专论 Perspectives

2021 年美国 FDA 批准上市的新药简介

刘潍源[1]，林快乐[1]，刘玲玲[2]，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. 中国医药工业信息中心，上海 200040）

摘要：2021 年美国 FDA 批准上市新药 50 个，其中化学小分子 36 个、生物制品 14 个。现根据 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。

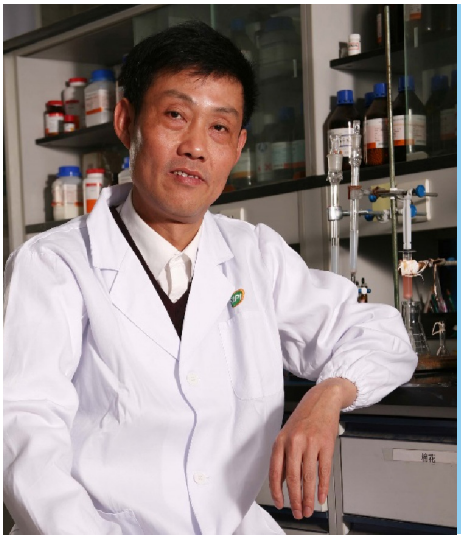
关键词：美国 FDA；新药批准；适应证；合成路线
中图分类号：R97　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)01-0001-27
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.001

Overviews of the New Drugs in 2021 Approved by U.S. FDA

LIU Weiyuan[1], LIN Kuaile[1], LIU Lingling[2], 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 Information Center, Shanghai 200040*)

ABSTRACT: The U.S. FDA approved 50 new drugs into the market in 2021, including 36 chemical small molecules and 14 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 reaction, 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》《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）23人，硕士研究生38人。

2021年美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市新药50个，少于2020年的53个[1]。50个新药中化学小分子36个，生物制品14个。像往年一样，抗肿瘤药居多（小分子10个，生物制品5个），其次为中枢神经系统药物（小分子4个，生物制品1个），然后是心血管系统药物（小分子3个，生物制品1个）[2]。现根据FDA批准的新药说明书以及相关文献、专利情况，本综述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。

此外，今年在抗新型冠状病毒肺炎的药物研发方面取得积极进展，2021年美国FDA分别授予3个生物制品（礼来的bamlanivimab plus etesevimab、葛兰素史克的sotrovimab和阿斯利康的tixagevimab plus cilgavimab）和2个可口服的化学小分子对新型冠状病毒肺炎的紧急使用授权。这2个小分子分别是辉瑞的paxlovid（授权日12月22日）和默沙东的molnupiravir（授权日12月23日）。Molnupiravir已于2021年11月4日经英国药品和保健产品监管局批准上市，有关这2个抗新型冠状病毒口服药物的合成方法综述见文献[3]。

1　化学小分子治疗药物

1.1　抗肿瘤药

1.1.1　Tepotinib（**1**）

化学名：3-（3-氰基苯基）-1-[[3-[5-[（4-甲基哌啶-1-基）甲氧基]嘧啶-2-基]苯基]甲基]-1,6-二氢哒嗪-6-酮盐酸盐水合物。

研发公司：Aurinia Pharma公司。

化合物专利：US 8329692B2（2008年7月4日）。

上市时间：2020年已在日本上市，2021年2月3日在美国上市，商品名Tepmetko。

适应证：用于治疗具有上皮细胞-间充质转化（epithelial-to-mesenchymal transition，EMT）外显子14跳跃突变的转移性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）成年患者。

作用机制：本品是一种靶向EMT激酶抑制剂。

剂型与规格：片剂，225 mg。

不良反应：水肿，疲劳，恶心，腹泻，肌肉骨骼疼痛，呼吸困难。

合成路线：见图1[4]。

1.1.2　Umbralisib（**2**）

化学名：(*S*)-2-[1-[4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基]-6-氟-3-(3-氟苯基)-4*H*-色烯-4-酮对甲基苯磺酸盐。

研发公司：TG Therapeutics公司。

化合物专利：US 9150579B2（2013年7月2日）。

上市时间：2021年2月5日在美国上市，商品名Ukoniq。

适应证：用于治疗先前至少接受过1种基于抗CD20治疗的复发或难治性边缘区淋巴瘤成年患者和至少接受过3项全身性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤成年患者。

作用机制：本品是一种磷脂酰肌醇3激酶δ（phosphoinositide 3-kinase δ，PI3K-δ）和酪蛋白激酶1-ε（casein kinase 1 ε，CK1-ε）双重抑制剂。

剂型与规格：片剂，200 mg。

不良反应：肌酐升高，腹泻，结肠炎，疲劳，恶心，中性粒细胞减少，转氨酶升高，肌肉骨骼疼痛，贫血，血小板减少，上呼吸道感染，呕吐，腹痛，食欲下降，皮疹。

合成路线：见图2[5—6]。

1.1.3　Trilaciclib（**3**）

化学名：2'-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-7',8'-二氢-6'*H*-螺环[环己烷-1,9'-吡嗪[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-6'-酮。

研发公司：G1 Therapeutics公司。

化合物专利：US 106008533B2（2011年10月25日）。

上市时间：2021年2月12日在美国上市，商品名Cosela。

适应证：用于广泛期NSCLC成人患者，在接

收稿日期：2021-09-01；**修回日期**：2021-12-30

作者简介：刘潍源（1995—），男，博士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：周伟澄（1958—），男，研究员，博士生导师，从事药物化学研究。

E-mail：zhouweicheng58@163.com

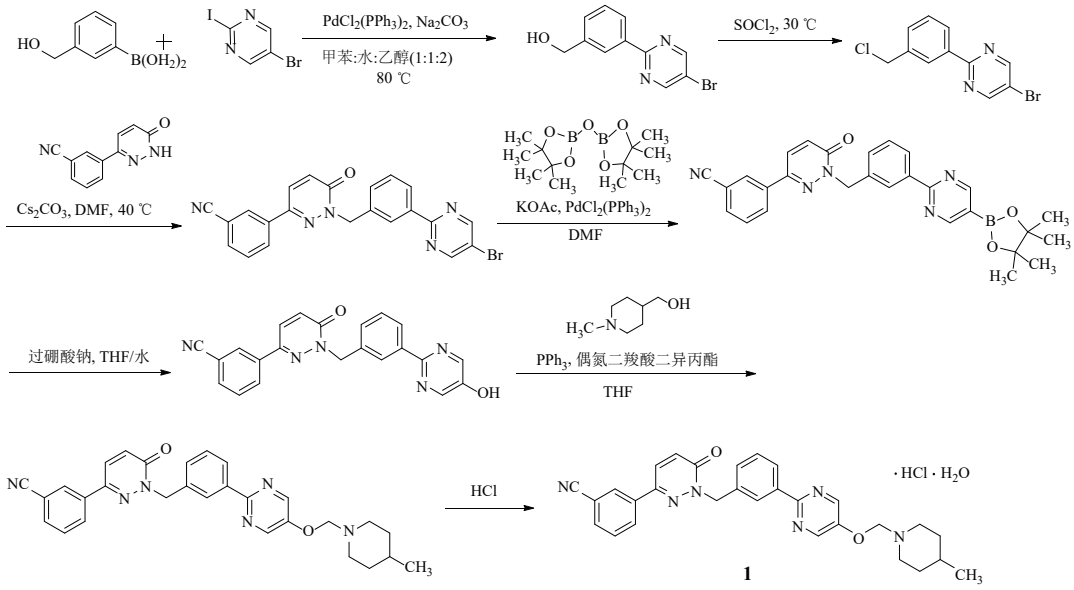


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

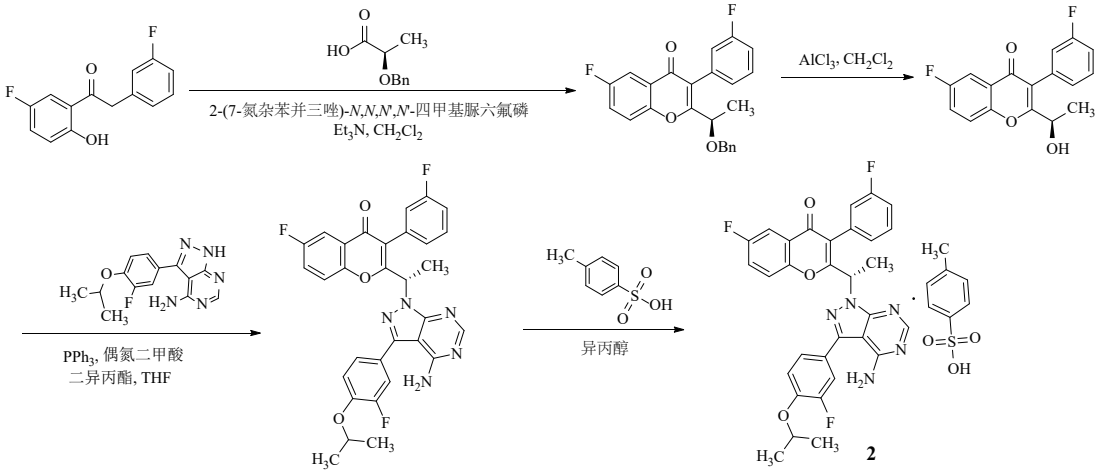


图 2　2 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **2**

受含铂 / 依托泊苷的化疗方案或含拓扑替康的化疗方案之前给药。

作用机制：本品是一种细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（cyclin-dependent kinase 4/6，CDK4/6）抑制剂。

剂型与规格：注射剂，300 mg。

不良反应：疲劳，低血钙，低血钾，低磷血症，门冬氨酸转氨酶升高，头痛，肺炎。

合成路线：见图 3[7]。

1.1.4　Melphalan flufenamide（**4**）

化学名：*N*-4-［*N*,*N*- 双（2- 氯乙基）氨基］-*L*- 苯丙氨酰基 -4- 氟 -*L*- 苯丙氨酸乙酯盐酸盐。

研发公司：Oncopeptides AB 公司。

化合物专利：US 6992207B2（2002 年 12 月 13 日）。

上市时间：2021 年 2 月 26 日在美国上市，商品名 Pepaxto。

适应证：用于治疗先前至少已接受 4 种疗法的复发或难治性多发性骨髓瘤的成年患者。

作用机制：本品属于 DNA 烷基化药物，是 melphalan 的酰胺衍生物，与前者比较，本品亲脂性更高，可快速转入细胞内，然后在肽酶作用下释放亲水性的 melphalan，进而与 DNA 发生共价结合，使 DNA 丧失活性或使 DNA 分子发生断裂，导致肿瘤细胞死亡。

剂型与规格：注射剂，20 mg。

不良反应：疲劳，恶心，腹泻，发热，呼吸道感染。

合成路线：见图 4[8]。

1.1.5 Tivozanib(**5**)

化学名：1-[2- 氯 -4-[(6,7- 二甲氧基喹啉 -4- 基)- 氧基] 苯基]-3-(5- 甲基异噁唑 -3- 基) 脲盐酸盐一水合物。

研发公司：AVEO Pharmaceuticals 公司。

化合物专利：US 6821987B2(2002 年 4 月 26 日)。

上市时间：2017 年首次在欧盟、挪威和冰岛上市，2021 年 3 月 10 日在美国上市，商品名 Fotivda。

适应证：用于治疗先前接受过 2 种或 2 种以上系统治疗方案的复发或难治性肾细胞癌晚期的成人患者。

作用机制：本品是一种酪氨酸激酶抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，0.89 和 1.34 mg。

不良反应：疲劳，高血压，腹泻，食欲不振，恶心，语言障碍，甲状腺功能低下，咳嗽，口腔炎。

合成路线：见图 5[9]。

1.1.6 Sotorasib(**6**)

化学名：(1*R*)-6- 氟 -7-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-1-[4- 甲基 -2-(1- 甲基乙基)-3- 吡啶基]-4-[(2*S*)-2- 甲基 -4-(1- 氧代 -2- 丙烯 -1- 基)-1- 哌嗪基] 吡啶基 [2,3-*d*]- 嘧啶 -2(1*H*)- 酮。

研发公司：Amgen 公司。

化合物专利：US 20180334454A1(2017 年 5 月 22 日)。

上市时间：2021 年 5 月 28 日在美国上市，商品名 Lumakras。

适应证：用于治疗 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者。

作用机制：本品是一种 KRAS G12C 抑制剂。

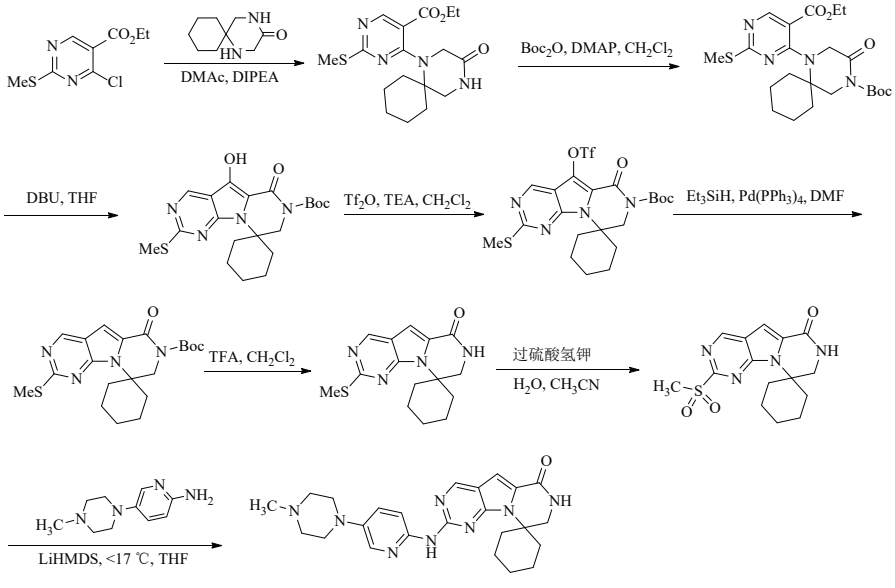


图 3　3 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of ***3***

剂型与规格：片剂，120 mg。

不良反应：腹泻，肌肉骨骼疼痛，恶心，疲劳，肝毒性，咳嗽。

合成路线：见图 6[10]。

1.1.7 Infigratinib(**7**)

化学名：3-(2,6- 二氯 -3,5- 二甲氧基苯基)-1-[6-[4-(4 乙基哌嗪 -1- 基) 苯氨基] 嘧啶 -4- 基]-1- 甲基脲磷酸盐 (1 ∶ 1)。

研发公司：QED Therapeutics 公司。

化合物专利：US 20130012704(2008 年 10 月 15 日)。

上市时间：2021 年 5 月 28 日在美国上市，商品名 Truseltiq。

适应证：用于治疗先前接受过治疗的、携带

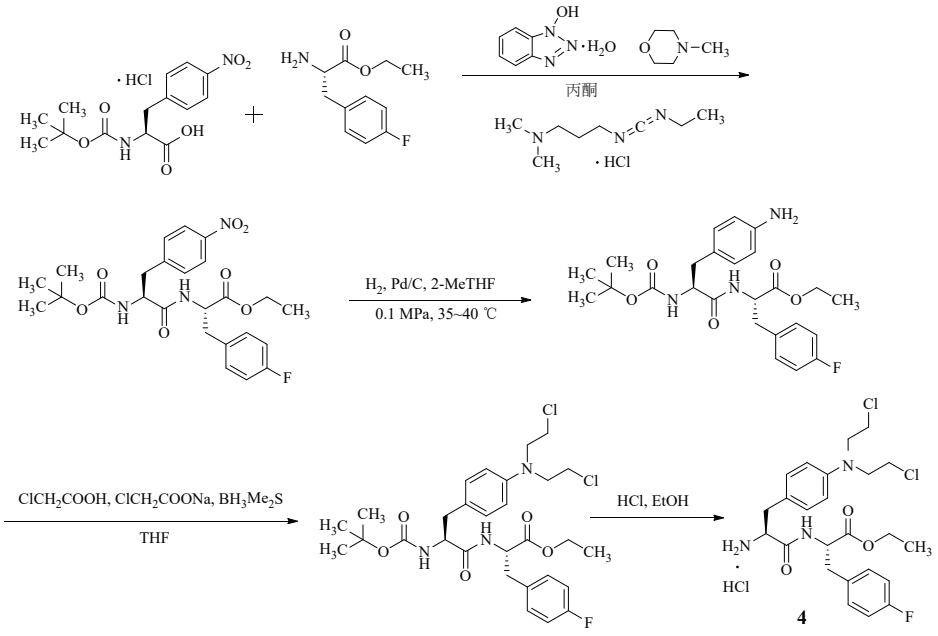


图 4　4 的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of **4**

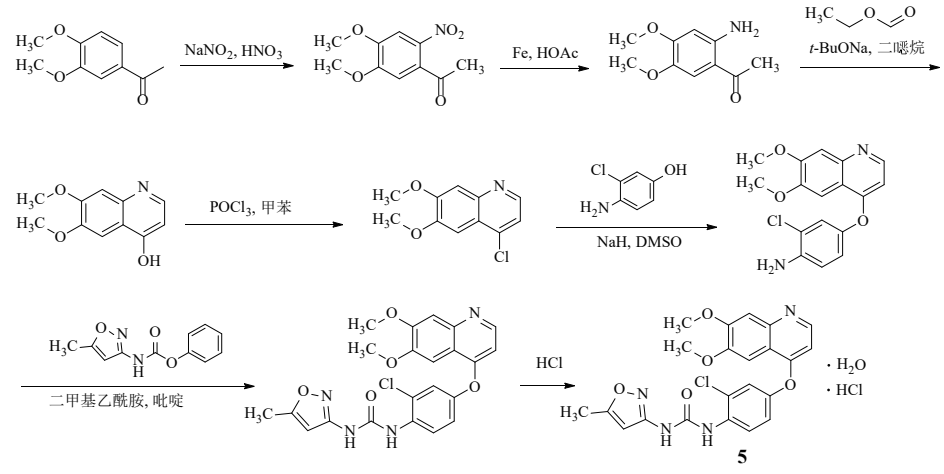


图 5　5 的合成路线

Fig.5　Synthetic Route of **5**

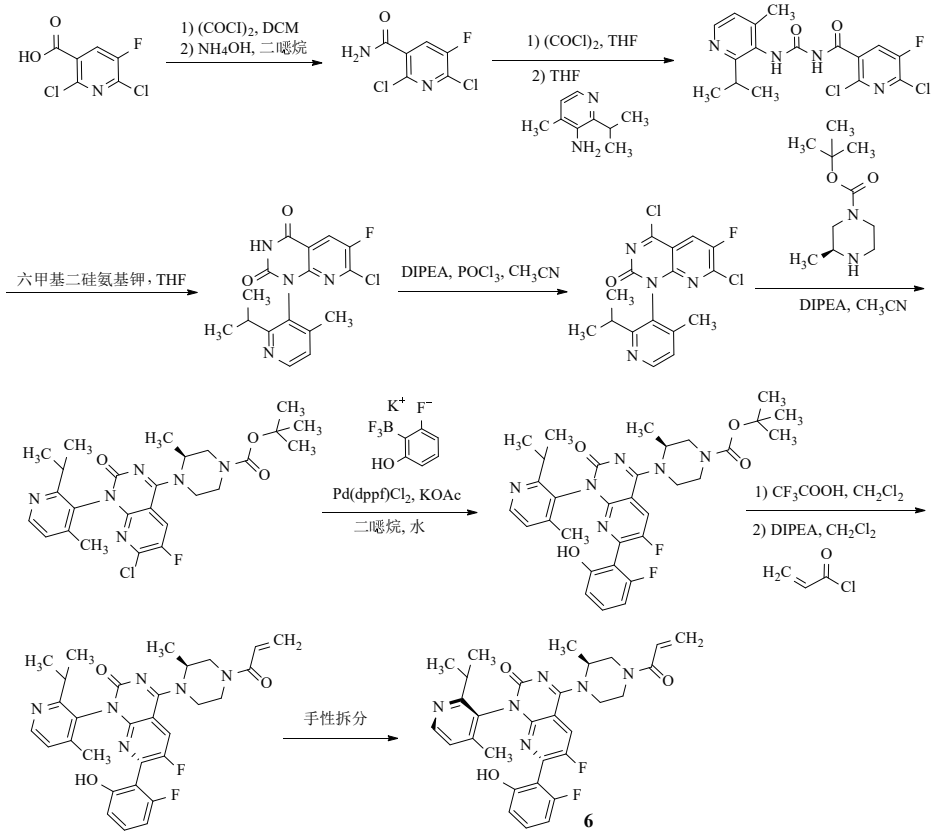


图 6　6 的合成路线

Fig.6　Synthetic Route of **6**

成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）2 融合或重排的局部晚期或转移性胆管癌患者。

作用机制：本品是一种 FGFR 激酶抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，25 和 100 mg。

不良反应：指甲毒性，口腔炎，干眼，疲劳，脱发，掌跖感觉丧失性红斑综合征，关节痛，味觉障碍，便秘，腹痛，口干，腹泻，皮肤干燥，食欲下降，视力模糊，呕吐。

合成路线：见图 7[11]。

1.1.8　Belzutifan（**8**）

化学名：（1*S*,2*S*,3*R*）-2,3- 二氟 -2,3- 二氢 -1- 羟基 -7-（甲磺酰基）-4-（3- 氰基 -5- 氟苯氧基）-1*H*- 茚。

研发公司：Merck Sharp & Dohme 公司。

化合物专利：US 20160251307A1（2016 年 1 月 15 日）。

上市时间：2021 年 8 月 13 日在美国上市，商品名 Welireg。

适应证：用于治疗无需立即手术的、与希佩尔 - 林道病（脑视网膜血管瘤病）相关的肾细胞癌、中枢神经系统血管母细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤的成年患者。

作用机制：本品是一种缺氧诱导因子 2α（hypoxia-inducible factor 2α，HIF-2α）抑制剂。

剂型与规格：片剂，40 mg。

不良反应：血红蛋白降低，贫血，疲劳，肌酐升高，头痛，头晕，葡萄糖升高，恶心。

合成路线：见图 8[12]。

1.1.9　Mobocertinib（**9**）

化学名：2-[5-（丙烯酰氨基）-4-[[2-（二甲胺基）-乙基]（甲基）氨基]-2- 甲氧基苯胺基]-4-（1- 甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 基）嘧啶 -5- 羧酸异丙酯琥珀酸盐。

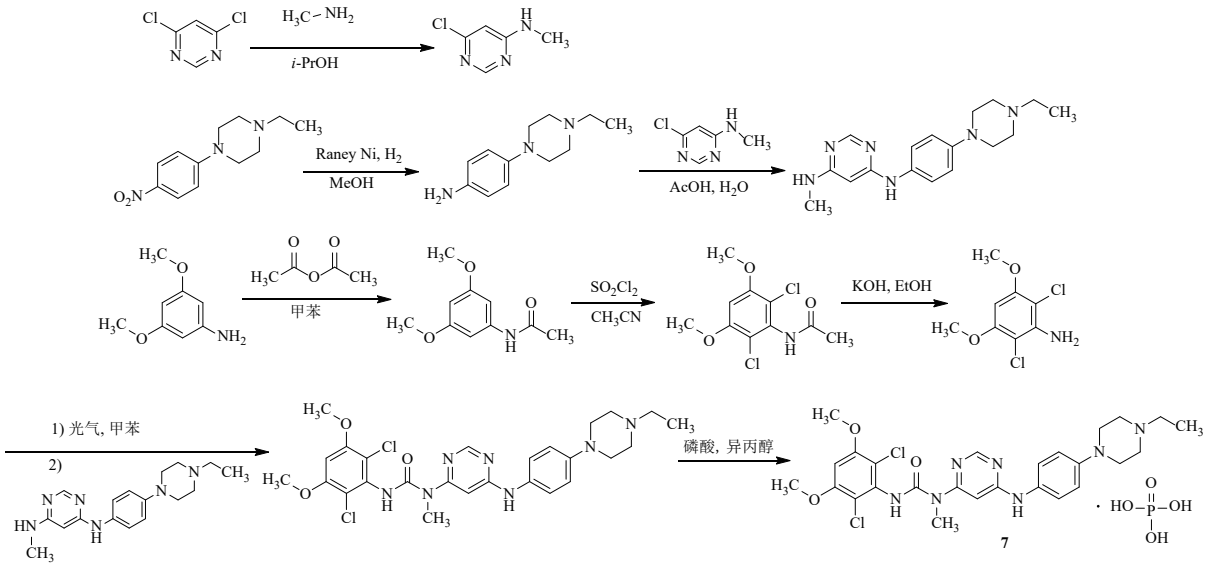


图 7　7 的合成路线

Fig.7　Synthetic Route of **7**

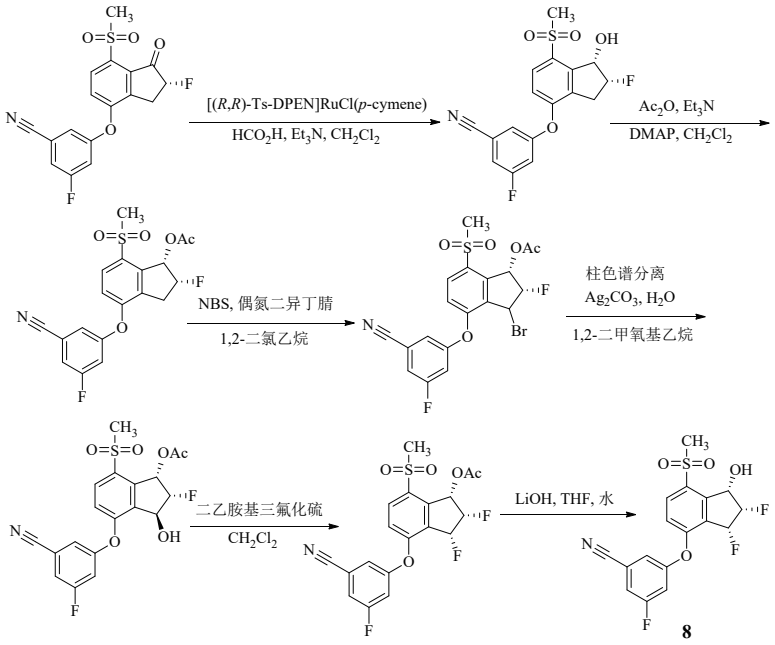


图 8　8 的合成路线

Fig.8　Synthetic Route of **8**

研发公司：Merck Sharp & Dohme 公司。

化合物专利：US 20160251307A1(2016 年 1 月 15 日)。

上市时间：2021 年 9 月 15 日在美国上市，商品名 Exkivity。

适应证：适用于治疗具有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR) 外显子 20 插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。

作用机制：本品是一种 EGFR 激酶抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，40 mg。

不良反应：腹泻，皮疹，恶心，口腔炎，呕吐，食欲下降，甲沟炎，疲劳，皮肤干燥，肌肉骨骼疼痛。

合成路线：见图 9[13]。

1.1.10　Scemblix（**10**）

化学名：*N*-[4-（氯二氟甲氧基）苯基]-6-[（3*R*）-3- 羟基吡咯烷 -1- 基]-5-（1*H*- 吡唑 -3- 基）- 吡啶 -3- 甲酰胺盐酸盐（1 ∶ 1）。

研发公司：Novartis 公司。

化合物专利：US 20130310395A（2013 年 5 月 13 日）。

上市时间：2021 年 10 月 29 日在美国上市，商品名 Asciminib。

适应证：用于治疗先前已接受过至少 2 种酪氨酸激酶抑制剂治疗的费城染色体阳性慢性髓性白血病慢性期成人患者。

作用机制：本品是一种 ABL/BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂。

剂型与规格：片剂，20 和 40 mg。

不良反应：上呼吸道感染，肌肉骨骼疼痛，疲劳，恶心，皮疹，腹泻。

合成路线：见图 10[14]。

1.2　中枢神经系统药物

1.2.1　Serdexmethylphenidate（**11**）/ 盐酸右哌甲酯（本品为复方，新化合物为 **11**）

11 的化学名：3-[*N*-[（1*S*）-1- 羧基 -2- 羟乙基]- 氨甲酰基]-1-[[[（2*R*）-2-[2-（1*R*）- 甲氧基 -2- 氧代 -1- 苯乙基]哌啶 -1- 羰基]氧基]甲基]吡啶鎓氯化物。

研发公司：KemPharm 公司。

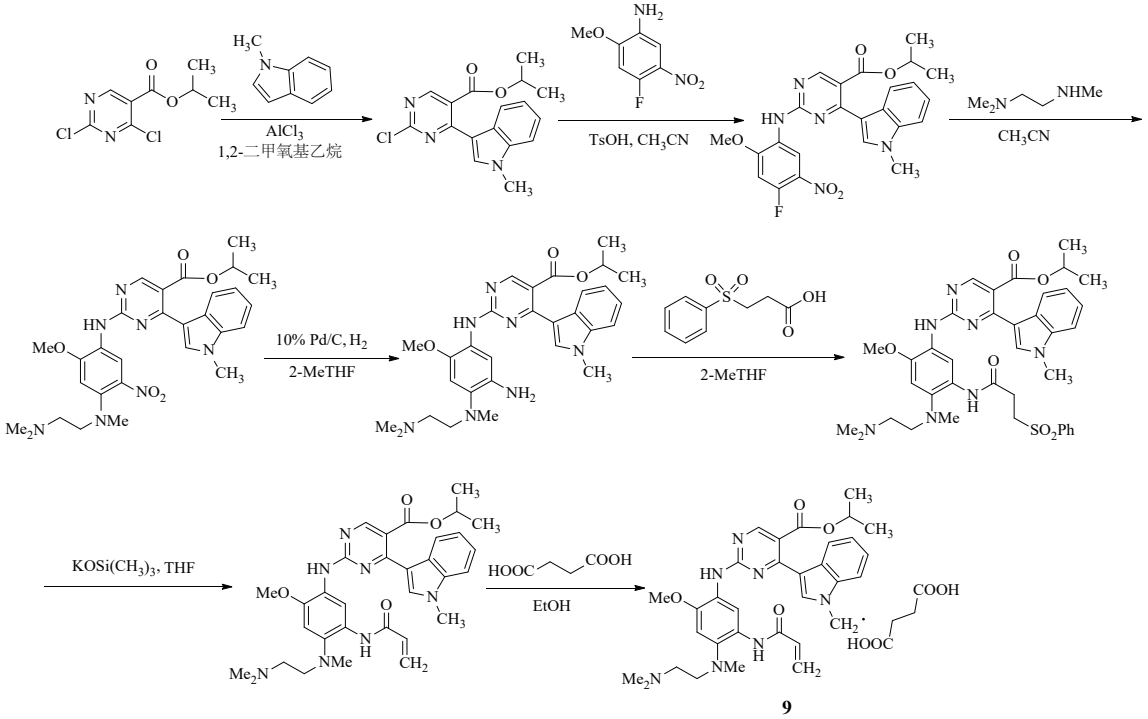
化合物专利：US 9079928B2（2012 年 7 月 27 日）。

上市时间：2021 年 3 月 2 日在美国上市，商品名 Azstarys。

适应证：适用于治疗 6 岁以上的注意缺陷多动症（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）儿童患者。

作用机制：**11** 是右哌甲酯的前药，后者是一种中枢神经系统兴奋药，其在该适应证的具体作用机制尚不清楚。

剂型与规格：胶囊剂，**11** 26.1 mg/ 盐酸右哌甲酯 5.2 mg，**11** 39.2 mg/ 盐酸右哌甲酯 7.8 mg，**11**



9

图 9　9 的合成路线

Fig.9　Synthetic Route of **9**

52.3 mg/ 盐酸右哌甲酯 10.4 mg。

不良反应：食欲下降，失眠，恶心，呕吐，消化不良，腹痛，体质量减轻，焦虑，头晕，烦躁不安，情绪不稳，心动过速，血压升高。

合成路线：见图 11[15]。

1.2.2 Viloxazine（**12**）

化学名：（±）-2-[（2- 乙氧基苯氧基）甲基]吗啉盐酸盐。

研发公司：Supernus Pharm 公司。

化合物专利：US 3712890（1973 年 1 月 23 日）。

上市时间：2021 年 4 月 2 日在美国上市，商品名 Qelbree。

适应证：可用于治疗 6 至 17 岁儿童的 ADHD。

作用机制：本品是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，100、150 和 200 mg。

不良反应：嗜睡，食欲下降，疲劳，恶心，呕吐，失眠，易怒。

合成路线：见图 12[16]。

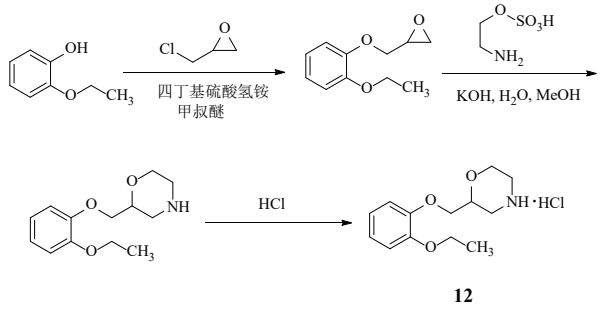


图 12 12 的合成路线

Fig.12 Synthetic Route of **12**

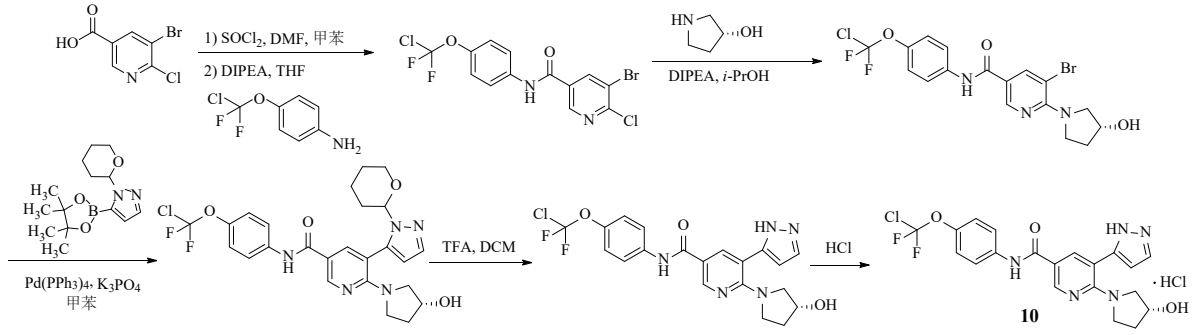


图 10 10 的合成路线

Fig.10 Synthetic Route of **10**

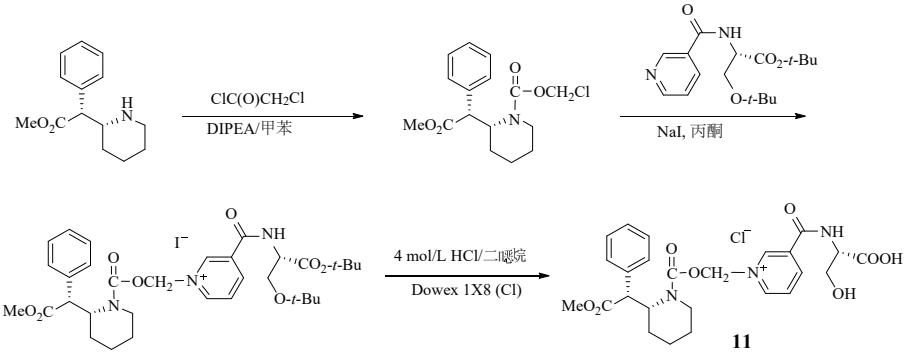


图 11 11 的合成路线

Fig.11 Synthetic Route of **11**

1.2.3 奥氮平（olanzapine）/samidorphan（**13**）

13 的化学名：17-（环丙基甲基）-4,14- 二羟基 -6- 氧代吗啡喃 -3- 甲酰胺（2*S*）-2- 羟基丁二酸盐。

研发公司：Alkermes 公司。

化合物专利：US 8802655B2（2004 年 11 月 5 日）。

上市时间：2021 年 5 月 28 日在美国上市，商品名 Lybalvi。

适应证：适用于治疗成人精神分裂症和双相Ⅰ型障碍。

作用机制：本品作用机制尚不清楚。

剂型与规格：片剂，5 mg/5 mg、10 mg/10 mg、15 mg/15 mg 和 20 mg/20 mg。

不良反应：体质量增加，嗜睡，口干，头痛，视力模糊，呕吐，乏力，虚弱，便秘，食欲增加，头晕，震颤等。

合成路线：见图 13[17]。

1.2.4 Atogepant（**14**）

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

研发公司：AbbVie 公司。

化合物专利：US 20120122899Al（2011 年 11 月 10 日）。

上市时间：2021 年 9 月 28 日在美国上市，商品名 Qulipta。

适应证：适用于成人发作性偏头痛的预防性治疗。

作用机制：本品是一种降钙素基因相关肽受体拮抗药。

剂型与规格：片剂，10、30 和 60 mg。

不良反应：本品作用机制尚不清楚。

合成路线：见图 14[18]。

1.3 心血管系统药

1.3.1 Vericiguat（**15**）

化学名：3-（5- 甲氧基羰基氨基 -4,6- 二氨基嘧啶 -2- 基）-5- 氟 -1-（2- 氟苄基）-1*H*- 吡唑并［3,4-*b*］-吡啶。

研发公司：默沙东公司。

化合物专利：US 8420656B2（2013 年 4 月 16 日）。

上市时间：2021 年 1 月 19 日在美国上市，商品名 Verquvo。

适应证：用于因心力衰竭需要静脉注射利尿剂、射血分数小于 45%的慢性心力衰竭成人患者，可降低心血管死亡的风险。

作用机制：本品是一种可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）的刺激因子，通过直接刺激 sGC 提高细胞内环磷酸鸟苷的水平，从而松弛平滑肌和舒张血管。

剂型与规格：片剂，2.5、5 和 10 mg。

不良反应：低血压和贫血。

合成路线：见图 15[19]。

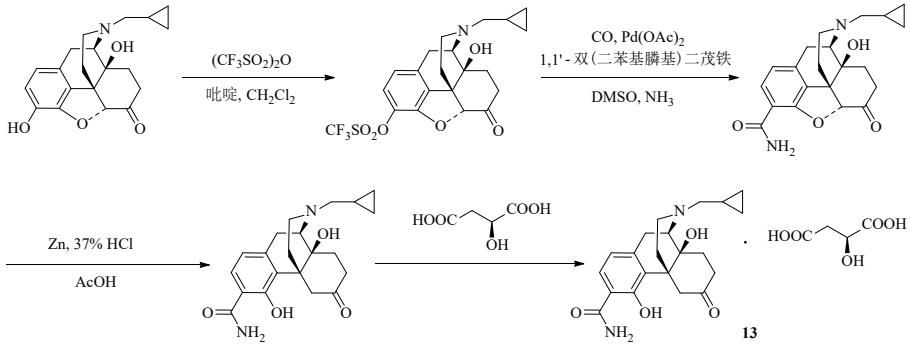


图 13　13 的合成路线

Fig.13　Synthetic Route of **13**

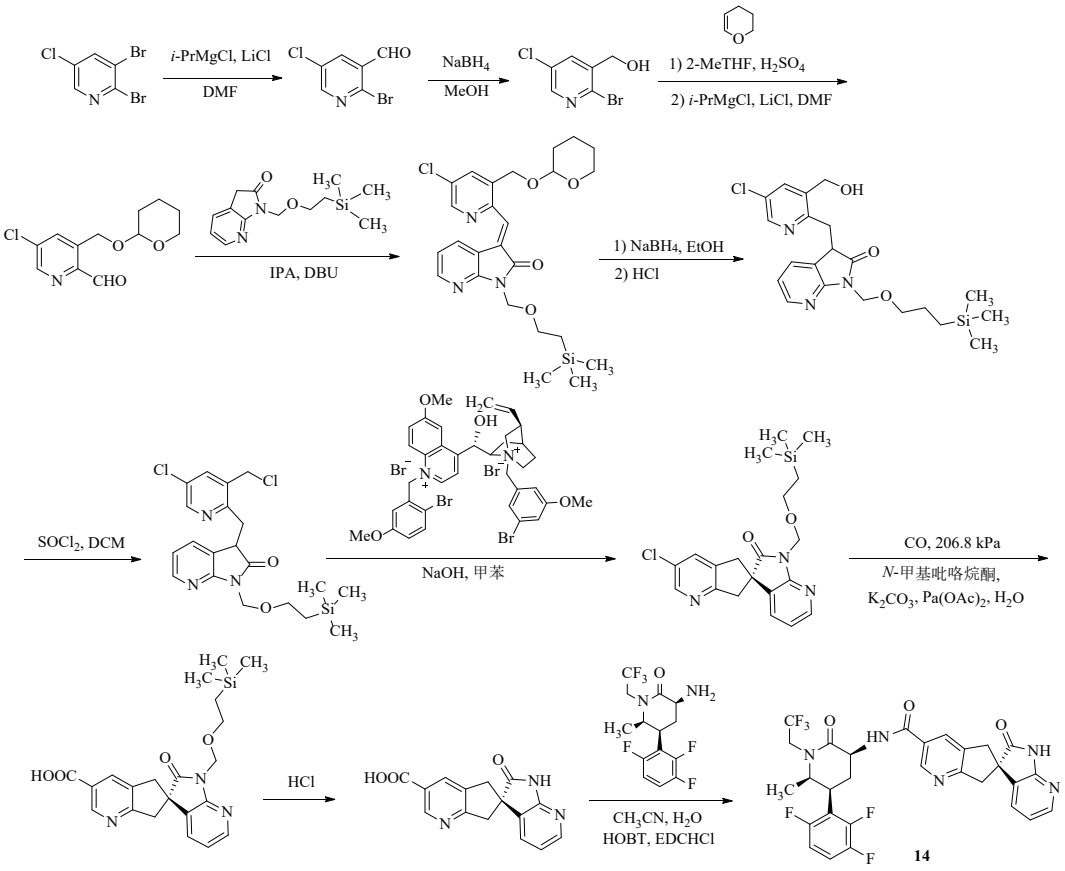


图 14　14 的合成路线

Fig.14　Synthetic Route of **14**

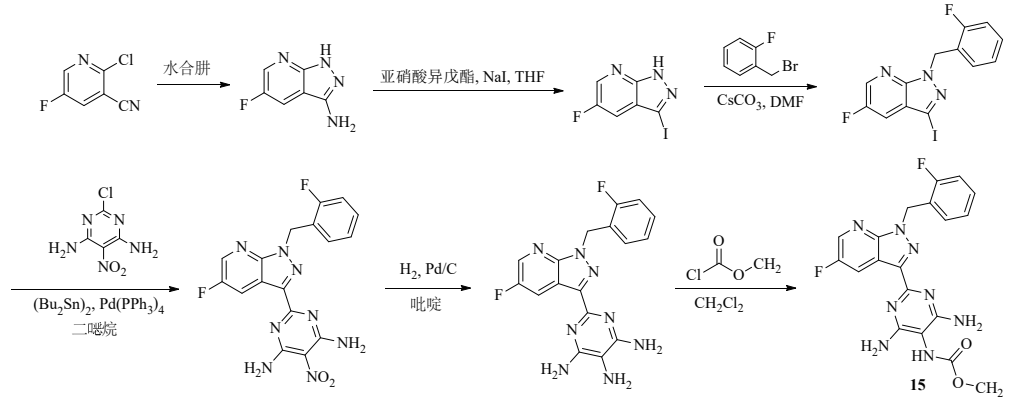


图 15　15 的合成路线

Fig.15　Synthetic Route of **15**

1.3.2　Finerenone(**16**)

化学名：(4*S*)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺。

研发公司：Bayer HealthCare Pharmaceuticals 公司。

化合物专利：US 20130012704(2008 年 10 月

15 日）。

上市时间：2021 年 7 月 9 日在美国上市，商品名 Kerendia。

适应证：适用于治疗与 2 型糖尿病有关的慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的成人患者，能降低持续的估算肾小球滤过率（estimating glomerular filtration rate，eGFR）下降、终末期肾病、心肌梗死、非致死性心肌梗死和心力衰竭住院的风险。

作用机制：本品是一种盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor，MR）的非甾体选择性拮抗药。

剂型与规格：片剂，10 和 20 mg。

不良反应：高钾血症，低血压，低钠血症。

合成路线：见图 16[20]。

1.3.3 Inclisiran（**17**）

研发公司：Novartis Pharmaceuticals 公司。

上市时间：2021 年 12 月 22 日在美国上市，商品名 Leqvio。

适应证：适用于服用最大剂量他汀类药物但仍需进一步降低低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平的动脉粥样硬化性心血管疾病，或杂合子家族性高胆固醇血症的成人患者。

作用机制：本品是一种寡核苷酸，属小干扰 RNA 药物，可抑制枯草溶菌素转化酶 9 的产生，从而降低血浆中的 LDL-C 水平。

剂型与规格：注射剂，284 mg ： 1.5 ml。

不良反应：注射部位反应，关节痛，尿路感染，腹泻，支气管炎，肢体疼痛，呼吸困难。

1.4 抗病毒药

1.4.1 Cabotegravir（**18**）/rilpivirine（本品为复方，新化合物为 **18**）

18 的化学名：（3*S*,11a*R*）-*N*-［（2,4- 二氟苯基）-甲基］-6- 羟基 -3- 甲基 -5,7- 二氧代 -2,3,5,7,11,11a- 六氢［1,3］噁唑并［3,2-*a*］吡啶并［1,2-*d*］吡嗪 -8- 甲酰胺。

研发公司：ViiV Healthcare 公司。

化合物专利：US 6838464B2（2001 年 2 月 26 日）。

上市时间：2020 年在加拿大上市，2021 年 1 月 21 日在美国上市，商品名 Cabenuva。

适应证：适用于成人 HIV-1 感染。

作用机制：本品是一种 HIV 整合酶抑制剂。

剂型与规格：注射剂，**18** 400 mg ： 2 ml 联用

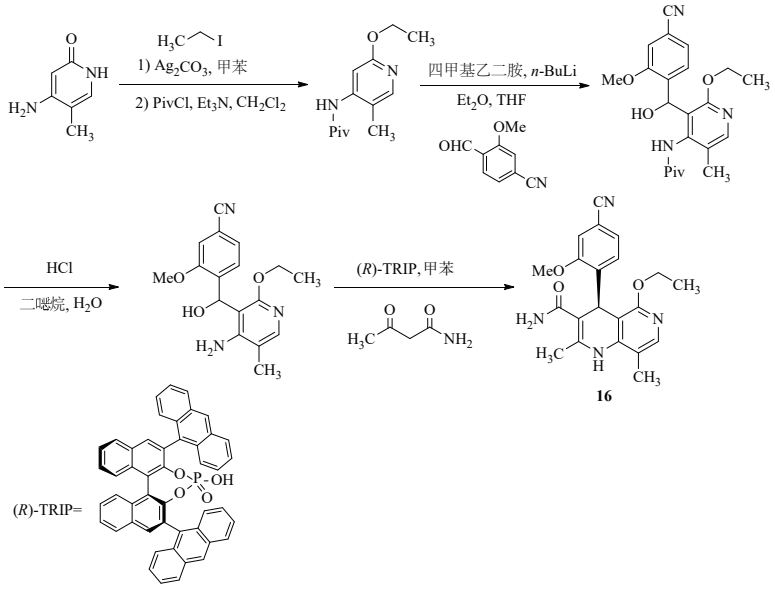


图 16　16 的合成路线

Fig.16　Synthetic Route of **16**

rilpivirine 600 mg ： 2 ml，**18** 600 mg ： 3 ml 联用 rilpivirine 900 mg ： 3 ml。

不良反应：注射部位反应，发热，疲劳，头痛，肌肉骨骼疼痛，恶心，睡眠障碍，头晕，皮疹。

合成路线：见图 17[21]。

1.4.2 Maribavir（**19**）

化学名：5,6- 二氯 -2-（异丙基氨基）-1-（β-*L*- 呋喃核糖基）-1*H*- 苯并咪唑。

研发公司：Takeda Pharms USA 公司。

化合物专利：US 6077832A（1997 年 1 月 6 日）。

上市时间：2021 年 11 月 23 日在美国上市，商品名 Livtencity。

适应证：用于治疗移植后巨细胞病毒感染的成人和儿童（12 岁及以上，体质量 35 kg 以上）患者。

作用机制：本品是一种巨细胞病毒 pUL97 激酶抑制剂。

剂型与规格：片剂，200 mg。

不良反应：味觉障碍，恶心，腹泻，呕吐，疲劳。

合成路线：见图 18[22]。

1.5 消化系统药物

1.5.1 Odevixibat（**20**）

化学名：（2*S*）-2-［［（2*R*）-2-［2-［［3,3- 二丁基 -7-（甲硫基）-1,1- 二氧代 -5- 苯基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*-1λ6,2,5- 苯并噻二氮䓬 -8 基］氧基］乙酰胺］-2-（4- 羟基苯基）乙酰基］氨基］丁酸。

研发公司：Albireo Pharma 公司。

化合物专利：US 20050282822（2004 年 12 月 30 日）。

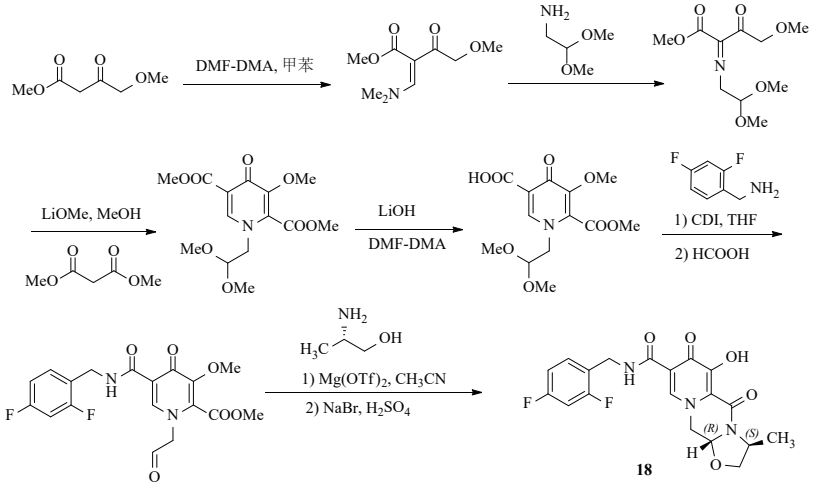


图 17 18 的合成路线

Fig.17 Synthetic Route of **18**

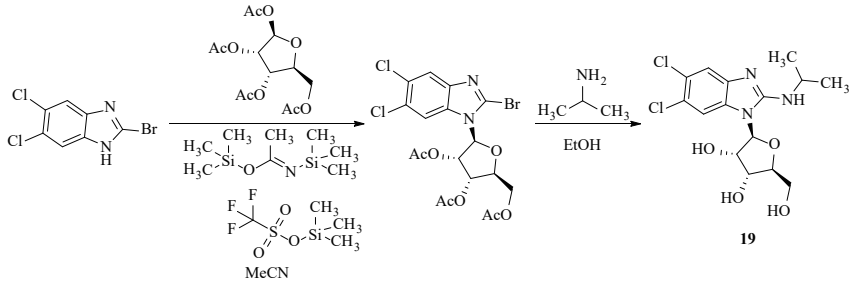


图 18 19 的合成路线

Fig.18 Synthetic Route of **19**

上市时间：2021 年 7 月 20 日在美国上市，商品名 Bylvay。

适应证：适用于治疗 3 个月及以上进行性家族性肝内胆汁淤积症（progressive familial intrahepatic cholestasis，PFIC）患者的瘙痒。

作用机制：本品是一种回肠胆汁酸转运体抑制剂。

剂型与规格：片剂，200 和 600 μg；胶囊剂，400 和 1 200 μg。

不良反应：肝功能异常，腹泻，腹痛，呕吐，脂溶性维生素缺乏。

合成路线：见图 19[23]。

1.5.2 Maralixibat（**21**）

化学名：1-[[4-[[4-[(4*R*,5*R*)-3,3- 二丁基 -7-（二甲胺基）-2,3,4,5- 四氢 -4- 羟基 -1,1- 二氧化物 -1- 苯并噻吩 -5- 基］苯氧基］甲基］苯基］甲基]-4- 氮杂 -1- 氮鎓双环［2.2.2］辛烷氯化物。

研发公司：Mirum Pharma 公司。

化合物专利：US 6107494A（1999 年 3 月 24 日）。

上市时间：2021 年 9 月 29 日在美国上市，商品名 Livmarli。

适应证：用于治疗 1 岁及以上的 Alagille 综合征患者的胆汁淤积性瘙痒。

作用机制：本品是一种回肠胆汁酸转运体（ileal bile acid transporter，IBAT）可逆性抑制剂，可以减少回肠末端胆汁酸的再吸收。

剂型与规格：口服液，9.5 mg/ml。

不良反应：腹泻，腹痛，呕吐，脂溶性维生素缺乏，肝功能异常，胃肠道出血，骨折。

合成路线：见图 20[24]。

1.6 其他治疗药物

1.6.1 Dasiglucagon（**22**）

研发公司：Zealand Pharma 公司。

化合物专利：US 10442847B2（2012 年 7 月 23 日）。

上市时间：2021 年 3 月 22 日在美国上市，商品名 Zegalogue。

适应证：用于治疗 6 岁及以上儿童和成人糖尿病患者的严重低血糖。

作用机制：本品是一种由 29 个氨基酸组成的胰高血糖素类似物；作为胰高血糖素受体激动药，通过激活肝胰高血糖素受体来增加血糖浓度，从而刺激糖原分解和肝脏葡萄糖释放。

剂型与规格：注射剂，0.6 mg ： 0.6 ml。

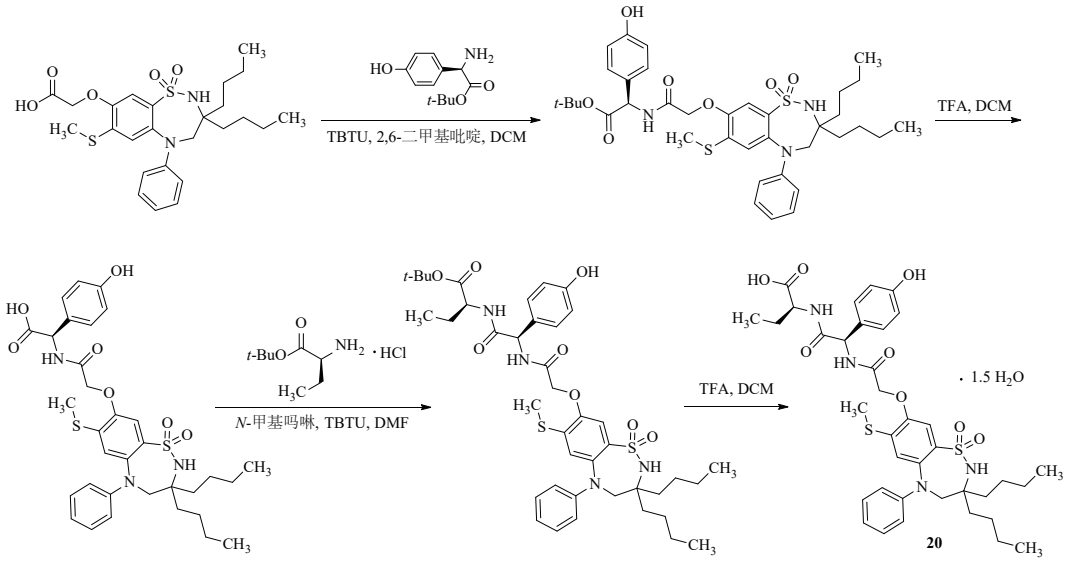


图 19　20 的合成路线

Fig.19　Synthetic Route of **20**

不良反应：恶心，呕吐，头痛，腹泻，注射部位疼痛。

化学结构式：*L*-histidyl-*L*-seryl-*L*-glutaminyl-glycyl-*L*-threonyl-*L*-phenylalanyl-*L*-threonyl-*L*-seryl-*L*-α-aspartyl-*L*-tyrosyl-*L*-seryl-*L*-lysyl-*L*-tyrosyl-*L*-leucyl-*L*-α-aspartyl-2-methylalanyl-*L*-alanyl-*L*-arginyl-*L*-alanyl-*L*-α-glutamyl-*L*-α-glutamyl-*L*-phenylalanyl-*L*-valyl-*L*-lysyl-*L*-tryptophyl-*L*-leucyl-*L*-α-glutamyl-*L*-seryl-*L*-threonine。

1.6.2 Voclosporin（**23**）

化学名：环［［（6*E*）-（2*S*,3*R*,4*R*）-3- 羟基 -4- 甲基 -2-（甲胺基）-6,8- 壬二烯酰基］-*L*-2- 氨基丁酰基 -*N*- 甲基甘氨酰 -*N*- 甲基 -*L*- 亮氨酸 -*L*- 丙酰基 -*N*- 甲基 -*L*- 亮氨酸 -*L*- 丙酰基 -*D*- 丙酰基 -*N*- 甲基 -*L*- 亮氨酸 -*N*- 甲基 -*L*- 亮氨酸 -*N*- 甲基 -*L*- 丙酰基］。

研发公司：Aurinia Pharma 公司。

化合物专利：US 20110136744Al（2010 年 11 月 8 日）。

上市时间：2021 年 1 月 22 日在美国上市，商品名 Lupkynis。

适应证：适用于与免疫抑制疗法联合治疗活动性狼疮性肾炎的成人患者。

作用机制：本品是一种钙调神经磷酸酶抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，7.9 mg。

不良反应：肾小球过滤下降，高血压，腹泻，头痛，贫血，咳嗽，尿路感染，上腹痛，消化不良，脱发，肾功能损害，腹痛，口腔溃疡，疲劳，震颤，急性肾损伤，食欲下降。

合成路线：见图 21[25]。

1.6.3 Fosdenopterin（**24**）

化学名：（4a*R*,5a*R*,11a*R*,12a*S*）-8- 氨基 -4a,5a,6,9,11,11a,12,12a- 八氢 -2,12,12- 三羟基 -1,3,2- 二氧磷酰［4',5':5,6］吡喃［3,2-*g*］蝶呤 -10（4*H*）- 酮 2- 氧化物氢溴酸盐二水合物。

研发公司：Origin Biosciences 公司。

化合物专利：US 7504095B2（2005 年 1 月 31 日）。

上市时间：2021 年 2 月 26 日在美国上市，商品名 Nulibry。

适应证：用于降低 A 型钼辅因子缺乏症（molybdenum cofactor deficiency，MoCD）患者的死亡风险。

作用机制：本品是一种环吡喃单磷酸（cPMP）底物替代疗法，可以替代 cPMP 转化为钼蝶呤。

剂型与规格：注射剂，9.5 mg。

不良反应：导管相关并发症，发热，病毒感染，肺炎，中耳炎，呕吐，咳嗽 / 打喷嚏，病毒性上呼吸道感染，胃肠炎，菌血症，腹泻。

合成路线：见图 22[26]。

1.6.4 Ponesimod（**25**）

化学名：（2*Z*,5*Z*）-5-［3- 氯 -4-［（2*R*）-2,3- 二羟

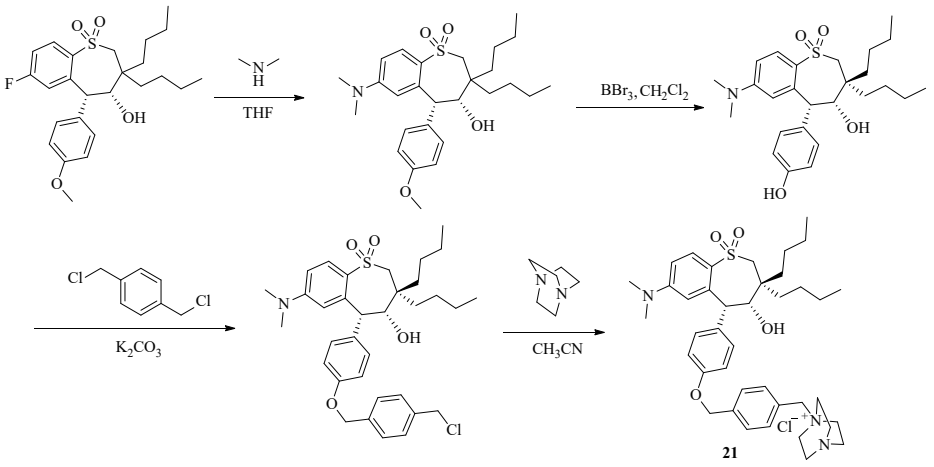


图 20 21 的合成路线

Fig.20 Synthetic Route of **21**

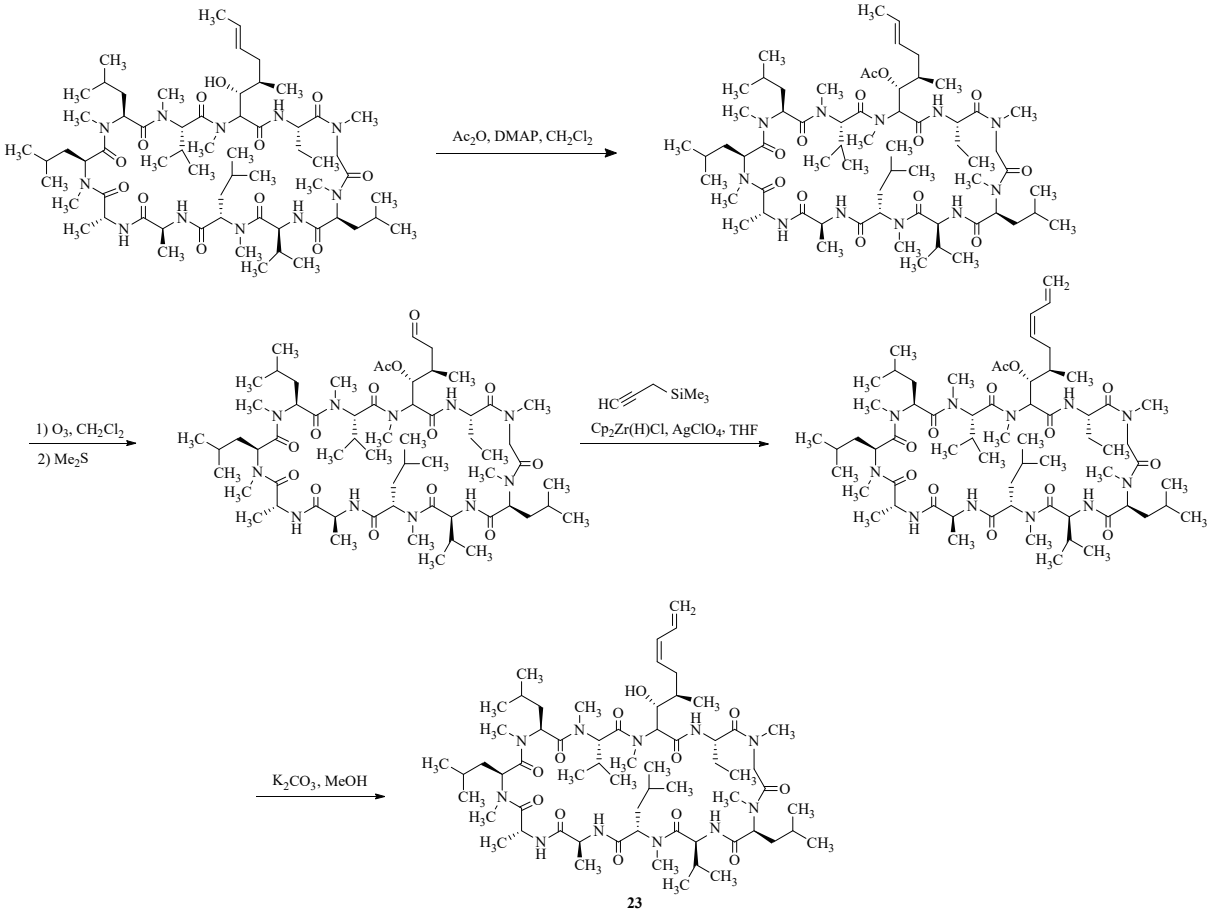


图 21　23 的合成路线

Fig.21　Synthetic Route of **23**

基丙氧基］亚苄基］-3-(2- 甲基苯基)-2-(丙基亚氨基)-1,3- 噻唑烷 -4- 酮。

研发公司：强生制药公司。

化合物专利：US 9000018B2(2004 年 11 月 16 日)。

上市时间：2021 年 3 月 18 日在美国上市，商品名 Ponvory。

适应证：用于治疗成人多发性硬化，包括临床孤立综合征、复发缓解性疾病和活动性继发进展性疾病。

作用机制：本品是鞘氨醇 -1- 磷酸受体 1 调节剂。

剂型与规格：片剂，2、3、4、5、6、7、8、9、10 和 20 mg。

不良反应：上呼吸道感染，肝转氨酶升高，高血压。

合成路线：见图 23[27]。

1.6.5　Drospirenone/ 雌四醇 (estetrol，**26**) (本品为复方，新化合物为 **26**)

26 的化学名：3,15a,16a,17- 四羟基雌 -1,3,5(10)- 三烯。

研发公司：Mayne Pharma 公司。

化合物专利：US 7732430B2(2004 年 10 月 7 日)。

上市时间：2021 年 4 月 15 日在美国上市，商品名 Nextstellis。

适应证：预防具有生殖潜能女性的怀孕。

作用机制：本品可通过抑制排卵避孕。

剂型与规格：片剂，drospirenone 3 mg 联用 **26** 14.2 mg。

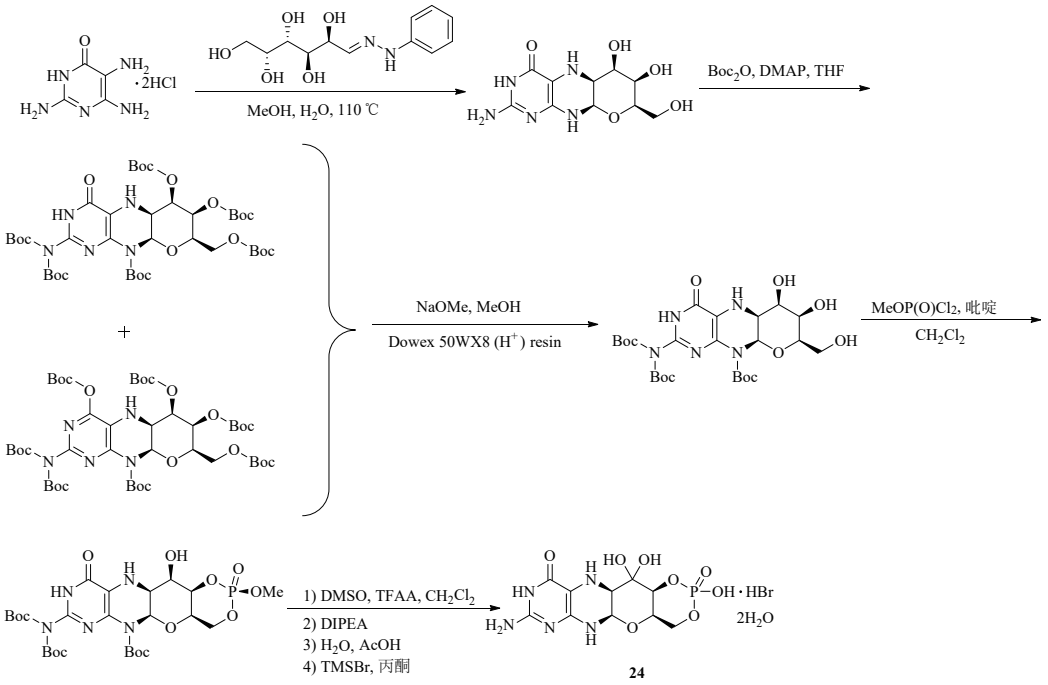


图 22　24 的合成路线

Fig.22　Synthetic Route of **24**

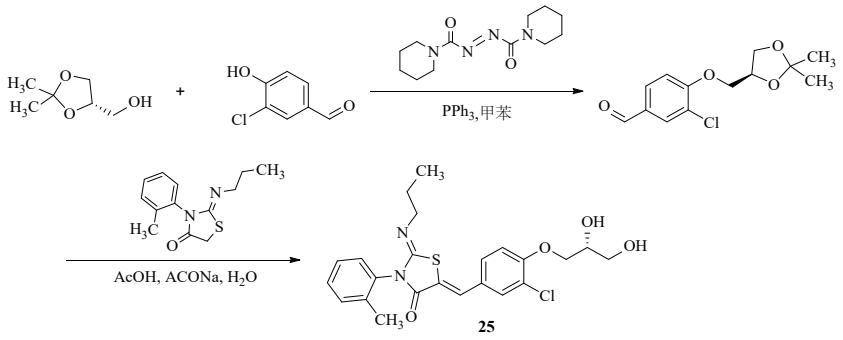


图 23　25 的合成路线

Fig.23　Synthetic Route of **25**

不良反应：不规则阴道出血，情绪紊乱，头痛，痛经，痤疮，体质量增加，性欲降低。

合成路线：见图 24[28]。

1.6.6　Pegcetacoplan（**27**）

研发公司：Apellis Pharmaceuticals 公司。

化合物专利：US 3712890（1973 年 1 月 23 日）。

上市时间：2021 年 5 月 14 日在美国上市，商品名 Empaveli。

适应证：用于治疗阵发性夜间血红蛋白尿的成年患者。

作用机制：本品是一种补体 C3 抑制剂。

剂型与规格：注射剂，1 080 mg ： 20 ml。

不良反应：注射部位反应，感染，腹泻，腹痛，呼吸道感染，病毒感染，疲劳。

化学结构式：见图 25。

1.6.7　Ibrexafungerp（**28**）

化学名：（1*S*,4a*R*,6a*S*,7*R*,8*R*,10a*R*,10b*R*,12a*R*,14*R*,15*R*）-15-[（2*R*）-2- 氨基 -2,3,3- 三甲基丁氧基]-

1,6a,8,10a- 四甲基 -8-[(2*R*)-3- 甲基丁 -2- 基]-14-[5-(吡啶 -4- 基)-1*H*-1,2,4- 三唑 -1- 基]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a- 十二氢 -2*H*,4*H*-1,4a- 丙亚基菲酚 [1,2-*c*] 吡喃 -7- 羧酸枸橼酸盐 (1 ∶ 1)。

研发公司：SCYNEXIS 公司。

化合物专利: US 8188085B2(2008 年 8 月 12 日)。

上市时间：2021 年 6 月 1 日在美国上市，商品名 Brexafemme。

适应证：适用于治疗外阴阴道念珠菌感染的成年女性和月经初潮后儿童患者。

作用机制：本品是一种葡聚糖合成酶抑制剂。

剂型与规格：片剂，150 mg。

不良反应：腹泻，恶心，腹痛，头晕，呕吐。

合成路线：见图 26[29]。

1.6.8　Fexinidazole(**29**)

化学名：1- 甲基 -2-[[4-(甲硫基) 苯氧基] 甲基]-5- 硝基 -1*H*- 咪唑。

研发公司：Sanofi-Aventis 公司。

化合物专利：DE 2607789(1976 年 2 月 26 日)。

上市时间：2020 年在刚果上市，2021 年 7 月 16 日在美国上市。

适应证：适用于 6 岁及以上、体质量 20 kg 以上的患者，治疗布氏冈比亚锥虫引起的第一阶段（血淋巴）和第二阶段（脑膜炎）人类非洲锥虫病。

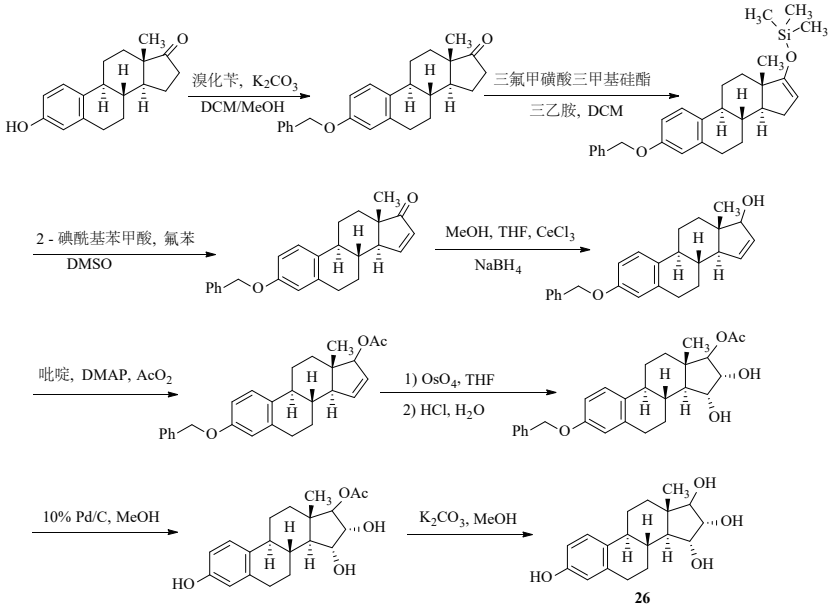


图 24　26 的合成路线

Fig.24　Synthetic Route of **26**

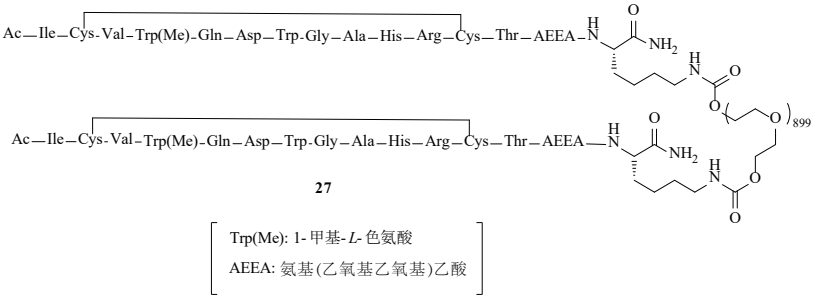


图 25　27 的化学结构式

Fig.25　Structural Formula of **27**

作用机制：本品在硝基还原酶的作用下生成活性胺，导致锥虫 DNA 和蛋白质损伤。

剂型与规格：片剂，600 mg。

不良反应：头痛，呕吐，失眠，恶心，乏力，震颤，食欲减退，头晕，低钙血症，消化不良，背痛，上腹痛，高钾血症。

合成路线：见图 27[30]。

1.6.9 Belumosudil（**30**）

化学名：2-［3-（异丙胺基羰基甲氧基）苯基］-4-（1*H*- 吲唑 -5- 基氨基）喹唑啉甲磺酸盐（1 ∶ 1）。

研发公司：Kadmon Pharmaceuticals 公司。

化合物专利：US 8357693B2（2010 年 1 月 10 日）。

上市时间：2021 年 7 月 16 日在美国上市，商品名 Rezurock。

适应证：适用于治疗此前至少有 2 种全身治疗方案失败的慢性移植物抗宿主病的 12 岁及以上患者。

作用机制：本品是一种 Rho 相关蛋白激酶抑制剂。

剂型与规格：片剂，200 mg。

不良反应：感染，乏力，恶心，腹泻，呼吸困难，咳嗽，水肿，出血，腹痛，肌肉骨骼痛，头痛，磷酸盐减少，γ- 谷氨酰转移酶增加，淋巴细胞减少，高血压。

合成路线：见图 28[31]。

1.6.10 Difelikefalin（**31**）

化学名：4- 氨基 -1-（对苯丙氨酸 -*D*- 苯丙氨酸基 -*D*- 亮氨酸 -*D*- 赖氨酸）哌啶 -4- 羧酸乙酸盐。

研发公司：Cara Therapeutics 公司。

化合物专利：US 7402564B1（2007 年 11 月

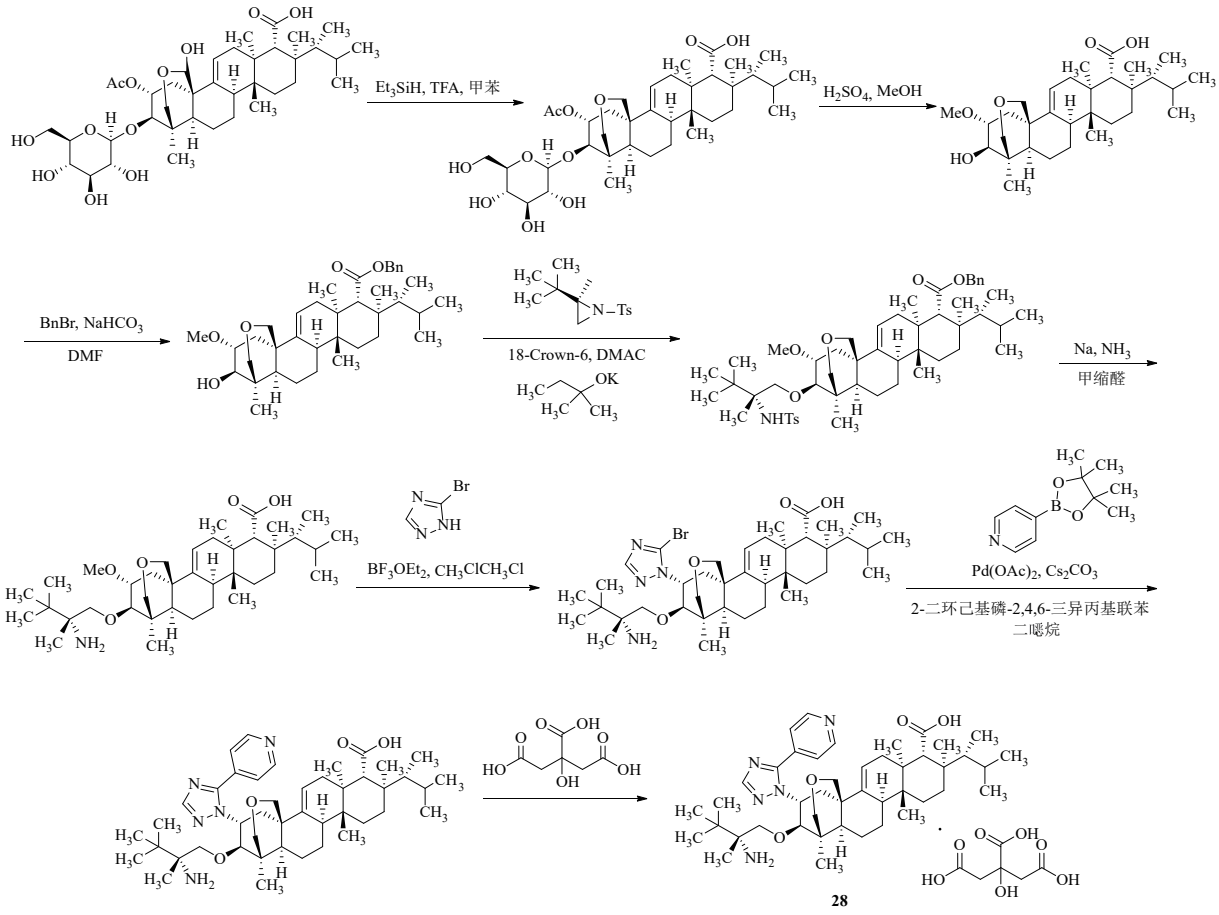


图 26　28 的合成路线

Fig.26　Synthetic Route of **28**

12 日）。

上市时间：2021 年 8 月 23 日在美国上市，商品名 Korsuva。

适应证：用于治疗血液透析后出现中度至重度皮肤瘙痒的患者。

作用机制：本品是一种 κ 阿片受体激动药。

剂型与规格：注射剂，65 μg ： 1.3 ml。

不良反应：腹泻，头晕，恶心，步态障碍（如跌倒），高钾血症，头痛，嗜睡，精神状态改变。

合成路线：见图 29[32]。

1.6.11 Tavneos（**32**）

化学名：(2*R*,3*S*)-2-[4-（环戊基氨基）苯基]-1-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-*N*-[4-甲基-3-(三氟甲基)-苯基]哌啶 -3- 甲酰胺。

研发公司：ChemoCentryx 公司。

化合物专利：US 20100160320A（2009 年 12 月 21 日）。

上市时间：2021 年 10 月 7 日在美国上市，商品名 Avacopan。

适应证：用于辅助治疗严重活动性抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关的血管炎，主要包括显微镜下多血管炎和肉芽肿伴多血管炎。

作用机制：本品是一种选择性补体 5a 受体抑制剂。

剂型与规格：胶囊剂，10 mg。

不良反应：恶心，头痛，高血压，腹泻，呕吐，皮疹，疲劳，上腹痛，头晕，血肌酐升高，感觉异常。

合成路线：见图 30[33]。

1.6.12 Vosoritide（**33**）

研发公司：BioMarin Pharmaceutical 公司。

化合物专利：US 20200230207A1（2018 年 3 月 26 日）。

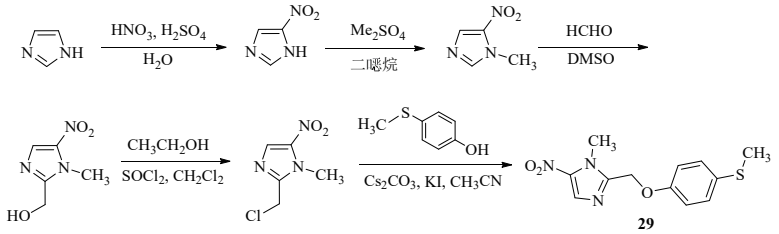


图 27　29 的合成路线

Fig.27　Synthetic Route of **29**

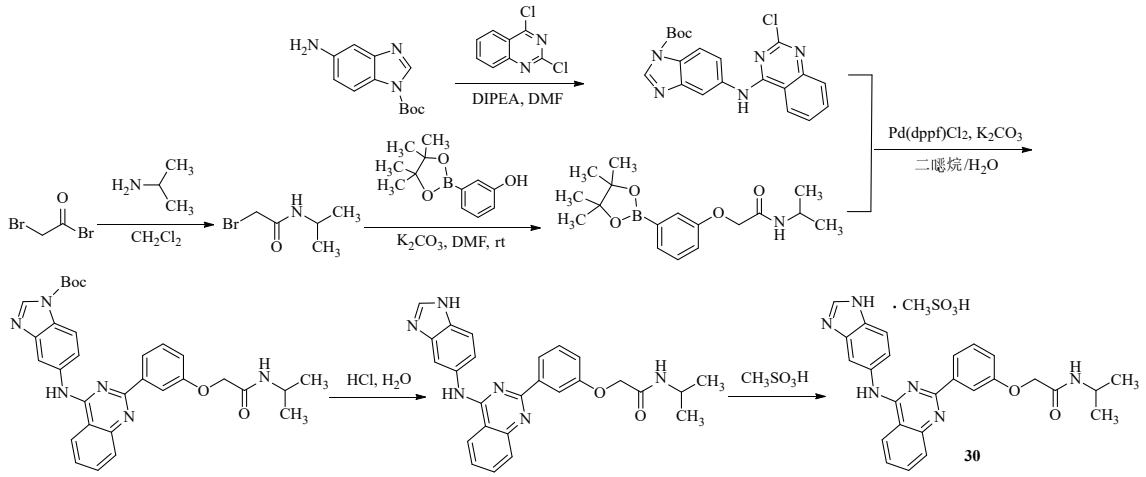


图 28　30 的合成路线

Fig.28　Synthetic Route of **30**

上市时间：2021 年 11 月 19 日在美国上市，商品名 Voxzogo。

适应证：用于治疗软骨发育不全且骨骺开放的 5 岁及以上儿童患者，可增加患者的线性生长。

作用机制：本品是一种人类 C 型利钠肽类似物，可作为软骨内骨生长的积极调节因子，促进软骨细胞增殖和分化。

剂型与规格：注射剂，0.4、0.56 和 1.2 mg。

不良反应：注射部位红斑、肿胀或荨麻疹，呕吐，关节痛，血压下降，胃肠炎。

化学结构式：见图 31。

1.6.13 Casimersen (**34**)

研发公司：Sarepta Theraps 公司。

化合物专利：US 20060287268A1(2001 年 5 月 4 日)。

上市时间：2021 年 2 月 25 日在美国上市，商

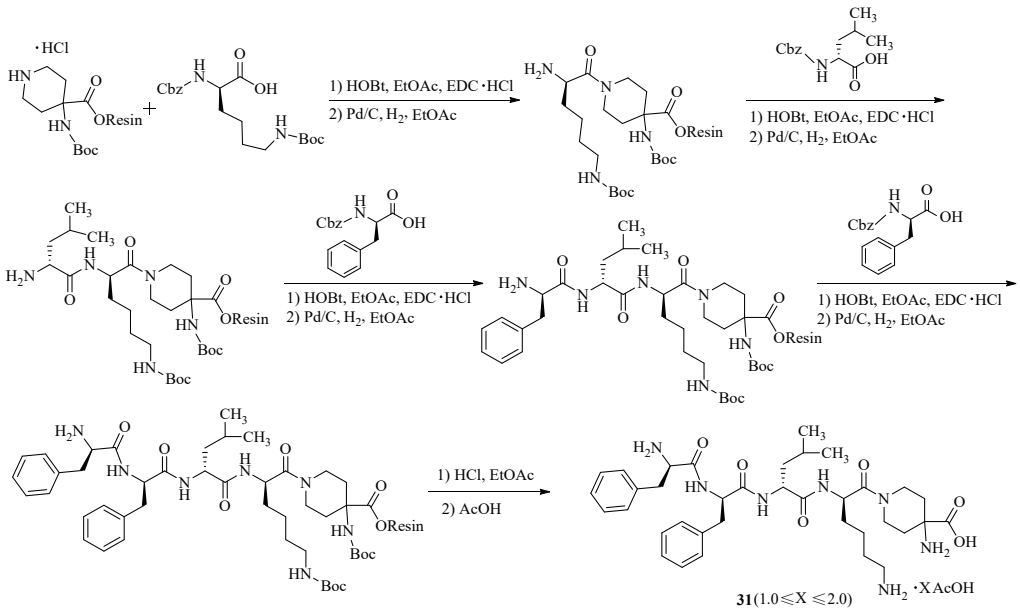


图 29 31 的合成路线

Fig.29 Synthetic Route of **31**

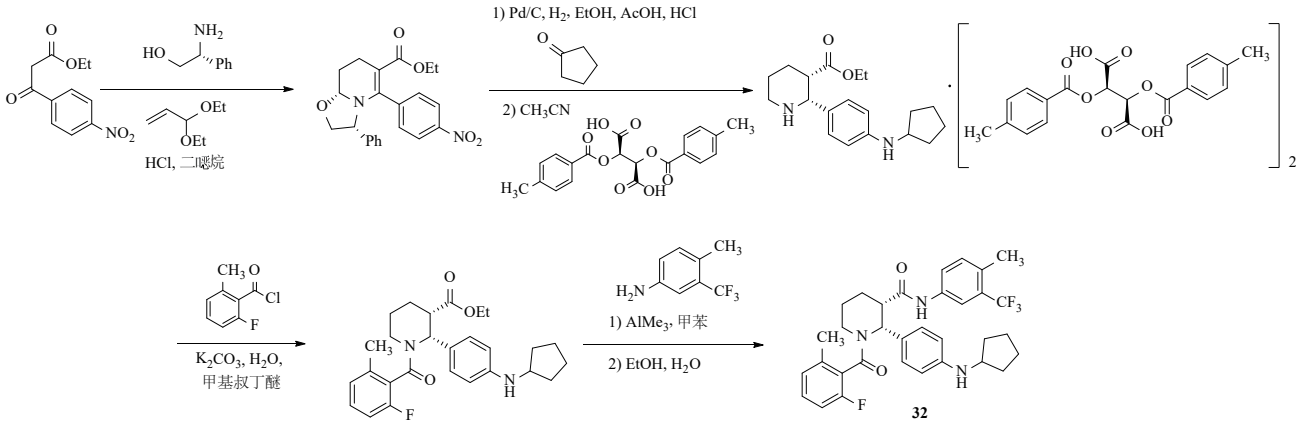


图 30 32 的合成路线

Fig.30 Synthetic Route of **32**

品名 Amondys 45。

适应证：本品是一种反义寡核苷酸，用于治疗杜氏肌营养不良症。

作用机制：本品可结合肌营养不良蛋白前体 mRNA 的第 45 号外显子，从而在患者的 mRNA 处理过程中排除或跳过该外显子。

剂型与规格：注射剂，100 mg ： 2 ml。

不良反应：上呼吸道感染，咳嗽，发热，头痛，关节痛，口咽痛。

2 小分子诊断药物

2.1 Piflufolastat ^{18}F (**35**)

化学名：2-[3-[1- 羧基 -5-[(6-[^{18}F] 氟吡啶 -3- 羰基) 氨基] 戊基] 脲基] 戊二酸。

研发公司：Progenics Pharmaceuticals 公司。

化合物专利：US 8778305B2 (2008 年 8 月 1 日)。

上市时间：2020 年 5 月 26 日在美国上市，商品名 Pylarify。

适应证：本品是一种放射性诊断试剂，用于诊断前列腺癌的疑似转移或复发。

剂型与规格：注射剂，37 ～ 2 960 MBq/ml。

不良反应：头痛，味觉障碍，疲劳。

合成路线：见图 32[34]。

2.2 Pafolacianine (**36**)

化学名：(*S*)-2-[4-[[(2- 氨基 -4- 氧代 -3,4- 二氢蝶呤 -6- 基) 甲基] 氨基] 苯甲酰胺]-3-[4-[[(*E*)-2-[(*E*)-2-[3,3- 二甲基 -5- 磺酸基 -1-(4- 磺酸基丁基)-3*H*- 吲哚 -1- 鎓 -2- 基] 乙烯基]-6-[(*E*)-2-[3,3- 二甲基 -5- 磺酸基 -1-(4- 磺酸基丁基)- 吲哚 -2- 亚基] 亚乙基] 环己 -1- 烯 -1- 基] 氧] 苯基]- 丙酸四钠。

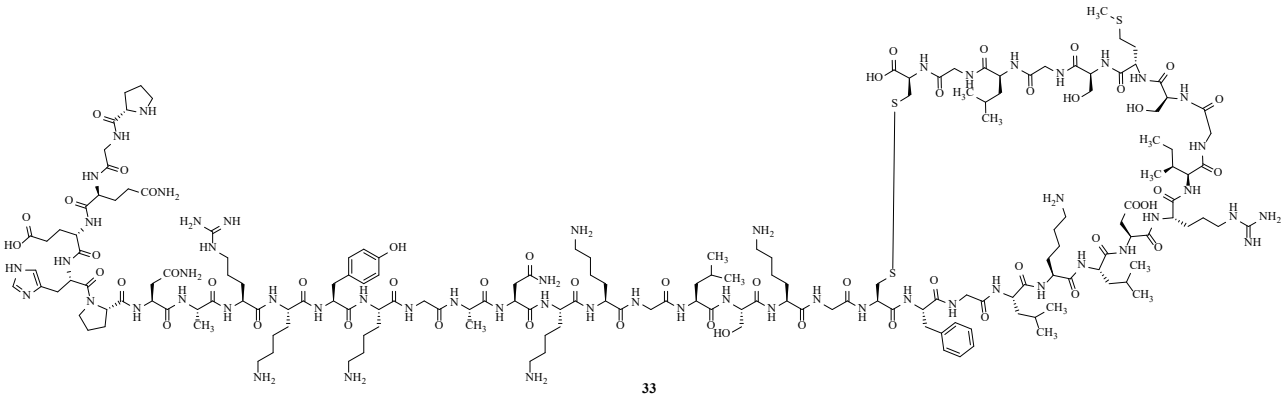
研发公司：On Target Laboratories 公司。

化合物专利：US 20140271482A1 (2013 年 8 月 26 日)。

上市时间：2021 年 11 月 29 日在美国上市，商品名 Cytalux。

适应证：本品是一种光学显像剂，用于卵巢癌成人患者术中鉴别恶性病变。

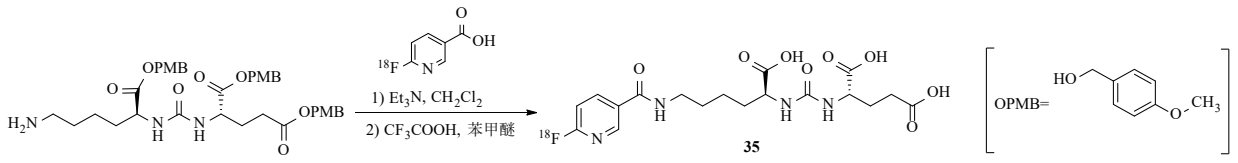
剂型与规格：注射剂，3.2 mg ： 1.6 ml。



33

图 31　33 的化学结构式

Fig.31　Structural Formula of **33**



35

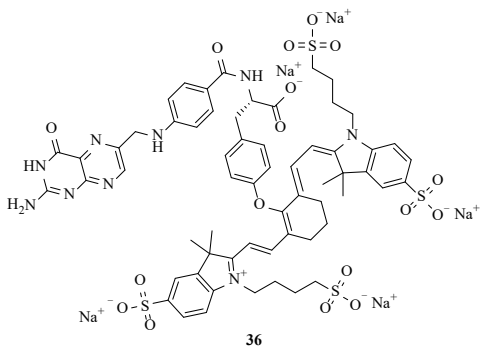
图 32　35 的合成路线

Fig.32　Synthetic Route of **35**

作用机制：本品是一种针对叶酸受体的荧光药物。

不良反应：头痛，味觉障碍，疲劳。

化学结构式：见图 33。



36

图 33　36 的化学结构式

Fig.33　Structural Formula of **36**

3　生物制品

3.1　抗肿瘤药

3.1.1　抗体 - 药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）

3.1.1.1　Loncastuximab tesirine-lpyl（**37**）

研发公司：ADC Therapeutics 公司。

上市时间：2021 年 4 月 23 日在美国上市，商品名 Zynlonta。

适应证：用于治疗已接受过 2 种或多种系统疗法的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤。

作用机制：本品是一种靶向 CD19 的 ADC。

剂型与规格：注射剂，10 mg。

不良反应：血小板减少症，γ- 谷氨酰转移酶增加，中性粒细胞减少症，贫血，高血糖，转氨酶升高，疲劳，低白蛋白血症，皮疹，水肿，恶心，肌肉骨骼疼痛。

化学结构式：见图 34。

3.1.1.2　Tisotumab vedotin-tftv（**38**）

研发公司：Seagen 公司。

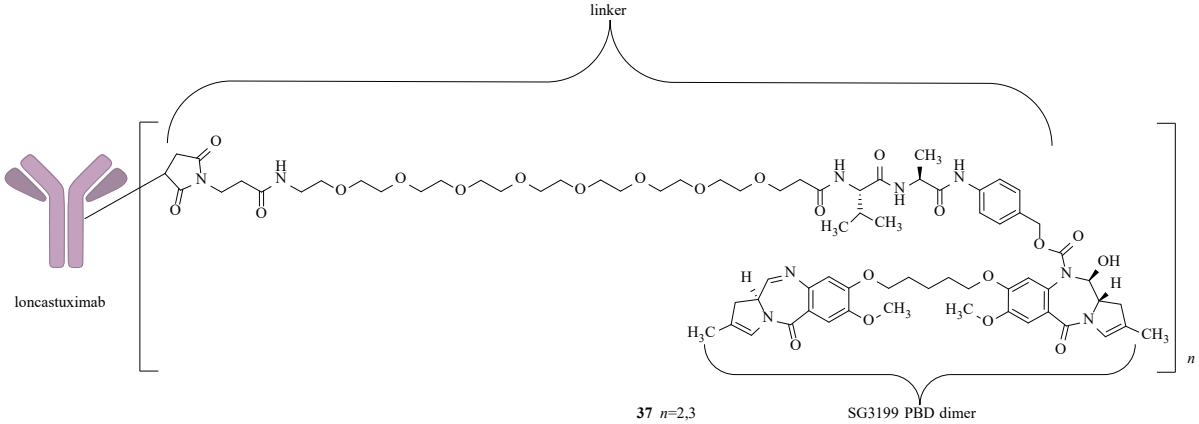
上市时间：2021 年 9 月 20 日在美国上市，商品名 Tivdak。

适应证：适用于化疗期间或化疗后病情仍进展的复发或转移性宫颈癌成年患者。

作用机制：本品是一种组织因子导向的 ADC，作为微管抑制剂发挥作用。

剂型与规格：注射剂，40 mg。

不良反应：血红蛋白减少，疲劳，淋巴细胞减少，恶心，周围神经病变，脱发，鼻出血，结膜不良反应，出血，白细胞减少，肌酐增加，干眼，凝血酶原国际标准化比值增加，活化部分凝血活酶时间延长，腹泻，皮疹。



37 *n*=2,3　　SG3199 PBD dimer

图 34　37 的化学结构式

Fig.34　Structural Formula of **37**

化学结构式：见图 35。

3.1.2 其他抗肿瘤药物

3.1.2.1 Dostarlimab-gxly(**39**)

研发公司：GlaxoSmithKline 公司。

上市时间：2021 年 4 月 22 日在美国上市，商品名 Jemperli。

适应证：用于治疗经含铂化疗后进展或复发的错配修复缺陷复发或子宫内膜癌晚期的成人患者。

作用机制：本品是一种程序性死亡蛋白 -1（programmed death-1，PD-1）阻断抗体。

剂型与规格：注射剂，500 mg ： 10 ml。

不良反应：疲劳或乏力，恶心，腹泻，贫血，便秘。

3.1.2.2 Amivantamab-vmjw(**40**)

研发公司：Janssen Biotech 公司。

上市时间：2021 年 5 月 21 日在美国上市，商品名 Rybrevant。

适应证：用于治疗接受含铂化疗失败后病情进展、EGFR 基因外显子 20 插入突变阳性的转移性 NSCLC 成人患者。

作用机制：本品是一种能结合 EGFR 和肝细胞生长因子受体胞外区的双特异性抗体。

剂型与规格：注射剂，350 mg ： 7 ml。

不良反应：皮疹，甲沟炎，肌肉骨骼疼痛，呼吸困难，恶心，疲劳，水肿，口腔炎，咳嗽，便秘，呕吐。

3.1.2.3 Asparaginase *Erwinia chrysanthemi*(recombinant)-rywn(**41**)

研发公司：Jazz Pharmaceuticals 公司。

上市时间：2021 年 6 月 30 日在美国上市，商品名 Rylaze。

适应证：用于治疗对大肠埃希菌来源的门冬酰胺酶过敏的 1 个月及以上儿童和成人患者的急性淋巴细胞白血病和淋巴母细胞淋巴瘤。

作用机制：本品是一种重组菊欧文菌（*Erwinia chrysanthemi*）产生的门冬酰胺酶，可催化氨基酸 *L*-门冬酰胺转化为门冬氨酸和氨。

剂型与规格：注射剂，10 mg ： 0.5 ml。

不良反应：肝脏检查异常，恶心，肌肉骨骼疼痛，疲劳，感染，头痛，发热，药物过敏，发热性中性粒细胞减少，食欲下降，口腔炎，出血，高血糖。

3.2 其他

3.2.1 Evinacumab-dgn(**42**)

研发公司：Regeneron Pharmaceuticals 公司。

上市时间：2021 年 2 月 11 日在美国上市，商品名 Evkeeza。

适应证：用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症 12 岁以上儿童和成人患者。

作用机制：本品是一种单克隆抗体，是血管生成素样蛋白 3 抑制剂。

剂型与规格：注射剂，345 mg ： 2.3 ml 和 1 200 mg ： 8 ml。

不良反应：鼻咽炎，流感样疾病，头晕，鼻漏，恶心。

3.2.2 Aducanumab(**43**)

研发公司：Biogen 公司。

上市时间：商品名 Aduhelm，这是今年最具争

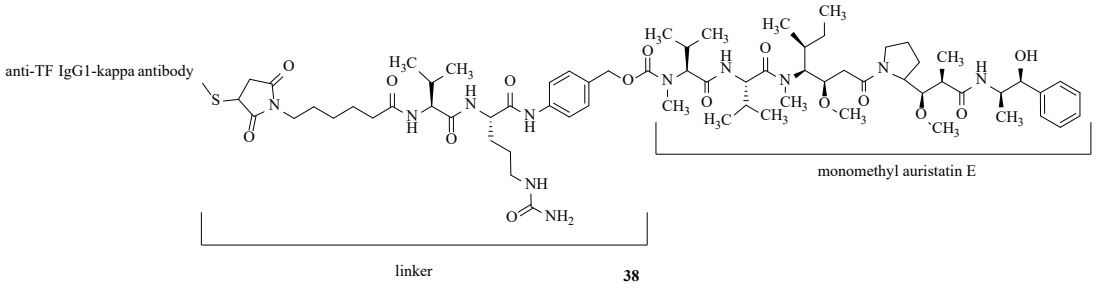


图 35　38 的化学结构式

Fig.35　Structural Formula of **38**

议的审批决定。2021 年 6 月 7 日美国 FDA 不顾专家委员会的反对意见，基于临床替代终点（患者大脑中淀粉样蛋白斑块的水平）批准上市。

适应证：用于治疗阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）。

作用机制：本品是一种人免疫球蛋白 γ-1 单克隆抗体，适用于已形成聚集的可溶性和不溶性 β 淀粉样蛋白的阿尔茨海默病。

剂型与规格：注射剂，170 mg ∶ 1.7 ml 和 300 mg ∶ 3 ml。

不良反应：淀粉样蛋白相关成像异常（ARIA）性水肿，头痛，淀粉样异常伴微出血（ARIA-H），ARIA-H 表面铁沉积症，跌倒。

3.2.3 Anifrolumab-fnia（**44**）

研发公司：AstraZeneca Pharmaceuticals 公司。

上市时间：2021 年 7 月 30 日在美国上市，商品名 Saphnelo。

适应证：适用于正在接受标准治疗的中度和重度系统性红斑狼疮成人患者。

作用机制：本品是一种单克隆抗体，为 I 型干扰素受体拮抗药。

剂型与规格：注射剂，300 mg ∶ 2 ml。

不良反应：鼻咽炎，上呼吸道感染，支气管炎，输液相关反应，带状疱疹，咳嗽。

3.2.4 Avalglucosidase α-ngpt（**45**）

研发公司：Genzyme 公司。

上市时间：2021 年 8 月 6 日在美国上市，商品名 Nexviazyme。

适应证：适用于治疗晚发性庞贝病的 1 岁及以上患者。

作用机制：庞贝病由溶酶体酶酸性 α- 葡萄糖苷酶（acid α-glucosidase，GAA）缺乏引起，本品提供了 GAA 的外源性来源。

剂型与规格：注射剂，100 mg。

不良反应：头痛，疲劳，腹泻，恶心，关节痛，头晕，肌痛，瘙痒，呕吐，呼吸困难，红斑，感觉异常，荨麻疹。

3.2.5 Lonapegsomatropin-tcgd（**46**）

研发公司：Acendis Pharma Endocrinology Div A/S 公司。

上市时间：2021 年 8 月 25 日在美国上市，商品名 Skytrofa。

适应证：适用于治疗 1 岁及以上且体质量 1.5 kg 以上的、因内源性生长激素分泌不足而导致的生长障碍儿童患者。

作用机制：本品是一种聚乙二醇重组人生长激素。

剂型与规格：注射剂，3、3.6、4.3、5.2、6.3、7.6、9.1、11 和 13.3 mg。

不良反应：病毒感染，发热，咳嗽，恶心呕吐，出血，腹泻，腹痛，关节痛，关节炎。

3.2.6 Ropeginterferon α-2b-njft（**47**）

研发公司：PharmaEssentia 公司。

上市时间：2019 年首次在德国和奥地利上市，2021 年 11 月 12 日在美国上市，商品名 Besremi。

适应证：适用于治疗真性红细胞增多症成人患者。

作用机制：本品是一种干扰素 α-2b，通过与 α-干扰素受体的跨膜受体结合，在骨髓真性红细胞增多症中表现出细胞效应。

剂型与规格：注射剂，500 μg ∶ 1 ml。

不良反应：流感样疾病，关节痛，疲劳，瘙痒，鼻咽炎，肌肉骨骼疼痛。

3.2.7 Tezepelumab-ekko（**48**）

研发公司：AstraZeneca AB 公司。

上市时间：2021 年 12 月 17 日在美国上市，商品名 Tezspire。

适应证：适用于严重哮喘的 12 岁及以上儿童和成人患者的附加维持治疗。

作用机制：本品是一种单克隆抗体（IgG2λ），为胸腺基质淋巴细胞生成素阻断药。

剂型与规格：注射剂，210 mg ∶ 1.91 ml。

不良反应：咽炎，关节痛，背痛。

3.2.8 Efgartigimod alfa-fcab(**49**)

研发公司：Argen-X BV 公司。

上市时间：2021 年 12 月 17 日在美国上市，商品名 Vyvgart。

适应证：适用于治疗全身性重症肌无力抗乙酰胆碱受体抗体阳性的成人患者。

作用机制：本品是一种新生儿 Fc 受体阻滞剂。

剂型与规格：注射剂，400 mg ： 20 ml。

不良反应：呼吸道感染，头痛，尿路感染。

3.2.9 Tralokinumab-ldrm(**50**)

研发公司：LEO Pharma 公司。

上市时间：2021 年 12 月 27 日在美国上市，商品名 Adbry。

适应证：适用于治疗 18 岁及以上、疾病无法通过局部用药充分控制或治疗的中度、重度特应性皮炎成人患者。

作用机制：本品为白介素 13 拮抗药，是一种全人源化单克隆抗体。

剂型与规格：注射剂，150 mg ： 1 ml。

不良反应：呼吸道感染，头痛，尿路感染。

参考文献：

[1] 刘潍源, 林快乐, 许文倩, 等. 2020年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **52**(1): 1-31.

[2] U. S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2021[EB/OL]. (2021-12-28)[2022-01-01]. https://www. fda. gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021.

[3] 段传奇, 林快乐, 周伟澄. 口服小分子抗新冠药物莫努匹韦和帕罗韦德合成路线综述[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **53**(12): 1549-1560.

[4] DORSCH D, SCHADT O, STIEBER F, *et al*. Identification and optimization of pyridazinones as potent and selective c-Met kinase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(7): 1579-1602.

[5] 理森制药股份公司. 选择性PI3K δ抑制剂: 中国, 104470923B [P]. 2015-03-25.

[6] VENKAT RAMAN J, VAKKALANKA S K. Process for preparation of optically pure and optionally substituted 2-(1-hydroxy-alkyl)-chromen-4-one derivatives and their use in preparing pharmaceuticals: US, 20170266196 [P]. 2017-09-21.

[7] G1治疗公司. *N*-(杂芳基)-吡咯并[3,2-D]嘧啶-2-胺的合成: 中国, 109789142A [P]. 2019-05-21.

[8] COTTON H, BAECKSTROEM B, FRITZSON I, *et al*. Development of a safe process for manufacturing of the potent anticancer agent melflufen hydrochloride [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(6): 1191-1196.

[9] ZHU C P, MAO Y G, WANG H, *et al*. A new and practical synthesis of tivozanib [J]. *Heterocycles*, 2016, **92**(10): 1882-1887.

[10] LANMAN B A, ALLEN J R, ALLEN J G, *et al*. Discovery of a covalent inhibitor of $KRAS^{G12C}$ (AMG 510) for the treatment of solid tumors [J]. *J Med Chem*, 2020, **63**(1): 52-65.

[11] GUAGNANO V, FURET P, SPANKA C, *et al*. Discovery of 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), a potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(20): 7066-7083.

[12] RUI X, KESHI W, JAMES P R, *et al*. 3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindan-4-yl]oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) inhibitor for the treatment of clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(15): 6876-6893.

[13] 阿瑞亚德制药公司. 嘧啶衍生物的药用盐及治疗病症的方法: 中国, 112313223A [P]. 2021-02-02.

[14] WYLIE A A, SCHOEPFER J, JAHNKE W, *et al*. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1 [J]. *Nature*, 2017, **543**(7647): 733-737.

[15] GUENTHER S, CHI G, MICKLE T. Serdexmethylphenidate conjugates, compositions and methods of use thereof: US, 20190381018A1 [P]. 2019-12-19.

[16] LIANG L, BHATT P P, DAIN D, *et al*. Preparation of viloxazine, salts and polymorphs: US, 20110251198Al [P]. 2011-10-13.

[17] 文特兰德·M·P. 4-羟基苯并吗吩烷: 中国, 101090891B [P]. 2007-12-19.

[18] BELL I M, FRALEY M E, GALLICCHIO S N, *et al*. Preparation of piperidinonyl carboxamide azaindane

derivatives for use as CGRP receptor antagonists: WO, 2012064910Al [P]. 2012-05-18.

[19] FOLLMANN M, STASCH J P, REDLICH G, *et al*. Substituted 5-fluoro-1*H*-pyrazolopyridine derivatives as guanylate cyclase inhibitor and their preparation and use in the treatment of cardiovascular diseases: WO, 2011147809Al [P]. 2011-12-01.

[20] AGGARWAL V K, LERCHEN A, GANDHAMSETTY N, *et al*. Enantioselective total synthesis of (−)-finerenone using asymmetric transfer hydrogenation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, **59**(51): 23107-23111.

[21] WANG H, KOWALSKI M D, LAKDAWALA A S, *et al*. An efficient and highly diastereoselective synthesis of GSK1265744, a potent HIV integrase inhibitor [J]. *Org Lett*, 2015, **17**(3): 564-567.

[22] CHAMBERLAIN S D, KOSZALKA G W. Preparation of benzimidazole-containing nucleoside analogs as virucides: WO, 9601833Al [P]. 1996-01-25.

[23] STARKE I, DAHLSTROM M U J, BLOMBERG D, *et al*. Preparation of benzothiazepine and benzothiadiazepine derivatives for potential use as ileal bile acid transport inhibitors for the treatment of hyperlipidemia: WO, 2003022286Al [P]. 2003-03-12.

[24] 李 J, 王景正, 雷茨 D B, 等. 制备富含对映体的四氢苯并噻庚因氧化物的方法: 中国, 1439638A [P]. 2003-09-03.

[25] YANG Z, MAENG J H, MANNING D, *et al*. Organozirconium chemistry on cyclosporin: a novel process for the highly stereoselective synthesis of (*E*)-ISA247 (Voclosporin) and close analogues [J]. *Synthesis*, 2011, **44**(1): 63-68.

[26] CLINCH K, WATT D K, DIXON R A, *et a*l. Synthesis of cyclic pyranopterin monophosphate, a biosynthetic intermediate in the molybdenum cofactor pathway [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(4): 1730-1738.

[27] BOLLI M H, ABELE S, BINKERT C, *et al*. 2-Imino-thiazolidin-4-one derivatives as potent, orally active S1P1 receptor agonists [J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(10): 4198-4211.

[28] 潘塔希生物科学股份有限公司. 用于制备雌四醇的方法: 中国, 103781795A [P]. 2014-05-07.

[29] GREENLEE M L, WILKENING R, APGAR J, *et al*. Preparation of enfumafungin aglycon derivatives as antifungal agents: WO, 2010019203Al [P]. 2010-02-18.

[30] SAMANT B S, SUKHTHANKAR M G. Compounds containing 2-substituted imidazole ring for treatment against human African trypanosomiasis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(3): 1015-1018.

[31] 卡德门企业有限公司. 眼部病症的治疗: 中国, 105120869A [P]. 2015-12-02.

[32] 村山麻美, 加野孝明. 合成五肽的制备方法: 中国, 106459150A [P]. 2017-02-22.

[33] 凯莫森特里克斯股份有限公司. 制备C5aR拮抗剂的方法和中间体: 中国, 106999481A [P]. 2017-08-01.

[34] CHEN Y, FOSS C A, BYUN Y, *et al*. Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based ureas as imaging agents for prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(24): 7933-7943.