断为心脏衰竭、呼吸衰竭、风湿性疾病或急性血栓等疾病之一的患者为对象，随机分成两组，其中一组为贝曲沙班 80 mg/d，另一组是依诺肝素 40 mg/d，随后都加入安慰剂。这项研究预计招收 6 850 例受试者，预计将于 2015 年中期结束。

6 安全性

将健康受试者分成 10 组，分别口服单剂量的贝曲沙班 5、10、20、40、80、160、240、360、450、550 mg，结果没有受试者退出或出现严重的不良事

件,并且随着剂量的增加,AUC的增加不呈正比(剂量增加,清除率下降)。研究表明,贝曲沙班具有很好的安全性。对药物之间相互作用的临床研究中,将健康的受试者分为两组,一组接受贝曲沙班 40 mg/d,另一组服用贝曲沙班 40 mg/d 和酮康唑 200 mg/d,时间持续 5 d。结果发现,贝曲沙班的耐受性良好,没有 SAE 的报告,并且发现贝曲沙班和酮康唑之间也没有产生相互作用^[21]。临床研究发现贝曲沙班的主要不良反应是大剂量服用时会出现恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。

7 结语

过去 10 年,Xa 因子抑制剂成为抗凝药物的研究重点,直接 Xa 因子抑制剂可选择性抑制 Xa 因子,延长凝血时间,减少凝血酶生成而达到抗血栓作用,与常用药物及食物间的相互作用很小,无需调整剂量和用药监控,这类药物不仅为患者带来口服用药的便利,更为使抗凝治疗成为常规治疗提供了可能。贝曲沙班作为新型的 Xa 因子抑制剂,若是通过了临床试验,有望代替华法林、肝素等成为临床抗凝的主要用药,并且可能成为第一个为医院和急性患者出院后 VTE 的预防和护理标准的抗凝药物,这将成为全球超过 3 千万患者的福音。当然,贝曲沙班仍旧处于研究阶段,真正对某种疾病的疗效还需更多的循证医学依据。通过诸多的研究成果及数据监测,相信现在的抗凝治疗水平将发生重大变革。

参考文献

- [1] 江 凯,张惠斌,周金培,等. Xa 因子抑制剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(20): 2380-2387.
- [2] Bondarenko M, Curti C, Montana M, *et al.* Efficacy and toxicity of factor Xa inhibitors [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(1): 74-88.
- [3] 张立夏. 抗血栓药物概况 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 454-456.
- [4] Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, *et al.* Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 28(8): 1-8.
- [5] Ranganathan R L, Venkatesh P. Atrial fibrillation and stroke prevention: is warfarin still an option?—No. [J]. *J Neural Transm*, 2013, 120(10): 1453-1456.
- [6] Lee Y K, Player M R. Developments in factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders [J]. *Med Res Rev*, 2011, 31(2): 202-283.
- [7] 王利华,赵丽嘉,等. 直接抑制凝血因子 Xa 的口服抗凝药物 Edoxaban Tosilate Hydrate [J]. 药物评价研究, 2011, 34(6): 478-481.
- [8] 王维亭,郝春华,赵专友,等. 新型抗凝药物研发进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 10-24.
- [9] 柯永胜. 新型抗凝药物直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(4): 361-367.
- [10] 李秋明,李 玲. 抗凝药物新焦点——Xa 因子直接抑制剂利伐沙班 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1): 1-2.
- [11] 曲 迪. 抗凝血 Xa 因子直接抑制药研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2012, 31(2): 102-104.
- [12] Zhang P, Huang W, Wang L, *et al.* Discovery of betrixaban (PRT054021), *N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(*N,N*-dimethylcarbamimidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(8): 2179-2185.
- [13] Morganroth J, Gretler D D, Hollenbach S J, *et al.* Absence of QTc prolongation with betrixaban: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough ECG study [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(1): 5-13.
- [14] Kanter J P, Suizno K, Zuberi S S, *et al.* Methods of synthesizing pharmaceutical salts of a factor Xa inhibitor [P]. WO: 2008057972 A1, 2008-05-15.
- [15] Pandey A, Leitao E P T, Song Z G, *et al.* Methods of synthesizing factor Xa inhibitors [P]. WO: 2011084519, 2011-07-14.
- [16] 许 昕,薛晓文. 开发中的新型口服抗凝血药-Xa 因子抑制剂 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18(3): 294-298.
- [17] 陈 鑫,张惠斌,黄文龙,等. Xa 因子抑制剂的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(2): 104-111.
- [18] Chan N C, Hirsh J, Ginsberg J S, *et al.* Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies [J]. *Future Cardiol*, 2014, 10(1): 43-52.
- [19] Turpie A G, Bauer K A, Davidson B L, *et al.* A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT) [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1): 68-76.
- [20] Connolly S J, Eikelboom J, Dorian P, *et al.* Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1498-1505.
- [21] Palladino M, Merli G, Thomson L. Evaluation of the oral direct factor Xa inhibitor – betrixaban [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(11): 1465-1472.