



国家科学技术学术著作出版基金资助出版

“十二五”国家重点图书

# 手性药物

## 研究与评价

尤启冬 林国强 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

“十二五”国家重点图书

# 手性药物

## 研究与评价

尤启冬 林国强 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

北京

本书第1部分主要介绍手性药物的制备原理、合成方法、生物催化合成技术、拆分、分离与分析方法、生物学评价以及手性药物的审评原则及管理要求；第2部分收集了自2000年以来国内外上市的手性药物，以及目前仍在临床前、临床中研究的手性活性化合物共300多个，并附有主要参考文献。对手性药物目前研究的现状，候选药物的特点、进展与评价进行了综合性的介绍。

本书可供从事手性药物研究与开发的院校、研究单位和企业作为参考，以掌握手性药物研究的现状；可供初涉此领域的学生和研究人员系统学习手性药物的有关知识；也可供大专院校的学生、研究生和教师作为参考书。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

手性药物研究与评价/尤启冬, 林国强主编. —北京: 化学工业出版社, 2011.3  
ISBN 978-7-122-10389-5

I. 手… II. ①尤…②林… III. 不对称有机合成-药物化学 IV. R914.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 005167 号

责任编辑: 杨燕玲 余晓捷 孙小芳  
责任校对: 顾淑云

文字编辑: 向东  
装帧设计: 刘丽华

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社 (北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张57½ 字数1448千字 2011年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 198.00 元

版权所有 违者必究

# 序

---

在手性技术的诸多应用中，手性药物是成效最显著、应用日益广泛的领域。目前，手性药物的世界销售总量已达到数千亿美元，这充分说明了这一领域的重要性。手性药物快速发展的今天，手性技术也得到我国科技界和医药企业界的重视。《手性药物研究与评价》一书瞄准国际手性药物研究的前沿动态和进展，结合作者近年来的研究工作，是一本难得的理论联系实际的学术著作。

本书的特色是详细介绍有关的基础知识，并突出实用性。在基础知识方面，主要有：手性药物的制备，包括不对称合成和生物催化、拆分方法等；手性药物的分离和分析方法；手性药物的生物学评价原理和方法，包括手性药物药代动力学和安全性的评价研究；手性药物的审评原则及管理要求。上述内容都是从事手性药物研究和开发工作者必需的基本知识，并且附有详细的文献，便于进一步深入研究。本书的另一特色是收集了2000年以来国内外上市的手性药物或正处于临床和临床前研究的候选药物300多个，不仅可以了解手性药物目前的临床应用和研究现状，而且对手性候选药物的特点、评价、进展有综合的了解。这一部分内容对从事手性药物研究与开发的科研工作者极有价值，对院校、研究单位和企业继续创新也非常有用。

该书的出版得到了国家科学技术学术著作出版基金的资助，必将为我国手性药物的研究开发和技术评价起到积极的作用。



中国工程院院士 彭司勋

2010年4月11日

# 前言

---

随着人们对手性药物 (Chiral drugs) 重要性的认识, 越来越多的手性化合物被开发为药物上市。目前正在研发的 1200 个新药中, 以单一异构体被开发的药物有 612 个。2006 年全球上市的化学合成药中, 单一异构体的手性药物就达 60%。世界各国的药政部门对手性药物的研究、开发、专利申请和注册都做出了相应的规定。2006 年, 国家食品药品监督管理局 (SFDA) 发布了《手性药物质量控制研究技术指导原则》; 2007 年 10 月 1 日起, 施行的中华人民共和国《药品注册管理办法》将“用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂”归类为化学药品注册分类 1.3, 即将手性药物归属于注册分类 1 的品种之列, 并“设立 5 年的监测期”。

手性药物的研究涵盖了化学与生物学等多个领域。有关这方面研究的文献非常多, 想从浩瀚的文献中快速地寻找到所需的资料确实不易。尽管已有不少关于这类的专著出版, 但多数是在介绍立体化学知识和不对称合成方法及一些手性药物的合成和分离等内容。2003 年, 我们曾编写出版了《手性药物——研究与应用》一书, 其特点是介绍手性药物的合成方法及药理学等, 同时按治疗疾病的分类介绍了已上市和在研的手性药物, 因而受到广大读者的厚爱。时过境迁, 考虑到手性药物的评价是药物研究和开发中的一个重要环节, 我们编写了《手性药物研究与评价》一书, 增加了手性药物的评价这部分内容, 希望本书能带给读者一个崭新的面貌。

本著作在结构安排上分两部分: 第 1 部分主要介绍手性药物的制备原理、合成方法、生物催化合成技术、拆分、分离与分析方法、生物学评价以及手性药物的审评原则及管理要求; 第 2 部分收集了自 2000 年以来国内外上市的手性药物, 以及目前仍在临床前、临床中研究的手性活性化合物共 300 多个。对手性药物目前研究的现状, 候选药物的特点、进展与评价是一个综合性的介绍。

在本书的编写过程中, 我们非常感谢各位参编作者的大力协作和支持, 感谢他们尽心尽力的完成撰写任务。本书第 1 部分的第 1 章和第 2 章由中国科学院上海有机化学研究所林国强教授完成, 第 3 章由华东理工大学许建和教授完成, 第 4 章由中国药科大学尤启冬教授完成, 第 5 章由中国药科大学杭太俊教授完成, 第 6 章由中国药科大学刘晓东教授完成, 第 7 章由浙江大学曾苏教授完成, 第 8 章由中国科学院上海药物研究所任进教授完成, 第 9 章由国家食品药品监督管理局药品审评中心邵颖博士完成。本书第 2 部分的内容由尤启冬教授组织完成, 研究生章媛、邹丽云等做了大量的资料收集和整理工作。全文经尤启冬教授和林国强教授进行审核、修改和定稿。在本书的编写过程中, 同时得到广大教师和研究生的大力协

助与支持，研究生章媛、邹丽云、檀雅昱、汪小润、杨倩、李曼华、刘开南等协助进行了文字的录入、修改等工作；李榕女士、陈耀全教授等为稿件的编排、打印和校审付出了许多辛劳。对于他们无私的奉献，我们在此深表谢意。

应该提到的是，本书在撰写过程中得到了江苏恒瑞药业医药股份有限公司孙飘扬先生的许多建议和支持。

本书的出版得到了国家科学技术学术著作出版基金的资助，在此致谢。

本书在写作过程中得到了许多前辈、朋友的支持和帮助，请允许我们一并表示诚挚的谢意。

本书虽已脱稿付印，但我们并不感轻松，编写和付印过程中可能仍存在许多差错，望读者不吝赐教。

尤启冬 林国强

2010年4月

# 目录

## 第 1 部分

<b>1 手性化合物的基本知识</b> .....	3
1.1 手性是自然界的属性 .....	3
1.2 手性药物 .....	4
1.3 手性、不对称性与光学活性 .....	6
1.4 手性的命名及有关术语 .....	7
1.4.1 命名 .....	7
1.4.2 与手性有关的术语 .....	10
1.5 对映体组成的测定 .....	11
1.5.1 比旋光度的测定 .....	12
1.5.2 核磁共振谱法 (NMR) .....	13
1.5.3 使用手性柱的色谱法 .....	15
1.6 绝对构型的测定 .....	18
1.6.1 X 射线衍射法 .....	18
1.6.2 化学相关法 .....	18
1.6.3 普雷洛格规则 .....	21
1.6.4 霍洛法 .....	22
1.6.5 NMR 法 .....	23
参考文献 .....	25
<b>2 手性药物的不对称合成方法</b> .....	27
2.1 手性药物与不对称合成 .....	27
2.2 不对称合成的定义与表述 .....	34
2.3 不对称合成的方法分类 .....	35
2.4 有机分子催化的不对称反应 .....	36
2.5 不对称氧化反应 .....	41
2.5.1 烯丙醇的不对称环氧化反应 .....	41
2.5.2 非官能团化的烯烃的不对称氧化 反应 .....	44
2.5.3 内消旋环氧化合物的不对称失对 称性作用 .....	46
2.5.4 烯烃的不对称双羟化反应 .....	48
2.5.5 不对称羟氨化反应 .....	50
2.5.6 不对称氮杂环丙烷化反应 .....	52
2.5.7 不对称 Bayer-Villiger 氧化反应 .....	52
2.6 不对称氢化反应及还原反应 .....	54
2.6.1 碳碳双键的不对称催化氢化 .....	54
2.6.2 羰基化合物的不对称催化氢化 反应 .....	61
2.6.3 硼杂噁唑烷催化还原体系 .....	63
2.6.4 羰基的直接不对称还原胺化 反应 .....	65
2.7 不对称碳碳键的生成 .....	67
2.7.1 底物控制的碳碳键生成反应 .....	67
2.7.2 试剂控制或催化的不对称碳碳键 生成反应 .....	72
2.8 不对称反应中的新概念 .....	84
2.8.1 不对称反应中的非线性立体化学 效应 .....	84
2.8.2 二中心协同催化作用 .....	86
参考文献 .....	87
<b>3 手性药物的生物催化合成技术</b> .....	94
3.1 概述 .....	94
3.2 生物催化剂 .....	94
3.2.1 生物催化剂的筛选 .....	94
3.2.2 生物催化剂发现和改造的分子 方法 .....	98
3.2.3 高稳定性生物催化剂的制备 方法 .....	104
3.3 生物催化合成反应的体系 .....	108

3.3.1	生物催化反应的溶剂系统	108	5.3.1	基于氢键作用的手性固定相	207
3.3.2	非水溶剂的影响及其选择原则	114	5.3.2	基于配位作用的手性固定相	208
3.3.3	水活度的影响及其控制方法	117	5.3.3	基于包合作用手性固定相	209
3.3.4	添加剂对非水相生物催化反应的影响	118	5.4	毛细管电泳手性分离	211
3.4	手性药物及其中间体的生物催化合成	119	5.4.1	毛细管电泳手性分离方法的选择原则	212
3.4.1	生物还原在手性药物合成中的应用	119	5.4.2	包合物毛细管电泳手性分离	212
3.4.2	生物氧化在手性药物合成中的应用	123	5.4.3	毛细管电动色谱 (EKC) 手性分离	217
3.4.3	水解和酯化反应	125	5.4.4	毛细管亲和电动色谱 (AEKC) 手性分离	222
3.4.4	转移和裂合反应	127	5.4.5	配体交换电动色谱 (LE-EKC)	225
参考文献		128	5.4.6	毛细管电色谱 (CEC)	226
4	手性药物的拆分	134	5.4.7	毛细管凝胶电泳 (CGE)	227
4.1	外消旋体的有关性质	134	5.4.8	非水介质毛细管电泳	228
4.2	手性药物的结晶拆分方法	136	5.4.9	间接手性毛细管电泳	229
4.2.1	直接结晶法	136	5.5	手性超临界流体色谱	230
4.2.2	通过形成非对映异构体的结晶法	140	5.6	结语	233
4.3	复合拆分和包合拆分方法	150	参考文献		233
4.3.1	复合拆分方法	150	6	手性药物的生物活性研究	243
4.3.2	包合拆分方法	151	6.1	概述	243
4.3.3	包结拆分方法	154	6.1.1	手性药物的作用模式	245
4.4	动力学拆分	157	6.1.2	手性药物的立体选择性与内在活性	245
4.4.1	动力学拆分的化学方法	157	6.1.3	手性排斥、静态手性和手性易化	246
4.4.2	动力学拆分的酶催化方法	159	6.2	手性药物的生物活性类型	247
4.5	动态拆分方法	161	6.2.1	两种对映体的作用相同	247
4.5.1	动态动力学拆分方法	162	6.2.2	两种对映体的作用相反	248
4.5.2	动态热力学拆分方法	167	6.2.3	一种对映体具有药理活性, 另一种活性弱或无活性	249
4.6	色谱拆分	169	6.2.4	两种对映体具有不同的药理活性	256
4.6.1	液相色谱的制备拆分方法	170	6.2.5	一种对映体具有药理活性, 另一种具有毒性作用	256
4.6.2	制备性拆分方法	171	6.2.6	对映体的作用互补性	258
4.6.3	超(亚)临界流体色谱的制备拆分方法	173	6.2.7	不同的作用靶点表现不同的特性	260
参考文献		174	6.3	手性药物立体选择性研究的意义	264
5	手性药物的分离分析	180	6.3.1	对映体的体内外优/劣比的比较	264
5.1	概述	180	6.3.2	临床血药浓度与效应关系的复	
5.2	手性高效液相色谱	181			
5.2.1	手性固定相法	181			
5.2.2	手性流动相添加法	198			
5.2.3	手性试剂衍生化法	203			
5.3	手性气相色谱	206			



杂性 .....	264
参考文献 .....	266
<b>7 手性药物代谢动力学研究方法 .....</b>	<b>270</b>
7.1 立体选择性吸收 .....	270
7.1.1 药物吸收 .....	270
7.1.2 吸收研究方法 .....	273
7.2 立体选择性分布 .....	275
7.2.1 药物分布 .....	275
7.2.2 分布研究方法 .....	280
7.3 立体选择性代谢 .....	283
7.3.1 底物立体选择性 .....	283
7.3.2 产物立体选择性 .....	288
7.3.3 底物-产物立体选择性 .....	290
7.3.4 手性转化 .....	291
7.3.5 手性代谢研究方法 .....	294
7.4 立体选择性排泄 .....	297
7.4.1 肾清除 .....	297
7.4.2 胆汁排泄 .....	299
7.4.3 排泄实验方法 .....	300
7.5 手性药物相互作用 .....	301
7.5.1 对映体-对映体间的相互作用 .....	301
7.5.2 对映体-其他药物间的相互 作用 .....	303
7.5.3 手性药物相互作用的研究方法 .....	306
参考文献 .....	306
<b>8 手性药物的非临床安全性评价 .....</b>	<b>311</b>
8.1 手性药物的一般毒性评价 .....	312
8.1.1 概述 .....	312
8.1.2 急性毒性评价 .....	313
8.1.3 长期毒性评价 .....	321
8.1.4 对于手性药物一般毒性评价的 基本要求简介 .....	329

8.1.5 药物的毒性作用机制及手性药 物一般毒性评价应注意的问题 .....	330
<b>8.2 手性药物的遗传毒性评价 .....</b>	<b>332</b>
8.2.1 遗传毒性的概念及其评价方法 .....	332
8.2.2 药物遗传毒性评价的新进展 .....	333
8.2.3 手性药物的遗传毒性评价 .....	337
<b>8.3 手性药物的生殖毒性评价 .....</b>	<b>338</b>
8.3.1 概述 .....	338
8.3.2 生育力与早期胚胎发育毒性 试验 .....	338
8.3.3 胚胎-胎仔发育毒性试验 .....	340
8.3.4 围产期毒性试验 .....	342
8.3.5 组合试验 .....	343
8.3.6 体外初筛试验 .....	343
8.3.7 手性药物生殖毒性不良反应 事件 .....	343
<b>8.4 手性药物的安全药理学评价 .....</b>	<b>344</b>
8.4.1 背景和基本原则 .....	344
8.4.2 试验设计基本要求 .....	347
8.4.3 主要研究内容 .....	349
8.4.4 手性药物非临床安全药理学 评价案例解析 .....	355
参考文献 .....	359
<b>9 手性药物的注册管理和技术评价 .....</b>	<b>361</b>
9.1 手性药物的注册管理 .....	361
9.1.1 手性药物注册管理的基本原则 .....	361
9.1.2 世界各国及相关国际组织的 有关管理概况 .....	361
9.2 手性药物的技术评价 .....	362
9.2.1 手性药物技术评价的基本原则 .....	362
9.2.2 手性药物的技术评价要素 .....	363
参考文献 .....	376

## 第 2 部分

<b>1 抗感染药物 .....</b>	<b>379</b>
1.1 合成抗菌药 .....	379
1.1.1 甲磺酸达氟沙星 Danofloxacin mesylate .....	379
1.1.2 甲磺酸加诺沙星 Garenoxacin mesylate .....	380
1.1.3 Gemifloxacin mesylate .....	383
1.1.4 艾拉普利林 Iclaprim .....	384
1.1.5 利奈佐利德 Linezolid .....	386

1.1.6 帕珠沙星 Pazufloxacin .....	388
1.1.7 西他沙星 Sitafloracin .....	390
1.2 抗真菌药 .....	392
1.2.1 阿巴康唑 Albaconazole .....	392
1.2.2 Azoline .....	394
1.2.3 恩贝康唑 Embeconazole .....	396
1.2.4 艾芬净喷 Icofungipen .....	399
1.2.5 艾沙康唑 Isavuconazole/盐酸 氯艾沙康唑 Isavuconazonium .....	

chloride hydrochloride .....	401
1.2.6 泊沙康唑 Posaconazole .....	403
1.2.7 雷夫康唑 Ravuconazole .....	406
1.2.8 Voriconazole .....	407
<b>1.3 抗病毒药 .....</b>	<b>409</b>
1.3.1 N-乙酰半胱氨酸 N-Acetyl- cysteine .....	409
1.3.2 阿洛夫定 Alovudine .....	409
1.3.3 阿立他滨 Apricitabine .....	411
1.3.4 硫酸阿扎那韦 Atazanavir sulfate .....	413
1.3.5 Benzimidavir .....	415
1.3.6 贝韦立马 Bevirimat .....	417
1.3.7 Calanolide A .....	418
1.3.8 西戈斯韦 Celgosivir .....	421
1.3.9 克利乌丁 Clevudine .....	423
1.3.10 CMX001 .....	424
1.3.11 DAPD .....	426
1.3.12 达芦那韦 Darunavir .....	427
1.3.13 右艾夫他滨 Dexelvucitabine .....	430
1.3.14 艾维雷韦 Elvitegravir .....	431
1.3.15 艾夫他滨 Elvucitabine .....	433
1.3.16 恩曲他滨 Emtricitabine .....	435
1.3.17 恩替卡韦 Entecavir .....	436
1.3.18 呋山那韦 Fosamprenavir .....	438
1.3.19 艾拉立宾 Isatoribine .....	439
1.3.20 拉米夫定 Lamivudine .....	441
1.3.21 马拉韦罗 Maraviroc .....	442
1.3.22 美泊地布 Merimepodib .....	444
1.3.23 培拉米韦 Peramivir .....	445
1.3.24 Pradefovir mesilate .....	447
1.3.25 Reprintrivir .....	449
1.3.26 Telaprevir .....	451
1.3.27 替比夫定 Telbivudine .....	453
1.3.28 Tenofovir disoproxil fumarate .....	455
1.3.29 替诺福韦 Tenofovir .....	456
1.3.30 Tipranavir .....	457
1.3.31 盐酸缬更昔洛韦 Valganciclovir hydrochloride .....	459
1.3.32 伐洛他滨 Valopicitabine .....	461
1.3.33 维立韦罗 Vicriviroc .....	462
1.3.34 Viramidine hydrochloride .....	464
<b>1.4 抗生素 .....</b>	<b>466</b>
1.4.1 Cefmatilen hydrochloride	

hydrate .....	466
1.4.2 头孢罗膦 Ceftaroline fosamil .....	467
1.4.3 头孢比罗 Ceftobiprole/头孢比 罗酯 Cefbiprole medocaril .....	470
1.4.4 塞红霉素 Cethromycin .....	473
1.4.5 EDP-420 .....	475
1.4.6 Ertapenem sodium .....	478
1.4.7 法罗培南钠 Faropenem sodium .....	480
1.4.8 LBM-415 .....	481
1.4.9 瑞他莫林 Retapamulin .....	483
1.4.10 Ritipenem acoxil .....	484
1.4.11 替比培南 Tebipenem pivoxil Tebipenem .....	486
1.4.12 特利霉素 Telithromycin .....	489
1.4.13 Tigacycline .....	491
1.4.14 托莫培南 Tomopenem .....	492
<b>2 神经系统药物 .....</b>	<b>495</b>
<b>2.1 促智药 .....</b>	<b>495</b>
2.1.1 盐酸西维美林 Cevimeline hydrochloride .....	495
2.1.2 D-Cycloserine .....	496
2.1.3 法索拉西坦 Fasoracetam .....	498
2.1.4 异丙克兰 Ispronidine .....	499
2.1.5 盐酸来考佐坦 Lecozotan hydrochloride .....	500
2.1.6 Phenserine tartrate .....	501
2.1.7 盐酸沙可美林 Sabcomeline hydrochloride .....	503
2.1.8 T-588 .....	505
2.1.9 他替瑞林 Taltirelin .....	507
<b>2.2 肌松药 .....</b>	<b>508</b>
2.2.1 盐酸兰吡立松 Lanperisone hydrochloride .....	508
2.2.2 Talampanel .....	509
<b>2.3 抗癫痫药 .....</b>	<b>511</b>
2.3.1 卡立氮酯 Carisbamate .....	511
2.3.2 拉科酰胺 Lacosamide .....	512
2.3.3 普瑞加巴林 Pregabalin .....	514
2.3.4 甲磺酸沙非胺 Safinamide mesilate .....	517
2.3.5 塞曲西坦 Seletacetam .....	518
<b>2.4 抗焦虑药 .....</b>	<b>520</b>
Pagoclone .....	520

2.5 抗精神失常药 .....	522	4.2.2 埃索美拉唑镁 Esomeprazole magnesium .....	561
2.5.1 <i>l</i> -Chloroscoleurine mesylate .....	522	4.2.3 Itriglumide .....	563
2.5.2 MDL-100907 .....	523	4.2.4 拉呋替丁 Lafutidine .....	564
2.5.3 盐酸鲁拉西酮 Lurasidone hydrochloride .....	526	<b>4.3 易激性胃肠综合征药 .....</b>	<b>566</b>
2.5.4 帕利哌酮 Paliperidone .....	527	4.3.1 西兰司琼 Cilansetron .....	566
<b>2.6 抗帕金森药 .....</b>	<b>529</b>	4.3.2 Dexloxiglumide .....	567
2.6.1 盐酸阿屈利特 Adrogolide hydrochloride .....	529	4.3.3 艾波度坦 Ibodutant .....	568
2.6.2 Rasagiline .....	530	4.3.4 芦比前列酮 Lubiprostone .....	569
2.6.3 罗替高汀 Rotigotine .....	531	4.3.5 LY-246736 .....	572
<b>2.7 抗抑郁药 .....</b>	<b>533</b>	4.3.6 MKC-733 .....	573
2.7.1 琥珀酸地文拉法辛 Desvenlafaxine succinate .....	533	<b>4.4 止吐药 .....</b>	<b>574</b>
2.7.2 Duloxetine oxalate .....	534	4.4.1 Aprepitant /L-758298 .....	574
2.7.3 Escitalopram oxalate .....	536	4.4.2 Palonosetron hydrochloride .....	578
2.7.4 MKC-242 .....	538	4.4.3 Vofopitant hydrochloride .....	579
2.7.5 Netamiftide .....	539	<b>5 心血管系统药物 .....</b>	<b>581</b>
<b>2.8 神经元保护剂 .....</b>	<b>541</b>	<b>5.1 降血脂药 .....</b>	<b>581</b>
Perzinfotel .....	541	5.1.1 依替米贝 Ezetimibe .....	581
<b>2.9 中枢兴奋药 .....</b>	<b>542</b>	5.1.2 Implitapide .....	583
甲磺酸利右苯丙胺 Lisdexamfe- tamine mesilate .....	542	5.1.3 Itavastatin calcium .....	585
<b>3 呼吸系统药物 .....</b>	<b>544</b>	5.1.4 瑞舒伐他汀钙 Rosuvastatin calcium .....	588
3.1 酒石酸阿福特罗 Arformoterol tartrate .....	544	5.1.5 托塞匹布 Torcetrapib .....	590
3.2 环索奈德 Ciclesonide .....	546	<b>5.2 抗高血压药 .....</b>	<b>592</b>
3.3 西洛司特 Cilomilast .....	548	5.2.1 富马酸阿利吉仑 Aliskiren fumarate .....	592
3.4 地纽福索四钠盐 Denufosol tetrasodium .....	550	5.2.2 安立生坦 Ambrisentan .....	594
3.5 茚达特罗 Indacaterol .....	551	5.2.3 阿折地平 Azelnidipine .....	595
3.6 脱氢表雄酮 Prasterone .....	552	5.2.4 氯维地平 Clevidipine .....	597
3.7 瑞伐托酯 Revatropate .....	554	5.2.5 Daglutril .....	598
3.8 Tiotropium bromide .....	555	5.2.6 依普利酮 Eplerenone .....	600
<b>4 消化系统药物 .....</b>	<b>557</b>	5.2.7 Flesinoxan hydrochloride .....	602
4.1 促肠胃动力药 .....	557	5.2.8 Uniprost .....	603
4.1.1 EM-523 .....	557	<b>5.3 抗心绞痛 .....</b>	<b>605</b>
4.1.2 Fedotozine tartrate .....	558	5.3.1 AMP-579 .....	605
4.1.3 溴化甲基纳曲酮 Methylnaltre- xone bromide .....	559	5.3.2 盐酸伊伐布雷定 Ivabradine hydro- chloride .....	607
4.2 抗溃疡药 .....	560	5.3.3 Metaphore .....	609
4.2.1 Alaptide .....	560	5.3.4 NCO-700 .....	610
		5.3.5 雷马曲班 Ramatroban .....	611
		<b>5.4 抗心力衰竭药 .....</b>	<b>612</b>
		5.4.1 伊司他胍 Istaroxime .....	612
		5.4.2 左西孟坦 Levosimendan .....	614

5.5	抗心律失常药	615	8	化学治疗药	660
5.5.1	盐酸兰地洛尔 Landiolol		8.1	抗疟药	660
	hydrochloride	615	8.1.1	Arteflene	660
5.5.2	Stobadine	616	8.1.2	蒿乙醚 Artemotil	661
5.5.3	替卡诺生 Tecadenoson	617	8.2	抗肿瘤药	663
5.5.4	盐酸维那卡兰 Vernakalant		8.2.1	ABT-263	663
	hydrochloride	618	8.2.2	AGM-1470	665
<b>6</b>	<b>血管和血液系统药物</b>	<b>621</b>	8.2.3	Ajulemic acid	666
6.1	促血管生长药	621	8.2.4	Alkazar-18	667
	SM-12502	621	8.2.5	阿伏西地 Alvocidib	668
6.2	促进血药	622	8.2.6	9-氨基喜树碱 9-Aminocampto-	
	Lisofylline	622		thecin	670
6.3	抗凝药	624	8.2.7	Amrubicin hydrochloride	672
6.3.1	Cangrelor tetrasodium	624	8.2.8	Annamycin	674
6.3.2	E-6123	626	8.2.9	Antineoplaston A10	676
6.3.3	夫洛加群钠 Flovagatran		8.2.10	Aranosa	677
	sodium	628	8.2.11	3-Angeloylingenol	678
6.3.4	ST-899	629	8.2.12	阿索立尼 Asoprisnil	679
6.4	抗血栓药	630	8.2.13	阿曲生坦 Atrasentan	680
6.4.1	Arundic acid	630	8.2.14	5-阿扎胞苷 5-Azacitidine	682
6.4.2	Domitroban calcium hydrate	631	8.2.15	巴马司他 Batimastat	683
6.4.3	MaxiPost <sup>TM</sup>	633	8.2.16	盐酸贝洛替康 Belotecan	
6.4.4	利伐沙班 Rivaroxaban	635		hydrochloride	685
6.4.5	醋酸罗昔非班 Roxifiban		8.2.17	BIBW-2992	687
	acetate	637	8.2.18	BMS-181174	689
6.4.6	特芦曲班钠 Terutroban		8.2.19	硼替佐米 Bortezomib	690
	sodium	638	8.2.20	Canfosfamide hydrochloride	692
6.4.7	Ticagrelor	640	8.2.21	卡折来新 Carzlesin	693
6.5	血管生成抑制剂	642	8.2.22	Casopitant mesilate	694
	醋酸阿奈可他 Anecortave acetate	642	8.2.23	西仑吉肽 Cilengitide	696
<b>7</b>	<b>镇痛药</b>	<b>645</b>	8.2.24	氯法拉宾 Clofarabine	698
7.1	比西发定 Bicifadine	645	8.2.25	CMDA	700
7.2	枸橼酸西唑来汀 Cizolirtine		8.2.26	达那色替 Danusertib	701
	citrate	646	8.2.27	地西他滨 Decitabine	702
7.3	依来曲普坦 Eletriptan	648	8.2.28	Deforolimus	704
7.4	Epibatidine	649	8.2.29	乙酸地加瑞克 Degarelix	
7.5	夫罗曲普坦 Frovatriptan	650		acetate	706
7.6	盐酸他喷他朵 Tapentadol		8.2.30	依达曲沙 Edatrexate	709
	hydrochloride	652	8.2.31	Eribulin mesilate	711
7.7	替巴克兰 Tebanicline	653	8.2.32	甲磺酸依沙替康 Exatecan	
7.8	Telcagepant	655		mesilate	714
7.9	托那博沙 Tonabersat	658	8.2.33	法扎拉滨 Fazarabine	716
			8.2.34	Finrozole	718
			8.2.35	氟维雌烯醇 Fulvestrant	719

8.2.36	Galarubicin hydrochloride	721	furoate	780
8.2.37	Gimatecan	722	10.2 醋酸艾替班特 Icatibant	
8.2.38	葡膦酰胺 Glufosfamide	724	acetate	781
8.2.39	碘苷 Idoxuridine	725	10.3 英环奈德 Incyclinide	783
8.2.40	甲磺酸伊匹尼塞 Ispinesib		10.4 MX-68	784
	mesilate	727	<b>11 免疫系统药物</b>	<b>787</b>
8.2.41	Ixabepilone	729	11.1 CP-690550	787
8.2.42	KT-6149	730	11.2 KRN-7000	789
8.2.43	来妥替尼 Lestaurtinib	731	11.3 Lexacalcitol	790
8.2.44	洛铂 Lobaplatin	733	11.4 吡美莫司 Pimecrolimus	791
8.2.45	Lobradimil	734	<b>12 糖尿病治疗药</b>	<b>794</b>
8.2.46	氯那法尼 Lonafarnib	737	12.1 苯甲酸阿格列汀 Alogliptin	
8.2.47	羟乙基磺酸米伏布林 Mivobulin		benzoate	794
	isethionate	739	12.2 AS-3201	795
8.2.48	奈拉滨 Nelarabine	741	12.3 BI-1356	797
8.2.49	Nemorubicin	743	12.4 Dapagliflozin	798
8.2.50	NK-611	745	12.5 法格列扎 Farglitazar	800
8.2.51	9-Nitrocamptothecin	746	12.6 非达瑞司他 Fidarestat	802
8.2.52	ONO-4007	747	12.7 利拉糖肽 Liraglutide	803
8.2.53	奥沙利铂 Oxaliplatin	749	12.8 Mitiglinide calcium hydrate	805
8.2.54	Paclitaxel poliglumex	750	12.9 P32/98	807
8.2.55	帕妥匹隆 Patupilone	751	12.10 芦波妥林 Ruboxistaurin	808
8.2.56	Pibrozelesim hydrochloride	753	12.11 沙格列汀 Saxagliptin	810
8.2.57	吡铂 Picoplatin	755	12.12 磷酸西格列汀 Sitagliptin	
8.2.58	Prinomastat	756	phosphate	812
8.2.59	罗米地新 Romidepsin	758	12.13 T-1095	813
8.2.60	沙戈匹隆 Sagopilone	760	12.14 维达利停 Vildagliptin	815
8.2.61	沙帕他滨 Sapacitabine	761	<b>13 利尿剂</b>	<b>817</b>
8.2.62	Talabostat	764	13.1 FK-453	817
8.2.63	他拉泊芬钠 Talaporfin		13.2 沙他普坦 Satavaptan	819
	sodium	765	<b>14 抗骨质疏松药</b>	<b>821</b>
8.2.64	他托布林 Taltobulin	766	14.1 艾地骨化醇 Eldecalcitol	821
8.2.65	坦诺司他 Tanomastat	768	14.2 氟骨三醇 Falecalcitriol	822
8.2.66	他氟比尔 Tarenflurbil	769	14.3 Lasofoxifene tartrate	824
8.2.67	TOP-53	771	14.4 NPS-2143	826
8.2.68	TRK-710	772	14.5 Ostabolin-C <sup>TM</sup>	827
8.2.69	长春氟宁 Vinflunine	773	14.6 瑞拉卡替 Relacatib	830
8.2.70	三盐酸佐舒喹达 Zosuquidar		<b>15 抗前列腺增生药</b>	<b>832</b>
	trihydrochloride	775	15.1 度他雄甾酯 Dutasteride	832
<b>9 抗过敏药</b>		<b>778</b>	15.2 艾洛骨化醇 Elocalcitol	834
苯磺酸贝泊他斯汀 Bepotastine			15.3 GYKI-16084	836
besilate		778		
<b>10 抗炎药</b>		<b>780</b>		
10.1 糠酸氟替卡松 Fluticasone				

15.4	Osaterone acetate	837	17.7	LY-191704	855
<b>16</b>	<b>尿失禁治疗药</b>	<b>840</b>	17.8	麦格司他 Miglustat	856
16.1	Alvameline tartrate	840	17.9	盐酸纳呋拉啡 Nalfurafine hydrochloride	858
16.2	氢溴酸达非那新 Darifenacin hydrobromide	841	17.10	普拉莫瑞林 Pralmorelin	860
16.3	非索罗定 Fesoterodine	842	17.11	雷美替胺 Ramelteon	861
16.4	琥珀酸索利那辛 Solifenacin succinate	844	17.12	瑞加诺生 Regadenoson	863
<b>17</b>	<b>其他类药物</b>	<b>846</b>	17.13	Silipide	865
17.1	阿莫非尼 Armodafinil	846	17.14	他达拉非 Tadalafil	866
17.2	比马前列素 Bimatoprost	847	17.15	他氟前列素 Tafluprost	867
17.3	盐酸西那卡塞特 Cinacalcet hydrochloride	849	17.16	曲沃前列素 Travoprost	869
17.4	盐酸达泊西汀 Dapoxetine hydrochloride	850	17.17	曲美孕酮 Trimegestone	870
17.5	艾司佐匹克隆 Eszopiclone	851	17.18	乌地那非 Udenafil	872
17.6	甲磺酸伊布他莫雷 Ibutamoren mesilate	853	17.19	酒石酸伐尼克兰 Varenicline tartrate	873
				<b>中英文术语对照表</b>	<b>876</b>
				<b>索引</b>	<b>892</b>
				<b>英文药名索引</b>	<b>895</b>

# 第①部分

---





# 1

## 手性化合物的基本知识

### 1.1 手性是自然界的属性

手性（英文名为 chirality，源自希腊文 cheir，手或 handedness）是用来表达化合物分子结构不对称性的术语。人的手是不对称的，左手和右手相互不能叠合，彼此是实物和镜像的关系。这种关系在化学中称为“对映关系”，具有对映关系的两个物体互为“对映体”。

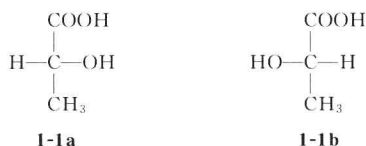


图 1-1 乳酸分子的结构式

化合物的手性与其空间结构有关，因为化合物分子中原子的排列是三维的。有时候，写在纸面上看起来相同的分子结构实际上并不相同。例如，图 1-1 中表示乳酸分子的结构式 **1-1a** 和 **1-1b**，虽然连接在中心碳原子上的 4 个基团即 H、COOH、OH 和 CH<sub>3</sub> 都一样，但它们却是不同的化合物。它们之间的关系如同右手和左手之间的关系一样，互为对映体。因此，用“手性”这一术语来表达化合物分子间的这种关系显得既科学又形象。

在自然界，特别是在生物体中，手性化合物的两个对映体的存在量是不同的，多数仅是以单一的对映体存在。例如，构成蛋白质的氨基酸都是 L-氨基酸，而组成多糖和核酸的单糖则是 D-单糖。许多其他天然存在的手性小分子，也主要以对映体中的一种结构存在。这种现象，称为手性优择（chiral preference）。手性优择是一种自然界的属性，

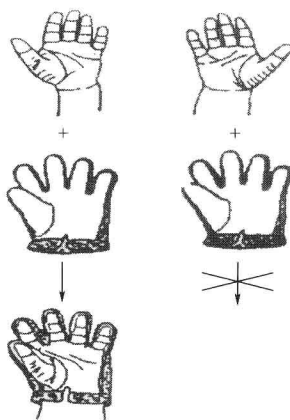


图 1-2 手套与左右手的相互关系