



文章编号: 1001-8689(2018)04-0363-010

2017年美国FDA批准上市的抗感染新药介绍与述评

刘昌孝

(天津药物研究院 天津新药评价研究中心, 天津 300193)

摘要: 2017年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市新药46个, 其中有抗菌药物4个, 抗病毒药物3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, 简要介绍德拉沙星(delafloxacin)、复方美罗培南(meropenem)、塞克硝唑(secnidazole)、奥泽米星(ozenoxacin)、复方三联抗丙型肝炎制剂(vosevi)、复方抗丙型肝炎制剂(mavyret)和莱特莫韦(letermovir)的药物的概况、合成技术路线、适应症、作用机制、剂型规格、不良反应和合成路线等相关情况。严格来说, 塞克硝唑(secnidazole)是一仿制药物, 在欧洲已经上市近30年, 在中国上市也有10年以上。

关键词: 新药; 抗菌药物; 抗病毒药物

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Introduction and commentary of 2017 new anti-infectives approved by the United States FDA

Liu Chang-xiao

(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin Center for New Drug Evaluation Research, Tianjin 300193)

Abstract In 2017, the US-FDA approved forty-six new drugs listed, including four antibacterial drugs and three antiviral drugs. This article is based on the FDA approved new drug specification and related literatures and patents, a brief description of delafloxacin, compound meropenem, secnidazole, ozenoxacin, and three anti-HCV drugs, vosevi, mavyret and letermovir, including research overview, routes of synthesis, indications, mechanism of action, dosage form specifications, and adverse reactions. Strictly speaking, secnidazole is a generic drug that has been listed for nearly thirty years in Europe and more than ten years in China.

Key words New drug; Antibacterial drug; Antiviral drug

1 前言

2017是全球新药研发多点开花的一年, 从创新研发到临床审批、上市销售, 市场也给出了更高期望值^[1]。2017年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准了46个新药, 其中35个是全球首次获批, 欧盟批准了92个药物, 其中51个药物是增加新的适应症, 4个为全球首次获批, 35个是以前从未在EMA批准过的新活性物质。日本也批准了23个新药, 其中3个是在全球首次获批。2017年美国FDA批准上市新药46

个, 其中化学小分子34个、生物制品12个^[2]。在46个新药中有抗菌药物4个, 抗病毒药物3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、适应症、作用机制、剂型规格、不良反应和合成路线等相关情况, 供读者参考。

2 抗菌药

2.1 德拉沙星(delafloxacin)

2.1.1 研发概述

收稿日期: 2018-02-22

作者简介: 刘昌孝, 男, 生于1942年, 研究员, 中国工程院院士。

德拉沙星(delafloxacin, 商品名Baxdela)是一个化学合成的抗菌药物, 化学名为1-(6-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基)-8-氯-6-氟-7-(3-羟基氮杂环丁-1-基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸甲葡胺盐。最早由日本湧永制药株式会社(Wakunaga Pharm Co Ltd)研制, 在1996年该公司授予美国RIB-X制药公司全球独家开发权由该公司旗下Melinta Theraps Inc生物制药公司全权负责研发、上市、生产和销售。由Melinta Theraps Inc公司研发的新药, 自化合物专利申请(US 8871938B2, 2009年9月23日)到批准上市经历了8年时间, 批准上市时间为2017年6月19日, 在美国首次上市。该药也在东欧、南美洲和亚洲进行了三期临床试验, 纳入上千名急性细菌性皮肤和皮肤组织感染(acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)患者。一半患者接受德拉沙星治疗, 一半接受万古霉素联合氨曲南治疗, 两组患者治疗周期5~14d。两组患者的治疗效果无显著差异, 因此其临床发展前景需要上市后予以再评价。

2.1.2 合成路线

本品以三氟苯甲酸为起始原料进行化学合成, 合成技术路线见图1^[3-4]。

2.1.3 临床适应症、剂型剂量

本品是一种新型的氟喹诺酮类抗生素, 用于治

疗由特殊的革兰阴性菌和革兰阳性菌, 包括MRSA和铜绿假单胞菌造成ABSSSI。因此本品的临床适应症是用于治疗由易感细菌引起的ABSSSI。对大量高耐药菌显示出了广泛的抗菌活性, 它有可能作为多种严重感染的替代治疗药物, 包括复杂性皮肤感染、医院获得性肺炎、心内膜炎以及其他重症感染性疾病^[5-6]。不良反应主要为恶心、腹泻、头痛、转氨酶升高和呕吐。本品可以静脉给药或口服使用。

可供临床使用剂型有片剂和注射剂两种, 其规格为片剂, 450mg; 注射剂为300mg:12mL。

2.1.4 作用机制

德拉沙星属阴离子型氟喹诺酮类抗菌药物, 其抗菌活性是通过抑制细菌拓扑异构酶IV和DNA解旋酶(拓扑异构酶II), 从而抑制细菌DNA复制、转录、修复和重组。在体外, 对革兰阳性菌和阴性菌的杀灭作用与药物浓度呈正相关。根据细菌感染动物模型用德拉沙星游离酸的AUC与最低抑制浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的比值($f_{AUC/MIC}$)衡量其抗菌活性是接近于最佳的相关性, 适用于德拉沙星对金黄色葡萄球菌类革兰阳性菌和大肠埃希菌类革兰阴性菌的抗细菌活性评估^[5-6]。

由于德拉沙星具有所有氟喹诺酮类抗菌药物机制, 都有可能通过靶向细菌拓扑异构酶IV和DNA解

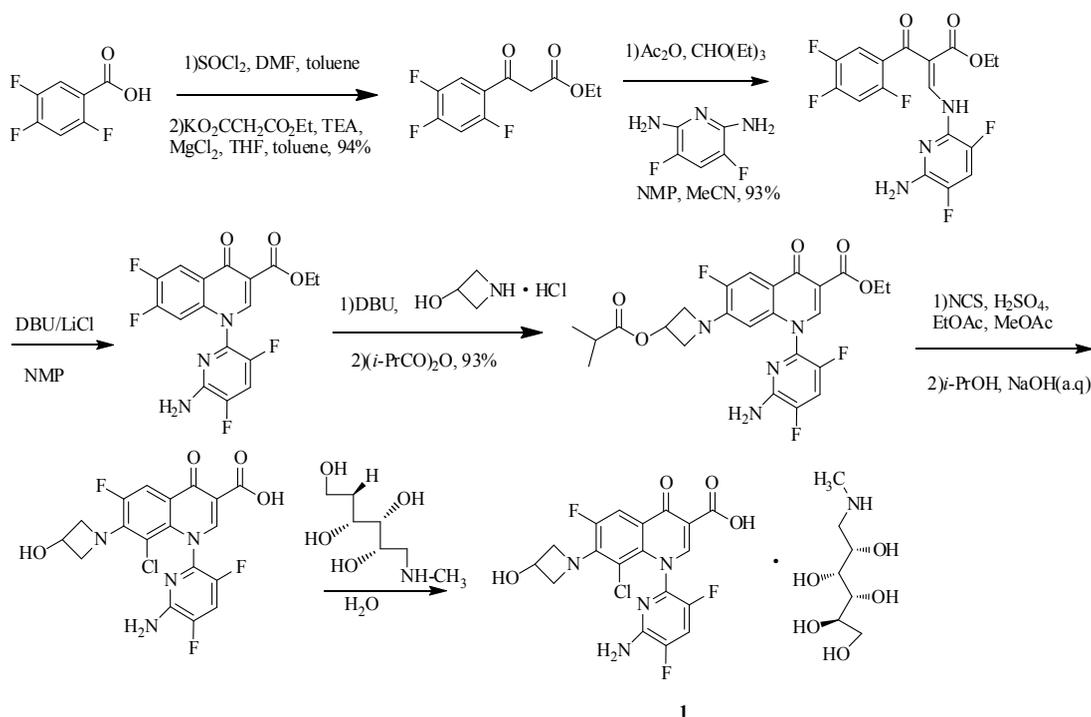


图1 Delafloxacin的合成路线
Fig. 1 Synthetic route of delafloxacin

旋酶确定区的突变,此域被称为QRDs,或通过改变细胞外排作用产生耐药菌株,革兰阳性和革兰阴性菌QRDs经过多重突变可能产生德拉沙星体外耐药株。而体外筛选德拉沙星耐药株需经过突变后,观察到德拉沙星与其他喹诺酮类抗菌药物间有交叉耐药性。某些临床分离耐药株对其他喹诺酮类抗菌药物有抗药性,但对德拉沙星仍然敏感^[5-6]。

2.2 美罗培南(meropenem)

2.2.1 研发概述

复方美罗培南是一种含有美罗培南(meropenem)和vaborbactam的抗菌药物的复方制剂。其中vaborbactam是由Rempex Pharmaceuticals公司研发。化合物专利:US 9694025B2(2011年8月8日)。本复方制剂于2017年8月29日在美国上市,商品名Vabomere,可以抑制细菌的某种抗性机制,从而达到治疗尿路感染的目的。这种新型抗菌药制剂已经获得美国FDA批准,用于治疗患有复杂性尿路感染(cUTI)的患者,其中包括由特定细菌感染引起的肾盂肾炎患者^[7-9]。

2.2.2 合成路线

本品中vaborbactam为新化合物,化学名为:(3*R*,6*S*)-2-羟基-3-[[2-(2-噻吩基)乙酰基]氨基]-1,2-氧杂硼己烷-6-乙酸^[8]。其合成路线见图2。

2.2.3 适应症

美罗培南对革兰阳性菌、革兰阴性菌均敏感,尤对革兰阴性菌有很强的抗菌活性。美罗培南是继亚胺培南(西司他丁)在美国上市后的另一个非肠道给药的半合成碳青霉烯类抗生素。Vabomere可以阻止耐药细菌的发展,维持抗菌药物的有效性,用于由敏感细菌引起的疾病。使用vabomere的时候,不能

与β-内酰胺同时使用。本品用于成人复杂性尿路感染(cUTI)的治疗,包括由敏感肠杆菌(大肠埃希菌、克雷伯菌、阴沟肠杆菌)引起的肾盂肾炎。主要的不良反应有头痛,静脉炎/输液部位反应,腹泻。更为严重的副作用为过敏反应和癫痫^[7-10]。

可供临床使用的剂型与规格有粉针剂,每瓶含美罗培南和vaborbactam 2g(1g:1g)。

2.2.4 作用机制

美罗培南是一种青霉烯抗菌药物,可以抑制细胞壁合成,从而产生杀菌作用;也能渗透大多数革兰阳性和革兰阴性细菌的细胞壁,以结合青霉素结合蛋白(PBP)靶标。另一种组分vaborbactam是一种β-内酰胺酶抑制剂,它本身没有任何抗菌活性,但是可以保护美罗培南不受某些丝氨酸β-内酰胺酶的降解,比如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC),同时不会降低美罗培南的活性^[8-9]。

本品是复方制剂,美罗培南是青霉烯类抗菌药,vaborbactam是一种可逆性β-内酰胺酶抑制剂。通过其共价键与参与细胞壁合成的青霉素结合蛋白(PBPs)结合而抑制细菌细胞壁的合成,从而起抗菌作用。对革兰阳性菌、革兰阴性菌均敏感,尤对革兰阴性菌有很强的抗菌活性。如对约90%肠杆菌属的最小抑菌浓度为0.08~0.15mg/L,90%以上的铜绿假单胞菌菌株对其高度敏感(MIC<4mg/L),全部嗜血菌包括耐氨苄西林菌株对其均高度敏感(MIC为0.06~1mg/L)。淋球菌对美罗培南也高度敏感,其活性强于亚胺培南15倍。表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌和其他凝固酶阴性葡萄球菌对美罗培南敏感,粪肠球菌的大多数菌株对美罗培南高度或中度敏感。MIC为0.06~4mg/L浓度的美罗培南可抑制几乎全部

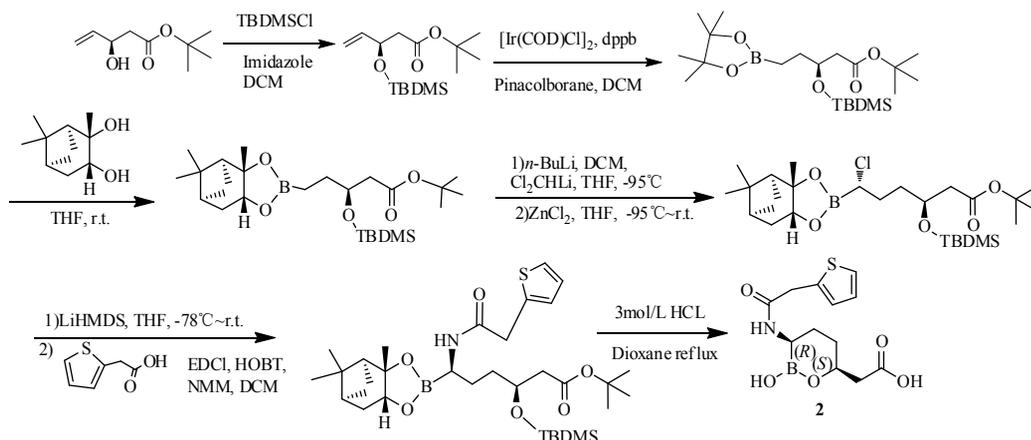


图2 美罗培南的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of meropenem

的脆弱拟杆菌。厌氧菌如消化链球菌属、丙酸杆菌属、放线菌属等也对美罗培南敏感^[8-10]。

2.3 塞克硝唑(secnidazole)

2.3.1 研发概述

塞克硝唑(secnidazole)的化学名: 1-(2-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑。由Lupin公司研发, 其商品名为Solosec。本品最早于1980年代在欧洲上市, 2017年9月15日在美国上市, 实际上是一种比欧洲晚上市30年的仿制药, 也比中国晚上市12年。

2.3.2 合成路线

本为简单的化学物质, 其合成方法如图3^[11]所示, 因而及其简单。以2-甲基-5-硝基咪唑和1-氯-2-丙醇为原料, 通入干燥的酸性气体使固体全部溶解, 加热反应, 蒸馏回收1-氯-2-丙醇, 用稀碱液调节pH, 并冷却至0℃, 过滤, 回收未反应的2-甲基-5-硝基咪唑, 滤液再调pH至碱性, 过滤得到塞克硝唑。

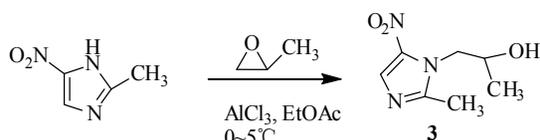


图3 塞克硝唑的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of secnidazole

2.3.3 适应症

塞克硝唑临床上用于治疗阿米巴病、贾第虫病和滴虫病等感染疗效显著。由阴道毛滴虫引起的尿道炎和阴道炎、肠阿米巴病、肝阿米巴病和贾第鞭毛虫病, 用于治疗成年女性的细菌性阴道炎。不良反应有塞克硝唑口服常见不良反应主要有: 恶心、呕吐、舌炎、厌食、腹泻、腹痛、上腹部疼痛和金属样异味等胃肠道反应和外阴道瘙痒等^[12]。偶见不良反应有消化道紊乱(如恶心、呕吐、腹泻、腹痛)、皮肤过敏反应(如皮疹、荨麻疹、搔痒)、深色尿、白细胞减少(停药后恢复正常)。罕见不良反应: 眩晕、头痛、中度的神经功能紊乱。

可供临床使用的剂型与规格为颗粒剂, 每包2g。早在12年前本品在我国已经作为仿制药批准上市, 有片剂(国药准字H20060791)、胶囊剂(国药准字H20080455)和分散片(国药准字H20061012)供应市场。

2.3.4 作用机制

塞克硝唑进入细菌体内, 硝基被细菌酶还原为自由基, 干扰细菌DNA合成^[12]。为降低口服塞克硝唑所引起的胃肠道不良反应, 更好的发挥口服给药

的效果, 可采用前药修饰方法来解决。塞克硝唑苯甲酸酯是塞克硝唑的前药。本文主要对塞克硝唑苯甲酸酯的药理活性进行研究, 塞克硝唑苯甲酸酯在水中几乎不溶(约40mg/L), 以致影响其临床应用, 故本文研究了水溶性较大的辅料羟丙基-β-环糊精在溶液中与塞克硝唑苯甲酸酯的包合作用及其特点, 以期改善塞克硝唑苯甲酸酯的溶解性能, 提高其生物利用度^[13]。

2.4 奥泽米星(ozenoxacin)

2.4.1 研发概述

奥泽米星(ozenoxacin)为喹诺酮类抗生素, 其化学名为1-环丙基-8-甲基-7-(5-甲基-6-甲基氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸。本品由Ferrer Internacional S.A公司研发, 其含本品1%的乳膏剂的商品名为Xepi^[14]。在加拿大申请含本品1%的乳膏剂的商品名为OZANEX^[15]。1999年4月6日申请化合物专利(WO 9951588), 2017年12月11日在美国上市, 实际是2016年已在日本上市的药物。

2.4.2 合成路线

日本林一也、鬼头德典、满山顺一等在1999年申请了喹诺酮羧酸衍生物及其酮合成的专利^[16], 合成路线见图4。

2.4.3 适应症

本品用于患有由金黄色葡萄球菌或链球菌引起的脓疱疮的成人及两个月以上儿童^[17]。不良反应: 酒糟鼻和脂溢性皮炎。

可供临床治疗使用的剂型与规格为乳膏剂, 含有效成分1%。

2.4.4 作用机制

奥泽沙星(ozenoxacin)是新的非氟化喹诺酮抗菌素。喹诺酮分子通过捕获拓扑异构酶蛋白质, DNA复合物来干扰DNA的正常复制, 诱使其发生氧化性损害并启动细胞死亡机制, 最终导致细胞凋亡。该药物已显示对抗革兰阳性有机体, 包括普通喹诺酮-抗性细菌的高水平活性。由于其双重靶向作用机理, 奥泽沙星对某些抗性的突变型菌株具有活性。因此, 由于其针对抗性革兰阳性细菌的高活性, 奥泽沙星是绕开对抗生素的现有抗性机理的良好抗菌剂候选者。喹诺酮对革兰阴性菌的主要作用靶点为DNA促旋酶, 抑制细菌DNA复制酶, 而对革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌)的主要作用靶点则为拓扑异构酶IV^[18-19]。奥泽沙星对甲氧西林和氧氟沙星耐药的感染, 如表皮葡萄

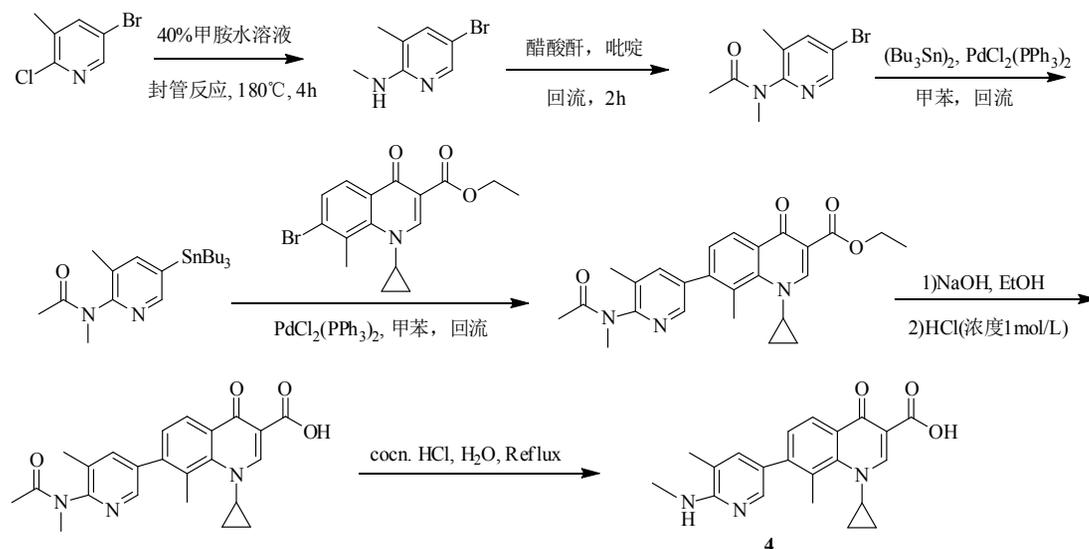


图4 Ozenoxacin的合成路线
Fig. 4 Synthetic route of ozenoxacin

球菌包括耐氧氟沙星, PRSP和痤疮丙酸杆菌有较高敏感性。与其他氟喹诺酮类如克林霉素, 红霉素和庆大霉素相比, 针对这些病原体的MIC₉₀值低4~16,000倍。认为奥泽沙星是治疗复杂性皮肤和软组织感染的有效药物, 并通过其活性显著缩短治疗时间^[20]。

3 抗病毒药

3.1 索非布韦-维帕他韦-伏西瑞韦(sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir)三联复方制剂

3.1.1 研发概述

本品是一种三联复方抗丙肝药物, 由索非布韦(sofosbuvir, SOF)、维帕他韦(velpatasvir, VEL)和伏西瑞韦(voxilaprevir, VOX)组成的复方制剂(商品名为Vosevi)。Vosevi是FDA批准的第二个全基因型丙肝新药, 其安全性和疗效在两项设计750例丙肝患者的III期研究中得到证实。用于治疗伴有轻度肝硬化或无肝硬化的基因1~6型丙肝病毒感染成人患者^[21-23]。在本品复方制剂中, voxilaprevir为新化合物。由吉利德公司(Gilead)研发并上市, 该三联复方抗丙肝药物于2017年7月18日被美国批准上市。

3.1.2 合成路线

在本复方制剂中voxilaprevir为新化合物, 其化学名为: (1*aR*,5*S*,8*S*,9*S*,10*R*,22*aR*)-5-叔丁基-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基环丙烷磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二氧代-1,1*a*,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22*a*-十四氢-8*H*-7,10-亚甲基环丙并[18,19][1,10,3,6]二氧杂二氮杂芳十九环并[11,12-*b*]喹啉-8-甲酰胺^[24], 合成路线见图5。

3.1.3 适应症

本品三联复方制剂用于治疗无肝硬化或伴有代偿性肝硬化的成人慢性丙肝患者。其批准是基于可接受的安全性特征和治疗结束后12周(SVR12), 在先前用直接作用抗病毒(DAA)方案治疗的受试者的两个3期临床试验中的高持续病毒学应答率。在POLARIS-1中, SOF/VEL/VOX治疗的受试者中有96%达到SVR12。在POLARIS-4中, 98%的SOF/VEL/VOX治疗受试者达到SVR12。评估数据中一个关键和具有挑战性的问题是确定VOX对SOF/VEL的贡献以及这种差异取决于基因型和患者人群^[22]。不良反应: 头痛, 疲劳, 腹泻和恶心。

提供临床治疗的剂型与规格为片剂, 每片含索非布韦、维帕他韦和伏西瑞韦分别为400、100和100mg。

3.1.4 作用机制

这种无干扰素的复方制剂, 适用于患有慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染但无肝硬化或代偿性肝硬化(Child-Pugh A)的成人患者, 感染基因型为1,2,3,4,5或6型和先前已经用含有非结构蛋白5A(NS5A)抑制剂的HCV方案的治疗, 和1*a*型或3型基因型感染的治疗, 以前曾用含有sofosbuvir但不含NS5A抑制剂的HCV方案进行治疗^[20]。本品是复方制剂, 可治疗所有基因型丙肝患者, 其中索非布韦是一种HCV核苷类似物NS5B聚合酶抑制剂, 维帕他韦是一种HCV NS5A抑制剂, 而伏西瑞韦是HCV NS3/4A抑制剂^[21-23]。

3.2 复方制剂Mavyret

3.2.1 研发概述

本抗病毒药物为glecaprevir/pibrentasvir的复方制剂, 艾伯维公司(Abbvie)研发, 其商品名为

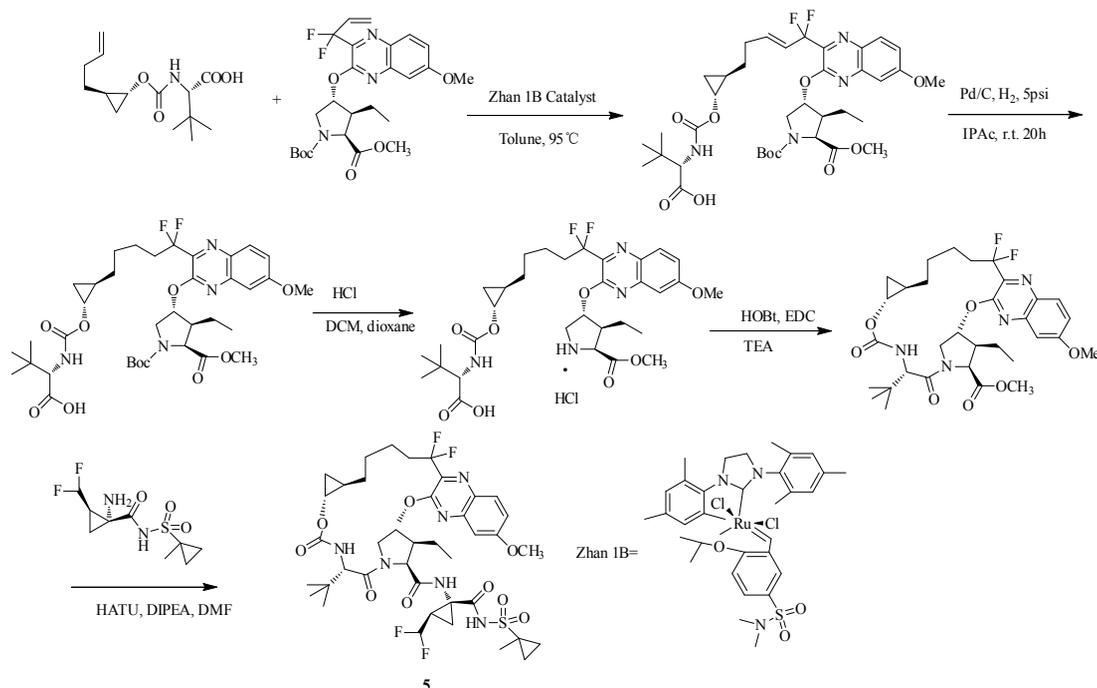


图5 Voxilaprevir的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of voxilaprevir

Mavyret。2017年8月3日在美国FDA该新药Mavyret在美国上市，治疗所有6种亚型的慢性丙肝患者。它由两种主要成分组成，一种是glecaprevir(100mg)，用于抑制NS3/4A蛋白酶。另一种pibrentasvir(40mg)，抑制NS5A。这款新药每日只需服用1次，且不需要额外使用利巴韦林，就能起到泛基因型的丙肝治疗效果^[25-26]。

3.2.2 合成路线

Glecaprevir化学名：(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-叔丁基-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基环丙烷-1-磺酰基)氨基甲酰基]环丙基]-20,20-二氟-5,8-二氧化-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-十二氢-1*H*,10*H*-9,12-甲氧环戊烷基[18,19][1,10,17,3,6]三氧二氮杂环十九碳烯[11,12-*b*]喹啉-10-甲酰胺水合物^[27](图6)。

Pibrentasvir的化学名：(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[(2*R*,5*R*)-1-[3,5-二氟-4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]苯基]-5-[6-氟-2-[(2*S*)-1-[*N*-(甲氧羰基)-*O*-甲基-*L*-苏氨酸基]吡咯烷-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-基]吡咯烷-2-基]-6-氟-1*H*-苯并咪唑-2-基]吡咯烷-1-基]-3-甲氧基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸甲酯^[28]。合成路线见图7。

3.2.3 适应症

试验的受试者为大约2300名无肝硬化或有轻微肝硬化的基因型1、2、3、5或6HCV感染成年患者。其试验结果证明，92%~100%治疗8周、12周或16周的患者在完成治疗后的12周内其血液中已检测不到病

毒，这表明患者的感染已得到治愈。Mavyret的安全性及有效性在临床试验期间得到评价。FDA授予了该药物上市申请优先审评与突破性疗法资格。

本品用于治疗无肝硬化或代偿性肝硬化成人慢性HCV基因型1、2、3、4、5或6的感染^[25-26]。在3个3期研究中，用glecaprevir/pibrentasvir治疗8周，至少93%的患有慢性HCV基因型2,4,5或6感染的患者中的SVR12没有发生肝硬化，病毒学失败率低于1%。该药物组合具有与用glecaprevir/pibrentasvir治疗12周相当的安全性^[29-34]。Mavyret不建议用于有中度肝硬化的患者，禁用于严重肝硬化患者。也禁用于服用阿扎那韦与利福平的患者。在正进行或已完成HCV直接作用抗病毒药物治疗，且未接受HBV抗病毒治疗的HCV/HBV合并感染患者中，有乙型肝炎病毒(HBV)再活化报道。在以直接作用抗病毒药物治疗的患者中，HBV再活化可使某些患者导致严重的肝脏问题或死亡。Mavyret用药患者最常见的副作用是头痛、疲劳和恶心。

提供临床使用的剂型与规格为片剂，分别含glecaprevir和pibrentasvir为100mg/40mg。

3.2.4 作用机制

Glecaprevir与pibrentasvir分别是HCV NS3/4A和NS5A抑制剂^[29-34]。丙型肝炎病毒(HCV)具有高基因型多样性和全球分布。需要对所有主要HCV

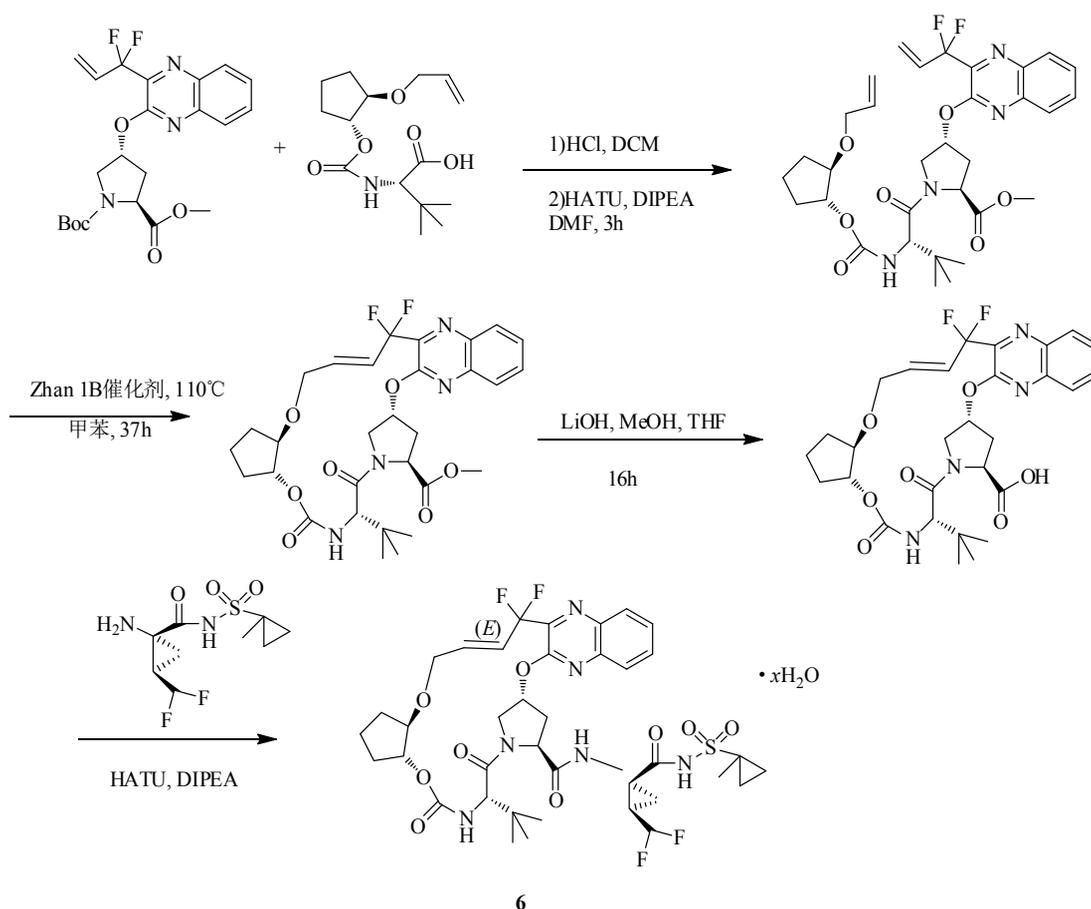


图6 Glecaprevir的合成路线
Fig. 6 Synthetic route of glecaprevir

基因型有效的药物，并且治疗时间较短，以减轻疾病负担。Glecaprevir(一种NS3/4A蛋白酶抑制剂)和pibrentasvir(一种NS5A抑制剂)对抗药性和协同抗病毒活性具有高度障碍。治疗失败(VF)的丙型肝炎病毒(HCV)患者含有非结构蛋白5A(NS5A)抑制剂的治疗方案有限。在一项随机、开放的III期临床研究，用于评估利巴韦林(RBV)与不用glecaprevir和pibrentasvir(G/P; 300mg/120mg)对慢性HCV患者的疗效和安全性，VF在至少一种含NS3/4A蛋白酶和/或NS5A抑制剂的疗法中的应用。

3.3 莱特莫韦(leteprevir)

3.3.1 研发概述

莱特莫韦(leteprevir)化学名为(S)-2-[8-氟-2-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢喹啉-4-基]乙酸(MK-8228)。由默沙东(Merck Sharp Dohme)公司研发。默克公司(Merck & Co., Inc)改进了leteprevir的合成路线，获得2017年更绿色合成路线。2004年4月26日批准其化合物专利为US 7196086B2。

在此之前，FDA、欧洲药品管理局(EMA)及日本劳动卫生福利部(MHLW)均已授予莱特莫韦孤儿药地位，用于高危群体预防巨细胞病毒感染及疾病。此外，FDA也已授予莱特莫韦快车道地位而获得批准的新药。

默沙东完成了该抗病毒药物的关键性III期临床研究，达到了主要疗效终点。该研究是一项全球性、多中心、随机、安慰剂对照研究，在巨细胞病毒(CMV)血清呈阳性的异基因造血干细胞移植(HSCT，也被称为骨髓移植[BMT])成人受者(18岁及以上)中开展，调查了莱特莫韦巨细胞病毒感染疗效和安全性的预防临床意义。该药商品名为Prexvymis，于2017年11月8日在美国上市。

3.3.2 合成路线

以氟溴苯胺为起始原料，经过7步化学反应获得本品的化合物^[35]，其合成路线见图8。

3.3.3 适应症

莱特莫韦用于治疗接受异基因造血干细胞移植(HSCT)后巨细胞病毒(CMV)血清呈阳性的成人患

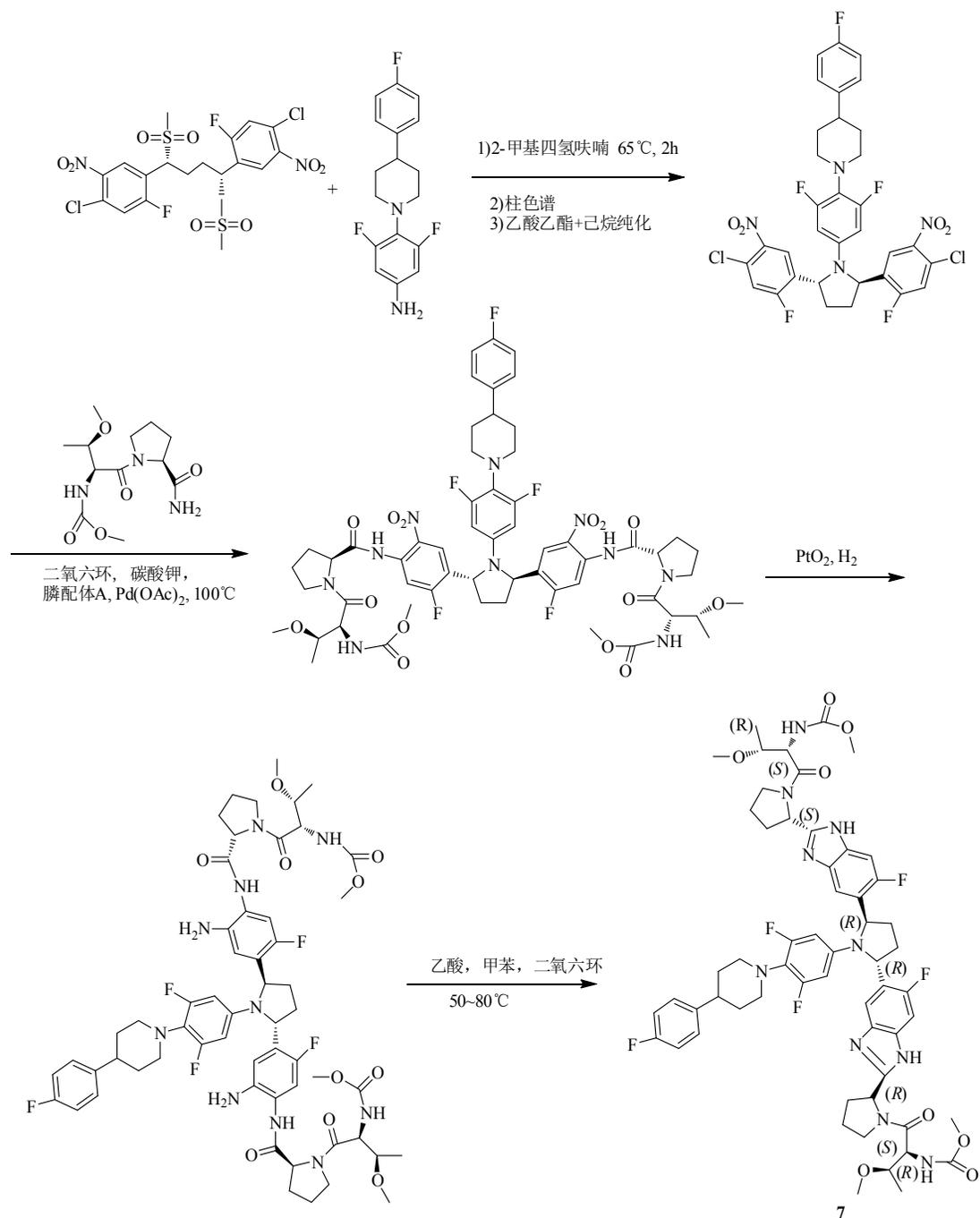


图7 Pibrentasvir的合成路线
Fig. 7 Synthetic route of pibrentasvir

者, 可预防CMV感染^[36]。本品剂型与规格: 片剂, 240和480mg。不良反应有恶心、腹泻、呕吐、外周水肿、咳嗽、头痛、疲劳和腹痛。

3.3.4 作用机制

本品为非核苷CMV抑制剂, 特异性靶向病毒终止酶复合物, 抑制病毒复制。莱特莫韦是第一个FDA批准的CMV DNA终止酶复合物抑制剂。巨细胞病毒感染常见于免疫-抑制患者, 特别是那些经历过实体

器官移植和HSCT的患者^[37-39], 在这些患者中, CMV感染与高发病率和可预防性死亡有关。目前的CMV预防和治疗与经FDA批准的抗病毒药物往往与副作用有关可能妨碍他们的使用。另外, CMV已经开发赋予标准抗病毒剂抗性的突变。莱特莫韦是一种高度特异性的抗病毒药物, 病毒终止酶复合物。在体外和体内它具有极强的对抗CMV的能力。由于其作用机制, 它不会与其他抗病毒剂发生交叉耐药性。莱特莫

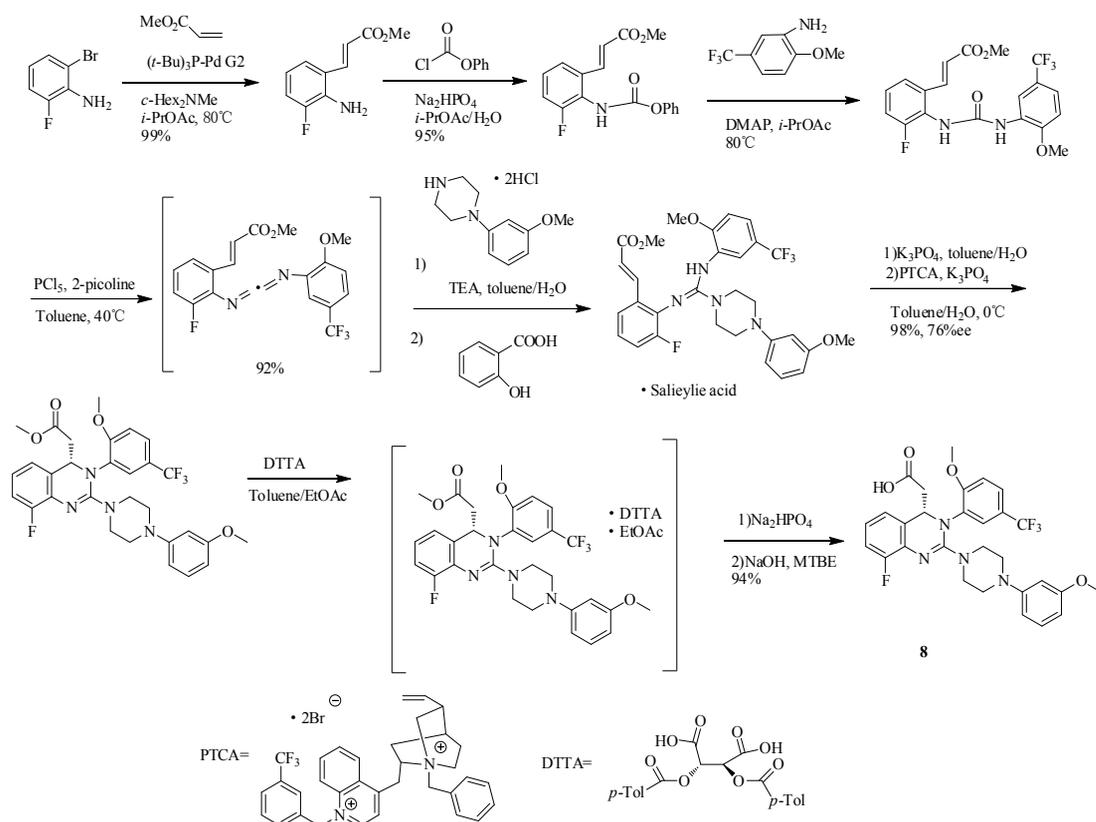


图8 Letermovir的合成路线
Fig. 8 Synthetic route of letermovir

韦是一种抗病毒药物，每日给药1次，目前正开发用于预防巨细胞病毒(CMV)感染^[36]。该药属于一类新的非核苷类CMV抑制剂(3,4-二氢喹啉)，通过靶向病毒终止酶(terminase)复合物抑制病毒的复制。

参考文献

- [1] 刘昌孝.全球生物医药研发多点开花[N]. 中国科学报《前沿》第6版, 2018年2月8日.
- [2] US Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2017.[2018-01-01][EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm537040.htm>.
- [3] Barnes D M, Christesen A C, Engstrom K M, *et al.* Chlorination at the 8-position of a functionalized quinolone and the synthesis of quinolone antibiotic ABT-492[J]. *Org Process Res Dev*, 2006, 10(4): 803-807.
- [4] Zhang G, Bradely M F, Barnes D M, *et al.* Salt and crystalline forms of a drug: US, 8648093 B2[P]. 2012-08-27.
- [5] Markham A. Delafloxacin: First global approval[J]. *Drugs* 2017, 77(13): 1481-1486.
- [6] FDA. Baxdela TM (Delafloxacin) for oral use and for injection for intravenous use[EB/OL]. <https://www.accessdata.fda.gov/drug-safda-docs/label/2017/208610s000.208611s001b1.pdf>.
- [7] FDA Approves New Antibacterial Drug. Vabomere. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm573955.htm>.
- [8] Hecker S J, Reddy K R, Totrov M, *et al.* Discovery of a cyclic boronic acid β -lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(9): 3682.
- [9] Zhanel G G, Lawrence C K, Adam H, *et al.* Imipenem relebactam and meropenem-vaborbactam: Two novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations[J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 1-34
- [10] McCarthy M W, Walsh T J. Meropenem/vaborbactam fixed combination for the treatment of patients with complicated urinary tract infections[J]. *Drugs Today*, 2017, 53(10): 521-530.
- [11] 瑞缔, 索纳尔, 德施潘德, 等. 一种制备另丁硝基的改进方法: CN, 1442410A[P]. 2002-03-05.
- [12] Gillis J C, Wiseman L R. Secnidazole, a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis[J]. *Drugs*, 1996, 51(4): 621-638.
- [13] 张霄翔, 朱梅梅, 郑珊珊. 塞克硝唑苯甲酸酯与羟丙基- β -环糊精在水溶液中包合作用的研究[J]. 中国药学杂志,

- 2009, 44(14): 1080-1083.
- [14] Medimetriks Pharmaceuticals, Inc. Receives FDA approval for Xepi (ozenoxacin cream, 1%), a novel topical antibiotic for impetigo. Medimetriks Pharmaceuticals, Inc.
- [15] Cipher Pharmaceuticals Receives Health Canada Approval of OZANEX (ozenoxacin cream 1%) Cipher Pharmaceuticals Inc.
- [16] 林一也, 鬼头德典, 满山顺一, 等. 喹诺酮羧酸衍生物及其酮: CN, 1152029C[P]. 1999-04-06.
- [17] Gupta A K, Versteeg S G, Abramovits W. Ozenoxacin cream, 1%-topical treatment of impetigo[J]. *Skinmed*, 2017, 15(1): 57-59.
- [18] Morimoto H, Kikukawa Y, Murakami N. Pharmacological profiles and clinical effects of ozenoxacin lotion for the treatments of acne vulgaris and superficial infection of the skin[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2016, 148(1): 39-45.
- [19] Karpiuk I, Tyski S. Looking for the new preparations for antibacterial therapy III. New antimicrobial agents from the quinolones group in clinical trials[J]. *Przegl Epidemiol*, 2013, 67(3): 455-60, 557-561.
- [20] Yamakawa T, Mitsuyama J, Hayashi K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49: 455-465.
- [21] Besandre R, Liu H W. Biochemical basis of vosevi, a new treatment for hepatitis published as part of the biochemistry series "Biochemistry to Bedside"[J]. *Biochemist*, 2018, 57(5): 479-480.
- [22] Struble K, Chan-Tack K, Qi K, *et al.* Benefit-risk assessment for sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir based on patient population and hepatitis C virus genotype: U S Food and Drug Administration's evaluation[J]. *Hepatology*, 2017, 10, doi: 10.1002/hep.29601.
- [23] No authors. Mavyret and vosevi--two new combinations for chronic HCV infection[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2017, 59(1531): 166-170.
- [24] 卡库拉达A等. 大环HCV NS3抑制三肽的合成: CN, 105849118A[P]. 2014-12-18.
- [25] Mavyret (glecaprevir and pibrentasvir). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf[OL].
- [26] AbbVie Receives U.S. FDA Approval of MAVYRET™ (glecaprevir/pibrentasvir) for the Treatment of Chronic Hepatitis C in All Major Genotypes (GT 1-6) in as Short as 8 Weeks[OL].
- [27] 区 Y S, 王 G, 马 J, 等. 大环脯氨酸衍生物的HCV丝氨酸蛋白酶抑制剂: CN, 103209703B[P]. 2011-09-20.
- [28] 德格伊D A, 弗洛西 W J, 格拉姆波夫尼克 D J, 等. 抗病毒化合物: CN, 103153988A[P]. 2011-10-12.
- [29] Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: The use of the new pangenic direct-acting antivirals in "special populations"[J]. *Liver Int*, 2018 2(Suppl1): 28-33.
- [30] Aghemo A, Colombo M. Glecaprevir/Pibrentasvir: The final piece in the hepatitis C virus treatment puzzle[J]. *Gastroenterol*, 2018, Jan 31. pii:S0016-5085(18)30100-8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.035.
- [31] Soriano V, Young B, Reau N. Report from the international conference on viral hepatitis-2017[J]. *AIDS Rev*, 2018, 25(1). PMID: 29369303.
- [32] Zeuzem S, Foster G R, Wang S, *et al.* Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 354-369.
- [33] Poordad F, Pol S, Asatryan A, *et al.* Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure[J]. *Hepatology*, 2017 Nov 20. doi: 10.1002/hep.29671.
- [34] Kaufman M B. Pharmaceutical Approval Update[J]. *P & T* 2017, 42(11): 673-683.
- [35] Humphrey G R, Dalby S M, Andreani T, *et al.* Asymmetric synthesis of letermovir using a novel phase-transfer-catalyzed aza-michael reaction[J]. *Org Process Res Dev*, 2016, 20(6): 1097-1103.
- [36] 默沙东抗病毒新药letermovir III期获成功. <http://infect.cmt.com.cn/detail/1290051.html>[OL].
- [37] Kaufman M B. Pharmaceutical approval update[J]. *P T*, 2018, 43(1): 22-23.
- [38] Melender D P, Razonable R R. Letermovir and inhibitors of the terminase complex: A promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus[J]. *Infect Drug Resist*, 2015, 8: 269-277.
- [39] Bowman L J, Melaragno J I, Brennan D C. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2016, 26(2): 1-7.