

## • 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。

过往治疗偏头痛是用5HT-1B/1D受体激动剂“曲坦”类药物,由于无选择性收缩血管导致脱靶引起不良反应。本品是以降钙素基因相关肽受体为靶标,针对抑制脑动脉收缩而疏解偏头痛症状,成为针对新颖靶标的首创性治疗药。研制者以药物化学的构效关系指导优化,借鉴已有的知识和对药效团的确认,得以实现了创新与突破。

(编者按)

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0022

# 口服治疗偏头痛的首创性药物瑞美吉泮

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 引言

**1.1 偏头痛** 偏头痛是一类不时发作的单侧头痛病,伴有恶心、呕吐、畏光和畏声等症状,发病原因主要是脑内血管扩张和三叉神经血管系统的障碍。目前的治疗是用5-羟色胺5HT-<sub>1B/1D</sub>受体激动剂“曲坦”类药物,通过收缩脑动脉血管以缓解症状,但由于非选择性收缩作用,曲坦类常伴有心血管系统的不良反应,高血压和心肌缺血患者禁用。

**1.2 偏头痛与降钙素基因相关肽** 体内有一种称作降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP),是含有37个氨基酸的神经肽,具有强效扩张血管作用,偏头痛发作时,血浆中CGRP水平增高,提示CGRP与偏头痛的相关性或因果性。因而抑制CGRP受体功能(可能)是治疗偏头痛的一个途径,CGRP受体属于G蛋白偶联的组合受体,包含降钙素受体样受体(CLR)、受体活性修饰蛋白1(RAMP1)和受体组分蛋白(RCP),分子机制复杂。

**1.3 既有的研制状态** 启动本项目时已有针对CGRP研制的拮抗剂有奥赛吉泮(**1**, olcegepant),是以二肽为骨架的极性分子,口服吸收性差,而静脉注射并与舒马曲坦合用,可显著减轻偏头痛而无心血管系统的不良反应。另一是默克公司研制的替卡吉泮(**2**, telcagepant),是含有脲基的草酮化合物,可口服吸收,但在III期临床发现毒性而被中止(Paone DV, Shaw AW, Nguyen DN, et al. Potent, orally bioavailable calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the treatment of migraine:

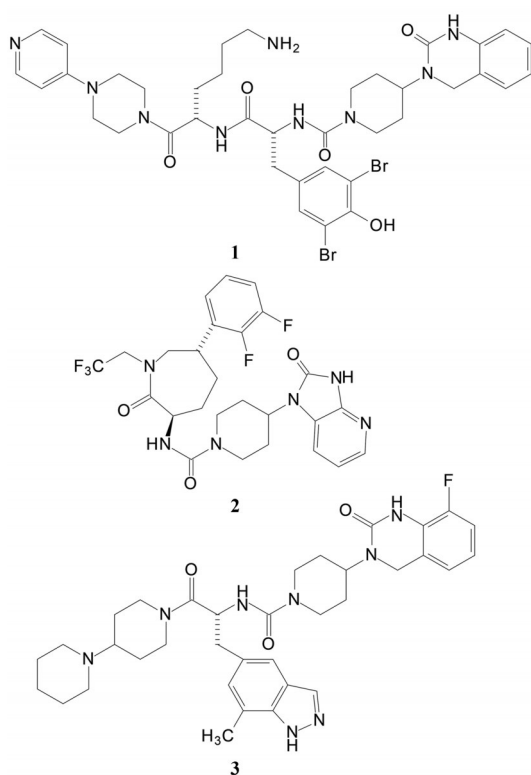
discovery of *N*-[(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)azepan-3-yl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo-[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxamide (MK-0974). *J Med Chem*, 2007, 50: 5564-5567)。替卡吉泮的化学结构为研制本品所借鉴。

## 2 施贵宝公司前期研发的轨迹

BMS公司研制的化合物**3**(BMS694153)结构上是以一个取代的氨基酸为骨架连接必要的药效团,与化合物**1**有相似性,**3**的结构虽然有所简化但口服吸收仍不好,鼻腔给药可吸收起效(Degnan AP, Chaturvedula PV, Conway CM, et al. Discovery of (*R*)-4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4*H*)-yl)-*N*-(3-(7-methyl-1*H*-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)piperidine-1-carboxamide (BMS-694153): a potent antagonist of the human calcitonin gene-related peptide receptor for migraine with rapid and efficient intranasal exposure. *J Med Chem*, 2008, 51: 4858-4861)。

**2.1 化合物3的结构变换** 化合物**3**的柔性键较多,不利于固定药效构象,将左侧的酰基哌啶“浓缩”成吡啶环,既照顾到酰胺的平面性,也维持了氢键接受体和碱性成盐因素,保留吡啶和喹啉啉酮片段以保留药效团因素。结构变换的位点是吡啶环上的取代基和右侧的喹啉啉酮环上的取代。

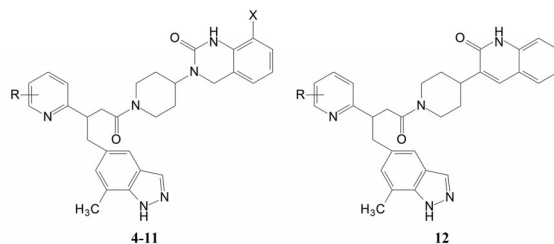
活性的评价包括对人CGRP结合力的测定,通过抑制与[<sup>125</sup>I]CGRP结合作用的受试物半数浓度变化计算活性(hCGRP IC<sub>50</sub>);化合物的功能性评价用SK-N-



MC全细胞测定受试物抑制 CGRP 刺激 cAMP 生成的半数有效浓度表示 (cAMP IC<sub>50</sub>); 以及用 Caco2 细胞评价受试物的过膜性。首轮合成的化合物列于表1。

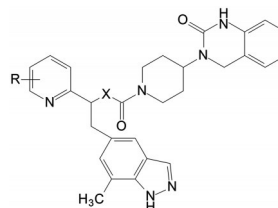
表1中多数化合物与 hCGRP 受体的结合作用和功能都很强 (纳摩尔水平), 而且化合物 4、5、6 和 8 的过膜性也很好, 然而灌胃大鼠实验表明口服生物利用度很低, 因此这些化合物未作深入研究。进而变换骨架的酰胺为胺甲酰胺或脲基, 探索增加极性对活性和药代的影响。合成的化合物列于表2。

**Table 1** SAR of selected compounds. \* Percentage in parenthesis is the oral availability (*F*) in rat



Compd.	X	R	hCGRP IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	cAMP IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	Caco-2/nm·s <sup>-1</sup> ( <i>F</i> , rat, po)
4	H	H	8.6	8.7	120 ( <i>F</i> = 3%)*
5	F	H	35	20	210 ( <i>F</i> = 3%)*
6	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10	13	140 ( <i>F</i> = 2%)*
7	H	3-CH <sub>3</sub>	4.4	8.2	-
8	H	5-CH <sub>3</sub>	12	18	64 ( <i>F</i> = 1%)*
9	H	5-CH <sub>2</sub> OH	7.9	6.0	-
10	H	5-CHO	1.1	0.94	-
11	H	5-	1.8	1.3	< 15
12	-	H	24	30	34

**Table 2** SAR of compounds with the urathane or urea linkages



Compd.	X	R	hCGRP IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>	cAMP IC <sub>50</sub> /nmol·L <sup>-1</sup>
13	NH	H	3.1	4.1
14	O	H	1.5	1.9
15	NH	6-Br	0.49	0.82
16	O	6-Br	0.38	0.46
17	NH	5,6-Benzo	2.0	1.4
18	O	5,6-Benzo	1.4	4.8
19	NH	4,5-Benzo	0.82	1.0
20	O	4,5-Benzo	0.46	0.63
21	NH	6-Ph	12	14
22	NH	6-Me	3.8	3.4
23	O	4-CH <sub>2</sub> OH	2.0	2.1
24	O	4-CHO	0.21	0.28
25	O	4-COOH	30	28

这一组化合物的活性普遍比酰胺连接的化合物高 (例如 13 和 14 强于 4), 连接基为胺甲酰胺和脲类化合物之间的活性没有显著差异。吡啶环上疏水性基团 6-溴代 (15、16) 活性提高, 而同为疏水基团的 6-苯基 (21) 和 6-甲基 (22) 的活性较弱, 或许是体积过大的缘故。吡啶的并合环异喹啉化合物 19 和 20 的活性强于相应的喹啉 17 和 18, 可能与氮原子的电性取向相关。4-位的极性基团取代 (23 和 25) 不利于活性, 而 4-醛基化合物 24 的高活性可能与醛基的化学活性相关。芳香醛作为药物结构片段较为罕见, 是因为容易同亲核性基团发生加成反应的原因。

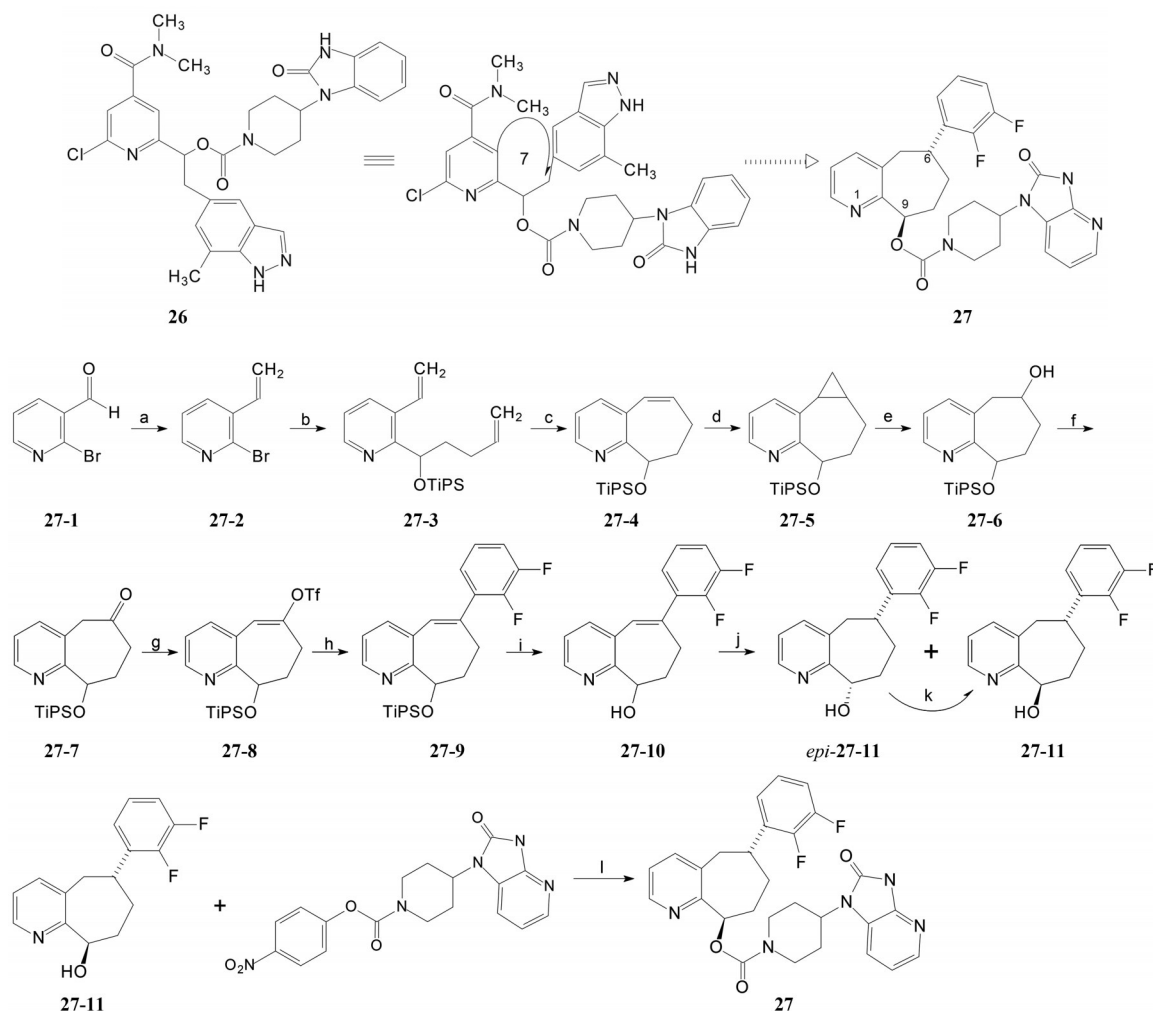
以胺甲酰胺和脲基为骨架, 还探索了在吡啶环上作双取代以及吡唑环上的取代, 都有较高的活性 (结构和数据省略)。其中化合物 **26** 对 hCGRP 的活性  $IC_{50} = 0.071 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Luo GL, Chen L, Civiello R, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists: pyridine as a replacement for a cor amide group. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 2917–2921)。后续的研究是以 **26** 作模板的修饰。

**2.2 吡啶环庚烷母核** 化合物 **26** 和相关化合物是单键较多的柔性分子, 为了提高口服生物利用度, 减少柔性键以稳定分子的优势构象, 为此将吡唑 5 位的亚甲基与吡啶的 3 位形成七元环, 形成吡啶稠合的双环, 降低了分子体积, 可能有利于口服吸收。化合物 **27** (代号 BMS-846372) 具有强效的 CGRP 受体拮抗活性。然

而, 未能找到如何由开链分子 **26** 演化到 **27** 的文献述及, 笔者推测是借鉴了默克公司研制的替卡吉泮 (**2**) 的氮草和二氟苯的结构元件, 用并合的吡啶环替换了酮基和三氟乙基。**27** 与 **2** 的手性碳构型也完全相同。

**27** 抑制  $[^{125}\text{I}]\text{-CGRP}$  结合 SK-N-MC 细胞膜上 hCGRP 受体的  $K_i$  值为  $0.07 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 对 hCGRP 受体拮抗功能—抑制 cAMP 释放的  $IC_{50}$  为  $0.22 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 猕猴皮下注射  $7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  化合物 **27** 显示强效的抑制脑动脉收缩作用 (测量猕猴面部血流量的变化)。**27** 对大鼠、犬和食蟹猴的口服生物利用度分别为 29%、34% 和 38%。化合物 **27** 含有两个手性碳, 为 *6R,9R* 异构体, 其对映体的 *6S,9S* 的活性很弱,  $K_i = 940 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 提示 **27** 具有很高的立体特异性。

化合物 **27** 的合成方法 (图 1) 具有如下的特点: ① 二



**Figure 1** The synthetic route of compound **27** and reagents and conditions. (a) Methyltriphenylphosphonium bromide, *n*-BuLi, THF, 72 h (89%). (b) *n*-BuLi, THF, 4-pentenylaldehyde, then TIPSCl,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to rt (74%). (c) HCl; Grubbs-II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 4 h (86%). (d)  $(\pm)$ -[1,2-Cyclohexanediamino-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butylsalicylidene)]manganese (III) chloride, NaOCl,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70%). (e) Pd/C/hydrogen (25 psi), EtOH, rt, 4 h (99%). (f) Oxalyl chloride, DMF (cat.),  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (49%). (g) LDA,  $\text{PhNTf}_2$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to rt, 18 h (86%). (h) 2,3-Difluorophenylboronic acid,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , toluene,  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.5 h (65%). (i) TBAF, THF, rt, 1 h (81%). (j) Pd/C/hydrogen (1 atm) (16% *1S* and 74% *2S*). (k) 4-Nitrobenzoic acid,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to rt, 5 h; LiOH, rt, 3 h (77%). (l) NaH, THF; rt, 18 h (46%)

氟苯基是在合成路线的后阶段与 **27-8** 缩合而引入, 这在研究构效关系时有利于类似物的基团变换; ② 还原 **27-10** 生成 **27-11** 和差向异构体 *epi-27-11*, 利用 9 位羟基处于吡啶环的  $\alpha$  位置, 经 Lewis 碱的作用而烯醇化将差向体转变成有用的中间体 **27-11**; ③ 酯化在最后一步, 也对类似物合成是有利的 (Luo G, Chen L, Conway CM, et al. Discovery of BMS-846372, a potent and orally active human CGRP receptor antagonist for the treatment of migraine. ACS Med Chem Lett, 2012, 3: 337–341)。

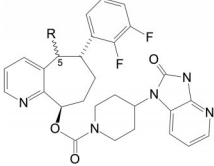
### 3 再优化: 瑞美吉泮的上市

化合物 **27** 呈现良好的体内外活性, 但物理化学性质仍有缺陷, 例如分子的结晶性过强, 水溶性差 ( $< 2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 虽然吡啶有成盐性, 但  $\text{pKa}$  约 4, 致使酯键容易水解导致化学不稳定性。进一步的结构修饰是在 5 位 (合成上容易实现) 引入极性基团以提高溶解性, 代表性的化合物列于表 3。

化合物 **30** 是 **27** 的 5-*RS*-OH 类似物, 活性低于光活体 **27**, 当拆分成光活体 **28** (5-*S*-OH), 抑制 CGRP 受体活性与 **27** 相当, 而且降低了与人血浆蛋白的结合率, 血浆中游离化合物提高到 4.1%, 优于 **27** 的 2.3%, 因而 **28** 校正过的  $K_i$  值优于 **27**, **28** 的溶解性和代谢稳定性也显著提高。而 5-*R*-OH 差向体 **29** 的活性显著低于 **27**。化合物 **31** 是 5-*S*- $\text{NH}_2$  取代的 **27**, 其活性、血浆蛋白结合率及代谢稳定性都优于 **28**, 校正过的  $K_i$  值为  $0.39 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 全面超越了化合物 **28**。中间体叠氮化合物 **32** 也有较高的活性, 说明在 5 位做 *S*-构型取代基的修饰都能保持或提高活性。

化合物 **31** 的功能性实验提示是完全拮抗剂, 抑制 c-AMP 释放的  $\text{IC}_{50} = 0.14 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 穿越细胞膜能力也较强, 在 pH 5.5 和 7.4 介质中过膜速率分别为 190 和  $320 \text{ nm}\cdot\text{s}^{-1}$ 。猕猴体内抑制血管扩张作用与剂量呈线性关系。灌胃大鼠和食蟹猴的口服生物利用度 ( $F$ ) 分

**Table 3** SAR of compound **27** analogs with polar groups



Compd.	R	hCGRP $K_i$ /nmol·L <sup>-1</sup>	Human fu/%	Protein adjusted $K_i$ /nmol·L <sup>-1</sup>	aq soln cryst /μg·mL <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ /min
<b>27</b>	H	0.070	2.3	3.0	< 2	24
<b>28</b>	←OH	0.081	4.1	2.0	66 (amorph)	70
<b>29</b>	···OH	4.3	–	–	–	–
<b>30</b>	–OH	0.67	–	–	–	–
<b>31</b>	←NH <sub>2</sub>	0.027	6.9	0.39	50	83
<b>32</b>	N <sub>3</sub>	0.066	–	–	–	–

别为 45% 和 67%。高剂量下对 hERG 钾通道和多种细胞色素 P450 无脱靶作用。为此, **31** 作为候选化合物进行研究, 定名为瑞美吉泮 (remegepant), 经临床前和临床研究, 表明 BMS 公司率先研制的瑞美吉泮是口服治疗成人急性偏头痛有效药物, 2020 年经 FDA 批准上市 (Luo GL, Chen L, Conway CM, et al. Discovery of (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (BMS-927711): an oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist in clinical trials for treating migraine. J Med Chem, 2012, 55: 10644–10651)。

