

专论 Perspectives

2020 年美国 FDA 批准上市的新药简介

刘潍源¹, 林快乐¹, 许文倩², 殷晓伟³, 周伟澄^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海市抗感染药物研究重点实验室, 上海 201203; 2. 中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心, 上海 200040; 3. 常州康普药业有限公司, 江苏常州 213172)

摘要: 2020 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市新药 53 个, 其中化学小分子 38 个、生物制品 15 个。本文根据 FDA 批准的新药说明书以及相关文献和专利情况, 简要介绍化学小分子药物的概况、适应证、作用机制、剂型规格、不良反应和合成路线等, 以及生物制品的相关情况。

关键词: 美国 FDA; 新药批准; 适应证; 合成路线

中图分类号: R97 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)01-0001-31

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.001

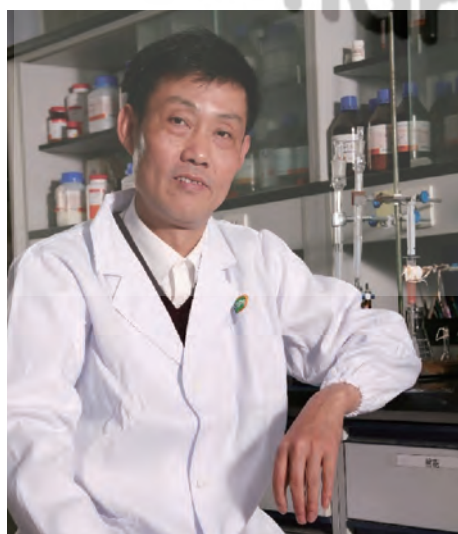
Overviews of the New Drug in 2020 Approved by U.S. FDA

LIU Weiyan¹, LIN Kuaile¹, XU Wenqian², YIN Xiaowei³, ZHOU Weicheng^{1*}

(1. Shanghai Key Lab. of Anti-infectives, State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040; 3. Changzhou Kangpu Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou 213172)

ABSTRACT: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved 53 new drugs into the market in 2020, including 38 chemical small molecules and 15 biological products. According to the prescription information for professionals and the related literature as well as patent information, this review describes the descriptions, indications, mechanism of action, dosage form and strength, adverse reactions, and one synthetic route of the chemical small molecules, and brief information about the biological products.

Key Words: U.S. FDA; new drug approval; indication; synthetic route



【专家介绍】周伟澄, 博士, 荣获“第四届中国青年科技奖”“国家级有突出贡献的中青年科技专家”“上海市优秀学科带头人”和“上海市领军人才”等称号。享受国务院特殊津贴。上海医药工业研究院研究员, 博士研究生导师, 《中国医药工业杂志》总编辑。上海交通大学药学院兼职教授, 复旦大学药学院博士生导师。研究课题多次受到联合国开发署/世界银行/世界卫生组织、国家科技攻关项目、国家重大新药创制、国家973项目等的资助。获国家一类新药证书1份, 其他类别新药证书5份。国家授权专利60多项。主编《高等药物化学选论》和《化学药物制备的工业化技术》两本研究生教科书, 化学工业出版社出版。发表论文180多篇, 培养博士研究生(已毕业)21人, 硕士研究生37人。

2020年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市新药53个^[1],其中化学小分子38个,生物制品15个,多于2019年的48个^[2]。由于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的爆发,2020年5月1日FDA批准瑞德西韦用于紧急治疗COVID-19重症患者,10月22日批准正式上市。38个小分子药物中,抗肿瘤药物最多,有11个。另外,已在其他国家上市的有6个:青蒿琥酯于1987年在中国上市;江苏恒瑞研发的瑞米唑仑苯磺酸盐于2019年在中国上市;lactitol于1998年在日本上市;vibegron于2018年在日本上市;氨磺必利于1986年在葡萄牙上市;opicapone于2016年在英国和德国上市。20世纪60年代nifurtimox已在阿根廷、智利和巴西等地开展临床试验。本文根据FDA批准的新药说明书以及报道的相关文献、专利情况,简要介绍化学小分子药物的概况、适应证、作用机制、剂型规格、不良反应和合成路线等,以及生物制品的相关情况。

1 化学小分子治疗药物

1.1 抗肿瘤药

1.1.1 Avapritinib(1)

化学名:(α S)- α -(4-氟苯基)- α -甲基-2-[4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-基]-1-哌嗪基]-5-嘧啶甲胺。

研发公司:Blueprint Medicines公司。

化合物专利:US 9200002B2(2014年10月15日)。

上市时间:2020年1月9日在美国上市,商品名Ayvakit。

适应证:用于治疗成人不能切除或转移性胃肠道间质瘤(GIST)。

作用机制:本品是一种酪氨酸激酶抑制剂,靶向血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA α)和PDGFRA D842突变体以及酪氨酸激酶受体蛋白基因KIT外显子11、11/17和17的突变体。

剂型与规格:片剂,100、200和300 mg。

不良反应:水肿、恶心、疲劳/乏力、认知障碍、呕吐、食欲下降、腹泻、头发颜色变化、流泪、腹痛、便秘、皮疹和头晕。

合成路线:见图1^[3]。

1.1.2 Tazemetostat(2)

化学名:N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧代-3-吡啶基)甲基]-5-[N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基氨基]-4-甲基-4'-(4-吗啉基甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺氢溴酸盐(1:1)。

研发公司:Epizyme公司。

化合物专利:US 8410088(2012年4月13日)。

上市时间:2020年1月23日在美国上市,商品名Tazverik。

适应证:用于治疗不适合完全切除的转移性或局部上皮样肉瘤晚期16岁及以上患者。

作用机制:通过抑制组蛋白赖氨酸甲基转移酶来抑制组蛋白H3赖氨酸27(H3K27)的甲基化,恢复抑癌基因的表达。

剂型与规格:片剂,200 mg。

不良反应:疼痛,疲劳,恶心,食欲下降,呕吐和便秘。

合成路线:见图2^[4]。

1.1.3 Selumetinib(3)

化学名:5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-6-[(2-羟基乙氧基)氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑硫酸盐(1:1)。

研发公司:阿斯利康制药公司。

化合物专利:US 8178693B2(2010年6月28日)。

上市时间:2020年4月10日在美国上市,商品名Koselugo。

适应证:适用于治疗2岁及以上患有1型神经纤维瘤且有症状并无法手术的丛状神经纤维瘤的儿童。

收稿日期:2021-01-01

作者简介:刘潍源(1995—),男,博士研究生,专业方向:药物化学。

E-mail: weiyuanlau@126.com

通信联系人:周伟澄(1958—),男,博士生导师,从事药物化学研究。

Tel: 021-20572198

E-mail: zhouweicheng58@163.com

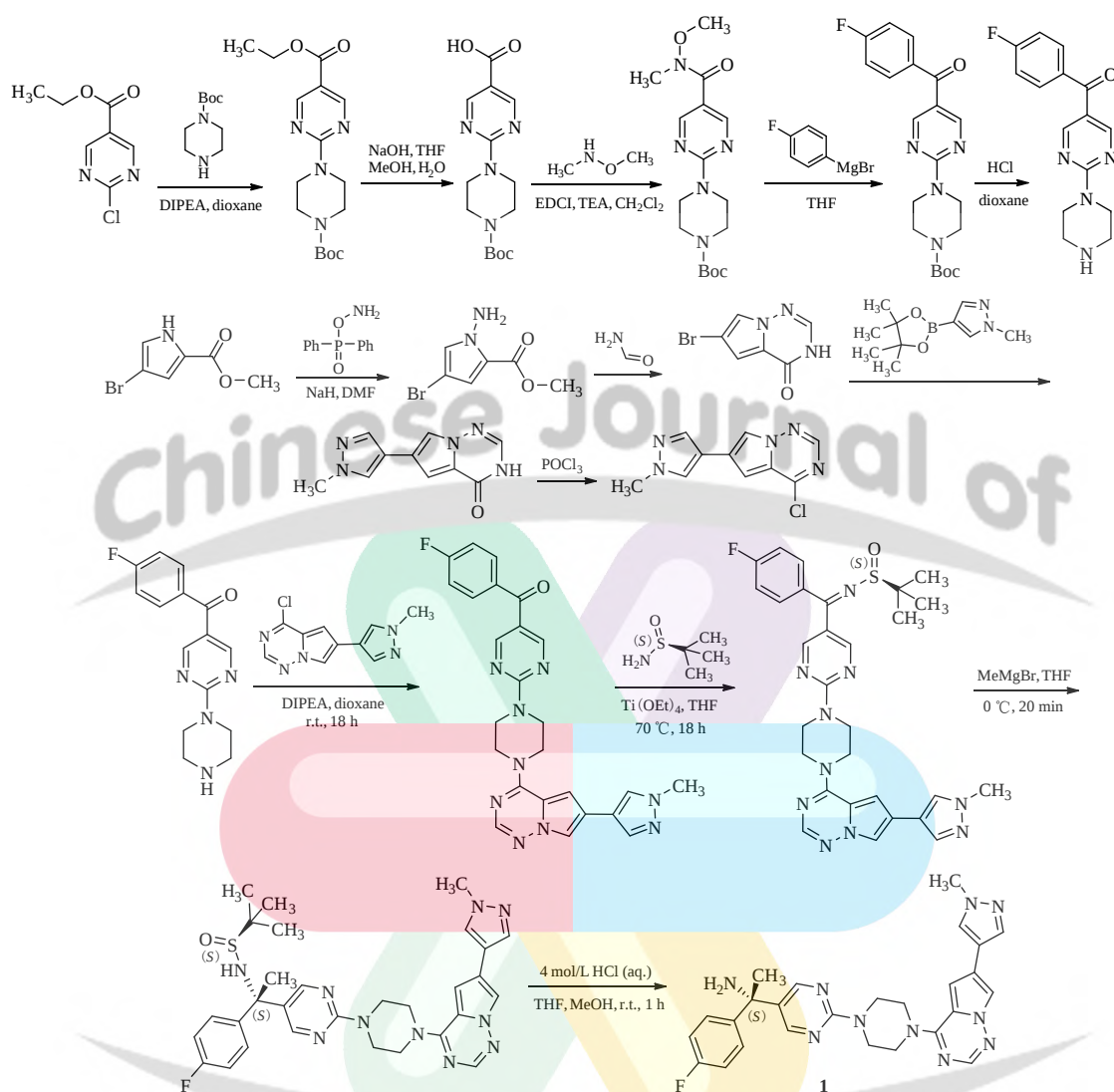


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

童患者。

作用机制：本品是一种促分裂原活化蛋白激酶 1 和 2 抑制剂。

剂型与规格：胶囊，10 和 25 mg。

不良反应：呕吐，皮疹，腹痛，腹泻，恶心，皮肤干燥，疲劳，肌肉骨骼疼痛，发热，痤疮样皮疹，口腔炎，头痛，甲沟炎和瘙痒。

合成路线：见图 3^[5-6]。

1.1.4 Tucatinib (4)

化学名：*N*⁶-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)-*N*⁴-[3-甲基-4-(1,2,4-三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-

氧基)苯基]-4,6-噻唑啉二胺。

研发公司：Seattle Genetics 公司。

化合物专利：US 7452895 (2004 年 8 月 10 日)。

上市时间：2020 年 4 月 17 日在美国上市，商品名 Tukysa。

适应证：与化疗药物曲妥珠单抗 (trastuzumab) 和卡培他滨 (capecitabine) 联合用药，用于治疗不可切除性或转移性晚期人表皮生长因子受体-2 (HER2) 阳性乳腺癌，适用于此前已经采用至少一种药物进行过治疗但无效的成年患者。

作用机制：本品是一种 HER2 的酪氨酸激酶抑

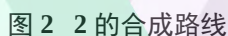


Fig.2 Synthetic Route of 2

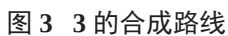


Fig.3 Synthetic Route of 3

制剂, 可抑制表达 HER2 肿瘤的生长。

剂型与规格: 片剂, 50 和 150 mg。

不良反应: 腹泻, 掌跖感觉丧失性红斑, 恶心, 疲劳, 肝毒性, 呕吐, 口腔炎, 食欲下降, 腹痛, 头痛, 贫血和皮疹。

合成路线: 见图 4^[7]。

1.1.5 Pemigatinib (5)

化学名: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯[3',2':5,6]吡啶[4,3-d]嘧啶-2-酮。

研发公司: Incyte 公司。

化合物专利: US 10131667B2 (2004 年 8 月 10 日)。

上市时间: 2020 年 4 月 17 日在美国上市, 商品名 Pemazyre。

适应证: 可用于治疗既往接受过治疗、携带成纤维细胞生长因子受体 2 (FGFR2) 融合或重排且不能手术切除的局部晚期或转移性胆管癌成人患者。

作用机制: 本品是一种靶向 FGFR1、2 和 3 的激酶抑制剂。

剂型与规格: 片剂, 4.5、9 和 13.5 mg。

不良反应: 高磷酸盐血症, 脱发, 腹泻, 指甲毒性, 疲劳, 消化不良, 恶心, 便秘, 口腔炎, 干眼症, 口干, 食欲下降, 呕吐, 关节痛, 腹痛, 低

磷血症, 背痛和皮肤干燥。

合成路线: 见图 5^[8]。

1.1.6 Capmatinib (6)

化学名: 2-(3-氟-4-甲胺基羰基苯基)-7-(喹啉基-6-甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-二盐酸一水合物。

研发公司: 诺华公司。

化合物专利: US 8461330B2 (2010 年 6 月 10 日)。

上市时间: 2020 年 5 月 6 日在美国上市, 商品名 Tabrecta。

适应证: 适用于治疗转移性非小细胞肺癌的成年患者。

作用机制: 本品是一种高选择性的间质-上皮细胞转化因子抑制剂。

剂型与规格: 片剂, 150 和 200 mg。

不良反应: 周围性水肿, 恶心, 疲劳, 呕吐, 呼吸困难和食欲下降。

合成路线: 见图 6^[9]。

1.1.7 Selpercatinib (7)

化学名: 6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-[6-[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚-3-基]吡啶-3-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。

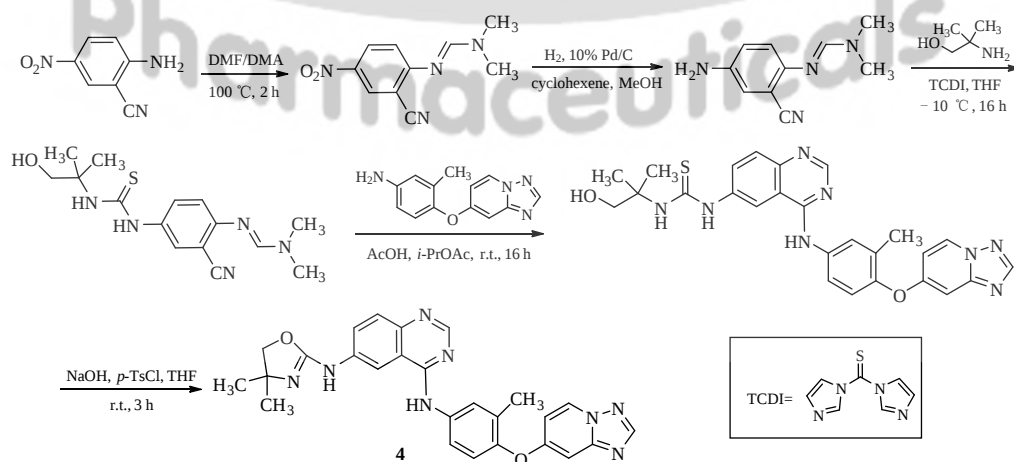


图 4 4 的合成路线

Fig.4 Synthetic Route of 4

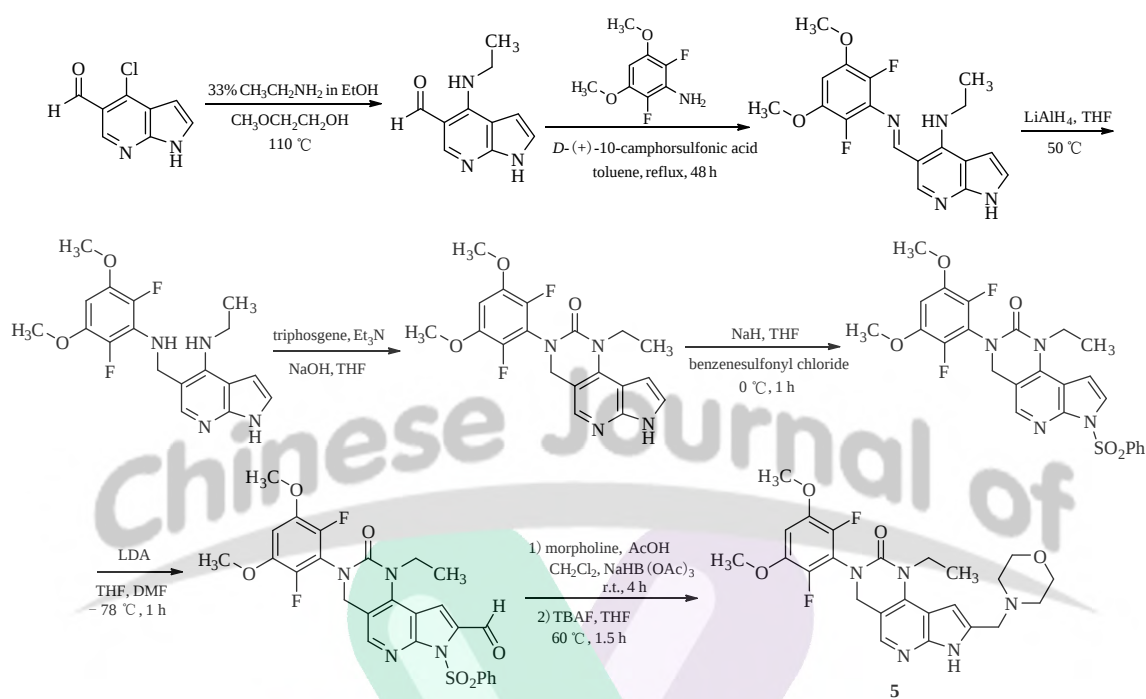


图 5 5 的合成路线
Fig.5 Synthetic Route of 5

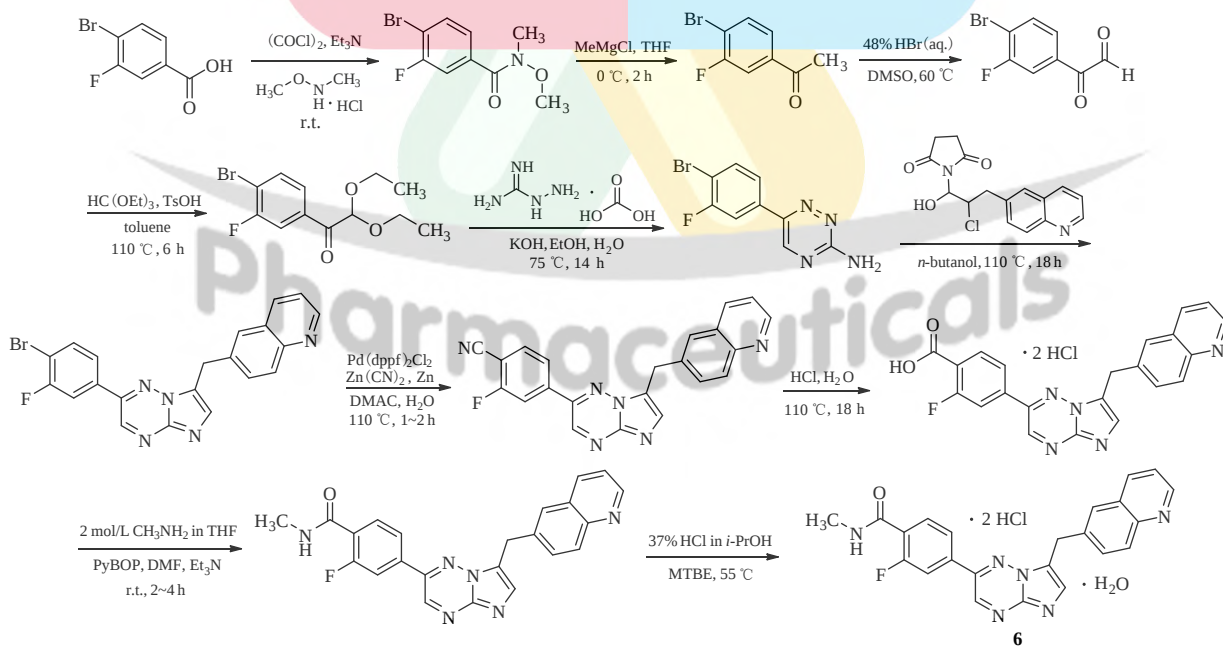


图 6 6 的合成路线
Fig.6 Synthetic Route of 6

研发公司：Loxo Oncology 公司。

化合物专利：US 10112942B2(2017 年 12 月 29 日)。

上市时间：2020 年 5 月 8 日在美国上市，商品名 Retevmo。

适应证：适用于治疗成人转移性 RET (ret proto-oncogene) 融合阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)；需要系统治疗的成人及 12 岁以上儿科晚期或转移性 RET 突变阳性甲状腺髓样癌患者；需要全身治疗而且放射碘治疗抵抗的晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌成人和 12 岁以上儿童患者。

作用机制：本品是一种激酶抑制剂，可抑制野生型 RET 和多种突变的 RET 亚型以及血管内皮细胞生长因子受体 1 和 3。

剂型与规格：片剂，40 和 80 mg

不良反应：门冬氨酸转氨酶 (AST) 增加，丙氨酸转氨酶 (ALT) 增加，白细胞减少，白蛋白减少，钙减少，口干，腹泻，肌酐增加，碱性磷酸酶升高，高血压，疲劳，浮肿，血小板减少，总胆固醇增加，

皮疹，钠减少和便秘。

合成路线：见图 7^[10]。

1.1.8 Ripretinib (8)

化学名：2- 氟 -4- 溴 -5-(1- 乙基 -2- 氧代 -1,2- 二氢 -7- 甲胺基 -1,6- 萘啶 -3- 基) 二苯脲。

研发公司：Deciphera Pharmas 公司。

化合物专利：US 8188113B2(2007 年 9 月 12 日)。

上市时间：2020 年 5 月 15 日在美国上市，商品名 Qinlock。

适应证：适用于治疗已接受 3 种及以上激酶抑制剂 (包括伊马替尼) 治疗过的晚期 GIST 成人患者。

作用机制：本品是一种酪氨酸激酶抑制剂，可抑制原癌基因受体酪氨酸激酶 (KIT) 和血小板衍生生长因子受体 A (PDGFRA) 激酶。

剂型与规格：片剂，50 mg。

不良反应：脱发，疲劳，恶心，腹痛，便秘，肌痛，腹泻，食欲下降，掌跖感觉丧失性红斑和呕吐。

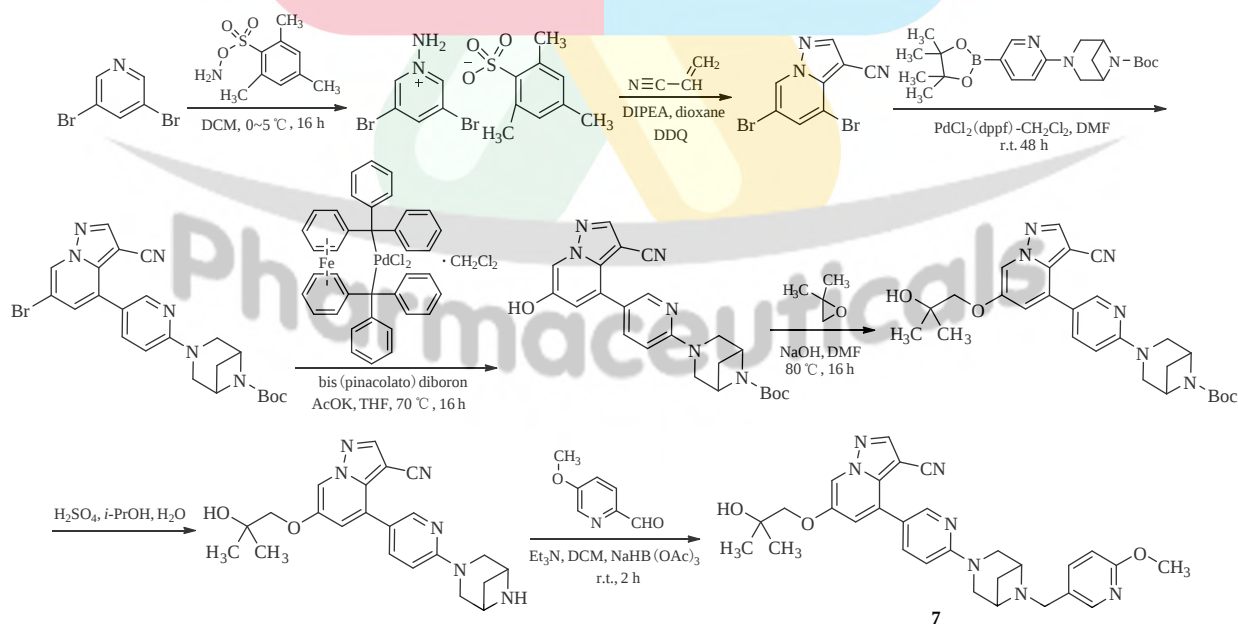


图 7 7 的合成路线
Fig.7 Synthetic Route of 7

合成路线：见图 8^[11]。

1.1.9 Lurbinectedin (9)

化学名：(1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-8,14-二羟基-6',9-二甲氧基-4,10,23-三甲基-19-氧代-2',3',4',6,7,9',12,13,14,16-十氢-6aH-螺[7,13-氮杂-6,16-(环硫丙氧基桥亚甲基)[1,3]二氧戊环[7,8]-异喹啉[3,2-b][3]苯佐辛-20,1'-吡啶基[3,4-b]吡啶]-5-乙酸酯。

研发公司：Jazz Pharms 公司。

化合物专利：US 7763615B2(2007年9月12日)。

上市时间：2020年6月15日在美国上市，商品名 Zepzelca。

适应证：适用于治疗铂类化疗后疾病进展的转移性小细胞肺癌(SCLC)成年患者。

作用机制：本品是 RNA 聚合酶 II 抑制剂，能够与 DNA 小沟的鸟嘌呤残基形成加合物，影响 DNA 结合蛋白(包括一些转录因子)的活性和 DNA 修复途径，造成细胞周期紊乱并最终导致肿瘤细胞死亡。

剂型与规格：注射剂，4 mg。

不良反应：白细胞减少症，淋巴细胞减少症，疲劳，贫血，中性粒细胞减少，肌酐增加，ALT 增加，葡萄糖增加，血小板减少症，恶心，食欲下降，

肌肉骨骼疼痛，白蛋白减少，便秘，呼吸困难，钠减少，AST 增加，呕吐，咳嗽，镁减少和腹泻。

合成路线：见图 9^[12]。

1.1.10 Pralsetinib (10)

化学名：(顺式)-N-[(S)-1-[6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基]乙基]-1-甲氧基-4-[4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)嘧啶-2-基]-环己烷甲酰胺。

研发公司：Blueprint Medicines 公司。

化合物专利：US 10030005B2(2016年11月1日)。

上市时间：2020年9月4日在美国上市，商品名 Gavreto。

适应证：适用于治疗转移性 RET 融合阳性非小细胞肺癌成人患者。

作用机制：本品是一种野生型 RET 和致癌型 RET 融合蛋白(CCDC6-RET)以及突变型(RET V804L, RET V804M 和 RET M918T)的激酶抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，100 mg。

不良反应：疲劳，便秘，肌肉骨骼疼痛和高血压。

合成路线：见图 10^[13]。

1.1.11 Relugolix (11)

化学名：N-[4-[1-[(2,6-二氟苯基)甲基]-5-[(二甲氨基)甲基]-3-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-2,4-

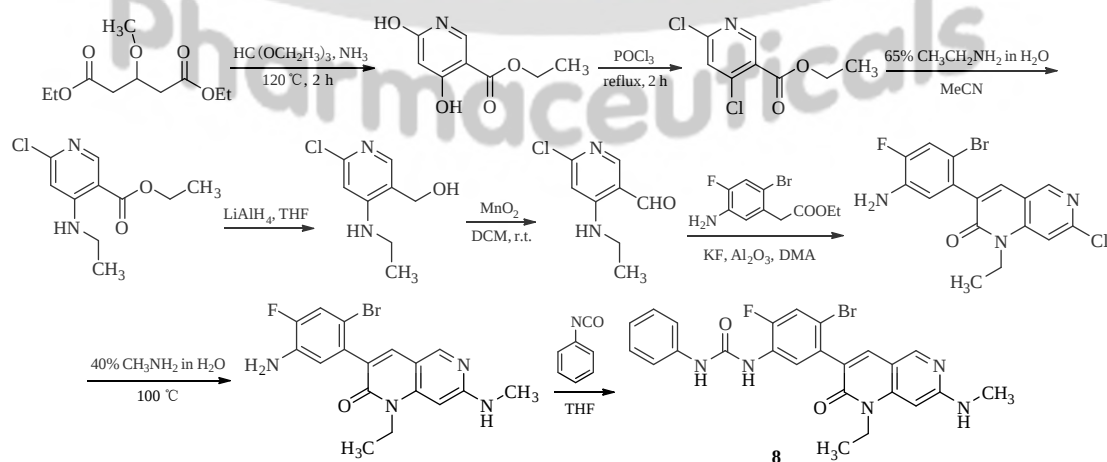


图 8 8 的合成路线

Fig.8 Synthetic Route of 8

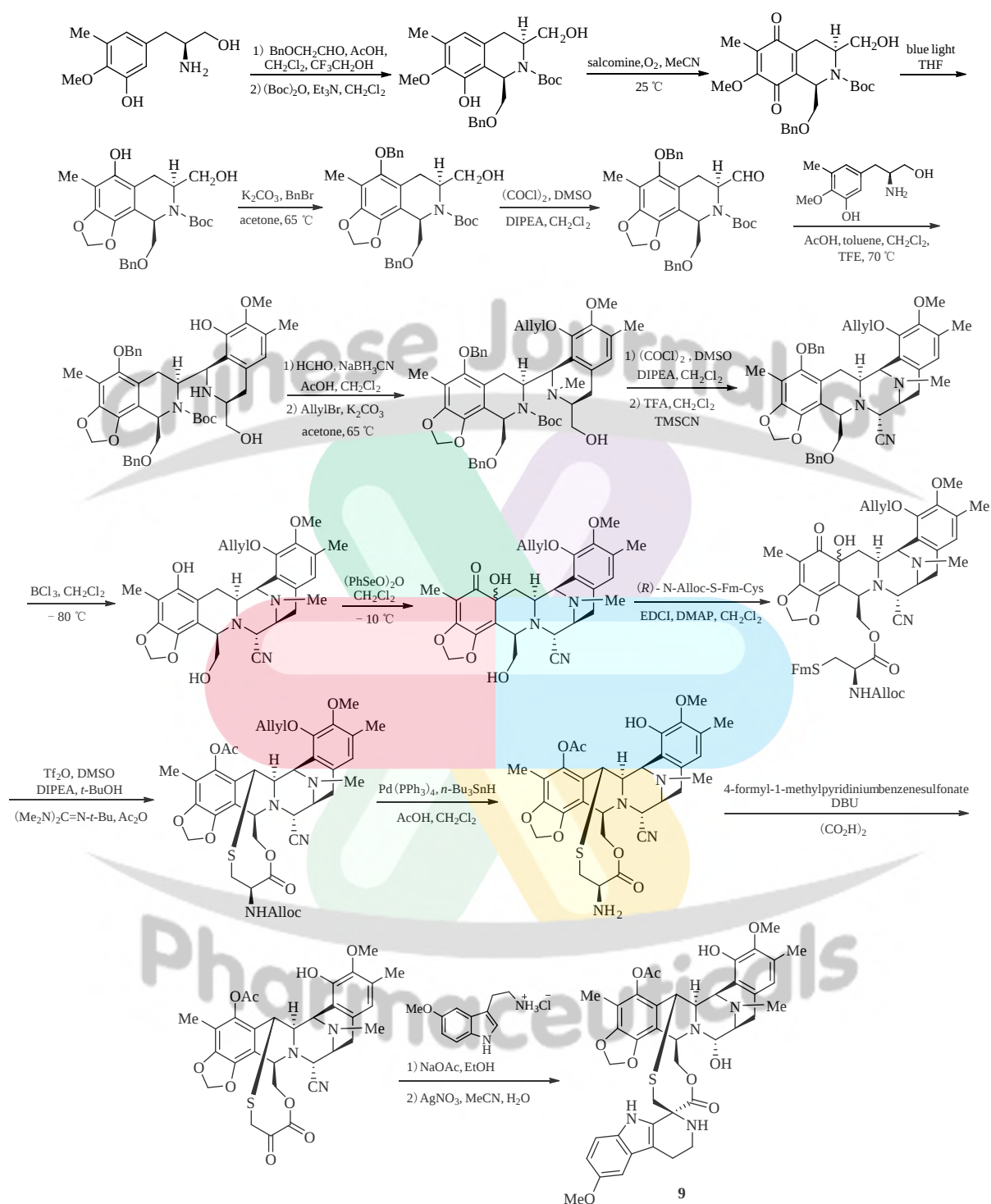


图 9 9 的合成路线

Fig.9 Synthetic Route of 9

二氧代 -1,2,3,4- 四氢嘧吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-*N'*- 甲氧基脲。

研发公司：Myovant Sciences 公司。

化合物专利：US 20140221381A1 (2014 年 4 月 11 日)。

上市时间：2020 年 12 月 18 日在美国上市，商品名 Orgovyx。

适应证：适用于治疗前列腺癌晚期的成年患者。

作用机制：本品是一种非肽类促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体拮抗药，与垂体 GnRH 受体竞争性结合，减少促黄体生成激素和卵泡刺激素的释放，从而减少睾酮的释放。

剂型与规格：片剂，120 mg。

不良反应：热潮红，血糖升高，甘油三酯升高，肌肉骨骼疼痛，血红蛋白降低，丙氨酸转氨酶升高，疲劳，天冬氨酸转氨酶升高，便秘和腹泻。

合成路线：见图 11^[14]。

1.2 抗病毒药

1.2.1 Fostemsavir (12)

化学名：[3-[2-(4- 苯甲酰基 -1- 哌嗪基) -2- 氧代乙酰基] -4- 甲氧基 -7- (3- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基) -1*H*- 吡咯 [2,3-*c*] 吡啶 -1- 基] 甲基磷酸二氢酯 · 2- 氨基 -2- 羟甲基 -1,3- 丙二醇 (1 : 1)。

研发公司：ViiV Healthcare 公司。

化合物专利：US 8168615B2 (2010 年 4 月 26

日)。

上市时间：2020 年 7 月 2 日在美国上市，商品名 Rukobia。

适应证：适用于因耐药、不耐受或安全考虑而无法形成病毒抑制方案，并且先前已接受过多种方案治疗的多重耐药人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 成人感染者的治疗。

作用机制：本品是 HIV-1 抗逆转录病毒药。

剂型与规格：片剂，600 mg。

不良反应：恶心。

合成路线：见图 12^[15]。

1.2.2 瑞德西韦 (remdesivir, 13)

化学名：(S)-2- 乙基 丁基 -2-[[(S)-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4- 氨基吡咯 [2,1-*f*] [1,2,4] 三嗪 -7- 基) -5- 氰基 -3,4- 二羟四氢呋喃 -2- 基] 甲氧基] (苯氧基) 磷酸] 氨基] 丙酸酯。

研发公司：Gilead Sciences 公司。

化合物专利：US 8865690B2 (2013 年 12 月 11 日)。

上市时间：2020 年 5 月 1 日经美国 FDA 批准用于紧急治疗 COVID-19 重症患者，2020 年 10 月 22 日在美国正式上市，商品名 Veklury。

适应证：适用于需要住院治疗的 COVID-19 成人和儿童患者 (12 岁及以上且体质量至少 40 kg)。

作用机制：本品是 COVID-19 依赖性 RNA 聚

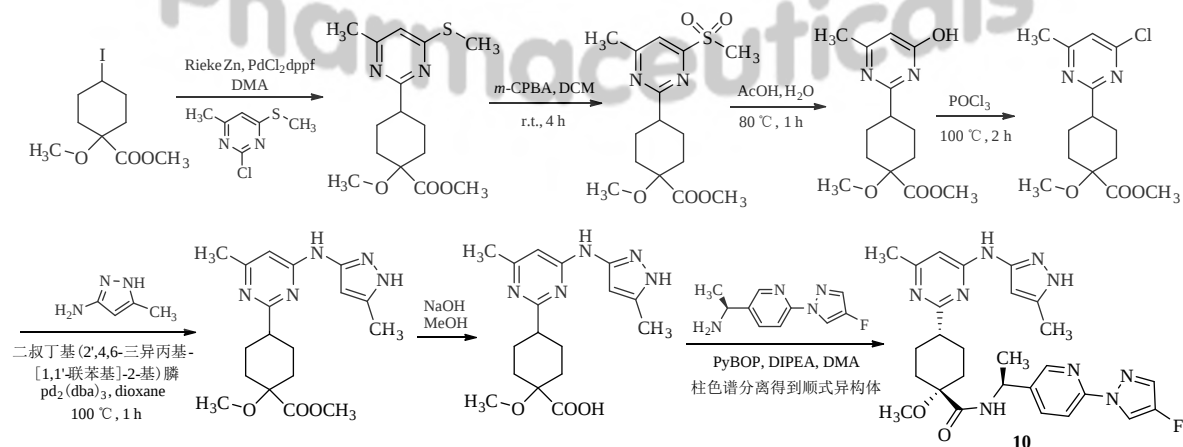


图 10 10 的合成路线
Fig.10 Synthetic Route of 10

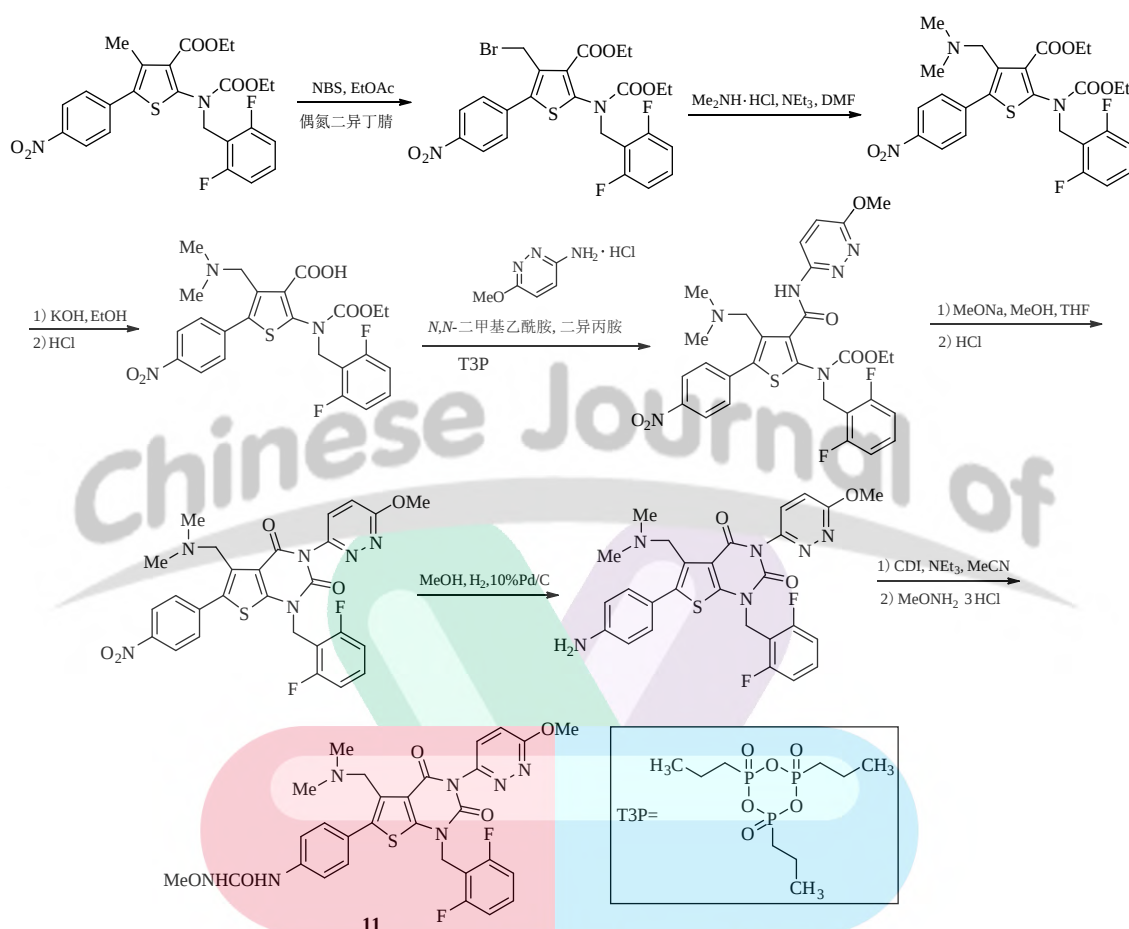


图 11 11 的合成路线
Fig.11 Synthetic Route of 11

合酶抑制剂。

剂型与规格：注射剂，100 g/20 ml。

不良反应：恶心，ALT 升高，谷草转氨酶升高。

合成路线：见图 13^[16]。

1.3 其他治疗药物

1.3.1 Rimegepant (14)

化学名：(5S,6S,9R)-5-氨基-6-(2,3-二氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[b]吡啶-9-基-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1-哌啶羧酸酯半硫酸盐倍半水合物。

研发公司：Biohaven Pharmas 公司。

化合物专利：US 8314117(2010 年 10 月 12 日)。

上市时间：2020 年 2 月 27 日在美国上市，商品名 Nurtec ODT。

适应证：用于成人伴有或不伴有先兆的急性偏头痛的治疗。

作用机制：本品是一种降钙素基因相关的肽受体拮抗药。

剂型与规格：片剂，75 mg。

不良反应：恶心。

合成路线：见图 14^[17]。

1.3.2 Oliceridine (15)

化学名：9(R)-[(3-甲氧基噻吩-2-基)甲基氨基乙基]-9-(2-吡啶基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷富马酸盐 (1 : 1)。

研发公司：Trevena 公司。

化合物专利：US 9044469B2(2013 年 8 月 12 日)。

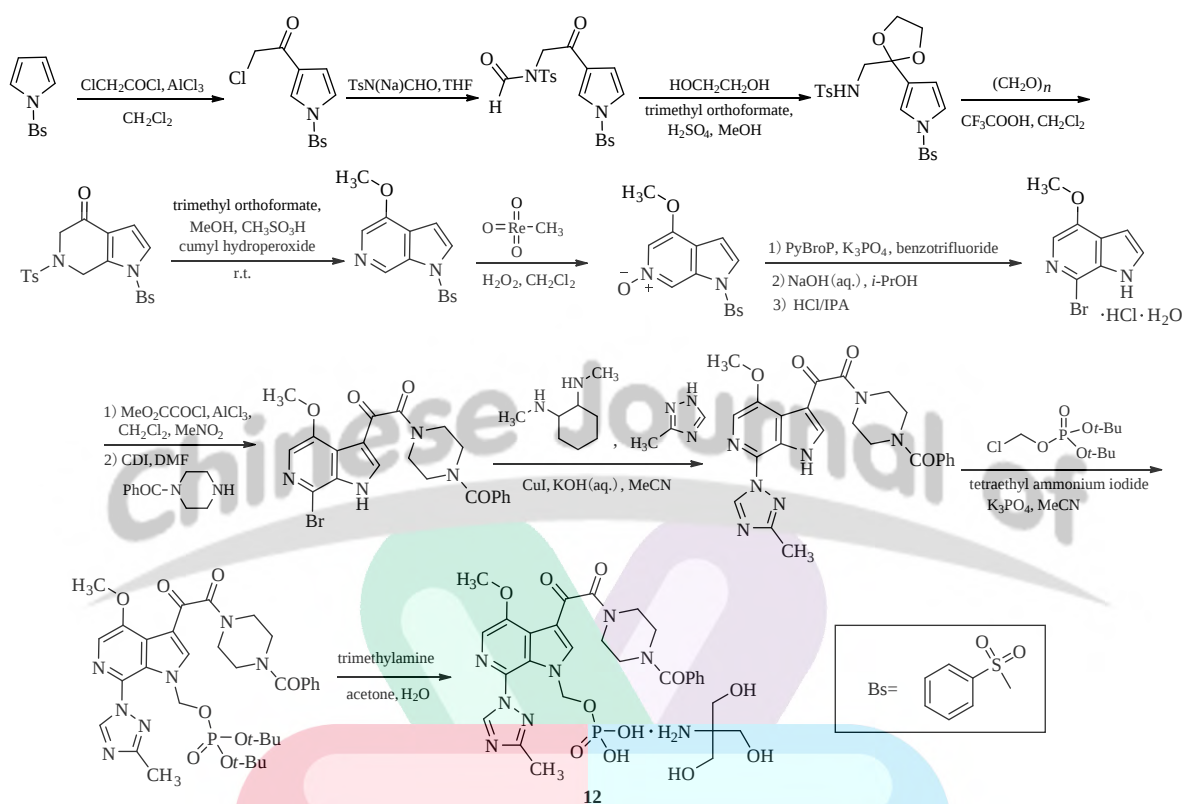


图 12 12 的合成路线

Fig.12 Synthetic Route of 12

上市时间：2020 年 8 月 7 日在美国上市，商品名 Olinvyk。

适应证：适用于治疗急性疼痛的成人患者，严重到需要静脉注射阿片类镇痛药且替代疗法不足的急性疼痛。

作用机制：本品是一种阿片类激动剂，镇痛作用的确切机制尚不清楚。

剂型与规格：注射剂，1 mg/1 ml 和 2 mg/2 ml。

不良反应：恶心，呕吐，头晕，头痛，便秘，瘙痒和缺氧。

合成路线：见图 15^[18]。

1.3.3 乳糖醇 (lactitol, 16)

化学名：4-O-β-D- 半乳糖吡喃糖基 -D- 葡萄糖醇。

研发公司：Braintree Labs 公司。

上市时间：2020 年 2 月 12 日在美国上市，商品名 Pizensy。1998 年已在日本上市。

适应证：用于治疗成人慢性特发性便秘 (CIC) 患者。

作用机制：发挥渗透作用，导致水流入小肠，从而在结肠中产生疏松通便作用。

剂型与规格：口服液，10 和 2 g。

不良反应：上呼吸道感染，肠胃气胀，腹泻，血肌酐磷酸激酶升高，腹胀和血压升高。

合成路线：见图 16^[19]。

1.3.4 Bempedoic acid (17)

化学名：8- 羟基 -2,2,14,14- 四甲基十五烷二酸。

研发公司：Esperion Therapeutics 公司。

化合物专利：WO 2004067489 (2003 年 12 月 23 日)。

上市时间：2020 年 2 月 21 日在美国上市，商品名 Nexletol。

适应证：用于治疗杂合体家族性高胆固醇血症成年患者，或者需要进一步降低低密度脂蛋白胆固醇。

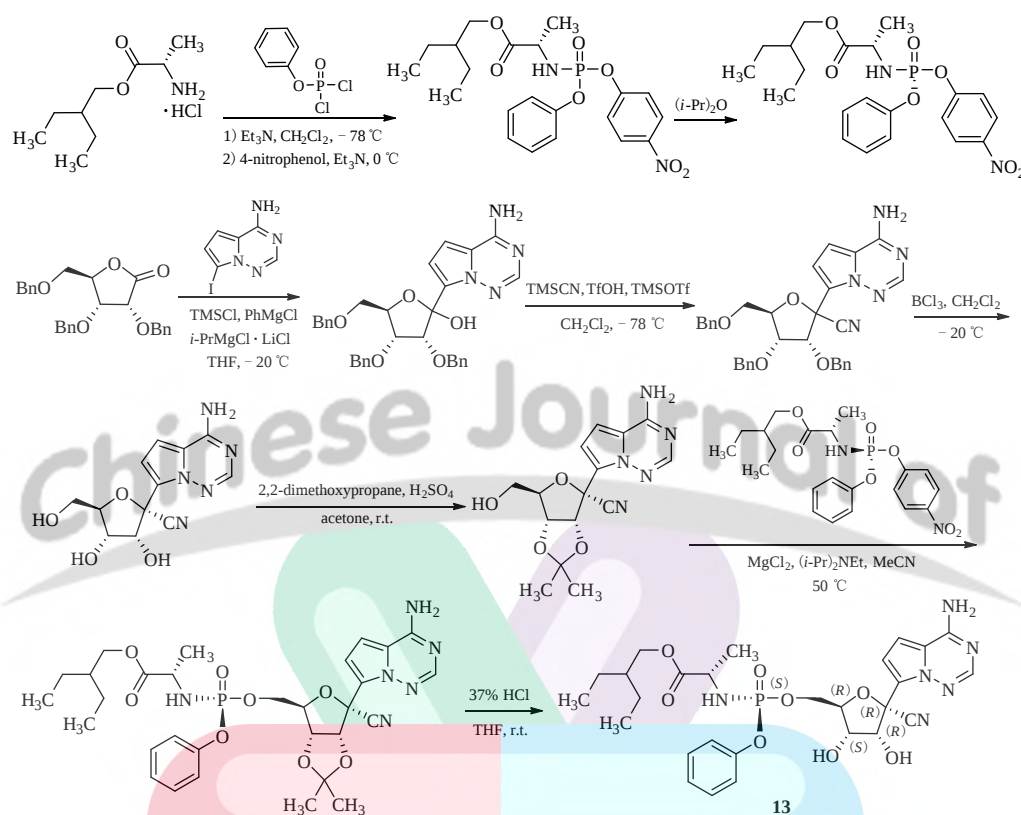


图 13 13 的合成路线
Fig.13 Synthetic Route of 13

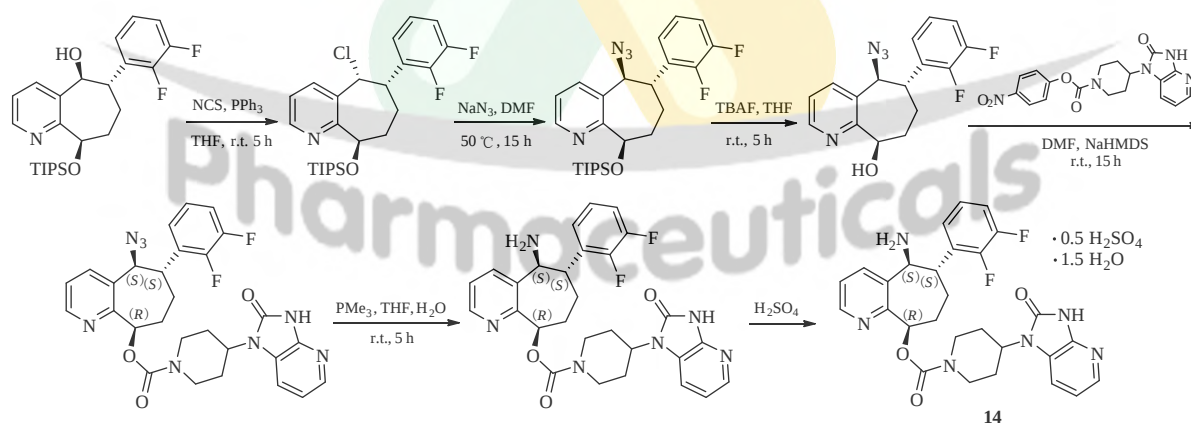


图 14 14 的合成路线
Fig.14 Synthetic Route of 14

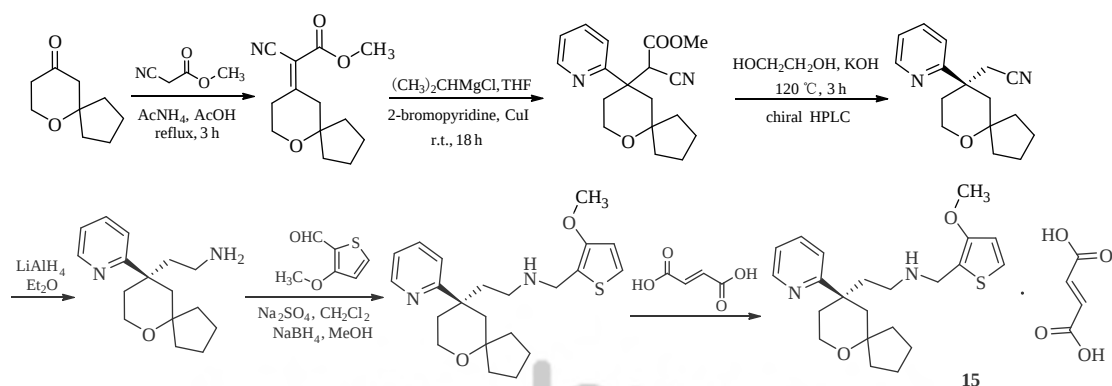


图 15 15 的合成路线

Fig.15 Synthetic Route of 15

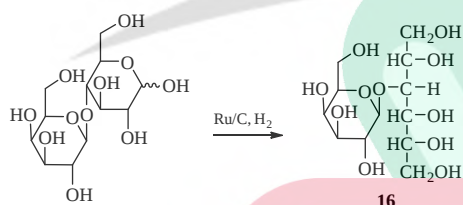


图 16 16 的合成路线

Fig.16 Synthetic Route of 16

(PONV) 患者。

作用机制：本品是一种选择性的多巴胺 2 和多巴胺 3 受体拮抗药。

剂型与规格：注射剂，5 和 10 mg。

不良反应：输液部位疼痛，血液催乳素浓度升高，发冷，低血钾，程序性低血压和腹胀。

合成路线：见图 18^[21]。

1.3.6 Osilodrostat (19)

化学名：4-[(5R)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]-咪唑-5-基]-3-氟苯甲腈磷酸二氢盐 (1 : 1)。

研发公司：Recordati Rare Disease 公司。

化合物专利：WO 2007024945 (2006 年 8 月 23 日)。

上市时间：2020 年 3 月 6 日在美国上市，商品名 Isturisa。

适应证：适用于不能进行垂体手术或尚未治愈的成人库欣综合征患者。

作用机制：本品通过抑制 11β-羟化酶 (CYP11B1)，从而抑制肾上腺皮质醇的生物合成。

剂型与规格：片剂，1、5 和 10 mg。

不良反应：肾上腺皮质功能减退，心脏 QT 间期 (QRS 波群的起点至 T 波终点的间距) 延长，疲劳，恶心，头痛和浮肿。

合成路线：见图 19^[22—23]。

1.3.7 Ozanimod (20)

化学名：5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-3-

醇 (LDL-C) 动脉粥样硬化性心血管疾病的成年患者。

作用机制：本品是一种三磷酸腺苷构橐酸裂解酶抑制剂，可通过抑制肝脏中胆固醇合成来降低 LDL-C。

剂型与规格：片剂，180 mg。

不良反应：上呼吸道感染，肌肉痉挛，高尿酸血症，背部疼痛，腹痛或不适，支气管炎，四肢疼痛，贫血和肝酶升高。

合成路线：见图 17^[20]。

1.3.5 氨磺必利 (amisulpride, 18)

化学名：N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-2-甲氧基-4-氨基-5-(乙基磺酰基)-苯甲酰胺。

研发公司：Acacia Pharmas 公司。

化合物专利：US 4294828 (1979 年 1 月 18 日)。

上市时间：2020 年 2 月 26 日在美国上市，商品名 Barhemsys。1986 年已在葡萄牙上市，用于口服治疗急性和慢性精神分裂症。

适应证：用于预防和治疗成人术后恶心呕吐

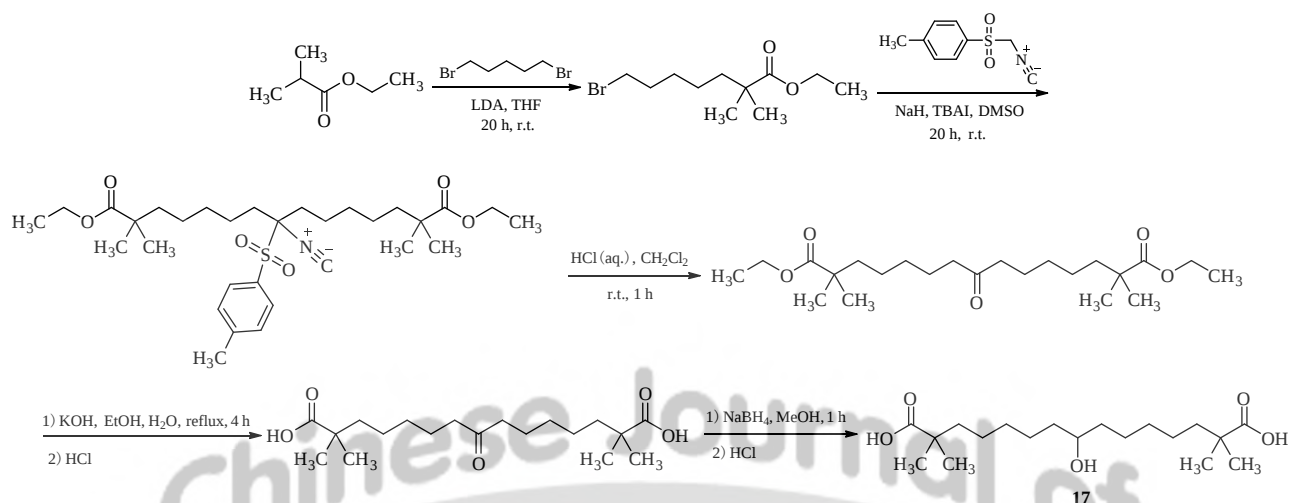


图 17 17 的合成路线
Fig.17 Synthetic Route of 17

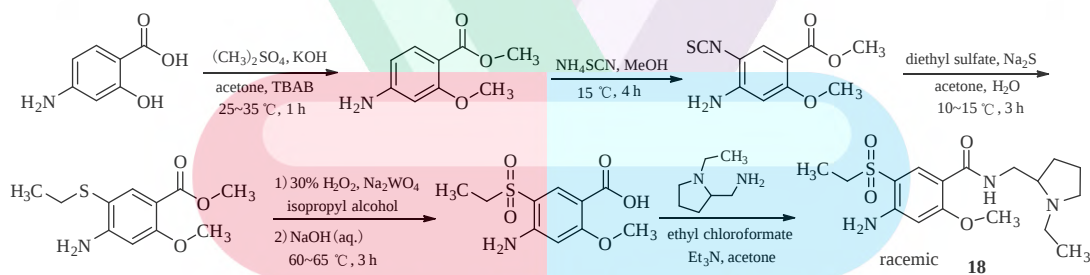


图 18 18 的合成路线
Fig.18 Synthetic Route of 18

[(1S)-1-[(2-羟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-茚-4-基]-1,2,4-噁二唑盐酸盐 (1 : 1)。

研发公司：Celgene 公司。

化合物专利：WO 2009151529(2009 年 5 月 14 日)。

上市时间：2020 年 3 月 25 日在美国上市，商品名 Zeposia。

适应证：适用于成人复发型多发性硬化症的治疗，包括临床孤立的综合征、复发型疾病和活动性继发进行性疾病。

作用机制：本品是一种鞘氨醇 1-磷酸 (S1P) 受体调节剂，与 S1P 受体 1 和 5 具有高亲和力，可以阻止淋巴细胞从淋巴结流出的能力，从而减少外周血中的淋巴细胞数量。

剂型与规格：胶囊，0.23、0.46 和 0.92 mg。

不良反应：上呼吸道感染，肝转氨酶升高，体位性低血压，尿路感染，背痛和高血压。

合成路线：见图 20^[24]。

1.3.8 Opicapone (21)

化学名：2,5-二氯-3-[5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-4,6-二甲基吡啶-1-氧化物。

研发公司：Neurocrine 公司。

化合物专利：US 9550759(2014 年 11 月 14 日)。

上市时间：2020 年 4 月 24 日在美国上市，商品名 Ongentys。2016 年已在英国和德国上市。

适应证：作为左旋多巴 / 卡比多巴的辅助疗法，治疗经历“关闭”期的帕金森病患者。

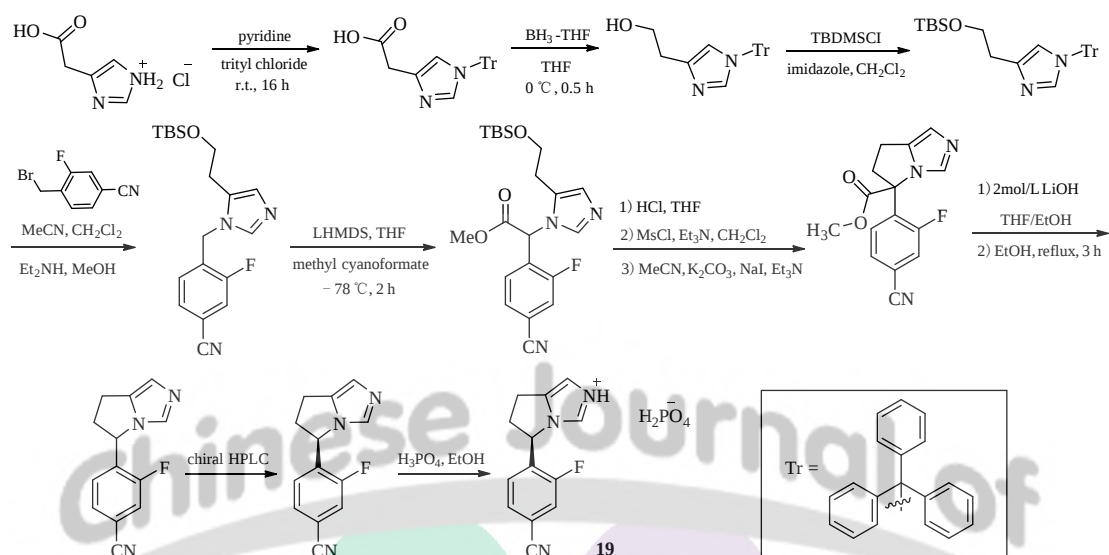


图 19 19 的合成路线
Fig.19 Synthetic Route of 19

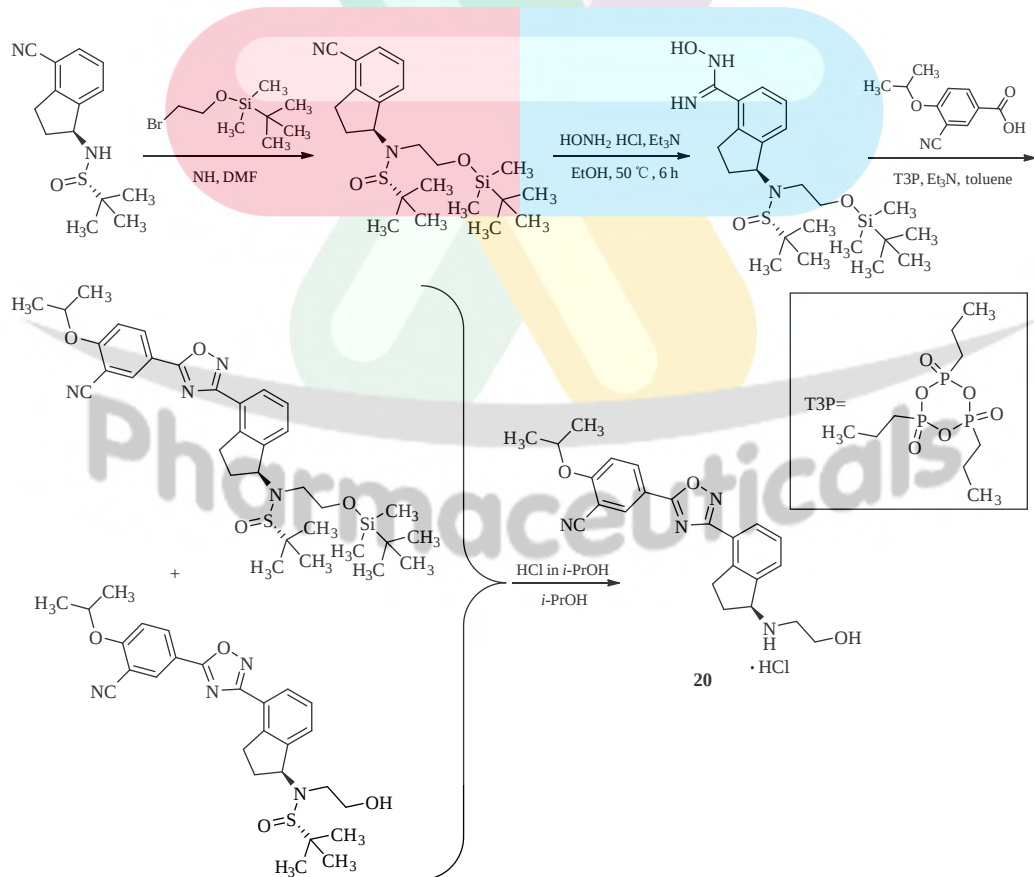


图 20 20 的合成路线
Fig.20 Synthetic Route of 20

作用机制：本品是一种可逆的儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂，通过抑制 COMT 降低左旋多巴代谢为 3-甲氧基-4-羟基-L-苯丙氨酸的转化率，从而提高左旋多巴的生物利用度。

剂型与规格：胶囊剂，25 和 50 mg。

不良反应：运动障碍，便秘，血肌酸激酶增加，低血压/晕厥和体质量减轻。

合成路线：见图 21^[25]。

1.3.9 青蒿琥酯 (Artesunate, 22)

化学名：[(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-十氢-3,6,9-三甲基-3,12-环氧-12H-吡喃[4,3-j]-1,2-苯并二噁平-10-基]丁二酸单酯。

研发公司：Amivas 公司。

上市时间：2020 年 5 月 26 日在美国上市，商品名 Artesunate。1987 年已在中国上市。

适应证：可用于患重症疟疾成人和儿童患者的初始治疗。

作用机制：本品在体内被快速代谢成活性代谢产物双氢青蒿素 (DHA)，抑制寄生虫的蛋白质和核酸合成，导致寄生虫超微结构变化从而抑制其生长和存活。

剂型与规格：注射剂，110 mg。

不良反应：急性肾衰，需要透析，血红蛋白尿和黄疸。

合成路线：见图 22^[26]。

1.3.10 Triheptanoin (23)

化学名：甘油三庚酸酯。

研发公司：Ultragenyx Pharms 公司。

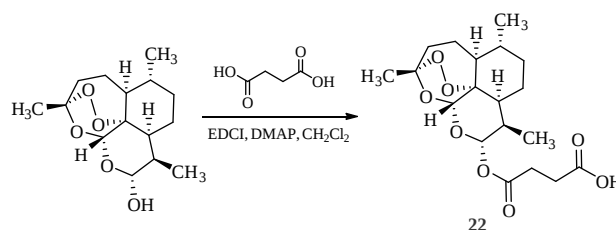


图 22 22 的合成路线

Fig.22 Synthetic Route of 22

上市时间：2020 年 6 月 30 日在美国上市，商品名 Dojolvi。

适应证：适用于治疗长链脂肪酸氧化代谢障碍 (LC-FAOD) 的儿童和成人患者。

作用机制：本品是一种三庚酸甘油酯，专为 LC-FAOD 患者提供中链、奇数碳脂肪酸作为能量来源和代谢物替代品。

剂型与规格：口服液，100% 23。

不良反应：腹痛，腹泻，呕吐和恶心。

合成路线：见图 23^[27]。

1.3.11 瑞米唑仑 (Remimazolam, 24)

化学名：1-甲基-8-溴-6-(2-吡啶基)-(4S)-甲氧羰基乙基-4H-咪唑[1,2a][1,4]苯二氮草苯磺酸盐 (1 : 1)。

研发公司：Acacia Pharms 公司。

上市时间：2020 年 7 月 2 日在美国上市，商品名 Byfavo。江苏恒瑞 2019 年以商品名瑞倍宁在中国上市。

适应证：用于诱导和维持接受医疗程序 (时长

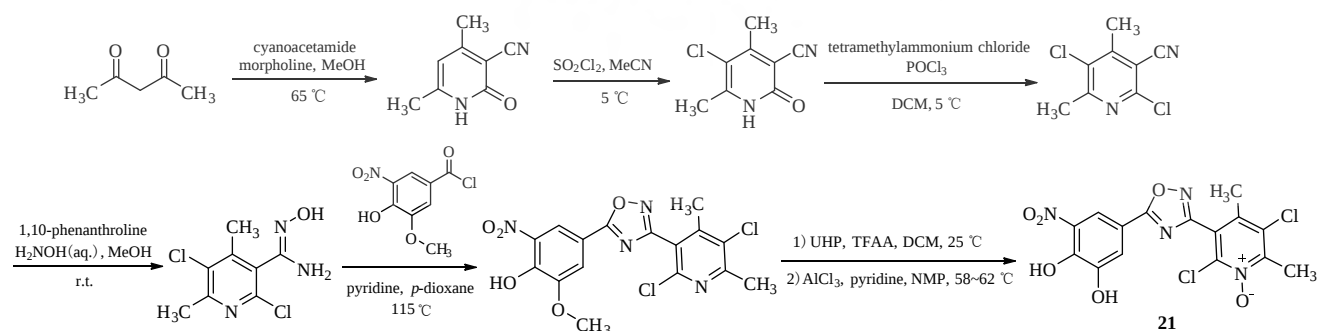


图 21 21 的合成路线

Fig.21 Synthetic Route of 21

30 min 以内) 的成人患者在医疗程序过程中的镇静。

作用机制：本品为 γ 氨基丁酸 A 型 (GABAA) 受体激动药。

剂型与规格：注射剂，20 mg。

不良反应：低血压，高血压，舒张期高血压，收缩期高血压，低氧和舒张期低血压。

合成路线：见图 24^[28—29]。

1.3.12 地西他滨 (decitabine) / cedazuridine [本品为复方，新化合物为 cedazuridine (25)]

25 的化学名：(4*R*)-1-[(2*R*,4*R*,5*R*)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]-4-羟基六氢嘧啶-2-酮。

研发公司：Otsuka Pharms 公司。

化合物专利：US 9567363B2 (2017 年 2 月 14 日)。

上市时间：2020 年 7 月 7 日在美国上市，商品名 Inqovi。

适应证：适用于治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的成年患者。

作用机制：本品是一种核苷代谢抑制剂，通过抑制 DNA 甲基转移酶减少 DNA 甲基化，导致 DNA 甲基化不足以及细胞分化和 (或) 凋亡。**25** 能够抑制肠道和肝脏中的胞苷脱氨酶，避免降解地西他滨。

剂型与规格：片剂，地西他滨 35 mg 和 **25** 100 mg。

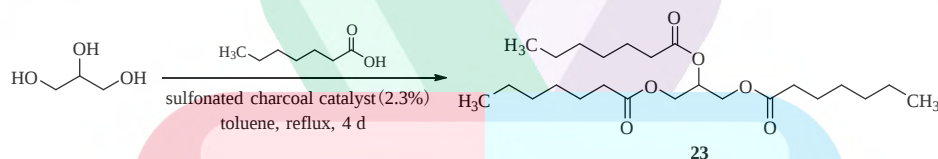


图 23 23 的合成路线
Fig.23 Synthetic Route of 23

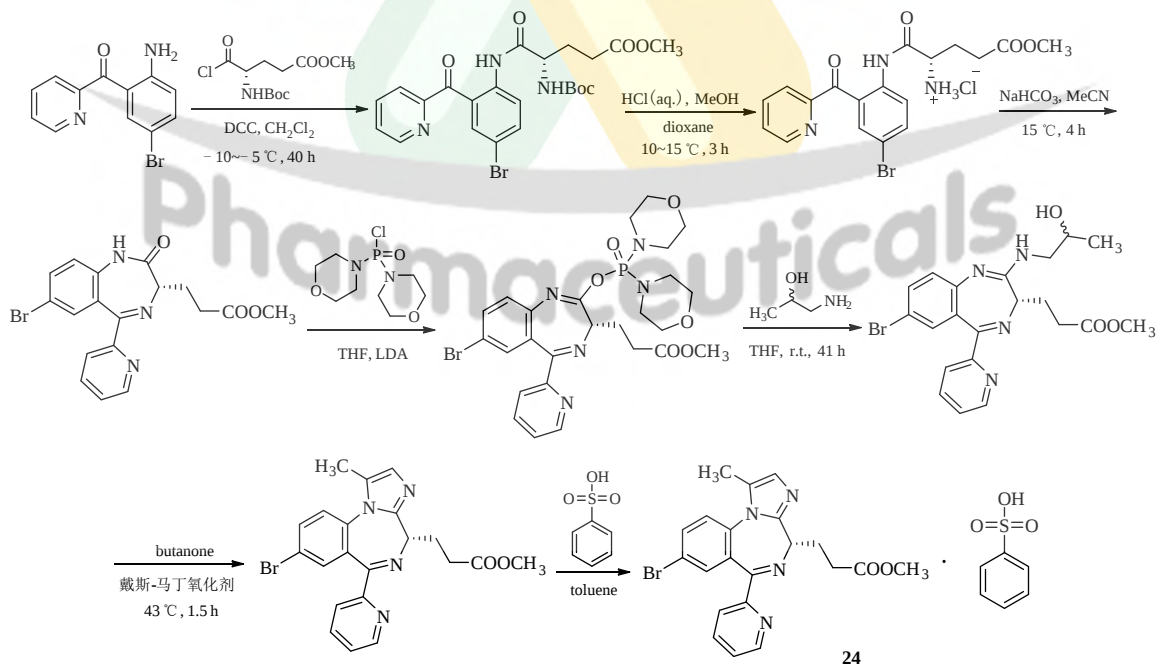


图 24 24 的合成路线
Fig.24 Synthetic Route of 24

不良反应：疲劳，便秘，出血，肌痛，黏膜炎，关节痛，恶心，呼吸困难，腹泻，皮疹，头晕，发热性中性粒细胞减少，水肿，头痛，咳嗽，食欲下降，上呼吸道感染，肺炎和转氨酶升高。

合成路线：见图 25^[30]。

1.3.13 Abametapir (26)

化学名：4,4'-二甲基-2,2'-联吡啶。

研发公司：Dr Reddys Labs 公司。

化合物专利：US 9357783B2 (2010 年 4 月 26 日)。

上市时间：2020 年 7 月 24 日在美国上市，商品名 Xeglyze。

适应证：适用于头部遭虱子侵扰 6 个月及以上患者的局部治疗。

作用机制：本品是一种金属蛋白酶抑制剂。金属蛋白酶在对卵的发育和虱的存活至关重要的生理过程中起作用。

剂型与规格：洗剂，0.74%。

不良反应：红斑，皮疹，皮肤灼热感，接触性皮炎，呕吐，眼刺激，瘙痒和头发颜色变化。

合成路线：见图 26^[31]。

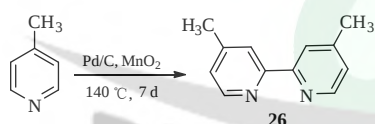


图 26 26 的合成路线

Fig.26 Synthetic Route of 26

1.3.14 Nifurtimox (27)

化学名：(E)-3-甲基-4-[N-(5-硝基呋喃-2-基)-

亚甲基]硫代吗啉-1,1-二氧化物。

研发公司：拜耳公司。

化合物专利：US 3262930 (1963 年 11 月 13 日)。

上市时间：2020 年 8 月 6 日在美国上市，商品名 Lampit。本品于 20 世纪 60 年代已在阿根廷、智利和巴西等地临床试验。

适应证：适用于治疗由克氏锥虫引起的查加斯病（美洲锥虫病）的儿童患者。

作用机制：本品的作用机理尚未完全了解。研究表明，27 被 I 型（对氧气不敏感）和 II 型（对氧气敏感）一氧化氮酶（NTR）代谢或激活，导致产生毒性中间代谢产物和（或）活性氧，从而引起 DNA 损伤和克氏锥虫细胞内和细胞外死亡。

剂型与规格：片剂，30 和 120 mg。

不良反应：呕吐，腹痛，头痛，食欲下降，恶心，发热和皮疹。

合成路线：见图 27^[32]。

1.3.15 Risdiplam (28)

化学名：7-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-2-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。

研发公司：基因泰克。

化合物专利：US 9586955B2 (2013 年 2 月 8 日)。

上市时间：2020 年 8 月 7 日在美国上市，商品名 Evrysdi。

适应证：适用于 2 个月及以上患有脊髓性肌萎缩症（SMA）患者的治疗。

作用机制：本品是全球首个治疗 SMA 的口服药物，作为一种运动神经元存活基因-2 (SMN2) 剪接修饰剂，可以全身性地增加 SMN 蛋白。

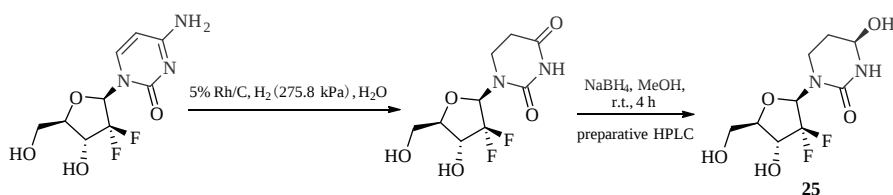


图 25 25 的合成路线

Fig.25 Synthetic Route of 25

剂型与规格：口服液，60 mg (0.75 mg/ml)。

不良反应：发烧，腹泻，皮疹，上呼吸道感染，肺炎，便秘和呕吐。

合成路线：见图 28^[33]。

1.3.16 Clascoterone (29)

化学名：皮甾酮-17 α -丙酸酯。

研发公司：Cassiopea SpA 公司。

化合物专利：US 8865690B2 (2013 年 12 月 11 日)。

上市时间：2020 年 8 月 26 日在美国上市，商品名 Winlevi。

适应证：适用于治疗 12 岁及以上的寻常性痤疮患者。

作用机制：本品是一种雄激素受体抑制剂，治疗寻常痤疮的确切机制尚不清楚。

剂型与规格：霜剂，1% 29。

不良反应：红斑 / 发红、瘙痒和鳞屑 / 干燥。

合成路线：见图 29^[34]。

1.3.17 Lonafarnib (30)

化学名：(+)-4-[2-[4-(8-氯-3,10-二溴-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚烷[1,2-b]-吡啶-11(R)-基)-1-哌啶基]-2-氧代乙基]-1-哌啶甲酰胺。

研发公司：Eiger BioPharmas 公司。

化合物专利：WO 9723478A1 (1996 年 12 月 19 日)。

上市时间：2020 年 11 月 20 日在美国上市，商

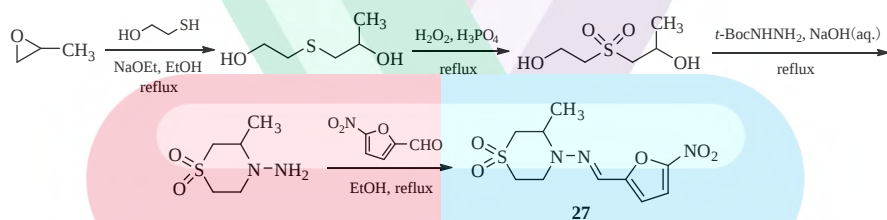


图 27 27 的合成路线

Fig.27 Synthetic Route of 27

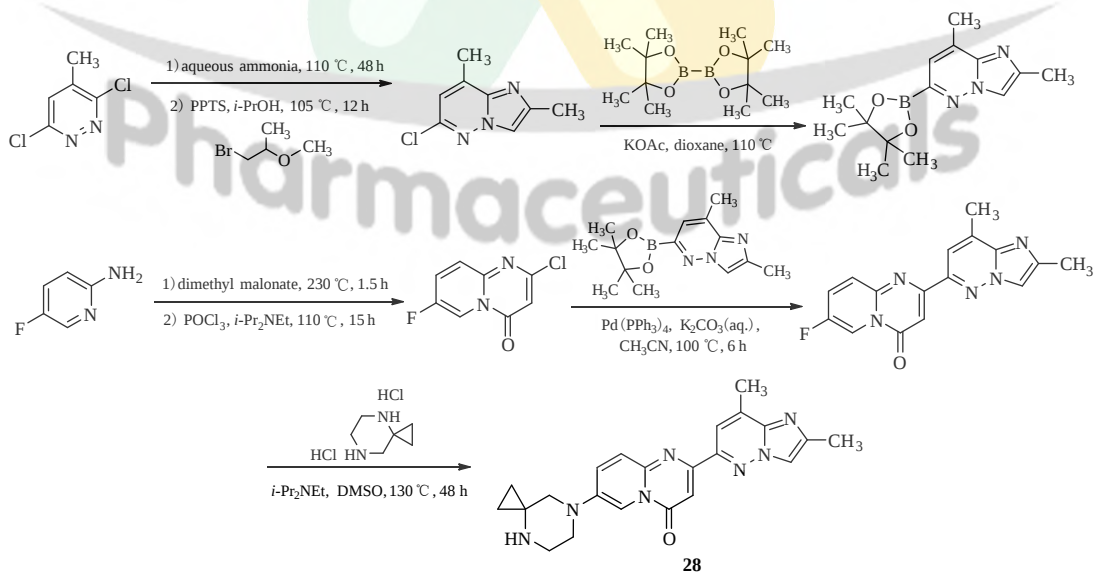


图 28 28 的合成路线

Fig.28 Synthetic Route of 28

品名 Zokinvy。

适应证：适用于治疗 12 个月及以上患有早年衰老综合征（HGPS 或早衰症）和早衰样核纤层蛋白病（PL）的患者。

作用机制：本品是一种法尼基转移酶抑制剂（FTI），可阻断早衰蛋白的法尼基化。

剂型与规格：胶囊剂，50 和 75 mg。

不良反应：呕吐，腹泻，感染，恶心，食欲不振，疲劳，上呼吸道感染，腹部疼痛，肌肉骨骼疼痛，电解质异常，体质量减轻，头痛，骨髓抑制，AST 升高，血液碳酸氢盐降低，咳嗽，高血压和 ALT 升高。

合成路线：见图 30^[35]。

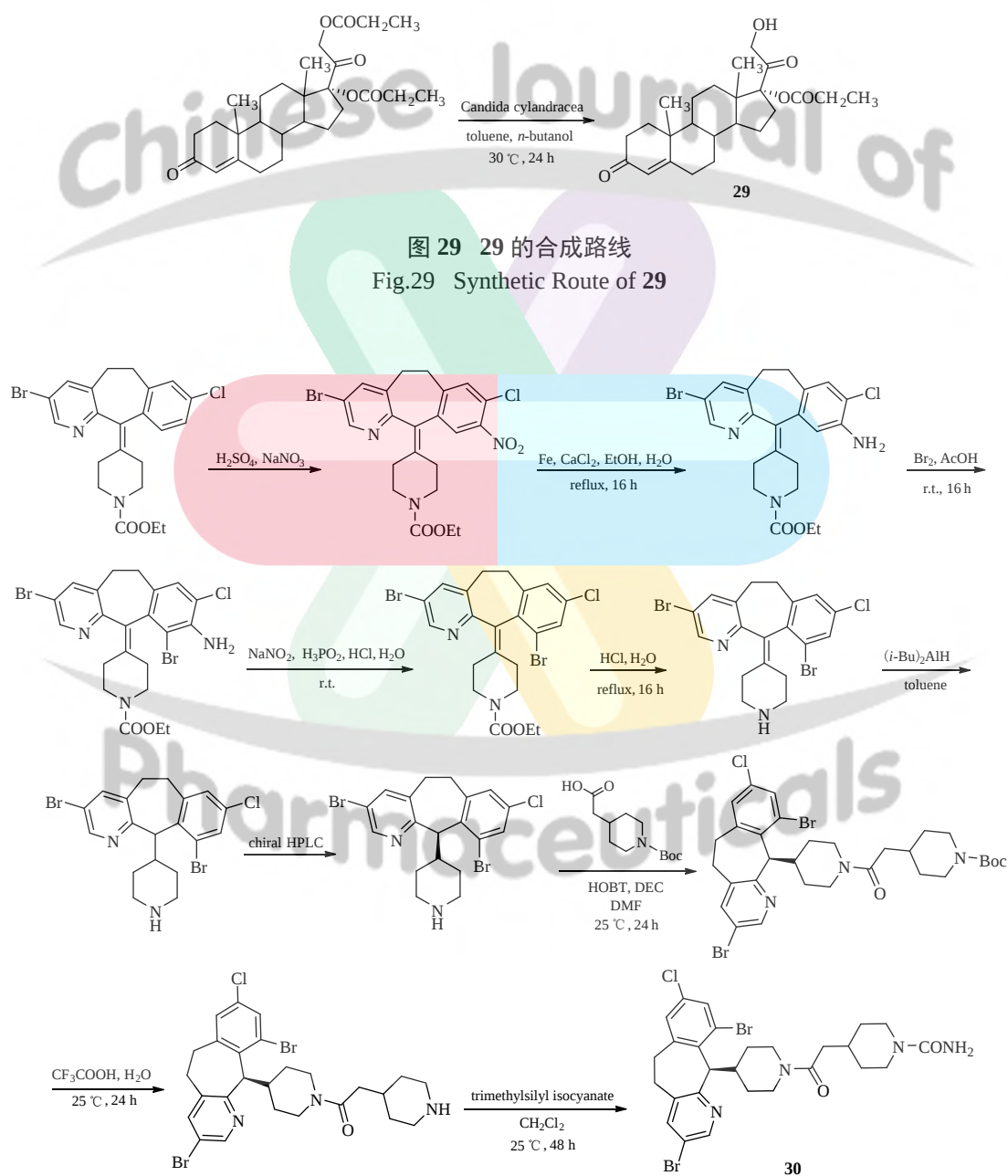


图 30 30 的合成路线

Fig.30 Synthetic Route of 30

1.3.18 Berotralstat (31)

化学名：1-(3-氨基苯基)-3-(三氟甲基)-N-[5-[(R)-(3-氰基苯基)-[(环丙基甲基)氨基]甲基]-2-氟苯基]-1*H*-吡唑-5-甲酰胺 盐酸盐 (1 : 2)。

研发公司：BioCryst Pharms 公司。

化合物专利：US 20170073314A1 (2015 年 3 月 9 日)。

上市时间：2020 年 12 月 4 日在美国上市，商品名 Orladeyo。

适应证：适用于预防 12 岁及以上儿童和成人患者的遗传性血管性水肿 (HAE) 发作。

作用机制：本品是一种血浆激肽释放酶抑制剂，可与血浆激肽释放酶结合并抑制其蛋白水解活性。

剂型与规格：胶囊剂，110 和 150 mg。

不良反应：腹痛，呕吐，腹泻，背痛和胃食管反流疾病。

合成路线：见图 31^[36]。

1.3.19 Setmelanotide (32)

化学名：乙酰基-L-精氨酸-L-半胱氨酸-D-丙氨酸基-二烯基-D-苯丙氨酸-L-精氨酸-L-色氨酸

酸-L-半胱氨酸环(2→8)-二硫醚乙酸酯。

研发公司：Rhythm Pharms 公司。

上市时间：2020 年 11 月 25 日在美国上市，商品名 Imcivree。

适应证：适用于因阿黑皮素原 (POMC)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1 (PCSK1) 或瘦素受体 (LEPR) 基因缺陷导致肥胖的成人和儿童 (6 岁以上) 患者的慢性体重质量管理。

作用机制：本品是一种黑皮质素 MC4 受体激动药，通过激活 MC4 受体，以减少饥饿感而减少热量摄入并增加能量消耗。

剂型与规格：注射剂，2 mg/0.2 ml。

不良反应：注射部位反应，皮肤色素沉着，恶心，头痛，腹泻，腹痛，背痛，疲劳，呕吐，抑郁，上呼吸道感染和自发性阴茎勃起。

化学结构：见图 32。

1.3.20 Tirbanibulin (33)

化学名：5-[4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基]-N-苯甲基-2-吡啶乙酰胺。

研发公司：Almirall 公司。

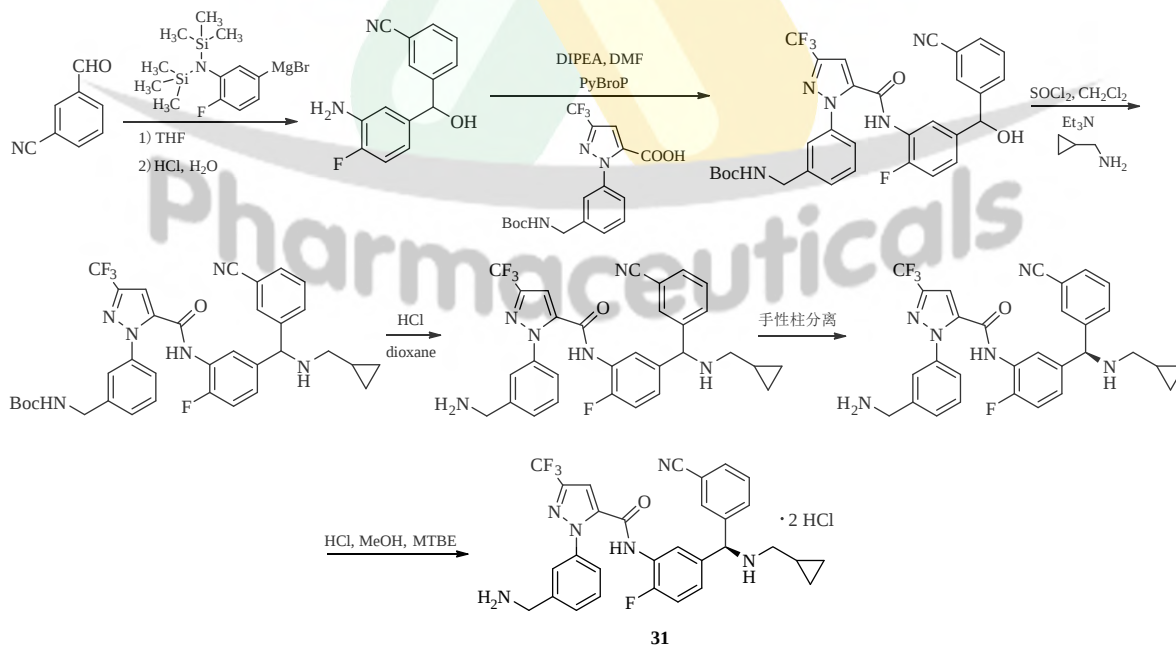


图 31 31 的合成路线

Fig.31 Synthetic Route of 31

化合物专利：WO 2006071960A2 (2005 年 12 月 28 日)。

上市时间：2020 年 12 月 14 日在美国上市，商品名 Klisyri。

适应证：适用于面部或头皮光化性角化病的局部治疗。

作用机制：本品是一种微管抑制剂。

剂型与规格：软膏剂，1% 的 **33**。

不良反应：局部皮肤反应，用药部位瘙痒，用药部位疼痛。

合成路线：见图 33^[37]。

1.3.21 Vibegron (34)

化学名：(6S)-N-[4-[[(2S,5R)-5-[(R)-羟基(苯

基) 甲基] 吡咯烷-2-基] 甲基] 苯基]-4-氧代-7,8-二氢-6H-吡咯[1,2-a] 嘧啶-6-甲酰胺。

研发公司：Urovant Sciences 公司。

化合物专利：US 20120258963A1 (2012 年 6 月 20 日)。

上市时间：2020 年 12 月 23 日在美国上市，商品名 Gemtesa。2018 年在日本上市，商品名 Beova。

适应证：适用于治疗成人膀胱过度活动症 (OAB)。

作用机制：本品是一种选择性 β -3 肾上腺素能受体激动药。通过激活受体在膀胱充盈期间放松逼尿肌而增加膀胱容量。

剂型与规格：片剂，75 mg。

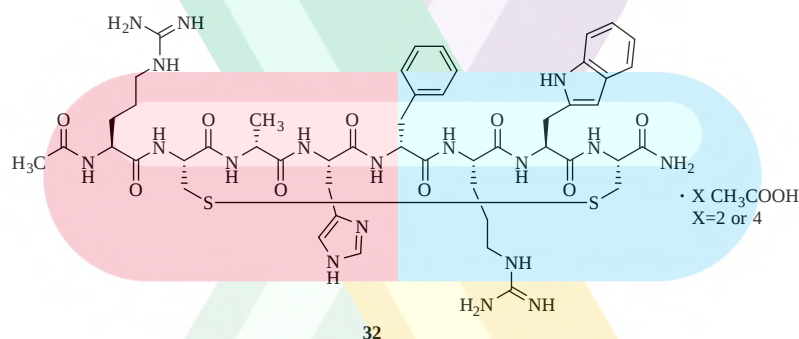


图 32 32 的结构式
Fig.32 Structure of 32

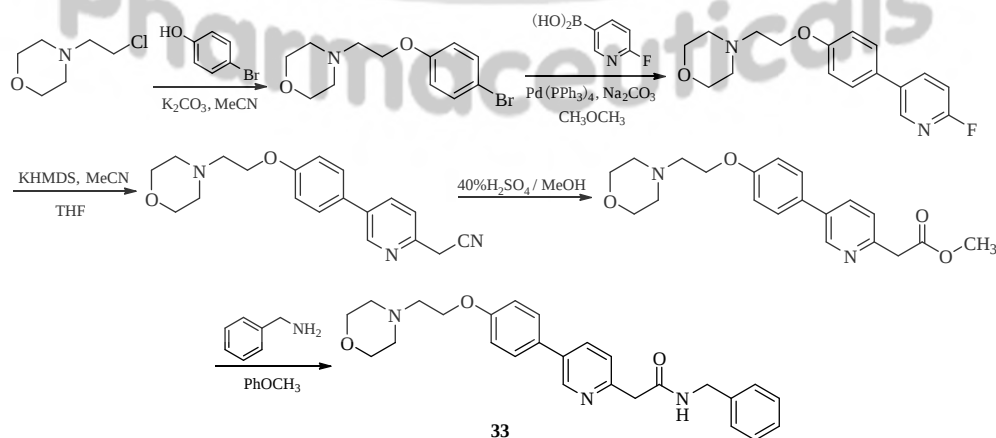


图 33 33 的结构式
Fig.33 Structure of 33

不良反应：头痛，尿路感染，鼻咽炎，腹泻，恶心和上呼吸道感染。

合成路线：见图 34^[38]。

2 小分子诊断药物

2.1 Fluoroestradiol F18 (35)

化学名：16 α -[¹⁸F] 氟 -3,17 β - 二醇 - 雌三烯 - 1,3,5(10)。

研发公司：Zionexa 公司。

化合物专利：US 8188113B2 (2007 年 9 月 12 日)。

上市时间：2020 年 5 月 20 日在美国上市，商品名 Cerianna。

适应证：是一种放射性诊断试剂，与正电子发射断层扫描 (PET) 成像共用，可检测雌激素受体 (ER) 阳性病变，作为复发或转移性乳腺癌患者活检的辅助手段。

剂型与规格：注射剂，4 ~ 100 mCi/ml。

不良反应：注射部位疼痛和消化不良。

合成路线：见图 35^[39-40]。

2.2 Flortaucipir F18 (36)

化学名：7-(6-[¹⁸F] 氟吡啶 -3-基) -5H-吡啶并 [4,3b] 吡啶。

研发公司：Avid Radiopharmas 公司。

化合物专利：US 8932557B2 (2012 年 5 月 22 日)。

上市时间：2020 年 5 月 28 日在美国上市，商品名 Tauvid。

适应证：本品是一种放射性诊断剂，适用于大脑的 PET 成像，评估阿尔茨海默病患者中聚集的蛋白 Tau 神经原纤维缠结的密度和分布。

剂型与规格：注射剂，8.1 ~ 51 mCi/ml。

不良反应：头痛，注射部位疼痛和血压升高。

合成路线：见图 36^[41]。

2.3 Cu64 dotatate injection (37)

化学名：铜 (⁶⁴Cu) -N-[(4,7,10- 三羧甲基 -1,4,7,10 四氮杂环十二烷基 -1-基) 乙酰基] -D- 苯丙氨酰基 -L- 半胱氨酰基 -L- 酪氨酰基 -D- 色氨酸 -L- 赖氨酰 -L- 苏氨酸 -L- 半胱氨酸 -L- 苏氨酸 - 环 (2-7) 二硫化物。

研发公司：RadioMedix 公司。

上市时间：2020 年 9 月 3 日在美国上市，商品名 Detectnet。

适应证：本品是一种放射性诊断试剂，可与 PET 共用于诊断生长抑素受体阳性的神经内分泌肿瘤 (NETs) 成人患者。

剂型与规格：注射剂，148 MBq (4 mCi)。

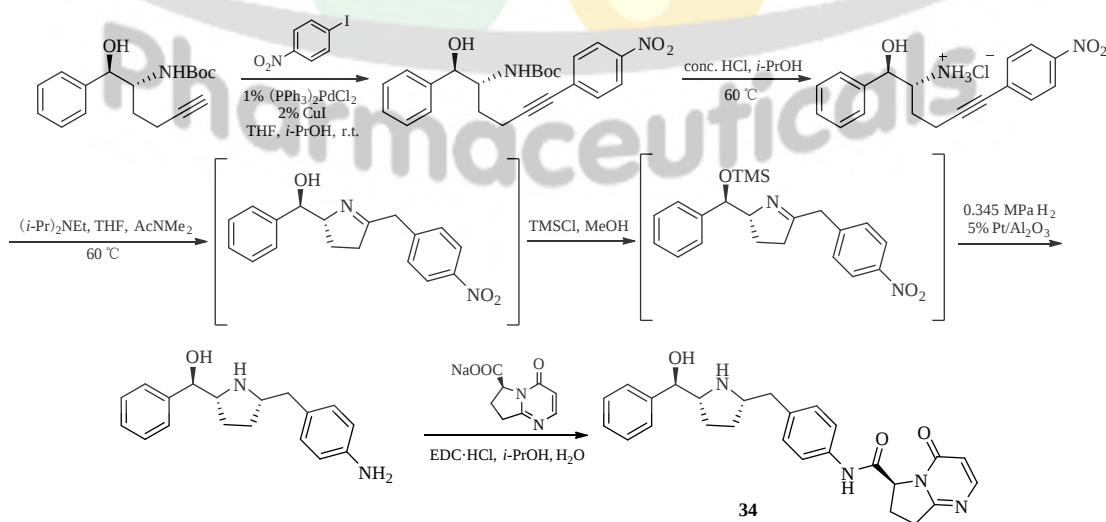


图 34 34 的结构式

Fig.34 Structure of 34

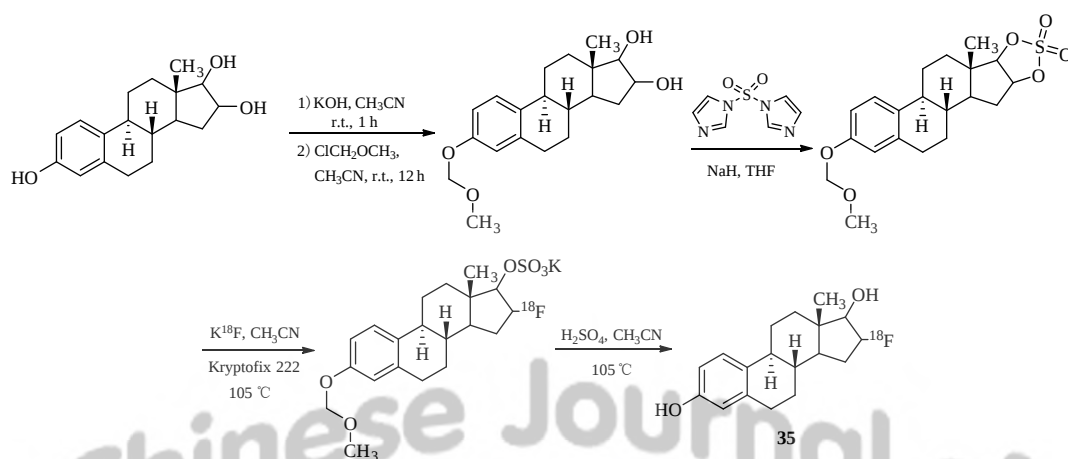


图 35 35 的合成路线

Fig.35 Synthetic Route of 35

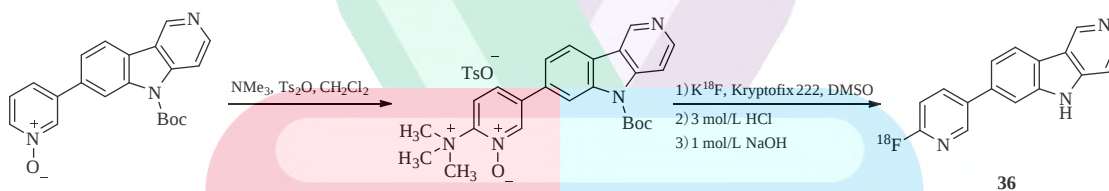


图 36 36 的合成路线

Fig.36 Synthetic Route of 36

不良反应：恶心，呕吐和面部潮红。

化学结构：见图 37。

2.4 Gallium 68 PSMA-11 (38)

研发公司：由加州大学洛杉矶分校和旧金山分校联合开发。

上市时间：2020 年 12 月 1 日在美国上市。

适应证：本品是一种放射性诊断试剂，用于前列腺癌男性患者中针对前列腺特异性膜抗原 (PSMA) 阳性病灶进行 PET 成像。

剂型与规格：注射剂，3 ~ 7 mCi。

不良反应：恶心，腹泻和头晕。

化学结构：见图 38。

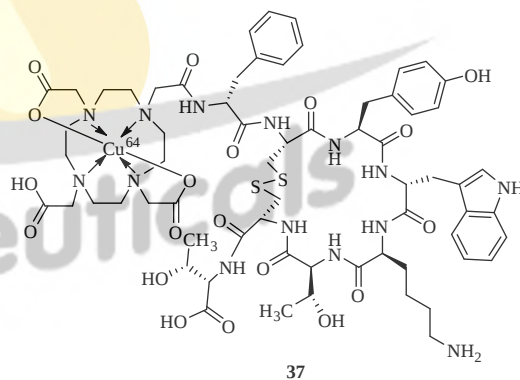


图 37 37 的结构式

Fig.37 Structure of 37

3 生物制品

3.1 抗肿瘤药

3.1.1 抗体偶联药物

3.1.1.1 Sacituzumab govitecan-hziy (39)

研发公司：Immunomedics 公司。

上市时间：2020 年 4 月 22 日在美国上市，商品名 Trodelvy。

适应证：适用于先前已接受过至少 2 种疗法治疗转移性疾病的转移性三阴性乳腺癌的成人患者。

作用机制：本品通过与表达人滋养层细胞表面

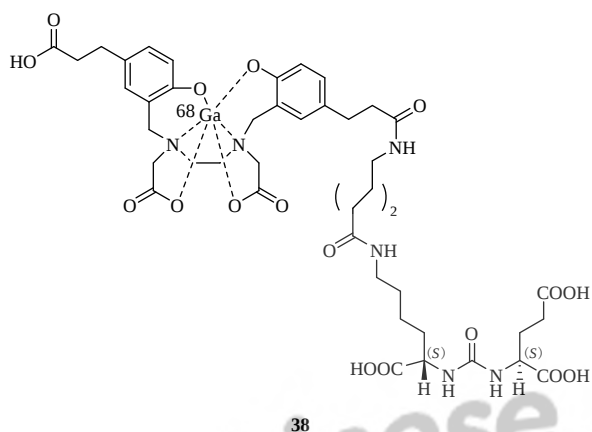


图 38 38 的结构式
Fig.38 Structure of 38

抗原 2 的肿瘤细胞结合, 释放 SN-38 (图 38), 与拓扑异构酶 I 相互作用并阻止拓扑异构酶 I 诱导的单链断裂的重新连接, 导致 DNA 损伤和细胞死亡。

剂型与规格: 注射剂, 180 mg。

不良反应: 恶心, 中性粒细胞减少, 腹泻, 疲劳,

贫血, 呕吐, 脱发, 便秘, 皮疹, 食欲下降和腹痛。

化学结构: 见图 39。

3.1.1.2 Belantamab mafodotin-blmf (40)

研发公司: 葛兰素史克公司。

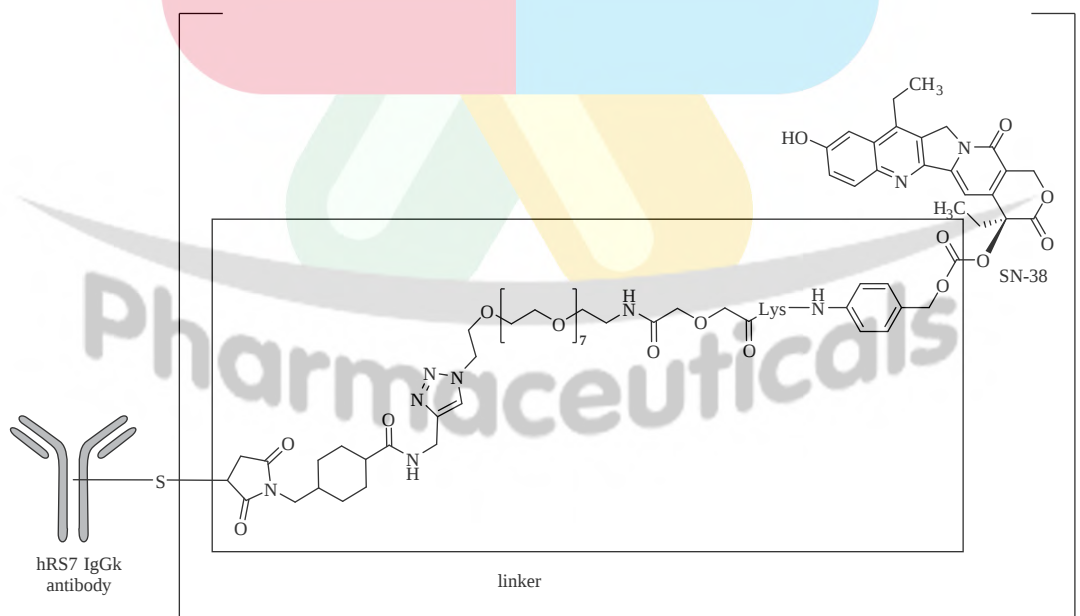
上市时间: 2020 年 8 月 5 日在美国上市, 商品名 Blenrep。

适应证: 适用于治疗患有复发或难治性多发性骨髓瘤的成年患者, 这些患者先前已接受至少 4 种的治疗, 包括抗 CD38 单克隆抗体, 蛋白酶抑制剂以及免疫调节剂。

作用机制: 本品是一种 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 靶向抗体, 与 BCMA 结合, 随后通过蛋白酶裂解释放单甲基澳瑞他汀 F (monomethyl auristatin-F, MMAF), 导致细胞周期停止和细胞凋亡。

剂型与规格: 注射剂, 100 mg。

不良反应: 角膜病变, 视力下降, 恶心, 视力模糊, 发热, 输液相关反应和疲劳。



39

图 39 39 的结构式
Fig.39 Structure of 39

化学结构：见图 40。

3.1.2 其他抗肿瘤药物

3.1.2.1 Isatuximab-irfc (41)

研发公司：Sanofi-Aventis 公司。

上市时间：2020 年 3 月 2 日在美国上市，商品名 Sarclisa。

适应证：与泊马度胺 (pomalidomide) 和地塞米松 (dexamethasone) 联合使用，用于治疗多发性骨髓瘤的成年患者。

作用机制：本品是一种 CD38 定向的细胞溶解抗体，通过与造血和肿瘤细胞（包括多发性骨髓瘤细胞）表面表达的 CD38 受体结合，诱导肿瘤细胞凋亡并激活免疫效应机制。

剂型与规格：注射剂，100 和 500 mg。

不良反应：输注相关反应，肺炎，上呼吸道感染，腹泻，贫血，中性粒细胞减少，淋巴细胞减少和血小板减少。

3.1.2.2 Tafasitamab-cxix (42)

研发公司：MorphoSys/Incyte 公司。

上市时间：2020 年 7 月 31 日在美国上市，商品名 Monjuvi。

适应证：适用于联合来那度胺 (lenalidomide)，二线治疗成人复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者，包括低级别淋巴瘤引起的 DLBCL，以及不适合接受自体干细胞移植 (ASCT) 的患者。

作用机制：本品可与前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞的表面以及包括 DLBCL 在内的几种 B 细胞恶性肿瘤中表达的 CD19 抗原结合。结合后通过凋亡和免疫效应机制介导 B 细胞裂解，包括抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP)。

剂型与规格：注射剂，200 mg。

不良反应：中性粒细胞减少，疲劳，贫血，腹泻，血小板减少，咳嗽，发热，外周水肿，呼吸道感染和食欲下降。

3.1.2.3 Naxitamab-gqgk (43)

研发公司：Y-mAbs Therapeutics 公司。

上市时间：2020 年 11 月 25 日在美国上市，商品名 Danyelza。

适应证：治疗高危难治性或复发性神经母细胞瘤。

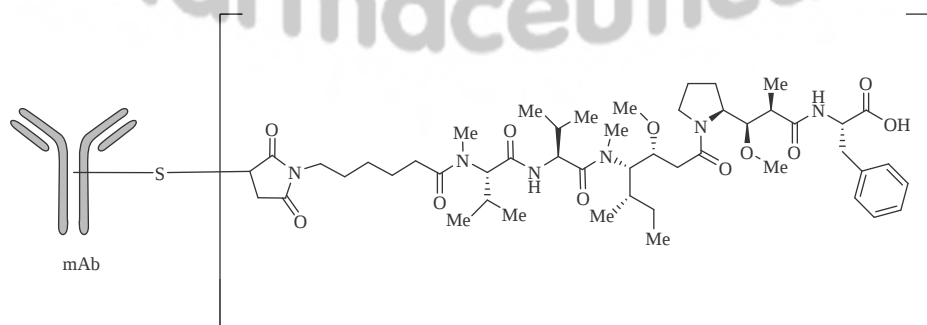
作用机制：本品通过与肿瘤表面的 GD2 抗原结合，能够触发抗体介导的细胞毒性反应并激活免疫系统中的补体系统，从而达到杀伤肿瘤的效果。

剂型与规格：注射剂，40 mg/10 ml。

不良反应：疼痛，心动过速，呕吐，咳嗽，恶心，腹泻，食欲下降，高血压，疲劳，多形红斑，周围神经病变，荨麻疹，发热，头痛，注射部位反应，水肿，焦虑，局部水肿和易怒。

3.1.2.4 Margetuximab (44)

研发公司：MacroGenics 公司。



40

图 40 40 的结构式

Fig.40 Structure of 40

上市时间：2020年12月16日在美国上市，商品名 Margenza。

适应证：本品是一种单克隆抗体，用于治疗先前已接受2种及以上抗HER2方案（其中至少有一种方案用于转移性乳腺癌）的转移性HER2阳性乳腺癌成年患者。

作用机制：本品通过与HER2的胞外配体结合区结合，抑制肿瘤细胞增殖，减少HER2胞外配体结合区的脱落并介导ADCC。

剂型与规格：注射剂，250 mg/10 ml。

不良反应：疲劳，乏力，恶心，腹泻，呕吐，便秘，头痛，发热，脱发，腹痛，周围神经病，关节痛/肌痛，咳嗽，食欲不振，呼吸困难，与输液有关的反应，掌跖感觉丧失性红斑和四肢疼痛。

3.2 其他药物

3.2.1 Teprotumumab-trbw (45)

研发公司：Horizon Therapeutics Ireland 公司。

上市时间：2020年1月21日在美国上市，商品名 Tepezza。

适应证：用于治疗甲状腺眼病（TED）。

作用机制：本品是一种全人源胰岛素样生长因子单抗-1（IGF-1），可靶向IGF-1并阻断其激活和信号传导。

剂型与规格：注射剂，500 mg。

不良反应：肌肉痉挛，恶心，脱发，腹泻，疲劳，高血糖，听力受损，皮肤干燥和头痛。

3.2.2 Eptinezumab-jjmr (46)

研发公司：Lundbeck Seattle BioPharmas 公司。

上市时间：2020年2月21日在美国上市，商品名 Vyepti。

适应证：用于预防成年偏头痛。

作用机制：本品是一种单克隆抗体，可与降钙素基因相关肽（CGRP）配体结合并阻断其与受体的结合。

剂型与规格：注射剂，100 和 300 mg。

不良反应：鼻咽炎和超敏反应。

3.2.3 Inebilizumab-cdon (47)

研发公司：Viela Bio 公司。

上市时间：2020年6月11日在美国上市，商品名 Uplizna。

适应证：可用于治疗水通道蛋白-4（AQP4）抗体阳性的视神经脊髓炎光谱症（NMOSD）成年患者。

作用机制：本品是一种单克隆抗体，在NMOSD中发挥治疗作用的确切机制尚不清楚。

剂型与规格：注射剂，100 mg/10 ml。

不良反应：尿路感染和关节痛。

3.2.4 Viltolarsen (48)

研发公司：Nippon Shinyaku 公司。

化合物专利：US 9079934B2（2011年8月31日）。

上市时间：2020年8月12日在美国上市，商品名 Viltepso。

适应证：用于治疗外显子53跳跃突变的杜氏肌营养不良（DMD）患者。

作用机制：本品是一种反义寡核苷酸，可与肌营养不良蛋白前体mRNA的第53外显子结合，从而在翻译成蛋白质时跳过53号外显子。

剂型与规格：注射剂，250 mg/5 ml（50 mg/ml）。

不良反应：上呼吸道感染，注射部位反应，咳嗽和发热。

化学结构：见图41。

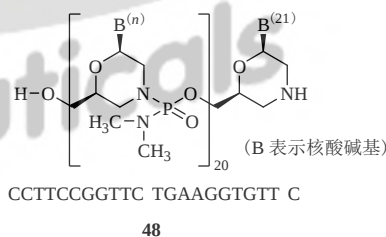


图41 48的结构式

Fig.41 Structure of 48

3.2.5 Satralizumab-mwge (49)

研发公司：基因泰克。

上市时间：2020年8月14日在美国上市，商品名 Enspryng。

适应证：适用于治疗NMOSD的成年患者。

作用机制：本品是一种重组人源化抗人白介素-6受体单克隆抗体，在NMOSD中发挥治疗作用的确切机制尚不清楚，推测其通过阻断白介素-6的信号转导，调节NMOSD疾病发生的多个环节。

剂型与规格：注射剂，120 mg。

不良反应：鼻咽炎，头痛，上呼吸道感染，胃炎，皮疹，关节痛，四肢疼痛，疲劳和恶心。

3.2.6 Somapacitan-beco (50)

研发公司：诺和诺德公司。

上市时间：2020年8月28日在美国上市，商品名Sogroya。

适应证：适用于治疗生长激素（GH）缺乏症的成人患者。

作用机制：本品是一种人类生长激素类似物，通过与靶细胞细胞膜上的二聚体GH受体结合，进而发生细胞内信号转导和一系列药效学效应。

剂型与规格：注射剂，10 mg/1.5 ml。

不良反应：背痛，关节痛，消化不良，睡眠障碍，头晕，扁桃体炎，周围水肿，呕吐，肾上腺功能不全，高血压，血液肌酸磷酸激酶增加，体质量增加和贫血。

3.2.7 Atoltivimab/maftivimab/odesivimab-ebgn (51, 为三抗体鸡尾酒疗法药物，3种抗体均首次上市)

研发公司：Regeneron Pharms 公司。

上市时间：2020年10月14日在美国上市，商品名Inmazeb。

适应证：适用于埃博拉病毒感染的成人和儿童患者，包括母亲感染埃博拉病毒所生的新生儿。

作用机制：本品是3种可抑制埃博拉病毒的重组人源化IgG1 κ 单克隆抗体的抗病毒组合药物，每种抗体均以埃博拉病毒糖蛋白为作用靶点。

剂型与规格：注射剂，atoltivimab (241.7 mg)，maftivimab (241.7 mg) 和 odesivimab (241.7 mg)，14.5 ml。

不良反应：发热，发冷，心动过速，呼吸急促和呕吐。

3.2.8 Lumasiran (52)

研发公司：Alnylam Pharms 公司。

上市时间：2020年11月23日在美国上市，商品名Oxlumo。

适应证：适用于治疗原发性高草酸尿症1型（PH1）的儿童和成人患者。

作用机制：本品是一种小干扰RNA，通过靶向干扰羟基酸氧化酶1（HAO1）的信使RNA，降低肝细胞内乙醇酸氧化酶的水平。

剂型与规格：注射剂，94.5 mg/0.5 ml。

不良反应：注射部位反应。

3.2.9 Ansuvimab-zykl (53)

研发公司：Ridgeback Biotherapeutics 公司。

上市时间：2020年12月21日在美国上市，商品名Ebanga。

适应证：本品是一种单克隆抗体，用于治疗扎伊尔埃博拉病毒成人和儿童感染。

作用机制：本品通过阻断病毒与细胞受体的结合，阻止其进入细胞。

不良反应：发烧，心动过速，腹泻，呕吐，低血压，呼吸急促和发冷。

参考文献：

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2020 [EB/OL]. [2021-01-01]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>.
- [2] 吕训磊, 周伟澄, 林快乐. 2019年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(1): 1-29.
- [3] 张·Y, 霍道斯·B·L, 金·J·L, 等. 可用于治疗与KIT相关的病症的组合物: 中国, 105658652 [P]. 2016-06-08.
- [4] 孔茨·凯文·韦恩, 黄冠宗, 崔贤旭, 等. 人类组蛋白甲基转移酶EZH2抑制剂的盐形式: 中国, 104603130A [P]. 2015-05-06.
- [5] SQUIRE C J, DEMATTEI J, ROBERTS R J, *et al.* Novel hydrogen sulfate salt: WO, 2007076245A2 [P]. 2007-07-05.
- [6] SAINI A, KAZI M A, KHANNA M S, *et al.* Process for preparing intermediates of mitogen-activated protein kinase kinase (MAP2K or MEK) inhibitors: WO, 2018065924A1 [P]. 2018-04-12.
- [7] YIN L F, MAO Y J, LIU Y W, *et al.* New synthetic route to

- tucatinib [J]. *Synthesis*, 2019, **51**(13): 2660-2664.
- [8] 吴亮星, 张丰雷, 何春红, 等. 作为FGFR抑制剂的取代的三环化合物: 中国, 107383009B [P]. 2017-11-24.
- [9] 翁令凯, 乔雷, 周家成, 等. 2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的盐及与其相关的制备方法: 中国, 102083814B [P]. 2009-11-26.
- [10] 雷诺·M, 伊里·C·T. 包含6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-[6-[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]-庚-3-基]吡啶-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈的制剂: 中国, 111465413A [P]. 2020-07-28.
- [11] 弗林·D·L, 考夫曼·M·D, 佩蒂洛·P·A. 可用作用于治疗增生性疾病的激酶抑制剂的二氢茶碱和相关化合物: 中国, 104902895B [P]. 2019-03-29.
- [12] HE W M, ZHANG Z G, MA D W. A scalable total synthesis of the antitumor agents Et-743 and lurbinectedin [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **131**(12): 4012-4015.
- [13] 布鲁贝克·J·D, 基姆·J·L, 威尔逊·K·J, 等. RET的抑制剂: 中国, 108473468B [P]. 2020-06-16.
- [14] 福冈孝一郎, 三轮宪弘, 佐佐木毅, 等. 噻吩并嘧啶衍生物的制备方法: 中国, 104703992B [P]. 2015-06-10.
- [15] CHEN K, RISATTI C, BULTMAN M, *et al.* Synthesis of the 6-azaindole containing HIV-1 attachment inhibitor pro-drug, BMS-663068 [J]. *J Org Chem*, 2014, **79**(18): 8757-8767.
- [16] WARREN T K, JORDAN R, LO M K, *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys [J]. *Nature*, 2016, **531**(7594): 381-385.
- [17] LUO G L, CHEN L, CONWAY C M, *et al.* Discovery of amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-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]. *J Med Chem*, 2012, **55**(23): 10644-10651.
- [18] 丹尼斯·山下, 迪米塔·戈奇夫, 菲利普·皮蒂斯, 等. 阿片样物质受体配体以及使用和制备其的方法: 中国, 103702561B [P]. 2014-04-02.
- [19] KUUSISTO J, TOKAREV A V, MURZINA E V, *et al.* From renewable raw materials to high value-added fine chemicals: Catalytic hydrogenation and oxidation of D-lactose [J]. *Catal Today*, 2007, **121**(1/2): 92-99.
- [20] DASSEUX J H, ONICIU D C. Preparation of hydroxyl compounds for cholesterol management and related uses: WO, 2004067489A2 [P]. 2004-08-12.
- [21] PAGHDAR D J, KOLEKAR M R, DESHPANDE T N, *et al.* An improved process for preparation of amisulpride: WO, 2011158084A1 [P]. 2011-12-22.
- [22] MEREDITH E L, KSANDER G, MONOVICH L G, *et al.* Discovery and *in vivo* evaluation of potent dual CYP11B2 (aldosterone synthase) and CYP11B1 inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, **4**(12): 1203-1207.
- [23] 萨顿·P, 洛泽·E. 二氢吡咯并[1,2-c]咪唑基醛固酮合成酶或芳香酶抑制剂的形式及盐: 中国, 104039793B [P]. 2014-09-10.
- [24] 马尔塔·P·M, 久洛·S, 叶尼科·M, 等. 奥扎尼莫德的制备方法: 中国, 110997645A [P]. 2020-04-10.
- [25] FLICK A C, DING H X, LEVERETT C A, *et al.* Synthetic approaches to new drugs approved during 2016 [J]. *J Med Chem*, 2018, **61**(16): 7004-7031.
- [26] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究II. 应用高效酰化催化剂DMAP合成双氢青蒿素的羧酸酯和碳酸酯类衍生物[J]. *化学学报*, 1982, **40**(6): 557-561.
- [27] SEMAK V, SEMAKOVA J, HALBAUT L, *et al.* Synthesis of triheptanoin and formulation as a solid diet for rodents [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2012, **114**(8): 889-895.
- [28] TILBROOK G S, SCHUMACHER A, EMMENGER R. Process for preparing 3-[(4S)-8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-4H-imidazol[1,2-a][1,4]benzodiazepine-4-yl]-propionic acid methyl ester or the benzene sulfonate salt thereof, and compounds useful in that process: US, 20120330007A1 [P]. 2012-12-27.
- [29] TILBROOK G S, CUBITT L J. Short-acting benzodiazepine salts and their polymorphic forms: WO, 2008007071A1 [P]. 2008-01-17.
- [30] FERRARIS D, DUVAL B, DELAHANTY G, *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of fluorinated tetrahydrouridine derivatives as inhibitors of cytidine deaminase [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(6): 2582-2588.
- [31] MICHAEL T R, MICHAEL R P, DANIEL J W. 4,4',4''-Trimethyl-2,2':6',2''-terpyridine by oxidative coupling of 4-picoline [J]. *J Org Chem*, 2014, **79**(21): 10624-10628.
- [32] 吉塞尔·L·索尔尼尔斯赫勒, 埃马·马利尼·顺达雷沙, 萨强·卡昆特, 等. 用于治疗癌症和血管发生的硝基咪唑化合物: 中国, 101500557B [P]. 2012-10-31.

- [33] RATNI H, EBELING M, BAIRD J, *et al.* Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *J Med Chem*, 2018, **65** (15): 6501-6517.
- [34] FERRABOSCHI P, MIERI M D, RAGONESI L. Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17 α -esters endowed with antiandrogenic activity [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49** (31): 4610-4612.
- [35] NJOROG F G, TAVERAS A G, KELLY J, *et al.* (+)-4-[2-[4-[8-Chloro-3,10-dibromo-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyridin-11(R)-yl]-1-piperidinyl]-2-oxo-ethyl]-1-piperidinecarboxamide (SCH-66336): A very potent farnesyl protein transferase inhibitor as a novel antitumor agent [J]. *J Med Chem*, 1998, **41** (24): 4890-4902.
- [36] EL-KATTAN Y, BABU Y S. Crystalline salts of a plasma kallikrein inhibitor: WO, 2020092898A1 [P]. 2020-05-07.
- [37] 小戴维·G·汉格尔, D·考格林, J·A·科迪, 等. 制备用于调节激酶级联的组合物的过程及其使用方法: 中国, 101687798B [P]. 2010-03-21.
- [38] XU F, KOSJEK B, CABIROL F L, *et al.* Synthesis of vibegron enabled by a ketoreductase rationally designed for high pH dynamic kinetic reduction [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57** (23): 6863-6867.
- [39] LIM J L, ZHENG L, BERRIDGE M S, *et al.* The use of 3-methoxymethyl-16 β ,17 β -epiestriol-O-cyclic sulfone as the precursor in the synthesis of F-18-16 α -fluoroestradiol [J]. *Nucl Med Biol*, 1996, **23** (7): 911-915.
- [40] ZHOU D, LIN M, YASUI N, *et al.* Optimization of the preparation of fluorine - 18 - labeled steroid receptor ligands 16 α - [18 F]fluoroestradiol (FES), [18 F] fluoro furanyl norprogesterone (FFNP), and 16 β - [18 F] fluoro - 5 α - dihydrotestosterone (FDHT) as radiopharmaceuticals [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, **57** (5): 371-377.
- [41] XIONG H, HOYE A T, FAN K, *et al.* Facile route to 2-fluoropyridines via 2-pyridyltrialkylammonium salts prepared from pyridine N-oxides and application to 18 F-labeling [J]. *Org Lett*, 2015, **17** (15): 3726-3729.