

• 未来药物 •

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 ribociclib

路艳芹¹, 崔艳丽², 金玉洁², 解学星^{2*}, 陈常青²

1. 天津市中央药业有限公司, 天津 300400

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 全球乳腺癌发病率呈逐年上升趋势, 已经成为当前社会的重大公共卫生问题。细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4/6 抑制剂将细胞周期阻滞于 G₁ 期, 从而起到抑制肿瘤增殖的作用。ribociclib 属于高度特异性 CDK4/6 双重抑制剂, 可靶向抑制 D1/CDK4、D3/CDK6 细胞周期, 具有潜在的抗肿瘤活性。临床试验结果表明 ribociclib 可用于乳腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、畸胎瘤、脂肪肉瘤和胶质母细胞瘤的治疗。

关键词: ribociclib; 周期蛋白依赖性激酶 4/6; 乳腺癌; 黑色素瘤; 非小细胞肺癌

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)09-1162-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.027

Cyclin-dependent protein kinases 4/6 inhibitor: ribociclib

LU Yan-qin¹, CUI Yan-li², JIN Yu-jie², XIE Xue-xing², CHEN Chang-qin²

1. Tianjin CentralPharm Co., Ltd, Tianjin 300400, China

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

Abstract: The incidence of breast cancer is increasing year by year, and has become a major public health problem in the world. Cycle dependent protein kinase (CDK) 4/6 inhibitor can block cell cycle in G₁ phase, which can inhibit tumor growth. Ribociclib is a highly specific protein kinases 4/6 inhibitor, which can inhibit D1/CDK4 and D3/CDK6 cell cycle, and has potential antitumor activity. The results of clinical trials indicate that ribociclib has clinical efficacy in treatment of breast cancer, melanoma, non-small cell lung cancer, teratoma, liposarcoma, and glioblastoma.

Key words: ribociclib; cyclin-dependent protein kinases 4/6; breast cancer; melanoma; non-small cell lung cancer

1 药物概况

通用名: ribociclib

别名: LEE-011

化学名: 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-yl)吡啶-2-yl)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

CAS: 1211441-98-3

分子式: C₂₃H₃₀N₈O

相对分子质量: 434.54

结构见图 1

原研公司: 诺华公司

药理分类: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

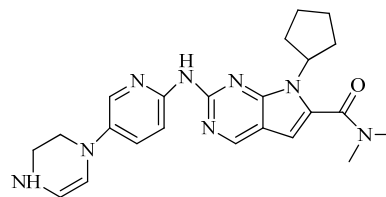


图 1 ribociclib 的结构式

Fig. 1 Structure of ribociclib

适应症: 黑色素瘤、脂肪肉瘤、成胶质细胞瘤、非小细胞性肺癌、转移性乳癌、畸胎瘤

目前阶段: III 期临床

给药途径: 口服

收稿日期: 2015-07-17

作者简介: 路艳芹 (1979—), 女, 工程师, 从事新药研发工作。E-mail: luyq@sina.com

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

2 相关背景

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 99%发生于女性患者, 男性仅占 1%。由于乳腺癌细胞丧失了正常细胞的特性, 细胞之间连接松散, 容易脱落, 但癌细胞一旦脱落, 游离的癌细胞可以随血液或淋巴液播散全身, 形成转移, 危及生命。目前乳腺癌已成为威胁女性健康的常见肿瘤。全球乳腺癌发病率自 20 世纪 70 年代末开始一直呈上升趋势。美国 8 名妇女一生中就会有 1 人罹患乳腺癌。我国不是乳腺癌的高发国家, 但近年乳腺癌发病率正以每年 3%~4% 的增长率急剧上升, 高出高发国家 1%~2%。2010 年中国人口协会发布的《中国乳腺疾病调查报告》显示, 2003—2009 年我国城市乳腺癌患者死亡率增长了 38.91%。国家癌症中心和中国疾病预防控制中心 2012 年公布的 2009 年乳腺癌发病数据显示: 我国肿瘤登记地区乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的首位, 全国女性乳腺癌发病率合计为 42.55/10 万, 其中城市为 51.91/10 万, 农村为 23.12/10 万。乳腺癌成为当前社会的重大公共卫生问题, 也已成为当今危害女性健康的第一“杀手”。

细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 不同成员 (CDK 1~13) 与不同细胞周期蛋白 (cyclin) 结合,

形成活性复合物, 促进细胞周期转变, 调控细胞转录, 启动 DNA 合成。CDK4/6 与 cyclin D 形成的复合物磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白, 促进细胞增殖, 使细胞周期由 G₁ 期向 S₁ 期转变^[1-2]。CDK4/6 抑制剂将细胞周期阻滞于 G₁ 期, 从而起到抑制肿瘤增殖的作用^[3]。palbociclib、ribociclib 和 abemaciclib 是处于不同研发阶段的 3 种选择性细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂^[4]。其中辉瑞公司的 palbociclib 已经在今年 2 月凭借一项 II 期研究的无进展生存期数据获得了 FDA 的加速批准, 用作乳腺癌的一线治疗。

3 合成路线^[5-6]

嘧啶化合物 5-溴-2,4-二氯嘧啶和环戊胺经芳香亲核取代反应得到化合物 **1**, 通过 Sonogashira 偶联反应, 得到化合物 **2**, 随后在碱性条件下环化, 得到化合物 **3**。化合物 **3** 在 MnO₂ 以及 NaCN 的条件下经过中间体, 与二甲胺反应得到化合物 **4**。哌嗪和 2-硝基-5-氯吡啶经过芳香亲核取代反应得到化合物 **5**, 随后 Boc 保护氨基, 氢化还原硝基得到化合物 **6**。将化合物 **4** 和化合物 **6** 通过 Buchwald-Hartwig 胺化反应得到化合物 **7**, 在 HCl 存在下脱除 Boc 保护基, 得到化合物 **8**, 将其转化为琥珀酸盐即得到目标化合物 ribociclib。

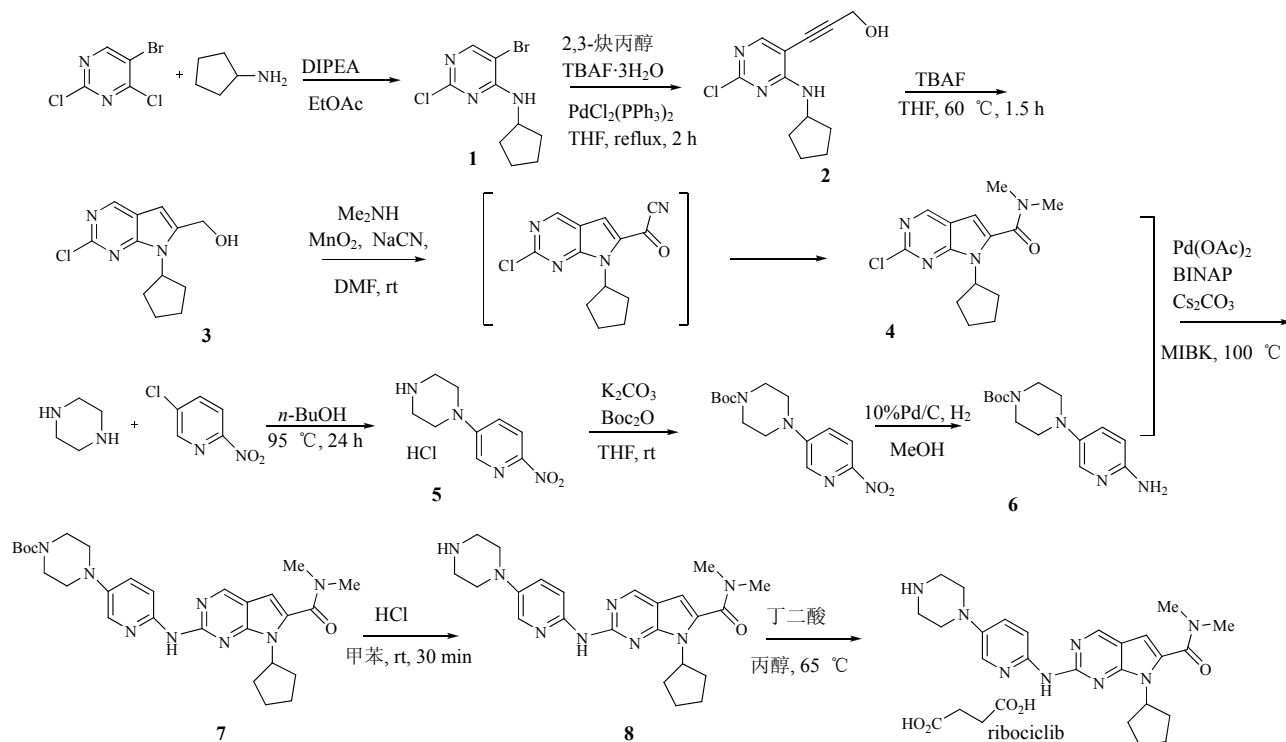


图 2 ribociclib 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of ribociclib

4 药理作用

ribociclib 属于高度特异性周期蛋白依赖性激酶4/6 双重抑制剂,可靶向抑制 D1/CDK4、D3/CDK6 细胞周期,具有潜在的抗肿瘤活性。体外试验表明,ribociclib 能够显著抑制 17 种神经母细胞瘤细胞系中 12 种的生长,平均 IC_{50} 为 307 nmol/L。小鼠每天灌胃给予 ribociclib 200 mg/kg,可以显著延迟小鼠体内 BE2C、1643 细胞的生长,但不影响体质量的变化

5 临床研究

5.1 乳腺癌

5.1.1 I 期临床 2014 年 11 月,向我国提交了转移性乳腺癌临床试验的申请。

5.1.2 II 期临床 2013 年 10 月开展了 II 期、随机、术前药效学研究 (NCT01919229、CLEE011A2201、2013-002588-24、MONALEESA-1),评估 ribociclib 联合来曲唑和来曲唑组治疗原发性乳腺癌的疗效 ($n=120$)。该研究已在 2015 年 2 月完成。

2013 年 9 月,在美国、澳大利亚、欧洲和中国香港开展了一项开放、随机、平行设计的 Ib/II 期试验 (NCT01857193、CLEE011X2106),用于评估 ribociclib 联合依维莫司、依西美坦治疗绝经后妇女 ($n=185$) ER^+ / HER^{2-} 局部晚期或转移性乳腺癌的安全性和有效性,预计在 2016 年 6 月完成。Ib 期部分试验数据显示,在平稳阶段 (第一周期,第 15 天),ribociclib 和依维莫司在各自给药剂量范围内被快速吸收,平均 t_{max} 分别为 2、1 h。13 例可评估患者中,1 例出现局部反应,7 例病情稳定。进一步的临床数据表明,40 位可评价的患者中,1 例未确认完成反应、4 例部分反应和 14 例病情稳定,9 名患者既没有完全反应也没有病情进展^[7]。

2013 年 10 月,一项开放、随机、平行设计、多中心、剂量确定、安全性/有效性、Ib/II 期试验 (NCT01872260、CLEE011X2107) 在美国、澳大利亚、欧洲、中国香港和以色列开展,用于评估 ribociclib、BYL-719 联合来曲唑治疗 ER^+ / HER^{2-} 局部晚期或转移性乳腺癌 ($n=290$),预计将于 2016 年 4 月完成。Ib 期研究了最大耐受剂量 (MTD) 的剂量递增。初期的试验结果表明 ribociclib 联合来曲唑组患者中 1 例局部反应、2 例病情稳定;BYL-719 联合来曲唑组患者中 2 例病情稳定,3 例没有完全反应、疾病也没有进展。ribociclib 组患者中有 1 例局部反应,2 例病情稳定,1 例既无完全反应也无病

情进展,2 例病情进展。2014 年 12 月公布的进一步的数据显示,ribociclib 联合来曲唑组出现 2 例剂量限制毒性报告,确定了 II 期推荐剂量为 ribociclib 600 mg/d+来曲唑 2.5 mg/d;BYL-719 联合来曲唑组未见剂量限制毒性报告,确定的 II 期推荐剂量为 BYL-719 300 mg/d+来曲唑 2.5 mg/d;ribociclib 组出现 1 例剂量限制毒性报告,剂量递增试验正在进行,未确定推荐剂量^[8]。

5.1.3 III 期临床 2014 年 11 月,在美国等十几个国家和地区开始了一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (NCT02278120、CLEE011E2301、MONALEESA-7),评估 ribociclib 或安慰剂联合他莫昔芬、戈舍瑞林以及非类固醇类芳香酶抑制剂联合戈舍瑞林治疗绝经前妇女 ER^+ / HER^{2-} 晚期乳腺癌 ($n=660$) 的疗效。研究主要考察无进展生存期。试验预计将于 2018 年 2 月完成。另一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (NCT01958021、CLEE011A2301、2013-003084-61、MONALEESA-2) 于 2013 年 12 月进行,考察 ribociclib 联合来曲唑治疗绝经后妇女 ($n=500$) 初次 ER^+ / HER^{2-} 晚期或转移性乳腺癌^[9]。试验预计将于 2016 年 11 月完成。

5.2 黑色素瘤

5.2.1 I 期临床 2010 年 12 月,在美国进行了多中心、开放、剂量递增的 ribociclib 的 I 期临床试验 (NCT01237236、CLEE011X2101、EudraCT 2009-017017-30) 治疗晚期实体肿瘤患者或淋巴瘤 (预期 $n=60$)。同时也在法国、荷兰的医学中心招募病例进行试验。在 2013 年 4 月完成了试验^[10]。78 例患者数据表明 ribociclib 是安全的,口服最大耐受量为 900 mg/d,治疗 4、6 个疗程的病情稳定率分别为 26%、14%。出现的不良反应主要为常见的 3、4 级不良反应,包括中性粒细胞减少症 (19%)、淋巴细胞减少 (14%) 和白血球减少症 (12%)。2014 年 9 月公布的 I 期临床数据表明,未成年人使用 ribociclib 的风险与成人类似^[11]。2013 年 5 月,一项 ribociclib 用于恶性杆状瘤和神经细胞瘤治疗的多中心、开放、I 期临床试验 (NCT01747876、CLEE011X2102、EudraCT 2012-004228-40) 在欧洲、美国、澳大利亚和加拿大开展。2014 年 9 月,完成的临床数据表明,未成年人每天使用 ribociclib 350 mg/m² 的风险与成人患者 600 mg/m² 的风险类似^[12]。

5.2.2 I/II 期临床 2013 年 6 月,一项非随机、开放、Ib/II 期试验 (NCT01781572、CMEK162X2114)

在美国、澳大利亚和欧洲开展,研究 ribociclib 联合 binimetinib 治疗 NRAS 突变黑色素瘤患者(预估 $n=58$)的安全性和有效性。2014年6月公布了结果,确立 ribociclib 的最大耐受量为 200 mg(1次/d,连续给药3周,停药1周),binimetinib 的最大耐受量为 45 mg(2次/d,连续给药)^[13]。2013年7月,ribociclib 联合 LGX-818 治疗 BRAF 突变黑色素瘤患者($n=150$)安全性和有效性的随机、开放、Ib/II 期试验(NCT01777776、CLEE011X2105)在美国、澳大利亚、巴西、加拿大、欧洲和我国台湾展开,并于2015年12月完成。2014年9月宣布的试验数据表明,与 LGX-818 组比较,ribociclib 联合 LGX-818(200 mg/300 mg、300 mg/200 mg)组中 LGX-818 风险分别增加了 1.5、2~3 倍,而 ribociclib 的风险无变化、降低 50%。9 例可评价的患者反应中,2 例部分应答(11 例无效,1 例预治疗)和 6 例病情稳定。进一步的剂量递增试验正在进行^[14]。

5.3 非小细胞肺癌

一项开放、非随机性、平行设计、I/II 期试验(NCT02292550、CLEE011X2110C)2015年2月在美国、法国、西班牙和我国台湾开始,用于评价 ribociclib 联合色瑞替尼治疗非小细胞肺癌(预估 $n=170$),试验将于2017年2月完成。

5.4 畸胎瘤

2014年12月在美国、法国、西班牙开展一项随机、盲法、安慰剂对照的 II 期试验(NCT02300987、CLEE011X2201、2014-000428-12),用于评估 ribociclib 治疗复发/难治性畸胎瘤(预估 $n=42$)。预计试验将在2018年11月完成。

5.5 脂肪肉瘤

一项非盲、单组设计、I/II 期临床研究(NCT02343172、CHDM201X2103C)于2015年2月在美国、西班牙、法国、新加坡、加拿大、德国、我国台湾开展,用于评估 HDM-201 联合 ribociclib 用于治疗脂肪肉瘤(预估 $n=59$)的安全性和有效性。研究预计将在2017年8月完成。2015年2月,撤回了在美国的试验,但仍开始在其他国家对脂肪肉瘤患者(预估 $n=86$)进行治疗评估。2015年3月,多中心试验在加拿大开始,估计试验将于2017年9月完成。

5.6 胶质母细胞瘤

非盲、单组设计、I 期试验(NCT02345824、D13223)于2015年2月在美国进行,用于 ribociclib

对复发性胶质母细胞瘤或间变性神经胶质瘤患者($n=120$)的疗效评估。试验预计将于2016年7月完成。

6 结语

作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 双重抑制剂,ribociclib 联合来曲唑治疗绝经后妇女 ER⁺/HER²⁻晚期或转移性乳腺癌的治疗方面效果较好,同时在 I、II 期临床对黑色素瘤、非小细胞肺癌、畸胎瘤、脂肪肉瘤和胶质母细胞瘤的治疗也表现出较好的效果,是否可以像 palbociclib 一样获得 FDA 的加速批准也未可知。另外相关临床研究多为 ribociclib 联合相关药物的治疗研究,那么 ribociclib 单用效果的评估工作有待进一步跟踪观察。总之 ribociclib 的临床效果明显,有望成为一个新的乳腺癌治疗的一线用药。

参考文献

- [1] Toogood P L, Harvey P J, Repine J T, *et al.* Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6 [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(7): 2388-2406.
- [2] VanderWel S N, Harvey P J, McNamara D J, *et al.* Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of cyclin-dependent kinase 4 [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(7): 2371-2387.
- [3] VanArsdale T, Boshoff C, Arndt K T, *et al.* Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 2905-2910.
- [4] 崔艳丽,金玉洁,田苗,等. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 palbociclib [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1178-1182.
- [5] Gilbert B, Christopfer T B, Clinton A B, *et al.* Pyrrolopyrimidine compounds as CDK inhibitors [P]. WO: 2010/020675 A1, 2009-08-20.
- [6] Calienni J V, Chen G, Gong B, *et al.* Salt(s) of 7-cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide and processes of making thereof [P]. US: 2012/0115878 A1, 2012-05-10.
- [7] Bardia A, Chavez-MacGregor C, Modi S, *et al.* 500 Triple blockade with LEE011, everolimus, and exemestane in women with ER⁺/HER²⁻ advanced/metastatic breast cancer: results from a Phase Ib clinical trial [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(S 6): 163.
- [8] Juric D, Hamilton E, Estévez L G, *et al.* Phase Ib/II study of LEE011 and BYL719 and letrozole in ER⁺, HER²⁻ breast cancer: safety, preliminary efficacy and molecular

- analysis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9 Suppl): 19-24.
- [9] Novartis. Novartis emphasizes new focused portfolio at its first Meet Novartis Management investor day [EB/OL]. (2014-06-18). [2015-07-11]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-emphasizes-new-focused-portfolio-its-first-meet-novartis-management>
- [10] Infante J R, Shapiro G I, Witteveen P O, *et al.* Phase 1 multicenter, open label, dose-escalation study of LEE011, an oral inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6, in patients with advanced solid tumors or lymphomas [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11 Suppl): A276.
- [11] Novartis. LEE011 [EB/OL]. (2013-12-05). [2015-07-11]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM373175.pdf>.
- [12] Geoerger B, Bourdeaut F, Dubois S G, *et al.* Phase i study of LEE011 (CDK4/6 inhibitor) in patients with malignant rhabdoid tumors, neuroblastoma, and cyclin D-CDK4/6 pathway-activated tumors [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 4): iv151-iv152.
- [13] Sosman J A. A phase 1b/2 study of LEE011 in combination with binimetinib (MEK162) in patients with NRAS-mutant melanoma: early encouraging clinical activity [J]. *J Clin Oncol*, 2014(suppl): 9009.
- [14] Taylor M, Sosman J A, Gonzalez R, *et al.* Phase Ib/II study of LEE011 (CDK4/6 inhibitor) and LGX818 (BRAF inhibitor) in BRAF-mutant melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 4): iv374-iv393.