

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255
CN 31-1243/R
ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 全国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 华东地区优秀期刊

本期导读：

渗透泵片剂的新型热塑包衣技术 I. 制备工艺的开发

袁春平，侯惠民，钱明英，张慧平，罗春林，王正方

2018年美国FDA批准上市的新药简介

吕训磊，林快乐，郭琳琳，周伟澄



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

1

2019年1月

第50卷

Vol.50 No.1

ISSN 1001-8255

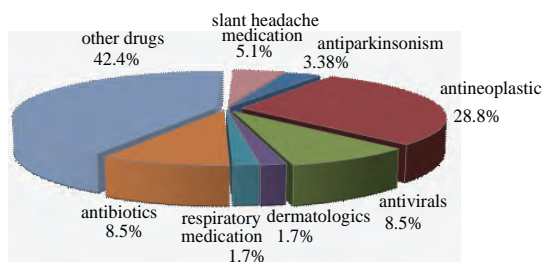


9 771001 825190

0 1 >

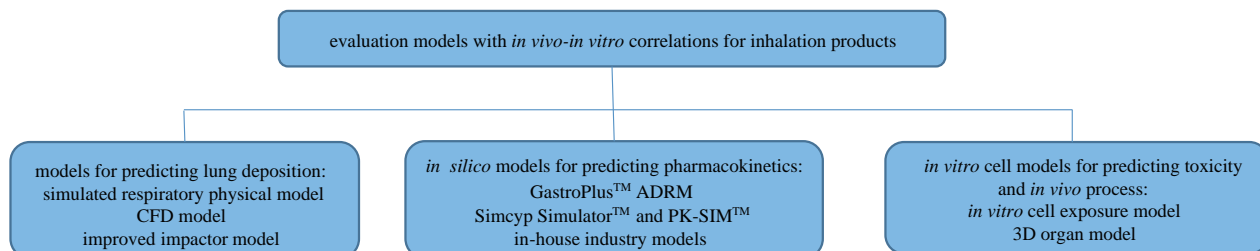
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1 2018 年美国 FDA 批准上市的新药简介·····吕训磊, 林快乐, 郭琳琳, 周伟澄*
 Overviews of the New Drug in 2018 Approved by U.S.FDA·····
 ······LÜ X L, LIN K L, GUO L L, ZHOU W C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.001

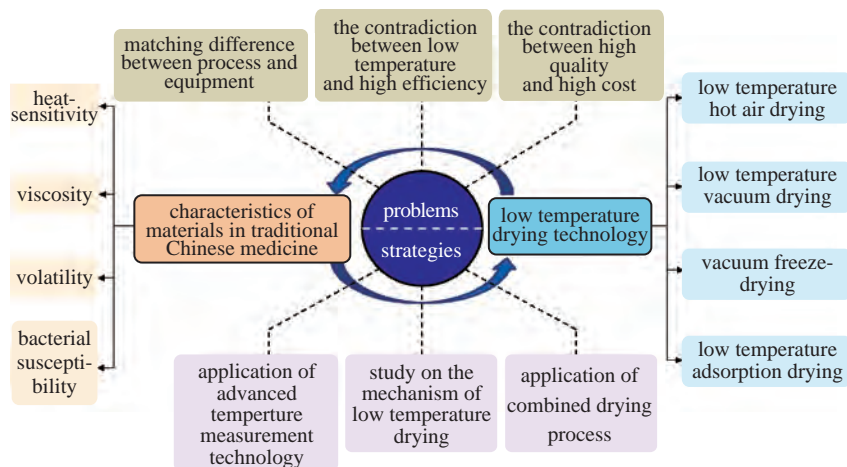


The U.S. Food and Administration (FDA) approved 59 new drugs into the market in 2018, including 42 chemical small molecules and 17 biological products. The above diagram shows the classification according to indications.

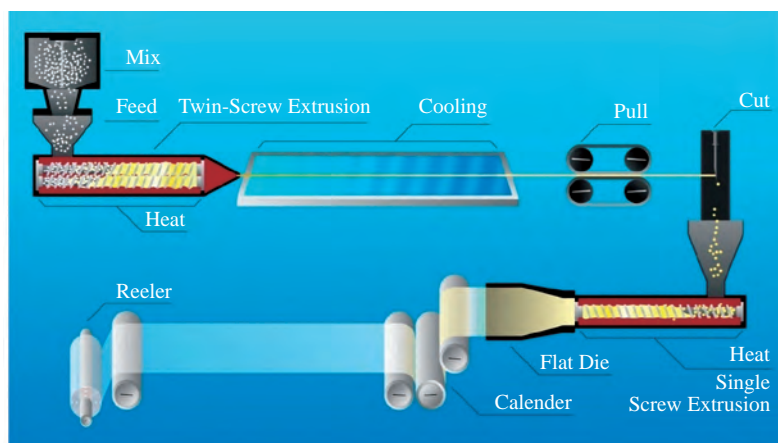
- 34 吸入制剂体外相关性评价模型的概述·····胡 玥, 盛云华, 唐黎明, 陈 刚, 陈桂良*
 An Overview on Evaluation Models with *in vivo-in vitro* Correlations for Inhalation Products
 ······HU Y, SHENG Y H, TANG L M, CHEN G, CHEN G L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.002



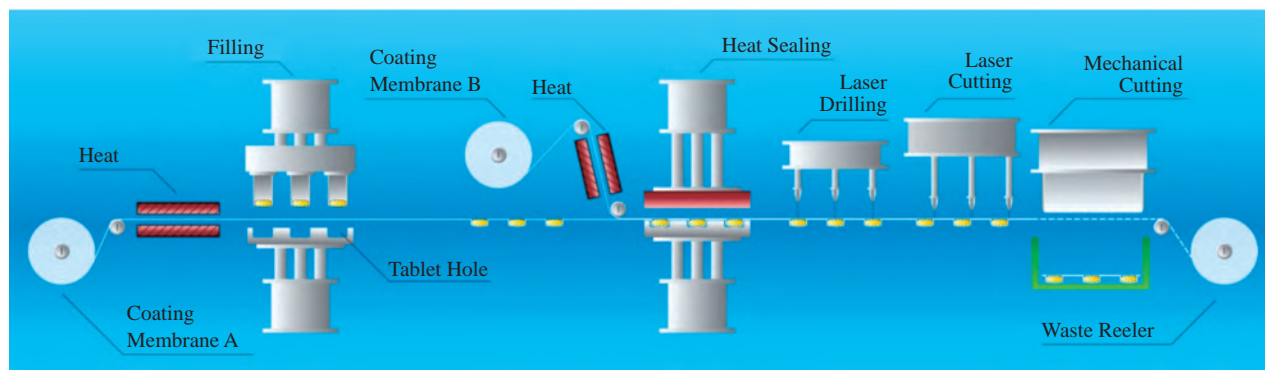
- 42 低温干燥技术在中药领域的应用现状与展望···王学成, 伍振峰*, 李远辉, 熊耀坤, 杨 明
 Application Status and Prospect of Low Temperature Drying Technology in Traditional Chinese
 Medicine·····WANG X C, WU Z F*, LI Y H, XIONG Y K, YANG M
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.003



- 48 渗透泵片剂的新型热塑包衣技术 I .制备工艺的开发.....袁春平, 侯惠民*, 钱明英, 张惠平, 罗春林, 王正方
A New Thermoplastic Coating for Osmotic Pump Tablets I . Development of Preparation Process
.....YUAN C P, HOU H M*, QIAN M Y, ZHANG H P, LUO C L, WANG Z F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.004

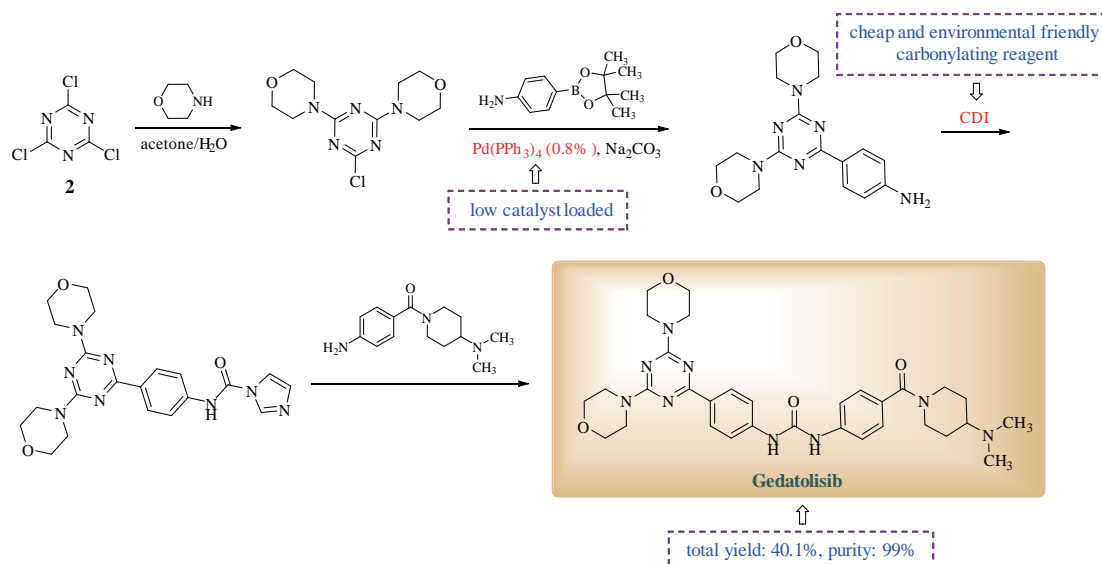


Schematic Illustration of the H Membrane Preparation by the Process of Hot Melt Extrusion of Membrane

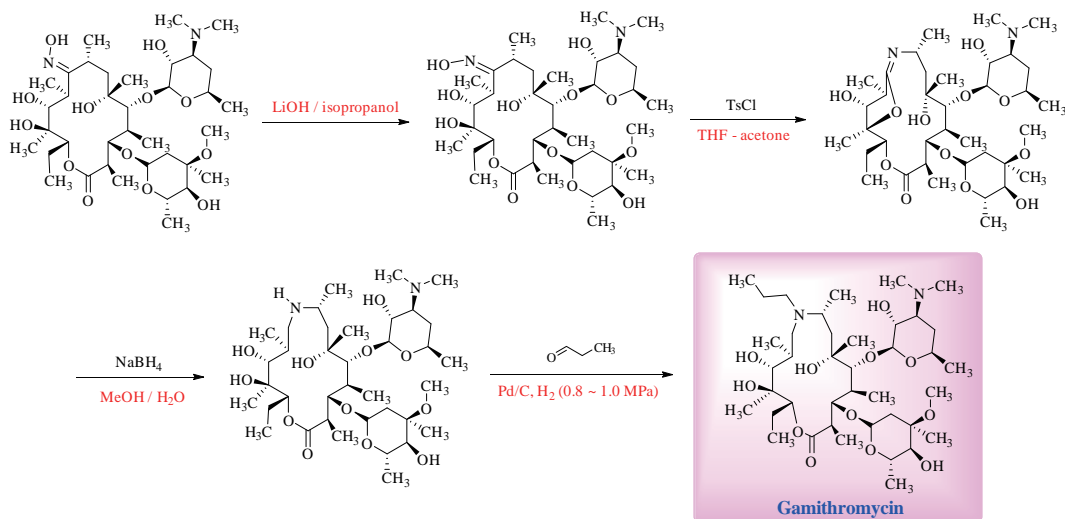


Schematic Illustration of Thermoplastic Coating

- 59 Gedatolisib 的合成.....李述敏, 武婷婷, 王兴兰, 张吉泉, 汤磊*
Synthesis of Gedatolisib.....LI S M, WU T T, WANG X L, ZHANG J Q, TANG L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.005

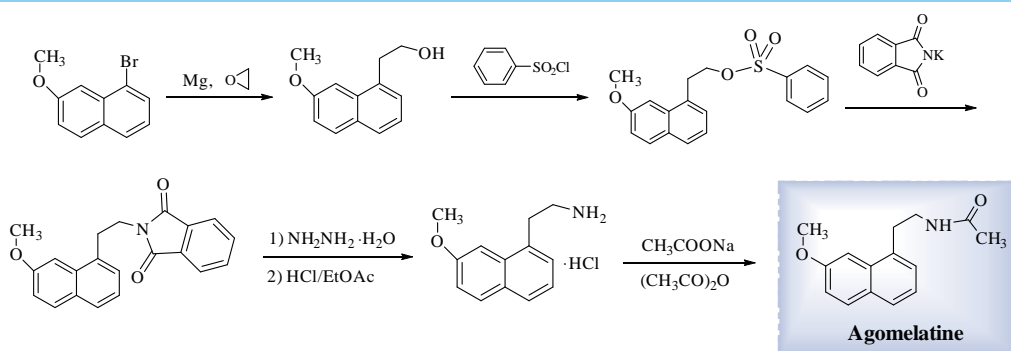


63 加米霉素合成工艺优化.....侯 林, 张晓会, 张 聪, 李向阳
 Synthesis Improvement of Gamithromycin.....*HOU L, ZHANG X H, ZHANG C, LI X Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.006



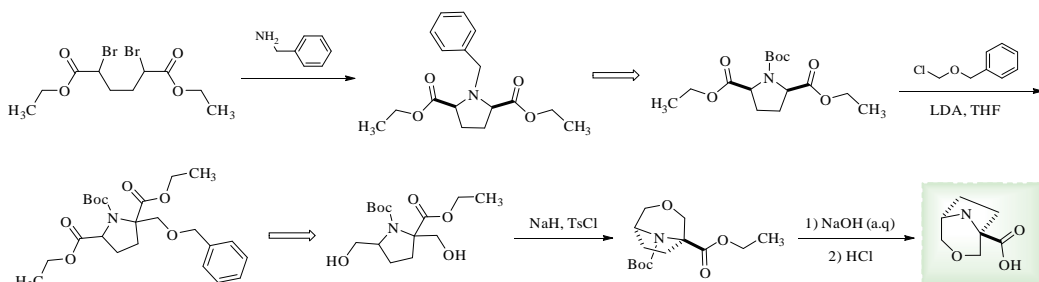
Gamithromycin was prepared with a purity of 99.6% and an overall yield of 30.7%.
 All the intermediates can be refined by recrystallization, which make it easy for quality control.

67 阿戈美拉汀的合成.....陈道鹏, 马彦琴, 杨相平, 陈 亮, 张桂森*
 Synthesis of Agomelatine.....*CHEN D P, MA Y Q, YANG X P, CHEN L, ZHANG G S**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.007



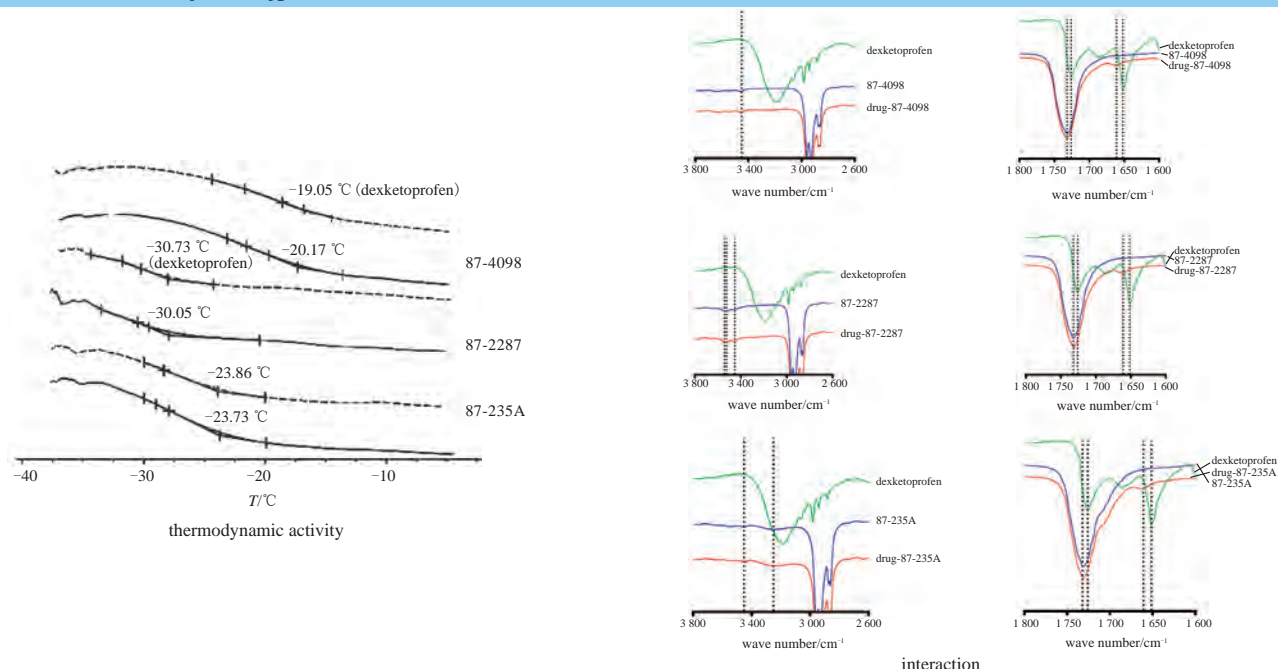
The process has the advantages of short route, simple operation and no need of special conditions such as high temperature and high pressure, and it has been applied in large-scale production with a total yield of 43.5%. In addition, it has been patented and authorized in 2008.

71 (±)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-5-羧酸的合成.....吴国龙, 寇步雨, 刘海侠, 傅 磊*
 Synthesis of (±)-3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane-5-carboxylic Acid.....
*WU G L, KOU B Y, LIU H X, FU L**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.008

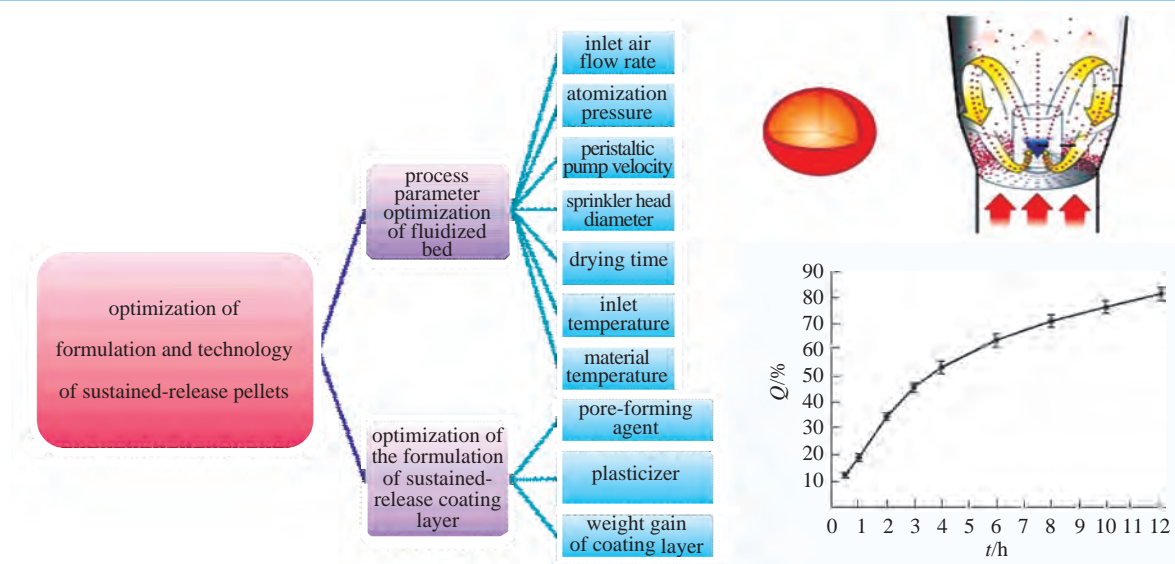


The synthesis strategy of 2,2,5-trisubstituted pyrrolidine was changed. 2,5-Disubstituted pyrrolidine was constructed firstly, then 2,2,5-trisubstituted pyrrolidine was synthesized by C-alkylation.
 The synthetic route was reduced from 14 to 9 steps, and the total yield was increased from 1.28% to 2.87%.

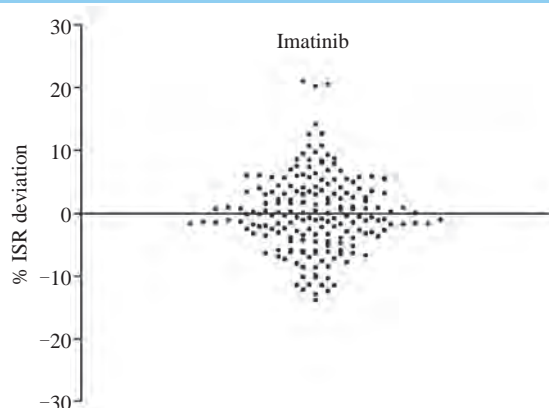
- 76 不同类型丙烯酸酯压敏胶中右旋酮洛芬的体内外释药行为研究及原因探究.....童想柳, 杨雅丽, 林国钡, 武余波, 罗华菲*
Investigation on Dexketoprofen Release *in vitro* and *in vivo* from Different Kinds of Acrylate Pressure Sensitive Adhesives and Cause Analysis.....
.....TONG X L, YANG Y L, LIN G B, WU Y B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.009



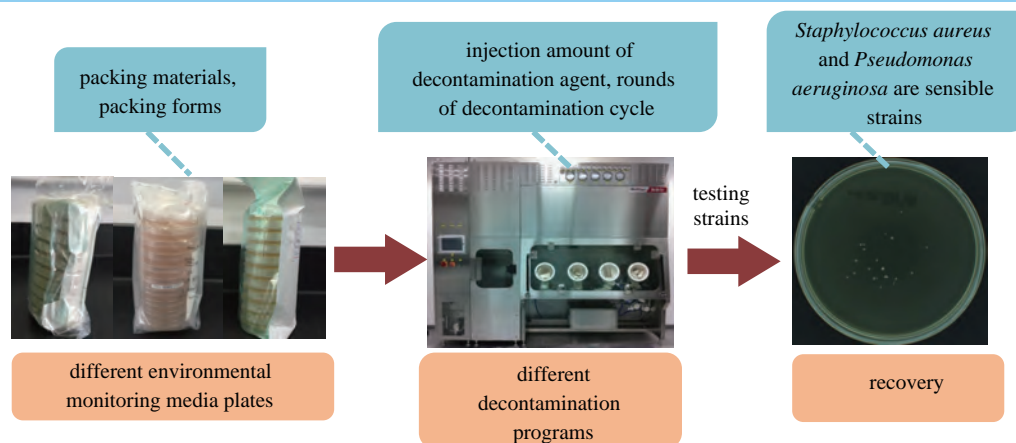
- 84 溴吡斯的明包衣缓释微丸的研制.....汪 少, 杨恒博, 袁 婷, 晏 祺, 高秀容*
Preparation of Pyridostigmine Bromide Coated Sustained-release Pellets.....
.....WANG S, YANG H B, YUAN T, YAN Q, GAO X R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.010



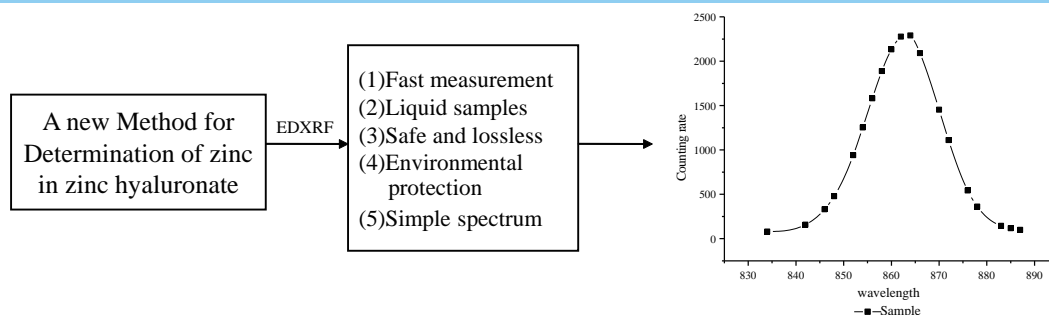
- 93 LC-MS/MS 生物样品分析方法的应用与评价……葛庆华, 康修远, 马欢, 周臻, 方百欢
Application and Evaluation of Some Validated LC-MS/MS Bioanalytical Methods Used in Routine Sample Analysis……GE Q H, KANG X Y, MA H, ZHOU Z, FANG B H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.011



- 99 隔离系统环境监测平皿微生物试验回收率影响因素……潘伟婧, 厉高懿, 林梅, 张玫, 彭兴盛*
Influence Factors on Microbial Recovery of Environmental Monitoring Media Plates Used in Isolator Systems……PAN W J, LI G M, LIN M, ZHANG M, PENG X S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.012



- 104 能量色散 X 荧光光谱法测定透明质酸锌中的锌含量……邹雯, 张军东, 史先肖, 戚雪勇*
Determination of Zinc in Zinc Hyaluronate by Energy Dispersive X-ray Fluorescence Spectroscopy Method……ZOU W, ZHANG J D, SHI X X, QI X Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.013



- 108** 基于层次分析法的原料药质量评价模型建立.....杜 爽, 梁 毅*
Establishment of Drug Substance Evaluation Model Based on Analytic Hierarchy Process.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.014
- 113** 阈值效应: 研发投入的企业规模分析.....李 波, 孙利华*
Threshold Effect: Analysis of R&D Investment Relative to the Scale of Enterprise.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.015
- 118** 药品 GMP 跟踪检查与认证检查缺陷对比.....陆仕华, 韦莹莹, 李 杉, 韦广辉*
Comparison Defects between Tracking Inspection and Certification Inspection of the GMP (2010)
in Pharmaceutical Enterprises.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.016
- 122** 基于大数据分析的药械质控综合监管信息系统设计.....
.....田建军, 申月波, 焦雄飞, 王 亮, 韩凤田
The Design of Comprehensive Supervision and Quality Control Information System for Medical
Products Based on Large Data Analysis.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.017
- 125** 药品产业链供需协作共享服务模式研究.....王 振, 冯 艾, 冯变玲*
Supply and Demand Collaborative Sharing Service Mode for Pharmaceutical Industry Chain.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.018
- 129** 基于利益相关者视角的医药企业药品安全责任研究.....韩 冬, 赵迎欢, 田丽娟*
Pharmaceutical Safety Responsibility of Pharmaceutical Enterprises from the Stakeholder Perspective
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.019

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》第15届编委会圆满召开(封二)

《中国医药工业杂志》栏目内容和要求(135)

《中国医药工业杂志》征稿简则(136)

广告索引(112)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第1期 1月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.1 January 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*138*zh*P*20.00* *19*2019-01

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志 (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

专论 Perspectives

2018 年美国 FDA 批准上市的新药简介

吕训磊¹, 林快乐¹, 郭琳琳², 周伟澄^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院, 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. 中国医药工业信息中心, 上海 200040)

摘要: 2018 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市新药 59 个, 其中化学小分子 42 个、生物制品 17 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(2019)01-0001-33

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.001

Overviews of the New Drug in 2018 Approved by U.S.FDA

LÜ Xunlei¹, LIN Kuaile¹, GUO Linlin², 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 Center, Shanghai 200040)

ABSTRACT: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved 59 new drugs into the market in 2018, including 42 chemical small molecules and 17 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: 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, 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, 上海交通大学兼职教授。《中国医药工业杂志》总编辑。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52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174篇, 培养博士研究生(已毕业)21人, 硕士研究生33人。Tel: 021-20572198, E-mail: zhouweicheng58@163.com。

2018年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市新药59个,其中化学小分子42个(包含早已在中国上市的莫西菌素,2017年在欧洲和日本上市的巴瑞克替尼,2016年在欧洲上市的米加司他,2009年在欧洲上市的磷酸阿米吡啉和普卡必利,2015年在日本上市的鲁索曲波帕,2007年在欧洲及2012年在日本上市的司替戊醇,上世纪90年代在欧洲上市的戒毒药盐酸洛非西定和 fish oil triglycerides),生物制品17个^[1],多于2017年的46个^[2]。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 阿帕鲁胺(apalutamide, 1)

化学名:4-[7-(6-氰基-5-三氟甲基吡啶-3-基)-8-氧代-6-硫代-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。

研发公司:Janssen Biotech 公司。

化合物专利:US 9388159B2(2007年3月27日)。

上市时间:2018年2月14日在美国上市,商品名 Erleada。

适应证:用于治疗非转移性去势抵抗前列腺癌。

作用机制:本品是一种雄激素受体(AR)抑制剂,抑制雄激素与AR受体结合,阻止AR易位至细胞核以及雄激素受体介导的转录。

剂型与规格:片剂,60 mg。

不良反应:疲劳,高血压,皮疹,腹泻,恶心,体重下降,关节痛,跌倒,热潮红,食欲不振,骨

折和外周水肿。

合成路线:见图1^[3]。

1.1.2 Binimetinib (2)

化学名:1-甲基-5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺。

研发公司:Array Biopharma Inc.。

化合物专利:US 7777050B2(2003年3月13日)。

上市时间:2018年6月27日在美国上市,商品名 Mektovi。

适应证:联合 encorafenib 用于 BRAF 基因 V600E 位点或 V600K 位点突变的不可切除或转移性黑素瘤患者的治疗。

作用机制:encorafenib 是一种 BRAF 激酶抑制剂,binimetinib 是一种丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂,而 MEK 是细胞外信号调节激酶(ERK)途径的上游调节剂,因此可以抑制 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路,并最终抑制肿瘤细胞的增殖、分化和转移。

剂型与规格:片剂,15 mg。

不良反应:疲劳,恶心,腹泻,呕吐和腹痛。

合成路线:见图2^[4]。

1.1.3 Encorafenib (3)

化学名:N-[(2S)-1-[[4-[3-[5-氯-2-氟-3-(甲磺酰胺基)苯基]-1-异丙基-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]丙-2-基]氨基甲酸甲酯。

研发公司:Array Biopharma Inc.。

化合物专利:US 8946250B2(2009年7月23日)。

上市时间:2018年6月27日在美国上市,商品名 Braftovi。

适应证:用于联合 binimetinib 对 BRAF 基因的 V600E 位点或 V600K 位点突变的不可切除或转移性黑素瘤患者的治疗。

作用机制:可以抑制 BRAF 激酶,通过抑制 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路,最终抑制肿瘤细胞的增殖、分化和转移。

剂型与规格:胶囊剂,50 和 70 mg。

收稿日期:2018-12-12

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:周伟澄(1958—),男,研究员,博士生导师,从事药物化学研究。

Tel: 021-20572198

E-mail: zhouweicheng58@163.com

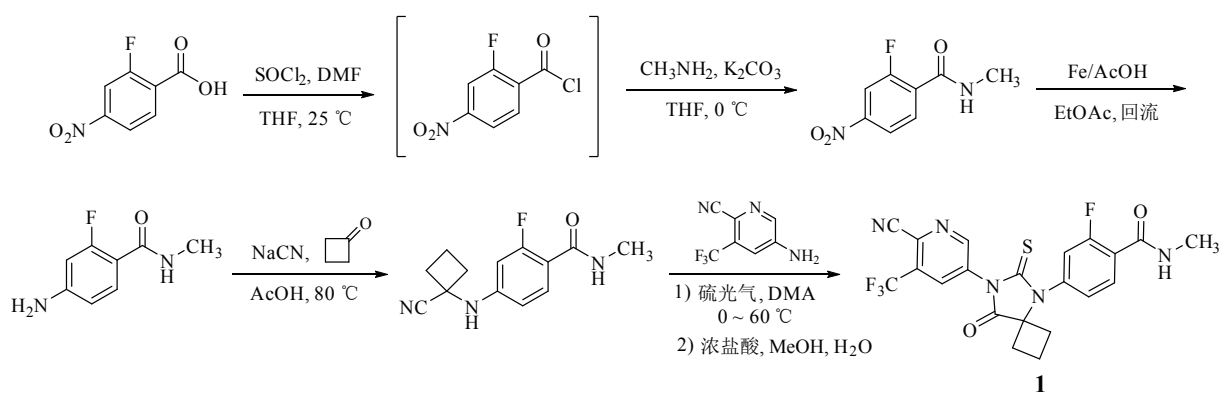


图 1 1 的合成路线
Fig.1 Synthetic Route of 1

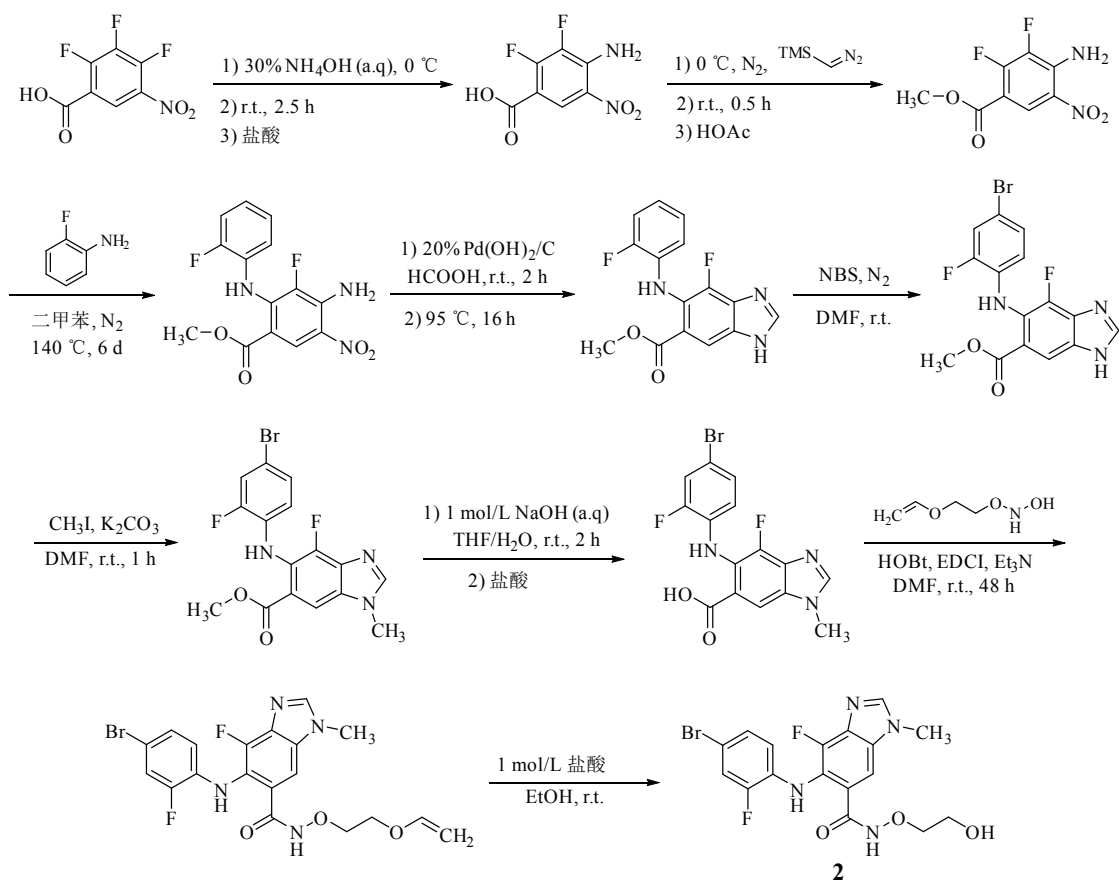


图 2 2 的合成路线
Fig.2 Synthetic Route of 2

不良反应：疲劳，恶心，呕吐，腹痛和关节痛。

合成路线：见图 3^[5]。

1.1.4 Ivosidenib(4)

化学名：(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-*N*-(5-氟吡啶-3-基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

研发公司：Agiros Pharms 公司。

化合物专利：US 9474779(2013 年 1 月 21 日)。

上市时间：2018 年 7 月 20 日在美国上市，商品名 Tibsovo。

适应证：用于存在易感异构柠檬酸脱氢酶-1 (IDH1) 突变的复发性或难治性急性髓系白血病 (AML) 成人患者的治疗。

作用机制：是一种靶向突变的 IDH1 抑制剂。

剂型与规格：片剂，250 mg。

不良反应：疲劳，白细胞增多，关节痛，腹泻，呼吸困难，水肿，恶心，黏膜炎，心电图 QT 期延长，皮疹，发热，咳嗽和便秘。

合成路线：见图 4^[6]。

1.1.5 Duvelisib(5)

化学名：(*S*)-3-[1-(9*H*-嘌呤-6-基氨基)乙基]-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2*H*)-酮一水合物。

研发公司：Verastem 公司。

化合物专利：US 9216982(2009 年 1 月 5 日)。

上市时间：2018 年 9 月 24 日在美国上市，商品名 Copiktra。

适应证：用于治疗已有至少两次既往疗程的成人复发或难治性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 及小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 的成年患者。也可用于之前接受过至少两次系统性治疗的复发性或难治性滤泡性淋巴瘤 (FL)。

作用机制：本品是一种磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂，主要通过抑制与 PI3K- δ 和 PI3K- γ 相关的信号通路来阻止相关肿瘤细胞的增殖和转移。

剂型与规格：胶囊剂，15 和 25 mg。

不良反应：腹泻或结肠炎，中性粒细胞减少，皮疹，疲劳，发热，咳嗽，恶心，上呼吸道感染，

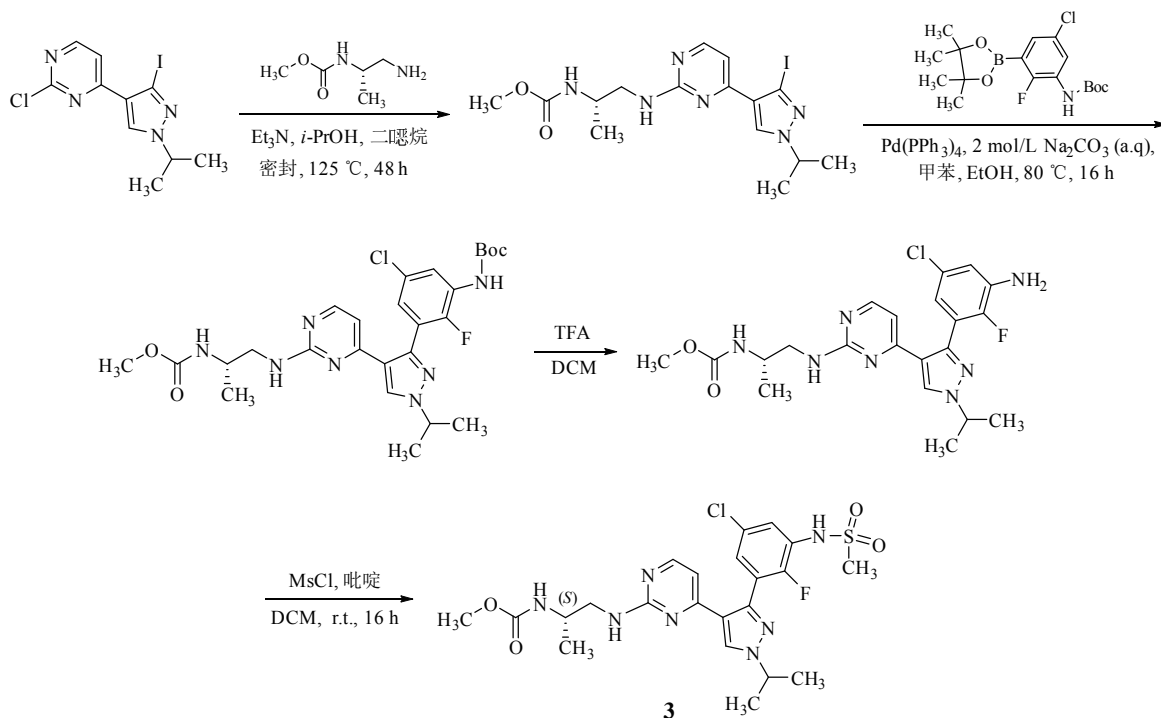


图 3 3 的合成路线

Fig.3 Synthetic Route of 3

肺炎, 肌肉骨骼疼痛和贫血。

合成路线: 见图 5^[7]。

1.1.6 Dacomitinib(6)

化学名: (2*E*)-*N*-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺一水合物。

研发公司: 辉瑞公司。

化合物专利: US 8623883 (2005 年 4 月 25 日)。

上市时间: 2018 年 9 月 27 日在美国上市, 商品名 Vizimpro。

适应证: 治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)。

作用机制: 本品是一种不可逆人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

剂型与规格: 片剂, 15、30 和 45 mg。

不良反应: 腹泻, 皮疹, 甲沟炎, 口腔炎, 食欲减退, 皮肤干燥, 体重减轻, 脱发, 咳嗽和瘙痒。

合成路线: 见图 6^[8-9]。

1.1.7 Talazoparib(7)

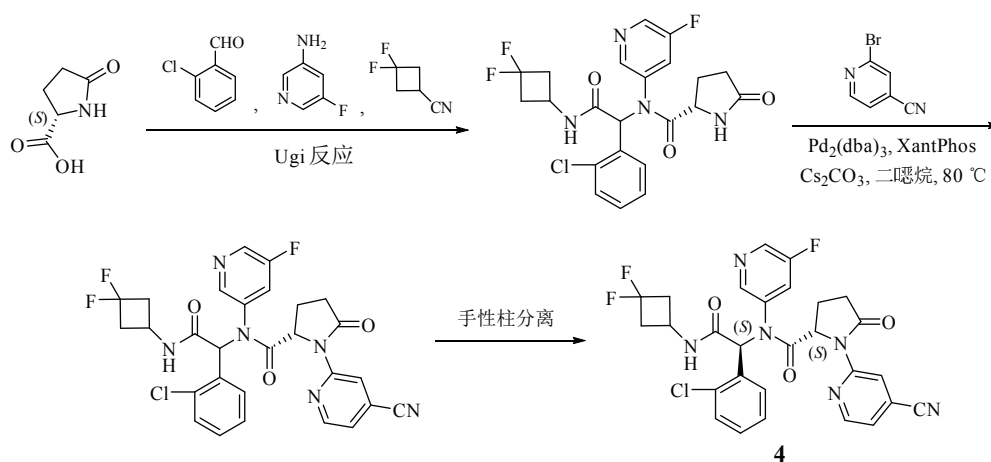


图 4 4 的合成路线

Fig.4 Synthetic Route of 4

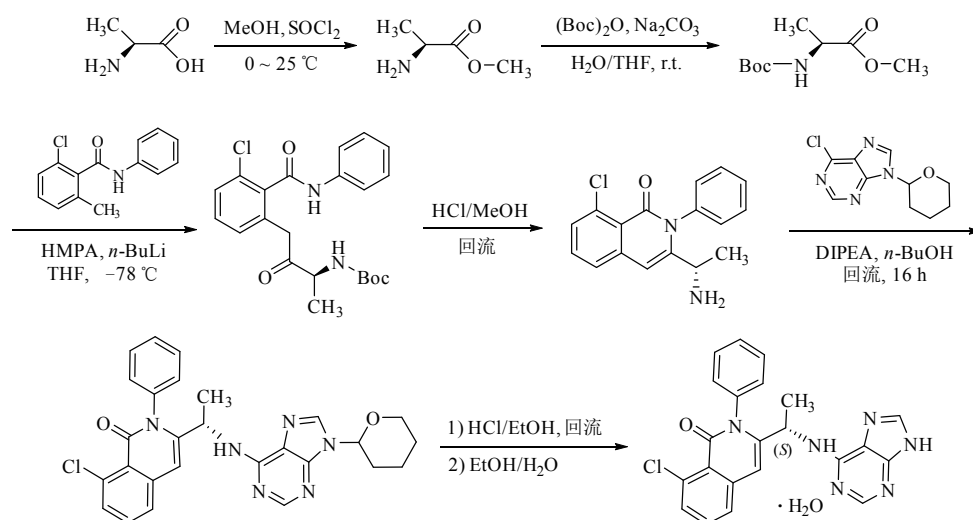


图 5 5 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of 5

化学名：(8*S*,9*R*)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-2,7,8,9-四氢-3*H*-吡啶并-[4,3,2-*de*] 酞嗪-3-酮对甲苯磺酸盐。

研发公司：辉瑞公司。

化合物专利：GB 2462361 (2009 年 7 月 27 日)。

上市时间：2018 年 10 月 16 日在美国上市，商品名 Talzena。

适应证：用于治疗患有有害或疑似有害生殖系乳腺癌易感基因 (BRCA) - 突变 (*gBRCAm*) 以及人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性局部晚期或转移性乳腺癌的成年患者。

作用机制：聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，0.25 和 1 mg。

不良反应：疲劳，贫血，恶心，中性粒细胞减少，头痛，血小板减少，呕吐，脱发，腹泻和食欲减退。

合成路线：见图 7^[10]。

1.1.8 Lorlatinib (8)

化学名：(10*R*)-7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧代-10,15,16,17-四氢-2*H*-4,8-亚甲桥吡唑-[4,3-*h*] [2,5,11] 苯并氧杂二氮杂环十四烷-3-甲腈。

研发公司：辉瑞公司。

化合物专利：WO 2013132376 (2013 年 2 月 20 日)。

上市时间：2018 年 11 月 2 日在美国上市，商品名 Lorbrena。

适应证：用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性转移性 NSCLC。

作用机制：ALK 抑制剂。

剂型与规格：片剂，25 和 100 mg。

不良反应：水肿，外周神经病变，认知损害，呼吸困难，疲劳，体质量增加，关节痛，情绪波动

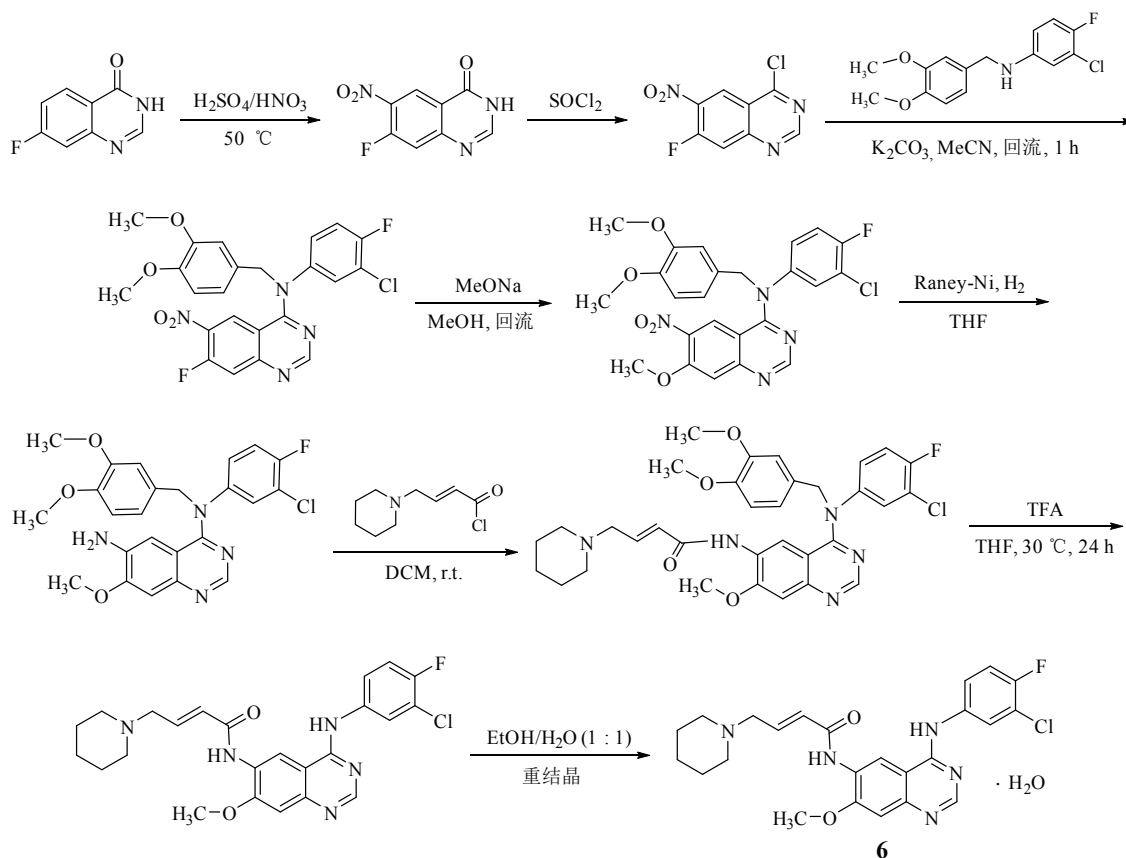


图 6 6 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of 6

和腹泻。

合成路线：见图 8^[11]。

1.1.9 Glasdegib (9)

化学名：1-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*- 苯并[*d*] 咪唑-2-基)-1-甲基哌啶-4-基]-3-(4-氰基苯基) 脲马来酸盐。

研发公司：辉瑞公司。

化合物专利：US 8431597(2008 年 6 月 16 日)。

上市时间：2018 年 11 月 21 日在美国上市，商品名 Daurismo。

适应证：联合低剂量阿糖胞苷用于治疗新诊断的 AML。

作用机制：通过结合并抑制 Smoothed 蛋白，抑制 Hedgehog 途径的信号传导。

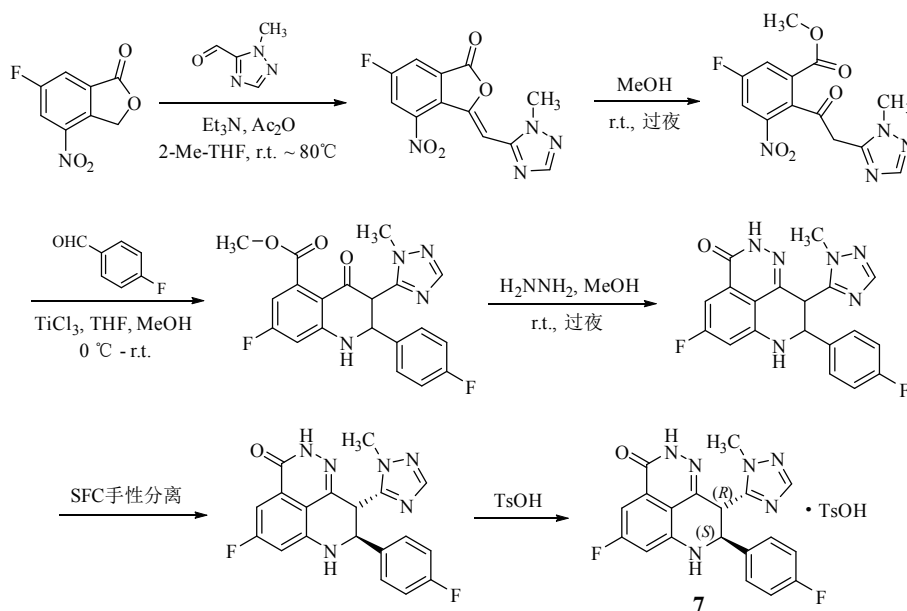


图 7 7 的合成路线
Fig.7 Synthetic Route of 7

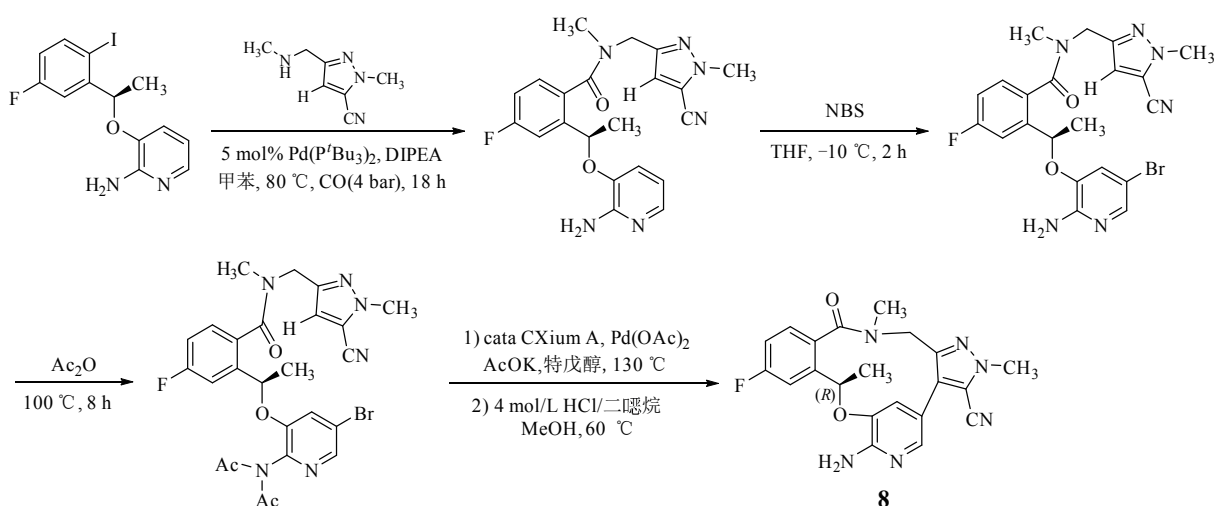


图 8 8 的合成路线
Fig.8 Synthetic Route of 8

剂型与规格：片剂，25 和 100 mg。

不良反应：贫血，疲劳，出血，发热性中性粒细胞减少症，肌肉骨骼疼痛，恶心，水肿，血小板减少，呼吸困难，食欲减退，味觉障碍，黏膜炎，便秘和皮疹。

合成路线：见图 9^[12]。

1.1.10 Larotrectinib (10)

化学名：(3*S*)-*N*-[5-[(2*R*)-2-(2,5-二氟苯基)-1-吡咯烷基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基]-3-羟基-1-吡咯烷甲酰胺硫酸盐。

研发公司：Loxo Oncology 公司。

化合物专利：WO 2010048314 (2009 年 10 月 21 日)。

上市时间：2018 年 11 月 26 日在美国上市，商品名 Vitrakvi。

适应证：用于治疗具有神经营养性受体酪氨酸激酶 (NTRK) 基因融合，且没有已知的获得性抗性突变所产生的实体瘤的成人及儿童患者。

作用机制：是原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 抑制剂，可以高度特异性抑制 TRKA、TRKB 和 TRKC 三种蛋白，对带有 TRK 融合变异的肿瘤患者发挥作用。

剂型与规格：胶囊剂，25 和 100 mg。

不良反应：疲劳，恶心，头晕，呕吐，AST 升高，咳嗽，ALT 升高，便秘和腹泻。

合成路线：见图 10^[13]。

1.1.11 Gilteritinib (11)

化学名：6-乙基-3-[[3-甲氧基-4-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基]苯基]氨基]-5-[(四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基]-2-吡嗪甲酰胺富马酸盐

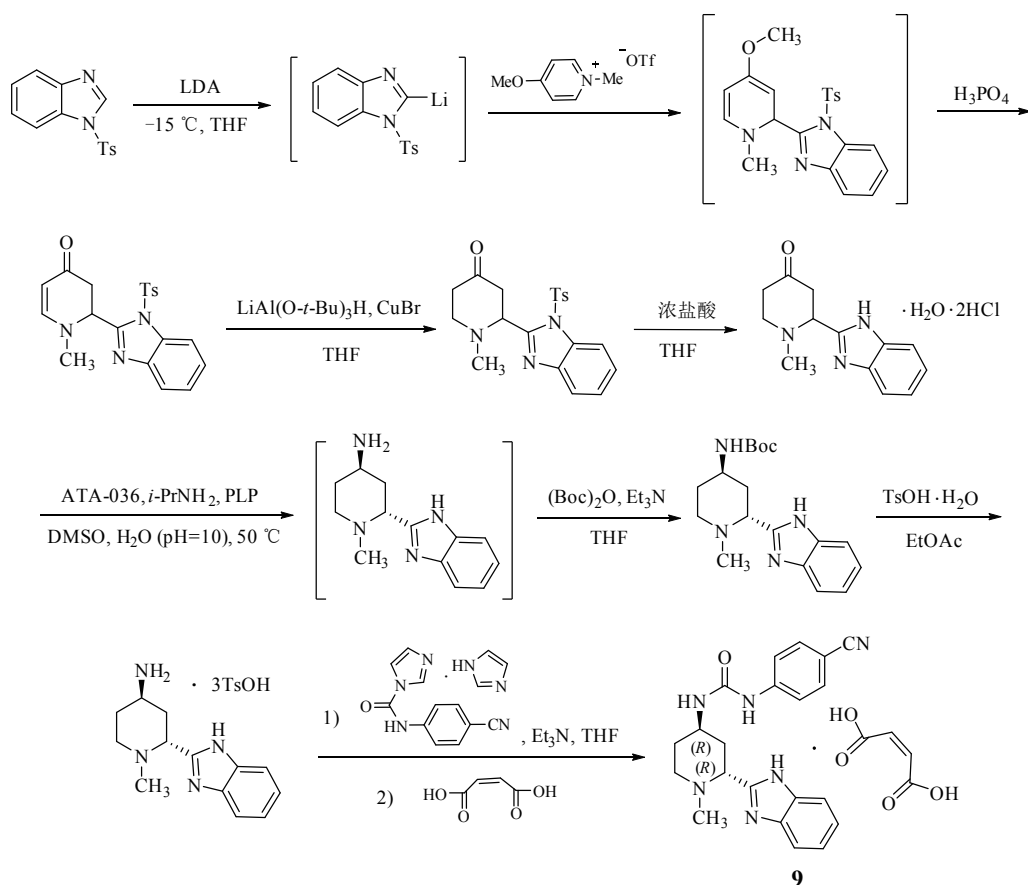


图 9 9 的合成路线

Fig.9 Synthetic Route of 9

(2 : 1)。

研发公司：安斯泰来公司。

化合物专利：JP 5364159B2(2010年5月6日)。

上市时间：2018年11月28日在美国上市，商品名 Xospata。

适应证：用于治疗 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 突变的复发性或难治性 AML 的成人患者。

作用机制：FLT3 抑制剂。

剂型与规格：片剂，40 mg。

不良反应：肌痛 / 关节痛，转氨酶增加，疲劳 / 不适，发烧，非感染性腹泻，呼吸困难，水肿，皮疹，肺炎，恶心，口腔炎，咳嗽，头痛，低血压，头晕和呕吐。

合成路线：见图 11^[14]。

1.1.12 Lutetium dotatate Lu-177(12)

化学名：镧 (Lu177) -N-[(4,7,10- 三羧甲基 -1,4,7,10- 四氮杂环十二烷 -1- 基) 乙酰基]-D- 苯丙氨酸 -L- 半胱氨酸 -L- 酪氨酸 -D- 色氨酸 -L- 赖氨酸 -L- 苏氨酸 -L- 半胱氨酸 -L- 苏氨酸 - 环 (2-7) 二硫化物。

研发公司：Advanced Accelerator Applications

公司。

上市时间：2018年1月26日在美国上市，商品名 Lutathera。

适应证：用于患有胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 (GEP-NET) 的成人患者的治疗。

作用机制：与表达生长抑素受体的肿瘤细胞结合。

剂型与规格：注射剂，10 mCi : 1 ml。

不良反应：淋巴细胞减少，肝脏中部分转氨酶升高 (GGT/ALT/AST)，呕吐，恶心，血糖升高和低血钾。

化学结构：本品是一种放射性元素标记的生长抑素类似物，属于多肽类药物。结构见图 12。

1.2 抗菌药

1.2.1 Plazomicin (13)

化学名：(2R,3R,4R,5R)-2-[(1S,2S,3R,4S,6R)-4-氨基 -6-[(2S)-4-氨基 -2-羟基丁酰胺基]-3-[(2S,3R)-3-氨基 -6-[(2-羟基乙胺基) 甲基]-3,4-二氢 -2H- 吡喃 -2-基氧基]-2-羟基环己基氧基]-5-甲基 -4-甲胺基 - 四氢 -2H- 吡喃 -3,5- 二醇硫酸盐 (1 : 2.5)。

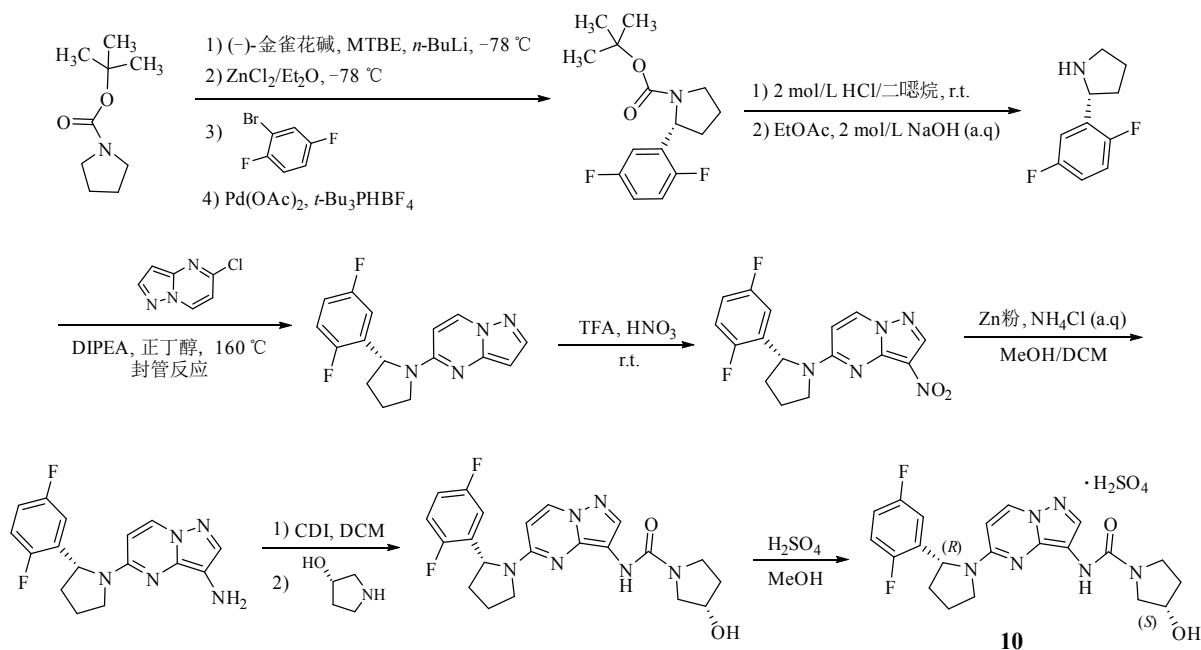


图 10 10 的合成路线
Fig.10 Synthetic Route of 10

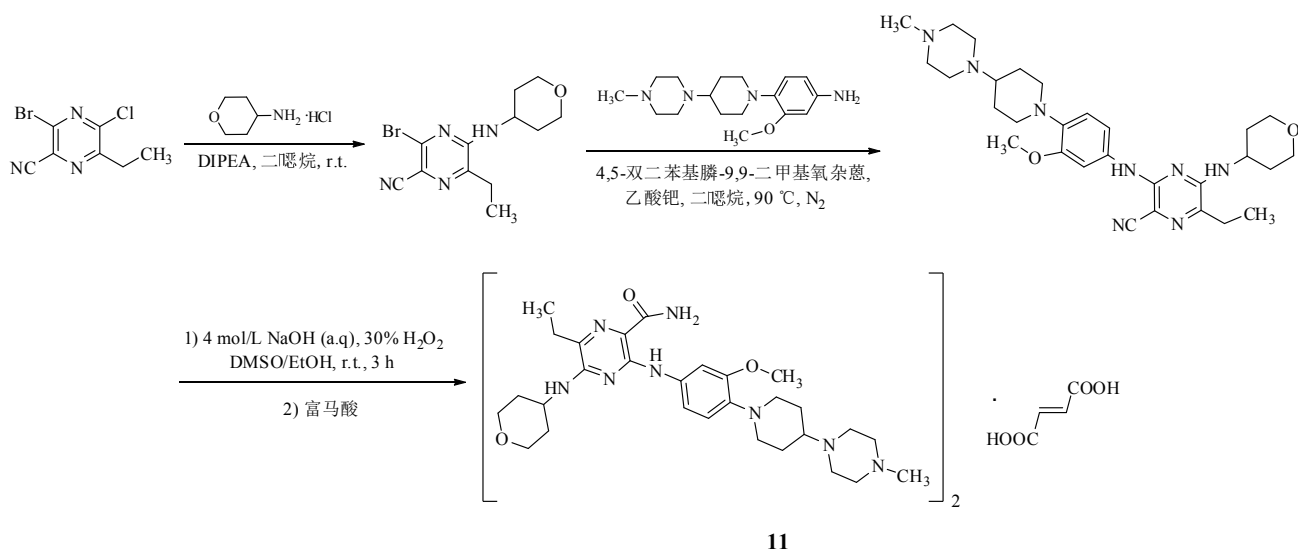


图 11 11 的合成路线

Fig.11 Synthetic Route of 11

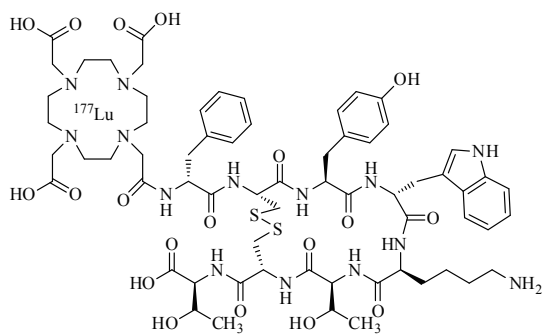


图 12 12 的化学结构

Fig.12 Structure of 12

研发公司：Achaogen 公司。

化合物专利：US 8822424B2 (2008 年 11 月 28 日)。

上市时间：2018 年 6 月 25 日在美国上市，商品名 Zemdri。

适应证：用于治疗成人复杂性尿路感染 (cUTI)。

作用机制：本品是一种氨基糖苷类抗菌药，通过与细菌 30S 核糖体亚基结合，从而抑制细菌蛋白质合成。

剂型与规格：注射剂，500 mg：10 ml。

不良反应：肾功能下降，腹泻，高血压，头痛，恶心，呕吐和低血压。

合成路线：见图 13^[15]。

1.2.2 Eravacycline (14)

化学名：[(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-(二甲氨基)-7-氟-3,10,12,12*a*-四羟基-1,11-二氧化-9-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基]-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-八氢四苯-2-甲酰胺]二盐酸盐。

研发公司：Tetraphase Pharms 公司。

化合物专利：EP 0582789(1993 年 12 月 5 日)。

上市时间：2018 年 8 月 27 日在美国上市，商品名 Xerava。

适应证：属于四环素类抗菌药，适用于治疗 18 岁及以上患者的复杂腹腔内感染。

作用机制：与 30S 核糖亚基结合，从而防止了氨基酸残基在延长肽链中的结合，破坏细菌蛋白的合成。

剂型与规格：粉针剂，50 mg。

不良反应：输液部位反应，恶心和呕吐。

合成路线：见图 14^[16]。

1.2.3 Sarecycline (15)

化学名：(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4-二甲氨基-3,10,12,12*a*-四羟基-7-[[甲氧基(甲基)氨基]甲基]-1,11-二氧化-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-八氢四苯-2-甲酰胺盐酸盐。



Fig.13 Synthetic Route of **13**



图 14 14 的合成路线

Fig.14 Synthetic Route of **14**

研发公司：艾尔建公司。

化合物专利：US 8513223 (2006 年 12 月 21 日)。

上市时间：2018 年 10 月 1 日在美国上市，商品名 Seysara。

适应证：用于治疗 9 岁及以上患者的中至重度寻常痤疮。

作用机制：尚不清楚。

剂型与规格：片剂，60、100 和 150 mg。

不良反应：恶心。

合成路线：见图 15^[17]。

1.2.4 Omadacycline (16)

化学名：(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-二(二甲氨基)-9-(2,2-二甲基丙胺基甲基)-3,10,12,12*a*-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-八氢四苯-2-甲酰胺对甲苯磺酸盐。

研发公司：Paratek Pharms 公司。

化合物专利：WO 2003075857 (2003 年 3 月 10 日)。

上市时间：2018 年 10 月 3 日在美国上市，商品名 Nuzyra。

适应证：用于由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感菌株)、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体引起的社区获得性细菌性肺炎(CABP)成人患者的治疗。

作用机制：与细菌 30S 核糖体亚基结合并阻断其蛋白质合成。

剂型与规格：片剂，150 mg。

不良反应：恶心，呕吐，输液部位反应，丙氨酸氨基转移酶升高，门冬氨酸氨基转移酶升高， γ -谷氨酰转移酶升高，高血压，头痛，腹泻，失眠和便秘。

合成路线：见图 16^[18]。

1.2.5 利福霉素 (rifamycin, 17)

化学名：(12*Z*,14*E*,24*E*)-(2*S*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*)-21-(乙酰氧基)-6,9,17,19-四羟基-23-甲氧基-2,4,12,16,18,20,22-七甲基-1,11-二氧化-1,2-二氢-2,7-(环氧十五烷[1,11,13]三烯基)-萘[2,1-*b*]呋喃-5-酚钠盐。

研发公司：Cosmo Technologies 公司。

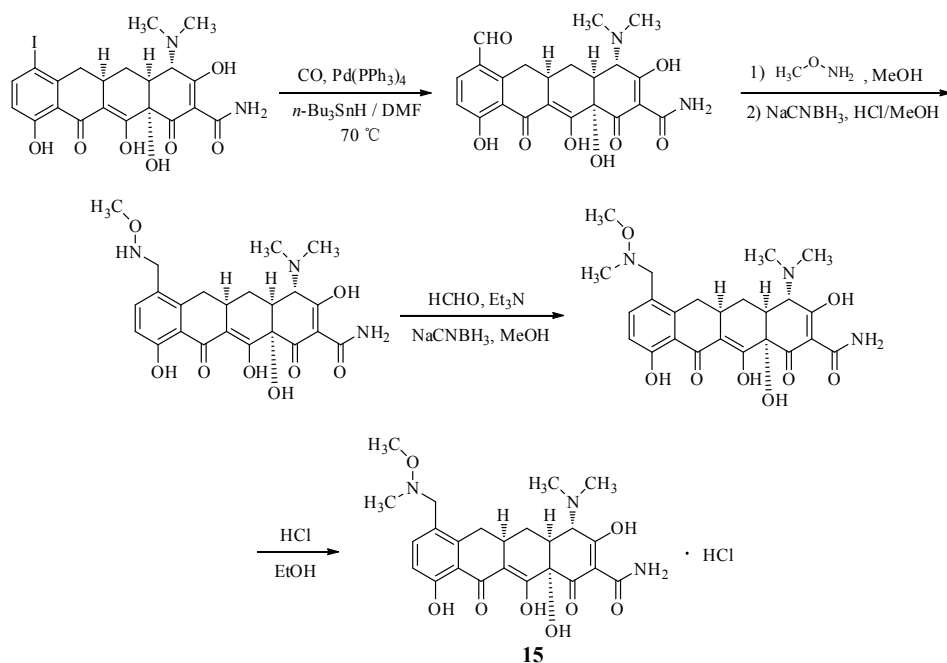


图 15 15 的合成路线

Fig.15 Synthetic Route of 15

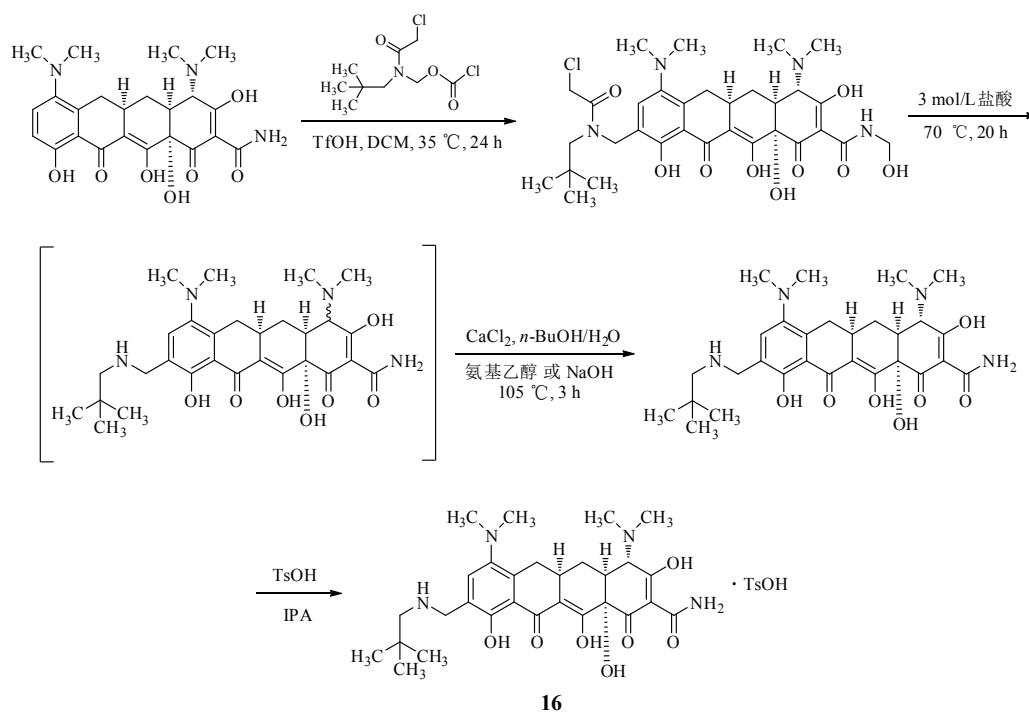


图 16 16 的合成路线
Fig.16 Synthetic Route of 16

上市时间：本品最早于上世纪 60 年代就已在临床用于治疗肺结核。2018 年 11 月 16 日在美国上市，商品名 Aemcolo。

适应证：用于治疗由非入侵性大肠杆菌引起的成人旅行者腹泻。

作用机制：其分子结构与磷酸烯醇丙酮酸相似，因此可与细菌竞争同一转移酶，使细菌细胞壁的合成受到抑制而导致细菌死亡。

剂型与规格：片剂，194 mg。

不良反应：头疼和便秘。

化学结构：本品是采用生物发酵半合成，结构见图 17。

1.3 抗病毒药

1.3.1 恩曲他滨 / 替诺福韦艾拉酚胺 / bictegravir sodium (18)

研发公司：吉利德公司。

化合物专利：WO 2014100323 (2013 年 12 月 19 日)。

上市时间：2018 年 2 月 7 日在美国上市，商品

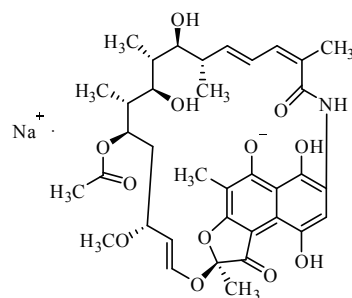


图 17 利福霉素的结构式
Fig.17 Structure of Rifamycin

名 Biktarvy。

适应证：用于治疗无抗逆转录病毒史的 1 型艾滋病 (HIV-1) 成人患者，也可用于无治疗失败及耐药史且 HIV-1 RNA 少于 50 copies/ml 的患者的替代用药。

作用机制：本品是复方制剂，恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺均是逆转录酶抑制剂，bictegravir 是一种整合酶链转移抑制剂，可以阻止 HIV-1 病毒线性 DNA 整合至宿主 DNA。

剂型与规格：片剂，恩曲他滨：替诺福韦艾拉酚胺：bictegravir sodium (200 mg : 25 mg : 50 mg)。

不良反应：腹泻，恶心和头痛。

合成路线：本品为复方剂，其中 bictegravir sodium 为新化合物，其化学名为：(2*R*,5*S*,13*aR*)-*N*-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-2,5-桥亚甲基-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-八氢吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并-[2,1-*b*][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺-7,9-二氧化-8-酚钠盐。其合成路线见图 18^[19-20]。

1.3.2 Tecovirimat (19)

化学名：*N*-[(3*aR*,4*R*,4*aR*,5*aS*,6*S*,6*aS*)-3,3*a*,4,4*a*,5,5*a*,6,6*a*-八氢-1,3-二氧化-4,6-乙烯基环丙基[*f*]-异吲哚-2-(1*H*)-基]-4-三氟甲基苯甲酰胺一水合物。

化合物专利：US 8124643B2 (2004 年 6 月 18

日)。

研发公司：Siga Technologies 公司。

上市时间：2018 年 7 月 13 日在美国上市，商品名 Tpoxx。

适应证：用于成人及体质量大于 13 kg 的儿童天花患者的治疗。

作用机制：靶向抑制正痘病毒 VP37 蛋白的活性（由正痘病毒属的所有成员编码并高度保守），并阻断其与细胞 Rab9 GTP 酶和 TIP47 的相互作用，阻止传播性包膜病毒颗粒的形成。

剂型与规格：胶囊剂，200 mg。

不良反应：头痛，恶心，腹痛和呕吐。

合成路线：见图 19^[21-22]。

1.3.3 Doravirine (20)

化学名：3-氯-5-[[1-[(4,5-二氢-4-甲基-5-

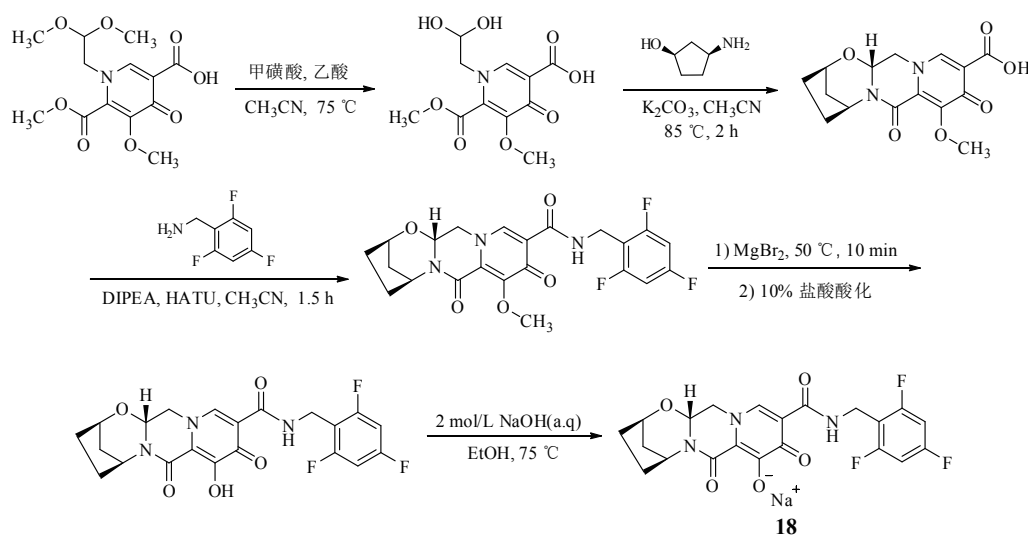


图 18 18 的合成路线

Fig.18 Synthetic Route of 18

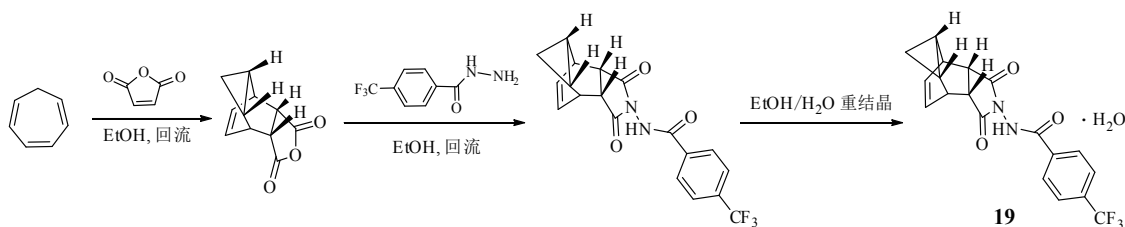


图 19 19 的合成路线

Fig.19 Synthetic Route of 19

氧代-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2-二氢-2-氧代-4-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]苯甲腈。

研发公司：默沙东公司。

化合物专利：US 8486975(2011年3月28日)。

上市时间：2018年8月30日在美国上市，商品名 Pifeltro。

适应证：与其他抗逆转录病毒药物联合用于治疗无抗逆转录病毒治疗史的成人患者的HIV-1感染。

作用机制：通过非竞争性的抑制HIV-1逆转录酶(RT)来抑制HIV-1复制。

剂型与规格：片剂，100 mg。

不良反应：恶心，头晕，头痛，疲劳，腹泻，腹痛和做异常梦。

合成路线：见图20^[23]。

1.3.4 Baloxavir marboxil (21)

化学名：[[(12*aR*)-12-[(11*S*)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[*b,e*]噻庚英-11-基]-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12*a*-六氢-1*H*-[1,4]噁嗪[3,4-*c*]吡啶并-[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基]氧基]甲基碳酸甲酯。

研发公司：基因泰克公司。

化合物专利：US 9815835(2010年06月14日)

上市时间：2018年2月23日在日本上市，同年10月24日在美国上市，商品名 Xofluza。

适应证：用于治疗12岁及以上有症状且不超过48 h的急性单纯性流感患者。

作用机制：通过抑制流感病毒中的cap-依赖型

核酸内切酶从而抑制病毒复制。

剂型与规格：片剂，20和40 mg。

不良反应：腹泻，支气管炎，鼻咽炎，头痛和恶心。

合成路线：见图21^[24]。

1.4 抗寄生虫药

1.4.1 莫西菌素(moxidectin, 22)

研发公司：MDGH公司。

上市时间：本品最早于1990年作为兽用驱虫药在阿根廷使用，中国已上市。2018年6月13日经美国FDA批准上市，商品名 Moxidectin。

适应证：用于治疗12岁及以上患者的盘尾丝虫病(河盲症)。

作用机制：可能与寄生虫的谷氨酸门控氯离子通道- γ -氨基丁酸受体，以及ATP结合盒式转运蛋白结合，使渗透性增加，氯离子内流，进而影响寄生虫的运动，使虫体麻痹死亡。

剂型与规格：片剂，2 mg。

不良反应：嗜酸性粒细胞增多，瘙痒，肌肉疼痛，头痛，淋巴细胞减少，心动过速，皮疹，腹痛，低血压，发热，白细胞增多，流感样疾病，中性粒细胞减少，咳嗽，淋巴结疼痛，头晕，腹泻，低钠血症和外周肿胀。

1.4.2 Tafenoquine (23)

化学名：8-[(4-氨基-1-甲基丁基)氨基]-2,6-二甲氧基-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉

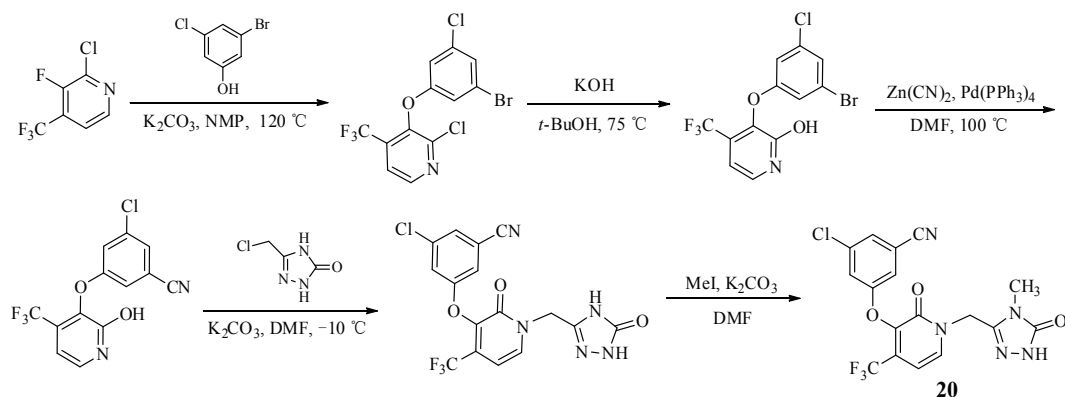


图20 20的合成路线

Fig.20 Synthetic Route of 20

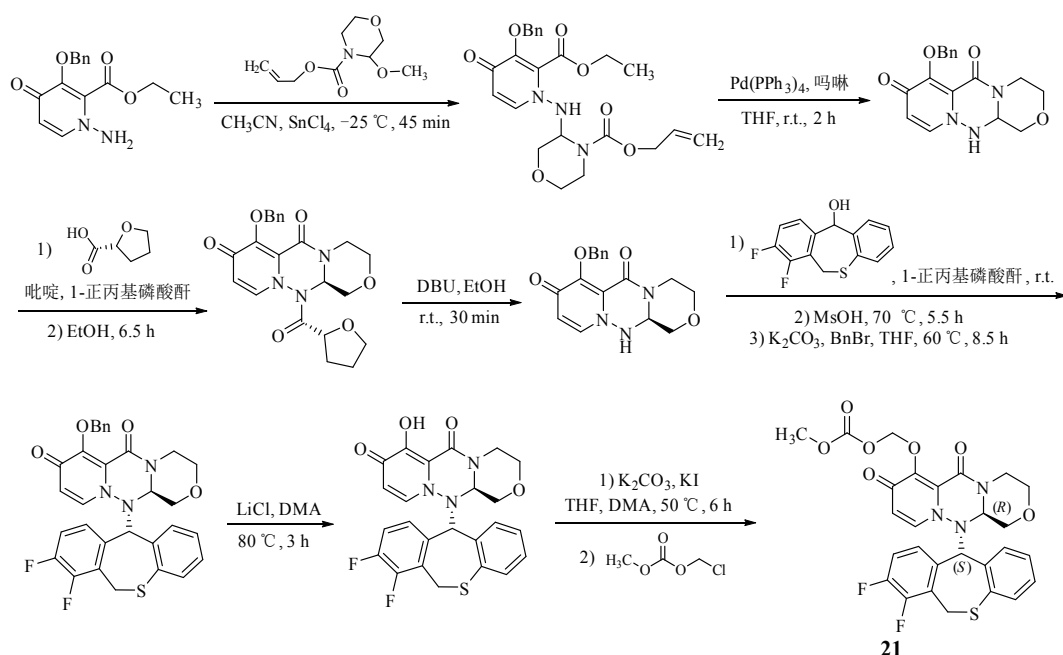


图 21 21 的合成路线
Fig.21 Synthetic Route of 21

琥珀酸盐。

研发公司：葛兰素史克公司。

化合物专利：US 4617394A(1985 年 10 月 15 日)。

上市时间：2018 年 7 月 20 日在美国上市，商品名 Krintafel。

适应证：用于 16 岁及以上疟疾患者，根治（预防复发）由间日疟原虫（*P. vivax*）导致的疟疾。

作用机制：本品是一种 8-氨基喹啉衍生物，具有抗间日疟生命周期的活性，包括位于肝脏中的休眠形式的间日疟原虫，具体作用靶点尚不清楚。

剂型与规格：片剂，150 mg。

不良反应：头晕，恶心，呕吐，头痛和血红蛋白减少。

合成路线：见图 22^[25]。

1.5 呼吸系统药物

Revefenacin(24)

化学名：1-[2-[4-[(4-氨基甲酰基哌啶-1-基)-甲基]-N-甲基苯甲酰胺基]乙基]哌啶-4-基-N-(联苯-2-基)氨基甲酸酯。

研发公司：Theravance Biopharma 公司。

化合物专利：US 20050203133(2005 年 3 月 10 日)。

上市时间：2018 年 11 月 8 日在美国上市，商品名 Yupelri。

适应证：适用于慢性阻塞性肺病患者的维持治疗。

作用机制：是一种长效的毒蕈碱拮抗剂，它通过抑制平滑肌上的 M3 受体使支气管扩张。

剂型与规格：吸入溶液，175 μg/3 ml。

不良反应：咳嗽，鼻咽炎，上呼吸道感染，头痛和背痛。

合成路线：见图 23^[26]。

1.6 其他治疗药物

1.6.1 (Tezacaftor, 25/ivacaftor) + ivacaftor

研发公司：Vertex Pharms Inc。

化合物专利：US 8952050B2(2007 年 4 月 9 日)。

上市时间：2018 年 2 月 12 日在美国上市，商品名 Symdeko。

适应证：用于 F508del 基因突变的纯合子或囊

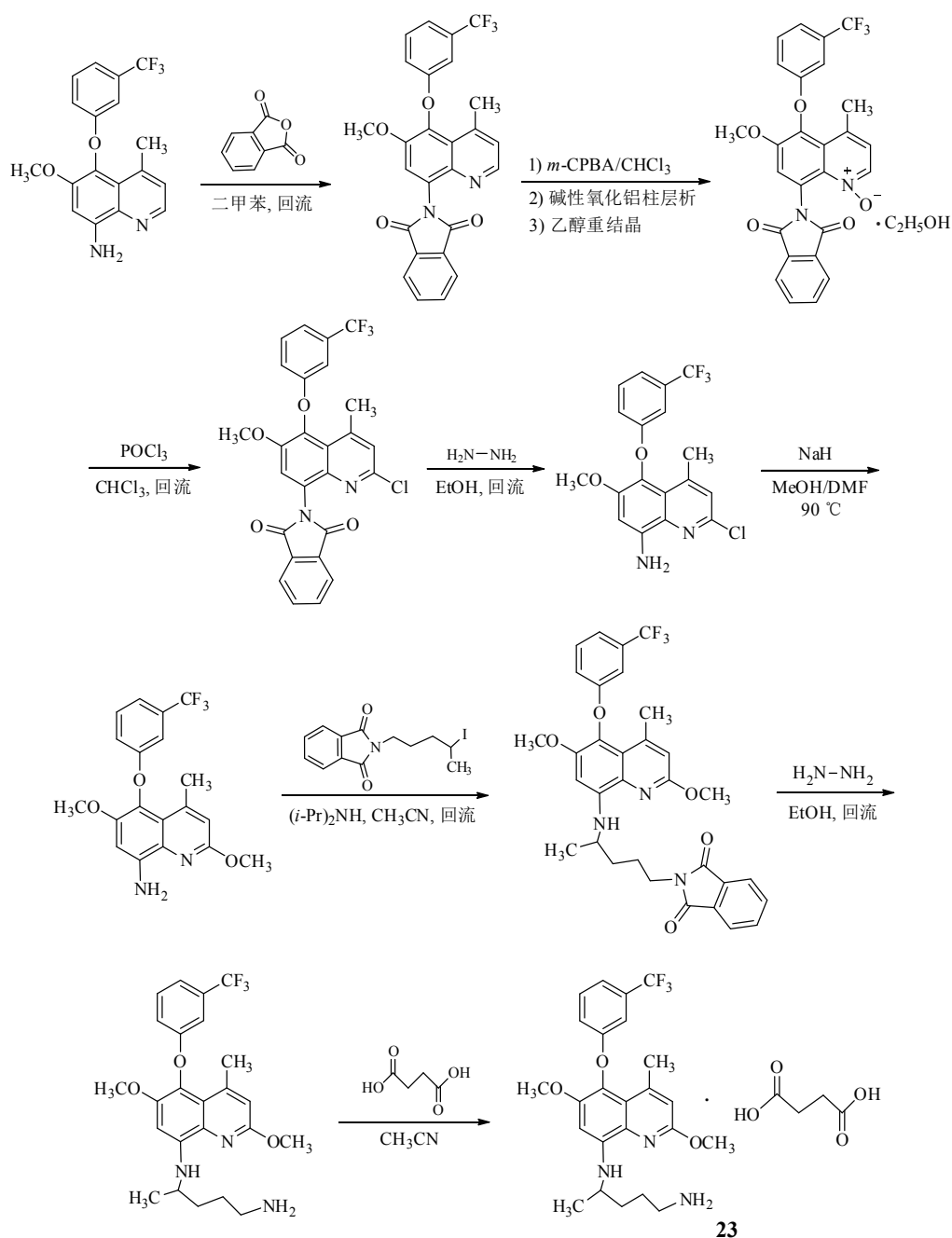


图 22 23 的合成路线

Fig.22 Synthetic Route of 23

性纤维化跨膜传导因子 (CTFR) 基因存在至少一处突变, 且有体外 / 临床证据显示对本品敏感的 12 岁及以上成年囊性纤维化 (CF) 患者的治疗。

作用机制: 本品是复方制剂。Tezacaftor 促进正常和 F508del 突变的 CFTR 蛋白的加工和运输, 以增加递送至细胞表面的成熟 CFTR 蛋白的

量。Ivacaftor 是一种 CFTR 增效剂, 通过加强细胞表面 CFTR 蛋白的通道开放, 促进氯离子的增加。Tezacaftor 和 ivacaftor 的联合作用是增加细胞表面 CFTR 的数量和功能, 导致氯离子转运增加。

剂型与规格: 片剂, (tezacaftor / ivacaftor : 100 mg / 150 mg) + ivacaftor : 150 mg。

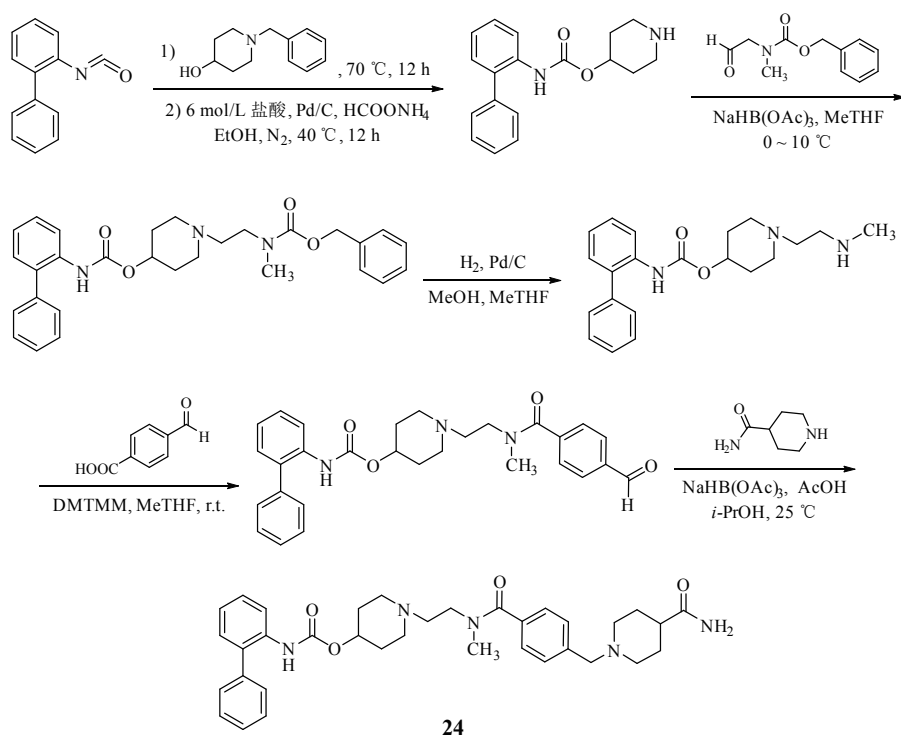


图 23 24 的合成路线

Fig.23 Synthetic Route of 24

不良反应：头痛，恶心，鼻窦充血和头晕。

合成路线：本品为复方组合剂，其中 tezacaftor 为新化合物，其化学名为：1-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)-N-[1-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]环丙烷-1-甲酰胺。合成路线见图 24^[27]。

1.6.2 Fostamatinib (26)

化学名：[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代吡啶并-[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸酯二钠六水合物。

研发公司：Rigel Pharms Inc。

化合物专利：US 9266912B (2006 年 1 月 19 日)。

上市时间：2018 年 4 月 17 日在美国上市，商品名 Tavalisse。

适应证：用于对之前疗法效果不佳的慢性免疫性血小板减少症成年患者的治疗。

作用机制：本品是一种脾脏酪氨酸激酶 (SYK) 抑制剂，通过阻止血小板的破坏来应对疾病的潜在

自身免疫作用。

剂型与规格：片剂，100 和 150 mg。

不良反应：腹泻，高血压，恶心，呼吸道感染，头晕，ALT/AST 增加，皮疹，腹痛，疲劳，胸痛和中性粒细胞减少。

合成路线：见图 25^[28—29]。

1.6.3 帕洛诺司琼 /fosnetupitant (27)

研发公司：Helsinn Hlthcare 公司。

化合物专利：US 8426450 (2012 年 11 月 28 日)。

上市时间：2018 年 4 月 19 日在美国上市，商品名 Akynzeo

适应证：联合地塞米松用于缓解恶性肿瘤患者化疗所引起的恶心和呕吐症状。

作用机制：Fosnetupitant 是 P 物质 / 神经激肽-1 受体抑制剂，帕洛诺司琼是 5-HT₃ 受体拮抗药。

剂型与规格：粉针剂，帕洛诺司琼：fosnetupitan (0.25 mg : 235 mg)。

不良反应：头痛，乏力，消化不良，疲劳，便

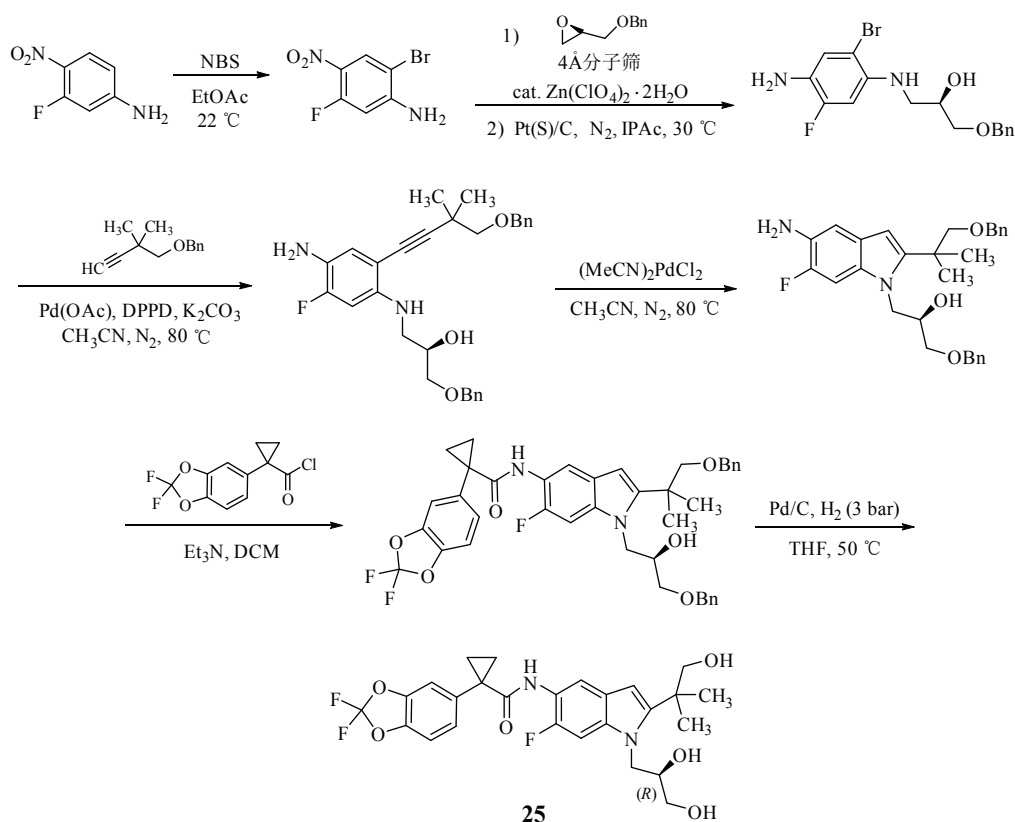


图 24 25 的合成路线

Fig.24 Synthetic Route of 25

秘和红斑。

合成路线：本品为复方剂，其中 fosnetupitant 为新化合物，其化学名为：2-[3,5-双(三氟甲基)-苯基]-N-甲基-N-[6-(4-甲基-4-O-亚甲基磷酸酯哌嗪鎓-1-基)-4-邻甲苯基吡啶-3-基]异丁酰胺氯化物盐酸盐。

合成路线见图 26^[30—31]。

1.6.4 盐酸洛非西定 (lofexidine hydrochloride, 28)

化学名：2-[1-(2,6-二氯苯氧基)乙基]-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐。

研发公司：US Worldmeds LLC。

上市时间：本品早在 1992 年作为戒毒药在英国上市；2018 年 5 月 16 日首次在美国上市，商品名 Lucemyra。

适应证：用于缓解突然停用阿片类药物的成人患者的戒断症状。

作用机制：本品是一种 α -2 肾上腺素受体激动

剂，可减少去甲肾上腺素的释放，降低交感神经的张力。

剂型与规格：片剂，0.18 mg。

不良反应：直立性低血压，心动过缓，低血压，头晕，嗜睡，镇静和口干。

合成路线：见图 27^[32]。

1.6.5 Sodium zirconium cyclosilicate (29)

研发公司：阿斯利康公司。

化合物专利：US 6099737(1999 年 3 月 29 日)。

上市时间：2018 年 3 月 22 日在欧洲上市，同年 5 月 18 日在美国上市，商品名 Lokelma。

适应证：用于成人高血钾症的治疗。

作用机制：本品是一种不被吸收的铝硅酸盐，可以捕获钾离子并进行氢、钠的交换，通过结合胃肠道中游离的钾离子，促进钾离子的排放。

剂型与规格：口服悬浮液，每包 5 g 和每包 10 g。

不良反应：轻度至中度水肿。

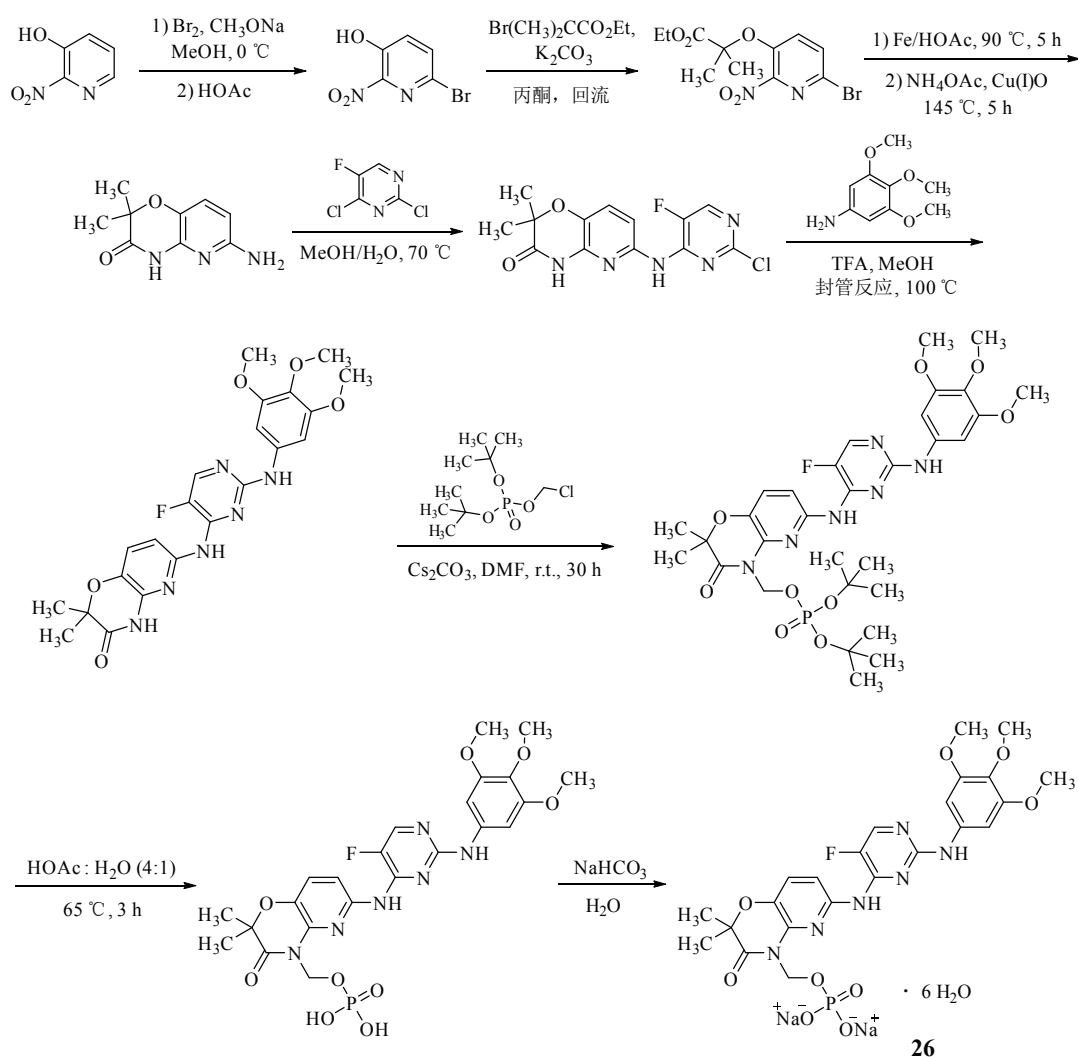


图 25 26 的合成路线
Fig.25 Synthetic Route of 26

化学结构：本品是一种钠铝环硅酸盐，其化学式为 $\text{Na}_{1.5}\text{H}_{0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2\text{-}3\text{H}_2\text{O}$ 。结构见图 28。

1.6.6 Avatrombopag maleate (30)

化学名：1-[3-氯-5-[[[4-(4-氯-2-噻吩基)-5-(4-环己基-1-哌嗪基)-2-噻唑基]氨基]羰基]-2-吡啶基]-4-哌啶羧酸马来酸盐。

研发公司：Akarx Inc.。

化合物专利：US 8765764B2 (2003 年 1 月 15 日)。

上市时间：2018 年 5 月 21 日在美国上市，商品名 Doptelet。

适应证：适用于计划接受手术的成年慢性肝病患者的血小板减少症。

作用机制：本品是一种血小板生成素 (TPO) 受体激动剂，可以刺激来自骨髓祖细胞的巨核细胞的增殖和分化，使血小板增加，同时本品会与 TPO 产生累加效应。

剂型与规格：片剂，20 mg。

不良反应：发热，腹痛，恶心，头痛，疲劳和外周水肿。

合成路线：见图 29^[33]。

1.6.7 巴瑞克替尼 (baricitinib, 31)

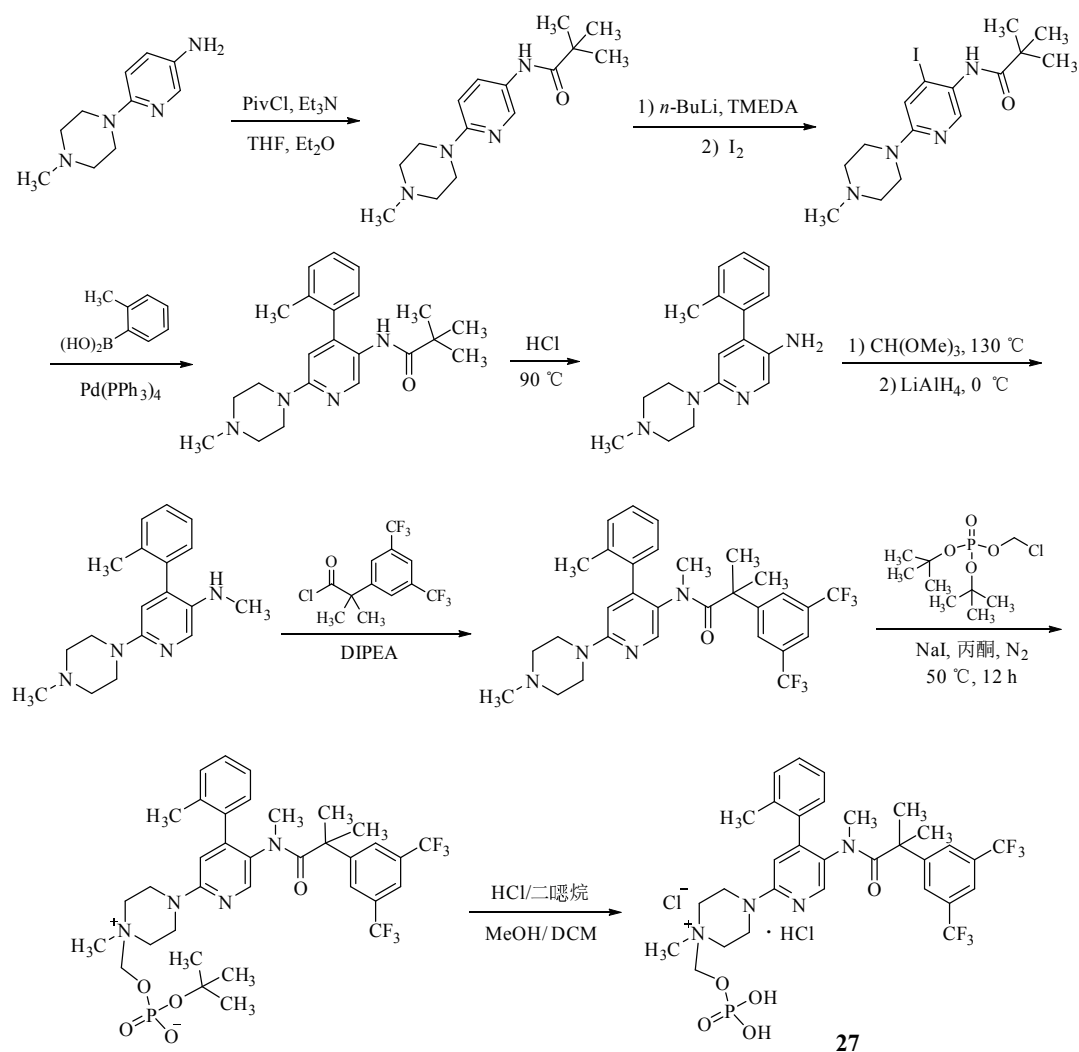


图 26 27 的合成路线

Fig.26 Synthetic Route of 27

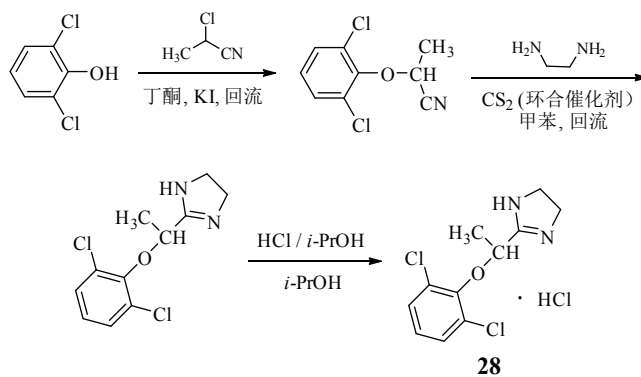


图 27 28 的合成路线

Fig.27 Synthetic Route of 28

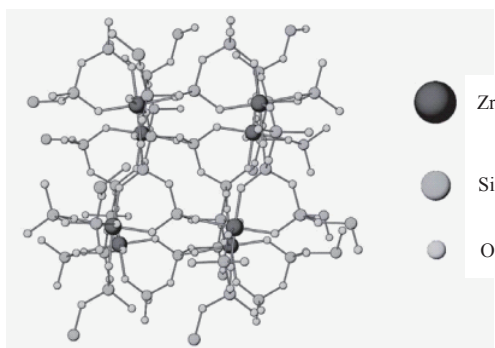


图 28 29 的化学结构式

Fig.28 Structure of 29

化学名：[1-(乙基磺酰基)-3-[4-(7*H*-吡咯并-[2,3-*d*] 嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基]乙腈。

研发公司：礼来公司。

化合物专利：US 8420629(2009 年 3 月 10 日)。

上市时间：2017 年先后在欧洲和日本上市，2018 年 5 月 31 日在美国上市，商品名 Olumiant。

适应证：用于治疗成人中度至重度风湿性关节炎。

作用机制：本品是一种两面神激酶 (JAK) 抑制剂，可以阻止信号转导转录激活子 (STAT) 的磷酸化，阻止 STAT 的激活。

剂型与规格：片剂，2 mg。

不良反应：上呼吸道感染，恶心，单纯性疱疹和带状疱疹。

合成路线：见图 30^[34]。

1.6.8 Cannabidiol (32)

化学名：2-[(1*R*,6*R*)-3-甲基-6-(1-甲基乙烯

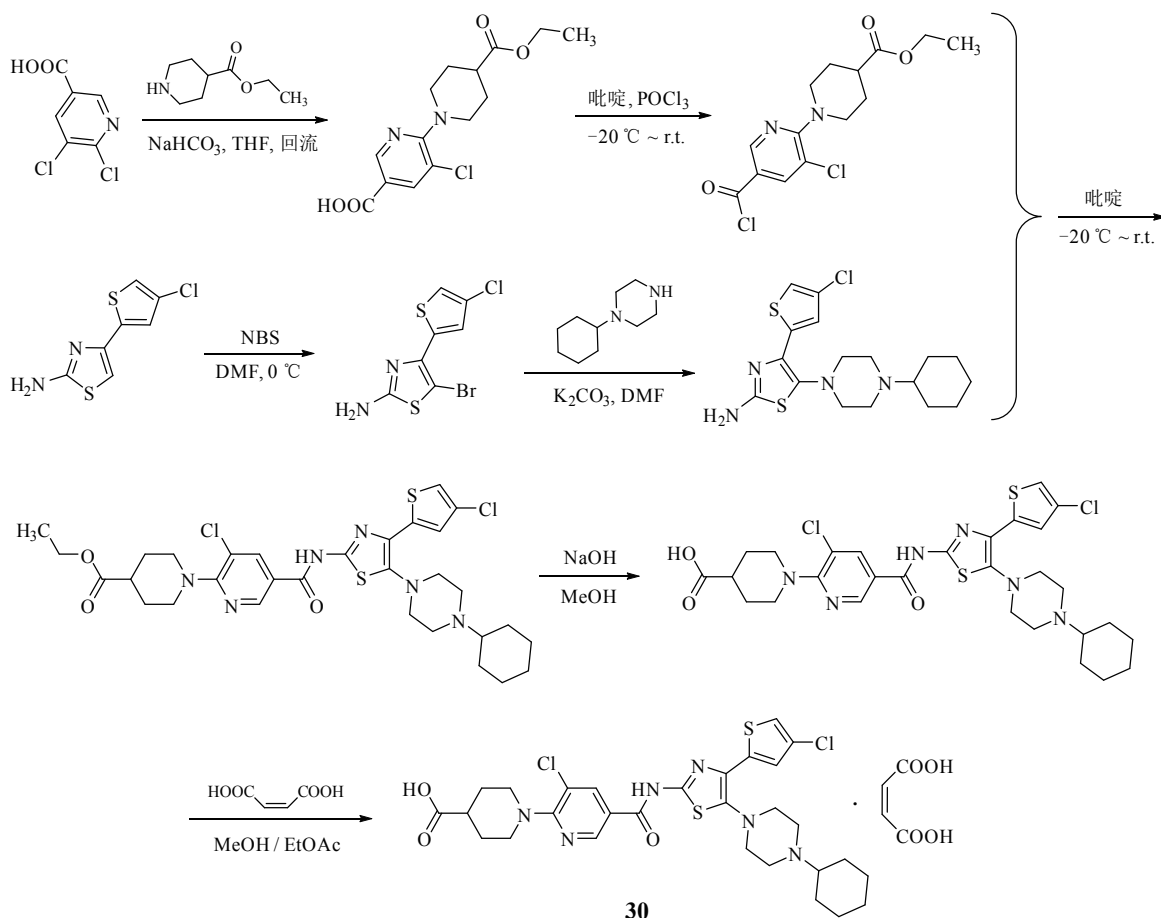


图 29 30 的合成路线

Fig.29 Synthetic Route of 30

基)-2-环己烯-1-基]-5-戊基-1,3-苯二酚。

研发公司：Gw Research 公司。

上市时间：2018年6月25日在美国上市，商品名 Epidioloex。

适应证：用于与 Lennox-Gastaut syndrome (LGS) 或 Dravet syndrome (DS) 相关的罕见的严重的2岁及2岁以上的癫痫患者的治疗。

作用机制：该产品是大麻的天然组分之一，具体作用机制尚不明确。

剂型与规格：口服液，100 mg/ml。

不良反应：嗜睡，食欲下降，腹泻，转氨酶升高，疲劳，皮疹，失眠和感染。

合成路线：见图 31^[35]。

1.6.9 Elagolix sodium (33)

化学名：4-[[[(1R)-2-[5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-[[[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-甲基-2,6-二氧化-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基]-1-苯基乙基]氨基]丁酸钠盐。

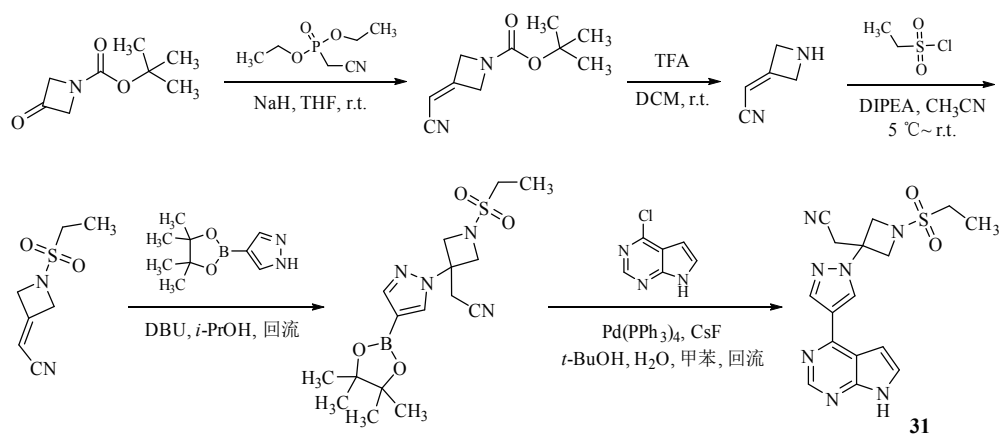


图 30 31 的合成路线

Fig.30 Synthetic Route of 31

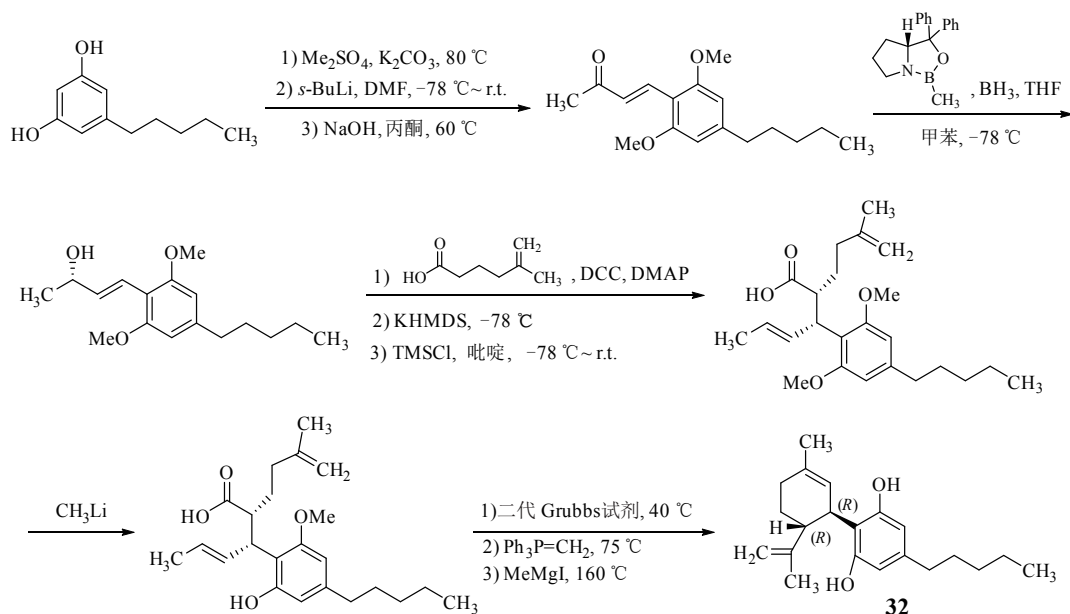


图 31 32 的合成路线

Fig.31 Synthetic Route of 32

研发公司：艾伯维公司。

化合物专利：US 6872728 (2001 年 1 月 25 日)。

上市时间：2018 年 7 月 23 日在美国上市，商品名 Orilissa。

适应证：用于治疗子宫内膜异位引起的中度至重度疼痛。

作用机制：本品是一种促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体拮抗剂，通过与脑垂体中的 GnRH 受体竞争性结合来抑制内源性 GnRH 信号传导，最终降低血液中卵巢性激素、雌二醇和黄体酮的浓度。

剂型与规格：片剂，150 和 200 mg。

不良反应：潮热和盗汗，头痛，恶心，失眠，闭经，焦虑，关节痛，抑郁症相关的不良反应和情绪变化。

合成路线：见图 32^[36]。

1.6.10 Fish oil triglycerides (34)

研发公司：Fresenius Kabi USA 公司。

上市时间：1998 年在欧洲上市，2018 年 7 月 27 日在美国上市，商品名 Omegaven。

适应证：用于治疗患有肠外营养相关胆汁淤积 (PNAC) 的儿童患者。

作用机制：作为患“肠外营养相关胆汁淤积”的儿童的热量与脂肪酸补充剂。

剂型与规格：注射剂（乳液），5 g : 50 ml 和 10 g : 100 ml。

不良反应：呕吐，激动，心动过缓，呼吸暂停和病毒感染。

化学成分：本品是一种甘油三酯混合物，包含多种长链饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸和甘油酯。

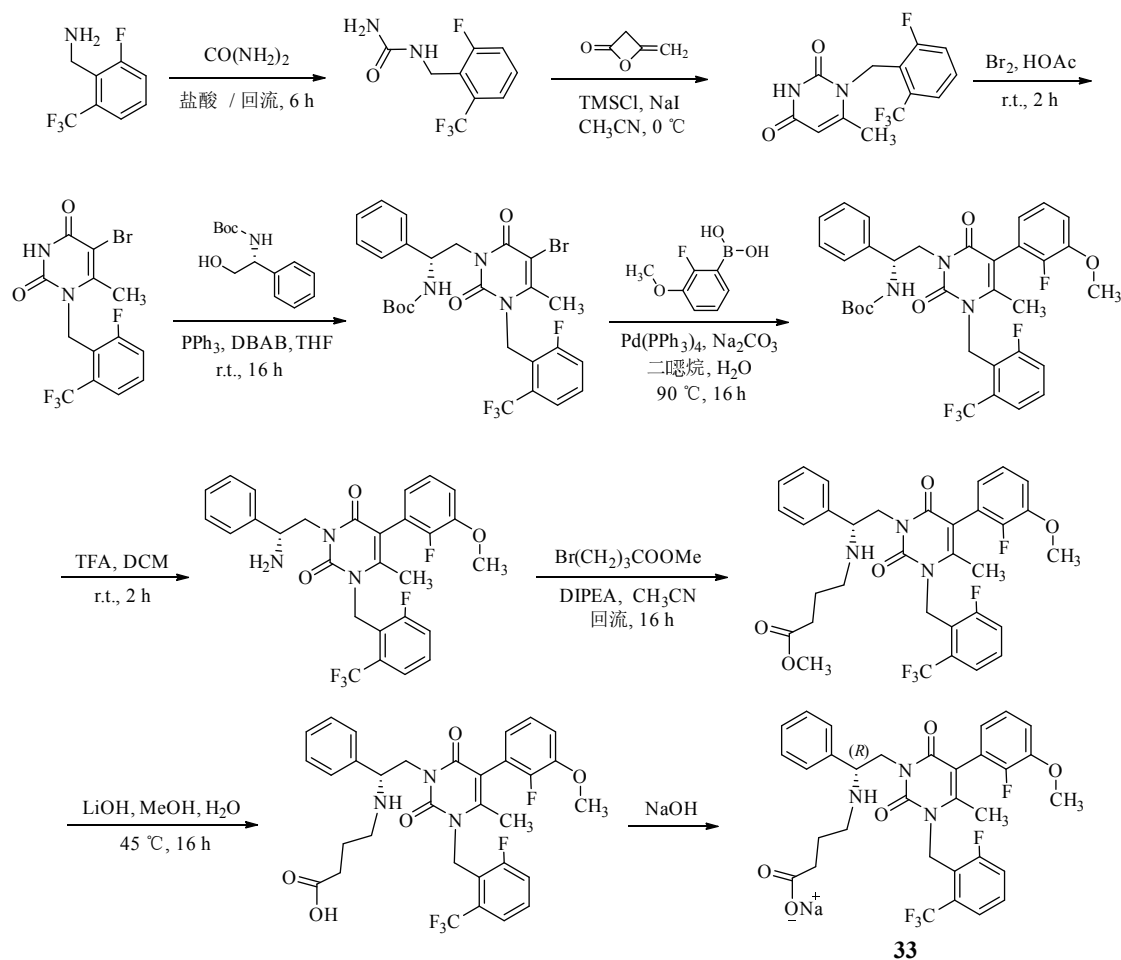


图 32 33 的合成路线
Fig.32 Synthetic Route of 33

1.6.11 鲁索曲波帕 (lusutrombopag, 35)

化学名：(2*E*)-3-[2,6-二氯-4-[[4-[3-[(1*S*)-1-(己氧基)乙基]-2-甲氧基苯基]噻唑-2-基]氨基甲酰基]苯基]-2-甲基丙-2-烯酸。

研发公司：盐野义公司。

化合物专利：US 7601746(2004年8月10日)。

上市时间：最早于2015年9月在日本上市，2018年7月31日在美国上市，商品名 Mulpleta。

适应证：用于治疗计划接受手术的慢性肝病患者的血小板减少症。

作用机制：是一种人类血小板生成素(TPO)受体激动药，能与巨核细胞表面的TPO受体结合，诱导这些细胞的增殖、分化与成熟，从而上调血小板的产生。

剂型与规格：片剂，3 mg。

不良反应：头疼。

合成路线：见图33^[37]。

1.6.12 Patisiran(36)

研发公司：Alnylam Pharms Inc.。

化合物专利：US 8362231(2010年1月6日)。

上市时间：2018年8月10日在美国上市，商品名 Onpattro。

适应证：治疗成人遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病。

作用机制：本品是一种双链 siRNA，靶向并沉默特异的信使RNA(mRNA)，阻断TTR蛋白的生成，导致组织中血清TTR蛋白和TTR蛋白沉积物的减少，并恢复这些组织的功能。

剂型与规格：注射剂，10 mg : 5 ml。

不良反应：上呼吸道感染和输液相关反应。

化学结构：本品属于双链 siRNA。

1.6.13 Segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system(37)

研发公司：Therapeuticsmd Inc.。

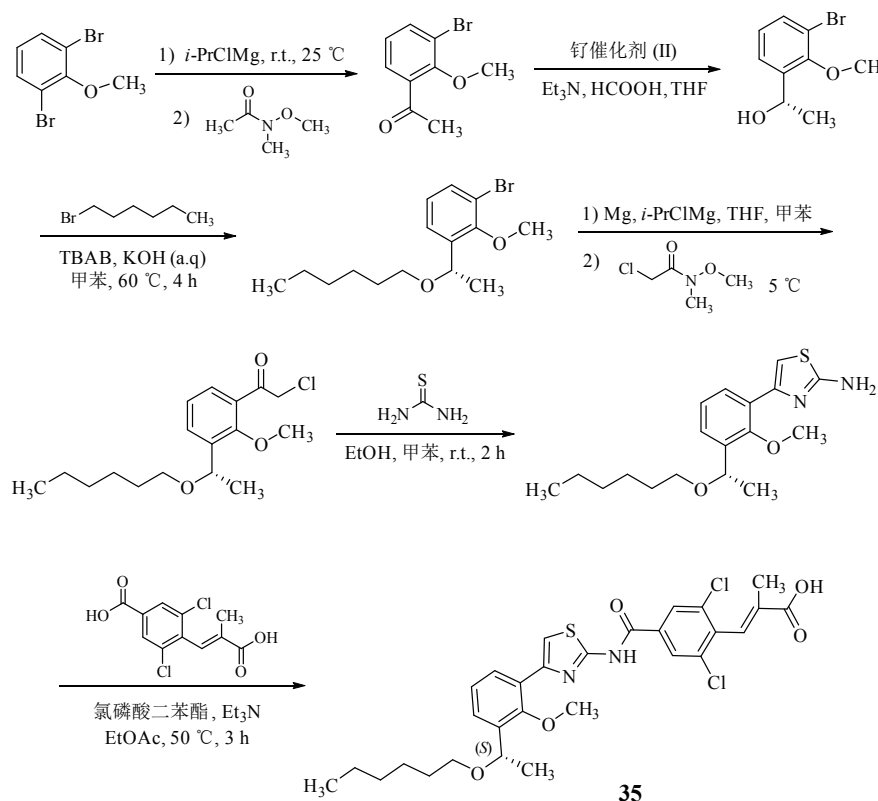


图33 35的合成路线

Fig.33 Synthetic Route of 35

上市时间：2018年8月10日在美国上市，商品名 Annovera。

适应证：用于女性避孕。

作用机制：通过缓慢释放烯诺孕酮乙酸酯 (segesterone acetate) 和炔雌醇 (ethinyl estradiol) 抑制排卵，达到避孕效果。

剂型与规格：一种不可降解的硅胶环；释放乙酸烯诺孕酮：炔雌醇 (0.15 mg : 0.013 mg)/24 h。

不良反应：头痛 / 偏头痛，恶心 / 呕吐，外阴阴道真菌感染 / 念珠菌病，腹痛，痛经，阴道分泌物，尿路感染，乳房胀痛 / 疼痛 / 不适，出血不规则（包括子宫出血），腹泻和生殖器瘙痒。

化学结构：烯诺孕酮乙酸酯和炔雌醇的化学结构见图 34。

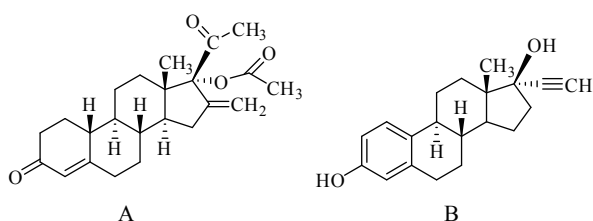


图 34 烯诺孕酮乙酸酯 (A) 和炔雌醇 (B) 的化学结构

Fig.34 Structures of Segesterone Acetate (A) and Ethinyl Estradiol (B)

1.6.14 米加司他 (migalstat, 38)

化学名：(+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(羟甲基)哌啶-3,4,5-三醇盐酸盐。

研发公司：Amicus Theraps US。

上市时间：2016年5月26日在欧洲上市，2018年3月23日在日本上市，同年8月10日在美国上市，商品名 Galafold。

适应证：用于患有法布里病 (Fabry disease) 和半乳糖苷酶基因 (GLA) 变异的成人患者的治疗。

作用机制：通过与 α -半乳糖苷酶蛋白结合，使该酶更稳定，从而增强体内该酶的活性。

剂型与规格：胶囊剂，123 mg。

不良反应：头痛，鼻咽炎，尿路感染，恶心和发热。

合成路线：见图 35^[38]。

1.6.15 司替戊醇 (stiripentol, 39)

化学名：4,4-二甲基-1-[3,4-(亚甲二氧苯基)]-1-戊烯-3-醇。

研发公司：Biocodex Sa 公司。

上市时间：2007年1月4日在欧洲上市，2012年9月28日在日本上市，2018年8月20日在美国上市，商品名 Diacomit。

适应证：联合氧异安定 (clobazam) 用于治疗两岁及以上 Dravet 综合征 (DS) 相关癫痫发作患者。

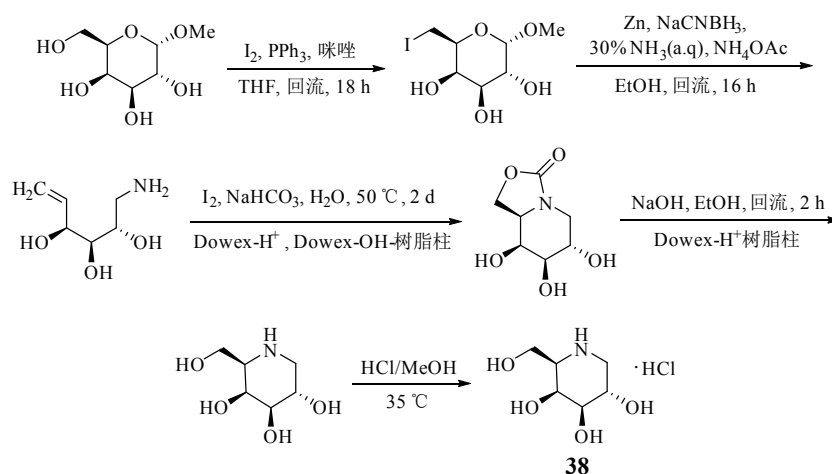


图 35 38 的合成路线

Fig.35 Synthetic Route of 38

作用机制：可能的作用机制包括通过 γ -氨基丁酸 (GABA) A 受体介导的直接作用和涉及抑制细胞色素 P450 活性的间接作用，导致氧异安定及其活性代谢物的血液水平增加。

剂型与规格：胶囊剂和悬浮液，250 和 500 mg。

不良反应：嗜睡，食欲减退，情绪激动，共济失调，体重减轻，肌张力减退，恶心，震颤，构音障碍和失眠。

合成路线：见图 36^[39]。

1.6.16 Inotersen (40)

研发公司：Akcea Theraps 公司。

上市时间：2018 年 7 月 26 日在欧洲上市，同年 10 月 5 日在美国上市，商品名 Tegsedi。

适应证：用于治疗成人遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病。

作用机制：是一种反义寡核苷酸，通过与 TTR mRNA 结合导致突变体和野生型 TTR mRNA 的降解，从而使组织血清 TTR 蛋白和 TTR 蛋白沉积物减少。

剂型与规格：皮下注射，284 mg : 1.5 ml。

不良反应：注射部位反应，恶心，头痛，疲劳，血小板减少和发热。

化学结构：本品属于一种反义寡核苷酸，其化学结构见图 37。

1.6.17 磷酸阿米吡啉 (amifampridine phosphate, 41)

化学名：3,4-二氨基吡啉磷酸盐。

研发公司：Catalyst Pharma Inc.。

上市时间：2009 年 12 月 22 日在欧洲上市，2018 年 11 月 28 日在美国上市，商品名 Firdapse。

适应证：用于兰伯特-伊顿肌无力综合征

(LEMS) 成人患者的治疗。

剂型与规格：片剂，10 mg。

不良反应：感觉异常，上呼吸道感染，腹痛，恶心，腹泻，头痛，肝酶升高，背痛，高血压和肌肉痉挛。

合成路线：见图 38^[40]。

1.6.18 普卡必利 (prucalopride 42)

化学名：4-氨基-5-氯-N-[1-(3-甲氧基丙基)-哌啶-4-基]-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酰胺琥珀酸盐。

研发公司：Shire Dev LLC。

化合物专利：EP 389037(1990 年 3 月 21 日)。

上市时间：2009 年 10 月 14 日在欧洲上市，2018 年 12 月 14 日在美国上市，商品名 Motegrity。

适应证：用于治疗成人慢性特发性便秘。

作用机制：是一种特异性 5-羟色胺 4 型 (5-HT₄) 受体激动剂，是一种胃肠道促动剂，可刺激结肠蠕动。

剂型与规格：片剂，1 和 2 mg。

不良反应：头痛，腹痛，恶心，腹泻，腹胀，头晕，呕吐，胀气和疲劳。

合成路线：见图 39^[41]。

2 生物制品

2.1 抗肿瘤药

2.1.1 Mogamulizumab-kpkc (43)

研发公司：Kyowa Kirin 公司。

上市时间：2018 年 8 月 8 日在美国上市，商品名 Poteligeo。

适应证：治疗已经接受过至少一次全身性疗法的复发或难治性蕈样真菌病 (mycosis fungoides, MF) 或塞扎里综合征 (Sezary syndrome, SS) 的成年患者。

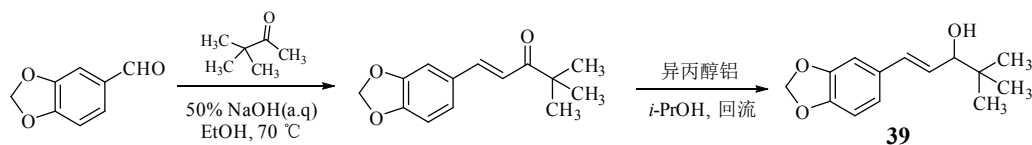


图 36 39 的合成路线

Fig.36 Synthetic Route of 39

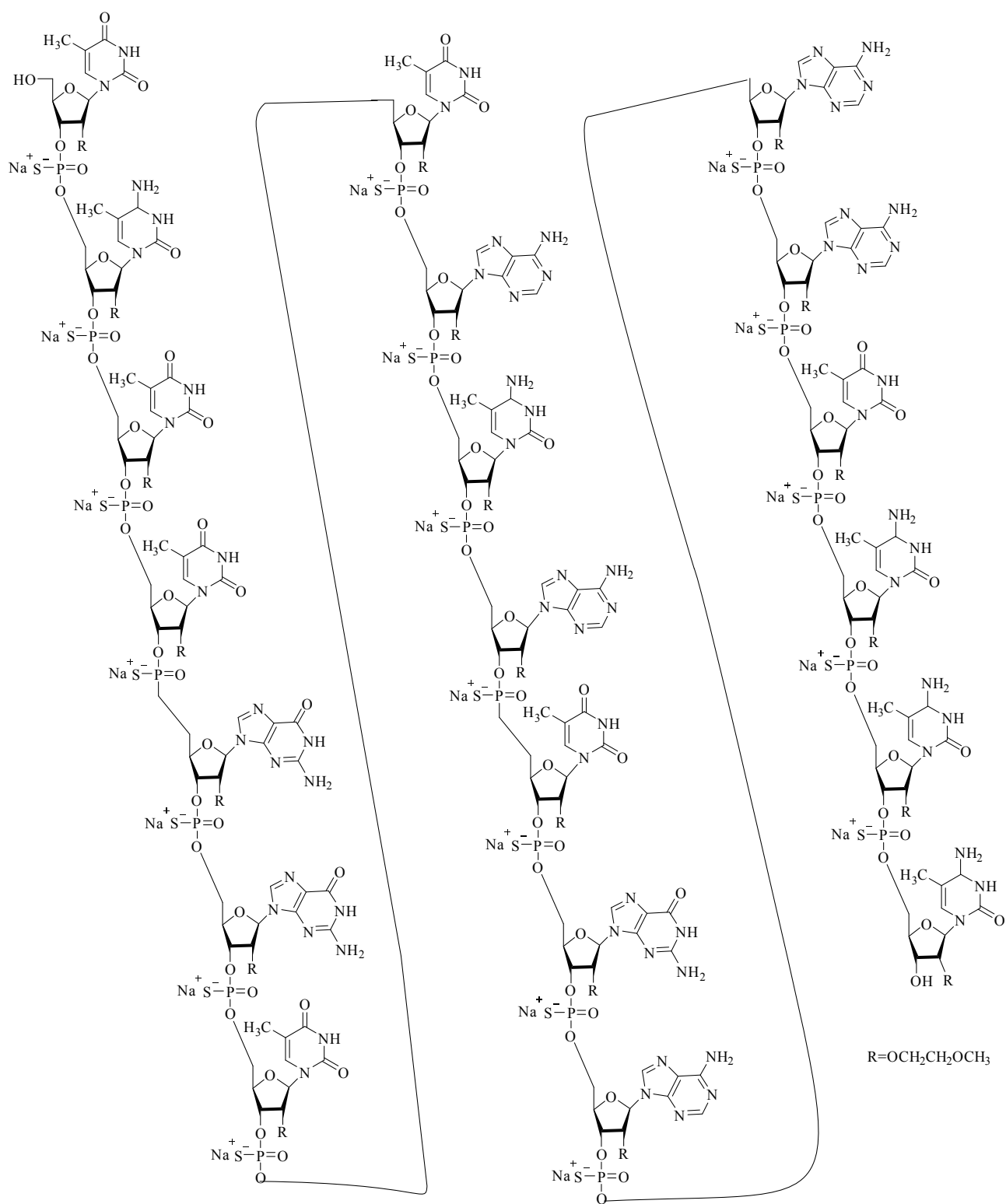


图 37 40 的结构式
Fig.37 Structure of 40

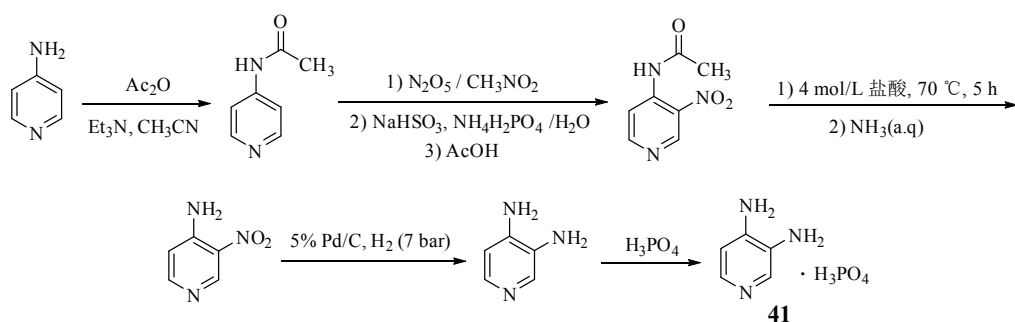


图 38 41 的合成路线
Fig.38 Synthetic Route of 41

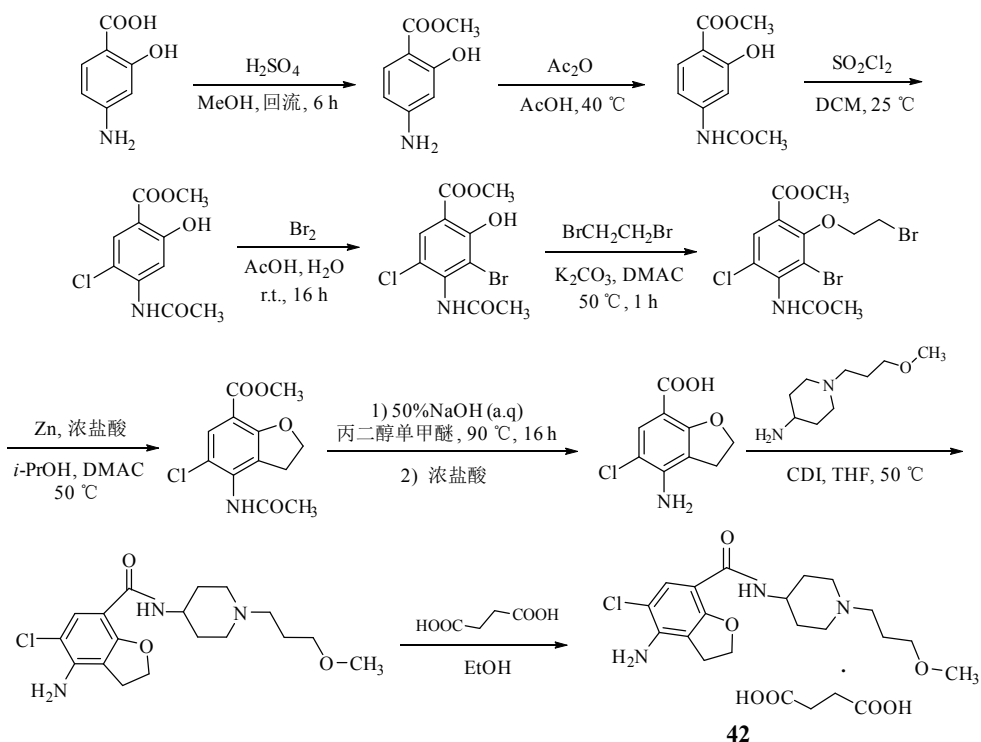


图 39 42 的合成路线
Fig.39 Synthetic Route of 42

作用机制：是一种人源 IgG1 单克隆抗体。可以靶向 CC 趋化因子受体 4 (CCR4)，CCR4 是在包括皮肤 T 细胞淋巴瘤在内的某些血癌白细胞上表达的蛋白。

剂型与规格：注射剂，20 mg：5 ml。

不良反应：皮疹，输液相关反应，疲劳，腹泻，肌肉骨骼疼痛和上呼吸道感染。

2.1.2 Moxetumomab pasudotox-tdfk (44)

研发公司：阿斯利康公司。

上市时间：2018年9月13日在美国上市，商
品名 Lumoxiti。

适应证：用于至少接受两次系统性治疗的成人复发或难治性毛细胞白血病（HCL）。

作用机制：本品属于一种细胞毒素，靶向 B 细胞表面的 CD22，进入细胞后释放毒素抑制蛋白转译，从而导致细胞凋亡。

剂型与规格：粉针剂，每瓶 1 mg。

不良反应：输液相关反应，水肿，恶心，疲劳，头痛，发热，便秘，贫血和腹泻，肌酐增加，ALT 增加，低蛋白血症，AST 增加，低钙血症和低磷血症。

2.1.3 Cemiplimab-rwlc (45)

研发公司：再生元制药公司。

上市时间：2018 年 9 月 28 日在美国上市，商品名 Libtayo。

适应证：用于转移性皮肤鳞状细胞癌 (CSCC) 或局部晚期 CSCC 患者的治疗。

作用机制：本品是一种重组人免疫球蛋白 G4(IgG4) 单克隆抗体，可与 PD-1 结合并阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用，产生抗肿瘤免疫应答。

剂型与规格：注射剂，250 mg : 5 ml 和 350 mg : 7 ml。

不良反应：疲劳，皮疹和腹泻。

2.1.4 Calaspargase pegol-mknl (46)

研发公司：Servier Pharma LLC。

上市时间：2018 年 12 月 20 日在美国上市，商品名 Asparlas。

适应证：作为多药化疗方案的一个组成部分，用于治疗 1 个月至 21 岁的儿童和青少年患者的急性淋巴细胞白血病 (ALL)。

作用机制：本品是一种可以催化氨基酸 L- 门冬酰胺转化为门冬氨酸和氨的酶，通过消耗血浆中 L- 门冬酰胺而选择性杀死白血病细胞。

剂型与规格：注射剂，3 750 units : 5 ml。

不良反应：转氨酶升高，胆红素升高，胰腺炎和凝血异常。

2.1.5 Tagraxofusp-erzs (47)

研发公司：Stemline Therapeutics Inc.。

上市时间：2018 年 12 月 21 日在美国上市，商品名 Elzonris。

适应证：用于治疗成人和 2 岁及以上儿童患者的浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDCN)。

作用机制：由重组人白细胞介素 -3 (IL-3) 和白喉毒素 (DT) 融合蛋白组成，可靶向 CD123 蛋白，将具有细胞毒性的白喉毒素运送至肿瘤细胞中，并抑制肿瘤细胞蛋白质合成，使肿瘤细胞凋亡。

剂型与规格：注射剂，1 000 μ g : 1 ml。

不良反应：毛细血管渗漏综合征，恶心，疲劳，外周水肿，发热和体重增加。

2.2 偏头疼药物

2.2.1 Erenumab-aooe (48)

研发公司：安进公司。

上市时间：2018 年 5 月 17 日在美国上市，商品名 Aimovig。

适应证：用于预防成人偏头痛。

作用机制：本品是人源单克隆抗体，可与降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体结合，并拮抗该受体。

剂型与规格：注射剂，70 mg : 1 ml。

不良反应：注射部位反应和便秘。

2.2.2 Fremanezumab-vfrm (49)

研发公司：梯瓦制药。

上市时间：2018 年 9 月 14 日在美国上市，商品名 Ajovy。

适应证：用于偏头痛成人患者的预防性治疗。

作用机制：本品是一种人源单克隆抗体，可与 CGRP 配体结合并阻断其与受体的结合。

剂型与规格：注射剂，225 mg : 1.5 ml。

不良反应：注射部位反应。

2.2.3 Galcanezumab-gnlm (50)

研发公司：礼来公司。

上市时间：2018 年 9 月 27 日在美国上市，商品名 Emgality。

适应证：用于偏头痛成人患者的预防性治疗。

作用机制：本品是一种人源单克隆抗体，可与 CGRP 配体结合并阻断其与受体的结合。

剂型与规格：注射剂，120 mg : 1 ml。

不良反应：注射部位反应。

2.3 抗病毒药

Ibalizumab-uiyk (51)

研发公司：Taimed Biologics USA。

上市时间：2018 年 3 月 6 日在美国上市，商品名 Trogarzo。

适应证：用于治疗现有疗法无法起效的 HIV-1 患者。

作用机制：本品是一种重组人源单克隆抗体，

与 CD4⁺T 细胞外的 2 号结构域结合, 阻止 HIV 病毒侵入这些细胞。

剂型与规格: 注射剂, 200 mg : 1.33 ml。

不良反应: 腹泻, 头晕, 恶心和皮疹。

2.4 皮肤病药物

Tildrakizumab-asmn (52)

研发公司: Sun Pharma Global。

上市时间: 2018 年 3 月 20 日在美国上市, 商品名 Ilumya。

适应证: 用于适合全身疗法和光疗法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 IgG1/k 单克隆抗体, 可选择性与 IL-23 的 P19 亚基结合, 从而抑制 IL-23 与受体的结合, 抑制促炎因子和趋化因子的释放。

剂型与规格: 注射剂, 100 mg : 1 ml。

不良反应: 上呼吸道感染, 注射部位反应和腹泻。

2.5 其他治疗药物

2.5.1 Burosumab-twza (53)

研发公司: Ultragenyx Pharm Inc.。

上市时间: 2018 年 4 月 17 日在美国上市, 商品名 Crysvisa。

适应证: 用于 1 岁及以上儿童和成年的 X 连锁低磷血症 (XLH) 患者的治疗。

作用机制: 本品是一种人源免疫球蛋白 IgG1, 可抑制成纤维细胞因子 23 (FGF23) 的活性, 恢复肾脏对磷酸盐的吸收, 增加血清中 1,25-二羟基维生素 D 的量。

剂型与规格: 注射剂, 10 mg : 1 ml, 20 mg : 1 ml 和 30 mg : 1 ml。

不良反应: 头痛, 注射部位反应, 呕吐, 发热, 四肢疼痛, 维生素 D 下降。

2.5.2 Pegvaliase-pqpz (54)

研发公司: Biomarin Pharm 公司。

上市时间: 2018 年 5 月 24 日在美国上市, 商品名 Palynziq。

适应证: 用于苯丙酮尿症 (PKU) 成人患者的

治疗。

作用机制: 本品是一种聚乙二醇化苯丙氨酸氨解酶 (PLA), 可以替代患者缺乏的苯丙氨酸羟化酶 (PAH), 降低血液中苯丙氨酸浓度。

剂型与规格: 注射剂, 2.5 mg : 0.5 ml, 10 mg : 0.5 ml, 20 mg : 1 ml。

不良反应: 注射部位反应, 关节痛, 过敏反应, 头痛, 持续至少 14 天的全身性皮肤反应, 瘙痒, 恶心, 腹部疼痛, 口咽疼痛, 呕吐, 咳嗽, 腹泻和疲劳。

2.5.3 Cenegermin-bkbj (55)

研发公司: Dompe Farmaceutici 公司。

上市时间: 2017 年 7 月 6 日在欧洲上市, 2018 年 8 月 22 日在美国上市, 商品名 Oxervate。

适应证: 用于治疗神经营养性角膜炎。

作用机制: 是一种重组人神经生长因子, 可帮助恢复眼部的正常愈合过程, 并修复角膜的损伤。

剂型与规格: 滴眼液, 0.002%。

不良反应: 眼睛疼痛, 眼部充血, 眼部炎症和流泪增加。

2.5.4 Lanadelumab-flyo (56)

研发公司: Dyax Corp 公司。

上市时间: 2018 年 8 月 23 日在美国上市, 商品名 Takhzyro。

适应证: 用于 12 岁及以上患者遗传性血管水肿 (HAE) 的预防。

作用机制: 本品是全人源单克隆抗体, 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: 注射剂, 300 mg : 2 ml。

不良反应: 注射部位反应, 上呼吸道感染, 头痛, 皮疹, 肌肉痛, 头晕和腹泻。

2.5.5 Elapegamase-lvlr (57)

研发公司: Leadiant Biosci Inc.。

上市时间: 2018 年 10 月 5 日在美国上市, 商品名 Revcovi。

适应证: 用于腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症 (ADA-SCID) 儿童及成人患者的治疗。

作用机制: 腺苷脱氨酶的缺乏, 使体内腺苷水平升高导致细胞凋亡, 同时阻止胸腺细胞分化, 导

致严重的 T 淋巴细胞减少, 最终使患者死于严重感染。而本品是一种重组腺苷脱氨酶 (rADA) 制剂, 用于替代腺苷脱氨酶。

剂型与规格: 注射剂, 2.4 mg : 1.5 ml。

不良反应: 咳嗽和呕吐。

2.5.6 Emapalumab-lzsg (58)

研发公司: Novimmune S.A。

上市时间: 2018 年 11 月 20 日在美国上市, 商品名 Gamifant。

适应证: 用于治疗患有原发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 (HLH) 的成人和儿童患者。

作用机制: 本品是一种单克隆干扰素 γ (IFN γ) 抗体, 与 IFN γ 结合并中和其作用。

剂型与规格: 注射剂, 10 mg : 2 ml 和 50 mg : 10 ml。

不良反应: 感染, 高血压, 输液相关反应和发热。

2.5.7 Ravulizumab (59)

研发公司: Alexion Pharm 公司。

上市时间: 2018 年 12 月 21 日在美国上市, 商品名 Ultomiris。

适应证: 用于阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 成人患者的治疗。

作用机制: 是一种末端补体抑制剂, 高亲和力特异性结合补体蛋白 C5, 从而抑制其裂解为 C5a (促炎性过敏毒素) 和 C5b (末端补体复合物的起始亚基 [C5b-9]), 并预防终端补体复合物 C5b9 的产生, 抑制 PNH 患者的末端补体介导的血管内溶血。

剂型与规格: 注射剂, 300 mg/30 ml。

不良反应: 上呼吸道感染和头痛。

参考文献:

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2018[EB/OL]. [2019-01-01] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm592464.htm>
- [2] 吕训磊, 郭琳琳, 周伟澄. 2017年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 49(1): 1-28.
- [3] 魏德康, 平晓晴, 朱雪焱, 等. 阿帕鲁胺的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(4): 440-444.
- [4] 伊莱·M·华莱士, 约瑟夫·P·利西凯托斯, 布赖恩·T·赫尔利, 等. 作为MEK抑制剂的N3烷基化苯并咪唑衍生物: 中国, 101633645B [P]. 2005-08-10.
- [5] 黄胜林, 金仙明, 刘佐胜, 等. 作为蛋白激酶抑制剂的化合物和组合物: 中国, 103896921B [P]. 2016-02-24.
- [6] 勒米厄·R·M, 泊泊威次·马勒·J, 特维斯·J, 等. 治疗活性化合物及其使用方法: 中国, 106496090A [P]. 2017-03-15.
- [7] 任平达, 刘毅, 威尔逊·T·E, 等. 某些化学实体、组合物和方法: 中国, 102711767B [P]. 2016-08-03.
- [8] 费克奥瑞·S·A, 余·H·T, 瑞德·J·E, 等. 4-苯胺基-噻唑啉-6-基-酰胺类化合物: 中国, 1972688B [P]. 2012-06-27.
- [9] 王秋实, 王琦, 苏瑞飞, 等. 达可替尼溶剂化合物、其新晶型及其制备方法: 中国, 107793368A [P]. 2018-03-13.
- [10] WANG B, CHU D, FENG Y, *et al.* Discovery and characterization of (8*S*,9*R*)-5-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-9-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-2,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrido[4,3-*de*]phthalazin-3-one (BMN 673, talazoparib), a novel, highly potent, and orally efficacious poly (ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitor as an anticancer agent [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(1): 335-357.
- [11] JOHNSON T W, RICHARDSON P F, BAILEY S, *et al.* Discovery of (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-8,4-(metheno)-pyrazolo[4,3-*h*] [2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-ros Oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(11): 4720-4744.
- [12] PENG Z, WONG J W, HANSEN E C, *et al.* Development of a concise, asymmetric synthesis of a smoothened receptor (SMO) inhibitor: enzymatic transamination of a 4-piperidinone with dynamic kinetic resolution [J]. *Org Lett*, 2014, 16(3): 860-863.
- [13] 茱莉亚·哈斯, 斯蒂文·W·安德鲁斯, 降于桐, 等. 作为TRK激酶抑制剂的取代的吡唑并[1,5-*a*]嘧啶化合物: 中国, 103509017B [P]. 2015-10-07.
- [14] 岳庆磊, 周治国, 高强, 等. 一种3,5-二取代-吡嗪-2-甲酰胺化合物的合成方法: 中国, 106083821A [P]. 2016-11-09.
- [15] AGGEN J B, ARMSTRONG E S, GOLDBLUM A A, *et al.* Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4636-4642.

- [16] RONN M, ZHU Z, HOGAN P C, *et al.* Process R&D of eravacycline: the first fully synthetic fluorocycline in clinical development [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(5): 838-845.
- [17] ASSEFA H, BHATIA B, DRAPER M, *et al.* Substituted tetracycline compounds for treatment of inflammatory skin disorders: US, 8513223B2 [P]. 2013-08-20.
- [18] CHUNG J Y L, HARTNER F W, CVETOVICH R J, *et al.* Synthesis development of an aminomethylcycline antibiotic via an electronically tuned acyliminium Friedel-Crafts reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**(42): 6095-6100.
- [19] 金浩仑, 拉泽维斯·S·E, 马丁·T·A·T, 等. 多环-氨基甲酰基吡啶酮化合物及其药物用途: 中国, 104995198B [P]. 2018-01-30.
- [20] 卡拉·E·A, 陈·I, 齐亚·V, 等. (2*R*,5*S*,13*aR*)-7,9-10-((2,4,6-三氟苯甲基)氨基甲酰基)-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-*b*][1,3]氧氮杂革-8-酚钠: 中国, 106459085A [P]. 2017-02-22.
- [21] BAILEY T R, RIPPIN S R, OPSITNICK E, *et al.* *N*-(3,3*a*,4,4*a*,5,5*a*,6,6*a*-Octahydro-1,3-dioxo-4,6-ethenocycloprop[*f*]isoindol-2-(1*H*)-yl)carboxamides: Identification of novel orthopoxvirus egress inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2007, **50**(7): 1442-1444.
- [22] 戴秋云, 董明心, 胡洁, 等. 含一个结晶水的ST-246及其晶体与制备方法: 中国, 101445478B [P]. 2011-04-06.
- [23] CÔTÉ B, BURCH J D, ASANTEAPPIAH E, *et al.* Discovery of MK-1439, an orally bioavailable non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor potent against a wide range of resistant mutant HIV viruses [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **24**(3): 917-922.
- [24] 河井真, 富田健嗣, 秋山俊行, 等. 经取代的多环性吡啶酮衍生物及其前药: 中国, 107709321A [P]. 2018-02-16.
- [25] BLUMBERGS P, LAMONTAGNE M P, *et al.* 4-Methyl-5-(unsubstituted and substituted phenoxy)-2,6-dimethoxy-8-(aminoalkylamino)quinolines: US, 4617394A [P]. 1986-10-14.
- [26] 皮埃尔·让·科尔松. 制备联苯-2-基氨基甲酸的方法: 中国, 102958916B [P]. 2015-03-25.
- [27] 克沙瓦什霍克里·A, 张·B, 阿尔卡焦·T·E, 等. *R*-1(2,2-二氟苯并[*D*][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-*N*-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺的固体形式: 中国, 102892764B [P]. 2016-07-06.
- [28] ARGAGE A, BHAMIDIPATI S, LI H, *et al.* Design, synthesis of diaminopyrimidine inhibitors targeting IgE- and IgG-mediated activation of Fc receptor signaling [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(10): 2122-2128.
- [29] SINGH R, BHAMIDIPATI S, MASUDA E, *et al.* Prodrugs of 2,4-pyrimidine diamine compounds and their uses: US, 9266912 [P]. 2016-02-23.
- [30] 朱怡君, 周伟澄. 2014年美国FDA批准上市的新药简介 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(1): 74-95.
- [31] 卢卡·法蒂尼, 彼得·马尼尼, 克劳迪奥·彼得拉, 等. 用于治疗NK-1受体相关疾病的取代4-苯基吡啶: 中国, 106518924A [P]. 2017-03-22.
- [32] 徐正, 唐维高, 钟志成. 盐酸洛非西定的合成工艺研究 [J]. 华西药理学杂志, 2001, **16**(5): 360-361.
- [33] 苗得足, 胡清文, 丛超, 等. 血小板增多剂的制备方法: 中国, 107383000A [P]. 2017-11-24.
- [34] XU J, CAI J, CHEN J, *et al.* An efficient synthesis of baricitinib [J]. *J Chem Res*, 2016, **40**(4): 205-208.
- [35] SHULTZ Z P, LAWRENCE G A, JACOBSON J M, *et al.* Enantioselective total synthesis of cannabinoids-a route for analogue development [J]. *Org Lett*, 2018, **20**(2): 381-384.
- [36] CHEN C, WU D, GUO Z, *et al.* Discovery of sodium *R*-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]-benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2*H*-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}-butyrate (Elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(23): 7478-7485.
- [37] 福井雄树, 前川雄亮, 松浦孝治, 等. 具有血小板生成素受体激动作用的光学活性的化合物及其中间体的制备方法: 中国, 105992761A [P]. 2016-10-05.
- [38] TIMMER M S M, DANGERFIELD E M, CHENG J M H, *et al.* Rapid synthesis of 1-deoxygalactonojirimycin using a carbamate annulation [J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(37): 4803-4805.
- [39] 胡艾希, 伍智林, 叶姣, 等. 一种司替戊醇的制备方法: 中国, 102690252B [P]. 2014-04-23.
- [40] BAKKE J M, RIHA J. Synthesis of 3,4-diaminopyridine and imidazo[4,5-*c*]pyridines by nitration of 4-(acylamino)-pyridines [J]. *J Heterocyclic Chem*, 1999, **36**(5): 1143-1145.
- [41] 原友志, 唐家邓, 岑均达. 琥珀酸普卡必利的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 5-8.