

凋亡信号调节激酶 1 抑制剂 selonsertib

王旭¹, 王浩²

1. 天津市第一中心医院, 天津 300192

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: selonsertib 是 ASK1 抑制剂, 用于治疗非酒精性脂肪肝炎和酒精性肝炎, 在鼠肝纤维化模型中, 该抑制剂可以降低肝胶原和血清。在鼠非酒精性脂肪性肝炎模型中, selonsertib 可以抑制纤维化、脂肪变性和胶原蛋白的产生, 抑制羟脯氨酸的合成。口服给药后, 通过抑制 ASK1 依赖性的信号转导通路的激活, 阻止炎性细胞因子的生成、下调参与纤维化过程的基因表达、抑制过度凋亡、细胞增殖。在肝脏疾病多个评价指标方面均表现出明显改善, selonsertib 是目前研究最多的 ASK1 抑制剂, 也是先期进入临床研究阶段的药物。多项临床研究表明, selonsertib 可以单独用药, 也可以与其他药物联合使用, 具有安全性和有效性。

关键词: selonsertib; ASK1 抑制剂; 非酒精性脂肪肝炎; 酒精性肝炎; 临床研究

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-3069-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.066

An apoptosis signal regulates kinase 1 inhibitor: selonsertib

WANG Xu¹, WANG Hao²

1. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: selonsertib is an ASK1 inhibitor, used to treat non-alcoholic fatty hepatitis and alcoholic hepatitis. In the rat liver fibrosis model, this inhibitor reduces liver collagen and serum. In the rat model of non-alcoholic fatty hepatitis, the production of fibrosis, fatty degeneration and collagen was inhibited, and the synthesis of hydroxyproline was inhibited. After oral administration, selonsertib prevents the generation of inflammatory cytokines, reduces the gene expression involved in the fibrosis process, inhibits excessive apoptosis, and cell proliferation by inhibiting the activation of the signal transduction pathway dependent on ASK1. selonsertib is the most studied ASK1 inhibitor, and it is also a drug that has entered the clinical research stage in advance. A number of clinical studies have shown that selonsertib can be used alone or in combination with other drugs, which is safe and effective.

Key words: selonsertib; ASK1 inhibitor; non-alcoholic steatohepatitis; alcoholic hepatitis; clinical research

1 药物概况

通用名: selonsertib

别名: GS-4997、GS4997

中文名: 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-2-氟-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-4-甲基苯甲酰胺

英文名: 5-(4-cyclopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2-fluoro-

N-(6-(4-isopropyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)-4-methylbenzamide

CAS: 1448428-04-3 (自由基)、1448428-05-4 (HCl 盐)

分子式: C₂₄H₂₄FN₇O

相对分子质量: 445.4

结构见图 1

收稿日期: 2018-09-27

作者简介: 王旭 (1988—), 女, 药师, 研究方向为临床药理学与药事管理。E-mail: 421064526@qq.com

*通信作者 王浩, 高级工程师, 研究方向为新药开发研究。E-mail: wangh@tjipr.com

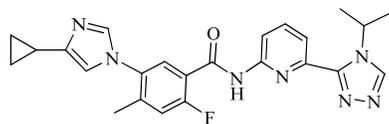


图1 selonsertib 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of Selonsertib

原研开发公司：美国吉利德（Gilead）科学股份有限公司

药理分类：凋亡信号调节激酶1（ASK1）抑制剂

适应症：用于治疗非酒精性脂肪肝炎（NASH）和酒精性肝炎

目前阶段：临床III期

2 相关背景

selonsertib 是由美国 Gilead 公司研发的 ASK1 抑制剂，用于治疗 NASH 和酒精性肝炎^[1]。在美国波士顿举行的 2014 年肝脏会议上，发表了临床前数据。在鼠肝纤维化模型中，该抑制剂可以降低肝胶原，降低血清 M30 和丙氨酸氨基转移酶。在鼠 NASH 模型中，其可抑制疾病块、纤维化、脂肪变性和胶原蛋白的产生，抑制羟脯氨酸的合成。NASH 患者接受 selonsertib 治疗 24 周后，在肝脏疾病多个评价指标方面均表现出明显改善^[2]。值得注意的是，该化合物在肺动脉高血压和糖尿病肾病的 II 期临床中双双未能达到其临床终点。第 52 届荷兰国际肝病大会，selonsertib 与 GS-9674 联合治疗，显示出显著的降低纤维化、炎症和脂质基因的肝脏表达，降低羟脯氨酸水平。ASK1 抑制剂与 GS-9674 联合应用的抗脂肪变性效果更好。selonsertib 是目前研究最多的 ASK1 抑制剂，也是先期进入临床研究阶段药物。由于其作用机制的特殊性，它可以单独用药，也可以与其他药物联合使用^[3]。

3 合成路线

以环丙基甲基酮为起始原料，与 2-羟基对甲苯磺酸，在乙腈中 75 °C 下磺化得环丙磺酸甲基酮化合物（1）。化合物 1 与甲基氟代溴代苯胺在甲苯中 90 °C 下反应 10 h，通过烷基化形成化合物（2）。中间体 2 与乙酸酐、甲酸、乙酸胺、N,N-二甲基乙酰胺在 110 °C 下环合得化合物（3）。化合物 3 与四氢呋喃、异丙基氯化镁在 -10 °C 下盐酸化得化合物（4）。化合物 4 与二氯甲烷、DMF、草酰氯在 25 °C 下反应得酰氯化合物（5）^[4-5]。

以氨基吡啶甲酸为起始原料，与甲醇、硫酸回流酯化得氨基吡啶甲酸甲酯（6）。氨基吡啶甲酸甲

酯与碳酸氢钠、乙醇、水合肼回流反应，乙腈处理得胍基化合物（7）。化合物 7 与甲苯、二甲氧基三甲胺在 100 °C 下反应得化合物（8）。化合物 8 与甲苯、N-异丙基甲酰胺、异丙胺在 100 °C 下反应得化合物（9）。化合物 9 与化合物 5 在二氯甲烷、二异丙基乙胺中于 100 °C 下形成酰胺键，氢氧化钠处理，庚烷提取，真空干燥得目标化合物即 selonsertib^[6-7]，合成路线见图 2。

4 作用机制和药理作用

selonsertib 是由美国 Gilead 公司研发的 ASK1 抑制剂，用于治疗非酒精性脂肪肝炎和酒精性肝炎。临床前和临床研究证据表明 selonsertib 是一种具有高度选择性的、有效的 ASK1 抑制剂^[8]，具有潜在的消炎、抗肿瘤、抗纤维化活性。selonsertib 具有生物口服活性，口服给药后，selonsertib 靶向并与 ASK1 的催化激酶区域以 ATP 竞争性方式结合，抑制其磷酸化和激活^[9]。selonsertib 抑制 ASK1 下游激酶的磷酸化，通过抑制 ASK1 依赖性的信号转导通路的激活，selonsertib 可阻止炎性细胞因子的生成、下调参与纤维化过程的基因表达、抑制过度凋亡、细胞增殖。激酶 1（ASK1）抑制剂是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，能够改善非酒精性脂肪肝炎动物模型的肝脏炎症和纤维化，体外研究表明无明显副作用。

5 临床研究

5.1 I 期临床

第 253 届旧金山 ACS 全国会议上公布了 selonsertib 的 I 期临床研究数据^[10]，当剂量为 1、3、10、30、100 mg 时，selonsertib 的半衰期（ $t_{1/2}$ ）显示为 15~23 h。峰浓度（ C_{max} ）为（9.136±1.379）μg/mL 和药时曲线下面积（ $AUC_{0-\infty}$ ）为（17.208±2.946）μg·h/mL。一项 I 期、开放、单剂量、质量平衡研究（单次进行）的数据评估了 selonsertib 在健康志愿者的药理学、代谢和排泄^[11]，男性受试者（ $n=8$ ）单次口服 100 mg [¹⁴C]标记的 selonsertib，在禁食状态下，selonsertib 和 M33 的 $AUC_{0-\infty}$ 为 7.363、3.240 μg·h/mL， C_{max} 分别为 365、226 ng/mL， t_{max} 是 20、24 h， $t_{1/2}$ 分别为 19、68 h。在粪便中发现 46.8% 的代谢物，主要的有原药 25.9%、M36 为 9.4%、M33 为 7.0%，其他小片段为 M23、M35、M40、M46 和 M49 均小于 2%。在尿液中检测到 30.8% 的代谢物，主要有原药 6.9%，其他小片段 M36 为 6.2%、M23 为 6.0%、M4 为 2.8%、M33 为 0.03% 和 17 种代谢物均小于 2%。2016 年 4 月，在美国进行了

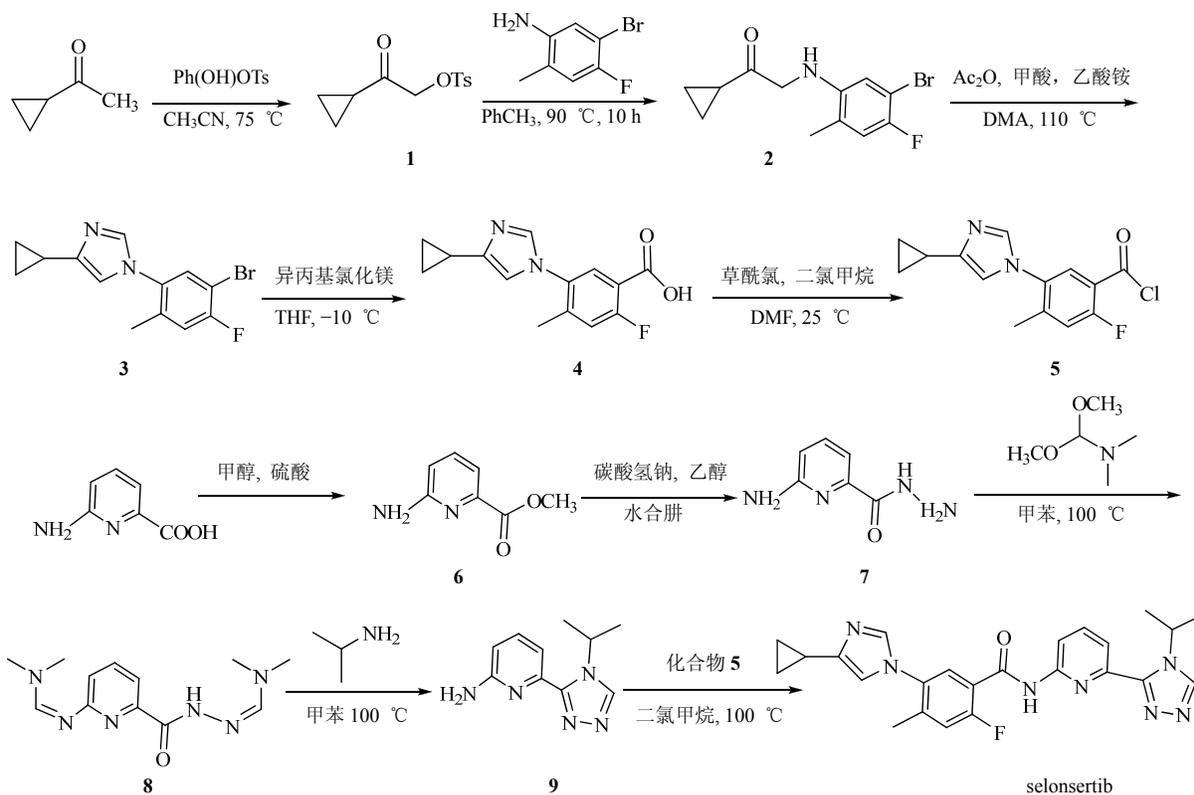


图2 selonsertib 合成路线
Fig. 2 Synthesis route of selonsertib

selonsertib 治疗非酒精性脂肪肝的 I 期临床研究^[12], 选取健康的志愿者和受试者, 在禁食条件下, 接受了一次单剂量 selonsertib (18 mg)。selonsertib 药动学参数分别为: AUC 为 8.980 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, C_{max} 为 539 ng/mL , t_{max} 2.0 h, $t_{1/2}$ 为 15.0 h。无严重不良反应或 3、4 级 TEAEs, 试验于 2016 年 4 月完成, 最常见的副作用是头痛, selonsertib 的耐受性一般良好^[13]。

5.2 II 期临床

美国 Gliead 公司近日在美国肝病研究协会年会上公布了实验性肝病药物 ASK1 抑制剂 selonsertib 治疗非酒精性脂肪肝的 II 期临床研究激动人心的疗效数据。该研究是一项随机、盲法研究, 在美国, 加拿大, 德国和英国来评估 selonsertib 在成人患者中的安全性、耐受性和有效性。该研究为多中心的 II 期试验, 120 例患者随机接受 24 周的开放治疗^[14]。患者每天口服一次 6 或 18 mg selonsertib, 联合或不联合每周注射一次 125 mg simtuzumab, 或单独使用 simtuzumab 治疗。药物治疗效果由治疗前和治疗后的肝组织活检、磁共振弹性成像和磁共振成像, 对

质子密度脂肪分数、胶原蛋白含量以及肝损伤的非侵入性标志物等评估。研究结果表明, 治疗 24 周后, 部分肝纤维化分期 (大于 1 期) 的患者, 其纤维化得到改善。脂质密度脂肪分数与整体非酒精性脂肪肝相关, 在肝胶原相对减少至少 50% 的患者中, 肝胶原的水平有所提高。使用 selonsertib (6、18 mg) \pm simtuzumab (即有或无 selonsertib) 调节的 11 个 miRs 治疗第 24 周时, miR-885-5p 1.56 倍改变, 其次是 miR-34a-5p 和 miR-122-5p 被抑制, selonsertib 18 mg 上调 miR-155-5p 1.33 倍^[15]。在 18 mg selonsertib 组, 43% 患者纤维化得到改善; 在 6 mg selonsertib 组, 30% 患者肝纤维化得到改善; 肝纤维化改善与肝脏硬度降低、胶原水平降低及肝小叶炎症减轻相关, 同时与血清凋亡、坏死标志物的改善相关。在治疗两组中, 副作用没有显著差异。研究表明, selonsertib 能够改善肝纤维 2~3 期非酒精性脂肪肝患者的肝纤维化。为时 48 周 80 例开放的 II 期临床研究来评估的 selonsertib、firsocostat 和 GS-9674 在成人患者中的安全性和耐受性, 减少使用 selonsertib + GS-0976 治疗的患者, 观察 DNL 和 lumican 分数合成

率,在 selonsertib、GS-0976、selonsertib+GS-0976、selonsertib+GS-9674 等 4 组,有 30%患者质子密度脂肪分数相对减少,分别为 10%、70%、50%、15%。治疗结果是安全的和具有较好的耐受性,在研究期间没有死亡报告^[16]。

selonsertib 单药组和联合用药组的差异研究,采用 selonsertib (18、6 mg) ± selonsertib (即有或无 selonsertib)、selonsertib 单药^[17]。统计肝纤维化改善的患者、其肝胶原含量、肝脏生化指标(如血清 ALT)、凋亡生物标志物 - 细胞角蛋白 18(CK18)均表现出降低,这些数据支持了 selonsertib 的生物学活性。治疗出现的不良事件或严重不良事件方面,selonsertib 被证明无剂量相关的增加。selonsertib 治疗最常见的不良事件包括头痛、恶心^[18]。

5.3 III期临床

美国 Gliead 公司研发执行副总裁兼首席科学官 Norbert Bischofberger 博士说他们致力于推进分子药物的在研产品线,针对与非酒精性脂肪肝炎相关的代谢功能障碍、炎症或纤维化。这些数据表明 selonsertib 仅 24 周治疗后就在非酒精性脂肪肝炎患者中起到了抗纤维化作用^[19],这是令人感到鼓舞的,并期待与肝病学界共享完整的结果。此外,在与监管机构讨论之前,美国 Gliead 公司计划在非酒精性脂肪肝炎患者中启动 selonsertib 的 III 期临床试验计划。2017 年 2 月,一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、III 期试验,在美国、澳大利亚、阿根廷、欧洲、巴西、加拿大等进行。主终点是参与者达到大于 1 级纤维化改善的比例,进行招募没有恶化的非酒精性脂肪肝炎患者^[20]。这项研究预计于 2023 年完成。

6 安全性

关于非酒精性脂肪肝炎的研究中,使用 24 周的 selonsertib+GS-0976 或 selonsertib+GS-9674 的联合治疗是安全的,肝脂肪变性、肝脏生化和纤维化标志物也有改善,它们的应答与单一疗法相似。在 4 月 16 日的一份报告中,瑞信分析师 Alethia Young 表示,美国 Gliead 公司肝脏脂肪减少和生物标志物结果试验的一个重要目的是为联合方案获得短期安全性数据,这在开始长期的治疗剂量之前是必须的。重要的是,所有的单一和组合疗法都是耐受性好的,100%患者完成了 24 周的治疗,仅在 selonsertib/FXR 组合中,出现了一个 III~IV 级不良反应。需要更长时间的组织学评估,以更好地比较联合治疗和单药

治疗在非酒精性脂肪肝炎中的疗效。总体而言,selonsertib 良好耐受,没有剂量相关的紧急不良事件或严重不良事件发生率的增加,这些研究的详细数据将在即将召开的科学会议得以公布^[20]。

7 结语

美国 Gliead 公司研已启动 selonsertib 治疗非酒精性脂肪肝炎的 III 期临床研究,几乎没有同类品种竞争。研究表明 selonsertib 能够改善肝纤维化 2~3 期非酒精性脂肪肝炎患者的肝纤维化。selonsertib II 期临床研究的成功也极大地激励了美国 Gliead 公司在非酒精性脂肪性肝炎领域的野心,目前,该公司有多个治疗非酒精性脂肪性肝炎的药物处于临床开发阶段。除了 selonsertib 和 simtuzumab,美国 Gliead 公司也在开发 FXR 激动剂 GS-9674,目前该药处于 I 期临床开发,GS-9674 是今年年初美国 Gliead 公司耗资 12 亿美元收购 Nimbus Therapeutics 公司后获得,同时也获得了一系列的治疗非酒精性脂肪性肝炎的 ACC 抑制剂,为患者带来口服用药的便利。该药中期研究取得了令人振奋的结果。有分析师预计,非酒精性脂肪性肝炎及其他形式的非酒精性脂肪性肝脏疾病治疗市场,将在 2025 年达到 350~400 亿美元。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。

参考文献

- [1] Lanier M, Pickens J, Bigi S V, et al. Correction to structure-based design of ASK1 inhibitors as potential agents for heart failure [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(12): 1341.
- [2] Younossi Z M, Stepanova M, Goodman Z, et al. PS-092-Improvement of hepatic fibrosis in patient with non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib is associated with improvement of patient-reported outcomes [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S53- S55.
- [3] Younossi Z M, Stepanova M, Lawitz E, et al. Improvement of hepatic fibrosis and patients-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib [J]. *Liver Int*, 2018, 38(10): 1849-1859.
- [4] Gregory N. Apoptosis cell signal regulates kinase inhibitors [P]. WO: 2013112741, 2014-07-28.
- [5] Briten M. Apoptosis signal regulates kinase inhibitors [P]. US: 2009067933, 2010-07-12.
- [6] Brown G. Preparation of ASK1 inhibitors [P]. WO: 2016106384, 2015-12-22.
- [7] Pazenuoke L. Methods for the preparation of 3,5-

- dipyrazol-4-formic acid derivatives and 3,5-difluorane compounds [P]. WO: 2018133865, 2014-07-30.
- [8] Diehl A M, French D, Loomba X R, *et al.* PS-090-Treated with selonsertib an inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1, hepatic phospho-expression and marker of hepatocellular apoptosis and necrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S51-S52.
- [9] Lanier M, Pickens J, Bigi S V. Structure-based design of ASK1 inhibitors as potential agents for heart failure [J]. *ACS Med Chem Lett* [J]. 2017, 8(3): 316-320.
- [10] Notte By, Gregory T, Corkey, *et al.* Discovery of selonsertib (GS-4997): A first in class, selective inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 from abstracts of papers [C]. San Francisco: 253rd ACS National Meeting, 2017.
- [11] Nelson C H, Kirby B J, Lu N, *et al.* THU-344-Pharmacokinetics of selonsertib, GS-9674, and/or GS-0976 in combination in healthy subjects [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S151-S152.
- [12] Nelson C H, Wang L, Fang L, *et al.* A Quantitative framework to evaluate proarrhythmic risk in a first-in-Human study to support waiver of a thorough QT study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(6): 630-638.
- [13] Wong V W. Current prevention and treatment options for NAFLD from advances [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1061: 149-157.
- [14] Loomba R, Lawitz E, Mantry P S, *et al.* The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis phase 2 Trial [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 2063.
- [15] Lin J H, Zhang J J, Lin S L, *et al.* Design of a phase 2 clinical trial of an ASK1 inhibitor, GS-4997, in patients with diabetic kidney disease [J]. *Nephron*, 2015, 129(1): 29-33.
- [16] 生物谷. 吉利德肝病药 selonsertib 治疗 NASH II期临床疗效显著 [OL]. (2016-11-18). http://med.sina.com/article_detail_100_1_14954.html.
- [17] Gawrieh S, Chalasani N. Emerging treatments for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 189-199.
- [18] Rotman Y, Sanyal A J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 180-190.
- [19] Lanier M, Pickens J, Bigi S V, *et al.* Structure-based design of ASK1 inhibitors as potential agents for heart failure [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 26(3): 316-320.
- [20] Monastyrskyi A, Bayle S, Quereda V, *et al.* Discovery of 2-arylquinazoline derivatives as a new class of ASK1 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(3): 400-404.