

## · 新药发现与研究实例简析 ·

新药创制是复杂的智力活动, 涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹, 而构建化学结构是最重要的环节, 因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等多维性质。本栏目以药物化学视角, 对有代表性的药物的成功构建, 加以剖析和解读。

研制前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 受体激动剂以治疗肺动脉高压, 目标是高选择性地作用于 PGI<sub>2</sub> 受体, 而不 (或微弱) 作用于其他前列腺素受体, 有良好的化学和代谢稳定性, 以及可口服吸收的药代动力学性质等, 这就需要研制的化合物结构脱离 PGI<sub>2</sub> 的类型, 另辟化合物蹊径。在没有受体结构的情况下, 从普筛获得的苗头分子辛米贝特到前药赛乐西帕的成功上市, 研发历程充分应用了药物化学策略、原理和方法, 为了优化活性、选择性和药代性质, 在结构的各个节点上进行了精雕细刻的探索, 彰显出注重细节是通向成功之途。 (编者按)

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0322

# 治疗肺动脉高压药物赛乐西帕

郭宗儒

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

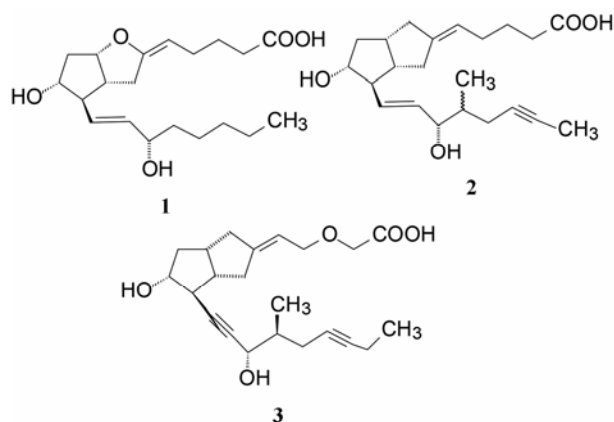
## 1 研制背景

花生四烯酸 (AA) 代谢产物中的一个重要成分 is 前列环素 (1, PGI<sub>2</sub>), 主要在血管内皮细胞中生成。PGI<sub>2</sub> 具有多种生理功能, 可强效地舒张血管, 抑制血小板聚集, 还抑制血管平滑肌细胞分化、增殖和迁移。PGI<sub>2</sub> 的这些功能是通过与血管平滑肌细胞、血小板或其他细胞膜上的 PGI<sub>2</sub> 受体结合而产生的。PGI<sub>2</sub> 途径的下调可引起一些血管性疾病, 例如肺动脉高压。

肺动脉高压 (PAH) 是以肺血管进行性升高和右心功能进行性衰竭为主要特征的病理过程, 为临床上多种疾病常见的并发症。其中一个重要的特征是血管壁收缩、血小板聚集而引起动脉栓塞。

内源性生理调节剂的共同特征是一旦生成并履行功能后, 迅速代谢失活。PGI<sub>2</sub> 也是不稳定的内源性物质, 反映在化学结构上, 分子中含有张力的烯醇醚片段和游离羧基, 易发生分子内催化水解反应而失活, 所以 PGI<sub>2</sub> 难以用作治疗药物。已上市的合成的类似物伊洛前列素 (2, iloprost) 和西卡前列素 (3, cicaprost) (Skuballa W, Schillinger E, Sturzebecher CS, et al. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity. J Med Chem, 1986, 29: 313–315) 等药物

作为 PGI<sub>2</sub> 受体激动剂, 治疗肺动脉高压患者。这些药物都是按照药物化学的类似物原理研制的, 结构骨架和药效团的特征与排布与 PGI<sub>2</sub> 非常相似, 也因此稳定性较差, 而且口服难以吸收, 多以静脉滴注或吸入给药。



该项目的研制目标是 PGI<sub>2</sub> 受体激动剂, 具有化学和代谢稳定性, 可以口服吸收, 并且多次用药后避免发生快速耐受性 (tachyphylaxis) 等, 因而在化学结构上应脱离前列腺素的骨架结构。目标物通过激动 PGI<sub>2</sub> 受体扩张血管壁和减低血管中升高的压力, 提

高向肺脏的供血量, 治疗肺动脉高压。

## 2 苗头分子和骨架变换

**2.1 活性评价** 化合物的活性评价是用富含血小板的人血浆 (PRP) 对二磷酸腺苷 (ADP) 诱导血小板聚集的抑制作用。一定浓度的受试化合物加入 PRP, 3 min 后加入一定量的 ADP, 温孵后测定血小板聚集量。由不同浓度的受试化合物抑制血小板聚集程度的剂量-效应曲线, 确定化合物的  $IC_{50}$  值。

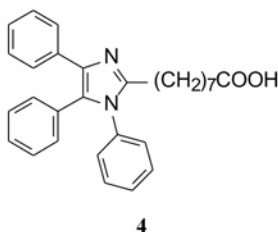
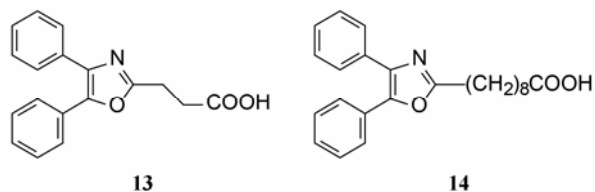
**2.2 苗头化合物和母核的变换** 通过随机筛选小分子化合物库, 发现降血脂药辛米贝特 (**4**, octimibate) 具有  $PGI_2$  受体的部分激动作用, 辛米贝特是酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶抑制剂。分析其结构, 亲脂性片段和一定链长的羧酸, 与  $PGI_2$  有一定程度的相似性。

为了使分子具有结构新颖性, 将咪唑换作吡唑环; 为消除原来的药理作用, 改变羧酸链的长度, 探索不同链长抑制血小板聚集作用的构效关系, 表 1 列出了有代表性化合物的活性。

表 1 的构效关系提示, 羧基与母核的距离以  $C_8$  为最适长度, 环的不同位置分别去除一个苯环 (**10~12**) 均使活性降低。系列中化合物 **7** 活性强于 **4**, 但显著

弱于  $PGI_2$  及类似物。与  $^3H$  标记的伊洛前列素对血小板竞争性结合实验表明, 化合物 **7** 结合于血小板的膜受体上, **7** 置换伊洛前列素的  $IC_{50}$  值  $160 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 强于辛米贝特 ( $500 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) (Meanwell NA, Rosenfeld MJ, Wright JJK, et al. Structure-activity relationships associated with 3,4,5-triphenyl-1-*H*-pyrazole-1-nonanoic acid, a nonprostanoid prostacyclin mimetic. J Med Chem, 1992, 35: 389–397)。

**2.3 二苯基噁唑母核** 变换杂环的另一思路是参考了奥沙普秦的结构 (**13**, oxaprozin), 它是口服非甾体抗炎药, 代谢稳定且持续作用长, 因而设计合成了 4,5-二苯基噁唑环系。延长化合物 **13** 的亚甲基链长  $C_3 \sim C_9$ , 其中化合物 **14** ( $C_8$ ) 活性最强,  $IC_{50}$  值  $2.5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $C_7$  或  $C_9$  的  $IC_{50}$  值  $> 80 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 提示羧基与母核的空间距离与活性的关系很严格。



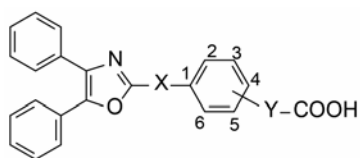
**Table 1** Activity of the phenyl pyrrole alkyl acids.  $^*IC_{50}$  represents the concentration of compounds for inhibiting 50% platelet aggregation induced by ADP in human platelet rich plasma

Compd.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	$IC_{50}^*$ / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
<b>5</b>	Ph	Ph	Ph	6	22.4
<b>6</b>	Ph	Ph	Ph	7	3.4
<b>7</b>	Ph	Ph	Ph	8	0.4
<b>8</b>	Ph	Ph	Ph	9	5.5
<b>9</b>	Ph	Ph	Ph	10	18.6
<b>10</b>	H	Ph	Ph	8	5.8
<b>11</b>	Ph	H	Ph	8	>66
<b>12</b>	Ph	Ph	H	8	4.5
<b>1</b>		Prostaglandin			0.008
<b>2</b>		Iloprost			0.002
<b>4</b>		Octimibate			1.02

进而用苯环替换部分亚甲基 (在药物化学上是经常应用的策略), 合成的化合物 **15~29** 列于表 2。当苯环与噁唑环直接单键相连, 羧酸的链长和在环上位置对活性有较大影响, 间位连接的化合物 **17**, 活性显著高于对位异构体 **15**。噁唑环以乙烯基反式连接于苯环的化合物 **24** 最强,  $IC_{50}$  值  $0.5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 将 **24** 的 2-甲氧基移至 4 或 6 位 (化合物 **25** 和 **26**), 活性显著降低, 提示 2-甲氧基-5-氧乙酸的活性占优。化合物 **27** 是用饱和的  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  连接噁唑与苯环, 活性为  $1.2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

化合物 **29** 的活性最强, 抑制 ADP 诱导血小板聚集的  $IC_{50}$  值  $0.18 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 与  $^3H$  标记的伊洛前列素对血小板竞争性结合的  $IC_{50} = 6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 强于伊洛前列素 6 倍。值得提及的是, 高活性的 **24**、**27** 和 **29** 虽然连接基分别是 *t*- $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$  和 *cis*- $\text{CH}=\text{CH}$  (结构的其余部分相同), 药效团的空间分布是相近的。用分子力学方法分别优化这 3 个化合物的最低能量构象, 经叠合二苯基噁唑环, 末端羧基的空间位置相近。图 1 是这 3 个化合物的叠合图 (Meanwell NA, Rosenfeld MJ, Trehan AK, et al. Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 2. 4,5-Diphenyloxazole derivatives. J Med Chem, 1992, 35: 3483–3497)。

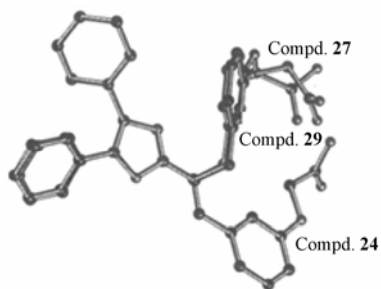
**2.4 二苯基噁唑环的变换** 以化合物 **27** 为模板, 在



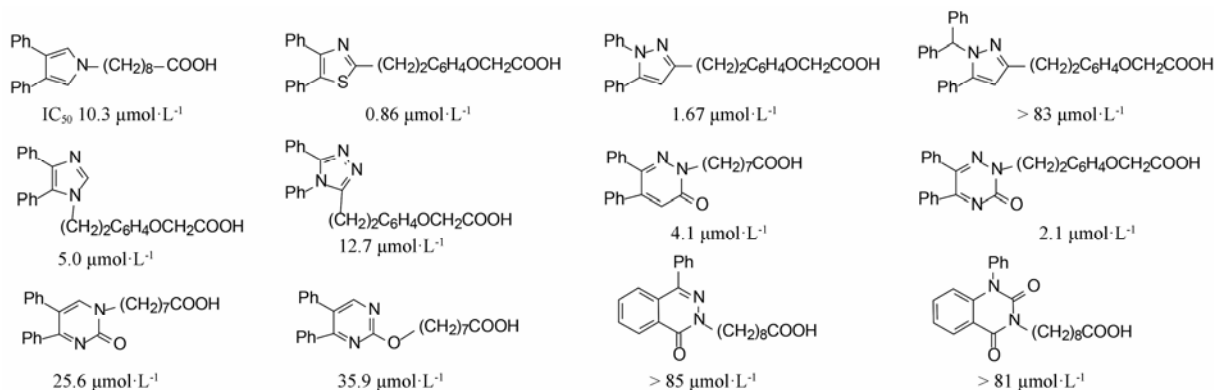
15-29

**Table 2** Activity of the phenyl oxazole alkyl acids. \*IC<sub>50</sub> represents the concentration of compounds for inhibiting 50% platelet aggregation induced by ADP in human platelet rich plasma

Compd.	X	Y	Position of Y	Substitution at phenyl ring	IC <sub>50</sub> <sup>*</sup> / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
15	Single bond	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4	—	>77
16	Single bond	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4	—	>80
17	Single bond	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	3	—	4.6
18	Single bond	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3	—	80
19	CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3	—	>76
20	<i>t</i> -CH=CH	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4	—	>75
21	<i>t</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	4	—	10
22	<i>t</i> -CH=CH	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3	—	>75
23	<i>t</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	3	—	13
24	<i>t</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	3	2-OCH <sub>3</sub>	0.5
25	<i>t</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	3	4-OCH <sub>3</sub>	>75
26	<i>t</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	3	6-OCH <sub>3</sub>	>75
27	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	3	—	1.2
28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	3	2-OCH <sub>3</sub>	1.4
29	<i>cis</i> -CH=CH	OCH <sub>2</sub>	3	—	0.18

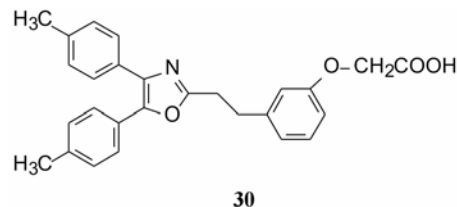


**Figure 1** Superposition of the structure skeleton of compounds 24, 27 and 29



**Figure 2** Structures and activity of several diphenyl heterocyclic compounds

左侧两个苯基的不同位置引入卤素、甲基或三氟甲基等取代基, 构效关系表明活性对基团的变换很敏感, 其中最强的化合物 **30**, 抑制 ADP 诱导血小板聚集的 IC<sub>50</sub> 值 0.34  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外, 噁唑环用多种五元或六元芳杂环置换未出现有更高活性的化合物。



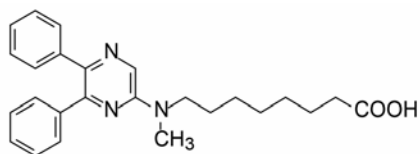
30

**2.5 杂环的多样性变换** 在探索二苯基吡唑和二苯基噁唑烷基羧酸的构效关系基础上, BMS 公司研发者还广泛探讨了其他杂环系列, 通过配置适宜链长的羧酸以优化活性。图 2 列出了有代表性的化合物结构和抑制 ADP 诱导血小板聚集的 IC<sub>50</sub> 值。可以看出, 母核为二苯基吡咯、噁唑、吡唑、三唑、吡嗪、三嗪、嘧啶酮、苯并吡嗪酮或苯并嘧啶二酮等烷基羧酸都未呈现强抑制活性 (Meanwell NA, Rosenfeld MJ, Trehan AK, et al. Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 3. Structural variations of the diphenyl heterocycle moiety. J Med Chem, 1992, 35: 3498–3512)。然而以二苯基嘧啶为母核的化合物未见 BMS 报道, 这或许为日本新药 (株) 和瑞士 Arterion 公司的研发留下了空间。

### 3 赛乐西帕的研制

**3.1 含有二苯基吡嗪母核的先导物** 根据 Seiler 等报道的二苯基噁唑化合物 **27** (BMY-42393) 对前列环素受体呈现较强的体内外活性 (Seiler SM, Brassard CL, Federici ME, et al. 2-[3-[2-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl) ethyl] phenoxy] acetic acid (BMY 42393): a new, structurally-novel prostacyclin partial agonist: 1). Inhibition of platelet aggregation and mechanism of action.

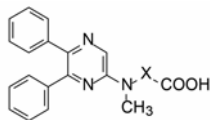
Thrombosis Res, 1994, 74: 115–123), Clozel 等用吡嗪替换噁唑环, 合成的化合物 **31** 具有中等强度的活性 ( $IC_{50}$   $1.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 由于是新的结构骨架, 因而作为先导物进行了优化 (Asaki T, Kuwano K, Morrison K, et al. Selexipag: an oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Med Chem, 2015, 58: 7128–7137)。

**31**

**3.2 链长对活性影响** 变换侧链的烷基链的长度以调节母核与羧基之间的距离和优化活性, 表 3 列出了有代表性的化合物及其活性。

表 3 中化合物 **33** 连接氮原子与羧基的长度为六亚甲基,  $IC_{50}$  值  $0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 强于先导物 (**31**) 4 倍。将羧基的  $\beta$ - $\text{CH}_2$  换成氧原子, 长度大体不变, **35** 仍保持高活性,  $IC_{50}$  值  $0.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。由于化合物 **35** 侧链的  $\beta$  位是氧原子, 避免了羧基链的  $\beta$ -氧化, 可提高体内的代谢稳定性 (Skuballa W, Schillinger E, Sturzebecher CS, et al. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity. J Med Chem, 1986, 29: 313–315)。这是优化长链羧酸的药代性质的一种方法。

**Table 3** Activity of the diphenyl pyrazine acids with varied side chain length.  $^{\circ}IC_{50}$  represents the concentration of compounds for inhibiting 50% platelet aggregation induced by ADP in human platelet rich plasma



Compd.	X	$IC_{50}^{\circ}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
<b>32</b>	$(\text{CH}_2)_5$	8.0
<b>33</b>	$(\text{CH}_2)_6$	0.3
<b>34</b>	$(\text{CH}_2)_8$	1.5
<b>35</b>	$(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$	0.2
<b>36</b>		5.0
<b>37</b>		2.0
<b>31</b>	$(\text{CH}_2)_7$	1.5

**3.3 侧链  $N\text{-CH}_3$  的变换** 以化合物 **35** 为新的优化起点, 将连接吡嗪环与碳链的  $N\text{-CH}_3$  作电子等排变换,

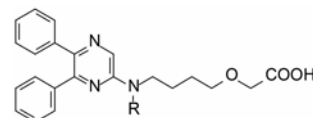
用  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、亚甲基、亚磺酰或磺酰基置换, 合成的化合物活性都弱于 **35**, 提示  $N\text{-CH}_3$  对活性的重要性 (表 4)。

**Table 4** Activity of the compounds with isosteric displacement of **35**

Compd.	X	$IC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
<b>35</b>	$N\text{-CH}_3$	0.2
<b>38</b>	$\text{CH}_2$	17
<b>39</b>	O	34
<b>40</b>	S	2
<b>41</b>	SO	37
<b>42</b>	$\text{SO}_2$	>100

进而对  $N\text{-CH}_3$  的甲基作变换, 合成的  $N$ -烷基或环烷基化合物的活性列于表 5。

**Table 5** Activity of the compounds with varied  $N$ -alkyl groups



Compd.	R	$IC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
<b>35</b>	$\text{CH}_3$	0.2
<b>43</b>	$\text{C}_2\text{H}_5$	0.5
<b>44</b>	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	1.0
<b>45</b>		0.2
<b>46</b>	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	0.2
<b>47</b>		0.8
<b>48</b>		50

表 5 提示氮原子连接大取代基如苄基化合物 (**48**) 不利于活性。尺寸小的烷基如甲基、乙基、环丙基和异丙基都显示高活性, 其中  $N$ -异丙基化合物 **46** 不仅活性高, 而且选择性强, 对人  $\text{PGI}_2$  受体特异性结合  $K_i = 20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 强于其他前列腺素受体逾百倍, 例如对  $\text{PGE}_{1-4}$ 、 $\text{PGD}_1$ 、 $\text{PGF}_2$  和  $\text{TxA}_2$  等受体作用都很弱, 预示较少脱靶作用和因而导致的不良反应 (Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5, 6-Diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)-amino]butoxy]- $N$ -(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 322: 1181–1188)。

**3.4 里程碑式化合物** 下一步的选择是评价高活性化合物的药代动力学 (PK) 性质, 用静脉注射和灌胃两种途径给药大鼠、犬和猴的 PK 表明, 化合物 **46** 呈现优良性质, 表 6 列出了灌胃给实验动物的主要 PK 数据。

**Table 6** Pharmacokinetic parameters of compound **46** in animals through oral administration. Each data is the mean values of three animals ( $n = 3$ ), SD omit

PK parameters	Rat	Dog	Monkey
$po$ dose/mg·kg <sup>-1</sup>	10	3	1
$T_{max}$ /h	0.8	0.8	2.3
$C_{max}$ /μg·mL <sup>-1</sup>	1.9	14.9	0.11
AUC/μg·h·mL <sup>-1</sup>	17.7	176	0.65
$t_{1/2}$ /h	3.6	6.2	5.6
Bioavailability $F$ /%	102	80	-

**3.5 改善药代动力学** 前药化合物 **46** 含有游离羧基, 极性较强不利于吸收, 为了降低羧基的离解性, 设计合成了 **46** 的酰氨的 *N*-甲磺酰化合物 **47**。由于羧基被掩盖, **47** 结合并激动 PGI<sub>2</sub> 受体的作用比 **46** 降低了 13 倍, 抑制血小板聚集的活性降低 26 倍。但 **47** 体外与肝微粒体温孵可水解掉甲磺酰氨片段, 预示在体内可恢复生成 **46**。猴肝微粒体与 **47** 温孵液中加入丝氨酸水解酶抑制剂苯甲磺酰氟可阻断 **47** 的水解转化, 提示该前药的活化是由羧酯酶催化所致。

为了优化磺酰基片段, 合成了 **46** 的不同的烷磺酰氨或磺酰脲, 有代表性的化合物列于表 7。

**3.6 候选物的选择性作用** 化合物 **47** 和 **46** 互为前药和原药, 都具有 PGI<sub>2</sub> 受体的选择性激动作用, 对其他前列腺素受体的作用弱, 表 8 列出了对各种受体的作用和与已有激动剂的活性比较。

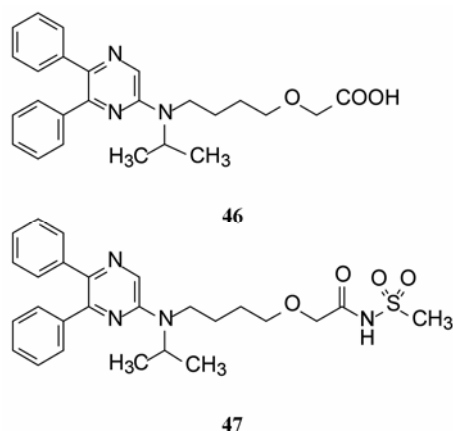


表 8 中数据表明, 化合物 **47** 对 PGI<sub>2</sub> 受体有很高的选择性结合作用,  $K_i$  值 260 nmol·L<sup>-1</sup>, 而对其他前列腺素和血栓烷 A<sub>2</sub> 受体的结合力均大于 10 000 nmol·L<sup>-1</sup>。 **46** 对前列环素受体的  $K_i$  值为 20 nmol·L<sup>-1</sup>, 强于 **47** 大约 13 倍。对其他前列腺素受体的结合力至少弱 130 倍。而 PGI<sub>2</sub> 的类似物对 PGI<sub>2</sub> 受体选择性比较低 (Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-Diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)-amino] butoxy]-*N*-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322: 1181–1188)。

**3.7 候选物的药理作用** 由于肺动脉平滑肌细胞 (PASMC) 持续性收缩和增殖可引起病理性的肺动脉

**Table 7** Pharmacokinetic parameters for **46–50** after oral administration to monkeys

Compd.	R	Tested compd.	Animals $n$	$T_{max}$ /h	$C_{max}$ /μg·mL <sup>-1</sup>	AUC/μg·h·mL <sup>-1</sup>	$t_{1/2}$ /h
<b>46</b>	-	<b>46</b>	3	2.3	105	652	5.6
<b>47</b>	CH <sub>3</sub>	<b>46</b>	3	14.0	35	859	10.7
		<b>47</b>	3	6.7	47	384	4.9
<b>48</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>46</b>	2	10	13	170	14.5
		<b>48</b>	2	10	17	128	2.3
<b>49</b>	CF <sub>3</sub>	<b>46</b>	3	4	31	308	8.5
<b>50</b>	NH <sub>2</sub>	<b>46</b>	3	6	20	374	Sustained release

**Table 8** Selective agonism of candidates **46** and **47** for prostacyclin receptor

Compd.	Affinity for receptor $K_i$ /nmol·L <sup>-1</sup>							
	PGI <sub>2</sub>	PGE <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGE <sub>3</sub>	PGE <sub>4</sub>	PGD	PGF <sub>2</sub>	TxA <sub>2</sub>
<b>47</b>	260	>10 000	>10 000	>10 000	>10 000	>10 000	>10 000	>10 000
<b>46</b>	20	>10 000	5 800	>10 000	4 900	2 600	>10 000	>10 000
Beraprost	39	>10 000	>10 000	0.68	7.2	>10 000	>10 000	>10 000
Treprostinil	32	212	3.6	2 505	826	4.4	4 680	>10 000
<b>2</b> (Iloprost)	3.9	1.1	1 172	208	212	1 016	131	3 778

高压, 化合物 **46** 激活  $\text{PGI}_2$  受体, 可提高 PASMC 细胞内 cAMP 水平, 引起细胞膜长时间 (>10 h) 超极化 ( $\text{EC}_{50} = 32 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 导致平滑肌松弛和细胞变形 ( $\text{EC}_{50} = 4.3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。 **46** 还强效抑制血小板来源的生长因子 BB 刺激的人 PASMC 细胞的增殖 ( $\text{IC}_{50} = 2.9 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 这些体外实验表明 **46** 可用于治疗肺动脉高压。作为 **46** 前药的化合物 **47**, 灌胃肺动脉高压大鼠每日 2 次每次  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 19 天后可增加右心室收缩压, 而不影响心律。 **47** 还可恢复血管内皮功能, 并降低右心室的过度生长, 提示该化合物可抑制大鼠肺动脉高压引起的各种病理过程。

**47** 作为候选化合物与  $\text{PGI}_2$  类似物的重要区别

是, 当反复多次给药, **47** 不会引起高血压大鼠发生快速耐受性 (tachyphylaxis), 而  $\text{PGI}_2$  类似物则因迅速发生耐受性而需不断地提高剂量。

化合物 **47** 口服吸收后在血浆中经羧酯酶作用, 持续释放活性更强的 **46** 而起效。 **47** 被确定为候选化合物, 定名为赛乐西帕 (selexipag), 进入临床研究, 证明是口服治疗肺动脉高压患者的有效药物, FDA 于 2015 年 7 月批准上市 (Asaki T, Kuwano K, Morrison K, et al. Selexipag: an oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Chem*, 2015, 58: 7128–7137)。