

文章编号:1005-0108(2026)01-0082-01

DOI:10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2026.01.009

新药信息

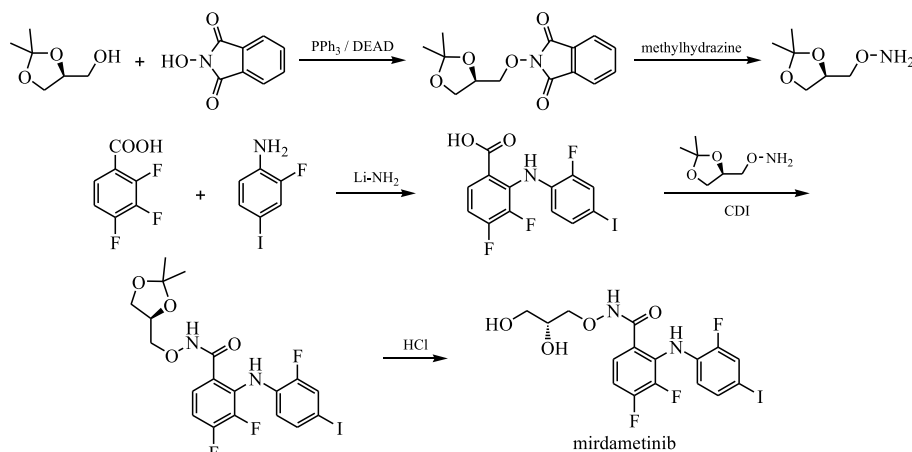
米达替尼 (Mirdametinib, Gomekli)

米达替尼(mirdametinib)是由 Spring Works Therapeutics 公司研发的一种小分子丝裂原活化蛋白激酶 1 和 2(MEK1/2)抑制剂,于 2025 年 2 月 11 日经美国 FDA 批准上市,商品名为 Gomekli^[1],用于治疗患有 1 型神经纤维瘤病相关的丛状神经纤维瘤的成人和儿童(2 岁及以上)患者。

米达替尼的中文化学名称:*N*-[(2*R*)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯)氨基]苯甲酰胺;英文化学名称:*N*-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropoxy]-3,4-difluoro-

2-[(2-fluoro-4-iodophenyl) amino] benzamide;分子式: $C_{16}H_{14}F_3IN_2O_4$;相对分子质量:482.19;CAS 登记号:391210-10-9。

文献[2]报道了米达替尼的合成路线:以(*S*)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇为起始原料,经亲核取代、氨解等反应得到(*R*)-*O*-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]羟胺;以 2,3,4-三氟苯甲酸与 2-氟-4-碘苯胺为起始原料,经亲核取代、缩合、脱保护得到米达替尼。合成路线如下所示:



米达替尼是一种口服、强效、选择性、非 ATP 竞争性 MEK1 和 MEK2 变构抑制剂。MEK 激酶是 RAS/MAPK 信号通路的关键下游效应分子。在神经纤维瘤病 1 型患者中,由于神经纤维瘤病 1 型基因突变导致神经纤维瘤蛋白功能缺失,RAS 处于持续激活状态,进而过度激活 MAPK 通路,导致肿瘤生长。米达替尼通过变构抑制 MEK,阻断该信号通路,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。作为第二代 MEK 抑制剂,其不仅可以抑制 MEK 的催化活性,还能阻止 RAF 对 MEK 的磷酸化激活,且具有比第一代抑制剂更好的代谢稳定性和入脑能力。临床试验(NCT03962543)数据显示,在接受治疗的患者中,成人组和儿童组肿瘤体积均显著缩小,儿童患者的 ORR 约为 52%,成人患者的 ORR 约为 41%。米达替尼的安全性特征与同类 MEK 抑制剂一致,大多数不良事件为 1~2 级。常见不良反应有皮疹(痤疮样皮炎)、腹泻、恶心、呕吐、疲劳、外周水肿等。

与米达替尼相关的专利有 WO 2002006213、WO 2022177556、US 2024307328、WO 2023178254,这些专利分别对米达替尼及其衍生物的合成方法、用途、治疗剂量等进行了保护。

参考文献:

- [1] US FDA. FDA approved drug products [EB/OL]. [2025-02-11]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/FDA_approves_mirdametinib_for_adult_and_pediatric_patients_with_neurofibromatosis_type1_who_have_symptomatic_plexiform_neurofibromas_not_amenable_to_complete_resection.
- [2] IRDAM E A, NANNINGA T N, DAVI E M, et al. Methods of preparing a phenylamino benzamide as an MEK inhibitor; WO,2006134469 A1 [P]. 2006-12-21.
- [3] MOERTEL C L, HIRBE A C, SHUHAIBER H H, et al. ReNeu: a pivotal, phase IIb trial of mirdametinib in adults and children with symptomatic neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma [J]. J Clin Oncol, 2025, 43 (6): 716-729.
- [4] ARMSTRONG A E, BELZBERG A J, CRAWFORD J R, et al. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):553.