

治疗慢性心力衰竭的鸟苷酸环化酶激活剂维利西呱

米 未¹, 郁 洋^{2,3*}, 罗 西¹

1. 天津市胸科医院, 天津 300051
2. 天津大学 化工学院, 天津 300072
3. 天津力生制药股份有限公司, 天津 300385

摘要: 维利西呱是一种口服的可溶性鸟苷酸环化酶激活剂, 用于治疗恶性慢性心力衰竭和左心室射血分数(LVEF)降低的患者。其通过一氧化氮-环鸟苷酸-蛋白激酶(NO-cGMP-PK)信号通路新机制, 改善心肌收缩性, 从而治疗心力衰竭。临床研究表明, 维利西呱对慢性心力衰竭和LVEF降低的患者虽不能显著改善12周后NT-proBNP水平, 但有降低NT-proBNP水平, 改善LVEF和降低不良反应事件的趋势, 同时该药物耐受性较好, 具有很好的安全性。

关键词: 维利西呱; 鸟苷酸环化酶激活剂; 慢性心力衰竭

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0193-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.043

A guanylate cyclase activator in treatment of chronic heart failure: vericiguat

MI Wei¹, YU Yang^{2,3}, LUO Xi¹

1. Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China
2. School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China
3. Tianjin Lisheng Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 300385, China

Abstract: vericiguat is an oral soluble guanylate cyclase activator, is used in treatment of patients with malignant chronic heart failure and decreased left ventricular ejection fraction (LVEF). vericiguat can improve myocardial contractility and treat heart failure through the new mechanism of nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate-protein kinase (NO-cGMP-PK) signaling pathway. Clinical studies have shown that although vericiguat can not significantly improve the NT-proBNP level after treatment for 12 weeks for patients with malignant chronic heart failure and decreased (LVEF), there is a trend of decreasing NT-proBNP level, improving LVEF, and decreasing adverse events. At the same time vericiguat has better tolerance with good security

Key words: vericiguat; guanylate cyclase activator; chronic heart failure

1 药物概况

通用名: 维利西呱

别名: BAY-1021189; BAY-102; MK-1242

中文名: *N*-4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-3-基]-5-嘧啶氨基甲酸甲酯

英文名: *N*-[4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl]-methyl ester

CAS: 1350653-20-1

分子式: C₂₃H₂₂ClN₅O₃

相对分子质量: 451.5

结构见图 1

原研公司: 拜耳公司

开发公司: 默沙东公司

药理分类: 一种潜在的治疗慢性心力衰竭的可溶性鸟苷酸环化酶激活剂^[1]。

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 米 未 (1982—), 男, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理。E-mail: 120971269@qq.com

*通信作者 郁 洋, 博士, 高级工程师, 新药开发研究。E-mail: lsiyaord@163.com

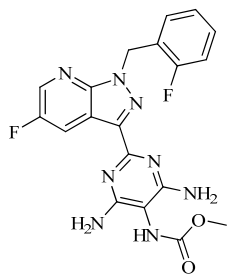


图 1 维利西呱的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of vericiguat

2 相关背景

临床前和临床研究表明,一氧化氮(NO)-可溶性固定性环化环苷(sGC)-环鸟苷酸(cGMP)信号通路是慢性心衰恶化、心衰治疗的潜在靶点^[2]。在生理条件下,该信号通路是心肌力学、心脏功能和血管内皮功能的关键调节通路^[3]。在心衰病理生理条件下,炎症增加和血管功能障碍,使NO的生物利用度降低,从而降低了下游cGMP的合成^[4]。cGMP缺乏会导致血管张力失调,血管和心脏硬化、纤维化和肥大,冠状动脉和肾微循环功能障碍,进一步导致心肌渐进性损伤和炎症加剧、心脏和肾功能进一步衰退^[5-6]。近年来,对保留射血分数(HFpEF)新机制的深入研究表明,心力衰竭与一氧化氮-环鸟苷酸-蛋白激酶(NO-cGMP-PK)通路的失调有关^[2]。cGMP信号通路紊乱也与HFpEF患

者临床预后密切相关^[7]。尽管心衰在治疗方面取得了进展,但心力衰竭患者的住院率和死亡率仍然高得令人难以接受,生活质量也很差。因此,迫切需要新的治疗方法,可以改善世界范围内不断增长的心力衰竭患者的临床病程。维利西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶激活剂,能通过一种新的NO-cGMP-PK机制改善心肌收缩性,正被开发用于治疗慢性心力衰竭^[8]。

3 合成路线^[9-10]

以2,5-二氯-3-氟-5-腈基吡啶为起始原料,在浓硫酸、60~65℃水解得酰胺化合物1。中间体1与锌粉、醋酸在甲醇中回流,脱去氯,还原得化合物2。中间体2与三乙胺、三氟乙酸酐在二氯甲烷中反应,冷却至0℃脱水得化合物3。中间体3在水合肼、乙二醇回流作用下合环得到化合物4。中间体4与三氟化硼在四氢呋喃中反应,然后再与碘化钠在丙酮中-10℃碘化反应得化合物5。中间体5与溴甲基氟苯、碳酸铯在二甲基甲酰胺中室温下炔化反应得化合物6。中间体6与正丁锡、二氧六环、三苯基膦钯、硝基氨基吡嗪中回流反应得化合物7。然后中间体7与10%钯碳在吡啶中常压、室温下氢化还原得化合物8。最后化合物8与氯甲酸甲酯在吡啶、二氯甲烷中室温下炔化得到目标化合物维利西呱。其合成路线图见图2。

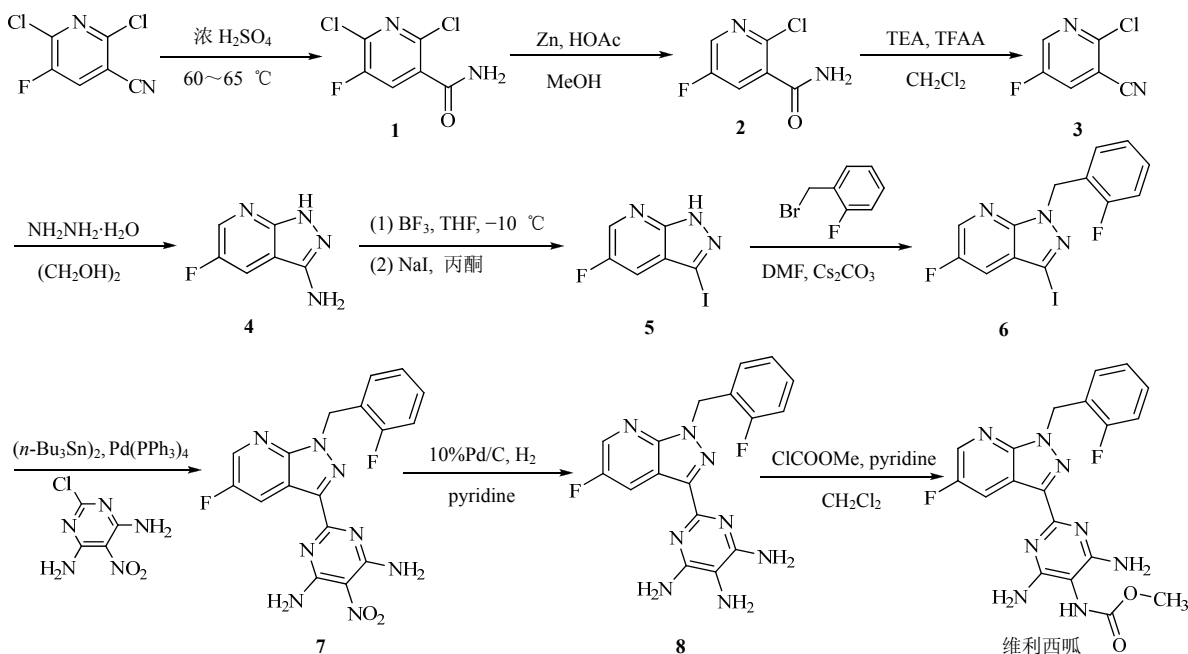


图 2 维利西呱合成路线

Fig. 2 Synthesis route of vericiguat

4 作用机制和药理作用

体外研究表明,采用高度纯化的鸟苷酸环化酶^[11]和 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ 维利西呱可以使 sGC 活化达 1.7~57.6 倍。维利西呱与 NO 供体对 sGC 酶活性具有协同作用,且浓度范围较宽。维利西呱 100 $\mu\text{mol/L}$ 与 NO 供体 100 nmol/L,可使 sGC 活性增加 341.6 倍。维利西呱对 sGC 的活化作用可被 sGC 抑制剂几乎完全抑制。因此,维利西呱对 sGC 酶具有强力选择性,激活作用不依赖于 NO,且与 NO 具有协同作用。另外,维利西呱主要作用于含血红素未氧化型 sGC。

大鼠 sGC 的重组细胞系研究表明,维利西呱可激活 sGC,半最大效应浓度 (EC_{50}) 为 (1 005 \pm 145) nmol/L,在 30、100 nmol/L NO 供体作用下,维利西呱的 EC_{50} 分别为 (39.0 \pm 5.1)、(10.6 \pm 1.7) nmol/L。在 sGC 抑制剂 10 $\mu\text{mol/L}$ 作用下,维利西呱的 EC_{50} 为 (256 \pm 40) nmol/L。离体血管研究表明,维利西呱对苯肾上腺素诱导的兔隐动脉、主动脉环、犬股静脉环收缩有舒张作用,具有浓度相关性, IC_{50} 分别为 798、692、3 072 nmol/L。维利西呱对 U46619 诱导的猪冠状动脉环收缩有舒张作用, IC_{50} 为 956 nmol/L。大鼠 Langendorff 离体心脏研究表明,维利西呱可减少冠脉灌注压,高浓度维利西呱对心率、左室收缩压、舒张压没有影响。维利西呱 3、10 mg/kg 可显著降低血压、抑制心肌肥厚、降低血浆浓度、降低肾损伤和减少蛋白尿。维利西呱可减少大鼠死亡率,3、10 mg/kg 治疗组,21 d 后的生存率分别为 70%、90%,较空白对照组 (25%) 有显著提高。大鼠 ig 维利西呱,血浆清除率为 0.3 L/(h·kg),大鼠与犬的半衰期分别为 3.4、6.2 h,口服生物利用度分别为 65%、75%。维利西呱对 CYP 同工酶 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4) 无明显作用。

5 临床研究

5.1 I 期临床

I 期临床研究主要是对其药效学及药动力学进行研究^[12]。在健康的男性受试者中,单次和多次口服不同剂量的药物,确定维利西呱的耐受性和最佳剂量方案。2013 年 10 月,受试者 60 例,每日服用 1.25、2.5、5、7.5、10 mg 维利西呱。从 5、7.5、10 mg 维利西呱组的 36 例受试者中获得的 I 期临床数据表明,给药后的 4 h 心输出量与剂量存在相关性^[13]。维利西呱的耐受性很好,在所有组中试验终止率都较

低。维利西呱在 HFpEF 患者中的效果需要进一步研究,可能会加大剂量进行试验^[14]。

5.2 II 期临床

在 2013 年 9 月,对射血分数下降的心衰 (HFREF) 患者进行了一项随机平行、安慰剂对照, 双盲、多中心的 II b 试验,以评估维利西呱的安全性、耐受性,以及药动力学和药效学^[15]。试验计划在下列这些国家与地区启动,包括美国、加拿大、中国、以色列、日本、新加坡和中国台湾。2013 年 12 月,注册人数启动,到 2015 年 3 月,招募已经完成。

2015 年 11 月,进行了一项探究维利西呱最佳剂量和耐受性的 II 期试验^[16]。研究随机纳入了 456 名患者,研究分为安慰剂组 ($n=92$) 和口服维利西呱 (1.25、2.5、5、10 mg) 组,试验组每组各 91 例,持续 12 周。共有 351 (77.0%) 名患者完成了 12 周的实验。研究数据显示 NT-proBNP 水平的对数转换变化在合并的维利西呱组和安慰剂组差异不大。分析显示剂量相关效应,维利西呱剂量越高,降低 NT-proBNP 的效果越好 ($P<0.05$)^[17]。安慰剂组和维利西呱组不良事件发生率分别为 77.2%、71.4%。若出现利钠肽水平升高到需要住院治疗或门诊静滴利尿剂。研究结果表明,对恶性慢性心力衰竭+左室射血分数 (LVEF) 降低的患者使用维利西呱,并不能显著改善 12 周后 NT-proBNP 水平,不过该药物耐受性较好。在第 12 周,安慰剂组中心血管死亡或心脏衰竭住院的患者与治疗组相比更高。10 mg 维利西呱组有降低 NT-proBNP 水平,改善 LVEF 和降低不良反应事件的趋势。

5.3 III 期临床

2016 年 9 月,默沙东宣布,开始招募维利西呱的国际多中心 III 期临床试验 (VICTORIA),该试验将招募近 5 000 名左室射血功能障碍心衰、具有心脏衰竭和射血分数降低的患者,比较维利西呱在标准疗法基础上和安慰剂比较,对心血管死亡和心衰住院风险的影响^[18]。患者随机 (1:1) 接受维利西呱 10 mg 目标剂量+标准治疗或安慰剂+标准治疗。试验考察第 1 次出现心血管死亡和心脏衰竭住院治疗的情况。2016 年 9 月,第 1 个患者加入了研究。2016 年 11 月,该研究在美国、德国、匈牙利、以色列招募患者。2016 年 12 月,在荷兰、挪威、波多黎各、俄罗斯、西班牙、日本、韩国、马来西亚和新西兰也进行了招募^[19-20],这项研究预计将于 2020 年 1 月完成。

6 安全性

将健康受试者分成5组,分别口服单剂量的维利西呱 1.25、2.5、5、7.5、10 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,血药浓度-时间曲线下面积(AUC)的增加不呈正比(剂量增加,清除率下降)^[2]。研究表明,维利西呱具有很好的安全性。

7 结语

过去十年,可溶性鸟苷酸环化酶分子的研究成为了重点,这类药物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,为患者带来口服用药的便利。默沙东公司基于此研发的维利西呱心血管病药物,就是一种与sGC酶激活有关的药物。2017年4月份,该药中期研究取得了令人振奋的结果。这种药物一旦上市,被认为将具有高达10亿美元的销售潜力,同时也为心衰治疗提供了新方法。

参考文献

- [1] Gheorghide M, Greene S J, Butler J, *et al.* Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction [J]. *JAMA*, 2015, 314(21): 2251-2262.
- [2] Tschöpe C, Pieske B. New therapy concepts for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Herz*, 2015, 40(2): 194-205.
- [3] Wan S H, Ameenuddin S, Chen H H. Experimental model of type 2 diabetic cardiomyopathy, a state of cGMP deficiency [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(8): S41.
- [4] Gheorghide M, Marti C N, Sabbah H N, *et al.* Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 123-134.
- [5] Greene S J, Gheorghide M, Borlaug B A, *et al.* The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): e000536.
- [6] Marti C N, Gheorghide M, Kalogeropoulos A P, *et al.* Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1455-1469.
- [7] Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, *et al.* Novel sGC stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243: 225-247.
- [8] Schmidt H H, Hofmann F, Stasch J P. cGMP: generators, effectors and therapeutic implications [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(191): v-vi.
- [9] Stasch J P. Use of stimulators and activators for treating sickle-cell anemia and conserving blood substitutes [P]. US: 20130158028, 2013-06-20.
- [10] Follmann M. Substituted 5-fluoro-1H-pyrazolopyridines and their use [P]. US: 20150080414, 2015-03-19.
- [11] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, *et al.* Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12): 5146-5161.
- [12] Oprian D D. Structure of the cGMP-gated channel [J]. *Behav Brain Sci*, 1995, 18(3): 482-483.
- [13] Pieske B, Butler J, Filippatos G. Rationale and design of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure studies European journal of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2014, 20(8): 1026-1038.
- [14] Stonkute A, Schmidt H, Jüttner R, *et al.* cGMP signaling and bifurcation of sensory axons at the dorsal root entry zone of the spinal cord [J]. *BMC Pharmacol*, 2007, 7(S1): S47.
- [15] Valtcheva N, Weinmeister P, Hofmann F, *et al.* Analysis of cGKI inhibition by Rp-cGMP analogs [J]. *BMC Pharmacol*, 2007, 7(S1): P62.
- [16] Selvaraj N G, Prasad R, Goldstein J L, *et al.* Evidence for the presence of cGMP-dependent protein kinase in human distal colon and in T84, the colonic cell line [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1498(1): 32-43.
- [17] Clancy R M, Abramson S B. Acetylcholine prevents intercellular adhesion molecule 1 (CD54)-induced focal adhesion complex assembly in endothelial cells via a nitric oxide-cGMP-dependent pathway [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 2260-2264.
- [18] Tran H A, Lin F, Greenberg B H. Potential new drug treatments for congestive heart failure [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(7): 811-826.
- [19] Stasch J P, Schlossmann J, Hocher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 21: 95-104.
- [20] Misselwitz F. The clinical development of sGC modulators, riociguat and vericiguat [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16(S1): A2.