

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 rucaparib

郑礼胜, 金玉洁, 崔艳丽, 田红*, 解学星, 陈常青
天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 近年来乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等实体瘤的发病率逐年增加, 临床上还缺乏有效的治疗药物。作为第 1 个用于人类癌症疗法的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂, 临床前研究表明 rucaparib 可明显抑制乳腺癌、卵巢癌等实体瘤。临床研究显示 rucaparib 具有良好的安全性和有效性。主要从 rucaparib 的药物概况、相关背景、合成路线、临床前研究和临床研究方面进行介绍。

关键词: rucaparib; PARP 抑制剂; 乳腺癌; 卵巢癌; 胰腺癌

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)06-0914-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.043

A poly ADP-ribose polymerase inhibitor: rucaparib

ZHENG Li-sheng, JIN Yu-jie, CUI Yan-li, Tian Hong, XIE Xue-xing, CHEN Chang-qing
Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Recently, the morbidity of breast cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, and other solid tumors has increased year by year, and there is still lack of effective drugs in clinic. As the first poly ADP-ribose polymerase inhibitor for human cancer therapy, preclinical studies show that rucaparib can significantly inhibit breast cancer, ovarian cancer, and other solid tumors. Clinical studies show that rucaparib has good safety and effectiveness. The drug situation, background, route of synthesis, preclinical, and clinical trials researches of rucaparib are reviewed in this paper.

Key words: rucaparib; PARP inhibitor; breast cancer; ovarian cancer; pancreatic cancer

1 药物概况

通用名: rucaparib

别名: AG-014699; AG-14699; PF-01367338;
PF-1367338

化学名: 8-氟-1,3,4,5-四氢-2-[4-[(甲基氨基)甲基]苯基]-6H-吡咯并[4,3,2-cf][2]苯并氮杂萘-6-酮

CAS 号: 283173-50-2

分子式: C₁₉H₁₈FN₃O

相对分子质量: 323.36

结构见图 1

原研公司: 纽卡斯尔大学

在研公司: 克洛维斯肿瘤公司

药理分类: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP)

抑制剂

适应症: 乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、实体瘤

目前阶段: III 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率

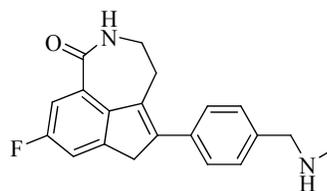


图 1 rucaparib 的结构式

Fig. 1 Structure of rucaparib

收稿日期: 2016-04-19

作者简介: 郑礼胜 (1986—), 男, 研究方向为中药复方制剂研究。Tel: (022)23006821 E-mail: zhlish19860727@163.com

*通信作者 田红 (1974—), 女, 副研究员, 从事抗肿瘤药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianh@tjpr.com

占全身各种恶性肿瘤的7%~10%，在妇女中仅次于子宫癌，已成为威胁女性健康的主要病因。它的发病常与遗传有关，以绝经前后妇女的发病率较高。它是一种通常发生在乳房腺上皮组织，严重影响妇女身心健康甚至危及生命的最常见的恶性肿瘤之一。乳腺癌男性罕见，仅1%~2%的乳腺癌患者是男性。乳腺癌的病因尚未完全清楚，研究发现乳腺癌的发病存在一定的规律性，具有乳腺癌高危因素的女性容易患乳腺癌。

卵巢恶性肿瘤又称卵巢癌，是女性生殖器官常见的肿瘤之一，发病率仅次于子宫颈癌和子宫体癌而列居第3位。但因卵巢癌致死者却占各类妇科肿瘤的首位，对妇女生命造成严重威胁。卵巢癌的病因尚不清楚，其发病可能与年龄、生育、血型、精神因素和环境等有关。

胰腺癌是一种恶性程度很高，诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤，虽然近20年来医疗技术有了很大提高，但在诊断和治疗胰腺癌方面仍存在很多问题，早期的确诊率不高，手术死亡率仍然较高，而治愈率很低。如何提高对胰腺癌的诊治水平仍是每一位胰腺外科医师努力奋斗的目标。

肿瘤在临床上有实体瘤和非实体瘤之分，实体瘤及有形瘤可通过临床检查如X线摄片、CT扫描，B超或触诊扪及到的有形肿块称实体瘤；X线、CT扫描，B超及触诊无法看到或扪及到的肿瘤如血液病中的白血病就属于非实体瘤。

克洛维斯肿瘤公司在辉瑞公司许可下（最初是从纽卡斯尔大学得到许可），正在开发一种rucaparib磷酸盐的口服制剂，其能抑制PARP-1和PARP-2，作为PARP口服抑制剂项目的首个药物，可用于癌症的潜在治疗，包括乳腺癌、卵巢癌等实体瘤。

2015年8月，计划用于卵巢癌的新药申请在2016年中提交。2015年11月，计划针对具有组织BRCA基因突变的晚期卵巢癌患者的新药申请在2016年第2季度提交，具有BRCA-样基因突变的晚期卵巢癌患者的补充新药申请于2016年底提交。

2012年8月，rucaparib已成为美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗卵巢癌的孤儿药。2015年4月，FDA批准rucaparib用于晚期卵巢癌患者的突破性疗法资格，这些患者具有BRCA突变（包括生殖BRCA和体细胞BRCA基因突变）且曾接受至少2个阶段含铂疗法的肿瘤。2012年9月，欧洲药物管理局（EMA）的孤儿药组推荐rucaparib

用于卵巢癌治疗的孤儿状态，且在2012年10月，rucaparib的孤儿药身份被授予。

3 合成路线

rucaparib的合成方法主要有2条路线：第1条合成路线按文献方法^[1]，由起始原料对溴苯甲醛经过取代、还原氨化、氨基保护和脱三甲基硅基反应得到中间体(4-乙炔基-苯基)-甲基-氨基甲酸甲酯(A-4)；起始原料5-氟-2-羟基苯甲酸经过酯化和硝化反应得到中间体5-氟-2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(A-6)，中间体A-4和A-6经过偶联反应制得中间体5-氟-2-{4-[(甲氧羰基-甲基-氨基)-甲基]-苯乙炔基}-3-硝基苯甲酸甲酯(A-7)，中间体A-7经过还原、环合、取代、加氢、还原环合最后脱保护得到目标化合物rucaparib，合成路线见图2。该路线中用到了三甲基硅基乙炔、三氟甲磺酸酐等价格昂贵、高刺激性、易变质、强腐蚀的试剂，不利于工业化生产，而且在反应过程中多次使用保护基，增加了反应步骤，收率较低。

第2条合成路线是由耿元硕等^[2]设计的一条全新的合成路线，以5-氟-2-甲基苯甲酸为原料，经硝化、酯化得到5-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(B-2)，化合物B-2与N,N-二甲基甲酰胺甲缩醛(DMFDMA)反应后催化氢化得到6-氟-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(B-4)，化合物B-4通过Vilsmeier-Hacck反应得到6-氟-3-醛基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(B-5)，化合物B-5与硝基甲烷反应后经硼氢化钠还原得到6-氟-3-(2-硝乙基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(B-7)，化合物B-7经催化氢化得到8-氟-3,4,5,6-四氢-1H-苯并氮杂草[5,4,3-cd]吡啶-6-酮(B-8)，化合物B-8溴代得到8-氟-2-溴-3,4,5,6-四氢-1H-苯并氮杂草[5,4,3-cd]吡啶-6-酮(B-9)，化合物B-9通过Suzuki反应得到8-氟-2-(4-苯甲酰)-3,4,5,6-四氢-1H-苯并氮杂草[5,4,3-cd]吡啶-6-酮(B-10)，还原氨化得到目标化合物rucaparib，合成路线见图3。该路线避免使用以上价格昂贵、高刺激性、易变质、强腐蚀的试剂，且简化了实验操作，提高了反应的安全性和可行性，利于工业化大规模生产。

4 临床前研究

2013年4月，在华盛顿特区举行的第104届美国癌症研究学会(AACR)年会上介绍了rucaparib的临床前数据。在野生型和BRCA-1基因突变型UWB1.289细胞中，rucaparib抑制菌落形成的IC₅₀值分别为5.430、0.375 μmol/L，其在BRCA-1突变细胞中的

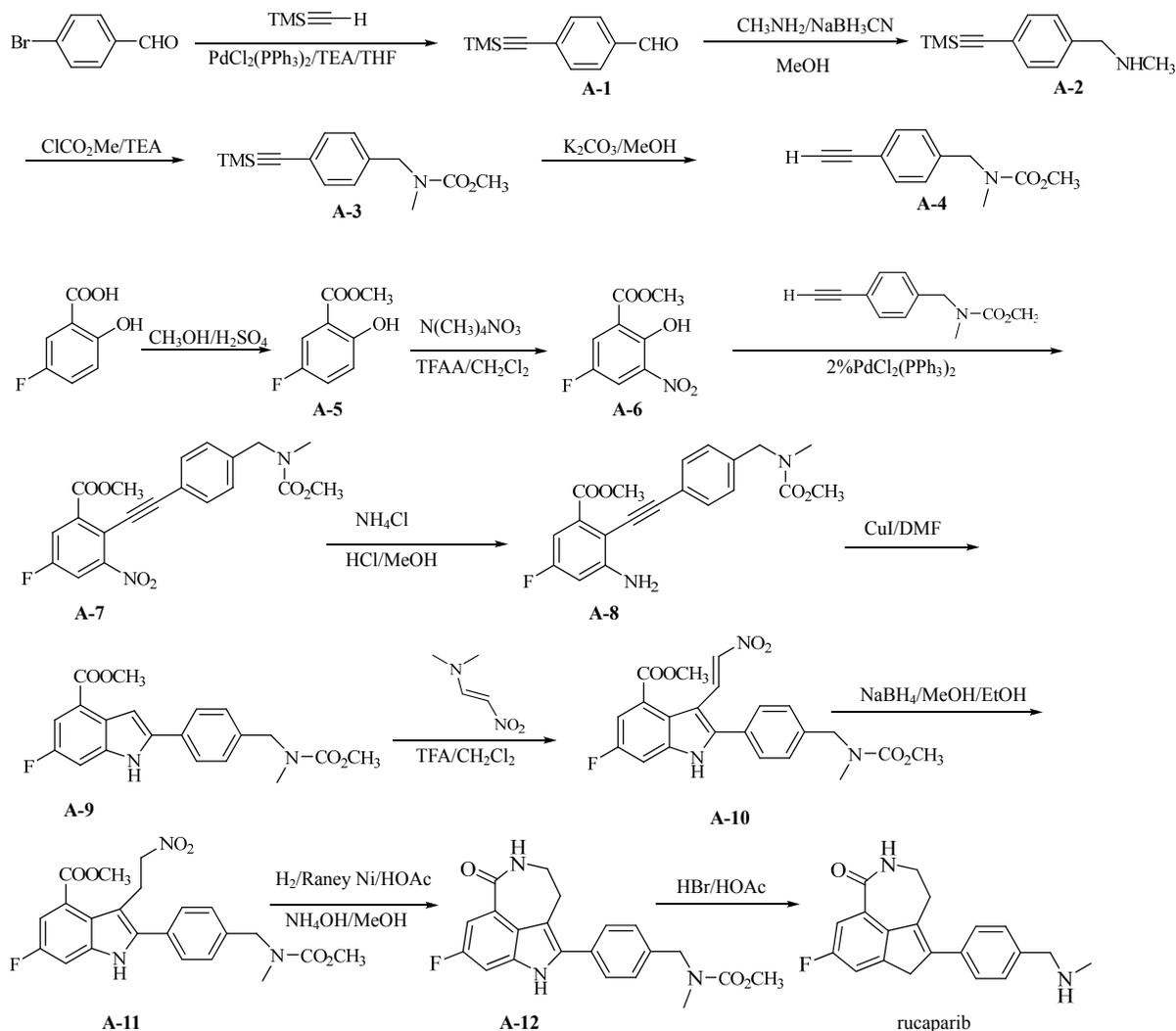


图 2 rucaparib 的合成路线一

Fig. 2 No. 1 synthesis route of rucaparib

灵敏度约为野生型的 14 倍;在乳腺癌和卵巢癌细胞系中, rucaparib 的 IC_{50} 值为 $0.007\sim 20.000\ \mu\text{mol/L}$ 。在 UWB1.289 细胞中, BRCA 野生型细胞在 rucaparib ($10\ \mu\text{mol/L}$) 处理时明显诱导出 RAD51 灶^[3-4]。在 MDA-MB-436 细胞中, rucaparib 与各种 PI3K/mTOR 信号通路抑制剂 (如 pictilisib、AZD-2014 和 dactolisib) 联用时显示出良好的疗效, 且与 dactolisib 和厄洛替尼联用具有协同作用; rucaparib 与长效拓扑异构酶 1 抑制剂 etirinotecan 单联用提供抗肿瘤协同作用而不增加毒性^[5]。

rucaparib 为第 1 个用于人类癌症疗法的 PARP 抑制剂, 作用于 LoVo 和 SW620 细胞显示出强 PARP 抑制效果, 且是第 1 个和替莫唑胺联用于临床实验的 PARP 抑制剂^[6]。rucaparib 可以作用于 DNA 损伤激活的 NF- κ B, 且克服传统 NF- κ B 抑制剂的毒性,

不会损害其他重要的炎症反应^[7]。 $1\ \mu\text{mol/L}$ rucaparib 作用于 D283Med 细胞时抑制 PARP-1 活性达 97.1%。药动学研究显示在脑组织中也检测到 rucaparib, 说明其具有潜在治疗颅内恶性肿瘤的可能^[8]。rucaparib 在 NB-1691、SH-SY-5Y 和 SKNBE(2c) 细胞中明显增强拓扑替康和替莫唑胺的细胞毒性。活体模型 (NB1691 和 SHSY5Y 移植瘤) 研究显示 rucaparib 增强替莫唑胺的抗癌活性, 产生彻底且持久的肿瘤消退现象^[9]。

5 临床研究

5.1 I 期临床

评估 rucaparib 磷酸盐联用卡铂、紫杉醇、顺铂或培美曲塞的安全性、药动学和药效学研究的临床数据在芝加哥举行的第 47 届美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议上作了介绍。在这项研究中, 口服

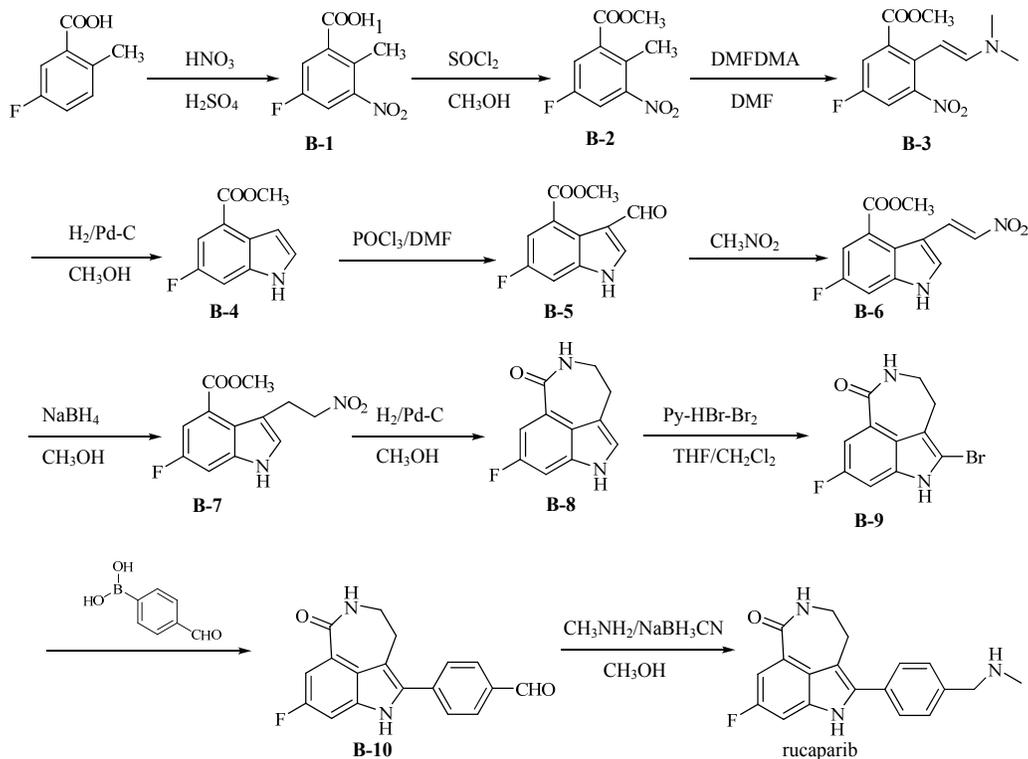


图3 rucaparib 的合成路线二

Fig. 3 No. 2 synthesis route of rucaparib

rucaparib 磷酸盐的耐受性良好，并表现出 34% 的平均绝对生物利用度。另一项 32 例卵巢癌患者的研究中，在第 5、10 天分别口服和静脉注射 rucaparib，随后第 1 天给予卡铂，以及从第 1~14 天不断增加口服 rucaparib 剂量（80、120、180、240、360 mg）。rucaparib 显示出剂量呈比例的药动学曲线。并且分别在 3、6 例卵巢癌患者中观察到部分缓解和维持病情稳定。卵巢癌患者总体疾病控制率为 50%。2013 年 10 月，在波士顿举行的第 25 届国际 EORTC-NCI-AACR 研讨会报告了 rucaparib 的药动学数据，rucaparib 显示出 36% 的平均口服生物利用度（禁食状态），且口服吸收良好。rucaparib 的生物利用度（12~120 mg）为 30%~45%，平均血浆半衰期（ $t_{1/2}$ ）约为 17 h。与卡铂联用并没有改变 rucaparib 在临床上的有效性。

5.2 II 期临床

2011 年 11 月，一项非盲 I/II 期临床研究（NCT01482715、CO-338-010）在美国、西班牙、加拿大、以色列和英国的 gBRCA 突变的乳腺癌或其他复发或转移性实体肿瘤患者中开展，以评估口服 rucaparib 片剂的安全性和有效性。2012 年 3 月，该研究的 I 期临床部分于 2012 年第 4 季度完成。600

mg/次，2 次/d rucaparib 被选为推荐的 II 期临床剂量。2014 年 6 月，进一步的数据在芝加哥举行的第 50 届 ASCO 会议作了报告，确定 rucaparib 推荐 II 期临床试验剂量为 600 mg/次，2 次/d。在 II 期临床部分，其安全性与 I 期临床中观察到的一致，且没有患者出现与治疗相关的不良事件。

2013 年 10 月，在美国进行的非盲、单组分配 II 期临床试验（NCT01891344、CO-338-017、ARIEL2^[10-12]）纳入患者具有铂类敏感、复发、高级别卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。2014 年 11 月，在巴塞罗那举行的第 26 届国际 EORTC-NCI-AACR 研讨会上介绍了该研究的初步数据。121 例入选患者中，通过筛查活检结果和第 1 次登记扫描结果对比，观察到患者中的 77% 靶病变减少；在肿瘤 BRCA 基因突变患者中观察到最高活性。在同一会议上披露了进一步的临床数据。具有 BRCA 识别标志患者的 40% 和没有 BRCA1/2 基因突变或 BRCA 识别标志患者的 8% 达到了客观缓解率。约 67% 接受治疗的患者存在 BRCA 识别标志或 BRCA 基因突变状态。rucaparib 的耐受性良好，没有任何因为治疗相关的不良事件而停药。到 2015 年 5 月，共有 206 例患者被纳入试验；ARIEL-2 研究被扩展

到一项登记注册、ARIEL 扩展研究, 这项扩展研究将包括一个额外的约 300 名接受过至少 3 个阶段化疗后病情反复发作的女性。

2014 年 4 月, 一项非盲、单剂量 II 期临床研究 (NCT02042378、CO-338-023、RUCAPANC) 在美国和以色列开展, 以评价 rucaparib 单药治疗局部晚期患者或转移性 BRCA 基因突变胰腺癌患者, 这些患者已进行了 1~2 个先前治疗; 这项研究具有加速审批的潜力。主要研究终点是总反应率, 该试验预计将在 2017 年 4 月完成。

2014 年 6 月, 来自 II 期临床的关于顺铂联用 rucaparib 或单用治疗 128 例三阴性乳腺癌患者的随机对照研究数据在芝加哥举行的第 50 届 ASCO 会议上进行了报告。在所有患者中, 顺铂单药治疗组和联合治疗组的 1 年期无病生存率分别为 82.7%、82.5%。有、无基因突变患者的 1 年期无病生存率分别为 90.5%、81.8%。总体来看, 顺铂加用 rucaparib 既不影响顺铂的毒性, 也不提高 1 年期无病生存率。

5.3 III期临床

2014 年 1 月, 随机、双盲、平行对照 III 期临床试验在美国、澳大利亚、比利时、加拿大、法国、德国、以色列、意大利、新西兰、西班牙和英国开展, 以评估口服 rucaparib 用于铂治疗后复发性高级别浆液性子宫内膜样卵巢癌患者的转换性维持治疗。主要评价指标为根据实体瘤的疗效评价标准的疾病进展。该试验预计于 2016 年 11 月完成, 2015 年 8 月预计招募志愿者在 2016 年第 1 季度完成。

6 结语

近年来, 癌症发现率逐年增加, 严重影响了人们的生存质量和生活质量, 乳腺癌和卵巢癌更是让女性患者苦不堪言; 然而, 临床上还缺乏有效药物。rucaparib 是第 1 个用于人类癌症疗法的 PARP 抑制剂, 细胞试验中作用于 PARP-1 的抑制剂常数 (K_i) 为 1.4 nmol/L, 对其余 8 个 PARP 位点也有亲和力。克洛维斯肿瘤公司在研的卵巢癌治疗药物 rucaparib 获得 FDA 的突破性治疗药物资格, 这将为该药品赢得一个加快的审评过程, 有利于该药尽快上市, 为乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌患者带来福音。

参考文献

- [1] Ma C R. Method of preparing poly (ADP-ribose) polymerases inhibitors [P]. US: 20060063926, 2006-03-23.
- [2] 耿元硕, 胡 珀, 王 欣, 等. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 Rucaparib 的合成研究 [J]. 精细化工中间体, 2012, 42(5): 48-52.
- [3] Robillard L, Lin K, Lopez-Casas P P, *et al.* Preclinical efficacy of the PARP inhibitor rucaparib (CO-338/AG014699/PF-01367338) in pancreatic cancer models with homologous recombination deficiencies (HRD) [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(6): 83.
- [4] Ledermann J A, Drew Y, Kristeleit R S. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 49-58.
- [5] Hoch U, Charych D. Combining the long-acting topoisomerase 1-inhibitor etirinotecan pegol with the PARP inhibitor rucaparib to provide anti-tumor synergy without increased toxicity [J]. *Eu J Cancer*, 2014, 50(6): 16-17.
- [6] Thomas H D, Calabrese C R, Batey M A, *et al.* Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(3): 945-956.
- [7] Kotz J. PARP target practice [J]. *SciBX*, 5(13): doi: 10.1038/scibx.2012.323.
- [8] Hunter J E, Willmore E, Irving J A, *et al.* NF- κ B mediates radio-sensitization by the PARP-1 inhibitor, AG-014699 [J]. *Oncogene*, 2012, 31(2): 251-264.
- [9] Daniel R A, Rozanska A L, Mulligan E A, *et al.* Central nervous system penetration and enhancement of temozolomide activity in childhood medulloblastoma models by poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor AG-014699 [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1588-1596.
- [10] Kristeleit R, Swisher E, Oza A, *et al.* Final results of ARIEL2 (Part 1): A phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer (OC) responders to rucaparib using tumor genetic analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 15(3): S531.
- [11] Swisher E M, Oza A M, Coleman R L, *et al.* Tumor BRCA mutation or high genomic LOH identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib: interim results for ARIEL2 clinical trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(Suppl 1): 1-4.
- [12] Swisher E, Brenton J, Kaufmann S, *et al.* Updated clinical and preliminary correlative results of ARIEL2, a Phase 2 study to identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(6): 73.