

尤启冬 林国强 主编

手性药物

——研究与应用



化学工业出版社

手性药物

——研究与应用

尤启冬 林国强 主编

化学工业出版社

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

手性药物：研究与应用 / 尤启冬，林国强主编.
北京：化学工业出版社，2003.7

ISBN 7-5025-5133-6

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(2003)第 059450 号

手 性 药 物

——研究与应用

尤启冬 林国强 主编

责任编辑：梁 虹

文字编辑：何 芳

责任校对：蒋 宇

封面设计：郑小红

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话：(010) 64982530

[http:// www.cip.com.cn](http://www.cip.com.cn)

*

新华书店北京发行所经销

北京华联印刷有限公司印刷

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 46 字数 1138 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5133-6/R·189

定 价：138.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

— 序 —

自引入手性(Chirality)的概念以来,有机化学及与其相关的领域得到了迅猛的发展。尽管手性化合物的不同对映体之间在理化性质方面有许多相似的地方,但是通过许多事例已证明,手性化合物的一对对映异构体进入动物和人体后所产生的作用和生物效应是不尽相同的。这也大大促进了手性药物的研究和发展。

生命体系是一个复杂的手性体系,构成生物体的蛋白质、核苷酸等都是由手性化合物所构成的。当手性药物进入生物体内,手性的生物体系与手性药物之间存在着识别、容纳和相互作用的过程,从而引起手性药物的不同对映异构体之间在体内的吸收、转运、代谢等药代动力学差异,对受体、酶、离子通道等药物作用靶点的结合差异,最终产生不同的治疗效果、副作用甚至毒性反应。研究手性药物的重要性也就不言而喻。

手性药物的研究近二十年来发展速度较快,成为药学领域的一个研究热点,因此也引起各国政府甚至各国药政管理部门的极大重视,许多国家对手性药物的研究、申请和注册等都做出了相应的规定和要求。近年来各大制药公司正在研发的和已上市的药物中,以单一对映异构体上市或研究的药物分别占到相当大的比例。手性药物的研究方兴未艾,有着非常广阔的前景。

《手性药物——研究与应用》围绕着手性药物这一主题,不仅对手性药物的制备、拆分和分离技术进行了较为详细的论述,同时还着重介绍了手性药物的药效学和药代动力学,这使得本书与其他主要论述手性合成或不对称合成的专著相比更具特色,使手性药物的研究和介绍不只局限于化学领域,还涉及药物化学和药理等有关的生物领域。因此本书将会引起众多读者的兴趣。不仅如此,本书的作者还特意收集了自1995年以后上市和目前正在研发的手性药物和候选药物,扩展了读者的眼界,使读者可以掌握目前手性药物研究的现状和动态。

国内有关手性合成和不对称合成的专著较多,而全面阐述手性药物研究的著作比较鲜见。本书的编著和出版为从事手性药物研究的人士提供了一本难得的参考书。我积极推荐这本书的出版。

中国科学院院士 陈世仁

2003年2月

— 序二 —

手性是生物系统的基本特征，生物体的基本组成成分蛋白质、核酸、糖、脂肪等均由手性化合物所构成。绝大多数内源性生物活性物质如激素、神经递质、各种调节因子等也都具有手性。药物作用的分子生物学研究显示，药物在体内的吸收、转运、分布、代谢、排泄以及与受体、酶和离子通道等靶点的结合均体现出立体选择性，因此手性药物的不同对映体间往往显示出不同的药理学和毒理学特性以及不同的药代动力学性质。

自 20 世纪 60 年代“沙利度胺(thalidomide)事件”以后，手性药物的研究开始引起世界各国药物研发机构的重视，新的手性药物开始不断进入临床。目前已经上市的手性药物主要有单一的对映体和不同对映体按一定比例组成的混合物两种类型。这些手性药物的注册对各国新药技术评价部门提出了新的要求。鉴于目前国内外尚无有关手性药物研究的专著或系统性的介绍文章出版，除美国 FDA 于 1992 年发布了一个初步的“手性药物研究技术指导原则”外，世界各国对手性药物研究中的药学、药理、毒理及药代动力学等方面均未提出较系统、详细的技术要求。国家食品药品监督管理局药品审评中心在对申报的手性药物的技术审评过程中探索性地做了一些工作，有了一些初步的积累，但还有待于进一步完善和系统化。这本《手性药物——研究与应用》较系统地介绍了手性药物的基本理论、制备方法、分离分析、药代动力学及药效学特征以及已经或即将上市的手性药物等方面的知识，它的出版，从全面性的角度看，填补了国内手性药物研究指导的空白，这不仅将为新药研究人员提供十分有益的帮助，同时也必将为我们新药技术审评人员提供有关的信息与理论的支持，为我国手性药物的研究开发和技术评价起到积极的作用。

国家食品药品监督管理局药品审评中心审评二部部长

张克明 博士

2003 年 1 月 14 日

— 序三 —

手性药物研发的重要性和实用性已日益被人们认可。2001年诺贝尔化学奖授予从事不对称反应研究的三位科学家，这充分说明了人们对催化不对称合成方法能提供手性药物物质基础的认同和赞誉。鉴于近年来手性合成研究的迅速发展，我国对手性药物的基础研究也在各层面上被给予了高度的重视和支持。

由戴立信院士、黄量院士主持的国家自然科学基金“九五”重大项目“手性药物的化学与生物学研究”取得了显著的研究成果。“十五”期间又继续在手性药物的基础研究方面给予支持，以林国强院士主持的“手性与手性药物研究中的若干科学问题”通过了立项论证。手性药物的研究与一般非手性药物化合物相比，有共同之处，但也有其特征性。这也就是说，还有许多值得探讨的科学性问题。《手性药物——研究与应用》这本书中包含了手性化合物的基本化学问题，也提供了大量关于目前正在作为新药研发的生理活性手性化合物的信息，相信《手性药物——研究与应用》这本书的出版对广大医药研究工作者和有兴趣的大专院校及科研单位的同行作为参考，将有很大的帮助。

我支持并祝贺《手性药物——研究与应用》这本书的出版！

国家自然科学基金委员会化学科学部

杜灿屏

2003年1月

— 前言 —

手性药物(Chiral Drugs)是指含有手性因素的化学药物的立体异构体(这包括对映体和非对映体异构体),这些异构体进入体内后,会在药理活性、代谢过程和代谢产物、引起的毒副作用等方面产生显著的差异。近一二十年来,世界上对手性药物的研究发展很快,已成为药物研究的一个新的热点。世界上手性药物的销售以及占据药物总数的比例也呈逐年上升趋势。不仅如此,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。美国食品与药物管理局(FDA)早在 1992 年就明确规定:对含有手性因素的药物倾向于开发单一的对映体产品;对于外消旋的药物,则要求提供立体异构体的详细生物活性和毒理学研究的数据。近年来,我国食品药品监督管理局(SFDA)也对手性药物的研究和开发做出了相应的规定。

手性药物的研究涉及多个学科。有关这方面研究文献非常之多,但大多数散见在相关的专业学术期刊和杂志中,要从浩瀚的文献中寻找所需的主要资料确实是一件不易的事。近年来也有不少非常出色的关于手性合成和立体化学方面的专著等出版,但大多属于在介绍立体化学知识和不对称合成方法时,涉及一些与手性药物合成、分离等有关内容。我们深切感到急需一本论述手性药物及其研究方法方面的专著,一方面给初涉此领域的学生和研究人员系统介绍这方面的有关知识;另一方面对从事手性药物研究、开发的科技人员给以有用的介绍。这就是编写这本《手性药物——研究与应用》专著的目的。

本书在结构安排上分为两大部分。第一部分主要围绕手性药物研究的方法学进行介绍,其中涉及手性的基本知识、手性药物的合成制备、手性药物的分离和测定以及手性药物的药效和药代动力学等内容。上篇的内容是系统扼要地介绍手性药物的有关基本知识、研究的原理和方法,书中还附有详细的文献可供读者进一步查阅。希望通过上篇内容能让读者对于手性药物知识有一个较全面的了解,有助于读者寻找到相关的资料,同时对读者的工作起到一个指导和帮助作用。第二部分是关于手性药物的介绍。我们收集了 1995 年以后国内外上市的手性药物以及目前仍在临床前和临床中研究的手性活性化合物共 250 个,并简要介绍了这些药物的合成方法、药理作用特点、药动学特点、临床适应症和不良反应等,也附有主要参考文献。这一部分的内容对从事手性药物研究开发的院校、研究单位和企业非常有用,不仅可以掌握手性药物目前研究的现状,

而且对这些手性候选药物的特点、评价、进展有综合的了解，且方便查阅。

在本书的编写过程中，主编者们非常感谢各位参编作者的大力协作和支持，尽管各位同行们工作都比较忙，但都尽心尽力去努力完成写作任务，才使这本著作得以问世。本书的第 1 章和第 7 章由中国科学院上海有机化学研究所林国强院士完成，第 2 章、第 3 章编写者为中国药科大学教授刘晓东博士，第 4 章编写者为中国药科大学副教授杭太俊博士，第 5 章编写者为中国药科大学副教授张玉彬博士，第 6 章编写者为中国药科大学教授尤启冬博士。本书下篇的内容由尤启冬教授组织完成。全文除尤启冬教授和林国强教授负责审核、修改外，又请吉林大学曹淑桂教授、华东理工大学许建和教授和沈阳药科大学钟大放教授分别对相应的章节做了审阅。在本书的编写过程中，得到广大教师和研究生的大力协助和支持，他们是王秋娟教授、王艺老师和研究生江程、冯瑜、毕毅、李晶、王玮、曹鑫、王伟、田平、陈沛然、雷建光、方凯、钟羽武、孙逊、张建革等，李榕小姐、陈耀全教授、蒋昌盛博士、江程、曹鑫等人为稿件的编排打印和审校付出了许多辛勤的劳动。对于他们无私的奉献和帮助，我们在此深表谢意。

应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的孙飘扬先生的许多建议和支持。

国家药品监督管理局药品审评中心的张克坚博士和国家自然科学基金委化学部的杜灿屏女士在本书编写过程中给予了至诚的建议和有益的指点。中国科学院院士嵇汝运先生在百忙之中对本稿做了通阅和修改。他(她)们还热情地为本书撰写了序言。在此我们表示诚挚的谢意。

最后，作者之一林国强院士谨将此书作为贺礼，献给导师周维善院士八十华诞。

本书虽已脱稿付印，但我们仍感并不轻松。编写和付印过程中恐仍存在许多差错，望读者不吝赐教。

尤启冬 林国强

2003 年 1 月

— 目录 —

第一部分

1 手性化合物的基本知识	3
1.1 手性是自然界的属性	3
1.2 手性药物	3
1.3 手性、不对称性与光学活性	5
1.4 手性的命名及有关术语	7
1.4.1 命名	7
1.4.1.1 Fischer 惯例	7
1.4.1.2 Cahn-Ingold-Prelog 规则	8
1.4.2 与手性有关的术语	9
1.5 对映体组成的测定	11
1.5.1 比旋(specific rotation)的测定	12
1.5.2 核磁共振谱法 (NMR)	13
1.5.2.1 用于 NMR 分析的手性衍生试剂	13
1.5.2.2 用手性位移试剂法	14
1.5.3 使用手性柱的色谱法	15
1.5.3.1 气相色谱(GC)法	15
1.5.3.2 高效液相色谱(HPLC)法	16
1.6 绝对构型的测定	17
1.6.1 X 射线衍射法	17
1.6.2 化学相关法	19
1.6.3 普雷洛格规则(Prelog's rule)	21
1.6.4 霍洛法(Horeau method)	22
1.6.5 NMR 法	23
参考文献	25
2 手性药物的生物活性研究	26
2.1 概述	26
2.1.1 手性药物的作用模式	26
2.1.2 手性药物的立体选择性与内在活性	28
2.1.3 手性排斥、静态手性和手性易化	29
2.1.3.1 手性排斥(chiral repulsion)	29
2.1.3.2 静态手性(silent chirality)	29

2.1.3.3 手性易化(chiral facilitation).....	30
2.2 手性药物的生物活性类型	30
2.2.1 两种对映体的作用相同	31
2.2.2 两种对映体的作用相反	31
2.2.3 一种对映体具有药理活性, 另一种活性弱或无活性	32
2.2.4 两种对映体具有不同的药理活性.....	38
2.2.5 一种对映体具有药理活性, 另一对映体具有毒性作用	38
2.2.6 对映体的作用互补性	40
2.2.7 不同的作用靶点表现不同的特性.....	42
2.3 手性药物立体选择性研究的意义.....	45
2.3.1 对映体的体内外的优/劣比的比较	45
2.3.2 临床血药浓度与效应关系的复杂性.....	46
2.3.2.1 药物浓度、效应与时间三者关系.....	46
2.3.2.2 给药途径	46
2.3.2.3 疾病状态.....	47
2.3.2.4 外消旋体的临床合理性	47
2.3.2.5 使用纯对映体, 降低药物的毒副作用.....	47
参考文献.....	48
3 手性药物的药物动力学	50
3.1 概述.....	50
3.2 药物动力学立体选择性	50
3.2.1 药物吸收.....	50
3.2.2 药物分布.....	51
3.2.2.1 药物与血浆蛋白结合的立体选择性.....	51
3.2.2.2 药物与组织结合的立体选择性.....	53
3.2.3 药物代谢.....	54
3.2.3.1 药物代谢的底物立体选择性.....	55
3.2.3.2 药物代谢产物立体选择性	62
3.2.3.3 药物代谢底物-产物立体选择性	65
3.2.3.4 药物对映体间代谢转化	67
3.2.4 排泄.....	68
3.2.4.1 胆汁排泄.....	68
3.2.4.2 肾清除.....	69
3.3 手性药物的相互作用	70
3.3.1 对映体-对映体间的相互作用	70
3.3.2 对映体-其他药物的相互作用	71
3.4 对临床用药和新药研究的影响	73
3.4.1 给药途径与药物动力学的立体选择性.....	73
3.4.2 病人的疾病状况.....	73
3.4.3 遗传因素和手性药物代谢的多态性.....	74

3.4.4	手性药物相互作用的复杂性	75
3.4.5	临床药物动力学与血药浓度检测中的复杂性	76
3.4.5.1	活性对映体	76
3.4.5.2	药物剂型与给药途径	77
3.4.6	动物种属间的差异与药效学、毒性研究的复杂性	77
	参考文献	78
4	手性药物的分离分析	80
4.1	概述	80
4.2	手性液相色谱	81
4.2.1	手性固定相法	81
4.2.1.1	刷型手性固定相	81
4.2.1.2	手性聚合物固定相	83
4.2.1.3	环糊精手性固定相	85
4.2.1.4	大环抗生素手性固定相	87
4.2.1.5	蛋白质手性固定相	89
4.2.1.6	手性配体交换固定相	92
4.2.1.7	冠醚手性固定相	92
4.2.2	手性流动相添加法	93
4.2.2.1	手性离子对试剂	93
4.2.2.2	手性配体交换试剂	94
4.2.2.3	手性亲和试剂	94
4.2.2.4	手性包合试剂	95
4.2.2.5	手性氢键作用试剂	96
4.2.3	手性试剂衍生化法	96
4.2.3.1	手性羧酸类	96
4.2.3.2	手性胺类	97
4.2.3.3	异(硫)氰酸酯类	97
4.2.3.4	邻苯二醛和手性硫醇组合衍生化试剂	98
4.3	手性气相色谱	99
4.3.1	基于氢键作用的手性固定相	99
4.3.2	基于配位作用的手性固定相	101
4.3.3	基于包合作用手性固定相	102
4.4	毛细管电泳手性分离	104
4.4.1	毛细管电泳手性分离方法的选择原则	104
4.4.2	包合物毛细管电泳手性分离	105
4.4.2.1	环糊精手性选择剂毛细管电泳	105
4.4.2.2	冠醚手性选择剂毛细管电泳	107
4.4.2.3	大环类抗生素	108
4.4.3	毛细管电动色谱(EKC)手性分离	108
4.4.3.1	胶束电动色谱(MEKC)	108

4.4.3.2	环糊精-胶束电动色谱(CD-MEKC)	109
4.4.3.3	天然手性表面活性剂	110
4.4.3.4	合成手性表面活性剂	110
4.4.4	毛细管亲和电动色谱(AEKC)手性分离	111
4.4.4.1	蛋白质	111
4.4.4.2	多糖	113
4.4.5	配体交换电动色谱(LE-EKC)	114
4.4.6	毛细管电色谱(CEC)	115
4.4.7	毛细管凝胶电泳(CGGE)	116
4.4.8	非水介质毛细管电泳	116
4.4.9	间接手性毛细管电泳	117
4.5	手性超临界流体色谱	118
4.6	总结	120
	参考文献	120
5	手性药物的生物催化合成	124
5.1	概述	124
5.2	生物催化剂——酶	124
5.2.1	酶的分类	124
5.2.1.1	氧化还原酶(oxidoreductase, EC 1.x.x.x)	125
5.2.1.2	转移酶(transferase, EC 2.x.x.x)	125
5.2.1.3	水解酶(hydrolase, EC 3.x.x.x)	125
5.2.1.4	裂合酶(lyase, EC 4.x.x.x)	125
5.2.1.5	异构酶(isomerase, EC 5.x.x.x)	125
5.2.1.6	连接酶(ligase, EC 6.x.x.x)	125
5.2.2	微生物生物转化	126
5.2.2.1	微生物生物转化的特点	126
5.2.2.2	固定化细胞转化法	127
5.2.2.3	产物的检测与分离纯化	127
5.3	非水介质中的生物催化反应	128
5.3.1	生物催化反应的非水介质体系	128
5.3.1.1	水-有机溶剂两相体系	128
5.3.1.2	水不互溶有机溶剂单相体系	128
5.3.1.3	反相胶束体系	129
5.3.1.4	水互溶有机溶剂单相体系	129
5.3.1.5	超临界流体体系	130
5.3.2	非水介质对酶活性的影响	130
5.3.2.1	水活度	130
5.3.2.2	水活度与酶活性	130
5.3.2.3	溶剂的极性	131
5.3.2.4	溶剂的 pH	133

5.3.2.5 酶的形态	133
5.3.3 非水介质对酶反应选择性的影响	133
5.4 手性药物的生物催化合成	135
5.4.1 还原反应	135
5.4.1.1 Talampanel	136
5.4.1.2 SQ31765	137
5.4.1.3 MK0507	137
5.4.1.4 反-Prelog 还原的氧化还原酶 G.38 的发现与应用	138
5.4.2 氧化反应	139
5.4.2.1 甾体类激素	139
5.4.2.2 卡托普利	140
5.4.2.3 (R)-巴氯芬	140
5.4.3 水解反应和酯化反应	141
5.4.3.1 地尔硫革	141
5.4.3.2 紫杉醇	142
5.4.3.3 青霉素和头孢菌素	143
5.4.3.4 奥硝唑和塞克硝唑	144
5.4.4 转移和裂合反应	145
5.4.4.1 利巴韦林	145
5.4.4.2 L-麻黄碱和 D-伪麻黄碱	146
5.4.4.3 L-多巴	146
5.4.4.4 酶促羟氰化反应	146
参考文献	147
6 手性药物的拆分	149
6.1 外消旋体的有关性质	149
6.2 手性药物的结晶拆分方法	151
6.2.1 直接结晶法	151
6.2.1.1 自发结晶拆分法	151
6.2.1.2 优先结晶法	152
6.2.1.3 逆向结晶法	154
6.2.1.4 外消旋体的不对称转化和结晶拆分	154
6.2.1.5 在光学活性溶剂中的结晶拆分	156
6.2.2 通过形成非对映异构体的结晶法	156
6.2.2.1 非对映异构体的形成和拆分原理	156
6.2.2.2 拆分剂的选择和各类化合物的拆分	158
6.2.2.3 组合拆分	166
6.3 复合拆分和包含拆分方法	168
6.3.1 复合拆分方法	168
6.3.1.1 金属配合物的拆分方法	168
6.3.1.2 形成 π 电子复合物的拆分	169

6.3.2	包合拆分(inclusion resolution)方法	171
6.3.2.1	洞穴包合物拆分	171
6.3.2.2	笼状包合物拆分	173
6.3.3	包结拆分方法	175
6.4	色谱拆分	177
6.4.1	液相色谱的制备拆分方法	177
6.4.2	制备性拆分方法	181
6.4.2.1	分批洗脱色谱法	181
6.4.2.2	闭环循环色谱法(CLRC)	182
6.4.2.3	模拟流动床色谱法(SMB)	183
6.4.3	超(亚)临界流体色谱的制备拆分方法	184
	参考文献	185
7	手性药物的不对称合成方法	188
7.1	手性药物与不对称合成	188
7.2	不对称合成的定义与表述	194
7.3	不对称合成的方法分类	195
7.4	双不对称合成	196
7.5	不对称氧化反应	199
7.5.1	烯丙醇的不对称环氧化反应(Sharpless 环氧化反应, 又称 AE 反应)	199
7.5.2	非官能团化的烯烃的不对称氧化反应	202
7.5.2.1	salen 配合物对简单烯烃的对映选择性催化环氧化反应	203
7.5.2.2	手性酮催化的非官能团化烯烃的不对称环氧化反应	205
7.5.3	内消旋环氧化合物的不对称失对称性作用	206
7.5.4	烯烃的不对称双羟化反应(AD 反应)	207
7.5.5	不对称羟氨化反应(简称 AA 反应)	209
7.5.6	不对称氮杂环丙烷化反应	211
7.6	不对称氢化反应及还原反应	212
7.6.1	碳碳双键的不对称催化氢化	212
7.6.2	羰基化合物的不对称催化氢化反应	215
7.6.3	硼杂噁唑烷催化还原体系	216
7.7	不对称碳碳键的生成	218
7.7.1	底物控制的碳碳键生成的反应	218
7.7.1.1	磺内酰胺的应用——制备 α -烷基羧酸、氨基酸	219
7.7.1.2	不对称季碳合成—— α, α' -双取代氨基酸的制备	220
7.7.1.3	不对称醛醇缩合反应	222
7.7.2	试剂控制或催化的不对称碳碳键生成反应	223
7.7.2.1	羰基的不对称亲核加成反应	223
7.7.2.2	不对称醛醇反应	225
7.7.2.3	不对称杂 Diels-Alder 反应和环丙烷化反应	230
7.8	不对称反应中的新概念	232

7.8.1 不对称反应中的非线性立体化学效应	232
7.8.2 二中心协同催化作用	234
参考文献	235

第二部分

1 抗感染药物	241
1.1 合成抗菌药	241
1.1.1 Danofloxacin Mesylate	241
1.1.2 Garenoxacin Mesylate	243
1.1.3 Gatifloxacin 加替沙星	245
1.1.4 Gemifloxacin Mesylate	247
1.1.5 Grepafloxacin Hydrochloride 盐酸格帕沙星	249
1.1.6 Linezolid 吗啉噁酮	250
1.1.7 Moxifloxacin Hydrochloride 盐酸莫西沙星	252
1.1.8 Pazufloxacin	254
1.1.9 Sitafloxacin	256
1.1.10 Trovafloxacin Mesilate 甲磺酸曲伐沙星	258
1.2 抗真菌药	260
1.2.1 Ravuconazole	260
1.2.2 Voriconazole	262
1.3 抗病毒药	263
1.3.1 Abacavir Sulfate 硫酸阿巴卡韦	263
1.3.2 <i>N</i> -Acetylcysteine	265
1.3.3 Alovudine	266
1.3.4 Amprenavir 安普那韦	268
1.3.5 Benzimidavir	269
1.3.6 Calanolide A	270
1.3.7 Cidofovir 西多福韦	273
1.3.8 Clevudine	275
1.3.9 DAPD	277
1.3.10 Efavirenz 艾发韦安	279
1.3.11 Emtricitabine	281
1.3.12 Entecavir	283
1.3.13 Fosamprenavir	285
1.3.14 GW-420867x	286
1.3.15 Indinavir Sulfate 硫酸茚地那韦	288
1.3.16 Lamivudine 拉米夫定	290
1.3.17 Merimepodib	292
1.3.18 Murabutide	293
1.3.19 Nevirapine 奈韦拉平	295

1.3.20	Oseltamivir Phosphate 磷酸奥司他韦	297
1.3.21	Peramivir	300
1.3.22	Reprintrivir	301
1.3.23	Ritonavir 利托那韦	304
1.3.24	Saquinavir Mesilate 甲磺酸沙奎那韦	306
1.3.25	Tenofovir	308
1.3.26	Tenofovir Disoproxil Fumarate	310
1.3.27	Tipranavir	311
1.3.28	Valganciclovir Hydrochloride 盐酸缬更昔洛韦	313
1.4	抗生素	315
1.4.1	ABT-773	315
1.4.2	Cefepime 头孢吡肟	318
1.4.3	Cefmatilen Hydrochloride Hydrate	319
1.4.4	Cefoselis Sulfate	321
1.4.5	CS-834	323
1.4.6	DA-1131	325
1.4.7	ER-35786	327
1.4.8	Ertapenem Sodium	328
1.4.9	Faropenem Sodium 法罗培南钠	330
1.4.10	Flurithromycin 氟红霉素	332
1.4.11	Telithromycin 特利霉素	334
1.4.12	Tigacycline	336
1.4.13	Ritipenem Acoxil	338
2	神经系统药物	341
2.1	促智药	341
2.1.1	Cevimeline Hydrochloride 盐酸西维美林	341
2.1.2	D-Cycloserine	342
2.1.3	Fasoracetam	344
2.1.4	Rivastigmine 卡巴拉汀	345
2.1.5	Sabcomeline Hydrochloride	347
2.1.6	T-588	348
2.1.7	Talsaclidine Fumarate	351
2.1.8	Taltirelin	352
2.2	肌松药	353
2.2.1	Cisatracurium Besilate 苯磺酸顺曲库胺	353
2.2.2	Lanperisone Hydrochloride 盐酸兰吡立松	355
2.2.3	Talampanel	356
2.3	局部麻醉药	358
2.3.1	Levobupivacaine 左布比卡因	358
2.3.2	Ropivacaine Hydrochloride 盐酸罗哌卡因	360

2.4	抗癫痫药	362
2.4.1	Levetiracetam 左乙拉西坦	362
2.4.2	Pregabalin	362
2.4.3	Safinamide Mesilate	366
2.5	抗焦虑药	368
2.5.1	Deramicilane Fumarate	368
2.5.2	Pagoclone	369
2.6	抗精神失常药	371
2.6.1	Belaperidone	371
2.6.2	MDL-100907	372
2.7	抗帕金森药	376
2.7.1	Adrogolide Hydrochloride	376
2.7.2	Etilevodopa	378
2.7.3	Pramipexole Hydrochloride 盐酸普拉克索	379
2.7.4	Rasagiline	380
2.7.5	Rotigotine	382
2.8	抗抑郁药	384
2.8.1	Befloxtatone	384
2.8.2	Donepezil 多奈哌齐	386
2.8.3	Duloxetine Oxalate	387
2.8.4	Escitalopram Oxalate	389
2.8.5	MKC-242	391
2.8.6	Milnacipran Hydrochloride 盐酸米那普仑	393
2.8.7	Netamiftide	395
2.8.8	Reboxetine 瑞波西汀	397
2.8.9	Robalzotan Tartrate Hydrate	398
2.9	神经元保护剂	401
2.9.1	EAA-090	401
2.9.2	Lubeluzole	402
3	呼吸系统药物	405
3.1	BAY-X-1005	405
3.2	Ciclesonide	407
3.3	Cilomilast	409
3.4	FK-888	411
3.5	Montelukast Sodium 孟鲁司特钠	412
3.6	Prasterone 脱氢表雄酮	415
3.7	Revatropate 瑞伐托酯	416
3.8	Tiotropium Bromide	418
4	消化系统药物	420
4.1	促肠胃动力药	420