



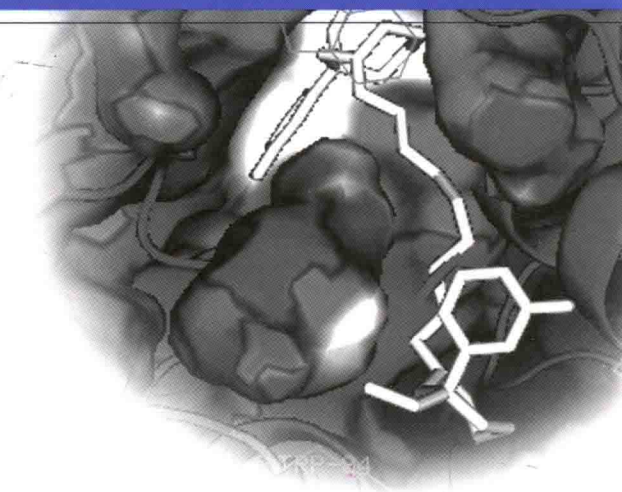
普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校药学类规划教材

药物设计学

(第3版)

主编 叶德泳



高等教育出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校药学类规划教材

药物设计学

(第3版)

Yaowu Shejixue

主 编 叶德泳

编 委 (按姓氏笔画排列)

王 凌 (四川大学)

尤启冬 (中国药科大学)

叶德泳 (复旦大学)

付 伟 (复旦大学)

孙铁民 (沈阳药科大学)

俞永平 (浙江大学)

姜凤超 (华中科技大学)

唐 贇 (华东理工大学)

蒋学华 (四川大学)

高等教育出版社·北京

内容简介

药物设计学是在新药发现过程中所产生的理论和方法,是一门新兴的交叉性、应用性学科。为适应学科发展和创新型医药人才培养要求,本教材讲述药物发现的两条途径——基于筛选的药物发现和合理药物设计,其中合理药物设计是药物设计学的核心内容,包含基于靶点、基于结构和基于性质的药物设计。本教材着重叙述药物设计的相关理论、方法与技术,注重学科的交叉性和前沿性,还介绍通过结构优化和剂型设计改善药物的成药性,阐述新药实验室研究的完整过程。教材各章均配以药物设计的成功案例,以帮助学生理解,并与实际应用相衔接。

本教材取材新颖,重点突出,图文并茂,完整介绍药物设计全过程,反映学科新进展,强调实践性,以扩大学生知识面和强化创新性思维培养。本教材供药学类及其他相关专业,如化学、生物科学、生物技术、生物信息学、化学生物学、生物制药、生物工程、医学、信息与计算科学等本科生使用,也适合从事医药研究的专业人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物设计学 / 叶德泳主编. — 北京: 高等教育出版社, 2015. 8
ISBN 978-7-04-042869-8

I. ①药… II. ①叶… III. ①药物—设计学—高等学校—教材 IV. ①R914

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第126423号



策划编辑 席雁 瞿德斌 责任编辑 席雁 封面设计 于文燕 责任印制 尤静

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 大厂益利印刷有限公司
开本 787 mm × 1092 mm 1/16
印张 20.25
字数 520千字
插页 2
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版次 2000年5月第1版
2015年8月第3版
印次 2015年8月第1次印刷
定价 43.60元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 42869-00

数字课程 (基础版)

药物设计学

(第3版)

主编 叶德泳

登录方法:

1. 访问<http://abook.hep.com.cn/42869>, 点击页面右侧的“注册”。已注册的用户直接输入用户名和密码, 点击“进入课程”。
2. 点击页面右上方“充值”, 正确输入教材封底的明码和密码, 进行课程充值。
3. 已充值的数字课程会显示在“我的课程”列表中, 选择本课程并点击“进入课程”即可进行学习。

自充值之日起一年内为本数字课程的有效期
使用本数字课程如有任何问题
请发邮件至: medicine@pub.hep.cn



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校药学类规划教材

药物设计学 (第3版)

主编 叶德泳



用户名 密码 验证码 进入课程

[注册](#)

[内容介绍](#)

[纸质教材](#)

[版权信息](#)

[联系方式](#)

[相关教材](#)

药物设计学 (第3版) 数字课程与纸质教材配套使用, 是纸质教材的拓展和补充。数字课程内容与纸质教材对应, 有教学PPT, 参考文献, 阅读材料, 习题集, 英文术语及解释, 药物设计相关软件、数据库和网络资源, 分子模拟, 以方便广大教师教学和学生学习。



药剂学 (第2版)
主编 张志荣



药物分析学 (第2版)
主编 曾苏

高等教育出版社

<http://abook.hep.com.cn/42869>

第3版 前言

药物设计是在新药发现过程中所产生的理论和方法,经历了先导化合物优化和构效关系研究,演化到今天从药物发现至成药性优化的全过程,发展成为一门具有系统性和完备性的交叉性应用学科——药物设计学(drug designology)。在我国新药研究开发从仿制到创制的战略转变的形势下,由仇缀百教授主编的我国首部《药物设计学》教材于1999年11月出版,之后于2008年6月出版了第2版,在药学教育界有着较大的影响。为适应学科发展和人才培养要求,进一步提高教材质量,由叶德泳主编,对教材进行了第3版的修订工作。本版教材保持了原版教材的风格与特色,基本保留了其框架,加强了相关学科基础的介绍,增加新的知识点,吸收本学科国内外前沿研究成果,介绍学科新进展,反映药物设计的完整性,扩大学生知识面和教材使用面。

在编写中力求突显教材的特色:①介绍药物发现中所涉及的基础和应用学科相关理论知识与技术,教材内容基本涵盖新药发现研究链的主要过程,突出从靶点的识别和确证,到先导化合物的发现和优化,再到药物的成药性研究的完整性思维,有利于扩大学生知识面,了解综合多种学科知识,解决药物分子设计实际问题的思路和方法;②适应药学研究由化学模式向生物模式和医学模式的转变,强化与新药发现相关的生物知识的介绍和衔接;③突出介绍新药设计相关的化学/生物信息学理论和方法,以及计算机辅助药物设计新技术;④介绍最新药物发现研究成果,反映科学发展前沿;⑤发挥药物设计创新性强、学科交叉渗透密切的特点,在课程教学中强化学生科学研究思维训练和能力培养;⑥药物发现不再局限于先导化合物的发现和结构优化,还包括通过剂型设计改善药物的成药性,从药物分子结构改造和药物剂型设计两方面叙述新药实验室研究的完整过程,这是本教材的新尝试;⑦教材各章在介绍主要方法策略之后均配以药物设计的成功案例,以帮助学生理解,并与实际应用相衔接。

本教材内容分为导论和正文八章。导论向读者展示药物设计学的概貌,包括药物发现的历史、发展历程和展望,药物发现的阶段和流程,药物发现的作用和特征,以及药物设计的基本策略。第一章介绍药物发现中的基于筛选途径的方法;第二章叙述与药物设计相关的药物靶点的知识,增加了以化学生物学进行药物靶点识别和确证的介绍,并展示了传统的药物设计、基于结构药物设计和当今多靶点药物设计的应用实例;第三章详细介绍基于结构的药物设计,包括基于靶点结构的药物设计及基于配体结构的药物设计;第四章从药动学优化的角度讲述基于性质的药物设计;第五章对目前基于结构的药物设计的主流方法——虚拟筛选作重点叙述;第六章从分子结构改造的角度介绍基于增强药效学性质的先导化合物优化和基于ADME/T的先导化合物优化的原理、方法和应用;第七章从小分子化学药物的重要类型酶抑制剂和肽拟似物的药物分子设计来说明各种设计方法的原理和思路;第八章阐述了通过剂型设计增加药物成药性的内容,扩展

了药物设计学的涵盖面。

各章的结语是对该章内容的总结和提炼,章末所附参考文献和阅读材料则利于学生自学和深入研究性学习。教材末附有药物设计的相关软件、数据库和网络资源,对读者了解和学习使用药物设计资源有很大的帮助。

教材中出现的中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社,1997)和国家食品药品监督管理局(CFDA)采用的名称,英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利名称(INN)。

第3版教材编委会由各大院校具有丰富的科研和教学经验的教授组成,他们高水平的科研经历和多年从事药物设计学课程教学的经验和体会,为编写大纲的制定和教材的编写奠定了基础。编委及各自承担章节如下:复旦大学叶德泳教授(导论)、浙江大学俞永平教授(第一章)、中国药科大学尤启冬教授(第二章)、复旦大学付伟教授(第三章)、四川大学蒋学华教授(第四章)、华东理工大学唐贇教授(第五章)、华中科技大学姜凤超教授(第六章)、沈阳药科大学孙铁民教授(第七章)和四川大学王凌副教授(第八章)。特别感谢复旦大学仇缀百教授为本版教材的修订提出了指导性的意见。出版过程中得到了高等教育出版社医学分社的大力支持和帮助,特此鸣谢。希望广大师生在教材使用中提出宝贵的意见和建议。

叶德泳

2015年2月

第2版 前言

本教材第1版作为教育部面向21世纪课程教材于1999年由高等教育出版社出版。时隔9年的第2版为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,面向药学类及相关专业本科生,也可供其他从事药物研究的专业人员参考。

药物设计学的研究内容是药物发现的中心环节——先导物的衍生途径和优化方法以及所涉及的理论和方法。它是一门不断探索未知,不断更新知识,不断实践理论,不断改进方法的新兴学科。其特点,有利于学生创新思维和独立工作能力的培养,从而必将推进素质教育,提高教育质量。

为了更好地贯彻将新药(先导物)衍生的筛选和合理药物设计(基于靶点、性质和结构)两条途径作为编写主线,修订内容如下所示:

原教材第一章先导物分成三个独立章节,即筛选途径、基于靶点的药物设计和基于性质的药物设计。“筛选途径”重点介绍组合化学、组合库和高通量高内涵筛选;“基于靶点的药物设计”强调目前流行的靶点居先的药物设计策略,根据发病原因和防治机制,针对信号转导途径的关键环节和限制步骤,寻找药物治疗疾病的作用靶点,进行能成药靶点的识别和验证,即靶点成药性判断;研究药物和靶点的动态结合产生内在活性的调控过程,通过实例阐述设计方法。“基于性质的药物设计”则是在原教材中机体对药物的作用的基础上,将越来越重要的类药性和ADME/T概念以及有关的预测方法、药理学优化和给药系统设计方面的内容进行探索性的阐述。原第四章计算机辅助药物设计部分压缩一半已熟知的内容,章名改为基于结构的药物设计;另增加近年流行的化学信息学、生物信息学和虚拟筛选内容,独立成章。压缩原第二章药物设计原理和方法的内容,分为先导物优化以及酶抑制剂和肽拟似物两章,以巧妙运用的实例重点阐述,原第三章酶抑制剂和肽拟似物压缩后归入方法学一章。综上所述,删除、修订和增补内容已超过原教材的2/3。第2版教材的重点仍然是阐述化学小分子药物。中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社,1997),英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利名称(INN),常用英文专业词汇附于书后,作为索引使用,文内英文标注的词汇为重要专业术语,需掌握。增加了缩略语和具实用价值的药物设计中常用数据库和网址。

导论后所附的阅读材料是国外多次再版,与药物设计相关的重要专著或教材,对我们的编写有很大启示,可作为学生的主要参考书。其中J. Taylor和D. Triggle主编的新版“Comprehensive Medicinal Chemistry II”(2006—2007)已由张礼和院士改编成导读版“药物化学百科丛书”,值得作为本教材的进一步学习提高之用书。各章的结语是该章提要,明确需掌握的内容或介绍发展前景,而章末相关的参考文献和阅读材料则便于深入学习之用,达到培养学生自学能力和拓宽其

知识面的目的。

重组第 2 版教材编委会,由复旦大学仇缀百教授(导论)、浙江大学俞永平教授(第一章)、中国药科大学尤启冬教授(第二章)、四川大学蒋学华教授(第三章)、复旦大学叶德泳教授(第四章)、华东理工大学唐赆教授(第五章)、华中科技大学姜凤超教授(第六章)和沈阳药科大学孙铁民教授(第七章)组成,括号内为各自承担章节。药物设计学是一门新兴学科,在过去的 10 年中,新思想、新原理、新方法和新药物层出不穷。各位作者根据自己的体会和经验对各章节进行了补充或修改。为帮助学生理解和学习,本书尽量增加以图表等形象易懂的形式进行表述,起到图文并茂的作用。在此特向各位编委以及参与教材编写的其他老师表示衷心感谢,没有他们丰富的编写经验和无比珍贵的集体智慧,就没有此版教材的出版。还要感谢上海交通大学朱亮讲师为本教材撰写有关高内涵筛选的内容。在编写过程中复旦大学讲师李炜、谢琼及研究生孙健、晁博和张奇虹等为本教材稿件的汇总、整理和订正做了不少工作,在此表示感谢。

在出版过程中,得到高等教育出版社医学分社的大力支持和帮助,特别是栾刚社长、席雁策划编辑和张好责任编辑提出很多有益的建议,在此一并感谢。由于个人水平有限,难免有疏漏、错误和不当之处,诚恳希望广大师生和同行批评指正。

仇缀百

复旦大学药学院

二〇〇八年元旦

第 1 版 序

回顾即将过去的 20 世纪,是新药纷呈的时代。在 20 世纪初,许多疾病还缺良药治疗,因而人类的期望寿命很低。在 20 世纪 30 年代,带有不同取代基的磺胺类药物纷纷出现,适用于治疗细菌感染性疾病。例如当时肺炎难以治疗,导致流行性感冒并发的肺炎患者大量死亡,而磺胺是最早出现的控制肺炎的药物。40 年代以后,各种镇痛药、局部麻醉药、抗胆碱药、抗组胺药等纷纷登场,增进了人们对神经系统及有关药物的作用机制的了解。青霉素在第二次世界大战期间被研发出来后,其神奇的作用启发着制药业,于是一系列新抗生素从土壤中分离、发酵并大量生产。50 年代初利血平的发现翻开了降低血压药物发展的新的一页,此后降血脂药、抗心绞痛药、抗心律失常药、强心药等相继问世,完善了心血管病药物的系列。氯丙嗪开创了精神病化学治疗的先河,近年来更发展了兼治阳性和阴性症状并减轻运动性不良反应的非常规精神病药,并出现了形形色色的抗抑郁药和抗焦虑药。治疗癌症药物的功效虽与人们的期望还有很大距离,终究也出现了作用机制不同的新类型药物。过去是不治之症,现在癌症患者已有半数可以治愈。对即使突然出现在 20 世纪中的艾滋病,也很快开发了一些新药。后世人们总会评价 20 世纪是医药长足发展的年代,随之制药公司的产值也一再翻了又翻。

追溯前述新药开发过程,早期设计的盲目性成分较大,很大程度上依赖大量化合物的药理筛选,往往要试验上万个化合物,才能找到一个新药,犹如沙里淘金。在近几年,随着邻近学科,如分子生物学、细胞生物学、理论化学、计算机图形学等的发展,药物设计应用了有关学科的知识与技术,寻找新药逐渐向理性发展,盲目性逐渐减少,设计方法推陈出新,药学知识迅猛发展扩充,相关论文、综述纷纷发表。处在世纪之交的今天,人们在惊叹百年来进步之余,开始预期 21 世纪新药发展的面貌。

我国医药工业在 20 世纪中也发生了巨大变化。新中国成立以前,医药供应大多仰赖进口。中华人民共和国成立以后,党和政府号召自力更生,奋发图强,医药工作者下定决心,只要外国有的药物,我们也要有国产品供应;国外已开发的药品,我们探索适合国情的工艺路线,迅速投入生产。经过多年努力,终于能将 95% 以上的国外重要产品在国内生产,不需进口而满足了人民医疗保健的需要。到了 80 年代,我国经济实力已经迅速提高,改革开放不断扩大,与西方国家进行了知识产权谈判,终于决定从 1993 年开始实施药品专利法,这意味着此后国外开发的新药来我国登记后,我国将保护其专利权,国内制药企业不再允许仿制。这样,我国的医药生产,将从仿制转轨到创制,必须创制我国独特的新药。新药开发将不仅仅是探索生产工艺,还必须从无到有,探索新药怎样发现,摸索寻找有生物活性的物质。随之对医药专业学生的教育,也必须重视培养其探索设计新药的能力。

国内有关药物设计的书籍还很缺少。面向 21 世纪药学教育的要求,仇缀百教授等特编写了《药物设计学》一书,阐述最新药物设计的基础和理论,以及新药开发范例,将合理药物设计和组合化学技术相结合,辅以受体理论、前药原理、代谢拮抗原理、酶抑制剂、软药设计等理论,将有别于高校过去使用的教材。我无比热情地迎接 21 世纪的来临,因为我国药学教育将上一个新台阶,培养学生不仅掌握基础知识,还能独立思考,毕业的中华儿女将为创制我国的新药作出出色的贡献!

嵇汝运

1999 年 5 月

第 1 版 编者的话

为适应我国的药物研究开发战略由仿制向创新转轨的形势,培养 21 世纪医药科学技术发展和医药卫生事业需要的高质量药学专门人才,我们响应国家教委 1995 年发出的“高等医药教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”通知,立项参与探索药物设计学课程设置的必要性、迫切性和可行性。通过调查研究,明确它在未来药学生知识结构中的意义和作用,制订教学大纲,编写适合我国国情的 21 世纪教材——药物设计学。

随着医学和药学领域的各分支学科不断发展变化和交叉渗透,结合运用现代仪器和技术(如 X 射线晶体学、3D NMR 和计算机图形学等)的飞速发展,药物设计课程的主要内容已从过去在药物发现实践中形成的一些药物设计的原理和方法(如前药原理、代谢拮抗原理、受体理论、酶抑制剂和生物电子等排原理等),拓宽到以组合化学为基础的群集筛选,在生命科学指导下的病因和药物靶点研究以及计算机辅助的合理药物设计,已逐渐形成一门具有基础知识、基本理论和实验手段的边缘学科。本学科涉及新药研究开发的程序和要求,其目标是不断发现、设计和完善防治疾病的药物品种,发展方向是探索合理药物设计和组合化学技术联姻所形成的整体性策略。在现有疾病未能根治,新的疾病不断产生的情况下,适应医药市场飞速增长的需求,造福人类成为本学科形成的原动力。而信息处理和转换的根本变革,又大大提高了新药研究开发的决策能力和管理水平,使新药上市更经济快速,从而加速了这一进程。

药物设计学是药物化学的分支学科,它是学生在今后医药领域中从事新药研究开发工作的基础。作为药学院校学生的一门专业课程,也适合研究生和医学生的选修以及从事药物研究开发的科技人员参考。要学好这门课程学生需要掌握扎实的数学、化学、生命科学和计算机等基础知识。通过教学使学生了解新药研究和开发程序,熟悉新药(先导化合物)发现途径,掌握药物设计的基本原理和方法,具有运用计算机进行合理药物设计的理论和发明创造能力,以适应 21 世纪我国新药研究开发的人才需求。

对知识更新较快的药物设计学而言,任务是不断地探索未知,所以教材编写应适合“启发式”教学的要求。为此,我们着重介绍新药发现和新原理、新技术形成的过程,尽管有些内容尚有争论,但可让学生通过对过程的理解、知识的消化和自己的判断,逐渐培养独立思考和创造能力;计算机和其他新技术的运用是学科发展的动力,我们强调结合群集筛选的组合化学和计算机辅助药物设计等国内刚起步的前沿领域,目的也是开阔学生眼界,启迪他们的思维,加深对本门课程的认识,有条件的学校还可结合多媒体示教和上机实习提高学生的动手能力;对比较成熟的药物设计原理和方法,则以具体的实例,阐述运用其巧妙之处,有利于学生打下扎实的根基。药物设计是在药物发现的实践中形成的,而其有关的理论、方法和技术又能指导进一步的实践。因

此,实践论的哲学思想,应自始至终贯彻在编写过程中;为了使有些内容适合于学生讨论,我们也做了精心的安排,但对这两方面的努力尚需进一步探讨。

本教材的重点是阐述化学小分子药物。中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社,1997),英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利药名(INN)。常用英文专业词汇和药名附于书后,作为索引使用。文内黑体印刷的为重要专业术语,需掌握。国外 M. E. Wolff 于 1995 年主编的 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 5th ed. Volume 1: Principles and Practice* 一书对我们编写工作有很大启示,可作为学生的主要参考书。为了培养学生自学能力和拓宽知识面,各章后均有相关的参考文献和阅读材料,供读者进一步学习提高之用。

本教材由上海医科大学仇缀百教授编写导论和第一章,中国药科大学曹观坤教授编写第二章,第二军医大学万维勤教授编写第三章,上海医科大学叶德泳教授编写第四章。经过多年努力,在教育部和药品监督管理局的组织领导下,由全国高等药学教育教材建设委员会审核,聘请中国科学院上海药物研究所陈凯先研究员、嵇汝运院士和蒋华良研究员审稿,并由中科院院士嵇汝运教授为本教材撰写序言。在出版过程中,得到高等教育出版社的大力支持和帮助,终于使本教材问世。在此一并致谢。限于编者水平,难免有疏漏、错误和不当之处,诚恳希望广大师生和同行批评指正。

编者

1999 年 5 月

目 录

导论	1	一、药物靶点的识别和确证	41
第一节 药物发现	1	二、筛选模型和方法学	41
一、药物发现历史	1	三、高通量筛选	43
二、药物发现的含义和特征	2	四、高内涵筛选	46
三、我国药物发现的现状和发展前景	3	结语	48
四、药物发现的阶段	3	第二章 基于靶点的药物设计	49
五、新药 R&D 的社会属性	8	第一节 药物发现的方法学	49
第二节 药物设计	12	一、基于功能的途径	49
一、靶点和配体	12	二、基于症状的途径	50
二、药物作用的体内过程	13	三、基于机制的途径	51
三、先导化合物	13	四、三种药物发现途径的特点比较	52
四、合理药物设计	14	第二节 药物靶点的发现	53
五、筛选途径	17	一、药物靶点的内涵	53
六、虚拟筛选	19	二、确定药物靶点在新药研究中的意义	54
七、先导化合物的优化	19	三、药物靶点研究的现状	54
结语	20	四、药物靶点的发现途径	55
第一章 基于筛选途径的药物发现	21	五、药物靶点发现的识别和确证过程	56
第一节 化合物的来源	21	六、药物靶点研究的主要技术平台	59
一、天然产物的提取物	21	第三节 基于靶点的药物设计方法	60
二、通过组合化学合成的化合物	24	一、基因性靶点及药物设计方法	60
三、各研究机构库存化合物	24	二、机制性靶点及药物设计方法	62
第二节 组合化学和组合化合物库	24	第四节 实例	63
一、概述	24	一、抗消化道溃疡药物的研究	63
二、固相组合合成	25	二、抗肿瘤药物的研究	68
三、液相组合化学	33	三、治疗阿尔茨海默病药物的研究	73
四、动态组合化学	39		
五、虚拟组合化合物库	40		
第三节 筛选模型和方法学	41		

结语	79	一、通过结构修饰改善化合物药动学性质	147
第三章 基于结构的药物设计	80	二、通过制剂方法改善药物药动学性质	152
第一节 概述	80	结语	157
一、基于结构的药物设计	80	第五章 药物发现的虚拟筛选方法	159
二、计算机辅助药物设计	81	第一节 概述	159
第二节 基于结构的药物设计基本理论和 方法	83	第二节 化学信息处理	160
一、药物-受体相互作用理论	83	一、化学结构的计算机表达	160
二、分子三维结构的理论计算方法	87	二、化合物数据库的构建和管理	167
三、分子三维结构的实验测定方法	95	三、分子相似性和多样性分析	169
四、分子模型技术	97	四、互联网上的化学信息资源	171
五、计算机硬件和软件	99	第三节 生物信息处理	172
第三节 基于靶点结构的药物设计—— 直接法	101	一、序列分析	173
一、分子对接与打分函数	102	二、蛋白质结构预测	177
二、基于受体的药效团模型方法	105	三、互联网上的生物信息资源	180
三、基于片段的药物设计	106	第四节 虚拟筛选	181
第四节 基于配体结构的药物设计—— 间接法	112	一、基于靶点结构的虚拟筛选	182
一、基于配体药效团模型的药物 设计	113	二、基于配体药效团的虚拟筛选	185
二、基于药效团的三维结构搜寻	117	三、虚拟筛选后评估	186
三、基于定量构效关系的药物 设计	117	第五节 应用实例	188
结语	123	一、利用基于结构虚拟筛选方法发 现选择性雌激素受体 β 配体	188
第四章 基于性质的药物设计	124	二、利用基于药效团虚拟筛选方法发 现大麻素 CB1 受体拮抗剂	190
第一节 概述	124	结语	192
第二节 药物理化性质与其体内 过程间的关系	125	第六章 先导化合物的优化	193
一、药物在体内的 ADME 过程	125	第一节 先导化合物优化的目标	193
二、药动学	134	一、先导化合物优化的准备	193
第三节 类药性及其测量方法	137	二、先导化合物优化的基本原则	193
一、类药性	137	第二节 基于增强药效学性质的先导化 合物优化	195
二、类药性的测量方法	138	一、局部修饰	195
第四节 类药性预测方法	142	二、生物电子等排原理	198
一、基于知识的经验法	142	三、拼合原理	210
二、算法	144	四、结构简化	216
第五节 药动学优化	147	五、对映体优化	217
		六、骨架结构变换	219

第三节 基于改善 ADME/T 特性的先导 化合物优化.....	225	三、药物传递系统.....	289
一、副作用选择优化法.....	225	四、药用辅料及其在制剂中的 作用.....	290
二、前药原理.....	226	第二节 药物剂型选择与制剂设计.....	291
三、软药.....	239	一、制剂设计的基本原则.....	291
结语.....	243	二、剂型选择与制剂设计的一般 方法.....	292
第七章 酶抑制剂和肽拟似物.....	245	第三节 药物制剂研究的基本内容.....	299
第一节 酶抑制剂.....	245	一、药物制剂的处方前研究.....	300
一、概述.....	245	二、制剂的处方筛选.....	300
二、酶抑制剂的特征.....	246	三、制剂的工艺优化.....	300
三、酶抑制剂的类型.....	246	四、制剂质量研究.....	301
四、设计原理和方法.....	250	五、制剂稳定性研究.....	301
第二节 肽拟似物.....	260	六、制剂包装材料考察.....	301
一、概述.....	260	结语.....	302
二、设计方法和原理.....	261	索引.....	303
第三节 设计实例.....	272	彩图.....	1
一、肾素和血管紧张素转化酶 抑制剂.....	272	彩图 2-19.....	1
二、凝血酶抑制剂.....	279	彩图 3-16.....	1
三、HIV 蛋白酶抑制剂.....	283	彩图 3-17.....	2
结语.....	285	彩图 3-18.....	2
第八章 药物剂型与制剂的设计.....	286	彩图 3-19.....	2
第一节 药物剂型与制剂.....	286	彩图 3-20.....	3
一、药物剂型与制剂及其重要性.....	286	彩图 3-44.....	3
二、药物常用剂型.....	288		



导 论

第一节 药物发现

一、药物发现历史

古代药物发现是从“神农尝百草，一日而遇七十毒”开始的。《神农本草经》和《本草纲目》是经长期经验总结出的我国古代药理学代表著作，至今仍不失其光彩。19世纪末到20世纪上半叶，随着有机化学和医学的发展，从药用植物中分离的单一成分、微生物发酵产物，或对这些成分的化学结构进行改造并人工合成的化合物，都可运用动物模型进行定向药理筛选，或随机筛选，发现活性化合物，继而对此活性化合物进行结构优化，成为具有良好生物活性、毒副作用较小的药物。在1932年，欧兰梅耶(Erlenmeyer)提出以生物电子等排原理和环状结构等价概念进行药物分子设计，首次出现了具有理论性的药物分子结构的修饰工作，使得药物发现由完全依赖于随机向主动设计转化。

20世纪50年代，发现了一批化学合成和半合成药物，如磺胺类药物、青霉素、链霉素、抗疟药物和抗组胺药物等。其后的几十年是药物发现的第一次高潮。在此基础上，人们不断总结寻找新药的途径和方法，药物作用的受体理论、生化机制、药物的体内转运等药物设计理论不断出现。在20世纪60年代汉希(Hansch)和藤田稔夫(Fujita)提出了定量构效关系的汉希分析方法，药物设计开始由定性进入定量研究阶段。这些药物发现的概念、方法、技术、经验和理论在药物发现的实践中逐渐形成，并指导进一步的实践，充分体现了实践论的哲学思想。

到20世纪90年代，生物学黄金时代开创的结构生物学和分子生物学大大充实了药物发现所依靠的生命科学基础，对生物靶点的理解更趋深入，药物作用靶点的性质、作用机制、药物与靶点复合物的精细结构得到阐明。在新的疾病不断发生，现有疾病也未能彻底根治的情况下，世界药物市场的需求不断增大，成为药物发现飞速发展的巨大原动力。上述诸方面协同掀起了药物发现的第二次高潮。在这个药物发现的新时期，药物设计(drug design)综合运用药物化学、药理学、结构生物学、化学生物学、化学信息学、生物信息学、应用化学、理论化学、统计学等基础理论和当代科学技术，以计算机图形技术、数据库技术、人工智能技术、分子模型技术等为辅助手段，发现和研究药物靶点，模拟药物与靶点相互作用模型，不断开发和改进药物分子设计的技术和方法，并将研究扩展到药物分子的成药性研究等后续开发过程，在药物发现过程中逐步形成了

一门具有系统性和完备性的交叉性应用学科——药物设计学 (drug designology)。

二、药物发现的含义和特征

药物发现 (drug discovery) 从狭义上仅包括基础研究和可行性分析涉及的先导化合物 (可简称为先导物) (lead compound, lead) 发现过程。通过对众多化合物进行生物测定, 从对特定的靶点或作用环节具有初步活性的化合物 (命中物, hit) 中挑选出符合要求的先导化合物, 用于进一步的结构改造和修饰, 最后发展成为受专利保护的新药。

从广义上看, 药物发现是新药研究和开发 (drug research and development, drug R&D) 的过程, 包括分子设计和成药性研究。

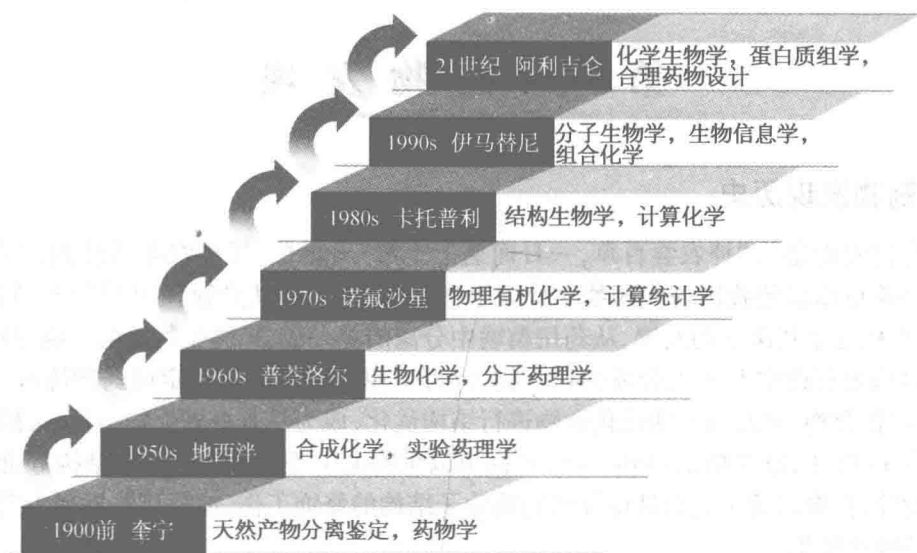


图 0-1 科学技术的发展和在药物发现中的协同应用

在新药研究和开发中, 药物化学起到了关键作用。从新药发现的历史来看, 成功的药物发现离不开相关学科的支撑 (图 0-1)。21 世纪是生命科学世纪。人类基因组计划的完成以及后续功能基因组、结构基因组和蛋白质组计划的实施, 为药物研究提供了新的思路和策略。在当今药物发现第二次高潮来临之际, 药物研究呈现出学科交叉性强、创新性突显等特征。药物发现依赖于生命科学的进展, 应用生命科学前沿技术, 在新的药物作用靶点的识别和确证、药物的作用机制研究、代谢途径研究和潜在毒性评价等诸方面取得了成功。同时药物发现还依赖于计算机科学和信息科学的参与, 由此交叉产生的计算机分子模型技术 (molecular modeling) 和化学信息学及生物信息学使得浩繁复杂的化学和生物数据的处理变为可能, 也可使药物化学家能在计算机显示屏上进行直观的可视化的药物分子设计, 改变了药物设计学科的面貌。

2003 年重症急性呼吸综合征 (SARS) 在我国暴发并扩散至东南亚乃至全球, 成为严重的公共卫生事件。在 SARS 流行期间, 科学家很快确定了 SARS 致病原为冠状病毒, 并测定了其基因组, 通过采用药物设计新方法和各种生物技术, 开展了相关的病原学、诊断试剂、疫苗和药物研究, 在短短数月中即发现了众多有体外和体内抗 SARS 病毒活性的化合物, 展现了药物设