

## 专论 Perspectives

### 2019 年美国 FDA 批准上市的新药简介

吕训磊, 周伟澄, 林快乐\*

(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)

**摘要:** 2019 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市新药 48 个, 其中化学小分子 38 个、生物制品 10 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(2020)01-0001-29

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.01.001

### Overviews of the New Drugs in 2019 Approved by U.S. FDA

Lǚ Xunlei, ZHOU Weicheng, LIN Kuaile\*

(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)

**ABSTRACT:** The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved 48 new drugs into the market in 2019, including 38 chemical small molecules and 10 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 biological products.

**Key Words:** the 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。曾任创新药物与制药工艺国家重点实验室主任, 上海市抗感染药物重点实验室主任。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CFDA的一类新药证书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170多篇, 培养博士研究生(已毕业)21人, 硕士研究生35人。

2019年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市新药48个<sup>[1]</sup>,包括化学小分子38个、生物制品10个,少于2018年的59个<sup>[2]</sup>。38个化学小分子药物中,已在其他国家上市的有6个:三氯苯达唑于20世纪80年代作为抗肝吸虫兽药在欧洲上市,tafamidis和阿法诺肽分别于2011年和2014年在欧洲上市,ferric maltol和替洛利生于2016年在欧洲上市,istradefylline于2013年在日本上市。更值得一提的是,百济神州公司的泽布替尼是首个中国自主研发在美国上市的抗肿瘤药,该药以突破性疗法认证以及孤儿药资格通道获得FDA的加速审批,同时泽布替尼用于治疗套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的新药上市申请已获中国国家药品监督管理局(NMPA)受理。中国石药集团研发的马来酸左旋氨氯地平于2019年12月19日在美国作为新活性组分和新剂型获批上市,没有计入38个化学小分子药物中。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 抗肿瘤药物

#### 1.1.1 Erdafitinib(1)

化学名:*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-*N*-[3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-6-基]-*N'*-(1-甲基乙基)-乙烷-1,2-二胺。

研发公司:杨森公司。

化合物专利:US 9902714(2015年3月26日)。

上市时间:2019年4月12日在美国上市,商品名Balversa。

适应证:用于治疗携带特定成纤维细胞生长因子受体(FGFR)基因突变的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者,具体指携带易感FGFR3或FGFR2基因突变和化疗期间或之后接受至少1种含铂化疗(包括新辅助或辅助含铂化疗12个月内)的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

作用机制:FGFR激酶抑制剂,可与FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4结合并抑制FGFR磷酸化和信号传导,抑制肿瘤细胞的点突变、扩增和融合。

剂型与规格:片剂,3、4和5 mg。

不良反应:口腔炎,疲劳,肌酐增加,腹泻,口干,丙氨酸氨基转移酶增加,碱性磷酸酶增加,钠降低,食欲下降,白蛋白减少,消化不良,血红蛋白减少,皮肤干燥,门冬氨酸氨基转移酶增加,镁降低,干眼症,脱发,手掌足底红斑症,便秘,腹痛,钙增加,恶心和肌肉骨骼疼痛。

合成路线:见图1<sup>[3-5]</sup>。

#### 1.1.2 Alpelisib(2)

化学名:(2*S*)-1-[[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]氨基]-2-[2-胺基甲酰基吡咯烷基]酮。

研发公司:诺华公司。

化合物专利:US 8476268(2009年9月8日)。

上市时间:2019年5月24日在美国上市,商品名Piqray。

适应证:联合内分泌治疗药物氟维司群(fulvestrant),用于治疗绝经后女性及男性的特定性乳腺癌[激素受体(HR)阳性,人表皮生长因子受体2(HER2)阴性,磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)突变]以及晚期或转移性乳腺癌患者。

作用机制:PI3K的抑制剂,主要选择性抑制PI3K $\alpha$ 活性。

剂型与规格:片剂,50、150和200 mg。

不良反应:血糖升高或下降,肌酐增加,腹泻,皮疹,淋巴细胞计数减少,谷氨酰转氨酶增加,恶心,谷丙转氨酶增加,疲劳,血红蛋白减少,脂肪酶增加,食欲下降,口腔炎,呕吐,体重减轻,低钙,活化

收稿日期:2019-12-26

作者简介:吕训磊(1991—),男,博士研究生,专业方向:药物化学。

Tel: 18301760483

E-mail: 1245382567@qq.com

通信联系人:林快乐(1985—),男,副研究员,硕士生导师,从事药物及其中间体工艺研究及质量研究。

Tel: 021-20572115

E-mail: lklsp@163.com

部分凝血激酶时间延长和脱发。

合成路线：见图 2<sup>[6]</sup>。

### 1.1.3 Selinexor (3)

化学名：(2Z)-3-[3-[3,5-二(三氟甲基)苯

基]-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(吡嗪-2-基)丙-2-烯酰基肼。

研发公司：Karyopharm Theraps。

化合物专利：US 9079865 (2012 年 7 月 26 日)。

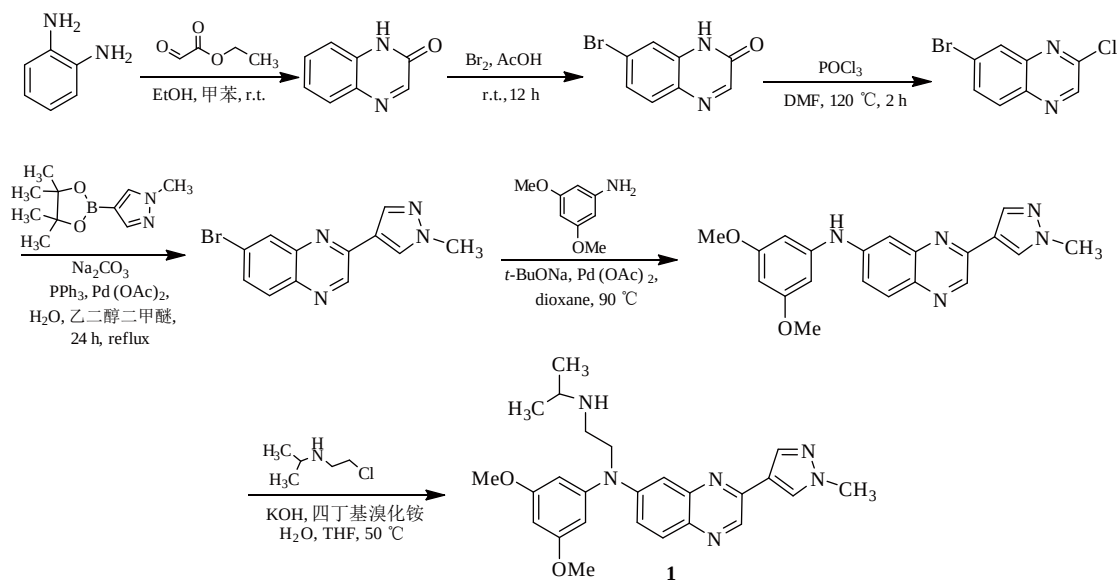


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

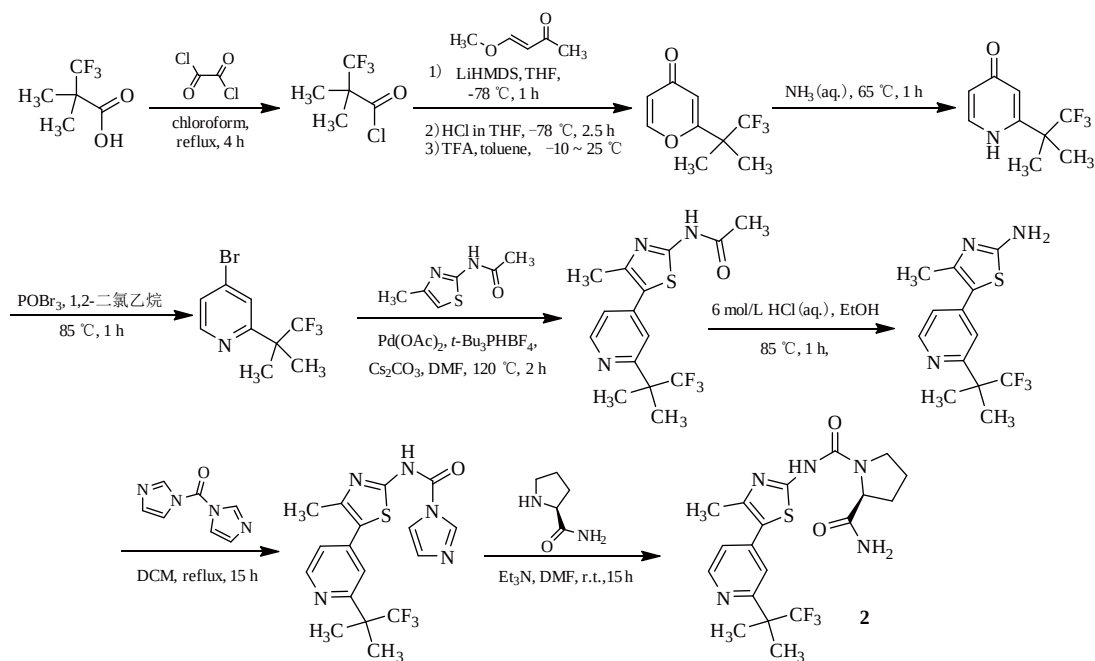


图 2 2 的合成路线

Fig.2 Synthetic Route of 2

上市时间：2019年7月3日在美国上市，商品名 Xpovio。

适应证：用于治疗患有复发或难治性多发性骨髓瘤的成年患者。

作用机制：通过结合并抑制核输出蛋白-1 (XPO1) 发挥作用，使肿瘤抑制蛋白在细胞核中积累，从而重新激活并放大这些蛋白质抑制肿瘤的功能，选择性诱导肿瘤细胞凋亡，而不损伤大多数正常细胞。

剂型与规格：片剂，20 mg。

不良反应：血小板减少症，疲劳，恶心，贫血，食欲下降，体重减轻，腹泻，呕吐，低钠血症，中性粒细胞减少，白细胞减少，便秘，呼吸困难和上呼吸道感染。

合成路线：见图 3<sup>[7]</sup>。

#### 1.1.4 Darolutamide (4)

化学名：*N*-[(2*S*)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-(1-羟乙基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺。

研发公司：拜耳公司。

化合物专利：US 8975254 (2010年10月27日)。

上市时间：2019年7月30日在美国上市，商品名 Nubeqa。

适应证：用于治疗非转移性去势抵抗性前列

腺癌。

作用机制：本品是一种雄激素受体 (AR) 抑制剂。

剂型与规格：片剂，300 mg。

不良反应：疲劳，四肢疼痛和皮疹。

合成路线：见图 4<sup>[8]</sup>。

#### 1.1.5 Pexidartinib (5)

化学名：5-[ (5-氯-1*H*-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶-3-基) 甲基 ]-*N*-[[6-(三氟甲基)吡啶-3-基] 甲基]-吡啶-2-胺盐酸盐。

研发公司：第一三共制药公司。

化合物专利：US 8722702 (2013年2月25日)。

上市时间：2019年8月2日在美国上市，商品名 Turalio。

适应证：用于治疗症状严重、功能受限且不适合手术改善的症状性腱鞘巨细胞瘤成人患者。

作用机制：是一种酪氨酸激酶抑制剂，靶向原癌基因受体酪氨酸激酶 (KIT)、具有串联重复突变的 FMS 样酪氨酸激酶-3 (FLT3) 和集落刺激因子 1 受体 (CSF1R)。

剂型与规格：胶囊剂，200 mg。

不良反应：乳酸脱氢酶增加，门冬氨酸转氨酶增加，头发颜色变化，疲劳，丙氨酸转氨酶增加，中性粒细胞减少，胆固醇增加，碱性磷酸酶增加，

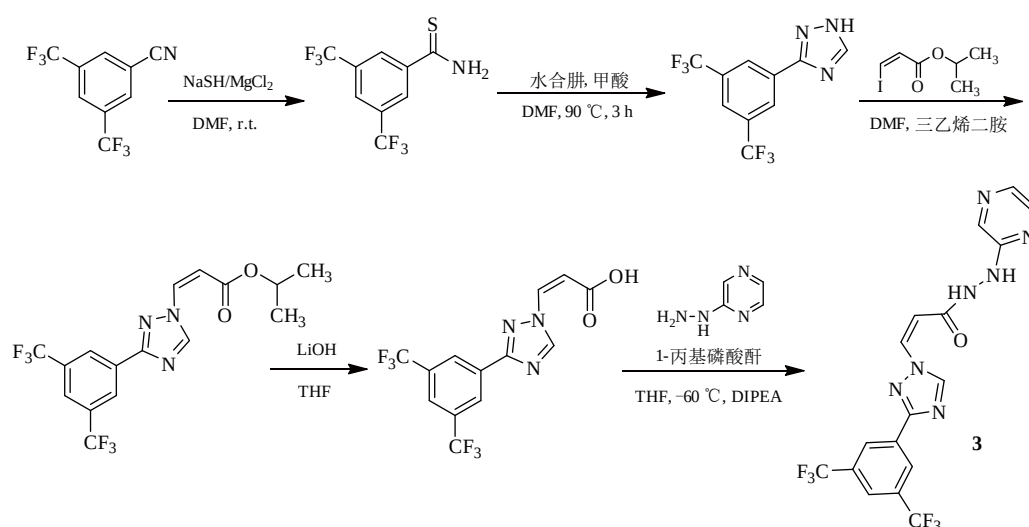


图 3 3 的合成路线  
Fig.3 Synthetic Route of 3

淋巴细胞减少, 眼水肿, 血红蛋白减少, 皮疹, 消化不良和磷酸盐水平下降。

合成路线: 见图 5<sup>[9]</sup>。

### 1.1.6 Entrectinib (6)

化学名: *N*-[5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺。

研发公司: 基因泰克公司。

化合物专利: US 8299057(2008 年 7 月 8 日)。

上市时间: 2019 年 8 月 15 日在美国上市, 商品名 Rozlytrek。

适应证: 用于治疗 C-ROS 癌基因 (ROS1) 呈阳性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的成年患者, 也可用于治疗 12 岁及以上具有神经营养性酪

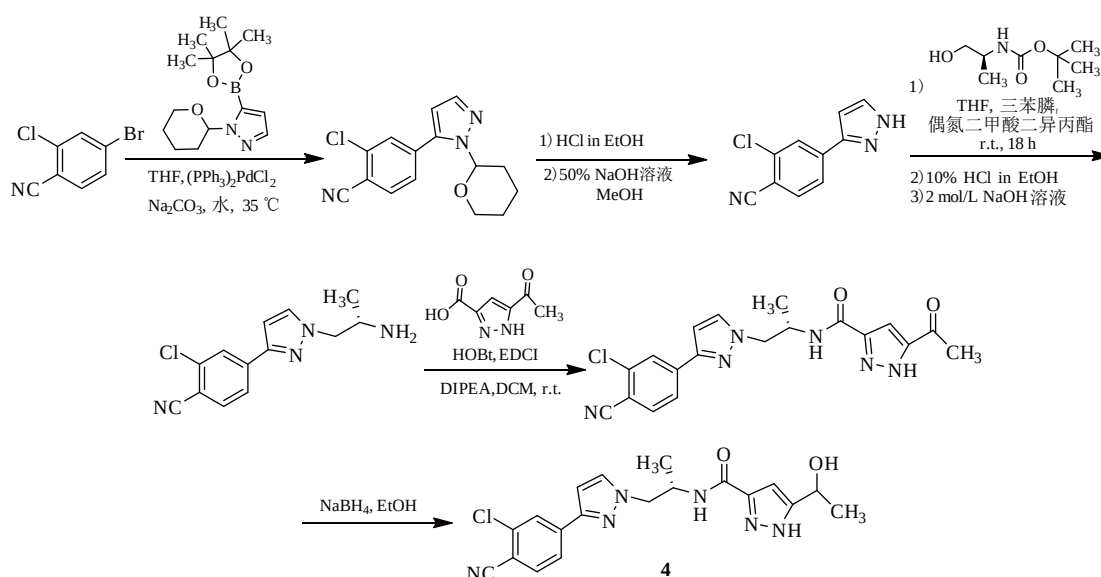


图 4 4 的合成路线

Fig.4 Synthetic Route of 4

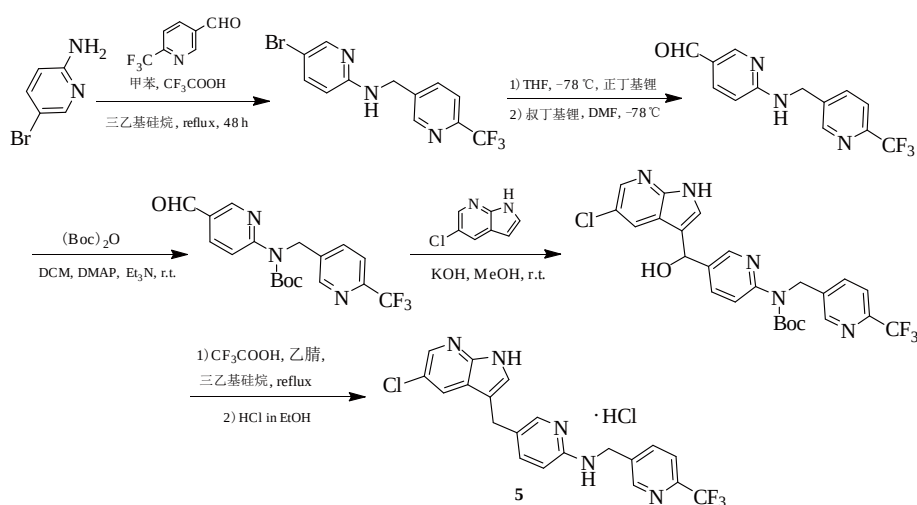


图 5 5 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of 5

氨酸受体激酶 (NTRK) 基因融合蛋白突变的实体瘤患者。

作用机制：抑制 NTRK、ROS1 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 受体。

剂型与规格：胶囊剂，100 和 200 mg。

不良反应：疲劳，便秘，消化不良，浮肿，头晕，腹泻，恶心，感觉异常，呼吸困难，肌痛，认知障碍，体质量增加，咳嗽，呕吐，发热，关节痛和视力障碍。

合成路线：见图 6<sup>[10]</sup>。

### 1.1.7 Fedratinib (7)

化学名：N-叔丁基-3-[(5-甲基-2-[[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)氨基]-苯磺酰胺二盐酸盐一水合物。

研发公司：Impact 公司。

化合物专利：US 7528143 (2006 年 10 月 26 日)。

上市时间：2019 年 8 月 16 日在美国上市，商品名 Inrebic。

适应证：用于治疗患有中危-2 或高危原发性或继发性（真性红细胞增多症或实质性血小板增多症）骨髓纤维化的成人患者。

作用机制：抑制野生型及突变激活的两面神激酶-2 (JAK2) 和 FLT3 活性。

剂型与规格：胶囊剂，100 mg。

不良反应：腹泻，恶心，贫血和呕吐。

合成路线：见图 7<sup>[11-12]</sup>。

### 1.1.8 泽布替尼 (zanubrutinib, 8)

化学名：(S)-7-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-2-(4-苯氧基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺。

研发公司：百济神州公司。

化合物专利：WO 2014173289 (2014 年 4 月 22 日)。

上市时间：2019 年 11 月 14 日在美国上市，商品名 Brukinsa。

适应证：用于治疗已接受至少 1 种先前治疗的成人套细胞淋巴瘤患者。

作用机制：与布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 活性位点的半胱氨酸残基形成共价键，从而抑制 BTK 活性。

剂型与规格：胶囊剂，80 mg。

不良反应：中性粒细胞减少，血小板减少，上呼吸道感染，白细胞减少，血红蛋白减少，皮疹，瘀伤，腹泻和咳嗽。

合成路线：见图 8<sup>[13]</sup>。

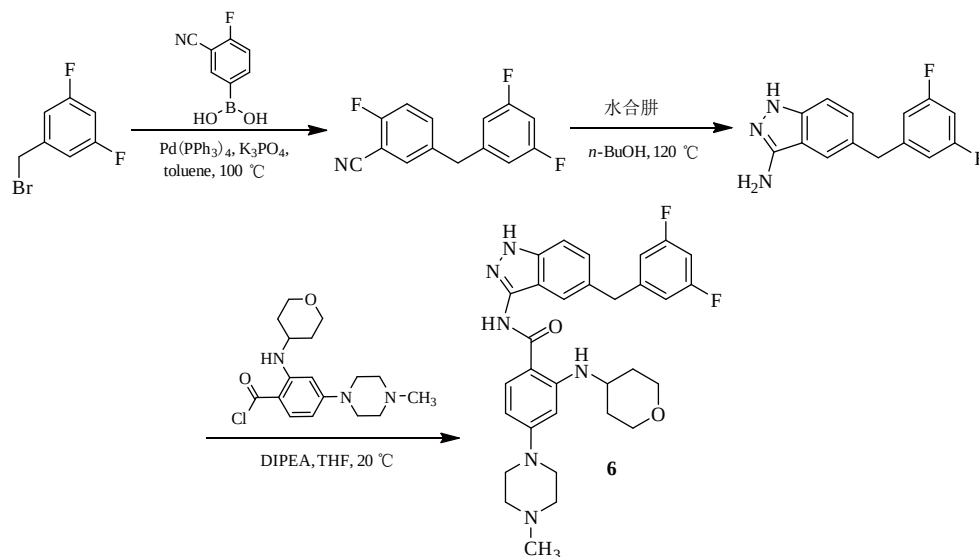


图 6 6 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of 6

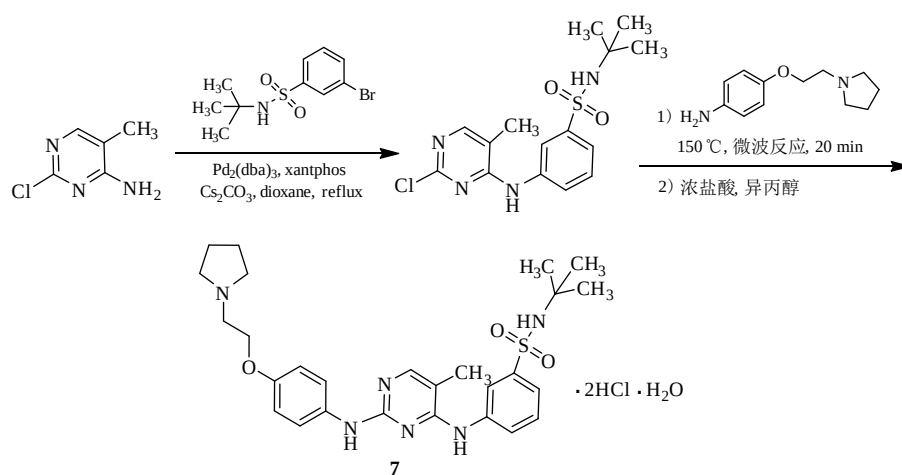


图 7 7 的合成路线  
Fig.7 Synthetic Route of 7

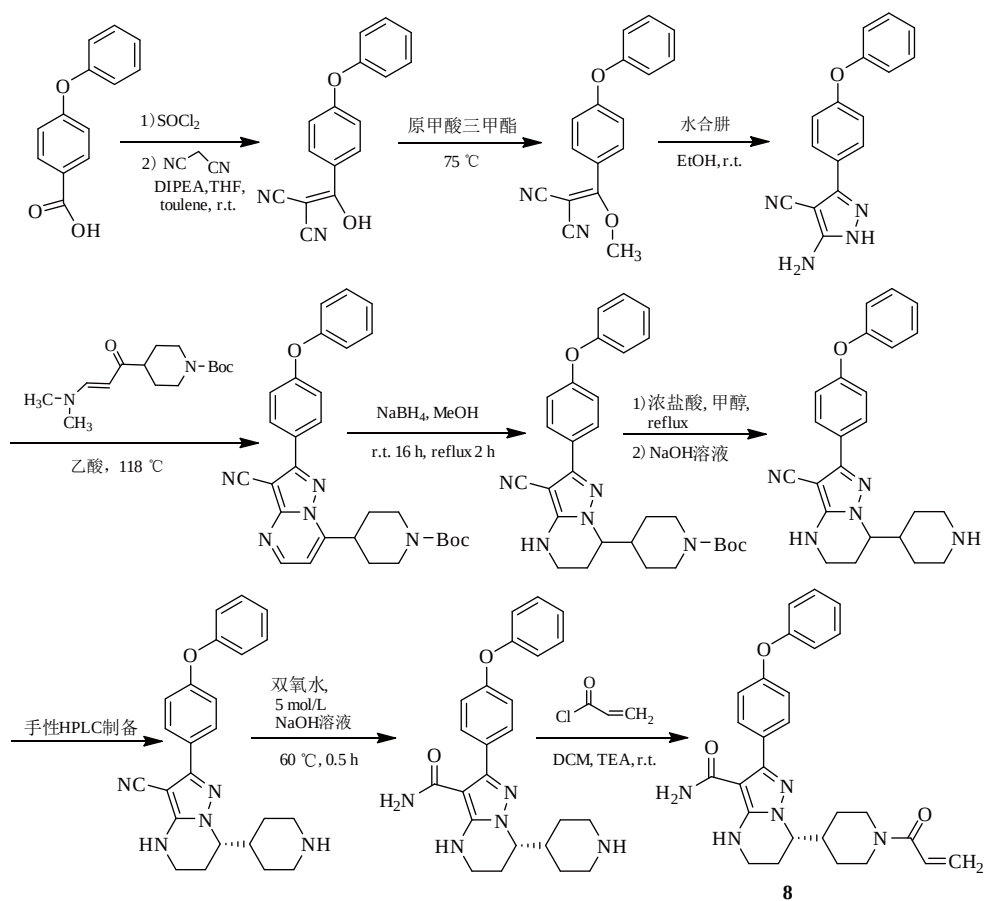


图 8 8 的合成路线  
Fig.8 Synthetic Route of 8



## 1.2 抗菌药

### 1.2.1 亚胺培南 / 西拉司丁 / relebactam (9)

研发公司：默沙东公司。

化合物专利：US 8487093 (2009 年 1 月 15 日)。

上市时间：2019 年 7 月 16 日在美国上市，商品名 Recarbrio。

适应证：用于治疗 18 岁及以上无替代性疗法的复杂性尿路感染和肾盂肾炎。

作用机制：亚胺培南是一种碳青霉烯类抗菌药；西拉司丁是一种肾脏脱氢肽酶抑制剂，能限制亚胺培南的肾脏代谢；relebactam 是一种新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，可保护亚胺培南免受某些丝氨酸  $\beta$ -内酰胺酶的降解。

剂型与规格：粉针剂，每瓶含亚胺培南：西拉司丁：relebactam (500 mg : 500 mg : 250 mg)。

不良反应：腹泻，恶心，头痛，呕吐，丙氨酸转氨酶增加，门冬氨酸转氨酶增加，静脉炎 / 输注部位反应，发热和高血压。

合成路线：本品中 relebactam 为新化合物，化学名为 (1*R*,2*S*,5*R*)-7-氧代-2-(哌啶-1-基-4-基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛基-6-基磺酸酯水合物。其合成路线见图 9<sup>[14]</sup>。

### 1.2.2 Pretomanid (10)

化学名：(5*S*)-2-硝基-5-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]甲氧基]-4,6-二氢-5*H*-咪唑并[2,1-*b*][1,3]-噁嗪。

研发公司：Tb Alliance，由 Mylan Ltd. 上市。

上市时间：2019 年 8 月 14 日在美国上市，商品名 Pretomanid。

适应证：联合苯达喹啉 (bedaquiline) 和利奈唑

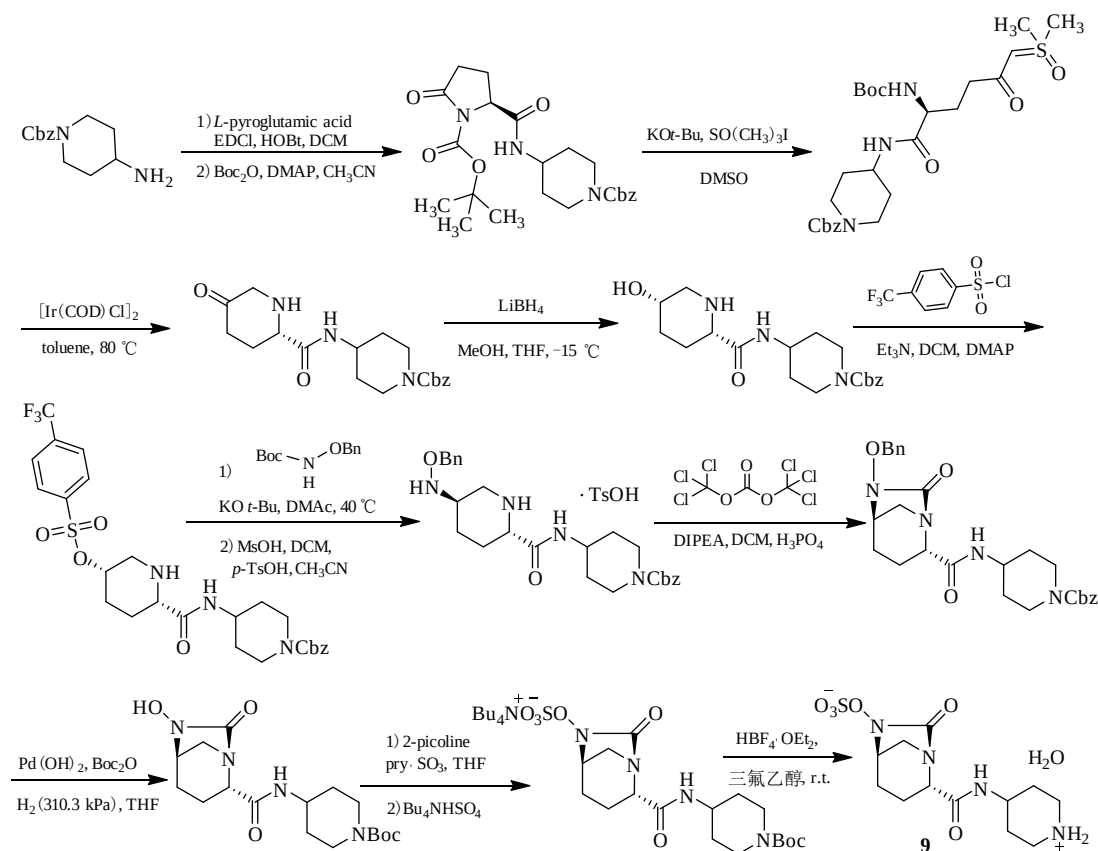


图 9 9 的合成路线

Fig.9 Synthetic Route of 9



胺 (linezolid), 用于治疗肺部广泛耐药或治疗不受或无效的多药耐药性肺结核的成年患者。

作用机制: 抑制结核杆菌的分枝菌酸的生物合成, 从而阻止细胞壁的生成。

剂型与规格: 片剂, 200 mg。

不良反应: 周围神经病变, 痤疮, 贫血, 恶心, 呕吐, 头痛, 转氨酶升高, 消化不良, 食欲下降, 皮疹, 瘙痒, 腹痛, 胸膜炎疼痛,  $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高, 下呼吸道感染, 高淀粉酶血症, 咯血, 背痛, 咳嗽, 视力障碍, 低血糖, 体质量异常减轻和腹泻。

合成路线: 见图 10<sup>[15]</sup>。

### 1.2.3 Lefamulin (11)

化学名: 14-O-[[ (1R,2R,4R) -4-氨基-2-羟基环己基硫烷基] 乙酰基]-截短侧耳素乙酸盐。

研发公司: Nabriva 公司。

化合物专利: US 6753445 (2001 年 7 月 9 日)。

上市时间: 2019 年 8 月 19 日在美国上市, 商品名 Xenleta。

适应证: 用于治疗由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌 (甲氧西林敏感的分离株)、流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体和衣原体引起的社区获得性细菌性肺炎的成人患者。

作用机制: 通过与细菌 50S 亚基 23s rRNA 的结构域 V 中的肽基转移酶中心的 A 和 P 位相互作用来抑制细菌蛋白质的合成。

剂型与规格: 片剂, 600 mg; 注射液, 150 mg : 15 ml。

不良反应: 片剂: 腹泻, 恶心, 呕吐和肝酶升高; 注射剂: 给药部位反应, 肝酶升高, 恶心, 低钾血症, 失眠和头痛。

合成路线: 本品是一种半合成抗菌药, 见图 11<sup>[16]</sup>。

### 1.2.4 Cefiderocol (12)

化学名: 三 [(6R,7R) -7-[(2Z) -2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-[[ (2-羧基丙烷-2-基) 氧基] 亚氨基] 乙酰胺基]-3-[[1-[2-(2-氯-3,4-二羟基苯甲酰胺基) 乙基] 吡咯烷鎓-1-基] 甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸] 四 (对甲苯磺酸) 单硫酸水合物。

研发公司: 盐野义公司。

化合物专利: WO 2010050468 (2009 年 10 月 27 日)。

上市时间: 2019 年 11 月 14 日在美国上市, 商品名 Fetroja。

适应证: 用于治疗 18 岁及以上患者的复杂性尿路感染。

作用机制: 本品是一种头孢菌素类药物, 对革兰阴性需氧菌具有活性。除了通过孔蛋白通道的被动扩散外, 可以通过铁载体吸收机制, 经细菌的细胞外膜主动转运到周质空间; 也可以通过与青霉素

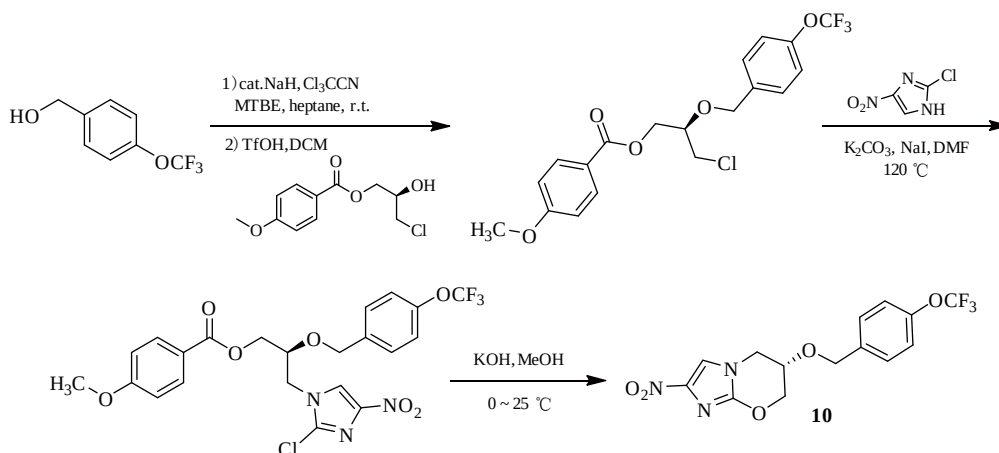


图 10 10 的合成路线  
Fig.10 Synthetic Route of 10

结合蛋白结合, 抑制细菌细胞壁的生物合成, 从而发挥杀菌作用。

剂型与规格: 粉针剂, 每瓶 1 g。

不良反应: 腹泻, 输液部位反应, 便秘, 皮疹,

念珠菌病, 咳嗽, 肝功能指标升高, 头痛, 低血钾, 恶心和呕吐。

合成路线: 见图 12<sup>[17-18]</sup>。

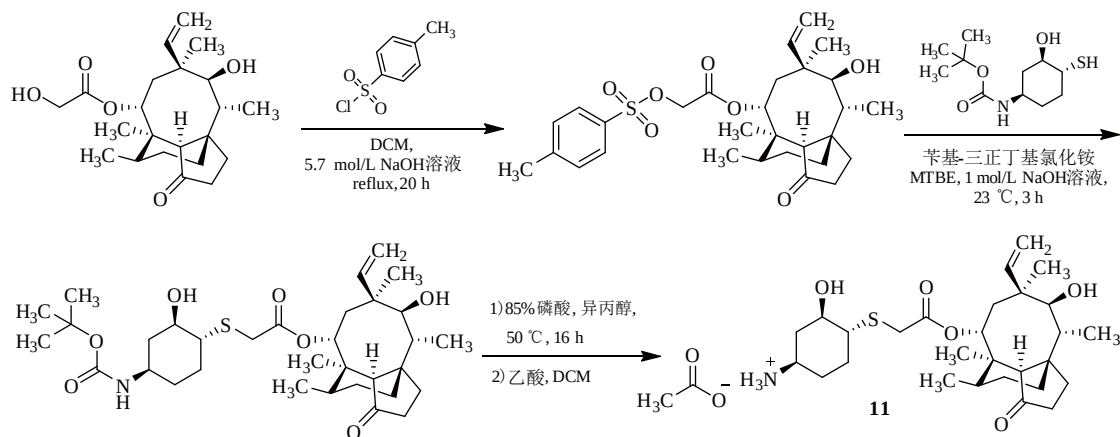


图 11 11 的合成路线

Fig.11 Synthetic Route of 11

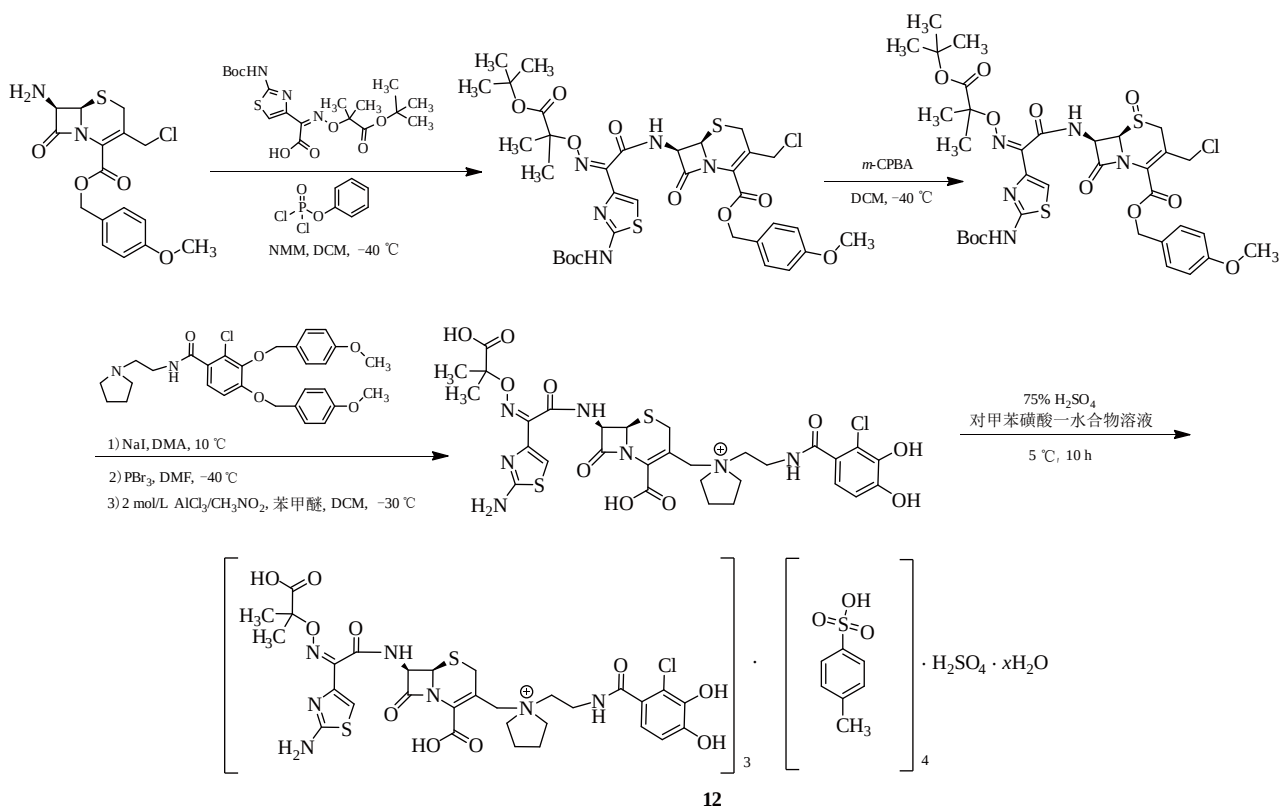


图 12 12 的合成路线

Fig.12 Synthetic Route of 12

### 1.3 偏头痛治疗药物

#### 1.3.1 Lasmiditan (13)

化学名：*N*-[6-(1-甲基哌啶-4-羰基)吡啶-2-基]-2,4,6-三氟苯甲酰胺琥珀酸盐 (1 : 0.5)。

研发公司：礼来公司。

化合物专利：WO 2003084949 (2003 年 3 月 27 日)。

上市时间：2019 年 10 月 11 日在美国上市，商品名 Reyvow。

适应证：用于治疗成人急性偏头痛。

作用机制：5-羟色胺 1F (5-HT<sub>1F</sub>) 受体激动剂。

剂型与规格：片剂，50 和 100 mg。

不良反应：头晕，疲劳，感觉异常和镇静。

合成路线：见图 13<sup>[19-20]</sup>。

#### 1.3.2 Ubrogapant (14)

化学名：(3*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基]-2-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[*b*]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3*b*]吡啶]-3-甲酰胺。

研发公司：艾尔建公司。

化合物专利：WO 2012064910 (2011 年 11 月 10 日)。

上市时间：2019 年 12 月 23 日在美国上市，商品名 Ubrelyvy。

适应证：用于治疗急性偏头痛的成人患者。

作用机制：降钙素基因相关肽受体拮抗药。

剂型与规格：片剂，10 和 50 mg。

不良反应：恶心和嗜睡。

合成路线：见图 14<sup>[21]</sup>。

### 1.4 其他治疗药物

#### 1.4.1 三氯苯达唑 (triclabendazole, 15)

化学名：6-氯-5-(2,3-二氯苯氧基)-2-(甲硫基)-1*H*-苯并咪唑。

研发公司：诺华公司。

上市时间：1983 年作为抗肝吸虫兽药在瑞士上市，2019 年 2 月 13 日在美国上市，商品名 Egaten。

适应证：用于治疗 6 岁及以上的片形血吸虫病患者。

作用机制：具体作用机制尚未阐明，但体外感染动物的研究表明，三氯苯达唑及其活性代谢物(亚砷和砷)被未成熟和成熟寄生虫吸收，导致静息膜电位下降，抑制微管蛋白功能以及蛋白质和酶的合成。

剂型与规格：片剂，250 mg。

不良反应：腹痛，多汗，恶心，食欲减退，头痛，荨麻疹，腹泻，呕吐，胸痛和瘙痒。

合成路线：见图 15<sup>[22]</sup>。

#### 1.4.2 Brexanolone (16)

化学名：(3*α*,5*α*)-3-羟基-孕甾-20-酮。

研发公司：Sage Therap 公司。

上市时间：2019 年 3 月 19 日在美国上市，商品名 Zulresso。

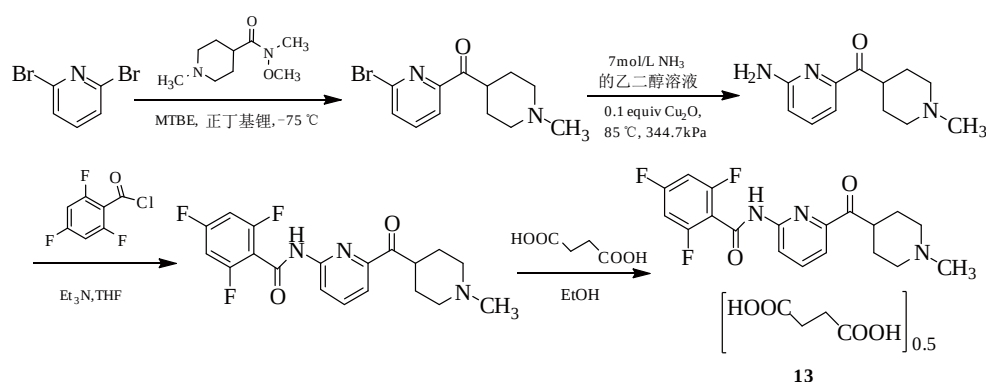


图 13 13 的合成路线

Fig.13 Synthetic Route of 13

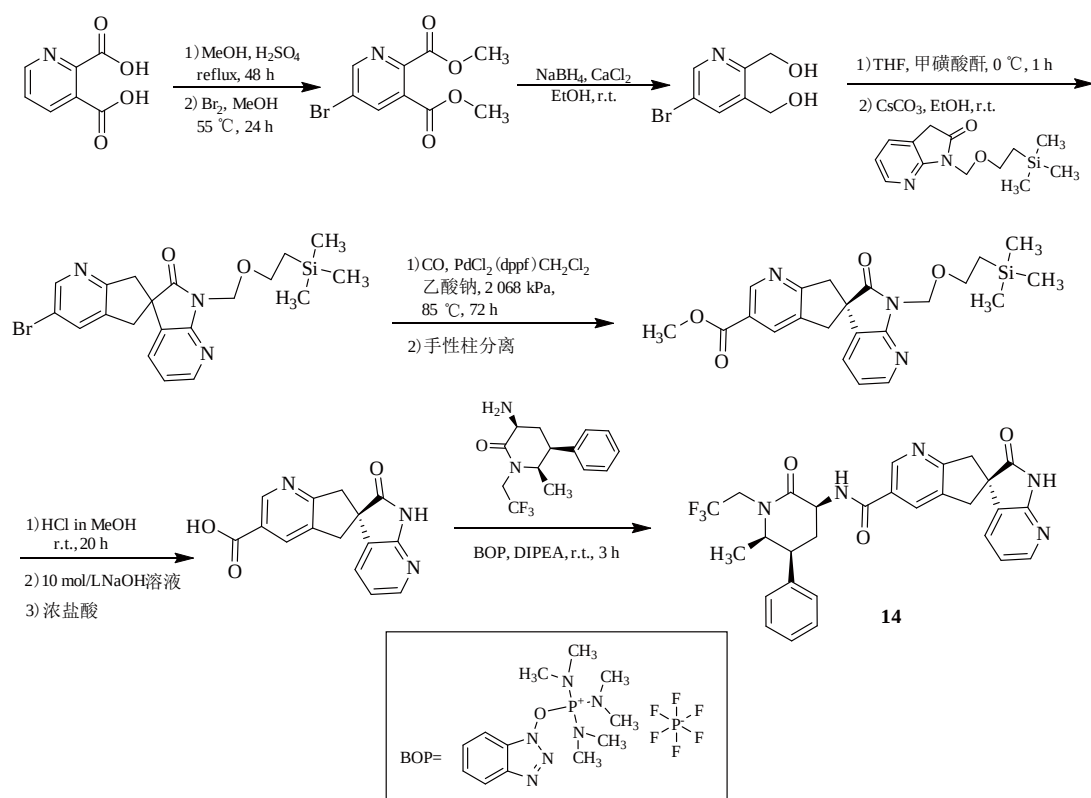


图 14 14 的合成路线

Fig.14 Synthetic Route of 14

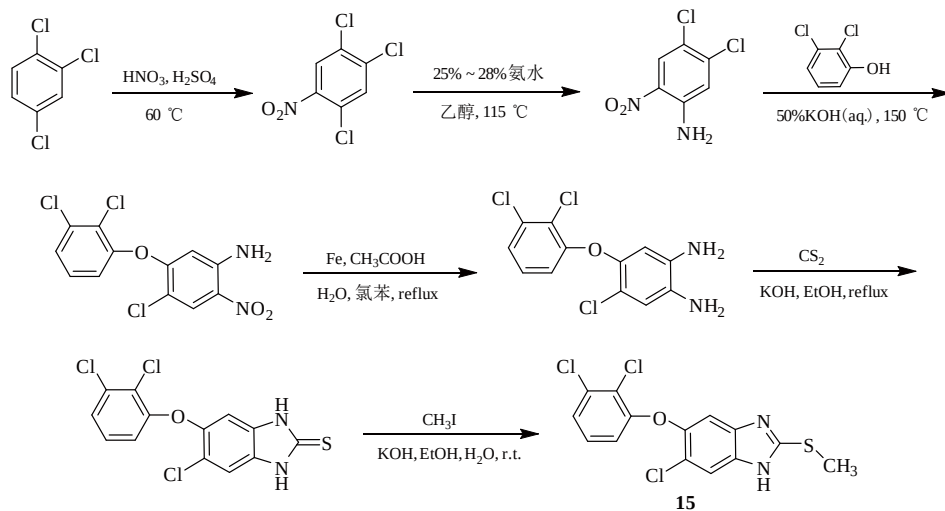


图 15 15 的合成路线

Fig.15 Synthetic Route of 15

适应证：用于治疗产后抑郁。

作用机制： $\gamma$ -氨基丁酸-A受体 ( $GABA_A$ ) 正性变构调节剂，恢复  $GABA_A$  受体和 *N*-甲基-D-门冬氨酸受体 (NMDA) 活性之间的平衡。

剂型与规格：注射剂，100 mg : 20 ml。

不良反应：镇静，嗜睡，口干，注意力不集中，潮红和潮热。

合成路线：见图 16<sup>[23]</sup>。

#### 1.4.3 Solriamfetol (17)

化学名：*(R)*-2-氨基-3-苯基丙基氨基甲酸酯盐酸盐。

研发公司：Jazz 公司。

化合物专利：US 20050080268 (2003 年 10 月 8 日)。

上市时间：2019 年 3 月 20 日在美国上市，商品名 Sunosi。

适应证：用于治疗与发作性睡病或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关的日间过度嗜睡。

作用机制：具体作用机制尚不清楚，但其可作为多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

剂型与规格：片剂，75 和 150 mg。

不良反应：头痛，恶心，食欲不振，失眠和焦虑。

合成路线：见图 17<sup>[24-25]</sup>。

#### 1.4.4 Siponimod (18)

化学名：3-[[4-[(1*E*)-1-[[[4-环己基-3-(三氟甲基)苯基]甲氧基]亚氨基]乙基]-2-乙基苯基]-甲基]-3-氮杂环丁烷羧酸富马酸盐 (2 : 1)。

研发公司：诺华公司。

化合物专利：US 7939519B2 (2004 年 5 月 19 日)。

上市时间：2019 年 3 月 26 日在美国上市，商品名 Mayzent。

适应证：用于复发型多发性硬化症 (MS) 成年患者的治疗，包括临床孤立综合征 (CIS)、复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 和活动性继发进展型多发性硬化症 (SPMS)。

作用机制：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，阻止淋巴细胞从淋巴结流出，从而减少了外周血中的淋巴细胞数量。

剂型与规格：片剂，0.25 和 2 mg。

不良反应：头痛，高血压和转氨酶升高。

合成路线：见图 18<sup>[26]</sup>。

#### 1.4.5 Tafamidis (19) 和 tafamidis meglumine

化学名：2-(3,5-二氯苯基)-1,3-苯并噁唑-6-羧酸。

研发公司：Foldrx Pharms 公司。

化合物专利：US 7214696 (2003 年 12 月 19 日)。

上市时间：tafamidis (商品名 Vyndamax) 和 tafamidis meglumine (商品名 Vyndaqel) 于 2019 年 5 月 3 日在美国上市，tafamidis 于 2011 年 11 月 16 日已在欧洲上市，tafamidis meglumine 于 2013 年 9 月 20 日已在日本上市。

适应证：用于治疗由甲状腺素介导的淀粉样变性 (ATTR-CM) 引起的心脏病。

作用机制：是一种转甲状腺素蛋白 (TTR) 稳定剂，可与 TTR 特异性结合，稳定 TTR 的四聚体形态，从而延缓导致 ATTR-CM 的淀粉样蛋白沉积的产生。

剂型与规格：tafamidis 软胶囊剂，61 mg；

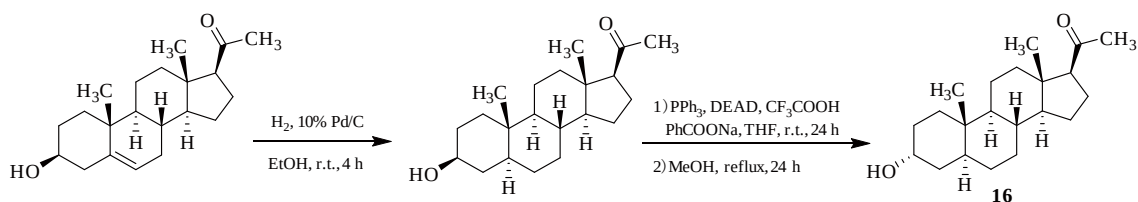


图 16 16 的合成路线  
Fig.16 Synthetic Route of 16

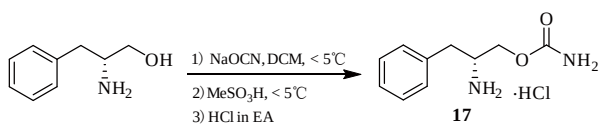


图 17 17 的合成路线

Fig.17 Synthetic Route of 17

tafamidis meglumine 软胶囊剂, 20 mg。

不良反应：由于临床试验患者数较少，目前未观察到不良反应。

合成路线：见图 19<sup>[27]</sup>。

#### 1.4.6 Bremelanotide (20)

研发公司：Amag Pharms 公司。

化合物专利：US 6579968 (2000 年 6 月 28 日)。

上市时间：2018 年 6 月 21 日在美国上市，商品名 Vyleesi。

适应证：用于治疗女性绝经前性欲减退症。

作用机制：是一种黑皮质素受体激动药，能够激活大脑内参与人体正常性欲和性欲唤醒反应的内源性黑皮质素通路。

剂型与规格：皮下注射，1.75 mg : 0.3 ml。

不良反应：恶心，潮红，注射部位反应，头痛

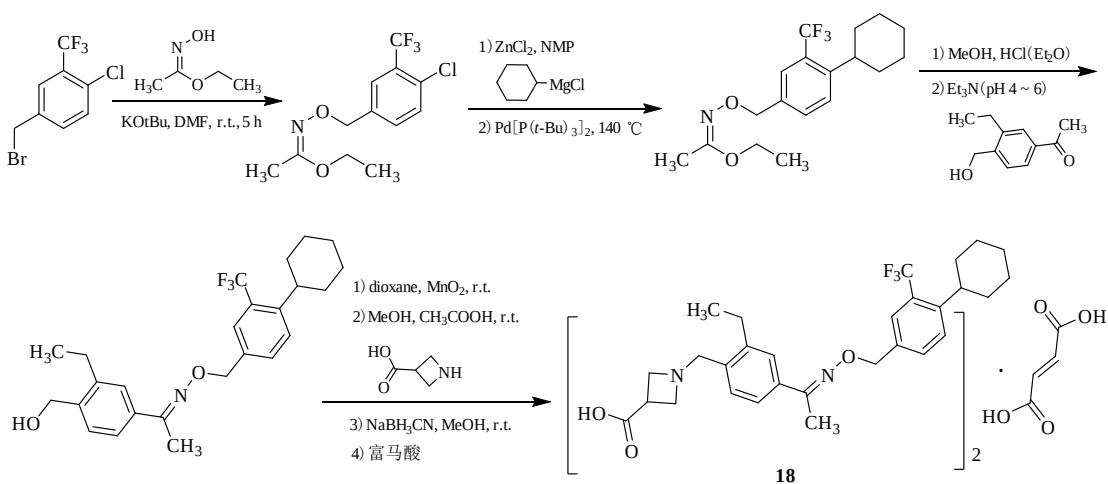


图 18 18 的合成路线

Fig.18 Synthetic Route of 18

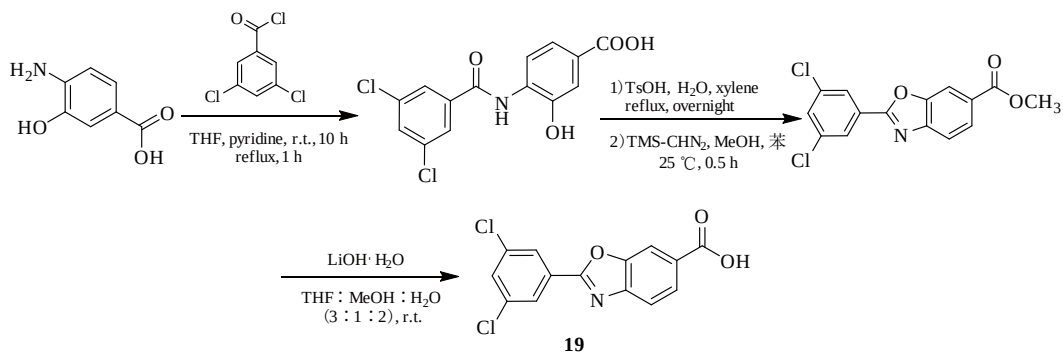


图 19 19 的合成路线

Fig.19 Synthetic Route of 19

和呕吐。

化学结构：本品属于一种多肽类化合物，结构式为：

Ac-Nle-cyclo-(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-OH) · xCH<sub>3</sub>COOH (1 ≤ x ≤ 2)

#### 1.4.7 Ferric maltol (21)

化学名：3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮铁(III)-配合物(3:1)。

研发公司：Shield Tx 公司。

化合物专利：US 9248148(2009年5月14日)。

上市时间：2016年2月18日在欧洲上市，2019年7月25日在美国上市，商品名 Accrufer。

适应证：用于治疗成人铁缺乏症。

作用机制：其含有的铁元素可以被肠道细胞吸收并转移至转铁蛋白和铁蛋白中。

剂型与规格：胶囊剂，30 mg。

不良反应：肠胃气胀，腹泻，便秘，粪便变色，腹痛，恶心和呕吐。

化学结构：见图 20。

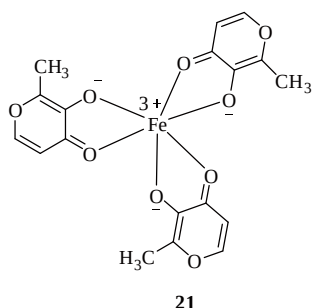


图 20 21 的结构式

Fig.20 Structure of 21

#### 1.4.8 替洛利生 (pitolisant, 22)

化学名：1-[3-[3-(4-氯苯基)丙氧基]丙基]-哌啶盐酸盐。

研发公司：Harmony Biosciences 公司。

化合物专利：US 7169928(2004年1月1日)。

上市时间：2016年3月31日在欧洲上市，2019年8月14日在美国上市，商品名 Wakix。

适应证：用于治疗发作性睡病成人患者的日间过度嗜睡。

作用机制：是一种组胺-3(H3)受体的拮抗药或反向激动药。

剂型与规格：片剂，4.45 和 17.8 mg。

不良反应：失眠，恶心和焦虑。

合成路线：见图 21<sup>[28]</sup>。

#### 1.4.9 Upadacitinib (23)

化学名：(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯烷-1-甲酰胺水合物(2:1)。

研发公司：艾伯维公司。

化合物专利：USRE 47221(2010年12月1日)。

上市时间：2019年8月16日在美国上市，商品名 Rinvoq。

适应证：用于治疗对甲氨蝶呤响应不足或不耐受的中度至重度类风湿性关节炎的成人患者。

作用机制：两面神激酶(JAK)抑制剂。

剂型与规格：片剂，15 mg。

不良反应：上呼吸道感染，恶心，咳嗽和发热。

合成路线：见图 22<sup>[29]</sup>。

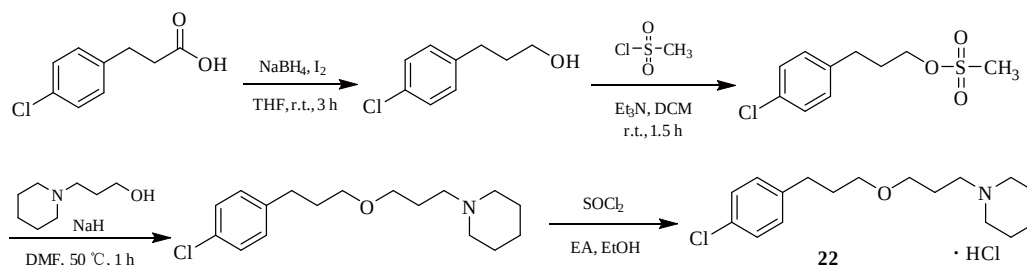


图 21 22 的合成路线

Fig.21 Synthetic Route of 22



图 22 23 的合成路线  
Fig.22 Synthetic Route of 23

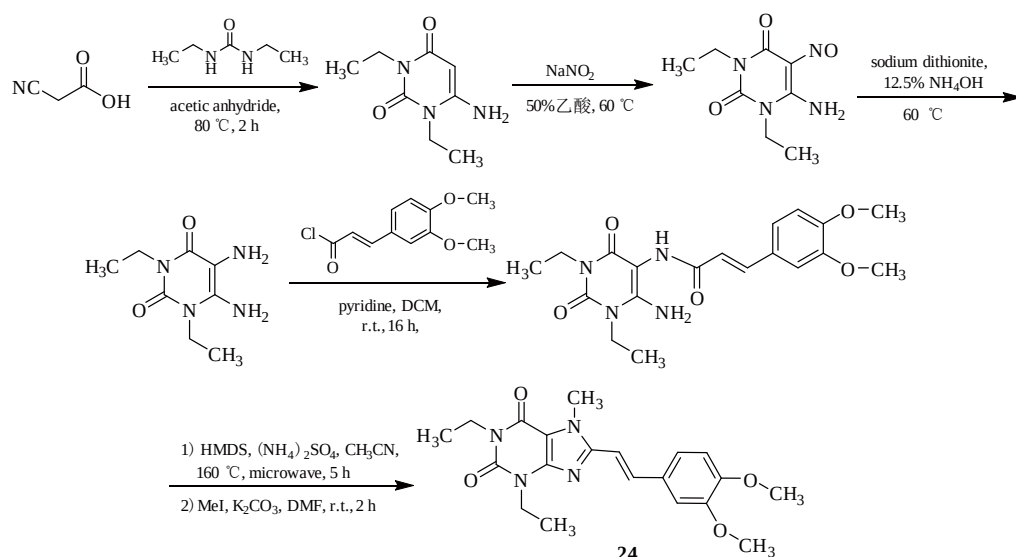


图 23 24 的合成路线

Fig.23 Synthetic Route of 24

上市时间：2019 年 10 月 4 日在美国上市，商品名 Akliief。

适应证：用于治疗 9 岁及以上患者的寻常性痤疮。

作用机制：具体作用机制尚不清楚。但本品是视黄酸受体（RAR）的激动剂，对 RAR 的  $\gamma$  亚型具有特别的活性。激动 RAR 可调节相关靶基因，这些靶基因与介导细胞分化及炎症有关。

剂型与规格：乳膏剂，0.005%。

不良反应：应用部位刺激，瘙痒和晒斑。

合成路线：见图 25<sup>[32]</sup>。

#### 1.4.13 阿法诺肽 (afamelanotide, 27)

研发公司：Clinuvel 公司。

化合物专利：US 10076555 (2005 年 2 月 11 日)。

上市时间：2014 年 12 月 22 日在欧洲上市，2019 年 10 月 8 日在美国上市，商品名 Scenesse。

适应证：用于治疗红细胞生成性原卟啉症患者，可提供系统性光保护作用以预防光毒性。

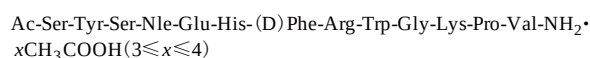
作用机制：本品是  $\alpha$ -黑色素细胞刺激激素 ( $\alpha$ -MSH) 的结构类似物。

剂型与规格：皮下植入，16 mg。

不良反应：植入部位反应，恶心，口咽痛，咳

嗽，疲劳，头晕，皮肤色素沉着，嗜睡，黑色素痣，呼吸道感染，非急性卟啉症和皮肤刺激。

化学结构：本品是一种包含 13 个氨基酸的多肽药物，化学结构式为：



#### 1.4.14 Elexacaftor (28)/tezacaftor/ivacaftor

研发公司：Vertex Pharms 公司。

化合物专利：WO 2018107100 (2017 年 12 月 8 日)。

上市时间：2019 年 10 月 21 日在美国上市，商品名 Trikafta。

适应证：用于治疗 12 岁及以上且囊性纤维化跨膜电导调节因子 (CFTR) 基因中至少存在一个 F508del 突变的囊性纤维化 (CF) 患者。

作用机制：结合 CFTR 蛋白上的位点，促进 F508del-CFTR 的细胞加工和运输，从而增加了传递至细胞表面的 CFTR 蛋白的量。

剂型与规格：复方片剂，(elexacaftor : tezacaftor : ivacaftor 为 100 mg : 75 mg : 50 mg)。

不良反应：头痛，上呼吸道感染，腹痛，腹泻，皮疹，丙氨酸氨基转移酶增加，鼻塞，血肌酸磷酸

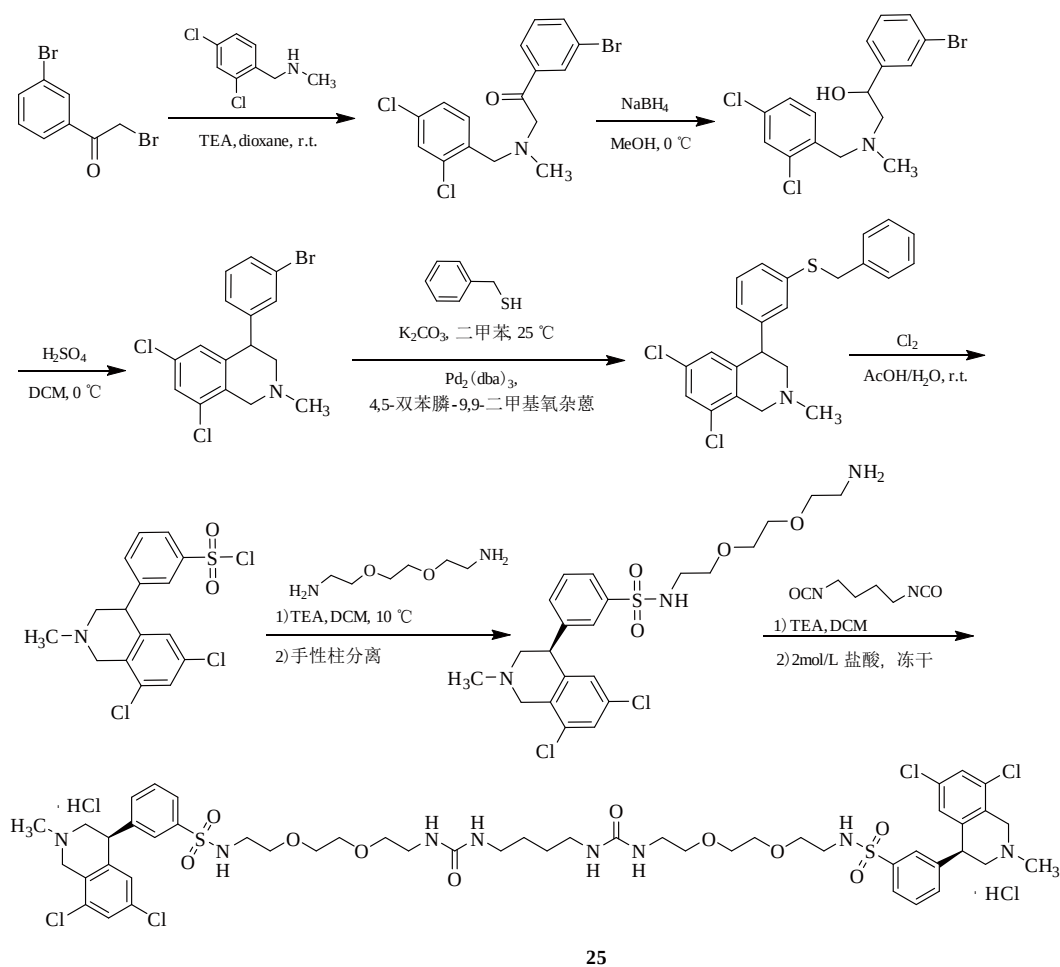


图 24 25 的合成路线  
Fig.24 Synthetic Route of 25

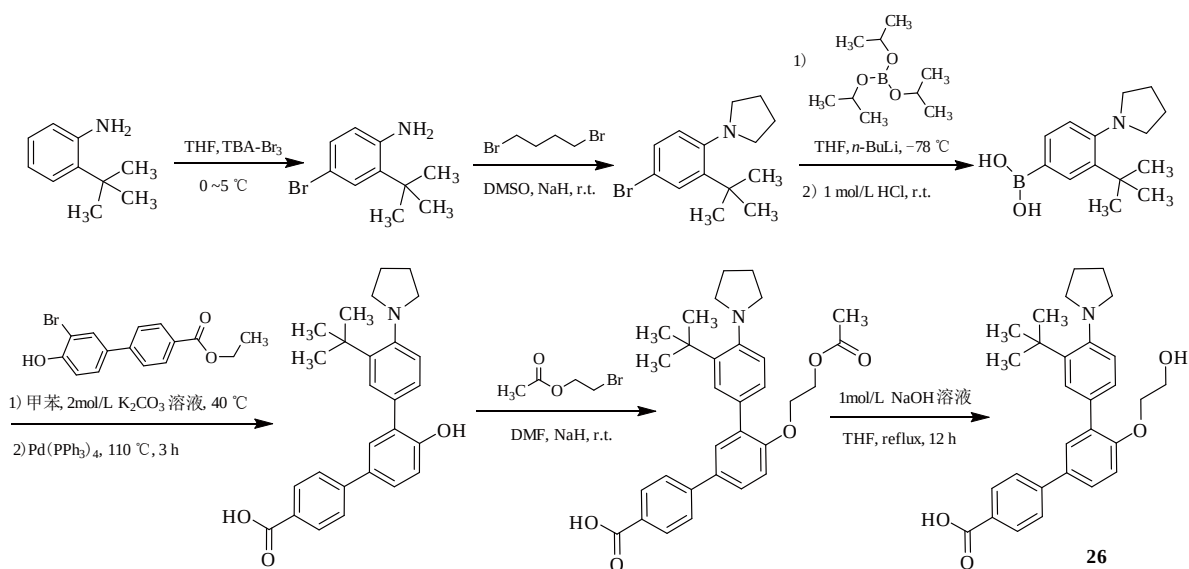


图 25 26 的合成路线  
Fig.25 Synthetic Route of 26

激酶增加, 门冬氨酸氨基转移酶增加, 鼻漏, 鼻炎, 流感, 鼻窦炎和血胆红素增加。

合成路线: 本品中 elexacaftor 为新化合物, 化学名为 *N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺酰基)-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺。合成路线见图 26<sup>[33]</sup>。

#### 1.4.15 Givosiran (29)

研发公司: Alnylam Pharms 公司。

上市时间: 2019 年 11 月 20 日在美国上市, 商品名 Givlaari。

适应证: 用于治疗成人急性肝卅淋症 (AHP)。

作用机制: 是一种双链干扰 RNA, 可通过 RNA 干扰导致肝细胞中氨基乙酰丙酸合酶 1 (ALAS1) mRNA 降解, 从而降低肝脏 ALAS1 mRNA 的水平, 使神经毒性中间体氨基乙酰丙酸 (ALA) 和胆色素原 (PBG) 的循环水平降低。

剂型与规格: 注射剂, 189 mg : 1ml。

不良反应: 恶心和注射部位反应。

化学结构: 见图 27。

#### 1.4.16 Cenobamate (30)

化学名: [(1*R*)-1-(2-氯苯基)-2-(四唑-2-基)-

乙基]氨基甲酸酯。

研发公司: SK Life Science 公司。

化合物专利: WO 2006112685 (2006 年 4 月 21 日)。

上市时间: 2019 年 11 月 21 日在美国上市, 商品名 Xcopri。

适应证: 用于治疗局灶性癫痫发作的成年患者。

作用机制: 具体作用机制尚不清楚, 但该药被证明可通过抑制电压门控钠电流来减少重复性神经元放电。它也是  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 离子通道的正变构调节剂。

剂型与规格: 片剂, 12.5、25、50、100、150 和 200 mg。

不良反应: 嗜睡, 头晕, 疲劳, 复视和头痛。

合成路线: 见图 28<sup>[34]</sup>。

#### 1.4.17 Voxelotor (31)

化学名: 2-羟基-6-[[2-(1-异丙基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基]甲氧基]苯甲醛。

研发公司: Global Blood Therapeutics 公司。

化合物专利: WO 2013102142 (2012 年 12 月 28 日)。

上市时间: 2019 年 11 月 25 日在美国上市, 商

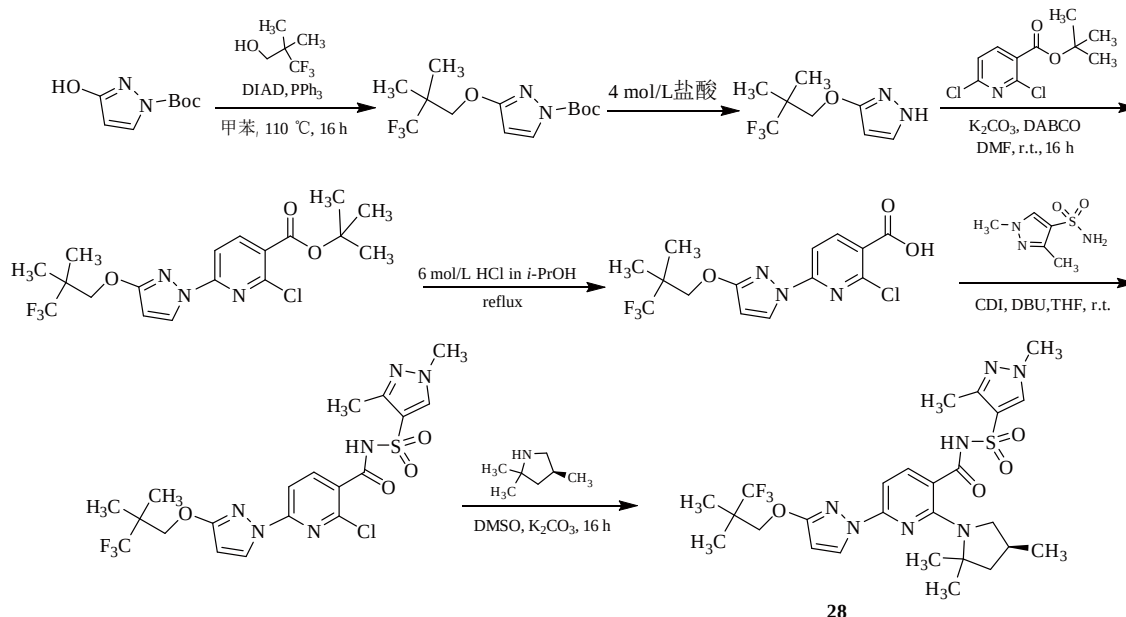


图 26 28 的合成路线  
Fig.26 Synthetic Route of 28

品名 Oxbritya。

适应证：用于治疗 12 岁及以上的成人和儿童患者的镰状细胞病。

作用机制：是一种血红蛋白 S (HbS) 聚合抑制剂，能阻断聚合化及由此导致的红细胞镰状化和破坏。

剂型与规格：片剂，500 mg。

不良反应：头痛，腹泻，腹痛，恶心，疲劳，皮疹和发热。

合成路线：见图 29<sup>[35]</sup>。

#### 1.4.18 Golodirsén (32)

研发公司：Sarepta Therapeutics 公司。

上市时间：2019 年 12 月 12 日在美国上市，商品名 Vyondys 53。

适应证：用于治疗外显子 53 跳跃的基因突变导致的杜氏肌营养不良症。

作用机制：靶向抗肌萎缩蛋白 mRNA 前体的剪切过程，引入外显子 53 跳跃，旨在产出截短但仍具有功能的抗肌萎缩蛋白。

剂型与规格：注射剂，100 mg : 2 ml。

不良反应：头痛，发热，跌倒，腹痛，鼻咽炎，咳嗽，呕吐和恶心。

化学结构：本品是一种二氨基磷酸吗啉代寡聚物的反义寡核苷酸。化学结构见图 30。

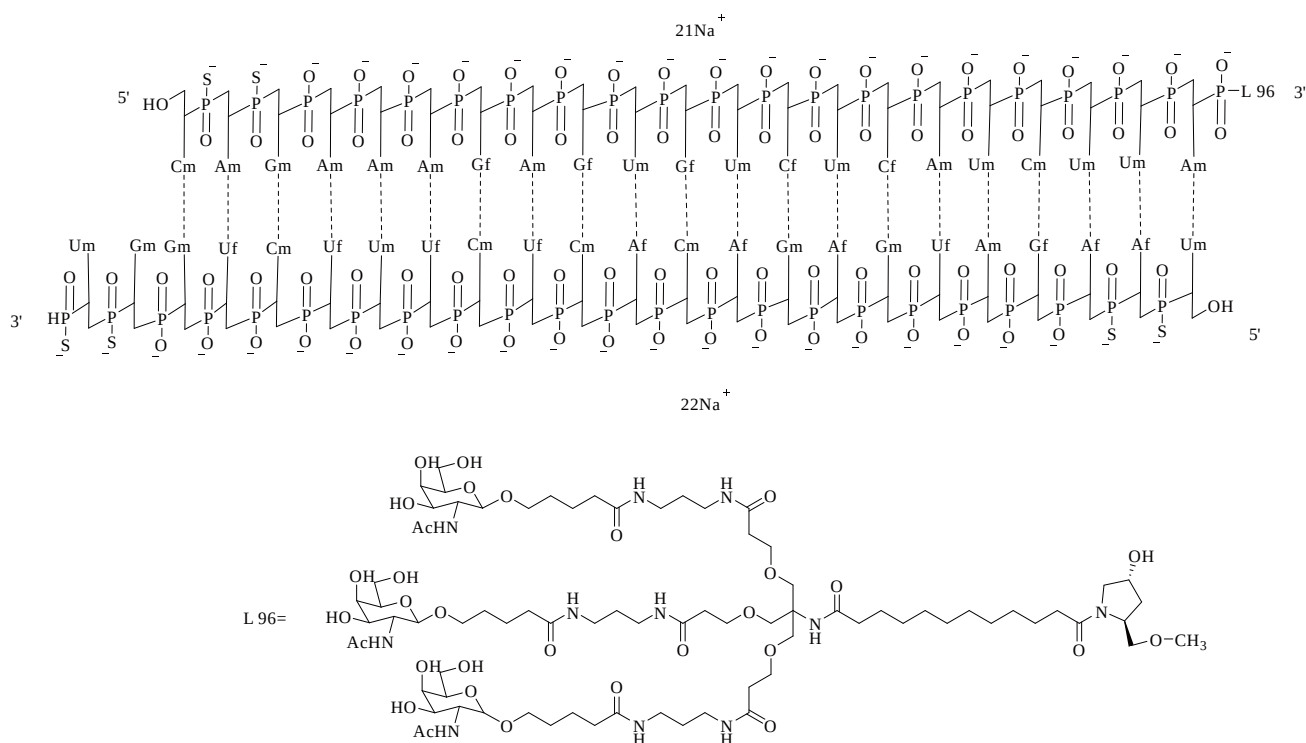


图 27 29 的结构式

Fig.27 Structure of 29

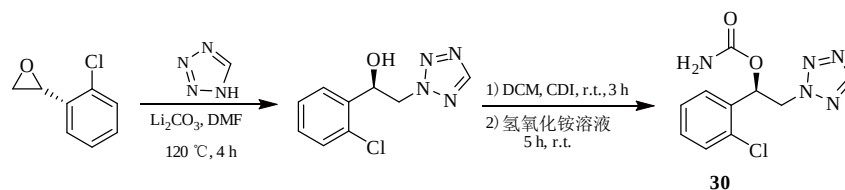


图 28 30 的合成路线

Fig.28 Synthetic Route of 30

**1.4.19 Lemborexant (33)**

化学名：(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-二甲基嘧啶-5-基)-氧基]甲基]-2-(3-氟苯基)-*N*-(5-氟吡啶-2-基)-环丙基甲酰胺。

研发公司：卫材公司。

化合物专利：WO 2012039371 (2011 年 9 月 20 日)。

上市时间：2019 年 12 月 20 日在美国上市，商品名 Dayvigo。

适应证：用于治疗失眠的成人患者。

作用机制：食欲素受体 1 和 2 的抑制剂。

剂型与规格：片剂，5 和 10 mg。

不良反应：嗜睡，疲劳，头痛和做恶梦。

合成路线：见图 31<sup>[36]</sup>。

**1.4.20 Lumateperone tosylate (34)**

化学名：4-[(6*bR*,10*aS*)-3-甲基-2,3,6*b*,9,10,10*a*-六氢-1*H*,7*H*-吡啶基[3,4:4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉-8-基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮对甲苯磺酸盐。

研发公司：Intra-Cellular Therapies 公司。

化合物专利：WO 2000077002 (2000 年 6 月 15 日)。

上市时间：2019 年 12 月 20 日在美国上市，商品名 Caplyta。

适应证：用于成人精神分裂症的治疗。

作用机制：具体作用机制尚不清楚。可能是通过对 5-羟色胺 (5-HT<sub>2A</sub>) 受体的拮抗以及对多巴胺 D2 受体的突触后拮抗进行调节而发挥作用。

剂型与规格：胶囊剂，42 mg。

不良反应：嗜睡，镇静和口干。

合成路线：见图 32<sup>[37]</sup>。

**2 小分子诊断药物****2.1 Ga-68-DOTATOC (35)**

研发公司：Uihc Pet Imaging 公司。

上市时间：2019 年 8 月 21 日在美国上市，商品名 Ga-68-DOTATOC。

适应证：用于成年和儿童患者生长抑素受体阳性神经内分泌肿瘤 (NETs) 的定位。

作用机制：可与 NETs 细胞表面表达的丰富的

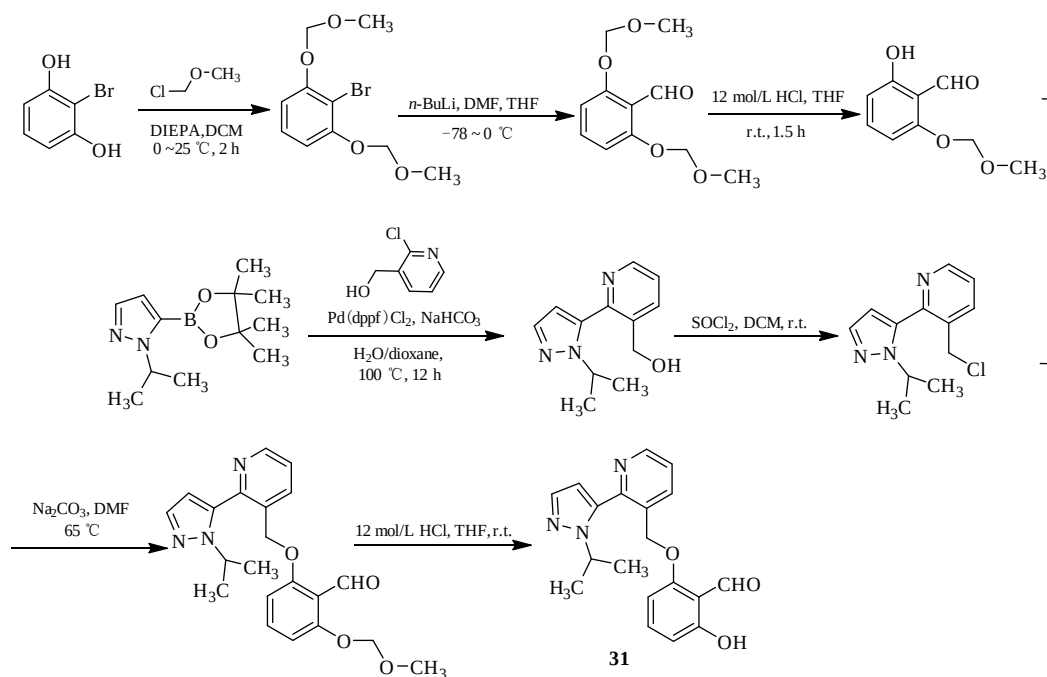


图 29 31 的合成路线  
Fig.29 Synthetic Route of 31

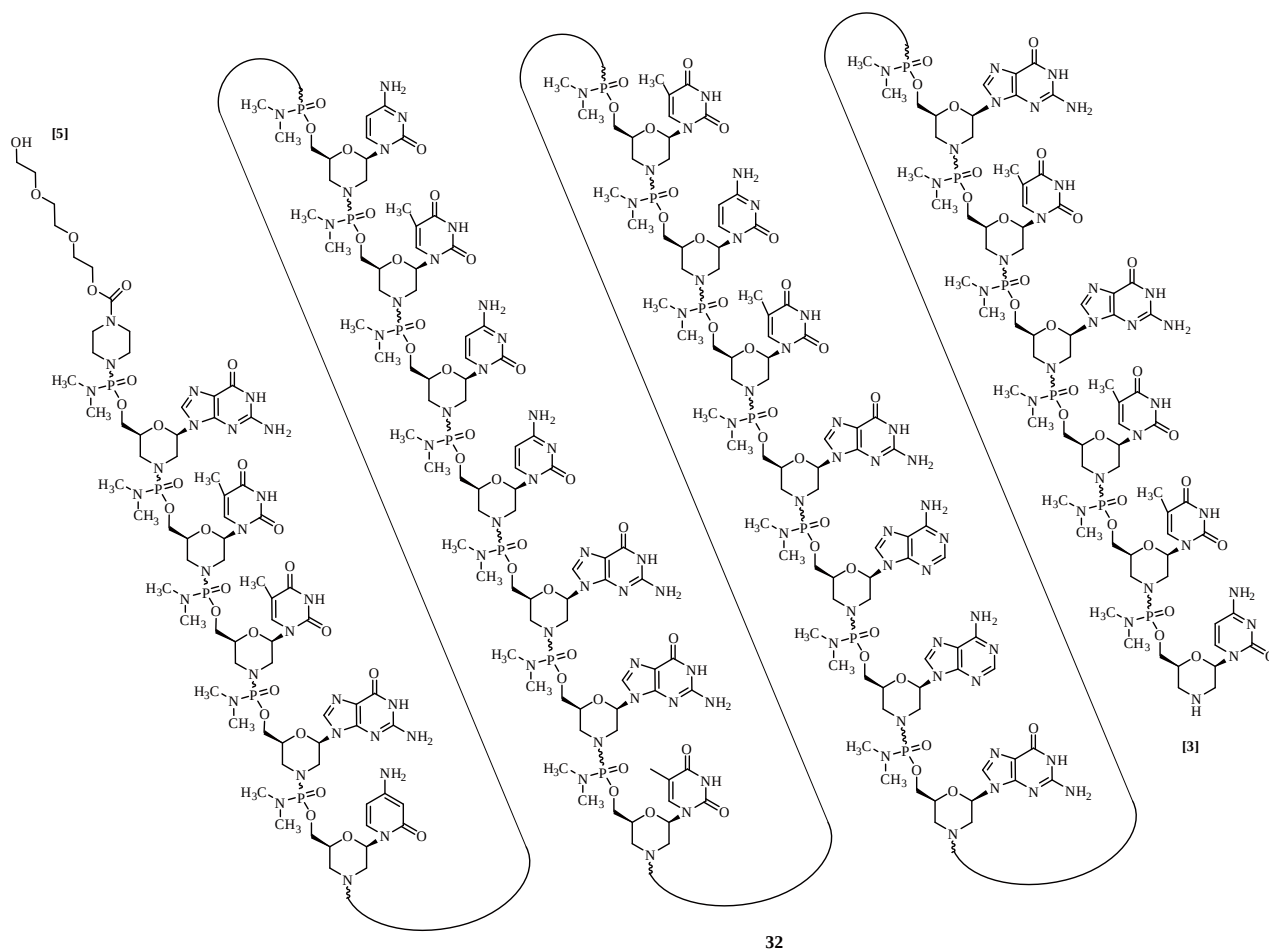


图 30 32 的结构式  
Fig.30 Structure of 32

生长抑素受体结合实现定位。

剂型与规格：注射剂，0.5 ~ 4 mCi : 1 ml。

不良反应：恶心，瘙痒和潮红。

化学结构：见图 33。

## 2.2 Fluorodopa <sup>18</sup>F (36)

化学名：6-[<sup>18</sup>F] 氟 -L-3,4- 二羟基苯丙氨酸。

研发公司：Feinstein 公司。

上市时间：2019 年 10 月 10 日在美国上市，商品名 Fluorodopa F-18。

适应证：是一种正电子发射断层扫描 (PET) 的诊断剂，可帮助诊断疑似患有帕金森综合征 (PS) 的成年患者。

剂型与规格：注射液，0.42 ~ 8.33 mCi : 1 ml。

不良反应：注射部位疼痛。

合成路线：见图 34 [38]。

## 2.3 Air polymer-type A (37)

研发公司：GisKit B.V。

上市时间：2019 年 11 月 7 日在美国上市，商品名 ExEm Foam。

适应证：用于子宫输卵管造影术，以评估已知或怀疑不育妇女的输卵管通畅性。

剂型与规格：泡沫剂，5 ml。

不良反应：骨盆和腹部疼痛，恶心，晕厥以及术后非经期出血。

药物成分：是一种无菌透明凝胶 [polymer-type A (80.97 mg 羟乙基纤维素)，434.80 mg 甘油 (85%) ]



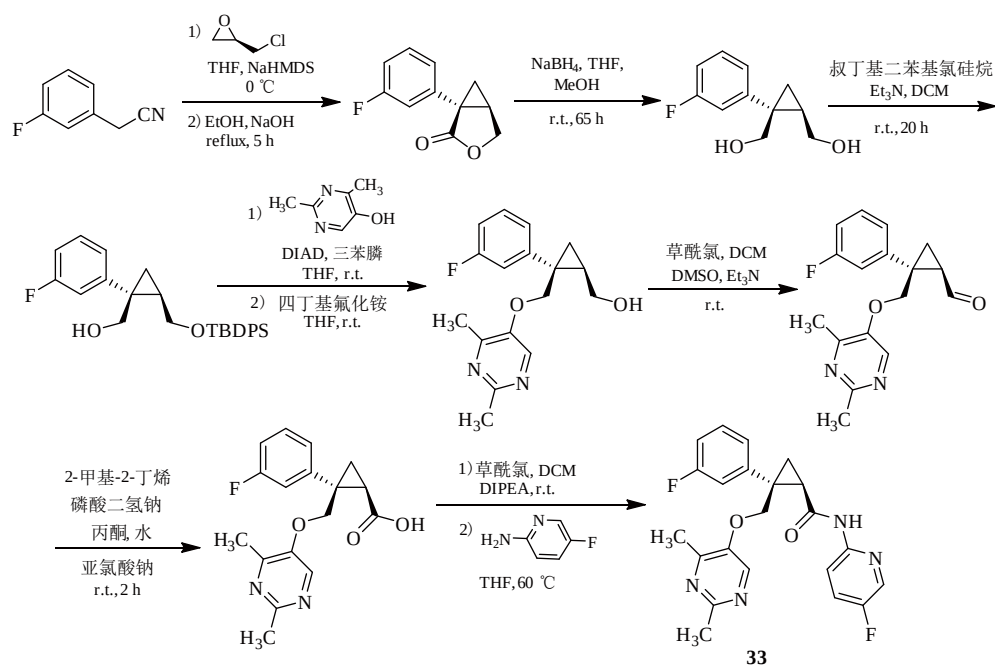


图 31 33 的合成路线

Fig.31 Synthetic Route of 33

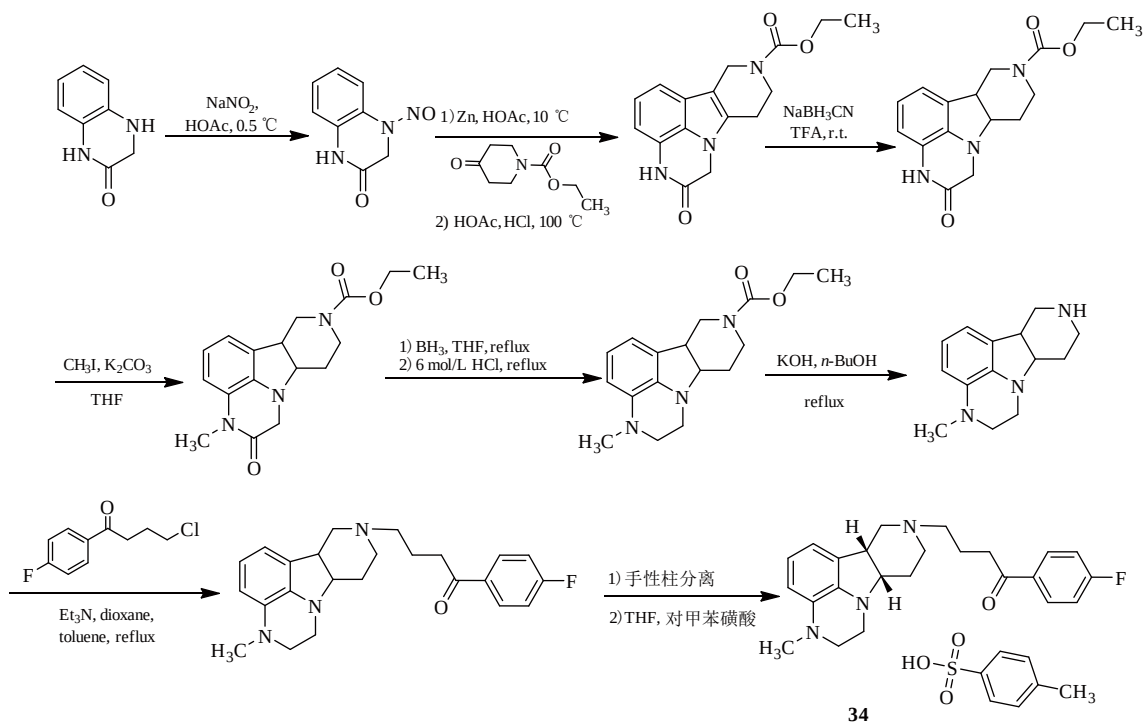


图 32 34 的合成路线

Fig.32 Synthetic Route of 34

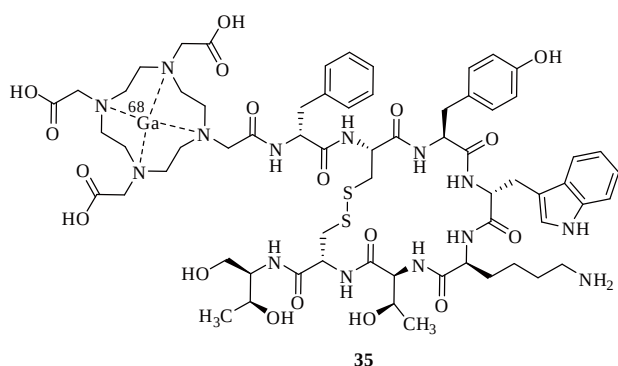


图 33 35 的结构式  
Fig.33 Structure of 35

和纯净水 ]。

#### 2.4 Brilliant blue G ophthalmic solution (38)

化学名：*N*-[1-[[[4-乙氧基苯基]氨基]苯基]-1-[[4-[*N*-乙基-*N*-(3-磺酰基苄基)亚氨基]-2-甲基-2,5-二烯环己基-1-亚基]甲基]-3-甲基苯基]-*N*-乙基氨基-3-甲基苯磺酸钠盐。

研发公司：Dutch Ophthalmic Research 公司。

上市时间：已经在中国临床上应用，2019 年 12 月 20 日在美国上市，商品名 Tissueblue。

适应证：可选择性对眼睛内界膜 (ILM) 进行着色。

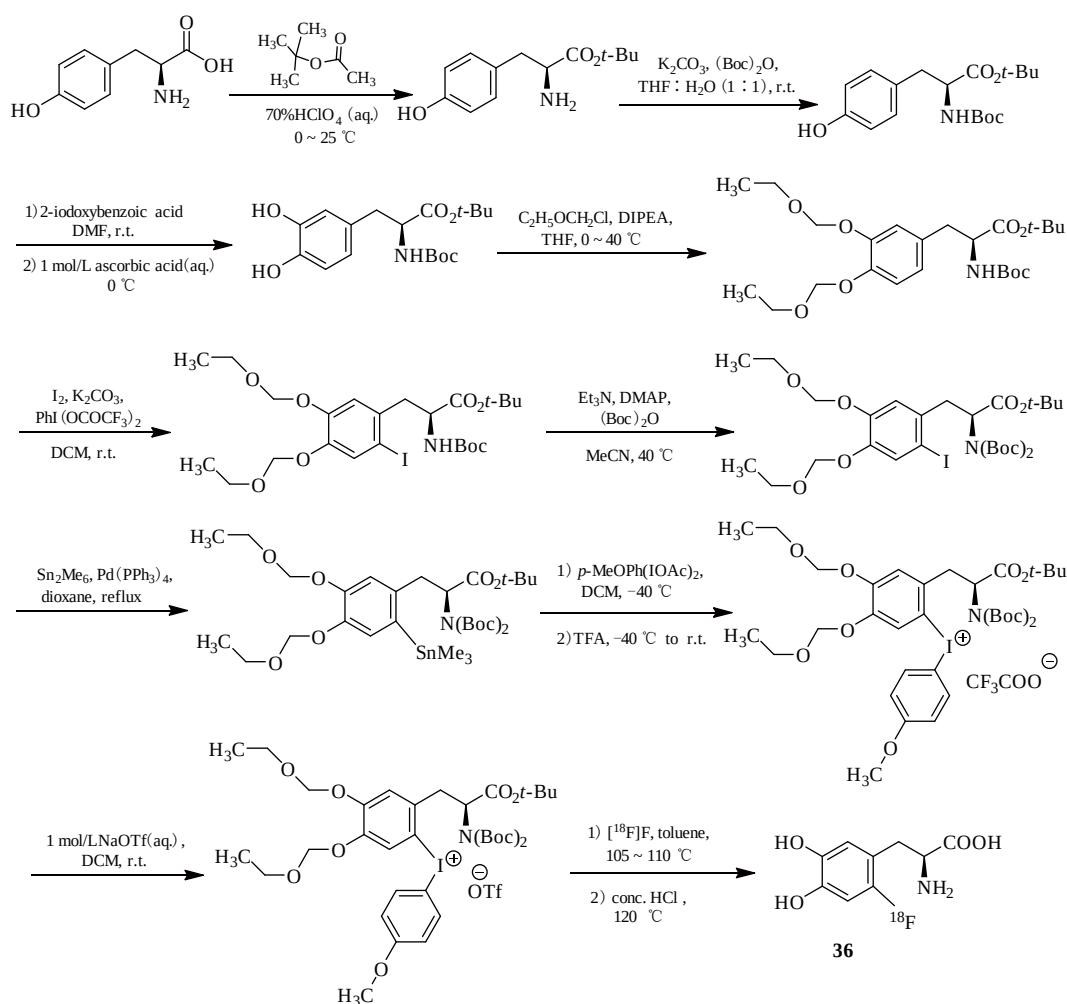


图 34 36 的合成路线  
Fig.34 Synthetic Route of 36

**作用机制：**Brilliant Blue G 可以选择性地对 ILM 染色，而不对视网膜上膜或视网膜进行染色，从而更易于进行可视化的内界膜手术。

**剂型与规格：**注射液，0.025%。

**不良反应：**视网膜（破裂，撕裂，出血，脱离）和白内障。

**合成路线：**见图 35<sup>[39]</sup>。

### 3 生物制品

#### 3.1 抗体偶联药物

##### 3.1.1 Polatuzumab vedotin-piiq (39)

**研发公司：**基因泰克公司。

**上市时间：**2019 年 6 月 10 日在美国上市，商品名 Polivy。

**适应证：**联合苯达莫司汀和利妥昔单抗，用于治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的成年患者。

**作用机制：**是一种抗体药物偶联物，与 B 细胞表面特异性蛋白 CD79b 结合，将 polatuzumab

vedotin-piiq 内化，并通过溶酶体蛋白酶切割接头，释放细胞毒性药物 monomethyl auristatin E 来抑制细胞分裂，诱导细胞凋亡。

**剂型与规格：**注射剂，140 mg。

**不良反应：**中性粒细胞减少症，血小板减少症，贫血，疲劳，腹泻，发热，食欲不振和肺炎。

**化学结构：**见图 36。

##### 3.1.2 Enfortumab vedotin-ejfv (40)

**研发公司：**安斯泰来公司。

**上市时间：**2019 年 12 月 18 日在美国上市，商品名 Padcev。

**适应证：**用于治疗既往接受过含铂化疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者。

**作用机制：**是一种单克隆抗体偶联药物 (ADC)，可以靶向肿瘤细胞表面的 Nectin-4 黏附连接蛋白，将 ADC-Nectin-4 复合物内化，并通过蛋白水解释放细胞毒性药物 monomethyl auristatin E 来破坏肿

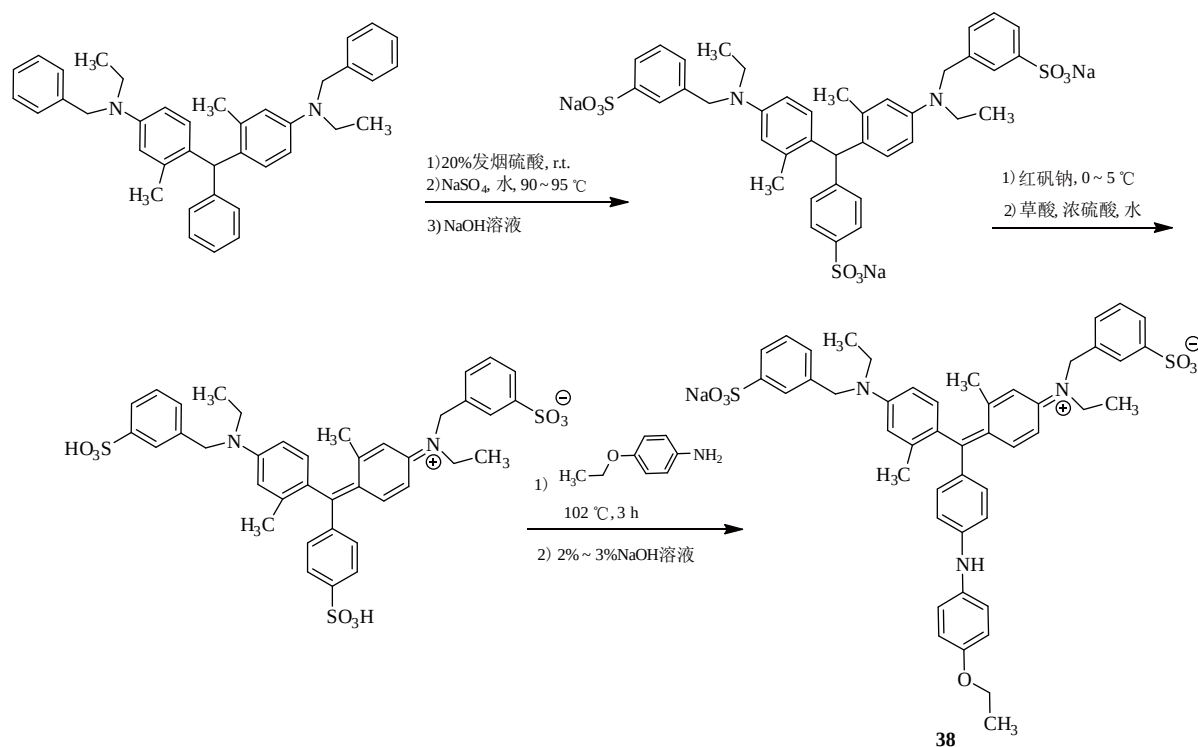


图 35 38 的合成路线  
Fig.35 Synthetic Route of 38

瘤细胞内的微管，诱导肿瘤细胞死亡。

剂型与规格：注射剂，每瓶 20 或 30 mg。

不良反应：疲劳，周围神经病变，食欲下降，皮疹，脱发，恶心，消化不良，腹泻，干眼症，瘙痒和皮肤干燥。

化学结构：见图 37。

### 3.1.3 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (41)

研发公司：第一三共制药公司。

上市时间：2019 年 12 月 20 日在美国上市，商品名 Enhertu。

适应证：用于治疗转移性或无法切除的 HER2 阳性乳腺癌的成年患者。

作用机制：是一种靶向 HER2 的单克隆抗体偶联药物。小分子 deruxtecan 是拓扑异构酶 I 抑制剂，

通过可裂解的接头与抗体连接。首先与肿瘤细胞上的 HER2 结合，然后 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 通过溶酶体酶进行内化裂解，释放 deruxtecan 使肿瘤细胞 DNA 损伤和凋亡。

剂型与规格：注射剂，每瓶 100 mg。

不良反应：恶心，疲劳，呕吐，脱发，便秘，食欲不振，贫血，中性粒细胞减少，腹泻，白细胞减少，咳嗽和血小板减少。

化学结构：见图 38。

## 3.2 其他治疗药

### 3.2.1 PrabotulinumtoxinA-xvfs (42)

研发公司：Evolus Inc.。

上市时间：2019 年 2 月 1 日在美国上市，商品名 Jeuveau。

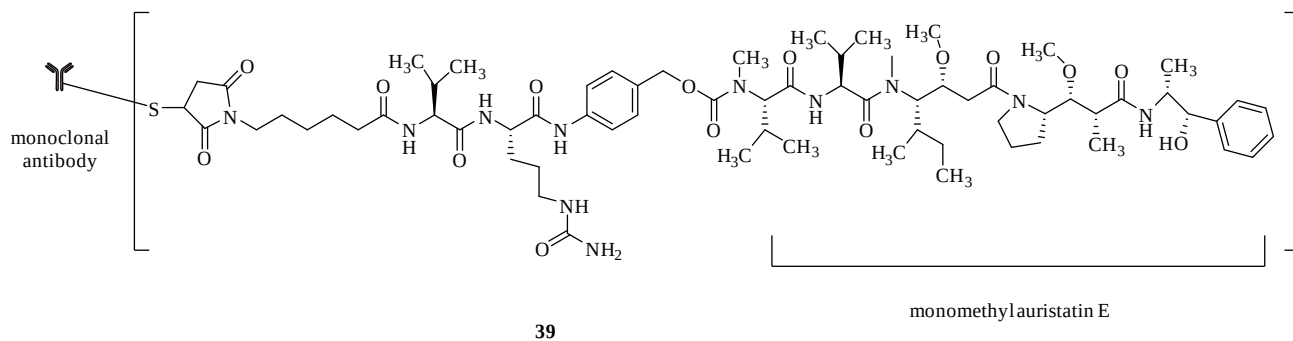


图 36 39 的结构式  
Fig.36 Structure of 39

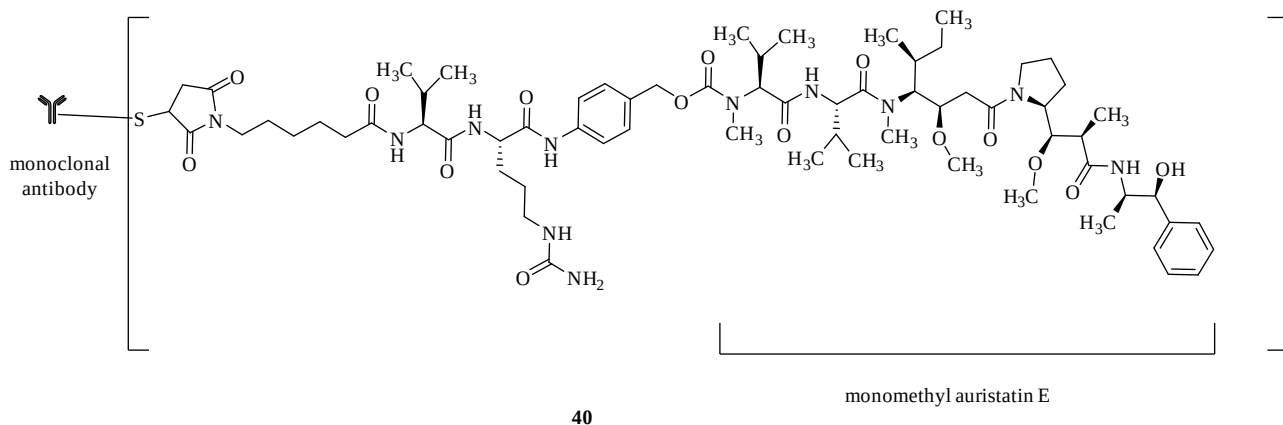


图 37 40 的结构式  
Fig.37 Structure of 40

**适应证：**用于成年患者暂时改善与皱眉肌和（或）降眉间肌肉活动相关的中度至重度皱眉纹的外观。

**作用机制：**本品是一种由肉毒杆菌发酵产生的A型肉毒杆菌毒素 ( $M_w$  900 000)，还是一种乙酰胆碱释放抑制剂和神经肌肉阻断药，通过与运动神经末梢上的受体位点结合，进入神经末梢并抑制乙酰胆碱的释放来阻断神经肌肉传导。

**剂型与规格：**粉针剂，每瓶 100 Units。

**不良反应：**头痛，上眼睑下垂，上呼吸道感染和白细胞数增加。

### 3.2.2 Caplacizumab-yhdp (43)

**研发公司：**Ablynx N.V。

**上市时间：**2019年2月6日在美国上市，商品名 Cablivi。

**适应证：**结合血浆置换与免疫抑制疗法，用于治疗获得性血栓性血小板减少性紫癜成年患者。

**作用机制：**本品是一种抗血管性血友病因子 (vWF) 纳米抗体，可靶向 vWF 的 A1 结构域，并抑制 vWF 和血小板之间的相互作用，从而减少 vWF 介导的血小板黏附和血小板消耗。

**剂型与规格：**注射剂，每瓶 11 mg。

**不良反应：**鼻出血，头痛和牙龈出血。

### 3.2.3 Romosozumab-aqqg (44)

**研发公司：**安进公司。

**上市时间：**2019年9月4日在美国上市，商品名 Evenity。

**适应证：**用于治疗具有高骨折风险的绝经后妇女的骨质疏松症。

**作用机制：**抑制骨硬化蛋白 (sclerostin) 的活性，同时加速骨形成并减少骨吸收。

**剂型与规格：**注射剂，105 mg : 1.17 ml。

**不良反应：**关节痛和头痛。

### 3.2.4 Risankizumab-rzaa (45)

**研发公司：**艾伯维公司。

**上市时间：**2019年3月26日在日本上市，同年4月23日在美国上市，商品名 Skyrizi。

**适应证：**用于治疗接受过系统性治疗或光疗的中度至重度斑块性银屑病的成人患者。

**作用机制：**本品是一种人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体，可选择性结合人白介素 23 (IL-23) 细胞因子的 p19 亚基，并抑制其与 IL-23 受体的相互作用。

**剂型与规格：**注射剂，75 mg : 0.83 ml。

**不良反应：**上呼吸道感染，头痛，疲劳，注射部位反应和皮疹感染。

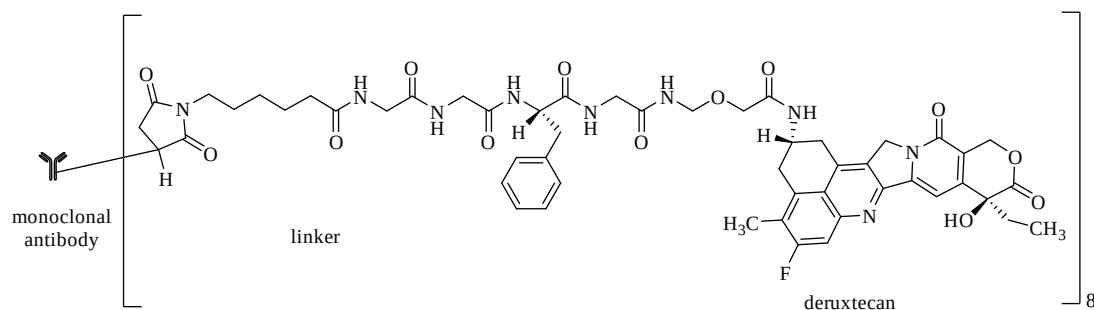
### 3.2.5 Brolucizumab-dbl (46)

**研发公司：**诺华公司。

**上市时间：**2019年10月7日在美国上市，商品名 Beovu。

**适应证：**用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性。

**作用机制：**本品是一种重组人血管内皮生长因子抑制剂，通过靶向抑制所有类型的血管内皮生长因子 -A (VEGF-A) 来抑制新生血管病变的生长，缓



41

图 38 41 的结构式  
Fig.38 Structure of 41

解视网膜水肿, 改善视力。

剂型与规格: 注射剂, 6 mg : 0.05 ml。

不良反应: 视觉模糊, 白内障, 结膜出血, 眼痛和玻璃体浑浊。

### 3.2.6 Luspatercept-aamt (47)

研发公司: Celgene Corp.。

上市时间: 2019年11月8日在美国上市, 商品名 Reblozyl。

适应证: 用于治疗需要定期输注红细胞 (RBC) 的成人  $\beta$ -地中海贫血患者。

作用机制: 是一种重组融合蛋白, 靶向结合可调节晚期 RBC 成熟的转化生长因子 (TGF)- $\beta$  超家族配体, 从而减少 Smad2/3 信号传导, 改善无效红细胞的生成, 促进晚期红细胞的成熟, 提高血红蛋白水平。

剂型与规格: 粉针剂, 每瓶 25 或 75 mg。

不良反应: 头痛, 骨痛, 关节痛, 疲劳, 咳嗽, 腹痛, 腹泻和头晕。

### 3.2.7 Crizanlizumab-tmca (48)

研发公司: 诺华公司。

上市时间: 2019年11月15日在美国上市, 商品名 Adakveo。

适应证: 可以减少 16 岁及以上镰状细胞贫血症 (SCD) 患者的血管阻塞危机 (VOC) 发生频率。

作用机制: 是一种靶向 P 选择素 (P-selectin) 的单克隆抗体, 与血管内皮和血小板表面上 P 选择素结合, 从而阻断内皮细胞、血小板、红细胞和白细胞之间的相互作用, 防止血管阻塞。

剂型与规格: 注射剂, 100 mg : 10 ml。

不良反应: 恶心, 关节痛, 背痛和发热。

### 参考文献:

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2019 [EB/OL]. [2020-01-01]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>.
- [2] 吕训磊, 林快乐, 郭琳琳, 等. 2018年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(1): 1-33.
- [3] 萨克斯蒂·G, 默里·C·W, 伯迪尼·V, 等. 吡啶基喹啉噻啉激酶抑制剂: 中国, 102858765B [P]. 2015-04-01.
- [4] 贝德·B, 伯默·U, 英斯·S, 等. 作为酪氨酸苏氨酸激酶抑制剂的取代氨基喹啉噻啉: 中国, 102596932A [P]. 2012-07-18.
- [5] 朱永亮, 钱向平. 某些化学实体、组合物及方法: 中国, 104053442 [P]. 2014-09-17.
- [6] FURET P, GUAGNANO V, FAIRHURST A R, *et al.* Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase  $\alpha$  inhibitor selected for clinical evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(13): 3741-3748.
- [7] 桑达纳亚卡·V P, 沙查姆·S, 麦考利·D, 等. 含酰肼的核运输调节剂及其用途: 中国, 106083827B [P]. 2019-09-17.
- [8] 沃尔法特·G, 特尔梅坎加斯·O, 萨洛·H, 等. 雄激素受体调节化合物: 中国, 102596910B [P]. 2015-11-25.
- [9] 张·C, 张·J, 伊布拉伊姆·P N, 等. 调节c-fms和/或c-kit活性的化合物及其应用: 中国, 101605787B [P]. 2013-11-13.
- [10] MENICHINCHERI M, ARDINI E, MAGNAGHI P, *et al.* Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole as a potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 3392-3408.
- [11] 杰严·A, 卡卡斯·J, 特费里·A, 等. 用于治疗骨髓纤维化的组合物和方法: 中国, 103282036B [P]. 2018-01-26.
- [12] 曹·J J, 胡德·J, 罗赫塞·D, 等. 激酶的联-芳基间-噻啉抑制剂: 中国, 103626742B [P]. 2017-04-26.
- [13] 郭运行, 王志伟. 作为蛋白质激酶抑制剂的稠杂环化合物: 中国, 104884458B [P]. 2015-09-02.
- [14] MANGION I K, RUCK R T, RIVERA N, *et al.* A concise synthesis of a  $\beta$ -lactamase inhibitor [J]. *Org Lett*, 2011, 13(20): 5480-5483.
- [15] MARSINI M A, REIDER P J, SORENSEN E J. A concise and convergent synthesis of PA-824 [J]. *J Org Chem*, 2010, 75(21): 7479-7482.
- [16] 里德尔·R, 海尔迈耶·W, 斯彭斯·L, 等. 制备截短侧耳素的工艺: 中国, 103080083B [P]. 2016-03-02.
- [17] TOSHIKAKI A, HIDEKUNI Y, KENJI Y, *et al.* Cefiderocol (S-649266), A new siderophore cephalosporin exhibiting potent activities against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative pathogens including multi-drug resistant bacteria: Structure activity relationship [J]. *Eur J*

- Med Chem*, 2018, **155**: 847-868.
- [18] 松原文彦, 栗田贵教, 永松大树. 头孢菌素衍生物的盐、其结晶固体及其制造方法: 中国, 106795176A [P]. 2017-05-31.
- [19] 科亨·MP, 科尔曼·DT, 梁·SX, 等. 用作5-HT<sub>1F</sub>激动剂的吡啶酰基哌啶: 中国, 1642939A [P]. 2005-07-20.
- [20] CARNIAUX J F, CUMMINS J. Compositions and methods of synthesis of pyridinoylpiperidine 5-HT<sub>1F</sub> agonists: US, 8697876B2 [P]. 2014-01-15.
- [21] 贝尔·I M, 弗拉利·M E, 加利基奥·S N, 等. 哌啶酮羧酰胺氮杂茛菪满GPR受体拮抗剂: 中国, 103328478B [P]. 2015-10-07.
- [22] 吴范宏, 窦清玉, 蔡凡平, 等. 抗肝吸虫药三氯苯达唑的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2001, **32** (9): 396-398.
- [23] MACNEVIN C J, ATIF F, SAYEED I, *et al.* Development and screening of water-soluble analogues of progesterone and allopregnanolone in models of brain injury [J]. *J Med Chem*, 2009, **52** (19): 6012-6023.
- [24] CHOI Y M, KIM M W. Process of preparing O-carbamoyl compounds in the presence of active amine group: US, 20050080268 [P]. 2005-04-14.
- [25] 陈敏华, 张炎峰, 刁小娟, 等. R228060盐酸盐的晶型及其制备方法和用途: WO, 2018133703 [P]. 2018-07-26.
- [26] PAN S F, GRAY N S, GAO W Q, *et al.* Discovery of BAF312(siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, **4** (3): 333-337.
- [27] KANDULA M, PRADESH A. Composition and methods for the treatment of familial amyloid polyneuropathy: US, 9499527B2 [P]. 2016-11-22.
- [28] 王 欢, 李 亮, 王晓奎, 等. 盐酸替洛利生的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45** (3): 205-206.
- [29] 阿连·A D, 加延斯·J, 默罕默德·M E F, 等. 制备(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺及其固态形式的方法: 中国, 108368121A [P]. 2018-08-03.
- [30] JÖRG M, SHONBERG J, MAK F S, *et al.* Novel adenosine A<sub>2A</sub> receptor ligands: A synthetic, functional and computational investigation of selected literature adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonists for extending into extracellular space [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23** (11): 3427-3433.
- [31] 多米尼克·沙尔莫, 杰弗里·W·雅各布斯, 迈克尔·罗伯特·利德贝特, 等. 用于治疗与体液滞留或盐超负荷有关的病症和胃肠道病症化合物和方法: 中国, 103819403B [P]. 2017-01-04.
- [32] THIBAUD B, LAURENCE D, CATHERINE S, *et al.* Novel ligands that modulate RAR receptors, and use thereof in human medicine and in cosmetics: WO, 2006066978 A [P]. 2006-06-29.
- [33] 阿贝拉·A R, 阿尔卡乔·T, 安德森 C, 等. 囊性纤维化跨膜传导调控剂的调节剂、药物组合物、治疗方法和制备所述调节剂的方法: 中国, 110267948A [P]. 2019-09-20.
- [34] 崔溶文, 金春佶, 姜荣仙, 等. 神经治疗吡咯化合物: 中国, 101228138B [P]. 2012-11-21.
- [35] METCALF B, CHUANG C, DUFU K, *et al.* Discovery of GBT440, an orally bioavailable R-state stabilizer of sickle cell hemoglobin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, **8** (3): 321-326.
- [36] 寺内太郎, 竹村鲇美, 土幸隆司, 等. 环丙烷化合物: 中国, 103153963A [P]. 2013-06-12.
- [37] LI P, ZHANG Q, ROBICHAUD A J, *et al.* Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders [J]. *J Med Chem*, 2014, **57** (6): 2670-2682.
- [38] MAISONIAL-BESSET A, SERRE A, OUADI A, *et al.* Base/cryptand/metal-free automated nucleophilic radiofluorination of [<sup>18</sup>F]FDOPA from iodonium salts: importance of hydrogen carbonate counterion [J]. *Eur J Org Chem*, 2018, **2018** (48): 7058-7065.
- [39] 易江华. 弱酸性艳蓝G合成工艺改进[J]. 染料与染色, 2010, **47** (1): 21-22.