

• 未来药物 •

新型多靶点 5-羟色胺受体抑制剂 ITI-007

张海枝¹, 陈会慧¹, 刘长鹰^{1*}, 范成鑫²

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. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300070

摘要: ITI-007 是 Intra-Cellular Therapies 有限公司开发的一种非典型抗精神分裂症药物。到目前为止, 在已完成的临床前和临床试验中, 该药表现出了结合强效 5-HT_{2A} 受体拮抗剂、多巴胺受体磷酸化调节剂 (DPPM)、谷氨酸调节剂以及 5-羟色胺再摄取抑制剂于一身的优点, 可用于治疗急性及残留型精神分裂症, 为上述症状的单一结构候选药物。ITI-007 同时还具有改善睡眠质量的效果, 并能减少精神分裂症的阴性症状, 对抑郁、焦虑以及与受损的社会功能相关的其他症状也有一定效果。与许多其他抗精神病药物如利培酮不同, ITI-007 不会导致糖尿病和心血管疾病风险的增加, 因此与许多现有抗精神分裂症药物相比, 后者在长期的安全性和耐受性方面可能会有明显改善。

关键词: ITI-007; 5-羟色胺受体抑制剂; 精神分裂; 阴性症状

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0250-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.029

A new multi-targeted serotonin receptor antagonist: anti-schizophrenia ITI-007

ZHANG Hai-zhi¹, CHEN Hui-hui¹, LIU Chang-ying¹, FAN Cheng-xin²

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

2. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300070, China

Abstract: ITI-007 is an atypical antipsychotic drug which is currently under development by Intra-Cellular Therapies Co. Ltd. In pre-clinical and clinical trials to date, ITI-007 combines potent serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonism, dopamine receptor phosphoprotein modulation (DPPM), glutamatergic modulation, and serotonin reuptake inhibition into a single drug candidate for the treatment of acute and residual schizophrenia. ITI-007 has demonstrated significant improvements in quality of sleep, and reducing the negative symptoms of schizophrenia, and has certain effects in treatment of depression, anxiety, and other symptoms associated with impaired social function. Different from many other antipsychotics such as risperidone, ITI-007 may not cause an increase in the risk of diabetes or cardiovascular disease. Therefore ITI-007 may prove to be a significant improvement relative to many existing antipsychotic drugs in terms of long-term safety and tolerability.

Key words: ITI-007; serotonin receptor antagonist; schizophrenia; negative symptoms

1 药物概况

别名: ITI-007

化学名: 4-((6bR, 10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-de]喹啉-8-基-1-4-氟苯基-1-丁酮

CAS: 313368-91-1

分子式: C₂₄H₂₈FN₃O

相对分子质量: 393.496

原研公司: Intra-Cellular Therapies 有限公司

结构见图 1

适应症: 精神分裂症

目前阶段: III期临床

2 相关背景

5-羟色胺 (5-HT) 是合成色氨酸的重要神经递

收稿日期: 2015-12-22

作者简介: 张海枝 (1985—), 女, 助理研究员, 博士, 研究方向为药物分析。Tel: (022)23006859 E-mail: zhanghz@tjpr.com

*通信作者 刘长鹰, 男, 副研究员, 博士。Tel: (022)23006870 E-mail: liucy@tjpr.com

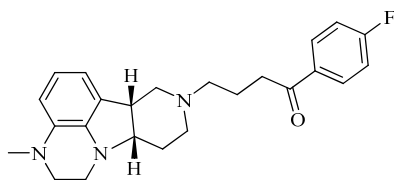


图1 ITI-007 的结构

Fig. 1 Structure of ITI-007

质,与许多精神疾病的症状有关。目前,5-羟色胺受体鉴定出了7个不同的类型^[1],即5-HT₁₋₇受体,这7种受体进一步分为14个亚型。其中,5-HT_{2A}受体是5-HT₂受体的1个亚型。

目前对拮抗5-HT_{2A}受体之所以能产生抗精神分裂作用至少有如下解释:(1)激动5-HT_{2A}受体可使腹侧被盖区和前额皮质的多巴胺(DA)释放增加,高选择性5-HT_{2A}受体拮抗剂可减少DA神经元的“点燃”,因此,此类药物可通过直接或间接减少DA的释放发挥抗精神分裂症的作用^[2];(2)5-HT_{2A}受体激动剂(如麦角酸等)可诱发幻觉等精神分裂症样症状,因此拮抗5-HT_{2A}受体具有治疗精神分裂症阳性症状的作用;(3)5-HT_{2A}受体主要分布于第Ⅲ、Ⅴ层神经皮质的锥体神经元和氨基丁酸(GABA)能中间神经元^[3],而第Ⅴ层神经皮质的锥体神经元与认知功能相关,可能是此类药物能改善认知症状的原因之一;(4)通过拮抗皮质-纹状体和纹状体-苍白球神经元上5-HT_{2A}受体的作用,调节纹状体的神经递质释放可能是此类药物能减少锥体外系不良反应的重要原因之一^[4]。

大多数抗精神病药如鲁拉西酮、帕潘立酮、伊潘立酮及奥氮平等均具有高亲和力的5-HT_{2A}受体拮抗作用,属于5-HT_{2A}/D₂型非典型抗精神病药,对于阳性和阴性症状均有良好的治疗效果,因此以5-HT_{2A}受体为靶点的新药或新化合物应运而生。然而部分化合物却并未显示出预期的疗效,如潜在的5-HT_{2A/2B/2C}受体拮抗剂利坦色林,与5-HT_{6/7}和D_{1/2/3/4}具有中度亲和力,该化合物能减少精神分裂症的核心症状,但作用不强;又如高选择性5-HT_{2A}受体拮抗剂M100907的研发终止于Ⅲ期临床试验,原因是在美国进行的两次Ⅲ期临床试验均表明其虽相对于安慰剂显示出抗精神分裂症疗效,但却不及阳性药氟哌啶醇,而在欧洲进行的Ⅲ期临床试验中,对于以阴性症状为主的患者并未显示出明显疗效。这些临床研究表明,尽管5-HT_{2A}/D₂型非典型抗精神病药对5-HT_{2A}受体的亲和力远强于D₂受体,但

仅仅拮抗5-HT_{2A}受体的作用并不能获得满意的疗效,对D₂受体的调节作用是不可或缺的。

ITI-007是Intra-Cellular Therapies有限公司开发的集强效5-HT_{2A}受体拮抗剂、多巴胺受体磷酸化调节剂(DPPM)、谷氨酸调节剂以及5-羟色胺再摄取抑制剂于一身的,用于治疗急性及残留型精神分裂症的单一结构候选药物,该药临床效果明显且不良反应较低。

3 合成路线

Li等^[5]报道了ITI-007的合成方法。以3,4-二氢-1H-2-喹啉酮为起始原料,在酸性条件下与亚硝酸钠作用得到化合物1,化合物1用锌粉还原得到中间体4-氨基-3,4-二氢-1H-2-喹啉酮,随后与1-乙氧羰基-4-哌啶酮发生Fisher吡啶环化反应得到四环骨架化合物2;化合物2在酸性条件下用氰基硼氢化钠还原得到化合物3,再与碘甲烷发生甲基化反应得到化合物4;化合物4先用硼烷在酸性条件下将羰基还原为亚甲基,得到化合物5,再用氢氧化钾脱去乙氧羰基得到化合物6;化合物6与4-氯-4'-氟苯丁酮在碱性条件下发生N-烷基化反应得到化合物7,最后用手性高效液相色谱拆分得到化合物8,将其转化为对甲苯磺酸盐即得到目标化合物ITI-007,合成路线见图2。

4 药理作用

相对于现有的抗精神病药物,ITI-007拥有独特和新颖的作用机制^[6-7]。它同时作为5-HT_{2A}受体拮抗剂(K_i=0.54 nmol/L)、突触前D₂受体部分激动剂和突触后D₂受体拮抗剂(K_i=32 nmol/L)以及5-羟色胺转运蛋白(SERT)受体阻滞剂(K_i=61 nmol/L)^[5-6]。它还对D₁受体(K_i=52 nmol/L)、D₄受体、α_{1A}和α_{1B}(K_i=173 nmol/L,位于α₁)肾上腺素能受体具有亲和力^[6],其中对后两者的亲和力相对较弱^[6]。ITI-007对5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、H₁及M型ACh受体(mAChR)没有明显结合。

ITI-007对5-HT_{2A}和D₂受体显示出了60倍的亲和力差异,这个数字远远高于绝大多数现有的非典型抗精神病药物,如利培酮(12倍)、奥氮平(12.4倍)、阿立哌唑(0.18倍)^[6,8]。这一性质可能使该药物相比现有的抗精神分裂药物具备更好的效果和更低的不良反应,用该药治疗的小鼠极少观察到强直性昏厥即证实了这一点^[6,8]。此外,上述试验还表明,这一性质能够使低剂量的ITI-007与5-HT_{2A}受体充分结合并阻断之。此外,伴随着剂量的增加,ITI-007对与D₂受体及SERT受体的亲和力有剂量

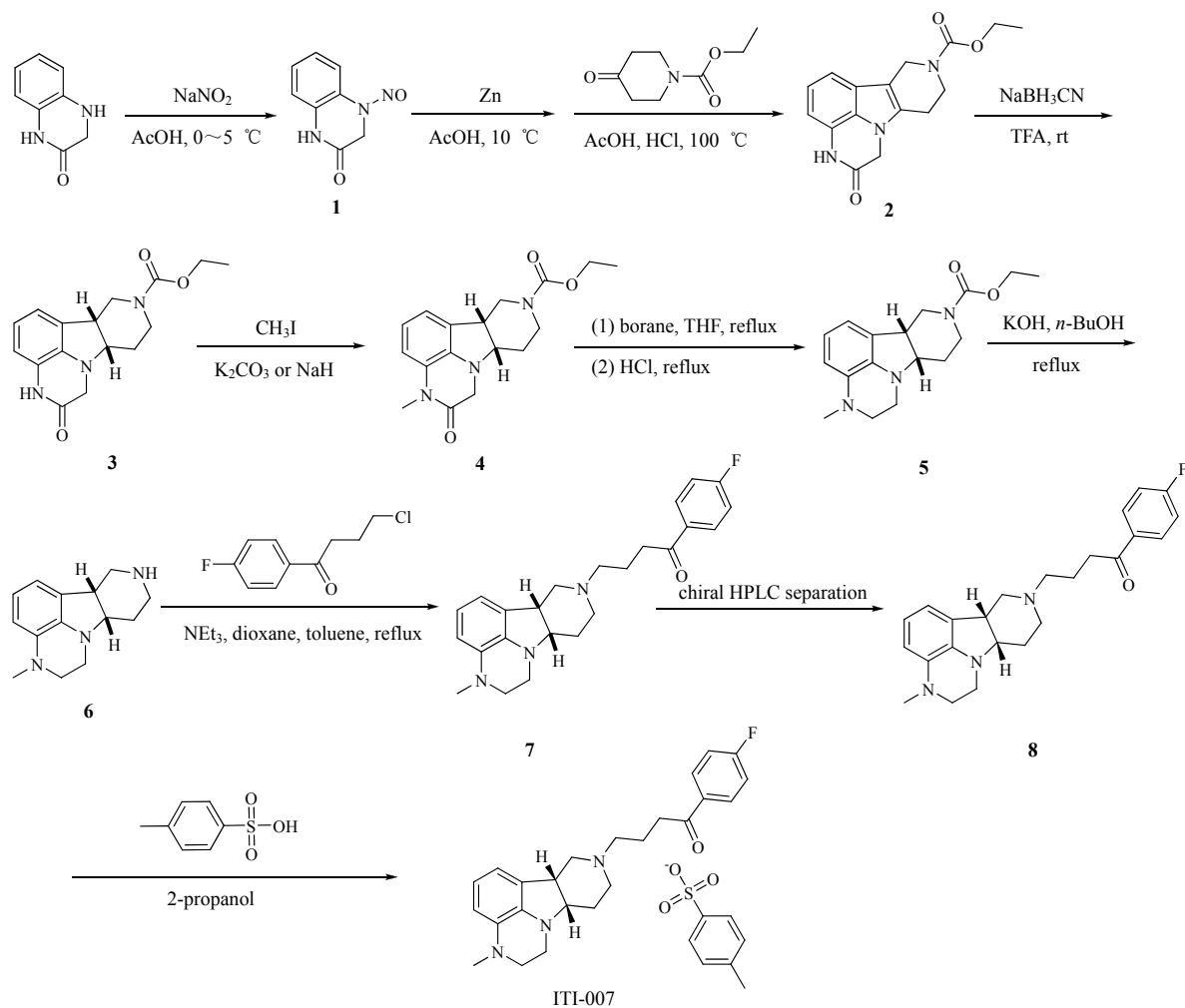


图 2 ITI-007 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of ITI-007

相关性的调节作用^[6,8]。

与大多数现有的抗精神病药物如氟哌啶醇、利培酮和奥氮平等不同, ITI-007 不会破坏纹状体多巴胺信号, 这可能是其对突触前 D₂ 受体部分激动的性质所致。此外, 与同为突触前 D₂ 受体部分激动剂的阿立哌唑相似, ITI-007 在动物实验中未出现强直性昏厥现象^[6]。

5 临床研究

5.1 I 期临床

一个在健康志愿者身上进行的开放标签 I 期临床试验用于评价 ITI-007 的药动学和安全性, 以确定最大耐受剂量 (MTD) 为完成标准。结果表明, ITI-007 10 mg 口服给药后穿透大脑皮层与新皮质的 5-HT_{2A} 受体和位于基底节的 D₂ 受体结合, 能够改善有睡眠障碍患者的睡眠质量。在 40 mg 剂量下, ITI-007 与基底节内的 D₂ 受体和 SERT 受体的结合

率分别为 39%、31%。该药整体耐受性和安全性均较好, 没有发生严重的不良反应。

5.2 II 期临床

在一项随机、双盲、安慰剂对照, 多剂量递增的 I b/II 期临床试验中, 对 ITI-007 治疗稳定型精神分裂症患者的安全性、耐受性和药动学进行评价^[9]。试验的探索性终点包括临床评估精神分裂症患者的精神分裂症状 (PANSS) 和抑郁症状 (CDSS) 评分。45 例患者随机接受 ITI-007 或安慰剂每天 1 次治疗, 连续 5 d。ITI-007 在其口服剂量一直增加到 140 mg 时, 在中止了前期治疗的稳定型精神分裂症患者身上均表现出了安全且耐受性良好的特点。在一项早些时候进行的睡眠疗效 II 期临床试验中, 1~10 mg 低剂量的 ITI-007 使失眠患者的睡眠有了明显改善。而本次试验中, 精神分裂患者的睡眠同样得到了改善。即使是在最高剂量下, 所有的不良反

应也均为轻度至中度。值得注意的是,高剂量下的 ITI-007 没有发现在使用其他抗精神分裂药治疗期间经常出现的锥体外系反应以及认知障碍等不良反应。在中断其他抗精神分裂药物的治疗,转而使用 ITI-007 治疗后,会出现总胆固醇和三酰甘油水平的下降现象。药动学研究表明,每天 1 次给药的治疗方案将足以在这个患者人群中取得显著的疗效。

在本次试验中,ITI-007 组的总体 PANSS 评分有明显改善,而且患者还表现出抑郁症状和睡眠障碍的缓解。虽然目前的研究并未确切表明这些结果在统计学上有显著差异,但 ITI-007 发出这样的临床信号无疑是令人鼓舞的,会在未来的研究中对其进行更充分的疗效评估。

2013 年 12 月 9 日,美国企业新闻通讯公司报道了 ITI-007 的一次随机、双盲、安慰剂对照和阳性对照 II 期临床试验结果^[10],该试验针对急性加重期的精神分裂症患者的治疗。在这项试验中,335 例患者等比例随机接受 4 种治疗方法:60、120 mg ITI-007、4 mg 利培酮(阳性对照)或安慰剂。患者于每天上午口服 1 次药物治疗,持续 28 d,期间随机抽取 311 例患者列入意向治疗数据分析人群。该项试验的主要终点是从基线到第 28 天在阳性和阴性症状量表总体评分上的变化。最终有高达 74% 的随机受试者完成了本次试验,只有 19% 的受试者在 28 d 的研究治疗期间中止了治疗,另有额外的 7% 受试者虽完成了研究治疗,但未能跟进。

ITI-007 在 60 mg 剂量下的预定治疗末期表现出了对精神病的统计学意义上的改善($P < 0.05$),与安慰剂相比,前者在 PANSS 总体评分表上从基线开始就发生了改变。分析结果表明,60 mg ITI-007 对阳性症状比安慰剂有更明显的改善($P < 0.05$)。此外,针对意向性治疗研究对象采用协方差分析(ANCOVA)联合末次观测值结转方法(LOCF)进行分析,治疗 28 d 后,ITI-007 对阴性症状量表以及一般精神病理症状量表同样有明显改善($P < 0.05$)。相比之下,120 mg ITI-007 在 PANSS 总体评分表上的改善并无统计学意义。分析表明,原因很可能是该剂量组的患者普遍表现出镇静的副作用,从而干扰了对药效信号的探测。

尽管本次试验并未针对 ITI-007 的次要终点进行设计,而且在亚组分析中也没有确切观察到统计学差异,但其对许多次要终点同样有明显改善。

在本次试验中,ITI-007 耐受性良好,最常见的不

良反应是镇静,除此之外没有发生严重的不良反应,在安全性评估方面也没有临床意义上的改变。值得一提的是,ITI-007 的代谢分析数据显示,在超过 4 周的治疗期内未观察到血糖、胰岛素、胆固醇和三酰甘油水平的增加。与此同时,与利培酮相反,60 mg ITI-007 在起效的同时,在体质量变化参数、催乳素水平、锥体外系症状和静坐不能表现方面与安慰剂并无差异。此外,ITI-007 没有增加自杀意念或行为。

5.3 III期临床

Intra-Cellular Therapies 有限公司于 2015 年 6 月 15 日宣布 ITI-007 的首次 III 期临床试验已完成志愿者的招募。该试验是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,针对急性加重发作的精神分裂症患者^[11]。在这项试验中,450 例患者随机等比例接受 3 种治疗方法:60、40 mg ITI-007 以及安慰剂。患者口服给药,每天 1 次,连续治疗 28 d,临床行为包括随机筛选患者之前一周的筛查期以及随后 28 d 的治疗期。在结束治疗出院之前,患者需要转而接受一项为期 5 d 的精神分裂症的标准监护治疗。随后,患者出院并接受为期 42 d 的安全随访。试验结果计划于当年下半年公布,目前该项试验仍在进行中。

该临床试验的主要终点是从基线到第 28 天相对于安慰剂而言在 PANSS 总体评分表上的变化,评分采用混合效应模型重复测量的方法检测在意向治疗处理研究对象当中的缺失数据来实现。PANSS 主要测试包括妄想、多疑和幻觉在内的阳性症状,包括情感迟钝、社会和情感退缩以及思维定势在内的阴性症状,以及焦虑、紧张、抑郁和强烈的社交回避等一般精神病理症状。次要终点包括 ITI-007 的 PANSS 评定以及相对于其他抗精神分裂药物的突出的差异特征,此外还对药物的安全性和耐受性进行评估。

Intra-Cellular Therapies 有限公司于 2015 年 6 月 23 日再次宣布启动 ITI-007 的第二次 III 期临床试验的志愿者招募。本次试验是一项针对急性加重发作的精神分裂症患者的随机、双盲、安慰剂和阳性对照的试验^[12]。期间,超过 500 名的患者将随机等比例接受以下 4 种治疗方法:60、40 mg ITI-007、4 mg 利培酮(阳性对照)和安慰剂。患者将接受为期 6 周的治疗,每天上午 1 次口服给药。临床行为包括随机筛选患者之前 1 周的筛查期以及随后 6 周的治疗期。与首次 III 期临床试验相似,患者需要接受 5 d 的出院前标准监护治疗以及出院后 2 周的安全随访。本次试验的主要终点与次要终点的评估与首次

试验基本一致, 结果预计于2016年公布。

6 安全性

在II期临床试验中, 每日剂量 60 mg ITI-007 基本不会导致体质量增加, 不会对一些代谢参数如胰岛素、血糖、三酰甘油、胆固醇水平产生负面影响, 也不会增加催乳素水平, 所导致的静坐不能反应发生率与安慰剂相同。此外, ITI-007 没有产生心血管功能方面的任何改变, 如QTc间期延长等, 且不会如利培酮一样导致可测心率的增加。传统或较新的非典型抗精神分裂药物会导致患者糖尿病和心血管疾病等相关疾病风险的增加, 而这些风险主要来自抗精神分裂药所致的代谢参数改变。而现有数据表明, ITI-007 基本不会影响这些代谢参数, 极有可能在上述患者人群中产生较大潜在利益。

7 结语

ITI-007 的以 5-HT_{2A} 受体为主要靶点的多靶点作用机制使得该药可通过简单的剂量调整来实现对药物作用的微调。最低剂量的 ITI-007 已证实是一个强效的 5-HT_{2A} 受体拮抗剂, 随着剂量的增加, 药物对其他靶点如 DA 受体和 5-HT 转运体等结合力的增强能够产生对其他症状的效果, 如双相情感障碍、抑郁症、阿尔茨海默症、失眠和其他精神方面的症状等。因此, ITI-007 可作为一个潜在的多症状(包括阳性和阴性症状)精神分裂症的单一疗法。与此同时, ITI-007 比现有其他抗精神分裂药物更少出现认知、运动和代谢障碍以及心血管疾病等常见的不良反应, 安全性和耐受性表现出色。若该药最终获批上市, 则有望成为多靶点抗精神分裂药物领域的一大突破, 为广大精神分裂症患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, *et al.* Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(1): 15-25.
- [2] Kim B, Choi E Y, Kim C Y, *et al.* Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23(1): 61-67.
- [3] Chen S F, Shen Y C, Chen C H. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance

upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2009, 205(2): 285-292.

- [4] Benmessaoud D, Hamdani N, Boni C, *et al.* Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics [J]. *BMC Psychiatry*, 2008, 8: 40.
- [5] Li P, Zhang Q, Robichaud A J, *et al.* Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2670-2682.
- [6] Snyder G L, Vanover K E, Zhu H, *et al.* Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2014, 232(3): 605-621.
- [7] Nancy A M, Novel drug promising for schizophrenia [EB/OL]. (2015-04-03) [2015-10-29]. <http://www.medscape.com/viewarticle/842591>.
- [8] Robert E D, Kimberly E V, Yun Z H, *et al.* ITI-007 demonstrates brain occupancy at serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors and serotonin transporters using positron emission tomography in healthy volunteers [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2015, 232(15): 2863-2872.
- [9] Justin J. Intra-Cellular Therapies announces the successful completion of a phase IB/II study of ITI-007 in patients with schizophrenia [EB/OL]. (2010-07-29) [2015-06-16]. <http://www.intracellularterapies.com/press-room/press-releases/20-archived-press-releases/25-july-29-2010.html>.
- [10] Justin J. Intra-Cellular Therapies announces positive top-line phase II clinical results of ITI-007 for the treatment of schizophrenia [EB/OL]. (2013-12-09) [2015-06-16]. <http://www.prnewswire.com/news-releases/intra-cellular-therapies-announces-positive-topline-phase-II-clinical-results-of-ITI-007-for-the-treatment-of-schizophrenia-235027721.html>.
- [11] Justin J. Intra-Cellular Therapies reports completion of enrollment with 450 patients randomized in the ITI-007-301 phase 3 clinical trial for the treatment of schizophrenia [EB/OL]. (2015-06-15) [2015-06-16]. <http://www.hupogu.com/S/ITCI>.
- [12] Justin J. Intra-Cellular Therapies reports initiation of randomization for ITI-007-302 phase 3 trial in schizophrenia [EB/OL]. (2015-06-23) [2015-06-24]. <http://www.hupogu.com/S/ITCI>.